

La myostatine, qu'est ce que c'est ?

La myostatine ou GDF8 (pour *growth and differentiation factor 8*) est une substance secrétée naturellement par les cellules musculaires squelettiques au cours du développement et à l'âge adulte. Elle appartient à la famille des TGF-beta (pour *Transforming growth Factor*), protéines jouant un rôle essentiel dans la régulation normale ou pathologique de la croissance et de la différenciation cellulaire.

La myostatine est codée par le gène du même nom localisé sur le chromosome 2.

La petite histoire de la myostatine

1997 : Découverte de la myostatine (GDF8) chez l'homme

1997 : Premier modèle animal

1998 : Clonage du gène

1998 : Etude du rôle de la myostatine

2002 : Efficacité démontrée d'un inhibiteur de la myostatine chez la souris *mdx*

2004 : Premier cas de mutation du gène de la myostatine décrit chez l'homme (nouveau-né avec hypertrophie musculaire)

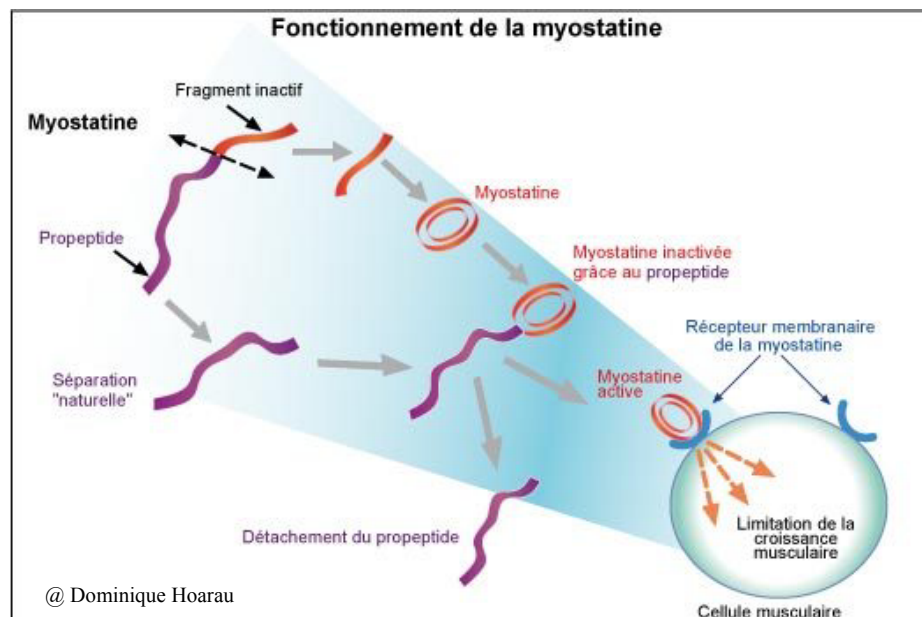
2005 : Premier essai clinique avec des inhibiteurs de la myostatine (USA, Royaume-Uni)

La myostatine, comment ça marche ?

Lorsqu'elle est produite par son gène, la myostatine est une protéine inactive composée de deux entités : un propeptide et un fragment dit « mature ».

Par la suite, ces deux éléments se séparent et le fragment mature s'organise en « double anneau » : c'est **la myostatine active**.

Le propeptide seul joue alors le rôle de régulateur de l'activité de la myostatine. Attaché à elle, il l'inactive. Mais lorsque la myostatine rencontre son récepteur spécifique à la surface des cellules, le propeptide se détache et elle déclenche un ensemble de processus limitant la croissance musculaire.

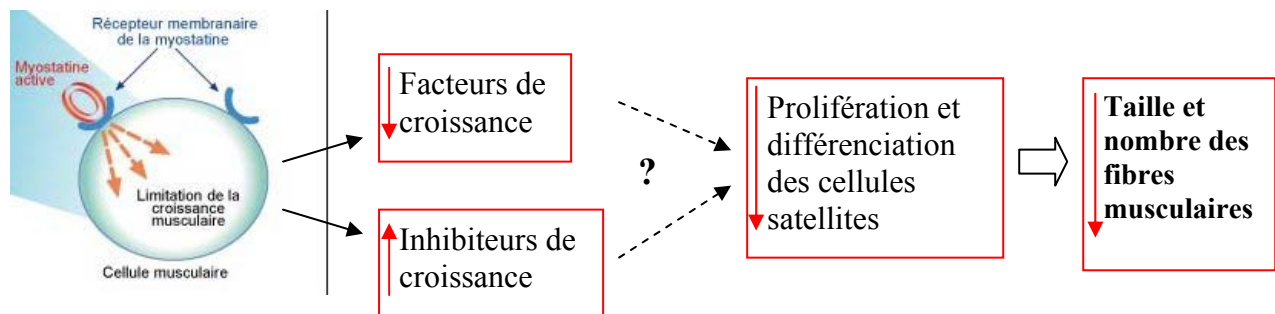


Quels effets sur nos cellules musculaires ?

