



**Institut national
de la santé et de la recherche médicale**

Paris, le 4 décembre 2002

Des souris « longue vie » obtenues dans un laboratoire Inserm mettent en lumière une famille de gènes cruciaux pour la régulation de la durée de vie

Martin Holzenberger (Unité Inserm 515 « Croissance, différenciation et processus tumoraux » dirigée par Yves Le Bouc) et ses collègues* sont, pour la première fois, parvenus à accroître considérablement la durée de vie de souris transgéniques sans altération de leur état de santé. En collaboration avec une équipe de l'INRA, ils ont partiellement élucidé le mécanisme biologique impliqué. Auparavant, seuls de minuscules vers (*C. elegans*), des mouches drosophiles et quelques souris (au prix d'être naines et infertiles) avaient vu leur longévité augmentée après modifications de leur génome. Cette nouvelle étude française, publiée dans la prochaine livraison *on line* de *Nature*, met en lumière une famille de gènes cruciaux pour la longévité.

Jusqu'à ce jour, seuls quelques gènes sont connus pour rallonger la vie lorsqu'ils sont mutés, et ceci uniquement chez les modèles animaux simples comme la mouche drosophile et *Caenorhabditis elegans*, un petit ver constitué de seulement 1000 cellules. S'ils peuvent vivre deux fois plus longtemps, la plupart de ces animaux mutés sont cependant atteints de nanisme et ont de sérieuses difficultés à se reproduire.

Les gènes mutés chez ces animaux assurent la synthèse de protéines qui ont des « équivalents » dans d'autres espèces. Chez les vertébrés, ces protéines équivalentes font partie d'une même famille, celle du récepteur de l'insuline -qui assure la régulation métabolique de la cellule en captant l'insuline- et du récepteur de l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor type 1), présent en grande quantité à la surface de pratiquement toutes les cellules de l'organisme. Ce récepteur de l'IGF-1 joue un rôle essentiel dans la croissance pré- et post-natale ; il régule notamment la prolifération et la différenciation cellulaire.

Dans ce contexte, Martin Holzenberger et son équipe se sont interrogés sur le devenir de souris dépourvues du gène qui assure la synthèse du récepteur de l'IGF-1 : vivraient-elles plus longtemps ? Seraient-elles naines ou infertiles ? Pour le savoir, les biologistes moléculaires de l'Inserm ont mis au point un nouveau modèle des souris knock-out**.

Ces souris ainsi conçues possèdent un gène pour le récepteur de l'IGF-1 partiellement inactivé. Les mesures montrent que ces animaux présentent moitié moins de récepteurs de l'IGF-1 que les souris sauvages. Les souris mutées naissent avec un poids normal et se développent normalement, bien qu'elles grossissent un peu moins vite que leurs congénères après le sevrage; cette différence de poids reste cependant très modeste (6% chez les femelles et 8% chez les mâles). Ces mutants, élevés jusqu'à leur mort naturelle, sont nourris normalement ; leurs dépenses caloriques, leur activité physique et leurs rythmes biologiques,

* Unité Inserm 352 et INSA Villeurbanne ; INRA Tours et INRA - INAP-G Paris

** souris dont le génome a été modifié de manière à rendre silencieux un gène

leur fonction sexuelle et notamment leur fertilité, ainsi que les taux de pathologies sont normales, en comparaison avec leurs congénères non mutées.

Pourtant, les courbes de survie sont très claires : ces animaux mutants vivent en moyenne 26% plus longtemps que les autres, avec cependant un net avantage pour les femelles : celles-ci gagnent 33% de durée de vie contre 16% pour les mâles. La différence pourrait s'expliquer par une légère tendance à l'hyperglycémie, observé chez les mâles. Les chercheurs en déduisent donc que le récepteur à l'IGF-1 jouerait un rôle crucial dans la longévité.

Pour savoir si ce « supplément » de vie est lié à une résistance accrue de ces animaux au stress oxydatif* (cause majeure du vieillissement cellulaire), l'équipe de Martin Holzenberger, en collaboration avec des chercheurs de l'INRA, les ont traité avec un produit chimique inducteur de radicaux libres oxygénés. Les animaux partiellement dépourvus du récepteur à l'IGF-1 ont là encore, mieux résisté que les autres. Pour confirmer ce résultat, ces chercheurs ont exposé des cellules de ces souris à de l'eau oxygénée *in vitro*, avec un résultat concordant. Deux hypothèses sont avancées : ces souris et leurs cellules seraient moins vulnérables ou réparaient plus vite les dégâts produits par les radicaux libres.

Cet important travail va certainement rediriger une partie des recherches mondiales sur le vieillissement vers l'étude du récepteur à l'IGF-1, et de son rôle dans le stress oxydatif. Avant la mise au point, à plus long terme, d'agents thérapeutiques dirigés contre ce récepteur pour lutter contre les dégradations cellulaires liées au vieillissement.

> Pour en savoir plus

Source :

« **IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice** »

Martin Holzenberger (1), Joëlle Dupont (2), Bertrand Ducos (1), Patricia Leneuve (1), Alain Géloën (3), Patrick C. Even (4), Pascale Cervera (5) & Yves Le Bouc (1)

(1) Unité Inserm 515, Hôpital Saint-Antoine, Paris

(2) INRA, Tours

(3) Unité Inserm 352, INSA, Villeurbanne

(4) INRA, INA P-G, Paris

(5) Service d'anatomie et de cytologie pathologique, Hôpital Saint-Antoine, Paris.

Nature « *advance online publication* » 4 décembre 2002 – www.nature.com/nature

Contact Chercheur

Martin Holzenberger

Unité Inserm « croissance, différenciation et processus tumoraux »

Tél : 01 49 28 46 29

Mél : holzenberger@st-antoine.inserm.fr

* Le stress oxydatif déclenche dans l'organisme une cascade d'événements chimiques produisant des radicaux libres, à l'origine de l'oxydation des cellules et de leur vieillissement accéléré.