La recherche sur la longévité en bonne santé est essentielle pour garantir qu'en vivant plus longtemps, nous vivrons mieux. En comprenant les processus complexes du vieillissement et de la maladie, nous pouvons élaborer des stratégies pour promouvoir un vieillissement sain, permettant aux individus de vivre plus longtemps en bonne santé. Cela permet non seulement d'améliorer la qualité de vie des individus, mais aussi de réduire la charge pesant sur les systèmes de santé et de maintenir la stabilité économique et sociale. Investir dans la recherche sur la longévité en bonne santé est un investissement dans notre avenir collectif.

Créé par ChatGPT

Le thème de ce mois : Interventions anti-vieillissement sur les souris

Remarque : Le bulletin d'information de ce mois-ci est plus technique. N'hésitez pas à nous contacter pour obtenir des précisions si nécessaire.

Le vieillissement est un processus complexe et multifactoriel. Il existe d'innombrables théories sur le pourquoi et le comment du vieillissement et beaucoup prétendent pouvoir arrêter le processus de vieillissement et ainsi augmenter la durée de vie.

Les souris de laboratoire sont privilégiées pour la recherche sur le vieillissement en raison de leur courte durée de vie, qui permet d'obtenir des résultats plus rapidement. Diverses expériences menées sur des souris, ainsi que de nombreuses interventions génétiques, ont donné des résultats significatifs et ont permis de mieux comprendre les processus fondamentaux du vieillissement.

De nombreuses règles et réglementations doivent être suivies pour garantir le respect de l'éthique lors de l'utilisation d'un organisme modèle à des fins expérimentales. L'UE dispose d'un ensemble de règles et de suggestions strictes qui doivent être suivies, à savoir les trois R - remplacement, réduction et raffinement -.

En ce qui concerne l'efficacité des tests, les chercheurs devraient idéalement suivre quatre règles principales :

- Annonce des interventions avant de commencer. Ceci est utile pour donner des idées aux autres chercheurs et pour être complet dans la description du but de l'expérience *in tempore non suspecto* (avant que d'autres personnes ne commentent ou ne contestent les résultats).

- Publication des résultats, même s'ils sont infructueux. La publication des essais infructueux est très utile pour "fermer des portes" et donner des idées à d'autres chercheurs également.

- Utiliser de vieilles souris et les maintenir en vie jusqu'à leur mort pour pouvoir mesurer l'effet d'extension en situation réelle.
- Faire des expériences avec un groupe de souris témoin et, idéalement, dans un environnement "en aveugle".

Voici une liste des principales interventions en cours et à venir :

- Traitement avec rapamycine
- Metformine
- Supplémentation en NAD
- Traitement par antagonistes des récepteurs de l'hormone de croissance
- Restriction de la méthionine
- Activation de la télomérase
- Thérapie par cellules souches
- Dilution du sang
- Édition de gènes à l'aide de la technologie CRISPR-Cas9
- Activation des sirtuines
- Restriction calorique (et méthodes simulant cette restriction)
- Exercice
- Découplage mitochondrial
- Biogénèse mitochondriale
- (Peut-être dans un avenir proche) Rajeunissement par ultrasons

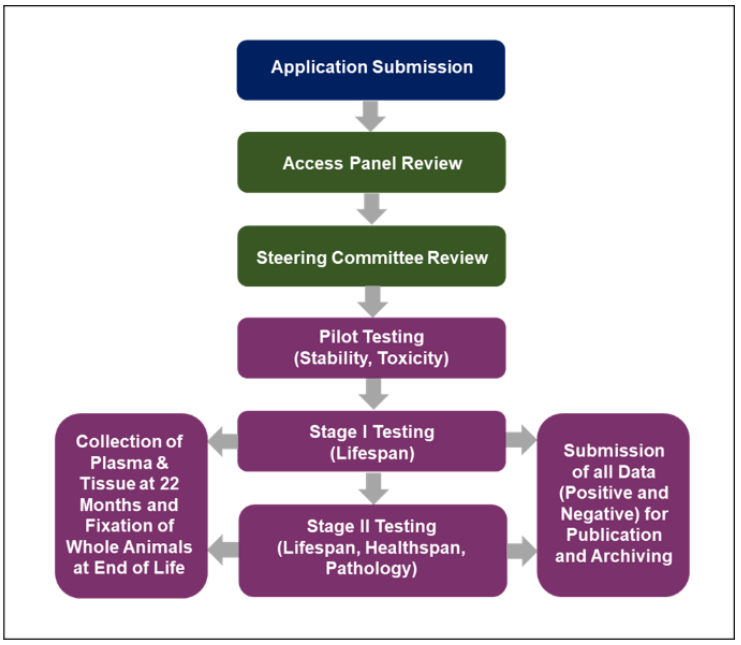
Des détails sur chacune des recherches peuvent être trouvés dans la fiche d'information scientifique : Importance des souris et des rats dans la recherche sur la longévité.

