

[Lifespan and IGF receptors in the brain.]

Martin Holzenberger

► **To cite this version:**

Martin Holzenberger. [Lifespan and IGF receptors in the brain.]. médecine/sciences, EDP Sciences, 2009, 25 (4), pp.371-6. <inserm-00384980>

HAL Id: inserm-00384980

<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00384980>

Submitted on 1 Oct 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

► L'IGF-I, hormone apparentée à l'insuline, est un acteur essentiel de la croissance et du métabolisme des mammifères. Chez la souris, diminuer l'IGF-I (*insulin growth factor*) ralentit le vieillissement et prolonge la durée de vie tout en augmentant la résistance au stress oxydant. Nos résultats récents indiquent que le cerveau joue un rôle important dans ce processus. Pour les obtenir, nous avons invalidé chez des souris le gène du récepteur de l'IGF-1 sélectivement dans le cerveau. Chez les hétérozygotes, on y constate alors une diminution de l'activité d'IGF-I de 50 % avec pour conséquence d'abord une baisse significative d'IGF-I dans l'ensemble de l'organisme, puis une nette augmentation de la durée de vie des animaux. Ces résultats suggèrent que la longévité d'un individu dépend du degré de stimulation de la croissance dès après la naissance. Ils suggèrent aussi que l'hormone de croissance (GH), qui augmente fortement l'expression d'IGF-I dans de nombreux tissus, aurait plutôt un effet négatif sur la durée de vie, alors que la GH est parfois utilisée chez des personnes âgées dans l'espoir justement de compenser les effets du vieillissement. ◀

Le vieillissement est un phénomène fascinant : simple dans son principe et sa raison d'être, mais d'une complexité inquiétante dans le détail. Le vieillissement survient de façon simultanée dans toutes les cellules somatiques des organismes multicellulaires. C'est un processus physiologique et universel du vivant, clairement distinct des maladies. Cependant, de très nombreuses maladies peuvent être associées au vieillissement, et l'interaction entre maladie et vieillissement augmente considérablement la complexité du problème. De plus, il existe des syndromes de vieillissement accéléré, qui miment de façon partielle, ou segmentaire, le vieillissement naturel. Nos connaissances dans ce domaine proviennent d'années de recherche, d'abord descriptive puis expérimentale sur les mécanismes

Les récepteurs centraux de l'IGF-1 contrôlent la longévité chez la souris

Martin Holzenberger

Centre de Recherche Inserm,
Bâtiment Kourilsky,
Hôpital Saint-Antoine,
184, rue du Faubourg
Saint-Antoine,
75571 Paris Cedex 12, France.
martin.holzenberger@inserm.fr

moléculaires en bonne partie grâce à l'étude de la sénescence cellulaire *in vitro*. Au début des années 1990, la découverte chez les invertébrés, notamment *C. elegans* et la drosophile, de gènes régulateurs de la durée de vie a permis des progrès importants [1-4]. La plupart de ces « gènes de longévité » identifiés chez les invertébrés interagissent et leurs produits forment une importante voie de signalisation. Ces dernières années, il a pu être montré que beaucoup de membres de cette voie de signalisation contribuent également au vieillissement. On a ensuite constaté non sans surprise que les voies de signalisation homologues chez les vertébrés étaient des cascades régulatrices de la croissance et du métabolisme, dépendant des récepteurs de l'insuline et des facteurs de croissance insulino-semblables, les IGF. Pour cette raison, la transposition des résultats du nématode aux mammifères a été assez rapide. Aujourd'hui, la longévité de nombreux modèles de souris génétiquement modifiés dans ces axes hormonaux a été examinée (Figure 1). Les augmentations de la durée de vie les plus conséquentes ont été obtenues en modifiant les gènes fonctionnant en amont du récepteur des IGF (IGF-1R), notamment ceux impliqués dans la régulation neuroendocrine de l'hormone somatotrope (STH, ou GH), qui active et contrôle l'IGF-I, principal ligand d'IGF-1R pendant la vie post-natale et chez l'adulte [5-8]. Les recherches sur le vieillissement chez

