

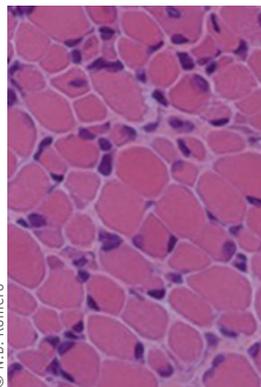
► Les progéniteurs fibro-adipogéniques (FAPs), cellules stromales mésenchymateuses (CSMs) résidentes du muscle squelettique, jouent un rôle crucial dans l'homéostasie et la régénération musculaire via leur activité paracrine. Les avancées technologiques récentes dans le domaine du séquençage de l'ARN en cellule unique ont permis la description de l'hétérogénéité de cette population cellulaire. Dans cet article, nous présenterons les différentes sous-populations de FAPs en condition basale, lésionnelle ou de dégénérescence, ainsi que leurs fonctions associées chez la souris et l'homme. Nous discuterons ensuite de l'origine extra-musculaire possible d'une population de FAPs post-lésionnelle. En effet, nos travaux récents démontrent que des CSMs provenant du tissu adipeux et infiltrées dans le muscle pourraient participer à l'hétérogénéité des FAPs. ◀

En 2010, deux groupes de chercheurs décrivent la présence de progéniteurs fibro-adipogéniques (FAPs) dans des muscles squelettiques de souris [1,2]. Les FAPs appartiennent à la famille des cellules stromales mésenchymateuses (CSMs) définies en 1974 par Friedenstein dans la moelle osseuse [3] et se caractérisent par leur capacité à se différencier en adipocytes, en chondrocytes et en ostéocytes. En outre, les FAPs possèdent une valence fibroblastique [1,2]. Bien que les FAPs aient d'abord été identifiés dans un contexte physiopathologique visant à expliquer les mécanismes cellulaires responsables de l'accumulation ectopique de graisse dans le muscle squelettique malade, un ensemble d'études a mis en lumière depuis 2010 leur rôle bénéfique dans l'homéostasie et la régénération musculaires [4].

Comme la plupart des populations cellulaires, les FAPs présentent une hétérogénéité, soit intrinsèque, soit influencée par le microenvironnement. L'étude de cette hétérogénéité initialement réalisée par des mesures d'expression génique sur FAPs triés et par cytométrie en

## Et si l'origine des progéniteurs fibro-adipeux contribuait à leur hétérogénéité dans le muscle ?

Maxime Mathieu, Amandine Girousse, Coralie Sengenès



© N.B. Romero

Institut RESTORE, UMR Inserm 1301 / CNRS 5070, Toulouse, France.  
[amandine.girousse@inserm.fr](mailto:amandine.girousse@inserm.fr)

flux, s'est enrichie de technologies plus puissantes de séquençage de l'ARN, sur groupe de cellules, puis en cellule unique. Cette revue a pour objectif de présenter succinctement dans une première partie les différentes sous-populations de FAPs et leurs fonctions identifiées chez la souris et chez l'homme. Dans une seconde partie, nous discuterons de travaux récents mettant en jeu tissu adipeux et muscle squelettique, et qui permettent de proposer aujourd'hui une origine extra-musculaire d'une population de FAPs participant à l'hétérogénéité de cette famille cellulaire.

### La fascinante mosaïque des FAPs

D'un point de vue fonctionnel, les FAPs sont décrits pour fournir un environnement de soutien aux cellules myogéniques ; ils représentent la principale source de composants de la matrice extra-cellulaire (MEC), tels que les collagènes (par exemple Col6a1, Col5a1), la laminine (Lama2, Lamb1) et la fibronectine (Fbn1) [5]. Cette structure joue un rôle essentiel dans la transmission de la force musculaire, fonction principale du muscle. Les FAPs permettent ainsi le maintien de l'organisation de la MEC et donc d'assurer la pérennité de la fonction musculaire.

### FAPs quiescents : les gardiens de la structure

Une vingtaine d'études fondées sur des analyses de type *omics* sur cellule unique ont permis de documenter l'hétérogénéité de la popu-

lation de FAPs. Chez la souris, Malecova *et al.* ont d'abord rapporté l'existence de deux populations, caractérisées par les marqueurs *tie2* et *vcam1*, la forte expression de *vcam1* étant préférentiellement associée à un profil pro-fibrotique [6]. Par la suite, d'autres études ont décrit la présence de deux populations de FAPs: i) une population de progéniteurs multipotents ayant pour marqueurs *dpp4\**, *fbn1\** et *cd55\** et ii) une population *cxcl14\**, *lum\**, exprimant des gènes impliqués dans le remodelage de la MEC (Tableau 1) [7-10]. Le secrétome « virtuel » proposé par Negroni *et al.* soutient le rôle fonctionnel de ces deux sous-populations de FAPs dans l'organisation structurelle de la MEC [11].

