

# Avis de Soutenance

Monsieur Nicolas VACHOUD

## Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Analyses histologiques et transcriptionnelles à grande échelle de la maturation oligodendrogliale en condition physiologique et pathologique*

dirigés par Monsieur Olivier RAINETEAU

Soutenance prévue le **vendredi 21 novembre 2025** à 14h00

Lieu : Salle des Conférences Hermann 8 avenue Rockefeller, 69008 Lyon

Salle : des Conférences Hermann

### Composition du jury proposé

M. Olivier RAINETEAU	INSERM Lyon	Directeur de thèse
M. Abdel Mouman GHOMARI	Université Paris Saclay	Rapporteur
Mme Sandrine GIRAUD	Université Claude Bernard Lyon 1	Examinatrice
Mme Binnaz YALCIN	INSERM Dijon	Rapporteuse

**Mots-clés :** Oligodendrocyte, Repositionnement thérapeutique, Cerveau, Hypoxie, Cellule unique, Cellule souche,

### Résumé :

L'hypoxie postnatale affecte les enfants nés prématurément, induisant une augmentation des risques de maladies psychiatriques et une diminution des performances cognitives au cours de la vie. Dans le cerveau, l'hypoxie postnatal affecte particulièrement les oligodendrocytes, qui jouent un rôle important dans la myélinisation des axones. Le processus de maturation des oligodendrocytes est complexe et varie selon les régions cérébrales et le timing de développement. Pendant ma thèse, j'ai étudié spatialement et temporellement la maturation des oligodendrocytes au niveau du cerveau entier, ainsi que les mécanismes moléculaires sous-jacents à ce processus, en conditions physiologique et pathologique. J'ai développé une nouvelle approche de quantification semi-automatique dans le cerveau entier, permettant de connaître, grâce à la détection de marqueurs spécifiques, le nombre de cellules oligodendrocytaires et leur stade de maturation. Cette méthode est basée sur l'utilisation de plusieurs outils informatiques, permettant de quantifier les cellules (co)exprimant ces marqueurs, aligner les sections quantifiées sur un atlas de référence, et enfin analyser et représenter les résultats obtenus de manière intuitive sur un cerveau en 3D. A l'aide de cette approche, j'ai pu confirmer, à l'aide de deux modèles de grande prématurité, qu'un stress oxydatif précoce affecte la maturation des oligodendrocytes et décrire les aspects spatiotemporels de ce blocage et de la récupération ultérieure observée. J'ai également testé les effets de deux molécules pro-oligodendrocytaires sur la maturation des oligodendrocytes, et montré que l'une des deux molécules restaure la maturation oligodendrocytaire après hypoxie. En parallèle de ces analyses histologiques à grande échelle, j'ai cherché à comprendre les changements

transcriptionnels associés au blocage de la maturation oligodendrocytaire. Pour cela, j'ai étudié les changements transcriptionnels suite à l'hypoxie à l'aide d'une analyse scRNA-seq à plusieurs niveaux : les variations de l'expression génique le long de la trajectoire de différenciation, ainsi que dans les réseaux de régulation génique associés. Ces analyses révèlent des altérations significatives de l'expression génique à court et à long terme suite à l'hypoxie. L'étude du réseau de régulation génique, à l'aide de l'outil CARDAMOM, permet de simuler la maturation de l'oligodendrocyte et de tester in silico l'effet de la manipulation de certains gènes.. Dans leur ensemble, mes résultats montrent que les troubles postnataux précoces affectent le linéage oligodendrocytaire dans des régions cérébrales spécifiques et apportent de nouvelles informations sur les changements transcriptionnels associés. Les analyses in silico effectuées, révèlent que les réseaux de régulation géniques semblent être résilients en condition physiologiques, mais vulnérables en condition hypoxique. Ainsi, ce travail permet de mieux comprendre les aspects spatiaux et temporels de la maturation oligodendrocytaire dans le cerveau, en condition physiologique et pathologique.