

MASTER 2 BMC
PARCOURS GENOPATH
ANNÉE 2024-2025

**Titre : Développement d'outils biomimétiques pour
l'ingénierie tissulaire du cartilage**

Nom, adresse de l'unité d'accueil / Nom du responsable de l'unité : Laboratoire de Biologie Tissulaire et d'Ingénierie thérapeutique (LBTI), UMR5305, 7 Passage du Vercors, 69007, Lyon, France / Dominique SIGAUDO-ROUSSEL

Nom, adresse de l'équipe d'accueil / Nom du responsable d'équipe : Equipe Recherche OstéoArticulaire et Dentaire, 7 Passage du Vercors, 69007, Lyon, France / Frédéric Mallein-Gerin

Nom, tel, adresse e-mail de l'encadrant de stage : Jean-Daniel Malcor, +33472722619
jean-daniel.malcor@ibcp.fr

Sujet de stage :

Objectif

Ce projet a pour but de développer des biomatériaux capables d'accueillir des cellules souches mésenchymateuses (CSMs) et d'induire leur différenciation en chondrocytes pour l'ingénierie du cartilage. Notre objectif est de produire un tissu artificiel *in vitro* reproduisant les propriétés biologiques et mécaniques du cartilage natif pour de futures applications en médecine régénératrice. Notre approche consiste à cibler des récepteurs exprimés à la surface des CSMs induisant la chondrogenèse, à l'aide de peptides biomimétiques. En particulier, nous nous intéressons à l'intégrine $\alpha 10\beta 1$, un récepteur au collagène qui joue un rôle clé dans la production de matrice extra-cellulaire et l'homéostasie du cartilage.

Projet

Les biomatériaux seront synthétisés sous forme d'hydrogels (de PEG ou d'alginate) fonctionnalisés avec des ligands pour les récepteurs au collagène, en particulier pour $\alpha 10\beta 1$, qui ont récemment été découverts dans notre laboratoire. Ces ligands sont des peptides triple-hélices, une famille de peptides qui adoptent la structure triple hélice caractéristique du collagène. Les CSMs encapsulées dans les hydrogels seront différenciées en chondrocytes en présence de facteurs de croissance et de stimulation mécaniques. Les interactions MSC/biomatériaux seront fournies par la reconnaissance des peptides aux récepteurs au collagène, mimant ainsi les interactions naturelles entre les cellules et la matrice extracellulaire. La différenciation des CSMs sera suivie par en évaluant l'expression de facteurs

de transcriptions et de gènes marqueurs des chondrocytes (*SOX9*, *ACAN*, *COL2* et *COL9*) ou d'autres lignées (par exemple *Osx*, *Runx2*, *COL1*, *COL10* pour les ostéocytes ou les chondrocytes hypertrophiques). Nous explorerons également l'activation de l'intégrine $\alpha10\beta1$ et des voies de signalisation associées (phosphorylation de MAP kinases, polymérisation de l'actine, formation de points d'adhésion focales). Enfin, nous étudierons la capacité des CSMs différenciées à produire une matrice extra-cellulaire correspondante à celle du cartilage, en analysant sa composition et ses propriétés biomécaniques en présence de contraintes similaires à celles présentes dans les articulations de la hanche ou du genou.

Modèle et techniques utilisées :

- Production de biomatériaux, formulation d'hydrogels
- Culture cellulaire 3D, culture de cellules souches
- Immunofluorescence, microscopie confocale
- RT-PCR
- Western blot

Publications d'intérêt :

- **J.-D. Malcor**, F. Mallein-Gerin, *Biomaterial functionalization with triple-helical peptides for tissue engineering*, Acta Biomaterialia 148 (2022) 1-21.
- **J.-D. Malcor**, D. Bax, S.W. Hamaia, N. Davidenko, S. Best, R. Cameron, R. Farndale, D. Bihan, *The synthesis and coupling of photoreactive collagen-based peptides to restore integrin reactivity to an inert substrate, chemically-crosslinked collagen*, Biomaterials 85 (2016) 65-77.
- **J.-D. Malcor**, E. Hunter, N. Davidenko, B. Bax, S. Best, R. Cameron, S. Sinha, R. Farndale, *Collagen scaffolds functionalized with triple-helical peptides support 3D HUVEC culture*, Regenerative Biomaterials 5 (2020) 7 471-481.