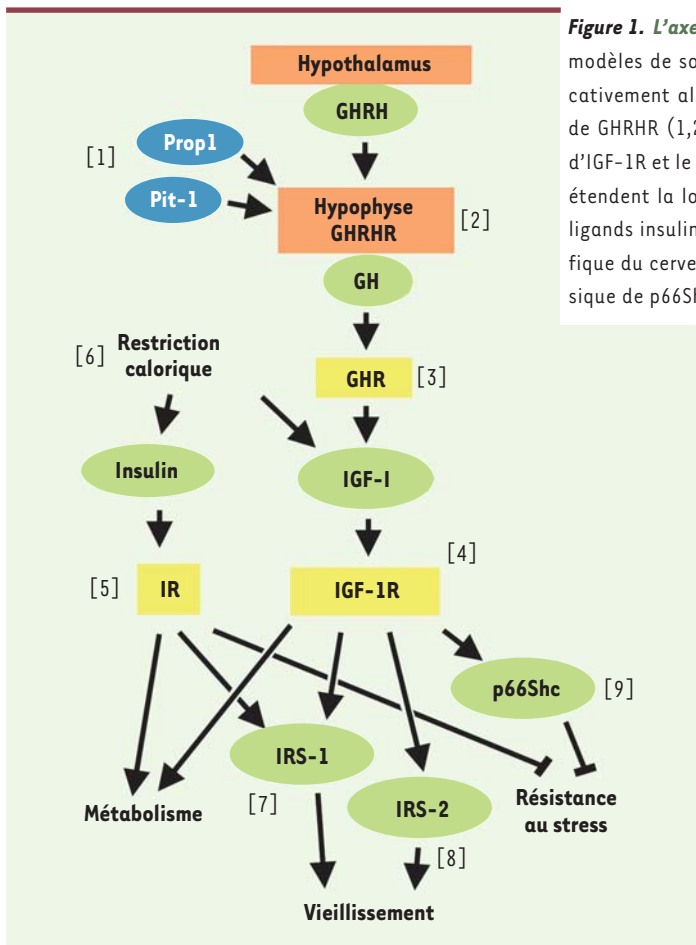


Figure 1. L'axe somatotrope régule la longévité chez les mammifères. Plusieurs modèles de souris génétiquement modifiées montrent une durée de vie significativement allongée. C'est le cas des mutations naturelles de Prop1, Pit-1, et de GHRHR (1,2) et du knockout du récepteur de la GH (3). Le KO hétérozygote d'IGF-1R et le KO du récepteur de l'insuline ciblé spécifiquement aux adipocytes, étendent la longévité (4,5). La restriction calorique diminue à la fois les deux ligands insuline et IGF-I (6), et l'inactivation constitutive d'IRS1 et celle spécifique du cerveau d'IRS2 prolongent la durée de vie (7,8), tout comme le KO classique de p66Shc, une isoforme de Shc qui régule les réponses au stress oxydant.

été obtenue avec les inactivations géniques partielles ou complètes d'IGF-1R, d'IRS1 (*insulin receptor substrate 1*) et de p66Shc [11-13], qui montrent que tous les composants de cet axe, chacun à sa façon, augmentent la durée de vie et la résistance au stress oxydant des individus. Deux aspects sont fondamentaux : d'une part, il y a d'abord la forte conservation de cette fonction des gènes IGF/insuline au cours de l'évolution. Ce mécanisme semble donc être précieux et utile. De plus, il est remarquable que le « coupable » soit une signalisation hormonale, faite pour réguler des processus adaptatifs et pour conférer de la plasticité. En même temps, parmi les modèles génétiques de longévité évoqués plus haut, aucun pour l'instant n'avait démontré que le défaut endocrin principal consistait en une diminution primaire de la GH et/ou de l'IGF-I. C'est-à-dire qu'il n'existe pas de modèle où la modification de longévité soit produite à partir d'une diminution hormonale donc purement endocrinienne. C'est désormais chose faite, avec un nouveau modèle de souris invalidée pour IGF-1R spécifiquement dans le cerveau, développé ces dernières années dans notre laboratoire. Cette souris développe peu après la naissance une insuffisance somatotrope marquée par une sécrétion de GH et d'IGF-I fortement bridée, qui permet aux individus porteurs de la mutation de vivre significativement plus longtemps [14]. Ainsi, il est effectivement possible que le processus fondamental sous-jacent à ce phénotype de longévité soit un processus adaptatif qui permette aux individus d'ajuster croissance (et donc taille corporelle), métabolisme et durée de vie aux conditions environnementales, en particulier aux fluctuations naturelles des ressources. De tels mécanismes impliquent une certaine plasticité individuelle, en particulier au niveau de l'axe somatotrope et du SNC. Des travaux récents chez le ver et la mouche ont montré que des signaux insulino-sémitables actifs dans le système nerveux changent la survie de l'individu d'une manière qui dépend du type cellulaire impliqué [15-20]. Afin de savoir si cela pouvait également être le cas chez les

