

## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **21 mai 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame BRUN Caroline**

Titre des travaux : « *Déchiffrer les voies de signalisation régulées par le cil primaire dans les cellules souches musculaires* »

### Résumé



La fonction du tissu musculaire squelettique repose sur le maintien et la régénération des myofibres grâce à un processus finement régulé. Il commence par l'activation de cellules souches musculaires, ou cellules satellites, normalement quiescentes et se poursuit par la prolifération des cellules satellites qui se différencient pour réparer les fibres lésées ou s'auto-renouvellent et retournent en quiescence pour restaurer leur stock. La perte de fonction des cellules satellites entraîne inévitablement des troubles musculaires, tels que les maladies neuromusculaires, occasionnant à une mauvaise qualité de vie, une perte d'indépendance et une augmentation de la morbidité/mortalité. Ainsi, une compréhension approfondie des processus biologiques fondamentaux régulant les cellules satellites aidera au développement de thérapies régénératives à base de cellules souches. Au cours de mon postdoctorat, j'ai montré que les cellules satellites possèdent un cil primaire qui contrôle la signalisation Hedgehog pour réguler leur fonction régénérative. De façon intéressante, les cils primaires des cellules satellites quiescentes ou en prolifération ne contiennent pas les mêmes molécules de la signalisation Hedgehog, ce qui suggère que les récepteurs et effecteurs signalétiques qui transitent dans le cil dépendent de l'état des cellules satellites et agissent dépendamment du contexte cellulaire. De plus, nos données préliminaires indiquent que dans les souris *mdx*, un modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne humaine (DMD), où la prolifération et le destin des cellules satellites sont altérés, les cellules satellites dystrophiques ont des cils primaires anormalement allongés. Ensemble, ces données soutiennent un modèle où le cil primaire coordonne la signalisation des cellules satellites pour réguler leur fonction et suggèrent que le dysfonctionnement des cellules satellites dans la DMD pourrait être lié à la perte de l'intégrité des cils. Ainsi, mon projet de recherche vise à déchiffrer les voies de signalisation régulées par le cil primaire des cellules satellites dans des contextes physiologiques et physiopathologiques. Ce projet est financé par mon ANR-JCJC.

Mes différentes expériences doctorales et postdoctorales m'ont permis d'acquérir de solides compétences dans l'analyse du tissu musculaire squelettique et des cellules souches qui lui sont associées. Mon projet de recherche intègre des approches moléculaires, cellulaires et physiologiques fondamentales couplées à de la protéomique et de la microscopie. Ainsi, la réussite de mon projet est assurée par la combinaison de mon expertise et celle de l'équipe du Dr Vincent Gache, dont les travaux visent à déterminer le rôle du protéome associé au réseau microtubulaire pour l'organisation de la fibre musculaire. L'intégration de mon sous-groupe au sein de cette équipe me permet également de bénéficier des modèles murins disponibles dont le réseau microtubulaire est désorganisé, afin d'y analyser les défauts engendrés par cette désorganisation du cytosquelette au niveau des cellules souches musculaires. Plus largement, l'Institut NeuroMyoGène (INMG) - Physiopathologie Génétique du Neurone et du Muscle (PNMG) possède l'environnement scientifique et technologique idéal pour la réalisation de mon projet de recherche. A ce jour, l'institut comprend 11 équipes développant une recherche multidisciplinaire dont les objectifs visent à la compréhension fondamentale du système neuromusculaire et des pathologies associées. Un tel environnement permet donc une véritable émulation intellectuelle émanant de l'esprit collaboratif des différentes équipes. Fort de ce constat, l'AFM-Téléthon soutient les travaux de recherche de

l'INMG-PGNM qui est soutenu par un plan stratégique « MyoNeurALP 2 » coordonné par le Pr Laurent Schaeffer auquel je participe également.

Afin d'assurer mon indépendance et la continuité de mes projets scientifiques sur le long terme, le recrutement d'étudiants (Masters, Doctorants) est essentiel et nécessite l'obtention de l'Habilitation à Diriger des Recherches.