



Sénescence(s) : Télomères et télomérase, vieillissement et pathologies...

INTRODUCTION Jean-Pierre G.

Dans la mythologie romaine, Janus est un dieu à une tête mais deux visages opposés : une face tournée vers le passé, l'autre sur l'avenir. C'est le dieu des commencements et des fins, gardien des portes, des passages et des croisements, divinité du changement, de la transition, auquel le mois de janvier est consacré. Rendons lui visite...

La sénescence (du latin *senex* « grand âge ») est un phénomène biologique apparaissant tout au long de la vie de chacun d'entre-nous. An niveau cellulaire, elle se caractérise par un arrêt des divisions irréversible (contrairement à la quiescence qui, elle, est réversible et correspond à une phase de repos). Mes amis biologistes seraient passionnés par une étude sur la quiescence des vers lombrics... mais je promets de me limiter ici à la sénescence principalement des humains...

La "sénescence transitoire" au cours du développement embryonnaire s'active, évidemment, de façon temporaire. Elle est normale et se retrouve aussi dans la vie adulte (cicatrisation, blocage de la prolifération cellulaire afin de lutter contre le phénomène de tumorigénèse). La sénescence cellulaire est donc un programme utile et même nécessaire...

On sait aujourd'hui que la sénescence cellulaire intervient, dès l'embryogenèse des vertébrés y compris l'homme, dans la formation des reins (involution du mésonéphros organe rénal transitoire chez les reptiles, oiseaux et mammifères), la formation du sac endolymphatique (organe non sensoriel de l'oreille interne), la régression des palmes interdigitales (voir ci-contre) ou la disparition de l'appendice caudal (chez le fœtus humain) ou la régression de la queue chez les têtards ou encore la fermeture du tube neural (système nerveux primitif des embryons). Ces phénomènes de sénescence sont intimement liés ensuite à des morts cellulaires par « apoptose »... Nous y reviendrons...



Les tissus entre les doigts sont normalement programmés pour disparaître, avec formation de 4 commissures digitales et de 5 doigts. Ce processus normal de « mort cellulaire programmée » est nommé « apoptose ». Un dérèglement de l'apoptose peut aboutir à la persistance de la peau entre les doigts : c'est la syndactylie.

<https://www.institut-main.fr/syndactylie/>

En 2014, *Judith Campisi* et son équipe démontrèrent qu'une plaie chez la souris entraînait l'apparition transitoire de cellules (ici fibroblastes) sénescents sécrétant des cytokines assurant le recrutement de cellules endothéliales au site de la lésion. L'élimination des cellules sénescents retardait le processus de cicatrisation.

La sénescence peut donc avoir des propriétés bénéfiques qui pourrait expliquer son maintien à l'échelle évolutive. C'est le visage avenant de Janus.

En revanche, il est établi que la sénescence persistante (dite chronique) est nuisible, associée à des effets néfastes, potentiellement tumorigènes. De nombreuses études rapportent une augmentation du nombre de cellules sénescents avec l'âge dans la quasi-totalité des tissus et organes que ce soit chez les rongeurs, les primates y compris l'être humain, suggérant un lien de causalité entre sénescence cellulaire, vieillissement normal et pathologies liées à l'âge. C'est le visage sordide et meurtrier de Janus.

La sénescence chronique est l'une des causes principales du vieillissement (par accumulation de cellules sénescents libérant des substances pro-inflammatoires). Elle contribue au vieillissement global de l'organisme favorisant l'émergence de pathologies neurodégénératives, inflammatoires ou encore métaboliques.

Les molécules sénomorphes induisent la sénescence tandis que les molécules sénolytiques détruisent les cellules dans cet état. De nombreuses molécules chimiothérapeutiques induisant la sénescence des cellules tumorales sont utilisées en clinique pour lutter contre le cancer (exemples : docetaxel, bléomycine, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, étoposide ou encore cisplatine). Néanmoins, l'accumulation des cellules sénescents qui en résulte au niveau tumoral est souvent associée à une rechute à court ou moyen terme. D'où l'idée de thérapies en deux étapes (*one-two punch therapies*), visant à induire d'abord la sénescence cellulaire afin de stopper le développement tumoral par des molécules sénomorphes, puis d'éliminer rapidement les cellules ainsi devenues sénescents, pour éviter rechutes et métastases par des molécules sénolytiques (ruxolitinib, ganciclovir, UBX0101).

