

# POURRA T-ON EMPECHER LE VIEILLISSEMENT EN 2030 ?

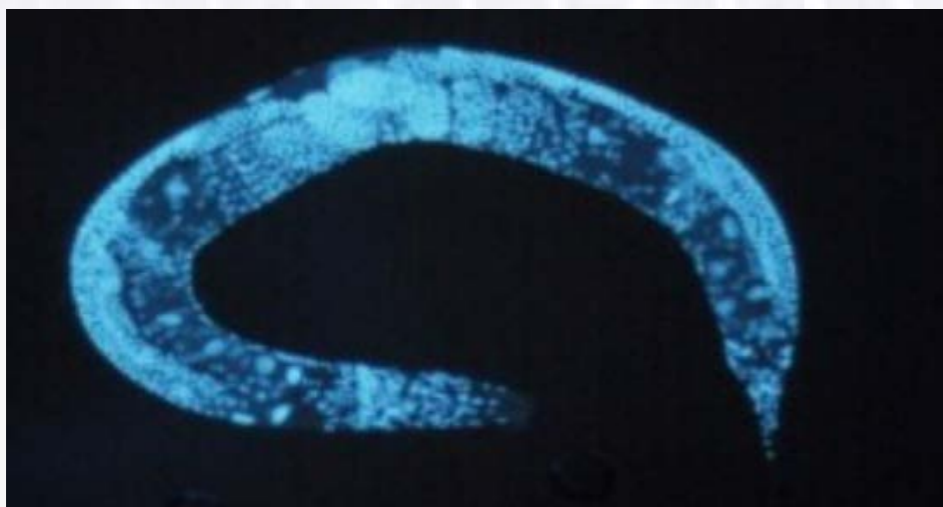
Dr Christine BERBEZIER

*Institut Universitaire de G erontologie*

*Yves Memin*

# AUGMENTER LA LONGÉVITÉ

- Vieux rêve de l'homme
- L'espérance de vie a augmenté au cours des siècles
  - Découverte de l'hygiène
  - Découverte des antibiotiques, vaccins...
  - Traitements précoces des maladies
- Chez le rat, durée de vie augmentée de 30 à 40% par la restriction calorique
- Chez la souris, une diminution des récepteurs IGF1, diminue la croissance et augmente la longévité



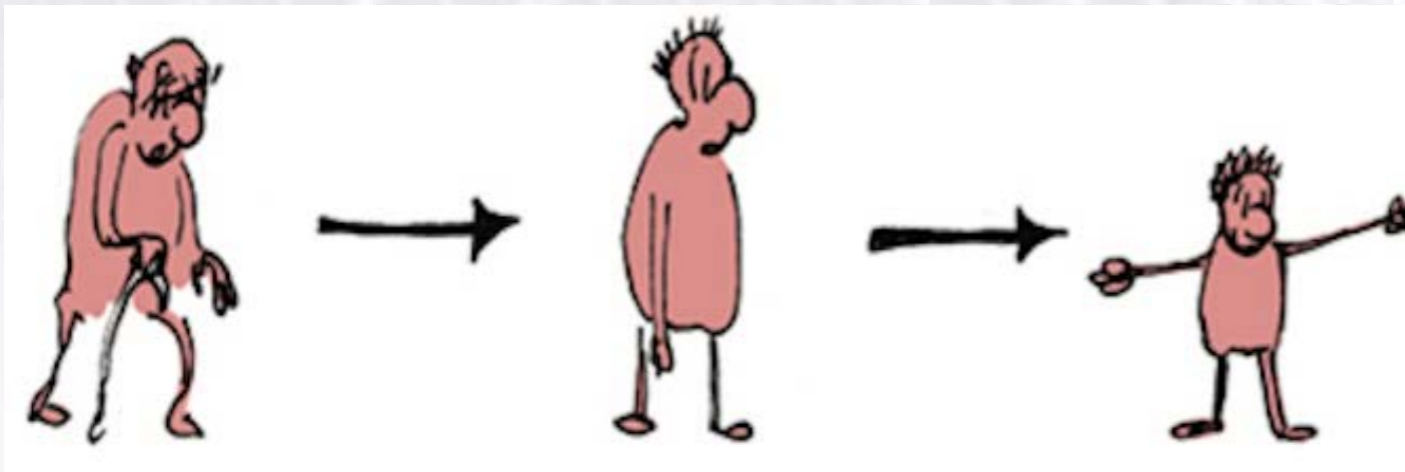
Chez *Caenorhabditis elegans*, en bloquant les voies de l'insuline et de mTOR : durée de vie X5

