

Paris, le 02 novembre 2011

Information presse

Effacer les marques de vieillissement des cellules : c'est possible

L'équipe AVENIR Inserm "Plasticité génomique et vieillissement" dirigée par Jean Marc Lemaître, chargé de recherche Inserm à l'Institut de génomique fonctionnelle (Inserm/CNRS/Université de Montpellier 1 et 2), vient de parvenir à rajeunir des cellules de donneurs âgés, vieilles de plus de 100 ans. Ces cellules âgées, reprogrammées *in vitro* en cellules souches pluripotentes (iPSC pour "Induced pluripotent stem cells") ont retrouvé leur jeunesse et les caractéristiques des cellules souches embryonnaires (hESC): elles peuvent se différencier à nouveau en cellules de tous types après une véritable cure de "jouvence". Ces résultats constituent une avancée significative pour la recherche sur les cellules iPSC et une nouvelle étape vers la médecine régénérative. Les résultats sont publiés dans la revue *Genes & Development* datée du 1^{er} novembre 2011

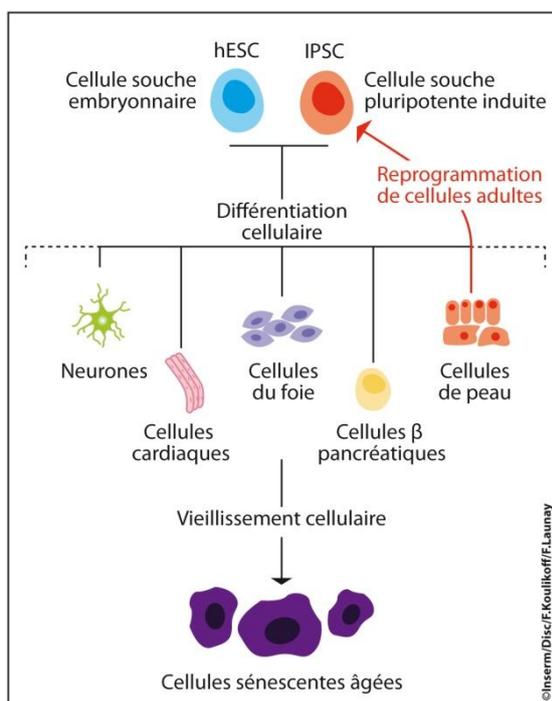


Figure 1 : Différenciation cellulaire
© Inserm/Disc/ F.Koulikoff/F.Launay

Les cellules souches embryonnaires humaines (hESC) sont des cellules "à tout faire" qui sont indifférenciées. Par leurs divisions, elles assurent la mise en place de toutes les cellules adultes différenciées de l'organisme (neurones, cellules cardiaques, cellules de peau, cellules du foie...cf. figure 1).

Depuis 2007, quelques équipes de recherche dans le monde sont capables de reprogrammer des cellules adultes humaines en cellules souches pluripotentes (iPSC), qui présentent des caractéristiques et un potentiel similaires aux cellules souches embryonnaires humaines (hESC). Cette reprogrammation (cf. figure 1 ci-contre en rouge), offre la possibilité de reformer tous les types cellulaires de l'organisme en dehors des contraintes éthiques liées à l'utilisation de cellules souches de type embryonnaires.

Jusqu'alors, les résultats de recherches publiés montraient que la sénescence, point ultime du vieillissement cellulaire, restait une limite à l'utilisation de cette technique pour des applications thérapeutiques chez des patients âgés.

Aujourd'hui, Jean Marc Lemaître, chargé de recherche à l'Inserm et son équipe, viennent de franchir cette limite. Les chercheurs sont parvenus à rajeunir des cellules de donneurs âgés, jusqu'à plus de 100 ans, et ont ainsi démontré la réversibilité du processus du vieillissement cellulaire.

Pour ce faire, ils ont utilisé une stratégie adaptée qui consiste à reprogrammer des cellules, grâce à un "cocktail" spécifique de 6 facteurs génétiques tout en effaçant les marques du vieillissement. Les chercheurs ont montré que les cellules souches iPSC obtenues ont alors la capacité de reformer tous les types cellulaires de l'organisme. Elles possèdent des caractéristiques physiologiques de cellules "jeunes", tant du point de vue de leur capacité proliférative que de leur métabolisme cellulaire.

Un cocktail de 6 facteurs génétiques...

