

Mieux comprendre le vieillissement et le système grâce à deux protéines

En février dernier, un congrès ayant pour thème «la biologie du vieillissement» était organisé à la Faculté de médecine de Genève. A cette occasion, un spécialiste genevois, le professeur Krause, a présenté ses récentes découvertes. Son groupe de recherche étudie une famille de protéines impliquées dans le vieillissement et le système immunitaire, les NADPH oxydases.



QUEL est le point commun entre le vieillissement, certains mécanismes physiologiques de défense du corps humain et des maladies inflammatoires? Une protéine, et plus précisément une enzyme, du nom peu connu de NADPH oxydase phagocytaire. Située dans des cellules appelées «phagocytes» participant aux mécanismes de défense immunitaire, elle joue un rôle dans de nombreuses maladies inflammatoires telles que la maladie de Crohn (inflammation chronique de l'intestin) mais également dans les phénomènes de vieillissement et de défense immunitaire.

DÉTRUIRE LES PARASITES, VIRUS ET BACTÉRIES

Le groupe du professeur Krause travaille depuis de nombreuses années sur cette protéine présente dans les phagocytes. Ces derniers ont pour rôle de détruire les parasites, virus ou bactéries qui envahissent notre corps. La NADPH oxydase les aide dans cette tâche en fabriquant des radicaux libres (O₂·-, OH...) qui oxydent et détruisent les protéines de tout organisme pathogène passant à proximité (voir figure). Les radicaux libres, bénéfiques en temps normal, peuvent toutefois avoir des conséquences néfastes sur l'organisme lorsqu'ils sont produits en trop faible ou trop grande quantité. Ainsi, lorsque la NADPH oxydase n'est plus fonctionnelle, suite par exemple à des mutations, la production de radicaux libres par les phagocytes n'est plus suffisante pour combattre les parasites. Ceux-ci vont donc s'accumuler dans des régions très exposées et provoquer des inflammations chroniques.

Les radicaux libres peuvent également endommager les cellules saines du

corps humain. Au fil des années, ces dégâts vont s'accumuler et participer au phénomène de vieillissement. En effet, les scientifiques supposent que cette dégradation cellulaire déclenche des inflammations telles que l'arthrite rhumatoïde (inflammation des articulations), la maladie de Crohn ou encore certains cancers.

D'AUTRES PROTÉINES DANS D'AUTRES CELLULES

Jusque récemment, les chercheurs pensaient que la NADPH oxydase était présente uniquement dans les phagocytes. En 2000, l'équipe du professeur Krause a découvert d'autres protéines (NOX1 et NOX5) très semblables mais situées dans d'autres types de cellules. Ces résultats publiés récemment révèlent que malgré leur similarité avec la NADPH oxydase, ces protéines sont situées uniquement dans les cellules du colon (NOX1), des testicules, des organes lymphoïdes ou de la rate (NOX5).

Le défi du groupe du professeur Krause est maintenant de comprendre leur rôle et leur implication dans le processus de vieillissement et des maladies inflammatoires. Le fait que ces protéines similaires soient présentes dans des régions très différentes du corps humain suscite de nombreuses interrogations. Participent-elles à des mécanismes de défense de l'organisme ou sont-elles impliquées dans d'autres fonctions? Leur présence en des régions spécifiques permet-elle une action locale? Pour répondre à ces questions, des expériences sont en cours dans le laboratoire de Karl-Heinz Krause. L'une d'elles vise à obtenir une souris transgénique dépourvue de NOX1 afin de mieux comprendre la fonction de cette protéine.

Parallèlement à ce projet de recherche fondamentale, les mêmes chercheurs s'intéressent au rôle de ces protéines dans certaines maladies inflammatoires et dans le vieillissement. Travaillant en étroite collaboration avec une équipe de médecins de l'Hôpital de gériatrie, ils comparent la quantité et la qualité de différentes protéines NOX chez

e immunitaire

des patients atteints de ces maladies et chez des sujets sains. Cette comparaison doit permettre de déterminer s'il existe un lien entre les NOX et les maladies inflammatoires.

La découverte de ces nouvelles NADPH oxydases et leur présence dans des tissus différents du corps humain en font de bons candidats dans la biologie du vieillissement. En effet, de nombreux organes deviennent défectueux avec l'âge et ces dérèglements pourraient être causés par le dysfonctionnement de l'une ou l'autre de ces protéines.

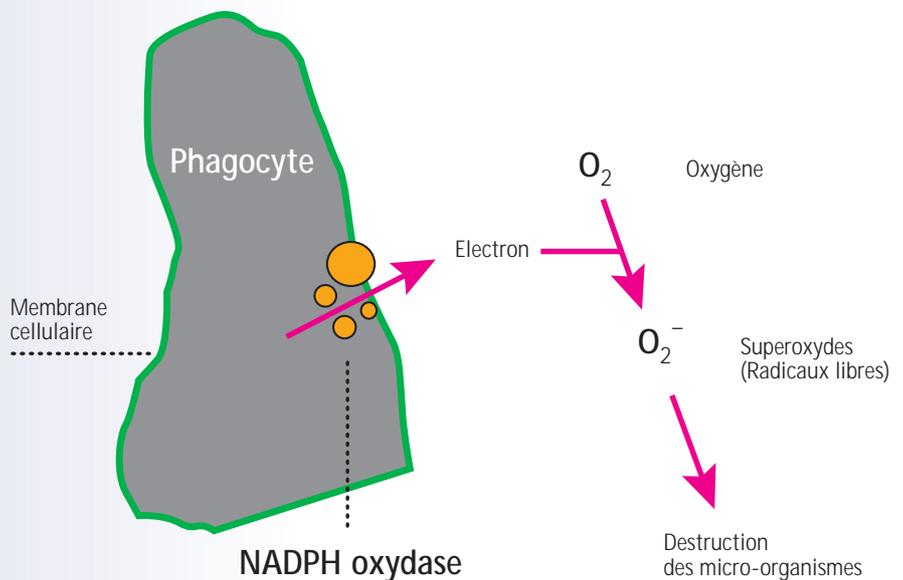
A terme, ces recherches devraient permettre une meilleure compréhension des mécanismes biologiques impliqués, entre autres, dans le vieillissement et l'élaboration des stratégies thérapeutiques susceptibles de traiter ces pathologies.

SOPHIE HULO SEURET •

Références:

- ▶ BANFI B. et al., 2000. «A mammalian H⁺ channel generated through alternative splicing of the NADPH oxidase homolog NOH-1». *Science*, 287: 138-142.
- ▶ BANFI B et al., 2001. «A Ca²⁺ - activated NADPH oxidase in testis, spleen and lymph nodes». *JBC Papers* in press.
- ▶ KRAUSE K-H, CLARK RA, 2001. «Geneva biology of ageing workshop 2000: phagocytes, inflammation, and ageing.» *Exp Gerontology*, 36: 373-381.

La NADPH oxydase phagocytaire



La NADPH oxydase phagocytaire est une protéine présente dans la membrane des phagocytes. Elle génère des électrons qui vont sortir de la cellule et réagir avec les molécules d'oxygène pour former des radicaux libres. Ceux-ci vont alors détruire les micro-organismes pathogènes.