

# Réversibilité du Vieillissement Cellulaire Un enjeu pour la Médecine Régénératrice

**Jean-Marc Lemaître**

**Directeur de Recherche INSERM**

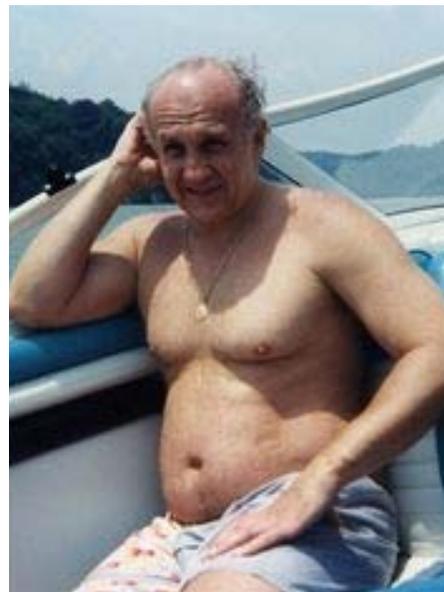


**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



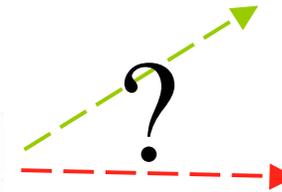
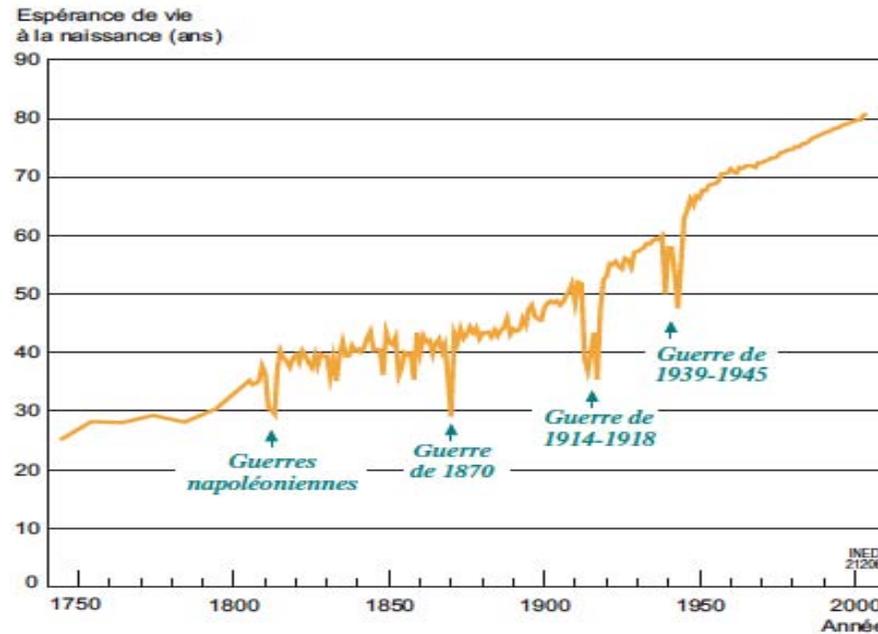
## Pourquoi étudier le Vieillissement...?



# ETAT DES CONNAISSANCES

# Quelques chiffres

Etude INSERM 2014  
chiffres de l'INSEE



**Jeanne Calmant**  
122 ans 5 mois

## France 2011

Espérance de vie

**à la naissance**

85,3 ans pour les femmes  
78,2 ans pour les hommes

Espérance de vie

**à 65 ans**

23,8 ans pour les femmes  
19,3 ans pour les hommes

Espérance de vie en bonne santé

**à la naissance**

63,5 ans pour les femmes  
61,8 ans pour les hommes

## Suède 2011

Espérance de vie en bonne santé

**à la naissance**

71,1 ans pour les hommes  
70,2 ans pour les femmes

# Modèles d'études du vieillissement - Etudes génétiques

C. elegans



10-20 jours

Drosophile

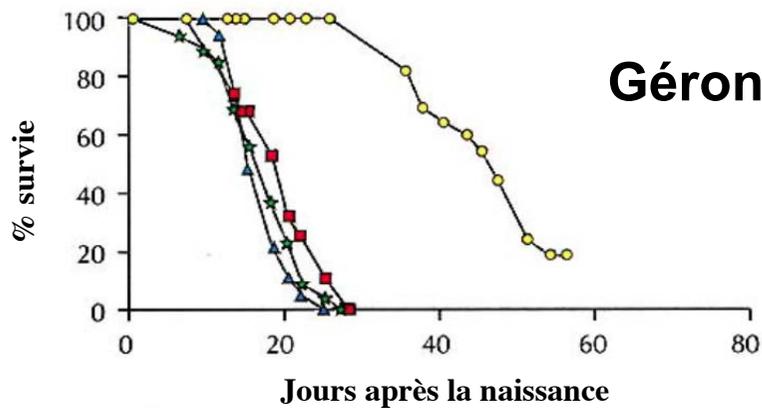


20-40 jours

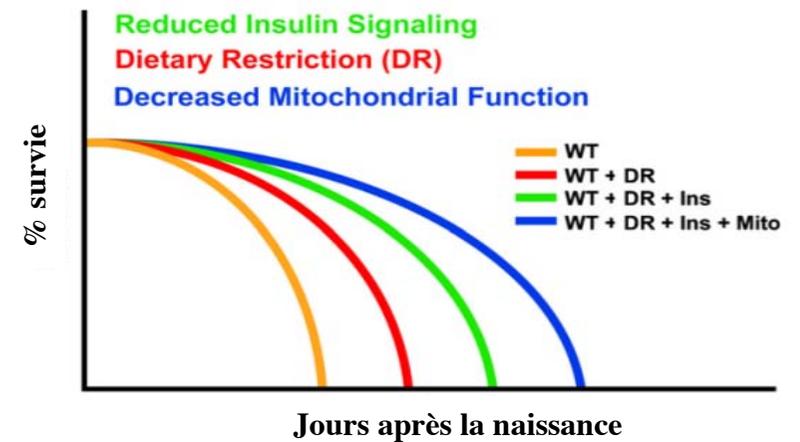
Souris



2-3 ans



- wild type
- daf-2 mutant
- ▲ daf-16 mutant
- ★ daf-16, daf-2 double mutant



# Comprendre les différences de longévité

- Séquençage des génomes
- Différences au sein de l'espèce et entre espèces voisines proches

Rat commun



3 ans

Rat taupe



30 ans

Abeille - Reine



Quelques mois

5 ans

# Quelques définitions

- **Détérioration progressive de la quasi totalité des fonctions de l'organisme au cours du temps**

... **Systèmes respiratoire, circulatoire, musculaire et squeletique, nerveux...**

... **Fragilité...pathologies du vieillissement..morbidité**

- **Différences de longévité entre les espèces et au sein d'une même espèce**

**Génétiques**      ... **Extrême longevité (polymorphisme)**

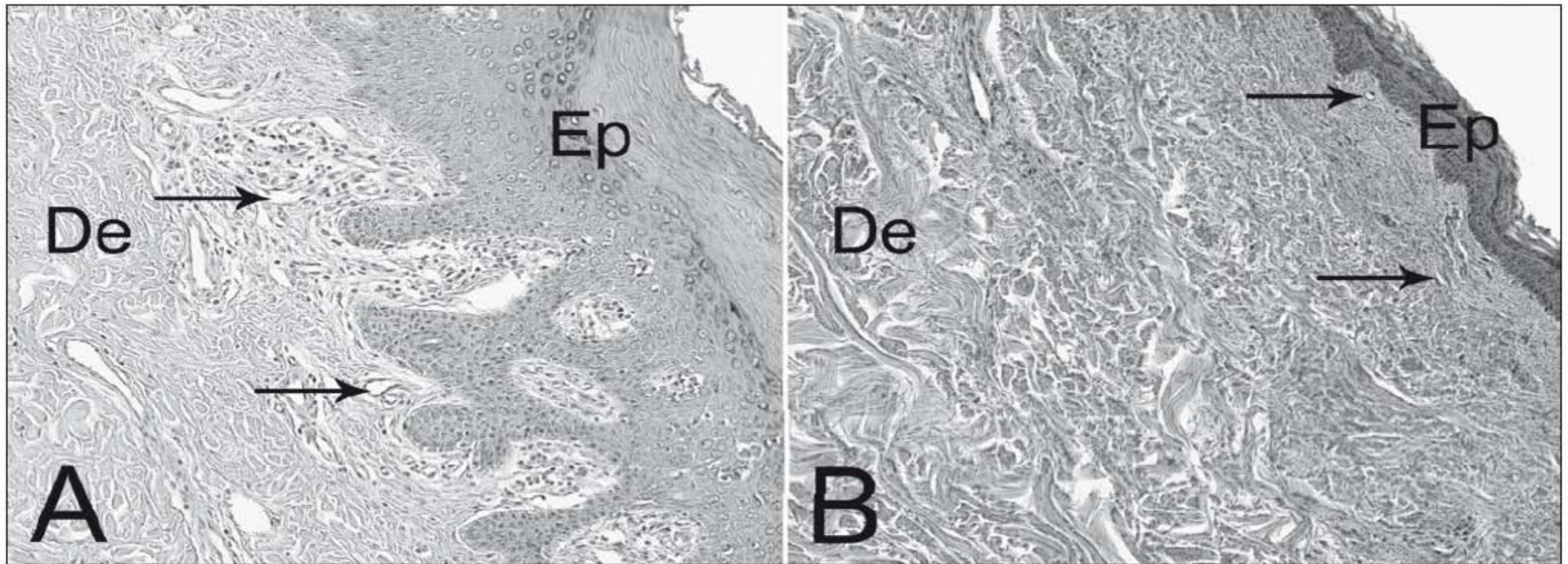
... **Syndromes de vieillissement accélérés**

**Epigénétiques**      ... **Environnement, style de vie (stress), alimentation**

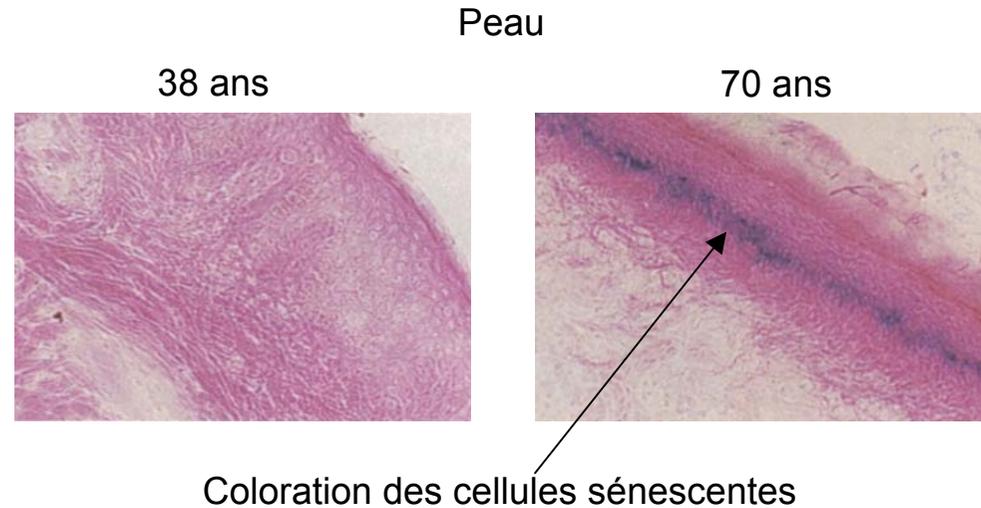
- **Déclin progressif des fonctions de réparation**

**Moléculaires / cellulaires / tissus et organes**

- **Une/quelques causes ...et de multiples conséquences..?**



# Les cellules sénescentes participent au vieillissement



- **Les cellules sénescentes s'accumulent dans l'organisme avec l'âge**

*Peau, foie, rétine, rate, aorte, rein, etc.*

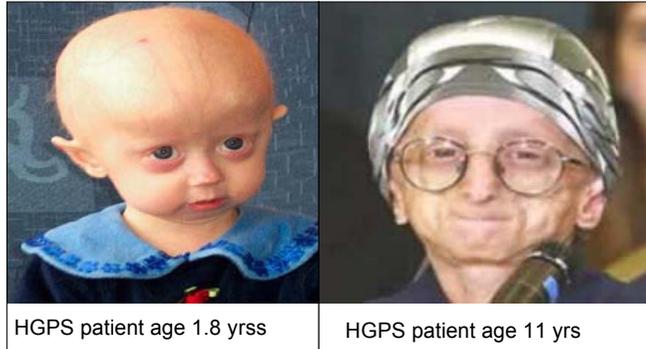
- **Au niveau de tissus siège de pathologies du Vieillissement**

*Ulcères veineux, Plaques d'athérome, articulations arthritiques, hyperplasie de la prostate, adénomes (lésions précancéreuses)*

- **Pourraient influencer directement ou indirectement sur la capacité régénérative des tissus**

# Syndromes de vieillissement précoce ou pathologique

## Syndrome Hutchison-Gilford Progeria

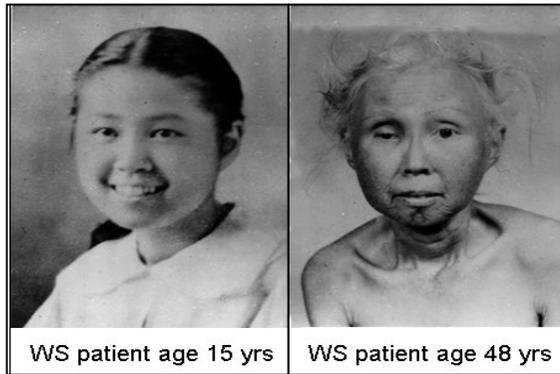


HGPS patient age 1.8 yrss

HGPS patient age 11 yrs

**GENOME**  
Surveillance  
Duplication  
Réparation

## Syndrome Werner



WS patient age 15 yrs

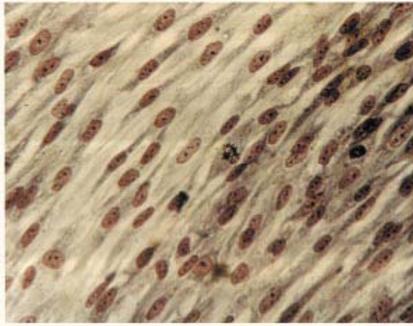
WS patient age 48 yrs

Syndrome	Mutated genes
Cockayne syndrome (CS)	<i>CSA, CSB</i>
Trichothiodystrophy (TTD)	<i>XPB, XPD, TTDA</i>
COFS	<i>CSB, XPD, XPG</i>
XPE	<i>XPF/ERCC1</i>
Rothmund-Thomson (RTS)	<i>RECQL4</i>
Dyskeratosis congenita	<i>DKC1, TERC1</i>
Hutchison-Gilford progeria syndrome (HGPS)	<i>LMNA</i>
Atypical Werner syndrome	
Restrictive dermopathy (RD)	<i>LMNA, ZMPSTE24</i>
Mandibuloacral dysplasia (MAD)	
Syndrome	Mutated genes
Fanconi anaemia (FA)	<i>FANC, BRCA2</i>
Xeroderma pigmentosum (XP) combined with CS (XPCS)	<i>XPB, XPF, XPD, XPG</i>
Xeroderma pigmentosum (XP)+DeSanctis-Cacchione syndrome (DSC)	<i>XPA, XPD</i>
Ataxia telangiectasia (AT)	<i>ATM</i>
Ataxia telangiectasia-like disorder (ATLD)	<i>MRE11</i>
Nijmegen breakage syndrome (NBS)	<i>NBS1</i>
Bloom syndrome (BLS)	<i>BLM</i>
Werner syndrome (WS)	<i>WRN</i>

- Les cellules de biopsies rentre en sénescence prématurée
- Augmentation des cellules sénescents dans les tissus
- Diminution des cellules souches et progénitrices

