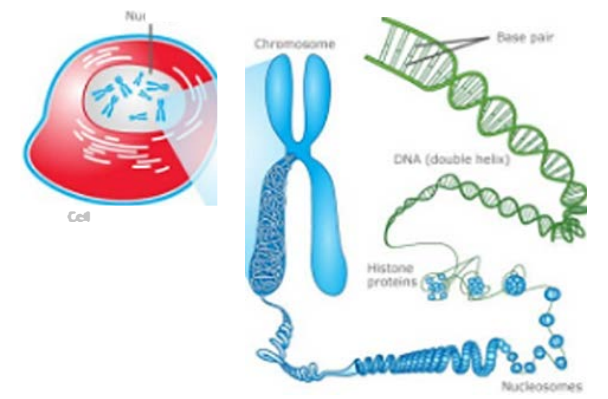


Le télomère · au cœur des processus de vieillissement

Qu'est-ce qu'un télomère ?

Dans les milliards de cellules qui composent notre corps, l'ADN est présent dans le noyau sous forme de chromosomes. Sur ces chromosomes, il existe des petites structures, appelées télomères, qui se raccourcissent progressivement et dont la longueur pourrait être liée à l'âge.

Les télomères sont des complexes de ribonucléoprotéines présents aux extrémités des chromosomes. Ils correspondent à des répétitions en tandem de séquences nucléotidiques (TTAGG) qui diminuent à chaque réplication cellulaire. Tout au long de la vie, les cellules se multiplient et accumulent des cycles de division et de réplication, afin de renouveler les cellules et tissus endommagés. Dans un organisme âgé, on observe un raccourcissement de la longueur des télomères. A travers cet article, nous allons nous intéresser au fonctionnement de ces télomères et à l'impact de leur raccourcissement sur l'ensemble de l'organisme.



Fonctionnement du télomère au cours du vieillissement

Le raccourcissement des télomères est directement lié à la division cellulaire. En effet, en raison de l'incapacité des ADN polymérases à répliquer les extrémités des chromosomes linéaires, on observe à chaque cycle de réplication de l'ADN une perte de matériel génétique. Le télomère ne contenant pas de séquences codantes, il n'y a pas de perte d'informations génomiques. Les télomères sont donc impliqués dans les processus de préservation de l'intégrité du génome et sont indispensables au bon fonctionnement cellulaire.

Dans le cas où aucun mécanisme n'entre en jeu pour régénérer les télomères, si le raccourcissement des télomères se produit à chaque cycle de réplication cellulaire, cela indique que la cellule ne peut pas vivre indéfiniment. La limite de Hayflick correspond au nombre maximal de divisions cellulaires que peut subir une cellule. Elle permet de faire le lien entre la longueur du télomère et la durée de vie de la cellule.

Le télomère contrôle l'entrée en sénescence, une cause du vieillissement

Plus le télomère est court, plus il y a un risque de perdre de l'information génomique à la division suivante et d'induire des dysfonctionnements cellulaires majeurs. De ce fait, dans les cellules somatiques, lorsque les télomères atteignent la longueur « critique » de Hayflick, il y a activation de voies de réponse afin de réparer d'éventuels dommages subis par l'ADN. L'activation de ces voies entraîne un arrêt du cycle cellulaire, pouvant aller jusqu'à la sénescence ou l'apoptose de la cellule.

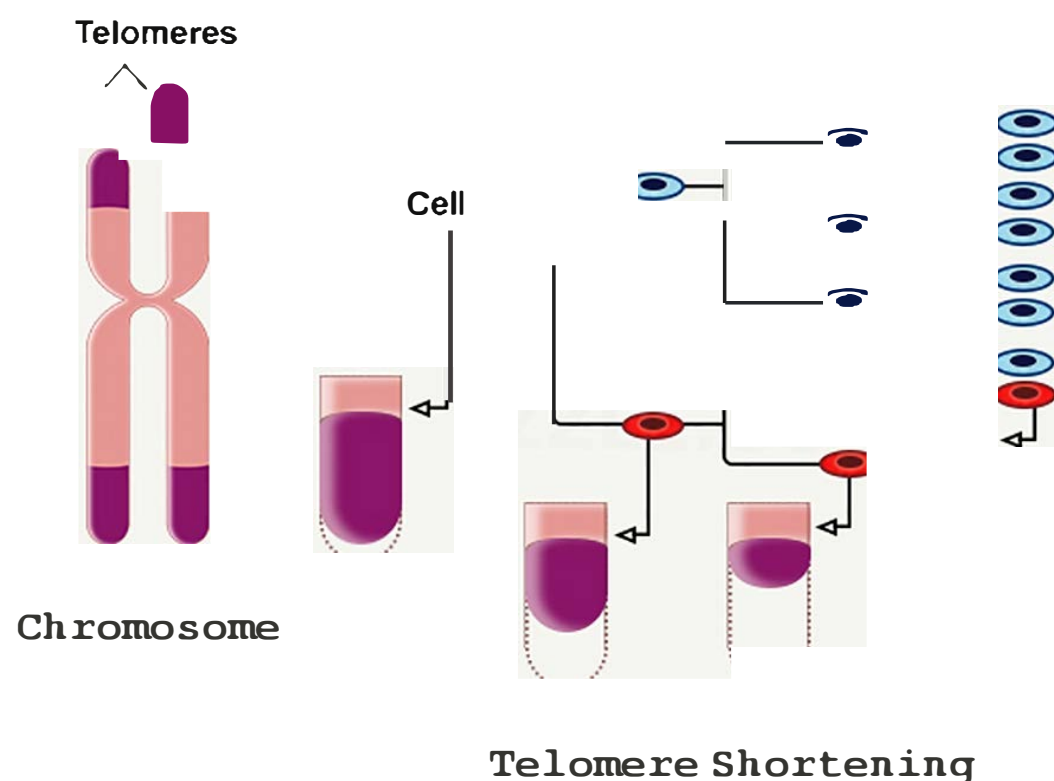
Au cours du processus de vieillissement, les cellules cumulent de multiples divisions mitotiques et il y a augmentation du risque de développement d'anomalies génétiques. Les télomères permettent d'éviter le développement de ces cellules en fin de vie. Leur mesure pourrait ainsi apporter des informations sur la vitesse de vieillissement et sur l'âge biologique.

**AINSI, ON QUALIFIE
LES TÉLOMÈRES D'“HORLOGES
BIOLOGIQUES” DE NOTRE CORPS.**



En plus du vieillissement, le télomère lutte contre les cellules tumorales

Les cellules tumorales sont des cellules somatiques ayant subi des dysfonctionnements lors de leur développement et dont la multiplication est très rapide. Leur prolifération entraîne un grand nombre de divisions cellulaires et donc un raccourcissement accéléré des télomères. Les télomères de ces cellules atteignent alors rapidement la limite de Hayflick et le même processus décrit précédemment entre en jeu. Un arrêt du cycle cellulaire est induit, provoquant l'entrée en sénescence de la cellule tumorale.

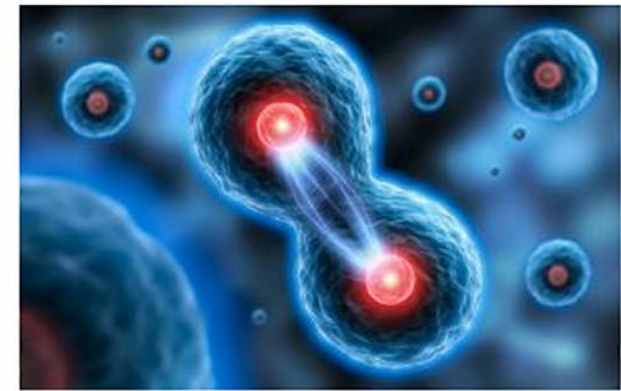


Le raccourcissement des télomères intervient donc dans les processus d'arrêt de la prolifération de cellules tumorales [3]. Dans le cadre d'un fonctionnement normal, il permet d'éliminer les tumeurs avant qu'elles ne deviennent malignes et se transforment en cancer.

