

Toujours jeunes ?

Miroslav Radman

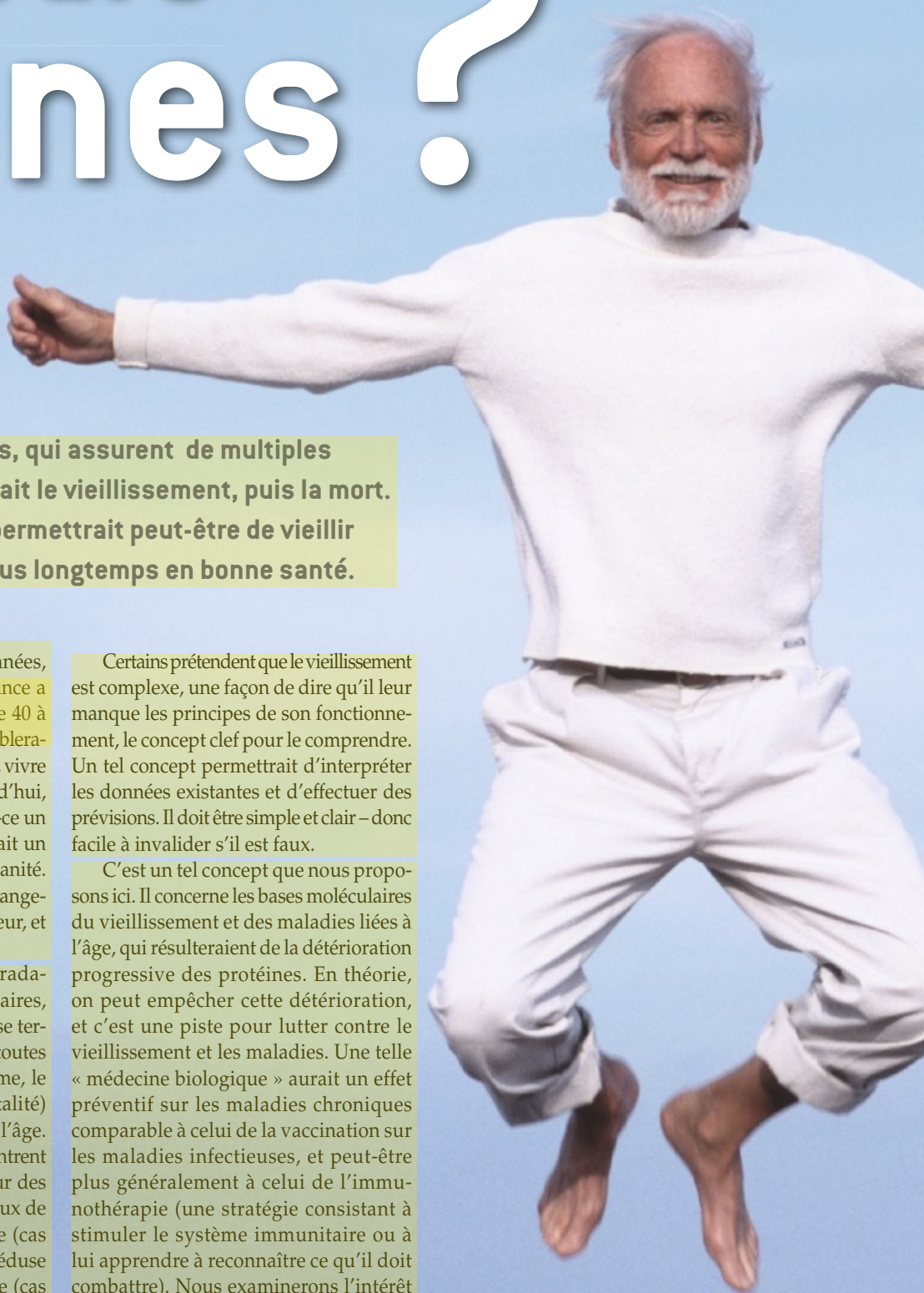
L'oxydation des protéines, qui assurent de multiples fonctions vitales, causerait le vieillissement, puis la mort. Protéger ces molécules permettrait peut-être de vieillir moins vite et de rester plus longtemps en bonne santé.

Au cours des 150 dernières années, l'espérance de vie à la naissance a doublé en Europe, passant de 40 à 80 ans environ pour les femmes. Doublerait-elle à nouveau ? En d'autres termes, vivre deux fois plus longtemps qu'aujourd'hui, et surtout vivre en bonne santé, est-ce un projet scientifique réaliste ? Ce serait un changement important pour l'humanité. Comme souvent, l'idée d'un tel changement suscite la méfiance, voire la peur, et beaucoup l'estiment impossible.

Le vieillissement est une dégradation accélérée des fonctions cellulaires, qui conduit à diverses maladies et se termine par la mort. Il touche presque toutes les espèces : des bactéries à l'homme, le risque de mourir (le taux de mortalité) augmente exponentiellement avec l'âge. Seules quelques rares espèces ne montrent aucun signe de vieillissement : pour des raisons encore mal connues, leur taux de mortalité reste constant avec l'âge (cas de l'hydre *Hydra vulgaris* et de la méduse *Turritopsis nutricula*), voire diminue (cas de la tortue *Gopherus agassizii*) !

Certains prétendent que le vieillissement est complexe, une façon de dire qu'il leur manque les principes de son fonctionnement, le concept clef pour le comprendre. Un tel concept permettrait d'interpréter les données existantes et d'effectuer des prévisions. Il doit être simple et clair – donc facile à invalider s'il est faux.

