

Avis de Soutenance

Madame Léa CASTELLANO

Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Influence de la protéine NuMA1 sur la formation du muscle strié squelettique

dirigés par Monsieur VINCENT GACHE

Soutenance prévue le **mercredi 26 novembre 2025** à 13h45

Lieu : Salle de Conférence Hermann Faculté de Médecine et de Pharmacie 8 Avenue Rockefeller 69008
Lyon

Composition du jury proposé

M. Vincent GACHE	INSERM Lyon	Directeur de thèse
Mme Sandrine HUMBERT	INSERM Paris	Rapporteuse
M. Stéphane VASSILOPOULOS	INSERM Paris	Rapporteur
Mme Sandrine HORMAN	Université Catholique de Louvain (Belgique)	Examinatrice
Mme Joana ESTEVES DE LIMA	INSERM Paris	Examinatrice
M. Bruno ALLARD	Université Claude Bernard Lyon 1	Examineur

Mots-clés : NuMA1, Muscle strié squelettique, Cytosquelette, Noyaux, Myopathies,

Résumé :

Les fibres musculaires, ou myofibres, sont formées à partir de la fusion de cellules mononucléées : les myoblastes. La fusion de ces myoblastes va permettre la formation d'un syncytium, le myotube qui va ensuite mûrir pour former une myofibre. Simultanément, les centaines de noyaux qui composent les fibres vont subir de nombreux mouvements jusqu'à atteindre leur localisation « définitive » en périphérie, une des caractéristiques structurales des myofibres matures et fonctionnelles. Au cours du développement des fibres musculaires, les microtubules, leurs protéines associées et des moteurs moléculaires participent activement au positionnement de ces noyaux. Des défauts de positionnement des noyaux sont décrits dans 75% des pathologies musculaires et sont associés à un dysfonctionnement de la fibre musculaire. Ainsi, identifier les mécanismes permettant aux noyaux de se localiser et se maintenir à la périphérie de la myofibre apparaît comme un élément clé pour mieux comprendre la fonctionnalité des muscles. Dans ce contexte, mon travail de thèse a consisté à étudier le rôle de la protéine NuMA1 (Nuclear Mitotic Apparatus protein 1) sur la formation et le maintien de l'homéostasie du muscle strié squelettique, et l'identifier comme un acteur essentiel de la régulation de la dynamique et du positionnement des noyaux dans les myofibres. J'ai également identifié le rôle de NuMA1 dans l'organisation et le maintien de l'architecture du réseau microtubulaire dans les stades précoces de la formation des fibres musculaires. Additionnellement à son rôle déjà décrit dans le noyau, j'ai mis en évidence le rôle cytoplasmique de NuMA1 au cours de la différenciation musculaire, où elle s'accumule progressivement. La localisation nucléaire de NuMA1 est régulée par l'activité de l'AMPK α 1. Enfin,

nous avons montré que NuMA1 était plus accumulé dans les noyaux de fibres musculaires pathologiques telles que dans la myopathie de Duchenne, où une mauvaise localisation des noyaux dans les myofibres est aussi observée. De ce fait, l'accumulation de NuMA1 dans les noyaux peut être à l'origine de ces changements de localisation et de dynamique observés. J'ai mis en évidence que l'activation de l'AMPK dans des cellules primaires de souris modèle de la myopathie de Duchenne permettait la restauration d'un pool nucléaire de NuMA1 « basal ». Ainsi cette restauration de la localisation de NuMA1 a un impact sur la forme des noyaux et leur localisation, qui reviennent à des valeurs standards. Au vu du rôle de NuMA1 sur le positionnement et l'architecture des noyaux, nous avons émis l'hypothèse que la mécanotransduction de ces noyaux pouvait être affectée. Pour cela, nous avons développé un modèle murin où NuMA1 est délétée spécifiquement dans les fibres musculaires. Les résultats de la caractérisation de ce modèle montrent que l'absence de NuMA1 affecte les phases précoces du développement. En effet, à 6 semaines de vie, les analyses histologiques des muscles, montrent que le nombre de fibres est diminué et compensé pas de l'hypertrophie. De façon intéressante, ce phénotype est dépendant du type de muscle et est atténué avec le vieillissement des animaux. Ces premiers résultats nous ont permis d'émettre l'hypothèse que NuMA1 joue un rôle précoce dans le développement des fibres musculaires, en régulant la fusion des cellules musculaires.