

Différenciation et sénescence...

La plupart des êtres vivants appartenant aux règnes animal et végétal naissent, se différencient, vieillissent et meurent. La mort n'est cependant pas une constante inéluctable des cellules vivantes et il apparaît qu'elle est en fait liée au processus de la différenciation. Les cellules bactériennes se divisent ainsi indéfiniment, et cela est également vrai de certaines espèces nucléées unicellulaires dont la différenciation est pour le moins très élémentaire, telles les levures.

La longévité des espèces « mortelles » est peu reliée à la capacité proliférative de leurs cellules isolées en culture, ce qui est aisément compris si on lie sénescence et différenciation : *in vitro*, en effet, le programme de différenciation cellulaire est profondément perturbé; ce que je considère comme une forme de différenciation terminale, la sénescence, peut donc l'être également. L'existence dans le génome de chaque cellule d'une « horloge biologique », programmant notamment sa mort et reliée à la longévité de l'espèce, est attestée par un autre type de constatation : *in vitro*, la capacité de division de toute cellule animale (et de la plupart des cellules végétales) est limitée [11], à moins que la cellule ne se « transforme » et acquière alors une capacité de division illimitée. Prélevée chez un embryon humain, une cellule fibroblastique se divisera de 50 à 65 fois... puis mourra. Si le prélèvement est effectué chez un adulte jeune, la mort cellulaire apparaîtra après 30 à 40 divisions... et seulement après quelques divisions pour les fibroblastes d'un sujet âgé. Il apparaît donc que ces cellules ont épuisé *in vivo* une partie de leur potentiel prolifératif, que leur « horloge biologique » marque déjà

l'approche de la mort et continue d'avancer *in vitro*, probablement à un autre rythme qu'*in vivo*, à partir de l'heure marquée au moment du prélèvement.

Comme je l'ai signalé plus haut, il n'existe pour une cellule animale en culture qu'une alternative à la sénescence... c'est la transformation « maligne »... et ce n'est probablement pas un hasard si justement la cancérisation (ou cette précancérisation qu'est l'immortalisation par des oncogènes de type 1, comme récemment développé dans *médecine/sciences* par François Cuzin et son équipe) perturbe profondément l'expression du programme de différenciation.

Ainsi peut-on, me semble-t-il, considérer la sénescence et la mort comme le résultat terminal de l'expression du programme de différenciation des cellules. La mise en évidence des gènes concernés, activés ou réprimés sous le contrôle de l'horloge biologique interne, reste à faire, mais des résultats de notre laboratoire montrent qu'en effet, de nouvelles enzymes potentiellement régulatrices (des protéines kinases) apparaissent au cours du vieillissement de cellules humaines en culture [12]. Quant à la signification évolutive de cette « aptitude à mourir », elle reste l'objet de spéculations.

Axel Kahn

Directeur de l'Unité de génétique et de pathologie moléculaires Inserm U129. Chu Cochin Port Royal, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris.

Oui mais...

Les remarques de Mr. Axel Kahn sont fort intéressantes : c'est lui qui représentait la France dans l'action concertée européenne de recherche sur le vieillissement, c'est dire qu'il est orfèvre en la matière. Mais ces remarques ne décrivent que le *vieillissement de la cellule, considérée isolément*. Il est possible que la sénescence et la mort de l'organisme soient entièrement expliquées par la sénescence et la mort des cellules qui le composent. Mais : (a) le fait (évident) que la sénescence cellulaire soit « programmée » n'exclut nullement l'hypothèse que des facteurs chimiques puissent constituer un chaînon nécessaire entre le programme génétique et son exécution, c'est-à-dire la sénescence et la mort : de tels intermédiaires chimiques actifs apparaissent aujourd'hui bien démontrés dans un nombre croissant de domaines; (b) ce que je mets en doute, c'est la certitude que la mort de l'organisme soit un phénomène entièrement expliqué par le seul vieillissement individuel de ses cellules et leur incapacité progressive à se reproduire. Pour le prouver, il faudrait s'assurer que les cellules prélevées sur le corps d'un sujet mourant de mort naturelle sont des cellules incapables de survivre et de se reproduire *in vitro*, ce qui, à ma connaissance, n'a jamais été démontré.

Jean Hamburger