

Éditorial: Recherche sur le vieillissement biologique au Canada: passé, présent et avenir

Introduction

Fondée en 1971, l'Association canadienne de gérontologie (ACG) est un organisme éducatif et scientifique national dont la mission est d'acquérir une compréhension théorique et pratique du vieillissement au moyen de recherches multidisciplinaires, de pratique, d'éducation et d'analyse de politiques en gérontologie en ayant comme but ultime d'améliorer la qualité de vie des personnes âgées canadiennes. Au cours des six dernières années, j'ai été le rédacteur spécialisé dans le domaine biologique de *La Revue canadienne du vieillissement*, le principal organe de publication de la recherche sur le vieillissement au Canada et une voix importante pour l'ACG. Ce poste m'a permis de me familiariser assez bien avec les efforts de nombreux chercheurs scientifiques au Canada dont le travail porte directement sur les processus du vieillissement biologique. Dans cet examen, je présenterai d'abord le concept sommaire du vieillissement biologique, je décrirai ensuite un sous-ensemble des interventions fondamentales en recherche scientifique et terminerai par un bref commentaire sur l'avenir de la recherche sur le vieillissement au Canada. Puisque le sujet est vaste, je vous présente d'avance mes excuses pour avoir passé sous silence certaines recherches sur le vieillissement en raison des contraintes d'espace.

Le vieillissement biologique

Il est raisonnable de supposer que les êtres humains se sont penchés sur leur propre finalité depuis l'évolution de la pensée abstraite de l'homme. Cependant, il a fallu attendre la fin du XIX^e siècle pour qu'on établisse un cadre de travail visant à définir le processus de vieillissement biologique comme un phénomène propre aux organismes multicellulaires. Dans un essai publié en 1891, August Weismann a affirmé que la mort n'était pas une caractéristique essentielle de la matière vivante. Il a avancé que la mort naturelle survenait uniquement chez les organismes multicellulaires comme conséquence de la séparation évolutive des cellules reproductrices (ovule et spermatozoïde) et des cellules somatiques qui forment la grande majorité des cellules des organismes supérieurs (1). Bien que les bactéries, les levures et de nombreux autres organismes unicellulaires soient im-

mortels du point de vue fonctionnel, des expériences décrites à la fin des années 1950 par Sonneborn et d'autres ont montré que certaines souches de paramécies unicellulaires semblent immortelles alors que d'autres ne le sont pas (2). Il semble donc que le phénomène du vieillissement biologique (ou, comme on l'appelle souvent, sénescence) s'est manifesté dans les organismes unicellulaires bien avant la séparation des cellules reproductrices et somatiques dans les organismes multicellulaires. Des études récentes ont également indiqué que les cellules à l'intérieur du corps vieillissent à des rythmes différents (3) et que ce serait probablement une conséquence des facteurs environnementaux, notamment les pressions à se reproduire (4).

La recherche contemporaine sur le vieillissement biologique se fait à l'aide d'un large éventail d'organismes expérimentaux unicellulaires et multicellulaires, notamment des vers et des mouches à vie courte et des cellules somatiques individuelles d'eucaryotes supérieurs qui se développent en dehors de l'organisme hôte dans un milieu artificiel. Les cellules isolées et développées de cette façon à l'extérieur du corps (*in vitro*: littéralement «dans un verre») semblent se rappeler de leur âge comme on peut le mesurer par le nombre de fois qu'elles se divisent, indépendamment des autres cellules du corps (5). Associées aux études qui montrent que les cellules isolées provenant d'espèces à vie courte se divisent moins de fois *in vitro* que les cellules provenant d'espèces à vie longue (6), de telles observations ont poussé de nombreux chercheurs à examiner comment le processus du vieillissement cellulaire peut influencer le vieillissement organique des individus d'une population et ont contribué à l'idée que le vieillissement a une composante génétique formelle. La nature de la composante génétique du vieillissement et les effets des facteurs environnementaux, comme les radiations et les sous-produits métaboliques, sur le traitement fidèle des messages codés par les gènes est un point central de la recherche sur le vieillissement dans de nombreux laboratoires au Canada comme nous l'expliquons ci-dessous.

