



## **Défauts de mécanosensibilité et de la signalisation YAP dans la dystrophie musculaire congénitale liée à une mutation du gène LMNA.**

*Martina Fischer*

### Résumé

La mécanotransduction est une propriété essentielle au développement des tissus, leur homéostasie et leur physiopathologie. La voie de signalisation YAP (Yes-Associated Protein) est apparue comme un régulateur particulièrement important de la mécano-réponse. Un défaut de mécanosensibilité défectueuse, associant une signalisation aberrante de la voie YAP, a récemment été rapportée dans des myoblastes humains de patients souffrant de dystrophie musculaire congénitale liée à des mutations du gène de la lamine (L-CMD) (Bertrand et al., 2014). La L-CMD est une forme grave de dystrophie musculaire à début précoce. Mon projet de doctorat visait à disséquer les défauts de la mécanosensibilité de cellules précurseurs du muscle présentant la mutation  $\Delta K32$ .

Mes résultats ont montré que les myoblastes mutants  $\Delta K32$  présentaient des un défaut de contact cellule-cellule, attestant d'anomalies de transmission des forces mécaniques entre cellules. Contrairement à ce que l'on observe dans les cellules contrôles à confluence, la voie YAP reste activée dans les myoblastes mutants  $\Delta K32$ . Cela s'est traduit par une activité transcriptionnelle accrue de YAP et une localisation nucléaire persistante de YAP dans les myoblastes  $\Delta K32$ . La suractivité de YAP dans les myoblastes mutants  $\Delta K32$  n'était pas liée à une altération de la voie Hippo, voie de signalisation canonique qui régule YAP. La signalisation YAP défectueuse a été associée à une désorganisation de différents sous-ensembles du cytosquelette d'actine, incluant l'actine supranucléaire, l'actine basale et les fibres d'actine de la jonction cellule-cellule. La formation et la maturation de jonctions cellule-cellule était défectueuse dans les myoblastes  $\Delta K32$ , et les expressions protéiques des deux principales cadhérines, M et N-cadhérins, étaient significativement réduites à confluence. De plus, les myoblastes mutants  $\Delta K32$  présentaient une perte accrue de contact cellule-cellule pendant la migration, responsable d'une perte de la migration collective dans les cellules mutantes. Enfin, nous avons rapporté une augmentation de l'activité transcriptionnelle de la signalisation Smad 1/5/8 dans les myoblastes mutants  $\Delta K32$ . En conclusion, ces résultats de thèse suggèrent que les défauts de mécanosensibilité dans les myoblastes mutants  $\Delta K32$  affectent la capacité des myoblastes à former des contacts cellule-cellule et à migrer collectivement. Ces défauts de mécanosensibilité peuvent contribuer à la physiopathologie de la L-CMD.