



Un neuropeptide à l'origine du vieillissement testiculaire ?

Arnaud Lacombe, Vincent Lelièvre, Charles E. Roselli, Wael Salameh, Yan-He Lue, Gregory Lawson, Jean-Marc Muller, James A. Waschek, Éric Vilain

> Phénomène inévitable dans la vie de l'homme, le déclin hormonal lié à l'âge est un souci important de santé pour une grande proportion de la population masculine vieillissante (environ 30 % des hommes au-dessus de 60 ans ont un niveau de testostérone biodisponible bas) [1]. Le processus de vieillissement testiculaire s'accompagne d'une diminution de la concentration sérique et sanguine de testostérone, entraînant l'apparition d'ostéoporose, une réduction de la force musculaire et de la libido, et des changements d'humeur [2]. Cependant, la question reste entière : quels sont les mécanismes moléculaires fondamentaux qui conduisent au vieillissement testiculaire ?

Il a été démontré que le vieillissement testiculaire est associé à une augmentation du pourcentage de tubules séminifères dégénérés et à un épuisement des cellules germinales [3]. Pendant ce processus, l'accélération de la mort des cellules germinales est causée par un phénomène d'apoptose accru. Des agents cytotoxiques tels que les espèces réactives de l'oxygène (ROS) pourraient favoriser ce phénomène [4] et le processus de stéroïdogénèse lui-même est source de production de ROS [5, 6].

Chez le Rat Brun de Norvège, modèle très utilisé pour étudier le vieillissement testiculaire, le déclin de la production de testostérone chez les rats âgés s'accompagne d'une perte de fonction, mais pas du nombre, des cellules de Leydig [7], suggérant que la

réduction de stéroïdogénèse au cours du vieillissement est le résultat de déficits de production de LH. Cependant, il a été démontré que, chez le rat et l'homme, les niveaux sériques de LH ne sont pas réduits au cours du vieillissement [7, 8]. Prises dans leur ensemble, ces observations suggèrent que l'absence de stimulation par la LH n'est pas suffisante pour expliquer pourquoi les cellules de Leydig deviennent hypofonctionnelles au cours du vieillissement.

Notre groupe a très récemment démontré que l'absence de PACAP (*pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*), un neuropeptide fortement exprimé dans les testicules de rat [9] et connu pour stimuler la sécrétion de LH *in vivo*, conduit à un retard du vieillissement testiculaire chez les souris invalidées pour le gène *PACAP* [10]. De manière plus spécifique, les souris mutantes *PACAP*^{-/-} âgées de 4 mois présentent un niveau de stéroïdogénèse réduit en comparaison avec les souris de type sauvage du même âge. Bien que le niveau de testostérone sérique des animaux *PACAP*^{-/-} soit bas, la structure testiculaire n'est pas affectée et ces animaux sont fertiles puisqu'ils se reproduisent normalement au sein de notre colonie. Ce dysfonctionnement semble être d'origine mixte, à la fois au niveau testiculaire et pituitaire, étant donné que nous n'avons pas observé de différence quant aux niveaux sériques de gonadotrophines LH et FSH.

Chez les animaux âgés de 15 mois, le testicule de type sauvage présente

A. Lacombe : UCLA Departments of Human Genetics, Pediatrics and Urology, Gonda Center, 695 Charles Young Drive South, Los Angeles, CA 90095-7088, États-Unis et IPBC CNRS-UMR 6187, Pôle Biologie Santé, 40, avenue du Recteur Pineau, 86022 Poitiers, France.

arnaud_lacombe@yahoo.fr

É. Vilain : UCLA Departments of Human Genetics, Pediatrics and Urology, Gonda Center, 695 Charles Young Drive South, Los Angeles, CA 90095-7088, États-Unis. evilain@ucla.edu

V. Lelièvre : Inserm U676, Hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France et Mental Retardation Research Center, UCLA neurosciences research building, 655 Charles Young Drive South, Los Angeles, CA 90095-7088, États-Unis.

