

# Myostatine

## Introduction

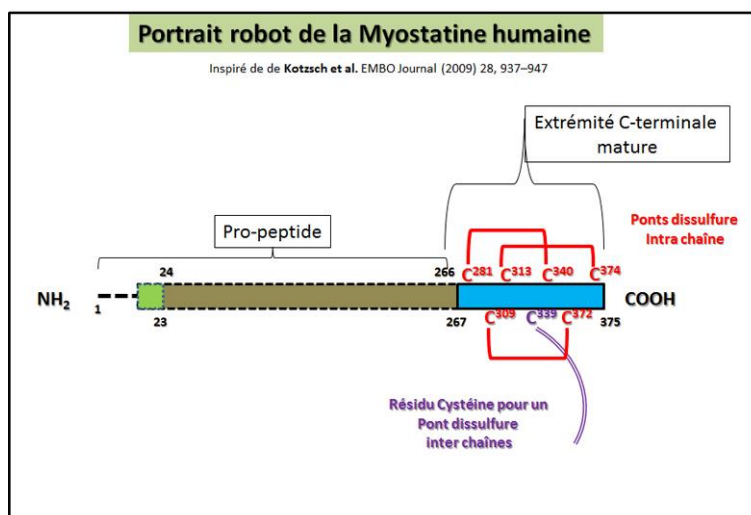
Un nouveau membre d'une [famille de protéines dites « facteurs de croissance »](#) du type déjà bien étudié et baptisé le « transforming growth factor-beta (TGF-beta) » est découvert en 1997 comme une protéine qui joue un rôle dans la régulation de la masse musculaire chez la souris. On va seulement plus tard parler de cette protéine sous le nom de **la Myostatine**

## La Myostatine

Dès 1997, ce nouveau facteur de croissance va être totalement séquencé et les séquences primaires de la Myostatine, obtenues chez différents animaux, vont être comparées entre elles. Le résultat est que cette protéine présente [une forte homologie de séquence](#) quel qu'en soit l'origine.

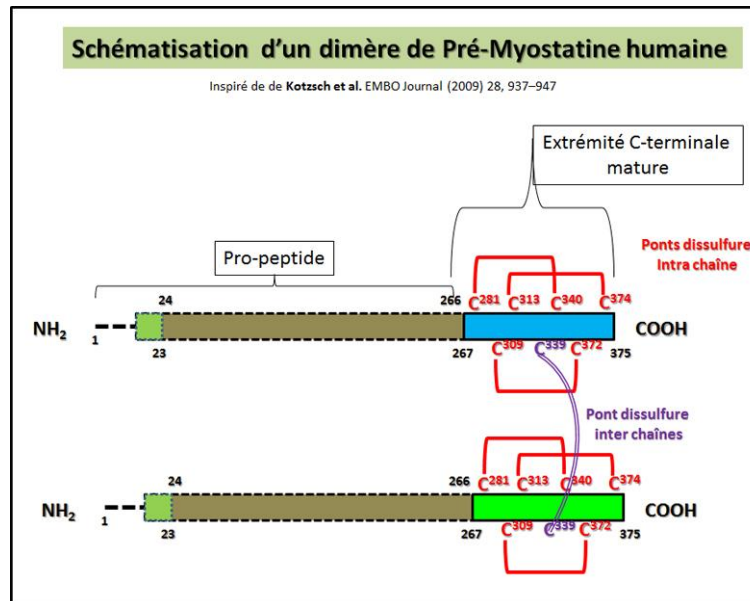
Tableau récapitulatif des séquences de la Myostatine			
Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
Myostatine	42,7 kDa	2q32.2	ubiquitaire

Cette protéine fut d'abord nommée « **Growth/Differentiation Factor 8** » avec comme abbreviation **GDF8** puis la nomenclature va changer pour s'accorder maintenant sur le sigle **MSTN** pour **désigner la Myostatine**. Les données de séquences sont réunies dans le tableau suivant avec un lien SwissProt pour plus de détails : [O14793](#) On va alors adopter le sigle MSTN pour identifier cette protéine.

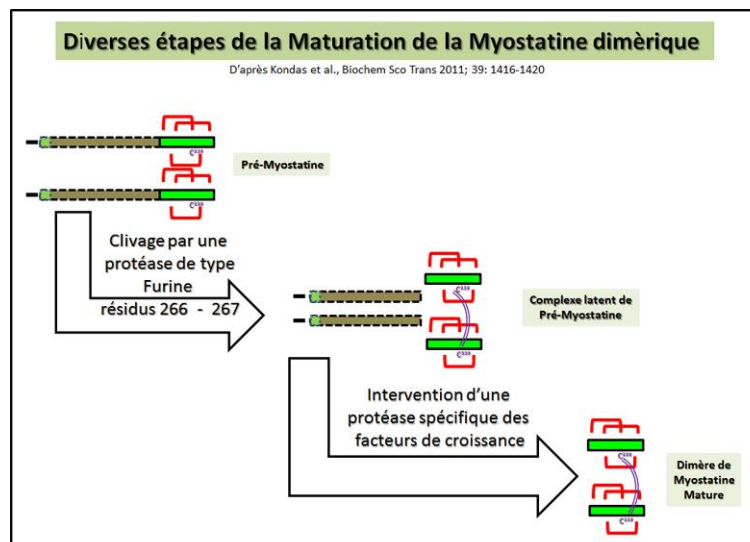


On va progressivement affilier **la Myostatine** à la famille dite « [TGF-beta family](#) ». De plus large détails peuvent être consulté sur le lien indiqué ([Atlas MSTN](#)). Suite à la découverte d'un nouvel élément parmi les facteurs dits GDF on va donc parler tout d'abord [de la GDF8](#), comme cela a été mentionné plus haut. Dans la partie [C-terminale de la Myostatine](#) on identifie 7 résidus Cystéines qui vont tous être impliqués dans des pont dissulfure. On va

déterminer une séquence totale de seulement 375 résidus, comme l'indique le portrait-robot présenté ci-dessous.

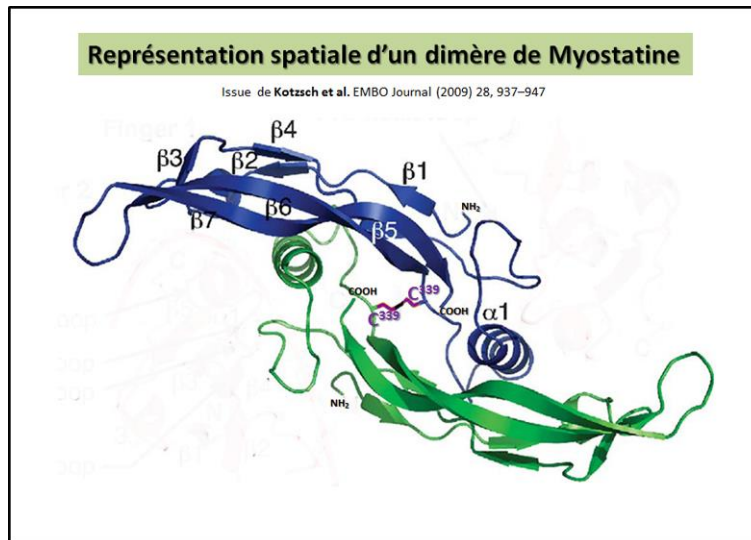


**La Myostatine** purifiée à partir de cellules de mammifères est composée d'un complexe non covalent de **2 Pro peptides N-terminaux** contenant les ponts disulfures des extrémités C-terminales et formant un dimère stabilisé par un pont dissulfure inter chaîne spécifique qui **va impliquer 2 séquences similaires** comme cela est représenté ci-dessous.