# Qu'est ce qu'une cellule sénescente

Fibroblaste prolifératif de peau



**Prolifération**

**Morphologie**

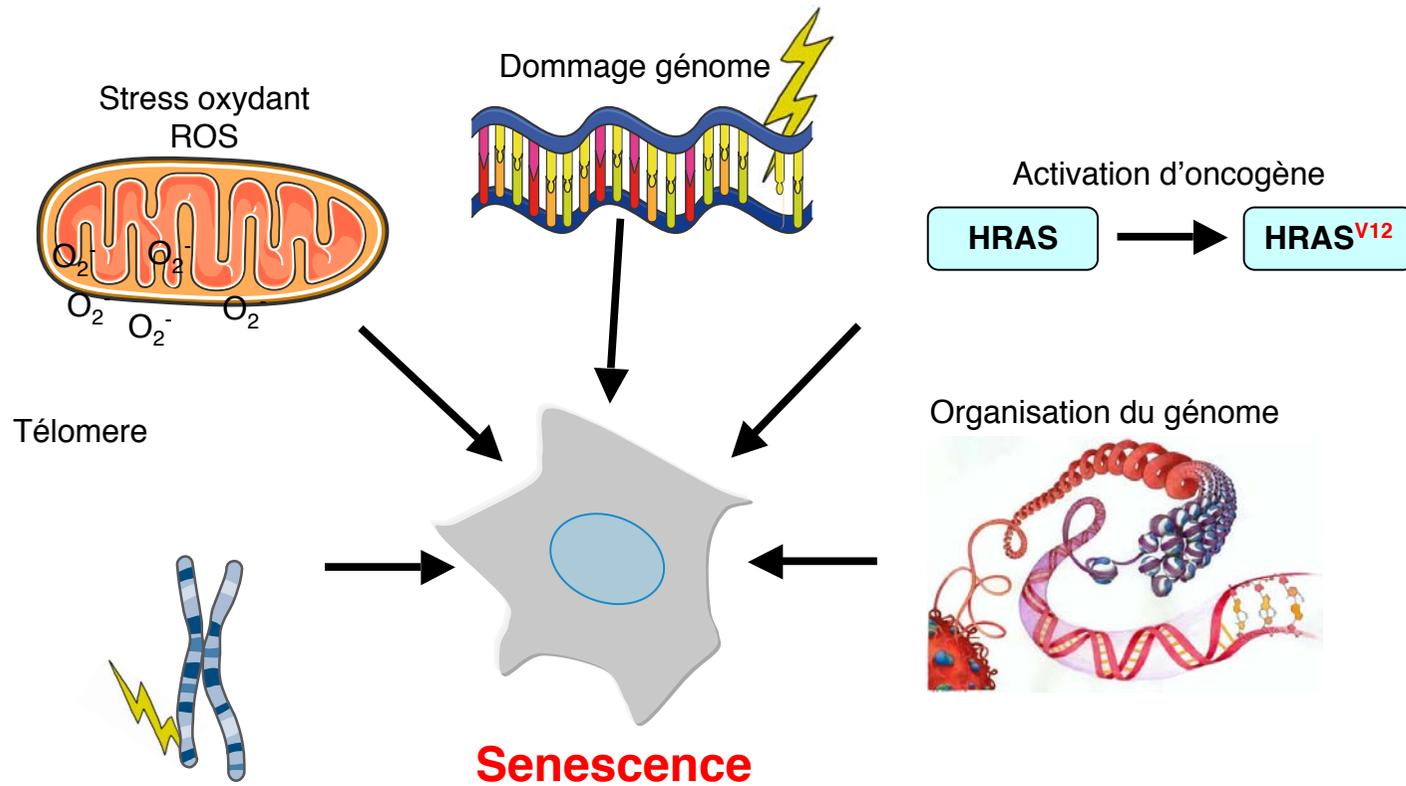
**Metabolisme**

**Expression des gènes**

Fibroblaste sénéscent de peau



# La senescence cellulaire



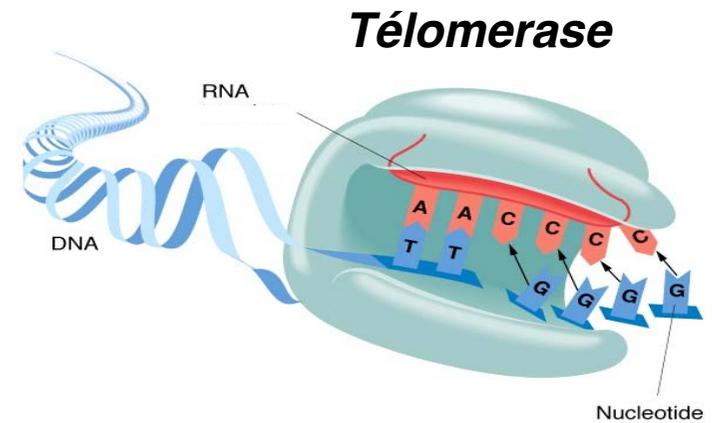
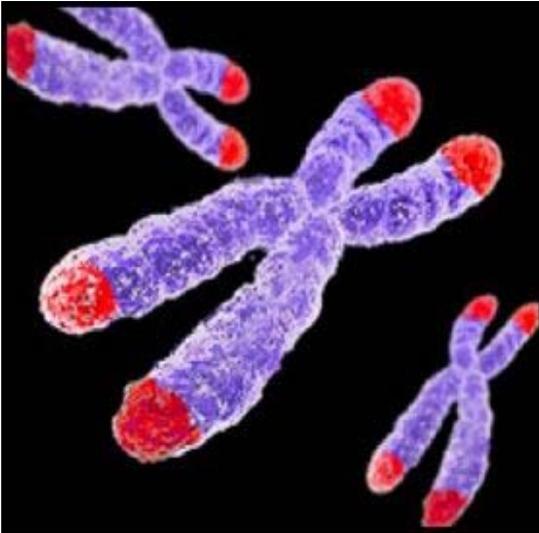
**Perte de la capacité à se diviser**

**Activation des voies de la sénescence**

**Secrétion de facteurs délétères dans l'environnement tissulaire**

# Téломères et Télomérase

Cellules souches embryonnaires  $\neq$  cellules adultes



*E. Blackburn et C. Greider  
Prix Nobel de Médecine 2009*

# Téломères et Vieillesse

## - Longueur des Télomere

- ... variable dans la population et héritée des parents
- ... réduction progressive avec l'age
- ... dépend de la capacité proliférative du tissu
- ... dépend de l'environnement, du style de vie, su stress...

## - Courts au niveau des tissus associés à des pathologies du vieillissement

- ...Athérosclerose, infarctus lié à l'age, diabetes..
- ...Valeur prédictive en clinique

## - Instables et raccourcis prématurément dans les pathologies du Vieillesse Précoce

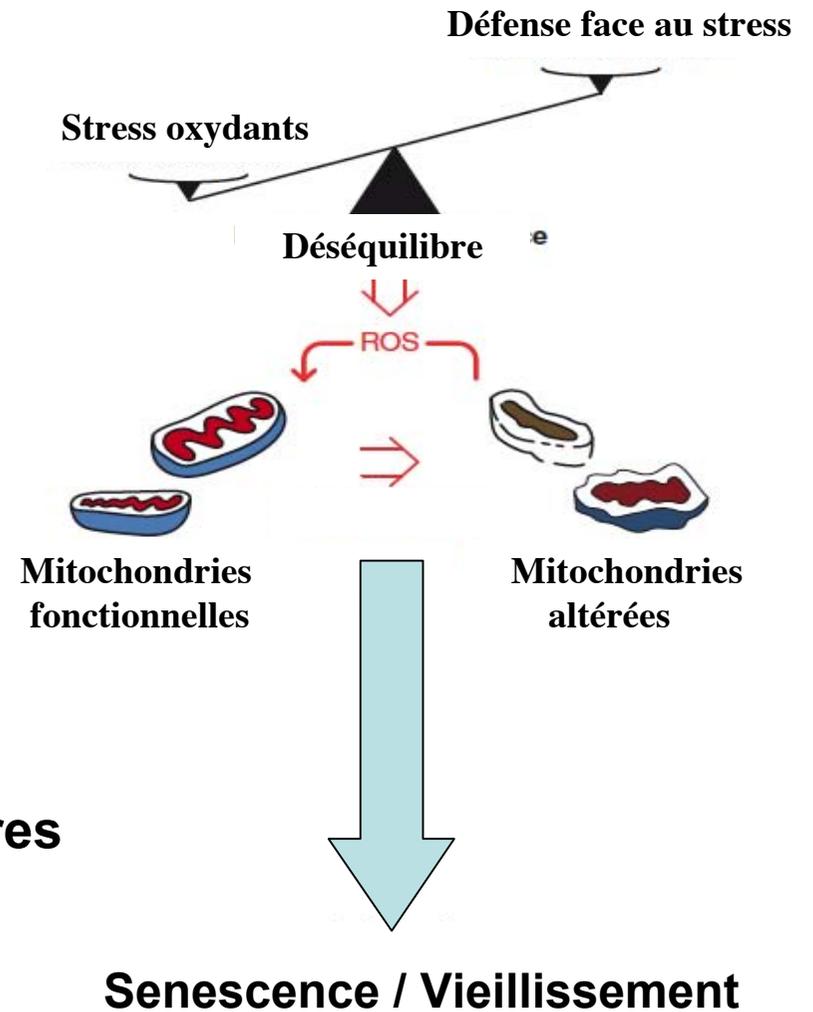
## - Hautement sensibles aux radicaux oxydants (ROS)

## - Un endommagement ou raccourcissement extrême conduit à l'arret en sénescence

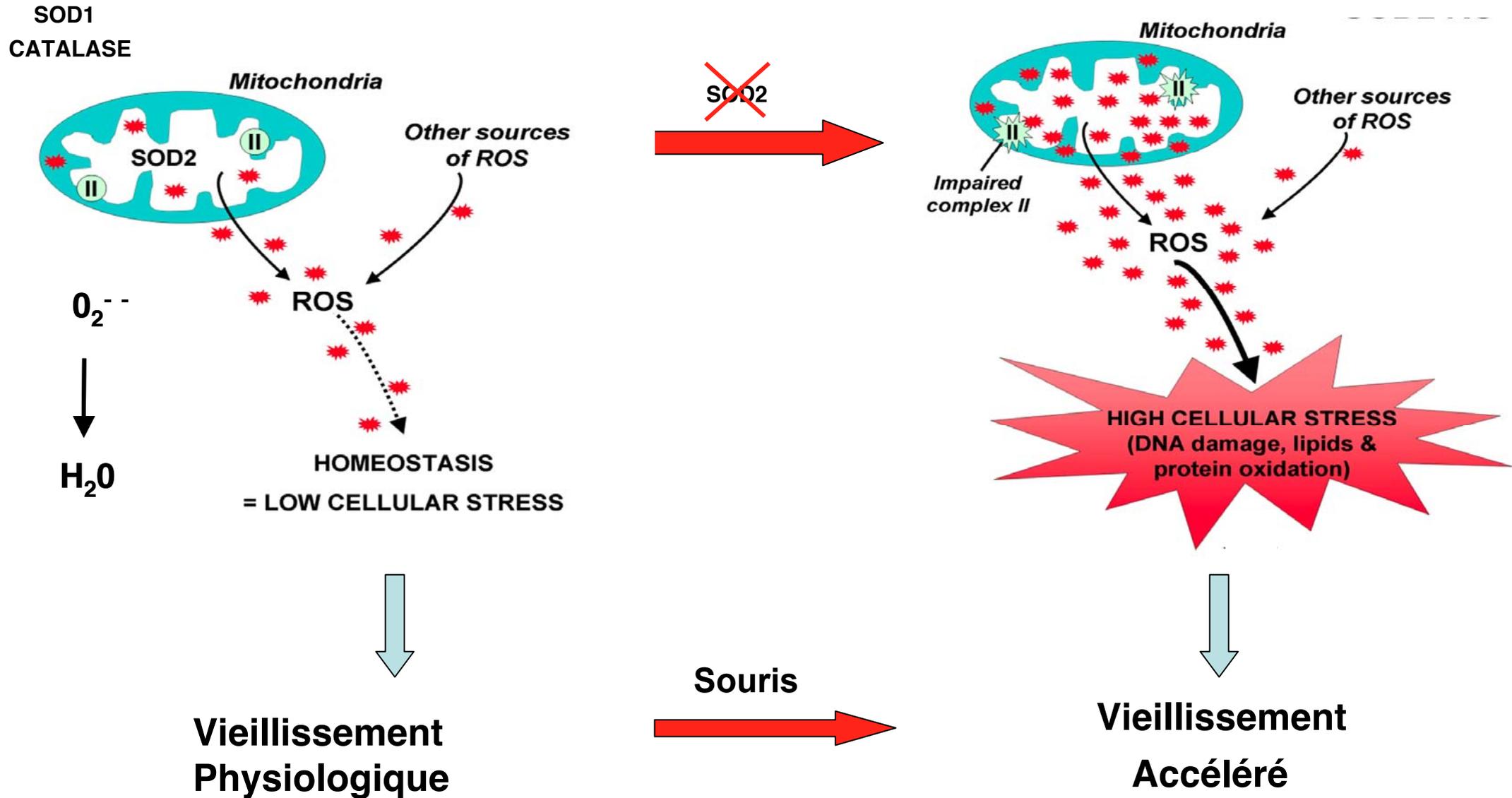
# L'oxydation : La mitochondrie et les ROS



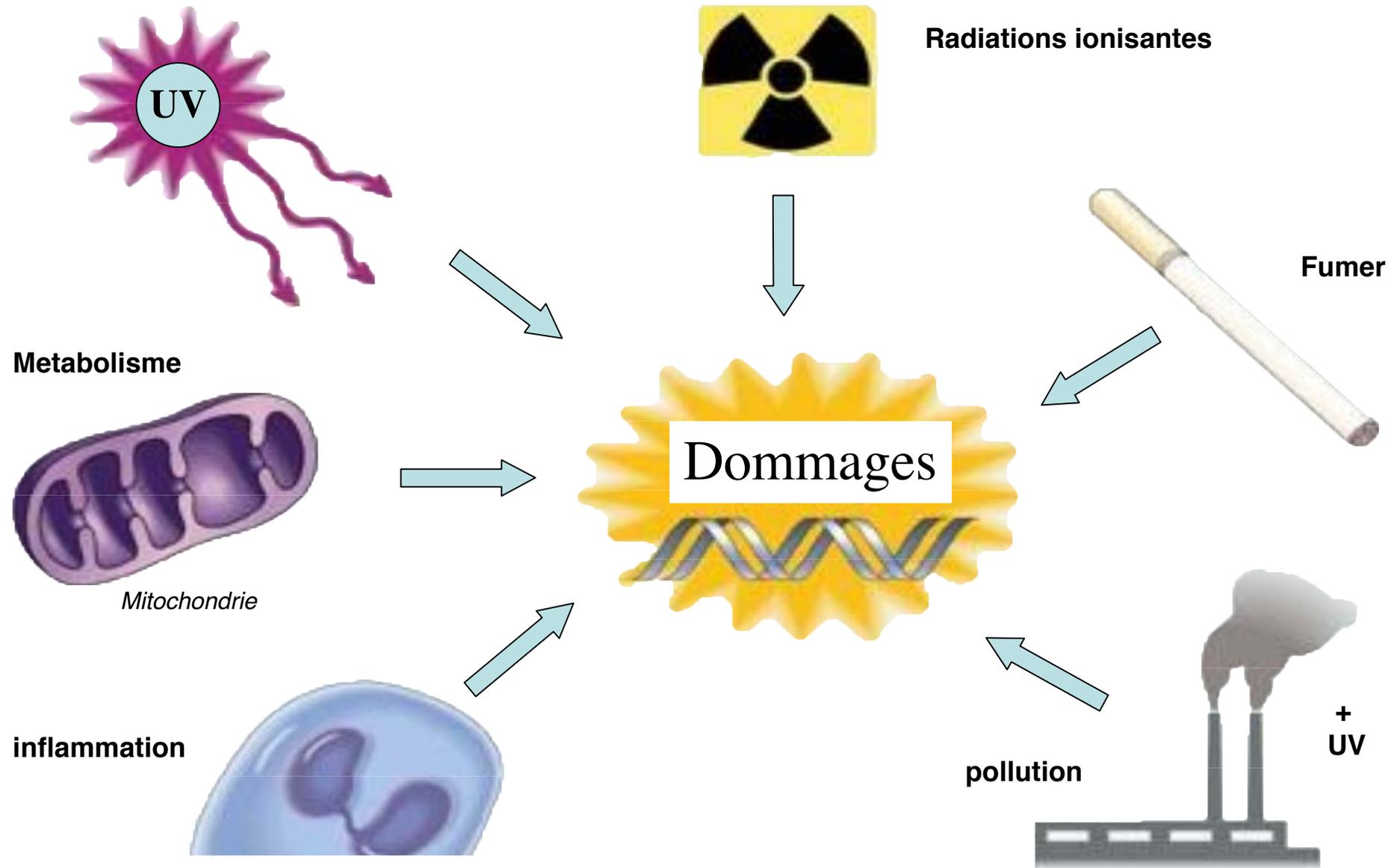
Oxydation de tous les compartiments cellulaires



