

La Thérapie du Vieillissement Mythe ou Réalité ?

Patrick Maurel

Pourquoi vieillissons-nous ?

Cette question a hanté les philosophes, penseurs, poètes et artistes depuis la nuit des temps. Plus récemment, elle a excité la curiosité des scientifiques.

Quelles sont les bases biologiques du vieillissement ?

Grâce aux recherches réalisées dans les 25 dernières années, nos connaissances en la matière progressent. Et comme c'est souvent le cas, la connaissance de l'"ennemi" permet de mieux le combattre.

Serait-il possible de mettre en place une thérapie du vieillissement ?

Cette question peut paraître insensée, mais...

Aujourd'hui, des travaux sur des animaux de laboratoire montrent que le vieillissement n'est plus une fatalité. Il peut être maîtrisé, ralenti, voire même inversé.

L'heure où ces études s'appliqueront à l'homme approche...

Les bases

Toutes les cellules qui constituent nos organes sont construites sur le même schéma : une membrane constituée de lipides et protéines, un espace interne le cytoplasme au sein duquel se déroulent toutes les réactions chimiques et biologiques qui permettent à la cellule de vivre, et enfin le noyau dans lequel se trouve notre ADN (constituant majeur des gènes) à l'intérieur des chromosomes. L'ADN est transcrit en ARN messager, réplique exacte (du brin codant) de l'ADN. Cet ARN sort du noyau et est traduit en protéine par les ribosomes dans le cytoplasme. Les protéines assurent les fonctions. Ces diverses opérations constituent ce qu'on appelle "le dogme de la biologie moléculaire" : ADN (génotype) - ARN messager - protéines (phénotype).

Les cellules ne fonctionnent pas seules au sein des tissus et organes mais reçoivent continuellement des signaux émis par les autres cellules de l'organe, par d'autres tissus et organes ou par l'environnement de l'individu. Ces signaux sont par exemple les nutriments, les hormones, les cytokines, les radiations UV ou autres, les virus, les bactéries, etc. Ils sont détectés par les cellules grâce à des récepteurs (protéines membranaires) qui transmettent ce signal à l'intérieur de la cellule au sein de laquelle les réactions chimiques et biologiques se mettent en place afin de permettre la réponse la mieux adaptée. Par exemple, après un repas (nutriments) les cellules du pancréas se mettent à synthétiser l'insuline qui permettra le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, et l'absorption du glucose par les cellules adipeuses, les cellules du foie et des muscles.

Une catégorie de cellules particulièrement importante est la cellule souche. Les cellules souches sont présentes dans la plupart de nos organes et tissus et en permettent le maintien. A tout instant et dans tous les organes, de nombreuses cellules meurent et sont éliminées. Elles doivent donc être remplacées par de nouvelles, afin de ne pas compromettre la survie de l'individu. C'est le rôle des cellules souches d'assurer cette fonction de maintien.

Ces bases étant posées, qu'est-ce que le vieillissement ?

Le vieillissement

Il peut être défini par trois éléments.

1. *Processus stochastiques.*

Ce sont des événements dus au hasard ou aux erreurs de fonctionnement de notre "machinerie" cellulaire. A ce propos on a souvent tendance à dire que "l'erreur est humaine". En fait, il vaudrait mieux dire : "l'erreur est naturelle". Ces événements inopinés entraînent une **accumulation de dommages** au sein des cellules comme par exemple des cassures dans l'ADN, des modifications des protéines, des atteintes aux cellules souches. Dans chaque cellule, on estime que 100 000 (!!!) événements de ce type se produisent tous les jours.

