# HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **07 octobre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame COSSET Erika**

Titre de la thèse : *« L'hétérogénéité tumorale des glioblastomes: compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires de l'agressivité et de la résistance »*

## Résumé

Le glioblastome (GBM) représente la forme la plus fréquente et la plus agressive des tumeurs cérébrales primaires. De part ces caractéristiques hautement invasive et multi-résistante, il n'existe à ce jour aucun traitement curatif permettant la guérison de cette maladie. Cependant, ces tumeurs développent des dépendances métaboliques qui peuvent être exploité au niveau thérapeutique.
Depuis mes études doctorales, mon intérêt scientifique et mes travaux de recherches se portent autour d'un axe principal : l'étude et la compréhension des mécanismes supportant l'agressivité des cellules tumorales de GBM. Grâce à plusieurs expériences postdoctorales, j'ai pu développer des modèles d'ingénierie tissulaire qui m'ont permis de modéliser ces cellules tumorales dans leur environnement hôte (le tissu nerveux) et de mieux comprendre les interactions existantes entre différentes populations cellulaires. J'ai également pu étudier les mécanismes de régulation de certaines voies métaboliques par les cellules de GBM leur permettant de s'adapter et de survivre dans le microenvironnement tumoral pauvre en nutriment et en oxygène.
Depuis 2017, les recherches portées par mon équipe (à Genève, Suisse, puis à Lyon, France) ont permis de mettre en évidence l'implication de la galectine-3 dans un processus d'endocytose, nommée macropinocytose, qui permet la survie des cellules souches cancéreuses. Dans la continuité de ces travaux, je cherche aujourd'hui, d'une part, à identifier et comprendre les mécanismes utilisés par les cellules cancéreuses pour assurer leurs besoins métaboliques et survivre aux stress présents dans leur microenvironnement, et d'autre part, à développer de nouvelles approches thérapeutiques permettant de cibler les processus métaboliques (et non métaboliques) utilisés par les cellules cancéreuses. Afin de conduire ces études, nous développons différents modèles cellulaires en 2 ou 3 dimensions, dérivés de patients atteints de GBM. Afin de reproduire l'écosystème mis en place par la tumeur, nous développons également des modèles tissulaires (tel que des organoïdes de cerveau) qui sont issus de la différentiation de cellules souches pluripotentes. Ces approches, précédemment validées, nous permettent non seulement de mimer certaines caractéristiques importantes de la tumeur (tel que l'invasion cellulaire, la prolifération cellulaire, la nécrose ou encore l'apoptose) mais aussi de comprendre comment l'hétérogénéité de ces tumeurs engendre la résistance et la récurrence des GBMs.