

## **DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT**

**(Arrêté du 25 mai 2016)**

Date de la soutenance : **07 novembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame Pauline GARCIA**

Titre de la thèse : De la dynamique de la chromatine à la signalisation cellulaire: impacts au cours du processus de régénération musculaire

### **Résumé**



Une cellule communique de manière dynamique : à un moment précis au sein de son environnement, une cellule dépend des signaux de nature chimiques, électriques ou mécaniques, reçus et envoyés. Ces signaux dépendent notamment de signaux intrinsèques de par la régulation des gènes transcrits grâce aux facteurs de transcription et aux modifications post-transcriptionnelles. Ces modifications dépendent de facteurs épigénétiques qui entraînent l'expression ou la répression génique via des remodelages de la chromatine. Ces remodelages de la chromatine peuvent avoir différents effets selon l'état - par exemple souche ou différencié - des cellules. Le muscle strié squelettique est un tissu composé d'un microenvironnement varié en termes de types cellulaires présents, communiquant entre eux de manière dynamique et possédant la capacité de se régénérer. Cette aptitude de régénération est possible grâce aux cellules souches musculaires situées entre la myofibre et la lame basale à l'état de quiescence. Les cellules souches musculaires sont situées dans une niche c'est à dire un microenvironnement spécialisé qui entoure et soutient les cellules souches musculaires. Le bon fonctionnement de la niche est crucial pour leur fonction et leur régulation, permettant de maintenir un réservoir de cellules souches musculaires quiescente et d'assurer la bonne réparation du muscle squelettique. Le but de mes travaux a été de caractériser dans un premier temps l'impact du remodelage de la chromatine sur la cellule souche musculaire ainsi que les conséquences sur son micro-environnement. Pour ce faire, nous avons étudié le rôle de l'histone méthyltransférase Setdb1, impliquée dans la

compaction de la chromatine et la répression génique grâce à la mono-, di- et tri-méthylation de la lysine 9 de l'histone H3. Grâce à l'utilisation d'un modèle conditionnel murin, nous avons démontré que la protéine SETDB1 au sein des cellules souches musculaires permet la régénération du muscle squelettique lors d'une lésion en réprimant l'expression transcriptionnelle d'une famille spécifique d'éléments transposables, les rétrovirus endogènes. En effet, la perte de SETDB1 au sein des cellules souches musculaires entraîne un arrêt de prolifération de ces dernières, suivi de leur mort. En outre, une forte réponse inflammatoire est observée au sein du tissu musculaire via l'activation de la voie de signalisation cGAS-STING, cascade de phosphorylation entraînant la transcription de d'interleukines et interférons. De manière surprenante, nos recherches sur le rôle de l'histone méthyltransférase SETDB1 au sein de cellules post-mitotiques, les myofibres, ont montré que les conséquences de cette perte n'entraînent pas les mêmes réponses moléculaires puisqu'aucune réponse inflammatoire n'est observée en cas de lésion musculaire. Cependant, une dérégulation de l'environnement du tissu musculaire est observée puisqu'une augmentation du nombre de cellules souches musculaires est décrite suite à la perte de SETDB1 au sein des myofibres. Dans une dernière partie, en combinant des approches de séquençage par noyaux uniques, de spectrométrie de masse et de criblage via des approches de bio-ingénierie, nous avons développé un outil permettant de cibler des nouvelles protéines impliquées dans le retour en quiescence des cellules souches musculaires suite à une lésion musculaire. Cette stratégie nous a permis de caractériser le rôle de la protéine Perlecan, impliquée dans l'intégrité de la lame basale et le maintien de la niche de la cellule souche musculaire. Nos travaux démontrent l'importance de la régulation chromatinienne des cellules souches musculaires lors d'une blessure du tissu musculaire. De surcroît, cela démontre l'importance de la compréhension des interactions cellules-cellules permettant le fonctionnement du processus de régénération musculaire, afin de pouvoir compenser sa perte dans un contexte de pathologies ou de vieillissement.

Mots-clés : SETDB1, Cellule souche musculaire, Régénération musculaire, signalisation cellulaire, quiescence, interactions cellulaires