



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 février 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **BRUELLE Marion**

Titre de la thèse : « Implication de la protéine de biogenèse des ribosomes Rsl24d1 dans l'homéostasie des cellules souches embryonnaires murines ».



Résumé

Le contrôle de l'expression des programmes géniques orchestrant le développement précoce et l'homéostasie des cellules souches fait l'objet de recherches intenses. En effet, les cellules souches embryonnaires (CSE) sont caractérisées par des propriétés comme leur clonogénicité (la capacité à proliférer dans le même état indifférencié) et leur pluripotence (la capacité à se différencier et à former les différents tissus embryonnaires et adultes). Au niveau moléculaire, l'identité des CSE est orchestrée par le contrôle de l'expression génique aux niveaux épigénétique, transcriptionnel, post-transcriptionnel et traductionnel, activés en réponse à l'activation de voies de signalisation spécifiques. Dans ce contexte, des données récentes suggèrent un rôle de la machinerie traductionnelle des ribosomes et de la régulation de leur biogenèse, dans le maintien de l'homéostasie de cellules souches au sein de différentes espèces. À partir de l'analyse de données transcriptomiques à haut débit (RNAseq), mon équipe d'accueil a ainsi identifié un ensemble de protéines associées aux ribosomes (PaR) significativement enrichies dans les cellules souches embryonnaires murines (CSEm) en comparaison à des lignées cellulaires murines différenciées et à des tissus. Parmi ces candidats, mes travaux de thèse ont consisté à la caractérisation d'une PaR particulière : Rsl24d1. Rsl24d1 est une protéine de biogenèse des ribosomes décrites exclusivement chez la levure. Son profil d'expression dans différentes lignées de CSEm suggère une fonction spécifique au cours de la différenciation : enrichissement au niveau transcriptionnel et protéique dans les CSE à l'état de pluripotence naïf et diminution importante au cours de la différenciation. Des approches de perte d'expression de Rsl24d1 m'ont permis d'établir l'importance de cette PaR dans l'homéostasie des CSE. Rsl24d1 contribue au maintien de la prolifération cellulaire des CSE, de leur clonogénicité et plus modérément à leur pluripotence. Au niveau subcellulaire, Rsl24d1 est une protéine majoritairement nucléaire mais également associée aux grandes sous-unités des ribosomes cytoplasmiques (sous-unités 60S) dans les CSE murines. D'autre part, la perte d'expression de Rsl24d1 affecte spécifiquement la biogenèse des particules ribosomiques 60S matures. Ainsi, comme chez la levure, dans les CSEm, Rsl24d1 est un facteur navette orchestrant la maturation des particules ribosomiques pré-60S. Rsl24d1 semble impliqué dans l'homéostasie des CSEm en assurant le maintien d'un taux de synthèse protéique élevé permettant le renouvellement des protéines ayant une demi-vie courte parmi lesquels on recense des facteurs de transcription de la pluripotence comme Oct4 (Oct3/4), Nanog et Esrrb.

RSL24D1 est également exprimée dans les cellules souches embryonnaires humaines et dans certaines lignées de carcinomes colorectaux. L'expression de *RSL24D1* a récemment été identifiée comme corrélée à la réponse à l'oxaliplatine, une chimiothérapie largement utilisée en clinique. Mes travaux de thèse pourraient ainsi être transposés dans ce contexte pathologique et potentiellement contribuer à l'amélioration de la compréhension de la physiopathologie moléculaire de certains cancers.

Mots-clés :

Cellules souches embryonnaires murines, Biogenèse des ribosomes, Rsl24d1, homéostasie