



Evry/Nantes, le 11 mai 2005

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Congrès international de myologie

Nantes – 9 au 13 mai 2005

Temps forts du 10 et 11 mai

Voie de signalisation Notch : une fontaine de jouvence pour le muscle ?

L'incapacité du muscle à se réparer lui-même lors du vieillissement ou à l'occasion d'une maladie ne serait pas due nécessairement à une perte irréversible du nombre de cellules progénitrices ou de leur potentiel réparateur. Elle serait plutôt causée par une mauvaise activation d'une voie de signalisation dénommée « Notch » récemment décrite. Telle est la conclusion tirée par l'équipe de T.A. Rando de l'Université de Stanford (Californie) lors du Congrès de Myologie à Nantes.

Dans les conditions normales, la voie de signalisation Notch joue un rôle important dans les différentes phases d'activation, de prolifération et de différenciation des cellules souches musculaires primitives, des cellules satellites et de leurs cellules filles. L'inhibition de Notch altère de façon importante le processus régénératif du muscle. L'activation de cette voie de signalisation dans les cellules satellites, en réponse aux traumatismes (agressions physiques ou autres), varie en fonction de l'âge. Un des aspects-clés de l'altération des voies de signalisation Notch dans les tissus âgés réside dans l'incapacité à réguler de façon positive l'expression de « delta », le ligand de Notch. En l'absence d'induction de ce facteur delta, la voie de signalisation Notch n'est pas activée et les cellules satellites n'arrivent pas à se régénérer suffisamment pour réparer de façon efficace le muscle lésé. Dans ce contexte, on a pu démontrer que les cellules satellites âgées conservaient leur potentiel régénératif intrinsèque mais que c'était leur environnement qui limitait leur potentiel de régénération. Lorsque Notch est stimulé directement sans passer par induction du ligand delta, les cellules satellites âgées sont aussi efficaces que les cellules satellites jeunes. Plus étonnant encore, lorsque les muscles de souris âgées sont exposés suffisamment longtemps à un milieu provenant de muscles de souriceaux contenant le facteur delta, la régénération musculaire chez les souris âgées est identique à celle observée chez les jeunes souris, preuve que les cellules satellites des souris âgées ont gardé un phénotype jeune, aussi bien au niveau moléculaire qu'histologique. Ceci ouvre des pistes thérapeutiques aussi bien dans le domaine de la lutte contre le vieillissement musculaire physiologique que dans certaines maladies neuromusculaires, pistes à explorer avec précaution du fait du risque potentiel d'un développement musculaire anarchique.

Communication de Thomas Rando du Mardi 10 mai 17h30

Pathologies liées à la lamine : un nouveau champ d'investigation très prometteur aux confins du muscle et des mécanismes du vieillissement prématuré

Les laminopathies représentent un groupe de maladies hétérogènes cliniquement et génétiquement, dues à des défauts des lamines A/C, auquel appartiennent entre autres la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss autosomique dominante (DMED-AD), une myopathie des ceintures, une forme de maladie de Charcot-Marie-Tooth, et des syndromes de vieillissement prématuré. Depuis deux ans, la recherche s'est accélérée dans ce domaine avec la découverte de neuf nouvelles pathologies et la compréhension progressive du mécanisme physiopathologique qui les sous-tendent.

Les lamines A/C sont des protéines localisées sous la membrane qui entoure le noyau de la cellule lequel contient les chromosomes. Elles sont codées par un seul gène *LMNA*. Le processus de maturation de la lamine A dépend d'une enzyme appelée ZMPSTE24 ou *FACE-1*. Des études récentes ont montré que certains syndromes gravissimes de vieillissement prématuré étaient dûs soit à des mutations de *LMNA* soit à des mutations du gène *FACE-1*. Nicolas Lévy (professeur de génétique à l'hôpital de la Timone à Marseille et spécialiste des laminopathies) a fait état d'une avancée majeure dans la compréhension du mécanisme physiopathologique de deux très rares syndromes du vieillissement prématuré (la progeria de Hutchinson-Gilford et la dermatopathie restrictive) : ceux-ci seraient probablement en rapport avec une accumulation toxique du précurseur de la lamine A (pré-lamine A) dans le noyau. En effet, en l'absence de *FACE-1* ou à cause de mutations précises de *LMNA*, la pré-lamine A ne subit pas sa phase de maturation habituelle et s'accumule dans le noyau. De plus, des études *in vitro* et *in vivo*, sur des modèles de souris de ces pathologies, ont montré que la réduction du niveau de pré-lamine A peut non seulement corriger les anomalies des noyaux cellulaires atteints mais également les anomalies cliniques, et ceci de façon spectaculaire et stable. Ces observations constituent un espoir très concret vers l'application de stratégies thérapeutiques chez les patients atteints de ces maladies génétiques particulièrement invalidantes.

Communication de Nicolas Levy du Mercredi 11 mai 08h30

Enfin un bon modèle animal pour la FSH !

La dystrophie facio-scapulo-humérale (FSH) est une maladie musculaire associée majoritairement à des contractions de la région télomérique D4Z4 localisée en 4q35. Plusieurs équipes ont montré que trois gènes, situés en amont de la région D4Z4, et physiologiquement silencieux, étaient en fait sur-exprimés dans la FSH. La sur-expression de ces trois gènes, *ANT1*, *FRG1* et *FRG2* pourrait être à l'origine de cette myopathie restant sans explication depuis de nombreuses années. Rossela Tupler (chercheuse à l'Université du Massachussets de Worcester, et animatrice scientifique du Club français autour de la FSH) a réussi à créer un modèle souris pour chacun de ces trois gènes dans l'espoir de mettre au point un modèle pertinent pour la FSH. Si les souris sur-exprimant *FRG2* et *ANT1* ne présentent pas de phénotype particulier, notamment musculaire, il n'en est pas de même pour *FRG1*. Les animaux chez qui le gène *FRG1* est spécifiquement sur-exprimé au niveau musculaire développent une dystrophie musculaire progressive qui touche sélectivement certains muscles à l'instar de ce que l'on observe chez l'homme. Ces souris *FRG1*^{+/+} présentent également une atrophie musculaire et sont intolérantes à l'exercice. De plus, la sévérité de la

maladie est clairement corrélée avec le niveau de sur-expression de la protéine FRG1. La création de la souris FRG1^{+/+} constituerait ainsi une grande avancée dans la compréhension de cette myopathie dont le mécanisme génétique reste encore obscur. À terme, cette lignée de souris pourrait être très utile pour tester différentes hypothèses thérapeutiques.

Communication Rossella Tupler du Mercredi 11 mai 09h30

Myologie 2005 en chiffres : près de 1000 participants dont environ 1/3 étrangers. 84 orateurs (48 français, 20 américains, 2 canadiens, 11 européens, 2 israéliens, 1 australien). Environ 400 posters scientifiques affichés.

Présidents d'honneur : Pr. Annie Barois, Pr. Michel Fardeau, Pr. Alan Emery

Présidente : Pr. Ketty Schwartz

Contacts presse

AFM

Estelle Assaf, Géraldine Broudin, Delphine Carvalho

1, rue de l'Internationale – 91002 Evry cedex

Tél : 01 69 47 28 28 – Fax : 01 69 47 29 56