

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Cachexie : NF- $\kappa$ b inhibe l'ARNm MyoD.** Un tiers des patients atteints de pathologies tumorales meurent de cachexie et non pas directement des conséquences de la tumeur primaire, et ce syndrome caractérise aussi nombre d'infections chroniques majeures dont le SIDA. Cette fonte musculaire s'associe à une perte des triglycérides du tissu adipeux, mais est totalement réfractaire aux essais de renutrition parentérale. On sait qu'au tableau biologique s'associe une hyperproduction de TNF (*tumor necrosis factor*), d'IL(*interleukin*)-1 $\beta$ , d'IL-6, et d'IFN $\gamma$  (*interféron*). *In vitro*, le TNF inhibe la différenciation musculaire, et Guttridge *et al.* nous en donnent aujourd'hui l'explication moléculaire [1]. Le TNF induit en effet une forte diminution de l'ARNm de MyoD, un régulateur essentiel de la différenciation musculaire terminale. L'intermédiaire de cet effet est le facteur de transcription NF- $\kappa$ b,

dont la sous-unité p65 est activée par le TNF. NF- $\kappa$ b agit de façon post-transcriptionnelle, et cible une séquence bien précise de l'ARNm de MyoD. Néanmoins, son activité transactivatrice est requise, suggérant l'intervention d'un troisième protagoniste. Seules les cellules musculaires en phase proliférative, mais pas les myotubes, sont sensibles à cette action du TNF, montrant que c'est la capacité de régénération musculaire qui est atteinte en priorité. S'y ajoute néanmoins une destruction des fibres musculaires nouvellement formées, à condition que l'IFN $\gamma$  et le TNF soient associés, aucune des deux cytokines n'étant active si elle est utilisée seule. MyoD et la chaîne lourde de la myosine diminuent, entraînant une perte de la contractibilité des fibres, et leur dégénérescence. L'IL-1 $\beta$  et l'IL-6 sont inoffensives. Ces résultats ont été confirmés *in vivo* en injectant directement du TNF et de l'IFN $\gamma$  dans le muscle ou en injectant

des cellules tumorales sécrétant ces deux cytokines. Or si le TNF active NF- $\kappa$ b, il devrait, indirectement, diminuer le catabolisme protéique par le protéasome. En effet, NF- $\kappa$ b diminue la transcription d'une des sous-unités  $\alpha$  du protéasome (étape que rétablissent les glucocorticoïdes). Il n'en est rien, peut-être parce que d'autres molécules, elles, stimulent au contraire cette voie de protéolyse. Sans nier la complexité de toutes ces interactions moléculaires, il est malgré tout tentant, compte tenu de la gravité de ce syndrome cachectique, d'essayer de bloquer NF- $\kappa$ b. Après tout, des inhibiteurs de l'activation du protéasome, par exemple l'acide eicosapentaénoïque [2] ont bien entraîné une amélioration chez des patients cachectiques.

[1. Guttridge DC, *et al.* *Science* 2000 ; 289 : 2363-5.]

[2. Barber MD, *et al.* *Br J Cancer* 1999 ; 81 : 80.]



**CNRSFormation**  
au service de l'Entreprise