

Rev-erb- α : une cible thérapeutique contre la perte de masse musculaire ?

Alexis Boulinguez, Christian Duhem, Bart Staels, Hélène Duez, Steve Lancel

Les muscles squelettiques du corps humain permettent la réalisation de nombreuses fonctions capitales telles que les mouvements volontaires, la respiration, la locomotion, la production de chaleur ou le maintien de la posture. Dans de nombreuses conditions physiopathologiques, telles que l'alitement prolongé, les myopathies, le vieillissement ou encore les pathologies métaboliques comme l'obésité et le diabète de type 2, l'activation de nombreux processus délétères (inflammation, stress réticulaire et réponse aux protéines mal conformées, résistance à l'insuline) altère cet organe en activant, entre autres, la protéolyse cellulaire, l'autophagie et l'apoptose, et en réduisant la synthèse protéique [1]. Ceci concourt à la perte de masse et de fonction du muscle observée chez les patients, le tout nuisant considérablement à leur qualité de vie. L'activité physique et la supplémentation en protéines permettent de contrebalancer la perte de masse musculaire mais ces solutions ne sont ni universelles ni pérennes [2]. Il est ainsi impératif de découvrir et de caractériser de nouvelles approches thérapeutiques pour lutter contre la perte de masse musculaire et ses conséquences.

C'est dans ce contexte que s'inscrivent nos recherches. Nous travaillons sur le récepteur nucléaire Rev-erb- α , une protéine de l'horloge biologique, dont l'activité est modulable par des ligands synthétiques [3]. Notre équipe a montré que l'administration de l'agoniste SR9009 de Rev-erb améliore la performance musculaire des souris en augmentant la biogenèse mitochondriale musculaire [4], et prévient l'atrophie musculaire induite par la dexaméthasone en inhibant l'activation des gènes atrophiants [5].

Toutefois, le rôle de Rev-erb- α dans le stress réticulaire, réponse cellulaire pouvant conduire à l'apoptose, n'a jamais été exploré. Le réticulum endoplasmique a pour fonction de conformer les protéines de la voie sécrétoire et certaines protéines résidentes de l'organite. L'accumulation de lipides ectopiques et la perte de l'homéostasie redox et calcique altèrent la capacité de conformation des chaperonnes réticulaires comme la *Binding immunoglobulin Protein* (BiP) et génèrent un stress réticulaire.

Celui-ci est à l'origine de la réponse aux protéines mal conformées, un processus se composant de trois voies de signalisation menées par les protéines transmembranaires *Inositol-Requiring Enzyme-1* (IRE1), *Protein kinase R-like ER Kinase* (PERK) et *Activating Transcription Factor 6* (ATF6) (Figure 1A). Initiée dans un objectif homéostatique, la réponse aux protéines mal conformées activée de manière chronique s'oriente, via l'activation des caspases, vers un processus apoptotique délétère pour la fibre musculaire [1].

Nos résultats indiquent que le traitement de myotubes de souris C2C12 par la tunicamycine, un inhibiteur de la N-glycosylation provoquant un stress réticulaire, induit une réponse aux protéines mal conformées, réponse majorée lorsque ces cellules surexpriment Rev-erb- α . Face à un traitement prolongé à la tunicamycine, nous constatons que la fragmentation nucléaire caractéristique de l'apoptose est plus élevée dans les cellules surexprimant Rev-erb- α , par rapport aux cellules contrôles. Fort de ces premiers résultats cellulaires encourageants, nous avons développé un modèle d'injection intramusculaire de tunicamycine chez la souris qui parvient à induire un stress réticulaire important dans le muscle gastrocnémien. Nous observons que les souris invalidées pour Rev-erb- α présentent une résistance à l'activation de la réponse aux protéines mal conformées par rapport aux souris contrôles. Ces résultats nous encouragent à poursuivre vers l'analyse des voies apoptotiques dans le muscle de souris après un stress réticulaire. En parallèle, nos premiers résultats obtenus dans un contexte plus physiopathologique de perte de masse musculaire induite par un régime obésogène indiquent que la perte de masse des muscles gastrocnémiens et quadriceps occasionnée par le régime riche en graisses chez les souris contrôles n'est pas retrouvée chez les souris invalidées pour Rev-erb- α . Ceci est associé à une plus faible réponse aux protéines mal conformées. Nous chercherons dans les prochains mois à prouver la part relative de l'apoptose provoquée par le stress réticulaire induit par le régime obésogène dans le phénotype observé. À plus long terme, l'utilisation de ligands pharmacologiques (agonistes et antagonistes) ciblant

