

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE EN COTUTELLE

Madame Sheila OLZA FERNANDEZ DE QUINCOCES

Candidate au Doctorat de Chimie polymères,
de l'Université de Pau et des Pays de l'Adour
En cotutelle avec l'Université du Pays Basque (UPV), LEIOA (ESPAGNE)

Soutiendra publiquement sa thèse intitulée :
Matrices marines biologiquement actives (BAM)/nanocristaux de chitine minéralisés (MCHNC) en tant que biomatériaux poreux hybrides 3D pour la régénération de l'os alvéolaire.

Dirigée par Madame SUSANA DE MATOS FERNANDES et Madame Ana Isabel ALONSO VARONA

le 3 juillet 2024 à 9h00

Lieu : IPREM (Institut des Sciences Analytiques et de Physico-Chimie pour l'Environnement et les Matériaux) Technopôle
Hélioparc, 2 Av. du Président Pierre Angot, 64053 Pau Cedex 9, France
Salle : Amphî IPREM I

Composition du jury :

Mme SUSANA DE MATOS FERNANDES, Professor	Université de Pau et des Pays de l'Adour	Directrice de thèse
Mme Ana Isabel ALONSO VARONA, Professor	University of Basque Country (UPV/EHU)	Co-directrice de thèse
Mme Carmen DA ROCHA FREIRE, Directeur de recherche	CICECO - Universidad de Aveiro	Rapporteure
M. Ander IZETA PERMISAN, Directeur de recherche	Instituto de Investigación Sanitaria-Biodonostia (IIS Biogipuzkoa)	Rapporteur
M. Tiago H. SILVA, Chargé de recherche	I3Bs - Research Institute on Biomaterials, Biodegradables and Biomimetics of University of Minho	Examineur

Résumé :

L'os alvéolaire fait partie des tissus parodontaux et constitue la base du maintien de la dent dans sa position. La cause de perte la plus fréquente est la parodontite (environ 19 % des personnes de plus de 15 ans dans le monde), un processus inflammatoire chronique provoqué par la présence de biofilm de plaque sur les bords gingivaux des dents. Les thérapies actuelles ayant de grandes limites, l'ingénierie tissulaire (IT) apparaît comme une approche alternative qui s'appuie sur le principe de la bioinspiration, et utilise des biomatériaux, des cellules vivantes et des molécules bioactives pour reproduire le microenvironnement cellulaire *in vivo* et en imiter l'architecture, la composition et les fonctions de la matrice extracellulaire (MEC) de l'os alvéolaire. L'objectif de cette thèse est de développer des biomatériaux poreux hybrides organiques-inorganiques 3D d'origine marine qui, en combinaison avec des sphéroïdes de cellules souches mésenchymateuses dérivées du tissu adipeux (hASC), pourraient régénérer l'os alvéolaire. En tant que composant inorganique, pour imiter le nano-hydroxyapatite (nHAp) naturel, des nanocristaux de chitine (CHNC) d'isoformes alpha ou bêta ont été utilisés pour la première fois comme modèles pour la formation minérale. Les CHNC isolés présentaient une morphologie en forme de bâtonnet ou sphérique pour les isoformes alpha et bêta. La stratégie de minéralisation était basée sur la coprécipitation des ions calcium et phosphate. Des conditions optimales ont été observées au 4^{ème} jour de minéralisation dans une solution Ca/P 400 : 240 mM et ont permis la formation de minéraux en forme de bâtonnets identifiés comme HAp. Les CHNC minéralisés présentaient une biocompatibilité *in vitro* élevée et la capacité d'induire une différenciation ostéogénique des hASC. Comme composants organiques, des matrices biologiquement actives (BAM) d'origine marine, du chitosane (CS) de calmar gladius et collagène des microfibrilles natives (NC) ou soluble (SC) de type I extrait d'écaillés de tilapia ont été utilisés. Ces BAM sont utilisés dans la régénération des tissus maxillo-faciaux en raison de leur haute biocompatibilité, bioactivité et similitude avec les composants naturels de l'ECM (glycosaminoglycanes et collagène). Pour la synthèse des biomatériaux hybrides, le CS a été réticulé chimiquement avec la génipine et le NC et le SC avec le chlorhydrate de 1-éthyl-3-[3-diméthylaminopropyl]carbodiimide (EDC); et des CHNC minéralisés (MCHNC) ont été utilisés comme "nanofillers". En conséquence, des biomatériaux 3D poreux présentant des propriétés améliorées par rapport à leurs homologues non minéralisés ont été obtenus, p.e. une rigidité élevée et une résistance améliorée à la compression mécanique et à la dégradation hydrolytique dans les CS/MCHNC ; et une résistance thermique élevée en NC et SC/MCHNC. De plus, ils présentaient une biocompatibilité haute *in vitro* et favorisaient l'adhésion cellulaire. La bioactivité a augmenté lorsque MCHNC ont été incorporé, étant beaucoup plus élevée dans les biomatériaux de NC. Il est intéressant de noter que les biomatériaux CS et NC avec M β CHNC ont démontré un caractère ostéoinducteur car ils favorisaient la différenciation ostéogénique des hASC (augmentation de l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline et de la minéralisation de la matrice), même avec un milieu de culture sans suppléments ostéogéniques. Enfin, l'application d'un modèle de culture 3D basé sur des sphéroïdes hASC créés par la méthode « hanging drop » a été proposée. Les sphéroïdes ont adhéré aux biomatériaux sélectionnés et les cellules ont pu migrer et coloniser le substrat, présentant une viabilité élevée. Même des cristaux minéraux ont été observés en raison de la capacité ostéoinductive des biomatériaux hybrides. Le biomatériau NC/M β CHNC favorise mieux l'intégration des sphéroïdes. Ces biomatériaux hybrides 3D avec des sphéroïdes hASC ont un bon potentiel d'utilisation dans la régénération des os alvéolaires.