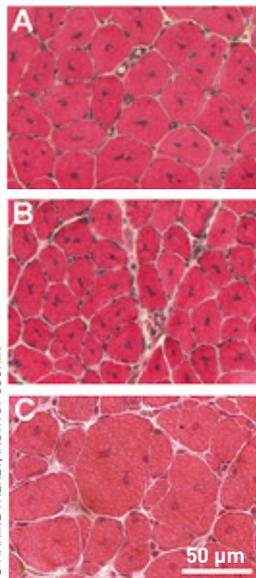


RÉPARATION MUSCULAIRE

Le double jeu des macrophages

Premières défenses de l'organisme en cas d'infection, les macrophages de notre système immunitaire pèsent sur la régénération des fibres musculaires, après un traumatisme. Comment ? En déclenchant puis en stoppant l'inflammation. Un changement de profil régi par une enzyme, l'AMPK. Décryptage.



Les sportifs le confirmeront : réduire la durée de l'inflammation après une blessure musculaire est la clé d'une bonne récupération. Le muscle squelettique, qui conserve à l'état adulte la capacité de se régénérer entièrement après un dommage, dispose à cet effet d'une batterie d'outils. Parmi eux, les macrophages,

des cellules du système immunitaire inné qui, en tant que première barrière de défense, envahissent rapidement le muscle lésé. Sous leur action, les précurseurs myogéniques, à l'origine des nouvelles fibres musculaires, prolifèrent. Seconde étape importante : la phase de résolution de l'inflammation. Car « si la

réaction pro-inflammatoire dure trop longtemps, certains produits de celle-ci peuvent devenir toxiques pour les cellules et les tissus sains risquent d'être détériorés, précise Bénédicte Chazaud (☛) de l'Institut Cochin à Paris. Diminuer l'inflammation est donc indispensable pour que le tissu se régénère correctement. » Or, les macrophages y détiennent un rôle majeur, en phagocytant les débris cellulaires et tissulaires présents. Ils basculent ainsi d'un profil pro-inflammatoire vers un état anti-inflammatoire et stimulent la différenciation terminale des précurseurs myogéniques en fibres musculaires. Afin de mieux comprendre les mécanismes de ce revirement, l'équipe de la chercheuse a étudié l'implication d'une enzyme, l'AMPK (5' adenosine monophosphate-activated protein kinase), principale régulatrice du niveau énergétique de la cellule. Les travaux réalisés sur des souris déficientes en AMPKα1, une des sous-unités constitutives de l'enzyme, ont montré que ces rongeurs avaient un défaut de régénération musculaire. Leurs macrophages pro-inflammatoires présentaient, en effet,

réaction pro-inflammatoire dure trop longtemps, certains produits de celle-ci peuvent devenir toxiques pour les cellules et les tissus sains risquent d'être détériorés, précise Bénédicte Chazaud (☛) de l'Institut Cochin à Paris. Diminuer l'inflammation est donc indispensable pour que le tissu se régénère correctement. » Or, les macrophages y détiennent un rôle majeur, en phagocytant les débris cellulaires et tissulaires présents. Ils basculent ainsi d'un profil pro-inflammatoire vers un état anti-inflammatoire et stimulent la différenciation terminale des précurseurs myogéniques en fibres musculaires. Afin de mieux comprendre les mécanismes de ce revirement, l'équipe de la chercheuse a étudié l'implication d'une enzyme, l'AMPK (5' adenosine monophosphate-activated protein kinase), principale régulatrice du niveau énergétique de la cellule. Les travaux réalisés sur des souris déficientes en AMPKα1, une des sous-unités constitutives de l'enzyme, ont montré que ces rongeurs avaient un défaut de régénération musculaire. Leurs macrophages pro-inflammatoires présentaient, en effet,

