



***L'HORLOGE BIOLOGIQUE ET LE  
VIEILLISSEMENT : PEUT-ON  
CHANGER L'HEURE ?***

Conférence donnée par Madame

***Susan M. GASSER***

de l'Institut Suisse de Recherche  
Expérimentale sur le Cancer

le 19 novembre 1999

à l'aula F.-X. Bagnoud de l'Ecole d'Ingénieurs du Valais, Sion

Chaque espèce animale est en quelque sorte programmée pour une certaine longueur de vie. Chez l'être humain, la longévité maximale est estimée aujourd'hui à 120 ans. Cette durée n'est pas la même pour toutes les espèces animales. Par exemple, la souris vit au maximum environ 2 ans, le rat 3 ans et demi et le lapin 12 ans. Chaque espèce a donc une durée de vie propre limitée, dont la moyenne peut toutefois augmenter, par exemple avec l'amélioration des conditions de vie.

Des cellules de ces différentes espèces sont capables de se diviser *in vitro* et de se reproduire lorsqu'elles sont mises en culture. Mais à nouveau, le nombre potentiel de divisions de cellules est limité.

On a constaté une corrélation précise entre le nombre de divisions des cellules et la durée de vie maximale des organismes. Par exemple, les cellules de la peau, c'est-à-dire les cellules épithéliales de l'homme, sont capables de se diviser 60 à 70 fois. Chez la souris, les mêmes cellules ne se divisent que 9 à 10 fois. Cette observation suggère qu'il y a, dans le patrimoine héréditaire des cellules, une information qui détermine le nombre de divisions possibles, et donc la longévité de la cellule ou même de l'organisme entier.

Nous définissons le vieillissement sous deux aspects.

Le premier est phénotypique. Chez l'homme, il regroupe des caractères visuels comme les cheveux gris, les rides, les problèmes métaboliques, le manque d'énergie, la baisse de la fertilité, etc. Le deuxième aspect est purement statistique et définit le phénomène de vieillissement comme la probabilité de mourir qui augmente en fonction de l'âge : la sénescence. On peut aussi parler de sénescence dans la division cellulaire ; plus une cellule se divise, plus elle a de chances de cesser de se diviser et de mourir.

Le côté phénotypique du vieillissement ne sera pas abordé ici, mais les causes seront développées, en particulier la question de la régulation de la longueur de vie.

Il est parfois difficile d'étudier ces problèmes dans les cellules humaines, donc la recherche est souvent réalisée sur un organisme simple, la levure (***image population de levures***). Les cellules de levures se divisent de façon très similaire aux cellules humaines : elles grandissent, produisent un bourgeon qui pousse jusqu'à ce que la cellule fille ait atteint la même taille que la cellule mère, puis se séparent physiquement. Bien qu'étant un organisme unicellulaire, la levure subit un vieillissement cellulaire qui se caractérise par une capacité de division limitée de 30 à 35 fois, et des marques phénotypiques : la cellule fille laisse une cicatrice sur la cellule mère lorsqu'elle se détache, permettant ainsi d'identifier les cellules âgées.

Chez les levures, la limitation du nombre de divisions peut s'étudier grâce à des mutants, c'est-à-dire des cellules où un élément génétique a été modifié. Ces cellules mutées se divisent soit un plus grand, soit un plus petit, nombre de fois que la cellule d'origine.

Ce phénomène d'altération de la durée de vie est aussi étudié chez l'homme. On ne connaît pas de mutation qui résulte en une prolongation de la durée de vie humaine, mais de nombreuses maladies provoquent son raccourcissement, c'est-à-dire un vieillissement accéléré ou précoce. Un exemple de ce phénomène est la maladie héréditaire du syndrome de Werner (*image Werner*). Une jeune femme atteinte de cette maladie ne présente à 15 ans aucun signe de maladie. Pourtant, 33 ans plus tard, elle a l'aspect d'une femme de 80 ans. L'examen d'individus atteints de ce syndrome révèle une sénescence précoce de leurs cellules, lesquelles ne se divisent que 30-40 fois au lieu de 60-80 fois. Ces malades présentent également un risque plus élevé de développer un cancer durant leur vie. Il a été démontré que cette maladie et d'autres maladies similaires sont causées par une mutation (c'est-à-dire un changement dans un seul gène) et que cette mutation est héréditaire.