Une autre cause importante de dommage est le **raccourcissement des télomères**. Les télomères sont des structures complexes constituées d'ADN et de protéines situées aux extrémités des chromosomes. Les télomères assurent la protection des chromosomes. Cependant, lors de la division cellulaire (au cours de laquelle les chromosomes doivent être dupliqués pour transmission aux cellules filles) les télomères raccourcissent du fait de l'impossibilité de les régénérer en totalité (une autre imperfection de la machinerie cellulaire). Au fur et à mesure des divisions, les cellules filles reçoivent donc des télomères de plus en plus courts, jusqu'au moment où le seuil limite étant atteint, elles entrent en **sénescence**. Elles stoppent définitivement leur capacité à se diviser. Cette entrée des cellules en sénescence est un élément majeur du vieillissement car les cellules sénescents endommagent à leur tour le tissu ou l'organe au sein duquel elles sont situées.

Le dépôt de marques chimiques (groupes méthyl ou acétyl) sur l'ADN et les protéines qui constituent les chromosomes en réponse à des signaux de l'environnement module l'activité et l'expression des gènes. Ces processus sont dits **épigénétiques**. Leur importance est majeure. Par exemple, l'accroissement rapide de la taille moyenne des individus depuis quelques décennies est dû à la qualité de la nutrition et constitue un exemple typique de processus épigénétique. De nombreuses études montrent que ces **marques épigénétiques** changent continuellement au cours de la vie et représentent une autre cause du vieillissement.

Une autre contribution au vieillissement est apportée par **l'oxygène**. De prime abord cela peut paraître paradoxal puisque sans oxygène la vie est impossible. Cependant, il faut savoir que la molécule d'oxygène (O_2) est extrêmement réactive chimiquement et son métabolisme entraîne la formation d'espèces radicalaires (comme par exemple l'ion hydroxyl $\cdot OH$) qui endommagent l'ADN, les protéines et les lipides (constituants majeurs des membranes cellulaires).

Ces événements **ne sont pas gouvernés par un programme génétique** mais uniquement dus au hasard (d'où le terme processus stochastiques).

2. *Déterminants de la longévité.*

Ce sont les systèmes de **réparation et de maintenance**. Il existe deux grands systèmes de réparation biologiques.

Les systèmes de réparation de l'ADN. Ces systèmes sont nombreux et garants de l'intégrité et du maintien du génome. Leur contribution à la survie des cellules et, au sens large, à la survie des individus est considérable. Cependant, du fait de l'accumulation des dommages divers (voir précédent paragraphe), ces systèmes de réparation déclinent avec l'âge et cela conduit à l'accroissement des dommages et mutations.

L'autophagie constitue un autre moyen de résister aux dommages dus aux processus stochastiques de dégradation. Il s'agit d'un processus très complexe de "contrôle-qualité" au cours duquel les cellules recyclent leurs constituants, protéines et organelles cellulaires endommagées. Un exemple typique de mise en place de l'autophagie est la résistance à la carence en nutriments. Cependant, comme dans le cas des systèmes de réparation de l'ADN, l'autophagie décroît avec l'âge et cela conduit à l'accumulation intracellulaire de protéines anormales ou agrégées. Une des conséquences est l'apparition de maladies dues à des agrégats protéiques comme par exemple la maladie d'Alzheimer.

Ces systèmes de réparation de l'ADN et de l'autophagie sont **codés par nos gènes et transmissibles à la descendance**. Ils préservent la vie de l'individu jusqu'à la **maturité sexuelle**. Au delà, ils ne sont plus nécessaires à la survie de l'espèce et les dommages excèdent progressivement puis irréversiblement les capacités de réparation et de maintenance. C'est le **vieillessement**.

3. Maladies liées à l'âge. Comme leur nom l'indique ce sont les maladies qui apparaissent généralement après la maturité sexuelle et plus communément (mais pas exclusivement) chez le sujet âgé, comme le diabète, les maladies cardiovasculaires, les cancers, les maladies neurodégénératives. **Ces maladies apparaissent du fait du vieillissement qui en est la cause première. ET NON L'INVERSE.** Ces maladies ne sont PAS la cause du vieillissement.

Les causes de la mort

Il existe deux catégories de cause de mort.

