

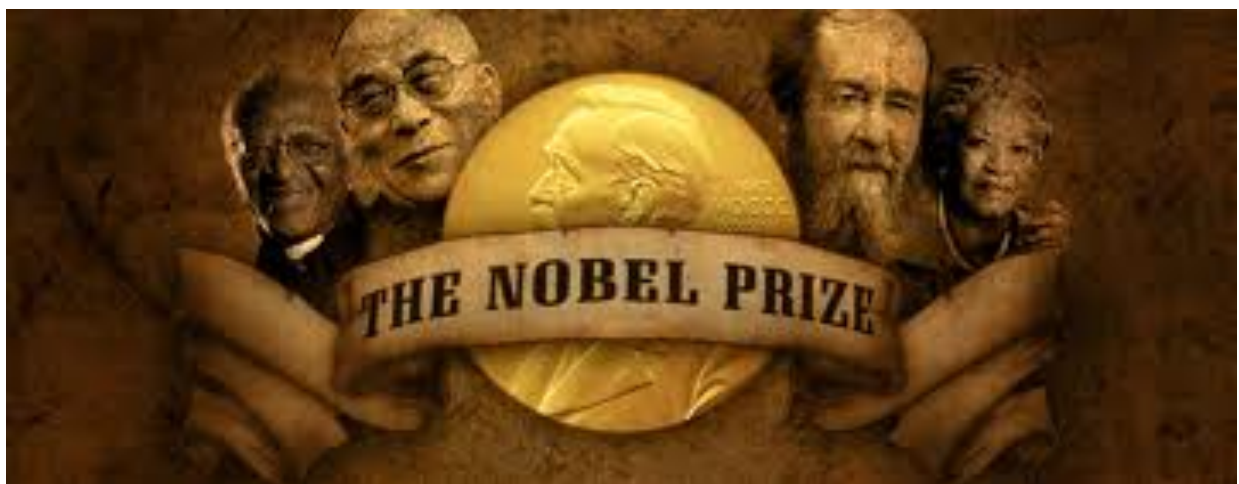


Rajeunissement cellulaire et télomérase

William Amzallag, M.D.

Une histoire de lacets qui a révolutionné le monde scientifique

Nous sommes le 5 octobre 2009 à San Francisco, il est très tôt dans la matinée ; Elizabeth Blackburn dort encore .Elle est brusquement réveillée par la sonnerie du téléphone : c'est une voix étrange avec un fort accent suédois qui lui annonce une nouvelle qui allait changer sa vie : elle venait de recevoir, avec ses 2 collaborateurs le Prix Nobel de Médecine pour ses travaux sur les télomères et la télomérase. C'est la consécration de toute une vie de recherches pour cette native de Hobart, une petite ville de l'île de Tasmanie en Australie, aujourd'hui Professeur de Biologie Moléculaire à la célèbre Université de Californie à San Francisco.



Tout a vraiment commencé en 1961 lorsqu'un chercheur de l'Université de Philadelphie(USA), Leonard Hayflick découvrait que nos cellules avaient perdu leur capacité à se reproduire indéfiniment. Il a constaté

qu'au bout d'environ 70 divisions la cellule perdait sa capacité à se régénérer et entrait dans un état que les scientifiques appellent « *senescence cellulaire* ». Mais Hayflick avait aussi observé que la capacité des cellules à se dupliquer était influencée par l'âge de l'individu : les cellules d'un jeune homme de 30 ans se multiplient plus vite que celles d'un homme de 60 ans, et celles-ci se multiplient plus vite que celles d'un homme de 90 ans ! Ce que Hayflick avait découvert était une sorte de tic-tac inexorable, présent dans toutes nos cellules. Ce compte à rebours était probablement le fruit de l'accumulation des dégâts qui s'accumuleraient dans nos cellules et surtout dans notre ADN ; il y avait quelque chose de bien spécifique dans nos cellules qui nous faisait vieillir et qui limitait notre longévité mais on n'en connaissait pas encore l'origine.



Ce n'est que 10 ans plus tard que des chercheurs américains d'un côté et soviétiques de l'autre proposaient une explication à cette surprenante limitation : quand une cellule se divise le matériel génétique qui se trouve dans cette cellule subit aussi la division et doit être recopié ; on appelle cela la *réplication de l'ADN*. Ces chercheurs suggèrent alors que c'est dans cette réplication de l'ADN que se trouverait cette limitation, en particulier les enzymes responsables de la duplication des brins d'ADN seraient incapables d'aller jusqu'au bout de cette duplication et ceci pour une raison encore inconnue. En conséquence à chaque duplication il y aurait de la perte d'ADN, un peu comme lorsque

l'on utilise un tissu pour faire un costume ou une jupe : il y a toujours de chutes !



Cette perte d'ADN à chaque duplication est une véritable catastrophe pour la programmation de nos protéines indispensables à la vie et si cela se faisait d'une façon régulière on serait tous mort à la fin d'une série de 70 divisions. Il y aurait donc bien quelque chose qui freinerait ce processus de mort programmée.