Le programme de tests d'interventions (ITP)

Le "Interventions Testing Program" (ITP) a été lancé en 2012 sous l'égide de la division de la biologie du vieillissement de l'institut américain du vieillissement (NIA) L'objectif principal est de tester des agents potentiels susceptibles de retarder le vieillissement, mesuré par l'allongement de la durée de vie et/ou le retardement de l'apparition/la gravité des pathologies de fin de vie. Les trois sites d'essai, le Jackson Laboratory, l'Université du Michigan et le Health Science Center de l'Université du Texas à San Antonio, travaillent en étroite collaboration avec le NIA afin de concevoir et d'exécuter des procédures opérationnelles standard (SOP) qui fournissent un protocole expérimental cohérent respecté dans l'ensemble du programme. Il est intéressant de noter que les scientifiques de l'ITP ont mentionné que les données et les résultats recueillis dans les trois laboratoires présentent souvent des différences "significatives", même lorsque tous les paramètres sont réglés exactement de la même manière, ils n'en comprennent pas les raisons.

Chaque site apporte également une expertise spécialisée au projet, notamment en matière d'analyse statistique, de pharmacologie, de toxicologie et de composition de régimes optimaux. Les souris UM-HET3 sont génétiquement hétérogènes, l'équivalent d'une grande fratrie.

Chaque souris est observée jusqu'à sa mort naturelle ou jusqu'à ce qu'elle soit si gravement malade que sa survie pendant plus d'une semaine supplémentaire semble très improbable. La conception de l'étude comprend un nombre suffisant de souris pour fournir une probabilité de 80 % pour détecter une augmentation de 10 % de la durée de vie moyenne dans l'un ou l'autre sexe.



Ils ont jusqu'à présent identifié neuf agents qui augmentent significativement la durée de vie médiane - acarbose (Harrison 2014, Strong 2016, Harrison 2019), aspirine (Strong 2008), canagliflozine (Miller 2020), captopril (Strong, 2022), glycine (Miller 2019), acide nordihydroguaiarétique (NDGA) (Strong 2008, Strong 2016), Protandim® (Strong 2016), rapamycine (Harrison 2009, Miller 2011, Wilkinson 2012, Miller 2014) et 17α-estradiol (Harrison 2014, Strong 2016, Harrison 2021).

L'ITP publie constamment toutes les données, y compris celles recueillies sur les agents qui ne parviennent pas à augmenter la durée de vie ou à retarder les maladies de fin de vie, ou sur les interventions qui ont des effets secondaires délétères.

Programme d'interactions collaboratives

Le Programme d'interactions collaboratives (PIC) a été créé pour fournir des échantillons provenant d'études du PTI afin de faire progresser la recherche sur le vieillissement grâce à des collaborations avec d'autres scientifiques aux États-Unis et dans d'autres pays. Ces échantillons sont disponibles gratuitement (à l'exception, dans certains cas, des frais d'expédition). Le plasma et certains tissus congelés sont disponibles pour les souris sacrifiées à l'âge de 22 mois dans tous les groupes de traitement et de contrôle des cohortes 2015 à aujourd'hui.

Fondation Longevity Escape Velocity (Fondation LEV): **Étude sur le rajeunissement robuste de la souris**

La Fondation LEV réalise de vastes études sur la durée de vie des souris, avec l'administration de quatre interventions, à savoir Rapamycin, Senolytic, mTERT et HSCT. Chacune d'entre elles s'est avérée prometteuse pour prolonger la durée de vie moyenne et maximale des souris et leur état de santé. L'objectif principal est de tester des interventions qui se sont révélées efficaces lorsqu'elles ont été mises en œuvre uniquement après que les souris ont atteint la moitié de leur espérance de vie typique, et principalement celles qui réparent spécifiquement une catégorie de dommages moléculaires ou cellulaires accumulés et éventuellement pathogènes.

La première étude de ce programme commence en janvier 2023.

