



## BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

### Où en est la recherche ?

La biologie du vieillissement a connu de **grandes avancées théoriques** au cours des vingt dernières années avec l'arrivée d'un nouveau concept : **la génétique de la longévité**. La capacité de l'expérimentateur à augmenter artificiellement la longévité de certaines espèces invertébrées est à l'origine d'un nouveau socle de bases scientifiques qui reposent sur l'étude des mutations et des fonctions impliquées dans ces modifications. Les recherches sur la génétique de la longévité n'en sont qu'à leur début. Il est probable que les techniques modernes d'analyse permettront de faire progresser rapidement les connaissances et de dresser un inventaire complet des gènes susceptibles de moduler la durée de la vie humaine.

Le Congrès Mondial de Gérontologie et de Gériatrie 2009 réuni sous l'égide de l'IAGG (International Association of Gerontology & Geriatry) sera l'occasion de faire le point sur les **dernières avancées de la recherche fondamentale dans ce domaine**.

**Le Professeur Jacques Tréton**, chercheur et enseignant à l'Université Paris-Descartes, nous éclaire sur les grands thèmes de recherche de la biologie du vieillissement et sur les plus importantes communications du congrès.

### L'approche évolutionniste du vieillissement

#### *Les causes du vieillissement*

SA6044 – AGEING IS NO LONGER AN UNSOLVED BIOLOGICAL PROBLEM

Chairs: Leonard HAYFLICK (San Francisco, USA), Robin HOLLIDAY (Canberra, Australia)

Lundi 14:00-15:30 – Amphithéâtre Bordeaux

Les orateurs - des ténors du vieillissement -, feront la **synthèse des connaissances sur les causes du vieillissement biologique**. Un domaine de recherche complexe basé sur l'étude des modèles de longévité chez certains mammifères. L'évolution des espèces nous enseigne que le biologique a du adapter son génome et son niveau de reproduction aux variations de l'environnement. Menacées de disparition, les espèces se reproduisent plus rapidement et en plus grand nombre pour survivre. Inversement, dans un environnement favorable, ces espèces vivront plus longtemps et se reproduiront moins. **La variation de la reproduction**

**entraînerait la variation de la longévité, qui elle-même agirait indirectement sur la vitesse de la sénescence.**

Steven AUSTAD, chercheur américain de San Antonio, a étudié les raisons pour lesquelles certains animaux ont un vieillissement beaucoup plus lent que d'autres. Pourquoi la chauve-souris vit entre 10 et 20 ans alors que la souris ne vit que 2 à 3 ans ? Par des mécanismes aujourd'hui bien identifiés, la chauve-souris a acquis la capacité de voler pour échapper à des prédateurs et sa durée de vie a augmenté.

### ***L'évolution de la longévité humaine***

SA7107 EVOLUTION OF THE HUMAN LIFESPAN – Caleb E. FINCH (Los Angeles, USA)  
Mardi 10:30-12:00 Room 342 A

Des **développements majeurs en biologie moléculaire des organismes inférieurs** ont montré que **certains gènes étaient déterminants dans le processus de vieillissement**. Le gène de l'apolipoprotéine APOE est celui dont l'influence sur la longévité est le plus fermement établie. Les porteurs de la forme 2, dite allèle 2, de l'APOE vivent en moyenne plus longtemps que ceux de l'APOE 4 beaucoup plus rare chez les centenaires.

Caleb FINCH apportera des **données nouvelles sur les transformations génétiques induites par l'évolution de la longévité humaine**. Il expliquera comment le changement de régime alimentaire des ancêtres de l'homme (du végétal à l'animal) a entraîné une modification de sa taille et de sa longévité et l'apparition de la forme 4 du gène de l'APO E pour aider l'organisme à véhiculer l'excès de lipides induit par la consommation de viandes animales. Dans les conditions de vie moderne où la nourriture est abondante et où la maladie s'exprime du fait de l'allongement de la durée de vie, les APOE 4 montrent des effets délétères tardifs : bénéfiques au départ, ils prédisposent aujourd'hui à souffrir d'athérosclérose et de maladie d'Alzheimer.

### **La voie de l'IGF1**

Deux théories majeures tentent d'expliquer le vieillissement : **la théorie oxydative**, selon laquelle les oxydants s'accumulent au cours de la vie et provoquent des dommages irréversibles, et **la théorie endocrine**, plus récente, donnant à l'insuline et à **l'IGF 1** (*insulin-like growth factor*) **un rôle dans la longévité**.