Les causes extérieures : prédateurs, accidents, infections, famine, froid, etc.

Les causes intrinsèques : mutations et dommages sur l'ADN et les chromosomes, raccourcissement des télomères, espèces réactives de l'oxygène, etc.

Alors que les causes extérieures de mort prévalaient chez nos lointains ancêtres *Homo sapiens* il y a 45 000 ans (époque à laquelle ils sont arrivés en Europe), ce sont aujourd'hui les causes intrinsèques qui nous menacent et qui sont responsables de la mise en place des maladies liées à l'âge.

Un point important est de prendre conscience du fait que nous avons hérité de nos ancêtres *Homo sapiens* des stratégies métaboliques grâce auxquelles ils ont survécu dans des conditions difficiles où la nourriture était très aléatoire et généralement rare (l'examen des restes humains de l'époque le prouve). Dans ce contexte, les **gènes FOXO** activés par la **protéine AMPK** (détecteur du déficit énergétique des cellules) ont joué un rôle majeur en stimulant diverses fonctions génératrices de protection cellulaire : métabolisme adapté, diminution du stress oxydatif, réparation de l'ADN, autophagie, maintien des cellules souches, etc. Par contre, lorsque la nourriture se présentait (par exemple lors de la capture de gros animaux) il fallait profiter de cette abondance

passagère pour faire des réserves cellulaires et croître. Dans ces conditions, c'est le complexe **mTOR** qui jouait un rôle central dans la mise en place de fonctions telles que la synthèse des protéines et de lipides, la croissance (prolifération cellulaire), et le blocage des fonctions stimulées par FOXO. On voit donc que ce **conflit permanent et ancestral (présent dans tout le règne animal) entre FOXO et mTOR** a constitué le point d'orgue de la survie des premiers *Homo sapiens*. Aujourd'hui nous n'avons plus à passer notre temps à chercher de la nourriture mais ce conflit existe toujours au niveau de nos cellules. Et le problème est que toutes les fonctions activées par mTOR sont génératrices de dommages cellulaires. L'épidémie d'obésité qui sévit aujourd'hui en est une des conséquences directes la plus évidente.

La thérapie anti-vieillessement

A partir de ces considérations, on comprend que toute thérapie du vieillissement doit conduire à renforcer les systèmes de réparation et de maintenance biologiques. Une analogie directe peut être faite avec votre voiture. L'usure s'installe progressivement et inévitablement. Si vous ne faites rien, votre véhicule se dégrade rapidement. Si au contraire, vous lui assurez un entretien rigoureux, il durera beaucoup plus longtemps. C'est le principe de la thérapie anti-vieillessement.

La thérapie anti-vieillessement peut se décliner sous plusieurs formes que je vais brièvement considérer maintenant. Dans toutes les études réalisées chez l'animal le paramètre de survie le plus souvent utilisé est **la durée de demi-vie**, c'est à dire l'âge auquel 50% des animaux sont encore en vie. Si on applique un traitement anti-vieillessement à des animaux, on s'attend donc à ce que leur durée de demi-vie augmente de façon significative.

Diminuer la production de progérine.

La progéria est une maladie génétique très rare due à une mutation dans le gène *LMNA* qui code pour la lamine. Cette protéine joue un rôle central dans la structure et les fonctions du noyau des cellules. La mutation a pour conséquence la production d'une protéine LMNA tronquée et inactive, la progérine. C'est la progérine qui est responsable de la maladie (d'où son nom, la progéria) qui se traduit par une très forte augmentation de la vitesse (par un facteur 8 environ) de vieillissement des enfants atteints. En moyenne ces enfants ne survivent qu'une quinzaine d'années. Un point très important est que la concentration de progérine dans tous nos tissus augmente naturellement au fur et à mesure que nous vieillissons. Des chercheurs ont réussi à inhiber partiellement la production de progérine chez des souris atteintes de cette maladie et leur durée de demi-vie a augmenté de 40%.