# Metabolisme et radicaux oxydants ROS

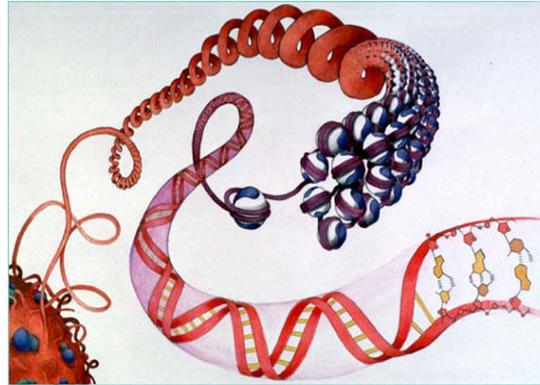
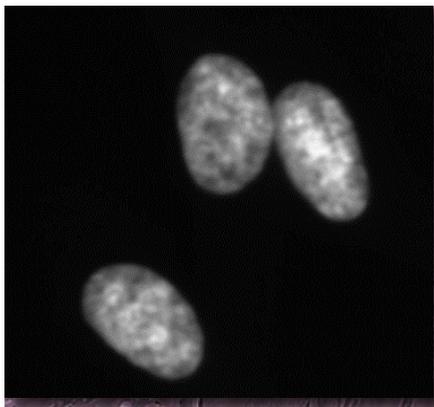


# Multiples sources de radicaux oxydants

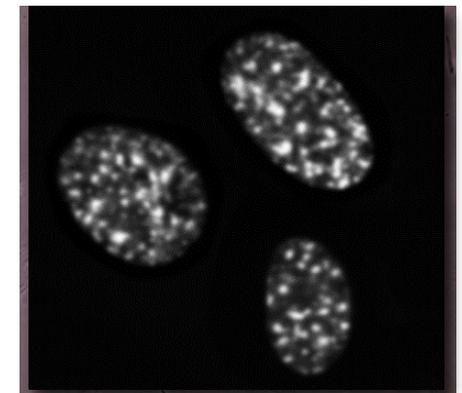


# Changement d'organisation du génome

Cellules jeunes

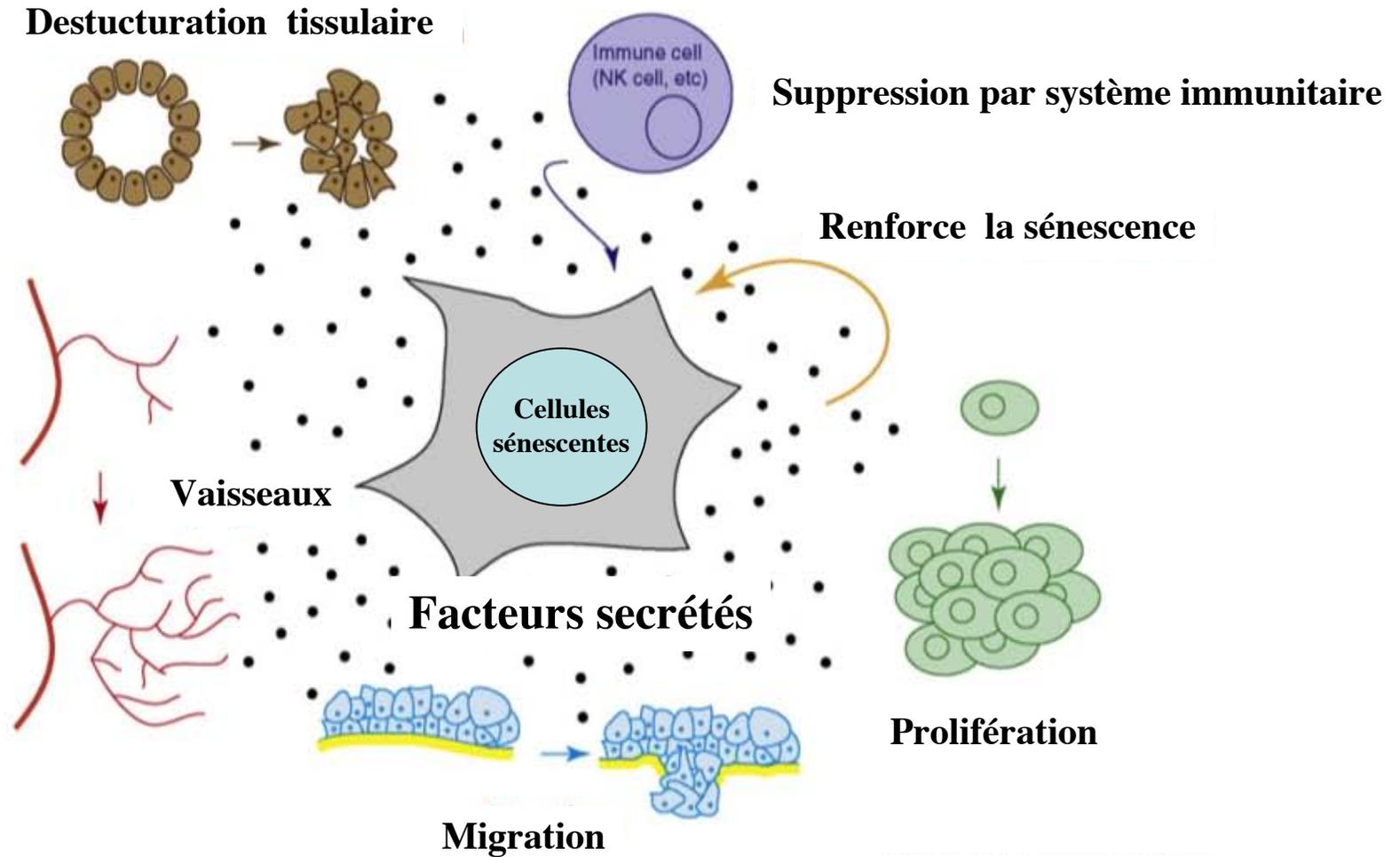


cellules sénescentes

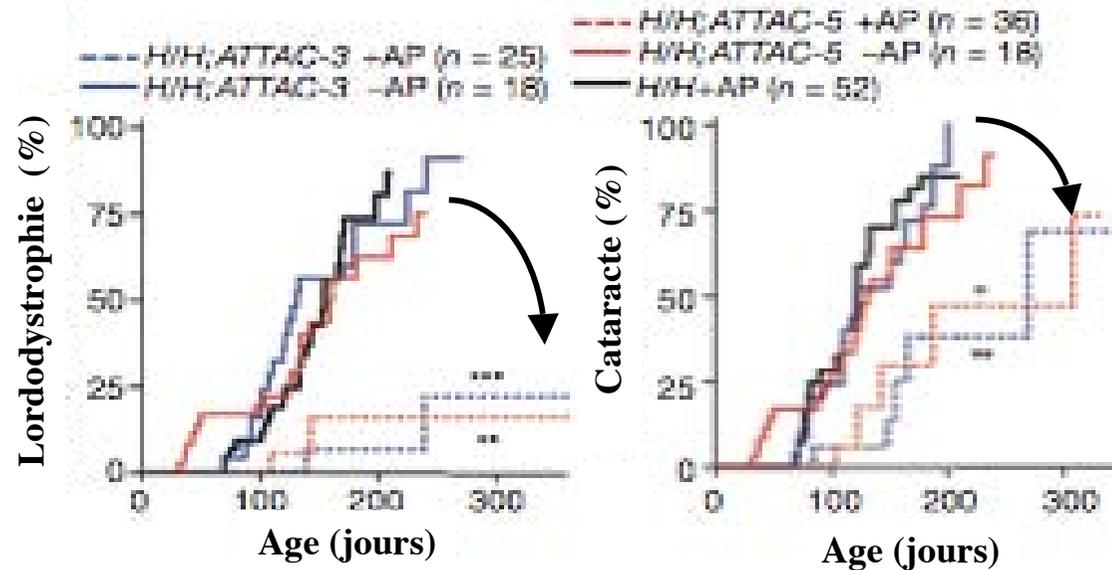


*Changements d'expression génique*

# De multiples facteurs secrétés et leurs conséquences



# Supprimer les cellules sènes de l'organisme retarde les effets du vieillissement

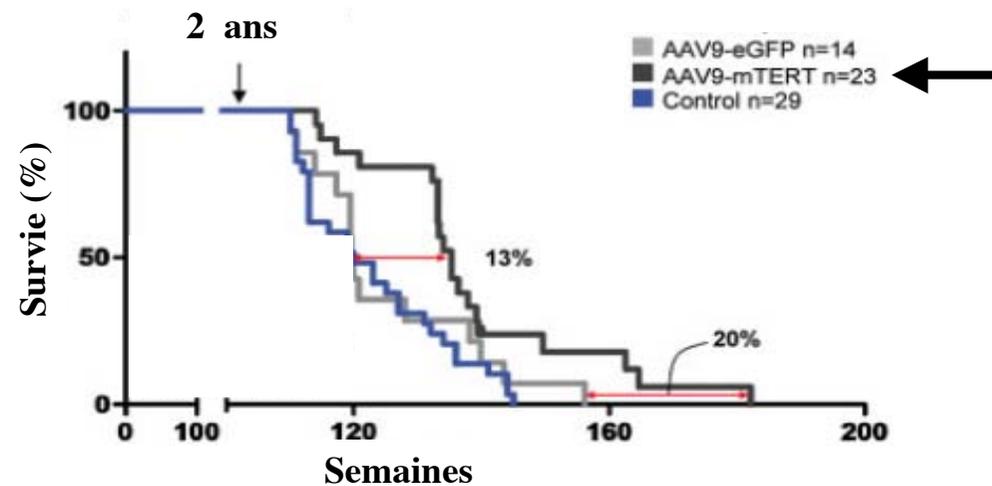
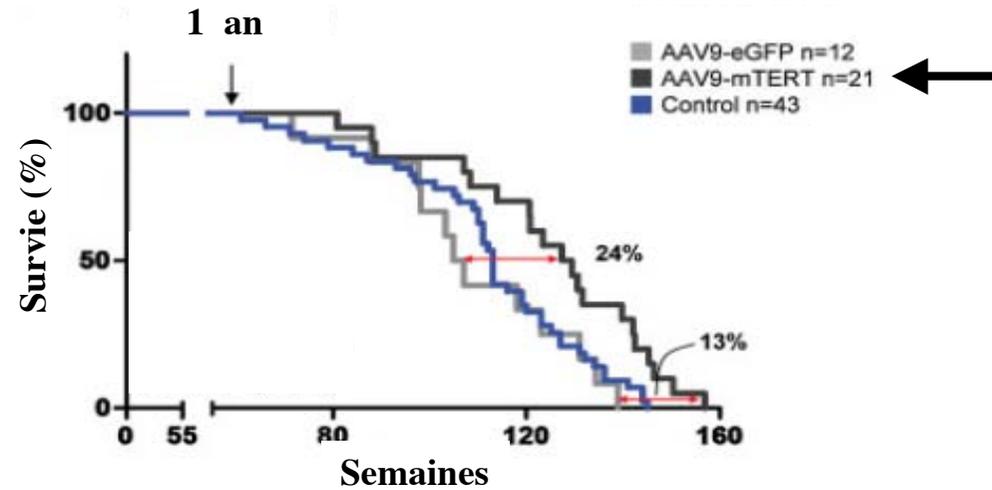


Traitée

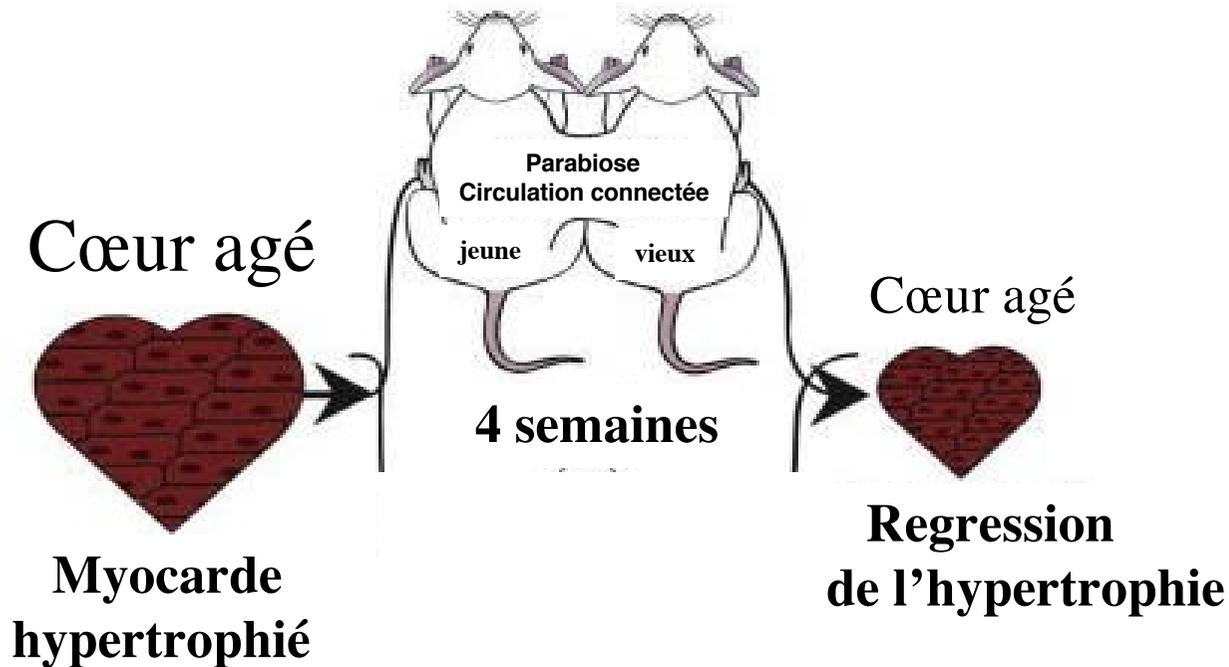


Non Traitée

# Réactiver la télomérase augmente la régénération tissulaire et augmente la longévité chez la souris



# Facteurs circulants rajeunissants



- Regression de l'hypertrophie cardiaque liée à l'age
- Augmente la capacité régénération musculaire
- Freine le déclin cognitif
- Récupération mémoire spatiale et olfactive (néovascularisation et augmentation nombre de cellules souches)