La génétique du vieillissement dans un organisme inférieur

Les premières données scientifiques appuyant le fait que l'hérédité influe sur la durée de vie humaine ont été publiées il y a plus de 70 ans (7). Comme on a montré qu'il était possible de sélectionner la longévité chez les organismes inférieurs qui ont des durées de vie relativement courtes, (comme les mouches à fruits et les vers ronds) on a utilisé ces organismes pour tenter d'identifier les gènes particuliers qui participent à la régulation de la durée de vie, en particulier chez les vers nématodes. Certains des gènes identifiés qui affectent la durée de vie du nématode *C. elegans* semblent se conserver entre les vers et les vertébrés, notamment les humains, suggérant qu'ils peuvent jouer des rôles similaires dans différentes espèces mais on ne sait pas si des gènes analogues chez les vertébrés

influent également sur la durée de vie. Trois classes de gènes (appelés *age-1*, *daf-2* et *clk-1*) ont été clonés de manière à, une fois mutés, augmenter la durée de vie mais ils influencent aussi de nombreux autres aspects du développement et du comportement. Le gène *age-1* encode un homologue de la grande sous-unité de phosphatidylinositol 3-kinase ce qui permettrait ainsi à la cellule de réagir à son milieu. Le gène *daf-2* encode un membre de la famille des récepteurs de l'insuline qui intervient dans la transmission de l'information et sert à maintenir les niveaux adéquats de sucre et d'énergie dans la cellule, alors que le gène *clk-1* encode une protéine dont on ne connaît pas la fonction biochimique. Le laboratoire du professeur Sigfried Hekimi de l'Université McGill de Montréal a cloné quatre «clock gènes» (gènes qui agitaient comme une herlage biologique) différents (*clk1-4*) qui influent très fortement sur la durée de vie maximale du *C. elegans* (8). Le groupe du professeur Hekimi a fourni des preuves de la conservation évolutive (et peut-être de la fonction partagée) de certains clock-genes qui semblent affecter le rythme des processus physiologiques chez le ver rond. Les prochains travaux se pencheront sur les questions extrêmement intéressantes qui consistent à savoir comment la mutation de ces gènes chez les organismes supérieurs, comme les souris, affecte la durée de vie et d'autres aspects de la croissance et du développement des vertébrés.

Au niveau cellulaire, le vieillissement n'est pas la mort

On croit que deux grands processus limitent l'émergence des cellules cancéreuses immortelles chez l'humain: la sénescence cellulaire et la mort cellulaire programmée ou apoptose. Il est généralement accepté que l'apoptose élimine les cellules cancéreuses en cours de développement qui ont subi des dommages génétiques ou épigénétiques. Par conséquent la perte d'un tel mécanisme favorisera la survie des cellules mutées et potentiellement oncogènes dans le corps.

Un tel mécanisme pourrait exister dans certains types de cellules humaines comme le rapporte le laboratoire du professeur Eugenia Wang au Centre de recherche sur le vieillissement Bloomfield, à Montréal (9). Les fibroblastes sénescents semblent résister à l'apoptose et, bien qu'on ne comprenne pas complètement le ou les mécanismes en cause, ces mécanismes pourraient supposer l'expression constitutive d'un facteur de survie à l'apoptose appelé *bcl2*. On pourrait donc s'attendre qu'une propension réduite des cellules à subir une apoptose contribue à accroître la sensibilité à avoir des maladies du vieillissement, notamment des cancers de divers types. Il sera très intéressant d'étudier comment l'apoptose et la sénescence cellulaire normale s'affectent mutuellement à mesure que l'on découvrira les mécanismes qui régularisent ces processus.

