

PROPOSITION D'UN PROJET DE THÈSE

A L'ÉCOLE DOCTORALE

« Écologie, Géosciences, Agronomie, Alimentation »

INFORMATIONS GÉNÉRALES

Titre de la thèse : Impact du développement du tissu adipeux sur la myogenèse chez la truite
Acronyme : MyoAd
Champ disciplinaire 1 : <input type="text"/>
Champ disciplinaire 2 : <input type="text"/>
Trois mots-clés : muscle ; adipocytes ; cellules souches
Unité d'accueil : UR1037 Laboratoire de Physiologie et Génomique des Poissons (LPGP) - INRAE
Nom, prénom du directeur de thèse (HDR indispensable): Jean-Charles Gabillard Adresse mail : jean-charles.gabillard@inrae.fr Nom, prénom du co-directeur (le cas échéant) (HDR indispensable): Adresse mail : Nom, prénom du co-encadrant de thèse 1 (le cas échéant) : Isabelle Hue Adresse mail : isabelle.hue@inrae.fr Nom, prénom du co-encadrant de thèse 1 (le cas échéant) : Adresse mail :
Financement (origine et montant) : 50%INRAE 50 % Région Bretagne ; 1875€
Contact(s) (adresse postale) : INRAE – LPGP Campus de Beaulieu 35000 Rennes
Mode de recrutement Le mode de recrutement du doctorant dépend de la nature du financement du projet de thèse. Pour identifier le mode de recrutement, veuillez consulter le site web de l'ED EGAAL - cliquez ici . Le projet de thèse ne sera pas publié si cette information est manquante. <input type="checkbox"/> Concours <input checked="" type="checkbox"/> Entretien <input type="checkbox"/> Autre (précisez) :

Toutes les rubriques de ce document doivent être remplies.

**Une fois complété, merci d'enregistrer ce document au format pdf avec le nom suivant :
Nom du Directeur thèse_Unité_Acronyme du sujet_FR.pdf**

DESCRIPTION SCIENTIFIQUE DU PROJET DE THÈSE

Contexte socio-économique et scientifique : (10 lignes)

Le muscle, composé de tissus musculaire, adipeux et conjonctif (TM, TA, TC), détermine l'essentiel de la qualité de la chair par sa croissance, son organisation et sa composition. Cependant, les interactions (moléculaires, cellulaires) entre ces tissus au cours de leur croissance sont mal connues.

Dans certaines pathologies humaines où chez des espèces de rentes, il est apparu que la modification de l'un des tissus pouvait impacter le développement d'un autre. Chez les bovins culards, le développement important du tissu musculaire s'accompagne d'une réduction du tissu adipeux intra-musculaire (Bonnet et al 2010). A l'inverse, certains cas d'obésité chez l'homme s'accompagnent d'une fonte musculaire (Lipina et al 2017). In vitro, chez l'homme et la souris, des co-cultures « myotubes/adipocytes » provenant de sujets obèses ont montré que les adipocytes viscéraux étaient plus aptes, par leur secrétome (cytokines notamment), à perturber les cellules musculaires que les adipocytes sous-cutanés. En réponse, le muscle produirait des quantités altérées de myokines affectant la fonction endocrine du TA viscéral (Pellegrini, 2015, Bonnet et al 2020). Ainsi, chez les mammifères, des interactions entre le développement du tissu adipeux et musculaire existent et sont finement régulées.

Chez la truite, des données préliminaires obtenues chez des lignées divergentes pour leur teneur en tissu adipeux sous-cutané et intramusculaire (grasses vs. maigres, 7ème génération) montrent un nombre de fibres supérieur (+65%) chez la lignée maigre au stade portion (300g) (Lefèvre et al 2015, 2016, données non publiées). Néanmoins, à ce jour aucune donnée n'est disponible sur les interactions entre le tissu adipeux et le tissu musculaire chez la truite.

Hypothèses et questions scientifiques (8 lignes)

Notre hypothèse de travail est que le développement important du tissu adipeux influencerait la taille et le nombre de fibres ainsi que la capacité myogénique des cellules souches musculaires en modifiant les interactions entre adipocytes et cellules souches musculaires (cellules satellites). Le programme de recherches proposé vise à déterminer l'impact d'un fort développement du tissu adipeux sur la myogénèse (hyperplasie et hypertrophie) chez la truite.

Principales étapes de la thèse et démarche (10-12 lignes)

1) Caractérisation du développement post-larvaire des tissus adipeux et musculaires chez les lignées grasses et maigres

Puisque notre équipe a montré que les truites (300g) de la lignée maigre avait des fibres avec un diamètre moyen plus faible (Lefèvre et al 2015), il s'agira de déterminer à partir de quel stade cette différence apparaît et si cette cinétique est associée à celle du développement du tissu adipeux. Pour cela, nous allons quantifier le tissu adipeux (sous-cutané et intra-musculaire) et le tissu musculaire (taille et nombre de fibres) chez des truites de 5g (présence de tissus adipeux détectable) jusqu'à 300g (différence de taille de fibres musculaires avérée). Cette quantification histologique du tissu adipeux se fera à l'aide du lipidTox. De plus, pour chaque stade, nous allons également mesurer par hybridation in situ (RNAscope), l'activité adipogénique (perilipine, Dlk1, ...) et myogénique (Pax7, Myomaker).

