

## Post-Doctorat

### Etude physico-chimique de l'adsorption de protéines ostéogéniques et angiogéniques : rôle de la composition et de la microstructure de substituts osseux phosphocalciques

**Laboratoire d'accueil :** Laboratoire Science des Procédés Céramiques et de Traitements de Surface (SPCTS – UMR 7315)

**Lieu :** Centre Européen de la Céramique, Limoges, France

**Début du contrat :** au plus tard le 1<sup>er</sup> décembre 2014

**Date limite pour l'envoi de la candidature :** 25 août 2014

**Durée :** 12 mois (CDD)

**Salaire :** 2135 €/mois (brut)

**Critères de recevabilité :** avoir soutenu sa thèse depuis moins de 3 ans et avoir moins de 35 ans à l'issue de l'année civile en cours.

#### Description du laboratoire et de l'équipe d'accueil

Le laboratoire SPCTS (<http://www.unilim.fr/spcts/?lang=fr>) est une unité mixte CNRS-Université de Limoges. Ses activités s'inscrivent à l'intersection du domaine des matériaux et du génie des procédés. Les équipes de recherche qui le constituent étudient les transformations de la matière intervenant dans la mise en œuvre de procédés céramiques et de traitements de surface. Au sein de cette unité de recherche, l'équipe "Biocéramiques fonctionnalisées" conçoit des implants à base céramique grâce à un contrôle strict de la composition chimique des poudres et en mettant en œuvre des microstructures et des architectures spécifiques. Les applications visées concernent aussi bien la chirurgie réparatrice et reconstructive que l'ingénierie tissulaire osseuse (développement de bioréacteurs). Au cours de ces 20 dernières années, cette équipe a acquis une reconnaissance internationale sur l'élaboration de substituts osseux phosphocalciques<sup>1</sup> (biocéramiques ostéoconductrices dites de 2<sup>ème</sup> génération). L'excellente biocompatibilité de cette génération a permis la production d'implants de toutes formes et porosités jusqu'à des volumes de quelques centimètres cubes. Ce succès a généré l'activité de recherche actuelle de l'équipe, à savoir le développement d'une troisième génération de céramiques phosphocalciques ostéoinductrices capables de provoquer la reconstitution osseuse quel que soit le site d'implantation et ainsi permettre la colonisation cellulaire de substituts osseux poreux de grande dimension. Ces recherches sont menées conjointement avec des acteurs du monde médical et des biologistes.

#### Contexte de l'étude

Les premiers stades de l'intégration d'un implant sont fortement liés aux interactions entre les milieux biologiques et le matériau. A cette interface, des phénomènes apparaissent et leur compréhension est primordiale pour le développement de substituts osseux de 3<sup>ème</sup> génération. La bioactivité d'un implant phosphocalcique est gouvernée par sa composition, sa microstructure et sa porosité. Son activité biologique dépend d'une part des réactions de dissolution/reprécipitation ayant lieu à sa surface, et d'autre part de sa capacité à accueillir les protéines impliquées dans les processus de reconstruction osseuse (ostéogenèse et angiogenèse). La relation entre ces deux phénomènes est aujourd'hui mal comprise et les premiers stades de la biointégration des implants restent encore mal connus. Une meilleure connaissance de ces mécanismes pourrait permettre de

modifier chimiquement les surfaces des implants grâce à des molécules dont le rôle sur l'adhésion et/ou la prolifération cellulaire est connu<sup>2</sup>. Cela ouvrirait la voie aux implants céramiques phosphocalciques de grandes dimensions en tant qu'alternatives aux autogreffes et aux implants métalliques qui sont aujourd'hui utilisés mais dont les performances ne sont pas entièrement satisfaisantes.