les vertébrés se sont donc rapidement orientées vers les régulations endocrines et neuroendocrines de la fonction somatotrope.

L'axe hormonal somatotrope contrôle le vieillissement et la durée de vie chez les mammifères

Le rôle de l'axe GH/insuline/IGF

Il est d'abord surprenant que tout l'axe hormonal somatotrope, avant tout connu pour sa capacité à synchroniser croissance et différenciation cellulaire dans les différents tissus chez les vertébrés, soit aussi un levier efficace contrôlant la mortalité et la durée de vie. Ainsi, des mutations spontanées des facteurs de transcription Prop1 et Pit-1, marqueurs de la différenciation des lignages antéhypophysaires au cours du développement, provoquent un pan-hypopituitarisme avec une forte diminution en GH [33]. Il en résulte une augmentation de la durée de vie d'environ une bonne moitié, mais aussi des effets sur le métabolisme, la croissance et la fertilité des mutants, par le biais des autres fonctions endocrines du complexe hypothalamo-hypophysaire [9, 10]. Une mutation spontanée du gène codant pour le récepteur de la GH releasing hormone (GHRH) [7, 8], mais aussi l'inactivation par ciblage de gène du récepteur de la GH (GHR) ont ensuite montré le rôle essentiel de la GH dans les effets constatés [5, 6] ; la confirmation du rôle de l'axe GH/insuline/IGF a



mammifères, nous avons génétiquement manipulé la signalisation IGF spécifiquement dans le cerveau, puis exploré croissance, métabolisme et durée de vie chez ces mutants [14, 31].

Modèles d'inactivation d'IGF-1R

Deux modèles ont été créés. Le premier avait une inactivation complète d'IGF-1R dans le cerveau (*bIGF1R-/-*). Ce mutant souffrait cependant d'une importante microcéphalie, avec des conséquences profondes sur le développement et le comportement, tout en présentant une longévité normale. Pour le deuxième modèle, nous avons seulement inactivé IGF-1R sur l'un des deux allèles, produisant ainsi une insensibilité partielle à l'IGF-I spécifiquement dans le cerveau, tout en conservant la présence normale d'IGF-1R partout ailleurs dans l'organisme. La croissance de ce mutant *bIGF1R+/-* a été clairement ralentie dès les premiers jours après la naissance et nous avons suspecté une dysrégulation de l'axe somatotrope. Cela a ensuite été confirmé, puisque le contenu en GH dans l'hypophyse chez ces souris était fortement diminué à partir de 10 jours de vie, et la forte augmentation physiologique d'IGF-I qui accompagne normalement la rapide croissance post-natale était absente chez les mutants. Puisque ce knockout d'IGF-1R ne concernait que le cerveau et pas l'antéhypophyse, dont les cellules dérivent de la paroi du pharynx, nous avons suspecté des altérations dans le système nerveux central (SNC), et plus précisément dans l'hypothalamus et les neurones GHRH et somatostatine (SRIH), dont les projections se terminent dans les couches extérieures de l'éminence médiane de l'hypothalamus. Effectivement, l'expression hypothalamique de GHRH et l'accumulation de GHRH dans l'éminence médiane étaient significativement diminuées, tandis que celle de SRIH était normale, soulignant ainsi la spécificité cellulaire du phénotype. L'expression de *Pit-1*, qui dépend de GHRH et contrôle la différenciation des cellules somatotropes de l'hypophyse, était diminuée de moitié chez les mutants *bIGF1R+/-*. Cette insuffisance somatotrope persistait chez l'adulte avec un taux de GHRH chroniquement bas, et un taux de SRIH augmenté, résultant en une production hypophysaire de GH très inférieure à la normale chez les mutants. En toute logique, chacun des marqueurs d'activité de la GH que nous avons ensuite testé, comme les expressions hépatiques d'IGF-I et d'IGFBP-3 (IGF binding protein), étaient basses. Enfin, l'activation des récepteurs IGF dans les tissus périphériques se révélait très diminuée par rapport à la normale [14].

