

Développement d'une double plateforme cutanée bi-fonctionnalisée**Établissement :**

- **CY Cergy Paris Université, France**
- **Universitat Politècnica de València, UPV, Espagne**

Cotutelle : CBIT-UPV // ERRMECE-CYU :

- École doctorale ED SI - Sciences et Ingénierie Spécialité Sciences de la vie et de la santé - Cergy
- Escuela de Doctorado de la Universitat Politècnica de València

Unités de recherche

- **ERRMECE - Equipe de recherche sur les relations matrice extracellulaire-cellules**
- **Centre de Biomatériaux et d'Ingénierie Tissulaire CBIT**

Directeur ERRMECE-CYU : Pr. Emmanuel Pauthe, Encadrants ERRMECE-CYU :

Dr. Violeta Rodriguez-Ruiz et Dr. Agnès Mihajlovski.

Directeurs CBIT-UPV : Dr. Guillermo Vilariño et/ou Dr. José Carlos Rodríguez

Contacts :

France / CYU / ERRMECE: "Violeta Rodriguez ruiz" <violeta.rodriguez-ruiz@cyu.fr>

Spain / CBIT / UPV: "Guillermo Vilariño Feltrer" <guivifel@upv.es>

Financement

Allocation de l'école doctorale ED 147 Employeur CYU Cergy Paris Université
Ministère de la Science et de l'Innovation, Espagne, IP : Pr. Ana Vallés, Reference PID2021-128213OB-I00, project Dual skin patches as bi-functionalized platforms with therapeutic antibacterial and antiinflammatory properties

Concours pour un contrat doctoral

Début de la thèse : 1 septembre 2023

Date limite de candidature : 25 mai 2023

Mots clés -

Hydrogel, scaffold, systèmes de délivrance, actifs naturels, phages, cicatrisation, propriétés antibiofilms, régénération tissulaire

Description de la problématique de recherche

La peau est l'organe le plus grand du corps humain. Il assure de nombreuses fonctions vitales, notamment en termes de régulation hydrique et thermique et de protection contre les agressions exogènes. La peau est colonisée par une communauté polymicrobienne, majoritairement composée de bactéries, qui sont en constante interaction avec le système immunitaire inné et adaptatif cutané de l'hôte. Ces interactions sont d'une grande importance pour un fonctionnement adéquat du système immunitaire et la protection contre les agents pathogènes.

Dans le cas d'une plaie, après une blessure, la plupart du temps, la peau cicatrise naturellement par un processus complexe. Cependant, certains processus pathologiques sous-jacents (par exemple, le diabète ou les maladies cardiovasculaires), les médicaments et la vieillesse peuvent entraîner une réparation tissulaire inadéquate et/ou déficiente. Dans la plupart de ces cas, le

stress oxydatif est l'un des nombreux facteurs qui peuvent altérer le processus de cicatrisation d'une plaie et entraîner une plaie chronique ou altérée.

Il est maintenant reconnu que la prolifération de bactéries dans la plaie tend à faire stagner le processus de cicatrisation. Cela permet ensuite la formation de biofilms, qui correspondent à des communautés de micro-organismes qui sont intégrés dans une matrice de substances polymères extracellulaires. Ces biofilms prolongent le temps de cicatrisation et augmentent la survenue de nouvelles infections. La prévalence des biofilms microbiens dans les plaies chroniques est de 78,2 %.

Les plaies cutanées chroniques infectées (ulcères), y compris les ulcères diabétiques infectés, sont souvent réfractaires au traitement antibiotique systémique en raison a) d'une mauvaise vascularisation, b) de l'activité du biofilm (contournement de la pénétration) et c) de la résistance bactérienne, devenant ainsi rapidement une crise de santé publique.

Les travaux de thèse proposés ici se situent dans la continuité des études précédentes des deux groupes de recherche collaborateurs. Ils porteront sur le développement un double patch composé d'un pansement élastomère et d'un hydrogel contenant une association d'actifs : composés bioactifs naturels (NBC) et bactériophages, aux propriétés antioxydantes et antibiofilms, respectivement, afin d'améliorer les propriétés pro-cicatrisantes du pansement.

Ces études s'articuleront autour de 3 axes :

1. Développer des structures synthétiques appropriées qui combinent des biomatériaux polymères de caractéristiques antagonistes, pour couvrir les exigences imposées par l'application : la protection des dommages et la barrière physique avec l'environnement, matérialisée par l'échafaudage élastomère, et le remplissage ou le revêtement d'hydrogel pour assurer hydratation tout au long de son utilisation, et agir comme réservoir des composants bioactifs du système multi-échelle.
2. Incorporer les agents bioactifs (phages et composés bioactifs naturels) à l'hydrogel pour leur libération efficace dans le délai d'utilisation du patch cutané.
3. Évaluer le potentiel thérapeutique du système multifonctionnel *in vitro*, avec des cellules impliquées dans le processus inflammatoire et cicatrisant : fibroblastes et kératinocytes, et avec évaluation des propriétés antibactériens et anti-biofilm.