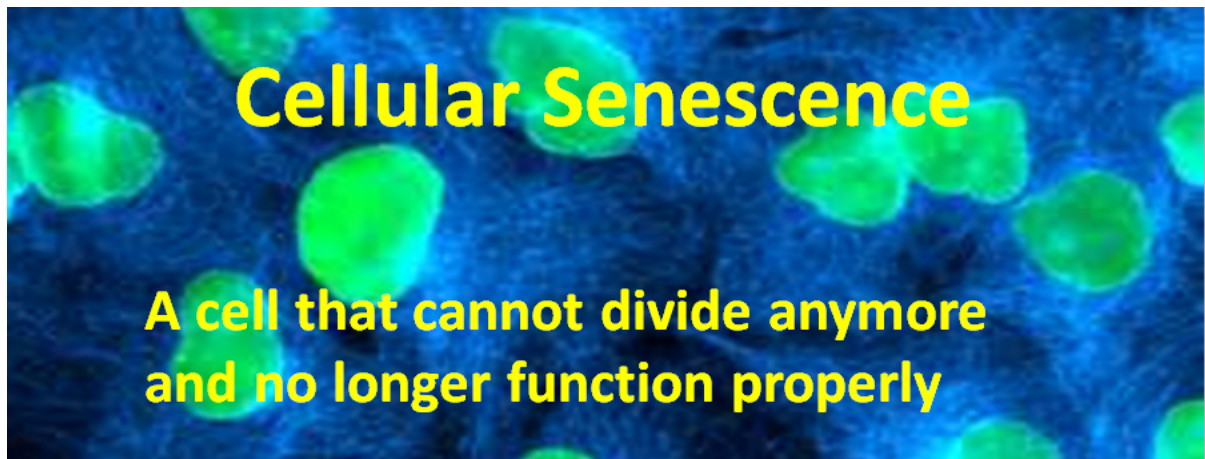
Alekseï Olovnikov, biologiste russe fut un des premiers à décrire les télomères en 1973. Les télomères, du grec *telos* (fin) et *meros* (partie) constituent la structure coiffant l'extrémité du double brin d'ADN des chromosomes, un peu comme les bouts d'un lacet de chaussure. Ce sont des séquences répétitives d'ADN de type TTAGGG et ces séquences sont répétées des centaines de fois, ce qui fait que même si, à chaque division il y a une perte d'ADN au bout du télomère, cela n'a pas de conséquences immédiates sur le plan de l'efficacité de l'ADN, puisque c'est une même séquence que l'on retrouve, un peu plus haut, et ainsi de suite....jusqu'à ce que les séquences soient épuisées, c'est alors le début de la senescence cellulaire...et de la vieillesse !



On peut aujourd'hui mesurer la longueur des télomères et certains laboratoires aux Etats Unis et en Espagne proposent ces techniques au grand public. L'ADN et les télomères sont organisés sous forme d'unités appelées nucléotides. Ces unités sont alignées comme des perles sur un fil et leur nombre peuvent être évalué par des tests spécifiques. On sait par exemple qu'à la conception notre embryon possède des télomères ayant une longueur de 15.000 nucléotides et déjà, à la naissance, la longueur des télomères tombe à 10.000 nucléotides, ces télomères continuent à se raccourcir au fil du temps et quand leur longueur ne dépasse pas 5.000 nucléotides nos cellules passent en état de senescence ou tout simplement meurent par suicide programmé ((apoptose).



Que se passe-t-il quand un certain nombre de cellules arrivent à un état de senescence ? Des études épidémiologiques montrent que la présence de télomères courts est souvent associée à des facteurs de risque d'athérosclérose, d'hypertension, de maladies cardio-vasculaires, d'Alzheimer, d'infections, de diabète, de fibrose, de syndrome métabolique, et surtout de cancers .Il y a certainement une relation de cause à effet entre le raccourcissement des télomères et la mortalité globale comme le montre l'étude suivante :La longueur des télomères a été analysée chez 150 personnes âgées de 60 ans et plus. Celles qui possédaient les télomères les plus courts avaient une probabilité huit fois supérieure de mourir de maladie infectieuse et trois fois supérieure d'avoir une crise cardiaque. Les auteurs de l'étude expliquent ces résultats par le fait que les cellules immunitaires doivent se répliquer rapidement pour lutter contre une infection. Or, le raccourcissement des télomères entraînerait un ralentissement de la réplication, augmentant ainsi le risque d'infections. Les télomères courts entraînent une instabilité chromosomique qui est souvent génératrice de mutations cancérigènes souvent très agressives.



