

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **30 juin 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Marine DAURA**

Titre de la thèse : Étude de la fonction de la protéine CIN85 dans la régulation de l'autophagie et dans la maintenance de l'architecture du réticulum endoplasmique au cours de la formation des fibres musculaires striées squelettiques.

Résumé



CIN85 est une protéine adaptatrice ubiquitaire impliquée dans la régulation du trafic membranaire, mais son rôle dans les cellules musculaires reste inconnu. Mes travaux visent à élucider sa fonction dans le processus d'autophagie et son implication dans la régulation des dynamiques du réticulum endoplasmique (RE) au cours de la différenciation des cellules musculaires. Dans un premier temps, j'ai étudié l'implication de CIN85 dans l'autophagie au cours de la différenciation musculaire. J'ai observé que sa sous-expression altère l'autophagie basale, suggérant son implication dans ce processus. De plus, j'ai montré que CIN85 est lui-même dégradé par autophagie et qu'il interagit directement avec le LC3, une protéine clé de ce mécanisme. L'identification de plusieurs motifs LIRs potentiels dans la séquence protéique de CIN85 a confirmé son rôle dans ce mécanisme. La réticulophagie, une forme sélective d'autophagie, est l'un des principaux processus de remodelage du réticulum endoplasmique. J'ai donc étudié le rôle de CIN85 dans la régulation de ce mécanisme. Mes résultats indiquent que la sous expression de CIN85 entraîne une altération de l'architecture du RE dans les cellules musculaires ainsi qu'une modulation du flux réticulophagique. Par ailleurs, CIN85 est localisé au niveau du RE grâce à son interaction avec plusieurs protéines transmembranaires du RE telles que Climp-63/CKAP4 et la Calnexine. Mes travaux ont également mis en évidence que CIN85 possède les

caractéristiques d'un récepteur soluble de réticulophagique, jouant ainsi un rôle clé dans le ciblage du RE pour son remodelage par autophagie. Enfin, j'ai exploré l'implication de CIN85 dans le processus de « Autophagic Lysosome Reformation » (ALR), qui permet la régénération des lysosomes après une phase d'activité autophagique. Mes résultats préliminaires montrent que CIN85 influence la dynamique lysosomale en modulant à la fois le nombre et la taille des lysosomes, soulignant ainsi son rôle potentiel dans l'homéostasie lysosomale et le recyclage des composants cellulaires après dégradation par autophagique. Ensemble, ces travaux suggèrent que CIN85 est un acteur clé dans la dynamique du réticulum endoplasmique au cours de la différenciation musculaire, jouant un rôle essentiel dans la régulation de la réticulophagie et la reformation des lysosomes. Ces découvertes mettent en lumière les mécanismes de maintenance du RE et des lysosomes dans les cellules musculaires et ouvrent la voie à de futures études sur leur implication dans les pathologies musculaires.

Mots-clés :

Autophagie, CIN85, Réticulum endoplasmique, Muscle strié squelettique, Développement musculaire, Réticulophagie