Une grande partie de nos caractéristiques sont déterminées par notre ADN, patrimoine génétique contenu dans les chromosomes (*image Chromosomes*). Chaque être humain possède 46 chromosomes dont 23 sont maternels et 23 paternels. Chaque chromosome est constitué d'une longue fibre d'ADN enroulée autour de protéines spécifiques. L'ADN lui-même est composé d'une série de quatre éléments, les bases, que l'on nomme par A, C, T ou G. Un gène est composé d'une longue série de ces quatre lettres et contient l'information nécessaire à la fabrication d'une protéine. Chaque gène n'est qu'une infime partie de la longue molécule d'ADN qu'est un chromosome, puisque chaque chromosome humain peut contenir jusqu'à 2000 gènes.

On compare souvent les chromosomes à des livres. La métaphore est assez parlante puisque les 4 bases A, C, G et T peuvent être comparées aux lettres, et les gènes aux mots. Les protéines formées à partir des gènes correspondent au sens des mots. Les gènes doivent être exprimés dans le bon ordre pour créer une phrase cohérente.

Les protéines sont les matières premières de notre corps, de chacune de nos cellules. Elles peuvent avoir une fonction structurelle ou enzymatique, et sans elles nous n'existerions pas. La mutation d'une protéine peut provoquer une maladie, ce qui correspond au changement d'une lettre dans un mot. Cela signifie qu'une des bases qui compose un gène est changée en une autre et que ce gène va alors coder pour une protéine modifiée, mutée. Une mutation peut modifier l'activité d'une protéine soit en la rendant non fonctionnelle, soit en lui conférant une fonction différente.

Auparavant, il a été question du syndrome de Werner, une maladie héréditaire provoquant un vieillissement accéléré. La mutation d'un seul gène est responsable de cette maladie. Des études génétiques ont démontré que diverses mutations dans ce gène amènent à la formation d'une protéine plus courte, tronquée. Cette protéine tronquée n'est alors plus totalement fonctionnelle et fait que le malade vieillit plus vite.

L'étude du fonctionnement de cette protéine a été poursuivie dans la levure où une protéine semblable a été découverte. Après avoir introduit dans le gène *SGS1* de la levure les mutations observées chez les patients atteints du syndrome de Werner, il fut découvert que certaines de ces protéines mutées raccourcissaient elles aussi la vie de la levure, en limitant encore plus sa capacité à se diviser.

En résumé, une mutation dans un seul gène peut raccourcir la vie, non seulement d'une cellule individuelle, mais d'un organisme entier.

Par la suite, il a été constaté que la protéine de Werner était aussi impliquée dans le processus de duplication des chromosomes eux-mêmes. Ce processus très important a lieu lors de la division d'une cellule mère en deux cellules filles. En effet, pour que chaque cellule fille reçoive exactement la même information génétique que celle contenue dans la cellule mère, elle doit, juste avant de se diviser, copier son ADN (dupliquer ses chromosomes).

Il est, de par ce fait, intéressant de se demander si l'horloge interne d'une cellule est liée à la capacité de produire une copie exacte de l'information génétique. En fait, la fidélité de duplication de l'ADN fait partie de l'horloge biologique, mais n'est pas son aspect essentiel. C'est principalement la longueur des extrémités des chromosomes qui régule l'horloge biologique. Les extrémités des chromosomes sont nommées télomères et sont composées d'une suite unique de bases. En général, la séquence des chromosomes est bien diversifiée dans sa composition de A, C, G ou T, tandis que les télomères ne contiennent que des répétitions de courtes séquences composées uniquement de GT ou AC.

Comme il n'y a pas de gènes dans les séquences répétitives, les télomères ne codent donc pas pour des protéines. Par contre, la séquence spécifique des télomères permet à des protéines de venir s'y fixer et de former une chape protectrice, empêchant ainsi la dégradation des télomères. Il a cependant été démontré que cette chape ne protège pas entièrement les télomères de la dégradation. Lors de chaque division cellulaire, la répétition de GT devient de plus en plus courte et les télomères raccourcissent au fur et à mesure des divisions cellulaires, jusqu'à atteindre une taille limite où la cellule cesse de se diviser. Après cette observation, il fut conclu que le raccourcissement des télomères pourrait être l'horloge interne déterminant le nombre maximal de divisions d'une cellule (***image télomérase***).