La télomérase

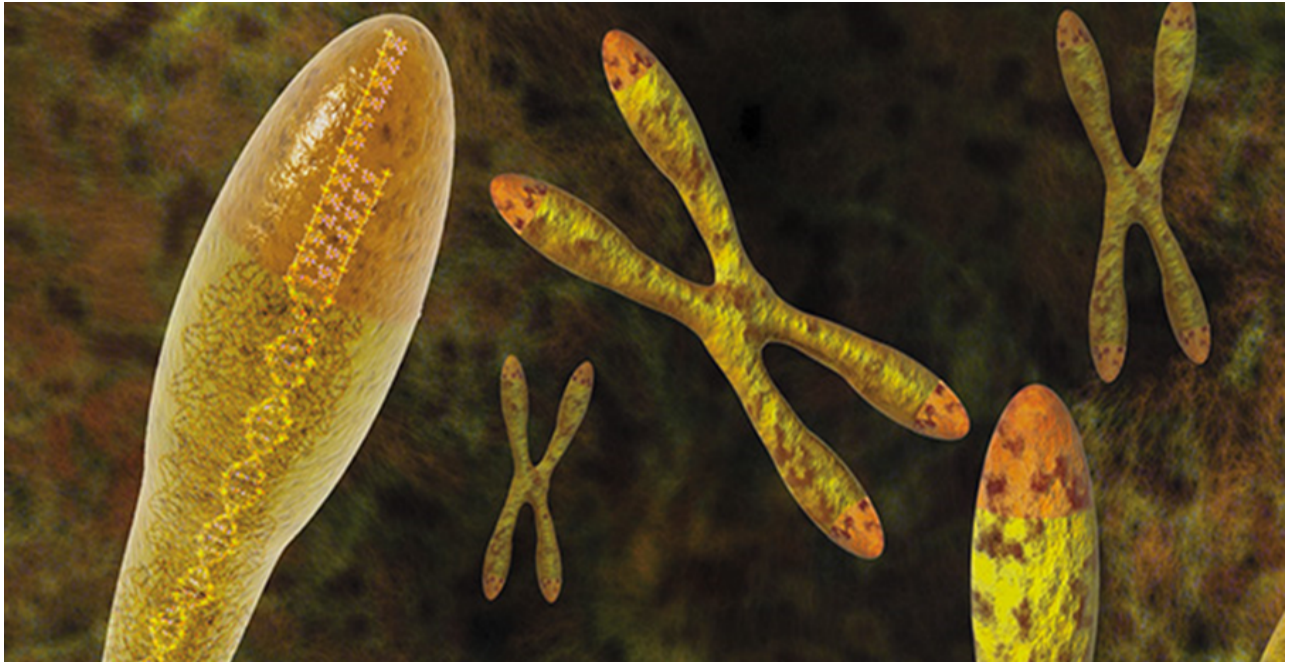
C'est dans les années 80 que l'équipe de recherche du Pr Elizabeth Blackburn découvre que le raccourcissement des télomères ne constitue pas une fatalité et que de nombreux organismes possèdent les outils nécessaires pour empêcher ce raccourcissement.

Elizabeth fait une constatation pour le moins surprenante : nos cellules reproductives ont des télomères longs et stables qui ne raccourcissent jamais. Pour mémoire : notre organisme est fait de deux types de cellules : les cellules dites somatiques, celles qui constituent tous les organes de notre corps et les cellules reproductives issues des spermatozoïdes pour les hommes et des ovules pour les femmes. Ce sont ces cellules reproductives qui vont donner naissance au futur bébé et il est rassurant de savoir que notre bébé ne va pas être issu de cellules déjà vieilles aux télomères raccourcis ! Notre lignée germinale est un ensemble de cellules immortelles qui sont là depuis la nuit des temps, depuis que la vie existe sur notre planète.

La decouverte de la telomerase



Toutes les études concordent : la duplication des spermatozoïdes ne raccourci pas leurs télomères et ceci quel que soit l'âge ,ce qui fait qu'un homme de 80 ans a des spermatozoïdes de jeune homme avec une longueur d'au moins 10.000 bases(nucléotides) .Quant aux ovules des femmes leurs télomères restent intacts pour une simple raison : l'ovule ne se divise jamais, c'est une nouvelle ovule qui apparait une fois par mois pendant la période d'activité génitale et c'est une des raisons pour lesquelles la femme a une activité procréatrice limitée dans le temps (jusqu'à épuisement du stock d'ovules) alors que les hommes ont une capacité théorique illimitée!



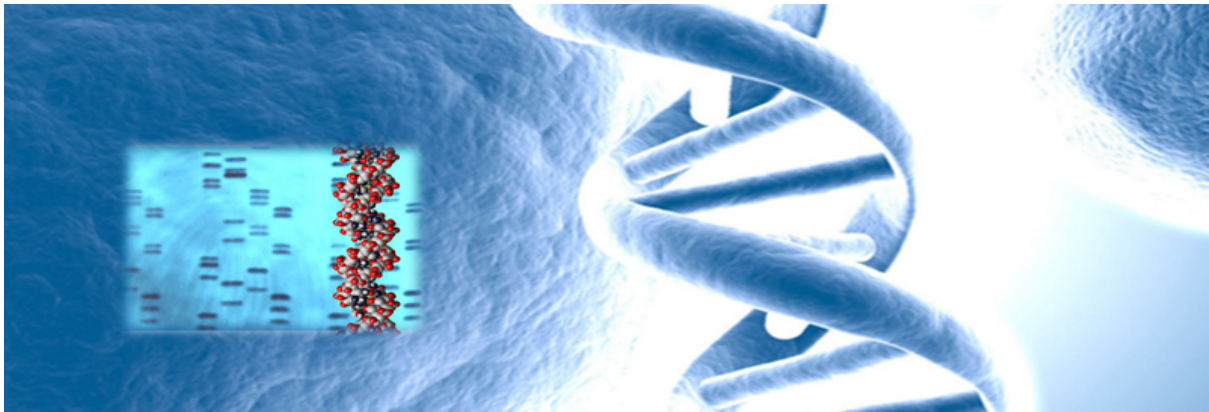
Il fallait donc trouver pourquoi dans une cellule reproductrice les télomères restaient intacts alors que dans une cellule somatique les télomères raccourcissaient à chaque division et c'est l'équipe du Pr Blackburn qui a trouvé l'explication : ce qui lui a valu le prix Nobel de Médecine en 2009.

Elle a découvert une enzyme qu'elle a appelé *télomérase*, qui, lorsqu'elle est activée va « effacer » le raccourcissement des télomères en ajoutant des nucléotides à l'extrémité des chromosomes. Si dans une cellule la télomérase est activée (on dit « *exprimée* » dans le langage des généticiens), elle va immédiatement refaire les nucléotides manquants au fur et à mesure des duplications.

