

## Titre du projet de recherche doctorale : Rôle des fibroblastes dans la ségrégation des cellules cancéreuses d'Ewing

### Résumé (300 mots max)

Les fibroblastes sont omniprésents au voisinage des tumeurs, mais leur rôle dans la dissémination des cellules cancéreuses reste ambigu : ils peuvent constituer une barrière mécanique ou, au contraire, favoriser l'invasion par guidage et remodelage de la matrice. **Ce projet interdisciplinaire** (physique–biologie–modélisation) vise à identifier les **mécanismes mécaniques et de signalisation qui gouvernent la ségrégation spatiale entre fibroblastes et cellules tumorales**, pour déterminer comment cette organisation influence la transition vers un phénotype invasif.

Nous utiliserons comme modèle le **sarcome d'Ewing**, caractérisé par l'oncogène EWSR1-FLI1 dont l'activité module la plasticité tumorale : des niveaux élevés correspondent à un état prolifératif et cohésif, tandis que des niveaux faibles favorisent migration et invasion. Grâce à une lignée tumorale humaine où EWSR1-FLI1 est modulable, nous reproduirons in vitro cette plasticité afin d'étudier comment l'architecture fibroblastes–tumeur contrôle l'émergence d'états invasifs.

Nous mettrons en place des **co-cultures de cellules cancéreuses avec des fibroblastes** (NIH-3T3 puis CAFs) et analyserons leur organisation comme une séparation de phase active. Par imagerie sur plusieurs jours et analyses quantitatives, nous mesurerons (i) la cinétique de tri et la morphologie des amas tumoraux (ii) les champs de vitesse et l'ordre d'alignement des fibroblastes, (iii) les forces de traction. Des perturbations ciblées de la contractilité et de l'adhésion cellulaires permettront de relier ces observables à des paramètres physiques effectifs.

En parallèle, nous développerons un **jumeau numérique sous PhysiBoSS**, combinant un modèle agent-based des co-cultures et des réseaux booléens de signalisation. Le modèle, calibré sur les données expérimentales, permettra d'identifier les paramètres dominants et de tester in silico des perturbations ciblant des voies de signalisation candidates.

Ce projet apportera une compréhension mécanistique des architectures **fibroblastes–cellules tumorales**, et des conditions qui favorisent ou limitent l'invasion, ainsi que des pistes de perturbations à tester pour moduler la dissémination tumorale.