Les IGF sont des hormones peptidiques dont la structure chimique est proche de celle de l'insuline. Elles seraient responsables de l'orchestration des programmes génétiques impliqués dans la longévité. Leur importance a été mise en lumière par plusieurs équipes, dont celle de l'immunologiste Claudio Francesci qui a constaté que des familles de centenaires sardes avaient des particularités communes : un très faible niveau d'IGF1 et un système immunitaire très pertinent.

SA8 231 HEALTHY AGEING: POPULATIONS STUDIES ON BIOLOGICAL, CLINICAL AND PSYCHOSOCIAL DETERMINANTS

Chairs: Tom KIRCKWOOD (Newcastle, UK), Jacobijn GUSSEKLOO (Leiden, Netherlands)  
Mercredi 17:30-19:00 – Amphithéâtre Bordeaux

Les travaux qui seront rapportés lors de cette session par l'équipe de R. Westendorp présentent un grand intérêt du point de vue fondamental. Ils ont permis d'expliquer le rôle de l'IGF1 dans certains mécanismes de sénescence. Une cellule qui a accumulé du stress

oxydatif dans son génome a plusieurs possibilités : mourir parce qu'elle a fait une faute ou ne pas mourir et conserver l'erreur. Les conséquences ne sont pas les mêmes dans les deux cas. Dans la première hypothèse, à chaque fois qu'il y a une erreur, l'organisme perd une cellule ; dans la seconde, il conserve la cellule mais va développer, à terme, un cancer. Une 3<sup>ème</sup> option consiste à éliminer l'erreur par la mise en œuvre de systèmes de réparation.

Un déficit continu dans ces actions de réparation a une action directe sur cette voie IGF1 et entraîne un vieillissement accéléré des cellules. Ce mécanisme est à l'origine de deux pathologies : la progéria qui transforme prématurément de jeunes enfants en vieillards et le syndrome de Werner qui touche des adultes entre 30 et 40 ans qui vont développer des cancers multiples.

Ces fonctions de maintenance et de réparation des cellules indispensables au maintien de leur longévité font l'objet de nombreuses recherches, parmi lesquelles celles de l'équipe de Bertrand FRIGUET à Paris qui interviendra dans le cadre du symposium SA8 233 ROLE OF CELLULAR SENESENCE AND OXYDATIVE STRESS IN TISSUE AGEING dans la session 233-2 intitulée ROLE OF THE METHIONINE SULFOXIDE REDUCTASE SYSTEM IN PROTEIN REPAIR DURING AGEING.

## **Le vieillissement cardiovasculaire**

### ***Rôle des télomères dans le vieillissement cardiovasculaire***

SA6046 - TELOMERE DYNAMICS AND CARDIVASCULAR AGEING

Chair: Athanase BENETOS (Nancy, France)

Lundi 14:00-15:30:00 – Room 342 B

On sait maintenant que les télomères, qui sont situés à l'extrémité des chromosomes, jouent un rôle clé dans le vieillissement. Les chercheurs se sont aperçus qu'ils raccourcissent au fur et à mesure que la cellule se divise. Plus ils raccourcissent et moins la cellule a la possibilité de se diviser. Ce très intéressant mécanisme protège les cellules des mutations liées à l'âge ou à la maladie. Les implications cliniques de cette dynamique des télomères dans le domaine cardiovasculaire seront présentées au cours de ce symposium.

### ***Bases génétiques du vieillissement des artères***

SA8217 VASCULAR AGING AND CONSEQUENCES

A noter également un symposium sur le vieillissement artériel au cours duquel seront présentés des travaux menés par l'équipe française de Stéphane Laurent sur les bases génétiques du durcissement des artères. L'identification des gènes impliqués dans ce phénomène de vieillissement des artères permettrait une meilleure prévention chez les personnes ayant cette prédisposition génétique.

