Produits de glycation
Vieillissement vasculaire et rénal

Eric BOULANGER
Professeur de Gériatrie et Biologie du Vieillissement
eric.boulanger@univ-lille2.fr

Journée scientifique,
AgroParisTech, 4 février 2016

Glycation endogène et vieillissement

Plus le collagène est glyqué plus la longévité de l'espèce est courte

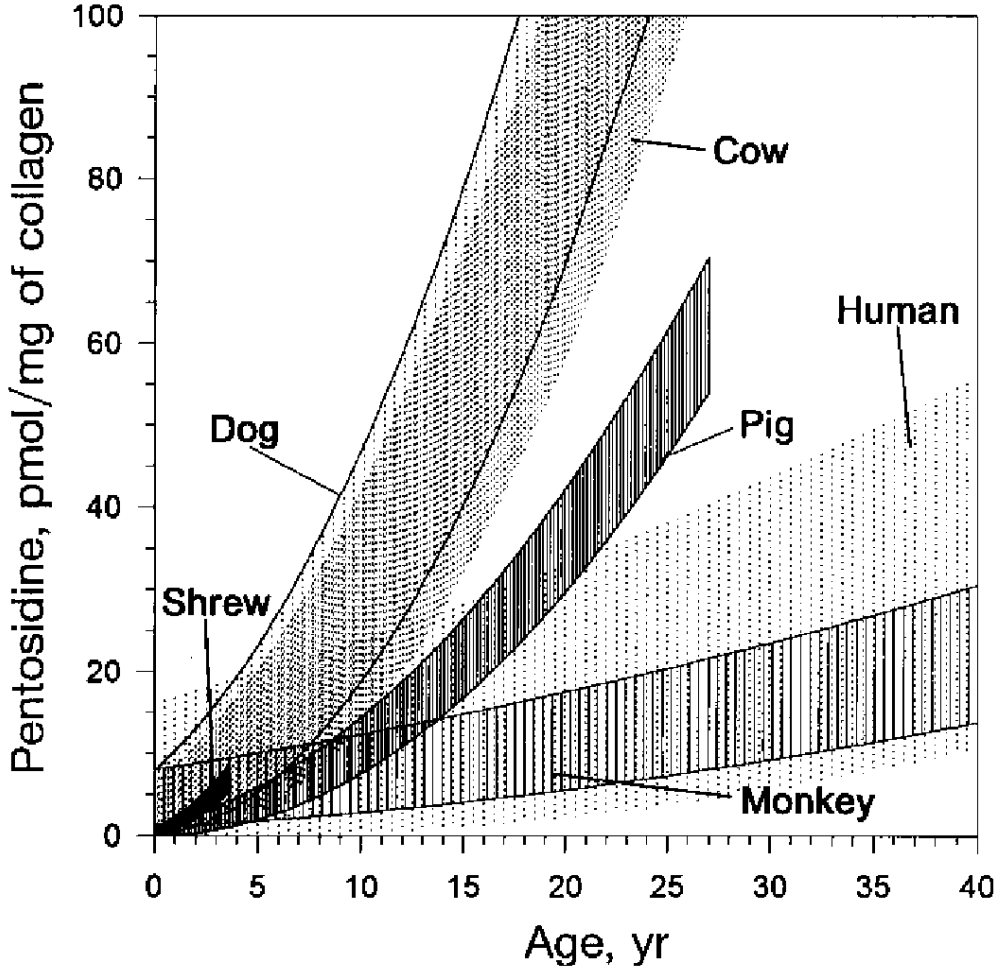
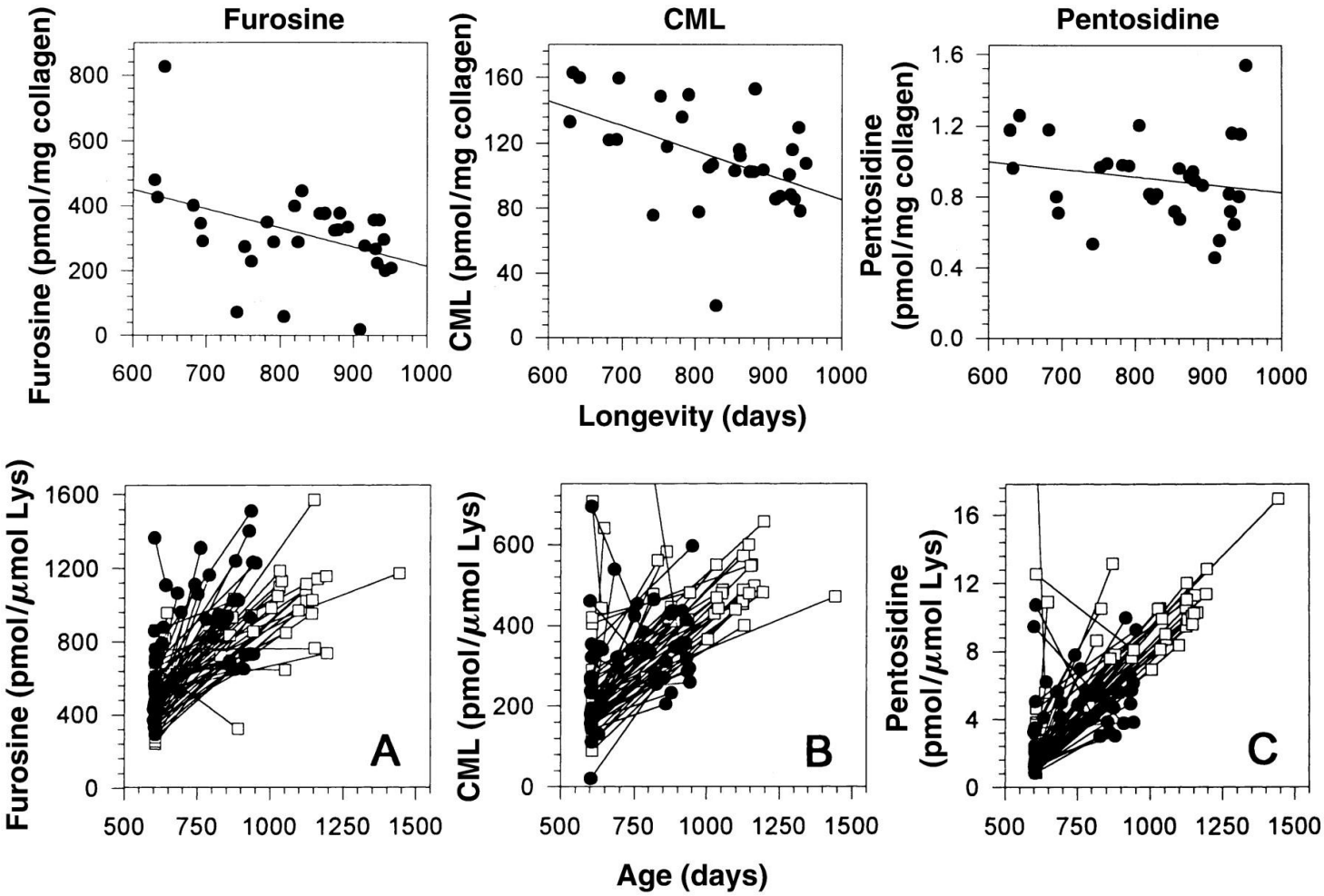


FIG. 2. Composite graph summarizing 95% confidence intervals of predicted values (as indicated by lines and shaded areas) for animal species of Fig. 1.