En mesurant la taille de ces séquences répétitives, il a été observé que le raccourcissement des télomères, chez les patients atteints du syndrome de Werner, est beaucoup plus rapide que celui d'individus sains. Il y a donc une forte corrélation entre le raccourcissement des télomères et le vieillissement précoce.

En approfondissant la réflexion, on se confronte à un problème. Nous sommes tous issus d'une seule cellule, l'ovule fécondé, à partir duquel environ  $10^{15}$  divisions cellulaires ont été nécessaires pour arriver à l'adulte que nous sommes. Ceci dépasse largement les 60 divisions maximales d'une cellule en culture. De plus, toutes les cellules arrivent à la fin de leur potentiel de division quand nous atteignons l'âge adulte. Comment peut-on alors recréer un être humain à partir de cellules qui ne peuvent plus se diviser ?

La nature a inventé un mécanisme qui répare les télomères en préservant leur longueur. Une enzyme, la télomérase, a été découverte et clonée par un chercheur de l'ISREC dans les années 90. Cette protéine a la capacité de rallonger l'extrémité des télomères de quelques séquences répétitives à chaque division cellulaire. La télomérase activée maintient la longueur des télomères à chaque division cellulaire, alors que non activée, la division entraîne un raccourcissement des télomères.

On observe deux types différents de cellules : celles qui à terme vont mourir, dont la télomérase est inactive et dont le nombre de divisions est limité, et celles qui sont immortelles, dont la télomérase est active et dont le potentiel de division est infini (**image cellules**).

Le corps humain est principalement composé de ces deux types majeurs de cellules. La plupart des tissus (peau, rate, muscles, etc.) formant des organes différenciés sont composés de **cellules somatiques**, possédant toutes une fonction bien précise. Les cellules somatiques commencent à se diviser très tôt dans le développement, puis se spécialisent dans une fonction particulière (on dit aussi qu'elles se différencient). Au moment où les cellules se différencient, la télomérase est inactivée et le nombre maximal de divisions qui leur reste à accomplir est alors compté. Les cellules somatiques ont donc un potentiel de division limité.

Les **cellules souches** font partie du deuxième type de cellules. Leur caractéristique est de conserver un potentiel de division infini. Ces cellules souches sont responsables de la reconstitution des tissus endommagés. Une réactivation de leur division cellulaire permet par exemple la cicatrisation d'une blessure de peau. Ces cellules sont peu nombreuses et conservent une longueur constante de télomères grâce à une télomérase active.

Il existe un troisième type de cellules un peu à part, les **cellules germinales**, c'est-à-dire les ovules et les spermatozoïdes. Elles gardent une longueur de télomères constante et ont

comme particularité de conserver leur potentiel de division, même après un arrêt temporaire de l'activité de la télomérase.

Il semble logique que les cellules d'un être humain ne jouissent pas d'un nombre illimité de divisions, car nous ne grandissons pas indéfiniment.

Une question importante émerge de ces observations: la télomérase est-elle le seul facteur qui règle la durée de vie des cellules ? Pour répondre à cette question, la télomérase a été réactivée dans des cellules somatiques humaines en culture. On a pu observer que ces cellules se divisent à l'infini et deviennent immortelles. Il est donc possible de prolonger la vie d'une cellule en exprimant artificiellement la télomérase.

Est-il aussi possible de prolonger la vie d'un organisme multicellulaire ? La réponse est très claire et l'on observe en fait le phénomène inverse. L'augmentation de la capacité de division de cellules individuelles engendre des cellules qui ne meurent plus et qui forment ce que l'on appelle des tumeurs. Il a été démontré que dans 85 % des tumeurs étudiées, la télomérase est active et crée une prolifération aberrante de nos propres cellules, formant une masse pouvant aboutir à un cancer. L'activation de la télomérase et l'immortalisation des cellules individuelles peut donc entraîner la mort de l'organisme.