Le complexe hypothalamo-hypophysaire relaie plusieurs autres signaux neuroendocrines, et les cellules sécrétrices de GH sont intimement mélangées avec les autres types cellulaires neuroendocrines présents dans l'hypophyse. Néanmoins, nous n'avons pas détecté des altérations consistantes dans les signalisations gonadotropes, thyroïdiques ou adrénocorticotropes, ou dans les caractéristiques phénotypiques qui auraient pu en résulter. Cela indique une forte spécificité dans la régulation de l'axe somatotrope par l'IGF-1R central. L'origine de cette régulation pourrait se situer directement dans les réseaux neuronaux responsables du contrôle de la sécrétion du GHRH et de son antagoniste fonctionnel SRIH. Cette insuffisance somatotrope explique d'abord le retard de croissance de ce mutant. Ensuite, nous avons mesuré l'impact de l'action de GH et d'IGF-I sur le métabolisme énergétique, en particulier sur l'homéostasie glucidique. Tandis que la plupart des organes étaient proportionnellement plus petits chez les mutants, le tissu adipeux, et en particulier son composant sous-cutané, était significativement plus important, indiquant une diminution de l'action lipolytique de la GH. Cela s'accompagnait d'un profil lipidique caractéristique d'un début d'obésité. Le manque de GH et d'IGF-I provoque également une certaine intolérance au glucose, probablement due à une combinaison entre résistance périphérique et déficit relatif en sécrétion d'insuline. Puisque ces effets sur le métabolisme énergétique prédisposent à des pathologies cardiovasculaires, ils n'étaient *a priori* pas promoteurs de longévité.

Brider IGF-I et hormone de croissance dans le cerveau fait vivre plus longtemps

Classiquement, l'inactivation des récepteurs GHRH et GH, et plus généralement les mutations qui inhibent le développement des cellules somatotropes, augmente la longévité. Quand nous avons mesuré la durée de vie des souris *bIGF1R^{+/+}*, nous avons constaté effectivement une durée de vie moyenne prolongée de 836 jours à 914 jours et un effet du même ordre chez les mâles et les femelles. En même temps, la mortalité était jusqu'à six fois inférieure chez les mutants, cela de façon particulièrement visible avant 700 jours d'âge. Cependant, la durée de vie maximale entre le groupe contrôle et le mutant n'était pas différente. Ainsi, une des caractéristiques majeures de cette longévité est que la variabilité interindividuelle de la durée de vie apparaît moins forte chez les mutants. Ceux-ci meurent plus tard que les contrôles, et tous dans une fenêtre de temps plus étroite. Il semble donc que plafonner le développement du tonus somatotrope empêche sélectivement l'apparition de trajectoires de vie courtes [14]. Naturellement, nous nous sommes intéressés aux maladies manifestes chez ces souris au moment de leur décès. Bien que cette analyse post-mortem n'ait pas révélé de différence significative, elle a tout de même montré une tendance à moins de maladies dégénératives et de tumeurs, et chez les mutants une moindre fréquence d'individus présentant de multiples maladies au moment du décès que chez les contrôles. Nous avons montré qu'en diminuant la sensibilité du cerveau pour le facteur de croissance IGF-I, l'axe somatotrope entier est inhibé dans son développement, ce qui se traduit d'abord par un retard de

croissance, mais entraîne également des altérations du métabolisme et une extension de la durée de vie. Ce mécanisme possède visiblement une forte spécificité puisque d'autres axes neuroendocrines ne sont pas modifiés. Les souris mutantes *bIGF1R^{+/-}* conservent notamment leur fertilité et leur réponses au stress, et leur comportement reste normal. Par ailleurs, une restriction alimentaire au cours de la toute première période de vie postnatale provoque également une forte diminution du développement somatotrope [21]. Cependant, nous ne savons pas encore si cette restriction calorique passagère diminue aussi la mortalité des souris à la fin de leur vie, mais nous avons déjà pu montrer que la fréquence des maladies métaboliques et cardiovasculaires est modifiée en même temps que la nutrition périnatale [21].