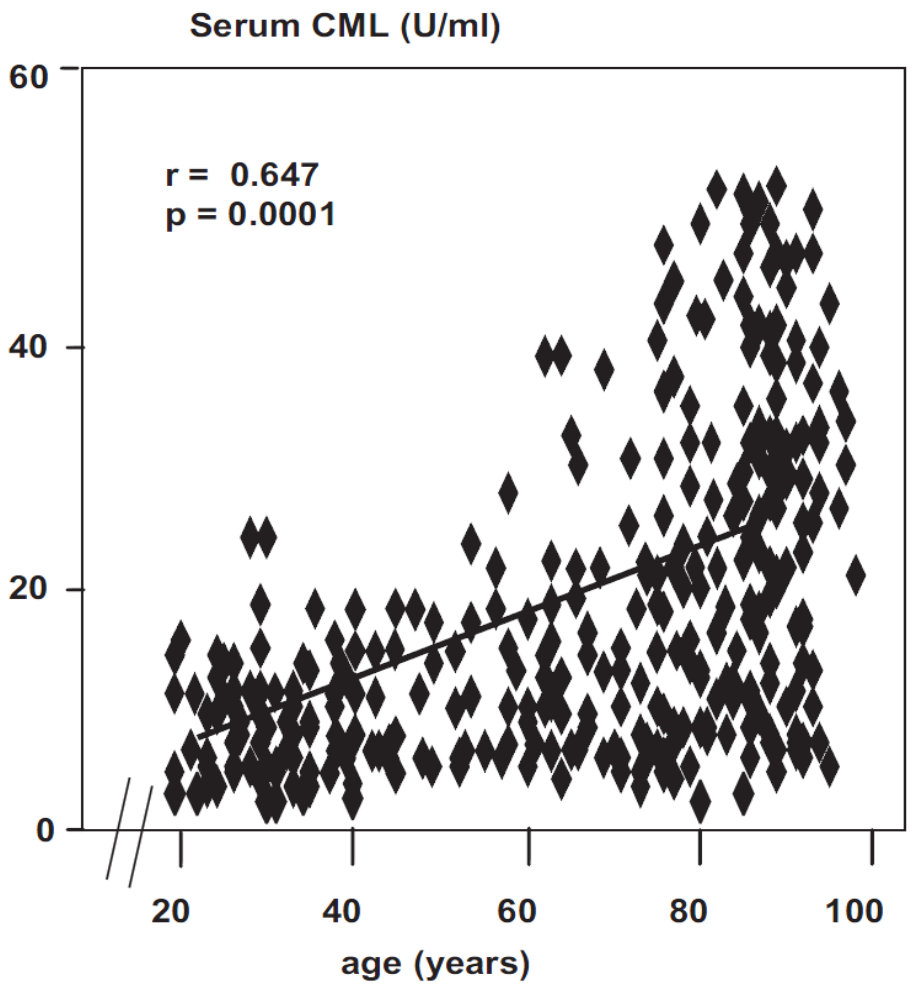
Sell *et al*, PNAS 1996

La glycation de la peau est associée à une longévité plus courte chez la souris



Sell *et al*, FASEB 2000

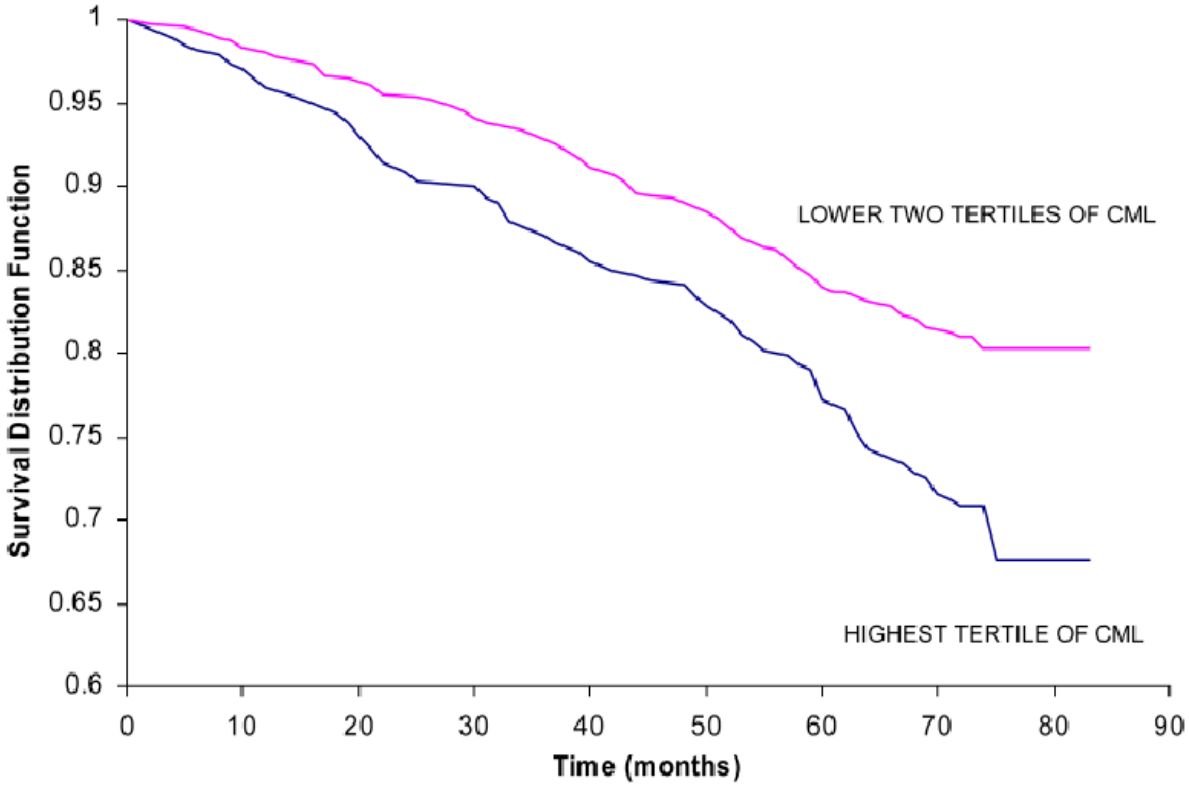
La CML circulante augmente au cours du vieillissement chez l'homme



Vlassara *et al.*, J Clin Endocrinol Metab, 2009

Des taux importants de CML circulante sont associés à une survie réduite chez l'homme

> 65ans



Semba et al., J Gerontol, 2010.

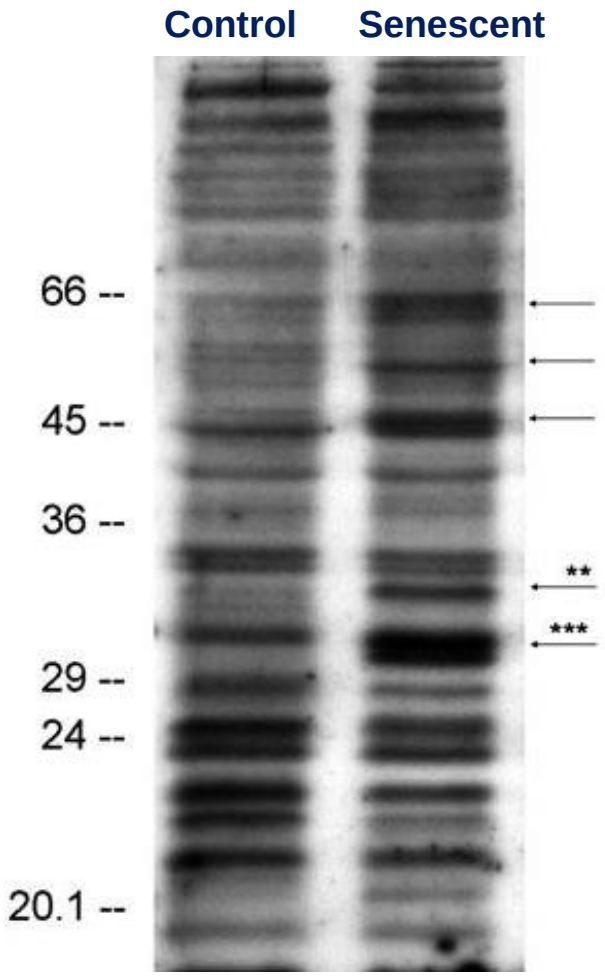
Les centenaires ont des taux importants de sRAGE circulant

Plasma sRAGE, pg/mL	Healthy Centenarians (n=80)	Healthy Young Controls (n=110)	Precocious Patients with Acute Myocardial Infarction (n=110)
Mean ± standard deviation	1,640 ± 728	1,200 ± 467	953 ± 660
Median	1,460	1,050	720
Range	432–2,999	520–2,870	142–2,940
<776, n (%)	7 (8.8)	24 (21.8)	57 (51.8)