**La Myostatine** est en fait une protéine qui sera sécrétée **sous une forme écourtée** par rapport à sa séquence initiale de synthèse et va seulement être trouvée sous forme d'un petit dimère dont chaque chaîne **ne possède que 108 résidus**. Les étapes de cette maturation sont illustrées dans la schématisation présentée ci-dessous [en référence à la revue indiquée](#).

La structure secondaire de cette protéine va révéler la présence de **2 brins formés par de courtes structures antiparallèles** selon une détermination obtenue grâce à [la technique de la RMN du proton](#).



Il existe **3 hélices alpha** : **1)** la première dite **alpha-1** est formée par seulement 4-7 résidus, puis **2)** l'hélice **alpha-2** constituée d'environ 24/28 résidus et enfin **3)** l'hélice **alpha-3** qui possède de 58 à 68 résidus. Parmi les 7 résidus Proline que l'on compte dans cette protéine seulement la position 36 adopte une configuration que l'on qualifie de « Cis ». L'ensemble de la **structure de la Myostatine** prend la forme **d'une main légèrement courbée à gauche** avec 2 doigts, formées par les brins et les boucles décrites plus haut. Dans le détail c'est une partie de **l'hélice alpha-3** qui va former le fond de la main. Les zones N-terminale et C-terminale sont réunies étroitement à la partie formant le fond de la main, les dix résidus aminoterminaux vont former le pouce de la main. Les boucles situées à l'extrémité de chacun des 2 doigts tendus, est cependant plus mal définie. En effet il résulte peu de données pour établir une bonne carte de densité électronique dans cette zone. Cette analyse structurale est obtenue avec [la technique de la résonance magnétique des protons](#). De plus [larges détails sont consultables dans l'article cité ici](#) sur la structure cristalline du facteur de croissance de type Bêta-2. Une illustration présente la structure spatiale du dimère de Myostatine en référence au travail indiqué dans l'image.

## Partenaires de la Myostatine

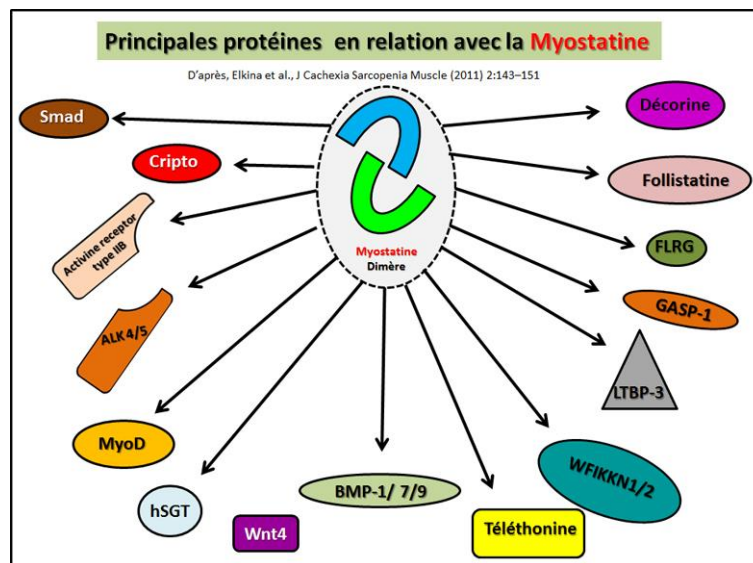
Si la formation d'homodimère, [via la présence d'un pont dissulfure entre deux Cystéines](#), il existe progressivement d'autres associations avec divers Partenaires.:

- Associés à la Myostatine on citera donc [les récepteurs de type ALK 4 et ALK 5](#)
- Une Myostatine active va réaliser une [association avec la protéine ActRIIB](#)

Ainsi L'action de la Myostatine nécessite l'association avec ces [2 types de récepteurs membranaires](#).

- La Myostatine est capable d'empêcher [une association entre BMP-7](#) et ses récepteurs, mais ce n'est pas le cas pour la protéine BMP-2. Par ailleurs une activation de la [Myostatine latent fait intervenir l'entité BMP-1](#)
- Une interaction avec [les protéines codifiées: «WFIKKN1», et «WFIKKN2»](#) conduit à une inhibition de l'activité de la Myostatine.
- Un travail de recherche a permis l'identification d'une protéine dite associée à la Myostatine: "[Myostatine-associated protein hSGT](#) » (= human Small Glutamine-rich

Tetratricopeptide repeat-containing protein) en utilisant la technique du Double hybride. On va ainsi déterminer que c'est la région N-terminale de la Myostatine qui va être convoitée par la protéine dite « hSGT » pour [une association forte](#).



Une association entre [la protéine Titine-Cap et la Myostatine](#) permet de réaliser un contrôle dans la sécrétion de la Myostatine dans les cellules pré-myogénique sans affecter la synthèse de Myostatine, (=Téléthonine)

La [Follistatine est fortement complexée](#) avec la Myostatine ce qui va provoquer une **inhibition du rôle de la Myostatine sur le développement musculaire**. En fait le bilan est que [la Follistatine va significativement participer à une amélioration du développement du Muscle](#). Une association spécifique implique plus particulièrement un complexe entre Myostatine [et la protéine FST3](#).

La [Décorine](#) est rapportée comme **se liant avec la Myostatine** dans le muscle et va ainsi moduler l'activité de la Myostatine dans les cellules myogéniques. Un schéma résume l'ensemble de ces partenaires principaux en accord avec la liste donnée au-dessus et en référence au travail indiqué dans l'illustration.

## Rôle de la Myostatine

Diverses revues font le point sur cette protéine comme : Une [revue ancienne](#) rapportait le bilan de l'action de la Myostatine dans le métabolisme cellulaire. Le traitement protéolytique de la [Myostatine est auto-régulé](#) pendant la myogenèse. Une [revue plus récente](#) fait le point sur les avancées de nos connaissances sur le sujet « Myostatine », ainsi que **les relations avec la clinique**.

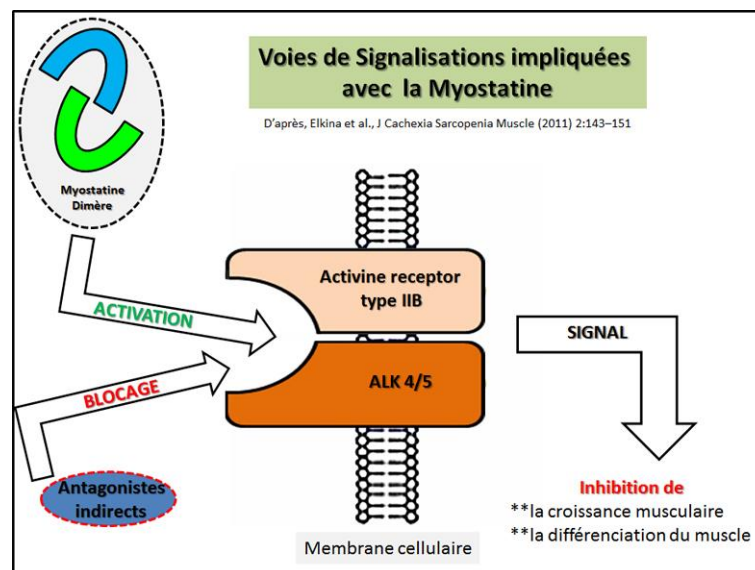
Ainsi la Myostatine, conçue comme une protéine régulatrice négative de la masse musculaire va –t-elle être prise comme cible thérapeutique. En effet en étudiant l'impact d'anticorps anti-Myostatine, cette approche de thérapie semble valable pour lutter contre divers types de pathologies concernant des désordres musculaires. ([Voir les sites majeurs d'action de la Myostatine résumés dans une figure didactique](#)).