Quel mécanisme commun pour ces phénotypes à répercussion neuroendocrine peut-il être envisagé ? Le développement et la maturation des circuits hypothalamo-hypophysaires somatotropes dépendent particulièrement d'un fort degré de signalisation IGF. Ces circuits se comportent donc comme une boucle d'autocontrôle positif, qui se renforce, par exemple, si les conditions nutritionnelles sont suffisantes (Figure 2). Il est à noter que l'IGF-I est parmi les meilleurs marqueurs nutritionnels, chez l'adulte mais aussi au cours du développement [22]. Comment cette régulation se produit-elle au niveau des cellules à GHRH au cours du développement ? Il est possible que ce contrôle du développement et, *in fine*, la fonction des neurones à GHRH soient directement liés à la stimulation IGF qu'ils reçoivent. Celle-ci pourrait augmenter le nombre de neurones maintenus au cours du développement, ou modifier durablement l'expression des gènes impliqués dans la sécrétion de GHRH. Il est cependant possible également que des interactions plus ou moins distantes entre neurones GHRH et d'autres neurones affectés par le manque d'IGF-1R provoquent ce phénotype de façon plus indirecte.

Nos expériences montrent que le développement somatotrope possède une grande plasticité et qu'il est possible de l'inhiber efficacement [14, 31]. Cela réduit non seulement la mortalité et augmente la durée

de vie moyenne, mais diminue aussi la variabilité inter-individuelle de la durée de vie par rapport aux souris contrôles. On peut alors se demander pourquoi des individus de type sauvage, génétiquement identiques, montrent une aussi grande variabilité de longévité. Une possibilité, qui nous paraît assez probable aujourd'hui, est qu'il se crée tôt dans la vie, et grâce à des mécanismes neuroendocrines liés au développement, une importante diversité interindividuelle de l'activité somatotrope, qui engendre des trajectoires neuroendocrines individualisées, ce qui a pour conséquence que les individus vieillissent à des rythmes « personnalisés ». Cependant, le rôle de la signalisation insuline/IGF dans le cerveau va certainement au-delà de la régulation de la trajectoire somatotrope, et un travail récent sur les conséquences d'un knockout d'IRS2 spécifiquement dans le cerveau sur la durée de vie montre que des aspects métaboliques importants s'y rajoutent [23].

Facteurs de croissance insulino-semblables et longévité humaine

Les recherches de ces dernières années ont montré que même dans des espèces très éloignées, la régulation de la longévité est contrôlée par des gènes homologues impliqués dans la signalisation d'axes endocrines. Les régulations sous-jacentes sont fortement conservées au cours de l'évolution, ce qui pourrait refléter le fait qu'elles touchent à des fonctions vitales, comme le métabolisme, la résistance au stress oxydant et la survie. Il est donc légitime de se demander si cela s'applique aussi, ou au moins en partie, à l'homme. Bien que la plupart des résultats dans ce domaine soient encore descriptifs, et parfois circonstanciels, des résultats récents permettent déjà la transposition prudente de ces hypothèses à d'autres mammifères et à l'homme.