# Médecine régénératrice

---

## OBJECTIFS

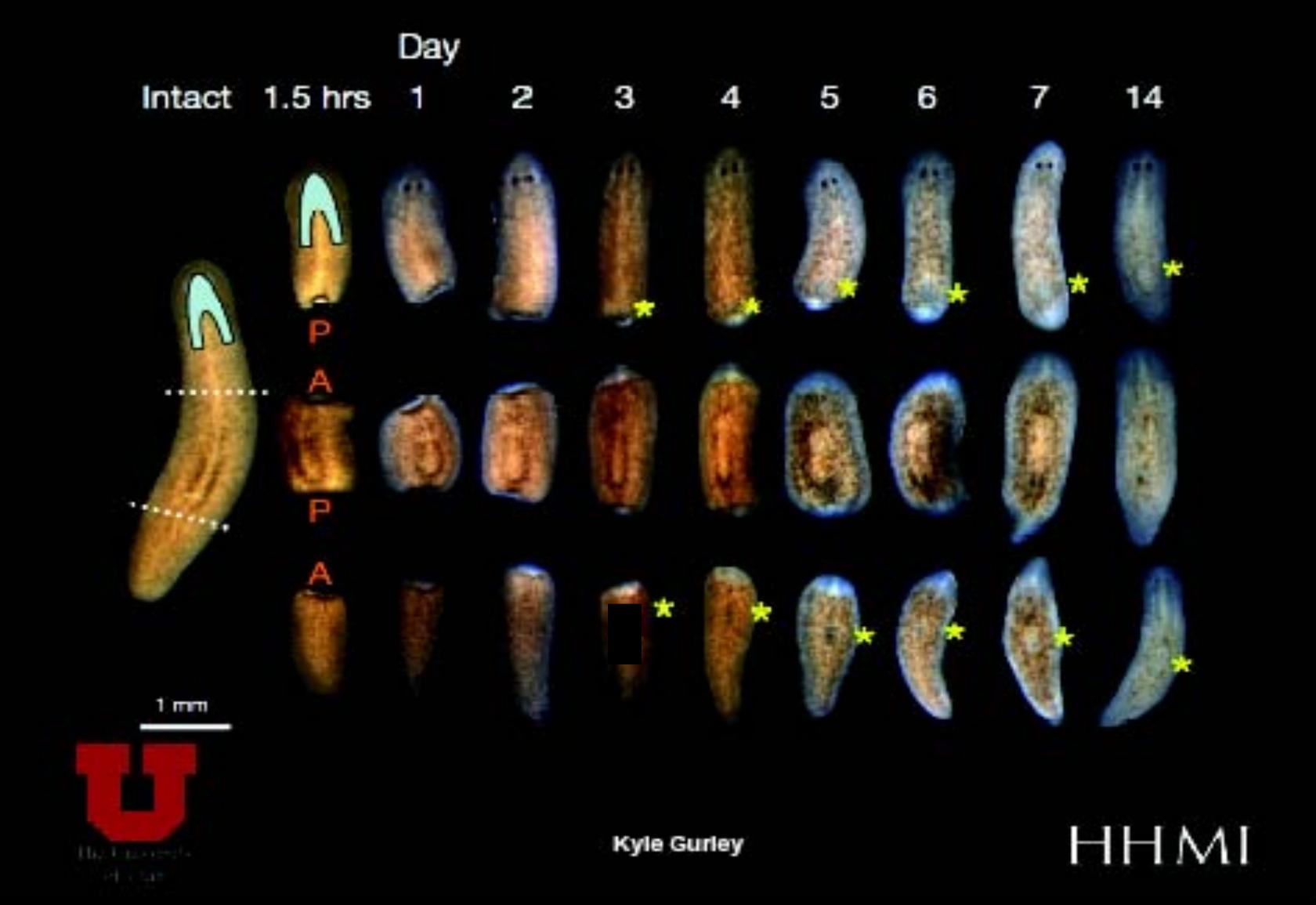
*Réparer les tissus et organes endommagés  
par l'accident, la maladie ou le vieillissement*

## STRATEGIES

*Stimuler ou greffer des cellules souches ou progénitrices  
capables de régénérer le tissu*

## A la recherche de capacités de régénération perdues...!





## Régénération chez la planaire

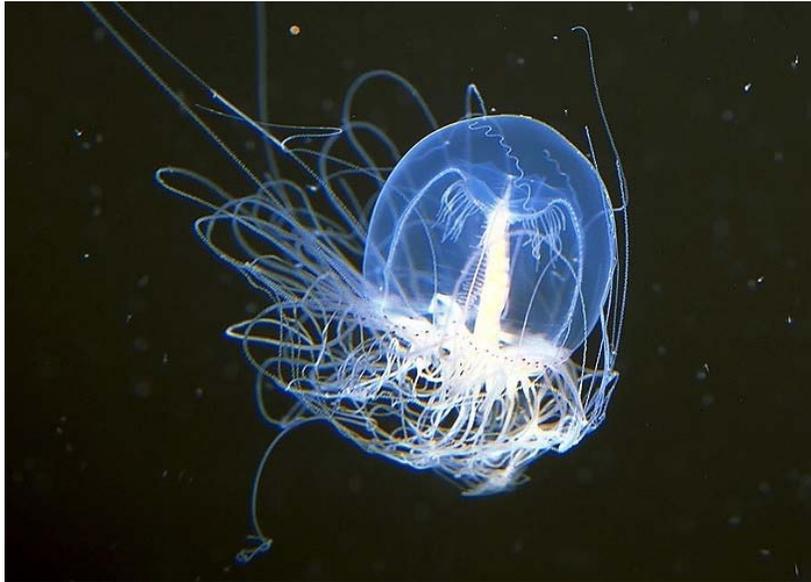


- Néoblastes = 20/30% des cellules

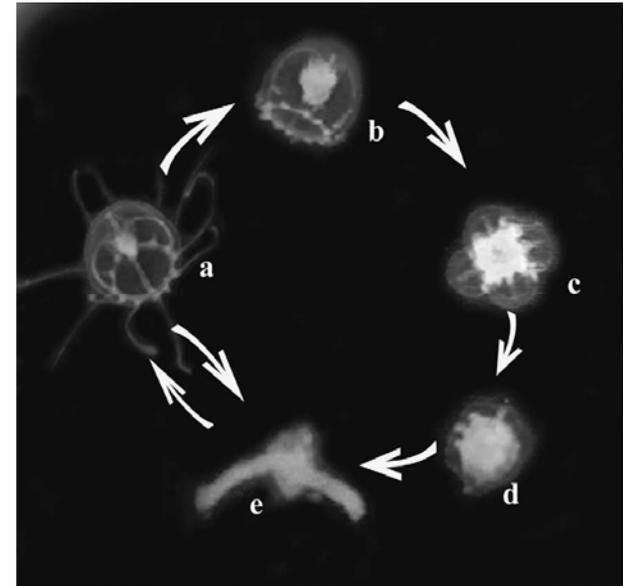
. *Mobilisables après dommages*

. *Cellules pluripotentes adultes*

# Une espèce probablement immortelle...!

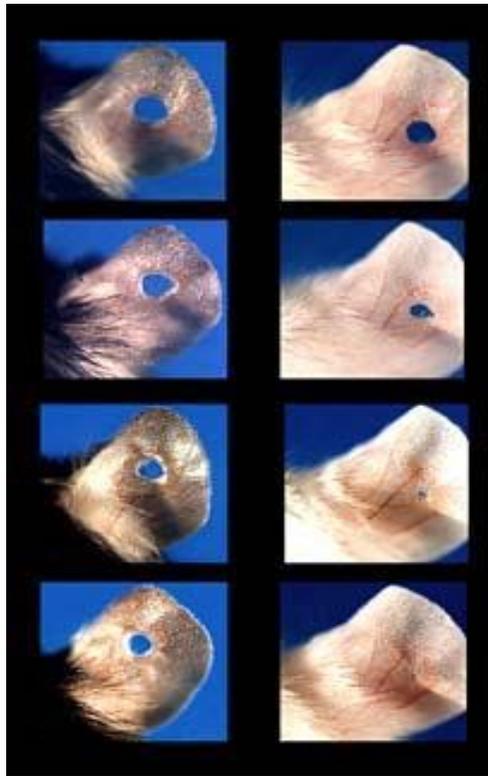


Méduse  
*turritopsis nutricula*

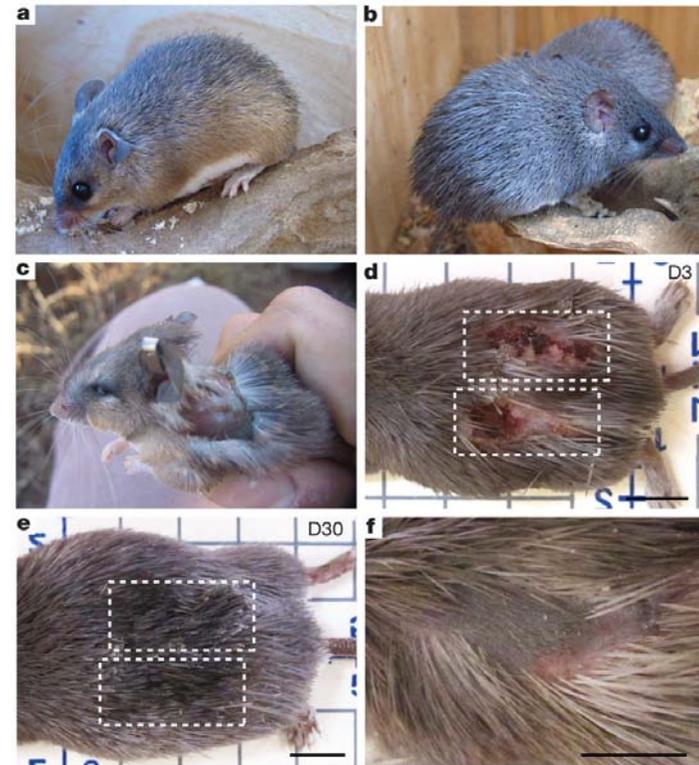


*Benjamin Button*

# Regeneration exceptionnelle..!

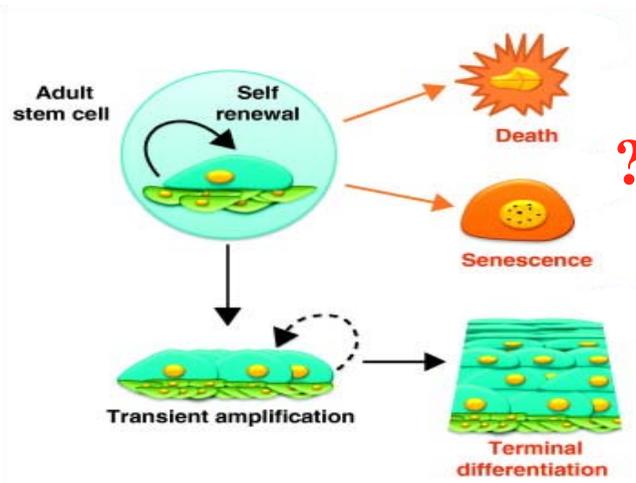
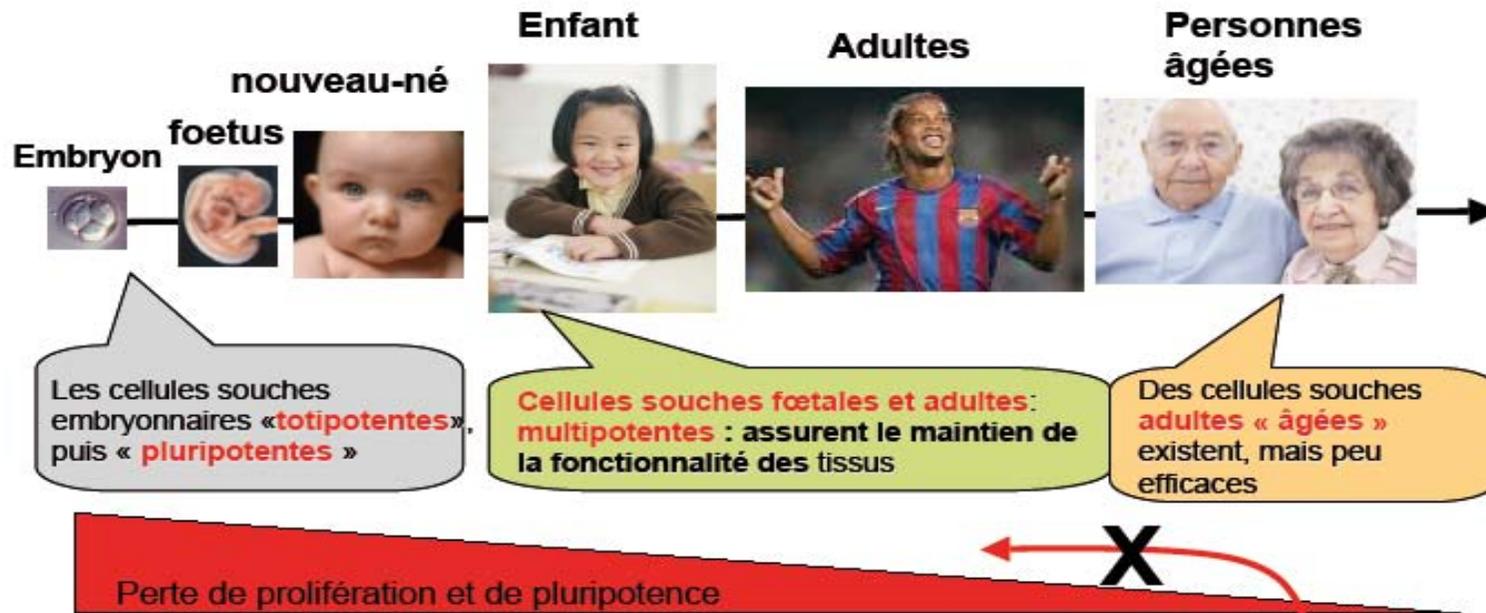


Souris MRL



Souris spiny mice

# Mais que font nos cellules souches ...? Elles vieillissent ...!

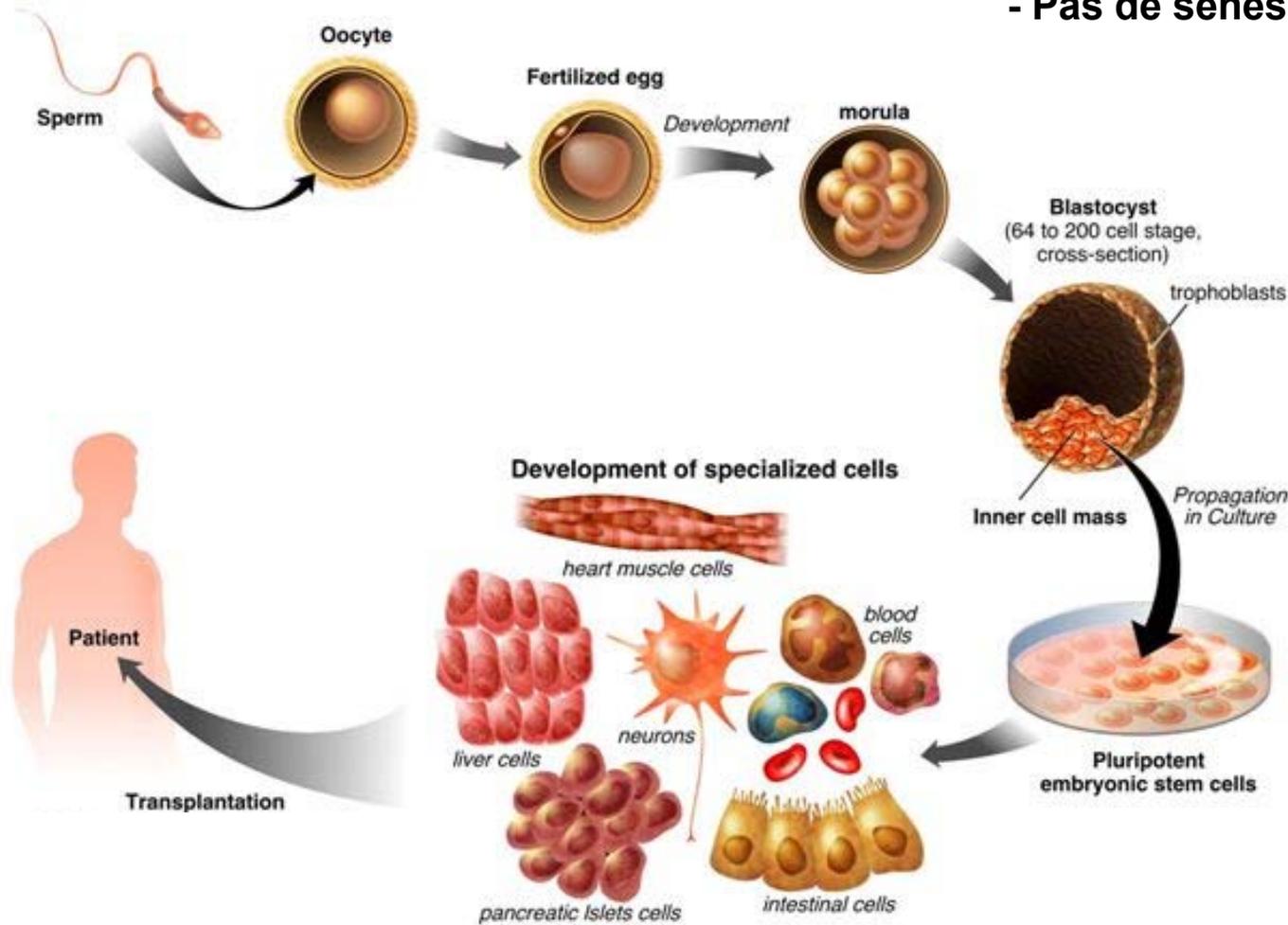


## Les cellules souches adultes vieillissent..!

- leur nombre diminue dans les tissus
- perte de la capacité d'autorenouvellement
- altération des capacités de différenciation