Ainsi moduler la masse musculaire via une action qui cible la Myostatine est une alternative rapportée dans [l'article en référence](#) (voir particulièrement la fig 6) Il existe une nouvelle voie impliquant la Myostatine dans [la régulation des cellules satellites](#) qui semble également exploitable pour envisager de nouvelles thérapies dans le cadre d'un muscle altéré. Ainsi on va constater que la Myostatine est [en relation avec la matrice extracellulaire](#) ce qui lui confère un rôle important dans le développement du Muscle en tant que protéine associée à la super famille des facteurs dits « TGF-beta ».

## Régulation de la Myostatine

Un bilan des diverses voies de [régulation de la Myostatine](#) peut être consulté sur le lien indiqué.

- Dans le détail on peut citer entre autre le fait que :Les [Androgènes sont capables de réguler](#) négativement l'action de la Myostatine
- L'**antagonisme différentiel entre la Myostatine et l'Activine** est un paramètre de l'action de la Myostatine à considérer, comme cela est [rapporté dans l'article indiqué](#)
- La régulation négative par la [Caténine Wnt](#) s'exerce sur la Myostatine, tout comme celle de [l'Urotensine I](#).
- Une étude d'Immunolocalisation ciblée sur la détection de la Myostatine (utilisation d'un anticorps **anti-Myostatine**) après une blessure musculaire **illustre** durant la régénération musculaire et osseuse l'**effet pharmacologique** d'un **tel anticorps jouant le rôle d'inhibiteur de l'action directe de la Myostatine**, comme cela est [illustré dans l'article en référence](#)



Il est à noter que les voies de signalisation permettant la transduction du signal via la Myostatine passent par [un mécanisme d'inhibition négative](#) impliquant Smad7 qui est mise en œuvre une association de la Myostatine sur les entités Smad2, Smad3 et Smad4 . Par ailleurs une étude compare les protéines GASP/WFIKKN et documente ainsi les [aspects évolutifs qui accompagnent leurs fonctions respectives](#), en particulier le fait que ces protéines peuvent contrôler l'activité de la Myostatine. La Myostatine est [un facteur tumoral](#) confirmé qui induit la cachexie cancéreuse.

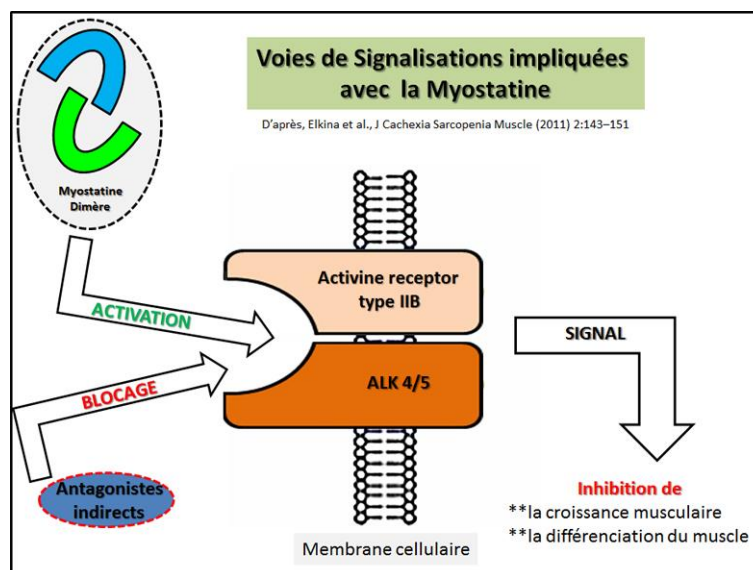
Il existe donc 2 voies principales de la Myostatine en tant que dimère cela conduira à une activation et suite à l'intervention de différents types d'antagonistes extérieur cela conduira à un blocage de son action. Cela est illustré dans l'image ci-dessous en référence au travail indiqué dans le schéma

## Myostatine et Pathologies

Parmi les **premiers travaux sur des mutations affectant la Myostatine** figurent ceux issus des analyses de muscles chez 2 races bovines le Blanc Bleu Belge et le Piémontais. Ainsi le résultat visible de cette mutation chez les bovins était une forte musculature en relation directe avec une mutation sur le gène codant pour la Myostatine.

Une absence de la Myostatine provoque une croissance musculaire qui va altérer la **génération de la force du muscle**. Ce phénomène est associé avec la perte par le muscle de ses caractéristiques oxydatives. Chez la souris l'absence de Myostatine provoque une augmentation de la masse musculaire. Une déficiência totale en Myostatine s'accompagne chez la souris d'une altération de la voie apoptotique.

On va également observer chez la souris une suppression de l'accumulation de gras chez la souris déficiente en Myostatine. Par ailleurs, un travail montre une altération de l'expression de la Myostatine qui affecte plus particulièrement le cœur. **La fibrose** qui atteint généralement un muscle dystrophique serait le résultat de la combinaison de l'action du facteur de croissance IGF-1 de l'action de la Myostatine et de la Décorine dans le muscle. Une étude sur une variante de séquence dans le gène Myostatine équine (MST et/ou MSTN), démontre une relation avec une tendance à être capable de parcourir la distance de course optimale chez les chevaux pur-sang. Depuis la découverte de la Dystrophine, la Myostatine fut rapidement proposée comme une cible potentielle pour traiter le déficit musculaire observé chez les patients atteints de DMD. Augmenter la faculté d'un muscle à se différencier (blocage de la Myostatine) est possible avec la Follistatine. Cette stratégie semble pouvoir être envisagée pour améliorer la réparation musculaire d'un muscle déficient en Dystrophine (Juin 2011). Mais Il est aussi proposé d'améliorer un muscle dystrophique en utilisant des anticorps anti-Myostatine.

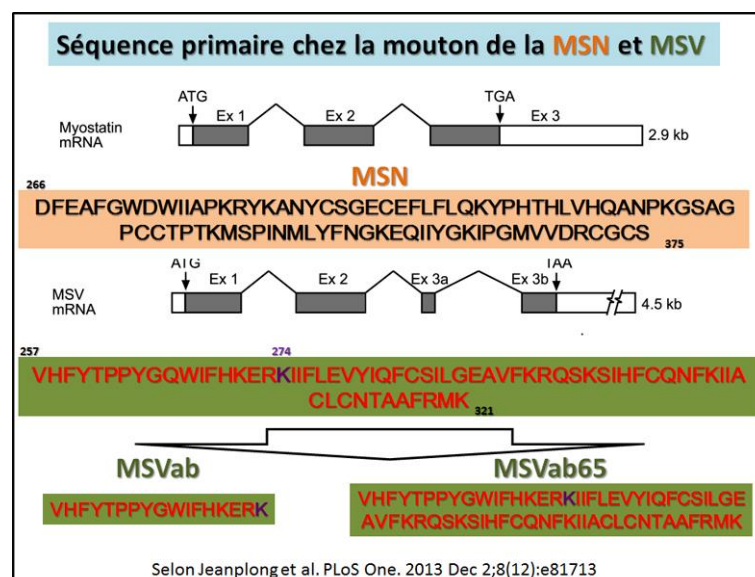


On va également relever une association forte entre le polymorphisme au [niveau du gène codant pour la Myostatine](#) et une forte obésité chez les patients du nord de la Chine. De manière plus générale il semble que pour **traiter les muscles altérés**, [la thérapie avec comme cible la Myostatine](#) devrait être une voie bénéfique pour retrouver un muscle normal. Ainsi jouer sur les voies de signalisation impliquant [le couple de protéine Myostatine/ActRIIB](#) est actuellement considéré comme une autre voie potentielle de thérapie de la DMD. Si l'on doit à [Se-Jin Lee la découverte de la Myostatine en 1994](#), ce n'est que progressivement que la caractérisation complète de son action en tant que facteur de croissance de type bêta et son action sur diverses voies de signalisation fut mise en évidence comme [l'indique le court bilan sur ces découvertes](#). On peut néanmoins dire qu'une [stratégie de thérapie concernant les cancers](#) est aujourd'hui envisagée en relation avec la Myostatine comme cela est illustré dans le schéma récapitulatif de **la figure N°1 de l'article indiqué**.