Objectifs et motivations

L'objectif ultime de la Fondation LEV dans ce programme est de parvenir à un rajeunissement "robuste" (durable) de la souris. Les interventions seront appliquées à des souris d'une souche ayant une durée de vie moyenne d'au moins 30 mois et initiées à un âge d'au moins 18 mois. L'objectif est d'augmenter la durée de vie moyenne et maximale d'au moins 12 mois. Dans chaque étude de ce programme, la Fondation examinera la synergie des interventions (généralement au moins quatre) déjà connues individuellement pour (probablement) prolonger la durée de vie des souris lorsqu'elles sont initiées au milieu de la vie. Ils détermineront non seulement la mesure de la durée de vie totale mais aussi les interactions entre les diverses interventions, comme le révèlent les différences entre les groupes de traitement (recevant différents sous-ensembles d'interventions) en prenant en compte les "trajectoires" d'âge du décès, le déclin de différentes fonctions, etc, spécifiques selon la thérapie suivie.

Interventions

1. Rapamycine
2. Cellule souche hématopoïétique
3. Expression de la télomérase des greffes
4. Ablation de cellules sénescentes

Calendrier

Le LEVF sacrifiera 12 souris sur chaque groupe de 50 (mâles ou femelles, pour chacun des dix traitements) pour les analyses qui nécessitent des échantillons de tissus en phase terminale. Contrairement à la plupart des études, il les répartira non pas en fonction de l'âge chronologique, mais sur la base de courbes de survie spécifiques à chaque groupe. Le LEVF estime que cette méthode sera plus instructive que l'approche traditionnelle, car la corrélation sous-jacente entre l'âge biologique et l'âge chronologique n'est pas prise en compte.

Le LEVF considère qu'il y a de fortes chances que les interventions les plus efficaces soient multi-composantes. C'est pourquoi 10 groupes de souris seront testés :

1. Contrôles uniquement
2. Rapamycine uniquement
3. Sénolytique uniquement
4. mTERT uniquement
5. HSCT uniquement
6. Tous sauf Rapamycine
7. Tous sauf Sénolytique.
8. Tous sauf mTERT
9. Tout sauf HSCT.
10. Toutes les interventions

D'autres interventions à l'avenir concerneront

1. Saphérèse ou dilution du plasma
2. Sénolytique de nouvelle génération

3. Rajeunissement des cellules T
4. Enrichissement de l'environnement

Un avenir radieux pour les souris et pour les hommes ?

Grâce aux tests organisés par la FELV, l'ITP et, espérons-le bientôt, par d'autres organisations, nous pourrions bientôt connaître des produits favorisant une augmentation forte de la longévité en bonne santé des vieilles souris. Et un peu plus tard, pour les êtres humains.

La bonne nouvelle du mois : Une demi-vie plus longue pour la thérapie génique des vieilles souris.

Les mauvaises nouvelles du mois : Les traitements de longévité actuels ne ralentissent pas encore le vieillissement. La mortalité augmente en Europe et en Chine. La doyenne de l'humanité n'a plus que 115 ans.

Des études récentes ont démontré que la reprogrammation partielle à l'aide des facteurs de Yamanaka (ou d'un sous-ensemble ; *OCT4, SOX2* et *KLF4 ; OSK)* peut inverser les changements liés au vieillissement *in vitro* et *in vivo.* Les auteurs montrent que l'administration systémique d'AAV, codant pour un système OSK inductible, chez des souris âgées de 124 semaines, prolonge la durée de vie médiane restante de 109 % par rapport aux témoins de type sauvage et améliore plusieurs paramètres de santé.

Dans une nouvelle étude, des chercheurs ont examiné de près trois approches thérapeutiques dont on pense généralement qu'elles ralentissent le processus de vieillissement. Cependant, lorsqu'ils ont été testés sur des souris, ces traitements se sont révélés largement inefficaces dans leur impact supposé sur le vieillissement. "Il n'existe pas d'horloge interne du vieillissement que l'on puisse réguler à l'aide d'un simple interrupteur - du moins pas sous la forme des traitements étudiés ici", conclut le Dr Dan Ehninger du DZNE, à l'origine de l'étude.

La mortalité en Chine en 2022 était la plus élevée depuis 1976. La mortalité dans l'Union européenne était plus élevée en 2022 qu'avant le Covid.

La française sœur André est décédée le 17 janvier à l'âge de 118 ans. Maria Branyas Morera, devenue doyenne de l'humanité, n'a "que" 115 ans, l'âge le moins élevé au monde depuis 2012.

Pour plus d'information :

- Heales, SENS, Longevity Alliance, Longecity et Lifespan.io.
- Nouvelles scientifiques mensuelles de Heales
- Source de l'image