

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 février 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur LAVAL Pierre-Alexandre**

Titre de la thèse : : « *Contribution des voies de stress protéostasiques dans le phénotype progéniteur induit par l'environnement mécanique pulmonaire* »



### Résumé

L'environnement mécanique et son adaptation au cours de processus physiopathologiques sont des facteurs déterminants de l'état cellulaire. Ainsi, un environnement qualifié de « mou », par opposition à un environnement rigide, favorise certains caractères cellulaires associés à de la quiescence, voire à la dédifférenciation, alors que la rigidification de l'environnement est plutôt propice à l'activation de mécanismes pro-prolifératifs. Cette reprogrammation cellulaire est soutenue par un programme complexe dont les acteurs sont encore peu décrits. Toutefois, le caractère progéniteur des cellules épithéliales, *in vivo*, est fortement associé à l'induction de voies de signalisation de stress issue d'un défaut de protéostase. Ces mécanismes moléculaires incluent l'activation des voies de réponse au stress du réticulum endoplasmique.

Toutefois, les données présentes dans la littérature restent principalement descriptives. De plus les mécanismes moléculaires impliqués dans la quiescence associée à un environnement mou restent partiellement élucidés. Ce travail de thèse étudie les mécanismes associés à la reprogrammation cellulaire en réponse au microenvironnement mécanique. Plus précisément, cette étude s'est focalisée sur la contribution du stress du réticulum endoplasmique et plus particulièrement sur la réponse intégrée au stress (ISR) dans la quiescence induite par un environnement mou.

Mon projet de recherche a consisté, dans un premier temps, à mieux caractériser le type de quiescence induite dans des cellules broncho-épithéliales humaines (HBEC) par un environnement mécanique pulmonaire (« mou », 3 kPa) comparativement au standard de culture sur plastique (« TCP », avec une rigidité de l'ordre de 100 GPa). Cette étude a pu être réalisée grâce à un système innovant de support de culture sur hydrogel, qui assure une rigidité homogène et contrôlée. Mes résultats montrent qu'un environnement à 3kPa promeut l'arrêt drastique de prolifération et l'induction d'une quiescence atypique en phase S du cycle. Cette reprogrammation cellulaire est associée au maintien du caractère

progéniteur des cellules et à une meilleure capacité d'alvéo-genèse après plusieurs passages, comparativement aux cellules cultivées sur TCP. Dans un second temps, sur le plan mécanistique, mes travaux montrent que cette quiescence est contrôlée par une activation chronique des voies de stress du réticulum endoplasmique, et plus spécifiquement par la phosphorylation du facteur d'initiation de la traduction eIF2a. Cette activation est associée à une déplétion du RE en calcium, inducteur classique du stress du RE, une répression globale de la synthèse protéique, ainsi qu'une résistance à la mort cellulaire induite par la carence en glucose. Enfin, l'utilisation de données publiques de transcriptomiques issues des différentes populations du tissu pulmonaire (single cell RNAseq) indique un enrichissement des signatures géniques en lien avec la reprogrammation traductionnelle ainsi que l'activation du stress du RE dans les cellules basales pulmonaires comparativement aux autres contingents cellulaires épithéliaux.

En conclusion, mes travaux illustrent comment un stress protéostatique joue un rôle dans l'intégration des signaux mécaniques externes et comment cela impacte la détermination de l'état cellulaire.