

Vieillesse moléculaire et cellulaire

Yves Courtois

Lorsque, en 1961, Léonard HAYFLICK, aux USA, remit en cause le concept général de l'immortalité des cellules, il apportait à la recherche en gérontologie une contribution aussi importante dans cette discipline que celle de Howard TEMIN et David BALTIMORE qui, découvrant un enzyme, la *transcriptase reverse*, permettaient de comprendre un processus essentiel de la cancérisation, la copie de l'information virale contenue dans l'ARN en ADN.

On peut considérer que la recherche en gérontologie est secouée de vagues successives qui correspondent aux grandes découvertes de la biochimie et de la biologie cellulaire de ces dernières années ; découvertes de concepts nouveaux, de molécules nouvelles et, même, de technologies d'avant-garde. Il ne s'agit pas ici de les exposer suivant leur chronologie mais plutôt de souligner des étapes importantes qui ouvrent sur des perspectives d'avenir. Chaque fois que cela sera possible, nous nous appuyerons sur des exemples tirés du vieillissement du cristallin, organe dans lequel on retrouve le vieillissement à des niveaux différents.

Les g rontologistes ont, par souci de simplification, choisi de distinguer 3 grands types de cellules dans lesquels le vieillissement peut intervenir de façon différente :

1. Les cellules post-mitotiques qui ne se divisent plus durant toute la vie de l'individu. C'est le cas des neurones qui cessent de se diviser à la naissance et fonctionnent pendant toute la vie d'un individu, des kératinocytes, des cellules matures du cristallin.
2. Les cellules faiblement mitotiques qui se divisent peu ou seulement lorsqu'elles sont stimulées par un traumatisme. Ce sont, par exemple, les cellules de la peau - les fibroblastes -, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses des vaisseaux, les cellules de l'épithélium central du cristallin.
3. Les cellules fortement mitotiques comme celles de l'épithélium intestinal, de la cornée. Ces dernières, par exemple, ont un temps de renouvellement de 12 jours chez l'homme.

Les questions qui se posent au cours du vieillissement ne seront donc pas les mêmes suivant ces différents types de cellules. Dans un neurone, les chercheurs vont s'intéresser plus spécialement à son fonctionnement, à sa capacité de se réparer lorsqu'il a accumulé les déchets dans son cytoplasme ou lorsque son noyau a été endommagé par les rayons X et les drogues. Et, effectivement, il a été démontré qu'au cours du vieillissement, l'ADN des neurones accumule de nombreuses cassures.

Pour les autres cellules, il s'agit de savoir, non seulement si leur fonctionnement s'altère, mais aussi si leur potentiel de division décroît et si la qualité du matériel qu'elles synthétisent est différente.

Viellissement et division cellulaire

Les expériences de HAYFLICK en utilisant des cellules in vitro, mais aussi de nombreuses autres expériences de transplantations successives du même tissu dans plusieurs animaux (par exemple de moelle ou de glande mammaire), ont montré que les cellules normales ont probablement une espérance de vie qui dépasse de beaucoup la durée de vie moyenne du donneur, mais qui est malgré tout limitée. Ce n'est pas le cas justement pour les cellules cancéreuses qui ont perdu leur contrôle et deviennent immortelles.

Si l'on reprend le cas du cristallin, un organe relativement simple qui croît pendant toute la vie d'un individu, on s'est aperçu que les cellules épithéliales, qui sont la source de toute croissance et différenciation, ont une capacité de plus en plus limitée pour se diviser en fonction de l'âge du donneur. Il s'agit d'un vieillissement intrinsèque qui se traduit par un accroissement de la taille de la cellule, l'accumulation de matériel hétérochromatique dans son noyau, mais aussi par des modifications de son architecture intérieure et de sa surface plasmique. Toute cellule a besoin d'avoir à l'intérieur un squelette qui sert à de multiples fonctions : forme, adhésion, migration, mitose, etc... Le vieillissement se traduit très fréquemment par une désorganisation de ce cytosquelette qui devient constitué de gros câbles d'actine, lesquels, probablement pour des raisons mécaniques, vont perturber la vie de la cellule.