Télomère et cellules souches : indispensables au cours du vieillissement

Cependant, il existe des mécanismes de maintien de la structure des télomères, qui permettent de prolonger la durée de vie de certaines cellules. On retrouve, entre autres, la télomérase. C'est l'enzyme qui intervient pour synthétiser ces télomères.

Cette télomérase n'est pas présente dans l'ensemble des cellules de l'organisme. On la retrouve active dans les cellules souches telles que les HSC, les NSC ou les ESC qui sont respectivement les cellules souches hématopoïétiques, neuronales et épidermiques. Ces cellules sont principalement impliquées dans les processus de renouvellement des tissus.

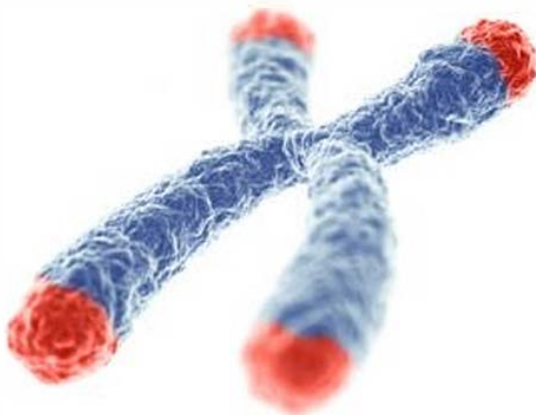


La présence de la télomérase dans ce type de cellules leur permet de perdurer dans le temps tout en restant fonctionnelles. L'accumulation de dérèglements liés aux télomères dans ce type de cellules pourrait alors provoquer la dégénérescence des tissus et des organes, une des caractéristiques principales des maladies associées à l'âge. Dans le cadre de la lutte contre le vieillissement, la connaissance des mécanismes biologiques de la télomérase semble indispensable.

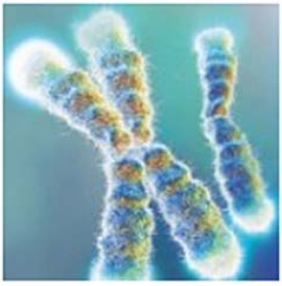
Raccourcissement du télomère : pathologies associées au vieillissement

Des modifications sur la télomérase entraînent un raccourcissement accéléré des télomères. Cela a pour conséquence l'apparition de maladies telles que la dyskératose congénitale, pathologie qui touche les tissus nécessitant un renouvellement cellulaire rapide et constant, ou encore l'anémie aplasique, qui entraîne une diminution des globules du sang. Ces maladies sont associées à un mauvais renouvellement des cellules et des tissus et reprennent des symptômes généralement retrouvés lors du vieillissement.

La longueur des télomères et la télomérase semblent fortement impliquées dans les processus de vieillissement. C'est pourquoi il serait intéressant d'inclure les télomères dans le développement d'une métrologie du vieillissement.



Les causes du raccourcissement des télomères et les effets sur le vieillissement



De nombreuses études mettent en avant le fait que le raccourcissement des télomères est un phénomène associé à l'âge. Cependant, la vitesse de raccourcissement peut varier d'un individu à l'autre, sans que cela ne soit encore pleinement clarifié. Tout au long de cet article, nous allons alors nous intéresser aux nombreuses causes qui pourraient expliquer les différences de longueur de télomères d'un individu à l'autre.

Causes du raccourcissement accéléré des télomères à l'origine du vieillissement

De nombreux facteurs accélèrent le raccourcissement des télomères et le vieillissement

Les vitesses de raccourcissement des télomères sont différentes entre les hommes et les femmes. En effet, une étude a démontré que chez un groupe d'homme et de femme de 48 ans, il y avait une différence significative de longueur de télomères d'environ 320 pb. Le raccourcissement des télomères semblerait plus rapide chez les hommes que chez les femmes. La longueur des télomères étant associée à l'âge biologique et au vieillissement, cette différence de vitesse de raccourcissement pourrait être un facteur expliquant que l'espérance de vie soit en moyenne plus grande chez les femmes que chez les hommes.

Il existe également des facteurs extérieurs qui peuvent accentuer le raccourcissement des télomères. On retrouve par exemple le tabac, le stress ou encore les conditions socioprofessionnelles. Les facteurs relatifs au mauvais état de santé tels que l'obésité, l'état inflammatoire ou les maladies cardiovasculaires entrent également en compte.



D'autres facteurs proviennent de notre génome directement, de telle sorte que ce dernier semble être programmé pour entraîner le vieillissement de l'organisme. Par exemple, l'ADN télomérique a une forte proportion de guanine dans sa séquence. Or, la guanine a un risque élevé d'oxydation en « 8-oxo-guanine », un composé causant de nombreux dysfonctionnements dans le génome et difficilement réparable. La composition même du télomère pourrait alors rendre sa conservation dans le temps difficile.

Tous ces facteurs peuvent accélérer le raccourcissement des télomères et accélérer le vieillissement.

Le stress accélère le vieillissement par le raccourcissement des télomères

Un état de stress psychologique au travail survient lorsqu'il y a déséquilibre entre la perception qu'une personne a des contraintes que lui imposent ses conditions de travail et la perception qu'elle a de ses propres ressources pour y faire face. Si le stress n'est pas une maladie, une exposition prolongée au stress peut être délétère pour la santé, on parle alors de stress chronique.

De nombreuses études ont démontré qu'il existe un lien entre le stress chronique au travail et la dégradation de l'état de santé, par une augmentation du risque d'apparition de maladies cardiovasculaires et un affaiblissement du système immunitaire. Si le mécanisme reliant le stress à la santé et au vieillissement n'a pas encore été parfaitement élucidé, on sait qu'il provoque des dérèglements dans le fonctionnement cellulaire. Or l'environnement cellulaire joue un rôle important lors de la régulation de la longueur des télomères et de l'activité de la télomérase. Des chercheurs ont mené une étude chez des femmes en bonne santé subissant différents niveaux de stress chronique, afin de déterminer si cela avait un impact sur la longueur des télomères et une influence sur l'âge physiologique.

Il a été observé que les individus subissant un stress plus important présentaient des télomères plus courts. En moyenne, on retrouve une différence de 550 pb dans la séquence télomérique, indépendamment de l'âge, entre les individus subissant un stress élevé et ceux subissant peu de stress au travail. Cette différence est associée à une augmentation d'environ 10 ans de l'âge biologique.

Concernant l'activité de la télomérase chez le groupe subissant un stress élevé, elle est plus faible de 48 % en comparaison aux individus subissant un stress plus faible. Lorsque cette baisse de l'activité télomérase devient chronique, elle contribue également au raccourcissement accéléré des télomères.

Il a donc été démontré que le raccourcissement des télomères est influencé par des facteurs extracellulaires, tels que le stress psychologique au travail. Ce dernier serait fortement relié à l'augmentation du stress oxydatif, à une baisse de l'activité télomérase et à un raccourcissement accéléré des télomères. Tous ces facteurs auraient pour conséquence l'entrée prématurée des cellules en sénescence, avec un impact direct sur la durée de vie des cellules et sur l'âge physiologique.



Différentes vitesses de raccourcissements des télomères et de vieillissement en fonction du SSE

Le statut socio-économique (SSE) détermine la position qu'occupe un individu dans la société, en se rapportant à la combinaison de plusieurs facteurs sociaux et économiques. De nombreuses études ont démontré que chez les personnes ayant un niveau SSE faible, il y a un plus grand risque d'apparition de maladies cardiovasculaires, respiratoires, articulaires et psychologiques [8]. Les conditions socio-économiques défavorables pourraient alors induire une réduction de l'espérance de vie.

Des chercheurs ont utilisé la longueur des télomères comme indicateur biologique du vieillissement, afin de vérifier le lien avec le SSE. L'étude a été menée sur les globules blancs de 1552 femmes jumelles, dont la longueur des télomères a été mesurée. En parallèle, un questionnaire au sujet du mode de vie des participantes a été distribué concernant : la profession, le niveau d'études, les revenus, la cigarette, l'activité sportive, la taille et le poids.