Le coût du métabolisme cellulaire

La sénescence, comme l'a définie le professeur Alex Comfort, est un «processus dégénératif. Ce qui est mesuré, lorsque nous le mesurons, est une diminution de la viabilité et une augmentation de la vulnérabilité. La sénescence équivaut à une probabilité accrue de décès avec l'augmentation de l'âge chronologique». Des radicaux libres chimiquement actifs sont continuellement produits par les processus métaboliques normaux à l'intérieur des cellules et sont habituellement éliminés par des systèmes enzymatiques spécialisés. Le docteur Jack Carlson de l'University of Waterloo s'intéresse en particulier aux conséquences possibles de la perte ou de la réduction de l'activité dans les systèmes antioxydants d'origine naturelle à l'intérieur des cellules, notamment le système du cytochrome P450. De nombreux rapports indiquent que les niveaux de radicaux libres augmentent au cours du vieillissement et qu'il y a une corrélation entre des niveaux plus élevés d'enzymes qui protègent les cellules des radicaux libres et une durée de vie plus longue. En réalité, une étude instructive au cours de laquelle les enzymes protecteurs SOD et la catalase ont été produits à des niveaux supérieurs dans la mouche à fruits drosophile a révélé que la durée de vie de la mouche peut, dans certains cas, être prolongée du tiers (11), laissant entendre que la perte de l'activité enzymatique pourrait être un facteur déterminant du vieillissement dans ce système. Les changements du vieillissement observés chez les animaux entiers pourraient être fonction des dommages causés par des radicaux libres dans des types particuliers de cellules, comme le propose le docteur Carlson et d'autres, puisque certaines cellules du corps, notamment les cellules nerveuses de l'hypothalamus qui régularisent la fonction de l'hypophyse, pourraient, du point de vue métabolique, s'avérer particulièrement sensibles et être des cibles importantes des radicaux libres.

Le rôle des suppresseurs de tumeurs dans le cancer: Interface du vieillissement

Les cellules cultivées *in vitro* perdent leur potentiel proliférant après un nombre spécifique de doublements cellulaires au cours d'un processus appelé sénescence cellulaire de reproduction (5). De nombreux rapports utilisant différents systèmes d'expérimentation appuient l'idée que les produits des gènes suppresseurs des tumeurs inhibiteurs de croissance interviennent dans l'établissement et le maintien de l'état de sénescence cellulaire. Parmi les exemples connus, mentionnons l'activité accrue ou l'activation constitutive des suppresseurs de tumeurs Rb et p53 (12,13). Cela se révèle particulièrement pertinent puisque la protéine p53 active l'expression d'un nombre d'inhibiteurs de croissance qui sont reconnus pour s'exprimer à des niveaux élevés dans les cellules sénescents. D'autres protéines qui inhibent le déclenchement de la réplication de l'ADN

dans les fibroblastes de passage préliminaire et qui lient l'action des suppresseurs de tumeurs au mécanisme du cycle cellulaire sont également exprimées à des niveaux élevés dans les cellules sénescents. À titre d'exemple, l'expression accrue du suppresseur de tumeurs et inhibiteur de la kinase cyclin-dépendent p16 (14) contribue aussi au phénotype d'arrêt de croissance des cellules sénescents. En plus de caractériser l'expression et l'activité des suppresseurs de tumeurs connus, le laboratoire du professeur Karl Riabowol, à l'Université de Calgary, a identifié un nouveau suppresseur de tumeurs (15). Ce suppresseur de tumeurs (appelé ING1 pour inhibiteur de croissance 1) semble affecter directement le vieillissement de réplication puisque le blocage de son expression allonge considérablement la durée de vie proliférante des cellules humaines normales (16). Le fait de comprendre comment cette classe de puissants régulateurs de croissance qu'on appelle les suppresseurs de tumeurs exercent leurs effets dans les cellules et interagissent avec d'autres molécules régulatrices laisse entrevoir la possibilité intéressante d'augmenter la durée de vie proliférante de certaines cellules chez les personnes âgées. Une durée de vie cellulaire accrue aurait des conséquences évidentes sur des processus centraux comme la cicatrisation et la réaction immunitaire qui, on le sait, diminuent respectivement avec la baisse de la capacité proliférante des fibroblastes et des cellules hématopoïétiques.

