

RÉGÉNÉRATION MUSCULAIRE

Deux molécules à la fibre réparatrice

Suite à une lésion musculaire, l'organisme réagit immédiatement : il nettoie la blessure puis reconstruit les fibres du muscle. Deux molécules, indispensables à cette phase de régénération, viennent d'être identifiées.

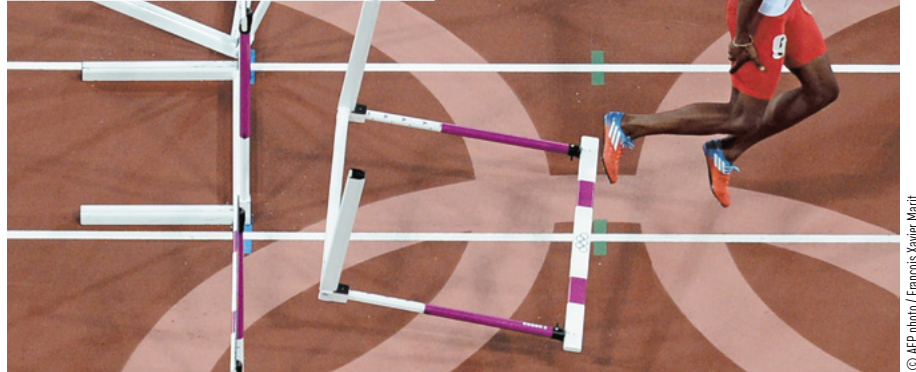
Un effort physique sans échauffement ou un mouvement trop brusque et soudain... c'est la déchirure musculaire ! Heureusement, nos muscles ont une très forte capacité de régénération. Lors de ce processus, certaines cellules du système immunitaire – les macrophages – jouent un rôle essentiel : pendant la première phase, dite inflammatoire, elles nettoient les déchets tissulaires et cellulaires. Elles sont également actives, lors de la phase anti-inflammatoire, celle de réparation tissulaire, pendant laquelle les fibres musculaires sont reconstruites. Dans ces macrophages, le rôle des récepteurs nucléaires $\text{PPAR}\gamma$ semble être prépondérant : des chercheurs de l'Institut NeuroMyogène de Lyon les soupçonnaient, dans un premier temps, d'être impliqués dans la transition des macrophages vers un profil anti-inflammatoire, car d'autres molécules du même type l'étaient. Mais il n'en est rien : en collaboration avec une équipe hongroise, ces chercheurs viennent de découvrir que ces récepteurs participent en fait au processus de régénération des fibres musculaires.

« Le $\text{PPAR}\gamma$ se lie à l'ADN et, activé, permet l'expression ou la répression de certains gènes, explique **Bénédicte Chazaud** qui a coordonné ces travaux. Nous avons

❖ **Récepteurs nucléaires.** Protéines du noyau qui, lorsqu'elles sont liées à une molécule spécifique, modulent l'expression d'un gène.
❖ **Promoteur.** Courte séquence d'ADN qui contrôle l'expression d'un gène.

Bénédicte Chazaud : unité 1217 Inserm/CNRS UMR 5310 – Université de Lyon, Institut NeuroMyogène

🔗 T. Varga et al. *Immunology*, (sous presse)



© AFP photo / François Xavier Marit

remarqué qu'il est fortement exprimé par les macrophages lors de la phase de réparation tissulaire. »

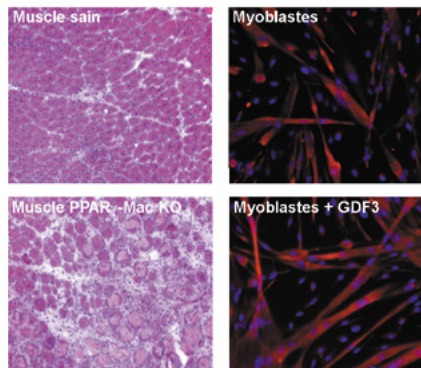
Afin d'étudier son rôle, les chercheurs se sont servis de souris chez lesquelles le gène codant pour le récepteur $\text{PPAR}\gamma$ est supprimé spécifiquement dans les macrophages. Avec cette suppression, la régéné-

ration musculaire suivant une lésion était fortement et durablement altérée.

Les chercheurs sont allés plus loin, en mettant en lumière le mécanisme d'action de ce récepteur : grâce à une technique qui permet de mesurer l'expression des gènes au sein d'une cellule et au cours du temps, ils ont observé que pendant la phase de régénération musculaire, $\text{PPAR}\gamma$ régule le gène codant pour la protéine GDF3, un facteur de croissance. « Dans ces macrophages, le $\text{PPAR}\gamma$ se lie au promoteur ❖ du gène GDF3, résume Bénédicte Chazaud. Ceci déclenche la synthèse de cette protéine qui est ensuite sécrétée dans le milieu et agit directement sur les cellules myogéniques. »

Ce sont ces dernières qui, au cours de la régénération musculaire, prolifèrent, puis se différencient et fusionnent pour former de nouvelles fibres musculaires.

En privant des souris de cette protéine, les chercheurs sont parvenus à découvrir plus précisément sa fonction : pendant la régénération musculaire, GDF3 stimule fortement la formation des fibres, et en particulier l'étape de fusion des cellules myogéniques. La voie $\text{PPAR}\gamma$ -GDF3 est ainsi identifiée comme un axe clé dans le processus de régénération musculaire. Toutefois, ces informations ne doivent en aucune manière se substituer à un bon échauffement musculaire... Mais en cas de blessure, il est toujours rassurant de savoir sur qui l'on peut compter ! **Bruno Scala**



© Chazaud lab, 2016

🔗 **In vivo** (à gauche), l'abondance de myofibrilles nécrosées (rose pâle), chez des souris déficientes en $\text{PPAR}\gamma$ (en bas), par rapport à des souris normales (en haut) montre l'importance de $\text{PPAR}\gamma$ dans la régénération musculaire.

In vitro (à droite), le plus grand nombre de cellules musculaires (rouge) comportant plusieurs noyaux (bleu) lorsqu'elles sont traitées avec du GDF3 (en bas) prouve que la protéine stimule la fusion myogénique.