Les cellules sénescents, bénéfiques ou non, produisent des molécules pro-inflammatoires (phénotype proinflammatoire) qu'elles sécrètent. Par ce biais, elles recrutent des cellules immunitaires qui procèdent alors à leur élimination. Si leur élimination n'a pas lieu, les cellules sénescents s'accumulent, favorisant le développement de cancers et la survenue de pathologies liées à l'âge.

À l'échelle du règne animal, il est intéressant de noter que plusieurs espèces ne présentent pas ou peu de sénescence cellulaire. Les travaux du biogérontologiste *Caleb Finch* établissent ainsi que :

- chez certaines espèces de plantes marines (posidonie de méditerranée *Posidonia oceanica* par exemple... qui n'est pas une algue mais une plante à fleurs et qui se reproduit principalement par bouturage ... un herbier de posidonies observé entre les îles de Formentera et d'Ibiza aurait entre 80.000 et 200.000 ans. Il serait l'un des organismes les plus vieux vivant sur Terre.


- d'animaux d'invertébrés [1] : éponges comme *Scolymastra joubini = Anoxycalyx joubini* qui vivrait jusqu'à... 10 000 ans + des cnidaires (coraux, anémones de mer, hydres...) : diverses espèces d'hydres = polypes d'eau douce (15 mm) qui n'ont pas de forme méduse sont considérées comme immortelles, notamment grâce à leurs capacités régénératrices + un autre cnidaire *Turritopsis nutricula* (5 mm) qui prend la forme de polype puis celle d'une méduse adulte pouvant redevenir un polype juvénile... elle aussi, semble immortelle + certaines colonies de coraux qui pourraient être vieux de plusieurs milliers d'années + mollusques comme un coquillage des mers

islandaises nommé le « quahog nordique » = praire d'Islande = cyprine *Arctica islandica* : un individu semblait âgée de 405 à 410 ans, en se basant sur la technique de la sclérochronologie = stries de croissance sur la coquille... le dénommé "Ming", mort durant l'analyse..., aurait eu en fait, après révision, 507 ans + des crustacés comme certains homards *Homarus gammarus* : les observations faites en élevage ou lors des campagnes de marquage d'animaux en milieu naturel permettent d'estimer l'âge des plus grands à 50 ans et plus + des échinodermes comme l'oursin rouge géant *Astropyga radiata* ... près de 30 cm de diamètre, vivant 30 ans en moyenne, atteignant 100 à 200 ans et serait parvenu à 210 ans...

- de vertébrés : le requin du Groenland [2] *Somniosus microcephalus*, âge estimé à 392 ± 120 ans pour des spécimens pêchés entre 2010 et 2013 + l'esturgeon jaune *Acipenser fulvescens* jusqu'à 152 ans mais la durée de vie moyenne est de 50 à 80 ans + tortue géante des Seychelles *Aldabrachelys gigantea*. 50 ans en milieu naturel. « *Adwaita* », tortue mâle de 250 kg aurait vécu 250 ans... la plus vieille connue, décédée en 2006 au zoo de Calcutta... mais en moyenne 120 ans en captivité.

- Ces individus peuvent vivre jusqu'à un âge considérable dans la nature sans que leur succès reproducteur ne soit impacté, ni que des signes de sénescence cellulaire (par exemple, voir suite : ni érosion des télomères, ni dommages à l'ADN accrus) ne soient observés [1].

Ces animaux ne sont pas sujets au développement de cancers.

		
<p>Hydre, polype d'eaux douces portant 6 à 10 tentacules. N'importe quel fragment du corps comportant quelques centaines de cellules épithéliales peut régénérer l'animal entier.</p>	<p><i>Turritopsis nutricula</i> : Sa capacité à inverser le cycle de vie (retour méduse vers polype) est probablement unique dans le règne animal.</p>	<p>La quahog nordique = praire d'Islande <i>Arctica islandica</i> mollusque comestible... mais doit pas être très tendre... Vie jusqu'à + de 507 ans.</p>
		
<p>Planaire : ver plat aquatique, non parasitaire, appartenant au phylum des Plathelminthes. Peut régénérer n'importe quelle partie endommagée de son corps.</p>	<p>Oursin rouge géant <i>Astropyga radiata</i>, animal venimeux pourrait atteindre 210 ans.</p>	<p>Tortue géante des Seychelles Atteindrait 250 ans maximum 50 ans en moyenne mais jusqu'à 120 ans.</p>

La régénération est le mécanisme de reconstitution d'un tissu ou d'un organe détruit naturellement ou accidentellement.

