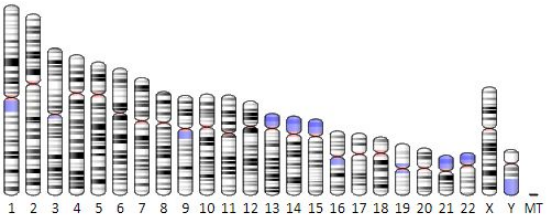
Les gènes de la longévité. La mort de la mort. Février 2018. N° 107.

Le vrai sujet, c'est la lutte contre la vieillesse et la mort (…) augmenter vraiment la longévité humaine. (...) On a augmenté l'espérance de vie notamment grâce aux antibiotiques, grâce à une hygiène bien meilleure, aux progrès de la médecine. En 1900, par exemple, l'espérance de vie des français était de 45 ans. Aujourd'hui, en moyenne, elle est de 82 ans. Mais on meurt toujours à peu près à la même date. En gros, on meurt toujours à peu près autour de 100 ans. (...) Quel est le but philosophique maintenant ? L'idée, c'est de fabriquer une humanité qui soit jeune et vieille à la fois. "Si jeunesse savait, si vieillesse pouvait", réconcilier les deux. Luc Ferry, ancien ministre de l'éducation nationale française, philosophe (Arte, 8 février 2017)

Thème du mois: Génétique et durée maximale de vie

Introduction



Au commencement était le gène, pourrions-nous peut-être écrire de l'apparition de la vie. Encore que les premières étapes restent mystérieuses.

Nous sommes probablement tous les descendants, incroyablement chanceux, d'un ancêtre commun porteur d'ADN et apparu, selon les connaissances actuelles, il y a environ 3,8 milliards d'années.

Pendant la moitié de l'histoire de la vie, nos lointains ancêtres qui n'étaient encore ni des plantes ni des animaux ne mouraient probablement pas de vieillesse. Ils se divisaient simplement lorsque les circonstances étaient favorables ou mouraient lorsque les nutriments venaient à manquer ou lorsque l'environnement se modifiait trop.

Puis la vie se complexifia, les êtres vivants devinrent multicellulaires. Petit à petit, le patrimoine génétique, se transmit d'une génération à l'autre, non plus par simple division, mais par fusion de matériels génétiques. Ceci deviendrait beaucoup plus tard la rencontre d'un ovule et d'un spermatozoïde. Les individus ainsi produits se mirent à vieillir (s'ils avaient la chance de ne pas mourir avant). Chaque génération donnait naissance à de nouveaux êtres jeunes, mais les animaux (et les plantes) eux-mêmes devenaient "jetables".

Beaucoup plus tard encore, il y a environ 500 millions d'années, les vertébrés apparurent. Puis les premiers primates naquirent, il y a 50 millions d'années. Les

premiers êtres qui, habillés, ne vous auraient pas surpris dans le métro, sont nés il y à peine 300.000 ans, un dix-millième de l'histoire de la vie sur terre.

Nous, êtres vivants, nous sommes si différents, mais aussi si semblables. De la plus modeste bactérie née, il y a des centaines de millions d'années, au plus grand des cétacés vivant aujourd'hui, nous sommes tous déterminés notamment par “l'informatique” de la vie, les 4 molécules adénine (A), cytosine (C), guanine (G) ou thymine (T) qui composent l'acide désoxyribonucléique.

L'universalité génétique du vieillissement

Alors que dans le règne du végétal, le vieillissement est loin d'être universel (bien des arbres n'ont pas de sénescence), pour les animaux, il y a très peu d'exceptions et pour les mammifères, nul n'y échappe.

A quoi sert ce vieillissement dans les *lois de la nature?* Nous n'en sommes pas certains, mais le plus vraisemblable, c'est que la mort de vieillesse permet de garder une diversité génétique. Si les animaux ne mouraient pas de vieillesse, seul un petit nombre, très adapté génétiquement survivrait. Cela réduirait la diversité. Or, dans la nature, sur le long terme, les conditions environnementales changent assez souvent. Lors de ces changements, les espèces animales les plus parfaitement adaptées, donc trop uniformes (celles qui ne vieillissent pas) sont alors "éliminées".

C'est aussi la diversité génétique qui explique la reproduction sexuée. Sans reproduction sexuée, les êtres vivants seraient trop semblables.

Mais, dans la nature, certains animaux peuvent se reproduire sans sexe (même certains vertébrés) alors que le vieillissement semble presque universel. Il y a donc une composante qui reste mystérieuse.

