

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **06 novembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Emma FRAIMBAULT**

Titre de la thèse : Les fonctions de la voie de signalisation Nétrine1 dans la maturation des cellules souches embryonnaires

### Résumé



Une meilleure compréhension des premières étapes de l'embryogenèse est bénéfique sur de multiples aspects. Premièrement, cela permet de mieux appréhender les divers phénomènes menant à l'interruption de grossesse, étant donné que la majorité des fausses couches ont lieu très tôt durant le développement. Deuxièmement, les cellules souches embryonnaires sont un modèle très intéressant pour l'étude de la maturation de leur identité et destin cellulaire, de la totipotence à la différenciation, mais également des mécanismes de morphogenèse et de réorganisation de l'embryon. Ces processus biologiques étant conservés dans l'organisme adultes et même réactivés pour certains par les cellules néoplasiques qui peuvent réassimiler des compétences proches de celles des cellules souches embryonnaires soutenant la croissance tumorale, les connaissances obtenues grâce à la recherche sur les cellules souches embryonnaires et le développement précoce dépassent largement le seul but fondamental et ont également des retombées cliniques en cancérologie et en médecine régénérative par exemple. Pendant ma thèse, j'ai étudié la voie de signalisation Nétrine-1 et ses deux récepteurs Néo1 et Unc5b et leurs rôles dans la maturation des cellules souches embryonnaires murines, autant au niveau de leur identité cellulaire que de leur morphologie et leurs propriétés cytomécaniques. Nétrine-1 a d'abord été décrite comme facteur

de guidance axonal dans le développement du système nerveux mais mon laboratoire a montré que ce ligand et ses récepteurs constituaient un support de la pluripotence des cellules souches embryonnaires, leur capacité à se différencier et donner les trois lignages de l'embryon. Pour continuer ce travail, j'ai participé à l'étude de l'implication de Nétrine-1, Néo1 et Unc5b dans le contrôle de l'identité pluripotente des cellules souches embryonnaires par le biais du cycle cellulaire. Nous avons montré que l'expression périodique du ligand et de ses récepteurs en phase S, G2 et M mais pas en G1 permettait un maintien du réseau de pluripotence via YAP. Nous avons également révélé la présence des deux récepteurs de Nétrine-1 dans le pont intercellulaire lors de la cytokinèse, une des étapes clés de la division cellulaire, également décrite comme régulant la pluripotence. J'ai également travaillé sur le potentiel d'autoassemblage des cellules souches embryonnaires cultivées en 3D afin de récapituler la morphogenèse de l'épiblaste qui a lieu pendant l'implantation de l'embryon dans les parois utérines. Nous avons montré que ce mécanisme était altéré en l'absence de Nétrine-1, Néo1 et Unc5b. J'ai étudié les propriétés cytomécaniques des cellules souches embryonnaires en perte de fonction pour ces trois facteurs dans le but de comprendre le défaut de réorganisation que nous observons. J'ai montré que le cytosquelette d'actine des cellules souches embryonnaires n'exprimant pas Nétrine-1 et ses deux récepteurs était perturbé dans son organisation globale mais également dans sa rigidité. Bien que la poursuite de cette étude soit nécessaire, mes travaux ont pu montrer un lien entre nos facteurs et le cytosquelette d'actine que l'on sait essentiel pour la réorganisation de l'épiblaste.

**Mots-clés :** cellules souches, adhésion, développement embryonnaire