

Paris, le 1er mars 2005

Informations presse

Comprendre l'atrophie musculaire pour mieux la traiter

Aujourd'hui, la plupart des traitements dont on dispose pour accroître la masse musculaire présentent des risques secondaires de développement tumoral. Au-delà de leur usage prohibé dans le milieu sportif, ces substances dites anabolisantes sont prescrites en cas de perte musculaire inhérente à de nombreuses pathologies graves telles que le diabète, le cancer ou le sida. Mettre au point des thérapies dénuées d'effets secondaires représente donc un réel enjeu. Les travaux de l'équipe Avenir-Inserm¹ dirigée par Mario Pende et Athanassia Sotiropoulos dévoilent une partie du mécanisme de régulation de la croissance musculaire et permettent d'ouvrir de nouvelles perspectives dans l'amélioration des thérapies actuelles. Les résultats de cette étude sont détaillés dans l'édition de mars de *Nature Cell Biology*².

La perte de masse musculaire est une des conséquences de l'inactivité prolongée et du vieillissement mais aussi de nombreuses pathologies telles que le sida, le diabète ou le cancer. Pour pallier cette atrophie, divers facteurs anabolisants (hormones de croissance, IGF1 (insulin-like growth factor), stéroïdes...) qui agissent sur le volume des muscles peuvent être prescrits. Malheureusement la plupart de ces thérapies ne sont pas sélectives et induisent à la fois une augmentation du volume et du nombre des cellules musculaires. Avec un risque majeur : une prolifération anarchique des cellules susceptible d'engendrer des tumeurs.

C'est pourquoi Mario Pende et ses collègues ont étudié les mécanismes de cette croissance musculaire au niveau cellulaire. L'équipe s'est attachée notamment à déterminer si l'augmentation du volume des cellules musculaires et leur multiplication étaient des processus imbriqués ou indépendants l'un de l'autre.

Deux voies bien distinctes

On sait aujourd'hui que les modifications de la masse musculaire font intervenir la protéine kinase mTOR (mammalian target of rapamycin) : l'exercice physique ou un régime protéique s'accompagnent d'une activation de mTOR et d'une augmentation de la masse musculaire tandis que l'inactivité, la privation de nourriture ou une thérapie à base de glucocorticoïdes inhibent mTOR et provoquent une atrophie musculaire.

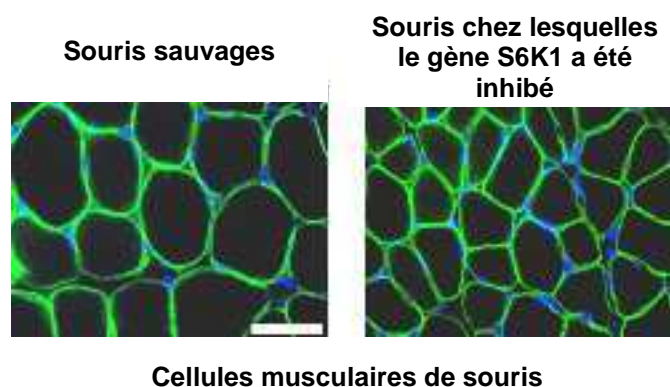
L'équipe s'est donc penchée sur les mécanismes d'action de mTOR et notamment l'activation de l'un de ses substrats dont le rôle précis restait méconnu : la protéine S6K1 (S6 kinase1). Il s'agissait de comprendre d'une part comment cette protéine pouvait agir sur le

¹ Unité 584 Inserm « Cibles tissulaires et moléculaires des hormones ». Faculté de médecine Necker. Paris

² *Nature Cell Biology*, vol.8, mars 2005. Publication avancée en ligne du 20 février 2005.

volume des cellules et déterminer d'autre part si son activation était à la fois impliquée dans la multiplication et dans la croissance des cellules musculaires.

A l'issue de ces recherches, Mario Pende et ses collègues ont mis en évidence le rôle essentiel joué par cette protéine S6K1 dans un mécanisme qui coordonne la croissance des différents tissus musculaires en fonction des nutriments apportés. On savait que dans le cas d'un régime protéique, les acides aminés des protéines agissent directement sur les muscles et libèrent parallèlement des substances anabolisantes dans le sang. L'équipe a démontré que le gène S6K1 intégrait tous ces signaux pour produire de nouvelles protéines qui augmentent la masse musculaire. En fait, c'est en inhibant ce gène que les chercheurs ont pu démontrer son rôle. « *Nous avons montré que les animaux chez lesquels le gène S6K1 a été invalidé restent maigres, même s'ils sont nourris avec un régime riche en protéines qui devrait normalement accroître leur masse musculaire* » précise Mario Pende. L'inhibition de S6K1 suffit donc à produire une atrophie musculaire et une perte de poids.



Dans un deuxième temps, l'équipe a montré que l'inhibition du gène S6K1 n'avait aucun effet sur la prolifération cellulaire : les cellules musculaires sont plus petites mais leur nombre reste normal. « *En clair, nous avons prouvé que le contrôle du cycle cellulaire musculaire par mTOR ne passait pas par S6K1* » Les chercheurs concluent qu'il existe bien deux branches distinctes et indépendantes dans la voie mTOR, dont l'une nécessite l'activation de S6K1 et agit uniquement sur le volume des cellules. L'autre voie qui contrôle la prolifération reste donc à explorer.

Etant donné que S6K1 est indispensable à l'augmentation de la taille des cellules mais n'a pas d'action sur la prolifération, ces travaux sur la souris ouvrent des perspectives dans la recherche de nouvelles thérapies. On peut notamment envisager d'ici une dizaine d'années de mettre au point des traitements de l'atrophie musculaire basés sur l'activation de S6K1 et qui présenteraient un faible risque de tumeurs.

Mario Pende est lauréat du programme *Avenir*, lancé par l'Inserm en 2001. *Avenir* est un appel à projets de recherche destiné à soutenir les travaux scientifiques innovants de jeunes chercheurs titularisés et de post-doctorants. L'objectif du programme *Avenir* est de permettre à ces scientifiques de mener, plus librement et bien plus tôt dans leur carrière, des projets originaux de recherche grâce à la mise à disposition de moyens très attractifs durant 3 ans : une aide financière annuelle de 60k€, un espace d'environ 50 m² pour exercer leur activité, le libre accès à du matériel de pointe, la possibilité de monter leur propre équipe de recherche, et pour les post-doctorants l'attribution d'une allocation mensuelle de 2300 € net.

Pour en savoir plus :

- **Source**

“Atrophy of S6K1^{-/-} skeletal muscle cells reveals distinct mTOR effectors for cell cycle and size control”.

Mickaël Ohanna(1), Andrew K. Sobering(1), Thomas Lapointe(1), Lazaro Lorenzo(1), Christophe Praud(1), Emmanuel Petroulakis(2), Nahum Sonenberg(2), Paul A. Kelly(1), Athanassia Sotiropoulos(1)&Mario Pende (1)

(1) Inserm Avenir, U584, Université Paris5, Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades, 156 rue de Vaugirard, Paris 75730,

(2) Department of Biochemistry and McGill Cancer Center, McGill University, McIntyre Medical Building, Montreal, Quebec, Canada H3G1Y6

***Nature Cell Biology* Mars 2005, Vol 8**

Publication en ligne avancée du 20 février 2005

- **Contact Chercheur**

Mario Pende

Equipe Avenir, Inserm U584

Faculté de Médecine Necker

156 rue de Vaugirard

75015 Paris

Tel. : 01 40 61 53 15

pende@necker.fr