

## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **25 novembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur DURAND Sébastien**

Titre des travaux : *Rôle du Ribosome dans le Contrôle Traductionnel de l'Identité Cellulaire*



### Résumé

Tout au long de ma carrière, l'ARN et le rôle central qu'il joue dans les mécanismes d'expression génique a constitué le fil conducteur de mes projets de recherche, d'abord focalisés sur les mécanismes d'épissage, puis concentrés sur celui du Nonsense Mediated Decay (NMD). Aujourd'hui, je poursuis cette trajectoire scientifique en explorant le rôle de la machinerie de traduction, le ribosome, dans la régulation traductionnelle de l'identité cellulaire dans des contextes à la fois physiologiques et pathologiques. En particulier, mon objectif est de décrypter le rôle des modifications chimiques de l'ARN ribosomique (ARNr), également appelées « épitranscriptomique de l'ARNr », dans le contrôle de l'activité du ribosome et de ses fonctions dans la traduction de programmes génétiques spécifiques.

#### Programme de recherche myTROOP :

Au cours du développement embryonnaire précoce des mammifères, les cellules souches de l'épiblaste (EC) acquièrent une capacité unique appelée pluripotence, qui leur permet de pouvoir se différencier en tous types cellulaires composant un organisme. Cette propriété est possible grâce à la mise en place de programmes d'expression génique spécifiques *via* des régulations épigénétiques, transcriptionnelles et post-transcriptionnelles. Le rôle de la traduction dans la mise en place de ces programmes fait l'objet d'une attention récente, soulignant l'importance de mieux comprendre comment la traduction communique avec les autres processus de régulation génique pour établir une identité cellulaire souche propre qui sera remodelée au cours du développement.

Plusieurs équipes, dont la nôtre, ont montré que la composition du ribosome, notamment au niveau des modifications chimiques de l'ARNr telles que la 2'Ométhylation, varie dans certains contextes et contribue à modifier l'activité des ribosomes. Nos résultats préliminaires montrent que la 2'Ométhylation de l'ARNr à certaines positions varie fortement entre cellules souches embryonnaires (CSE) et leursendants différenciés, soulevant un rôle potentiel de ces modifications dans l'établissement d'une identité cellulaire souche et son remodelage au cours de la différenciation. Le projet myTROOP vise à (i) explorer l'impact des variations de méthylation d'un site candidat, le 28S\_Am1137, sur la structure/fonction des ribosomes ; (ii) leur activité traductionnelle intrinsèque, ainsi que sur (iii) la mise en place de programmes traductionnels spécifiques des CSE supportant leurs fonctions cellulaires particulières. Ainsi, myTROOP permettra de comprendre comment la 2'Ométhylation de l'ARNr peut réguler la plasticité fonctionnelle du ribosome dans la traduction des ARNm et contrôler la mise en place de programmes génétiques spécifiques soutenant l'identité souche des CSE.

## Programme de Recherche GlioRIB :

La prise en charge des gliomes diffus de l'adulte de haut grade (HGG) demeure complexe en raison de la grande hétérogénéité de cette pathologie et de la réponse variable aux traitements disponibles. En utilisant des échantillons de patients, mon groupe a démontré que différents sous-types de HGG présentent des altérations spécifiques des ribosomes, et a mis en évidence plus particulièrement des altérations d'un type précis de modification de l'ARNr, la 2'Ométhylation de l'ARNr, dans les glioblastomes (Paraqindes et al., Neuro-oncology 2023). Ainsi, le projet actuel GlioRIB vise à (i) identifier les altérations globales de l'épitranscriptomique de l'ARNr dans les glioblastomes ; (ii) explorer les impacts fonctionnels de ces modifications sur l'expression génique et sur la biologie des glioblastomes, et (iii) exploiter ces observations centrées sur le ribosome pour proposer de nouvelles approches thérapeutiques dérivées du ribosome, en ciblant les modifications chimiques de l'ARNr. Ce projet ouvrira ainsi la voie à de futures stratégies thérapeutiques innovantes ciblant le ribosome, un domaine encore peu exploré en oncologie.