

VIEILLISSEMENT

La longévité amish dans les gènes



Chez des souris atteintes de vieillissement prématuré, l'inhibition de la protéine PAI-1¹, identifiée comme un facteur favorisant la formation de caillots sanguins, augmente leur espérance de vie. De plus, cette protéine est codée par le gène *SERPINE 1*, dont une mutation très rare est retrouvée dans la communauté amish, connue pour le grand âge de certains de ses membres. Il n'en fallait

pas plus pour que l'équipe de Douglas Vaughan, de la faculté de médecine Feinberg à l'université Northwestern à Chicago, analyse, chez 177 Amish, la corrélation entre l'expression de *SERPINE 1* et plusieurs paramètres biologiques impliqués dans la longévité. Résultats ? 43 d'entre eux sont porteurs de cette mutation entraînant une diminution de moitié de leur teneur sanguine

en PAI-1. En parallèle, ils présentent des chromosomes moins marqués par l'effet du temps au niveau de leurs globules blancs, un risque plus faible de développer des maladies liées à l'âge et une longévité augmentée.

1 PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*). L'inhibiteur de type-1 de l'activateur tissulaire du plasminogène est une protéine inhibant le mécanisme de dissolution des caillots sanguins.

S. S. Khan et al. *Science Advances*, 15 novembre 2017 ; doi : 10.1126/sciadv.aao1617



1 Image des chromosomes Y et X : les régions marquées en rouge correspondent aux télomères dont la longueur est liée à l'espérance de vie.

© Pasieka/SP/Phanie



LE POINT AVEC



Jean-Marc Lemaître

responsable de l'équipe Génome et plasticité cellulaire dans le développement et le vieillissement à l'IRMB du CHRU de Montpellier

Science&Santé : Un gène associé à la longévité, cela paraît prometteur. En quoi cette étude est-elle particulièrement innovante ?

Jean-Marc Lemaître : Pour trois raisons. Tout d'abord, c'est la première fois qu'on identifie, dans une population humaine, un facteur – PAI-1 – dont l'inhibition augmente la longévité en bonne santé : la présence d'une version du gène *SERPINE 1* inactivée par une mutation, apparue il y a 6 générations, est reliée à une espérance de vie augmentée de 7 ans, et à une dimi-

nuton de maladies liées à l'âge, comme le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires. Ensuite, elle montre que PAI-1, une des quelque soixante molécules sécrétées par les cellules sénescences – des cellules différenciées qui ne se multiplient plus et s'accumulent naturellement avec l'âge –, joue un rôle capital dans le vieillissement. Enfin, la longueur des télomères, les extrémités des chromosomes constituées par des séquences d'ADN répétées, est 10 % plus importante chez les porteurs de la copie inactivée, ce qui valide le lien entre espérance de vie et longueur des télomères. L'étude des populations restreintes est très intéressante car elle permet, comme ici, de détecter des profils génétiques très rares associés à des résistances au développement de maladies liées à l'âge.

S&S : Dans quelle mesure votre approche du vieillissement cellulaire est-elle différente ?

J.-M. L. : Nous tentons de comprendre, au niveau de la cellule et sur des modèles murins, le rôle de la sénescence cellulaire dans le vieillissement. Définie comme un mécanisme suppresseur de tumeur, la sénescence a en réalité une fonction beaucoup plus large. En plus d'être impliquée dans le vieillissement, la cellule sénescence est engagée transitoirement dans des fonctions réparatrices comme la cicatrisation et la régénération après un traumatisme, avant d'être détruite par notre système immunitaire. Mais, avec l'âge, ces cellules sont moins reconnues, elles s'accumulent et sécrètent

des facteurs créant un environnement pro-inflammatoire dans nos tissus, une des composantes essentielles du vieillissement et de l'apparition des pathologies liées à l'âge. Actuellement, nous développons des stratégies de reprogrammation cellulaire transitoire pour contrôler la sécrétion de ces facteurs délétères comme PAI-1.

S&S : Que peut-on espérer pour l'avenir de la recherche dans ce domaine ?

J.-M. L. : En identifiant la sénescence cellulaire comme un facteur clé du vieillissement, nous avons changé de paradigme quant au traitement des pathologies liées à l'âge avec une dimension plus importante donnée à la prévention. Avec l'aide de molécules dites sénolytiques, qui vont inactiver les facteurs délétères pour nos tissus ou détruire les cellules sénescences, nous pourrions « traiter » le vieillissement et une majorité des maladies associées. D'ici cinq ans et compte tenu des essais cliniques en cours aux États-Unis, on peut s'attendre à ce que certaines de ces molécules soient disponibles sur le marché. L'enjeu est indéniable dans nos sociétés vieillissantes pour lesquelles l'objectif est d'augmenter l'espérance de vie en bonne santé.

Propos recueillis par Julie Paysant

Jean-Marc Lemaître : unité 1183 Inserm/Université de Montpellier (Institut de médecine régénératrice et de biothérapies, IRMB), Cellules souches, plasticité cellulaire, médecine régénératrice et immunothérapies