# LES FACTEURS DE YAMANAKA

- Dès 1999, pour produire des cellules équivalentes à celles de l'embryon



- 2007 (Japon)
  - Un cocktail de 4 gènes : Oct3/Oct4, SOX2, Klf4 et c-myc
  - Un rétrovirus



- Uniquement si cellules non sénescentes
- Potentiel tumoral fort

# INVERSER LE VIEILLISSEMENT

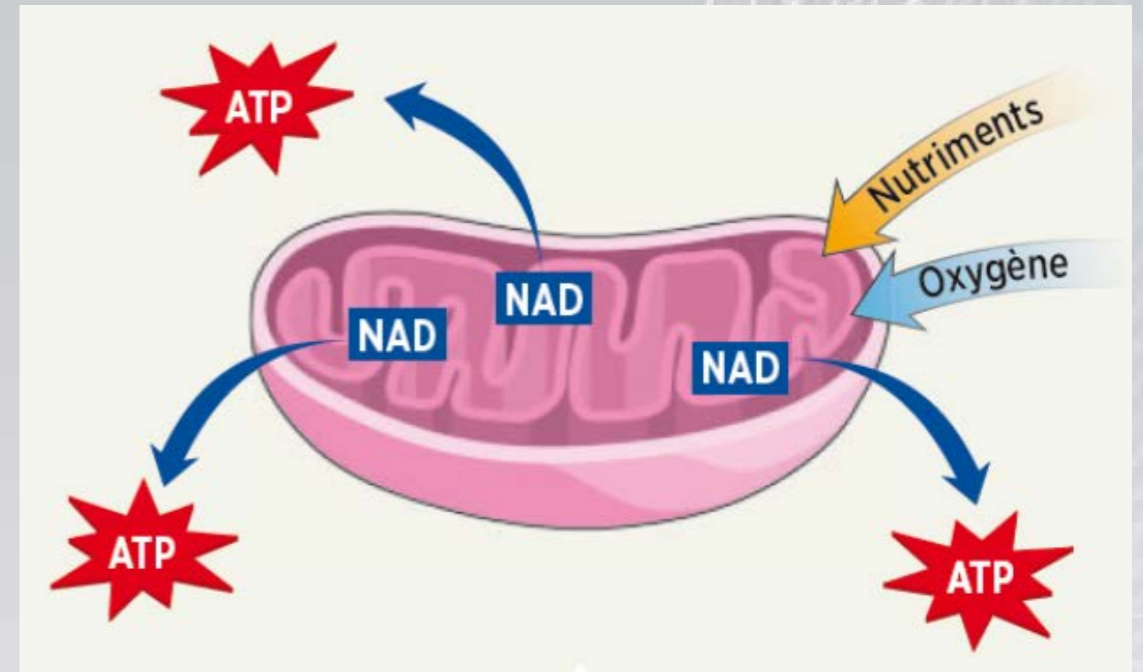
- 2011, Jean-Marc Lemaitre (Montpellier)
- Cellules de patients âgés, incapables de proliférer
- Injection d'un cocktail de 6 gènes : Cocktail de Yamanaka + gènes Nano et Lin28
- 20 jours après : Pluripotence et jeunesse rendues aux cellules sénescents
- Disparition des marques de vieillissement
  - Longueur des télomères
  - Activité mitochondriale
  - Profil d'expression génique
- Le vieillissement cellulaire est réversible
- Espoir pour traiter les patients dont les cellules ou les tissus sont atteints de vieillissement

