



SUJET DU PROJET DOCTORALE	Caractérisation mécano-biologique multi-échelle dans l'espace et dans le temps de substituts de cartilage articulaire (MecaBioCart)
ETABLISSEMENT	Université de Montpellier, France
UNITE DE RECHERCHE	Institute for Regenerative Medicine and Biotherapy (IRMB), INSERM/UM, CHU Hôpital Saint Eloi, Montpellier, France
ECOLE DOCTORALE	ED 168 - Sciences Chimiques et Biologiques pour la Santé (CBS2)
DIRECTEUR DE THESE	Emeline Perrier-Groult
CO- ENCADRANTS DE THESE	Patrick Cañadas, Cristina Cavinato

➤ **Résumé du projet :**

Ce projet porte sur la caractérisation mécano-biologique multi échelle d'explants de cartilage articulaire et de construits cartilagineux bio-imprimés en 3D, et sur le développement de méthodes expérimentales de caractérisation biomécanique par techniques d'imagerie et microscopie. La caractérisation évaluera la matrice extracellulaire et surtout l'activité des cellules souches mésenchymateuses et des chondrocytes dans l'évolution mécano-biologique temporelle et spatiale des tissus étudiés, et aura pour but la modélisation numérique multi-échelle de leur comportement. Le défi est de combler les lacunes dans l'évaluation de stratégies de réparation du tissu et de créer une base de données exhaustive pour des modèles numériques, en s'appuyant sur une collaboration scientifique fortement interdisciplinaire.

➤ **Localisation :**

Le site principal de recherche sera l'Institut de Médecine Régénératrice et Biothérapies (IRMB, INSERM/UM, CHU Montpellier) et le Laboratoire de Mécanique et Génie Civil (LMGC) de l'Université de Montpellier (Campus St Priest).

➤ **Profil recherché :**

Le candidat doit être titulaire d'un master en biologie, en biomécanique, ou un diplôme d'ingénieur biomédical, en mécanique ou en matériaux, ou dans des domaines similaires. Il devrait posséder des compétences en et bioingénierie, biomécanique et imagerie, ainsi qu'en biologie cellulaire. La connaissance de l'impression 3D serait un atout supplémentaire. Des connaissances en 3D printing seraient un plus. Le candidat doit faire preuve de rigueur, de motivation et d'autonomie dans la gestion d'un projet interdisciplinaire partagé entre 2 instituts.

➤ **Description détaillée du projet :**

Le cartilage articulaire doit remplir diverses fonctions telles que la transmission des contraintes mécaniques et l'absorption des chocs de façon répétées, tout en maintenant une surface continuellement lubrifiée. Les cellules constitutives du cartilage, les chondrocytes, sont stimulées mécaniquement pour maintenir l'homéostasie tissulaire. Ainsi, la détermination de l'évolution des contraintes microscopiques requises pour activer les cellules dans leur substrat natif ou dans les substituts d'ingénierie tissulaire (créés par bio-impression 3D, par exemple), et leurs relations spatiale et temporelle avec les contraintes exercées au niveau de l'articulation est donc cruciale pour comprendre le développement de maladies dégénératives telles que l'arthrite ou l'arthrose [1] et pour la mise au point de stratégies de réparation du cartilage articulaire. Toutefois, les connaissances sur ces mécanismes mécano-biologiques multi-échelles restent insuffisantes car les moyens expérimentaux et numériques sont limités ; lever ces limites et atteindre cet objectif exige une grande pluridisciplinarité.

La collaboration entre le groupe 'Biologie des cellules souches mésenchymateuses (CSM) et thérapies du cartilage' de l'Institut de Médecine Régénératrice et Biothérapies (CSM/IRMB) et l'équipe 'Biomécanique

des Interactions et de l'Organisation des Tissus et des Cellules' du Laboratoire de Mécanique et Génie Civil (BIOTIC/LMGC) a déjà conduit à la caractérisation de la différenciation chondrogénique de CSM au moyen de méthodes *in vitro* et *in silico* sur des modèles de microsphères soumises à des différentes stimulations mécaniques [2,3]. Cette collaboration s'est étendue à la caractérisation de substituts biomimétiques de structure sophistiquée imprimés en 3D [4]. Toutefois, en ligne avec l'état de l'art international [5,6], nous n'avons pas encore atteint une capacité de caractérisation adéquate de l'évolution mécano-biologique du système cellule-matrice-tissu, ce qui rend difficile la création d'échafaudages capables d'atteindre la rigidité et les déformations à rupture similaires à celles des tissus natifs, favorables au métabolisme cellulaire. On propose donc le développement de nouvelles méthodes expérimentales pour coupler la caractérisation biomécanique et l'imagerie. Les structures analysées seront : (i) le tissu natif de l'articulation fémoro-tibiale d'origine murine, avec ses cellules natives, (ii) des microsphères de CSM et de néo-tissu, (iii) des construits cartilagineux bio-imprimés en 3D à base de gélatine, alginate et fibrine et des cellules stromales mésenchymateuses [7,8] (Figure 1a).