Si l'on poursuit l'analyse de la physiologie du cristallin, on montre qu'il est possible aussi d'accélé-

rer son vieillissement en l'irradiant par des rayons X, des rayons ultraviolets ou en lui fournissant des substances qui s'accumulent dans le noyau. Ces recherches donnent une idée des mécanismes qui conduisent à la cataracte. Le cristallin devient alors opaque, ce qui intervient; soulignons-le, chez 60% des hommes, entre 65 et 74 ans. La cataracte, d'ailleurs, est la principale raison de la malvoyance dans le monde et touche, pour des raisons diverses, génétiques ou d'environnement, des régions entières de façon endémique.

Mais pour la cellule vieillissant in situ, le matériel qu'elle synthétise et qui l'entoure est lui aussi modifié au cours de l'âge. C'est le cas des constituants macromoléculaires des parois vasculaires dans lesquels ces processus ont été bien étudiés. Ils expliquent l'épaississement des parois des vaisseaux, leur durcissement, en bref, l'artériosclérose. Dans le cristallin, c'est la capsule de collagène qui entoure cet organe qui devient de plus en plus épaisse, perd son élasticité, entraînant une baisse presque totale du pouvoir d'accommodation, effet qui touche tous les hommes de 50 ans et plus.

Le vieillissement moléculaire

Il est important de savoir que le chercheur concerné par le vieillissement des molécules sera confronté aux mêmes concepts que ceux concernant les cellules, c'est-à-dire que certaines molécules ne se renouvellent pas dans l'individu alors que d'autres sont dégradées et resynthétisées perpétuellement. De nombreuses méthodes existent maintenant pour analyser le vieillissement de

protéines, qu'il s'agisse des protéines de structures comme la collagène ou les cristallines, ou bien des enzymes comme la glucose phosphate déshydrogénase, ou la superoxyde dismutase.

De nombreuses modifications ont été décrites sur le collagène, dont les différents brins se lient entre eux au cours du vieillissement par des liaisons chimiques covalentes expliquant par exemple la perte d'élasticité des tendons. Mais les protéines peuvent aussi subir des coupures, des additions de groupes chimiques divers comme le glucose (diabètes par exemple). Dans le cas des cristallines, ces protéines qui forment des agrégats transparents et remplissent les fibres du cristallin, on a pu écouver aussi des modifications chimiques simples comme la désamination des asparagines et glutamine, et la racémisation de l'acide aspartique. De telles modifications structurales expliquent pourquoi les agrégats de cristallines deviennent anormaux et commencent à diffuser la lumière, ce qui est le processus majeur par lequel cet organe devient opaque.

D'autres modifications d'enzymes ont été mises en évidence surtout par les méthodes classiques de dénaturation thermique et d'analyse par immunoprécipitation. Nous ne citerons pas les enzymes qui sont altérés au cours du vieillissement chez l'homme mais il est bon de savoir que l'on connaît toutes les situations possibles ; par exemple le même enzyme ne vieillit pas de la même façon dans divers organes et, dans la même cellule vieille, des enzymes "vieux" et des enzymes "jeunes" cohabitent.

