

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Biologie cellulaire, Biologie du développement

Par

Eva MOINARD

Mapping human embryo cell fate transitions: insights from embryos, stem cells, and blastoids

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 11 décembre 2025

Unité de recherche : CR2TI, UMR 1064

Rapporteurs avant soutenance :

Marta SHAHBAZI

Assistant Professor – MRC Laboratory of Molecular Biology – University of Cambridge

Pierre SAVATIER

Directeur de Recherche – Stem Cell & Brain Research Institute – Université

Composition du Jury :

Attention, en cas d'absence d'un des membres du Jury le jour de la soutenance, la composition du jury doit être revue pour s'assurer qu'elle est conforme et devra être répercutée sur la couverture de thèse

Président : Prénom Nom Fonction et établissement d'exercice (8) (à préciser après la soutenance)

Examineurs : Anne CAMUS Directrice de Recherche – Regenerative Medicine and Skeleton – Nantes Université

Dir. de thèse : Laurent DAVID Maître de conférences des Université - Praticien hospitalier – Nantes Université

Titre : Cartographie de la progression des destins cellulaires au cours du développement péri-implantatoire humain

Mots clés : embryon humain, scRNA-seq, implantation, blastoïdes, cellules souches

Résumé : Lors des premiers stades du développement embryonnaire humain, des décisions de destinée cellulaire finement régulées orchestrent la spécification des lignées et assurent la réussite de l'implantation. Malgré les progrès de la procréation médicalement assistée, environ 60 % des transferts d'embryons n'aboutissent pas à une grossesse. Ce constat souligne l'importance cruciale de comprendre les mécanismes moléculaires qui sous-tendent le développement humain précoce afin d'améliorer la qualité embryonnaire et le potentiel d'implantation.

Cette thèse vise à établir un cadre hiérarchisé de marqueurs spécifiques des lignées permettant de suivre avec précision les transitions de destinée cellulaire au cours de la période péri-implantatoire. Ces marqueurs constituent également un référentiel robuste pour évaluer les modèles embryonnaires dérivés de cellules souches et déterminer avec exactitude leur stade de développement équivalent.

Nous présentons ici un atlas transcriptomique, biologiquement annoté, d'embryons humains couvrant les jours 3 à 14 après fécondation. Grâce à une analyse de réseaux de co-expression génique pondérée, nous avons identifié des modules de gènes spécifiques des lignées et décrit l'émergence progressive des identités cellulaires. Nous avons mis en évidence des facteurs de transcription acquis lors de la transition d'un état naïf vers un état amorcé dans les embryons humains et les blastoïdes. Nous avons caractérisé les régulateurs transcriptionnels du destin trophoblastique et reconstruit le réseau de régulation génique en amont, identifiant des acteurs potentiels de la maturation polaire.

En combinant des données protéomiques et d'immunofluorescence, nous avons validé le stade de développement de modèles dérivés de cellules souches et évalué deux modèles de blastoïdes, démontrant qu'ils reproduisent de manière adéquate les principales étapes moléculaires de la transition pré- à post-implantatoire.

Title: Mapping human embryo cell fate transitions: insights from embryos, stem cells, and blastoids

Keywords: human embryo, scRNA-seq, implantation, blastoids, stem cell models

Abstract: During the earliest days of human embryonic development, tightly regulated cell fate decisions govern lineage specification and ensure successful implantation. Despite advances in medically assisted reproduction, approximately 60% of embryo transfers fail to result in pregnancy. This underscores the critical need to elucidate the molecular mechanisms underpinning early human development to improve embryo quality and implantation potential.

This PhD project aimed to establish a hierarchical framework of lineage-specific markers to precisely monitor peri-implantation fate transitions. Such markers also provide a robust benchmark for assessing stem cell-derived embryo models and accurately staging their developmental equivalence.

Here, we present a biologically curated transcriptomic atlas of human embryos spanning days 3 to 14 post-fertilization.

Using weighted gene co-expression network analysis, we identified lineage-specific gene modules and delineated the progressive emergence of cell identities. We uncovered transcription factors acquired during the naïve-to-primed transition in human embryos and blastoids. We characterized transcriptional regulators of the trophoblast lineage, and inferred the upstream gene regulatory network, identifying putative drivers of polar maturation.

Using proteomic and immunofluorescence data, we substantiated the developmental stage of stem cell models and staged two blastoid models, demonstrating that they adequately unroll key molecular milestones of pre- to post-implantation embryos.