
Le rôle de REDD1 dans l'atrophie spécifique des fibres rapides en réponse aux glucocorticoïdes

Doriane Pereira^{*1,2}, Zoé Cepella¹, Maxime Di Gallo¹, Edgar Jauliac¹, Christelle Bertrand-Gaday², Thierry Launay^{1,3}, Pascal Maire⁴, Florian Britto^{1,3}, and Guillaume Py^{5,6}

¹Neuromuscular Development, Genetics and Physiopathology – Institut cochin – France

²Dynamique du Muscle et Métabolisme – Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement, Université de Montpellier – France

³UFR STAPS Université de Paris – Université de Paris Cité – France

⁴Neuromuscular Development, Genetics and Physiopathology – Institut cochin – Institut Cochin- 22, rue Méchain- 75014 PARIS, France

⁵Dynamique Musculaire et Métabolisme – Université de Montpellier : UMR0866, Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement – France

⁶Faculté des Sciences du Sport, UFR STAPS – Faculté des Sciences du SportFaculté des Sciences du Sport, UFR STAPS – France

Résumé

Le muscle squelettique est un tissu plastique qui adapte sa taille et son métabolisme en fonction de diverses conditions. Il est notamment composé de quatre types de fibres musculaires, chacune présentant des propriétés contractiles et métaboliques spécifiques. Les différents types de fibres musculaires réagissent de manière distincte aux stimuli hypertrophiques et atrophiques. Cependant, les mécanismes impliqués dans ces réponses hétérogènes demeurent encore mal connus. Les glucocorticoïdes sont des hormones sécrétées de manière endogène selon un rythme circadien, mais également administrées exogènement pour leurs effets anti-inflammatoires. L'activation de la voie des glucocorticoïdes, notamment via un traitement à la dexaméthasone, est connue non seulement pour inhiber les voies de synthèse des protéines et induire une atrophie musculaire, mais aussi pour altérer l'intégrité de la jonction neuro-musculaire, une structure essentielle à la transmission de l'influx nerveux en contraction musculaire. L'atrophie induite par les glucocorticoïdes affecte préférentiellement les fibres rapides, ce qui semble lié à l'expression plus élevée du récepteur aux glucocorticoïdes dans ces fibres. De manière intéressante, REDD1 (Regulated in Development and DNA Damage response 1) est une cible directe du récepteur aux glucocorticoïdes. REDD1 est une protéine répondante à différents stress énergétiques, impliquée dans l'inhibition de la voie de synthèse des protéines, via la perturbation des MAMs (Mitochondrial Associated Membrane), qui sont les points de contact entre la mitochondrie et le réticulum endoplasmique permettant de fournir l'ATP nécessaire à l'activation de la biogenèse de macromolécules, dont la voie de synthèse des protéines dépendante de la voie Akt/mTOR. La synthèse protéique joue un rôle central non seulement dans le maintien de la masse musculaire, mais également dans la stabilité de la jonction neuro-musculaire. Le bon fonctionnement mitochondrial est également crucial pour l'intégrité de cette jonction. Ainsi, en modulant négativement

*Intervenant

la synthèse protéique et en perturbant les contacts entre les mitochondries et le réticulum endoplasmique, REDD1 pourrait contribuer directement à la déstabilisation de la jonction neuro-musculaire. Le but de cette étude est de déterminer le rôle de REDD1 dans l'atrophie des fibres rapides, ainsi que sa localisation en réponse à un traitement aux glucocorticoïdes. Pour cela, nous utilisons un modèle de souris KO REDD1 inductible spécifiquement dans le muscle squelettique (HSACreERT2). Nos résultats indiquent que REDD1 serait principalement transcrit dans les fibres rapides, et que sa délétion protégerait le muscle de l'atrophie. Cette protection se manifeste par la protection de la masse musculaire mais aussi par la maintien de la section transversale (CSA) des fibres. De plus, nous localisons l'ARNm REDD1 au niveau de la jonction neuro-musculaire, et l'absence de REDD1 montre une protection de la jonction en limitant la diminution de son périmètre, de sa surface, ainsi que sa fragmentation. REDD1 apparait comme un acteur clé de l'atrophie musculaire, en régulant négativement à la fois les processus de synthèse protéique, mais aussi par la déstabilisation de la jonction neuro-musculaire.