Chez l'homme, la première description de l'hétérogénéité des FAPs a été réalisée par Rubenstein *et al.* dans une étude incluant des jeunes individus sains [9]. Dans ce travail, ils rapportent la présence de deux populations de FAPs similaires à celles identifiées chez la souris, *i.e.* une population FAPs *lum\** et une autre *fbn1\** (Tableau 1). Par ailleurs, un atlas représentatif de toutes les populations cellulaires retrouvées au sein du muscle squelettique chez l'homme a été publié [12] et a confirmé la présence de ces sous-populations de FAPs (Tableau 1). Récemment, Fitzgerald et ses collaborateurs ont identifié une population supplémentaire de FAPs exprimant le marqueur *mme\** et présentant un profil pro-adipogénique (Tableau 1) [26].

### FAPs actifs : les émissaires de la régénération musculaire

Afin d'étudier la diversité et l'évolution des populations de FAPs en condition de régénération musculaire, le modèle murin de lésion musculaire induite par des agents myotoxiques tels que la cardiotoxine ou la notexine, est le plus utilisé en laboratoire. Quantitativement, la population de FAPs, mesurée par cytométrie en flux, augmente dès le premier jour post lésionnel (jpl) pour atteindre un maximum autour de 3-4 jpl. Cette augmentation de FAPs est soutenue par une prolifération qui, elle, débute à 2 jpl [1,13], laissant la phase précoce d'amplification des FAPs sans explication (Figure 1). Qualitativement, dans la phase précoce (0.5-2 jpl), différents auteurs décrivent un changement d'expression génique des FAPs caractérisé par l'expression de marqueurs communs, dont de nombreuses cyto/chimiokines (Tableau 1), et qui se traduit par une « activation » des FAPs. On notera que cette population apparaît dès 12 h [7] en post-lésionnel et perdue à 48 h [8,10].

D'un point de vue fonctionnel, l'importance de la production de cytokines par les FAPs nécessaire à une régénération musculaire efficace a été largement démontrée [14-17]. C'est le cas, par exemple, de l'interleukine (IL)-33, majoritairement produite par les FAPs au cours des 12 premières heures après la lésion, et qui permet de stimuler la prolifération des cellules immunitaires Treg [16]. Les FAPs sont aussi connues pour sécréter de l'IL-10 en réponse à une lésion [18], jouant ainsi un rôle important dans le changement phénotypique des macrophages vers un profil anti-inflammatoire et favorisant la régénération musculaire [19]. De plus, les travaux de Negroni *et al.* visant à analyser le « secrétome virtuel » des FAPs, identifient la follistatine, l'IL-6, le Cxcl1 et le Cxcl5 [11] à ce stade de la régénération musculaire. L'IL-6 et la follistatine ont été rapportées comme étant produites au cours de

la régénération [1,17] et favorisent respectivement la prolifération [20] et la fusion [17] des cellules souches musculaires.

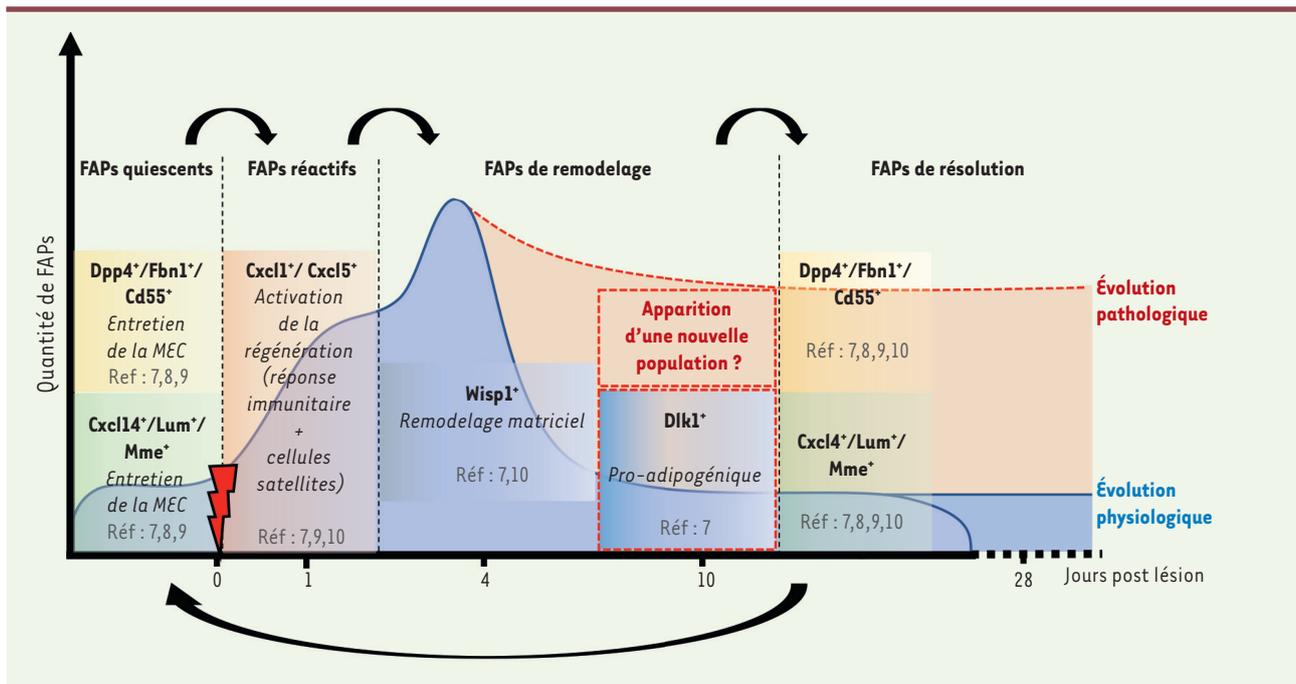
En résumé, à ce stade précoce du processus de régénération, les FAPs « quiescents » subissent un changement d'état vers un statut « activé ». Ce profil d'expression génique distinct, orienté vers la sécrétion de cytokines et de chimiokines, permettrait d'établir une communication spécifique avec les cellules environnantes, notamment les cellules satellites et les cellules immunitaires, lesquelles sont essentielles à l'initiation du processus de régénération musculaire. Pour illustrer l'adaptation très rapide des FAPs au changement du microenvironnement induit par la lésion et leur mission support dès l'initiation de la régénération musculaire, nous proposons un statut de FAPs « réactifs » plutôt qu'« activés » comme mentionné dans plusieurs articles de la littérature [7,10].

