

> La sarcopénie est une maladie musculaire complexe liée à l'âge qui affecte entre 10 à 16 % des personnes âgées de plus de 65 ans. Elle se caractérise par une perte excessive de la masse musculaire et de la force. Malgré la multitude d'études visant à comprendre les mécanismes physiologiques qui sous-tendent cette pathologie, la physiopathologie de la sarcopénie reste encore mal comprise. A ce jour, il n'existe pas de traitement pharmacologique pour lutter contre cette pathologie. Dans ce contexte, notre équipe développe des approches thérapeutiques basées sur l'utilisation de la protéine GDF5 pour contrecarrer la perte de la masse et de la fonction musculaire dans diverses conditions pathologiques dont la sarcopénie. Après avoir décrypté un des mécanismes moléculaires régulant l'expression du GDF5, nous avons démontré le potentiel thérapeutique de cette protéine dans la préservation de la masse et la force musculaire chez les souris âgées. <

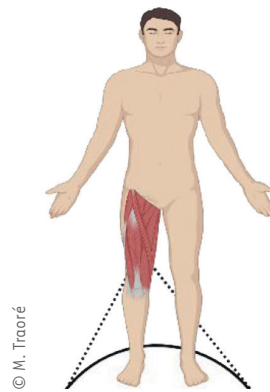
La sarcopénie : une pathologie musculaire liée à l'âge

Il est établi qu'avec l'âge, la masse et la fonction musculaires diminuent de manière physiologique, jusqu'à 50 % de perte de masse musculaire [1, 2]. Le vieillissement provoque chez certaines personnes une perte musculaire excessive conduisant à une pathologie appelée sarcopénie. Celle-ci n'a été déclarée officiellement « pathologie liée au vieillissement » par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) qu'en 2016 [3]. A cette diminution excessive et généralisée de la masse musculaire et de la force est associée une dégradation de la qualité intrinsèque du muscle, l'ensemble impactant fortement les performances physiques et la qualité de vie des personnes [4]. La sarcopénie est une maladie évolutive qui augmente le risque de chutes

GDF5

Un candidat thérapeutique dans la lutte contre la sarcopénie

France Piétri-Rouxel, Sestina Falcone, Massiré Traoré



© M. Traoré

Sorbonne Université, INSERM, Institut de Myologie, Centre de Recherche en Myologie, F-75013 Paris, France.
m.traore@institut-myologie.org

(première cause de mortalité par accident chez les plus de 65 ans), réduit la mobilité de ces derniers, et donc leur autonomie [5]. En 2016, environ 11 millions de personnes étaient atteintes de sarcopénie en Europe et une augmentation de 72.4 % de celle-ci est prévue d'ici 2045 [6]. Cette augmentation est liée au vieillissement démographique de la population européenne. La sarcopénie représente donc un enjeu de santé publique majeur associé à des enjeux économiques et sociétaux. Le développement de la recherche pour un traitement est donc crucial pour lutter contre cette maladie.

Le diagnostic clinique de la sarcopénie repose sur les recommandations du consortium européen EWGSOP (*European Working Group on Sarcopenia in Older People*) [7]. Le diagnostic est établi chez les personnes âgées de plus de 65 ans et s'appuie sur des paramètres précis d'évaluation de la masse musculaire par des techniques d'imagerie (tomodensitométrie, IRM et DEXA), de la force et des tests cliniques d'évaluation des performances physiques.

Les raisons pour lesquelles certaines personnes âgées sont plus à risque que d'autres de développer une sarcopénie ne sont pas clairement établies. La plupart des études ont été réalisées à partir de cohortes hétérogènes de personnes âgées ne remplissant pas toutes l'ensemble des critères diagnostiques de la maladie. De nombreux travaux mettent en évidence les causes vraisemblablement multifactorielles de la sarcopénie [8, 9]. D'après les données de la littérature, le développement de cette maladie résulterait d'une exacerbation d'altérations musculaires favorisée par l'inflammation chronique et le stress oxydatif qui augmentent au cours du vieillissement [10, 11] (Figure 1). La sarcopénie peut également être secondaire et liée à des conditions exogènes (mode de vie sédentaire, malnutrition, modification des profils hormonaux,



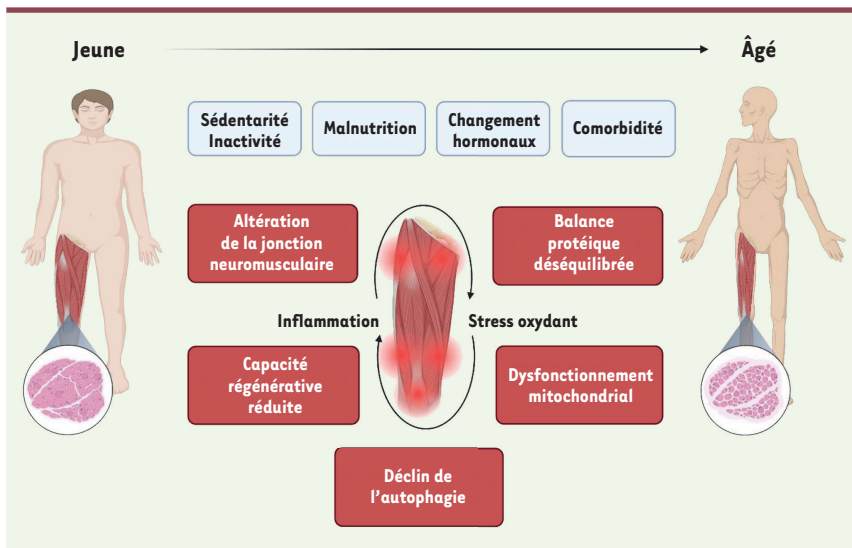


Figure 1. Les facteurs favorisant la perte de la masse musculaire liée à l'âge. La perte physiologique de la masse et de la fonction musculaires au cours du vieillissement est liée à des facteurs musculaires intrinsèques (altération de la jonction neuromusculaire, faible capacité régénérative, déséquilibre de la balance protéique, dysfonctionnement mitochondrial et déclin de l'autophagie) ainsi qu'à des facteurs exogènes (sédentarité, inactivité physique, malnutrition, changements hormonaux et comorbidité) et favorisée par un environnement musculaire délétère (inflammation de bas grade et stress oxydatif).

comorbidité avec le cancer et l'obésité) qui constituent clairement des facteurs de risques supplémentaires [12] (Figure 1).