# INVERSER LE VIEILLISSEMENT CHEZ LA SOURIS

- La mitochondrie

ATP (Adénosine 5' triphosphate) : carburant universel des organismes vivants

NAD (Nicotinamide Adénine Nucléotide) : permet la formation et l'acheminement de l'ATP  
Rôle essentiel dans la communication de cellule à cellule : il achemine l'ATP aux cellules qui en ont besoin



- 2015, David Sinclair (USA) : Le NAD

- Les cellules de souris jeunes ont plus de NAD que celles des souris âgées
- Avec l'âge, le réseau de NAD s'étiole
- Administration de NAD une semaine sur une souris de 2 ans
- Nouvelle jeunesse des mitochondries

# INVERSER LE VIEILLISSEMENT DE L'ADN CHEZ LA SOURIS

- 2017, David Sinclair (USA)
- A la naissance, toutes les cellules peuvent réparer les dégâts d'ADN
- Composé de réparation d'ADN = PARP-1 poly(ADP-ribose) polymérase1
- Expérience avec le le NMN (nicotinamide mononucléotide), précurseur du NAD
- Bientôt essai chez l'homme pour
  - Effet anti-âge
  - Protéger les dommages de l'ADN
    - Astronautes, personnels navigants
    - Patients régulièrement irradiés (radio ou scanners)
    - ATCD de cancers dans l'enfance
- Reproductibilité chez l'homme ?

# INVERSER LE VIEILLISSEMENT

- 2017 (Pays Bas) : Suppression des cellules sénescentes de souris
- Administration de FOXO4-DRI
  - Amélioration de la densité du pelage
  - Meilleure fonction rénale
  - Pas de changement pour la course en roue
  - Aucun effet négatif observé chez les mammifères traités



- Chez l'homme ?

# LA THÉRAPIE CELLULAIRE

- Greffer des cellules pour restaurer la fonction d'un tissu ou d'un organe
- Les propriétés des cellules souches
  - Autorenewement indéfini
  - Donnent naissance à plusieurs types cellulaires
- Cellules souches pluripotentes (tous types de cellules)
  - Cellules souches embryonnaires
    - Peu de problème de compatibilité donneur-receveur
    - Différenciation spontanée en cellule de la rétine
  - Les cellules souches pluripotentes induites (IPS)
    - Autologues
    - Allogènes
- Cellules souches multipotentes (nombre limite de types de cellules)
  - Cellules souches mésenchymateuses
    - Présentes dans tout l'organisme
    - Faciles à prélever
    - Différenciation en chondrocytes, ostéoblastes, adipocytes, myosites, cardiomyocytes
    - Sécrétion d'acteurs de croissance
    - Production de facteurs anti-inflammatoires
  - Cellules souches cutanées
  - Cellules souches de l'oeil
  - Cellules souches hématopoïétiques
- L'indication d'une thérapie cellulaire définit le choix des cellules souches à utiliser



# THÉRAPIES CELLULAIRES

- Largement utilisées pour
  - Hématologie
  - Brûlures
  - Transplantation d'hépatocytes
  - Cellules de pancréas endocrine
  - Cellules neuronales

Majoritairement par transfert de cellules allogéniques d'origine foetale : Incompatibilité immunologique

- Et la greffe d'organe ?
  - Manque de greffons
  - Xénogreffes
  - Compatibilité immunologique
- Vers la création d'organes in vitro, à greffer
  - Comme pour la peau, les vaisseaux, la vessie, l'os, la cornée
  - Ingénierie tissulaire
  - A quand une greffe de coeur fabriqué avec une cellule de la personne à greffer ?

# THÉRAPIES CELLULAIRES DES PISTES

- Banques de cellules IPS allogènes marquées selon leur profil HLA
- Traitement «one shot»
- Essais en cours avec des cellules souches embryonnaires
  - Lutter contre la DMLA et la dystrophie maculaire
  - Traitement des ulcères cutanées de la drépanocytose
  - Greffe de cellules cardiaques
  - Cellules de pancréas encapsulées pour restaurer la production d'insuline
- Essais en cours avec des cellules souches IPS
  - Actuellement peu utilisées
  - Possible essor selon l'immunogénéité des cellules embryonnaires
  - Traitement de la DMLA exsudative (Japon)
- Essais très variés en cours avec des cellules mésenchymateuses
  - Avec des cellules autologues (1/3)
  - Arthrose, PR, myopathies, AVC, IDM, Ischémie des membres inf, diabète, lupus, rejet de greffe....
  - Favoriserait la formation de nouveaux vaisseaux (IDM, AVC, artériopathie)