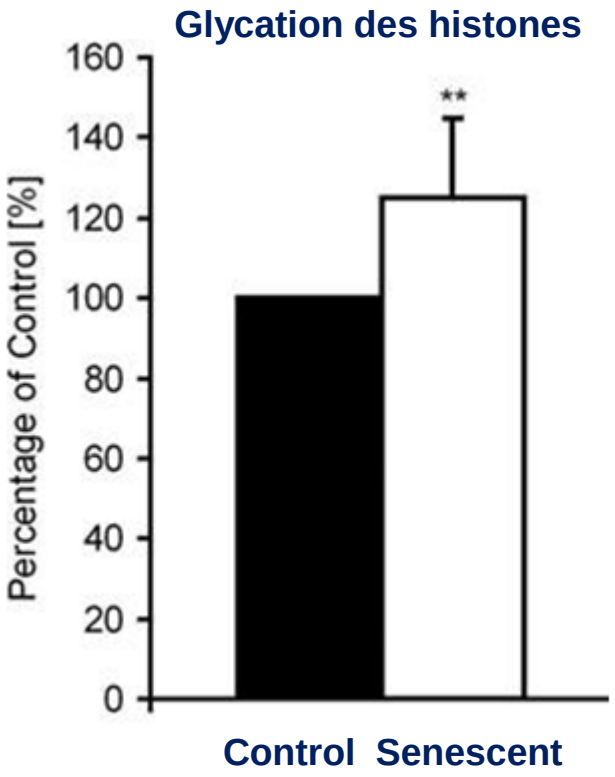
Geroldi *et al*, J Am Geriatr Soc 2006

La sénescence cellulaire est associée à une glycation importante des protéines

Fibroblastes NIH 3T3



WB: anti-CML

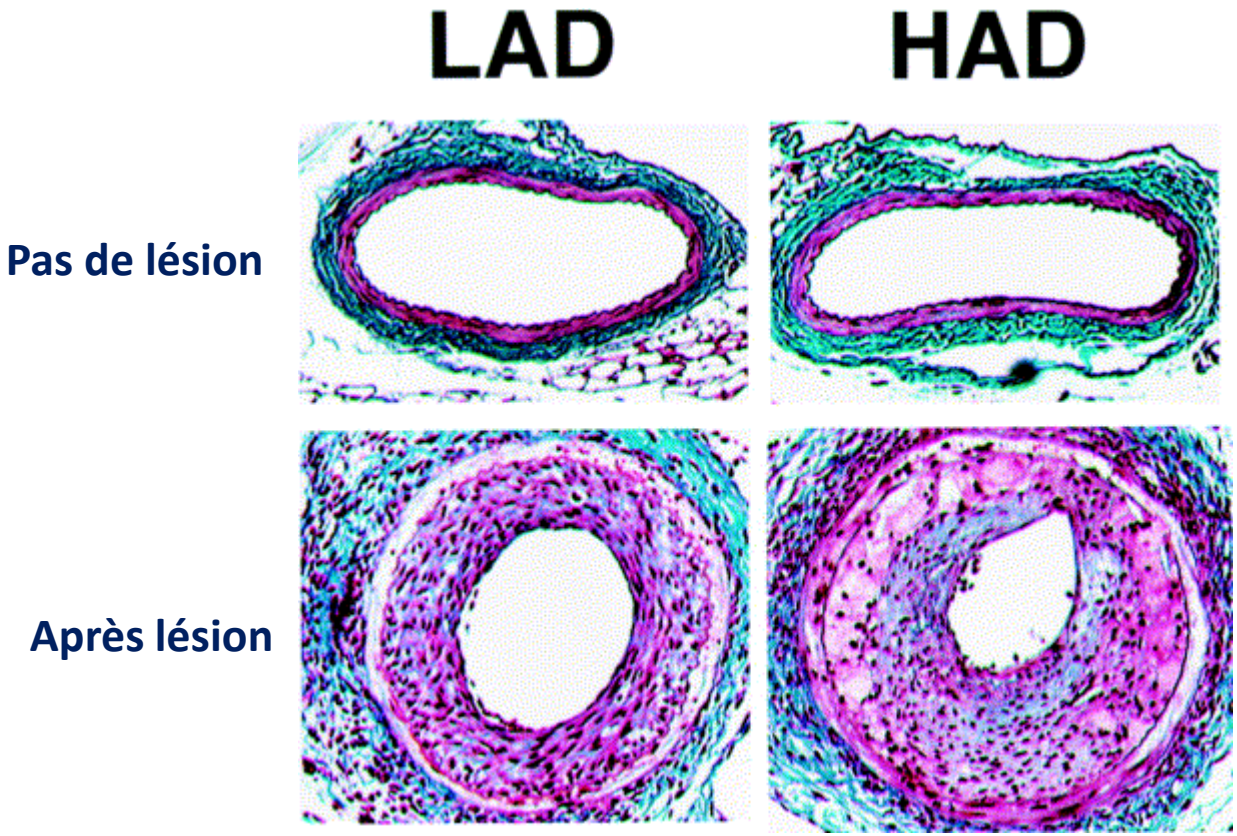


Breyer V, DNA and cell biology, 2011

Glycation alimentaire et vieillissement

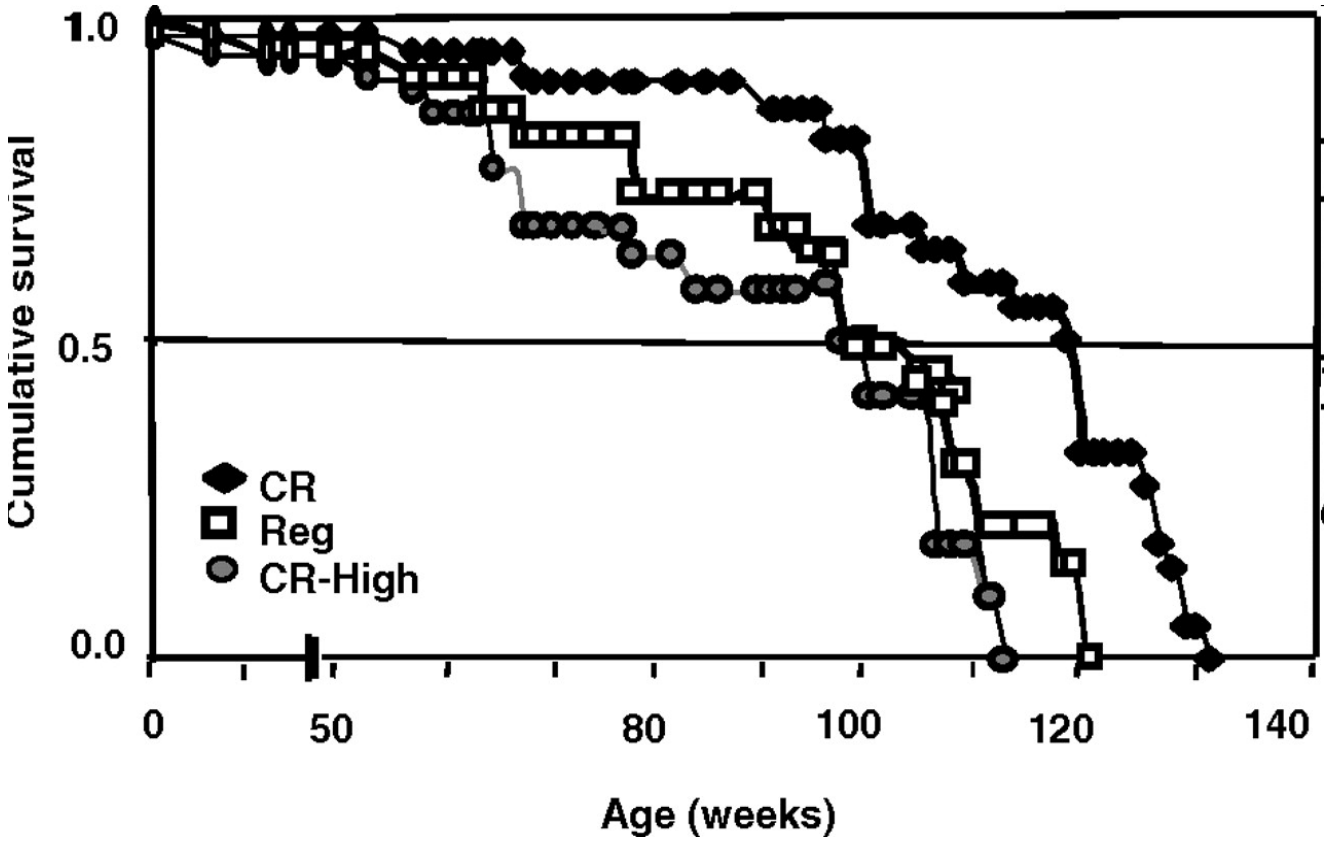
Un régime pauvre en AGE (Low AGE Diet, LAD) réduit l'épaisseur néo-intimale lésionnelle (souris apoE$^{-/-}$)

Combined Masson-elastic (CME)



Lin *et al*, Arteriosclerosis 2002

Une restriction calorique mais riche en AGE (CR-High) réduit la longévité chez la souris



Cai *et al*, Am J Pathol 2008

AGE et Maladies chez l'homme

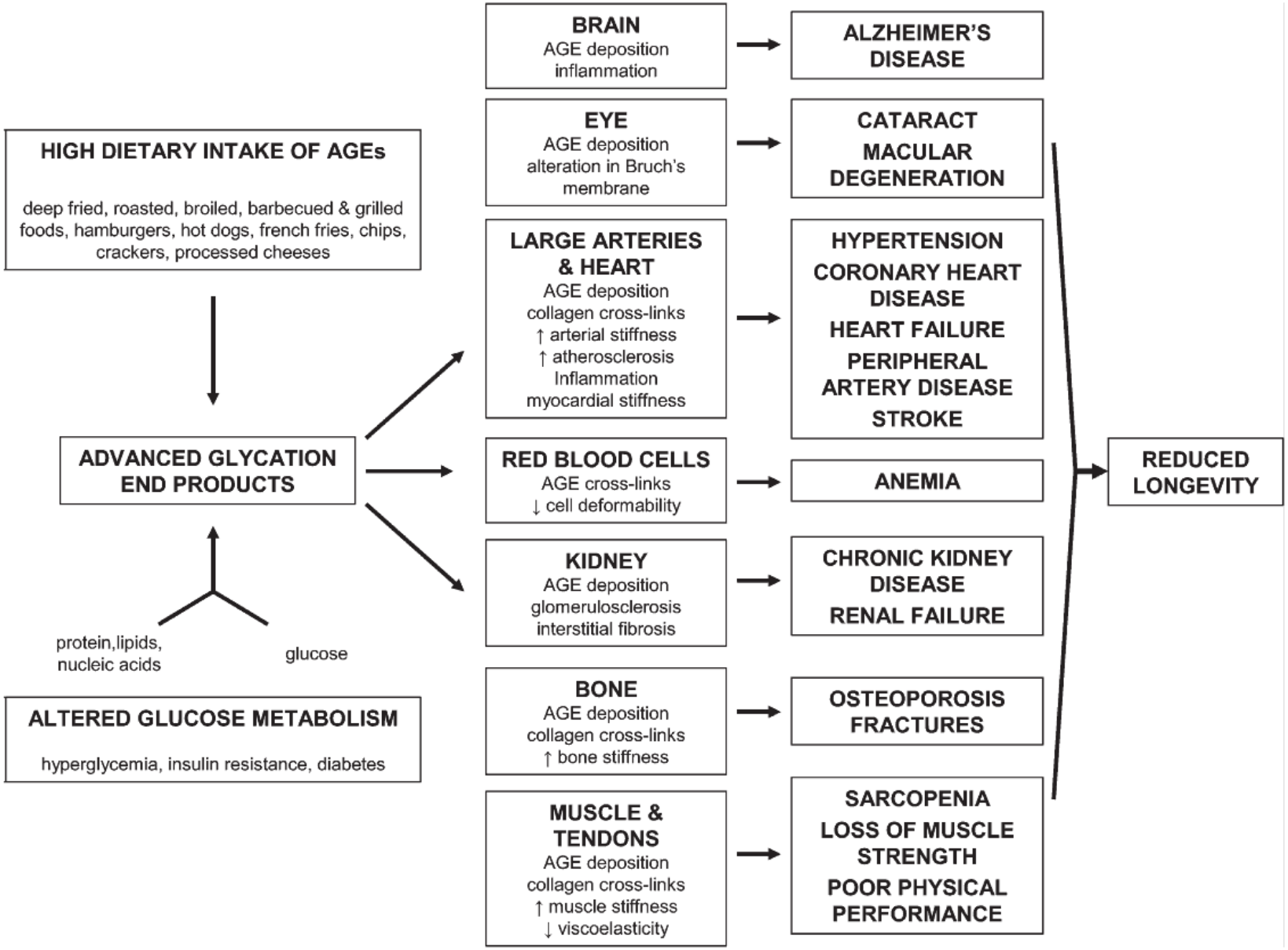


Figure 4. Conceptual model of the effects of AGEs in multiple organ systems during aging.