# Les cellules souches embryonnaires et la thérapie cellulaire

- Autorenewement
- Pluripotentes
- Pas de sénescence

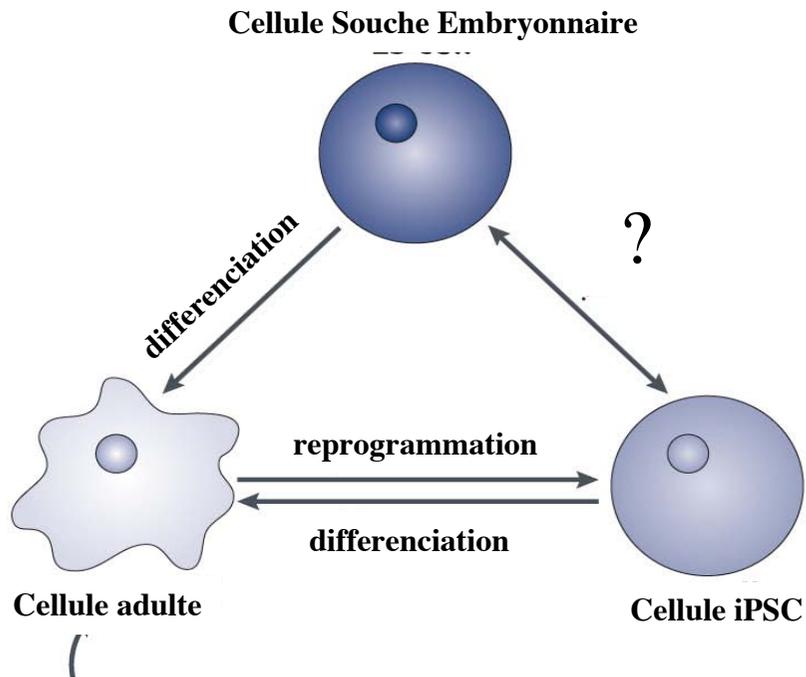


**1981** : Chez la souris  
*Evans and Martin*

**1998** : Chez l'homme  
*J. Thomson*

- Problèmes éthiques - Agence de la Biomédecine
- Problèmes immunologiques - rejet greffe

# Reprogrammation de cellules adultes en cellules souches pluripotentes induites (iPS)



*Prix Nobel de Physiologie et de Médecine 2012*

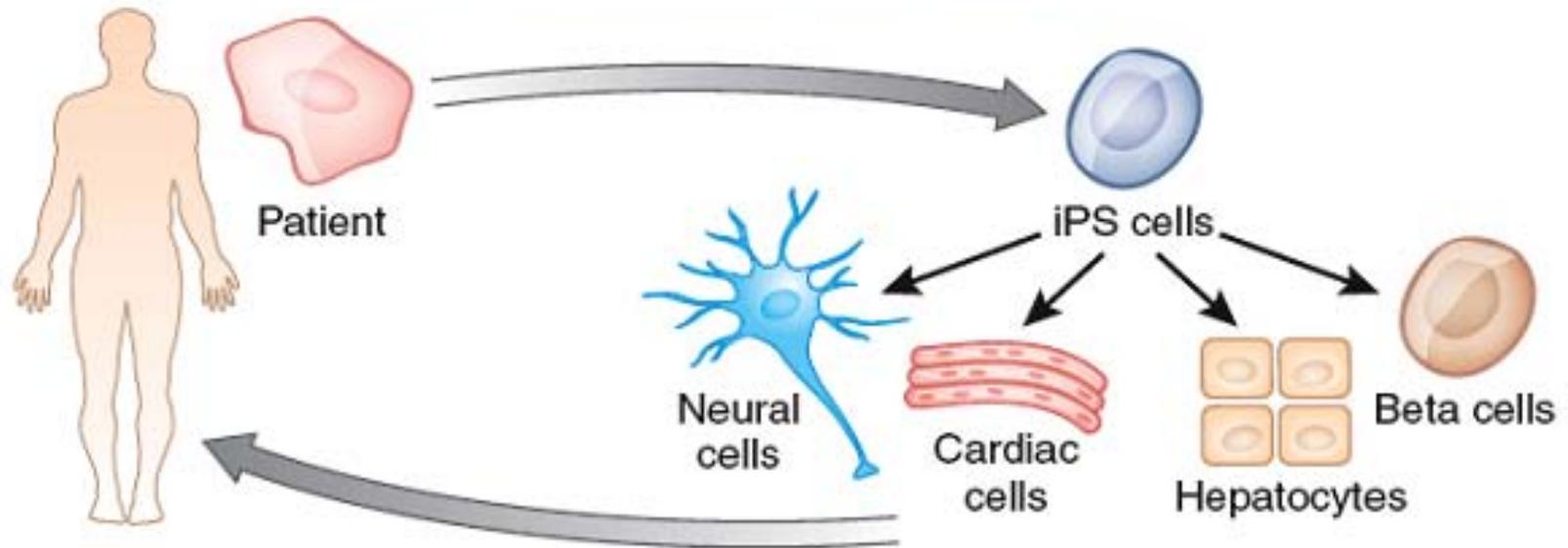
**Retrovirus / Lentivirus**

4 Facteurs géniques

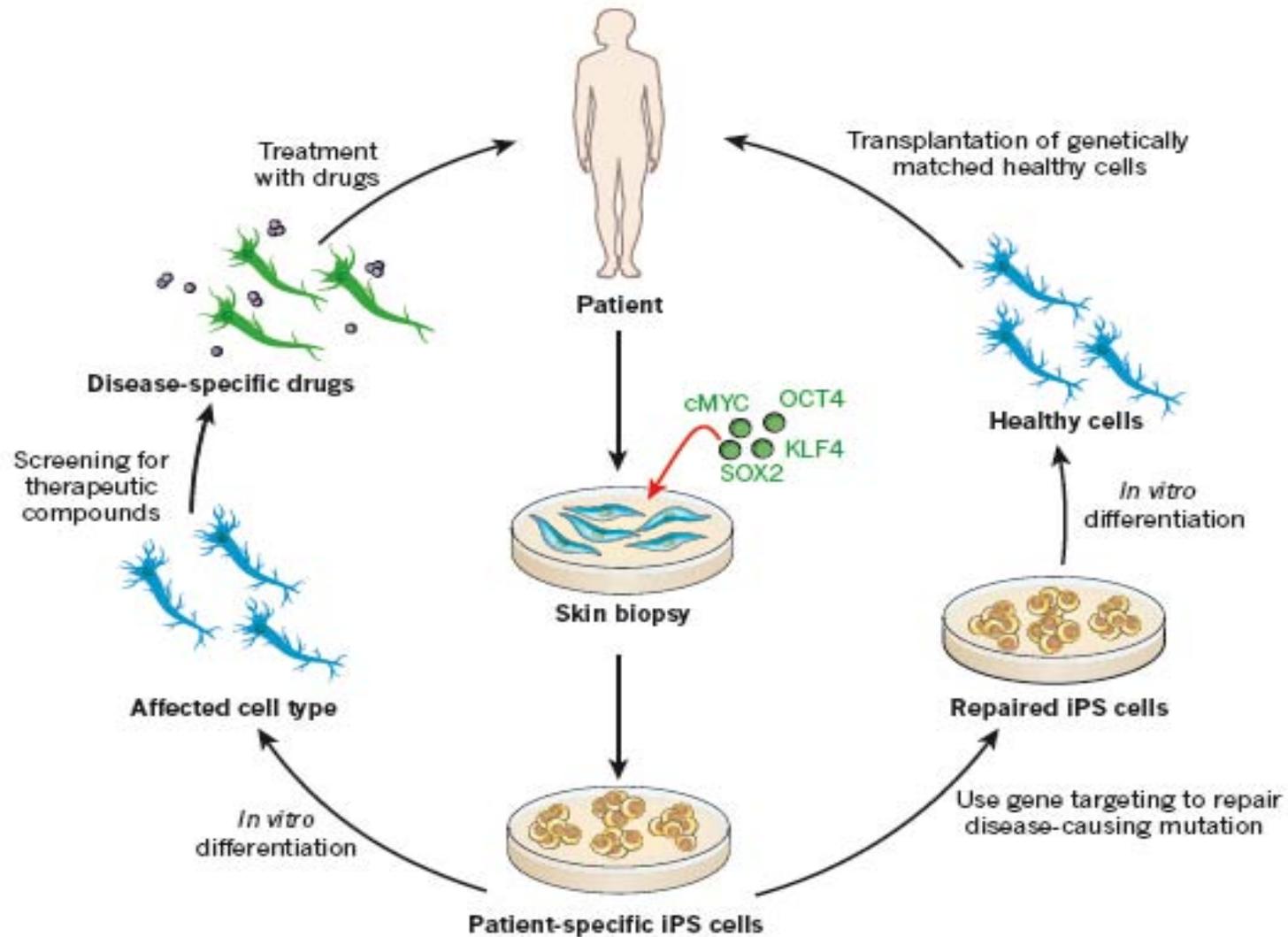
OCT4, SOX2, KLF4, C-MYC

*iPS : Induced Pluripotent Stem cell*

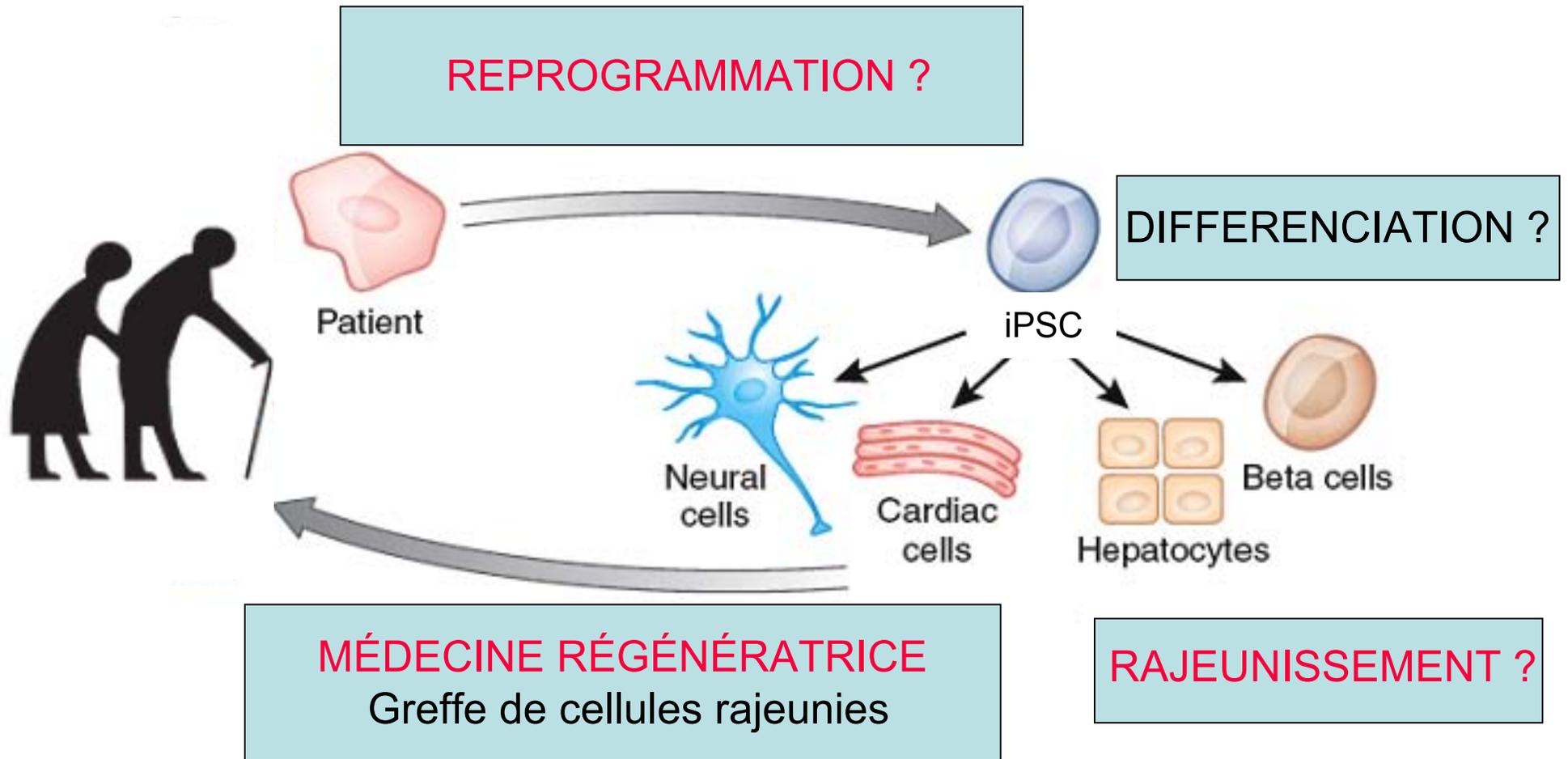
# Potentialités des iPSC



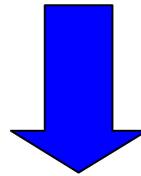
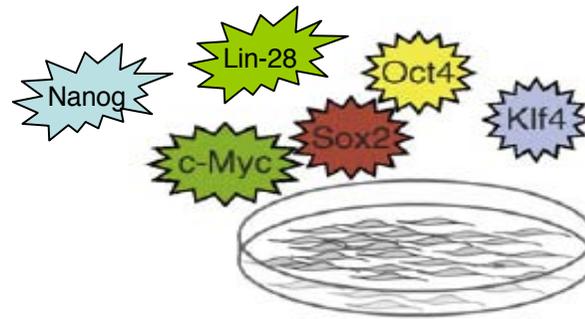
# Applications des cellules iPS