C.E. Roselli : Department of Physiology and Pharmacology L334, Oregon Health and Science University, 3181 S.W. Sam Jackson Park Road, Portland, OR 97201-3098, États-Unis.

W. Salameh, Yan-he Lue : Division of Endocrinology, Department of Medicine, Harbor-UCLA Medical Center and Los Angeles Biomedical Research Institute, Torrance, California 90509, États-Unis.

G. Lawson : Division of Laboratory Animal Medicine, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, États-Unis.

J.M. Muller : IPBC CNRS-UMR 6187 Pôle Biologie Santé, 40, avenue du Recteur Pineau, 86022 Poitiers, France.

J.A. Waschek : Mental Retardation Research Center, UCLA neurosciences research building, 655 Charles Young Drive South, Los Angeles, États-Unis.

les signes typiques du vieillissement (dégénérescence des tubules séminifères, épuisement des cellules germinales et présence de vacuolisations au

sein des tubules séminifères), tandis que de manière surprenante, la structure testiculaire est conservée chez les animaux $PACAP^{-/-}$. De plus, nous avons démontré que la perte des cellules germinales retrouvée chez les animaux de type sauvage est associée à une

présence accrue des peroxy-nitrites, marqueurs des ROS, et à un nombre plus élevé de cellules apoptotiques comparé aux souris $PACAP^{-/-}$. Nous avons également pu partiellement inverser le phénotype testiculaire par injection intrapéritonéale de PACAP à

des souris $PACAP^{-/-}$. De cette manière, nous avons démontré que les niveaux des protéines StAR et P450c17, deux facteurs majeurs de la voie de biosynthèse de testostérone, sont augmentés après ces injections. Nos observations suggèrent que le vieillissement testiculaire est retardé chez les souris $PACAP^{-/-}$. Puisque les niveaux d'expres-

sion des molécules marqueurs de la stéroïdogenèse sont bas et constants tout au long de la vie des animaux $PACAP^{-/-}$, un mécanisme proposé pour expliquer la protection contre la dégénérescence testiculaire est que la production des ROS, sous-produits de la stéroïdogenèse, est diminuée chez les souris $PACAP^{-/-}$ (voir modèle dans la Figure 1). Qu'en est-il des applications thérapeutiques potentielles et de la possibilité de mettre un frein au vieillissement testiculaire? À en croire nos résultats, le simple fait de diminuer la stéroïdogenèse testiculaire, pendant une période de temps suffisamment longue, suffirait à retarder le processus de vieillissement. Supprimer l'action du produit du gène $PACAP$, par voie chimique par exemple, n'est pas impossible, mais ce n'est probablement pas la meilleure stratégie car ce peptide est exprimé de façon ubiquitaire dans l'organisme. De nombreux effets secondaires seraient à craindre.

Parallèlement, une autre étude [7] indique que si des implants de testostérone sont administrés à des rats pendant une période de temps suffisamment longue (8 mois), la stéroïdogenèse testiculaire est diminuée suite au rétrocontrôle négatif exercé par la testostérone au niveau pituitaire, et le vieillissement des cellules de Leydig est retardé. Il est alors possible d'imaginer que l'administration de testostérone puisse, par le biais d'un blocage de la stéroïdogenèse, conduire à un retard du vieillissement testiculaire. ♦

A neuropeptide at the origin of testicular aging ?

