



# Actualités du Réseau

## Restauration de l'infrastructure détériorée du microenvironnement des cellules souches : vers des traitements pour la dystrophie musculaire et la fonte musculaire liée à l'âge

**Par Florian Bentzinger, Professeur agrégé,  
Université de Sherbrooke**

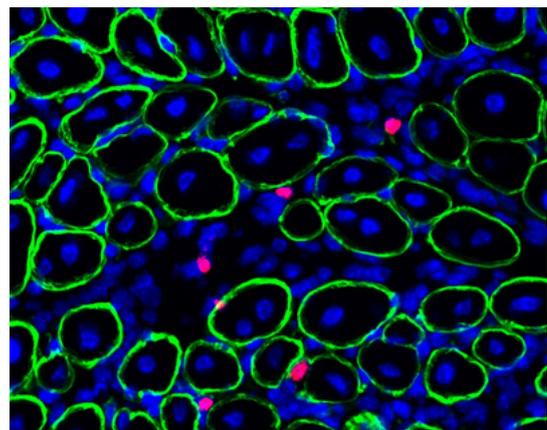
Les conditions d'atrophie des muscles squelettiques, qu'elles soient causées par des mutations génétiques héréditaires ou par le vieillissement, s'accompagnent d'un phénomène appelé « dysfonction régénérative ». Dans le cas des muscles squelettiques, cela signifie que le tissu perd sa capacité de guérison, qui est extraordinaire en temps normal. Les fibres musculaires, qui sont les unités contractiles des muscles squelettiques, contiennent des centaines de milliers de minuscules cellules souches adultes qui n'attendent que le bon moment pour réparer des tissus endommagés. Fort de ces cellules souches musculaires (CSMu), un muscle squelettique sain peut subir plusieurs séries de blessures, puis se réparer entièrement sans aucune perte de fonctionnalité grâce à la restauration des fibres musculaires. Cela peut se produire, par exemple, à la suite d'accidents ou d'opérations chirurgicales où les muscles sont endommagés et guérissent généralement sans problème. Cependant, avec l'âge, ou dans le cas de certaines maladies musculaires génétiquement induites appelées « dystrophies musculaires », les CSMu, pour des raisons que nous ne comprenons pas encore complètement, cessent progressivement de fonctionner correctement. Il en résulte une régénération insuffisante des tissus, accompagnée d'une perte nette de fibres musculaires, ce qui se traduit par une réduction de la masse musculaire fonctionnelle.





L'équipe du laboratoire du professeur Bentzinger, à l'Université de Sherbrooke, au Québec, tente d'étudier la dysfonction régénérative des muscles squelettiques et travaille à la conception de nouvelles stratégies qui permettraient de mobiliser les CSMu des personnes vieillissantes ou atteintes d'une dystrophie musculaire. Le laboratoire s'intéresse particulièrement aux mécanismes qui régulent la fonction des cellules souches par le biais de signaux émis dans leur microenvironnement, qui est composé d'autres types de cellules qui sécrètent des protéines solubles régulatrices ou établissent des contacts de cellule à cellule. Ces différents types de cellules comprennent les cellules des fibres musculaires, les cellules de type fibroblaste, les cellules des vaisseaux sanguins et les cellules immunitaires.

Au-delà des protéines solubles ou des contacts de cellule à cellule provenant de ces différents types de cellules de soutien, les CSMu sont également intégrées dans un matériau composé d'un réseau de molécules structurales de très grande taille que nous appelons la matrice extracellulaire (MEC). La matrice extracellulaire est généralement insoluble et est déposée par différents types de cellules dans le muscle squelettique, où elle peut influencer la fonction des CSMu. La matrice extracellulaire est ce que les CSMu et les cellules qui les soutiennent dans le tissu utilisent pour construire un microenvironnement spécialisé auquel les cellules souches peuvent adhérer et qui en préserve le bon fonctionnement. La MEC régule les CSMu à de nombreux niveaux, que ce soit pendant l'homéostasie ou pendant la régénération des tissus, lorsque les cellules souches s'activent et se divisent pour générer de nouvelles cellules en vue de la réparation des tissus.



Les travaux antérieurs de l'équipe du prof. Bentzinger et de ses collaborateurs ont montré qu'au cours du vieillissement, une molécule particulière de la MEC, appelée « fibronectine », se dissipe considérablement dans le microenvironnement des cellules souches, ce qui entraîne une cascade d'effets négatifs sur la régénération des muscles squelettiques. Il est important de noter que si la fibronectine est réintroduite dans des muscles âgés en régénération à l'aide d'injections, les cellules souches rajeunissent et redeviennent beaucoup plus efficaces pour cicatriser les tissus. En outre, dans le cadre d'un projet soutenu par le Réseau de cellules souches du Canada, l'équipe a récemment démontré que chez les sujets atteints de dystrophie musculaire, la fonction de soutien des CSMu qu'ont les cellules endothéliales associées aux vaisseaux sanguins se trouve gravement altérée. La stimulation des vaisseaux sanguins et des cellules endothéliales à l'aide d'une petite hormone appelée « apeline », identifiée par l'équipe au moyen d'un procédé de criblage de médicaments, aide à revasculariser les muscles dystrophiques et favorise grandement la fonction des cellules souches, ce qui permet de préserver la fonction et la force des muscles pendant une période beaucoup plus longue.

Les travaux actuels du laboratoire du prof. Bentzinger visent à mieux comprendre les différents signaux envoyés par la MEC dans le microenvironnement des CSMu. À cette fin, l'équipe et ses collaborateurs utilisent des dispositifs tels que les bio-imprimantes pour déposer différents types de MEC sur des plaques de culture afin d'étudier leurs effets sur les CSMu isolées. De plus, des souris génétiquement modifiées sont utilisées pour marquer et étudier le comportement des différents types de cellules de soutien dans l'environnement des CSMu et pour démêler leurs interactions complexes et leurs contributions à la MEC. Enfin, l'équipe a également entrepris de modéliser en culture 3D certaines interactions des CSMu avec la MEC et les types de cellules de soutien à l'aide de substrats de gel transparent, ce qui permettra d'établir un bien meilleur modèle du contexte tissulaire que ne peut le faire la culture cellulaire traditionnelle dans des boîtes plates en plastique, ainsi que de simuler certaines interactions de manière isolée afin qu'elles puissent être mieux ciblées pour des applications thérapeutiques à l'avenir.

Si la capacité de cicatrisation du tissu pouvait être préservée ou, idéalement, restaurée à l'aide de stratégies pharmacologiques ciblant les types de cellules concernés ou la MEC, un large éventail d'applications pourrait être envisagé. Ces applications iraient du traitement des patients atteints de dystrophie musculaire au maintien pendant une plus longue période d'années d'une masse musculaire saine, en passant par le soutien qui pourrait être apporté aux personnes âgées pour qu'elles se remettent plus rapidement d'une lésion musculaire. Un exemple de ce dernier cas d'application serait celui des opérations de remplacement de la hanche, qui peuvent être très dommageables pour les tissus mous qui les recouvrent. On espère qu'une meilleure compréhension des interactions microenvironnementales des CSMu chez les sujets en santé et les sujets malades permettra de concevoir des stratégies de traitement de la dystrophie musculaire ou de la défaillance de la régénération dans la fonte musculaire associée à l'âge.