

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 novembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame Aneta TRAJKOVA**

Titre de la thèse : Etude des régulateurs et des voies moléculaires impliqués dans les conversions d'état cellulaire

Résumé



La génération de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) par reprogrammation et de cellules cancéreuses par transformation oncogénique sont deux processus en plusieurs étapes au cours desquels des changements coordonnés de plasticité et d'identité cellulaires se produisent. Cependant, les circuits moléculaires impliqués dans les deux processus, leur degré d'analogie et d'interaction fonctionnelle restent mal caractérisés. Nous nous sommes donc intéressés à identifier les facteurs qui contribuent au maintien de l'identité cellulaire et à l'acquisition de la plasticité cellulaire au cours de ces deux processus. En explorant les trajectoires cellulaires de reprogrammation et de transformation qui conduisent à la perte d'identité cellulaire dans les fibroblastes embryonnaires primaires de souris (MEFs), nous avons identifié plusieurs facteurs de transcription (FT). Mon travail de thèse visait donc à comprendre comment ces FT pourraient être impliqués dans la régulation de l'identité et de la plasticité cellulaires au cours de la reprogrammation et de la transformation mais aussi au cours d'autres processus de conversion d'état cellulaire tels que la transdifférenciation et à identifier les mécanismes moléculaires impliqués. Nous avons d'abord identifié le FT Atoh8 comme un inhibiteur de la plasticité cellulaire, à la fois cible et régulateur rétroactif de cMyc et de la voie Wnt. Par ailleurs, nous avons montré que la perte d'identité cellulaire dans les intermédiaires cellulaires précoces de conversion d'état est corrélée à un changement d'expression des FT paralogues Bcl11a et Bcl11b. De plus, en utilisant des approches de perte de fonction, nous avons révélé que la modulation de cet équilibre contrôle l'émergence des iPSC, des cellules transformées et transdifférenciées. L'exploration de la liaison physique de ces

FT sur la chromatine lors de la reprogrammation nous a conduit à proposer que Bcl11b s'oppose aux conversions d'état cellulaire par une liaison persistante aux gènes de différenciation, tandis que Bcl11a favorise les conversions d'état en régulant partiellement le statut mésenchymateux/épithélial des cellules.

Mots-clés : Identité cellulaire, Cellules souches, Reprogrammation, Plasticité, Facteurs de transcription, Transdifférenciation