Le problème à résoudre est bien évidemment pourquoi ? Pourquoi cette enzyme, qui existe et qui est fabriquée dans notre corps, est en sommeil dans certaines cellules et en activité dans d'autres cellules.

Pour comprendre pourquoi, il est nécessaire de savoir comment nos gènes se comportent. Nous avons un capital génétique de 20 à 30.000 gènes inclus dans nos chromosomes ; chaque gène contient un certain nombre de codes spécifiques qui permettent la fabrication de protéines spécifiques. Néanmoins tous nos gènes ne sont pas en état de marche

de façon permanente 24h sur 24, en fait seulement 10% des gènes sont en activité a un moment donné, les autres sont en sommeil. Pourquoi tel ou tel gène se réveille, devient actif, et provoque la fabrication de protéines ? cela dépend de nombreux facteurs en particulier des besoins spécifiques de notre corps, de l'état de notre ADN, d'un système appelé *méthylation* qui permet l'activation de ces gènes. Parfois certains gènes ne sont jamais actifs mais peuvent le devenir en cas de famine ou de choc important.

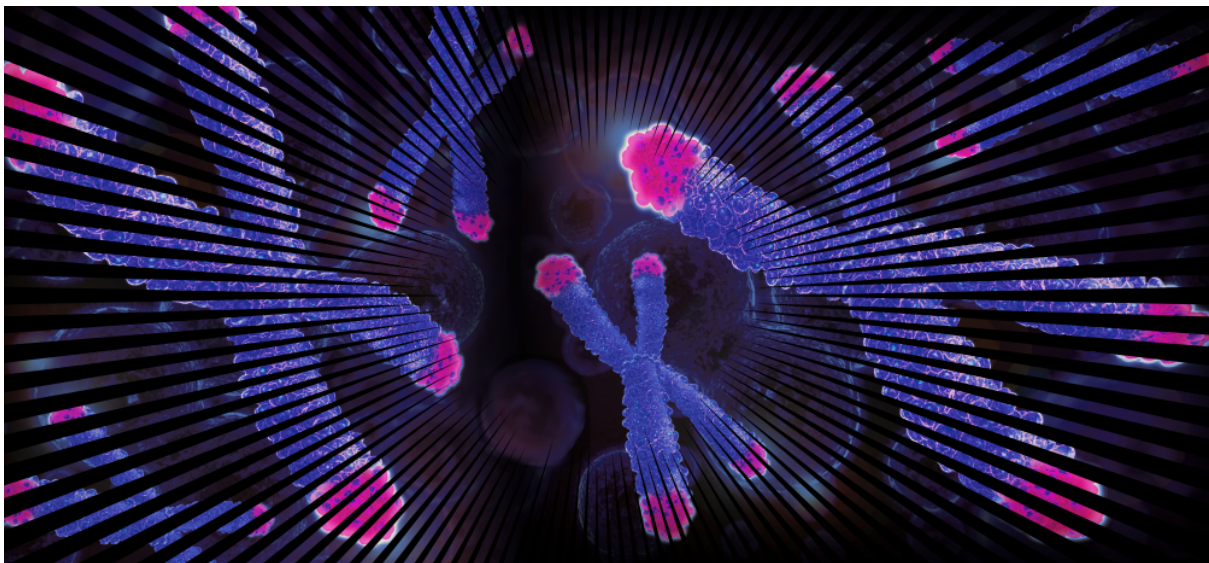


En ce qui concerne la télomérase, le gène qui la contrôle est pratiquement toujours réprimé (inactivé) dans les cellules somatiques et cela empêche la télomérase de s'exprimer. Pourquoi ce gène est-il réprimé en permanence ? Probablement pour ne pas gêner les processus anti cancer de se mettre en place s'il y avait danger (et il y a danger tous les jours).

Certains chercheurs ont essayé de changer le cours des choses en insérant le gène de la télomérase dans l'ADN de nos cellules en utilisant un vecteur viral. Ils se sont rapidement aperçu que cette option n'était pas viable car elle provoquait des cancers. Le maillon faible est dans l'insertion au hasard et à l'aveugle de ce gène dans un site qui pourrait être déjà en cours d'élimination d'un cancer existant (ce qui est monnaie courante tous les jours) et qui pourrait perturber totalement le système de suppression du cancer ou d'ouvrir le système d'activation du cancer en supprimant la possibilité d'éliminer la cellule dangereuse. Il

suffirait que cela arrive dans une seule cellule sur plusieurs dizaines de milliard pour que le processus cancéreux flambe !

