

Avis de Soutenance

Madame Tanushri DARGAR

Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Mécanismes cellulaires conduisant aux myocardiopathies héréditaires : modélisation de deux variants de la lamine A/C et d'ALMS1 dans des cardiomyocytes dérivés d'iPSC humaines

dirigés par Madame Marie ABITBOL

Soutenance prévue le **vendredi 05 décembre 2025** à 14h00

Lieu : Salle des Conférences Hermann Faculté de Médecine, 8 Avenue Rockefeller, Lyon, 69008

Composition du jury proposé

Mme Marie ABITBOL	VetAgro Sup Lyon	Directrice de thèse
Mme Gisèle BONNE	INSERM Paris	Rapporteuse
Mme Nathalie GABORIT	CNRS Nantes	Rapporteuse
M. Pierre JOANNE	Sorbonne Université Paris	Examineur
Mme Annachiara DE SANDRE-GIOVANNOLI	Hôpital d'Enfants La Timone Marseille	Examinatrice
M. Bruno ALLARD	Université Claude Bernard Lyon 1	Examineur
M. Vincent GACHE	INSERM Lyon	Invité

Mots-clés : myocardiopathie, cellules souches pluripotentes induites humaines, modulateurs de microtubules, cytosquelette, modèle félin, noyau,

Résumé :

Les myocardiopathies héréditaires sont une cause majeure d'insuffisance cardiaque et de transplantation cardiaque chez l'Homme, résultant de divers variants génétiques qui compromettent l'homéostasie cellulaire. Mon projet de thèse visait à étudier deux mutations rares affectant la lamine A/C et la protéine ALMS1 associée au syndrome d'Alstrom : LMNA p.L92F et ALMS1 p.G3334R, en utilisant des cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSC) pour analyser leurs conséquences moléculaires et cellulaires. La mutation LMNA p.L92F, située dans la lamine A/C, a été étudiée dans des cardiomyocytes hiPSC dérivés de deux patients. Les cellules mutantes présentaient des noyaux hypertrophiés et déformés, une instabilité de l'enveloppe nucléaire et une agrégation de la lamine A/C. Ces défauts architecturaux s'accompagnaient d'une accumulation nucléaire accrue de YAP1, indiquant une altération de la mécano-transduction. Sur le plan fonctionnel, les cardiomyocytes mutants présentaient une perturbation de l'homéostasie du calcium ainsi qu'une altération de la respiration mitochondriale. Ces résultats ont mis en lumière que des défauts structurels de l'enveloppe nucléaire pouvaient conduire à une altération de la signalisation intracellulaire, du couplage excitation-contraction et du métabolisme, fournissant ainsi un aperçu mécanistique de la pathogenèse de la myocardiopathie dilatée associée aux mutations de LMNA. En parallèle, le variant ALMS1 p.G3334R, homologue humain d'un variant associé à une myocardiopathie féline, a été modélisé à l'aide de lignées hiPSC

isogéniques éditées par CRISPR-Cas9. Les cellules mutantes ont montré une réduction significative de l'efficacité de la différenciation des cardiomyocytes ce qui a suggéré une vulnérabilité précoce lors de la différenciation ou de la survie de la lignée cardiaque. Cependant, les cardiomyocytes qui étaient différenciés présentaient une morphologie, une activité contractile, une structure sarcomérique et un état de nucléation normaux. Ces résultats ont suggéré que le variant p.G3334R agissait probablement comme un allèle modificateur, avec un effet modéré et spécifique de stade de développement des cellules qui influençait l'efficacité de différenciation, sans perturber les propriétés structurelles ou fonctionnelles des cardiomyocytes matures, dans nos conditions expérimentales. Ainsi, nos travaux ont mis en lumière deux voies cellulaires distinctes : la mécano-transduction associée à la structure nucléaire pour le variant de la lamine A/C et la biologie centrosomale et ciliaire pour le variant de ALMS1, impliquées dans la biologie des cardiomyocytes. En intégrant des analyses structurelles, de signalisation et fonctionnelles, nous espérons avoir contribué à la compréhension des mécanismes cellulaires conduisant aux myocardopathies. Nous avons également confirmé l'intérêt des modèles cellulaires basés sur les hiPSC pour mettre en évidence l'effet de variants génétiques identifiés dans des patients ou des modèles animaux de grande taille, dans les maladies cardiaques.