Les ascidies (3000 espèces) parfois nommées « marguerites de mer », sont de petits invertébrés marins en forme d'outre, des « Wolverine » des océans, qui ont la faculté de renouveler leurs tissus très rapidement après de graves lésions. Les ascidies solitaires sont bien moins « douées » que les ascidies coloniales. Clin d'œil à Stefano Tiozzo dont j'ai lu la thèse avec passion et qui s'intéresse au botrylle étoilé (*Botryllus schlosseri*), une espèce d'ascidie très répandue sur le littoral méditerranéen.

Chez les animaux vertébrés à sang froid, certains organes comme les membres locomoteurs (un batracien, le triton) ou la queue (un reptile, le lézard... J'ai dû écrire jadis un truc sur la régénération de la queue des crocodiles... Je l'ai perdu...) peuvent repousser mais pas des organes vitaux comme le cerveau, le cœur, les poumons, le foie...

Chez les animaux dits à « sang chaud » (= Oiseaux et Mammifères, la peau se régénère particulièrement bien, mais non les organes vitaux (à l'exception du foie capable de se reconstruire partiellement).



Botrylle étoilé (*Botryllus schlosseri*), un champion de la régénération... « comprendre les mécanismes de production des cellules souches, ces cellules « mères » capables de redonner vie à toute forme de cellules et à partir desquelles un organe voire un organisme complet peut être reconstitué. »

[1] Finch, C. E. Longevity, senescence, and the genome. University of Chicago Press, 1994 Variations in Senescence and Longevity Include the Possibility of Negligible Senescence. Journal of Gerontology : BIOLOGICAL SCIENCES, 1998.

[2] Julius Nielsen, Rasmus B. Hedeholm, et al., « Eye lens radiocarbon reveals centuries of longevity in the Greenland shark *Somniosus microcephalus* », Science, vol. 353, no 6300, 12 août 2016, p. 702–704 ISSN 0036-8075 et 1095-9203, PMID 27516602, DOI 10.1126/science.aaf1703

1. La sénescence cellulaire fut à l'origine identifiée comme phénomène consécutif au **raccourcissement des extrémités de chromosomes, extrémités appelées « télomères »** suite aux mitoses successives des cellules en répliation... On parle de **sénescence répliative** (RS, *replicative senescence*). Sénescence répliative qui pourrait activer la réponse aux stress génotoxiques (voir suite).

2. Depuis, on l'a distinguée de la **sénescence prématurée** impactant des cellules post-mitotiques (= après division cellulaire) et induite par des stress variés (SIPS, *stress-induced premature senescence*) distingués, de façon un peu caricature, ci-dessous :

2a) **les stress génotoxiques** : en pharmacologie, la génotoxicité d'une substance chimique ou d'un rayonnement (ultraviolets = UV, rayonnements ionisants = IR) est sa capacité à compromettre l'intégrité physique (cassure chromosomique) ou fonctionnelle du génome. Les stress génotoxiques peuvent être induits par la chimiothérapie, la radiothérapie anticancéreuse ou encore les radiations ultra-violettes (UV). La pollution pourrait y être intégrée.

2b) **le stress oxydatif ou stress oxydant** qui correspond à une agression des cellules par des radicaux libres (au sens large), aussi appelés « espèces réactives de l'oxygène » (ERO). Ceux-ci sont produits dans une multitude de situation : de l'alimentation trop riche en graisse à l'absorption d'alcool ou de tabac, en cas d'exercice violent ...

2c) **le stress lié à des oncogènes et anti-oncogènes** :

Les **protooncogènes** sont des gènes qui, une fois mutés, peuvent favoriser des cancers ou, en d'autres termes, les oncogènes sont les versions activées de protooncogènes cellulaires normaux. Les **anti-oncogènes** ou gènes suppresseurs de tumeur (comme *PTEN = phosphatase and TENSin homolog*) sont des gènes qui en temps normal limitent la prolifération cellulaire. Des versions mutantes de ces gènes normaux peuvent entraîner une stimulation du cycle cellulaire ou une inhibition de l'apoptose

(= mort cellulaire programmée). La sénescence peut également être induite par des oncogènes (OIS, *oncogene-induced senescence*) du fait de leur l'hyperactivation ou altération,

Les tumeurs bénignes mélanocytaires (*naevi*, communément appelées « grains de beauté ») sont occupées par des cellules devenues sénescents en réponse à des oncogènes (ici les oncogènes *BRAF* ou *NRAS*.) Les mélanomes, des cancers cutanés, sont des transformations tumorales des mélanocytes produisant la mélanine. Le gène *BRAF* est muté dans 50 % des mélanomes. Le gène *NRAS* est muté dans environ 30 % des mélanomes. Dans les hyperplasies bénignes de la prostate on retrouve des marqueurs de sénescence comme dans le cas des *nævi*.

