

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **12 décembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame CHAUVET Véronique**

Titre de la thèse : « *Conséquence de l'activation chronique de la signalisation TGF $\beta$  sur le métabolisme musculaire au cours de l'atrophie* »



### Résumé

La perte de masse musculaire, appelée atrophie musculaire, est associée à de nombreuses pathologies chroniques telles que le cancer, les pathologies neuromusculaires et constitue une des altérations majeures intervenant au cours du vieillissement. Cette fonte musculaire diminue grandement la qualité de vie, pouvant conduire à une perte d'autonomie. Elle représente également un facteur de comorbidité dans les maladies chroniques qui altère la tolérance et l'efficacité des traitements des patients et augmente la mortalité.

Une des voies de signalisation identifiées dans l'induction du processus d'atrophie musculaire est la signalisation des ligands TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ ). Elle est activée dans le muscle dans la plupart des conditions d'atrophie musculaire. Les conséquences de l'activation chronique de cette signalisation dans le muscle n'ont pas été étudiées. La compréhension des conséquences de l'activation chronique de la signalisation TGF $\beta$  sur l'homéostasie musculaire et les mécanismes moléculaires associés est essentielle pour le développement de nouvelles approches diagnostiques ou thérapeutiques.

Cette thèse porte sur l'élaboration d'un nouveau modèle murin avec une activation chronique de la signalisation TGF $\beta$  au sein du muscle squelettique, grâce à l'expression inductible d'un récepteur de type I constitutivement activé spécifiquement dans les fibres musculaires adultes.

Nous avons alors déterminé que l'activation chronique de la signalisation du TGF $\beta$  au sein du muscle conduit à la mise en place d'une atrophie progressive importante. L'atrophie musculaire est liée à une baisse de la synthèse protéique et à l'augmentation du catabolisme avec une activation séquentielle des atrogènes, liée à l'activation de la signalisation Smad2/3.

De plus, nous avons pu déterminer que l'activation chronique de la signalisation TGF $\beta$  engendre une altération du contrôle de la qualité mitochondriale déterminée notamment par une altération de la biogenèse mitochondriale, de la fonction mitochondriale et de leur élimination conduisant à la mise en

place d'un stress oxydant à long terme au sein du muscle. La mise en place de ces défauts métaboliques contribue à l'entretien de l'atrophie musculaire.