

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **23 janvier 2026**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur FATTET Laurent**

Titre des travaux : *Du signal biochimique à la biomécanique: rôle du microenvironnement dans la progression tumorale et métastatique*



Résumé

Mon parcours scientifique s'est construit à l'**interface entre la biochimie** des tumeurs solides et les avancées plus récentes en **biomécanique**. Initialement centré sur les voies de signalisation intracellulaires – notamment la voie du TGF β et son rôle dans la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) durant ma thèse – ,mon travail a évolué vers une approche plus intégrative du microenvironnement tumoral. Les découvertes récentes ont en effet révélé que la **matrice extracellulaire (ECM)**, longtemps considérée comme un support structurel inerte, agit comme un réservoir de **signaux mécaniques et biochimiques** capables de moduler l'EMT, l'invasion et la dissémination métastatique.

Mes recherches actuelles explorent un **acteur inédit dans ce dialogue cellule-matrice**: la **Nétrine-1**, une protéine de la famille des Laminines connue pour son rôle dans le guidage axonal. Nos données préliminaires montrent que la Nétrine-1 interagit directement avec des composants de l'ECM et en modifie les propriétés physiques. Ce projet pionnier vise à caractériser son rôle, indépendamment de ses récepteurs canoniques, en évaluant son impact sur la rigidité de la matrice et ses conséquences fonctionnelles (EMT, invasion, métastases). Cette approche ouvre une piste inédite pour cibler la plasticité tumorale via la modulation mécanique de l'ECM.

En parallèle, pour traduire ces concepts en potentielles applications cliniques, nous combinons spectrométrie de masse et modèles précliniques (xénogreffes, modèles génétiques) afin d'identifier des protéines du matrisome spécifiquement associées à la tumorigenèse. Une preuve de concept a été établie avec la protéine **ANXA8**, surexprimée dans les tumeurs de l'endomètre et absente des tissus sains. Son inhibition *in vivo* réduit la croissance tumorale et les métastases, sans effet *in vitro*, suggérant un mécanisme dépendant des interactions cellulaires au sein de la tumeur. Ces résultats, couplés à des collaborations au sein du CRCL pour développer des outils d'**imagerie moléculaire et de radiothérapie interne vectorisée**, illustrent le potentiel théranostique de ces cibles.

Enfin, pour surmonter les limites des cultures cellulaires classiques, nous avons initié une collaboration internationale avec l'Université de Sherbrooke (Canada) visant à développer des **matrices artificielles** pour la culture d'organoïdes de cancers gynécologiques (endomètre, ovaire). Ces matrices intègrent une **dimension moléculaire** (candidats issus du screening du matrisome) et une **dimension physique** (propriétés mécaniques mesurées sur les échantillons de tumeurs). Cette approche de **modèles 3D biomimétiques**, brevetée par nos collaborateurs, pourrait révolutionner l'efficacité des cultures d'organoïdes et faciliter l'étude de la réponse aux thérapies *ex vivo* dans le cadre de médecine personnalisée.

À long terme, ce projet vise à étendre ces analyses à divers modèles tumoraux, grâce à un réseau de collaborations (CRCL, instituts internationaux). En identifiant de nouvelles cibles du microenvironnement, nous voulons développer des stratégies théranostiques innovantes pour les tumeurs solides, combinant **diagnostic moléculaire et thérapies ciblées**, grâce à une **cartographie fonctionnelle du microenvironnement tumoral**.