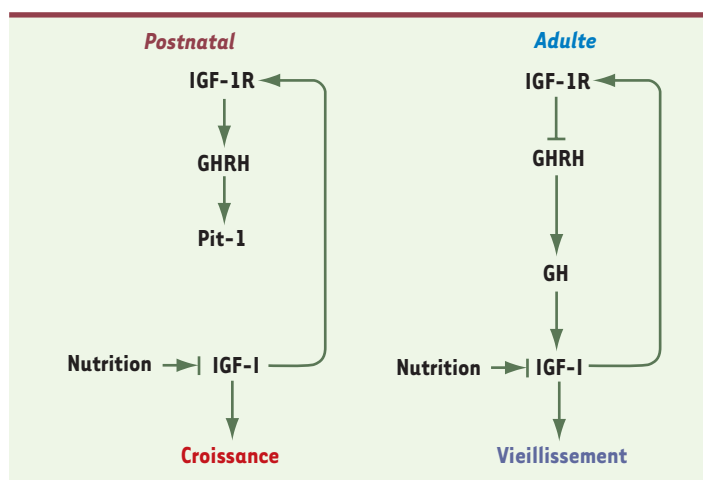


Figure 2. Effet pléiotrope négatif de la signalisation IGF-1 sur l'axe somatotrope au cours du développement et du vieillissement. Le développement fonctionnel de l'axe somatotrope dans la période postnatale (schéma de gauche) dépend de la signalisation d'IGF-1R dans le cerveau. IGF-I, produit par exemple en réponse à l'alimentation, stimule IGF-1R dans le SNC et induit la production de GHRH et de Pit-1, ce qui augmente ensuite par rétrocontrôle positif l'expression de GH et d'IGF-I. Une réduction de signalisation IGF dans le cerveau, comme chez la souris *bIGF1R^{-/-}*, retarde le développement somatotrope et mène à une déficience en GH. Chez l'adulte (à

droite), le rétrocontrôle négatif classique d'IGF-I périphérique par l'IGF-1R hypothalamique prédomine, ce qui limite la sécrétion de GHRH et de GH. Le développement postnatal précoce est marqué par une importante plasticité neuroendocrine de la fonction somatotrope, contrôlée par des signaux IGF dans le SNC. Ce mécanisme prédispose les individus à des trajectoires endocrines spécifiques.



Il existe en premier une expérimentation grandeur nature : par croisement et sélection, l'homme a généré un très large spectre de variantes phénotypiques chez le chien, avec des différences en taille allant jusqu'à 50 fois entre le pékinois et certains dogues. Il a été récemment montré que ces différences en taille dépendent très largement d'un allèle IGF-I [24, 32], et que la taille adulte des chiens est étroitement corrélée aux niveaux circulants de l'IGF-I. En même temps, les différences en durée de vie moyenne entre souches peuvent varier du simple au double, les plus petits chiens vivant en moyenne au-delà de 15 ans [25].

Bien que chez l'homme quelques travaux montrent également une corrélation négative entre durée de vie et taille adulte, ces résultats sont relativisés par le fait qu'au cours de l'histoire, la taille moyenne des humains a généralement augmenté en parallèle avec l'espérance de vie, quoique pour des raisons différentes. Cependant, il y a également des études génétiques humaines qui montrent une association entre durée de vie et certains allèles codant pour des protéines jouant un rôle dans la signalisation IGF/insuline [26, 27]. Une étude prospective faite sur des populations âgées aux Pays-Bas a récemment mis en évidence chez la femme une association entre allèles prédisposant à une signalisation IGF/insuline basse et la survie ultérieure. Pour mieux saisir une signalisation endocrine complexe, ces chercheurs ont utilisé un ensemble de marqueurs génétiques pour établir une valeur composite, reflétant au mieux l'activité somatotrope. Les allèles qui contribuaient le plus étaient celui de la GH, de l'IGF-I et de l'IRS-1. Celui de la GH expliquait à lui seul 2 cm de taille adulte en moins et une augmentation significative de la survie chez les femmes âgées.

Enfin, au début de l'année 2008, des mutations non-synonymes d'IGF-1R humain ont été trouvées sur-représentées dans des cohortes de centenaires aux États-Unis [28]. Le groupe contrôle pose souvent un problème particulier dans les études de centenaires chez l'Homme, mais ces chercheurs ont pris la précaution d'utiliser les enfants des centenaires comme cohorte avec patrimoine génétique proche des parents centenaires, et leurs épouses et époux comme groupe témoin. Un criblage de toute la région codante d'IGF-I et d'IGF1R n'a révélé aucun polymorphisme utile pour le ligand IGF-I, mais un grand nombre de polymorphismes et de mutations synonymes pour le récepteur des IGF. Plus important, deux mutations avec échange d'acide aminé, chacune dans une région connue pour être déterminante pour la fonction du récepteur ont été identifiées, alors que les contrôles n'en possédaient pas. Suh *et al.* [28] ont ensuite étendu la recherche de