## **Le Rôle de la nutrition dans la longévité**

SA6057 - NUTRITION AND BRAIN AGING: PRIMING THE BRAIN AGAINST THE RAVAGES OF TIME - Chairs: James JOSEPH (Boston, USA)

Lundi 15:45-17:15 – Room 252 AB

**L'équipe de James JOSEPH** de Boston a étudié l'**impact** de la nutrition et plus particulièrement celui **de la consommation de fruits et légumes sur le vieillissement du cerveau**. Les personnes qui en consomment régulièrement et en quantité suffisante ont 40 % de moins de risques de développer une maladie d'Alzheimer.

Les chercheurs disposent désormais d'un socle de données scientifiques suffisamment solide pour affirmer que les molécules contenant des polyphénols (airelles, fraises, noisettes, raisin noir...) protègent les organismes contre une accélération du déficit cognitif en agissant sur les voies de l'IGF1, un facteur de croissance de l'insuline qui diminue les stress inflammatoires. Une alimentation riche en antioxydants, associée à un exercice physique et à une activité sociale limitent le dépôt de plaques amyloïdes A-beta chez les personnes soumises à ce régime.

### ***Nutrition et restriction calorique***

La restriction alimentaire joue un rôle important chez les animaux modèles sur le ralentissement et la prévention de tout un ensemble de pathologies liées à l'âge parmi lesquelles les maladies cardiovasculaires, le cancer, certains désordres neuro-dégénératifs et le diabète. Ce domaine de recherche fera l'objet d'excellentes communications dont celles de Donald INGRAM et de Valter D.LONGO.

La restriction alimentaire induit des changements physiologiques en particulier plus de sensibilité à l'insuline et de résistance au stress. Jusqu' à présent, on ne connaissait presque rien des organes impliqués dans l'augmentation de longévité par la restriction alimentaire. Plusieurs travaux récents ont établi que le système nerveux est un régulateur important de la longévité des invertébrés.

#### SA6057-4 - DIET RESTRICTION VERSUS DIET SELECTION: CONVERGING CONCEPTS

Donald INGRAM montre que la restriction alimentaire permet au corps de prendre un certain temps de repos pour mettre en place des fonctions de maintenance. L'information transmise au cerveau via l'axe hypothalamo-hypophysaire et par la voie de l'insuline, l'IGF1, va enclencher des programmes génétiques différents selon que la nourriture est abondante ou non avec une influence directe sur la longévité.

#### SA7 107 – THE GENETIC COMPONENT OF AGING AND LONGEVITY: A REAPPRAISAL?

Valter D.LONGO de Los Angeles apportera, dans l'une des communications de cet important symposium, des éléments nouveaux sur le rôle de certaines molécules dans la régulation de la longévité, en particulier les polyphénols. Ces molécules agiraient elles-mêmes comme les sirtuines (SIR silent information regulator) qui rendraient silencieux certains gènes et induiraient la programmation des différentes fonctions de l'organisme liées à la modulation de l'apport calorique et de la longévité.

### ***Rôle de l'automédication***

#### SA7108 – MELATONINE, BIORYTHMES AND AGING

Chair: Vladimir ANISIMOV (S<sup>T</sup> Petersburg, Russia)

Mardi 10:30-12:00 – Room 342 B

Un symposium entier sera consacré à la mélatonine dans la régulation des biorythmes. Les personnes âgées sont souvent désynchronisées, en particulier au niveau du sommeil : elles dorment mal la nuit et ont tendance à somnoler dans la journée. L'apport de mélatonine resynchronise l'organisme. On la donne également à certaines populations comme les travailleurs de nuit ou les hôtesses de l'air qui développent des pathologies spécifiques liées au décalage des horaires. Une des communications apportera **éléments nouveaux sur le rôle de la mélatonine dans la prévention du risque de cancer du sein.**

SA7152 - ESSENTIAL TRACE ELEMENT (ZN, CR, SE) DEFICIENCIES IN ELDERLY: WHICH POLICY OF SUPPLEMENTATION? SYMPOSIUM ORGANISED BY SFERETE (FRENCH SOCIETY FOR TRACE ELEMENT RESEARCH) AND TEU (TRACE ELEMENT INSTITUTE FOR UNESCO/LYON)

Chair(s): Monique FERRY (Valence, France), Guy CHAZOT (Lyon, France)

Mardi 17:30 -19:00 Room 342 A

Ce symposium abordera la question de la supplémentation en oligoéléments des personnes âgées et apportera des éléments nouveaux sur **les bénéfices du chrome** dont l'intérêt n'avait pas été démontré jusqu'à présent.