

## Atlas du muscle squelettique vieillissant

### Résumé

Le tissu musculaire squelettique est constitué de myofibrilles (MF) multinucléées lentes (type I) et rapides (type IIA, type IIX et fibres hybrides intermédiaires) dont la vitesse de contraction, la composition protéique structurale et les caractéristiques métaboliques (oxydatives ou glycolytiques) diffèrent. Sa réparation est assurée par des cellules souches musculaires (MuSC) mononucléées qui prolifèrent et se différencient, tout en s'auto-renouvelant pour repeupler le pool de réserve. Les MF sont aussi entourées de fibroblastes de soutien, de cellules de vascularisation, immunitaires et de Schwann, et d'axones neuronaux qui leur transmettent des potentiels d'action. Lors du vieillissement, on observe une perte de masse et de force musculaires, et une diminution du nombre et de la taille des MF rapides, ainsi que du nombre, de l'activation et de la prolifération des MuSC. Cependant, on ne sait pas si cette atrophie accrue est due à des modifications intrinsèques de l'expression génique des muscles, à l'impact du microenvironnement cellulaire ou à une combinaison des deux. D'autres facteurs supposés de ce vieillissement, tels que la sénescence des cellules souches, la dénervation, le dérèglement métabolique et l'inflammation chronique, ont été étudiés. Or, les études d'un mécanisme ou type cellulaire en particulier, ont créé un manque dans la compréhension du vieillissement musculaire dans son ensemble que l'article présenté tente de combler en procédant à un séquençage conjoint de *single cell RNA-seq* (cellule unique) et *single nuclei RNA-seq* (noyau unique) du muscle intercostal vieillissant chez l'Homme [1]. Les auteurs ont ainsi établi le profil de 90 902 cellules et de 92 259 noyaux uniques, provenant de 17 donneurs adultes. « L'atlas » du vieillissement obtenu (en accès libre : <https://www.muscleageingcellatlas.org>) met en évidence les changements transcriptionnels des MuSC, des MF et des cellules du microenvironnement, et des interactions cellule-cellule pouvant contribuer au phénotype du vieillissement. Ont aussi été constaté des sous-ensembles distincts de cellules souches musculaires qui présentent une

diminution des gènes de la biogenèse des ribosomes et une augmentation de l'expression de *CCL2* (*C-C Motif Chemokine Ligand 2*), ce qui entraîne des phénotypes de vieillissement différents. L'atlas révèle également une expansion des noyaux associés à la jonction neuromusculaire qui pourrait refléter une réinnervation, et il décrit comment la perte de MF à contraction rapide est atténuée par la régénération et la régulation à la hausse des marqueurs de type rapide dans les MF lentes avec l'âge.

### Commentaire

Cette étude permet d'appréhender le vieillissement musculaire de manière globale. Elle a aussi permis de dépasser les limites des scRNA-seq et snRNA-seq. En effet, appliqués individuellement au muscle, le scRNA-seq ne peut pas capturer les MF en raison de leur grande taille, tandis que le snRNA-seq conduit à une perte de résolution pour les MuSC car elles sont moins abondantes que d'autres types de cellules mononucléaires dans le microenvironnement musculaire. Cependant, l'atlas présente des limites dues notamment à la relative petite taille de l'échantillon qui empêche la prise en compte d'autres covariables biologiques – le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC) ou l'exercice physique – pouvant avoir un effet important sur le phénotype. De plus, en raison de la disponibilité limitée des échantillons, certains viennent de donneurs d'âge moyen (environ 50-60 ans), non considérés comme gériatriques, mais qui présentent déjà des caractéristiques du vieillissement. Enfin, cette étude assez pionnière repose sur un seul muscle, privilégiant ainsi une homogénéité des données. Mais il serait intéressant dans le futur d'avoir un aperçu plus global de la biologie du vieillissement musculaire car les groupes musculaires ont une origine développementale et une régulation génétique distinctes.

### Human skeletal muscle ageing atlas

### RÉFÉRENCE

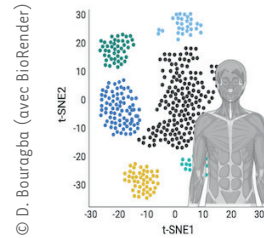
1. Kedlian VR, Wang Y, Liu T, et al. Human skeletal muscle aging atlas. *Nat Aging* 2024 ; 4 (5) : 727-744

### LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

### TIRÉS À PART

D. Bouragba



© D. Bouragba (avec BioRender)

Sorbonne Université,  
Inserm, Institut de Myologie,  
Centre de Recherche en Myologie,  
Paris, France

[dounia.bouragba@inserm.fr](mailto:dounia.bouragba@inserm.fr)