Un autre moyen de prolonger, si ce n'est la vie, en tous cas la propagation de l'information génétique, est le clonage. Cette technique très controversée a fait l'objet d'une récente publication qui concernait le premier clone animal, une brebis appelée Dolly. Au lieu d'avoir comme origine un ovule et un spermatozoïde, cet animal est dérivé d'une cellule somatique (cellule de glande mammaire) d'une autre brebis. Cette manipulation est en quelque sorte une immortalisation de la brebis donneuse, car Dolly a exactement la même information génétique que le donneur (*image Dolly*).

Qu'est ce que le clonage et quelles sont ses implications ? Normalement, tout animal est dérivé d'un œuf fécondé, un ovule qui fusionne avec un spermatozoïde. Une moitié de l'information génétique provient de la mère, l'autre du père. A partir de là, la croissance de l'embryon commence, pour finalement créer un individu tout à fait unique.

La construction de Dolly a nécessité un ovule fécondé dont le noyau a été enlevé et remplacé par un noyau venant d'une cellule de glande mammaire d'une brebis âgée de 6 ans. L'information génétique ne provenait donc pas de cellules gamétiques (ovules et spermatozoïdes), mais de glandes mammaires, soit de cellules différenciées. Finalement l'ovule avec son nouveau noyau a été inséré dans l'utérus d'une brebis porteuse. Sur 300 essais, un seul de ces ovules est parvenu à engendrer un embryon vivant : ainsi est née la

fameuse Dolly. Elle avait exactement la même information génétique que la brebis donneuse de 6 ans.

Cette brebis n'est pas née d'une reproduction sexuelle et il était donc intéressant de voir si elle présentait des caractéristiques particulières. Deux ans après, Dolly est toujours vivante, mais une observation détaillée de ses télomères a révélé que ceux-ci possèdent la même taille que ceux de la brebis donneuse, c'est-à-dire qu'il sont plus courts que ce qu'ils devraient être. Comme mentionné auparavant et selon des études récentes, il a été démontré que la taille des télomères dans les cellules somatiques devient de plus en plus courts avec l'âge. En fait, la télomérase n'a pas été réactivée dans les cellules mammaires avant formation de l'embryon et Dolly a commencé sa vie avec des télomères plus courts que ceux d'un embryon issu d'une reproduction sexuée normale (où les gamètes ont une télomérase active). Les télomères de l'ovule transplanté avaient donc la longueur correspondant à une brebis de 6 ans. Ainsi, Dolly, à l'âge de 2 ans, est en fait âgée de 8 ans, puisque ses télomères correspondent à ceux d'une brebis de 8 ans.

Si l'on répétait cette opération à partir de Dolly, on créerait une brebis qui aurait « l'âge de mourir » à sa naissance. La nature est-elle plus intelligente que l'homme pour que l'horloge interne continue de fonctionner, même en essayant de la tromper ?

Y-a-t-il une façon de prolonger la vie d'un organisme multicellulaire ? Toutes les mutations que l'on connaît à ce jour qui influencent le vieillissement en le rendant précoce et en raccourcissant donc la vie (syndrome de Werner, syndrome de Rothman-Thompson, etc.). Mais le 18 novembre 1999, un article paru dans la revue « Nature » a communiqué l'existence, dans un gène de la souris, d'une mutation pouvant prolonger la vie. Ce phénomène a été observé dans une souche de souris particulière dont la durée de vie fut augmentée de 30%, ce qui représente une demi-année. Ce gène muté code pour une protéine impliquée dans la réponse au stress oxydant, soit l'endommagement des protéines et de l'ADN par des éléments oxydant.

Comme pour la brebis Dolly, a-t-on vraiment réussi à prolonger la vie maximale d'un organisme multicellulaire ? Les mêmes questions que celles émises lors de la naissance de Dolly s'imposent : quelle est l'universalité de ce phénomène, est-ce vraiment applicable à des organismes autres que cette souche de souris, et quels sont les effets secondaires de ce prolongement de la vie ? La nature va-t-elle cette fois se laisser tromper ?