Les altérations musculaires favorisant la perte de la masse musculaire liée à l'âge

Altérations structurelles et fonctionnelles de la jonction neuromusculaire

La masse et la fonction du muscle dépendent fortement de la connexion entre le motoneurone et la fibre musculaire au niveau de la jonction neuromusculaire (JNM). Au cours du vieillissement, les JNMs deviennent instables, ce qui provoque à terme une dénervation et une atrophie des fibres musculaires [13-15]. La plupart des travaux indiquent que la dénervation musculaire observée au cours du vieillissement serait en grande partie responsable de la diminution de force [16, 17]. Cette dénervation physiologique ne serait pas causée par la mort des motoneurones au niveau de la moelle épinière, mais par une défaillance des mécanismes de remodelage et de maintien des JNMs [18, 19]. Chez les patients atteints de sarcopénie, le phénomène de dénervation musculaire serait exacerbé [20, 21]. En accord avec cette hypothèse, une étude a mis en évidence dans le sérum de patients atteints de sarcopénie un niveau élevé d'une forme clivée de l'agriline [22]. L'agriline est une protéine impliquée dans la formation et le maintien de la JNM, et la présence de cette forme clivée dans le sérum serait le reflet d'un état de dénervation avancé. Par ailleurs, la dénervation musculaire est un phénomène dynamique et réversible puisque le muscle est capable de mettre en place un mécanisme physiologique de réinnervation afin d'éviter la dégénérescence des fibres musculaires. Le processus de réinnervation fait intervenir les cellules de Schwann qui jouent un rôle clé dans la stabilisation des JNMs. Elles participent également au processus de réinnervation en sécrétant des facteurs neurotrophiques [23, 24]. Chez les rongeurs, la réinnervation musculaire est moins efficace avec l'âge et ceci est associé à une diminution du nombre de cellules de Schwann au niveau de la JNM [25, 26].

Altération de la capacité régénérative du muscle

À la suite d'un stress, une lésion ou un traumatisme, le muscle squelettique est capable de se réparer et de régénérer grâce aux cellules souches adultes appelées cellules satellites. Au cours du processus de régénération, les cellules satellites prolifèrent, se différencient puis fusionnent avec les fibres existantes, ou fusionnent entre elles pour former des nouvelles fibres destinées à remplacer les fibres lésées [27]. Dans ce contexte, les cellules satellites jouent donc un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité du muscle et donc sur la préservation de la masse et la fonction musculaire. Au cours du vieillissement, le processus de régénération musculaire s'active en réponse à l'inflammation et au stress oxydatif. Cependant, le processus de régénération est moins efficace dans un muscle âgé comparativement à un muscle adulte [28]. L'altération de la capacité régénérative dans le muscle âgé s'expliquerait par la diminution du nombre de cellules satellites ainsi que par leur capacité proliférative qui décline avec l'âge [29, 30]. La sénescence répliquative est l'un des mécanismes souvent évoqué pour expliquer la diminution de ces cellules [29]. L'environnement cellulaire (augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation) affecterait plutôt leur activité proliférative que leur potentiel myogénique intrinsèque [30]. Chez l'homme, le réservoir de cellules satellites est réduit dans les muscles des personnes âgées de 70 à 80 ans [31, 32]. En revanche, chez la souris âgée, le nombre de cellules satellites diminue ou alors reste stable dans certains muscles pourtant touchés par l'atrophie [33]. Puisque les cellules satellites jouent un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité du muscle, des chercheurs ont suggéré que la diminution du nombre de cellules satellites avec l'âge pouvait



contribuer à la perte musculaire liée au vieillissement [34, 35]. Cependant, cette hypothèse reste, à ce jour, sujette à débat puisque les études menées dans ce domaine sont assez contradictoires. Favorables à cette hypothèse, une étude a montré que la déplétion des cellules satellites dans un muscle de souris adulte provoque une accélération du vieillissement musculaire qui a été caractérisée plus précisément au niveau des JNMs [36]. Une autre étude suggère, au contraire, que les cellules satellites ne jouent pas de rôle dans l'atrophie musculaire liée au vieillissement puisque leur déplétion n'a pas d'effet sur la masse musculaire [37]. En résumé, les données issues de la littérature chez la souris ne permettent pas de savoir clairement si les perturbations qualitatives et/ou fonctionnelles des cellules satellites contribuent directement à la perte musculaire au cours du vieillissement [34-37].