Semba et al., J Gerontol, 2010.

Question posée à Lille

Acrylamide et CML alimentaires accélèrent-ils le vieillissement des vaisseaux et du rein?

Protein/AA + Sugar

↓ **Time, T⁰, pH (non enzymatic)**

- ***Acrylamide***
- ***HydroxyMethylFurfural*** *(HMF)*
- **Heterocyclic Amines** (HAs)
- **Amadori products**
- ***Advanced Glycation End-Products*** ***(AGEs)***
  - *Carboxymethyllysine (CML)*
  - Pentosidine
  - Pyrraline
  - Argpyrimidine
  - MOLD, GOLD, Glucosepan…

Bio-Health = AGE

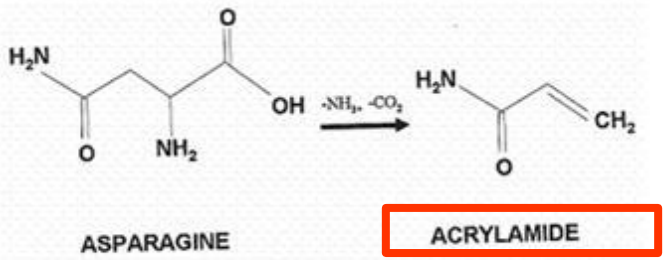
ENDOGENOUS
- Diabetes
- Renal failure
- Inflammation
- Aging

Agro-Food = Maillard

EXOGENOUS
- Food
- Drinks
- Process, T°

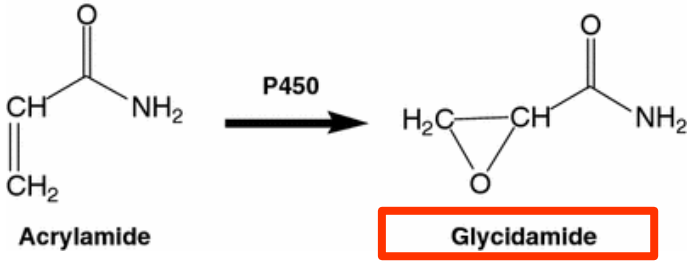
L’acrylamide accélère t-il le vieillissement des vaisseaux ?

L'acrylamide (AAM) et le Glycidamide (GA) accélèrent-ils expérimentalement le vieillissement vasculaire ?



- Agent toxique industriel
- En 2002, AAM découvert dans l'alimentation
- Pour un adulte 0,3 à 5 µg/kg

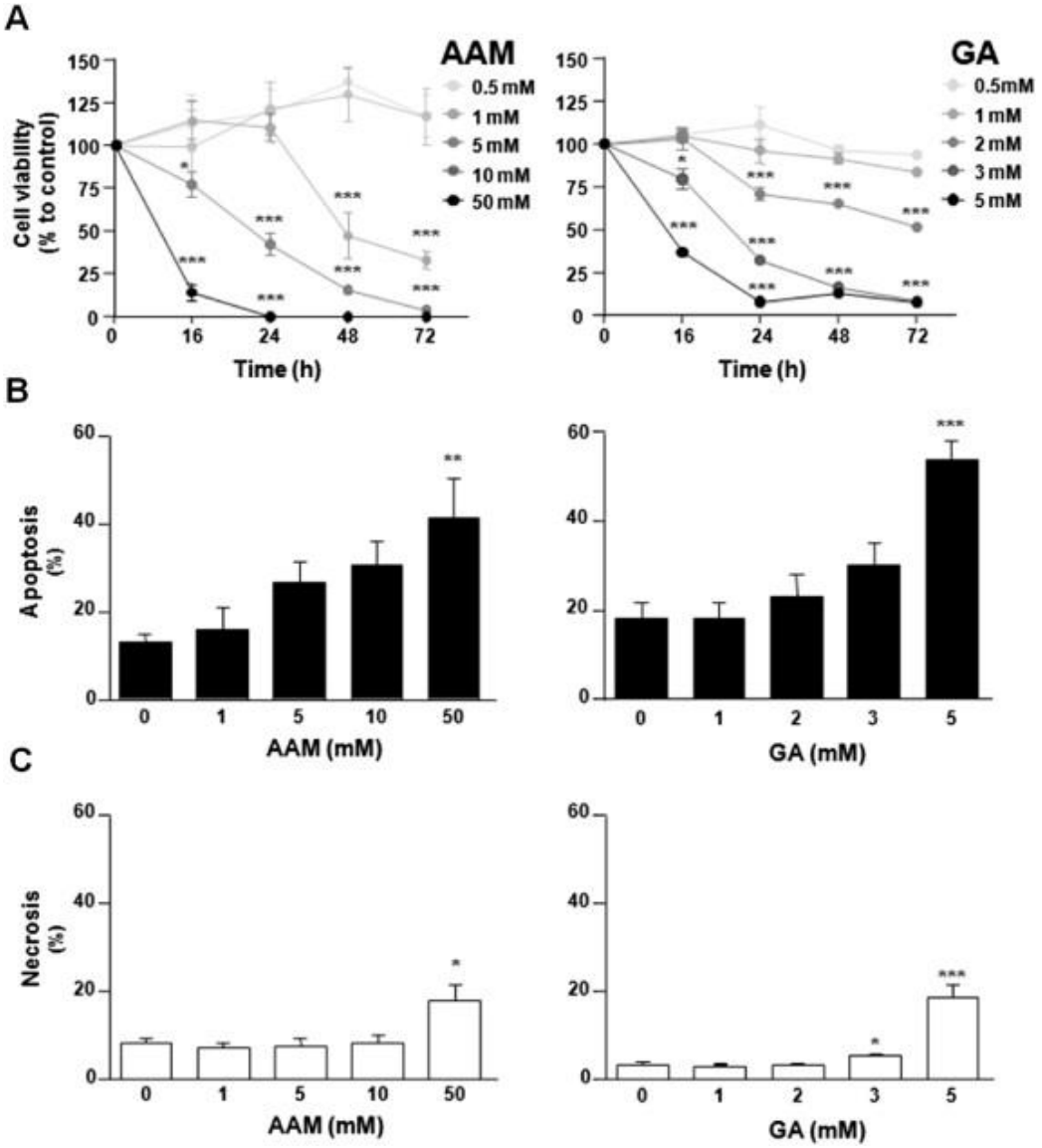
Métabolite le plus toxique



- Modèles animaux:
  - Oncogénique
  - Reprotoxique
  - Neurotoxique

L'AAM et le GA altèrent la viabilité des cellules endothéliales humaines (HUVEC)

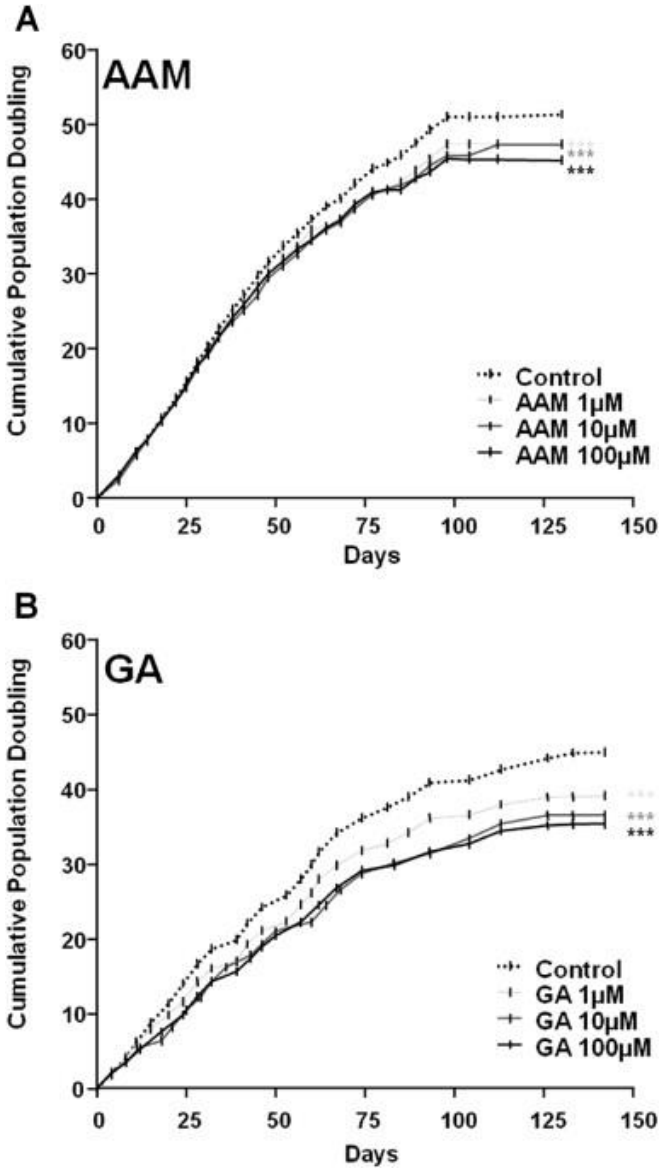
Exposition courte (72 h) de l'ordre du mM *in vitro*