Bien sûr, nous ne sommes pas totalement dépendants de nos gènes. Mais en matière de longévité maximale, de durée maximale de vie, ce sont bien nos gènes qui la déterminent pour l'essentiel.

Les durées de vie maximale varient considérablement d'une espèce à l'autre. Un être humain qui vivrait dans des conditions parfaites au point de vue psychologique et physiologique n'aurait quasiment aucune chance de vivre plus de 122 ans. Une souris, elle, a bien moins de chance. Même placée dans un "paradis pour souris", elle ne vivra jamais plus de 5 ans. Le mammifère dont la longévité est la plus importante est la baleine boréale. Elle peut vivre au moins deux siècles, peut-être plus.

Quels sont les gènes responsables du vieillissement ?

Le métabolisme d'un être humain est d'une complexité gigantesque. L'organe, par certains côtés, le plus fragile, le cerveau, est parfois qualifié d'objet le plus complexe de l'univers. Et pourtant, parmi ces extraordinaires enchevêtrements, certains mécanismes accélérant ou ralentissant considérablement le vieillissement tiennent probablement dans quelques lettres de l'ADN. Voici quelques éléments à ce sujet:

Il existe un certain nombre de gènes qui sont liés au vieillissement et qui sont présents dans de nombreuses espèces animales. Ainsi, les gènes FOXO et ApoE, qui se retrouvent chez différentes espèces animales dont les humains, influencent la longévité.

Parmi les caméléons vivant à Madagascar, Furcifer Labordi est le vertébré terrestre à la vie la plus courte du monde (4 ou 5 mois). Un autre caméléon de plus grande taille, Calumma Parsonii, biologiquement et donc génétiquement fort proche, peut vivre une dizaine d'années. Autrement dit, de petites modifications génétiques peuvent produire des grandes différences sur la durée de vie.

Le chromosome déterminant le sexe détermine également la durée maximale de vie. Le doyen de l'humanité est toujours une doyenne. La femme la plus âgée au monde actuellement a 117 ans alors que l'homme le plus âgé au monde n'a "que" 112 ans.

La longévité humaine a une composante génétique forte, surtout pour les durées de vie maximale. Les membres de familles de centenaires ont une probabilité plus forte de le devenir eux-mêmes.

Malheureusement, une étude effectuée sur des supercentenaires (personnes vivant 110 ans et plus), n'a pas (encore) permis de détecter des caractéristiques génétiques communes de la longévité humaine.

Comment changer les gènes responsables du vieillissement ?

Le séquençage du génome des femmes, des hommes, des êtres vivants qui nous composent, des animaux et des autres êtres vivants est de plus en plus simple, de plus en plus rapide, de plus en plus précis et de moins en moins cher.

Plus récemment, les progrès potentiels pour les thérapies géniques, notamment via les techniques de type CRISPR Cas9 se sont également accélérés. Des maladies d'origine génétique peuvent déjà être soignées.

Par contre, nous sommes encore loin d'une thérapie génique pour permettre une vie en bonne santé beaucoup plus longue. Les progrès dans le domaine de l'intelligence artificielle pour la recherche médicale permettent des recherches pour la détermination toujours plus précise des séquences génétiques liées au vieillissement chez les êtres vivants en général et chez les humains en

particulier. Lorsque les avancées seront suffisantes pour déterminer les thérapies utiles, il faudra les tester in vitro, puis sur l'animal et puis enfin sur des humains. Dans ce domaine comme dans d'autres, il sera trop tard pour des millions de femmes et d'hommes aujourd'hui très âgés. L'avenir dira qui sont les lecteurs qui pourront éventuellement en bénéficier (s'ils le souhaitent).

La bonne nouvelle du mois : Un document de 800 pages résume les évolutions positives de la recherche pour la longévité

Ce document intitulé *The Science of Longevity* a pour objectif de détailler les diverses technologies et industries émergentes relatives au vieillissement humain, à la longévité en bonne santé et aux questions connexes. Il a été réalisé notamment par la Biogerontology Research Foundation.

En 2018, le vieillissement reste un adversaire anonyme dans une guerre non déclarée écrivent les auteurs. Cela sera moins le cas pour les scientifiques, décideurs politiques, représentants d'autorités de réglementation, investisseurs et autres responsables qui prendront le temps de parcourir ce petit millier de pages d'information.

Le rapport est disponible intégralement et gratuitement en ligne (attention fichier de 58 mégas). D'autres rapports suivront.

Pour en savoir plus:

- *De manière générale, voir notamment: heales.org, sens.org, longevityalliance.org et longecity.org*
- *Source de l'image: chromosome humain*