



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 octobre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur RUNEL Gael**

Titre de la thèse : *Rôle des forces mécaniques au sein de l'épiderme durant la croissance du mélanome cutané*

Résumé



Au cours des dernières années, de nombreuses études ont cherché à décortiquer les mécanismes moléculaires qui sous-tendent le développement du mélanome cutané et à trouver notamment de nouveaux biomarqueurs permettant un meilleur pronostic. Cependant, les données actuelles ne permettent pas de comprendre dans l'intégralité la progression du mélanome vers des stades invasifs et l'échappement tumoral aux thérapies. Le rôle du micro-environnement, avec le remodelage de la matrice extracellulaire mais aussi de l'environnement immunitaire, a montré un rôle primordial dans ces mécanismes. Cependant les caractéristiques biomécaniques intrinsèques aux cellules cancéreuses et celles liées au changement du microenvironnement n'ont que très peu été étudiées. Au cours de ma thèse, nous avons montré une modulation de la rigidité intrinsèque des cellules par microscopie à force atomique au cours de la progression tumorale sur des cultures de cellules. Nous avons également mis en évidence que ces changements biomécaniques étaient corrélés à des changements morphologiques médiés par une réorganisation du cytosquelette. De plus, nous avons pu montrer que ces changements phénotypiques étaient également observés sur des modèles intégrés de peaux humaines reconstruites avec cellules de mélanome invasif ou non et *in vivo* dans le modèle de poisson Medaka. Nous avons également mis en évidence la protéine transmembranaire Tétraspaline 8 comme acteur indispensable de la modification des propriétés biomécaniques et morphologiques des cellules, et ce, via la transition phénotypique médiée par des facteurs de transcription de la transition épithélio-mésenchymateuse. Finalement, nous avons pu mettre en avant une signature mécanique des mélanomes cutanés directement chez les patients en utilisant un prototype basé sur la micro-indentation de la lésion cutanée.

Mots clés: Mélanome cutané, Tétraspaline 8, facteur de transcription de la transition épithélio-mésenchymateuse, biomécanique, microscopie à force atomique