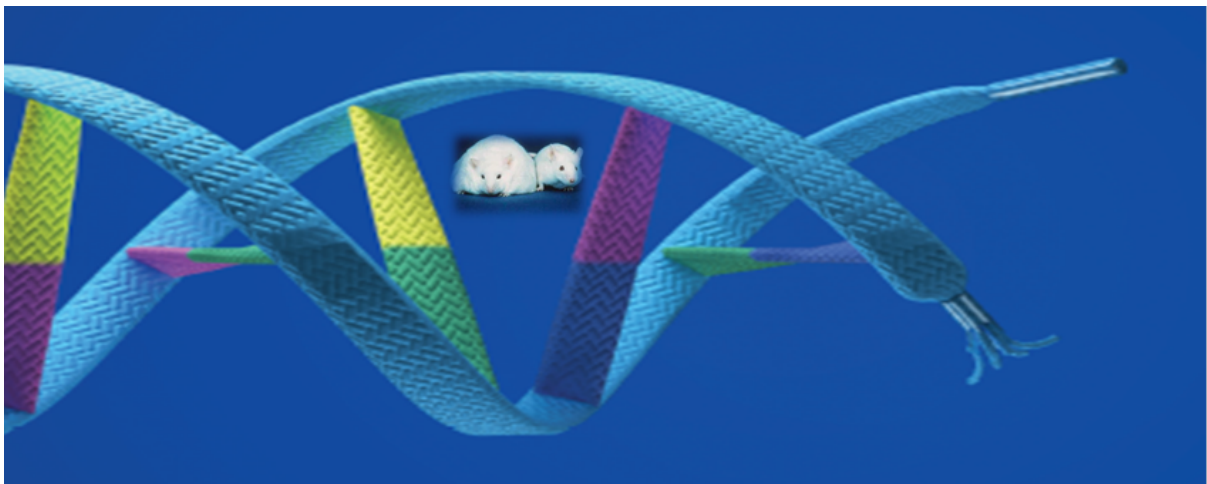
Cette approche s'est avérée inutile car la télomérase existe dans chacune de nos cellules et il suffirait de trouver un moyen d'activer le gène lorsque les télomères raccourcissent et de le réprimer au moment où les télomères ont retrouvé une taille normale. Géron Corporation aux USA a récemment découvert une molécule dérivée d'une plante chinoise : l'Astragale qui débloque le site répresseur du gène et lui donne la possibilité d'activer la télomérase. Ce produit est à la disposition de grand public sous le nom de TA65.



En 1997 des scientifiques ont introduit une télomérase dans des cellules de peau cultivées dans une boîte de Pétri. Ils ont constaté comme prévu que non seulement que la télomérase était active mais que la cellule était devenue immortelle, en ce sens qu'elle pouvait se multiplier indéfiniment sans perdre de sa vigueur .Mieux, les télomères qui étaient bien raccourcis au départ ce sont rapidement allongés. *Cela veut-il dire qu'on peut rajeunir ?*

Quelques années plus tard ces mêmes scientifiques ont délibérément injectés des gènes d'activation des télomérases dans des cellules de peau humaines qui avaient des télomères très courts. On a greffé ces cellules sur le dos de souris. Comme prévu celles qui n'avaient pas reçu de télomères montraient des signes évidents de vieillesse, avec des rides, une peau sèche et fanée ; alors que celles contenant le gène d'activation des télomérases montraient des signes de peau jeune. Pour la première fois des chercheurs démontraient qu'on pouvait renverser le processus de vieillissement !!!!

En Novembre 2008 d'autres chercheurs clonent des souris à partir de cellules contenant le gène d'activation de la télomérase ; ces souris ont vécu 50% de plus que celles à qui on n'avait pas inséré le gène : *on venait de prouver que l'on pouvait renverser le vieillissement au niveau de tout l'organisme en permettant à la télomérase d'exercer son effet.*



Télomérase et cancer

Un cancer débute quand tout va mal dans une cellule et qu'elle a du mal à contrôler sa croissance et sa duplication. La cellule cancéreuse commence à se multiplier de façon anarchique ignorant les signaux chimiques qui lui imposent de stopper. La plupart du temps, heureusement, les télomères continuent de raccourcir et la cellule finit sa vie. Dans certains cas cependant la cellule cancéreuse va trouver une façon de rallonger ses télomères. Quand cela arrive, le cancer

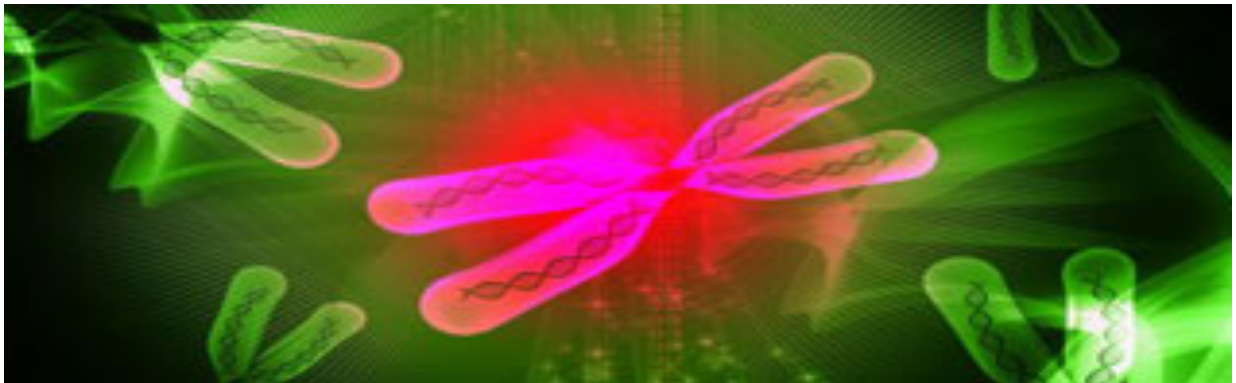
devient alors incontrôlable et très agressif. Dans 90% des cas elle le fait en activant le gène de la télomérase, et c'est pourquoi la recherche anticancéreuse s'est tournée vers les inhibiteurs de la télomérase et de nombreuses molécules sont en cours d'étude.