ces deux mutations à l'ensemble de leur cohorte de centenaires, où ils ont trouvé sept autres porteurs. Cependant, ils ont en même temps identifié un porteur parmi les contrôles. Cela suggère qu'un récepteur IGF muté aide à survivre jusqu'à cent ans, mais ce type de mutation n'est pas une condition suffisante. Dans leurs cohortes de centenaires et descendants, les auteurs ont retrouvé les traits physiologiques typiques d'une inactivation partielle d'IGF-1R, comme une taille inférieure à la normale et une augmentation du ligand IGF-I dans le sang, conséquence d'un rétrocontrôle endocrine négatif chez l'adulte [11]. Finalement, des expériences avec des lymphoblastes « centenaires » immortalisés et porteurs de mutations montraient des anomalies de signalisation, bien que cette partie du travail n'apparaisse pas aussi convaincante que la génétique humaine. Dans ce contexte, il est intéressant que, chez les patients acromégales, des niveaux élevés en GH après traitement chirurgical soient prédictifs d'une mort précoce [29], et que des niveaux élevés en IGF-I chez les personnes âgées soient corrélés avec une mortalité augmentée [30]. De plus, la durée de vie d'individus acromégales souffrant de gigantisme pituitaire (aujourd'hui traités suffisamment tôt dans leur vie) était très diminuée par rapport à l'espérance de vie des populations normales. Ainsi, il paraît très souhaitable aujourd'hui d'augmenter nos efforts pour pouvoir étudier les conséquences du tonus somatotrope sur la santé et la longévité humaine dans un plus grand nombre de circonstances. ♦

SUMMARY

Lifespan and IGF receptors in the brain

Using a mouse model relevant for humans, lifespan can be prolonged by reducing IGF-I signaling selectively in the central nervous system. This effect occurred through changes in specific neuroendocrine pathways. Investigating the pathophysiological mechanism, we found that IGF receptors in the brain steered the development of the somatotrophic axis, which in turn altered the individual growth trajectory and lifespan. Our work is experimental proof that chronically low IGF-I and low growth hormone (GH) levels favor long lifespan and postpone age-related mortality. Our results, together with other recent reports, challenge the notion that GH can slow down or prevent human aging. This is important because growth hormone is sometimes proposed to elderly people as a substitutive treatment in order to compensate the negative effects of aging. ♦

REMERCIEMENTS

Je remercie les membres du laboratoire pour leurs contributions et remarques critiques sur le manuscrit et N.R. Holzenberger pour la révision du texte. Le laboratoire est subventionné par l'INSERM, la CE (NoE LifeSpan, 036894), l'ANR (NT05-3 42491) et l'Université Pierre et Marie Curie, Paris 6.

RÉFÉRENCES

1. Kenyon C, Chang J, Gensch E, *et al.* A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild-type. *Nature* 1993 ; 366 : 461-4.
2. Kenyon C. A conserved regulatory system for aging. *Cell* 2001 ; 105 : 165-8.
3. Tatar M, Kopelman A, Epstein D, *et al.* A mutant *Drosophila* insulin receptor homolog that extends life-span and impairs neuroendocrine function. *Science* 2001 ; 292 : 107-10.
4. Giannakou ME, Partridge L. Role of insulin-like signalling in *Drosophila* lifespan. *Trends Biochem. Science* 2007 ; 32 : 180-8.