Déséquilibre de la balance protéique

La fibre musculaire constitue une importante réserve protéique et l'homéostasie de la masse musculaire dépend d'un équilibre finement régulé entre la synthèse et la dégradation protéiques. Dans le muscle âgé, cet équilibre est rompu en faveur d'une plus grande dégradation protéique au détriment de la synthèse. La dégradation des protéines via le système ubiquitine-protéasome (SUP) représente 80 % du catabolisme protéique musculaire [38]. Ce système fait intervenir des enzymes appelées E3 ubiquitine ligases qui facilitent le transfert d'une molécule d'ubiquitine sur le substrat protéique pour que ce dernier soit dégradé par le protéasome. Une augmentation de l'expression de certaines E3 ubiquitine ligases et de la quantité de protéines ubiquitinylées a été observée dans le muscle âgé, suggérant que la dégradation protéique augmente avec l'âge [39, 40]. L'activation des voies moléculaires de dégradation protéique dépendante du SUP est principalement déclenchée par l'inflammation chronique qui s'installe progressivement dans le muscle vieillissant [10]. Au cours du vieillissement, le niveau de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 (Interleukine 6) et le TNF- α (*Tumor necrosis factor- α*) augmente dans le muscle et le sérum des personnes âgées [41]. L'augmentation de ces cytokines est encore plus importante chez les patients atteints de sarcopénie [42]. La synthèse protéique qui est stimulée en réponse à des signaux anaboliques comme l'apport alimentaire riche en protéines ou la pratique de l'exercice physique diminue dans le muscle âgé [43, 44]. Chez l'homme, cette baisse de la synthèse protéique affecte tout particulièrement les chaînes légères des myosines, des composantes majeures de la fibre musculaire [45]. Les altérations de la synthèse protéique observées s'expliqueraient par un mécanisme de résistance anabolique s'opérant dans le muscle âgé [44]. Ainsi, le muscle âgé n'est plus capable de stimuler une synthèse des protéines musculaires suffisante malgré un apport alimentaire protéique ou une activité physique considérés comme normaux. Dans cette situation, le muscle s'atrophie puisque celui-ci n'est plus en mesure de compenser en augmentant la synthèse protéique.

Déclin de l'autophagie

L'autophagie est un mécanisme physiologique d'autodigestion de certains composants cellulaires qui permet aux cellules d'éliminer

leurs constituants inutiles, défectueux ou toxiques. L'autophagie joue un rôle crucial dans l'homéostasie de la masse musculaire [46]. En effet, au cours du vieillissement, le processus d'autophagie décline, ce qui engendre l'accumulation de protéines mal conformées et de mitochondries endommagées, le tout contribuant à l'augmentation du stress oxydatif qui est connu pour activer les voies moléculaires de dégradation protéique dépendantes du SUP [47]. Chez la souris mais aussi chez l'homme, l'expression des protéines ATG7 (*Autophagy related 7*) et LC3II (*Microtubule-associated protein 1 light chain 3-II*) qui jouent un rôle essentiel dans l'autophagie est diminuée dans le muscle âgé [48]. D'ailleurs, l'invalidation de l'ATG7 spécifiquement dans le muscle chez la souris adulte est suffisante pour induire un vieillissement précoce des souris, une atrophie musculaire et une diminution de la force [48].

Dysfonctionnement mitochondrial

D'après les données de la littérature, des dysfonctions mitochondriales (morphologiques, qualitatives et quantitatives) ont été mises en évidence dans les fibres musculaires vieillissantes [49, 50]. Dans des conditions physiologiques, les mitochondries produisent un faible niveau basal d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Dans le muscle âgé, le nombre de mitochondries endommagées est plus important, ce qui provoque une augmentation des ERO à l'origine du stress oxydatif [51]. Le stress oxydatif favorise l'atrophie musculaire en stimulant la protéolyse dépendante du SUP et augmente également la sensibilité des fibres musculaires à l'apoptose [52]. L'accumulation du nombre de mitochondries altérées dans le muscle vieillissant pourrait s'expliquer par une diminution de la mitophagie qui est un processus permettant d'éliminer les mitochondries, et celle-ci serait associée à une baisse de la biogénèse mitochondriale [53]. Une étude récente réalisée à partir d'une importante cohorte de sujet âgés sains et de patients atteints de sarcopénie a mis évidence une signature transcriptomique d'altération de la fonction mitochondriale spécifiquement dans les biopsies musculaires des patients atteints de sarcopénie [54].

Comment lutter contre la perte musculaire liée à l'âge ?

La sédentarité, l'inactivité physique et la malnutrition constituent les principaux facteurs de risque de sarcopénie [12]. La pratique régulière de l'exercice physique est reconnue comme étant le meilleur moyen de préserver la masse et la fonction musculaires au cours du vieillissement [55, 56]. Lorsque la pratique de l'exercice