Alors pourquoi les spécialistes de la longévité tiennent-ils tellement à trouver, au contraire, des méthodes pour rallonger les télomères ? S'il est vrai que les cancers ont besoin de la télomérase pour grandir, il a aussi été prouvé que la télomérase ne provoque pas le cancer. Ceci a été très abondamment démontré dans au moins sept grandes études qui sont toutes concordantes : la télomérase n'induit pas le cancer. Les scientifiques l'expliquent de la façon suivante : On sait que, d'une manière générale quand les télomères se raccourcissent c'est mauvais signe pour la santé ; les cellules entrent en état de sénescence et cela entraîne une instabilité chromosomique. Cette instabilité va entraîner des mutations qui souvent sont associées au cancer comme la désactivation des gènes responsables de la suppression des tumeurs ou l'activation des gènes qui induisent les tumeurs. Et si en plus le gène de la télomérase est activé alors le cancer prend une allure dévastatrice !

Paradoxalement le fait que la cellule ait besoin de la télomérase pour devenir cancéreuse n'en fait pas pour autant un agent cancérogène. On a découvert qu'au contraire la télomérase pourrait prévenir l'apparition du cancer et ce n'est pas seulement parce que l'instabilité chromosomique est annulée mais aussi parce qu'elle augmente la longévité des cellules immunitaires améliorant de ce fait leur capacité à détruire les cancers.

Selon des études publiées à la fin de 1999 dans le mensuel Nature Genetics, Woodring Wright, de l'université du Texas, l'un des auteurs de ces travaux, a déclaré : « Nous démontrons clairement que l'ajout de télomérase dans des cellules humaines en culture ne provoque pas leur évolution en cellules cancéreuses. » Au cours de ces travaux, l'équipe du Dr Wright est parvenue, en laboratoire, à multiplier des cellules humaines plus de deux cents fois au-delà de leur espérance normale de vie, sans provoquer l'apparition de cellules cancéreuses. Ces cellules semblent indifférenciables des « jeunes cellules » et ne montrent aucun signe d'anomalie chromosomique ni d'aberration des points de contrôle du cycle cellulaire. Dans une étude parallèle, l'équipe du Dr Choy-Pik

Chiu, a constaté que l'ajout de télomérase dans des cellules de souris ne provoquait pas de tumeurs malignes. Pour le Dr Wright, les anomalies observées dans les cellules cancéreuses sont dues à d'autres mutations, la télomérase permet simplement aux cellules de continuer à se multiplier. La télomérase ne semble donc pas oncogène. Si c'était le cas les jeunes auraient bien plus de cancers que les vieux. Mais ce que l'on observe c'est, au contraire, une fréquence beaucoup

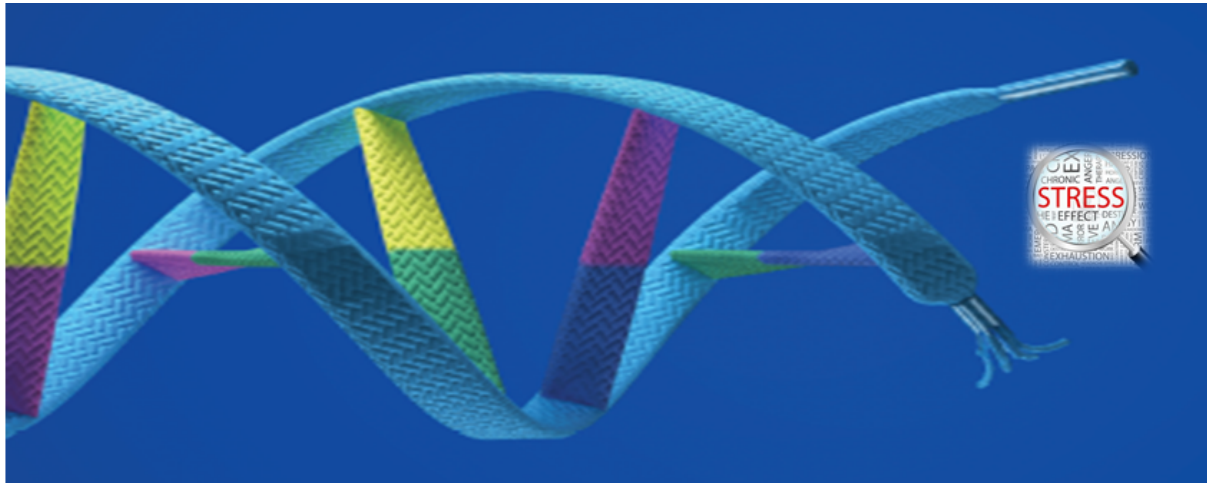


plus élevée de cancers chez les personnes âgées qui montrent aussi des signes de senescence cellulaire et dont le système immunitaire a du mal à faire face aux attaques cancéreuses journalières.

