



Sujet de stage M2 à l'IMFT (6mois) : Etude de la résistance de l'ostéosarcome aux traitements par des approches mécanobiologiques

Contact : Pauline.assemat@imft.fr

Dans les pathologies tissulaires du type cancers, de nombreuses questions restent ouvertes et en particulier la compréhension des mécanismes de résistance aux traitements par chimiothérapie ou immunothérapie. Ce questionnement est multidisciplinaire car l'efficacité des chimiothérapies, qui visent les cellules à prolifération anormalement rapide, ou des immunothérapies qui visent à reprogrammer le système immunitaire pour résorber les tumeurs, peut être liée aux effets mécaniques fluides, comme le transport des drogues par le système vasculaire, et structurels, comme la dépendance de la formation ou la détérioration de la matrice extra-cellulaire à ces stimuli chimiques. Dans le projet RESIST (équipe projet CNRS IMFT-CRCL-CRCT), nous faisons l'hypothèse que les effets mécaniques jouent un rôle dans la résistance aux traitements des tumeurs, en particulier dans les tumeurs se développant dans les organes hautement mécano-sensibles comme l'os [1].

L'ostéosarcome est une tumeur osseuse primaire maligne qui touche principalement les enfants et les jeunes adultes. Il s'agit du cancer osseux primaire le plus fréquent, caractérisé par la production anarchique d'os par les cellules tumorales. La survie globale à 5 ans ne dépasse pas 70 % et chute à 25 % en cas de métastases ou de mauvaise réponse aux chimiothérapies initiales. Le traitement de l'ostéosarcome reste inchangé depuis des décennies et consiste en une combinaison de chirurgie et de chimiothérapies [2].

La grande complexité génomique de l'ostéosarcome entraîne une hétérogénéité de la tumeur et son microenvironnement évolue au fil du temps [3]. L'hétérogénéité intra-tumorale et interindividuelle qui en résulte peut être étudiée à différentes échelles (génétique, moléculaire, tissulaire, macroscopique) mais également selon les approches issues des différentes disciplines (biologie, chimie, mécanique). Outre le fait que les ostéosarcomes de l'adolescent apparaissent principalement dans des zones à fortes sollicitations mécaniques extrinsèques telles que la marche (genou, épaule), les différentes composantes du tissu tumoral sont également soumises à différents effets mécaniques fluides et structurels intrinsèques, c'est-à-dire internes à l'échelle du tissu tumoral comme l'augmentation locale de la pression du fluide interstitiel liée à la prolifération incontrôlée des cellules en milieu confiné. Ceci ajoute une nouvelle complexité à la compréhension de l'évolution des interactions entre les cellules tumorales et leur microenvironnement. Ces effets mécaniques peuvent contribuer à l'inefficacité de traitements tels que la chimiothérapie, l'immunothérapie et/ou les médicaments antiangiogéniques, par exemple. Le projet RESIST vise à mieux comprendre les mécanismes de résistance aux traitements, afin d'explorer de nouvelles voies thérapeutiques pour le traitement de l'ostéosarcome.

Les chercheurs du Centre de Recherches en Cancérologie de Lyon CRCL ont développé un modèle expérimental original (modèles murins induits) leur permettant de travailler sur le développement de nouvelles molécules immunothérapeutiques.

L'objectif de ce stage de M2 est le **développement d'un système de contention** pour souris à partir de données d'imageries 3D obtenues au CRCL. L'objectif est d'étudier **l'impact de stimuli mécaniques extrinsèques contrôlés sur la croissance des ostéosarcomes et la réponse aux traitements**. Ce travail nécessitera l'utilisation de techniques de fabrications additives et de conception de dispositifs de petites dimensions pour le vivant.

Ce projet vise à étendre les recherches menées à l'heure actuelle entre l'IMFT et le CRCT (Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse) et réalisées sur des images 2D issues de patients pour explorer, en particulier, l'évolution en temps de la réponse aux traitements.

- [1] Stephen C. Cowin. Bone poroelasticity. *Journal of Biomechanics*, 32(3):217–238, 1999.
- [2] C.D.M. Fletcher, J.A. Bridge, P. Hogendoorn, and F. Mertens. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Fourth Edition. IARC WHO Classification of Tumours, No 5*. 2013.
- [3] Anne Gomez-Brouchet, Julia Gilhodes, Nathalie Van Acker, Regis Brion, Corinne Bouvier, Pauline Assemat, Nathalie Gaspar, Sebastien Aubert, Jean-Marc Guinebretiere, Beatrice Marie, Frederique Larousserie, Natacha Entz-Werlé, Gonzague De Pinieux, Eric Mascard, Francois Guoin, Pierre Brousset, Marie-Dominique Tabone, Marta Jimenez, Marie-Cecile Le Deley, Jean-Yves Blay, Laurence Brugieres, Sophie Piperno-Neumann, and Francoise Rédini. Characterization of macrophages and osteoclasts in the osteosarcoma tumor microenvironment at diagnosis: New perspective for osteosarcoma treatment? *Cancers*, 13(3), 2021.