Sellier C *et al*, Food Chem Toxicol 2015

L'AAM et le GA accélèrent la sénescence des cellules endothéliales humaines (HUVEC)

Exposition longue (140 jours) de l'ordre du µM *in vitro*

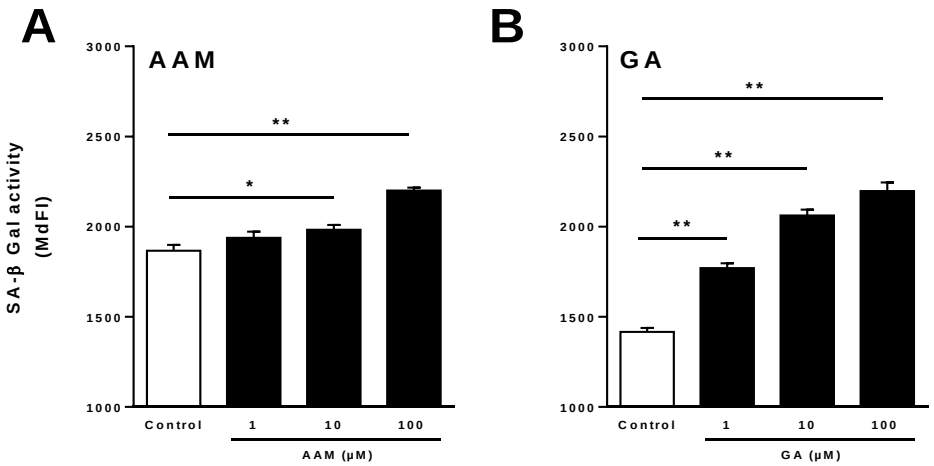


Sellier C *et al*, Food Chem Toxicol 2015

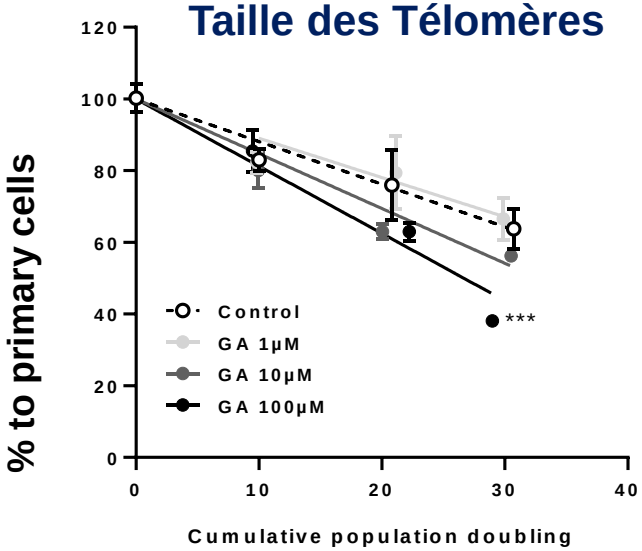
L'AAM et le GA accélèrent la sénescence des cellules endothéliales humaines (HUVEC)

Exposition longue (140 jours) de l'ordre du µM *in vitro*

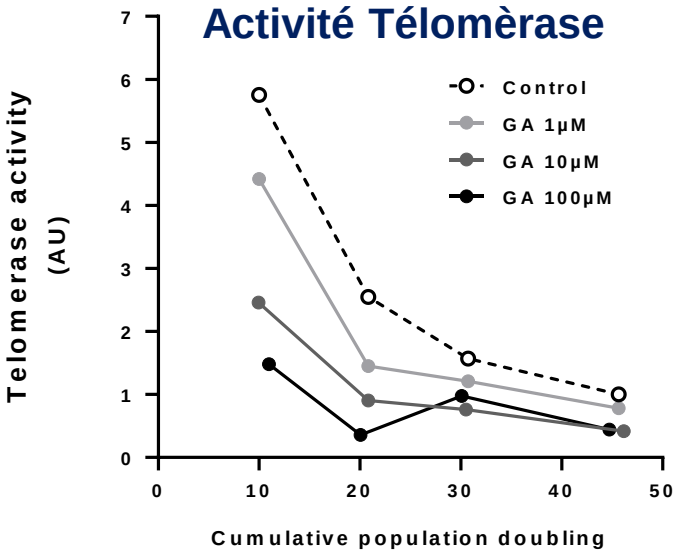
Activité β-Galactosidase



Taille des Télomères



Activité Télomèrase

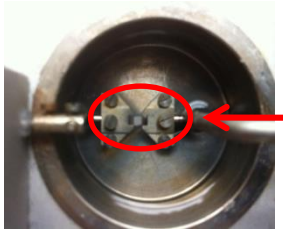


Sellier C *et al*, Food Chem Toxicol 2015

Réduction de la relaxation aortique au cours du vieillissement physiologique

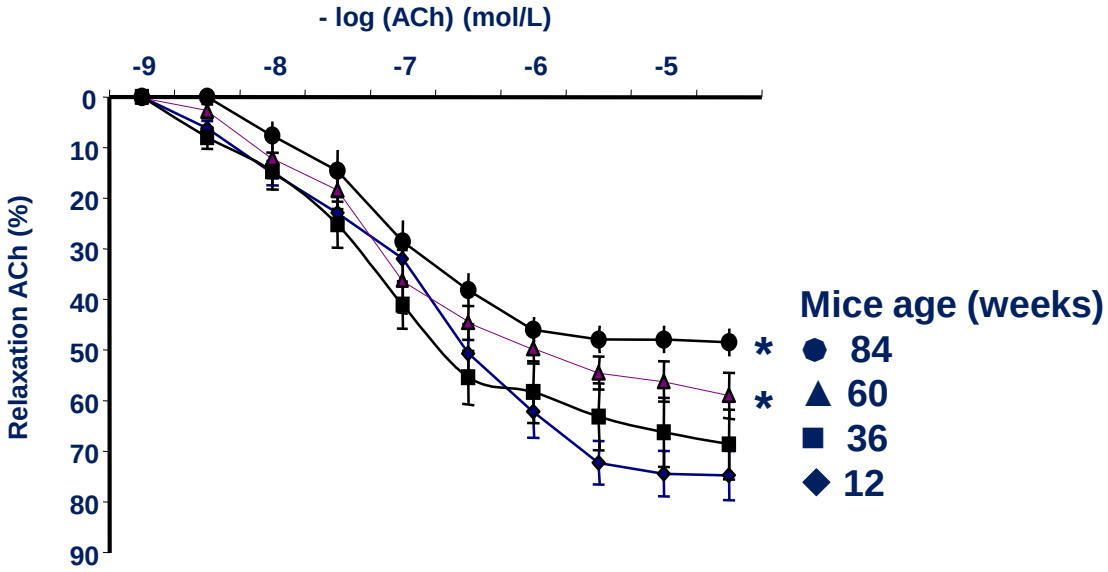
C57Bl/6 ♂

Modèle du myographe de Mulvany



Anneau aortique après sacrifice

Myographe



Bulckaen H et al, Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008

L’AAM oral accélère la rigidité vasculaire

CONFIDENTIEL

NON PUBLIE

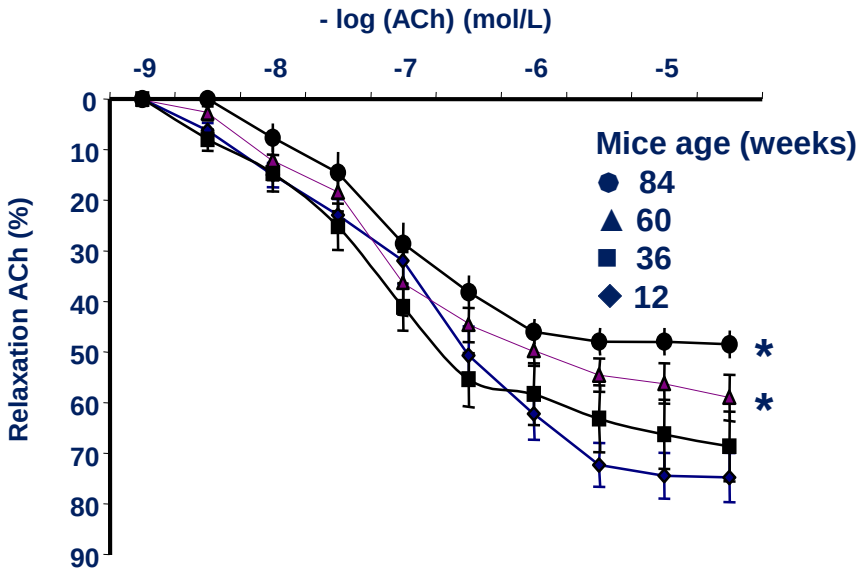
La CML alimentaire accélère t-elle le vieillissement des vaisseaux et du rein ? Implication de RAGE ?