L'implication du stress sur l'activité de la télomérase

En 2004, une étude avait montré que le stress chronique a également un effet sur la longueur des télomères. Une étude plus récente explique de quelle façon cela se produit. Des chercheurs de l'université de Californie, à Los Angeles, ont étudié des lymphocytes provenant de donateurs sains (hommes et femmes) âgés de 25 à 55 ans. Les cellules ont été traitées avec différentes concentrations de cortisol, l'hormone libérée par l'organisme lorsqu'il est soumis à un stress, ou avec du DMSO (comme témoin). Au bout de trois jours, les cultures traitées avec du cortisol avaient moins de cellules que les cultures témoin. Alors que le traitement avec une concentration de cortisol équivalente à celle trouvée normalement chez l'homme n'avait aucun effet sur l'activité de la télomérase, des concentrations comparables à celles retrouvées dans un organisme soumis au stress ont réduit l'activité de la télomérase jusqu'à 50 % par rapport à celle mesurée dans les cultures témoin. Cette découverte explique de quelle façon le stress réduit la télomérase, accélérant ainsi le vieillissement cellulaire à travers un accroissement de la production du cortisol. On comprend maintenant pourquoi un chef

d'état qui effectue son mandat présidentiel prend « *un sacré coup de vieux* »

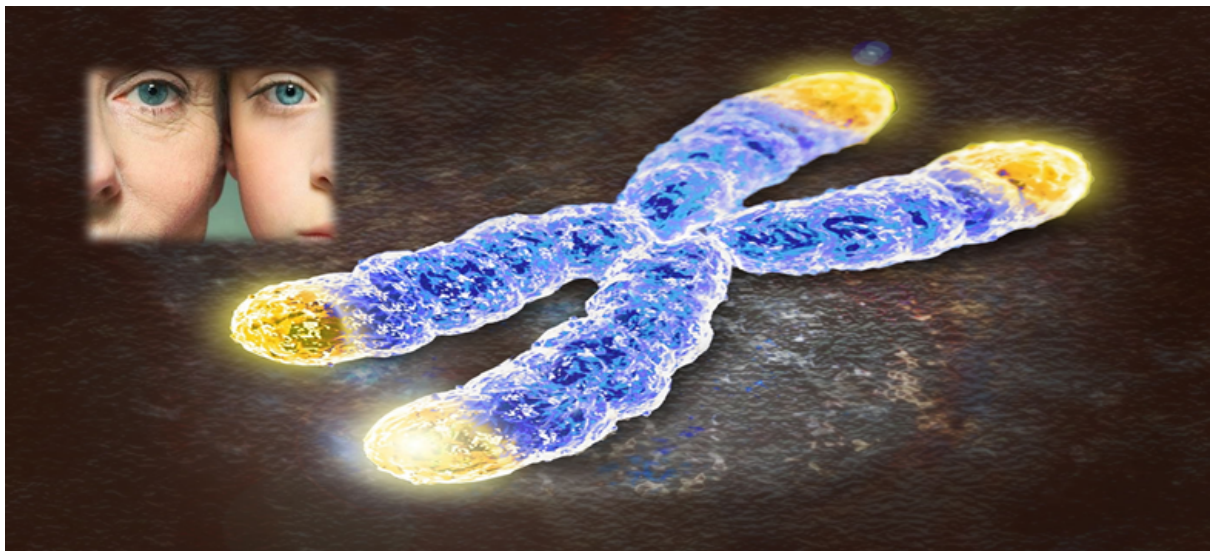


Réactiver la télomérase renverse les processus de vieillissement

Une récente étude sur des souris montre qu'en réactivant la télomérase il serait possible de renverser un vieillissement prématuré : Lorsque des souris sont modifiées génétiquement pour manquer totalement de télomérase, leurs télomères, en quelques générations, deviennent progressivement plus courts. Ces animaux vieillissent beaucoup plus rapidement que des souris normales. Elles sont insuffisamment fertiles et souffrent de maladies liées au vieillissement telles que le diabète, l'ostéoporose ou les cancers. Elles meurent également jeunes. Pour regarder si ces effets pouvaient être réversibles, l'équipe du Dr DePinho a programmé des souris de telle sorte que la télomérase inactivée puisse être réactivée en nourrissant les animaux avec un produit chimique appelé 4-OHT. Les chercheurs ont laissé les animaux grandir jusqu'à l'âge adulte sans la télomérase que l'on a réactivée ensuite pendant un mois. Ils ont évalué la santé des animaux un mois plus tard. Les résultats ont été étonnants ! Les testicules ratatinés sont revenus à la normale et les animaux ont retrouvé leur fertilité. D'autres organes, comme la rate, le foie ou les reins, ont récupéré de leur stade dégénéré. La stimulation de la télomérase pendant un mois a également inversé les effets du vieillissement dans le cerveau. Les animaux dont l'activité

de la télomérase a été restaurée avaient des cerveaux nettement plus gros que ceux manquant toujours de l'enzyme. Les cellules neurales qui produisent de nouveaux neurones et soutiennent les cellules cérébrales, ont recommencé à travailler.

Pour le Dr DePinho, ces résultats font penser qu'il y aurait un point de retour pour les troubles associés au vieillissement. Des médicaments augmentant l'activité de la télomérase valent la peine d'être étudiés



Le TA65

Le TA65 est un complément nutritionnel issu d'une plante chinoise (*Astragalus membranaceus*) .Il est le résultat de longues études cliniques réalisées par une groupe pharmaceutique américain : Geron corporation qui, après des centaines de tentatives a pu isoler une molécule parmi les 2000 présentes ,a la purifier et a étudier son action sur la télomérase aussi bien en culture (*in vitro*) que chez l'animal et bien évidemment chez l'être humain (*in vivo*) . Geron étant plus axé sur les thérapeutiques anticancéreuses continue ses essais cliniques sur cette molécule et espère démontrer à la FDA le caractère protecteur et anticancéreux de cette molécule. Par contre il a cédé ses droits sur le complément alimentaire activateur de la télomérase a un homme d'affaire américain Noel Patton qui crée T.A Sciences et qui depuis plus

de sept ans commercialise ce produit à travers un réseau de praticiens aux Etas Unis et maintenant en Europe.