C'est un tel concept que nous proposons ici. Il concerne les bases moléculaires du vieillissement et des maladies liées à l'âge, qui résulteraient de la détérioration progressive des protéines. En théorie, on peut empêcher cette détérioration, et c'est une piste pour lutter contre le vieillissement et les maladies. Une telle « médecine biologique » aurait un effet préventif sur les maladies chroniques comparable à celui de la vaccination sur les maladies infectieuses, et peut-être plus généralement à celui de l'immunothérapie (une stratégie consistant à stimuler le système immunitaire ou à lui apprendre à reconnaître ce qu'il doit combattre). Nous examinerons l'intérêt de cette voie de recherche et ce que l'on





L'ESSENTIEL

- De multiples théories du vieillissement existent, mais elles en décrivent plus les effets que les causes.
- La principale cause serait l'oxydation des protéines, qui entraînerait leur dysfonctionnement, puis la mort des cellules, des organes et de l'organisme.
- On pourrait lutter contre le vieillissement et les maladies liées à l'âge en protégeant les protéines contre l'oxydation.
- Pour ce faire, on cherche à produire de nouveaux antioxydants, inspirés de ceux d'organismes très résistants.

© George Shelley/Corbis

peut en espérer, avant de nous demander si nous devons avoir peur de la longévité.

Plusieurs dizaines de « théories » du vieillissement ont été proposées. L'une d'elles le lie aux télomères (du grec *telos*, fin, et *meros*, partie), des séquences d'ADN non codantes situées aux extrémités des chromosomes. Les télomères protègent les chromosomes, mais ils se raccourcissent à chaque division cellulaire, car l'enzyme télomérase, chargée de restaurer leur longueur, n'est pas assez efficace (elle est synthétisée en quantité insuffisante). Ils constitueraient ainsi une horloge biologique. Lorsqu'ils sont trop courts, la cellule cesse de se diviser et dégénère peu à peu. Les études sur les télomères et la télomérase ont valu le prix Nobel de médecine et de physiologie aux biologistes Elizabeth Blackburn, Carol Greider et Jack Szostak en 2009.

D'autres théories associent le vieillissement à l'expression de certains gènes : en les faisant muter chez des vers, des mouches et des souris, on a augmenté la durée de vie de ces animaux, parfois d'un facteur deux. L'alimentation aurait également une influence : la restriction calorique semble ralentir le vieillissement.

Cependant, ces théories décrivent chacune un aspect particulier ou une conséquence du vieillissement plutôt que sa cause. Nous verrons que le concept que nous proposons (la détérioration des protéines) pourrait jouer un rôle explicatif et unificateur. L'idée que les altérations des molécules biologiques sont en cause a été énoncée par le biologiste américain Denham Harman en 1956, mais les chercheurs se sont longtemps focalisés sur l'ADN ; ce n'est que dans les années 1980 que l'Américain Earl Stadtman (1919-2008) commence à incriminer les protéines.

Le vieillissement est accompagné de multiples maladies dégénératives : cancers, ainsi que maladies cardio-vasculaires, neurodégénératives et immunitaires (telles les maladies auto-immunes, où le patient est attaqué par son propre système immunitaire). Leur fréquence augmente avec l'âge de façon exponentielle, quasiment à la même vitesse pour toutes les maladies, comme si elles avaient une cause commune. L'accumulation de certains éléments, tel

le goudron des cigarettes dans le cas des cancers du poumon, ne suffit pas à les expliquer toutes (bien qu'elle soit bien sûr un facteur aggravant) : si les non-fumeurs sont globalement moins victimes de ces cancers que les fumeurs, ils sont touchés par la même augmentation de leur fréquence à mesure qu'ils vieillissent.

Mieux vaut prévenir que guérir

Aujourd'hui, si la recherche biomédicale garde l'espoir de mettre au point des médicaments contre ces maladies liées à l'âge, l'enjeu est plus de trouver des molécules qui ralentiront les dégradations que de guérir les malades. La recherche de stratégies de prévention n'est pas assez encouragée et on se contente souvent de méthodes passives : on déconseille de consommer tel ou tel produit (cigarette, aliments riches en cholestérol, etc.). De surcroît, les biologistes tentent de comprendre les mécanismes moléculaires responsables des dysfonctionnements. Mais c'est une stratégie qui n'est pas applicable à un stade tardif, le nombre d'altérations moléculaires devenant trop important et leurs interactions trop complexes.

Ma démarche se situe en amont et consiste à explorer la ou les causes du vieillissement, qui, selon moi, sont simples, similaires d'une espèce à l'autre et susceptibles d'être modulées. Toute vie étant cellulaire, nous devons analyser les mécanismes à l'œuvre à l'échelle de la cellule. Chacune est une usine biochimique autonome, qui produit son énergie et synthétise les molécules nécessaires à différentes fonctions. On sait aujourd'hui que les maladies dégénératives commencent au niveau cellulaire, parfois plusieurs dizaines d'années avant l'apparition des symptômes provoqués par le dysfonctionnement d'un organe. Pour la maladie d'Alzheimer, par exemple, les symptômes surviennent le plus souvent vers 80 ans (50 ans chez les personnes présentant une prédisposition). Or la dégénérescence cellulaire commence bien plus tôt : on a observé ses prémices lors d'autopsies de personnes jeunes (décédées accidentellement et présentant une prédisposition à cette maladie en raison d'antécédents familiaux).

On nomme vieillissement intrinsèque les dégâts cellulaires liés à l'âge, par opposition au vieillissement extrinsèque, causé par des facteurs externes (telle l'exposition