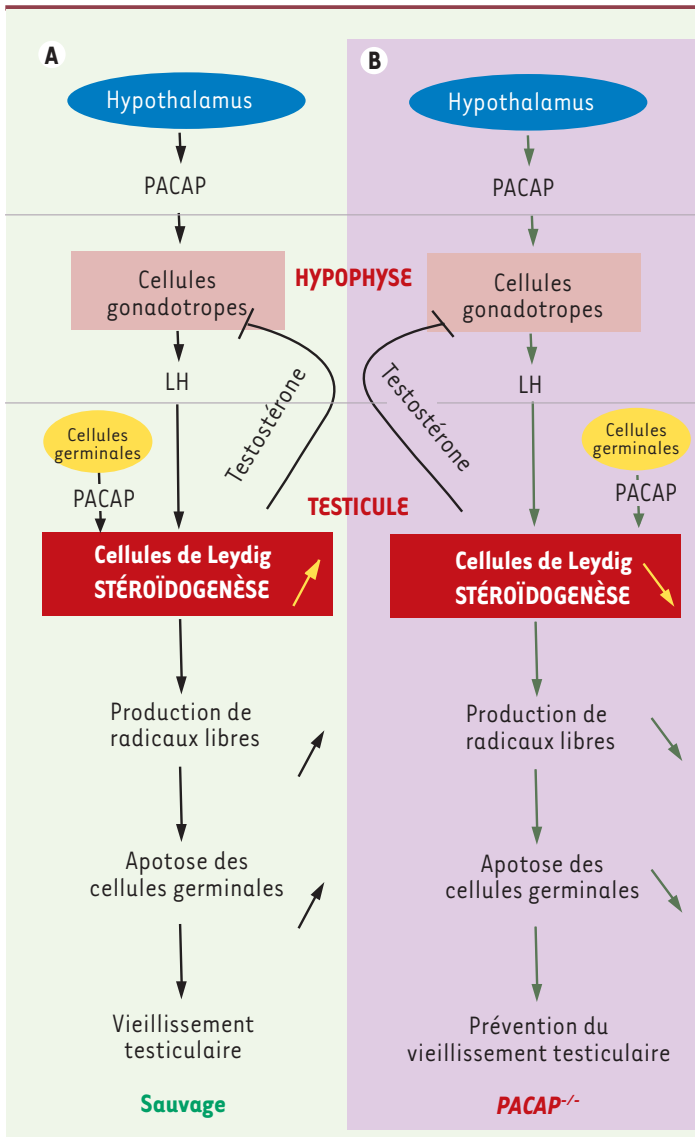


Figure 1. Modèle hypothétique du possible mécanisme moléculaire menant à la prévention du vieillissement testiculaire chez les souris $PACAP^{-/-}$. Chez les animaux de type sauvage (A), le PACAP, produit par l'hypothalamus, stimule la libération de LH au niveau pituitaire. Au niveau testiculaire, le PACAP est synthétisé par les cellules germinales, et avec la LH, stimule la biosynthèse de testostérone. Ce phénomène conduit à la production de radicaux libres, lesquels induisent l'apoptose des cellules germinales et le vieillissement testiculaire. Chez les souris $PACAP^{-/-}$ (B) la biosynthèse de testostérone par les cellules de Leydig est réduite. En conséquence, la production de radicaux libres est diminuée et l'apoptose des cellules germinales inhibée. Finalement, ce mécanisme conduit à une prévention du vieillissement testiculaire.

RÉFÉRENCES

- Hijazi RA, Cunningham GR. Andropause: is androgen replacement therapy indicated for the aging male? *Annu Rev Med* 2005 ; 56 : 117-37.
- Sternbach H. Age-associated testosterone decline in men: clinical issues for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1998 ; 155 : 1310-8.



3. Gosden RG, Richardson DW, Brown N, Davidson DW. Structure and gametogenic potential of seminiferous tubules in ageing mice. *J Reprod Fertil* 1982 ; 64 : 127-33.
4. Wang C, Hikim AS, Ferrini M, et al. Male reproductive ageing: using the brown Norway rat as a model for man. *Novartis Found Symp* 2002 ; 242 : 82-97.
5. Peltola V, Huhtaniemi I, Metsä-Ketela T, Ahotupa M. Induction of lipid peroxidation during steroidogenesis in the rat testis. *Endocrinology* 1996 ; 137 : 105-12.
6. Quinn PG, Payne AH. Steroid product-induced, oxygen-mediated damage of microsomal cytochrome P-450 enzymes in Leydig cell cultures. Relationship to desensitization. *J Biol Chem* 1985 ; 260 : 2092-9.
7. Chen H, Hardy MP, Huhtaniemi I, Zirkin BR. Age-related decreased Leydig cell testosterone production in the brown Norway rat. *J Androl* 1994 ; 15 : 551-7.
8. Chen H, Huhtaniemi I, Zirkin BR. Depletion and repopulation of Leydig cells in the testes of aging brown Norway rats. *Endocrinology* 1996 ; 137 : 3447-52.
9. Arimura A, Somogyvari-Vigh A, Miyata A, et al. Tissue distribution of PACAP as determined by RIA: highly abundant in the rat brain and testes. *Endocrinology* 1991 ; 129 : 2787-9.
10. Lacombe A, Lelievre V, Roselli CE, et al. Delayed testicular aging in pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) null mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 3793-8.