### FAPs de remodelage : les ouvriers de la régénération

La régénération musculaire est considérée comme aboutie lorsque la morphologie et la fonction du tissu sont rétablies, soit généralement à partir de 21-28 jpl dans les modèles murins cités dans la revue de Hardy *et al.* [21]. Dans le processus de régénération chez la souris, le nombre de FAPs atteint un pic autour de 3 jpl pour retrouver le nombre initial autour de 9 jpl [13]. Dans ce contexte, les analyses de type *omics* en cellule unique ont révélé un changement de l'expression des gènes des FAPs « réactifs ». Entre 3 et 10 jpl, une diminution de l'expression des cytokines et chimiokines est observée au profit de l'expression de gènes liés à la modulation de la MEC tels que ceux codant la grande famille des collagènes, les laminines et les fibrillines [7,8,10] (Tableau 1). L'étude d'Oprescu *et al.* définit cette population de FAPs par l'expression dominante du marqueur *wisp1* [7]. À 10 jpl, les FAPs adoptent ensuite un profil qui se caractérise par l'expression majeure de *dlk1* (Figure 1), un marqueur connu des progéniteurs adipogéniques [22]. Ces éléments suggèrent un engagement de cette population vers un profil adipeux dans des temps plus tardifs de la régénération. L'étude menée par Negroni *et al.* va à l'appui de ces observations, mettant en évidence la prédiction de la sécrétion de protéines essentielles à la composition et l'organisation de la MEC [11], un processus nécessaire à la régénération musculaire [23]. Par leurs sécrétions, les FAPs en quantité adéquate agissent transitoirement comme des « ouvriers » capables de restaurer le réseau matriciel ayant été désorganisé suite à une lésion musculaire [24,25].