Vieillissement vasculaire (rigidité) accéléré au cours du diabète : prévention par l'aminoguanidine

Anneau aortique après sacrifice

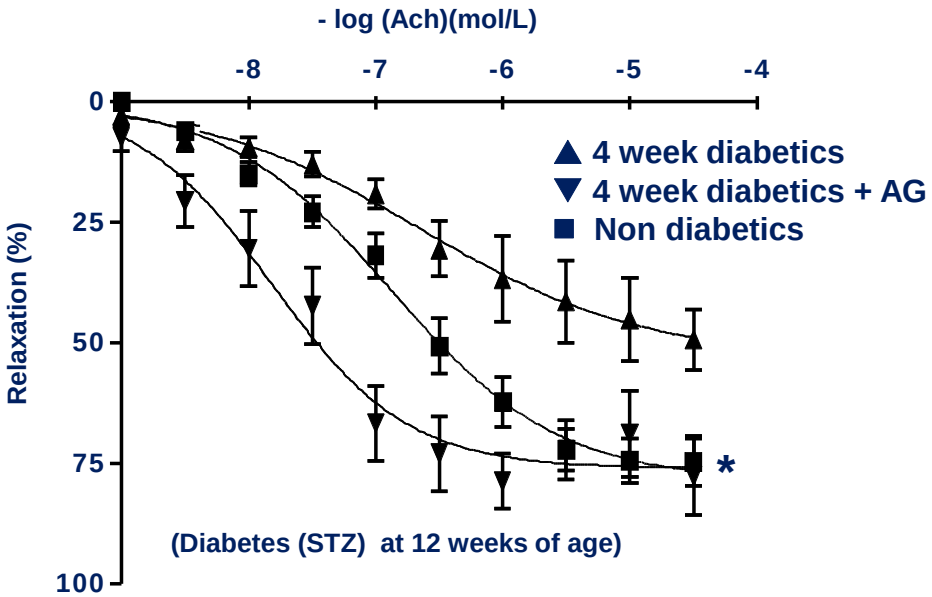
Myographe

Réduction de la relaxation aortique au cours du vieillissement physiologique



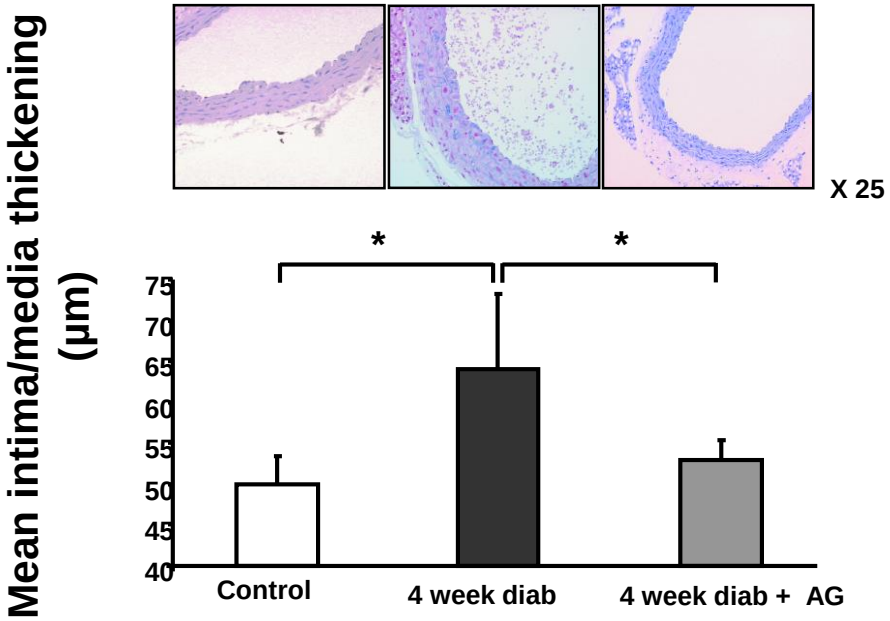
Bulckaen H et al, Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008

L'aminoguanidine (AG), inhibiteur des AGE, prévient les altérations de la relaxation endothelium-dépendante induites par le diabète

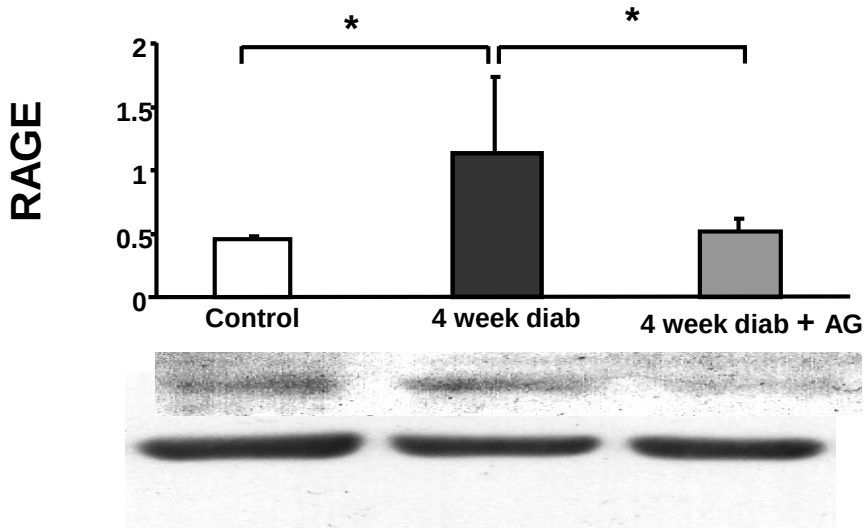


Prévost G et al, Diabetes Metab. 2011

Vieillissement vasculaire (rigidité) accéléré au cours du diabète : prévention par l'aminoguanidine



L'AG prévient l'augmentation de l'épaisseur intima/média Induite par le diabète

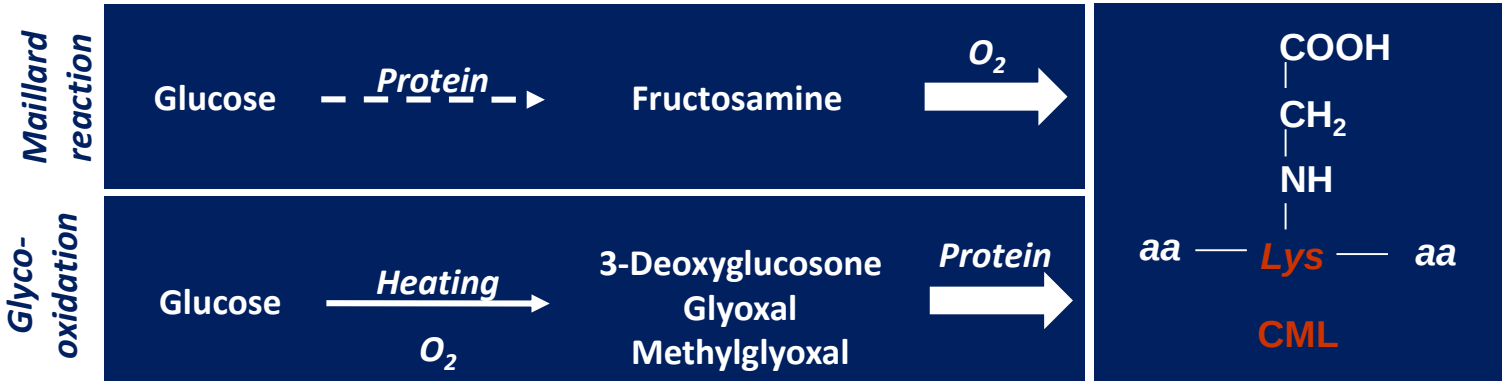


L'AG prévient l'augmentation de l'expression du RAGE induite par le diabète

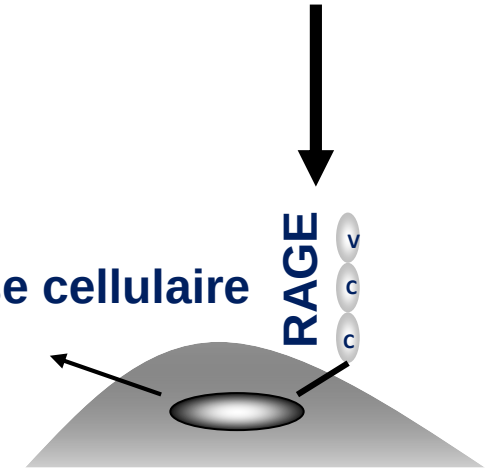
G Prévost, Diabetes Metab, 2011

La CML orale accélère expérimentalement le vieillissement vasculaire ?

Carboxymethyllysine : CML



Exposition:
30-250 µg/kg$_{pc}$ /jours



La CML orale accélère expérimentalement le vieillissement vasculaire ?

