

Modèles 3D de micro-vaisseaux cérébraux et applications pour des tumeurs-sur-puces.

Agathe Figarol

Université de Franche-Comté, CNRS, FEMTO-ST, F-25000 Besançon, France

agathe.figarol@femto-st.fr

La barrière hémato-encéphalique (BHE) freine le développement de médicaments innovants pour traiter les neuropathologies. La lutte contre la tumeur du cerveau la plus commune et la plus agressive, le glioblastome multiforme (GBM), fait ainsi face à un trop grand nombre d'échec thérapeutique, avec une survie après diagnostic de 12 à 18 mois environ. La recherche préclinique pour le combattre est prise en étau entre des modèles *in vitro* trop simplistes et des études chez l'animal avec des problématiques éthiques et des incertitudes liées aux différences inter-espèces. Les microsystèmes physiologiques de type « organe-sur-puce » sont une piste pour le développement d'alternatives pour le criblage préclinique des candidats médicaments.

Ce projet a commencé avec l'optimisation de la composition d'un hydrogel de fibrine et de collagène de type I. Il facilite l'auto-organisation d'une coculture des 3 types cellulaires principaux de la BHE (cellules endothéliales de microvaisseaux cérébraux, péricytes et astrocytes humains) en un réseau 3D de capillaires (1–3). La validation de ces modèles d'ingénierie tissulaire repose en grande partie sur des techniques de microscopie. La microarchitecture de ces micro-vaisseaux cérébraux a été étudiée par microscopie confocale et immunofluorescence, ainsi que par macroscopie et coupes histochimiques. Une approche comparative par immunofluorescence, RT-q-PCR, et transcriptomique a permis de mettre en évidence une augmentation significative comparée à une culture conventionnelle en 2D de l'expression des protéines et gènes clefs de la BHE (jonctions serrées, transporteurs et canaux membranaires). Une deuxième phase de ce projet a débuté, s'appuyant sur la microfluidique pour tenter de mimer le flux sanguin et faciliter l'apport en milieu nutritif au sein du tissu. Un premier prototype de micropuce a vu le jour, et des essais avec cellules de GBM (U87-MG) sont en cours.

1. A. Figarol *et al.*, *Biomed. Mater.* (2020), doi:10.1088/1748-605X/aba5f1.
2. M. Matsusaki, A. Figarol, - *Cerebrovascular model and device* (2020).
3. A. Figarol *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 533, 600–606 (2020), doi:10.1016/j.bbrc.2020.09.061

3D models of brain micro-vessels and applications for tumor-in-chips.

Agathe Figarol

Université de Franche-Comté, CNRS, FEMTO-ST, F-25000 Besançon, France

agathe.figarol@femto-st.fr

The blood-brain barrier (BBB) hampers the development of innovative drugs and nanovectors to treat neuro-pathologies. The fight against most common and aggressive brain tumor, the glioblastoma multiforme (GBM), faces too many therapeutic failures, with a survival after diagnosis of 12 to 18 months only. The preclinical research is stuck between too simplistic *in vitro* models, and animal experimentation with ethical and inaccuracy issues due to the interspecies differences. Tissue engineering and physiological microsystems as organ-on-chips are promising alternatives for preclinical screening of drug candidates.

This project started with the optimization of the composition of a fibrine and collagen type I hydrogel. It enables the self-organization of a coculture of the 3 main cell types of the BBB (human brain microvascular endothelial cells, pericytes, and astrocytes) in a 3D network of capillaries (1–3). The validation of these engineered tissues is supported by microscopic techniques. The microarchitecture of these brain micro-vessels was studied by confocal microscopy and immunofluorescence, as well as macroscopy and histochemistry slides. A comparative approach by immunofluorescence, RT-q-PCR, and transcriptomic allowed to highlight a significant increase in the expression of BBB key proteins and genes (tight junctions, membrane transporters and carriers). A second phase of the project has started, using microfluidics to mimic the blood flow and ease the transport of nutritive medium within the tissue. A first microchip prototype is being tested, and assays with GBM cells (U87-MG) are carried out.

1. A. Figarol *et al.*, *Biomed. Mater.* (2020), doi:10.1088/1748-605X/aba5f1.
2. M. Matsusaki, A. Figarol, - Cerebrovascular model and device (2020).
3. A. Figarol *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 533, 600–606 (2020), doi:10.1016/j.bbrc.2020.09.061