

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie Santé

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

Par

Nathan LAGNEAU

**Conception d'hydrogels à la composition et aux propriétés
mécaniques ajustables pour l'étude des interactions cellules-
matériaux et l'amélioration de la thérapie cellulaire de l'arthrose**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 05 décembre 2022

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

Rapporteurs avant soutenance :

Astrid Pinzano	Directeur de Recherche	Laboratoire IMOPA – CNRS U7365 – Université de Lorraine
Loïc Jierry	Professeur des Universités	Institut Charles Sadron – CNRS UPR22 – Université de Strasbourg

Composition du Jury :

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8) (à préciser après la soutenance)	
Examineurs :	Elisa Migliorini	Chargé de Recherche	Laboratoire Biosanté – Inserm U1292 – Université de Grenoble
	Alice Courties	Maitre de conférences des Universités Praticien Hospitalier	CRSA – Inserm U938 – Sorbonne Université
Dir. de thèse :	Yves Maugars	Professeur des Universités Praticien Hospitalier	Laboratoire RMeS – Inserm U1229 – Nantes Université
Co-encadrant :	Vianney Delplace	Chargé de Recherche	Laboratoire RMeS -Inserm U1229 – Nantes Université
Invité	Jérôme Guicheux	Directeur de Recherche	Laboratoire RMeS -Inserm U1229 – Nantes Université

Titre : Conception d'hydrogels à la composition et aux propriétés mécaniques ajustables pour l'étude des interactions cellules-matériaux et l'amélioration de la thérapie cellulaire de l'arthrose

Mots clés : arthrose, thérapie cellulaire, hydrogels, chimie click, chimie bioorthogonale, interactions cellules-matériaux, viscoélasticité, acide hyaluronique.

Résumé : En raison de leur capacité à sécréter divers agents thérapeutiques, les cellules stromales mésenchymateuses (CSMs), constituent un outil thérapeutique prometteur pour le traitement de l'arthrose. Afin d'améliorer leur délivrance, les CSMs sont souvent combinées avec des biomatériaux injectables tels que les hydrogels. Cependant, l'influence des propriétés mécaniques (e.g., rigidité, viscoélasticité) et biochimiques (e.g., peptides, nature des polymères) de ces hydrogels sur les propriétés de sécrétion des CSMs reste mal connue.

Dans ce contexte, nous avons développé des hydrogels aux propriétés mécaniques et biochimiques ajustables afin d'étudier indépendamment l'influence de ces paramètres sur le sécrétome des CSMs. Pour cela, deux stratégies de réticulations distinctes ont été développées, permettant séparément l'étude de

l'influence de la rigidité et de la viscoélasticité. Ces stratégies ont été appliquées à différents polysaccharides (i.e., acide hyaluronique, alginate) pour permettre l'évaluation de l'influence de la nature du polymère sur les propriétés de sécrétion des CSMs. Enfin ces hydrogels ont été fonctionnalisés par des peptides biomimétiques (e.g., RGD, HAVDI) pour étudier leur influence sur la sécrétion des CSMs. L'ensemble de nos résultats a révélé un effet important de la viscoélasticité et la présence d'acide hyaluronique sur la sécrétion par les CSMs de facteurs potentiellement anti-arthrosiques.

Ces travaux ouvrent la voie à la conception rationnelle d'hydrogels injectables pour l'amélioration de l'efficacité thérapeutique de thérapies à base de CSMs pour le traitement de l'arthrose.

Title: Design of hydrogels with tunable composition and mechanical properties to study cell-material interactions and to improve osteoarthritis cell therapy

Keywords: osteoarthritis, cell therapy, hydrogels, click chemistry, bioorthogonal chemistry, cell-material interactions, viscoelasticity, hyaluronic acid

Abstract: Owing to their capacity to secrete therapeutic factors, mesenchymal stem cells (MSCs) are becoming key elements of promising strategies to treat osteoarthritis (OA). To improve their therapeutic potential, MSCs are often combined with injectable biomaterials such as hydrogels. Yet, much remains to be done to decipher the role of hydrogel mechanical (e.g., stiffness, viscoelasticity) and biochemical (e.g., peptides, composition) properties on MSC secretory properties; and such investigations require biomaterials with independently tunable mechanical and biochemical properties.

In this context, using two distinct crosslinking strategies, we developed a series of hydrogels to study the influence of stiffness and

viscoelasticity on MSC secretion. These crosslinking strategies were applied to various polysaccharides (i.e., hyaluronic acid, alginate) allowing us to evaluate the influence of polymer composition. Finally, we investigated the influence of biomimetic peptides (i.e., RGD, HAVDI) on MSC secretory ability. Our results revealed an important role of both viscoelasticity and the presence hyaluronic acid on the secretion of potent anti-OA factors by MSCs.

Overall, this study put into perspective the effect of hydrogel mechanical and biochemical properties on MSC secretion, paving the way toward better material design to improve OA cell therapy.