

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **27 février 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Tahereh KIANI**

Titre de la thèse : Le rôle de la signalisation Gp130 dans l'initiation de la reprogrammation naïve des hPSC

### Résumé



La conversion des cellules souches pluripotentes humaines de l'état amorcé à l'état naïf est particulièrement difficile car seules quelques cellules peuvent exécuter avec succès cette transformation. De plus, les mécanismes moléculaires à l'origine de la reprogrammation naïve restent largement flou. Nous avons conçu un système utilisant des cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) qui expriment un changement génétique pour induire la transition d'amorcé à naïf État. Ce commutateur repose sur la co-expression d'un STAT3-ER hormono-dépendant et un récepteur chimérique GCSF:GP130, qui combine le domaine extracellulaire de GCSF-R avec le domaine cytoplasmique du transducteur de signal GP130. Dans un premier temps, nous créés des CSEh qui expriment à la fois STAT3-ERT2 et soit le type sauvage (WT) GCSF : récepteur GP130 ou ses mutants, chacun incapable de recruter et d'activer l'un des effecteurs en aval du GP130 : JAK, STAT3, SHP2, HCK et YES, respectivement. La lignée cellulaire dotée du récepteur WT pourrait être reprogrammée à l'état naïf dans le futur. présence de 4'OHT + GCSF. hPSC exprimant STAT3, SHP2, HCK et YES les récepteurs chimériques déficients en liaison ont conservé leur capacité d'auto-renouvellement dans les milieux complétée par 4'OHT + GCSF, alors que les hPSC avec une liaison JAK déficiente Le récepteur a perdu cette capacité et s'est différencié. Une approche de perte de fonction utilisant Les shRNA ciblant chaque kinase de la famille JAK (JAK1, 2 ou 3) ont confirmé le caractère critique de JAK1. rôle dans la conversion naïve. Identifier les gènes de réponse précoce activés au début de reprogrammation, nous avons effectué une analyse de séquençage d'ARN sur des cellules traitées avec 4'OHT + GCSF pendant 24 heures et identification de gènes différentiellement exprimés (DEG). Parmi ces DEG, 27 gènes étaient également exprimés dans la masse cellulaire interne et l'épiblaste. de blastocystes humains. Une interférence ARN ciblant chacun de ces 27 gènes identifiée IFI16, IFITM1, IFITM3, SSP1, CD44, BHLHE40, PROM1, FABP5, VWA1 et SERPING1 en tant que régulateurs potentiels de la transition amorcé à naïf.

**Mots-clés** : signalisation Gp130, reprogrammation naïve, Pluripotence amorcée