### Avancées depuis 2013

En 2013, une [inactivation de l'expression de la Myostatine](#) va conduire à une **inhibition de la voie myogénique des cellules souches productrices** de la lignée musculaire in vitro mais cette possibilité n'est pas retrouvée si ces dernières sont implantées dans **un muscle déficient en Dystrophine**. Les **effets de la Myostatine** sur la [masse musculaire et sur la teneur en graisse intramusculaire](#) sont analysés en détails sur un croisement de souris entre des lignées sélectionnées pour leurs hypermuscularités. Une association du [polymorphisme pour les résidus K153R au niveau du gène codant pour la Myostatine](#) conduit à une extrême longévité de cette protéine. La **Myostatine** induit une altération du [métabolisme mitochondrial](#) et une apoptose typique dans les **cellules cancéreuses**.

La Myostatine **induit une atrophie des myotubes** chez les Truites. Il est observé chez ce modèle une inhibition de la [voie de signalisation et impliquant TORC1 et le système ubiquitine-protéasome](#) ainsi qu'au niveau des voies de dégradation passant par le **couple autophagie-Lysosome**. Une absence programmée de la **Myostatine à l'aide d'un ARNi** favorise la [croissance musculaire](#) chez les **moutons transgéniques**.

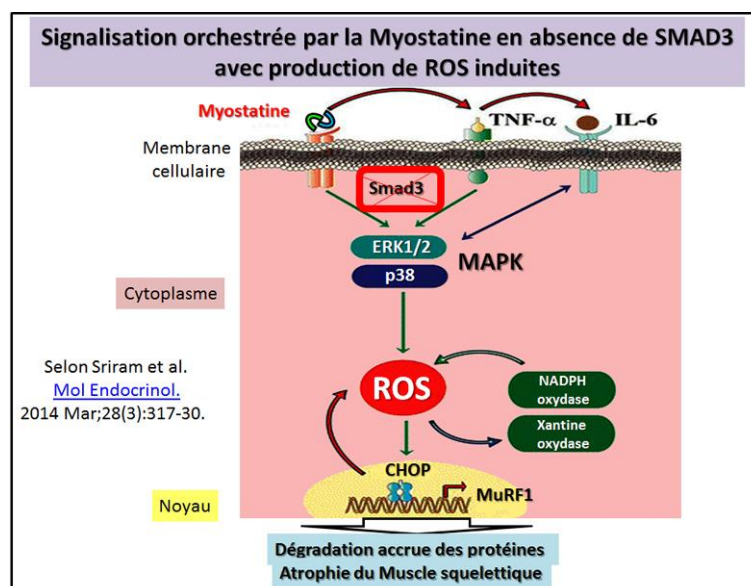


Une expression spécifique dans un [muscle transgénique de la Myostatine d'origine porcine](#) augmente la croissance musculaire chez les souris Une liaison spécifique entre la Laminine et

la Myostatine entraîne une [atténuation de son rôle dans la signalisation](#) musculaire. Des polymorphismes nucléotidiques simples en amont de la région régulatrice codant pour la Myostatine [modifient l'expression de la Myostatine](#) elle-même. Les **effets de la mutation** au niveau de la [Myostatine de type g+6723G>A](#) (également référencée comme : [c.\\*1232 G > A](#)) sont visibles sur la **carcasse et de qualité de la viande d'agneau**. Il existe par ailleurs chez cet animal un nouveau variant qui donne une [protéine baptisée MSV](#) (=myostatin splice variant) avec seulement les premiers 256 résidus qui sont en commun avec la Myostatine et une extrémité de 65 résidus spécifiques ce qui forme une protéine originale de seulement 321 résidus. Une illustration montre la séquence respective de la portion fonctionnelle de la Myostatine **MSN** standard en regard de cette nouvelle forme **MSV** et du clivage spécifique que cela entraîne (voir détails dans l'article en référence).

Une série d'exercice aérobie et la perte de [poids diminuent l'expression de la Myostatine musculaire](#) et améliore la sensibilité à l'insuline chez les personnes âgées. Les [applications locales du Myostatine-siRNA](#) avec augmentation de l' [atélocollagène](#) provoquent l'augmentation de la masse musculaire squelettique et favorise la récupération de la fonction musculaire.

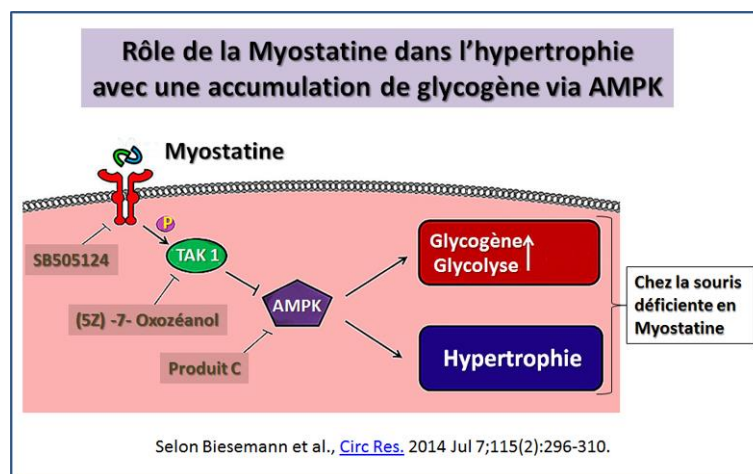
Il est à note d'une part que les voies de signalisation antagoniste impliquant [Myostatine / Activine](#) peuvent être considérées comme susceptible d'être les bases moléculaires pour de **potentiels axes de thérapie**. D'autre part la [Myostatine comme le facteur de croissance IGF-1](#) sont également de **potentiels biomarqueurs thérapeutiques** à considérer dans le cas de la [maladie de Pompe](#). La **mutation dite « compacte » de la Myostatine** provoque un déplacement de la glycolyse au niveau du phénotype des **muscles squelettiques rapides**. La découverte d'un [nouveau variant d'épissage de la Myostatine](#) chez les mammifères est actuellement répertorié comme susceptible de stimuler la myogenèse.



**En 2014**, il est rapporté que la Myostatine [stimule mais n'inhibe pas la prolifération des myoblastes](#) de type C2C12 La Myostatine est capable de stimuler l'expression de la protéine 1 dite « muscle-specific ring finger » (= [MuRF1](#)) selon un mécanisme indépendant de NFkappaB au niveau d'un **muscle déficient** en [SMAD3](#) (=Sma and Mad-related protein 3). Une illustration directement issue de l'article en référence [donne un schéma récapitulatif](#) de

cette situation et du rôle de la Myostatine en absence de SMAD3 et l'induction d'espèce oxygénée réactives ROS.