2) Caractérisation des capacités myogéniques des cellules satellites des lignées grasses et maigres.

Pour déterminer si le potentiel myogénique des cellules satellites est différent chez les 2 lignées de truites, nous allons extraire ces cellules du muscle blanc de truite de 5g et 100g (à redéfinir en fonction des résultats de l'axe 1). Nous analyserons leur capacité de prolifération en quantifiant le taux de cellules ayant incorporé le BrdU pendant 24h, et leur différenciation par immunocytofluorescence (myogénine et myosine) (Gabillard et al 2010).

3) Caractérisation des interactions cellulaires entre adipocytes et cellules satellites

Il s'agira de déterminer à l'aide de co-culture, dans quelle mesure les adipocytes issus de poissons des lignées grasses et maigres, peuvent modifier la prolifération et/ou la différenciation des cellules satellites. 24H après ensemencement des cellules satellites, les adipocytes seront ajoutés et la co-culture sera poursuivie pendant 72h dans du milieu DMEM avec du sérum à 18°C. De plus, nous pourrions déterminer si les adipocytes intramusculaires, sous-cutanés et périviscéraux ont le même impact sur les cellules satellites.

Approches méthodologiques et techniques envisagées (4-6 lignes)

Le candidat sera amené à développer des approches de culture cellulaire (culture primaire, co-culture), d'histologie (immunocytofluorescence, analyse 3D) et de biologie moléculaire (qPCR, RNAscope). Le candidat sera également amené à réaliser l'ensemble des analyses statistiques nécessaires à l'analyse des résultats.

Compétences scientifiques et techniques requises pour le candidat

Le candidat devra avoir de solides connaissances et expériences en biologie cellulaire et tissulaire. De plus, le candidat devra avoir des bases en culture cellulaire et en statistiques (logiciel R)

ENCADREMENT DE LA THÈSE¹

Nom de l'unité d'accueil : Laboratoire de Physiologie et Génomique des poissons	Nom de l'équipe d'accueil : Croissance et Qualité de la Chair
Nom du directeur de l'unité : Julien Bobe	Nom du responsable de l'équipe : Jean-Charles Gabillard
Coordonnées du directeur de l'unité : julien.bobe@inrae.fr	Coordonnées du responsable de l'équipe : jean-charles.gabillard@inrae.fr
Directeur de thèse Nom, prénom : Jean-Charles Gabillard Fonction : Directeur de recherche Date d'obtention de l'HDR : 2014 Employeur : INRAE Taux d'encadrement doctoral dans le présent sujet : 50 % Taux d'encadrement doctoral en cours (directions et co-directions) (%) : 0 % Nombre de directions/co-directions de thèse en cours : 0	
Co-directeur (le cas échéant) Nom, prénom : Fonction : Date d'obtention de l'HDR : Employeur : École doctorale de rattachement : Taux d'encadrement doctoral dans le présent projet :	

¹ Dans l'ED EGAAL, si 1 scientifique dans la direction de la thèse = 100% d'encadrement doctoral ; si 2 personnes impliquées dans la direction de la thèse = entre 50% et 70% d'encadrement doctoral pour l'HDR directeur ; si 3 personnes impliquées dans l'encadrement de la thèse : répartition :40% - 30% - 30% de l'encadrement doctoral.

Taux d'encadrement doctoral en cours (directions/co-directions/co-encadrements) (%) :
Nombre de directions/co-directions/co-encadrements de thèse en cours :

Co-encadrant de thèse 1 (le cas échéant)

Nom, prénom : Isabelle Hue

Fonction : Chargée de recherche

Titulaire de l'HDR : oui non Si oui, date d'obtention de l'HDR :

Employeur : INRAE

École doctorale de rattachement :

Taux d'encadrement doctoral dans le présent projet : 50 %

Taux d'encadrement doctoral en cours (directions/co-directions/co-encadrements) (%) : 0 %

Nombre de directions/co-directions/co-encadrements de thèse en cours : 0

Co-encadrant de thèse 2 (le cas échéant)

Nom, prénom :

Fonction :

Titulaire de l'HDR : oui non Si oui, date d'obtention de l'HDR :

Employeur :

École doctorale de rattachement :

Taux d'encadrement doctoral dans le présent projet :

Taux d'encadrement doctoral en cours (directions/co-directions/co-encadrements) (%) :

Nombre de directions/co-directions/co-encadrements de thèse en cours :

Partenaire privé (si financement CIFRE, privé,...)

