

Développement d'une double plateforme cutanée bi-fonctionnalisée

Development of a dual bi-functionalized skin platform

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:

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

CBIT: "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 le 1 septembre 2023

Date limite de candidature (à 23h59) 25 mai 2023

Mots clés -

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

Keywords

Hydrogel, scaffold, delivery platform, natural bioactive compounds, phages, wound healing, antibiofilm properties, tissue engineering, regenerative medicine.

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 d'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.

Project description

The skin is the largest organ of the human body. It performs many vital functions, including water and temperature regulation and protection against exogenous aggressions. The skin is colonized by a polymicrobial community, mostly composed of bacteria, which are in constant interaction with the host's innate and adaptive cutaneous immune system. These interactions are of great importance for proper functioning of the immune system and protection against pathogens.

In the case of a wound, after an injury, most of the time the skin heals naturally by a complex process. However, certain underlying pathological processes (e.g. diabetes or cardiovascular disease), medications and old age can lead to inadequate and/or deficient tissue repair. In most of these cases, oxidative stress is one of many factors that can alter the wound healing process and result in a chronic or impaired wound.

It is now recognized that bacterial overgrowth in the wound tends to stall the healing process. This then allows the formation of biofilms, which are communities of microorganisms that are embedded in a matrix of extracellular polymeric substances. These biofilms prolong the healing time and increase the occurrence of new infections. The prevalence of microbial biofilms in chronic wounds is 78.2%.

Chronic infected skin wounds (ulcers), including infected diabetic ulcers, are often refractory to systemic antibiotic treatment due to a) poor vascularity, b) biofilm activity (bypassing penetration), and c) bacterial resistance, thus rapidly becoming a public health crisis.

The thesis work proposed here is a continuation of previous studies by the two collaborating research groups. It will focus on the development of a double patch composed of an elastomeric dressing and a hydrogel containing a combination of active ingredients: natural bioactive compounds (NBC) and bacteriophages, with antioxidant and antibiofilm properties, respectively, to improve the pro-healing properties of the dressing.

These studies will focus on 3 axes:

1. To develop suitable synthetic structures that combine polymeric biomaterials with antagonistic characteristics, to cover the requirements imposed by the application: protection from damage and physical barrier with the environment, materialized by the elastomeric scaffold, and filling or coating of hydrogel to ensure hydration throughout its use, and act as a reservoir of the bioactive components of the multi-scale system.
2. Incorporate the bioactive agents (phages and natural bioactive compounds) into the hydrogel for their effective release within the time frame of the skin patch.
3. To evaluate the therapeutic potential of the multifunctional system in vitro, with cells involved in the inflammatory and healing process: fibroblasts and keratinocytes, and with evaluation of antibacterial and anti-biofilm properties.

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-Ruiz*

Dans la continuité de ces travaux, nous avons obtenu un financement « Emergence CY Initiative 2021 » (IP : Dr. V. Rodriguez-Ruiz ; Reference : CYIn-AAP2021-AmbEm-0000000011 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 de leurs propriétés antibiofilms » (encadrement : Dr. A. Mihajlovski). A l'heure actuelle deux M2 travaillent sur les bactériophages et leur 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)** 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.

* 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).

** 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 Feltrer; 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 Feltrer; 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

History of the research topic and collaboration between the 2 teams:

Preliminary studies on the "development of a multiscale composite platform for the delivery of active compounds of natural origin" were carried out under the direction of Pr. E. Pauthe and Dr. V. Rodriguez-Ruiz (ref Rosa, publi et these) In the continuity of this work, we obtained a funding "Emergence CY Initiative 2021" (PI: Dr. V. Rodriguez-Ruiz; Reference: CYIn-AAP2021-AmbEm-00000011) in order to bring new properties to this therapeutic platform and thus to answer a wider variety of health problems. One of the challenges presented in this project is the ability to create delivery systems with antimicrobial and antibiofilm properties. An M2 work could be realized in 2022 on the theme "Implementation of a bacteriophage genomic editing platform for the optimization of their antibiofilm properties" (supervision: Dr. A. Mihajlovski). At present, two M2 students are working on bacteriophages and their potential integration in our therapeutic platform (supervisors: Dr. A. Mihajlovski and Dr. V. Rodriguez-Ruiz). In this spirit of openness and complementarity, we have started an international collaboration with researchers (Pr. A. Vallés, Dr. G. Vilariño and Dr. J.-C. Rodríguez) of the "Center of Biomaterials and Tissue Engineering" (CBIT) of the Polytechnic University of Valencia (UPV), specialists in the development of polymers and their biomedical applications. Within the framework of this international collaboration, the Spanish team has obtained a national funding (PI: Pr. Ana Vallés; Reference PID2021-128213OB-I00; duration: 3 years). This funding has just allowed the recruitment of a M2 student whose internship started at the beginning of October 2022 to work on the different possibilities of polymeric supports. This funding combined with the French funding, will allow to finance the thesis allowance to recruit a thesis student from September 2023. The latter will have to combine all the complementary aspects (multi-scale composite platform and supports, delivery systems for natural active ingredients and phages) and integrate them into a unique and complex therapeutic platform.

This cotutelle on the theme of "development of a dual bi-functionalized skin platform" combines and completes the knowledge and previous work of the two collaborating research groups.

* 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).

** 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 Feltrer; 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 Feltrer; 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

Thématique / Domaine / Contexte

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

Theme / Field / Context

Life and health sciences, pharmaceutical sciences, cosmeceuticals, biology, biochemistry, molecular biology, 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)

Valorization of the doctoral student's research work:

Dissemination, publication and confidentiality, intellectual property rights, ...

The PhD will be subject to the rules of confidentiality and research ethics in force in the two host structures.

The results of the work will be published in international peer-reviewed journals and presented at international conferences in the fields of biomaterials science, tissue engineering, etc. They may also be potentially valorized in the form of a patent after study with the referent services (CY Transfer and 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)

Profile and skills required

- Master's degree in biology, biotechnology, bioengineering, materials science health applications
- Advanced skills in biochemistry, physical chemistry of biomaterials, microbiology
- Skills in cell biology and biochemistry...
- Knowledge in the field of cell-material interactions would be appreciated.
- Fluent in English, both orally and in writing, and/or able to speak in French and/or in Spanish
- Curiosity, autonomy, rigor and ability to work in a multidisciplinary environment at the interface of two laboratories located in two different countries (France and Spain)

Contacts:

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

CBIT: "Guillermo Vilariño Feltre" <guivifel@upv.es>