L'origine du lien entre le SSE et le vieillissement accéléré par le raccourcissement des télomères

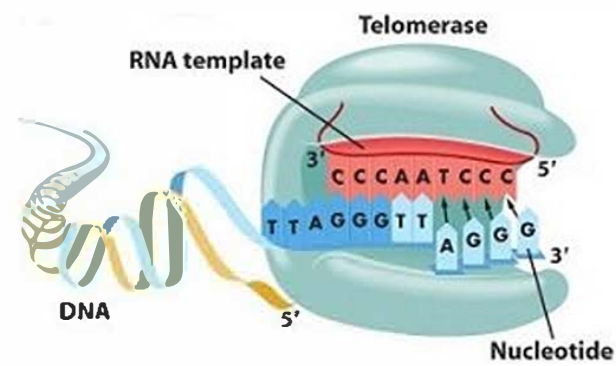
L'hypothèse selon laquelle cette différence pourrait avoir pour origine la pauvreté ou le manque n'a pas été avérée. En effet, il n'existe pas de lien prouvé entre le niveau de revenus et la longueur des télomères. Cependant, une autre hypothèse pourrait expliquer ces disparités : celle du manque d'accès à l'information concernant les risques relatifs à la santé, en dépit du fait qu'il n'y ait pas de corrélation significative entre le niveau d'éducation et la longueur des télomères, lorsque tous les autres paramètres sont égaux. L'origine de ces différences de longueur de télomères entre les différents niveaux de SSE reste alors encore à déterminer.

Toutefois, cette étude a permis de mettre en avant le fait que les conditions socio-économiques défavorables accentuent l'influence qu'ont les facteurs extérieurs tels que le tabac, l'obésité et le manque d'exercice sur le raccourcissement des télomères.

Ainsi, il existe de nombreux facteurs pouvant avoir une influence sur la longueur des télomères. On pourrait penser qu'il serait possible d'augmenter l'espérance de vie en agissant directement sur ces différents facteurs, même si les mécanismes expliquant le lien avec le vieillissement physiologie ne sont pas encore totalement élucidés.

L'influence de la télomérase sur les télomères et le vieillissement

Accélération du vieillissement dues aux mutations de la télomérase



La télomérase est l'enzyme chargée de synthétiser les télomères. Elle provoque l'addition des répétitions TTAGGG aux extrémités chromosomiques et permet de reconstituer le télomère. Elle est constituée d'une sous-unité protéique, TERT (Telomerase reverse transcriptase), en charge de la synthèse télomérique ainsi que d'une sous-unité ARN, TERC (Telomerase RNA component), utilisée comme modèle de synthèse.

Différentes études ont été menées sur des souris ne disposant plus du gène codant la sous-unité TERC. L'objectif était de déterminer l'impact du raccourcissement des télomères sur le processus de vieillissement et sur l'apparition du cancer. Il a alors été découvert qu'en l'absence de ce gène, la viabilité sur le long terme de ces souris était fortement compromise. Concernant le groupe de souris ayant survécu, de nombreux symptômes associés à la perte de répétitions télomériques ont été observés : la perte de fertilité, des défaillances cardiaques, de l'immuno-senescence (soit une détérioration progressive du système immunitaire causée par le processus de vieillissement), une diminution du taux de renouvellement des cellules du système digestif, de la peau et du système hématopoïétique (système de renouvellement des globules présents dans le sang).... Or l'ensemble de ces symptômes apparaissent généralement avec l'âge et confirment le lien existant entre le vieillissement et les dysfonctionnements de la télomérase.

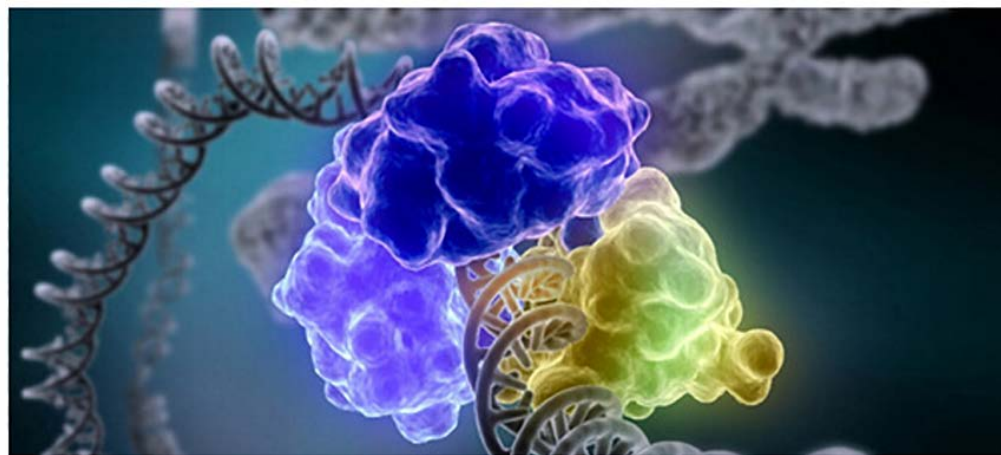
Les télomères ainsi que la télomérase semblent avoir un impact sur les processus de vieillissement. En effet, il a été observé que les mutations, affectant tout composant de la télomérase, entraînent des troubles, tels que la dyskératose congénitale, l'anémie aplasique, les syndromes myélodysplasiques et des leucémies. Ces pathologies ont pour point commun de se manifester par un mauvais renouvellement cellulaire et une dégénération importante des tissus, des signes généralement associés au vieillissement. Si les mécanismes exacts ne sont pas encore totalement élucidés, la télomérase semble cependant jouer un rôle important dans le processus de vieillissement et sur la durée de vie.



De nombreuses pathologies associées au vieillissement dues aux mutations de la télomérase

L'étude des maladies humaines associées à des mutations des composants de la télomérase a été le point de départ de la découverte du rôle limitant des télomères sur la longévité et de l'impact de la télomérase sur le vieillissement.

Dans de précédents articles, il a été mentionné que la longueur télomérique serait en mesure de prédire l'apparition de sénescence répliquative, soit un état permanent d'arrêt du cycle. Des altérations des télomères sont alors associées à une diminution des métabolismes cellulaires. L'accumulation de ce type de cellules dans un organisme entrainerait alors la manifestation de phénotypes liés à l'âge sous forme de diverses pathologies.

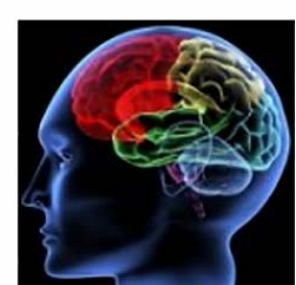


Les maladies cardiovasculaires

L'insuffisance cardiaque est l'une des causes majeures de mort prématurée chez les personnes âgées. Des chercheurs ont donc étudié le lien entre le raccourcissement des télomères, qui s'accélère avec l'âge, et le développement de troubles cardiaques. Ils ont analysé la fonction cardiaque chez des souris dont le gène codant pour la télomérase a été invalidé dans les cellules souches embryonnaires. Chez plusieurs générations de ces souris TERC (-/-), une diminution importante de l'espérance de vie a été observée due au raccourcissement des télomères, qui serait couplé à une diminution de la prolifération cellulaire, une augmentation de l'apoptose et de l'hypertrophie (augmentation trop importante du volume des cellules musculaires cardiaques). En réponse à ces effets, une dilatation ventriculaire, des parois vasculaires plus fines et des dysfonctionnements cardiaques ont été observés.

Ainsi l'accélération de la vitesse de raccourcissement des télomères due à un mauvais fonctionnement de la télomérase serait associée à des maladies liées au vieillissement telles que les maladies cardiovasculaires. De surcroît, d'autres études ont démontré qu'il existait une corrélation entre le raccourcissement des télomères et la mort prématurée due à une maladie cardiovasculaire ou à une infection. De ce fait, en partant de l'hypothèse qu'il y aurait des problèmes de régulation de la télomérase chez l'homme au cours du vieillissement, l'ensemble de ces informations pourraient ouvrir la voie vers des thérapies préventives innovantes contre l'apparition de ces maladies cardiovasculaires.