NOUVELLE

Des senseurs pour contrôler le style de vie bactérien Le choix entre infection chronique ou aiguë

Alain Filloux, Isabelle Ventre

CNRS-IBSM-UPR9027,
Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Macromoléculaires,
31, chemin Joseph Aiguier, 13402 Marseille Cedex 20,
France.
filloux@ibsm.cnrs-mrs.fr

> Deux senseurs qui déterminent le choix du style de vie bactérien

Les bactéries sont largement répandues dans des niches environnementales ou infectieuses. Elles s'y développent essentiellement selon deux modes de vie que l'on appelle planctonique ou biofilm. Alors qu'en mode planctonique elles se déplacent librement sous forme de bactérie isolée, en mode biofilm elles se rassemblent pour former une communauté microbienne englobée dans une matrice d'exopolysaccharides et adhérente à une surface [1].

Parmi les raisons qui poussent les scientifiques à porter un intérêt croissant aux mécanismes moléculaires qui sous-tendent la formation de ces biofilms, il faut mentionner le rôle de ces populations bactériennes dans le développement des infections chroniques chez l'homme [2]. *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie pathogène très fréquemment associée aux infections nosocomiales. Chaque année en France, environ 4 000 personnes dont le pronostic vital n'est pas menacé meurent d'une infection contractée à l'hôpital [3]. *P. aeruginosa* est impliquée

dans nombre de ces infections, en particulier des pneumonies sévères. Dans ce contexte, la bactérie peut franchir la barrière du poumon, disséminer dans le flux sanguin et entraîner la mort du patient en quelques jours. Cette même bactérie est également l'agent responsable d'infections chroniques dans les poumons des patients souffrants de mucoviscidose. Ces patients sont tous colonisés dès l'âge de 3 ans par *P. aeruginosa*, et dans 80 % des cas, la mort du patient est attribuée à une perte de la fonction pulmonaire due à l'infection chronique par *P. aeruginosa* des voies respiratoires. Dans ce cas, l'infection peut donc durer de nombreuses années et la bactérie n'atteint que très rarement le flux sanguin. Des évidences croissantes suggèrent que les infections chroniques soient associées au développement de biofilms très résistants au traitement antibiotique [2].

Si un même organisme est capable dans un contexte différent de prendre une décision vis-à-vis du style de vie qu'il doit adopter, c'est-à-dire croissance en

biofilm *versus* croissance planctonique ou infection chronique *versus* infection aiguë, on doit de se demander ce qui dirige ce choix. Le processus pourrait être contrôlé par un réseau de régulation qui coordonne l'expression dans le temps et dans l'espace d'un ensemble de déterminants associés à la mobilité, l'adhérence ou la production d'exopolysaccharides, tous impliqués dans la formation du biofilm, ou bien, dans le cadre d'infections aiguës, de déterminants qui sont essentiels aux mécanismes associés à la cytotoxicité comme le système de sécrétion de type III (T3SS) [4].

Les bactéries possèdent des systèmes de détection qui permettent de percevoir les variations de conditions dans leur environnement afin de pouvoir en tenir compte pour changer l'expression de leur génome, et permettre ainsi l'induction ou la répression des gènes requis pour la meilleure adaptation au nouvel environnement détecté. Un système de régulation clé dans la mise en place de