

## STAGE M2 - Sarcopénie

**Sujet :** Etude de la sénescence et de son impact dans un modèle de sarcopénie génétique : le sarcofish.

### **Description :**

**Contexte.** La sarcopénie se définit comme une baisse progressive et généralisée de la masse musculaire, de la force et de la performance physique pour des patients en âge gériatrique. Cette pathologie est accompagnée d'une dépendance vis-à-vis d'autrui ainsi que d'un surcoût des soins de santé.

L'étiologie de cette pathologie est multifactorielle. La perte du maintien du pool de cellules satellites, l'altération de la balance entre la synthèse et la dégradation protéique, le dysfonctionnement mitochondrial ou encore la sénescence des cellules peuvent contribuer à l'apparition et/ou au développement de la sarcopénie.

Notre objectif est de déterminer grâce à des approches génétiques chez le poisson zèbre si les cellules sénescents participent au vieillissement musculaire et de comprendre comment elles y contribuent.

Au sein du muscle squelettique de souris âgées, l'activation du système Ubiquitin Proteasome System (UPS) et en particulier l'augmentation de l'expression des atrogènes, Muscle Ring Finger 1 (MuRF1) et Atrogin-1, a pu être observée. La perte de fonction de ses gènes protège les souris de l'atrophie musculaire, alors que leur surexpression dans des myotubes en culture conduit à leur atrophie.

Le poisson zèbre offre une opportunité unique de modéliser les processus physiopathologiques d'une part grâce à la manipulation facile de son génome et d'autre part car il est particulièrement adapté à l'imagerie pour caractériser les mécanismes à plusieurs niveaux (de l'animal entier jusqu'aux organites). Il s'agit par ailleurs d'un modèle d'étude de choix des physiopathologies musculaires grâce à la conservation des principaux composants musculaires retrouvés chez l'homme et la souris.

Ainsi nous avons généré au laboratoire un modèle de sarcopénie via la surexpression contrôlée de façon spatiotemporelle des atrogènes Murf1 et Atrogin-1. Nous générons également de nouveaux outils pour suivre les cellules sénescents au cours du temps, induire l'apparition de ces cellules ou au contraire les éliminer de façon spécifique dans les tissus d'intérêts.

### **Objectifs.**

- Caractériser l'apparition des cellules sénescents dans le modèle génétique d'induction de la sarcopénie à l'aide de l'imagerie confocale ou à feuille de lumière, et par histologie.
- Valider et déterminer les conditions permettant d'induire ou d'éliminer les cellules sénescents dans les nouveaux modèles génétiques produits.
- Analyser le développement de la sarcopénie génétiquement induite dans différents contextes précédemment mentionnés. Dans ce but, la taille des fibres musculaires, l'expression génique par qPCR ou par hybridation in situ ainsi que les capacités physiques des poissons zèbres seront analysées.

### **Conséquences attendues.**

Ce projet s'intègre dans une étude globale qui aidera à :

- Identifier et caractériser les acteurs favorisant l'apparition ou le développement de la sarcopénie.
- Identifier de nouvelles pistes thérapeutiques visant à améliorer la fonction musculaire au cours du vieillissement (alimentation, exercice,...).

**Références bibliographiques.**

1. Bodine, S. C. & Baehr, L. M. Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx/atrogen-1. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* **307**, E469–E484 (2014).

**Précisions éventuelles sur les techniques utilisées et/ou les compétences requises pour le(la) candidat(e):**

Le candidat sera amené à manipuler les poissons zèbres, des larves aux adultes avec des approches très variées, beaucoup de microscopie (confocale, feuille de lumière), test de fonction musculaire (swim tunnel), des extractions d'ARN, RT-PCR et qPCR, préparation d'extrait protéique et western blot, cytométrie en flux, seahorse...