# LA NEUROGENESE

- 1906 (Espagne) : nombre définitif de neurones dès la naissance, toute perte neurone est définitive et irrémédiable
- 1998 (Suède) : Dans le cerveau d'un patient de 72 ans décédé, de jeunes cellules se sont transformées en neurones
- Depuis 2002, Institut Pasteur
  - Chez l'homme, identification de 2 pouponnières cérébrales : hippocampe et zone sous ventriculaire
  - La survie du néoneurone n'est pas garantie : stimulation nécessaire
  - Chez la souris : 3 pouponnières
    - Densité en néoneurones proportionnelle aux variations de l'environnement matériel et social
    - Plus l'apprentissage est intense, plus la neurogenèse et l'intégration des cellules le sont aussi.
- A tout âge, l'humain produit 700 nouveaux neurones par jour
- 2016 (USA) : production de néoneurones relancée dans le cerveau d'une souris âgée en lui transfusant le sang d'une de ses jeunes congénères et amélioration de l'odorat

# 6 CONSEILS POUR SE FABRIQUER DES NEURONES

PIERRE-MARIE LLEDO

- Eviter les stress chronique : Excès de cortisol dans le cerveau
  - Stoppe la fabrication des néoneurones
  - Stoppe la croissance des survivants en inhibant les BDNF
- Rechercher les situations nouvelles : découvrir, comprendre, apprendre, pas de routine
- Eviter les psychotropes
  - Fixation sur les GABA-récepteurs
- Pratiquer une activité physique
  - Par libération de BDNF suite à la contraction des muscles
    - Par augmentation du débit sanguin cérébral
    - Par augmentation de la taille des microvaisseaux du cerveau
- Nouer des relations sociales
- Avoir un microbiote sain

# LES NANOTECHNOLOGIES

- Techniques et outils du monde de l'infiniment petit :  
millionième de millimètre
- Progrès dans les méthodes diagnostiques
  - Prévention, diagnostic précoce, suivi thérapeutique
- Imagerie médicale
  - Améliorer la résolution, la spécificité des images et la tolérance
  - Imagerie fonctionnelle
- Analyses biologiques : biopuces véritables laboratoires de poche
  - Puces à ADN : analyse les gènes d'un échantillon
  - Les lab-on-chip : multiples analyses sur une goutte de sang ou de salive
  - Techniques d'analyse sur plaques : repérer de rares cellules cancéreuses

