

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Technologies Biomédicales, Vectorisation, Nanomédecine,
Thérapie Cellulaire et Génique, Médecine Régénératrice et Biomatériaux

Par

Garance SAINT-PÉ

Conception d'hydrogels à base de polysaccharides avec propriétés de dissolution à la demande pour l'étude des interactions entre cellules et matériaux

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 10 décembre 2025

Unité de recherche : Laboratoire RMeS – INSERM U1229 – Nantes Université

Rapporteurs avant soutenance :

Emeline PERRIER-GROULT	Chargé de Recherche	Institut de Médecine Régénératrice et biothérapies UMR 1183 – INSERM Montpellier
Jérôme SOHIER	Directeur de Recherche	Laboratoire de Biologie Tissulaire et Ingénierie thérapeutique UMR 5305 – CNRS Lyon

Composition du Jury :

Président :

Examineurs : Cécile Legallais	Directeur de Recherche	Université de technologie de Compiègne CNRS Compiègne
Pierre Weiss	PU-PH	Laboratoire RMeS – UMR 1229 Nantes Université
Dir. de thèse : Vianney Delplace	Chargé de Recherche	Laboratoire RMeS – UMR 1229 Nantes Université
Co-dir. thèse : Claire Vinatier	Maître de Conférences	Laboratoire RMeS – UMR 1229 Nantes Université
Invité(s) : Camille Keïta	Chercheuse Scientifique	HTL Biotechnology – Javené

Titre : Conception d'hydrogels à base de polysaccharides avec propriétés de dissolution à la demande pour l'étude des interactions entre cellules et matériaux

Mots clés : hydrogel, liaisons compétitives, interactions cellules-matériaux, chondrogénèse

Résumé : L'étude des interactions entre les cellules et les matériaux est essentielle pour mieux comprendre l'influence des propriétés de la matrice sur les fonctions cellulaires, afin d'améliorer les stratégies d'ingénierie tissulaire et permettre le développement de nouvelles thérapies. Parmi ces propriétés, l'effet de la composition en polymère sur le comportement cellulaire reste cependant encore peu compris. Dans ce contexte, nous avons développé des hydrogels dynamiques à base de différents polysaccharides, présentant des propriétés mécaniques initiales similaires, afin d'évaluer l'impact de cette propriété sur le phénotype chondrocytaire. Pour permettre l'extraction de cellules intactes à partir des hydrogels et faciliter leur caractérisation biologique, une stratégie de dissolution reposant sur le principe de liaisons compétitives a été développée,

permettant la dissolution complète des hydrogels en quelques minutes et l'extraction de cellules encapsulées sans compromettre leur intégrité. Grâce à cette méthode, nous avons montré que les hydrogels dynamiques à base d'acide hyaluronique favorisaient le maintien et la stimulation du phénotype de chondrocytes nasaux humains, et que ce phénotype pouvait être perdu ou regagné lors de transitions entre cultures 2D et 3D. Nous avons aussi montré que la composition en polysaccharide ne semble pas jouer un rôle majeur dans la redifférenciation des chondrocytes après encapsulation, mais que la culture 3D suffit à restaurer leur phénotype. Cette plateforme constitue ainsi un outil prometteur pour étudier l'influence de diverses propriétés de la matrice sur les fonctions cellulaires.

Title : Design of polysaccharide-based hydrogels with on-demand dissolution properties for studying cell-material interactions

Keywords : hydrogel, competitive binding, cell-material interactions, chondrogenesis

Abstract : Studying cell-material interactions is essential to better understand how matrix properties influence cellular functions, for developing tissue engineering strategies and finding new therapeutic targets. Among these properties, the effects of matrix polymer composition on cell behavior remains poorly understood.

In this context, we developed dynamic hydrogels based on different polysaccharides with similar initial mechanical properties to explore the role of this matrix property on the chondrocyte phenotype. To enable the extraction of intact cells from the hydrogels and facilitate their biological characterization, a dissolution strategy based on competitive binding was developed, allowing complete hydrogel dissolution within minutes and the

extraction of encapsulated cells without compromising their integrity. Using this method, we showed that dynamic hydrogels based on hyaluronic acid promoted the maintenance and enhancement of human nasal chondrocyte phenotype, and that this phenotype could be lost or recovered during transitions between 2D and 3D cultures. We also demonstrated that the polysaccharide composition does not appear to play a major role in the redifferentiation capacity of chondrocytes after encapsulation, showing that 3D culture alone is sufficient to restore their phenotype.

This platform therefore constitutes a promising tool to investigate the influence of various matrix properties on cellular functions.