



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **16 janvier 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame SIMOES Meigge**

Titre de la thèse : « *Biofabrication de modèles de cancer du sein HER2-positifs par bioimpression 3D* »



Résumé

Cette thèse se concentre sur le développement de la technologie de bioimpression 3D par microextrusion au sein du laboratoire d'oncopharmacology du CRCL (Lyon), à la suite de l'acquisition d'une imprimante 3D en collaboration avec 3D.FAB. Le travail décrit la création d'un modèle de cancer du sein HER2-positif en utilisant les lignées cancéreuses humaines BT-474 et SK-BR-3, associées à des fibroblastes associés à la tumeur (CAF), dans le but de reproduire un microenvironnement tumoral *in vitro*. Ces recherches ont débuté par l'amélioration d'une bio-encre préexistante développée par le laboratoire 3D.FAB, ainsi que la mise au point d'une solution de consolidation permettant de cultiver les objets bioimprimés pendant plus de 15 jours. Une fois bioimprimées les cellules cancéreuses HER2-positives ont présenté une architecture tridimensionnelle, en amas, plus proche de celle observée en clinique que dans les conditions 2D. Par la suite, une exploration a été menée dans les supports bioimprimés pour évaluer les réponses aux agents anticancéreux tels que la vincristine (une chimiothérapie cytotoxique induisant la mort cellulaire des cellules en prolifération) et les anticorps conjugués (ADC) tels que le trastuzumab-deruxtecan et le trastuzumab-emtansine (thérapies ciblées induisant la mort cellulaire des cellules en prolifération et exprimant la protéine HER2 à leur surface membranaire). Malgré la perméabilité restreinte de l'hydrogel, il a été observé que les ADC (molécules de haut poids moléculaire) peuvent diffuser dans le support bioimprimé et reconnaître leur cible HER2

à la surface des cellules cancéreuses. L'analyse par cytométrie en flux après dissociation ainsi qu'en microscopie a confirmé une action antiproliférative de ces molécules sur les cellules cancéreuses HER2+ en 3D, en accord avec la littérature. La complexification du modèle 3D par l'incorporation de CAF a mis en évidence une interaction avec les cellules tumorales. Néanmoins des études complémentaires restent nécessaire afin de mieux caractériser ces interactions. En conclusion, cette étude a permis de mettre au point un modèle 3D *in-vitro* de coculture de cellules cancéreuses avec des CAF, plus représentatif de la clinique, qui pourront servir à la mise en évidence de mécanismes de résistance tumorale aux traitements.

Mots-clés : Modèle 3D, Bioimpression, Cancer du sein, HER2-positif, Anticorps-conjugués