Démence et désordres cognitifs

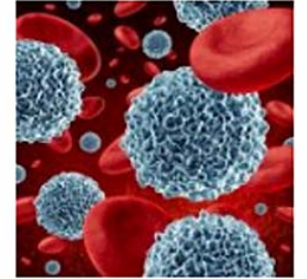


Des chercheurs ont démontré qu'il existerait une corrélation entre le raccourcissement des télomères et l'apparitions de troubles mentaux : l'augmentation du stress perçu, le développement de troubles cognitifs et d'état dépressif. De plus, chez des personnes subissant un raccourcissement accéléré des télomères du à un dysfonctionnement de la télomérase, le développement de cas de schizophrénie et de troubles de l'humeur a également été observé. Ces différents désordres cérébraux, qui se développent fréquemment avec l'âge, confirment le rôle central de la télomérase et des télomères au sein des processus de vieillissement.

Mauvais renouvellement cellulaire et dégradation des tissus

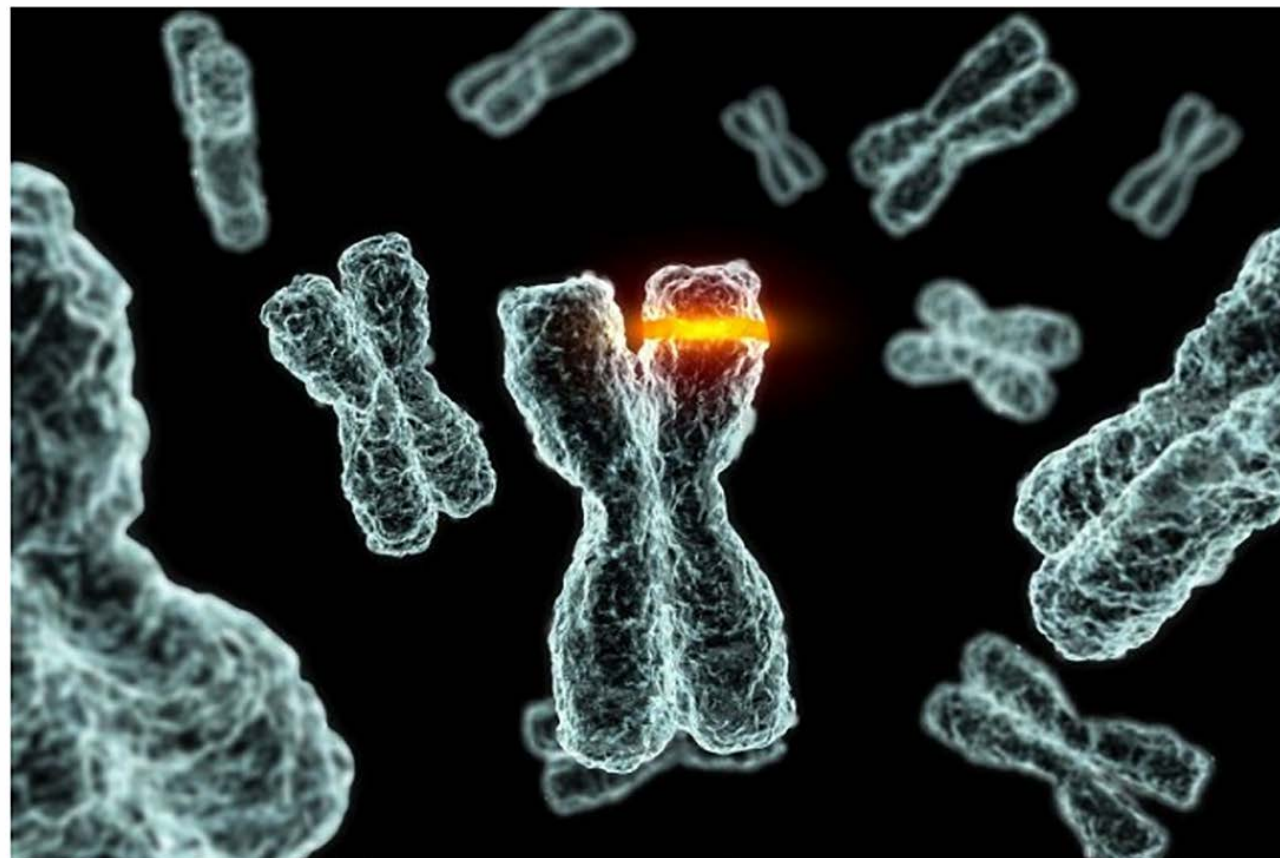
Parmi les pathologies associées aux mutations de TERC, on retrouve des maladies entraînant un mauvais renouvellement des cellules. C'est, par exemple, le cas de la dyskératose congénitale, également appelée téloméropathie. En effet, elle se manifeste par une dégradation très rapide des télomères. Si les signes cliniques sont très nombreux, les atteintes les plus sévères sont : l'aplasie médullaire (raréfaction de moëlle osseuse), la neutropénie (diminution de la quantité de certains globules blancs, les polynucléaires neutrophiles), la thrombopénie (diminution des plaquettes), la fibrose pulmonaire, le déficit immunitaire global et la survenue de cancer. Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement spécifique pour cette maladie, si ce n'est la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, qui semble avoir des effets positifs.

Ces mutations des composants de la télomérase participent à la dégradation de l'organisme à tous les niveaux : mauvais renouvellement cellulaire, dérèglement des systèmes de protection et de réparation de l'organisme, dégénérescence des tissus, etc. Les pathologies qui y sont associées sont nombreuses. On retrouve l'anémie aplasique qui se caractérise par un nombre de globules rouges dans le sang trop bas ou encore la fibrose pulmonaire idiopathique qui est une maladie mortelle caractérisée par une scarification des poumons entraînant des désordres respiratoires.



L'origine des dysfonctionnements de la télomérase et de l'accélération du vieillissement

Si les effets de ces mutations de la télomérase sont très variables d'un individu à l'autre, ils ont pour point commun d'être associés à des défauts de renouvellement des cellules et de régénération des tissus. Ils contribuent au développement de phénotypes comparables aux signes de vieillissement.



Les télomères sont indispensables au maintien du cycle cellulaire. Cependant, s'il a été démontré qu'un dérèglement de l'activité enzymatique de la télomérase peut accélérer le vieillissement, une surexpression de cette enzyme pourrait induire une prolifération excessive des cellules et donc potentiellement augmenter le risque de développer des tumeurs. De ce fait, concernant de futures pistes thérapeutiques, il serait intéressant de s'orienter vers des traitements ciblés. Une thérapie sur les télomères ciblant uniquement les cellules souches permettrait de palier au problème de renouvellement cellulaire avec l'âge sans risquer d'induire le développement de cancer dans l'ensemble de l'organisme.