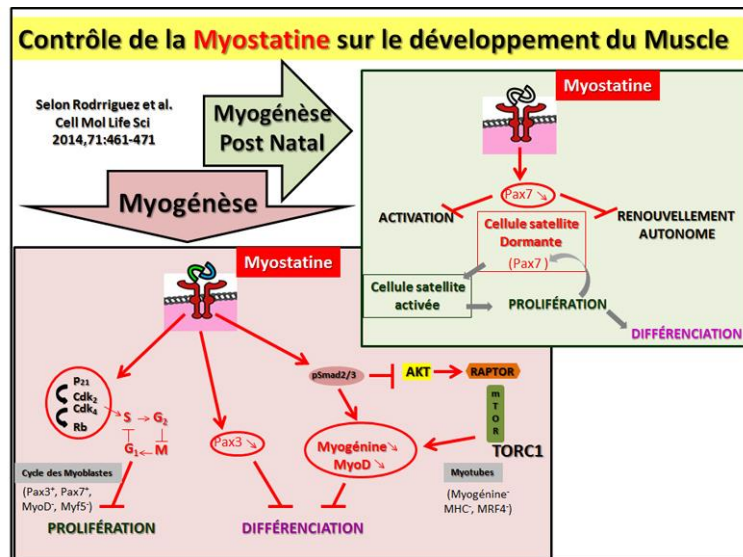
Dans ce [travail original il y a description d'une souris « hyper musclée »](#) avec une mutation dite « compact » dans le gène codant pour la Myostatine et une modification de l'affichage de la signalisation de calcium qui est enregistrée. En fait pour mieux comprendre l'étude citée juste plus haut il faut comprendre que la Myostatine a été identifiée [comme déficiente chez des animaux](#) qui présentaient une augmentation énorme de la masse musculaire squelettique due à une hyperplasie et une hypertrophie. Une grande similitude des phénotypes chez les bovins à double musculature et chez les souris nulles pour la Myostatine suggère que la Myostatine effectue la même fonction biologique dans ces deux espèces et est une cible potentiellement utile pour la manipulation génétique chez d'autres animaux. Les diverses mutations de la Myostatine [entraînant une hyper muscularité chez les bovins piémontais](#) ont été décrits au niveau du gène codant pour la Myostatine. De même, chez les chiens qui possédaient une masse musculaire excessive on a découvert au niveau de la Myostatine une [mutation naturelle hétérozygote](#). Pour ce qui concerne les [souris dites « Hyper-musclées »](#) il a également été trouvé plusieurs groupes de gènes à l'aide de diverses études. Parmi ces études on va trouver les souris avec [une mutation dite «compact»](#) dont le séquençage du gène va révéler une délétion de 12 pb au niveau du gène codant pour la Myostatine et [donc le nom MSTN Cmpt-dl1Abc](#). D'autre part la Myostatine humaine régule [négativement la croissance des myoblastes](#) humains et **leurs différenciations**.



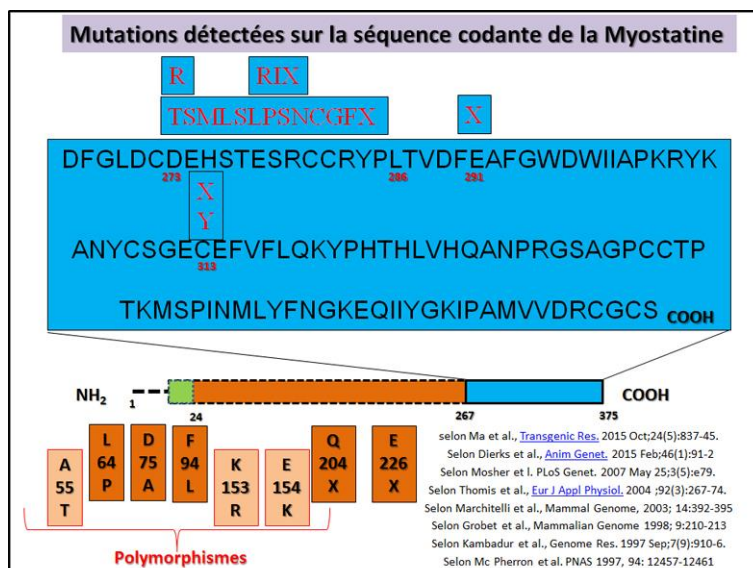
Un nouveau [polymorphisme nucléotidique unique chez le lapin](#) (*Oryctolagus cuniculus*) au niveau du gène codant pour la **Myostatine (MSTN)** se trouve associé à des caractéristiques spécifiques dans la composition de la carcasse. Par ailleurs un [autre travail indique des polymorphismes](#) au niveau du promoteur dans les gènes impliqués dans la myogenèse porcine ce qui va influencer leurs activités transcriptionnelles respectives. Une revue sur la Myostatine résume les connaissances sur cette protéine chez [la souris Mighty Mouse](#) à la maladie cardiovasculaire et la cachexie. Puis une autre revue fait une mise au point (opportunités et défis) sur la [Myostatine en relation avec les Sarcopénies](#). Une **sur-expression locale de la Myostatine** est découverte comme susceptible [d'augmenter l'expression du transporteur du glucose](#) et améliore une bonne élimination de glucose par le muscle squelettique. La **Myostatine** régule [la puissance du cœur et les échanges de calcium](#) au sein de ce muscle cardiaque. De plus la **Myostatine** [régule l'homéostasie énergétique](#) dans le **cœur** et empêche l'insuffisance cardiaque. Ainsi dans le travail en référence la Myostatine

(joue un rôle important au cours d'une hypertrophie cardiaque et conduit à une accumulation de glycogène via la kinase activée par l'AMP (AMPK).

Le **polymorphisme** sur les [résidus A55T et K153R au niveau du gène MSTN](#) est associé à une force induite par un entraînement hypertrophie musculaire chez les hommes originaire de Chine. Le [Rôle respectif de l' Activine A et de la Myostatine](#) et leurs voies de signalisation en regard de la fonction du myomètre et de la formation d'un fibrome chez l'homme. Une autre analyse présente [les réductions de l'expression des gènes de régulation de croissance](#) dans le muscle squelettique en fonction de l'âge chez des animaux de type sauvage comparés à des souris déficientes en Myostatine

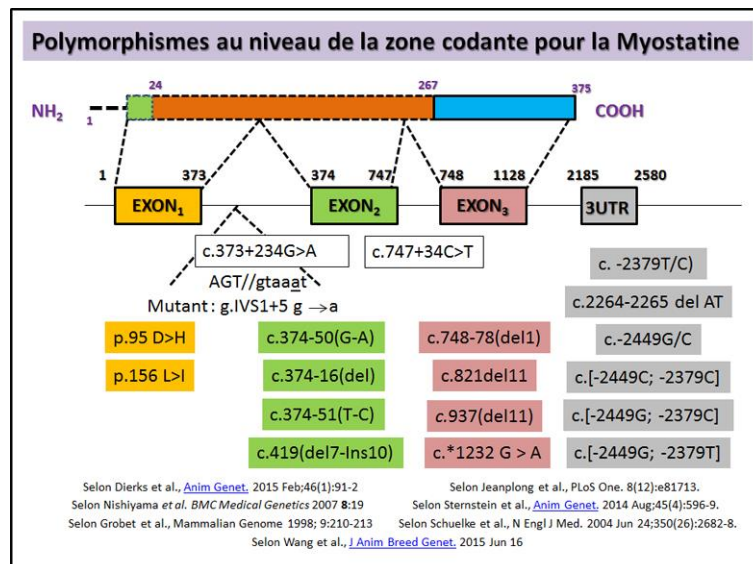


D'autre part on détermine que la **Myostatine** est [un médiateur clé entre le métabolisme énergétique](#) et la capacité d'endurance des muscles squelettiques. Un traitement avec de l'[Érythropoïétine](#) [réduit l'expression de la Myostatine chez la souris dystrophique déficiente](#) en **Dystrophine**. La **Myostatine** versus [les atrophies musculaires](#) et la signalisation **des voies de l'hypertrophie** du muscle squelettique. Une [Inactivation du gène](#) codant pour la **Myostatine empêche** le muscle squelettique de **développer un cancer**. Par ailleurs la **Myostatine** est aussi [un médiateur clé entre le métabolisme énergétique](#) et la capacité d'endurance des muscles squelettiques. De plus dans un travail de mise à jour les voies de signalisation impliquant la Myostatine dans les divers phénomènes en relation soit avec l'atrophie soit avec l'hypertrophie du muscle [sont abordés dans le travail en référence](#). La myogénèse au niveau post natal mais aussi au niveau du muscle adulte sont schématisé dans une illustration présentée ci-contre en relation direct avec le travail cité plus haut.