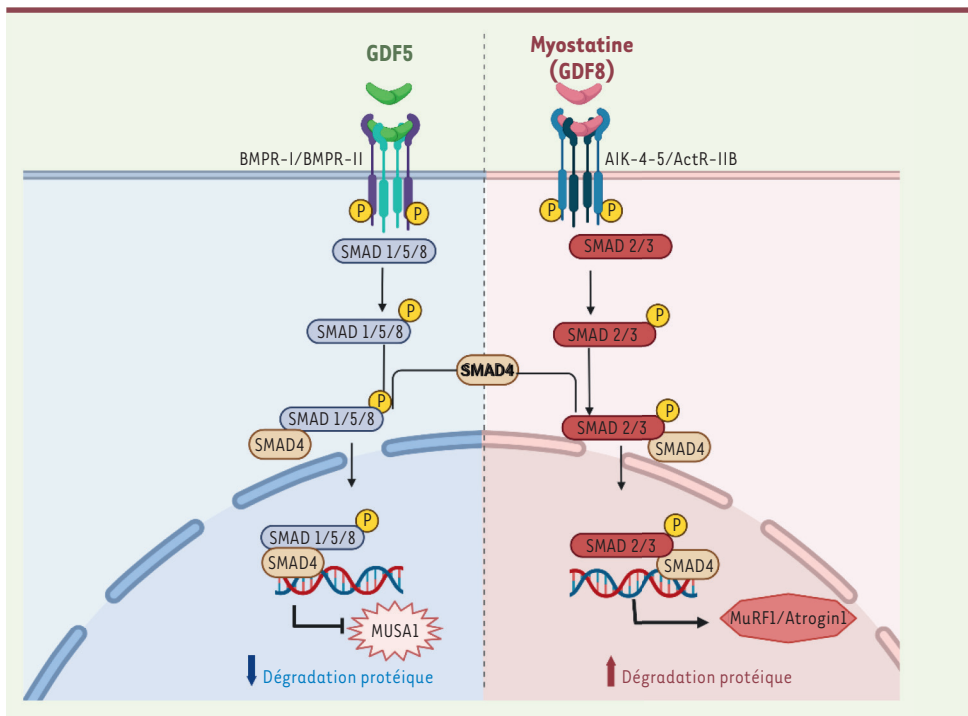


Figure 2. Les voies de signalisation du GDF5 et de la myostatine. La fixation du GDF5 sur ses récepteurs (BMPR-I et BMPR-II) induit la phosphorylation intracellulaire des protéines SMAD1/5/8. Les protéines SMAD1/5/8 phosphorylées s'associent avec SMAD4 pour former un complexe transcriptionnel dans le noyau et inhiber l'expression génique de MUSAI (Muscle ubiquitin ligase of SCF complex in atrophy-1), une E3 ubiquitine ligase impliquée dans la dégradation protéique via le SUP. La fixation de la myostatine (GDF8) sur ses récepteurs (Alk-4/-5 et ActR-IIB) induit la phosphorylation des protéines SMAD2/3. Les protéines SMAD2/3 s'associent

ensuite avec SMAD4 pour former un complexe transcriptionnel qui active l'expression génique des E3 ubiquitine ligases MuRF1 (Muscle RING Finger 1) et Atrogin-1 impliquées dans la dégradation protéique via le SUP.

physique est associée à un régime nutritionnel riche en acides aminés, les effets sur la masse musculaire et la force des personnes âgées sont plus importants [57]. Le ralentissement des effets du vieillissement sur le muscle dépend aussi de la sécrétion par le muscle de divers facteurs trophiques appelés myokines. Ces myokines, qui sont pour la plupart produites par le muscle en réponse à l'exercice, sont capables de stimuler la synthèse protéique, l'autophagie, la biogenèse mitochondriale et de diminuer l'inflammation, le stress oxydatif ainsi que de préserver l'innervation musculaire [58, 59]. La quantité circulante de certaines myokines telles que l'IGF-I (*Insulin-like Growth Factor-1*) ou l'apeline est diminuée dans le sérum des patients atteints de sarcopénie [60, 61]. Bien que la pratique de l'exercice soit actuellement le meilleur moyen de prévenir la sarcopénie, cette recommandation présente des limites. Chez certaines personnes âgées, en effet, l'exercice ne permet pas de limiter la perte musculaire sur le long terme [62]. De plus, les personnes très âgées ou les patients atteints de sarcopénie sévère peuvent présenter des difficultés de mobilité qui rend la pratique régulière de l'exercice physique contraignante voire impossible.

Les approches thérapeutiques évaluées en clinique

Les molécules thérapeutiques ayant fait l'objet d'une évaluation clinique en phase de développement avancée (phase 2) ciblent principalement un régulateur négatif de la masse musculaire : la myostatine (appelée également GDF8). La myostatine est une protéine musculaire pro-atrophique de la superfamille TGF- β (*Transforming Growth Factor β*) qui stimule la protéolyse musculaire dépendante

du SUP [63, 64] (Figure 2). À l'inverse, l'absence ou l'inhibition de la myostatine chez la souris induit une hypertrophie musculaire associée à une diminution des signaux cataboliques [65]. Des anticorps monoclonaux ciblant la myostatine ou son récepteur ont été testés en clinique chez des personnes âgées. Ces études ont montré que ces molécules augmentaient la masse musculaire mais sans avoir d'effets pertinents en matière de force et de performances physiques [66, 67].

Le GDF5 : un candidat thérapeutique potentiel

Le GDF5 (*Growth Differentiation Factor 5*) est un facteur circulant appartenant à la superfamille TGF- β et plus précisément à la famille des BMPs (*Bone Morphogenetic Proteins*). Le GDF5 active la voie de signalisation canonique des BMPs dépendante des protéines SMAD 1/5/8 [68] (Figure 2). Cette voie est opposée à celle de la myostatine. En tant que membre de la famille BMP, le GDF5 a été essentiellement décrit pour son rôle-clé dans la formation de l'os et du cartilage au cours du développement [69]. Plus récemment, des travaux ont montré que le GDF5 et sa signalisation jouent également un rôle déterminant dans l'homéostasie de la masse musculaire [70, 71]. La première description du GDF5 dans le muscle squelettique a