## Description

Dans ce contexte, ce projet portera sur l'étude des interactions entre des biocéramiques phosphocalciques de différentes compositions (hydroxyapatite phosphocalcique (HA,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), hydroxyapatite carbonatée (C-HA,  $\text{Ca}_{10-x}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{CO}_3)_x(\text{OH})_{2-x}$ ) plus proche du minéral osseux<sup>3</sup> et hydroxyapatite silicatée (Si-HA,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$ ), le silicium étant impliqué dans les premières étapes du processus de minéralisation<sup>4</sup>) et des protéines ostéogéniques et angiogéniques. Pour ce faire, des matériaux modèles, *i.e.* des céramiques denses et à microporosités contrôlées, seront élaborés sur la base de savoir-faire déjà existants au laboratoire<sup>5-7</sup>. Il s'agira, dans un premier temps, d'étudier les modifications de la chimie de surface des implants (phénomènes de dissolution-reprécipitation) engendrées par leur immersion dans des milieux aqueux (eau, *simulated body fluid*, milieu de culture cellulaire contenant ou non une protéine). Ensuite, l'étude se focalisera sur l'influence de la topographie (rugosité, microstructure, microporosité) des biocéramiques sur l'adsorption de protéines en termes de quantité et de localisation.

## Profil

Titulaire d'une thèse, le (la) candidat(e) devra posséder une solide formation en chimie inorganique et en caractérisation physico-chimique de surface (XPS, AFM, mouillabilité). Une expérience dans la chimie des sels de phosphates serait appréciée. Le (la) candidat(e) devra faire preuve d'une bonne intégration dans l'équipe pour mener conjointement avec elle l'élaboration des substrats. Une bonne autonomie sera également nécessaire pour développer les techniques de caractérisation liées à l'étude proposée et être force de proposition quant aux mécanismes mis en jeu et à la façon de les quantifier.

Le ou (la) candidat(e) intéressé(e) devra envoyer par courriel :

- un **CV détaillé**
- une **lettre de motivation**
- deux **lettres de recommandation** à

**Contacts** : Chantal DAMIA ([chantal.damia@unilim.fr](mailto:chantal.damia@unilim.fr)) et Isabelle JULIEN ([isabelle.julien@unilim.fr](mailto:isabelle.julien@unilim.fr))

## Références bibliographiques

1. Champion E. Sintering of calcium phosphate bioceramics. *Acta Biomaterialia* 9:5855-5875,2013
2. Anselme K. Osteoblast adhesion on biomaterials. *Biomaterials*. 21:667-81,2000
3. Elliott J. Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates 18:V.18, 389, 1994
4. Carlisle EM. Silicon: A possible factor in bone calcification. *Science* 167(3916):279-280,1970
5. Raynaud S, Champion E, Bernache-Assollant D and Thomas P. Calcium phosphate apatites with variable Ca/P atomic ratio I. Synthesis, characterisation and thermal stability of powders. *Biomaterials* 23(4):1065-1072,2002.
6. Lafon JP, Champion E and Bernache-Assollant D. Processing of AB-type carbonated hydroxyapatite  $\text{Ca}_{10-x}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{CO}_3)_x(\text{OH})_{2-x-2y}(\text{CO}_3)_y$  ceramics with controlled composition. *Journal of the European Ceramic Society* 28(1):139-147,2008
7. Palard M, Champion E and Foucaud S. Synthesis of silicated hydroxyapatite  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$ . *Journal of Solid State Chemistry* 181(8):1950-1960,2008

## Post-doctoral position

### **Physicochemical study of osteogenic and angiogenic proteins' adsorption: role of the composition and microstructure of calcium phosphate bone substitutes**

**Laboratory:** Science des Procédés Céramiques et de Traitements de Surface (SPCTS – UMR 7315)

**Place:** Centre Européen de la Céramique, Limoges, France

**Begening:** not later than the 1<sup>st</sup> December 2014

**Deadline for sending the application:** 25 August 2014

**Duration:** 12 months

**Salary:** 2135 €/month

**Eligibility criteria:** the PhD thesis has to be defended less than 3 years and the candidate must have less than 35 years.

#### **Description of the laboratory and team research**

The SPCTS laboratory (<http://www.unilim.fr/spcts/?lang=en>) is a research unit associated to the French National Research Council (CNRS) and the University of Limoges. Its activities are at the intersection between the field of materials and process engineering. Its research teams are studying the transformations of the matter involved in the implementation of ceramic processes and surface treatments. Within this research unit, the "Functionalised Bioceramics" team designs scaffolds based on ceramics through a strict control of the chemical composition of the powders and the implementation of specific architectures and microstructures. The targeted applications concern the restorative and reconstructive surgery and the bone tissue engineering (e.g. the development of bioreactors). Over the past 20 years, this team has acquired an international recognition on the elaboration of calcium phosphate bone substitutes<sup>1</sup> (osteoconductive bioceramics). The excellent biocompatibility of this bone substitutes generation has enabled the production of implants in all shapes and having different porosities up to a volume of a few cubic centimetres. This success has generated the current research activity of the team, namely the development of osteoinductive calcium phosphate bioceramics which can promote bone reconstruction whatever the implantation site and then allow the cell colonisation of large and porous bone substitutes. This research is conducted in collaboration with surgeons and biologists.