2d) le stress lié à les dommages tissulaires par blessure ou faisant suite à une intervention chirurgicale.

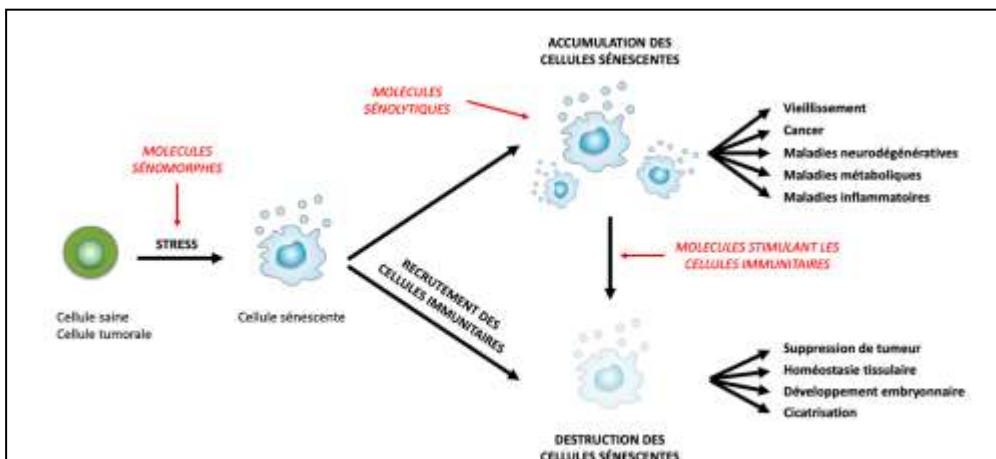
La réparation implique, curieusement, des cellules sénescents (fibroblastes sécrétant le facteur de croissance PDGF-AA) qui éliminées entraînent un retard dans le processus de cicatrisation (2014, *Judith Campisi*). Le facteur de croissance induit la différenciation des fibroblastes voisins en myofibroblastes qui en se contractant permettent de refermer la plaie d'où une optimisation de la cicatrisation.

On notera que les tissus d'une personne âgée possèdent toujours le pouvoir de cicatrisation même si cela se réalise plus lentement que chez un sujet jeune.

À partir du moment où l'Homme atteint la maturité sexuelle il y a une augmentation du vieillissement cellulaire ainsi qu'une augmentation du risque de cancer (de Magalhães, 2013).

La population vieillissante fait que le nombre de cas de cancers ne va qu'en augmentant. En d'autres termes, plus on vieillit plus le risque de cancer grandit.

Au cœur de la cellule, en son noyau, se situent les chromosomes (23 paires chez l'homme (**Voir note 1**). Ce matériel constitué d'ADN (mais aussi de protéines) formant une encyclopédie contenant toutes les informations nécessaires. Ces informations doivent à la fois être lues + utilisées par la cellule, **mais aussi protégées pour être transmise à l'identique à la descendance cellulaire.**



« Différentes stratégies thérapeutiques (en rouge) peuvent être utilisées pour exploiter les aspects bénéfiques de la sénescence cellulaire et en réprimer les aspects négatifs ». Ainsi « les molécules sénomorphes induisent la sénescence tandis que les molécules sénolytiques détruisent les cellules dans cet état. » [3]

[3] La sénescence, une destinée cellulaire aux multiples visages par [Pierre-François Roux, Oliver Bischof](https://planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-et-molecules/physiologie-cellulaire/la-senescence-une-destinee-cellulaire-aux). Publié le 14.03.19. <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-et-molecules/physiologie-cellulaire/la-senescence-une-destinee-cellulaire-aux>

Dans les années 1960 **Hayflick et Moorheads** démontrèrent que les capacités de prolifération de cellules humaines (en l'occurrence ils utilisaient des fibroblastes dérivés de fœtus) **in vitro étaient limitées** [4]. Au cours de leurs expérimentations, ils observaient

qu'à l'issue d'un nombre défini de divisions cellulaires, fonction de l'âge du donneur, le nombre de mitoses observées déclinait pour finalement devenir nul, et ce malgré l'apport de facteurs de croissance dans le milieu de culture et l'absence d'inhibition de contact.