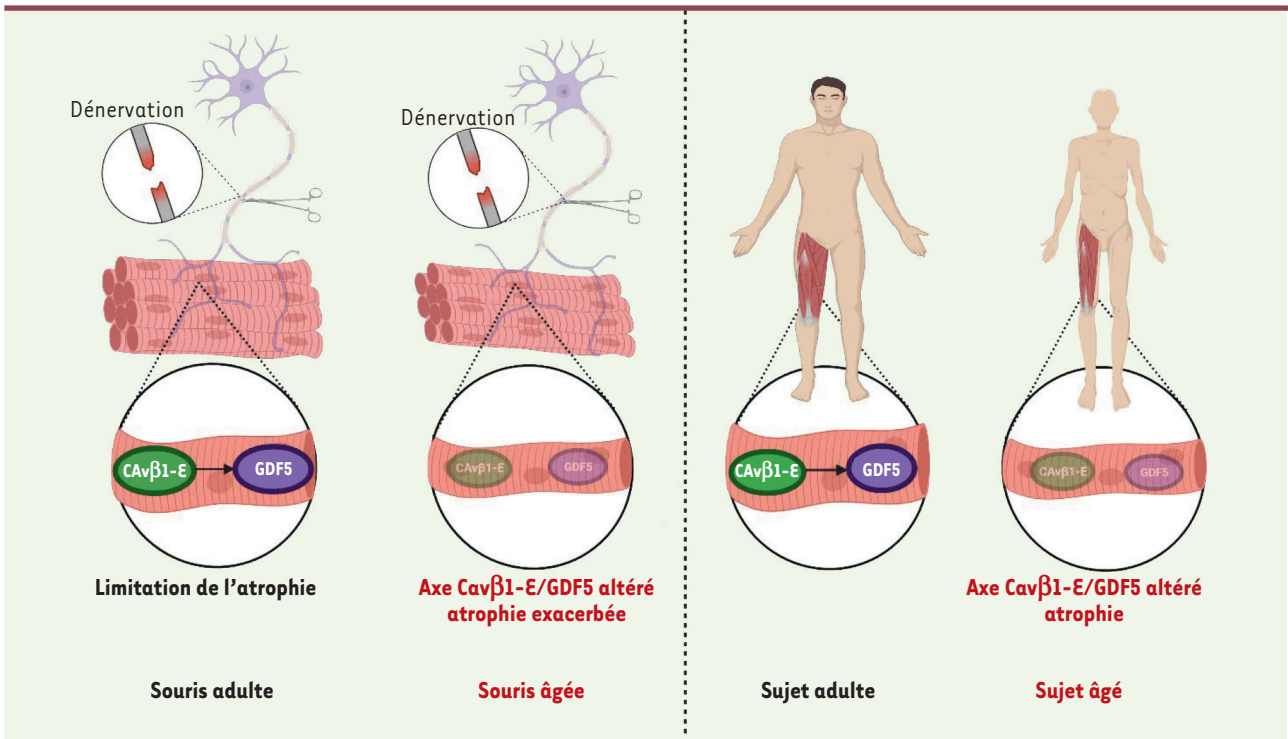


Figure 3. L'axe Cavβ1-E/GDF5 dans la préservation de la masse musculaire. Suite à une dénervation musculaire induite chez la souris adulte, un mécanisme de réponse compensatoire à l'atrophie se met en place dans le muscle afin de limiter l'atrophie. Ce mécanisme fait intervenir la protéine Cavβ1-E qui augmente et active l'expression du GDF5. Chez la souris, l'expression musculaire de Cavβ1-E étant diminuée, l'axe Cavβ1-E-GDF5 n'est pas correctement activé en réponse à la dénervation (atrophie musculaire exacerbée). L'expression de Cavβ1-E est diminuée dans les biopsies musculaires humaines des sujets sains âgés. Chez l'homme âgé, l'expression musculaire de Cavβ1-E et de GDF5 est positivement corrélée à la masse musculaire.

été rapportée dans l'étude réalisée par Sartori et collaborateurs. Ceux-ci ont démontré le rôle essentiel de cette protéine dans la préservation de la masse musculaire chez la souris [71]. A la suite d'une dénervation induite par section du nerf sciatique, la communication entre le nerf et le muscle étant interrompue, une atrophie musculaire massive se met en place. Dans ce contexte, ces travaux ont démontré que la protéine GDF5 augmentait dans le muscle et inhibait la dégradation protéique de celui-ci (mécanisme physiologique de réponse compensatoire) afin de limiter l'atrophie. Notre équipe a cherché à décrypter le mécanisme moléculaire à l'origine de l'activation du GDF5 (Figure 3). Nous avons récemment prouvé que la protéine Cavβ1-E était responsable de l'activation transcriptionnelle du GDF5 à la suite d'une dénervation [72]. La protéine Cavβ1-E est une isoforme embryonnaire de la sous-unité Cavβ1 du canal calcique voltage-dépendant Cav1.1. Cette sous-unité est connue pour son rôle dans le processus de couplage excitation-contraction en régulant l'activité de Cav1.1 et aussi pour sa fonction de régulateur transcriptionnel dans le noyau [73].

De plus, notre étude a mis en évidence une altération de l'axe Cavβ1-E/GDF5 dans le muscle vieillissant aussi bien chez la souris que chez l'homme (Figure 3). De ce fait, nous avons stimulé l'axe Cavβ1-E/GDF5 en surexprimant soit Cavβ1-E soit GDF5 dans le

muscle de souris âgées. Nos résultats ont montré que la surexpression de Cavβ1-E ou de GDF5 préserve la masse et la force musculaires [72]. Ces données ont permis d'identifier GDF5, qui est circulant, comme un candidat thérapeutique privilégié. De plus, GDF5 a été montré comme étant essentiel pour la réinnervation musculaire [74]; or ce processus est moins efficace dans le muscle âgé et, comme décrit précédemment, constituerait une des causes de sarcopénie [25]. Par ailleurs, un polymorphisme génétique récemment découvert dans le gène *GDF5* humain a été associé à une diminution de force chez les personnes âgées de plus de 65 ans [75]. Pour toutes ces raisons, notre équipe travaille actuellement sur la mise au point d'un traitement basé sur l'utilisation de la protéine GDF5 en tant que candidat médicament afin de lutter contre la sarcopénie. Nous évaluons également le bénéfice potentiel du GDF5 dans d'autres situations physiopathologiques conduisant à une atrophie musculaire (immobilisation prolongée, exposition à la microgravité et certaines maladies neuromusculaires).