Tissu	Groupe de FAPs / ASCs	Marqueurs	Espèce	Références
Muscle	FAPs Quiescents (État basal)	F1 : Tie2 <sup>low</sup> , Vcam1 <sup>low</sup> F2 : Tie2 <sup>high</sup> , Vcam1 <sup>high</sup>	souris	Malecova et al. 2018
		F1 : <b>Dpp4*</b> , Pi16, Igfbp5, Fbn1, Cd55, Mfap5, Pcolce2 F2 : <b>Cxcl14*</b> , Smoc2, Gsn, Lum, Coll15a1, Col4a1	souris	Opreescu et al. 2020
		F1 : Sfrp4, Igfbp5, Sema3c, Dpp4, Tgfrb2, Wnt2 F2 : Cxcl14, Col4a1, Col4a2, Col6a1, 6a2, 6a3, Coll15a1, Lum, Sparcl1, Podn, Smoc2, Mgp, Bgn	souris	Scott et al. 2019
		F1 : <b>Fbn1*</b> , Cd55, Mfap5, Fstl1 F2 : <b>Lum*</b> , Col4a2, Coll15a1, Cxcl14, Smoc2, Dcn	Souris/ Humain	Rubenstein et al. 2020
		F1 : <b>Fbn1</b> , Mfap5, Cd55 F2 : <b>Smoc2</b> , Adh1b, Abc18, Cxcl14 F3 : <b>Coll1a1</b> , Sfrp4, Serpine1, Ccl2 Adipocytes : Apod, Gpx3, Glul, Cxcl14	Humain	De Michelli et al. 2020
Muscle	FAPs « Activés » / « Réactifs » (0,5 - 1,5 jpl)	F1 : <b>Cd55*</b> , Tnxb, Mfap5, Pcolce2, Fbn1, Prg4 F2 : <b>Mme*</b> , Ptgds, Cxcl14, Smoc2 F3 : <b>Gpc3*</b> , Sfrp2	Humain	Fitzgerald et al. 2023
		<b>Cxcl5</b> , Cxcl3, <b>Ccl7</b> , Ccl2	Souris	Opreescu et al. 2020
		<b>Cxcl1</b> , <b>Cxcl5</b> , Cxcl2, Cxcl14, Csf1 et Ccl7 <b>Ccl7</b> , <b>Cxcl5</b> , <b>Cxcl1</b>	Souris Souris	Scott et al. 2019 De Michelli et al. 2020
Muscle	FAPs Remodelage (3 - 10 jpl)	<b>Wisp*</b> , Col8a1, Coll2a1, Coll16a1, <b>Dlk1*</b> , B830012L14Rik, Meg3, Coll11a1, Tnc, Fbn2 et <b>Adam12</b> Airn, Peg3, Zim1, H19, et Igf2	Souris	Opreescu et al. 2020
		Col8a2, Col14a1, Coll15a1, Fbn1, Fbn5, Hspg2, Lama2, Lama4, Lamc1, Lamb2, Nid2, <b>Adam12</b> , Postn, Lox, Acta2, <b>Colla1</b> , <b>Colla2</b>	Souris	Scott et al. 2019
		<b>Colla1</b> , <b>Colla2</b> , Postn, Bgn, Sparc	Souris	De Michelli et al. 2020
Muscle	FAPs Résolution (7 - 21 jpl)	<b>Dpp4*</b> , Pi16, Wnt2	Souris	Opreescu et al. 2020
		<b>Cxcl14*</b> , Enpp2, Crisp1d2, Hsd11b1	Souris	Scott et al. 2019
		« return to baseline level » « return to baseline level »	Souris Souris	De Michelli et al. 2020
Tissu adipeux	ASCs Quiescents (État basal)	A1 : <b>Dpp4*</b> , Wnt2, Bmp7, Pi16 A2 : <b>Icam1*</b> , Dlk1, Pparg, Fabp4, Cd36 A3 : <b>Cd142*</b> , Clec11a	Souris / Humain	Merrick et al. 2019
		A1 : Cd55, Il13ra1 A2 : Pparg, Fabp4, Prdm16, Adam12 A3 : <b>Cd142</b> , Abcg1	Souris	Schwalie et al. 2018
		A1 : Pparg, Fabp4 A2 : <b>Cd36</b> , Plin1 Précurseurs fibro-inflammatoires : Ly6C1, Sfrp4, Pi16, Limch1	Souris	Emont et al. 2022
		A1 : Foxp2, Hes1, Lox, Igf1, Lpb A2 : <b>Cd36</b> , Lpl, Gata2, Pparg, Fgf10 A3 : Ebf2, Rock2, Zfp521, Bmp6, Ebf1 A4 : Fbn1, Klf4, Klf2, Fn1, Loxl1	Souris	Sárvári et al. 2021
		A1 : <b>Dpp4</b> , Pi16 A2 : <b>Icam1</b> , Col4a2, Cav1 Diff. ASC : <b>Lipe</b> , Adipoq, <b>Plin1</b> , Car3	Souris	Burl et al. 2018

**Tableau 1. Liste des gènes exprimés par chaque sous-populations de FAPs et ASCs murines et humaines.** En gras, les marqueurs majeurs choisis par les auteurs pour définir la sous-population. Les gènes soulignés sont communs aux différentes études.



**Figure 1. Évolution de l'hétérogénéité des FAPs au cours de la régénération musculaire chez la souris.** La courbe bleue correspond à l'évolution de la quantité de FAPs en situation post-lésionnelle (tirée de l'étude de Lemos *et al.* 2015) [13]. Les encadrés correspondent à chaque population de FAPs définie par leur(s) marqueur(s). Les flèches en gras correspondent au changement d'état de chacune des populations conformément à l'hypothèse des différents auteurs.

### FAPs de résolution : pour un retour à l'équilibre

Lors des stades ultimes de la régénération musculaire, entre 21 et 28 jpl, Opreescu *et al.* ont identifié une population de FAPs caractérisée par l'expression de *osr1*. Au sein de cette population, l'étude de trajectoire permettant de suggérer le devenir de cette population à partir de l'expression génique, a permis de révéler une divergence de la population *osr1*<sup>+</sup> vers deux sous-populations distinctes marquées par l'expression respective de *dpp4* et *cxcl14*, décrits initialement à l'état basal (Tableau 1). Entre 7 jpl [10] et 14 jpl [8], De Micheli *et al.* et Scott *et al.* décrivent une réapparition des populations de FAPs « quiescentes ».

