

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **11 juillet 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur MALCOR Jean-Daniel**

Titre des travaux : « *Les peptides triple hélices : outils biomimétiques pour décrypter les interactions des cellules avec le collagène et pour l'ingénierie tissulaire du cartilage* »

Résumé



Parcours professionnel :

Après deux ans de classes préparatoires (2003-2005), j'ai obtenu un diplôme d'ingénieur chimiste (spécialité chimie organique) à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier (2005-2008), ainsi qu'un master en ingénierie biomoléculaire (2006-2008). J'ai ensuite entrepris une thèse (Octobre 2008 à Décembre 2011) à l'interface entre la chimie et la biologie, portant sur la synthèse de peptides et de conjugués peptidiques pour l'administration de médicaments (« drug delivery »), à l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM) à Montpellier. J'ai ensuite été recruté par Vect-Horus, une société de biotechnologie basée à Marseille, afin de mettre en place un laboratoire de synthèse peptidique (Février 2012 – Décembre 2012). Travailler au contact de biologistes déclencha mon intérêt pour cette matière et m'incita à rejoindre l'équipe du Pf. Richard Farndale au département de biochimie de l'Université de Cambridge au Royaume-Uni (Janvier 2013 – Septembre 2019). J'y ai travaillé notamment sur un projet intersectoriel en conception de biomatériaux et en médecine régénérative. Enfin, j'ai rejoint le CNRS (concours obtenu en section 28), afin d'intégrer mon laboratoire actuel (prise de fonction en Octobre 2020).

Thématique de recherche actuelle : fonctionnalisation de biomatériaux

Ma principale thématique de recherche porte sur le développement de matériaux biomimétiques pour l'ingénierie tissulaire. Ces biomatériaux sont conçus pour êtreensemencés avec des cellules puis implantés au niveau de lésions dans le but de favoriser la reconstruction de tissus endommagés. Je m'intéresse particulièrement aux biomatériaux de collagène, qui sert naturellement de support structurel et biologique aux cellules et qui est couramment utilisé en ingénierie tissulaire. Ces biomatériaux doivent tout d'abord posséder des propriétés architecturales et mécaniques se rapprochant le plus possible de celles du tissu ciblé. Pour cela, ceux-ci sont réticulés, souvent en présence de carbodiimides, afin d'atteindre une résistance et une stabilité compatibles avec l'ingénierie tissulaire. Les cellulesensemencées doivent ensuite interagir avec les biomatériaux de collagène réticulés afin de reproduire les interactions cellule-matrice extracellulaire du tissu sain.

Mon objectif est alors d'améliorer les interactions cellulaires avec les biomatériaux de collagène à l'aide de peptides triple-hélices (« triple helical peptides », THPs). Les THPs sont des peptides biomimétiques composés de trois chaînes qui s'assemblent spontanément en solution pour former une structure triple hélice identique à celle du collagène. La fonctionnalisation avec des THPs reconnaissant des récepteurs au collagène (tels que les intégrines $\alpha1\beta1$, $\alpha2\beta1$, $\alpha10\beta1$,

$\alpha 11\beta 1$; les récepteurs au domaine discoidin (DDR) 1 et 2 ; le récepteur GPVI entre autres) permet d'ajuster les propriétés biologiques du collagène réticulé, et d'améliorer les interactions entre les cellulesensemencées et le biomatériau. Cette stratégie permet le contrôle du comportement cellulaire après ensemencement (l'adhésion, la prolifération, la fonction, la différenciation de cellules souches) et la formation de tissu artificiel sur des biomatériaux de collagène réticulés.

Lors de mon post-doctorat, cette approche a mené à une amélioration significative de l'adhésion, l'étalement et la prolifération de cellules endothéliales ensemencées sur des éponges de collagène (obtenues par lyophilisation) réticulées avec des carbodiimides. Les THPs ont également contribué à la différenciation des cardiomyocytes provenant de cellules souches embryonnaires, ainsi qu'à leur fonction (reflétée par des contractions coordonnées à intervalles réguliers) sur des films de collagènes. Enfin, les THPs ont permis de déclencher l'activation puis l'agrégation de plaquettes présentes dans du sang perfusé sur des films de collagène. Ces résultats démontrent le fort potentiel des THPs dans l'ingénierie tissulaire du système cardio-vasculaire, en particulier pour la réparation du cœur ou des vaisseaux sanguins.

Projet scientifique : Conception de biomatériaux pour l'ingénierie tissulaire du cartilage

Mon objectif de recherche est désormais de concevoir et fabriquer des biomatériaux fonctionnalisés avec des peptides triple-hélices (« triple-helical peptides », THPs) pour l'ingénierie tissulaire du cartilage. Les THPs auront pour rôle de favoriser l'adhésion, la prolifération et la différenciation de cellules souches mésenchymateuses (CSMs) en chondrocytes, ainsi que la production d'un tissu de cartilage. Dans un premier temps, le projet de recherche sera mené en deux axes de recherche principaux :

1) L'exploration d'une nouvelle stratégie de réticulation efficace sous exposition aux UV des biomatériaux de collagène, qui ne modifie pas leur séquence naturelle. Ceci permettra d'améliorer et d'ajuster les propriétés mécaniques des biomatériaux de collagène sans modifier ses propriétés biologiques. Cet axe de recherche a déjà conduit à un article accepté pour publication dans une revue de comité de lecture (Acta Biomaterialia) en 2024.

2) Le développement d'une méthodologie pour cibler l'intégrine $\alpha 10\beta 1$, exprimée à la surface des chondrocytes, par fonctionnalisation des biomatériaux de collagène avec des THPs. Dans le cadre de cet axe de recherche, nous avons découvert une nouvelle séquence peptidique qui reconnaît spécifiquement l'intégrine $\alpha 10\beta 1$. Cette nouvelle séquence nous permettra de retenir spécifiquement les CSMs ayant un fort potentiel chondrogénique, de déclencher leur différenciation en chondrocytes et de promouvoir la synthèse de matrice extracellulaire correspondant à celle du cartilage.

Notre objectif sera alors de produire des biomatériaux qui rassemblent les propriétés mécaniques et biologiques idéales, sous forme d'hydrogels pouvant combler des fissures du cartilage ou sous forme de structures poreuses (également appelées éponges) pour une implantation sur des lésions de surface plus importantes. Ce projet contribuera d'une part à la compréhension fondamentale du rôle des récepteurs au collagène dans le comportement des cellules souches mésenchymateuses, et d'autre part à la fabrication de biomatériaux pour l'ingénierie tissulaire du cartilage. Ceux-ci pourront constituer des plateformes pour modéliser le cartilage *in vitro*, ou bien servir d'implants destinés à être intégrés *in vivo* au niveau du cartilage endommagé, afin de participer à sa reconstruction.