



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Lucas Schoenfeldt

Master - Maîtrise universitaire ès Sciences en biologie médicale
Université de Lausanne

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Doctorat ès sciences de la vie (PhD)
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

Developing safe and efficient cellular reprogramming approaches for the amelioration of age-associated phenotypes

Directeur·trice de thèse
Prof. Patrizia D'Amelio

Codirecteur·trice de thèse
Dr Kevin Perez

Cette soutenance aura lieu

**Mardi 17 décembre 2024
à 17h30**

Grand Auditoire, Département des neurosciences fondamentales, rue de Bugnon 9, 1005 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

05.12.24

Développement de stratégies de reprogrammation cellulaire sûres et efficaces pour l'amélioration des phénotypes liés au vieillissement

par

Lucas SCHÖNFELDT

Département des Sciences Biomédicales

Résumé

Le vieillissement est le principal facteur de risque pour la plupart des maladies chroniques humaines. Au cours du développement, la reprogrammation cellulaire génère des cellules pluripotentes exemptes de défauts moléculaires liés à l'âge, démontrant que l'identité cellulaire et l'âge peuvent être réversibles. Cette modification de l'identité cellulaire a été reproduite avec succès par diverses méthodes, dont notamment des manipulations génétiques pour l'expression forcée de gènes, ainsi que des méthodes plus translationnelles utilisant des molécules. Bien que plusieurs groupes aient démontré la capacité de la reprogrammation partielle par manipulation génétique de rajeunir les marqueurs moléculaires du vieillissement, le risque d'oncogenèse entrave le développement clinique. Compte tenu des effets rajeunissants de la reprogrammation partielle génétique et de la capacité des cocktails de molécules à induire la pluripotence, nous proposons donc l'utilisation de la reprogrammation chimique partielle pour l'amélioration des phénotypes liés au vieillissement.

Ici, nous démontrons que la reprogrammation partielle utilisant un cocktail défini de molécules est capable d'améliorer les principaux marqueurs du vieillissement, y compris l'instabilité génomique, les altérations épigénétiques, la senescence cellulaire et le stress oxydatif. Enfin, l'utilisation de notre cocktail de deux molécules a induit une amélioration multiparamétrique des marqueurs de vieillissement chez un organisme modèle couramment utilisé dans les études du vieillissement. De cette manière, nous avons augmenté sa résistance au stress, sa période reproductive et avons allongé sa durée de vie. Ces données démontrent l'amélioration des principaux marqueurs du vieillissement et l'extension de la durée de vie via la reprogrammation chimique partielle, ouvrant la voie à de futures applications thérapeutiques.