Conclusion

Le vieillissement entraîne une diminution inévitable de la masse et de la fonction musculaires. Notre équipe a décrypté un mécanisme physiologique permettant au muscle de préserver sa masse et sa fonction en condition de dénervation. Nous avons montré que ce processus impliquant la protéine GDF5 est défaillant chez la souris âgée mais également chez l'homme. Nous avons démontré le bénéfice thérapeutique de la surexpression du GDF5 dans le maintien de la masse et de la fonction musculaires chez la souris âgée. Ainsi, la protéine GDF5 pourrait être un candidat thérapeutique prometteur dans la lutte contre la sarcopénie. ♦

SUMMARY

GDF5: a therapeutic candidate for combating sarcopenia

Sarcopenia is a complex age-related muscular disease affecting 10 to 16 % of people over 65 years old. It is characterized by excessive loss of muscle mass and strength. Despite a plethora of studies aimed at understanding the physiological mechanisms underlying this pathology, the pathophysiology of sarcopenia remains poorly understood. To date, there is no pharmacological treatment for this disease. In this context, our team develop therapeutic approaches based on the GDF5 protein to counteract the loss of muscle mass and function in various pathological conditions, including sarcopenia. After deciphering one of the molecular mechanisms governing GDF5 expression, we have demonstrated the therapeutic potential of this protein in the preservation of muscle mass and strength in aged mice. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