RECHERCHE MENEES DANS  
MON LABORATOIRE



# Est-ce que le vieillissement cellulaire est réversible ?

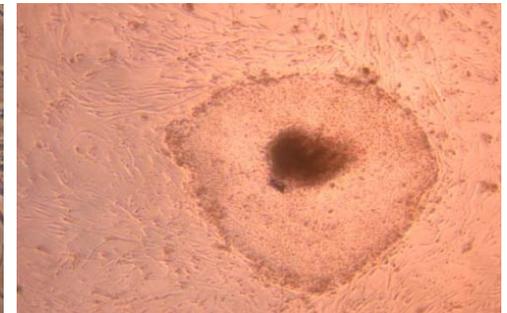
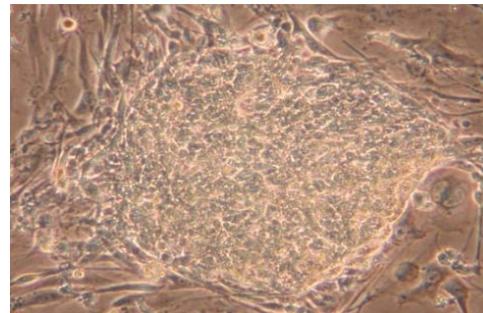
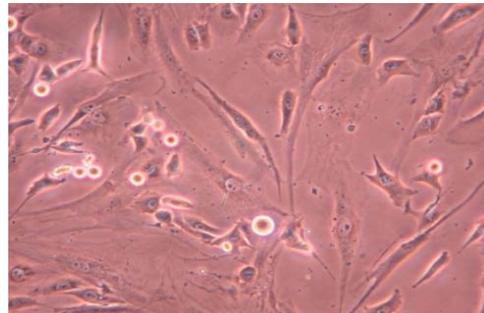
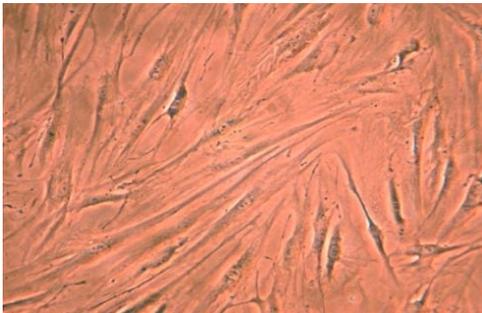


J0

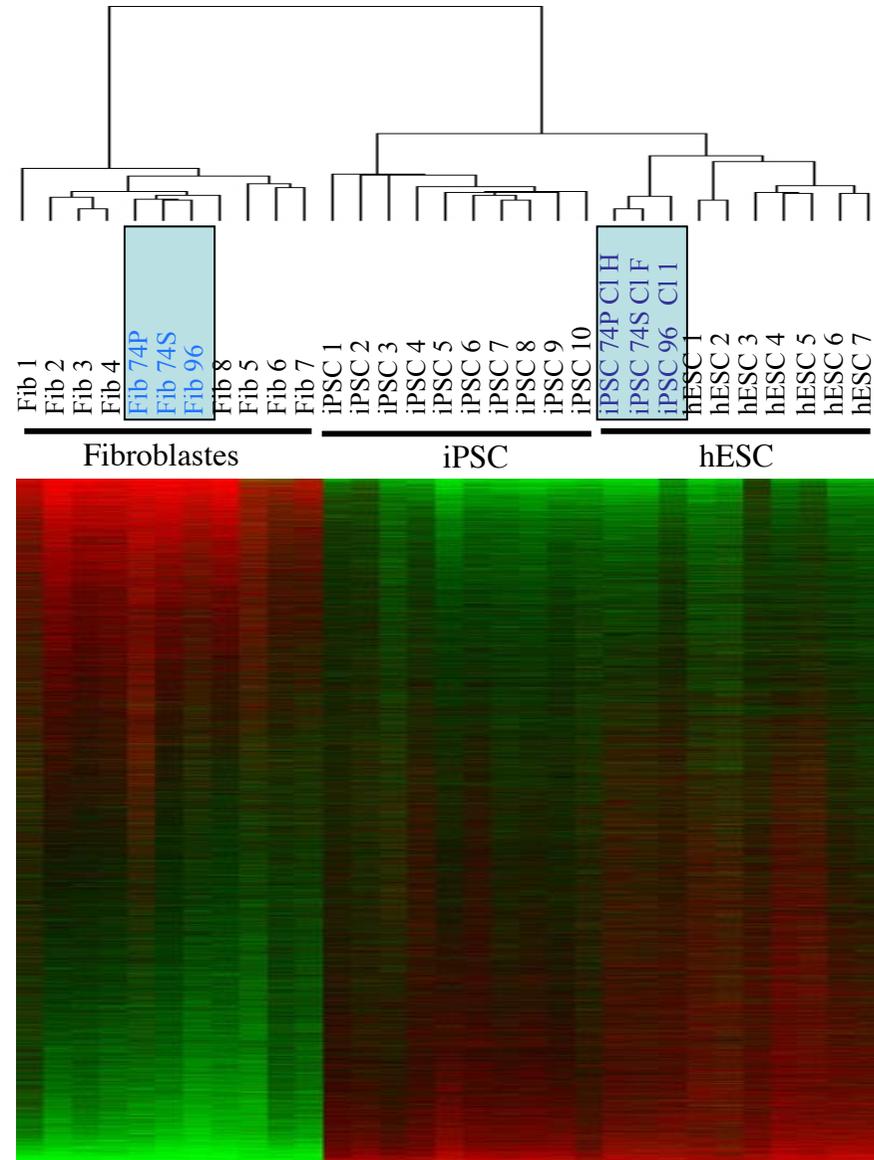
1 semaine

3 semaines

4 semaines



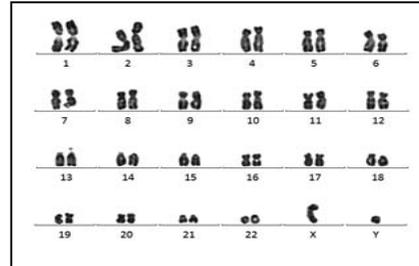
# Les iPSC avec 6 facteurs plus proches de vraies cellules souches embryonnaires



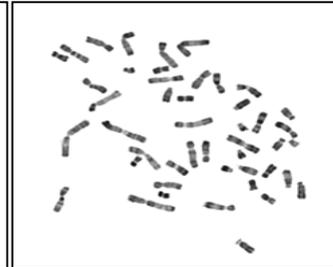
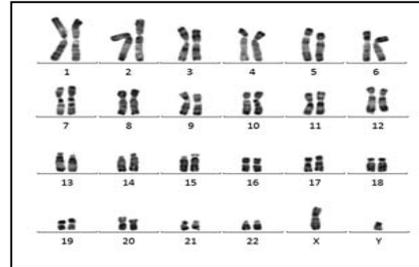
Expression des gènes

# Le génome des iPSC produites n'est pas altéré

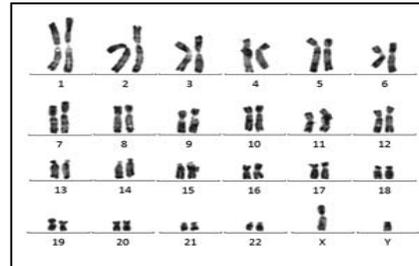
iPSC 74y P



iPSC 74y S

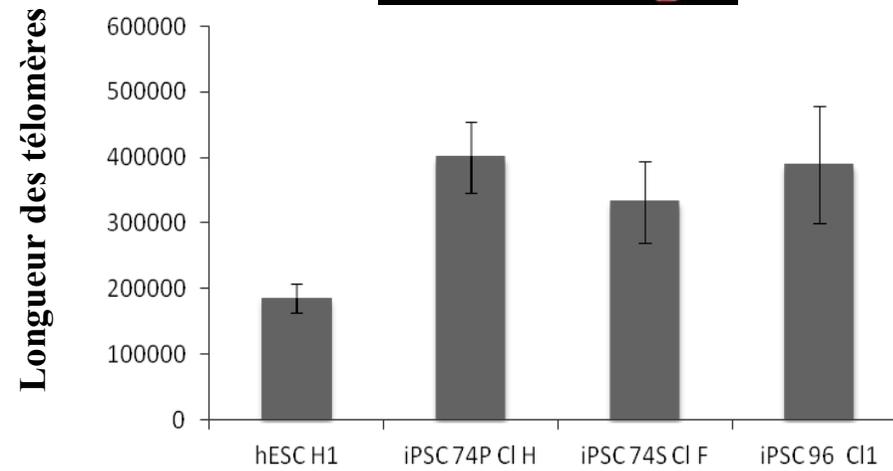
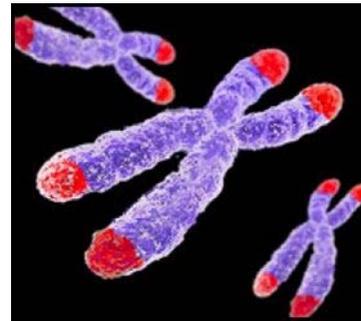


iPSC 96y



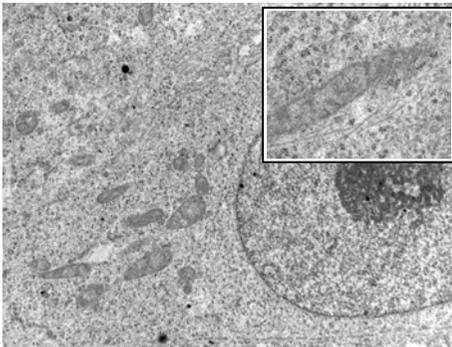
Caryotypes

# Ré-élongation des télomères

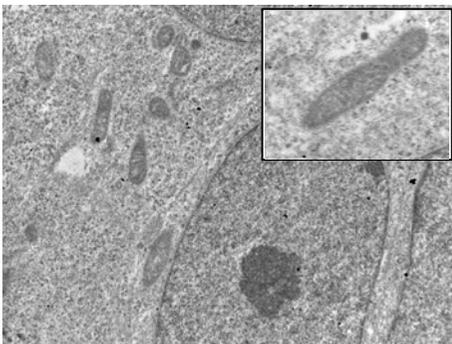
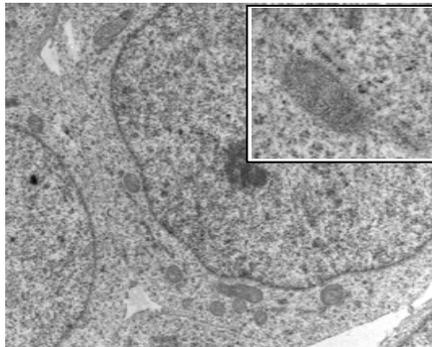


# Métabolisme et fonctionnement de la mitochondrie restaurés

**Cellule souche embryonnaire  
humaine**

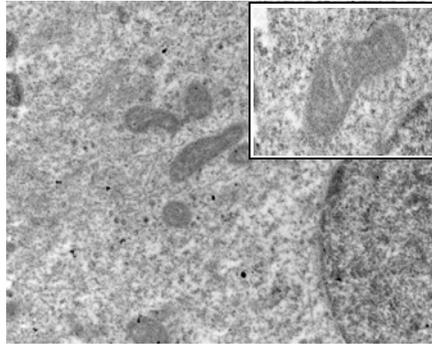


**iPSC fibroblastes prolifératif  
du donneur de 96 ans**



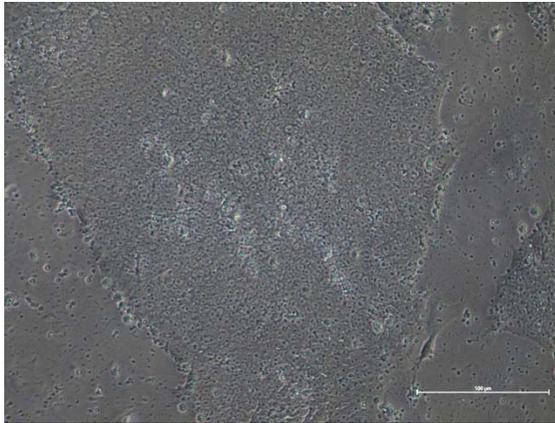
**iPSC fibroblastes prolifératif  
du donneur de 74 ans**

**iPSC fibroblastes sénescents  
du donneur de 74 ans**

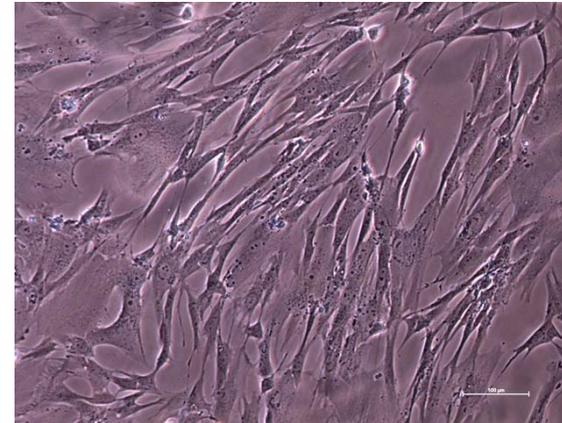


# Re-différenciation des iPSC en fibroblastes

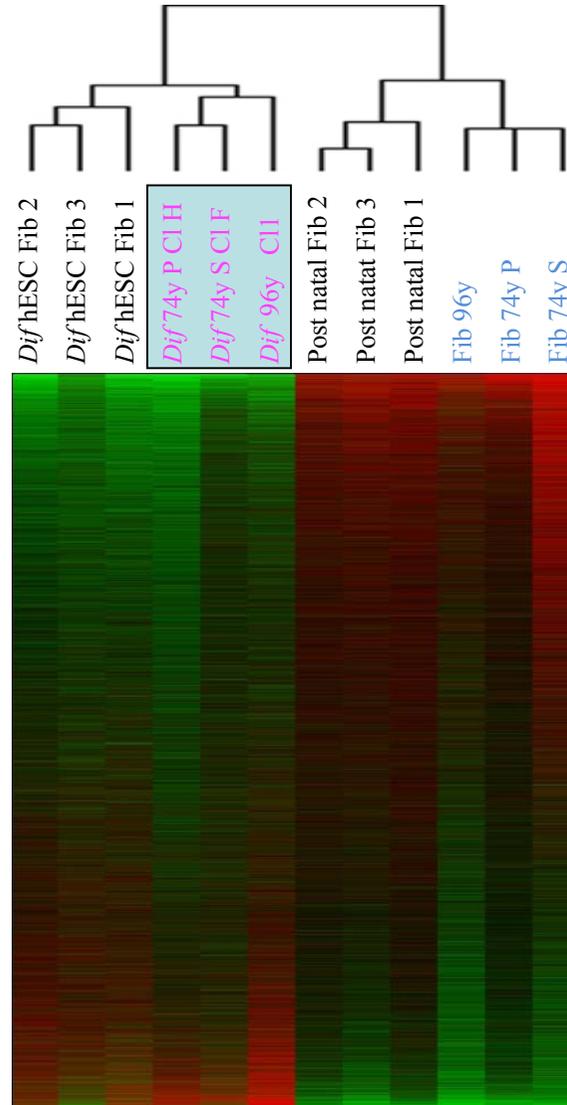
iPSC



Fibroblastes



# Expression génique correspond à une cellule jeune..!

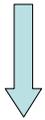


# Les cellules rajeunies peuvent de nouveau vieillir mais avec une capacité de prolifération augmentée

**Fibroblastes prolifératifs**  
74 ans

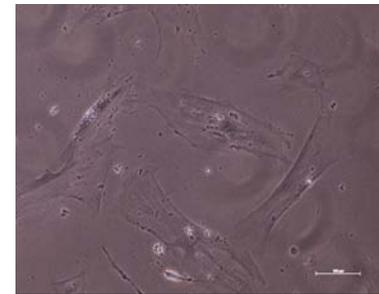
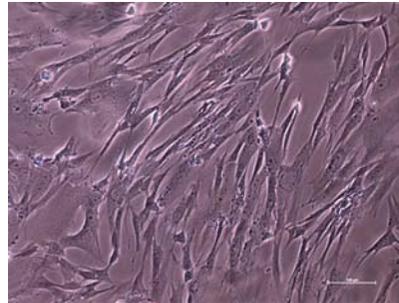
**12 divisions**