Le nombre de divisions d'une cellule normale se situe, selon son origine, entre 60 et 100. « *Le phénomène est attribuable à des facteurs intrinsèques qui s'expriment sous forme de sénescence au niveau cellulaire* ».

Les cellules gardent la mémoire du nombre de divisions effectuées antérieurement : si on les congèle pendant plusieurs années dans de l'azote liquide, « lorsqu'on les remet dans les conditions adéquates de prolifération, elles effectuent le nombre de divisions qu'il leur restait à accomplir. » Hayflick a donc introduit la notion « d'horloge cellulaire » qui compterait le nombre de divisions.

Cependant, il existe des cellules somatiques qui sont immortelles :
ce sont **les cellules cancéreuses**.

Si, dans des cellules immortalisées, on introduit des fragments de chromosomes humains 1, 7, et 11, on induit une sénescence de ces cellules... Ceci suggère la présence de gènes inducteurs de sénescence sur ces chromosomes.

[4] Hayflick, L. & Moorhead, P. S. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 25, 585–621 (1961). <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0014482761901926>

Note 1 : Chaque cellule somatique (par opposition aux cellules germinales) humaine possède 22 paires de chromosomes homologues (également appelés autosomes), numérotés de 1 à 22, et une paire de chromosomes sexuels (également appelés hétérochromosomes ou gonosomes), soit un total de 23 paires. Pour chaque paire, il y a un chromosome d'origine paternelle et un chromosome d'origine maternelle. Les chromosomes contiennent notre ADN.

La division cellulaire aboutissant aux cellules reproductrices ... division nommée « méiose » (= division de la cellule en deux étapes, avec réduction de moitié du nombre de chromosomes) est productrice d'ovules et spermatozoïdes à 23 chromosomes. Lors de cette méiose, les chromosomes correspondants s'assemblent et un phénomène appelé "brassage génétique" se produit. Ainsi, suite à l'accolement des deux chromosomes de chaque paire, des parties de la longue molécule d'ADN sont échangées. Ces échanges aboutissent donc à un mélange souvent, pas toujours, harmonieux de l'information génétique héritée de notre père et de notre mère. Ces échanges sont l'un des moteurs de l'évolution.

On vous l'a théoriquement appris au lycée : **l'ARN messager est une copie simple brin linéaire de portions de l'ADN double brin**. L'ARNm comprend des régions codant une protéine (encadrée de régions non codantes). L'ARNm est synthétisé sous forme d'un précurseur dans le noyau de la cellule lors d'un processus appelé **transcription**. Il subit alors plusieurs étapes de maturation, ses deux extrémités étant modifiées. Certaines régions non codantes appelées introns peuvent être excisées lors d'un processus appelé épissage. L'ARNm mûr et exporté dans le cytoplasme est traduit en protéine par des machines lectrices appelées ribosomes mais cette traduction est régulée par de petits ARN particulier car non traduit en protéines : les **microARN** (miRs = μ ARN).

L'ADN double brin portant l'information est en permanence soumis à des stress multiples, sources de dommages de natures variées, notamment des cassures sur un seul brin ou sur les deux brins. De nombreux mécanismes existent dans les cellules afin de les tolérer et les réparer le plus fidèlement possible et ainsi conserver intacte l'information génétique. Les mécanismes de corrections vont dépendre du lieu d'attaque : interne à la double chaîne ou aux extrémités.

Jean-Pierre G.



Sénescence(s) : Télomères et télomérase, vieillissement et pathologies...

PARTIE I Jean-Pierre G.

I- Découverte, rôles et structures des télomères :

Les Eucaryotes (à cellules pourvues d'un vrai noyau contenant les chromosomes et séparé du cytoplasme par une double membrane) possèdent des **chromosomes linéaires** (contrairement à de nombreuses bactéries et aux **viroïdes**... [5]. Ces chromosomes linéaires présentent deux extrémités naturelles, **qui ne sont pas traitées comme des cassures**.

Les cassures de l'ADN double-brin, **au sein de la chaîne**, qui créent des extrémités nouvelles, sont très délétères pour une cellule et sont corrigées efficacement par des mécanismes précis contrairement aux extrémités des chromosomes qui semblent protégées.

