

Mise en évidence d'un facteur du vieillissement, impliqué dans la stimulation de l'angiogenèse et la sécrétion d'insuline

Paris, le 5 février 2008

Information presse

A l'Institut Curie, l'équipe Inserm Avenir de Fatima Mechta-Grigoriou vient de mettre en évidence un nouveau mode d'action des radicaux libres dans le vieillissement. En inactivant JunD, un facteur protégeant du stress oxydatif, cette équipe a montré que les radicaux libres stimulent l'angiogenèse pancréatique. Ceci a pour conséquence d'augmenter la sécrétion d'insuline et de favoriser à long terme le vieillissement. En résumé, le stress oxydatif est une nouvelle fois impliqué dans la longévité mais cette fois-ci, il contribue au vieillissement en stimulant un nouveau mécanisme associant l'angiogenèse et la sécrétion d'insuline. Ces résultats sont publiés dans la revue *Cell Metabolism* du 6 février 2008.

Les fameux radicaux libres, chers aux crèmes cosmétiques, sont les « déchets » de la dégradation de l'oxygène dans la chaîne respiratoire. Ces molécules s'attaquent ensuite à divers composants cellulaires : les protéines, les lipides ou encore l'ADN. En 1957, Denham Harman a d'ailleurs proposé la **théorie des radicaux libres et du vieillissement**, mettant en relation la production d'oxydants avec l'apparition de pathologies et le décès prématuré. Cette théorie stipule que les radicaux dérivés de l'oxygène s'accumulent chez les sujets âgés et provoquent des dommages cellulaires irréversibles.

En mettant en lumière le rôle des radicaux libres dans un nouveau mécanisme accélérant le vieillissement, l'équipe « Stress et cancer » de Fatima Mechta-Grigoriou¹ (unité 830 Inserm/Institut Curie) alourdit encore les charges pesant sur ces petites molécules.

Le lien entre stress oxydatif, angiogenèse et vieillissement

Tout est parti de l'étude du gène *junD* qui **protège les cellules du stress oxydatif chronique**. En effet, JunD stimule l'expression de gènes « anti-oxydants », empêchant l'accumulation des radicaux libres.

L'équipe de l'Institut Curie a par ailleurs montré que **la présence de radicaux libres stimule l'angiogenèse** : ce mécanisme par lequel se forme de nouveaux vaisseaux sanguins est un processus clef du développement tumoral.

En protégeant les cellules contre le stress oxydatif, JunD exerce donc aussi un effet **anti-angiogénique**.

Mais les chercheurs de l'Institut Curie viennent de découvrir que le rôle de JunD ne s'arrête pas là : ils ont ainsi pu observer que **l'inactivation de *junD* provoque un vieillissement prématuré** chez les souris qui souffrent également d'hypoglycémie persistante due à une **hyper-insulinémie** chronique.

Or, la **théorie du métabolisme et du vieillissement** a établi que l'activation des voies de signalisation dépendantes de l'Insuline et de son homologue IGF-1 est capable de réduire la durée de vie dans diverses espèces. L'hyper-insulinémie chronique des souris déficientes en *junD* peut donc, au moins en partie, être responsable du raccourcissement de leur vie.

Et c'est bien ce qu'a démontré l'équipe de Fatima Mechta-Grigoriou. L'étude des souris dont le gène *junD* est inactivé a permis de relier entre elles les deux théories majeures du vieillissement, en mettant

¹ Fatima Mechta-Grigoriou est directrice de recherche Inserm à l'Institut Curie.

en évidence **un nouveau mécanisme pro-angiogénique, associant le stress oxydatif, la sécrétion d'insuline et la durée de vie**. L'angiogenèse est le chaînon manquant entre la théorie des radicaux libres et la théorie métabolique.

Concrètement le mécanisme est le suivant : l'inactivation de *junD* provoque un stress oxydatif pancréatique constitutif qui stimule l'angiogenèse dans cet organe. Les vaisseaux néo-formés augmentent à leur tour la sécrétion d'insuline et l'activation des voies de signalisation de l'insuline favorise le vieillissement. **JunD est ainsi la clé de voûte d'une cascade de réactions complexes allant de la régulation du stress oxydatif à la modulation de la durée de vie, via l'angiogenèse.**

De façon prometteuse, l'ajout d'un anti-oxydant dans le régime alimentaire des souris déficientes en *junD* rétablit les dérèglements – angiogenèse, hyper-insulinémie et vieillissement – dus à l'inactivation de ce gène. Les effets du traitement anti-oxydant sont donc la preuve du rôle des radicaux libres, de l'angiogenèse et de l'insuline dans la longévité.

Dans cette nouvelle étude, les chercheurs de l'Institut Curie décrivent le rôle pivot de JunD dans la cascade menant du stress oxydatif à la longévité. Ils établissent pour la première fois **le lien que représente l'angiogenèse entre les 2 théories principales expliquant le vieillissement, « la théorie des radicaux libres » et « la théorie métabolique ».**

Référence

« **Oxidative stress contributes to aging by enhancing pancreatic angiogenesis and insulin-signaling** »

Gaëlle Laurent¹, Florence Solari², Bogdan Mateescu¹, Melis Karaca³, Julien Castel³, Brigitte Bourachot¹, Christophe Magnan³, Marc Billaud², Fatima Mechta-Grigoriou¹

¹ U830, Inserm, Institut Curie, Paris,

² Université Claude Bernard, CNRS, UMR 5201, Lyon,

³ Université Paris 7, CNRS, UMR 7059, Paris.

Cell Metabolism, Février 2008

Contacts presse :

Institut Curie	Céline Giustranti	Tél. 01 44 32 40 64	Fax 01 44 32 41 67	service.presse@curie.fr
Inserm	Séverine Ciancia	Tél. 01 44 23 60 98		presse@tolbiac.inserm.fr