Les cellules sanguines et le vieillissement du système immunitaire

Les cellules sanguines T qui jouent un rôle important dans le maintien de l'efficacité du système immunitaire se développent et parviennent à maturité dans le thymus. Le thymus des mammifères subit normalement un rétrécissement (involution) prévisible, marqué et programmé génétiquement. L'involution commence après la première année de vie et se poursuit progressivement pendant toute la durée de la vie, pendant laquelle la perte des cellules est de l'ordre de 1 à 5 pour cent par année, ralentissant à la fin de la vie. Il est maintenant prouvé que les cellules sanguines qui demeurent dans le thymus et d'autres types de cellules qui se répliquent subissent un vieillissement cellulaire qui se traduit par la perte des séquences d'ADN ou télomères. Ce phénomène a été décrit pour la première fois par le groupe du professeur Calvin Harley (17), autrefois de l'Université McMaster à Hamilton et actuellement à la Geron Corporation en Californie. Harley et ses collègues ont observé un rétrécissement progressif des extrémités des chromosomes (télomères) causé par la perte des répétitions terminales avec chaque ronde de réplication chromosomique pendant leur durée de vie proliférante. Cette perte des répétitions des télomères de l'ADN pourrait donc fournir une horloge génétique ou un mécanisme de comptage qui freinerait la prolifération cellulaire lorsque la perte de l'ADN du télomère déclenche une cascade de signaux inhibiteurs de croissance ou nuit à

l'expression des gènes aux terminaisons chromosomes. Le professeur Peter Landsdorp et son groupe à l'Université de Colombie-Britannique à Vancouver ont montré que même les cellules qui se divisent pour former d'autres cellules sanguines et qu'on croit auto-renouvelées, perdent les télomères, ont une capacité réduite à se répliquer et ont des niveaux inférieurs de l'enzyme télomérase qui remplace les télomères (18). Ils ont également montré que la longueur du télomère varie selon les chromosomes et qu'un chromosome, le numéro 17, semble perdre les télomères beaucoup plus rapidement que d'autres (19). Il sera particulièrement intéressant de voir si la longueur du télomère du chromosome 17 est suffisamment courte pour activer un signal hypothétique du chromosome afin de lier la perte du télomère avec l'activation des suppresseurs de tumeurs comme la protéine p53 (12,13).

Résumé

Les mécanismes responsables du vieillissement biologique font l'objet d'études depuis des siècles et plus récemment par un petit groupe de philosophes et de chercheurs; toutefois, la quantité et la qualité générale de la recherche sur le vieillissement biologique ont augmenté considérablement au milieu des années 1970 grâce à la formation du National Institute on Aging aux États-Unis, en mai 1974 (20). Cette amélioration de la qualité et de la quantité des recherches aux É.-U. s'est traduite par une augmentation du financement pour appuyer la recherche dans ce domaine qui touchera la grande majorité des gens. Il n'y a pas encore d'institut du genre au Canada et le niveau global de financement pour la recherche et en particulier pour la recherche sur le vieillissement ici demeure très inférieur aux niveaux des autres pays industrialisés, notamment de tous les pays du G7 (21). Malgré le manque de financement sérieux et chronique de la recherche biomédicale, de nombreux laboratoires au Canada, dont les laboratoires mentionnés dans ce texte, arrivent à effectuer une recherche de classe mondiale sur les mécanismes fondamentaux du vieillissement biologique. Une telle recherche devrait être très rentable puisqu'il est reconnu qu'un nombre important de malaises comme les maladies cardiovasculaires, diverses formes de démence comme la maladie d'Alzheimer et, en particulier, de très nombreux types de cancers (22) sont fortement reliés à l'âge. Avec le vieillissement imminent de la population canadienne, il est à espérer que les ministres responsables de l'établissement de la politique en matière de financement de la recherche biomédicale reconnaîtront la rentabilité d'augmenter le budget actuel insuffisant (qui équivaut en ce moment à moins de 1% des dépenses en soins de santé), peut-être dans le contexte de la mise sur pied proposé d'instituts canadiens de recherche sur la santé. Nous devons reconnaître qu'à la lumière de notre niveau de vie et de nos économies par habitant semblables à celles de nos voisins du sud, et étant donné les avantages perçus du système des soins

de santé canadien par rapport au système américain, la population vieillissante au Canada mérite elle aussi de tirer profit d'un milieu dynamique canadien de recherche biomédicale sur le vieillissement plutôt que d'acheter plus tard les connaissances acquises par nos homologues américains.