**+ 39 divisions**

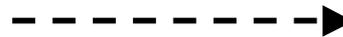


**Fibroblastes senescents**  
74 ans

**51 divisions**

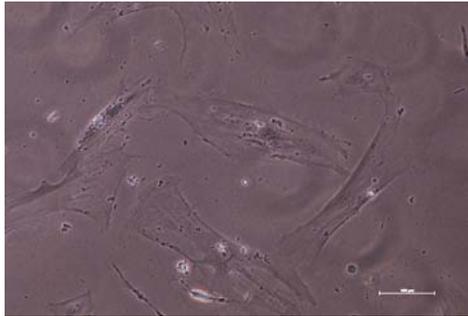


**Sénescence**



**+ 60 divisions**

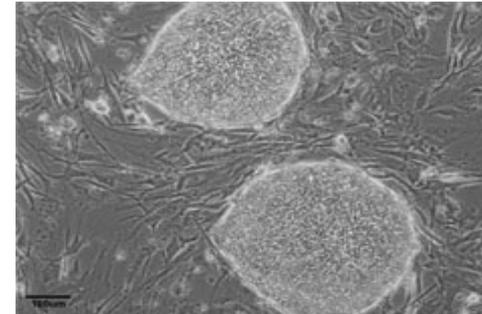
**Fibroblastes de centenaires  
et sénescents**



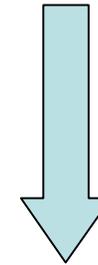
Reprogrammation



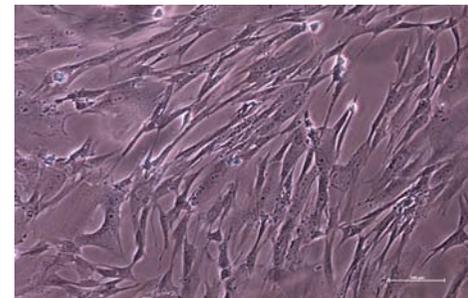
**IPSC**



**DIFFERENTIATION**



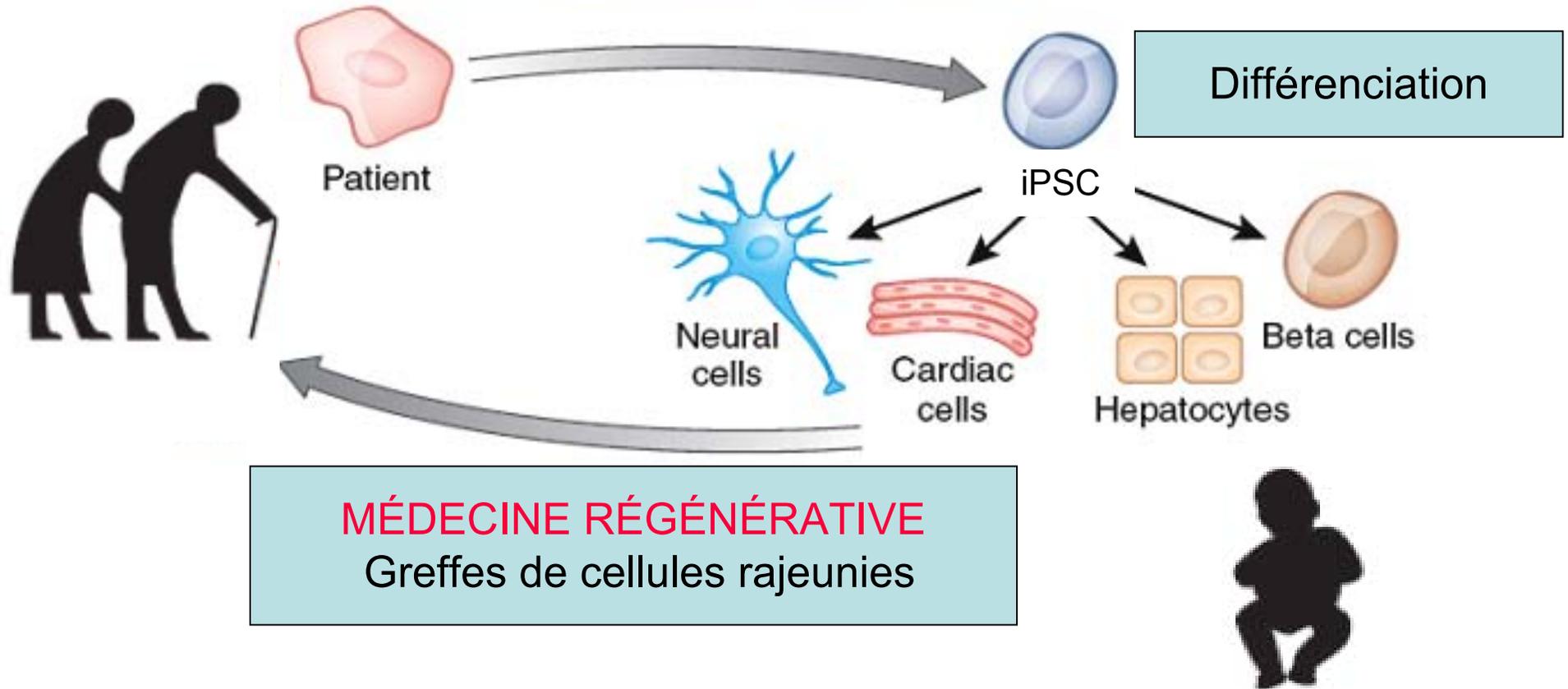
**Fibroblastes rajeunis**



- Expression des gènes
- Metabolisme
- Télomères
- Capacité de prolifération

**REPROGRAMMATION  
6 FACTEURS**

Rajeunissement cellulaire



**MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE**  
Greffes de cellules rajeunies

# Conclusions

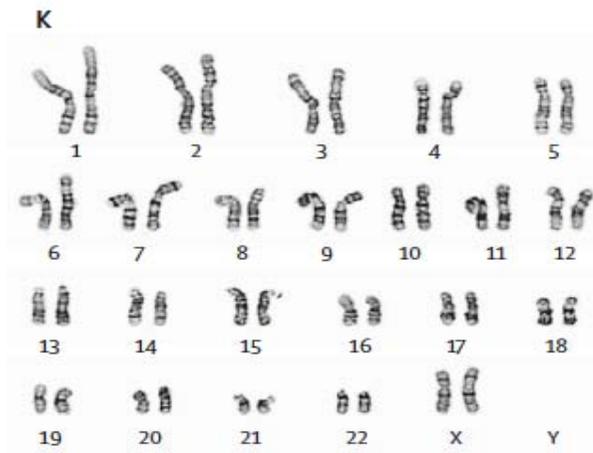
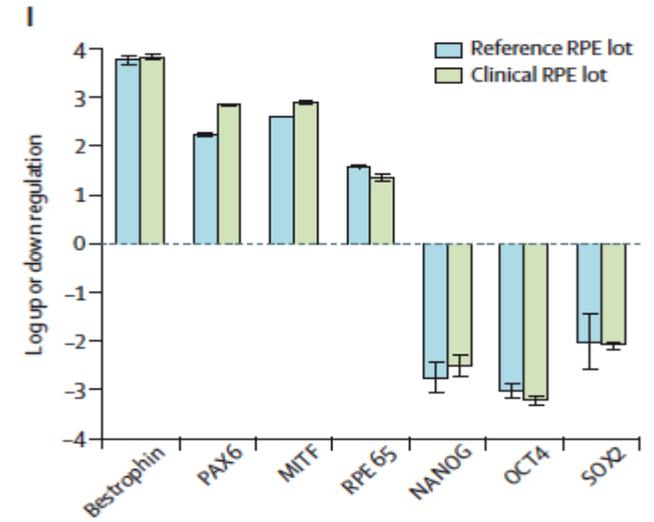
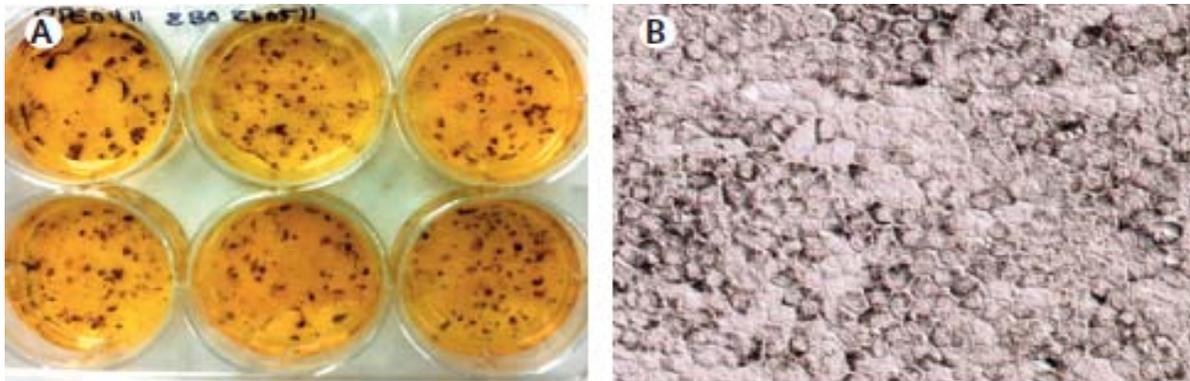
- **Vieillesse cellulaire est réversible**
- **Développement de modèles de pathologies du vieillissement**
- **Stratégie utilisable en médecine régénératrice pour patients âgés**
- **Nouveaux enjeux :**

**Peut-on reconstruire un tissu complètement rajeuni ?**

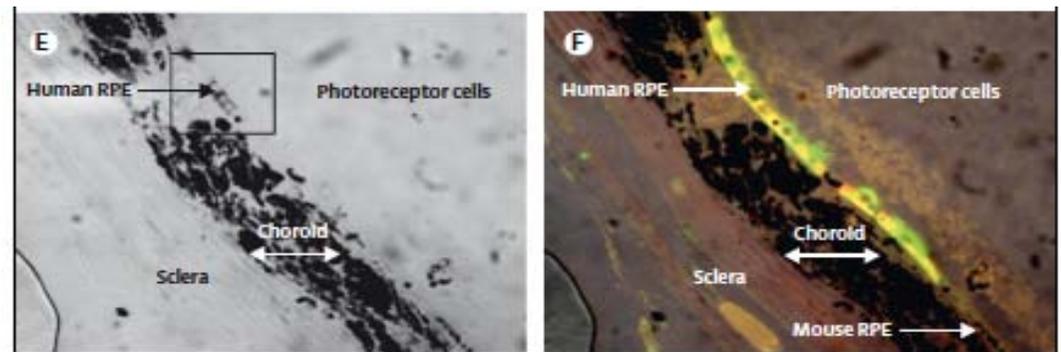
**Quel va être l'effet de l'environnement tissulaire vieillissant ?**

**Pourrions nous re-fabriquer un organe complet rajeuni ?**

# 1er essai mondial utilisant les iPSC pour corriger la DMLA

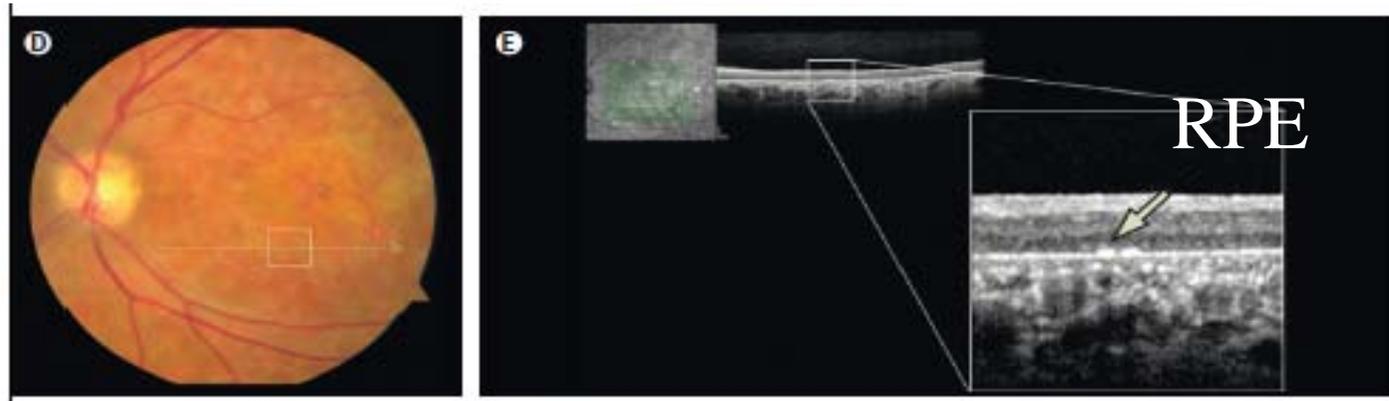


## Modèle pré-clinique souris



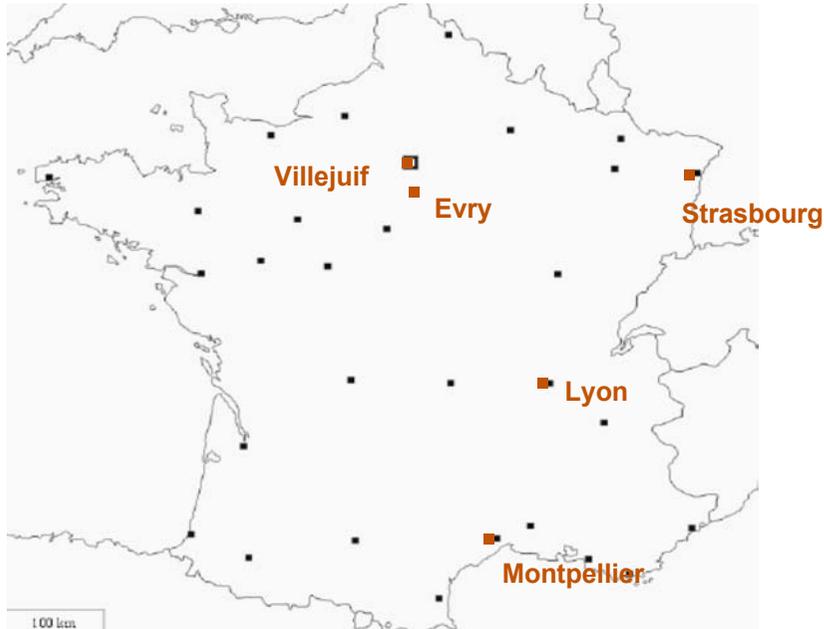
RPE 9 mois

## Transplantation chez le patient





Infrastructures nationales  
en biologie et santé  
**PROJET INGESTEM**



**Partenaires:**

- Institut A. Lwoff, Villejuif
- I-Stem, Evry
- PrimaStem/SBRI, Lyon
- IGBMC, Strasbourg
  
- IMRB, Montpellier

**Objectifs:**

- création d'une banque nationale d'iPSC
- Favoriser les développements industriels