© MARINE THÉRET, INSTITUT COCHIN

OQUESACO ? comme Ocytocine

La signification de son nom en grec, « accouchement rapide », illustre l'un des premiers effets découverts : déclencher et accélérer l'accouchement. Depuis, les chercheurs ne cessent de révéler d'autres fonctions de cette hormone produite par l'hypothalamus, une structure capitale du système nerveux central impliquée dans les émotions. L'ocytocine jouerait ainsi un rôle dans l'attachement entre la mère et l'enfant, et participerait au plaisir ressenti lors des interactions sociales. Ces dernières seraient d'ailleurs améliorées chez les autistes de haut niveau après inhalation de l'hormone. À l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (☛), une équipe a récemment démontré que l'ocytocine entraînait un effet antalgique chez le nourrisson au moment de la naissance, lui évitant de trop souffrir lors de cet événement traumatisant. Une autre a également mis en évidence, chez la souris, que l'hormone permet de rétablir un réflexe de succion chez les nouveau-nés qui en étaient dépourvus. Un espoir pour les bébés humains souffrant de troubles du comportement alimentaire ? J. C.

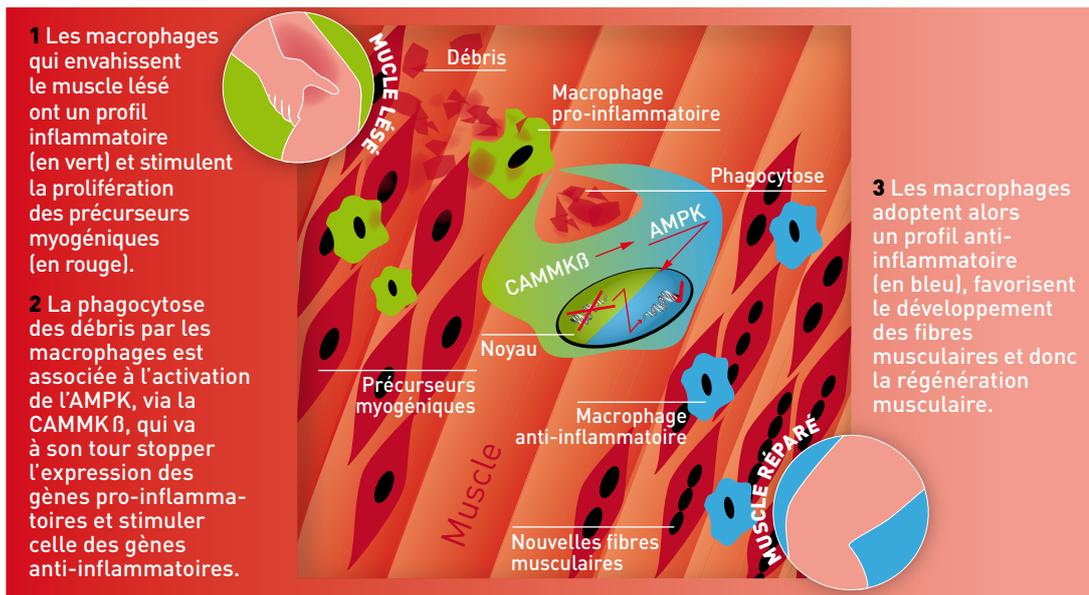
☛ Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Inmed) : unité 901 Inserm - Aix-Marseille Université, équipes Impact de la génétique et l'épigénétique sur le neurodéveloppement : investigation du syndrome de Prader-Willi et Activités précoces dans le cerveau en développement

Malformations cérébrales

Un nouveau gène impliqué

Avec la formation d'amas de neurones dans des parties inappropriées du cerveau, les hétérotopies nodulaires périventriculaires (HNP) peuvent se traduire par une multitude de troubles : hypotonie, déficit intellectuel, épilepsie. Si l'implication de plusieurs gènes avait déjà été prouvée, la collaboration de Renzo Guerrini, de l'Université de Florence, avec une équipe internationale de cliniciens et de

chercheurs, menée par Carlos Cardoso (☛), de l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée, a permis d'en identifier un nouveau : *C6orf70*. Grâce à une approche combinant hybridation génomique comparative (☛) et séquençage de l'exome (☛) entier, réalisée sur 27 patients, les chercheurs ont montré que l'absence du gène *C6orf70* est une cause d'apparition d'HNP. Il code pour une protéine impliquée dans le trafic



© FRÉDÉRIQUE KOULLIKOFF/INSERM

1 Les macrophages qui envahissent le muscle lésé ont un profil inflammatoire (en vert) et stimulent la prolifération des précurseurs myogéniques (en rouge).