### Les FAPs en condition pathologique : émergence ou dérégulation ?

La perte de masse musculaire et son remplacement par des tissus fibreux et adipeux sont des phénomènes fréquemment observés dans de nombreuses maladies musculaires dont la myopathie de Duchenne (DMD). Pour tenter d'expliquer l'origine de ces dépôts anormaux, l'attention s'est portée sur les FAPs du fait de leur capacité à se différencier en adipocytes ou en cellules fibroblastiques [1,2]. Dans ce contexte, l'hétérogénéité des FAPs a également été décrite [26].

Contrairement à une lésion aiguë qui induit une expansion transitoire de la population de FAPs (Figure 1), une augmentation persistante du nombre et de l'hétérogénéité des FAPs est observée dans les muscles dystrophiques murins. Deux sous-populations de FAPs caractérisées par leurs niveaux d'expression des marqueurs de surface Sca-1 et Cd34 [27] sont présentes dans les muscles dystrophiques de ces animaux. Un niveau élevé de Sca-1 est associé à un état prolifératif tandis qu'un

niveau faible semble plutôt pro-adipogénique [27]. Plus récemment, une étude a été réalisée chez l'homme à partir de biopsies de patients ayant subi une arthroplastie de la hanche (THA), une condition également associée à une dégénérescence adipeuse des muscles à proximité. Les auteurs ont identifié et caractérisé fonctionnellement une population particulière de FAPs pro-adipogéniques exprimant le marqueur *mme*<sup>+</sup> ainsi que d'autres gènes comme *ptgds*, *cxcl14* et *smoc2* impliqués dans l'immunorégulation et l'organisation de la MEC [26]. En revanche, cette étude n'apporte pas d'éléments de comparaison avec des sujets sains, ce qui aurait permis de mieux caractériser cette population et surtout de comprendre son évolution au début du processus pathologique. À ce jour, les données de la littérature ne permettent pas de déterminer si la fibrose et/ou l'accumulation adipeuse observée dans des conditions physiopathologiques résulte de l'émergence d'une nouvelle population de FAPs dans le muscle ou de modifications quantitatives et/ou qualitatives d'une population déjà présente à l'état basal (Figure 1).

L'étude des facteurs micro-environnementaux régissant l'engagement fibro-adipeux des FAPs demeure nécessaire à la compréhension globale des myopathies. Différentes études ont illustré le rôle du TGF-β, pro-fibrotique et anti-adipogénique [24] en condition de régénération

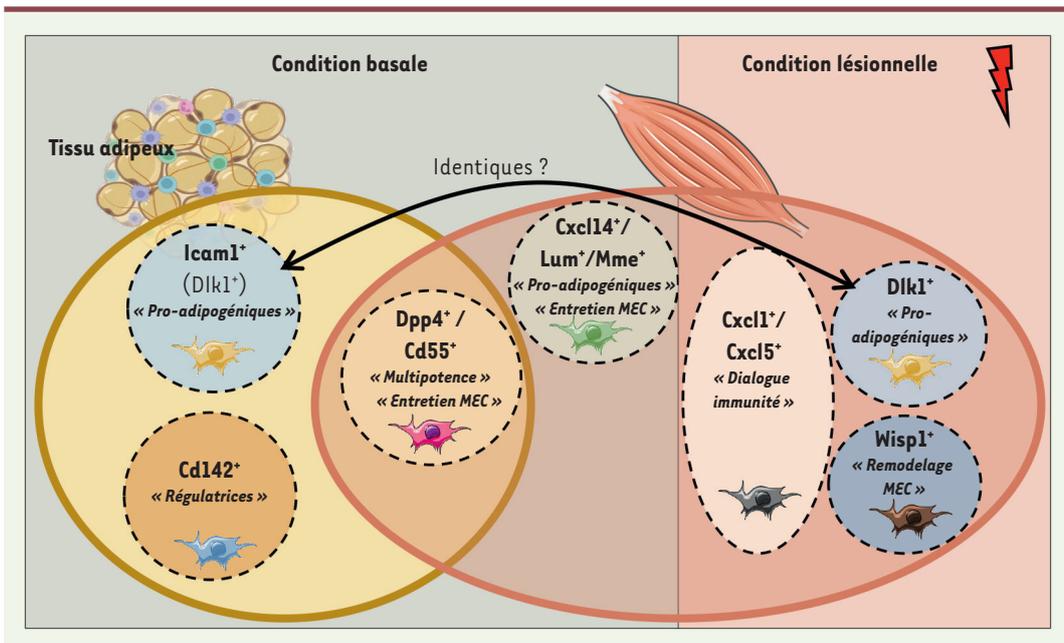


Figure 2. Représentation des différentes populations d'ASCs et FAPs présentes dans le tissu adipeux et le muscle en conditions basales et post-lésionnelles.

défectueuse. D'autre part, la sécrétion de TGF- $\beta$  par les macrophages inhibe l'apoptose des FAPs et favorise leur sécrétion de MEC mettant ainsi en évidence leur rôle pro-fibrotique dans le muscle dystrophique [13]. Pour résumer, les techniques récentes de séquençage de l'ARN en cellule unique ont permis d'affiner nos connaissances sur les FAPs et de décrire la diversité de cette population cellulaire. Les différents travaux en situation physiologique et suite à une lésion musculaire ont révélé des sous-populations tour à tour « quiescentes », « réactives » et « remodelantes », avec réapparition du profil initial au terme de la régénération. Sur le plan quantitatif, les études montrent une augmentation du nombre de FAPs dès les phases précoces de la régénération (1 jpl), mais paradoxalement sans soutien prolifératif à ce stade. Cette observation soulève l'hypothèse d'une origine extra-musculaire de certaines sous-populations de FAPs apparaissant en condition post-lésionnelle.