C57Bl/6 males

Régimes

Control	BSA	*Wild-type*	M3 → M6 → M9
CML50	CML-BSA 50 µg/g	*Wild-type*	M3 → M6 → M9
CML100	CML-BSA 100 µg/g	*Wild-type*	M3 → M6 → M9
CML200	CML-BSA 200 µg/g	*Wild-type*	M3 → M6 → M9
Control	BSA	*RAGE -/-*	M3 → M6 → M9
CML200	CML-BSA 200 µg/g	*RAGE -/-*	M3 → M6 → M9

Avant sacrifice

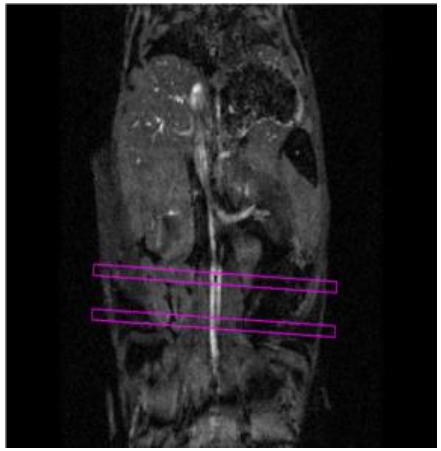
- . Pesée
- . Glycémie, IPGTT
- . Urine : créatinine, protéinurie, CML
- . IRM : Vitesse d'onde de pouls

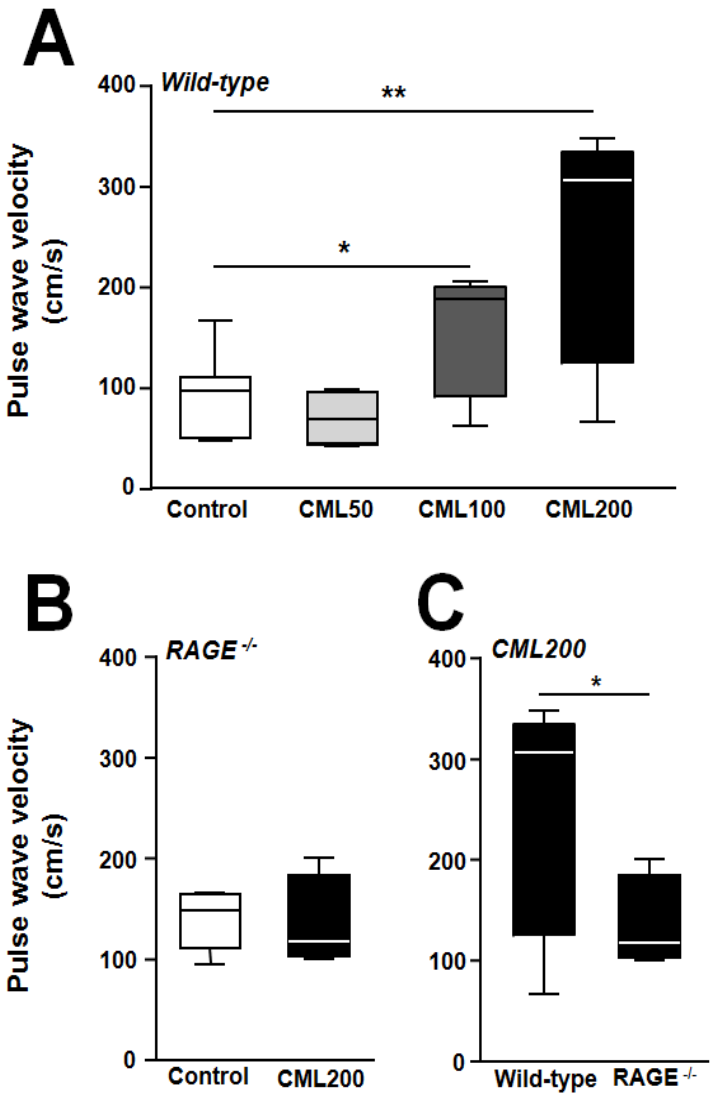
Après Sacrifice

- . Relaxation aortique
- . Histologie
- . Immunohistologie
  - CML
  - RAGE
  - VCAM-1

Un régime riche en CML (9 mois) est associé à une rigidité fonctionnelle *in vivo* via RAGE

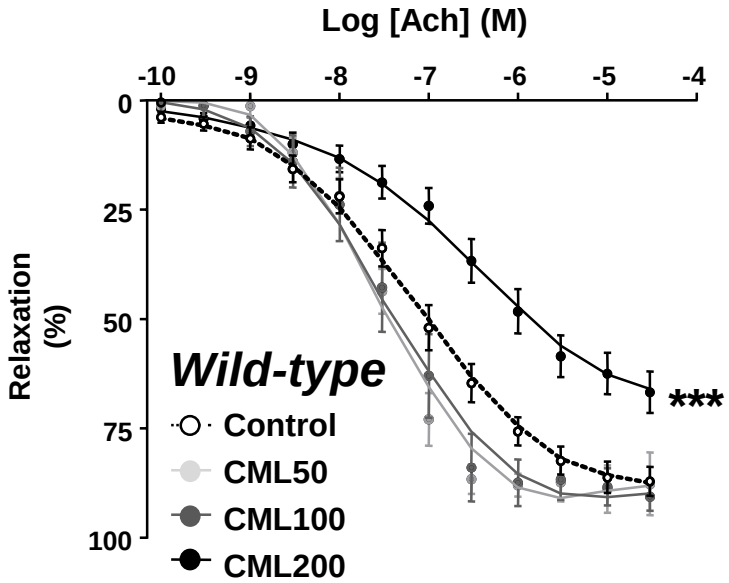
Vitesse d'onde de pouls avant sacrifice

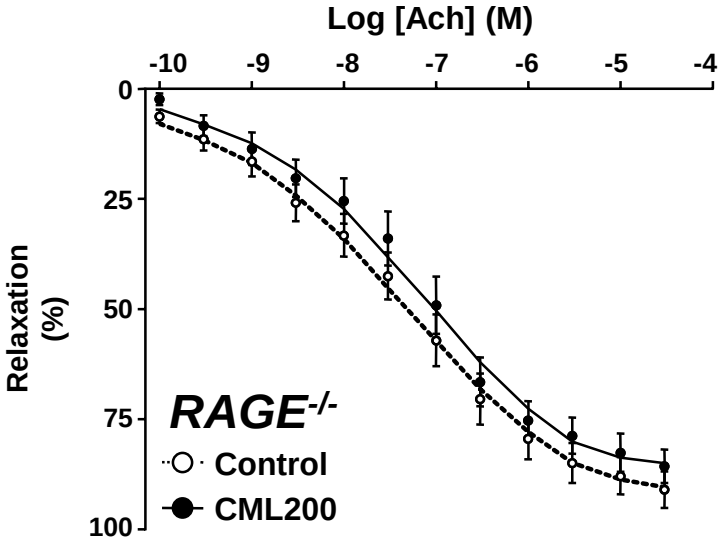


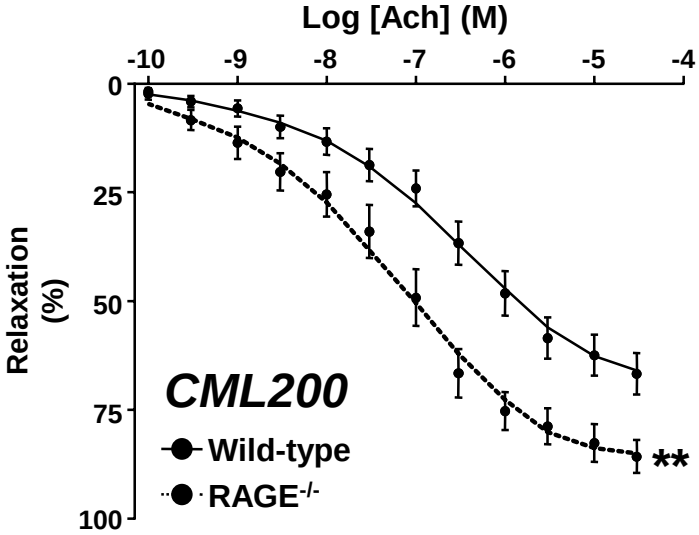


Grossin N *et al*, Mol Nutr Food Res.2015

Un régime riche en CML (9 mois) est associé à une réduction de la relaxation via RAGE