Face à toutes ces données développées ici, un point important est à soulever. Veut-on vraiment prolonger ou trouver une façon d'immortaliser la vie d'un être humain ? La vie

maximale de l'homme est de 120 ans, et la plupart de la population va mourir bien avant d'avoir atteint cet âge. Est-il vraiment dans l'intérêt de notre société de prolonger la vie au-delà de 120 ans, ou ne faut-il pas plutôt se soucier d'améliorer la qualité de vie, afin de vivre mieux pendant 70 à 90 ans ?

## **Discussion**

### **Question**

Est-ce que la découverte de la mutation du gène chez la souris est due au hasard, ou était-ce une recherche ciblée ? Connaît-on le gène mutant ?

### **Réponse**

Cette mutation a été étudiée pour une autre raison. Il s'agissait d'une recherche concernant la réparation de l'endommagement de l'ADN liée à l'oncogenèse (provocation des tumeurs). Dans les articles, il n'est pas expliqué pourquoi les expériences sur la longueur de la vie ont été faites, et je crois que cette découverte est le fruit du hasard.

On sait qu'il s'agit d'un gène impliqué dans la signalisation du stress. Cela veut dire que la mutation augmente la capacité de répondre au stress oxydant, c'est-à-dire que l'on est moins stressé, contrairement à ce que l'on pourrait croire. C'est un élément nouveau, jamais démontré chez un mammifère. Des études sur des organismes plus simples comme le ver et la mouche montrent que l'on peut prolonger la vie, mais presque toutes les mutations prolongeant la vie mènent à un métabolisme ralenti. On vit au ralenti, mais plus longtemps. Ici aussi, on peut poser la question : est-ce que c'est la vie que l'on veut ?

### **Question**

Y a-t-il une explication sur les différentes durées de vie (l'homme 120 ans, la souris 2 ans, d'autres animaux entre-deux, etc.) ?

### **Réponse**

C'est vraiment un mystère. Il y a une corrélation entre la taille du cerveau et la durée de vie, mais rien n'est prouvé. Cela n'est pas clair du tout. Pourquoi l'homme peut-il vivre 120 ans et la tortue aussi ? Ce n'est pas l'intelligence qui fait la différence.

### **Question**

Est-ce que la longévité n'est pas étroitement liée à l'âge possible de procréation ?

**Réponse**

C'est aussi vrai, mais c'est une corrélation et non la cause. On ne sait pas pourquoi une espèce a évolué pour obtenir une certaine longueur de vie. Il est clair que la programmation se trouve dans le patrimoine génétique, mais nous ne savons pas pourquoi.

**Question**

La durée de vie est donc, selon vos dires, liée à la capacité des cellules à se diviser. Mais ce n'est pas le cas pour toutes les espèces vivantes sur cette terre ?

**Réponse**

Ce que j'ai dit est vrai pour les animaux, et non pour les plantes, vous avez raison. Je les ai laissées de côté pour cet exposé. Mais il y a une corrélation linéaire entre la capacité pour les cellules de se diviser et la longueur de vie.

Mais cette loi est-elle universelle ? Je crois que je ne peux pas répondre à cette question. Y a-t-il des organismes dont la longueur de vie n'est pas corrélée avec la capacité de division cellulaire ? Je ne sais pas. Toutes les données que je connais vont dans ce sens. Les cellules de plantes sont quand même différentes, car elles possèdent la capacité de se régénérer, et de régénérer tous les tissus à partir d'une seule cellule. C'est à nouveau une question de réactivation de la télomérase, qui est très rapide chez les plantes. Mais cela est unique aux plantes, et peut-être en connaissez-vous la raison ?

**Question**

Oui, cela s'appelle la totipotence. Peut-être une autre question, dans le même sens. Pour Dolly, il s'agit d'une multiplication quasi végétative qui a été réalisée, mais était-ce à partir d'une cellule non-différenciée ?

**Réponse**

Cela est très difficile à savoir. Pour « cloner » Dolly, les scientifiques ont utilisé des cellules de glandes mammaires, qui normalement sont différenciées. Il est cependant possible de trouver, parmi ces cellules, une cellule souche qui garde la potentialité de division cellulaire. Il n'est pas clairement défini si le noyau réactivé l'a été à partir d'une cellule souche. En tout cas, même si c'était une cellule souche, ce n'était pas une cellule germinale. On peut dire que ce fut une énorme réussite de pouvoir réactiver l'information génétique, même dans une cellule souche, car normalement, les cellules souches sont destinées à former un tissu spécifique, et ne sont pas totipotentes.