La myostatine est une protéine qui limite naturellement la croissance des muscles. Lorsque la myostatine se lie à son récepteur, elle déclenche, par une série de réactions chimiques à l'intérieur de la cellule musculaire, une cascade de signaux conduisant au blocage de la prolifération et de la différenciation des cellules satellites*. On ne comprend pas encore bien toutes les étapes de ce mécanisme. Cependant, on sait que la myostatine empêche la production de facteurs de croissance musculaire ou au contraire induit l'expression de molécules inhibant la prolifération cellulaire.

A l'issue de cette cascade de réactions, on observe une **diminution de la taille et du nombre des fibres musculaires**.

* cellules satellites : cellules précurseurs du muscle responsables de la régénérescence et de la réparation des fibres musculaires.



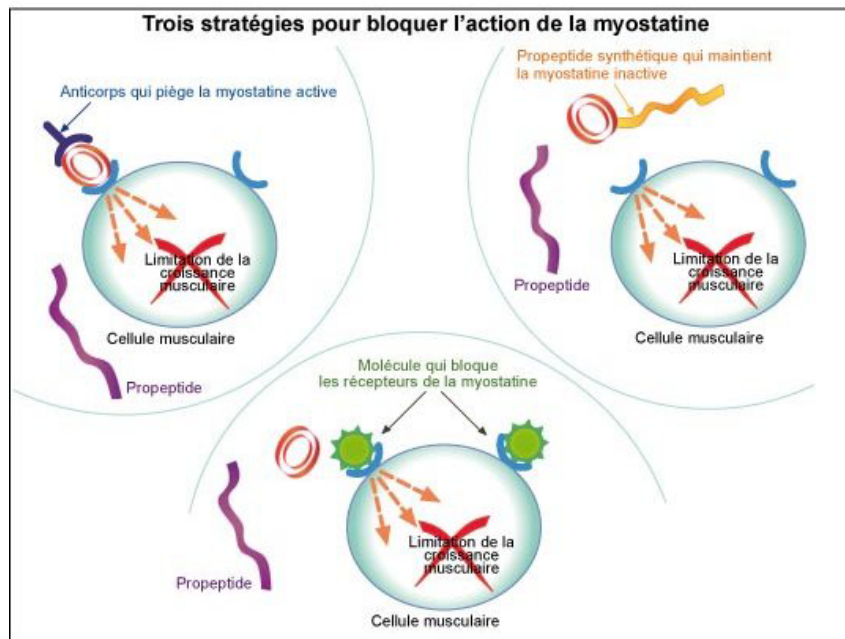
La myostatine, piste thérapeutique dans les MNM ?

Depuis quelques années, on sait que l'inhibition de la myostatine favorise la croissance (taille et nombre) des fibres musculaires. Fort de ce constat, plusieurs laboratoires ont étudié l'effet d'un blocage de la myostatine dans les maladies du muscle. L'ensemble des expériences réalisées sur des modèles animaux de dystrophies musculaires a démontré que l'inhibition de la myostatine réduisait le processus dystrophique :

- augmentation de la masse musculaire (diamètre et nombre de fibres musculaires)
- augmentation de la force musculaire
- diminution de la fibrose (tissu fibreux qui se forme à la place des cellules musculaires nécrosées).

Il existe actuellement plusieurs stratégies pour bloquer l'effet de la myostatine :

- Piéger la myostatine active par des anticorps
- Inactiver la myostatine par un propeptide synthétique
- Bloquer les récepteurs de la myostatine
- Augmenter l'expression d'inhibiteurs naturels de la myostatine comme la follistatine



Lancement d'un essai clinique

En 2005, le laboratoire pharmaceutique américain *Wyeth* a lancé un essai clinique de blocage de la myostatine chez des patients adultes atteints de myopathie de Becker, de dystrophie facio-scapulo-humérale ou de myopathie des ceintures. L'objectif de l'essai est d'évaluer la tolérance et l'effet de MYO-029 – un anticorps bloquant de la myostatine- sur la conservation de la masse musculaire.

Douze équipes américaines et britanniques collaborent sur ce projet. L'essai concerne 108 patients adultes (36 par pathologies) répartis au hasard en deux groupes : l'un recevant du MYO-029 et l'autre un placebo.

Le traitement dure 6 mois à raison d'une injection toutes les deux semaines. Les résultats de cette étude ne sont pas attendus avant fin 2006.

POUR EN SAVOIR PLUS :

[Quatrième table ronde de Monaco, 15 janvier 2005. Régulation de la croissance musculaire : une issue thérapeutique pour la myopathie de Duchenne ?](http://www.duchennefr.org/2005.01/Croissance%20du%20muscle%204RT%20rapport%202005.pdf)
<http://www.duchennefr.org/2005.01/Croissance du muscle 4RT rapport 2005.pdf>

VLM n°118, p. 10-11

[Patel et coll. Neuromuscular Disorders 15 \(2005\) 117-126](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15694133&query_hl=5&itool=pubmed_docsum)

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15694133&query_hl=5&itool=pubmed_docsum

Copyright schémas : Dominique Hoarau