Induire l'activité de la télomérase.

La télomérase assure le maintien de la longueur des télomères, mais elle n'est présente que durant notre vie embryonnaire. Diverses études ont montré que la présence de télomérase chez des souris permettait d'augmenter leur durée de demi-vie de 26%. Le problème est que la télomérase est présente dans les cellules cancéreuses et le risque de ce type de traitement est de provoquer l'apparition de cancers. Toutefois, il semble que la stimulation de production de télomérase de façon intermittente et non continue n'entraîne pas l'apparition de tumeurs.

Une première expérience de ce type a été réalisée chez une jeune femme, Elizabeth Parrish qui dirige BIOVIVA, une compagnie Américaine de recherche sur le

vieillessement. Le 15 septembre 2015, Elizabeth Parrish s'est volontairement soumise à une thérapie génique au cours de laquelle une injection intraveineuse d'un adénovirus exprimant la télomérase humaine lui a été administrée. Un an après, les télomères de ses lymphocytes T étaient passés de 6.7kb à 7.3kb, ce qui correspond à un "rajeunissement" de 20 ans (tests réalisés par deux laboratoires, Allemand et Américain, indépendants). D'autres tests suivront dans les années à venir...

Régler le conflit FOXO-mTOR.

Comme je l'ai dit plus haut, l'activité de FOXO contribue à stimuler des fonctions de protection cellulaire alors que l'activité de mTOR, au contraire, contribue à stimuler des fonctions génératrices de dommages cellulaires. Dans le cadre d'une thérapie du vieillissement, on a donc intérêt à augmenter l'activité de FOXO et à diminuer l'activité de mTOR. C'est précisément ce qui a été testé.

Des études nombreuses chez l'animal ont montré qu'une activation de FOXO augmentait de façon importante la durée de demi-vie (100% chez le nématode et de 20 à 30% chez les rongeurs). Un stimulant particulier de l'activité de FOXO est la **restriction calorique**, c'est à dire une réduction de 25% de l'apport calorique journalier. Par exemple, on passe de 2400 à 1800 calories chez l'homme et de 2000 à 1500 calories chez la femme. Cette stratégie appliquée aux animaux a prouvé son efficacité avec des augmentations significatives de leur durée de demi-vie, notamment +23% chez le singe rhésus.

La **rapamycine**, une molécule (antibiotique macrolide) découverte sur l'île de Pâques par un groupe Canadien, s'est avérée récemment être un puissant inhibiteur de l'activité de mTOR. Des études conduites sur plusieurs espèces animales ont confirmé que le traitement des animaux par la rapamycine sur une longue période entraînait une augmentation significative de leur durée de demi-vie, de l'ordre de 20 à 30%.

Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans le vieillissement.

Des études récentes montrent que l'hypothalamus joue un rôle déterminant dans le contrôle du vieillissement. Voici brièvement ce qui se passe.

L'hypothalamus est une petite structure située sur la face ventrale de l'encéphale. Une de ses fonctions est de réaliser la liaison entre le système nerveux central et le système endocrinien par le biais d'une glande endocrine : l'hypophyse. L'hypothalamus projette les connexions de ses neurones sécrétoires vers l'hypophyse. Ces neurones produisent un peptide, l'hormone de libération des gonadotrophines (appelée peptide **GnRH**) qui va stimuler les cellules glandulaires de l'hypophyse, entraînant ainsi la production des hormones hypophysaires contrôlant un grand nombre de fonctions vitales comme la reproduction, la température, la vision, le rythme circadien, les émotions, l'attachement, la réponse au stress, la pression sanguine, la réponse immunitaire, etc.