En 2015, une [sur-expression de la Myostatine cardiaque](#) survient immédiatement après l'ischémie myocardique et est impliqué dans l'activation d'une atrophie du muscle squelettique. Cela implique une dégradation des protéines périphérique dans le muscle squelettique en activant les entités Atrogine-1 et MuRF1. Une [nouvelle mutation de la Myostatine](#) est maintenant découverte chez la race de **bovin Gelbvieh allemande**. Le Rôle respectif de l'Activine A et la Myostatine sont [de nouveau étudiés en détail](#) dans le cas de la **cachexie cancéreuse humaine**. La fréquence du **polymorphisme de la MSTN** au niveau [Lys \(K\) -153Arg \(R\)](#) est contrôlée comparativement chez des athlètes et des nageurs. Un tableau présenté ci-contre résume les nombreux changements de résidus enregistrés dans la structure **totale codante de la Myostatine** et plus particulièrement au niveau de la zone C-terminale active.

Une nouvelle analyse [du réseau de co-expression de divers gènes](#) fournit de nouveaux aperçus sur la **régulation de la Myostatine** durant le développement chez différentes souris. Le Gène de la [Myostatine muté chez la souris](#) et inductible avec des nucléases TALE. Des changements dans un [muscle squelettique et la structure et la fonction du tendon](#) sont les conséquences d'une **inactivation génétique de la Myostatine** chez les rats. Le Rôle respectif de l'Activine A et la Myostatine sont [de nouveau étudiés en détail](#) dans le cas de la **cachexie cancéreuse humaine**. La fréquence du **polymorphisme de la MSTN** au niveau [Lys \(K\) -153Arg \(R\)](#) est contrôlée comparativement chez des athlètes et des nageurs.



Un autre travail va permettre d'identifier de [nouvelles zones de polymorphismes](#) au niveau de la structure possédant les 3 exons codant pour la Myostatine chez le mouton. Un répertoire des polymorphismes bien identifié dans cette structure contenant les 3 exons codant pour la Myostatine est rapporté ci-contre

On va rencontrer parfois dans la littérature des échanges de données et de point de vue sur une question précise. Dans le champ de recherche qui porte sur la Myostatine on trouve par exemple [un commentaire](#) concernant l'article sur, « La Myostatine une protéine capable de réguler l'homéostasie énergétique dans le cœur et d'empêcher l'insuffisance cardiaque ». Puis quelque temps plus tard une [Réponse et un autre commentaire](#) dans l'article en référence

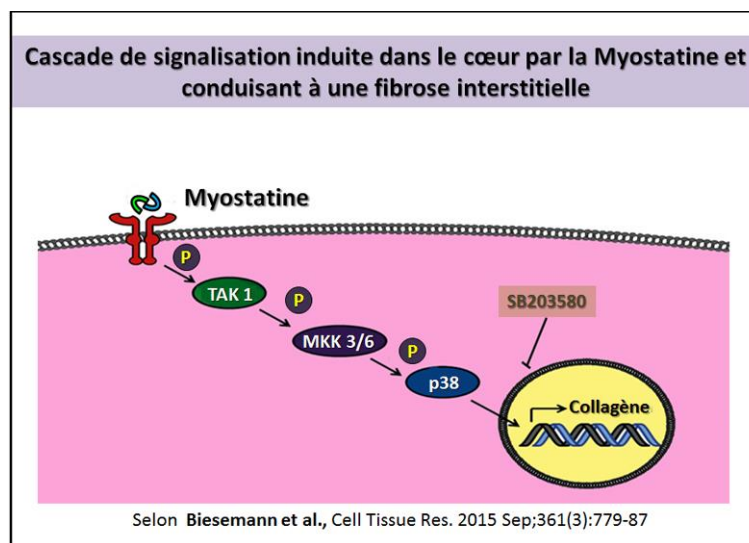
Une [Combinaison d'un traitement antisens](#) pour réaliser un **saut d'exon au niveau de la Myostatine** est susceptible de provoquer un « **Open sauvetage** » du cadre de lecture au **niveau de la Dystrophine** chez des souris mdx néonatales. Un exercice musculaire est susceptible de provoquer la [modification de l'expression de la Myostatine](#) comme cela est étudié comparativement chez des **rats sédentaires et/ou diabétiques** traités par la **streptozotocine**. Une nouvelle étude analyse les [volumes musculaires endocrâniens et masticateurs](#) chez des souris déficientes en Myostatine On rapporte également que le [facteur de croissance IGF-1](#) peut agir en **supprimant la voie de signalisation par la Myostatine** cours de la différenciation myogénique. Une nouvelle vérification fonctionnelle est proposée dans ce travail sur [un mutant de la Myostatine](#) chez le porc.

La [Myostatine en tant que médiateur de la Sarcopénie](#) versus un rôle de régulateur homéostatique de la masse musculaire est un concept qui est étudié dans l'article en référence comme analysé via la **spectrométrie de masse**. On enregistre une dysfonction de la [Myostatine qui compromet la génération de force](#) dans muscle long extenseur des orteils et augmente avec l'exercice un efflux de protéines efflux du long extenseur des orteils et du soléaire. Le rôle de la [Myostatine et du récepteur de type IIB de l'Activine](#) est étudié quant à leurs régulations respectives dans le cas spécifique d'une atrophie musculaire induite. Une hypertrophie musculaire induite [par l'inhibition de la Myostatine](#) accélère la dégénérescence dans le **cas de la Dysferlinopathie**. Une utilisation d'un [inhibiteur spécifique du pro-domaine de la Myostatine](#) et son interaction avec les deux types I et II de récepteurs membranaires apparaît comme une stratégie possible de thérapie pour potentiellement traiter

une atrophie musculaire. La dysfonction de la Myostatine est associée à une [réduction de la surcharge induite par une hypertrophie](#) du muscle soléaire chez la souris.

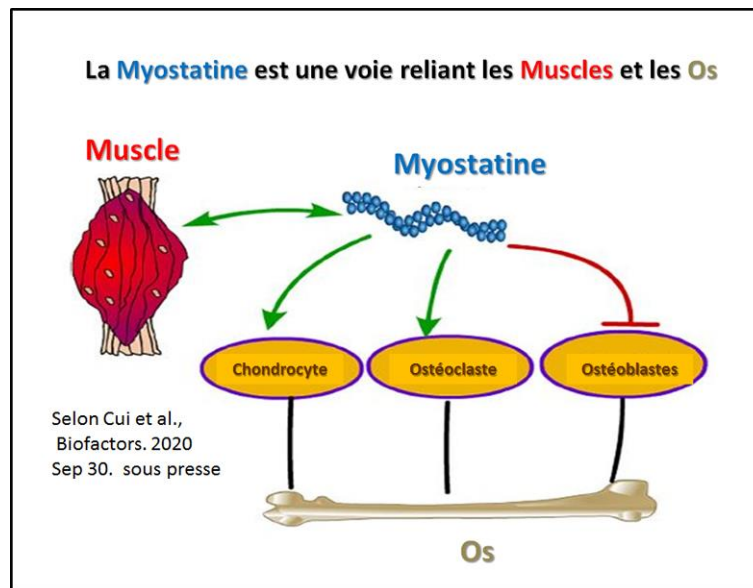
Une nouvelle étude ouvre de [large nouvelle perspective](#) dans le **domaine de recherche sur la Myostatine**

Le rôle potentiel des **gènes codants** pour la **Myostatine** et la **Neurotransmission** sont étudiés comparativement [avec les performances sportives](#) chez les athlètes d'élite. Une ablation du récepteur pour la vitamine D et une carence en vitamine D vont [entraîner une réduction](#) de la **force** de préhension, les fibres musculaires **seront altérées**, et on va alors observer une **augmentation de la Myostatine** chez la souris. Il y a [activation de la kinase « activée par l'AMP »](#) au cours de l'**induction de l'expression de FoxO1, FOXO3 et de la Myostatine** suite à une **lésion musculaire** provoquée par des exercices intenses.