## Deux mondes en synchronisation : le tissu adipeux et le muscle

### Le tissu adipeux : réservoir de progéniteurs hétérogènes

Au sein du tissu adipeux, il existe un type cellulaire étroitement similaire aux FAPs appelé ASCs, pour *Adipose Stromal Cells*. Ces cellules appartiennent également à la famille des CSMs. Si les ASCs ont été caractérisées bien avant les FAPs [28], l'étude de leur hétérogénéité par des méthodes de séquençage de l'ARN sur cellule unique est plus récente. Les travaux ayant analysé les tissus adipeux murins (sous-cutané et viscéral) s'accordent sur l'existence de trois sous-populations d'ASCs en condition basale chez la souris : 1) une population de progéniteurs multipotents avec les marqueurs principaux *dpp4*, *cd55* ou *cd34* (Tableau 1) douée d'une forte activité proliférative, 2) une population de précurseurs engagés dans la voie adipogénique (avec marqueurs principaux *icam1*, *dlk1*, *pparg*) et 3) une population d'ASCs régulatrices (avec marqueurs

principal *cd142*) capables de réprimer l'adipogenèse des autres ASCs via leur activité paracrine [29-33] (Figure 1). Ces populations sont conservées chez l'homme [26,29] en conditions basales et pathologiques [34].

### FAPs et ASCs : ressemblances et dissonances ?

Jusqu'à présent, aucun travail n'avait réellement comparé les populations de FAPs du muscle squelettique aux populations d'ASCs du tissu adipeux que ce soit chez l'homme ou chez la souris. Ce n'est qu'en 2023 que les travaux de Fitzgerald *et al.* [26], dans le cadre de l'étude de la dégénérescence graisseuse des muscles fessiers chez des patients subissant des THA, proposent une comparaison de leurs données humaines dans le muscle avec les résultats de Merrick *et al.* obtenus en étudiant le tissu adipeux. La population de FAPs *cd55<sup>+</sup>* est très étroitement apparentée à la population d'ASCs multipotentes exprimant *dpp4* dans le tissu adipeux. En revanche, la population de FAPs pro-adipogénique (caractérisée par le marqueur *Mme*) semble transcriptionnellement distincte de la populations d'ASCs *icam<sup>+</sup>/dlk1<sup>+</sup>* douée pourtant, au sein du tissu adipeux, du même potentiel de différenciation. On notera que cette population de précurseurs engagés dans l'adipogenèse du tissu adipeux s'apparente fortement aux populations de FAPs respectivement *dlk1<sup>+</sup>* et *icam1<sup>+</sup>* décrites dans le muscle en post-lésionnel et soupçonnées de contribuer à la formation d'adipocytes ectopiques en situation pathologique. Ceci soulève la question de l'existence de sous-populations de MSCs communes à ces deux tissus (Figure 2). Nos travaux de

séquençage d'ARN sur pools d'ASCs murines de tissu adipeux sous-cutané d'une part et de FAPs de muscle quadriceps d'autre part, avant et 24 h post-lésion musculaire, ont renforcé cette hypothèse. Nous avons en effet observé que le profil transcriptomique des FAPs post-lésion s'apparente plus fortement à celui des ASCs qu'à celui des FAPs avant la lésion [36].

### Le tissu adipeux : contributeur à l'hétérogénéité des FAPs ?

Les travaux antérieurs de notre équipe démontrant que le tissu adipeux sous-cutané de souris était capable de libérer des ASCs en réponse à un stress d'origine inflammatoire [37] et métabolique [38], le profil transcriptionnel préférentiel de ces cellules en faveur des mécanismes de migration ainsi que les similitudes entre ASCs et FAPs évoquées précédemment, nous ont permis de proposer l'hypothèse, avancée dans l'article de Sastourné-Arrey *et al.*, selon laquelle le tissu adipeux serait capable de libérer des ACSs qui infiltreraient le muscle suite à une lésion.

Par des approches *in vivo* de traçage des ASCs couplées à des méthodes de cytométrie en flux et d'immunohistochimie, nous avons démontré et quantifié l'infiltration musculaire des ASCs du tissu adipeux sous-cutané dans le muscle à 1 jpl. Sur un plan fonctionnel, l'interruption de cette infiltration affecte négativement la régénération musculaire. Ce travail permet donc de démontrer chez la souris qu'à la suite d'une lésion musculaire, une partie des FAPs du muscle sont en réalité des ACSs provenant du tissu adipeux sous-cutané.