**Question**

Parlons peut-être des cellules germinales. Peut-on expliquer pourquoi elles restent totipotentes d'une génération à l'autre ?

**Réponse**

Nos cellules germinales passent pas un processus qui s'appelle « la méiose », pendant lequel une cellule diploïde (qui a un complément d'ADN du père et de la mère) subit deux divisions nucléaires, pour arriver à une cellule gamétique, laquelle ne possède qu'un seul jeu de l'information génétique au lieu des deux que l'on trouve dans une cellule normale. L'idée, sans être prouvée, est que pendant la création des spermatozoïdes et des ovules, on réactive non seulement la télomérase, mais aussi la capacité de rallonger les télomères aux longueurs maximales. Ceci n'est pas le cas lors de l'activation de la télomérase dans les cellules somatiques. L'hypothèse est que le processus de méiose remet l'horloge à zéro en rallongeant les télomères, en activant la télomérase et en préparant tout pour une reproduction sexuelle. On suppose que la reproduction sexuelle est le moyen le plus efficace d'amener à la propagation de l'espèce.

**Question**

Cette télomérase, on la connaît bien, on sait qu'elle existe ?

**Réponse**

Oui, elle est très bien étudiée, notamment à l'ISREC. C'est une enzyme, une rétro-transcriptase, très proche d'une protéine que l'on trouve chez les virus. Cette enzyme a la capacité de copier l'ADN à partir de l'ARN. La télomérase porte une matrice pour rallonger le télomère en synthétisant l'ADN à partir de l'ARN. L'aspect unique pour chaque espèce est la matrice, la partie ARN.

Cette enzyme est donc très bien étudiée, mais c'est son contrôle que l'on analyse actuellement le plus. Qu'est-ce qui inactive la télomérase, quels sont les signaux qui réactivent la télomérase et qu'est-ce qui fait que les cellules prolifèrent ? C'est un constant et actuel sujet d'étude pour nous et cela reste à découvrir.

**Question**

De quelle manière cela peut-il être utilisé en médecine ? Est-ce dans l'intérêt de la médecine d'inhiber la télomérase ?

**Réponse**

Oui, c'est une des raisons pour lesquelles nous étudions ces phénomènes à l'Institut Suisse de Recherche Expérimentale sur le Cancer. Une activation de la télomérase se produit dans la plupart des cancers. Si l'on pouvait trouver un inhibiteur de la télomérase, on peut imaginer que l'on pourrait bloquer la croissance d'une tumeur. Mais il faut que cela soit spécifique à la télomérase d'une part, et il faut pouvoir viser seulement les cellules cancéreuses, d'autre part. Pour le moment, il n'existe pas encore d'inhibiteur de la télomérase, mais c'est certainement un sujet de recherche très prometteur.

C'est aussi intéressant de réactiver la télomérase, notamment pour des maladies dégénératives où l'on aimerait régénérer les tissus (maladies du système nerveux). Il y a aussi une stratégie de réactivation de la télomérase dans certaines cellules qui se dégèrent à cause d'une maladie, mais ceci est encore très spéculatif.

**Question**

Existe-t-il une activité de la télomérase dans les neurones ? D'après un article publié dans la revue Recherche, une prolifération de neurones semble avoir été observée chez le canari.

**Réponse**

Non, pas du tout. Nous naissons avec un potentiel bien déterminé de neurones pour toute notre existence. Les cellules du système nerveux perdent très précocement leur capacité de division. Il y a une différence entre division cellulaire et croissance cellulaire. Les neurones sont capables de réaliser des prolongements pour établir des contacts nouveaux entre les nerfs et les cellules, mais ce n'est pas la même chose que les divisions cellulaires, qui créent de nouveaux neurones. A mon avis, Il n'y a donc pas de télomérase active dans les neurones.

Ceci dit, peut-être que votre affirmation peut s'avérer exacte, je n'ai pas étudié de près les neurones des canaris. Il est probable que des cellules nerveuses ayant la capacité de se régénérer existent, mais la plupart des neurones ont terminé leurs divisions lors de la naissance d'un individu. En cas de perte d'une partie des neurones de notre cerveau, il existe peu de chance de les régénérer. Par contre, presque tous les autres tissus gardent quelques cellules souches pour se régénérer ; nous sommes donc à moitié des plantes !

