



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **17 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur BOUCHEREAU Wilhelm**

Titre de la thèse : « *Déchiffrer le continuum de pluripotence dans l'embryon pré-implantatoire de lapin* »

Résumé



Les cellules souches pluripotentes (PSC) sont caractérisées par leurs capacités à s'autorenouveler et à pouvoir se différencier dans tous les types cellulaires somatiques. De nombreuses lignées de PSC ont été dérivées chez les mammifères, dans différents milieux de culture et issues de différentes espèces. Elles s'autorenouvèlent cependant dans différents états de pluripotence, chacun ayant ces propres caractéristiques. Afin de mieux comprendre cette variabilité d'une lignée de PSC à l'autre, il est nécessaire de se pencher sur la source de la pluripotence : l'embryon péri-implantatoire. Les cellules pluripotentes embryonnaires progressent le long d'un continuum de pluripotence, dont les caractéristiques évoluent au cours du développement. Les nombreux processus impliqués dans la régulation de la pluripotence *in vivo* sont communs aux PSC *in vitro*.

Chez le lapin, différentes lignées de PSC sont accessibles à différents niveaux de pluripotence. De plus, les cellules embryonnaires pluripotentes de lapin sont facilement accessibles du fait de l'implantation tardive chez le lapin et du grand nombre d'embryons produits par lapine. Enfin, le lapin est proche phylogénétiquement des rongeurs et des primates et son développement embryonnaire présente peu de particularités par rapport aux autres mammifères étudiés. Cependant, les caractéristiques des différents processus régulant la pluripotence au cours du développement embryonnaire pré-implantatoire du lapin sont relativement peu connus par rapport à ceux de la souris et des primates.

C'est pourquoi j'ai réalisé différentes analyses transcriptomiques sur l'embryon pré-implantatoire de lapin, complétées par des analyses moléculaires sur le métabolisme et l'épigénome. Grâce à ces données, j'ai pu décrire la ségrégation des premiers lignages embryonnaires, ainsi que les processus régulant le continuum de pluripotence dans l'embryon de lapin. Ces résultats montrent que le continuum de pluripotence chez le lapin est très similaire à celui des autres espèces de mammifères euthériens, là où celui de la souris possède de nombreuses particularités. Ces informations offrent également de nouvelles pistes dans l'étude de la pluripotence *in vitro*. L'hétérochromatine et le cycle cellulaire semblent ainsi être des cibles prometteuses dans la manipulation de PSC de lapin. J'ai pu réaliser des expériences préliminaires à l'aide d'inhibiteurs ciblant les enzymes favorisant la formation de l'hétérochromatine sur des embryons en culture. J'ai également utilisé ces inhibiteurs sur une lignée de PSC *in vitro*. Dans les deux cas, ces inhibiteurs ont permis de manipuler l'état de pluripotence des cellules traitées.

Mots clés

Cellules souches pluripotentes ; développement embryonnaire ; épigénétique ; cycle cellulaire ; lapin