



Université catholique de Louvain

Faculté de Médecine

Unité de Diabétologie et Nutrition

Role of IGF-I in glucocorticoid-induced muscle atrophy

Olivier Schakman

**Thèse présentée en vue de l'obtention du grade
de Docteur en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques**

**Promoteur : Pr J.P. Thissen
Co-promoteur : Pr J.M. Ketelslegers**

2009

Remerciements

Ce travail vient parachever de nombreuses années de recherche parsemées de déceptions, de découragements mais aussi fort heureusement de joies, de réussites et petites victoires.

Avant toute chose et dans un souci de n'oublier personne, je voudrais remercier toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont participé à l'élaboration de cette thèse et sans lesquelles, celle-ci n'aurait peut-être jamais vu le jour.

Tout d'abord, je remercie mon promoteur, le professeur Jean-Paul Thissen pour ses nombreux conseils, sa connaissance infailible de la littérature, sa disponibilité, malgré une charge clinique de plus en plus prononcée et pour son encadrement tout au long de la rédaction de ce travail.

Je souhaite également remercier mon co-promoteur, le professeur Jean-Marie Ketelslegers, qui un soir de proclamation, dans son petit bureau Tour Pasteur m'a donné sa confiance et l'opportunité de réaliser cette thèse dans son unité.

Je voudrais remercier tous les membres de mon jury, le professeur Jean Lebacq, mon président de thèse, le professeur Sonia Brichard, le professeur Frédéric Lemaigre, le professeur Jean-Luc Vaerman et le professeur Marc Francaux de m'avoir encadré durant ces nombreuses années et à travers leurs conseils scientifiques, d'avoir permis à ce travail de mûrir.

Merci au professeur Stephano Schiaffino et au professeur Yves Fromes d'avoir accepté de faire partie du jury chargé d'examiner cette thèse.

Je remercie la fine équipe de l'unité DIAB : Pascale, Josiane, Evelyne, Hélène, Stéphanie K et D, Noémie, Orsalia, Virginie, Damien et aussi Mickey pour leur soutien, leur aide, leur amitié.

Mes remerciements s'adressent également à ma famille, et tout particulièrement à ma mère qui m'a encouragé durant ces nombreuses années de mon parcours étudiant. Son soutien et ses encouragements (ça va aller !) m'ont permis de passer à travers des moments souvent difficiles.

Ces dernières lignes pour remercier, Séverine, ma femme, d'avoir été toujours présente à mes côtés dans les bons comme dans les mauvais moments. De part ces encouragements quotidiens, elle m'a permis de surmonter les obstacles qui se présentaient devant moi. Enfin, Camille, ma « grande » fille chez qui j'ai toujours pu tirer l'énergie nécessaire.

A toutes et tous merci,

Table of contents

List of abbreviations	p.1
Chapter 1: Introduction	p.3
1. Regulation of muscle mass by IGF-I	p.3
1.1. Generalities	p.3
1.1.1. The IGF family	p.3
1.1.2. IGF-I gene and protein structure	p.3
1.1.3. Tissular expression and regulation	p.5
1.1.4. General biological actions	p.5
1.1.5. IGF-I binding proteins and IGF-I receptor	p.6
1.2. Mechanisms of IGF-I anabolic and anticatabolic action in muscle	p.7
1.2.1. Muscle anabolic action	p.7
1.2.1.1. Induction of muscle hypertrophy	p.7
1.2.1.2. Stimulation of cell proliferation and differentiation	p.8
1.2.1.3. Stimulation of protein synthesis	p.9
1.2.2. Muscle anticatabolic action	p.9
1.2.2.1. Inhibition of proteolysis	p.9
1.2.2.2. Inhibition of apoptosis	p.10
1.3. Muscle IGF-I transduction pathways	p.10
1.3.1. Main muscle IGF-I transduction pathways	p.10
1.3.2. The PI3K-Akt pathway	p.12
1.3.2.1. Akt	p.13
1.3.2.2. GSK-3 β	p.15
1.3.2.3. β -catenin	p.17
1.3.2.4. mTOR	p.19
1.3.2.5. p70S6K	p.20
1.3.3.6. Foxo3a	p.21
1.4. Role of IGF-I in muscle atrophy	p.24
2. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy	p.25
2.1. Generalities	p.25
2.2. Characterization of the glucocorticoid-induced muscle atrophy	p.25
2.3. Mechanisms of the glucocorticoid-induced muscle atrophy	p.25

2.3.1. Catabolic action of glucocorticoids	p.26
2.3.1.1. Inhibition of protein synthesis	p.26
2.3.1.2. Inhibition of cell differentiation	p.26
2.3.2. Anti-anabolic action of glucocorticoids	p.26
2.3.2.1. Stimulation of proteolysis	p.26
2.3.2.2. Stimulation of apoptosis	p.27
2.4. Role of glucocorticoids in muscle atrophy in catabolic states	p.27
2.5. Signaling pathways involved in glucocorticoid-induced muscle atrophy	p.28
2.5.1 Foxo	p.28
2.5.2 mTOR	p.29
2.5.3 GSK-3 β	p.30
2.5.4 p300-C/EBP β	p.31
2.6. Role of local growth factors in glucocorticoid-induced muscle atrophy	p.32
2.6.1 IGF-I	p.32
2.6.2 Myostatin	p.32
 Chapter 2: Aim of the thesis	 p.57
 Chapter 3: Results	 p.59
 1. Insulin-like growth factor-I gene transfer by electroporation promotes skeletal muscle hypertrophy in hypophysectomized rats	 p.59
 2. Insulin-like growth factor-I gene transfer by electroporation prevents skeletal muscle atrophy in glucocorticoid-treated rats	 p.81
 3. Role of Akt/GSK-3 β / β -catenin transduction pathway in the muscle anti-atrophy action of Insulin-like growth factor (IGF)-I in glucocorticoid-treated rats	 p.111
 Chapter 4: General discussion, perspectives and conclusions	 p.139
 Annexe	 p.151
 Summary	