Les chercheurs ont récemment montré que les cellules de l'hypothalamus, comme toutes les cellules de l'organisme, sont soumises aux dommages divers touchant l'ADN, les cellules souches, les protéines (voir plus haut). Il en résulte une inflammation qui entraîne l'expression d'un gène codant pour un facteur appelé **NF-kB** par les cellules de la microglie (macrophages résidents cérébraux). NF-kB entraîne à son tour une forte inhibition de la production du peptide GnRH par les neurones sécrétoires de l'hypothalamus. D'où une contribution au vieillissement systémique.

Ce scénario a été testé de deux façons chez la souris, d'une part en diminuant l'expression de NF-kB par approche génétique et d'autre part en traitant les animaux vieillissants avec le peptide GnRH par approche pharmacologique. Dans les deux cas une forte amélioration des paramètres biologiques marqueurs du vieillissement a été

constatée avec une durée de demi-vie augmentée de 23%. De plus, les chercheurs ont montré que l'accumulation des cellules souches neurales de l'hypothalamus diminuait au cours du vieillissement et la transplantation chez des animaux âgés de cellules souches neurales prélevées chez des animaux jeunes entraînait une nette amélioration des paramètres biologiques marqueurs du vieillissement.

Enfin d'autres stratégies consistant à conserver les marques épigénétiques, à éliminer les cellules sénescents et à faire une reprogrammation cellulaire *in vivo* chez des souris ont montré des augmentations de durée de demi-vie de 20 à 33%.

Recherches sur les super-seniors et centenaires.

Plusieurs groupes de chercheurs se sont intéressés à déterminer chez les super-seniors et centenaires ce qui pouvait expliquer leur longévité. Les analyses ont révélé entre autre les points suivants : ces personnes montrent de moindre dommages de l'ADN, de meilleures défences anti-oxydantes et activités de réparation de l'ADN (comparables à des sujets de <25 ans), moins de dommages chromosomiques (échanges de chromatides sœurs, aberrations chromosomiques, micronoyaux), une meilleure stabilité génétique, moins d'inflammation, des télomères plus longs et de longueur plus homogène (plus stables) selon le tissu (peau, muscle, cellules sanguines), la présence de variants actifs des gènes FOXO3A (expression accrue de la protéine). Ces observations suggèrent que ces personnes ont de meilleures activités de leurs systèmes de réparation (ADN et autophagie).

Les diverses stratégies anti-vieillesse envisagées

Elles sont au nombre de trois.

Approches pharmacologiques

- activateurs de FOXO3A
- activateurs de l'autophagie
- inhibiteurs de mTOR
- stimulateurs de l'hypothalamus
- autres...

Approches génétiques

- inhibition de la production de progérine
- élimination des cellules sénescents
- induction de la télomérase
- reprogrammation
- autres...

Approches biothérapeutiques

- stimulation de la production des cellules souches

Le but de ce type nouveau de thérapie n'est pas de rechercher l'immortalité, mais compte tenu de ce que nous savons sur le vieillissement, il est de retarder la mise en place des maladies liées à l'âge et donc de vieillir en bonne santé comme ce fut le cas de Jeanne Calment, décédée à l'âge de 122 ans, 5 mois et 14 jours.

En résumé

La médecine d'aujourd'hui s'attaque avec un relatif succès aux maladies liées à l'âge (maladies cardiovasculaires, diabète, cancers, maladies neurodégénératives, etc.) et aux autres (infections, accidents, etc.). Dans le cadre d'une attitude provocative, on pourrait qualifier cette médecine de "symptomatique" puisqu'elle ne s'attaque pas à la cause véritable des maladies qui est le vieillissement. Il est vraisemblable que la médecine de demain aura pour but supplémentaire (à côté de la médecine actuelle qui ne disparaîtra pas) de booster nos défences naturelles en stimulant toutes nos capacités de réparation. A suivre donc...

Le diaporama relatif à cette conférence peut être téléchargé à partir de ce lien :
https://www.dropbox.com/s/dg9pcyrr53j8z5m/Diaporama_Th%C3%A9rapie%20du%20Vieillessement_15_4_18.pdf?dl=0