



Université Claude Bernard



## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **22 octobre 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **GSAIER Linda**

Titre de la thèse : « *Rôle du métabolisme sur le devenir des cellules souches musculaires et l'homéostasie du muscle squelettique* »



### Résumé

Durant la régénération du muscle suite à une lésion, les cellules souches musculaires, aussi appelées les cellules satellites, quittent leur état de quiescence et s'activent. Elles pourront soit emprunter la voie de la myogenèse afin de former de nouvelles fibres musculaires, soit retourner à leur état de quiescence pour reformer la réserve de cellules souches mobilisable en cas de lésion ultérieure. La régulation du devenir de la cellule souche est modulée par de nombreuses voies de signalisation telles que la voie Wnt, la voie Notch ou la voie des TGF $\beta$ . Cependant, rares sont les données concernant l'implication du métabolisme sur le devenir de la cellule souche. Pourtant il a été démontré que l'activation des cellules satellites est étroitement liée avec le métabolisme cellulaire, dont l'un des principaux acteurs est la protéine kinase AMPK. Ce complexe hétérotrimérique, composé de trois sous-unités  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  est responsable de l'équilibre entre consommation énergétique et production d'énergie au sein de la cellule. Grâce à la modulation de mTORC1, il a également été prouvé que l'AMPK $\alpha$ 1 était responsable de la croissance cellulaire et de la prolifération des précurseurs myogéniques. A l'aide de différents modèles murins, de lignées primaires et de cellules satellites en sortie de tri, nous avons déterminé le rôle que pouvait jouer chacun des isoformes, AMPK $\alpha$ 1 et AMPK $\alpha$ 2 au sein de la cellule souche, sur le déroulement de la myogenèse adulte post-lésionnelle ainsi que sur l'homéostasie du muscle régénéré. Dans un premier temps nous avons démontré que la voie de signalisation AMPK $\alpha$ 1-LDH permettait de réguler l'autorenouvellement des cellules satellites grâce au contrôle du métabolisme. En effet, au moment de l'entrée de la cellule dans la voie de la différenciation, la voie de l'AMPK $\alpha$ 1 induit une diminution de l'activité de la LDH,

permettant aux cellules d'adopter un métabolisme de phosphorylation oxydative répondant à leurs besoins énergétiques. Dans un second temps, nous avons démontré que l'isoforme AMPK $\alpha$ 2, exprimé uniquement après l'entrée de la cellule dans la voie de la myogenèse, était responsable d'une modulation de la régénération musculaire et que son absence induisait un défaut de différenciation et un retard de maturation des fibres néoformées. Nos travaux nous ont ainsi permis de confirmer la place centrale de la protéine kinase AMPK dans la modulation *via* le métabolisme du devenir de la cellule souche musculaire dans un contexte de régénération du tissu musculaire squelettique dans un modèle murin.

Mots clés : muscle, régénération, métabolisme, myogenèse, AMPK.