Rôle central des cellules souches et des télomères au cours du vieillissement

Épuisement des cellules souches au cours du vieillissement



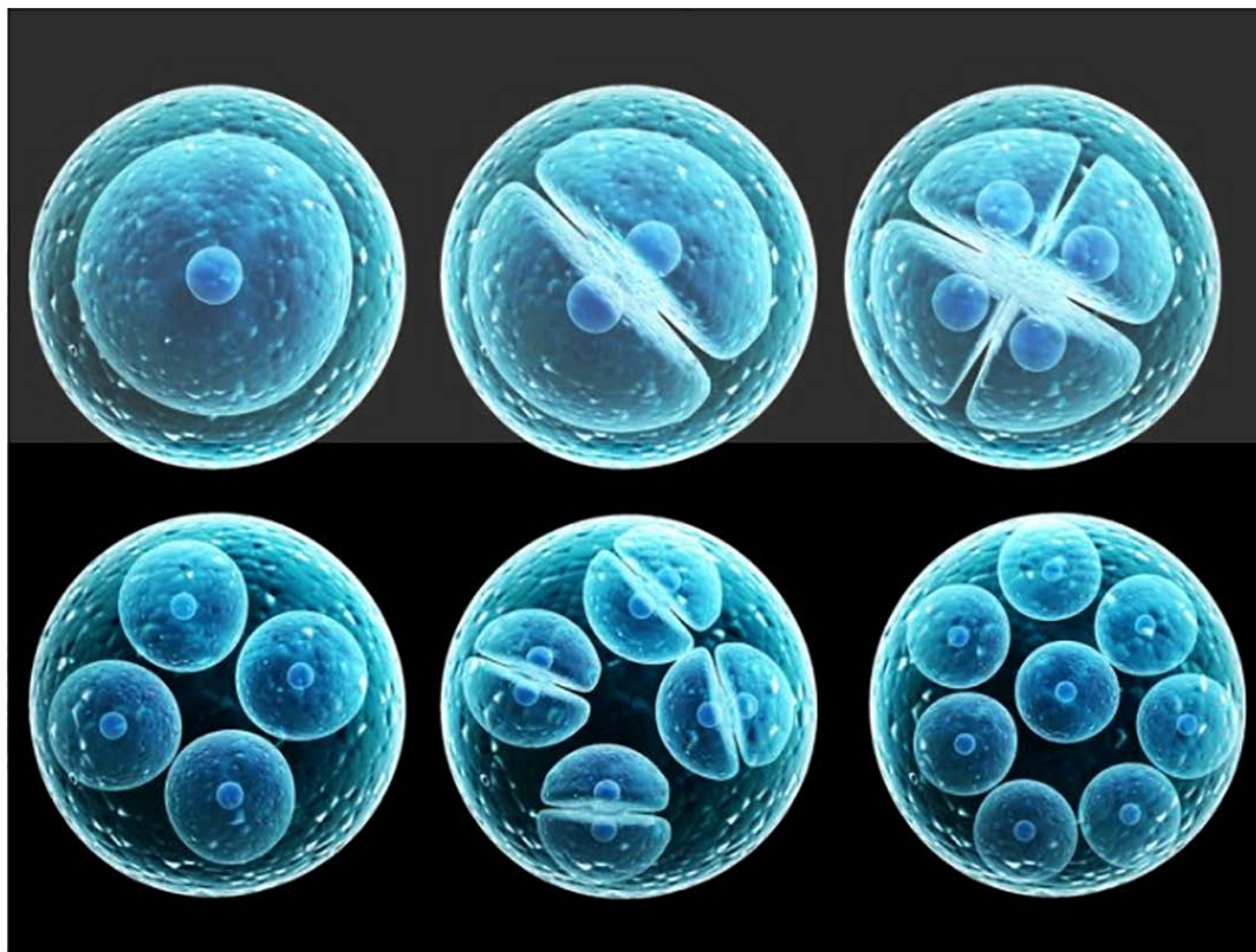
Avec l'âge, on observe une diminution du nombre de cellules souches de l'organisme ainsi qu'un mauvais renouvellement des cellules somatiques, ce qui est à l'origine de la dégradation des organes au cours du vieillissement.

En biologie cellulaire, une cellule souche est une cellule indifférenciée capable, à la fois de générer des cellules spécialisées par différenciation cellulaire et de se maintenir dans l'organisme par prolifération (ou division asymétrique). Les cellules souches sont présentes chez tous les êtres vivants multicellulaires. Elles jouent un rôle central dans le développement des organismes ainsi que dans le maintien de leur intégrité au cours de la vie.

L'épuisement du stock de cellules souches fait partie des risques impliqués dans les processus de vieillissement. Elles ont la capacité de continuer leurs cycles de division cellulaire, au-delà de la limite d'Hayflick. Ce phénomène est en partie dû à la présence de la télomérase, enzyme chargée de synthétiser les télomères, qui est fortement exprimée au sein d'une cellule souche normale].

Altérations de la télomérase dans les cellules souches assimilés aux signes du vieillissement

La télomérase est exprimée à un niveau très élevé durant le développement embryonnaire, puis son expression est diminuée quelques semaines après la naissance dans la majorité des tissus adultes, à l'exception de certains types cellulaires : les cellules souches ainsi que les cellules ayant un renouvellement rapide, comme les cellules lymphocytaires ou les kératinocytes de la peau. Le fait que l'activité de la télomérase soit surtout réservée aux cellules souches suggère que son niveau d'expression dans ces cellules pourrait être déterminant pour la préservation de l'organisme.

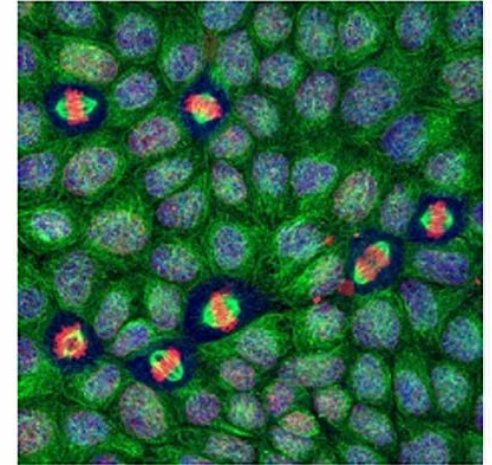


Au cours des dernières années, le rôle spécifique de la télomérase dans les cellules souches a commencé à être élucidé, en particulier chez les cellules souches hématopoïétiques (CSH), les cellules souches épidermiques (CSE) et les cellules souches neuronales (CSN). Par exemple, il a été observé que chez les hommes et les souris, les CSH perdent de l'ADN télomérique avec l'âge. Ce raccourcissement progressif des télomères semble agir comme une barrière au développement des CSH, limitant alors la régénération des cellules hématopoïétiques et le renouvellement de toutes les lignées des cellules sanguines.

Concernant les CSE, le rôle de la longueur des télomères et de l'activité télomérase a été établie à partir de modèles de souris *TERC*^{-/-}, ne disposant plus du gène codant pour la télomérase. Chez ces souris, le raccourcissement des télomères est associé à une diminution des fonctionnalités des CSE et une inhibition de la mobilisation des CSE (prolifération et migration) en dehors des niches de follicules pileux. Chez ces souris ayant des télomères d'une taille critique, on retrouve des problèmes de régénération de la peau et des cheveux, signes du dysfonctionnement de ces CSE. En dehors des cellules épidermiques, il a été observé chez ces souris *TERC*^{-/-} que d'autres tissus possédant un taux de renouvellement cellulaire élevé, comme les cellules de la moelle osseuse, de l'intestin et des testicules, présentent des atrophies associées à des télomères très courts. Toutes ces observations confirment le fait que les télomères et la télomérase entrent en jeu dans les mécanismes de préservation des cellules souches et de la santé des tissus dans l'ensemble de l'organisme.

Modification de l'environnement des cellules souches par raccourcissement des télomères

Si le raccourcissement des télomères avec l'âge est un facteur altérant le bon fonctionnement des cellules souches, il semblerait que ce processus ait également un impact sur leur environnement cellulaire, ce qui pourrait accentuer la détérioration des cellules souches au cours du vieillissement. En effet, il a récemment été démontré que de courts télomères pourrait avoir des effets négatifs sur le microenvironnement des cellules souches. Toujours chez des souris ne disposant plus du gène TERC, il a été observé des perturbations dans le fonctionnement des CSH suite à un raccourcissement accéléré des télomères. Cela a pour conséquence d'affecter directement la fabrication des lymphocytes B, responsables de la synthèse d'anticorps, mais aussi d'augmenter la prolifération myéloïde, provoquant un cancer du sang caractérisé par une prolifération incontrôlée des globules blancs. De plus, les différentes modifications de l'environnement cellulaire ont également eu pour conséquence de limiter la capacité d'un tissu à accepter une greffe de cellules souches de la moelle osseuse. Un lien de cause à effet a été démontrée entre ces altérations du microenvironnement des cellules souches et l'âge et ont été corrélées au raccourcissement progressif des télomères des cellules souches.



Ainsi, en plus de déterminer l'entrée en sénescence d'une cellule somatique, le télomère et la télomérase sont impliqués dans les processus de préservation des cellules souches, cellules indispensables pour le maintien de l'organisme. Si l'activité de la télomérase semble se dégrader avec l'âge, ses altérations semblent accélérer les mécanismes du vieillissement en entraînant la dégradation des cellules souches. Ces dernières semblent être de bonnes cibles thérapeutiques, basés sur la régulation de la télomérase et le maintien des télomères, dans le cadres de la lutte contre le vieillissement.