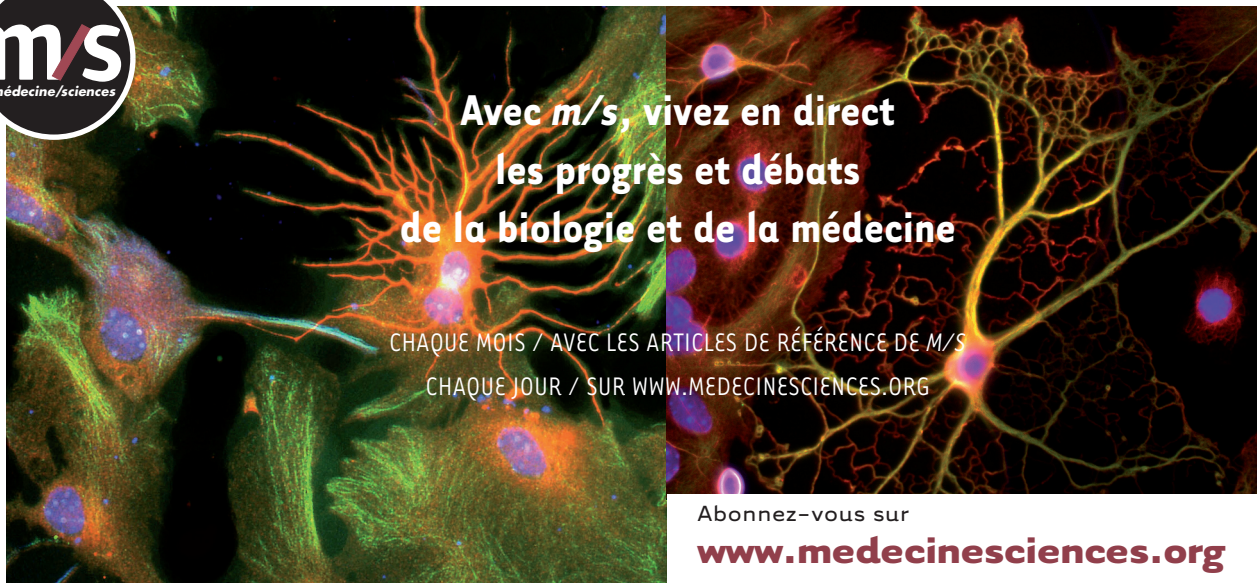
1. Volpi E, Nazemi R, Fujita S. Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004 ; 7 : 405-10.
2. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, et al. Sarcopenia, Dynapenia, and the Impact of Advancing Age on Human Skeletal Muscle Size and Strength; a quantitative Review. *Front Physiol* 2012 ; 3 : 260.
3. Cao L, Morley JE. Sarcopenia Is Recognized as an Independent Condition by an International Classification of Disease, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) Code. *J Am Med Dir Assoc* 2016 ; 17 : 675-7.
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2, Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019 ; 48 : 16-31.
5. Gonthier R. Epidemiology, morbidity, mortality, cost to society and the individual, and main causes for falls. *Bull Acad Natl Med* 2014 ; 198 : 1025-39.
6. Ethgen O, Beaudart C, Buckinx F, et al. The Future Prevalence of Sarcopenia in Europe: A Claim for Public Health Action. *Calcif Tissue Int* 2017 ; 100 : 229-34.
7. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia [ICFSR]: Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging* 2018 ; 22 : 1148-61.
8. Cannataro R, Carbone L, Petro JL, et al. Sarcopenia: Etiology, Nutritional Approaches, and miRNAs. *Int J Mol Sci* 2021 ; 22 : 9724.
9. Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2009 ; 13 : 717-23.
10. Dalle S, Rossmislova L, Koppo K. The Role of Inflammation in Age-Related Sarcopenia. *Front Physiol* 2017 ; 8 : 1045.
11. Meng SJ, Yu LJ. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2010 ; 11 : 1509-26.
12. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. European Working Group on Sarcopenia in Older People, Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010 ; 39 : 412-23.
13. Bao Z, Cui C, Chow SKH, et al. AChRs Degeneration at NMJ in Aging-Associated Sarcopenia-A Systematic Review. *Front Aging Neurosci* 2020 ; 12 : 597811.
14. Ham DJ, Rüegg MA. Causes and consequences of age-related changes at the neuromuscular junction. *Curr Opin Physiol* 2018 ; 4 : 32-9.
15. Soendenbroe C, Heisterberg MF, Schjerling P, et al. Molecular indicators of denervation in aging human skeletal muscle. *Muscle Nerve* 2019 ; 60 : 453-63.
16. Piasecki M, Ireland A, Piasecki J, et al. Failure to expand the motor unit size to compensate for declining motor unit numbers distinguishes sarcopenic from non-sarcopenic older men. *J Physiol* 2018 ; 596 : 1627-37.
17. Gousspillou G, Picard M, Godin R, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1α) in denervation-induced atrophy in aged muscle: facts and hypotheses. *Longev Healthspan* 2013 ; 2 : 13.
18. Chai RJ, Vukovic J, Dunlop S, et al. Striking denervation of neuromuscular junctions without lumbar motoneuron loss in geriatric mouse muscle. *PLoS One* 2011 ; 6 : e28090.
19. Taetzsch T, Valdez G. NMJ maintenance and repair in aging. *Curr Opin Physiol* 2018 ; 4 : 57-64.
20. Gonzalez-Freire M, De Cabo R, Studenski SA, et al. The Neuromuscular Junction: Aging at the Crossroad between Nerves and Muscle. *Front Aging Neurosci* 2014 ; 6 : 208.
21. Hepple RT, CL Rice. Innervation and neuromuscular control in ageing skeletal muscle. *J Physiol* 2016 ; 594 : 1965-78.
22. Hettwer S, Dahinden P, Kucsera S, et al. Elevated levels of a C-terminal agrin fragment identifies a new subset of sarcopenia patients. *Exp Gerontol* 2013 ; 48 : 69-75.
23. Kang H, Tian L, Mikesch M et al. Terminal Schwann cells participate in neuromuscular synapse remodeling during reinnervation following nerve injury. *J Neurosci* 2014 ; 34 : 6323-6333.
24. Barik A, Li L, Sathyamurthy A, et al. Schwann Cells in Neuromuscular Junction Formation and Maintenance. *J Neurosci* 2016 ; 36 : 9770-81.
25. Aare S, Spendiff S, Vuda M, et al. Failed reinnervation in aging skeletal muscle. *Skelet Muscle* 2016 ; 6 : 29.
26. Snyder-Warwick AK, Satoh A, Santosa KB, et al. Hypothalamic Sirt1 protects terminal Schwann cells and neuromuscular junctions from age-related morphological changes. *Ageing Cell* 2018 ; 17 : e12776.
27. Dumont NA, Bentzinger CF, Sincennes MC, et al. Satellite Cells and Skeletal Muscle Regeneration. *Compr Physiol* 2015 ; 5 : 1027-59.
28. Muñoz-Cánoves P, Neves J, Sousa-Victor P. Understanding muscle regenerative decline with aging: new approaches to bring back youthfulness to aged stem cells. *FEBS J* 2020 ; 287 : 406-16.
29. Moiseeva V, Cisneros A, Sica V, et al. Senescence atlas reveals an aged-like inflamed niche that blunts muscle regeneration. *Nature* 2023 ; 613 : 169-78.
30. Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, et al. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* 2005 ; 433 : 760-4.
31. Kadi F, Charifi N, Denis C, et al. Satellite cells and myonuclei in young and elderly women and men. *Muscle Nerve* 2004 ; 29 : 120-7.
32. Verdijk LB, Koopman R, Schaart G, et al. Satellite cell content is specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007 ; 292 : E151-7.
33. Keefe AC, Lawson JA, Flygare SD, et al. Muscle stem cells contribute to myofibers in sedentary adult mice. *Nat Commun* 2015 ; 6 : 7087.
34. Brack AS, Bildsoe H, Hughes SM. Evidence that satellite cell decrement contributes to preferential decline in nuclear number from large fibres during murine age-related muscle atrophy. *J Cell Sci* 2005 ; 118 : 4813-21.
35. Chakkalakal JV, Jones KM, Basson MA, et al. The aged niche disrupts muscle stem cell quiescence. *Nature* 2012 ; 490 : 355-60.
36. Liu W, Klose A, Forman S, et al. Loss of adult skeletal muscle stem cells drives age-related neuromuscular junction degeneration. *Elife* 2017 ; 6 : e26464.
37. Fry CS, Lee JD, Mula J, et al. Inducible depletion of satellite cells in adult, sedentary mice impairs muscle regenerative capacity without affecting sarcopenia. *Nat Med* 2015 ; 21 : 76-80.
38. Bilodeau PA, Coyne ES, Wing SS. The ubiquitin proteasome system in atrophying skeletal muscle: roles and regulation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016 ; 311 : C392-403.
39. Gumucio JP, Mendias CL. Atrogin-1, MuRF-1, and sarcopenia. *Endocrine* 2013 ; 43 : 12-21.
40. Altun M, Besche HC, Overkleeft HS, et al. Muscle wasting in aged, sarcopenic rats is associated with enhanced activity of the ubiquitin proteasome pathway. *J Biol Chem* 2010 ; 285 : 39597-608.
41. Antuña E, Cachán-Vega C, Bermejo-Millo JC, et al. Inflammaging: Implications in Sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2022 ; 23 : 15039.