Références

1. Weismann, A. *Essays upon heredity and kindred biological problems*. London and New York: Oxford Univ. Press (Clarendon), 1891.
2. Sonneborn, TM, Rofolko, M. Aging in the *P. aurelia*-multimicronucleatum complex. *J. Protozool.* 1957; 4:21.
3. Dimri, GP, Lee, X, Basile, G, Acosta, M, Scott, G, Roskelley, C, Medrano, EE, Linskens, M, Rubeli, I, Pereira-Smith, O, Peacock, M, Campisi, J. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92:9363–9367.
4. Bestilny, LJ, Gill, MJ, Mody, C, Riabowol, KT. Accelerated telomere loss implicates premature aging of the immune system in the pathogenesis of HIV infection. Submitted, 1998.
5. Hayflick, L. The limited in vitro lifespan of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 1965; 37:614.
6. Martin, GM, Sprague, CA, Epstein, CJ. Replicative life-span of cultivated human cells: Effects of donor's age, tissue and genotype. *Lab. Invest.* 1970; 23:86.
7. Pearl, R, Pearl, R. de W. *The ancestry of the long-lived*. London: H. Milford, 1934.
8. Lakowski, B, Hekimi S. Determination of life-span in *Caenorhabditis elegans* by four clock genes. *Science.* 1996; 272:1010–3.
9. Wang E. Senescent human fibroblasts resist programmed cell death, and failure to suppress *bcl2* is involved. *Cancer Research.* 1995; 55:2284–92.
10. Carlson, JC, Riley, JC. A consideration of some notable aging theories. *Exp. Gerontol.* 1998; 33:127–34.
11. Orr, WC, Sohal, RS. Extension of lifespan by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science* 1994; 263:1128.
12. Atadja, P, Wong, H, Garkavtsev, I, Veillette, C, Riabowol, K. Increased activity of p53 in senescing fibroblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92:8348–8352.
13. Vaziri, H, West, MD, Allsopp, RC, Davison, TS, Wu, YS, Arrowsmith, CH, Poirier, GG, Benchimol, S. ATM-dependent telomere loss in aging human diploid fibroblasts and DNA damage lead to the post-translational activation of p53 protein involving poly(ADP-ribose) polymerase. *EMBO J.* 1997; 16:6018–33.
14. Wong, H, Riabowol, K. Expression of cell cycle-regulatory genes in aging human fibroblasts. *Exp. Gerontol.* 1996; 31:311–325.
15. Garkavtsev, I, Kazarov, A, Gudkov, A, Riabowol, K. Suppression of the novel growth inhibitor p33ING1 promotes neoplastic transformation. *Nature Genetics* 1996; 14:415–420.
16. Garkavtsev, I, Riabowol, KT. Extension of the replicative lifespan of human diploid fibroblasts by inhibition of the p33ING1 candidate tumor suppressor. *Mol. Cell Biol.* 1997; 17:2014–2019.
17. Harley, C, Futcher, B, Greider, C. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990; 345:458–460.

18. Lansdorp, PM. Telomere length and proliferation potential of hematopoietic stem cells. *J. Cell Science*. 1995; 108:1–6.
19. Martens, UM., Zijlmans, JM., Poon, SS., Dragowska, W, Yui, J, Chavez, EA, Ward, RK, Lansdorp, PM. Short telomeres on human chromosome 17p. *Nature Genetics*. 1998; 18:76–80.
20. Strehler, BL. *Time, cells and aging*. 2nd edition. New York, San Francisco, London: Academic Press, 1977.
21. Palca, J, Anderson, A. Science in Canada: Underinvestment lies at the core. *Nature* 1988; 333:719.
22. Balducci, L, Lyman, GH, Ershler, WB. (Editors). *Comprehensive geriatric oncology*. Amsterdam: OPA, Harwood Academic Publishers, 1998.

Karl Riabowol