



HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **29 juin 2026**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame AKSOY Irène**

Titre des travaux : « *Compatibilité développementale entre espèces : de la pluripotence à la colonisation embryonnaire* »

Résumé



Cette HDR présente une trajectoire de recherche qui a progressivement évolué de la régulation moléculaire de la pluripotence vers une compréhension fonctionnelle et intégrée de la colonisation embryonnaire : le chimérisme, avec un intérêt particulier pour les primates. Si les premières étapes de mon parcours, durant la thèse et le post-doctorat, m'ont permis d'acquérir une expertise en biologie des cellules souches pluripotentes et en régulation transcriptionnelle, l'apport central de mon HDR réside dans les recherches développées depuis mon recrutement à l'INSERM, qui abordent une question fondamentale en biologie du développement : pourquoi les cellules souches pluripotentes de primates ne contribuent-elles pas efficacement aux embryons chimériques ? Ce travail met en évidence certaines limites dans la correspondance entre les définitions moléculaires de la pluripotence naïve et la compétence développementale. Malgré l'acquisition de caractéristiques de type naïf, les cellules souches pluripotentes humaines et de primates non-humains présentent une capacité très limitée à s'intégrer dans un embryon hôte. À travers des approches systématiques et comparatives, ma recherche montre que les cellules souches pluripotentes de primates ne parviennent pas à proliférer après injection dans l'embryon, entrent en arrêt du cycle cellulaire et sont progressivement éliminées, révélant que le potentiel développemental ne peut pas être déduit de la seule identité transcriptionnelle. Ces résultats ont conduit à la formulation du « primate paradox » de la pluripotence et à une réorientation vers les mécanismes cellulaires qui gouvernent la colonisation embryonnaire. Dans ce cadre, la formation de chimères est redéfinie comme un processus dynamique et compétitif, dans lequel la survie et l'expansion des cellules donneuses dépendent de leur capacité à résister aux contraintes de l'environnement embryonnaire. En s'appuyant sur ce concept, mes travaux établissent la fitness cellulaire et la compétition cellulaire comme des déterminants clés de la formation des chimères. Les analyses comparatives entre espèces de primates révèlent d'importantes différences de compétence chimérique, certaines cellules souches pluripotentes colonisant efficacement l'embryon hôte tandis que d'autres sont systématiquement éliminées. Ces différences sont reproduites *in vitro*, montrant que les interactions compétitives entre cellules prédisent leur comportement dans l'embryon. Dans l'ensemble, cette recherche établit que l'intégration réussie dans l'embryon dépend de propriétés cellulaires intrinsèques qui régulent la survie, la prolifération et la compétitivité au sein d'un environnement hétérogène. Le programme de recherche à venir s'appuie sur ces résultats pour identifier les déterminants de la fitness cellulaire et développer des stratégies visant à améliorer la formation de chimères chez les primates. À long terme, ces travaux visent à maîtriser le chimérisme intra- et inter-espèce pour permettre la fabrication de modèles transgéniques de primates non-humains et la mise au point de stratégies de complémentarité d'organes chez les espèces de grande taille, dans la perspective de produire des organes fonctionnels à visée thérapeutique, notamment pour la transplantation.