**Question**

Et sait-on ce qui se passe chez le lézard, qui est un des rares animaux à avoir la capacité de régénérer totalement sa queue ?

**Réponse**

Non, on ne sait pas bien si la télomérase est active durant ce phénomène. Les études sur la télomérase sont assez récentes, puisque cette activité a été détectée pour la première fois il y a 10 ans. La protéine a été isolée il y a 4 ans, et le gène a été cloné il y a 3 ans.

**Question**

L'ISREC met-il bientôt en vente un test de prédiction du vieillissement ?

**Réponse**

Je ne crois pas. Là aussi, j'ai pris un risque en parlant de sénescence cellulaire. En fait, le vieillissement est une combinaison de facteurs multiples, notamment l'aspect phénotypique que j'ai laissé de côté, et qui compose la grande partie du phénomène du vieillissement tel que nous le vivons. J'ai réduit le sujet à une seule molécule, parce que je connais un peu le fonctionnement des télomères. Tous les phénotypes du vieillissement sont très importants pour l'être humain, et le facteur déterminant qui influence le vieillissement phénotypique n'est pas clairement défini.

J'ai essayé ce soir d'aborder la question suivante : y a-t-il une horloge, un censeur pouvant indiquer la sénescence cellulaire, et je crois que la réponse est oui. Cela ne veut certainement pas dire que c'est le seul facteur, pour preuve l'étude sur des souris publiée par les italiens et qui montre bien que les réponses sont multiples et diverses.

**Question**

Est-ce que l'étude de ces phénomènes pourrait aboutir à la détection précoce des risques de cancer ?

**Réponse**

Absolument. C'est vraiment très important, car l'activation de la télomérase est le signe nous informant qu'une cellule est en train de se préparer à une nouvelle division, souvent d'une façon agressive ou anormale pour la santé de l'individu.

Des essais ont été faits pour voir si la télomérase est activée dans une tumeur ou non. L'idée également émise est que certaines tumeurs répondent mieux à certains traitements si elles ont une télomérase active ou non, comme avec la molécule P53, par exemple, qui est notre indicateur de prolifération anormale. Il est clair que la télomérase est très bon candidat comme signe de transformation cellulaire d'une cellule normale en cellule cancéreuse. C'est notamment la raison pour laquelle nous l'étudions.

**Question**

Est-ce que la télomérase d'une cellule cancéreuse est la même que celle d'une cellule saine ?

**Réponse**

Oui, la télomérase est une enzyme identique dans toutes les cellules. Il n'y a pas de mutations observées dans les cellules cancéreuses, mais son niveau est plus élevé que dans les cellules saines.

Il est assez fascinant de penser que notre propre information génétique règle la propagation de notre matériel génétique. En d'autres termes, les substances et phénomènes qui sont à la base de la création d'un individu peuvent également mener à sa mort. Il s'agit ici d'une question philosophique particulièrement intéressante à débattre.

**Question**

Est-ce que la télomérase est d'origine totalement humaine ? Ou sinon d'où vient-elle ?

**Réponse**

La télomérase est codée par l'information génétique de chaque organisme. On la retrouve chez toutes les eucaryotes de la levure jusqu'à l'homme. Elle est exprimée pendant l'embryogenèse de chaque organisme. Elle est inactivée lorsque les cellules commencent à se différencier.

Mais il s'agit d'une question intéressante : d'où vient la télomérase ? Une des hypothèses est que la télomérase a été acquise à une époque tardive de l'évolution, car chez les bactéries, le chromosome est circulaire, sans extrémité. La création d'extrémités permettant une régulation plus compliquée est peut-être un pas dans l'évolution. Il est possible que la télomérase ait été intégrée dans une cellule bactérienne à partir d'un virus pour créer un ancêtre des eucaryotes.

Dans le domaine de l'évolution, il s'agit toujours d'une spéculation. On ne peut définir précisément l'origine de la création de cette molécule, mais il est intéressant de réfléchir à cette question ; pourquoi possèdent-on des chromosomes linéaires, et non circulaires ?