Le vieillissement des systèmes fonctionnels

Si l'on a conscience que les cellules ou les molécules peuvent vieillir et que l'on peut souvent analyser ces phénomènes isolément, fréquemment in vitro, on ne doit pas oublier que les cellules constituent les tissus et que ceux-ci réagissent entre eux dans des systèmes intégrés qui peuvent aussi devenir défectueux. Ainsi, ASCHHEIM a montré que le vieillissement de la fonction de reproduction chez la rate est causé non par l'ovaire lui-même mais par son contrôle : l'hypophyse-hypothalamus. Un des grands espoirs suscités par les progrès en biologie cellulaire est qu'il est possible, de plus en plus, d'étudier l'interaction entre les cellules, les tissus, en utilisant des techniques in vitro. Ceci permet même de lever des impossibilités comme, par exemple, celles d'étudier l'influence d'un tissu dont la présence est vitale pour l'animal. Prenons l'exemple du cristallin : cette lentille se doit de croître dans l'oeil de façon harmonieuse pour focaliser sur la rétine. Ce raisonnement, ainsi que d'autres arguments provenant de l'embryologie, nous a amenés à postuler l'existence, dans l'oeil, d'un facteur diffusible provenant de la rétine, qui contrôlerait la croissance du cristallin. C'est effectivement ce que nous avons découvert en ajoutant un extrait de ces rétines sur des cellules épithéliales de cristallin en culture. L'isolement de ce facteur est en cours mais, d'ores et déjà, on peut dire qu'il a un rôle dans l'homéostasie de divers tissus oculaires comme la cornée ou le cristallin. Doué de propriétés angiogéniques propres, il pourrait être responsable de la prolifération de vaisseaux qui interviennent dans la rétinopathie diabétique ou dans la dégénérescence maculaire sénile.

Cet exemple montre que chaque étude de ce type, en participant à la connaissance des mécanismes fondamentaux qui régissent les grands systèmes physiologiques, comme l'immunologie, l'interaction neurones-neurones, neurones-cellules musculaires, apportera un élément supplémentaire à la connaissance des mécanismes du vieillissement et, dans de nombreux cas, à leur contrôle, si ce n'est à leur retard.

Le vieillissement est-il programmé ?

Je ne voudrais pas terminer cet exposé partiel sans mentionner l'intérêt qu'il y a à analyser les mécanismes du vieillissement dans différentes espèces. La gérontologie comparative se justifie d'elle-même. Pourquoi les animaux supérieurs ont-ils une espérance de vie maximale donnée ? Une souris vit deux ans, un rat trois ans, un chien douze ans, un homme cent ans. Ceci signifie qu'il y a une programmation génétique dans le vieillissement, composante que l'on retrouve chez l'homme : les enfants de parents ayant une grande longévité ont les plus grandes chances de vivre vieux, eux aussi. Or, cette programmation génétique est toute contenue dans le noyau de la cellule et il est crucial de comprendre, dans ce contexte, ce qui différencie une cellule de souris d'une cellule d'homme. L'organisation des gènes à l'intérieur du noyau est une question très difficile, un puzzle gigantesque, mais chaque jour apporte un nouvel élément de réponse, grâce surtout aux progrès du génie génétique. On dispose actuellement de méthodes d'identification des gènes que l'on n'aurait pas imaginées il y a seulement dix ans. Par exemple, dans plusieurs cas de cataractes

congénitales, chez la souris, PIATIGORSKY a démontré de façon magistrale que les gènes de certaines cristallines n'étaient pas exprimés. D'où les agrégats de cristallines anormaux et diffusant la lumière.

Il est très probable que, dans les prochaines années, on pourra comprendre où résident les contrôles les plus importants qui, lorsqu'ils sont altérés spontanément ou par l'environnement, conduisent à un vieillissement général de l'organisme ; avec toutes les conséquences que cela implique sur l'augmentation des nombreuses maladies associées à la sénescence, dont le cancer, l'artériosclérose, la démence sénile, et la dégénérescence maculaire.

Les progrès dans ces domaines dépendant plus de la qualité des chercheurs et de leur interaction avec les cliniciens -la gérontologie étant une science jeune, les communications entre eux sont loin d'être faciles - que de l'effort consenti par nos instances responsables, car nous ne pouvons imaginer qu'un domaine général de la population, avec toutes les conséquences économiques, sociales et culturelles que cela pose, ne reçoive un support financier maximum.

Yves COURTOIS

Yves COURTOIS a reçu le prix 1984 de "l'Alcon Research Institute" pour sa contribution à la recherche en ophtalmologie. C'est la première fois que cette fondation américaine attribue son prix à une équipe de chercheurs français.