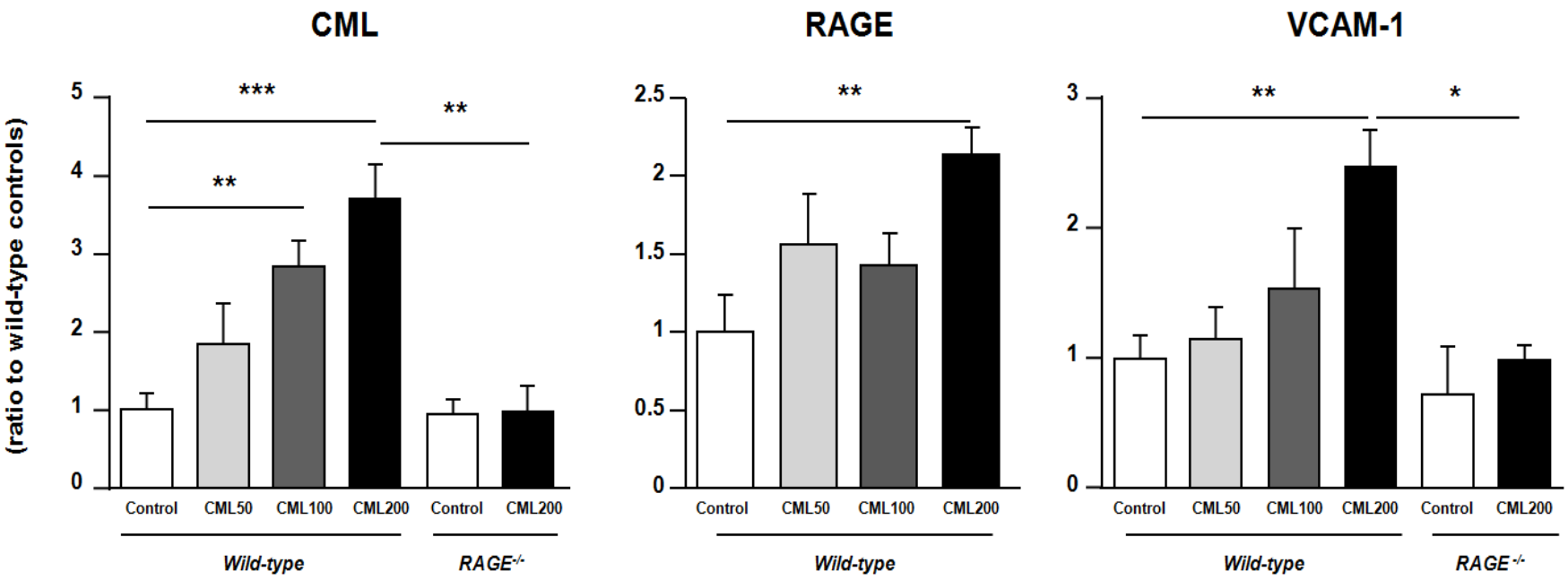






Grossin N *et al*, Mol Nutr Food Res.2015

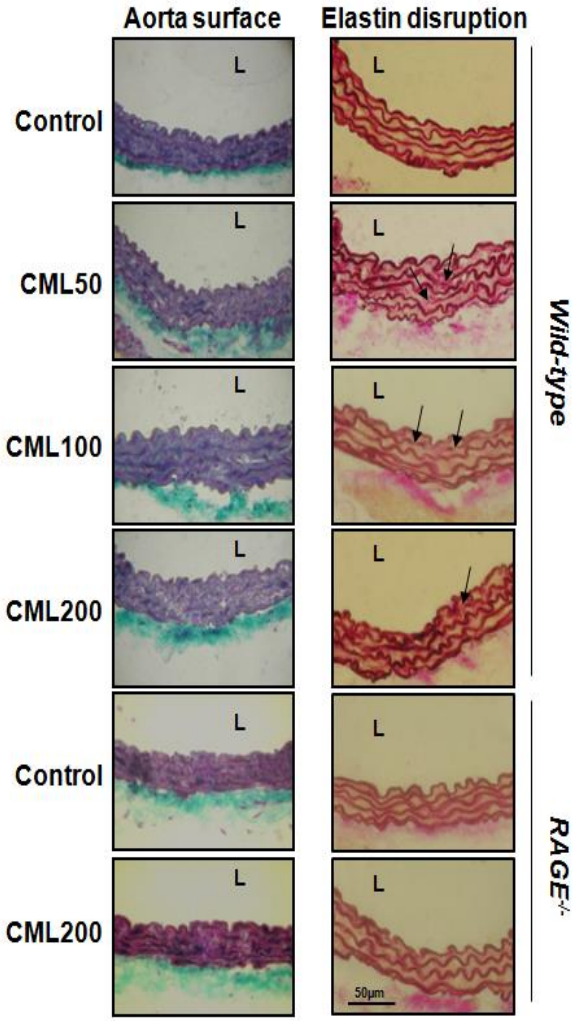
Un régime riche en CML (9 mois) est associé à une dysfonction endothéliale via RAGE



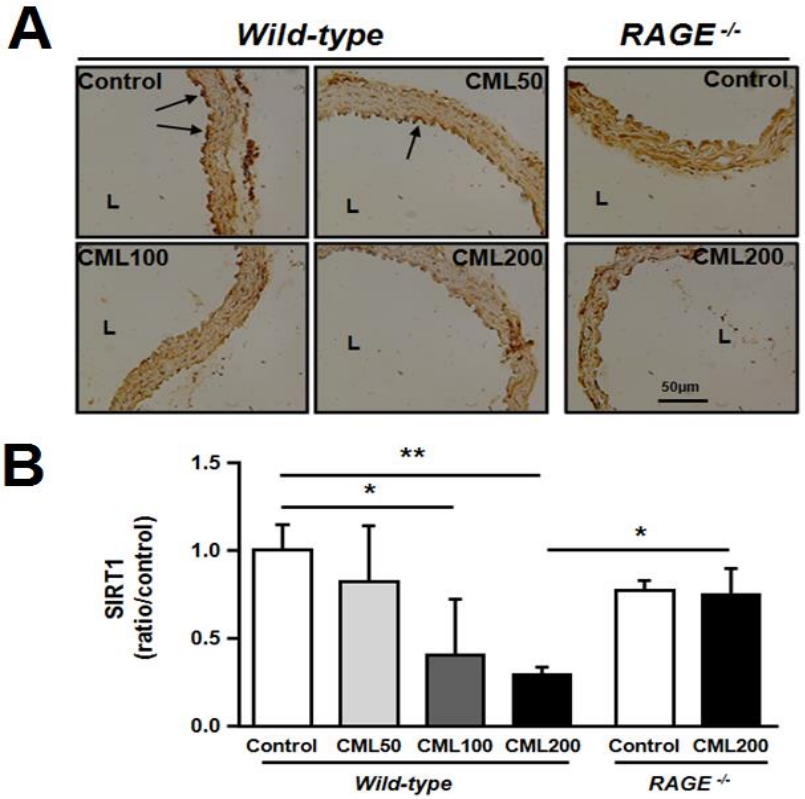
Grossin N *et al*, Mol Nutr Food Res.2015

Un régime riche en CML (9 mois) est associé à un vieillissement aortique via RAGE

A Rupture des fibres d'élastine



Expression de SIRT1 (aorte)



Grossin N *et al*, Mol Nutr Food Res.2015

La CML alimentaire accélère t-elle le vieillissement des vaisseaux et du rein ? Implication de RAGE ?

Accumulation de la ^{13}CML alimentaire dans les organes RAGE indépendant

CONFIDENTIEL

NON PUBLIE

Tessier F *et al*, soumis 2016

Un régime riche en CML (24 mois) est associé à un immuno-marquage CML rénal plus important

CONFIDENTIEL

NON PUBLIE

préliminaires

Un régime riche en CML (24 mois) est associé à une sclérose glomérulaire plus importante via RAGE

CONFIDENTIEL

NON PUBLIE

préliminaires

Acrylamide alimentaire

L'acrylamide et son métabolite le glycidamide altèrent la viabilité et accélèrent la sénescence des cellules endothéliales humaines *in vitro*

L'acrylamide alimentaire accélère le vieillissement des artères marqué par une diminution de la relaxation artérielle *ex vivo*

CML alimentaire

Un régime riche en CML est suivi d'un vieillissement accéléré, marqué

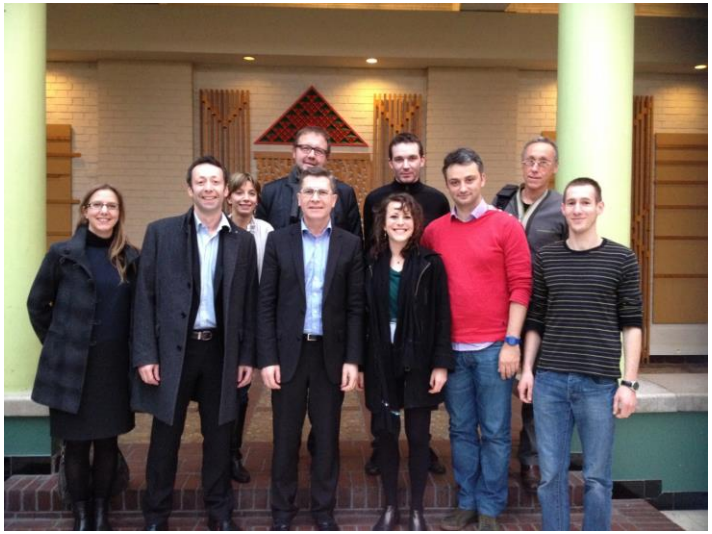
sur le plan vasculaire par :

- **une accélération de la vitesse d'onde de pouls *in vivo***
- **une diminution de la relaxation artérielle, une dysfonction endothéliale, une rupture des fibres d'élastine et une diminution de SIRT1**

sur le plan rénal par :

- **une accumulation de CML préférentiellement dans les reins RAGE indépendante (^{13}CML)**
- **une sclérose glomérulaire plus marquée mais prévenue par l'invalidation de RAGE**

Merci



Nicolas GROSSIN
Cyril SELLIER
Ann-Marie SCHMIDT
Frédéric TESSIER
Marie FRIMAT
Maïté DAROUX
Valentine QUERSIN
Céline NIQUET-LÉRIDON
Philippe JACOLOT

INSERM995 LIRIC - Lille, France
EGEAL - LaSalle Beauvais, France
NYU Langone Medical Center - NYC, USA