



**The influence of Notch over-stimulation on muscle stem cell quiescence
versus
proliferation, and on muscle regeneration**

La transplantation de cellules souches de muscle possède un grand potentiel pour la réparation à long terme du muscle dystrophique. Cependant, la croissance *ex vivo* des cellules souches musculaires réduit de manière significative l'efficacité de leur greffe puisque le potentiel myogénique est considérablement réduit lors de la mise en culture. La voie de signalisation Notch a émergé comme un régulateur majeur des cellules souches musculaires (MuSCs) et il a également été décrit que la sur-activation de Notch est crucial pour le maintien du caractère souche des MuSC. Cette découverte pourrait être traduite comme un bénéfice thérapeutique potentiel.

Des MuSCs murines ont été fraîchement isolées et ensemencées sur des boîtes de culture recouverte de Dll1-Fc, le domaine extracellulaire de Delta-like-1 est fusionné au fragment Fc humain, afin d'activer la voie de signalisation Notch et avec un IgG humain comme contrôle. Nous avons utilisé le rAAV afin d'exprimer le Dll1 spécifiquement dans les muscles de souris. Les souris P3 ont été traitées avec de l'AAV pendant 3 semaines et 6 semaines afin d'étudier l'effet de Dll1 au cours du développement postnatal. Afin d'étudier le processus de régénération, l'AAV a également été injecté dans les muscles de souris mdx alors que les souris de type sauvage ont été utilisées comme contrôle. Un potentiel caractère souche supérieur (marquée avec le Pax7) est observé dans les cultures des MuSCs qui sont recouverte de Dll1-Fc par rapport à leurs homologues contrôles, par contre le taux de proliférer est réduit.

Au cours du développement postnatal, la sur-activation de la voie de signalisation Notch par Dll1 sur les fibres musculaires a été en mesure d'élargir le pool des cellules Pax7+, cependant elle entraîne une diminution de la masse musculaire avec réduction de la taille des fibres et ceci sans affecter l'accumulation des myonuclei. Dans les MuSCs quiescentes (de type sauvage), la sur-activation de la voie de signalisation Notch ne présente pas de réel effet. La surexpression de Dll1 dans le muscle mdx a diminué la masse musculaire et agrandit le pool de cellules souches musculaires, cependant le taux de régénération n'a pas été affecté. L'augmentation des MuSCs est attribuée à une différenciation entravée des cellules souches musculaires. En étudiant la stimulation de la voie de signalisation Notch dans les MuSCs à la fois *in vitro* et *in vivo*, nous démontrons que

sur-activation de Notch préserve le caractère souche des cellules via l'inhibition de la prolifération et de la différenciation myogénique des MuSCs.