Le projet consiste en l'implémentation des tests biomécaniques visant à caractériser le comportement biomécanique de la culture cellulaire sur de longues périodes (Figure 1b). Les tests prendront en compte la matrice extracellulaire solide, fibreuse ou non, ainsi que la phase fluide [11,12] sous guidage par imagerie au niveau millimétrique et micrométrique [13,14]. Le comportement biomécanique sera influencé par les propriétés structurales des matériaux en cours de remodelage. En parallèle, les propriétés immunohistochimiques des composants tissulaires ainsi que l'expression génétique seront analysées. Cela permettra d'analyser la capacité de chaque type de structure à guider les cellules vers le phénotype chondrocytaire et à spécifier les propriétés mécaniques clés, aux échelles du tissu et de la cellule, permettant d'optimiser ce guidage. L'objectif d'acquérir une base de données multi-échelle aussi riche consistera à alimenter les modèles numériques avec un cadre constitutif spécifique, motivés par nos observations expérimentales, qui prendront progressivement en charge l'activité cellulaire dans une simulation de croissance et de remodelage du tissu [15].

➤ **Candidature :**

Un CV, une lettre de motivation et un relevé de notes de scolarité doivent être envoyés à emeline.groult@inserm.fr et à cristina.cavinato@umontpellier.fr avant le 8 mai 2023. Des lettres de recommandation favorables à votre candidature sont également les bienvenues.

➤ **Bibliographie :**

- [1] D.L. Robinson, M.E. Kersh, N.C. Walsh, D.C. Ackland, R.N. de Steiger, M.G. Pandya, J. Mech. Behav. Biomed. Mater. 61 (2016) 96–109.
- [2] G. Dusfour, M. Maumus, P. Cañadas, D. Ambard, C. Jorgensen, D. Noël, S. Le Floch, Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl. 112 (2020) 110808.
- [3] N. Petitjean, G. Dusfour, P. Cañadas, M. Maumus, P. Valorge, S. Devic, J. Berthelot, E. Belamie, P. Royer, C. Jorgensen, D. Noël, S. Le Floch, Mater. Sci. Eng. C 121 (2021) 111800.
- [4] T. Brossier, G. Volpi, J. Vasquez-Villegas, N. Petitjean, O. Guillaume, V. Lapinte, S. Blanquer, Biomacromolecules (2021).
- [5] C.F. Guimarães, L. Gasperini, A.P. Marques, R.L. Reis, Nat. Rev. Mater. 5 (2020) 351–370.
- [6] W. Wei, H. Dai, Bioact. Mater. 6 (2021) 4830–4855.
- [7] M. Dufaud, S. Lilian, M. Maumus, M. Simon, E. Perrier-Groult, G. Subra, C. Jorgensen, D. Noël, Bioprinting 28 (2022) e00253.
- [8] M. Simon, M. Maumus, B. Legrand, L. Sole, M. Dufaud, A. Mehdi, C. Jorgensen, D. Noël, G. Subra, Biomater. Adv. 147 (2023) 213321.
- [9] C. Onofrillo, S. Duchi, C.D. O'Connell, R. Blanchard, A.J. O'Connor, M. Scott, G.G. Wallace, P.F.M. Choong, C.D. Bella, Biofabrication 10 (2018) 045006.
- [10] M. Costantini, J. Idaszek, K. Szöke, J. Jaroszewicz, M. Dentini, A. Barbetta, J.E. Brinckmann, W. Świąszkowski, Biofabrication 8 (2016) 035002.
- [11] J.M. Patel, B.C. Wise, E.D. Bonnevie, R.L. Mauck, Tissue Eng. Part C Methods 25 (2019) 593–608.
- [12] N. Petitjean, P. Canadas, P. Royer, D. Noël, S. Le Floch, J. Biomed. Mater. Res. A (2022) 1–23.
- [13] F. Maier, C.G. Lewis, D.M. Pierce, Osteoarthritis Cartilage 27 (2019) 810–822.
- [14] C. Cavinato, M. Chen, D. Weiss, M.J. Ruiz-Rodríguez, M.A. Schwartz, J.D. Humphrey, Front. Cardiovasc. Med. 8 (2021).
- [15] E.K. Moo, M. Ebrahimi, S.C. Sibole, P. Tanska, R.K. Korhonen, Acta Biomater. 153 (2022) 178–189.