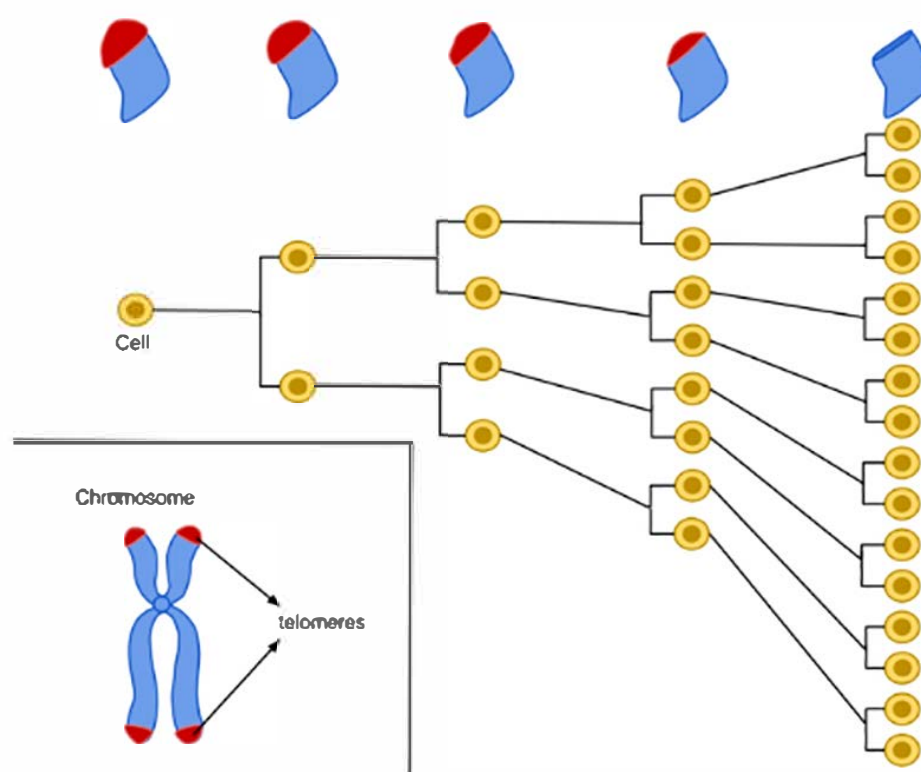
Mesure du vieillissement: Les télomères des témoins de l'âge physiologique

La mesure de la longueur des télomères est un outil très précis pour déterminer l'âge physiologique de nos cellules et de nos organes.

Situées aux extrémités de nos chromosomes, les télomères sont des séquences très répétitives comportant la suite de nucléotides TTAGGG. Une cellule est programmée pour se diviser un certain nombre de fois et, à chaque division cellulaire, ces extrémités chromosomiques se raccourcissent un peu plus, jusqu'à atteindre une taille critique. La cellule va alors stopper sa croissance pour entrer en sénescence.

Le mode de vie, les habitudes alimentaires le stress, les facteurs environnementaux ainsi que l'âge peuvent accélérer le raccourcissement des télomères. La mesure de leur longueur peut donc fournir des indications précieuses sur l'avancement de l'âge réel de nos cellules, ainsi que sur les facteurs l'influençant. **Pour toutes ces raisons, la mesure des télomères est un remarquable moyen métrologique du degré de vieillissement d'un organisme, et elle peut inciter les individus à prendre des mesures afin de préserver leur santé.**

Les travaux de Hayflick ont montré qu'il existe un capital de divisions pour plusieurs lignées cellulaires. Il est proportionnel à la longévité de l'espèce et connaît des écarts entre les individus d'une même espèce. A chaque cycle de division cellulaire, l'extrémité des chromosomes (télomère) perd un fragment d'ADN. Après plusieurs divisions, la fonction du télomère, qui contribue à maintenir la stabilité de l'ADN, est altérée, ce qui pourrait être le substratum de «l'horloge biologique».



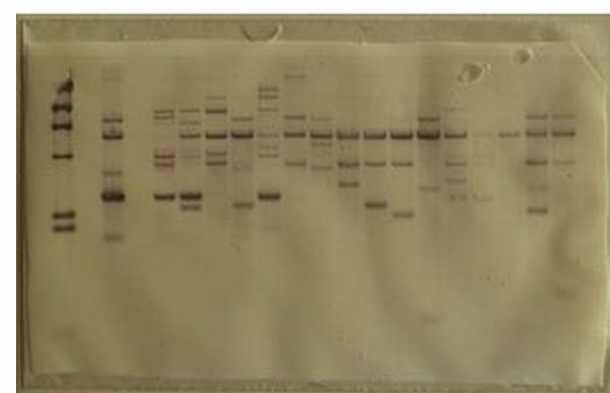
EN: The Hayflick limit determines the maximum amount of divisions a cell can undergo.
FR: La limite de Hayflick détermine le nombre maximum de divisions qu'une cellule peut entreprendre.

L'échantillon à tester : la mesure de la longueur des télomères peut être faite sur des échantillons cellulaires ou tissulaires, cependant on privilégiera d'effectuer cette mesure sur les télomères des leucocytes, un type de cellules présentes dans le sang, permettant un prélèvement peu invasif.

Cinq grandes méthodes de mesure des télomères pour la métrologie du vieillissement

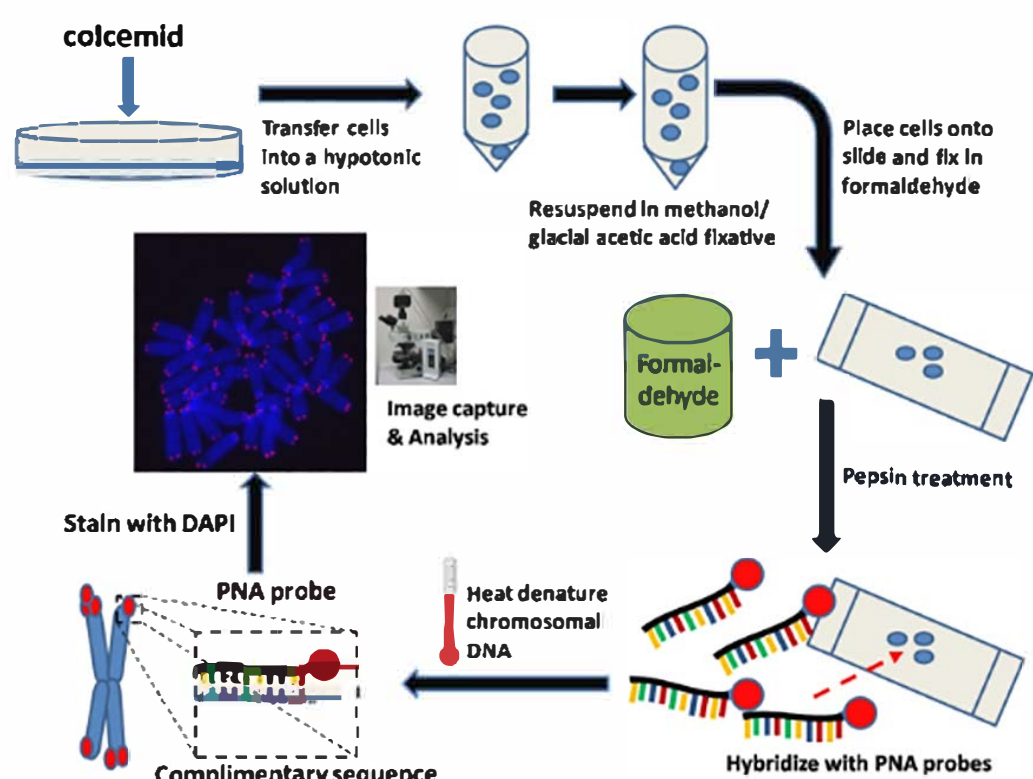
Southern blots of Terminal Restriction Fragments (TRFs)

Développée en 1990, il s'agit de la technique la plus archaïque, mais aussi de la plus largement utilisée. Cette technique estime le nombre moyen de répétitions terminales TTAGGG portées par l'ensemble des chromosomes. Elle repose sur la technique d'hybridation *in situ* qui identifie les répétitions TTAGGG coiffant les télomères. L'ADN télomérique est digéré par des enzymes de restriction, il en résulte plusieurs petits fragments d'ADN de tailles différentes. Afin de connaître la taille de chaque fragment d'ADN télomérique, on utilise le Southern Blot.



