

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **03 mars 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Lucile GUILLOT**

Titre de la thèse : Identification des facteurs régulant la fonctionnalité des fibroblastes dérivés de cellules souches

Résumé



Les fibroblastes sont des cellules mésenchymateuses, essentielles à l'homéostasie tissulaire, qui produisent et organisent la matrice extracellulaire (MEC). Présents dans la majorité des organes, ils représentent, dans la peau, les principales cellules du derme. Afin d'éviter l'utilisation d'animaux en recherche cutanée, les modèles de peaux reconstruites représentent une alternative couramment utilisée. Les fibroblastes sont nécessaires pour former une MEC mais aussi pour soutenir d'autres cellules comme les kératinocytes. En raison de leur rôle indispensable, différentes origines de fibroblastes ont été explorées ces dernières années pour fabriquer des peaux reconstruites. Les cellules primaires, couramment utilisées, ne sont pas facilement accessibles et nécessitent des chirurgies invasives. Les cellules souches pluripotentes induites (iPSC) offrent, par leur propriété d'auto-renouvellement, une source quasiment illimitée de cellules, surmontant les défis de disponibilité. Leur pluripotentialité permet aussi la différenciation dans tous les types cellulaires, surmontant les limites des cellules souches multipotentes telle que les cellules souches adipeuses (CSA). L'objectif de cette thèse vise à caractériser les fibroblastes dérivés d'hiPSC (F-hiPSC) en termes d'expression des marqueurs de fibroblastes et de fonctionnalité, à la fois globale et spécifique, sur la production de MEC. Les fibroblastes F-hiPSC ont été comparés aux fibroblastes primaires pour les caractéristiques fonctionnelles spécifiques. Après avoir validé la différenciation des F-hiPSC en fibroblastes, nous avons observé une augmentation de la production de la MEC, en particulier du collagène I, par rapport à des fibroblastes adultes issus d'explants de peau humaine. Cependant, la maturation et l'assemblage des fibres de collagène I étaient perturbés. Pour expliquer ces modifications et identifier les mécanismes sous-jacents, nous avons comparé le sécrétome des fibroblastes F-hiPSC aux sécrétomes des fibroblastes primaires. L'augmentation de la biosynthèse du collagène I apparaissait associée à une forte sécrétion de TGF- β chez les fibroblastes F-hiPSC. En inhibant la voie de signalisation du TGF- β , nous avons révélé l'importance de la modulation de cette voie pour normaliser la production de MEC dans les fibroblastes F-hiPSC. La production de collagène I

immature par les fibroblastes F-hiPSC apparaissait diminuée au profit d'une production de collagène mature augmentée. Les résultats montrent que la qualité de la MEC produite par les fibroblastes F-hiPSC est améliorée par l'utilisation d'inhibiteur de TGF- β . Les résultats obtenus au cours de la thèse suggèrent que la modulation de la signalisation du TGF- β est nécessaire pour obtenir une différenciation optimale des fibroblastes dérivés d'hiPSC.

Mots-clés : Fibroblastes,Fonctionnalité,Collagènes,Derme,hiPSC