

# THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

*Biologie-Santé*

Spécialité : Cancerologie

Par

**Nikita RAJKUMARI**

## **Développement d'un modèle vascularisé humain *in vitro* du mésothéliome pleural pour étudier les stratégies thérapeutiques**

**Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 5 juin 2026**

**Unité de recherche** : Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée Nantes-Angers (CRCI2NA), INSERM UMR1307, CNRS UMR6075, Nantes Université, Université d'Angers

### **Rapporteurs avant soutenance :**

Nadira DELHEM  
Anne DI TOMMASO

Professeur des universités, HDR, Université de Lille  
Ingénieur de recherche, HDR, Université de Tours

### **Composition du Jury :**

Président : Jöelle GASCHET

Professeur des universités, HDR, Nantes Université

Examineurs : Didier JEAN

Directeur de recherche, HDR, Sorbonne Université -  
Université Paris Cité (Centre de Recherche des Cordeliers)  
Chargés de recherche, CEA, Grenoble

Emily TUBBS

Dir. de thèse : Christophe BLANQUART

Directeur de recherche, HDR, CNRS

Co-dir de thèse : Boudewijn van der SANDEN

Chargés de recherche, INSERM

**Titre :** Développement d'un modèle vascularisé humain *in vitro* du mésothéliome pleural pour étudier les stratégies thérapeutiques

**Mots clés :** Tumeur sur puce, microenvironnement tumoral, réseau microvasculaire, mésothéliome pleural, virus oncolytique, virus de la rougeole

**Résumé :** Le mésothéliome pleural est une tumeur maligne rare et agressive de la plèvre, pour laquelle les options thérapeutiques sont très limitées. La survie médiane reste faible, et la plupart des traitements candidats qui donnent des résultats précliniques prometteurs échouent lors des essais cliniques. Cela souligne la nécessité de disposer de modèles précliniques plus pertinents pour mieux comprendre la maladie et améliorer les essais thérapeutiques.

Pour y remédier, nous avons développé un modèle tridimensionnel vascularisé de mésothéliome sur une puce microfluidique afin de recréer les principales barrières stromales au traitement. Le modèle comprend des structures vasculaires perfusables adjacentes et situées au sein d'un compartiment matriciel extracellulaire tridimensionnel contenant des cellules tumorales et stromales.

Pour évaluer la fonctionnalité du modèle, nous avons examiné les effets d'un virus de la rougeole oncolytique. Les virus oncolytiques (VO) sont des virus capables d'infecter et de tuer sélectivement les cellules cancéreuses tout en épargnant les tissus sains, et de stimuler des réponses inflammatoires susceptibles de renforcer l'activité antitumorale. Notre modèle a permis d'étudier l'administration des OV, l'infection tumorale, les interactions entre le virus et le microenvironnement, ainsi que les réponses inflammatoires de l'hôte aux OV dans un système contrôlé et entièrement humanisé. Dans l'ensemble, ce modèle offre une plateforme pour étudier les réponses thérapeutiques et les mécanismes de résistance dans le mésothéliome pleural dans des conditions physiopathologiques pertinentes

**Title :** Development of an *in vitro* human vascularized model of pleural mesothelioma to study therapeutic strategies

**Keywords :** Tumor-on-chip, tumor microenvironment, microvascular network, pleural mesothelioma, oncolytic virus, measles virus

**Abstract :** Pleural mesothelioma is a rare and aggressive malignancy of the pleura, with very limited treatment options. Median survival remains low, and most candidate therapies that show promising preclinical results fail in clinical trials. This highlights the need for more relevant preclinical models to better understand the disease and to improve therapeutic testing.

To address this, we developed a three-dimensional vascularized model of mesothelioma on a microfluidic chip to recreate key stromal barriers to therapy. The model comprises perfusable vascular structures adjacent to and within a three-dimensional extracellular matrix compartment containing tumor and stromal cells.

To assess the functionality of the model, we examined the effects of an oncolytic measles virus. Oncolytic viruses (OVs) are viruses that can selectively infect and kill cancer cells while sparing normal tissue and stimulate inflammatory responses that can enhance anti-tumor activity. Our model enabled the study of OV delivery, tumor infection, virus-microenvironment interactions and host inflammatory responses to OV in a controlled, fully humanized system.

Overall, this model provides a platform to study therapeutic responses and resistance mechanisms in pleural mesothelioma under pathophysiologically relevant conditions.