5. Coschigano KT, Clemmons D, Bellushi LL, Kopchick JJ. Assessment of growth parameters and life span of GHR/BP gene-disrupted mice. *Endocrinology* 2000 ; 141 : 2608-13.
6. Coschigano KT, Holland AN, Riders ME, et al. Deletion, but not antagonism, of the mouse growth hormone receptor results in severely decreased body weights, insulin, and insulin-like growth factor I levels and increased life span. *Endocrinology* 2003 ; 144 : 3799-810.
7. Godfrey P, Rahal JO, Beamer WG, et al. GHRH receptor of little mice contains a missense mutation in the extracellular domain that disrupts receptor function. *Nat Genet* 1993 ; 4 : 227-32.
8. Flurkey K, Papaconstantinou J, Miller RA, Harrison DE. Lifespan extension and delayed immune and collagen aging in mutant mice with defects in growth hormone production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 6736-41.
9. Flurkey K, Papaconstantinou J, Miller RA, Harrison DE. Lifespan extension and delayed immune and collagen aging in mutant mice with defects in growth hormone production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 6736-41.
10. Brown-Borg HM, Borg KE, Meliska CJ, Bartke A. Dwarf mice and the ageing process. *Nature* 1996 ; 384 : 33.
11. Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, et al. IGF-1 receptor regulates life span and resistance to oxidative stress in mice. *Nature* 2003 ; 421 : 182-7.
12. Selman C, Lingard S, Choudhury AI, et al. Evidence for lifespan extension and delayed age-related biomarkers in insulin receptor substrate 1 null mice. *FASEB J* 2008 ; 22 : 807-18.
13. Migliaccio E, Giorgio M, Mele S, et al. The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals. *Nature* 1999 ; 402 : 309-13.
14. Kappeler L, De Magalhaes Filho C, Dupont J, et al. Brain insulin-like growth factor receptors determine mammalian growth and lifespan. *PLoS Biol* 2008 ; 6 : 2144-53.
15. Apfeld J, Kenyon C. Cell nonautonomy of *C. elegans* daf-2 function in the regulation of diapause and lifespan. *Cell* 1998 ; 95 : 199-210.
16. Wolkow CA, Kimura KD, Lee MS, Ruvkun G. Regulation of *C. elegans* life-span by insulin like signaling in the nervous system. *Science* 2000 ; 290 : 147-50.
17. Apfeld J, Kenyon C. Regulation of lifespan by sensory perception in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1999 ; 402 : 804-8.
18. Alcedo J, Kenyon C. Regulation of *C. elegans* longevity by specific gustatory and olfactory neurons. *Neuron* 2004 ; 41 : 45-55.
19. Hwangbo DS, Gershman B, Tu MP, et al. Drosophila dFOXO controls lifespan and regulates insulin signalling in brain and fat body. *Nature* 2004 ; 429 : 562-6.
20. Giannakou ME, Goss M, Junger MA, et al. Long-lived Drosophila with overexpressed dFOXO in adult fat body. *Science* 2004 ; 305 : 361.
21. Kappeler L, De Magalhaes Filho C, Leneuve P, et al. Early postnatal nutrition determines somatotropic function in mice. *Endocrinology* 2009 ; 150 : 314-23.
22. Thissen JP, Underwood LE, Ketelslegers JM. Regulation of insulin-like growth factor-I in starvation and injury. *Nutr Rev* 1999 ; 57 : 167-76.
23. Taguchi A, Wartschow LM, White MF. Brain IRS2 signaling coordinates life span and nutrient homeostasis. *Science* 2007 ; 317 : 369-72.
24. Sutter NB, Bustamante CD, Chase K, et al. A single IGF1 allele is a major determinant of small size in dogs. *Science* 2007 ; 316 : 112-5.
25. Patronek GJ, Waters DJ, Glickman LT. Comparative longevity of pet dogs and humans: implications for gerontology research. *J Gerontol* 1997 ; 52 : B171-8.
26. Bonafé M, Barbieri M, Marchegiani F, et al. Polymorphic variants of insulin-like growth factor I (IGF-I) receptor and phosphoinositide 3-kinase genes affect IGF-I plasma levels and human longevity: cues for an evolutionarily conserved mechanism of life span control. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 3299-104.
27. Van Heemst D, Beekman M, Mooijaart SP, et al. Reduced insulin/IGF-1 signalling and human longevity. *Aging Cell* 2005 ; 4 : 79-85.
28. Suh Y, Atzmon G, Cho MO, et al. Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 3438-42.
29. Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A, et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 4081-6.
30. Raynaud-Simon A, Lafont S, Berr C, et al. Plasma insulin-like growth factor I levels in the elderly: relation to plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels, nutritional status, health and mortality. *Gerontology* 2001 ; 47 : 198-206.
31. Kappeler L, De Magalhaes Filho C, Le Bouc Y, Holzenberger M. Durée de vie, génétique et axe somatotrope. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 259-65.
32. Gilgenkrantz S. Un allèle IGF1 pour les petits chiens. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 556-8.
33. Pulichino AM, Vallette-Kasic S, Couture C, Brue T, Drouin J. Mutations du facteur de transcription Tpit et différenciation hypophysaire. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 1009-13.

TIRÉS À PART

M. Holzenberger