2 La phagocytose des débris par les macrophages est associée à l'activation de l'AMPK, via la CaMKKβ, qui va à son tour stopper l'expression des gènes pro-inflammatoires et stimuler celle des gènes anti-inflammatoires.

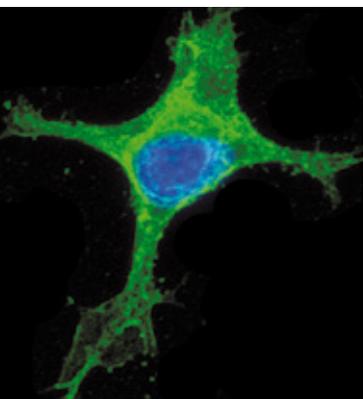
3 Les macrophages adoptent alors un profil anti-inflammatoire (en bleu), favorisent le développement des fibres musculaires et donc la régénération musculaire.

une activité phagocytaire réduite et échouaient, *in vitro* et *in vivo*, à adopter un profil anti-inflammatoire. De plus, il semble qu'une autre protéine intervienne dans le basculement des macrophages vers un profil anti-inflammatoire, la CaMKKβ, qui provoque l'activation de l'AMPK en amont. Les chercheurs ont montré que l'utilisation d'un inhibiteur de la CaMKKβ prévenait ce changement d'état. Ces travaux témoignent pour la première fois du rôle prépondérant joué par l'AMPK dans la régulation de

l'inflammation. Ils ouvrent également de nouvelles pistes pour comprendre les effets de certains composés anti-inflammatoires. « *Il est encore prématuré d'envisager une application clinique car la séquence précise des événements reste à déterminer. On sait juste que donner des anti-inflammatoires trop tôt empêche le muscle de bien se réparer. Mais ces travaux attestent d'un concept en pleine émergence: métabolisme et inflammation sont liés !* », conclut Bénédicte Chazaud. ■ **Véronique Meder**

« Diminuer l'inflammation est indispensable pour que le tissu se régénère »

• **Bénédicte Chazaud** : unité 1016 Inserm/ CNRS - Université Paris-Descartes, équipe Environnement des cellules souches et homéostasie du muscle squelettique
 ■ R. Mounier, et al. *Cell Metabolism*, 6 août 2013 ; 18 : 251-64



© FRANÇOIS J. MICHEL/INSERM, IMAGIC

C6ORF70, une protéine qui joue un rôle important dans la migration neuronale.

Hybridation génomique comparative

Technique permettant de repérer des variations du nombre de copies dans l'ADN

Exome

Ensemble des parties codantes du génome

• **Carlos Cardoso** : unité 901 Inserm - Aix-Marseille Université, Inmed

■ V. Conti et al. *Brain*, 20 septembre 2013 (en ligne) doi : 10.1093/brain/awt249

intracellulaire qui joue un rôle important dans la migration neuronale, et va permettre de développer un nouvel outil de diagnostic pour une meilleure prise en charge des patients. **F. B.**

Cancer du poumon
Une capsule qui transporte aussi de l'espoir

Il fut un temps où l'on ne parvenait pas à administrer la molécule d'étoposide sans altérer son action ou induire de toxicité. Les coupables : les composés que l'on devait ajouter pour l'emballer et la solubiliser. Pourtant, ce produit reste le principal atout pour lutter contre le cancer du poumon. Aujourd'hui, les risques sont en voie de disparition puisque Benjamin Saliou (☞) et l'équipe Micro- et nanomédecines biomimétiques d'Angers ont mis au point une nouvelle nanocapsule lipidique capable, *in vitro*, de solubiliser la molécule

et de la transporter dans le plasma. Cette capsule, deux fois plus petite que les anciennes (54 nanomètres environ), peut être produite à grande échelle et permet de charger et décharger davantage d'étoposide que les précédentes tout en s'affranchissant de leurs inconvénients. Un espoir de nouveau traitement pour cette maladie qui représente la première cause de mortalité par cancer tous sexes confondus.

F. B.
 • **Benjamin Saliou** : unité 1066 Inserm - Université d'Angers
 ■ B. Saliou et al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9 octobre 2013 ; 50 (2) : 172-80