

**INFLAMMATION ET REGENERATION DU COMPLEXE DENTINO-PULPAIRE : DE L'ETUDE DES  
MECANISMES IMMUNO-MODULATEURS AUX STRATEGIES MODULAIRES DE LIBERATION DE  
PRINCIPES ACTIFS**

## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES (Alexis Gaudin)

### RESUME DES TRAVAUX DE RECHERCHE

#### Résumé des travaux de thèse (INSERM UMR1064, Nantes) :

Notre projet était d'une part de caractériser et de quantifier précisément les cellules immunocompétentes, de détecter des sous-types spécifiques de populations cellulaires impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire parmi les leucocytes (CD45+) de la pulpe dentaire humaine saine ; et d'autre part d'analyser les médiateurs biologiques et les cellules immunocompétentes dans des pulpites créées expérimentalement sur des incisives de rat avec du lipopolysaccharide LPS, en comparaison avec une solution saline (PBS).

#### Résumé des travaux post-doctoraux 1 (University of the Pacific, San Francisco) :

Nous avons pu démontrer et confirmer, par différentes techniques, que les cellules souches de la papille apicale (SCAP) dentaire possédaient de manière constitutive le récepteur pour les Lipoxinbe A4 (LXA4). De plus, ce récepteur était surexprimé lors de stimuli inflammatoires (différentes doses de Lipopolysaccharides (LPS), ou TNF- $\alpha$ ). Nous avons également étudié l'action de LXA4 sur les SCAP stimulées par du LPS. Les SCAPS ont montré une diminution de sécrétion de différentes cytokines pro-inflammatoires, facteurs de croissance et chémokines sous l'influence de LXA4 et ceci de manière dose-dépendante. Lorsque ces SCAP ont été mises en co-culture avec des cellules périphériques mononucléaires du sang (PBMC), les LXA4 ont augmenté la capacité régulatrice des SCAP (diminution de la prolifération des PBMC)

#### Résumé des travaux post-doctoraux 2 (University of the Pacific, San Francisco) :

Les nouveaux ciments endodontiques à base de silicate de calcium sont d'apparition récentes et peuvent être considérés comme des dérivés du Mineral Triaggregate (MTA). Le MTA a démontré depuis plus de 30 ans des succès cliniques et histologiques. Cependant, le changement de formulation afin de pouvoir créer un ciment endodontique est susceptible d'entraîner des variations des propriétés biologiques. Pendant mon année de mobilité, j'ai pu comparer les effets de 3 ciments à base de silicate de calcium sur des cellules souches parodontales (PDLSC) soit en culture classique en 2D, soit dans un modèle de culture 3D, soit dans un modèle *ex-vivo*. Nous avons pu démontrer des différences en termes de viabilité, migration et prolifération cellulaire. Nous avons également mis en évidence des variations en termes de sécrétion de cytokines et chemokines pro-inflammatoires.

## Résumé du projet de recherche :

### Axe 1 : Design et évaluation d'un nouveau microgel biphasique à libération de LXA4 dans le cadre de l'ingénierie tissulaire

L'objectif spécifique de ce projet est d'évaluer les avantages potentiels d'un nouveau système de distribution de microgel biphasique comme lipoxine A4 (LXA4) pour l'ingénierie tissulaire. Ces microgels biphasiques fonctionnalisés visent à la fois à moduler l'inflammation et également à favoriser la réparation ou la régénération des tissus

- Partie 1 : Préparer et analyser les microgels biphasiques (BPMG) de Si-HPMC comme système de libération de LXA4 in vitro
- Partie 2 : Étudier l'effet des LXA4-BPMG sur le phénotype des macrophages et dans des conditions inflammatoires in vitro
- Partie 3 : Évaluer l'effet des LXA4-BPMGs dans des modèles précliniques d'inflammation

### Axe 2 : Vésicules extracellulaires dérivées de cellules souches mésenchymateuses dentaires (pDMSC-EVs).

L'objectif spécifique du projet "EVENDO" est de réaliser une caractérisation détaillée des vésicules extracellulaires dérivées de cellules souches mésenchymateuses dentaires stimulées (pDMSC-EVs) afin d'étudier leur implication en tant que modulateurs des effets anti-inflammatoires des DMSC en induisant une polarisation des macrophages et d'explorer si ces pDMSC-EVs peuvent devenir un outil pertinent pour promouvoir la régénération de la pulpe dentaire.

- Partie 1 : Isolation et caractérisation des vésicules extracellulaires dérivées des cellules souches mésenchymateuses dentaires dans différentes conditions de culture cellulaire (déprivation en sérum, hypoxie ou inflammation simulée).
- Partie 2 : Mesure des effets *in vitro* des vésicules extracellulaires dérivées de cellules souches mésenchymateuses dentaires stimulées (pDMSC-EVs) sur la polarisation des macrophages
- Partie 3 : Optimisation des propriétés bioactives des vésicules extracellulaires dérivées de cellules souches mésenchymateuses dentaires (DMSCs) pour la régénération de la pulpe de la dentine

### Axe 3 : Évaluation de l'activité biologiques des ciments à base de silicates de calcium.

Ce projet propose de comparer les effets de différents ciments de silicate de calcium sur la reprogrammation des macrophages d'une phase M1 à une phase M2.

L'ensemble de mes travaux de recherche (fondamental, clinique et pédagogique) m'a permis de générer **22 articles internationaux originaux et de revues, dont 8 en premier auteur, 10 en dernier auteur. J'ai également pu contribuer à l'encadrement d'1 doctorat d'université soutenu, 1 en cours et 3 masters 2.**