Nom, prénom :

Fonction :

Entreprise :

Taux d'encadrement doctoral dans le présent projet :

Taux d'encadrement doctoral en cours (directions/co-directions/co-encadrements) (%) :

Nombre de directions/co-directions/co-encadrements de thèse en cours :

Partenaire international (si thèse en co-tutelle)

Nom, prénom :

Fonction :

Employeur :

Taux d'encadrement doctoral dans le présent projet :

Taux d'encadrement doctoral en cours (directions/co-directions/co-encadrements) (%) :
Nombre de directions/co-directions/co-encadrements de thèse en cours :

Devenir des anciens doctorants du directeur et co-directeur(s)/co-encadrant(s) de thèse (depuis 5 ans)

Compléter les informations suivantes pour chaque ancien doctorant

Nom, prénom : Aurélie Landemaine

Date de début et de fin de thèse : 1/11/2012 - 31/10/2015

Direction de thèse : Pierre-Yves Rescan puis Jean-Charles Gabillard

Emploi actuel, lieu : Autoentrepreneur, Rennes

Contrat (post-doc, CDD, CDI) :

Liste des publications issues de ce travail de thèse :

Landemaine, A., Ramirez-Martinez, A., Monestier, O., Sabin, N., Rescan, P.-Y., Olson, E.N., Gabillard, J.-C. 2019. Trout myomaker contains 14 minisatellites and two sequence extensions but retains fusogenic function. *Journal of Biological Chemistry*, 294 (16): 6364-6374. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.RA118.006047>

Monestier, O., Landemaine, A., Bugeon, J., Rescan, P.-Y., Gabillard, J.-C. 2019. Naa15 knockdown enhances c2c12 myoblast fusion and induces defects in zebrafish myotome morphogenesis. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part B, Biochemistry and Molecular Biology*, 228: 61-67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpb.2018.11.005>

Landemaine, A.; Rescan, P.Y.; Gabillard, J.C., 2014. Myomaker mediates fusion of fast myocytes in zebrafish embryos. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 451 (4): 480-484. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.07.093>

Nom, prénom : Sabrina Jagot

Date de début et de fin de thèse : 1/11/2015 - 31/10/2018

Direction de thèse : Jean-Charles Gabillard

Emploi actuel, lieu : ONIRIS, Nantes

Contrat (post-doc, CDD, CDI) : Post-Doc

Liste des publications issues de ce travail de thèse :

Jagot, S., Sabin, N., Le Cam, A., Bugeon, J., Rescan, P.-Y., Gabillard, J.-C. 2018. Histological, transcriptomic and in vitro analysis reveal an intrinsic activated state of myogenic precursors in hyperplastic muscle of trout. *BMC Genomics*, 19:865: 1-11. <http://dx.doi.org/10.1186/s12864-018-5248-y>

Publications majeures des 5 dernières années du directeur de thèse et co-directeur(s)/co-encadrant(s) sur le sujet de thèse :

Bou M, Montfort J, Le Cam A, Rallièrre C, Leuret V, Gabillard JC, Weil C, Gutierrez J, Rescan PY, Capilla E, Navarro I (2017). Gene expression profile during proliferation and differentiation of rainbow trout adipocyte precursor cells. *BMC Genomics* 18: 1-20 .

Jagot S, Sabin N, Le Cam A, Bugeon J, Rescan PY, Gabillard JC. (2018). Histological, transcriptomic and in vitro analysis reveal an intrinsic activated state of myogenic precursors in hyperplastic muscle of trout. *BMC Genomics* 19:865

Monestier O, Landemaine A, Bugeon J, Rescan PY, Gabillard JC. (2019). Naa15 knockdown enhances c2c12

myoblast fusion and induces defects in zebrafish myotome morphogenesis. Comparative Biochemistry and Physiology, Part B 228 61–67

Landemaine A, Ramirez-Martinez A, Monestier O, Sabin N, Rescan PY, Olson EN, Gabillard JC. (2019). Trout myomaker contains 14 minisatellites and two sequence extensions but retains fusogenic function. J. Biol. Chem. 294(16) 6364–6374

Biase F, Hue I, Dickinson S, Jaffrezic F, Laloe D, Lewin H, Sandra O., 2019. Fine-tuned adaptation of embryomendometrium pairs at implantation revealed by transcriptome analyses in Bos taurus. PloS Biol, 17 (4): e3000046

FINANCEMENT DE LA THÈSE

Origine(s) du financement de la thèse : INARE/PHASE (50 % acquis) et Région Bretagne (50 %, en attente réponse)

Salaire brut mensuel : 1875€

État du financement de la thèse :

Date du début/durée du financement de la thèse : 01/10/2021 (36 mois)

Date : 23 mars 2021

Nom, signature du directeur d'unité : Julien Bobe

Nom, signature du responsable de l'équipe : Jean-Charles Gabillard

Nom, signature du directeur de thèse : Jean-Charles Gabillard