[5] « Que sont les prions ? » Jean-Pierre G. partie 1 publiée le 28/9/2021. Voir chapitre IIF sur les viroïdes <https://www.francesoir.fr/opinions-tribunes/que-sont-les-prions-partie-un-decouverte>

C'est dans les années 1930, *alors même que la nature ADN des chromosomes n'est pas encore connue*, que *Hermann Muller* et *Barbara McClintock* apportent les premières informations sur l'existence d'extrémités particulières aux chromosomes.

Ainsi, en 1939, par des études cytologiques sur le maïs, McClintock montre qu'une extrémité issue de la cassure d'un chromosome, à l'inverse des « **extrémités naturelles** », est instable et subit de multiples cycles de réparation et cassure avant d'être stabilisée.

En 1938, Hermann Muller observe, chez des petites mouches des fruits (drosophiles) :

- Que des délétions ou des inversions induites par irradiation aux rayons X de l'ensemble du génome de l'insecte sont quasiment indétectables dans les régions terminales des chromosomes.
- Que les extrémités naturelles des chromosomes ne se lient pas entre elles ou avec des extrémités issues de cassures, contrairement à des extrémités nées de cassures.

Muller en conclut que **les extrémités des chromosomes, qu'il nomme télomères** du grec τέλος, télos = "fin" et μέρος, meros = "partie" **doivent posséder une structure particulière capable de stabiliser les chromosomes**.

Au bout des chromosomes il y a les télomères. « Les télomères sont des séquences d'ADN qui protègent l'extrémité de nos chromosomes. Malheureusement, ils raccourcissent avec les divisions cellulaires et donc au cours du temps. Pourrait-on prévenir cette usure et limiter ainsi le vieillissement cellulaire associé ? » Nous le verrons, le stress oxydatif est également responsable du raccourcissement des télomères.

Ces séquences d'ADN situées au bout des chromosomes sont répétitives et ne contiennent pas de gènes : elles sont là pour préserver l'intégrité de notre patrimoine génétique.

1. Elles permettent ainsi de protéger les chromosomes linéaires contre des fusions par leurs extrémités
2. Elles empêchent la dégradation des séquences plus internes à l'ADN.
3. A chaque fois qu'une cellule recopie son ADN avant de se diviser, elle perd un petit bout de télomère, « comme une photocopieuse rognait les marges du document original ».

Ces protections finissent par « s'user » ... La cellule arrête alors de se diviser et de fonctionner normalement. Les chercheurs parlent de cellules « sénescentes » ou de « **sénescence répllicative** », dont l'accumulation contribue au vieillissement de l'organisme.

Une parade à ces scénarios ? La télomérase ! C'est une enzyme, une transcriptase inverse (= une enzyme capable de transformer de l'ARN en ADN) spécifique qui permet de maintenir la taille des télomères division après division.

1. La télomérase est peu voire pas exprimée dans les cellules somatiques. Si elle a lieu, elle est transitoire. C'est pourquoi les télomères raccourcissent avec le temps (mais aussi en cas d'inflammation et de stress les deux phénomènes étant liés).

2. Elle n'est présente que dans les cellules souches et celles à l'origine des spermatozoïdes et des ovules.

3. Seule exception somatique, les cellules cancéreuses : la télomérase y est particulièrement active, autorisant un nombre de divisions illimité, associée à la croissance rapide et incontrôlée des tumeurs. « *Par ailleurs, on sait que dans environ 90 % des cancers, tous aussi différents qu'ils soient, les cellules somatiques expriment la télomérase. Mieux connaître le complexe entier pourrait permettre de découvrir des molécules inhibitrices* » Zhou Xu.

Ainsi, les télomères forment une structure essentielle dans le contrôle de la viabilité cellulaire. Ils permettent de maintenir l'équilibre entre le vieillissement cellulaire et le risque de prolifération cellulaire incontrôlée associée aux cancers.

Une fois la **limite dite de Hayflick** atteinte, les télomères devenus dysfonctionnels déclenchent une réponse aux dommages à l'ADN, auquel **les cellules réagissent en entrant en sénescence.**

C'est quoi les télomères ?

C'est ça !!

Une cellule et son noyau

Le noyau contient les chromosomes, au bout desquels il y a les télomères.

A chaque division cellulaire, les télomères raccourcissent.

Quand ils sont trop courts, la cellule devient sénescence.