RÉFÉRENCES

42. Bian AL, Hu HY, Rong YD, et al. A study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory factors IL-6 and TNF- α . *Eur J Med Res* 2017 ; 22 : 25.
43. Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, et al. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J* 2005 ; 19 : 422-4.
44. Guillet C, Prod'homme M, Balage M, et al. Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *FASEB J* 2004 ; 18 : 1586-7.
45. Balagopal P, Rooyackers OE, Adey DB, et al. Effects of aging on in vivo synthesis of skeletal muscle myosin heavy-chain and sarcoplasmic protein in humans. *Am J Physiol* 1997 ; 273 : E790-800.
46. Sartori R, Romanello V, Sandri M. Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease. *Nat Commun* 2021 ; 12 : 330.
47. Jiao J, Demontis F. Skeletal muscle autophagy and its role in sarcopenia and organismal aging. *Curr Opin Pharmacol* 2017 ; 34 : 1-6.
48. Masiero E, Agatea L, Mammucari C, et al. Autophagy is required to maintain muscle mass. *Cell Metab* 2009 ; 10 : 507-15.
49. Goupillou G, Bourdel-Marchasson I, Rouland R, et al. Mitochondrial energetics is impaired in vivo in aged skeletal muscle. *Aging Cell* 2014 ; 13 : 39-48.
50. Ferri E, Marzetti E, Calvani R, et al. Role of Age-Related Mitochondrial Dysfunction in Sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2020 ; 21 : 5236.
51. Seo DY, Lee SR, Kim N, et al. Age-related changes in skeletal muscle mitochondria: the role of exercise. *Integr Med Res* 2016 ; 5 : 182-6.
52. Chabi B, Ljubivic V, Menzies KJ, et al. Hood, Mitochondrial function and apoptotic susceptibility in aging skeletal muscle. *Aging Cell* 2008 ; 7 : 2-12.
53. Leduc-Gaudet JP, Hussain SNA, Barreiro E, et al. Mitochondrial Dynamics and Mitophagy in Skeletal Muscle Health and Aging. *Int J Mol Sci* 2021 ; 22 : 8179.
54. Migliavacca E, Tay SKH, Patel HP, et al. Mitochondrial oxidative capacity and NAD⁺ biosynthesis are reduced in human sarcopenia across ethnicities. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 5808.
55. Shen Y, Shi Q, Nong K, et al. Exercise for sarcopenia in older people: A systematic review and network meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2023 ; 14 : 1199-211.
56. Langhammer B, Bergland A, Rydwick E. The Importance of Physical Activity Exercise among Older People. *Biomed Res Int* 2018 ; 2018 : 7856823.
57. Wu PY, Huang KS, Chen KM, et al. Exercise, Nutrition, and Combined Exercise and Nutrition in Older Adults with Sarcopenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Maturitas* 2021 ; 145 : 38-48.
58. Han L, Wu S, Hu P. The functions of sarcopenia related myokines. *Transl Med Aging* 2018 ; 2 : 38-41.
59. Yoo SZ, No MH, Heo JW, et al. Role of exercise in age-related sarcopenia. *J Exerc Rehabil* 2018 ; 14 : 551-8.
60. Widajanti N, Soelistijo S, Hadi U, et al. Association between Sarcopenia and Insulin-Like Growth Factor-1, Myostatin, and Insulin Resistance in Elderly Patients Undergoing Hemodialysis. *J Aging Res* 2022 ; 2022 : 1327332.
61. Vinel C, Lukjanenko L, Batut A, et al. The exerkin apelin reverses age-associated sarcopenia. *Nat Med* 2018 ; 24 : 1360-71.
62. De Mello RGB, Dalla Corte RR, Gioscia J, et al. Effects of Physical Exercise Programs on Sarcopenia Management, Dynapenia, and Physical Performance in the Elderly: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *J Aging Res* 2019 ; 2019 : 1959486.
63. Durieux AC, Amirouche A, Banzet S, et al. Ectopic expression of myostatin induces atrophy of adult skeletal muscle by decreasing muscle gene expression. *Endocrinology* 2007 ; 148 : 3140-7.
64. McFarlane C, Plummer E, Thomas M, et al. Myostatin induces cachexia by activating the ubiquitin proteolytic system through an NF-kappaB-independent, FoxO1-dependent mechanism. *J Cell Physiol* 2006 ; 209 : 501-14.
65. Lipina C, Kendall H, McPherron AC, et al. Mechanisms involved in the enhancement of mammalian target of rapamycin signalling and hypertrophy in skeletal muscle of myostatin-deficient mice. *FEBS Lett* 2010 ; 584 : 2403-8.
66. Rooks D, Praestgaard J, Hariy S, et al. Treatment of Sarcopenia with Bimagrumab: Results from a Phase II, Randomized, Controlled, Proof-of-Concept Study. *J Am Geriatr Soc* 2017 ; 65 : 1988-95.
67. Becker C, Lord SR, Studenski SA, Warden SJ, et al. STEADY Group, Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: a proof-of-concept, randomised, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015 ; 3 : 948-57.
68. Bragdon B, Moseychuk O, Saldanha S, et al. Bone morphogenetic proteins: a critical review. *Cell Signal* 2011 ; 23 : 609-20.
69. Francis-West PH, Abdelfattah A, Chen P, et al. Mechanisms of GDF-5 action during skeletal development. *Development* 1999 ; 126 : 1305-15.
70. Winbanks CE, Chen JL, Qian H, et al. The bone morphogenetic protein axis is a positive regulator of skeletal muscle mass. *J. Cell Biol* 2013 ; 203 : 345-57.
71. Sartori R, Schirwis E, Blaauw B, et al. BMP signaling controls muscle mass. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 1309-18.
72. Traoré M, Gentil C, Benedetto C, et al. An embryonic Cav β 1 isoform promotes muscle mass maintenance via GDF5 signaling in adult mouse. *Sci Transl Med* 2019 ; 11 : eaaw1131.
73. Taylor J, Pereyra A, Zhang T, et al. The Cav β 1a subunit regulates gene expression and suppresses myogenin in muscle progenitor cells. *J Cell Biol* 2014 ; 205 : 829-46.
74. Macpherson PCD, Farshi P, Goldman D. Dach2-Hdac9 signaling regulates reinnervation of muscle endplates. *Development* 2015 ; 142 : 4038-48.
75. Jones G, Trajanoska K, Santanasto AJ, et al. Genome-wide meta-analysis of muscle weakness identifies 15 susceptibility loci in older men and women. *Nat Commun* 2021 ; 12 : 654.

TIRÉS À PART

M. Traoré



Avec m/s, vivez en direct
les progrès et débats
de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org