### Conclusion

Jusqu'à présent, l'hétérogénéité de la population de FAPs observée dans le muscle était attribuée aux changements d'expression génique induites par un micro-environnement lésionnel permettant aux cellules d'acquies temporairement un profil transcriptionnel nécessaire pour assurer leurs différentes fonctions au cours de la régénération musculaire. Nos récents travaux démontrent que cette hétérogénéité est également alimentée par une origine extra-musculaire d'une partie des FAPs. Le rôle de cette communication inter-organes ainsi que celui de cette population cellulaire infiltrée restent à définir. ♦

### SUMMARY

#### What if the origin of FAPs was contributing to their heterogeneity in muscle?

Fibro-adipogenic progenitors (FAPs) are resident mesenchymal stromal cells (MSCs) of skeletal muscle. They play a crucial role in muscle homeostasis and regeneration through their paracrine activity. Recent technological advances in single-cell RNA sequencing have allowed the characterization of the heterogeneity within this cell population. In this article, we will present the different subpopulations of FAPs under basal, injury, or degenerative conditions, as well as their associated functions in mice and humans. We will then discuss the potential extra-muscular origin of a post-injury FAP population. Indeed, our recent work demonstrates that MSCs from adipose tissue, infiltrating the muscle, could contribute to FAP heterogeneity. ♦

### PRIX SFM

Ce travail a fait l'objet du prix de la meilleure communication orale lors du Congrès annuel de la Société Française de Myologie (SFM) à Toulouse en 2022.

### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

### RÉFÉRENCES

1. Joe AWB, Yi L, Natarajan A, *et al.* Muscle injury activates resident fibro/adipogenic progenitors that facilitate myogenesis. *Nat Cell Biol* 2010 ; 12 : 153-63.
2. Uezumi A, Fukada S, Yamamoto N, *et al.* Mesenchymal progenitors distinct from satellite cells contribute to ectopic fat cell formation in skeletal muscle. *Nat Cell Biol* 2010 ; 12 : 143-52.
3. Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN, *et al.* Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. *Exp Hematol* 1974 ; 2 : 83-92.
4. Theret M, Rossi FMV, Contreras O. Evolving Roles of Muscle-Resident Fibro-Adipogenic Progenitors in Health, Regeneration, Neuromuscular Disorders, and Aging. *Front Physiol* 2021 ; 12 : 673404.
5. Chapman MA, Mukund K, Subramaniam S, *et al.* Three distinct cell populations express extracellular matrix proteins and increase in number during skeletal muscle fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2017 ; 312 : C131-43.
6. Malecova B, Gatto S, Etxaniz U, *et al.* Dynamics of cellular states of fibro-adipogenic progenitors during myogenesis and muscular dystrophy. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 1-12.
7. Opreacu SN, Yue F, Qiu J, *et al.* Temporal dynamics and heterogeneity of cell populations during Skeletal Muscle Regeneration. *iScience* 2020 ; 23 : 100993.
8. Scott RW, Arostegui M, Schweitzer R, *et al.* Hic1 Defines Quiescent Mesenchymal Progenitor Subpopulations with Distinct Functions and Fates in Skeletal Muscle Regeneration. *Cell Stem Cell* 2019 ; 25 : 797-813.e9.
9. Rubenstein AB, Smith GR, Raue U, *et al.* Single-cell transcriptional profiles in human skeletal muscle. *Sci Rep* 2020 ; 10 : 229.
10. De Micheli AJ, Laurillard EJ, Heinke CL, *et al.* Single-cell analysis of the muscle stem cell hierarchy identifies heterotypic communication signals involved in skeletal muscle regeneration. *Cell Rep* 2020 ; 30 : 3583-95.e5.
11. Negroni E, Kondili M, Muraine L, *et al.* Muscle fibro-adipogenic progenitors from a single-cell perspective: Focus on their "virtual" secretome. *Front Cell Dev Biol* 2022 ; 10 : 952041.
12. De Micheli AJ, Spector JA, Elemento O, *et al.* A reference single-cell transcriptomic atlas of human skeletal muscle tissue reveals bifurcated muscle stem cell populations. *Skelet Muscle* 2020 ; 10 : 19.
13. Lemos DR, Babaeijandaghi F, Low M, *et al.* Nilotinib reduces muscle fibrosis in chronic muscle injury by promoting TNF-mediated apoptosis of fibro/adipogenic progenitors. *Nat Med* 2015 ; 21 : 786-94.
14. Biferali B, Proietti D, Mozzetta C, *et al.* Fibro-adipogenic progenitors cross-talk in skeletal muscle: The social network. *Front Physiol* 2019 ; 10 : 1074.
15. Chargé SBP, Rudnicki MA. Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. *Physiol Rev* 2004 ; 84 : 209-38.
16. Kuswanto W, Burzyn D, Panduro M, *et al.* Poor repair of skeletal muscle in aging mice reflects a defect in local, interleukin-33-dependent accumulation of regulatory T cells. *Immunity* 2016 ; 44 : 355-67.
17. Mozzetta C, Consalvi S, Saccone V, *et al.* Fibroadipogenic progenitors mediate the ability of HDAC inhibitors to promote regeneration in dystrophic muscles of young, but not old Mdx mice. *EMBO Mol Med* 2013 ; 5 : 626-39.
18. Lemos DR, Paylor B, Chang C, *et al.* Functionally convergent white adipogenic progenitors of different lineages participate in a diffused system supporting tissue regeneration. *Stem Cells* 2012 ; 30 : 1152-62.
19. Dort J, Fabre P, Molina T, *et al.* Macrophages are key regulators of stem cells during skeletal muscle regeneration and diseases. *Stem Cells Int* 2019 ; 2019 : 4761427.
20. Serrano AL, Baeza-Raja B, Perdiguer E, *et al.* Interleukin-6 is an essential regulator of satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. *Cell Metab* 2008 ; 7 : 33-44.
21. Hardy D, Besnard A, Latil M, *et al.* Comparative study of injury models for studying muscle regeneration in mice. *Plos One* 2016 ; 11 : e0147198.

