

Poster P.01.4

IDENTIFICATION OF A TWO NOVEL SUBPOPULATIONS OF SATELLITE CELLS WITH DIFFERENT KINETICS OF ACTIVATION

Libergoli M.*^[1], Kheir E.^[1], Florio F.^[1], Torrente Y.^[2], Biressi S.^[1]

^[1]Dulbecco Telethon Institute, CIBio, University of Trento ~ Trento ~ Italy, ^[2]3 Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico ~ Milan ~ Italy

Previous work from our laboratory in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy demonstrated that satellite cells (SCs) progressively acquire fibrotic features during the progression of the disease. In the process of characterizing this aberrant behavior, we serendipitously discovered that muscle SCs might be separated into two distinct subpopulations based on the expression of a mesenchymal stem cell "signature." Crucially, this separation does not correlate with the acquisition of fibroblast features; rather it separates the pool of SCs in two subpopulations, both maintaining myogenic properties in healthy muscles. These two newly identified subpopulations (1) do not overlap with any previously reported subpopulation and may be prospectively isolated; (2) present a different response in terms of kinetics of activation and differentiation during the regenerative process induced by acute muscle damage; (3) show a different propensity to enter in G(alert) state upon distal injury; (4) contain a different amount of mitochondria; (5) are present in a different proportion in distinct muscle groups. Moreover, (6) one of the two subpopulations can give rise to the other and therefore appears to be upstream in the lineage hierarchy. Importantly, (7) although the two subpopulations of SCs are numerically similar in healthy limb muscles, one of the two subpopulations is progressively lost with time in dystrophic mdx mice. Based on these data we are hypothesizing that an imbalance between the two newly identified subpopulations may impair regeneration in dystrophic muscles. These observations not only increase our knowledge of the molecular and cellular dynamics that are controlling normal and pathological muscle homeostasis but also open the possibility that restoring the proper functional equilibrium between subpopulations of SCs may counteract the progression of the dystrophic disease.

Precedenti lavori del nostro laboratorio sul modello animale di distrofia muscolare di Duchenne mdx hanno dimostrato che le cellule staminali dei muscoli (cellule satelliti) acquisiscono delle caratteristiche fibrotiche durante la progressione della malattia. Nel processo di caratterizzazione di questo comportamento aberrante, abbiamo scoperto che le cellule satelliti muscolari possono essere separate in due distinte sottopopolazioni basate sull'espressione di specifici marcatori mesenchimali. E' importante evidenziare che questa separazione non è correlata all'acquisizione di caratteristiche fibroblastiche; piuttosto separa il pool di cellule satelliti in due sottopopolazioni, che mantengono entrambe proprietà miogeniche nei muscoli sani. Queste due sottopopolazioni appena identificate (1) non si sovrappongono a nessuna sottopopolazione precedentemente identificata; (2) presentare una risposta diversa in termini di cinetica di attivazione e differenziazione durante il processo rigenerativo indotto da danno muscolare acuto; (3) contengono una diversa quantità di mitocondri. È importante sottolineare che sebbene le due sottopopolazioni di cellule satelliti siano numericamente simili nei muscoli degli arti sani, una delle due sottopopolazioni si perde progressivamente nei topi distrofici mdx. Sulla base di questi dati stiamo ipotizzando che uno squilibrio tra le due sottopopolazioni appena identificate possa compromettere la rigenerazione dei muscoli distrofici. Queste osservazioni non solo aumentano la nostra conoscenza delle dinamiche molecolari e cellulari che controllano l'omeostasi

muscolare normale e patologica, ma aprono anche alla possibilità che il ripristino del giusto equilibrio funzionale tra sottopopolazioni di cellule satelliti possa contrastare la progressione della distrofia.

1. Biressi, S. et al. A Wnt-TGF β 2 axis induces a fibrogenic program in muscle stem cells from dystrophic mice. *Sci. Transl. Med.* 6, 267ra176–267ra176 (2014).
2. Biressi, S. and Rando, T.A. Heterogeneity in the muscle satellite cell population. *Semin Cell Dev Biol.* 21 (8), 845-854 (2010).

Distrofia Muscolare di Duchenne

Coordinator: Stefano Biressi

Duration (N. Years): 5

Starting year: 2014

Telethon Project (nr):

TCP 13007

Disease Name:

Duchenne Muscular Dystrophy

Keywords:

Duchenne muscular dystrophy, Stem cells, Heterogeneity