

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **08 avril 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame LESSARD Lola**

Titre de la thèse : « *Altérations métaboliques dans la Dystrophie Myotonique de type 1 : une piste thérapeutique potentielle* »



Résumé

La dystrophie myotonique de type I (DM1) est une maladie autosomique dominante qui affecte principalement les muscles squelettiques et cardiaques. Il n'existe pas de traitement curatif pour les patients atteints de DM1 à l'heure actuelle. La DM1 est une maladie à expansion de triplets responsable d'une toxicité multisystémique de l'ARN et d'une atteinte des mécanismes régulant l'épissage. De nombreuses voies de signalisation sont dérégulées dans les cellules musculaires des patients atteints de DM1. Parmi ces voies de signalisation altérées, se trouve la voie de signalisation de l'AMPK, un régulateur clé du métabolisme cellulaire. Cibler cette signalisation AMPK, qui est réprimée dans le muscle squelettique dans la DM1, pourrait représenter une piste thérapeutique potentielle pour les patients. En effet, il est possible d'activer la voie AMPK grâce à des activateurs pharmacologiques ou encore grâce à l'exercice physique. Ces activateurs de l'AMPK ont montré des effets bénéfiques dans plusieurs modèles de DM1. Cependant, ces activateurs de l'AMPK ne sont pas entièrement spécifiques de cette, ils peuvent exercer des effets indépendants de l'AMPK. Par conséquent, il est crucial de préciser le rôle spécifique de la signalisation AMPK dans la DM1. Notre hypothèse est que la signalisation AMPK est réprimée dans les cellules musculaires squelettiques des patients DM1, et que la restauration des multiples fonctions de la voie AMPK dans ces cellules pourrait rétablir les propriétés métaboliques et l'homéostasie du muscle squelettique, et possiblement même les mécanismes primaires de toxicité de l'ARN.

L'atteinte musculaire dans la DM1 se caractérise par un défaut de relaxation du muscle squelettique (myotonie) et par une perte de force et de masse progressive du muscle squelettique (dystrophie). En effet, les cellules spécialisées qui orchestrent la réparation musculaire sont connues sous le nom de cellules satellites ou de cellules souches musculaires (CSM). Dans la DM1, ces CSM ont un potentiel myogénique altéré. Les mécanismes qui sous-tendent ces défauts myogéniques sont incomplètement décrits. La toxicité de l'ARN dérègle certains des facteurs de régulation myogéniques qui orchestrent la myogenèse. De plus, dans la DM1, certaines voies de signalisation cellulaires importantes pour la myogenèse, telles que PKC et GSK3 β , sont dérégulées, et participent aux défauts myogéniques des CSM de la DM1. En situation normale, les CSM subissent une

reprogrammation métabolique, et cette reprogrammation métabolique est essentielle au bon déroulement de la myogenèse. Le rôle du métabolisme dans l'altération des capacités myogéniques des CSM des patients DM1 n'est pas décrit. Or, la signalisation AMPK régule les fonctions clés impliquées dans cette reprogrammation métabolique. Par conséquent, nous supposons que la répression de la signalisation AMPK dans la DM1 pourrait induire des défauts métaboliques dans les CSM, responsables de leur faible potentiel myogénique et des défauts de régénération du muscle squelettique.

Nous avons utilisé un modèle de cellules musculaires immortalisées provenant d'une patiente atteinte de DM1. Nous avons caractérisé des défauts sévères de différenciation et de fusion dans les cellules DM1. Les cellules DM1 en prolifération et en différenciation étaient capables d'activer la signalisation AMPK en réponse au composé 991, un activateur allostérique de l'AMPK. Cependant, cette activation de l'AMPK était moins importante dans les DM1 que dans les cellules CT. Nous avons ensuite cherché à comprendre les mécanismes qui sous-tendent l'effet bénéfique de l'activation de l'AMPK sur la différenciation et la fusion. Grâce à des outils innovants, nous avons mis en évidence un défaut de flexibilité métabolique dans les myoblastes DM1. En effet, les cellules DM1 n'étaient pas capables d'augmenter de manière compensatrice la production d'ATP lorsqu'elles étaient cultivées en condition de privation de glucose (*i.e.* condition galactose). Nous avons ensuite exploré ce défaut de flexibilité métabolique et nous avons observé une déprivation énergétique basale, une diminution du potentiel de membrane mitochondrial, une diminution de la réserve respiratoire mitochondriale, ainsi qu'une fragmentation accrue du réseau mitochondrial associée à une augmentation des marqueurs mitophagiques. Dans l'ensemble, nos données confirment l'existence de défauts métaboliques des CSM dans la DM1. Ces défauts représentent une cible thérapeutique potentielle pour les patients atteints de DM1.