Il est proposé un nouveau mécanisme [entraînant une régulation de la Myostatine](#) via une épissage alternatif de variants au cours de la myogénèse chez les aviaires. Un nouvel épissage de variants est possible dans [des conditions spécifiques de non-dénutrition](#) pour réguler l'expression de la Myostatine chez les ovins (relation avec IGF1). De nouvelles données [concernant le cœur démontrent que la Myostatine via p38](#) induit une **fibrose interstitielle**. Une illustration indique la cascade de signalisation qui conduit l'expression de Myostatine vers la fibrose.

**En 2016**, dans ce travail réalisé chez la souris, il est démontré que la **suppression spécifique de la Myostatine** suppression conduit à des **impacts sur la fonction mitochondriale et l'état redox** du muscle squelettiques mais se trouve **sans effet** sur d' autres organes ayant un potentiel oxydatif élevé tels que le foie. On observe une diminution de la fonction mitochondriale et une présence plus faible des marqueurs oxydatifs mitochondriaux ce qui va persister chez les souris âgées. Mais l'hypertrophie du muscle et l'état d'oxydo-réduction lié, effets secondaires apparus comme bénéfiques du fait de l'absence de Myostatine, vont cependant s'[atténuer avec l'âge et les changements métaboliques deviennent progressivement moins prononcés](#). Ainsi cette étude ouvre de nouveaux domaines d'investigation pour identifier la voie de signalisation entre la Myostatine et la fonction redox dans le muscle. Cela permet également d'envisager une nouvelle stratégie de traitement mieux adaptée en relation avec le vieillissement.



**En 2020,** Cette analyse traite des [bases moléculaires et du potentiel thérapeutique de la myostatine](#) sur la formation osseuse et le métabolisme dans les maladies orthopédiques. En résumé, l'inhibition de la myostatine ou de la voie de signalisation de la myostatine a un potentiel thérapeutique dans le traitement des maladies orthopédiques. Cette revue s'est concentrée sur les effets de la myostatine sur la formation osseuse et le métabolisme et il y est discuté des thérapies potentielles de la myostatine en général. Un schéma résume la situation comme cela est présenté ci-contre. La myostatine affecte la formation osseuse et le métabolisme. La myostatine est sécrétée par les cellules musculaires dans l'espace extracellulaire et dans la circulation, convertie en myostatine mature par des modifications post-traductionnelles complexes. La myostatine est une voie reliant les muscles et les os. La myostatine est un modulateur positif de la différenciation des ostéoclastes et un puissant facteur anti-ostéogène qui régule négativement la différenciation des chondrocytes et des ostéoblastes

**En 2021,** le sujet de cet article est [la régulation de la myostatine sur la croissance et le développement des muscles squelettiques](#). La myostatine (MSTN), membre de la superfamille du facteur de croissance transformant- $\beta$ , peut réguler négativement la croissance et le développement du muscle squelettique par une signalisation autocrine ou paracrine. La mutation du gène de la myostatine dans des conditions artificielles ou naturelles peut entraîner une augmentation significative de la qualité du muscle et produire un phénotype de double muscle. Il est ici passé en revue les similitudes et les différences entre la myostatine et d'autres membres de la superfamille du facteur de croissance transformant- $\beta$ , ainsi que les mécanismes d'autorégulation de la myostatine. **En outre, le focus est réalisé sur la régulation des fonctions de la myostatine impliquées dans la différenciation myogénique, la conversion du type de myofibre et la synthèse et la dégradation des protéines du muscle squelettique.** Il est également résumé comment l'induction de la production d'espèces réactives de l'oxygène et du stress oxydatif par la myostatine dans le muscle squelettique. Cette revue des connaissances récentes sur la fonction de la myostatine fournira des informations de référence pour les études futures sur la formation des muscles squelettiques régulée par la myostatine et peut être pertinente pour les domaines d'études agricoles. En particulier voir les illustrations didactiques présentées en fig. 1 et 2 dans l'article en référence.

**En 2022**, ce travail porte sur une [fonction potentielle de régulation négative de la myostatine dans la croissance de l'ormeau du Pacifique, \*Haliotis discus hannai\*](#). Chez les vertébrés, la myostatine régule négativement la croissance des muscles squelettiques. Chez les invertébrés, elle a été signalée comme étant étroitement liée à la croissance animale. Cependant, les connaissances concernant les mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de la croissance des mollusques par la myostatine sont limitées. Dans cette étude, il est découvert que le cadre de lecture ouvert (ORF) de la myostatine hdh comprenait 1 470 paires de bases codant 489 acides aminés et contenant des caractéristiques structurales typiques de la superfamille du TGF- $\beta$ , notamment un peptide signal C-terminal, un domaine propeptidique et une région TGF- $\beta$ . L'analyse de l'expression génétique a révélé que l'ARNm de la hdh-myostatine était largement exprimé à différents niveaux dans tous les tissus examinés de l'*Haliotis discus hannai*. Neuf polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) ont été associés aux caractéristiques de croissance. L'interférence ARN (ARNi) contre l'ARNm de la myostatine hdh a significativement réduit la myostatine hdh aux jours 1, 15 et 30 après l'injection, et le schéma était corrélé avec la réduction des gènes TGF- $\beta$  receptor type-I (hdh-T $\beta$ R I), activin receptor type-II (hdh-ActR IIB), et mothers against decapentaplegic 3 (hdh-Smad3). Après un mois d'expérience ARNi, la longueur des coquilles et le poids total ont augmenté chez l'ormeau, *Haliotis discus hannai*. Les résultats de la qRT-PCR ont montré que le niveau d'ARNm de la hdh-myostatine était plus élevé dans le groupe à croissance lente que dans le groupe à croissance rapide. **Ces résultats suggèrent que la hdh-myostatine est impliquée dans la régulation de la croissance et que ces SNP seraient utiles pour des études ultérieures sur l'élevage sélectif des ormeaux.**

Par ailleurs cette analyse porte [sur l'association des polymorphismes du gène de la myostatine avec la force et la masse musculaire chez les athlètes](#) : Le polymorphisme (rs1805086), c.458A>G, p.Lys(K)153Arg(R), (K153R) **du gène de la myostatine (MSTN)** a été associé à un phénotype de muscle squelettique (réponse hypertrophique dans les muscles due à l'entraînement en force). Cependant, il n'existe pas suffisamment de données fiables pour démontrer que les variantes alléliques K et R du gène MSTN rs1805086 sont des facteurs génétiques valables qui peuvent affecter le phénotype de la force des muscles squelettiques des athlètes. L'objectif est de réaliser une étude systématique et une méta-analyse de l'association du polymorphisme MSTN rs1805086 avec le phénotype de force des athlètes. Cette étude a analysé 71 articles de recherche sur le MSTN et a effectué une méta-analyse du polymorphisme MSTN&nbsp;K153R rs1805086 chez des athlètes orientés vers la force et un groupe de contrôle (non-athlètes). **Il a été constaté que les athlètes du groupe orienté vers la force avaient une fréquence plus élevée de la variante mineure R que le groupe de contrôle (OR = 2,02, P = 0,05)**. Ainsi, les résultats obtenus démontrent de manière convaincante qu'il existe une association entre le polymorphisme étudié et le phénotype de force des athlètes ; par conséquent, d'autres études sur cette association sont scientifiquement justifiées.