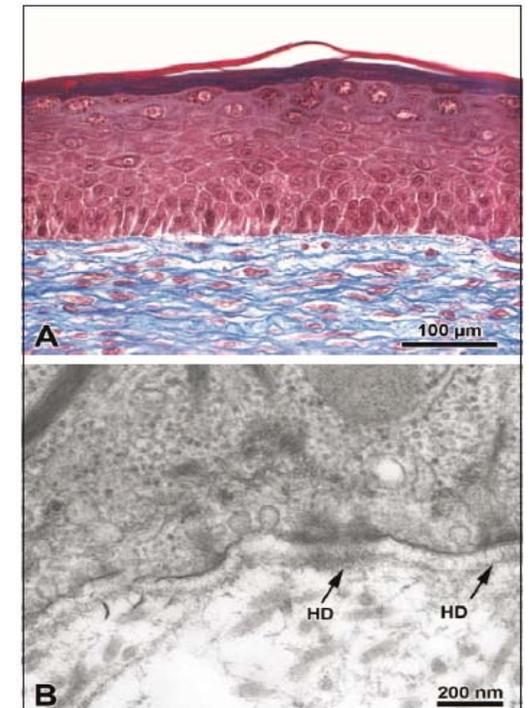
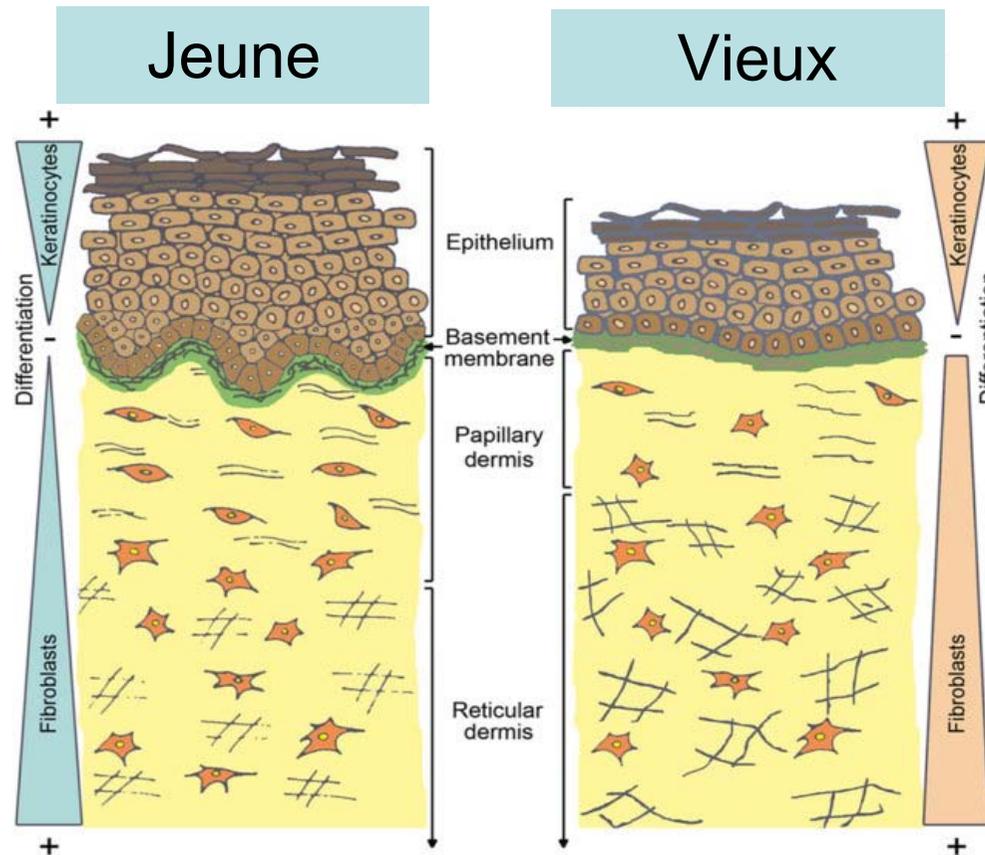
**INGESTEM - SAFE iPS core facility- IRMB Montpellier**  
**Service communauté scientifique**  
**IPSC au grade clinique**

# Un modèle pour mimer la greffe de cellules dans un tissu agé

Keratinocytes  
rajeunis

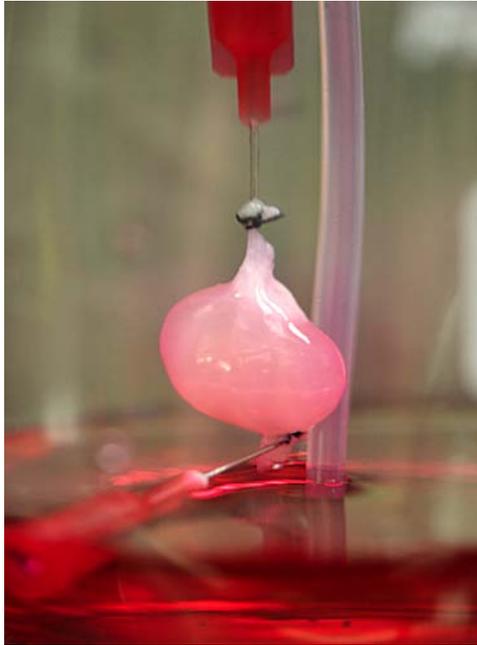


Fibroblastes  
rajeunis



## Reconstruction d'organe in vitro

- Laboratoire Pr Ott (Harvard) matrice décellularisation-recolonisation avec des cellules souches adultes



- *Poumon*

- *Foie*

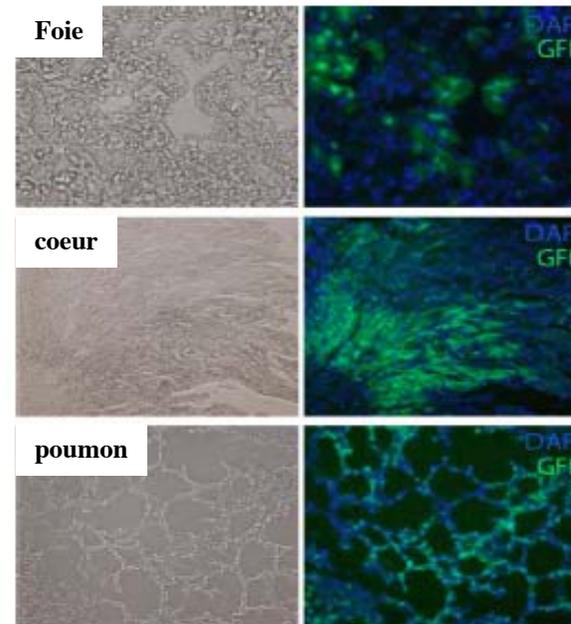
- *Trachée - biomatériaux colonisés*

- *rein « matrice extracellulaire »*

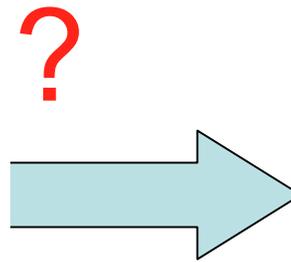
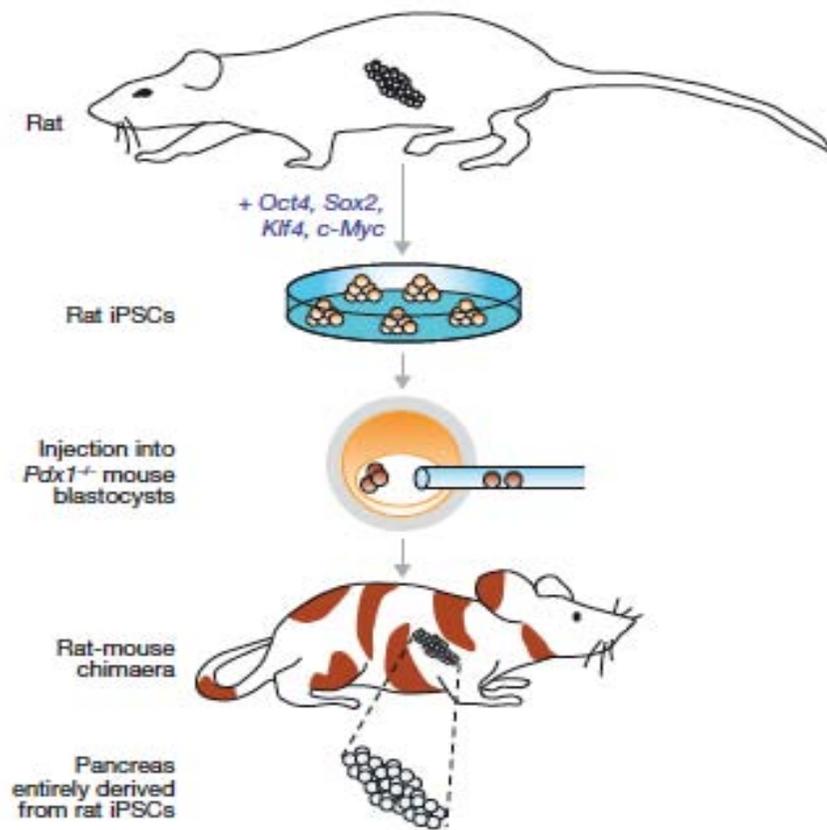
- Bourgeon de foie in vitro à partir d'iPS 2013 chez la souris

# Les cellules pluripotentes peuvent faire des chimères

## Souris chimères



# Reconstruction d'un organe chez l'animal



Cellules humaines reprogrammées

An arrow points downwards from the silhouettes to the text, indicating the use of reprogrammed human cells.





## Team

Jean-Marc Lemaitre  
Ollivier Milhavet  
Alexandre Prieur  
Nafissa-Leila Ait-Hamou  
Hélène Schwerer  
Laure Lapasset  
Amélie Babled  
Emilie Besnard  
Malik Kahli



Instituts  
thématiques



**Inserm**

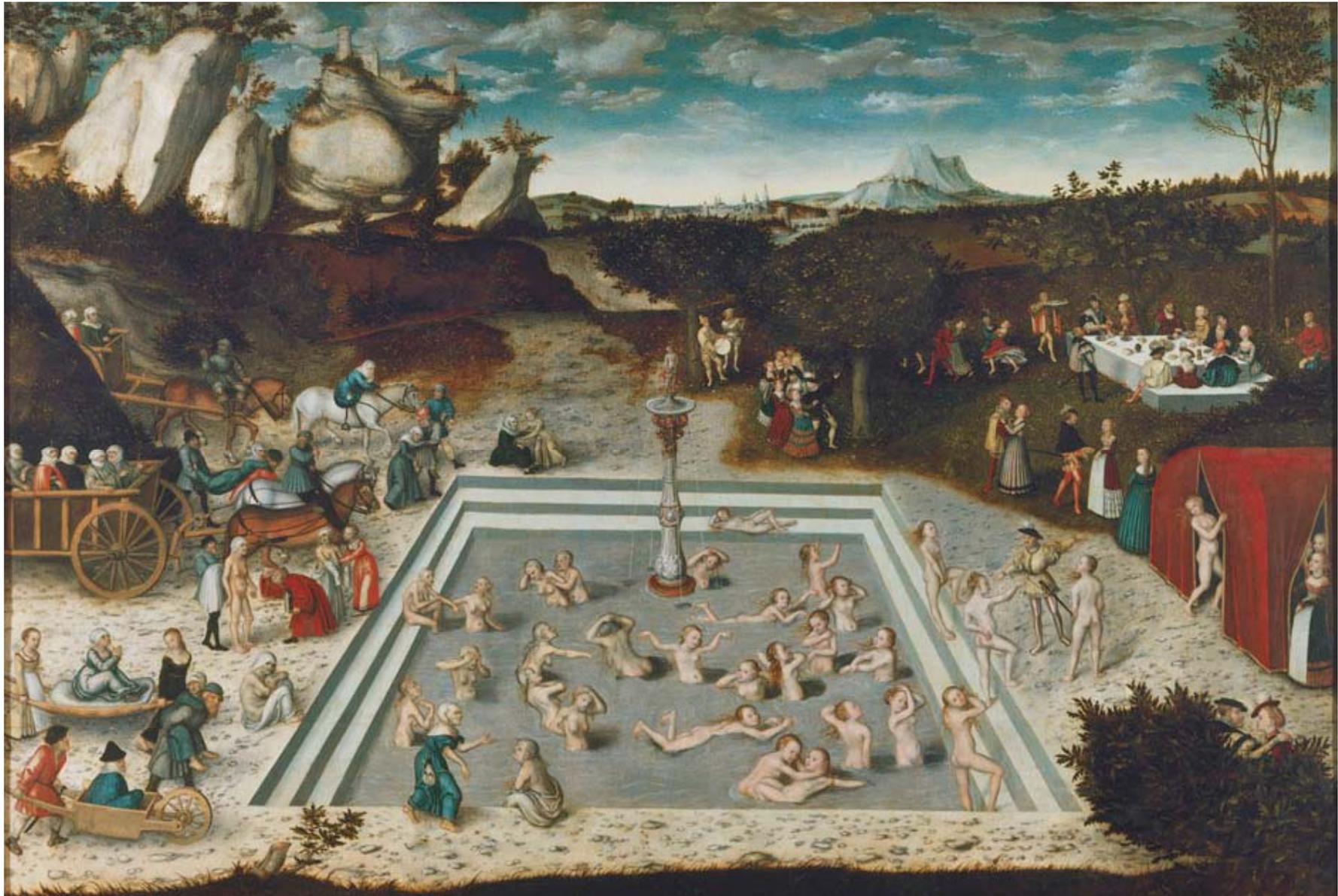
Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



## Collaborateurs

- S. Lehmann  
IRB Montpellier
- J. De Vos  
IRB Montpellier
- Olivier Feraud  
Plateforme cellule souches, Villejuif
- V. Pantesco  
Plateforme transcriptome, IRB
- Chantale Cazevielle  
Microscopie Electronique
- Franck Pellestor  
CHRU service Cytogénétique
- Arnaud Montel  
Plateforme Vectorologie IGF

# La fontaine de jouvence



29 JANVIER 2012

## CES INVENTIONS QUI VONT BOULEVERSER LE FUTUR

[Tweeter](#) 12[Recommander](#) 13[+1](#) 0

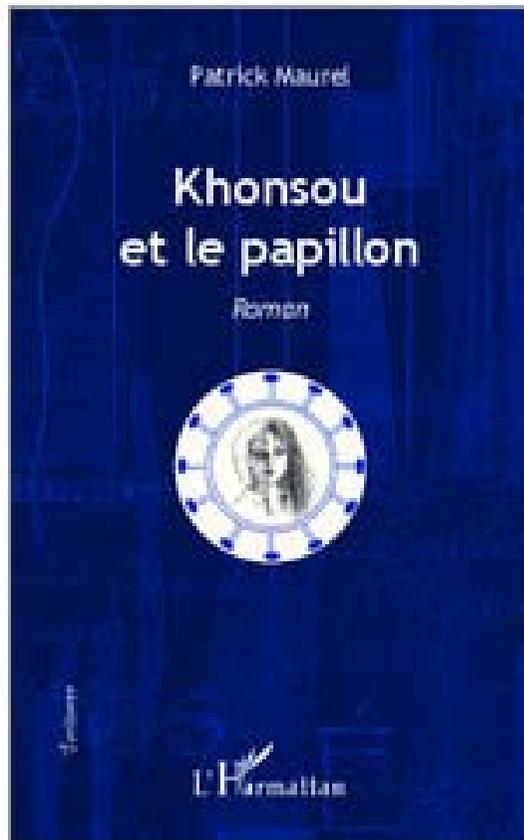
### 1. VERS LA JEUNESSE ÉTERNELLE

Santé, transports, écologie... Partout dans le monde, des visionnaires construisent le monde de demain. Un monde stupéfiant. A l'Institut de génomique fonctionnelle de l'université de Montpellier, une barrière vient désormais d'être franchie : il n'y a plus de point de non retour au vieillissement cellulaire. A partir de cellules « usées » d'un homme de 101 ans, le chercheur de l'Inserm Jean-Marc Lemaître et son équipe ont créé des cellules souches « neuves », capables de produire des cellules fonctionnelles de tous les types. Derrière Jean-Marc Lemaître, une cellule « vieille » et, à droite, une cellule « jeune » qui se multiplie. Si ses recherches aboutissent, il n'y aura plus besoin des artifices de notre photographe pour rajeunir ce chercheur de 48 ans. | Photo Hubert Fanthomme

**L'éternité c'est long, surtout à la fin...!**

Woody Allen





## **KHONSOU ET LE PAPILLON**

**Roman**

Patrick Maurel

Écritures

LITTÉRATURE ROMANS, NOUVELLES VIEILLESSE  
EUROPE

D'étranges événements se produisent dans une maison de retraite. Tous les résidents voient leur corps rajeunir. Le monde entier s'interroge sur ce phénomène dont on découvre que l'enjeu probable est colossal : la thérapie du vieillissement. Comment cette thérapie a-t-elle été mise en place ? Qui l'a commanditée ? Quel est son réel objectif ? Sur fond d'une histoire d'amour impossible, ce "biothriller" nous plonge dans une entreprise terrifiante et surréaliste dont deux jeunes femmes vont devenir les cibles. Mais en sont-elles de simples pions ou les instigatrices ? Qui les manipule ? Qui manipulent-elles ?