



INSTITUT DE FRANCE  
Académie des sciences

*Inria*



VILLE DE NICE

UNIVERSITÉ  
CÔTE D'AZUR 

## Académie en région à Nice et Sophia Antipolis

### **Le rôle des extrémités de chromosomes dans le vieillissement et le cancer**

Éric GILSON

Université Côte d'Azur -CHU de Nice

Institut for Research on Cancer and Aging (IRCAN) - Inserm U1081  
- CNRS UMR 7284

Le 21<sup>ème</sup> siècle voit une augmentation sans précédent du nombre de personnes âgées. Comme le vieillissement est le premier facteur de risque de nombreuses maladies chroniques et des cancers, l'augmentation de personnes âgées nécessitant des soins onéreux de santé constitue un défi majeur pour nos sociétés. Réduire l'incidence des pathologies liées à l'âge est certainement la meilleure méthode pour réduire de manière considérable à la fois les coûts de la santé et le nombre de personnes dépendantes et offrir une vieillesse en bonne santé.

Les mécanismes biologiques qui régissent le vieillissement sont mal compris. Une piste très prometteuse, suivie maintenant par de nombreux biologistes, est de comprendre le vieillissement au niveau des cellules. La modification cellulaire liée à l'âge la plus étudiée est la sénescence, un état caractérisé par l'incapacité de se diviser en réponse à un stress et la création d'un environnement cellulaire pro-inflammatoire. Si l'apparition transitoire de cellules sénescentes peut être indispensable à la réparation tissulaire, leur accumulation dans les tissus est une cause commune du vieillissement et de ses pathologies associées (au moins chez la souris). Cette découverte ouvre un nouveau champ d'investigation pour des approches préventives rationnelles et de nouvelles thérapies ciblant les cellules sénescentes (collectivement appelées sénothérapie ; c.f. la revue : Childs et al, 2017).

Il est donc essentiel de comprendre alors comment nos cellules deviennent sénescentes. En fait, chaque fois que nos cellules somatiques se divisent, nos chromosomes sont programmés pour perdre progressivement leur ADN par leur extrémités (appelées télomères). Une perte excessive de l'ADN télomérique déclenche une réponse de stress qui induit la sénescence. L'apparition de télomères « trop courts » va donc rythmer notre vieillissement. La sénescence induite par un raccourcissement excessif des télomères peut aussi être bénéfique en agissant comme barrière à la prolifération des cellules précancéreuses. Dans la plupart des cancers, cette barrière est contournée par la réactivation d'une enzyme, appelée télomérase, qui compense la perte télomérique et empêche donc la sénescence. Il existe des maladies génétiques rares qui inactivent les gènes de la télomérase et qui de ce fait accélèrent l'érosion

somatique des télomères induisant un vieillissement prématuré des patients (c'est le cas de la dyskératose congénitale ou du syndrome de Høyeraal-Hreidarsson).

Comment un télomère trop court déclenche la sénescence est encore mystérieux. Les travaux de mon équipe ont montré que ce n'est pas seulement une diminution de la longueur de l'ADN télomérique qui compte mais des changements liés à la structure de la chromatine des télomères. Notamment, nous avons élucidé, il y a plus de vingt ans, la structure de la chromatine télomérique qui n'est pas constituée de nucléosomes comme le reste du génome mais d'un complexe protéique singulier, la shelterine. En absence de la shelterine, les extrémités de chromosome sont reconnues comme des cassures accidentelles de l'ADN, ce qui entraîne la sénescence (c.f. par exemple Ye et al, Cell 2010). Ces mécanismes peuvent être détournés pour favoriser la division des cellules (cancer) ou entraîner la sénescence (vieillesse). Par exemple, nous avons montré que la sous-unité TRF2 de la shelterine est surexprimée dans de nombreux cancers humains de mauvais pronostic tandis que son expression s'estompe au cours du vieillissement. De manière surprenante, les propriétés oncogéniques de TRF2 dépendent de la capacité de cette protéine de se fixer à de nombreux sites de nos chromosomes à l'extérieur des télomères pour activer l'expression de gènes facilitant la néoangiogenèse et l'immunosuppression, deux caractéristiques essentielles du microenvironnement tumoral (c.f. par exemple : Cherfils-Vicini et al, 2019). Il apparaît donc possible de développer des stratégies ciblées anti-TRF2 pour traiter le cancer sans effets pro-vieillesse sur les cellules normales et prévenir la sénescence sans effets pro-cancer.