[\[6\] https://www.inserm.fr/c-est-quoi/ca-use-ca-use-c-est-quoi-telomeres/](https://www.inserm.fr/c-est-quoi/ca-use-ca-use-c-est-quoi-telomeres/) et https://resistance-mondiale.com/le-chercheur-walter-chesnut-previent-les-injections-repetees-seront-mortelles?fbclid=IwAR2mrWW6GFg2v3LwCPTWJuU9rRp_mqT_cR_AC9pwbbbk_FjuEZR8ZDC0WHO

Mais nous ne sommes pas tous égaux au passage du temps. Ainsi, des sujets de 60-70 ans peuvent avoir des télomères longs, comme ceux des sujets âgés de 40-50 ans, et vice-versa. Ainsi, cette "horloge cellulaire" n'avance pas de la même manière pour tous.

L'INSERM s'est intéressée à la famille de Jeanne Calment. Elle-même est née à Arles le 21 février 1875 et est morte dans la même ville le 4 août 1997, à l'âge de de 122 ans, 5 mois et 14 jours.... Sa famille est, elle aussi, solide : une faible mortalité infantile et une prévalence élevée de cas de longévité (Dodet, 1994). Néanmoins Marie sa sœur et Antoine son frère, sont décédés respectivement, à l'âge trois jours et de quatre ans. Sa fille unique Yvonne meurt le jour de ses trente-six ans d'une pneumonie, et son petit-fils Frédéric, médecin, à trente-six ans lui aussi, d'une rupture d'anévrisme, après un accident de voiture.

Et comme d'habitude en biologie... rien n'est simple...

Souvenons-nous du premier mammifère cloné une brebis de souche « Finlandaise du Dorset » : Dolly. Elle résulte d'un clonage à partir d'un noyau de cellule somatique mammaire adulte transplanté dans l'ovule énucléé d'une autre brebis.

Dans l'ovule utilisé, comme dans toutes les cellules, il s'est trouvé des organites, les mitochondries (les « usines énergétiques » de la cellule) possédant leur propre patrimoine génétique. Dolly est donc aussi l'enfant de la brebis qui a donné son ovule.

Dolly est née le 5 juillet 1996 à Roslin (Ecosse). Elle s'est reproduite normalement à deux reprises (un agneau en 1998 puis 3 agneaux en 1999) avec un bélier de montagne gallois prénommé David. Les créateurs de Dolly : *Keith Campbell* et *Ian Wilmut* en association avec l'Institut Roslin à Édimbourg avaient constaté des signes de vieillissement prématuré. Les chercheurs reconnaissaient alors comme possible la mort prématurée de leur créature. Les télomères de Dolly étaient plus courts que ceux observés chez une brebis du même âge. Le compteur biologique des cellules de Dolly n'avait pas été remis à zéro mais semblait plutôt pointer l'âge de sa "mère"... 6 ans.

Elle est morte le 14 février 2003... elle souffrait d'une arthrite prématurée et d'une maladie pulmonaire évolutive et a été euthanasiée à moins de 7 ans alors que l'espérance de vie de cette espèce est de 10 – 12 ans. Elle a été naturalisée.

La même équipe écossaise a cloné 13 brebis, dont 4 en 2007 (Debbie, Denise, Diana et Daisy) à partir de la lignée de cellules de glande mammaire ayant permis la naissance de Dolly 20 ans plus tôt.

Contrairement à Dolly, ces brebis ne montrent **pas de signes de vieillissement accéléré**...

Pourquoi ?!

Depuis cette époque, d'autres mammifères tels que des chevaux et des taureaux ont été clonés... En avril 2000, la société américaine Advanced Cell Technology utilise la même technique pour cloner six vaches. A la surprise générale, ces six animaux semblèrent avoir subi une bien étrange cure de jouvence. Leurs télomères apparaissent plus longs que ceux d'animaux du même âge et même plus longs que ceux d'un nouveau-né.

Les télomères agissent comme des structures protégeant les chromosomes :

- d'éventuelles fusions de leurs extrémités,
- de l'intervention de la machinerie de réparation (qui pourrait les considérer comme des cassures internes double brin),
- et de la dégradation par des exonucléases.

Ainsi, il existe une structure particulière au niveau des extrémités naturelles des chromosomes qui permet à ces extrémités d'être reconnues différemment d'une cassure.