Alexis Boulinguez
Christian Duhem
Bart Staels
Hélène Duez
Steve Lancel
Univ. Lille, Inserm, CHU
Lille,
Institut Pasteur de Lille,
U1011, EGID,
F-59000 Lille, France

Contact
alexis.boulinguez-2@
etu.univ-lille2.fr

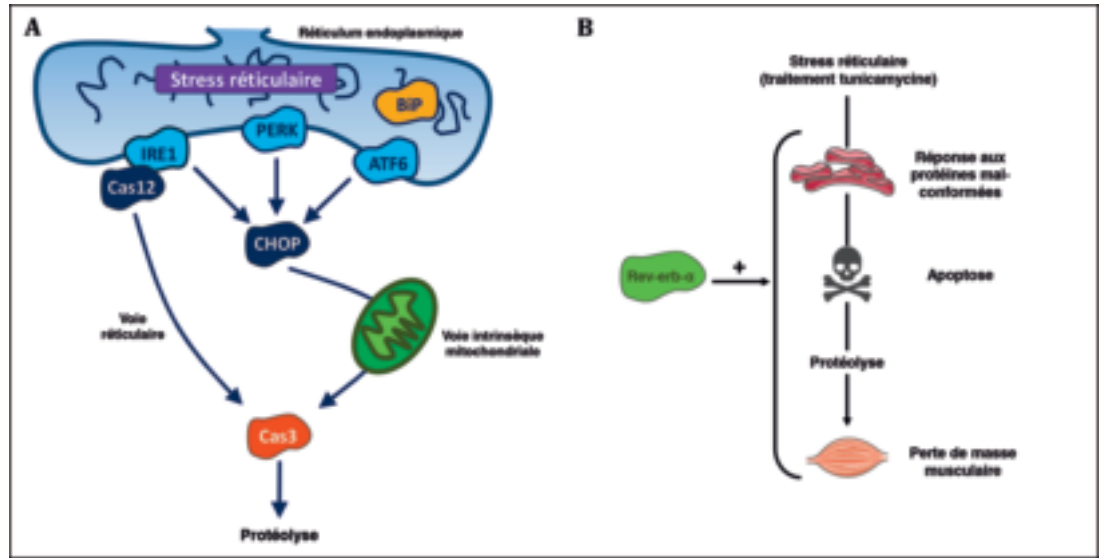


Figure 1
A. Représentation schématique des voies apoptotiques déclenchées par le stress réticulaire. *Binding immunoglobulin Protein* (BiP), *Inositol-Requiring Enzyme-1* (IRE1), *Protein kinase R-like ER Kinase* (PERK), *Activating Transcription Factor 6* (ATF6), *CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) HOMologous Protein* (CHOP), Caspase 3 (Cas3) et 12 (Cas12).
B. Représentation schématique des résultats de l'étude.

Rev-erb dans le muscle squelettique pourrait permettre (i) la préservation des fibres musculaires saines face à une apoptose délétère dans le cadre d'une perte de masse liée à l'obésité, au vieillissement ou à l'immobilisation ou (ii) l'élimination des fibres endommagées par activation de l'apoptose dans le cadre de myopathies afin de favoriser la régénération du muscle (Figure 1B).

Rev-erb- α : a therapeutic target to counteract skeletal muscle mass loss?

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Boulinguez A, Staels B, Duez H, Lancel S. Mitochondria and endoplasmic reticulum: targets for a better insulin sensitivity in skeletal muscle? *Biochim Biophys Acta* 2017 ; 1862 : 901-16.
2. Dalle S, Rossmeislova L, Koppo K. The role of inflammation in age-related sarcopenia. *Front Physiol* 2017 ; 8 : 1045.
3. Kojetin DJ, Burris TP. REV-ERB and ROR nuclear receptors as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2014 ; 13 : 197-216.
4. Woldt E, Sebt Y, Solt LA, et al. Rev-erb- α modulates skeletal muscle oxidative capacity by regulating mitochondrial biogenesis and autophagy. *Nat Med* 2013 ; 19 : 1039-46.
5. Mayeuf-Louchart A, Thorel Q, Delhaye S, et al. Rev-erb- α regulates atrophy-related genes to control skeletal muscle mass. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 14383.
6. Faitg J, Reynaud O, Leduc-Gaudet JP, Gouspillou G. Skeletal muscle aging and mitochondrial dysfunction: an update. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 955-62.