## RÉFÉRENCES

22. Sul HS. Minireview: Pref-1: Role in adipogenesis and mesenchymal cell fate. *Mol Endocrinol* 2009 ; 23 : 1717-25.
23. Gillies AR, Lieber RL. Structure and function of the skeletal muscle extracellular matrix. *Muscle Nerve* 2011 ; 44 : 318-31.
24. Contreras O, Rossi FMV, Theret M. Origins, potency, and heterogeneity of skeletal muscle fibro-adipogenic progenitors – time for new definitions. *Skelet Muscle* 2021 ; 11 : 16.
25. Laumonier T, Menetrey J. Muscle injuries and strategies for improving their repair. *J Exp Orthop* 2016 ; 3 : 15.
26. Fitzgerald G, Turiel G, Gorski T, et al. MME+ fibro-adipogenic progenitors are the dominant adipogenic population during fatty infiltration in human skeletal muscle. *Commun Biol* 2023 ; 6 : 111.
27. Giuliani G, Vumbaca S, Fuoco C, et al. SCA-1 micro-heterogeneity in the fate decision of dystrophic fibro/adipogenic progenitors. *Cell Death Dis* 2021 ; 12 : 1-24.
28. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001 ; 7 : 211-28.
29. Merrick D, Sakers A, Irgebay Z, et al. Identification of a mesenchymal progenitor cell hierarchy in adipose tissue. *Science* 2019 ; 364 : eaav2501.
30. Schwalie PC, Dong H, Zachara M, et al. A stromal cell population that inhibits adipogenesis in mammalian fat depots. *Nature* 2018 ; 559 : 103-8.
31. Emont MP, Jacobs C, Essene AL, et al. A single-cell atlas of human and mouse white adipose tissue. *Nature* 2022 ; 603 : 926-33.
32. Sárvári AK, Van Hauwaert EL, Markussen LK, et al. Plasticity of epididymal adipose tissue in response to diet-induced obesity at single-nucleus resolution. *Cell Metab* 2021 ; 33 : 437-53.e5.
33. Burl RB, Ramseyer VD, Rondini EA, et al. Deconstructing adipogenesis induced by  $\beta$ 3-adrenergic receptor activation with single-cell expression profiling. *Cell Metab* 2018 ; 28 : 300-9.e4.
34. Liu X, Yuan M, Xiang Q, et al. Single-cell RNA sequencing of subcutaneous adipose tissues identifies therapeutic targets for cancer-associated lymphedema. *Cell Discov* 2022 ; 8 : 1-20.
35. Biltz NK, Collins KH, Shen KC, et al. Infiltration of intramuscular adipose tissue impairs skeletal muscle contraction. *J Physiol* 2020 ; 598 : 2669-83.
36. Sastourné-Arrey Q, Mathieu M, Contreras X, et al. Adipose tissue is a source of regenerative cells that augment the repair of skeletal muscle after injury. *Nat Commun* 2023 ; 14 : 80.
37. Gil-Ortega M, Garidou L, Barreau C, et al. Native adipose stromal cells egress from adipose tissue in vivo: Evidence during lymph node activation. *Stem Cells* 2013 ; 31 : 1309-20.
38. Girousse A, Gil-Ortega M, Bourlier V, et al. The release of adipose stromal cells from subcutaneous adipose tissue regulates ectopic intramuscular adipocyte deposition. *Cell Rep* 2019 ; 27 : 323-33.e5.

**TIRÉS À PART**

M. Mathieu

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie  
sur les sites de :

la **Société Française de Myologie**

[www.sfmyologie.org](http://www.sfmyologie.org)



la filière de santé neuromusculaire **FILNEMUS**

[www.filmemus.fr](http://www.filmemus.fr)