EN: Southern Blot membrane, post-hybridization.
FR: Membrane de Southern Blot après hybridation.

Pour ce faire, les fragments télomériques obtenus après digestion sont séparés par électrophorèse sur gel puis transférés sur une membrane de nitrocellulose ou de nylon, supports solides qui facilitent la dénaturation de l'ADN (passage de la forme double-brin à simple-brin) et son hybridation avec une sonde. Cette étape est cruciale afin de permettre l'hybridation d'une sonde radioactive (fragment d'ADN complémentaire de la séquence recherchée). La position des fragments de restriction est alors révélée par radiographie et leur taille est estimée par comparaison entre la distance qu'ils ont parcourue dans le gel et celle couverte par des fragments de longueur connue.



EN: Q-FISH method. FR: Principe du Q-FISH.

Q-Fish

Il s'agit aussi d'une hybridation *in situ*, mais contrairement au Southern Blot, la sonde n'est pas radioactive, mais fluorescente. L'inconvénient de cette méthode, c'est qu'elle requiert une importante quantité d'ADN pouvant aller jusqu'à 20 µg, alors que quelques ng suffisent pour d'autres techniques comme la PCR-Q.

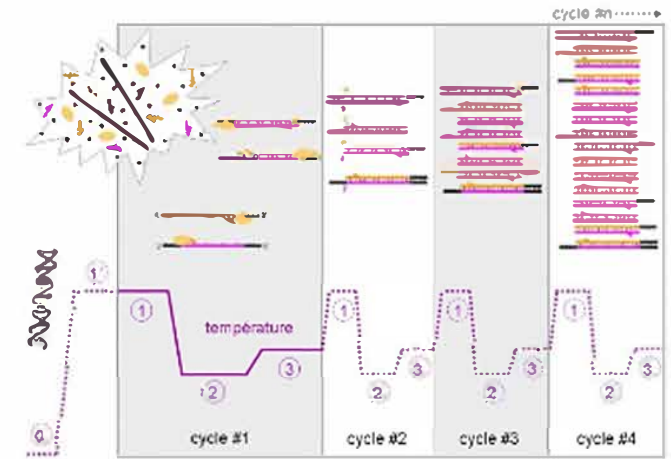
Flow-FISH

La technique de Flow-FISH est similaire au Q-FISH à l'exception du fait qu'elle permet une analyse directe des télomères sans extraction de l'ADN au préalable. Par la suite, les cellules marquées sont triées dans un cytomètre en flux. Cette méthode est fort coûteuse et peu utilisée, car elle nécessite d'importants équipements. Néanmoins, elle reste très intéressante: elle permet de réduire les étapes de purification et permet l'analyse simultanée de la longueur de télomère dans différents type cellulaire.

PCR-Q

Mise au point en 2003, la PCR-Q est une technique plus rapide et plus aisée. Cette technique est basée sur le principe de l'hybridation. Une séquence d'ADN est extraite puis placée dans une machine qui va permettre d'effectuer trois étapes différentes (répétées une quarantaine de fois): une dénaturation (passage de l'ADN double brin à simple brin), une hybridation avec la sonde puis une amplification du produit hybridé. La sonde est un fragment d'ADN complémentaire de la séquence d'intérêt et va permettre d'amplifier, c'est à dire d'augmenter le nombre de copies, de ce gène. Plus une séquence d'ADN est amplifiée rapidement, plus il est présent dans un échantillon donné.

Grâce à plusieurs paramètres, notamment le ratio du nombre de copies du motif télomérique (T) par rapport à un gène contrôle (S) (T/S), on peut déterminer le nombre de répétitions TTAGGG, caractéristiques de l'ADN télomérique.



EN : qPCR. 1. Denaturation. 2. Hybridization. 3. Amplification. The "probes" or "primers" are pictured as small orange and pink arrows. Polymerase (for DNA synthesis) is shown as an orange ball. FR: Principe de la PCR-Q. 1. Dénaturation, 2. Hybridation, 3. Amplification. Les "sondes" ou "amorces" sont représentées par les petites flèches oranges et roses. La polymérase (qui permet la synthèse de l'ADN) est représentée par une boule orange.

STELA (Single TElomere Length Analysis)

Cette technique diffère de la PCR-Q par le fait qu'elle permet d'amplifier, non pas un fragment de télomère mais la totalité de sa séquence. Son principe est le même pour le reste de la procédure. Elle est en revanche plus longue car elle nécessite une analyse chromosome par chromosome et non pas sur de l'ADN total.

La mesure de la longueur des télomères et métrologie du vieillissement

Les techniques de PCR semblent être les meilleures en terme de reproductibilité, mais à l'instar des méthodes basées sur l'hybridation *in situ*, elles ne peuvent amplifier des télomères de plus de 25 kb. Il est possible d'observer des télomères de plus de 50 kb, mais on préférera dans ce cas le Southern Blot.

On sait que tous les organes du corps ne vieillissent pas de la même façon, et même si les leucocytes sont un type cellulaire représentatif pour l'étude du vieillissement, les tests ci-contre analysent essentiellement des populations cellulaires provenant d'un échantillon sanguin, et cela reste encore trop réducteur. L'analyse de la longueur télomérique faite à partir d'un prélèvement tissulaire (biopsie) est possible, mais requiert un encadrement médical et une intervention très invasive.

Où peut-on demander une analyse de nos télomères ?

Un nombre florissant de laboratoires se sont lancés sur ce marché, chacun commercialisant sa propre version de kits d'analyse de longueur des télomères. La société Life Length se place comme le leader du domaine et possède de nombreux laboratoires partenaires qui proposent l'envoi d'échantillon par la Poste comme Les Laboratoires Réunis ou bien une analyse sur place comme La Clinique Crillon.

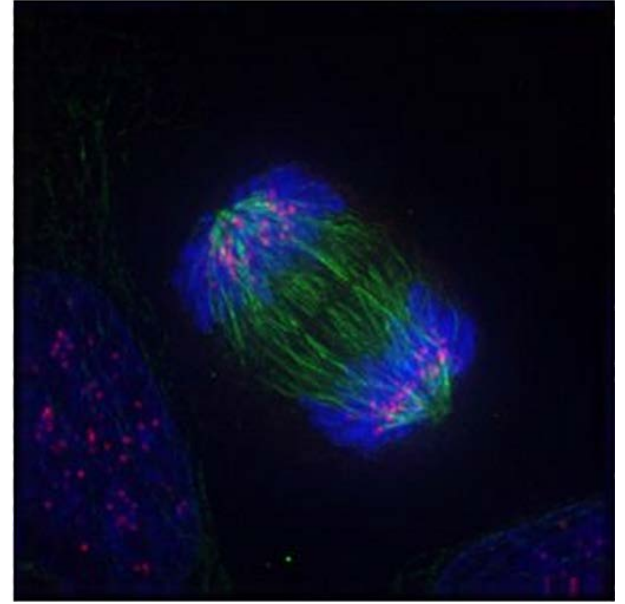
Cette technique d'avenir est encore balbutiante mais promet de belles envolées dans les années à venir tant grâce à l'avancée des méthodes disponibles qu'à la multiplication des laboratoires proposant leurs services, diminuant ainsi coût, temps et risques de ces analyses.

Télomères et vieillissement : les thérapies

Les télomères sont des régions de l'ADN présents à chaque extrémité des chromosomes. Ils sont synthétisés par une enzyme, la télomérase. Si l'on se penche sur la question des télomères dans le cadre de la lutte contre le vieillissement, c'est parce qu'une corrélation a été trouvée entre le raccourcissement des télomères et le vieillissement de l'organisme. Ce raccourcissement survient lors de la division cellulaire, mais de nombreux autres facteurs entrent en ligne de compte et peuvent aussi l'accélérer (sexe, stress, tabac, alcool, surpoids,...).