# LES NANOTECHNOLOGIES

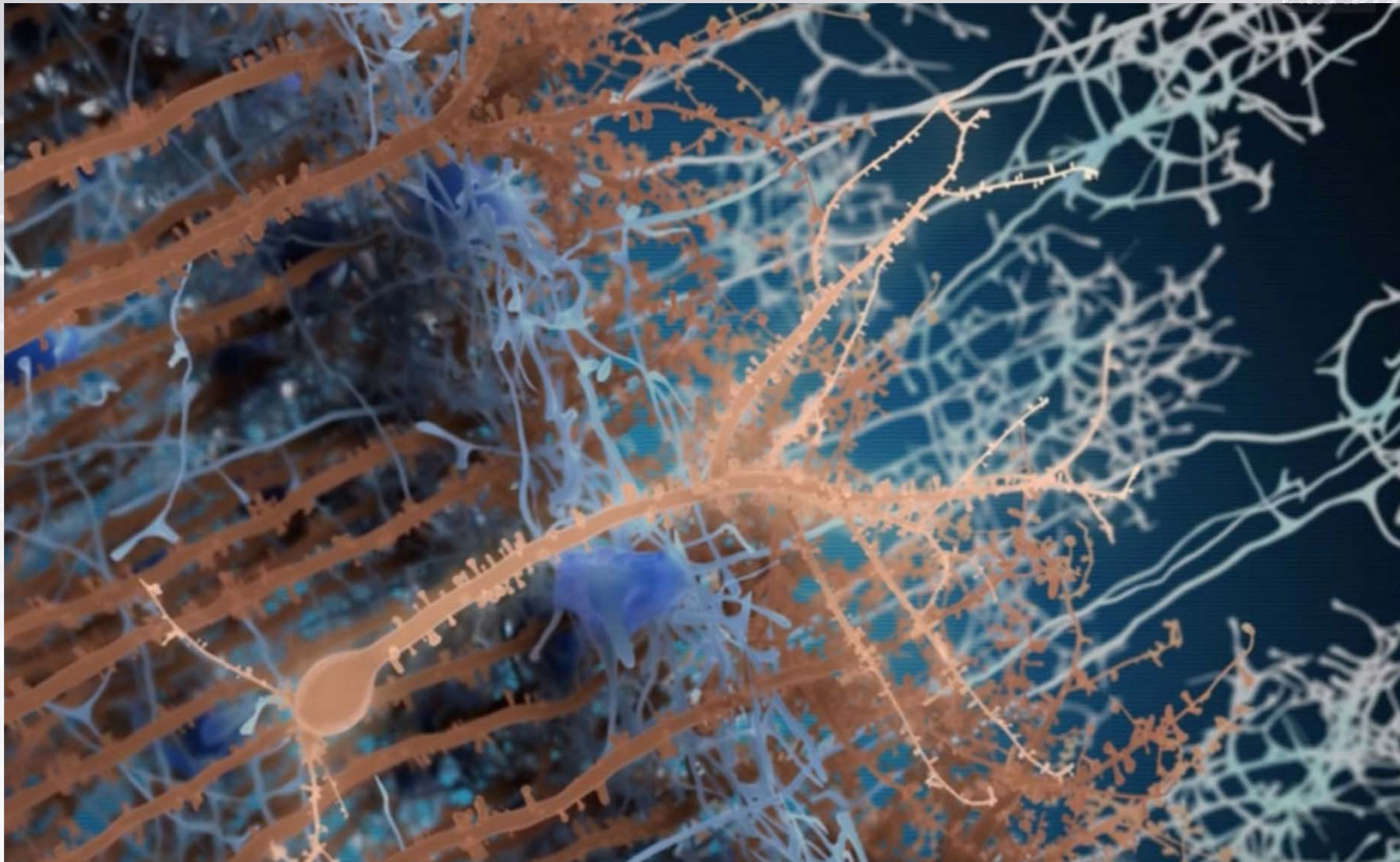
- Progrès dans les approches thérapeutiques
- De la «magic-bullet» aux nanomédicaments
  - Nanovecteurs particuliers
  - Vectorisation des médicaments
  - Protection du principe actif
  - Libération déclenchée ou progressive
  - Vectorisation de micro-ARN pour réguler l'expression de gènes
  - Indications en pathologies cancéreuses
- Les nanobiomatériaux pour la médecine régénérative
  - Réparer ou remplacer les tissus lésés
  - Constituer une trame qui sera colonisée par des cellules souches
  - Avec un agent thérapeutique qui sera délivré localement
- Quels impacts ?
  - Risques de sécurité et de toxicité sur le vivant et l'environnement
  - bouleversements sociaux : l'homme augmenté ?

# EMPÊCHER LE VIEILLISSEMENT EN 2030 ?

- Vieux rêve de l'homme
- On pourra augmenter la longévité
  - En anticipant les diagnostics
  - Grâce aux progrès thérapeutiques
  - Modifications génétiques
- Jusqu'où iront ces progrès génétiques ?
- L'homme saura t-il rester humain ?

# MERCI DE VOTRE ATTENTION

VOUS AVEZ ACQUIS 5 NÉONEURONES



Un néo-neurone (*en brun clair*) étend ses prolongations cellulaires, les dendrites, pendant environ trois semaines jusqu'à ce qu'elles se stabilisent et se connectent aux neurones partenaires (*en bleu*) et à d'autres neurones pré-existants (*en brun foncé*).