Historique du sujet de recherche et de la collaboration entre les 2 équipes :

Des études préliminaires sur le « développement d'une plateforme composite multi-échelle pour la délivrance de composés actifs d'origine naturelle » ont été réalisées sous la direction du Pr. E. Pauthe et du Dr. V. Rodriguez-Ruiz¹

Dans la continuité de ces travaux, nous avons obtenu un financement « Emergence CY Initiative 2021 » (IP : Dr. V. Rodriguez-Ruiz ; Reference : CYIn-AAP2021-AmbEm-000000011 afin d'apporter des nouvelles propriétés à cette plateforme thérapeutique et répondre ainsi à une plus ample variété de problématiques de santé. Un des défis présentés dans ce projet est la capacité de créer des systèmes de délivrance avec des propriétés antimicrobiennes et antibiofilms. Un travail de M2 a pu être réalisé en 2022 sur la thématique « Mise en place d'une plateforme d'édition génomique de bactériophages pour l'optimisation

¹ R. Calderon-Jacinto et al., Dual Nanostructured Lipid Carriers/Hydrogel System for Delivery of Curcumin for Topical Skin Applications, *Biomolecules* 2022, 12(6), 780; DOI: 10.3390/biom12060780; Rosa Calderon-Jacinto, PhD. Subject : Développement d'une plateforme composite multi-échelle pour la délivrance de composés actifs d'origine naturelle : application de la curcumine vers la peau, Soutenu le 20-06-2022 à CY Cergy Paris Université dans le cadre de l'École doctorale Sciences et ingénierie , en partenariat avec ERRMECe - Equipe de recherche sur les relations matrice extracellulaire-cellules (laboratoire).

de leurs propriétés antibiofilms » (encadrement : Dr. A. Mihajlovski). A l'heure actuelle deux M2 travaillent sur les bactériophages et leurs potentiel intégration dans notre plateforme thérapeutique (encadrements : Dr. A. Mihajlovski et Dr. V. Rodriguez-Ruiz). Dans cet esprit d'ouverture et de complémentarité, nous avons démarré une collaboration internationale avec des chercheurs (Pr. A. Vallés, Dr. G. Vilariño et Dr. J.-C. Rodríguez)² du « Centre de biomatériaux et d'ingénierie tissulaire » (CBIT) de l'Universitat Politècnica de València (UPV), spécialistes dans le domaine du développement des polymères et de leurs applications biomédicales. Dans le cadre de cette collaboration internationale l'équipe espagnole a obtenu un financement national (IP : Pr. Ana Vallés ; Reference PID2021-128213OB-I00 ; durée : 3 ans). Ce financement a permis le recrutement d'un étudiant M2 dont le stage a commencé début octobre 2022 pour travailler sur les différentes possibilités de supports polymériques. Ce financement combiné avec le financement Français, permettra de financer l'allocation de thèse pour recruter un étudiant en thèse dès septembre 2023. Ce dernier devra combiner tous les aspects complémentaires (plateforme composite multi-échelle et supports, systèmes de délivrance d'actifs naturels et phages) et les intégrer sur une plateforme thérapeutique unique et complexe.

Cette cotutelle sur la thématique du « développement d'une double plateforme cutanée bi-fonctionnalisée » combine et complète ainsi les connaissances et les travaux précédents des deux groupes de recherche collaborateurs.

Thématique / Domaine / Contexte

Sciences de la vie et de la santé, sciences pharmaceutique, cosméceutique, biologie, biochimie, biologie moléculaire, biotechnologies

Valorisation des travaux de recherche du doctorant :

Diffusion, publication et confidentialité, droit à la propriété intellectuelle, ...

Le doctorat sera soumis aux règles de confidentialité et d'éthique de la recherche en vigueur dans les deux structures d'accueil. Les résultats des travaux donneront lieu à des publications dans des journaux internationaux à comité de lecture de qualité et seront présentés dans des congrès internationaux dans les disciplines de la science des biomatériaux, ingénierie tissulaire... Ils pourront également être potentiellement valorisés sous forme de brevet après étude avec les services référents (CY Transfer et UPV Valo)

Profil et compétences recherchées

- Master en biologie, biotechnologies, bioingénierie, science des matériaux applications santé
- Compétences avancées en biochimie, physico-chimie des biomatériaux, microbiologie... Compétences en biologie et biochimie cellulaire...
- Des connaissances dans le domaine des interactions cellules-matériaux seraient appréciées.
- Capacité à s'exprimer en anglais, tant à l'oral qu'à l'écrit, et/ou en Français et/ou en Espagnol
- Curiosité, autonomie, rigueur et capacité à travailler dans un environnement pluridisciplinaire à l'interface de deux laboratoires localisés sur 2 pays différents (France et Espagne)

² Martín-Cabezuelo R, Rodriguez-Hernandez JC, Vilariño G, Vallés Lluch A. Role of Curing Temperature of Poly(Glycerol Sebacate) Substrates on Protein-Cell Interaction and Early Cell Adhesion. *Polymers* 2021;13:382-394. DOI: 10.3390/polym13030382; Á Conejero García; H Rivero Gimeno; Y Moreno Sáez; G Vilariño Feltre; I Ortuño Lizarán; A Vallés Lluch. Correlating synthesis parameters with physicochemical properties of poly(glycerol sebacate). *European Polymer Journal* 2017;87:406-419. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2017.01.001; G Vilariño Feltre; C Martínez Ramos; A Monleón de la Fuente; A Vallés Lluch; D Moratal Pérez; JA Barcia Albacar; M Monleón Pradas. Schwann-cell cylinders grown inside hyaluronic-acid tubular scaffolds with gradient porosity. *Acta Biomaterialia* 2016;30:199-211. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.10.040