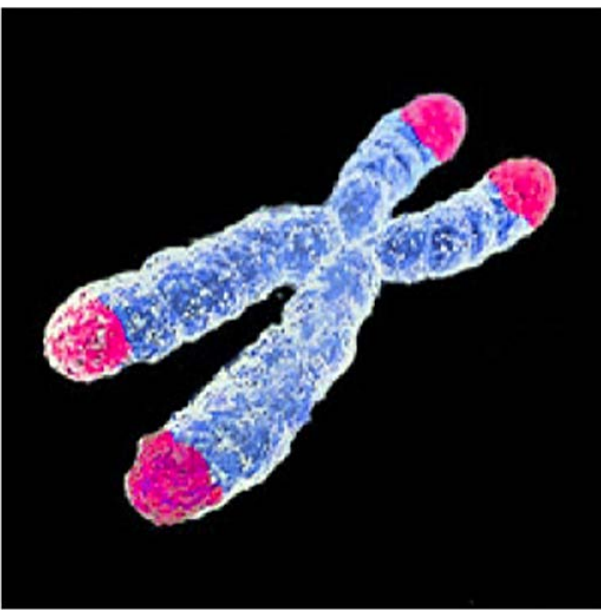
La longueur des télomères constitue donc une piste intéressante pour élaborer des thérapies afin de lutter contre le vieillissement. On peut citer l'exemple d'Elizabeth Parrish, PDG de Bioviva, une entreprise de biotechnologies aux Etats-Unis ; elle a testé sur elle-même une thérapie génique développée par son propre laboratoire, thérapie qui vise à rallonger de ses télomères afin de « rajeunir ». Même si un allongement de ses télomères a été constaté et qu'elle affirme que ses cellules ont « rajeuni de 20 ans », la communauté scientifique se montre sceptique à ce sujet, car aucun article scientifique ni d'études précliniques n'avaient été réalisés sur cette thérapie avant qu'elle ne se l'administre.

Aucune thérapie n'a pour le moment prouvé son efficacité pour lutter contre le raccourcissement des télomères et ainsi rallonger l'espérance de vie humaine, mais quelques études ont déjà été réalisées et des modes d'action permettent d'allonger la durée de vie et d'améliorer la santé, en ciblant directement les télomères.



Une thérapie génique anti-vieillesse traitant la télomérase et fonctionnant sur les souris

Des expériences ont donc été menées sur des souris par des chercheurs en Espagne, afin d'augmenter leurs durées de vie ainsi que leur état de santé au cours du vieillissement.



Le but de cette expérience était de traiter des souris adultes (1 an) et âgées (2 ans) en leur injectant un virus (AAV) pouvant synthétiser de la télomérase de souris via la protéine TERT (*telomerase reverse transcriptase*). Leur durée de vie ainsi que leur santé générale ont ensuite été comparées à celles de souris saines du même âge. Les résultats ont montré que les souris traitées présentaient des améliorations au niveau de leur santé générale et de leur forme physique par rapport aux souris témoins, ainsi qu'une durée de vie plus importante que chez les souris témoins (+24% pour les souris de 1 an, et +13% pour les souris de 2 ans), tout cela sans pour autant constater de formation plus importante de tumeurs ou de cellules cancéreuses (un excès de télomérase peut être responsable d'une division cellulaire trop importante et donc de la création de tumeurs/cellules cancéreuses).

Ces résultats permettent donc de prouver que sur des souris, cette thérapie agissant sur la télomérase permet de repousser la durée de vie tout en améliorant ses conditions de vie. Elle constituerait donc une thérapie anti-âge efficace sur les souris, et potentiellement efficace sur d'autres mammifères, voire sur les humains dans le futur.

Des modes de vie permettent de lutter contre le raccourcissement des télomères et le vieillissement

Même si aucune thérapie n'est encore démontrée une efficacité chez l'humain, certains comportements et modes de vie permettent de prévenir le raccourcissement des télomères. D'après une étude menée par Masood A. Shamas, un chercheur du Cancer Institute à Boston, beaucoup de preuves tendent à confirmer que des modes de vie ont une influence sur la santé et l'espérance de vie en agissant directement sur la longueur des télomères [4]. Voici, d'après son étude, quelques facteurs pouvant influencer sur la santé et l'espérance de vie en faisant raccourcir les télomères, et par conséquent quels réflexes modifier ou adopter afin de lutter contre ce raccourcissement.

Le surpoids et l'obésité provoquent une augmentation du stress oxydatif, due à une production dérégulée d'adipocytokines et à la production d'agents oxydants dans les tissus adipeux. Le stress oxydatif pouvant provoquer des dommages sur l'ADN, il est fort probable qu'il provoque le raccourcissement des télomères, ce qui induit une grosse baisse de l'espérance de vie, d'environ 8,8 ans.

Il convient aussi de changer son alimentation de plusieurs manières : Tout d'abord, le fait de manger moins a un effet « anti-âge ». Grâce à des expériences sur des rats, il a été prouvé que la restriction calorique permettait de réduire le stress oxydatif, et donc les dommages sur l'ADN, mais aussi de faire baisser le taux d'hormones de croissance, ce qui permet de rester plus longtemps à un âge « jeune » et de faire augmenter l'espérance de vie jusqu'à 66% en limitant les aliments riches en protéines et en oxydants.

Manger des aliments riches en antioxydants permet de prévenir la réduction des télomères. En effet, selon une étude, manger des aliments riches en antioxydants, de type acide gras riches en Omega 3, est associée à la baisse du raccourcissement des télomères : le niveau en acides gras riches en Omega 3 dans le sang a été mesuré pendant 5 ans chez des adultes, en mesurant parallèlement la longueur de leurs télomères. Au bout de 5 ans, une corrélation a été remarquée entre le fait d'avoir un taux élevé de ces acides gras et d'avoir des télomères plus longs.

Enfin, la consommation de fibres est à privilégier, par rapport aux matières grasses et aux protéines. Toujours grâce à des expériences sur des rats, la longueur des télomères été positivement corrélée à une alimentation riche en fibres, mais négativement corrélée à une alimentation riche en protéines ou en matières grasses (la réduction de la teneur en protéines de 40% dans l'alimentation des rats a même permis une augmentation de l'espérance de vie de 15%, et à une augmentation de la taille des télomères dans le foie).



Fumer accélère le raccourcissement des télomères et le vieillissement : le fait de fumer en moyenne un paquet de cigarettes par jour, correspond à la perte d'une longueur d'environ 25,7 à 27,7 pb par an, à cause de l'augmentation considérable du stress oxydatif causé par le tabac. En 40 ans, ce chiffre correspondrait à 7,4 ans d'espérance de vie perdue. Il est donc important de réduire sa consommation, voire de l'arrêter pour pouvoir limiter la perte en ADN télomérique et ralentir le vieillissement, ou d'adopter une thérapie anti-oxydative permettant de faire réduire le stress oxydatif.

Le stress influe directement sur la taille des télomères : Le stress provoque une libération d'hormones bloquant les protéines antioxydantes du corps, et fait donc monter le stress oxydatif, qui induit le raccourcissement des télomères et une baisse d'activité de la télomérase. Le stress pourrait être responsable d'une perte de l'espérance de vie de jusqu'à 10 ans. Il est donc aussi primordial de faire attention au stress extérieur et à ses conditions de vie afin de lutter contre le vieillissement.

Il est ainsi possible de préserver ses télomères en changeant son mode de vie.

Même si aucune thérapie génique n'a pour le moment scientifiquement prouvé son efficacité chez les humains, il semble y avoir des pistes prometteuses en la matière et il ne manque plus que de réelles études scientifiques et précliniques afin de les adapter, et qu'il serait important de voir arriver prochainement compte tenu de l'importance de ces découvertes et du sujet.

Néanmoins, il existe d'autres causes de sur lesquelles il est encore nécessaire de travailler avant d'aboutir à des thérapies efficaces pour lutter totalement contre le vieillissement.