

Proposition de thèse de doctorat

Bio-impression 3D de tumeurs osseuses

L'unité de recherche INSERM UMR 1238 (ex-UMR 957) s'intéresse à la physiopathologie osseuse et plus particulièrement, aux tumeurs osseuses primitives malignes qui affectent 300 nouveaux patients par an en France. Notre unité est fortement impliquée dans des protocoles d'essai clinique national ou européen (ostéosarcomes NCT00470223 et sarcomes d'Ewing EudraCT2012-002107-17) et dans des essais cliniques de reconstruction osseuse (EudraCT2011-005441-13, EudraCT2012-002010-39, EudraCT 2014-000516-34, EudraCT 2012-003139-50) utilisant des cellules souches mésenchymateuses.

Les tumeurs osseuses primitives sont rares (moins de 1% des cancers) mais se développent surtout chez l'enfant et le jeune adulte. La prise en charge de ces tumeurs associe la polychimiothérapie et la chirurgie qui permet l'exérèse de la tumeur mais entraîne également la nécessité de chirurgies reconstructives orthopédiques (greffe osseuse, prothèse...). Le tiers de ces tumeurs sont résistantes aux agents de chimiothérapie actuellement utilisés. Différentes études ont mis en évidence l'implication du microenvironnement tumoral dans les phénomènes de résistance aux agents de chimiothérapie, et notamment l'action des cellules souches mésenchymateuses.

Dans le contexte d'une pathologie rare dont le développement est dépendant de son environnement stromal, nous proposons de **reproduire le micro environnement de ces tumeurs par bio impression tridimensionnelle (3D) et de prédire la réponse thérapeutique des cellules tumorales obtenues à partir d'explants de tumeurs**. La bio impression 3D permet d'inclure les cellules stromales (cellules souches mésenchymateuses, fibroblastes, cellules endothéliales, adipocytes...) et tumorales dans des hydrogels (bio encres) et permet la fabrication couche par couche d'objets de formes complexes contenant plusieurs types cellulaires. La bio impression de tumeurs est un enjeu pour les 3 à 7 ans à venir. Son développement a notamment pour but de combler le manque de complexité des cultures *in vitro* qui est notamment mis en cause dans le manque d'efficacité du processus actuel de développement de nouvelles drogues.

Les objectifs de recherche de notre équipe sont d'étudier les interactions moléculaires et cellulaires intervenant dans les communications entre les cellules tumorales et le tissu osseux (Avril P *et al.*, Journal of Bone Oncology 2016, Plastic and Reconstructive Surgery 2015 ; Brennan M *et al.*, Stem Cell Res Ther 2014). Nous avons développé des cultures multicellulaires sur des matrices synthétiques (particules de phosphate de calcium biphasique BCP, microfibres de Poly-caprolactone PCL) afin de mimer en 3D *in vitro* le microenvironnement osseux (Brennan M *et al.*, Biomedical Materials 2015 ; Gamblin AL *et al.*, Acta Biomater 2014, Biomaterials 2014).

A l'interface d'un projet européen ORTHOUNION, ce projet concerne la bio impression de tissus osseux pour la thérapie régénérative et la thérapie des tumeurs osseuses. Ce projet de thèse proposé a pour objectif :

- 1) de modéliser en bio-impression tridimensionnelle l'environnement des tumeurs osseuses primitives,
- 2) de tester la réponse aux agents de chimiothérapie d'explants de biopsies de patients pour une médecine personnalisée prédictive de la réponse aux thérapies
- 3) d'étudier la niche tumorale permettant la survie de cellules tumorales en quiescence via des interactions avec les cellules stromales.

Les candidats intéressés par cette proposition de thèse pourront envoyer un CV détaillant leurs compétences techniques et une lettre de motivation à :

Pierre Layrolle
Directeur de recherche
Inserm UMR 1238, Phy-Os
Faculté de Médecine
Université de Nantes
Email : pierre.layrolle@inserm.fr
Tel : 02 72 64 11 43

Valérie Trichet
Maître de Conférences des Universités
Inserm UMR 1238, Phy-Os
Faculté de Médecine
Université de Nantes
Email : valerie.trichet@univ-nantes.fr
Tel : 06 52 69 59 73