



RÉSUMÉ

Karima RELIZANI:

La myostatine, un facteur de croissance de la famille des TGF- β dont la voie de signalisation agit *via* l'Activine récepteur de type IIB (ActRIIB), a été identifiée comme un régulateur négatif important de la croissance du muscle squelettique. Toutefois, son effet sur le métabolisme énergétique musculaire et sur la fonction du muscle reste largement inexploré. Dans mes travaux de thèse, j'ai étudié la conséquence de l'inhibition de la voie de signalisation ActRIIB sur le métabolisme musculaire, et ceci dans deux modèles expérimentaux, i) les souris constitutives knock-out myostatine et ii) après l'administration pharmacologique de l'ActRIIB soluble chez les souris adultes. Nos résultats démontrent que les souris knock-out myostatine développent une forte fatigabilité, une diminution de la respiration mitochondriale et une signature moléculaire qui tend vers un métabolisme glycolytique. Comme ces résultats peuvent s'expliquer par une conversion congénitale vers des fibres musculaires glycolytiques rapides chez ces souris, j'ai étudié l'effet de l'inhibition de la voie de signalisation ActRIIB chez la souris adulte. J'ai fourni des preuves, notamment pour la souris *mdx*, modèle animal de la myopathie de Duchenne, que l'inhibition de l'ActRIIB, malgré une distribution de typage de fibres qui reste normale, conduit à une intolérance extrême à l'exercice. Cela a été associé à une augmentation pathologique des taux de lactate sérique ainsi que des caractéristiques prononcées de la myopathie. Plus en détail, l'analyse biochimique et moléculaire montre que l'inhibition de la voie de signalisation ActRIIB diminue l'expression de la protéine porine, réduit la capillarisation musculaire et provoque une déficience de la phosphorylation oxydative. Je montre aussi que l'ActRIIB régule les composants clés du métabolisme musculaire, comme PPAR β , Pgc1 α , et PDK4, optimisant ainsi les différentes composantes du métabolisme énergétique musculaire. En somme, mes résultats démontrent que l'inhibition de l'ActRIIB provoque une myopathie métabolique, en particulier dans le contexte d'un muscle dystrophique, chez lequel un stress métabolique sous-jacent existe déjà. En conclusion, je ne peux pas recommander l'utilisation de l'inhibition de la voie de signalisation de l'ActRIIB comme stratégie thérapeutique pour les maladies musculaires.