TA 65 est un véritable activateur du gène Hhrt qui va donc libérer le récepteur de la télomérase qui, à son tour va pouvoir s'exprimer et jouer son rôle de reconstruteur des télomères au fur et à mesure de leur raccourcissement.

Depuis plus de dix ans des dizaines d'études cliniques ont été publiées sur l'efficacité et surtout l'innocuité de ce produit.



Sur le plan de l'innocuité :

TA 65 agit en tant que activateur homéostatique en ce sens qu'il n'active le gène de la télomérase que si les télomères sont courts et s'arrête de l'activer lorsque les télomères ont rallongé à leur niveau optimal .Ceci est particulièrement important pour démontrer que TA65 n'entraîne pas « d'immortalité cellulaire » mais plus modestement un rajeunissement cellulaire. En effet, si le gène de la télomérase était activé de façon permanente cela pourrait provoquer des proliférations cellulaires incontrôlables.

D'autres part la surveillance régulière de plus de dix mille participants au programme TA65 a montré qu'il n'y avait aucun effet secondaire majeur.

Sur le plan de l'efficacité :

Les signes de rajeunissement cellulaire apparaissent en moyenne après trois mois de prises régulières de TA65 à raison de une à quatre gélules par jour en fonction de l'âge ou de l'état de santé du participant.

Les premiers signes concernent l'amélioration du fonctionnement du système immunitaire. En 2005 déjà TA Sciences avait démontré, dans une étude en double aveugle, que les participants prenant du TA 65, amélioraient d'une façon très significative leurs marqueurs biologiques du vieillissement. Les preuves biologiques d'une remontée immunitaire se voient dès le 3ème mois, ainsi qu'une amélioration de la densité osseuse. Puis la vision, la peau, la mémoire, la force musculaire et une plus grande énergie.

Les rides s'atténuent, les taches brunes s'éclaircissent la peau est plus souple et moins sèche. Les os sont plus solides, les artères plus souples et la capacité pulmonaire augmente. La résistance aux infections bactériennes et virales est largement améliorée, la convalescence et la cicatrisation sont d'une manière générale plus rapides. Le sommeil est plus régulier et la libido est accentuée. Enfin les cheveux gris ont une tendance à diminuer et l'humeur s'améliore.

Ces améliorations de l'état général sont progressives, ils dépendent de l'état télomérique antérieur à la prise de TA65 et c'est pour cette raison que T.A Sciences a mis au point un test salivaire qui permet de mesurer la longueur des télomères ce qui permettra d'ajuster la prise de TA65 et de vérifier après 6 mois de nouveau l'efficacité du produit. En effet les télomères pourraient se rallonger presque immédiatement, mais les améliorations cliniques ou physiques sont plus longues à apparaître.

La bonne nouvelle est que si vous arrêtez de prendre le TA65 vous n'allez pas brusquement vous réveiller le lendemain avec 10 ans de plus. Le processus de vieillissement est très lent, et ceci reste valable lorsque vous arrêtez d'activer le gène de la télomérase ! Il faut bien comprendre que le traitement télomérique ne va pas changer la vitesse à laquelle vos cellules se divisent, il va retarder ou renverser le vieillissement en remplaçant à chaque fois que cela sera nécessaire le bout des télomères. Vos cellules continueront à se diviser à la même vitesse, et vos télomères raccourciront à la même vitesse, mais si vous activez la télomérase elle réparera au fur et à mesure les dégâts faits à

vos télomères. Il est évident que, de la même façon que l'on vieillit chacun de façon différente, nous allons réagir au TA65 de façon différente. Mais si l'on observe les résultats dans leur globalité, cela vaut largement la peine !!

Le mode de vie

Le fait de prendre le TA65 ne nous donne pas l'autorisation de négliger notre mode de vie, notre nutrition et notre activité physique. En fait il a été largement démontré dans plusieurs articles scientifiques qu'une bonne alimentation, et une activité physique régulière non seulement ralentissait le raccourcissement des télomères mais parfois jouait, dans une certaine mesure, le même rôle que la télomérase. Il a aussi été démontré que le stress accélérât le vieillissement en ce sens qu'il nécessite beaucoup plus de division cellulaires que de coutume et donc un raccourcissement télomérique plus précoce

En conclusion

Il y a aujourd'hui de preuves irréfutables qui démontrent que le rallongement des télomères entraîne un rajeunissement cellulaire. Il y a aussi une quasi-certitude dans le monde scientifique c'est que le vieillissement est considéré comme une maladie, certes avec une mortalité « provisoire » de 100%, mais comme pour toute maladie on finira par trouver le remède !

Alors, certains scientifiques commencent à parler d'éternité ou d'immortalité, ou plus pudiquement d'allongement « indéfini » de la durée de vie. En ce qui nous concerne avec TA65 nous espérons vivre « le plus longtemps possible » tout en gardant nos performances à un niveau optimal. Le secret réside dans le fait que si nous savons comment garder une seule cellule en bonne santé nous pourrions le faire sur les 60.000 milliards restantes. C'est toute la santé que je vous souhaite

TA65 est l'ingrédient majeur de Finiti, Jeunesse a obtenu l'exclusivité mondiale de la vente de cet ingrédient dans le marché de la Vente Directe.

*William Amzallag,
Docteur en Médecine*

Ce document est réservé aux professionnels de la Sante .Les



informations contenues dans ce document ne peuvent en aucun cas constituer un diagnostic ou un traitement d'une pathologie.