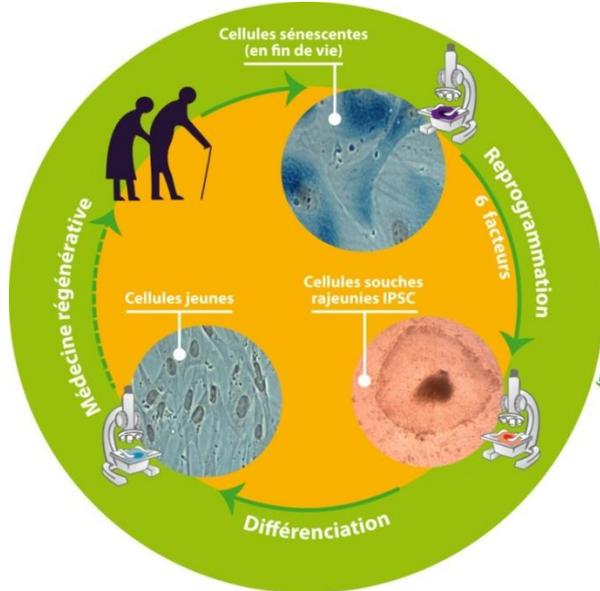


Figure 2
Reprogrammation de cellules sénescents âgées

© Inserm/Disc/F.Koulikoff/F.Launay

Les chercheurs ont d'abord multiplié des cellules de la peau (fibroblastes) d'un donneur de 74 ans pour atteindre la sénescence caractérisée par l'arrêt de la prolifération des cellules. Ils ont ensuite procédé à la reprogrammation *in vitro* de ces cellules. Dans cette étude, Jean Marc Lemaitre et son équipe ont d'abord confirmé que cela n'était pas possible avec le lot de 4 facteurs génétiques classiquement utilisé (OCT4, SOX2, C MYC et KLF4) et ont ajouté 2 facteurs supplémentaires (NANOG et LIN28) qui ont permis de franchir cette barrière (cf. figure 2).

Grâce à ce nouveau "cocktail" de 6 facteurs, les cellules sénescents, reprogrammées en cellules souches pluripotentes iPSC fonctionnelles, réacquièrent les caractéristiques de cellules souches pluripotentes de type embryonnaires.

En détail, elles ont retrouvé leur capacité d'autorenouvellement et leur potentiel de différenciation d'antan, ne conservant aucune trace de leur vieillissement antérieur.

Pour vérifier les caractéristiques "rajeunies" de ces cellules, les chercheurs ont testé le processus inverse. Les cellules iPSC rajeunies ont été à nouveau différenciées en cellules adultes (cf. figure 1) et comparées aux cellules âgées d'origine ainsi qu'à celles obtenues à partir de cellules souches pluripotentes de type embryonnaires (hESC).

"Les marqueurs de l'âge des cellules ont été effacés et les iPSC, que nous avons obtenues peuvent produire des cellules fonctionnelles, de tous types avec une capacité de prolifération et une longévité accrues", explique Jean Marc Lemaitre qui dirige l'équipe AVENIR de l'Inserm.

...testé sur des cellules âgées de plus de 100 ans

Les résultats obtenus ont conduit l'équipe de recherche à tester le cocktail sur des cellules plus âgées de 92, 94, 96 jusqu'à 101 ans. *"Notre stratégie a fonctionné sur les cellules de centenaires. L'âge des cellules n'est définitivement pas une barrière à la reprogrammation",* conclut-il. *"Ces travaux ouvrent la voie à l'utilisation thérapeutique des iPS à terme, en tant que source idéale de cellules adultes tolérées par le système immunitaire, pour réparer des organes ou des tissus chez des patients âgés",* ajoute le chercheur.

Ce travail a fait l'objet d'une demande de brevet auprès d'[Inserm Transfert](#).

Pour en savoir plus

Sources

Rejuvenating senescent and centenarian human cells by reprogramming through the pluripotent state

Lapasset, L.1, Milhavy, O.2,* , Prieur, A.1, Besnard, E.1, Babled, A.1, Aït-Hamou, N.1, Leschik, J.1, Pellestor, F4., Ramirez, JM.3, De Vos, J.3, Lehmann, S.2, Jean-Marc Lemaitre1.

1 Laboratory of Plasticity of the Genome and Aging, Institute of Functional Genomics, 141 rue de la Cardonille, 34094 Montpellier Cedex 05, France

2 Laboratory of Neurological Disorders and Stem Cells, Institute of Human Genetics, 141 rue de la Cardonille, 34396 Montpellier Cedex 05, France

3 Laboratory of Early Embryo Development and Human Pluripotent Stem Cells, Institute for Research in Biotherapy, CHU Saint-Eloi Hospital, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 05, France

4 Laboratory of chromosomal Genetics, Medical Genetics Department Hôpital CHRU Arnaud de Villeneuve, 371 avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France

[Genes & Development](#), 1^{er} Novembre 2011 Vol. 25, No. 21, doi:10.1101/gad.173922.111

Contact chercheur

Jean-Marc Lemaitre

Chargé de recherche Inserm

Directeur de l'équipe AVENIR Inserm "Plasticité génomique et vieillissement"

Unité 661 "Institut de génomique fonctionnelle"(Inserm/CNRS/Université de Montpellier)

Jean-Marc.Lemaitre@iqf.cnrs.fr

Jean-Marc Lemaitre a bénéficié du programme Avenir en 2006. Ce programme, créé en 2001 par l'Inserm, permet à de jeunes chercheurs, ayant obtenu leur thèse de sciences, de mettre en place et d'animer une équipe au sein d'une structure de recherche déjà existante. En 2009, l'Inserm et le CNRS ont réuni leurs 2 programmes destinés aux jeunes chercheurs et lancent désormais chaque année un appel d'offre commun: Atip-Avenir.

Contact presse

Juliette Hardy

presse@inserm.fr