

**MASTER 2 BMC  
PARCOURS GENOPATH  
ANNÉE 2023-2024**

**Titre du sujet de stage :** **Caractérisation d'un nouveau régulateur du vieillissement musculaire chez *C.elegans*.**

**Nom, adresse de l'Unité d'accueil / Nom du responsable de l'unité :** **INMG-MeLis, Faculté de médecine, 8 Avenue Rockefeller, 69008 Lyon. Directeur : JL Bessereau.**

**Nom, adresse de l'Equipe d'accueil / Nom du responsable d'équipe :**

**Equipe de JL Bessereau.**

**Nom, tel, adresse e-mail de l'encadrant de stage :**

**SOLARI Florence, 04 26 68 82 78, [florence.solari@inserm.fr](mailto:florence.solari@inserm.fr)**

**Sujet de stage :**

Le vieillissement est un défi humain et sociétal majeur pour prévenir les maladies associées à l'âge et la dépendance. Des études longitudinales ont montré que la performance physique est le critère le plus prédictif de la mortalité chez les personnes âgées. Ainsi, le décryptage des facteurs limitants du vieillissement musculaire représente un enjeu important de santé publique.

Notre projet vise à identifier les mécanismes responsables du vieillissement musculaire par de nouvelles approches tirant profit des puissants outils génétiques utilisés dans le modèle nématode *Caenorhabditis elegans*.

*C.elegans* a une durée de vie adulte courte de seulement 3 semaines. Il a permis la découverte de la première voie moléculaire capable d'allonger la durée de vie, dont le rôle est conservé dans de nombreuses espèces. Cependant, encore aujourd'hui, le vieillissement à l'échelle des tissus est très peu étudié chez *C.elegans*.

*C.elegans* possède des cellules musculaires striées avec une structure d'unités contractiles sarcomériques similaire aux cellules cardiaques et musculaires chez l'Homme. Nous avons récemment décrit une séquence stéréotypée d'événements moléculaires et cellulaires qui caractérisent le vieillissement musculaire et qui sont associés à la perte progressive de la fonction musculaire avec l'âge (1). Ces changements comprennent une forte diminution de certains transcrits sarcomériques au début de l'âge adulte, suivie d'une fragmentation progressive des mitochondries musculaires et d'un blocage de l'autophagie. Il est intéressant de noter que ces caractéristiques sont également observées lors du vieillissement humain dans les muscles squelettiques et cardiaques. Pour identifier les facteurs qui préviennent ces changements, nous avons d'abord utilisé une approche candidate et identifié le facteur de transcription SRF comme un régulateur conservé du vieillissement musculaire entre les vers et les mammifères. Nous avons ensuite conçu des stratégies innovantes, basées sur un crible génétique et une approche transcriptomique, afin de découvrir les gènes qui affectent le vieillissement musculaire par des approches non ciblées et sans à priori (non publiées).

Plusieurs candidats issus de ces approches sont en cours d'étude.

**Nous avons notamment identifié un nouveau gène qui est exprimé uniquement pendant la vie adulte. Ce gène est conservé chez l'Homme et montre une expression cardiaque et**

musculaire. Par contre sa fonction est inconnue. L'équipe développe actuellement de nouveaux outils pour aborder l'étude de ce gène.

L'étudiant prendra en charge la caractérisation de cette nouvelle protéine afin de comprendre son rôle moléculaire et cellulaire dans le contrôle du vieillissement musculaire par des approches de biologie moléculaire, cellulaire, biochimie...

**Technologies utilisées :** l'étudiant se familiarisera avec un certain nombre de techniques couramment utilisées dans le laboratoire, notamment : - la microscopie confocale et le traitement des images - la manipulation de *C. elegans* et la génétique de base, les tests de complémentation, la micro-injection, les tests de mobilité et de durée de vie... - la biologie moléculaire et le clonage par la technologie Gibson - la technologie CRISPR pour l'ingénierie du génome - la manipulation de la base de données Wormbase, le logiciel Image J...

**Mots clés :** Aging, Muscle, *C.elegans*, CRISPR, Cellular and molecular biology

#### **Publications d'intérêt de l'équipe/**

-Mergoud Dit Lamarche, et al. UNC-120/SRF independently controls muscle aging and lifespan in *Caenorhabditis elegans*. **Aging Cell**, 2018, doi: [10.1111/accel.12713](https://doi.org/10.1111/accel.12713).

-Solyga M and Solari F. DAF-2 receptor signaling pathway: a key role in muscular aging. **Med Sci (Paris)** Oct;36(10):938-841, 2020, doi: [10.1051/medsci/2020166](https://doi.org/10.1051/medsci/2020166).

- Roy et al. DAF-2/insulin IGF-1 receptor regulates motility during aging by integrating opposite signaling from muscle and neuronal tissues. **Aging Cell**, 2022, doi: [10.1111/accel.13660](https://doi.org/10.1111/accel.13660)

-Roy et al., Aging gracefully: time and space matter. **Aging**, 2023, [10.18632/aging.204773](https://doi.org/10.18632/aging.204773).)

-Fabrizio et al., Considering *C.elegans* aging on a temporal and tissue scale: the case of insulin/IGF-1 signaling. **Cells**, 2024, doi: [10.3390/cells13030288](https://doi.org/10.3390/cells13030288).