#### **Context of the study**

The first steps of implants integration are strongly related to the interactions between the biological fluids and the material. At the interface, phenomena appear and their comprehension is essential to develop osteoinductive implants. Indeed, the bioactivity of an implant is controlled by its composition, its microstructure and its porosity. Its biological activity depends on the dissolution/precipitation reaction which take place at its surface and its ability to receive the proteins involved in bone reconstruction (osteogenesis and angiogenesis). The relationship between these two phenomena is still poorly understood and the early stages of biointegration implants remains unknown. A better understanding of these mechanisms could lead to chemically modify implants surfaces with molecules on which cell adhesion and/or proliferation rely<sup>2</sup>. This would pave the way for large calcium phosphate ceramic implants as an alternative to autografts and metal implants that are used nowadays but whose performance is not entirely satisfactory.

## Description

In this context, the position will focus on the study of the interactions between calcium phosphate bioceramics having different composition (hydroxyapatite (HA,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), carbonated hydroxyapatite (C-HA,  $\text{Ca}_{10-x}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{CO}_3)_x(\text{OH})_{2-x}$ ), which is closer to bone mineral<sup>3</sup> and silicated hydroxyapatite (Si-HA,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$ ) silicon being involved in the first step of mineralisation<sup>4</sup>). In this purpose, model materials, *i.e.* dense and microporous ceramics, will be elaborated on the basis of preexisting laboratory expertise<sup>5-7</sup>. First, the study will be focused on the modifications of the surface chemistry of implants (dissolution/reprecipitation phenomena) caused by immersion in aqueous media (water, simulated body fluid, cell culture medium containing or not proteins). Then, the study will focus on the influence of topography (roughness, microstructure, microporosity) of the bioceramics on the adsorption of proteins in terms of quantity and location.

## Profile

The candidate should have a strong background in inorganic chemistry and physico-chemical surface characterisation (XPS, AFM, wettability). An experience in the chemistry of phosphate salts would be appreciated. The candidate will have to demonstrate a good integration into the team to carry along with it the development of the substrates. Autonomy will be also necessary to develop characterisation techniques related to the study and to propose possible physical mechanisms and quantify them.

The candidate have to send by e-mail:-

- an **academic CV**,
- a **letter of motivation**,
- two **letters or recommendation** to

**Contacts:** Chantal DAMIA ([chantal.damia@unilim.fr](mailto:chantal.damia@unilim.fr)) and Isabelle JULIEN ([isabelle.julien@unilim.fr](mailto:isabelle.julien@unilim.fr))

## References

1. Champion E. Sintering of calcium phosphate bioceramics. *Acta Biomaterialia* 9:5855-5875,2013
2. Anselme K. Osteoblast adhesion on biomaterials. *Biomaterials*. 21:667-81,2000
3. Elliott J. Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates 18:V.18, 389, 1994
4. Carlisle EM. Silicon: A possible factor in bone calcification. *Science* 167(3916):279-280,1970
5. Raynaud S, Champion E, Bernache-Assollant D and Thomas P. Calcium phosphate apatites with variable Ca/P atomic ratio I. Synthesis, characterisation and thermal stability of powders. *Biomaterials* 23(4):1065-1072,2002.
6. Lafon JP, Champion E and Bernache-Assollant D. Processing of AB-type carbonated hydroxyapatite  $\text{Ca}_{10-x}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{CO}_3)_x(\text{OH})_{2-x-2y}(\text{CO}_3)_y$  ceramics with controlled composition. *Journal of the European Ceramic Society* 28(1):139-147,2008
7. Palard M, Champion E and Foucaud S. Synthesis of silicated hydroxyapatite  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$ . *Journal of Solid State Chemistry* 181(8):1950-1960,2008