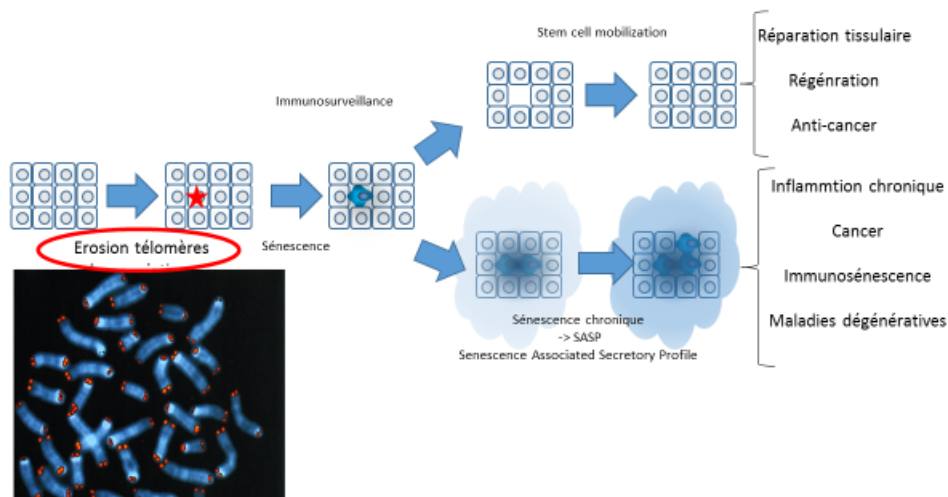


Figure Les télomères comme moteur de la sénescence et du vieillissement. A chaque division cellulaire, les extrémités de chromosome ou télomères raccourcissent jusqu'à un point critique qui déclenche la sénescence cellulaire. Si ces cellules sénescences sont éliminées par le système immunitaire, l'intégrité tissulaire est préservée. Si les cellules sénescences s'accumulent, soit par un excès de stress télomérique soit suite à une déficience immunitaire soit les deux, elles forment un environnement pro-inflammatoire chronique, créant un lit pour le développement de maladies du vieillissement.

Cherfils-Vicini J, Iltis C, Cervera L, Pisano S, Croce O, Sadouni N, Györfly B, Collet R, Renault VM, Rey-Millet M, Leonetti C, Zizza P, Allain F, Ghiringhelli F, Soubeiran N, Shkrelidze M, Vivier E, Biroccio A, Gilson E. Cancer cells induce immune escape via glycofocalyx changes controlled by the telomeric protein TRF2. *EMBO J.* 2019 Jun 3;38(11).

Childs BG, Gluscevic M, Baker DJ, Laberge RM, Marquess D, Dananberg J, van Deursen JM.

Senescent cells: an emerging target for diseases of ageing. *Nat Rev Drug Discov.* 2017 Oct;16(10):718-735.

Ye J, Lenain C, Bauwens S, Rizzo A, Saint-Léger A, Poulet A, Benarroch D, Magdinier F, Morere J, Amiard S, Verhoeyen E, Britton S, Calsou P, Salles B, Bizard A, Nadal M, Salvati E, Sabatier L, Wu Y, Biroccio A, Londoño-Vallejo A, Giraud-Panis MJ, Gilson E. TRF2 and Apollo cooperate with topoisomerase 2alpha to protect human telomeres from replicative damage.

*Cell.* 2010 Jul 23;142(2):230-42.