**En 2023**, le sujet de [cet article est l'augmentation de la masse musculaire squelettique chez la souris par administration intramusculaire non invasive de peptide inhibiteur de la myostatine par iontophorèse](#). La sarcopénie est un problème majeur de santé publique qui touche les personnes âgées. Le D-peptide-35 inhibiteur de la myostatine (MID-35) peut augmenter les muscles squelettiques et est un agent thérapeutique candidat, mais une technologie non

invasive et accessible pour l'administration intramusculaire de MID-35 est nécessaire. Récemment, il a été administré par voie intradermique diverses macromolécules, telles que l'ARNsi et les anticorps, par iontophorèse (ItP), une technologie non invasive d'administration transdermique de médicaments qui utilise une faible électricité. Nous nous attendions donc à ce que l'ItP puisse délivrer le MID-35 de manière non invasive de la surface de la peau au muscle squelettique. Dans la présente étude, l'ItP a été réalisée avec un peptide marqué de manière fluorescente sur la peau de la patte arrière de la souris. Un signal fluorescent a été observé à la fois dans la peau et dans le muscle squelettique. **Ce résultat suggère que le peptide a été efficacement transmis au muscle squelettique à partir de la surface de la peau par ItP. L'effet du MID-35/ItP sur la masse musculaire squelettique a ensuite été évalué.** La masse des muscles squelettiques a été multipliée par 1,25 avec l'ItP du MID-35. En outre, le pourcentage de fibres musculaires nouvelles et matures a eu tendance à augmenter, et l'administration de MID-35 par ItP a montré une tendance à induire des altérations dans les niveaux d'ARNm des gènes en aval de la myostatine. En conclusion, l'administration par ItP du peptide inhibiteur de la myostatine est une stratégie potentiellement utile pour traiter la sarcopénie.

**En 2024 il apparaît que [la myostatine sérique est à considérer comme biomarqueur potentiel de la gravité et de la progression de l'amyotrophie spinale.](#)** Cette étude visait à étudier le rôle des taux sériques de myostatine et de follistatine en tant que biomarqueurs de l'amyotrophie spinale, en considérant l'atrophie musculaire secondaire à la dénervation comme la principale manifestation clinique de la maladie. **L'étude a évalué l'expression génétique différentielle de la myostatine et de la follistatine dans un modèle lésionnel de dénervation du gastrocnémien chez la souris, ainsi que dans une méta-analyse de trois ensembles de données sur des modèles de souris transgéniques de l'amyotrophie spinale, et dans deux études portant sur des humains atteints d'amyotrophie spinale.** Par la suite, une étude cas-témoins impliquant 27 patients atteints d'amyotrophie spinale et 27 témoins a été menée, suivie d'une étude de cohorte sur 12 mois avec 25 cas d'amyotrophie spinale. Les taux sériques de myostatine et de follistatine ont été analysés par dosage immuno-enzymatique dans un seul centre du sud du Brésil. L'expression génétique de la myostatine dans le muscle squelettique a diminué et celle de la follistatine a augmenté à la suite d'une dénervation musculaire lésionnelle chez la souris, ce qui correspond aux résultats de la méta-analyse sur les souris transgéniques atteintes d'amyotrophie spinale et au muscle iliopsoas de cinq patients atteints d'amyotrophie spinale de type 1. Les taux sériques médians de myostatine étaient significativement plus faibles chez les patients atteints d'amyotrophie spinale (98 pg/mL ; 5-157) que chez les témoins (412 pg/mL ; 299-730) ( $P < 0,001$ ). Des niveaux plus faibles de myostatine ont été associés à une plus grande sévérité de la maladie d'après les résultats évalués par les cliniciens ( $\text{Rho} = 0,493-0,812$  ;  $P < 0,05$ ). Après 12 mois, on a constaté une réduction supplémentaire des taux de myostatine chez les personnes atteintes d'amyotrophie spinale ( $P = 0,021$ ). Les taux de follistatine ne différaient pas entre les cas et les témoins, et aucun changement significatif n'a été observé au fil du temps. Le rapport follistatine/myostatine était significativement plus élevé chez les sujets atteints d'amyotrophie spinale et inversement corrélé à la sévérité motrice. Les taux sériques de myostatine sont prometteurs en tant que nouveau biomarqueur pour évaluer la gravité et la progression de l'amyotrophie spinale. La diminution des taux de myostatine et l'environnement favorable à la croissance musculaire qui en découle peuvent être attribués à la dénervation causée par le dysfonctionnement des motoneurones.

**En 2025,** cette analyse concerne [L'exercice d'endurance remodèle le muscle squelettique en supprimant l'expression de la myostatine médiée par Ythdf1.](#) L'exercice peut améliorer la santé par le remodelage des muscles squelettiques. L'élucidation du mécanisme sous-jacent peut conduire à de nouvelles thérapies pour la perte de masse musculaire squelettique liée au vieillissement. Nous montrons ici que l'exercice d'endurance supprime l'expression de la famille de domaines

homologues YT521-B (Ythdf1) dans le muscle squelettique, qui reconnaît la N6-méthyladénosine (m6A). **La délétion de Ythdf1 phénocopie l'hypertrophie musculaire induite par l'exercice d'endurance chez la souris, augmente le contenu en mitochondries musculaires et la spécification des fibres de type I.** Au niveau moléculaire, Ythdf1 reconnaît et favorise la traduction de l'ARNm Mstn modifié par la m6A, qui code pour un inhibiteur de la croissance musculaire, la myostatine. La perte d'Ythdf1 entraîne une hyperactivation des cellules souches du muscle squelettique (MuSC), également appelées cellules satellites (SC), ce qui favorise la croissance musculaire et la régénération induite par les lésions. Ces données révèlent que Ythdf1 est un régulateur clé de l'homéostasie des muscles squelettiques, fournissent des informations sur le mécanisme par lequel l'exercice d'endurance favorise le remodelage des muscles squelettiques et mettent en évidence des stratégies potentielles pour prévenir la dégénérescence musculaire liée au vieillissement.

**En 2026**, cette investigation montre plus particulièrement l'inhibition de la myostatine avec Lactobacillus casei administré par voie orale exprimant une protéine de myostatine humaine modifiée : **avantages fonctionnels et potentiel translationnel dans la dystrophie musculaire de Duchenne avancée.** Le BLS-M22 a induit une réponse systémique robuste en anticorps anti-myostatine et réduit significativement les taux sériques de créatine kinase, indiquant une atténuation des lésions musculaires. Les souris traitées ont montré une meilleure endurance dans les performances du rotarod. Cependant, aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne le poids corporel, la section transversale des fibres musculaires ou la fibrose, ce qui reflète la capacité de régénération limitée à un stade avancé de la maladie. Conclusion : **Cette étude démontre que l'inhibition de la myostatine par L. casei administré par voie orale exprimant une protéine de myostatine humaine modifiée confère des avantages fonctionnels même dans la DMD avancée, tout en mettant en évidence ses limites thérapeutiques sans restauration concomitante de la dystrophine.** En tant que plate-forme rentable, non invasive et immunologiquement distincte, ce système possède un potentiel translationnel non seulement pour la DMD, mais aussi pour des applications plus larges dans la sarcopénie et les troubles métaboliques.

## **En conclusion**

Pour suivre l'évolution des connaissances sur chaque membre de la **Myostatine** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) Chaque isoforme de Myoméline avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

**Protéine :** MYOSTATIN; [MSTN](#)

**Pathologies associées:** MUSCLE HYPERTROPHY; [MSLHP](#)

[Université de Montpellier](#) - 163 rue Auguste Broussonnet - 34090 Montpellier  
[Facebook](#)[Twitter](#)[YouTube](#)[LinkedIn](#)