En plus de cet effet de protection des extrémités, la compréhension du mécanisme de réplication de l'ADN a permis à *James Watson*, en 1972, et *Aleksei Olovnikov*, en 1973, de mettre en évidence l'existence d'un problème de réplication au niveau des extrémités des chromosomes ... Le complexe



Les télomères, représentés ici en rose, sont présents aux extrémités de tous les chromosomes.

© Spectracell Laboratories

enzymatique de l'ADN polymérase s'avère en effet incapable de copier les derniers nucléotides... Il existe donc un mécanisme particulier à ce niveau (Blackburn, 2006 ; Olovnikov, 1973 ; Watson, 1972).

« On sait que l'usure des télomères peut finir par atteindre un seuil qui conduit la cellule à entrer en sénescence. Cet état instable favorise l'apparition de maladies dégénératives ou de cancers » Athanase Bénétos, chef du service de gériatrie au CHRU de Nancy, professeur des Universités et chercheur à l'Inserm. « On sait également que des télomères courts augmentent le risque de maladies liées au vieillissement, comme l'athérosclérose ».

[7] Athérosclérose : un destin tout tracé... par les télomères 3/2/2017
<https://www.inserm.fr/actualite/atherosclerose-destin-tout-trace-par-telomeres>

En 1978, Liz Blackburn, afin de comprendre la réplication des extrémités des chromosomes, cherche à déterminer la séquence des télomères.

Pour cela, elle utilise un animal constitué d'une seule cellule : un protozoaire cilié, *Tetrahymena thermophila*, qui ressemble beaucoup à la paramécie que vous avez sans doute observée au microscope en 6^{ème}... *Tetrahymena thermophila* possède la particularité de posséder plusieurs milliers de molécules linéaires d'ADN dans l'un de ses 2 noyaux, le plus gros ou macronucléus.

Le protozoaire cilié *Tetrahymena thermophila* est un modèle d'étude des télomères.

Tetrahymena thermophila est un protozoaire de l'embranchement des ciliés très commun dans les eaux douces...

Ses dimensions normales sont de 50 µm de longueur et de 20 µm de largeur. Dans la nature, *Tetrahymena se* nourrit de bactéries, mais les souches de laboratoire vivent généralement sous forme de cultures axéniques (milieu dépourvu de germe donc stérile), milieux riches en nutriments.

Comme chez tous les ciliés, *T. thermophila* différencie son génome en **deux types de noyaux** fonctionnellement distincts, le macronoyau ou MAC (coloré en bleu ci-dessous) et le micronoyau ou MIC, chacun utilisé spécifiquement durant les deux différentes étapes de son cycle de vie. Le macronoyau est issu du micro-noyau.

En milieu riche en nutriments, pendant la croissance végétative, les cellules se reproduisent asexuellement par fission binaire en faisant intervenir le macronoyau = noyau somatique ou MAC mais sans intervention du micro noyau ou MIC. Cette division a lieu toutes les deux ou trois heures en conditions optimales.

Ce n'est que pendant les conditions de famine, durant au moins 2 heures dans un milieu pauvre en nutriments, que les cellules s'engagent dans le processus appelé **conjugaison sexuelle** qui dure au total 12 heures à 30 °C. Une période de stimulation sexuelle d'une heure (frotti-frotta prémice du câlin) puis suit l'appariement ou conjugaison entre les 2 cellules de type d'accouplement opposé. La conjugaison consiste en un véritable échange de matériel génétique. Le micronoyau ne joue un rôle que pendant cette étape sexuée. Ce noyau germinal = micro noyau = MIC contient 5 paires de chromosomes qui codent les informations héréditaires transmises d'une génération sexuelle à l'autre. A chaque génération sexuelle, le MAC parental est éliminé et un nouveau noyau somatique MAC est produit par des réarrangements programmés de tout le génome contenu dans le noyau germinal. « Ces processus sont similaires aux réarrangements somatiques intervenant dans la genèse de la diversité des immunoglobulines, et aux remaniements chromosomiques associés à certains cancers chez les vertébrés. »

[8] <https://jacob.cea.fr/drf/francoisjacob/Pages/Departements/Genoscope/Les-projets-de-Genoscope/Genome-de-la-paramecie.aspx> 21/6/2018

Tetrahymena thermophila a la particularité d'exister en **7 sexes** (types sexuels) différents, ce qui donne 21 différentes combinaisons possibles d'accouplement, ... chacun de ces sexes étant incompatible avec lui-même... (Elliott et Gruchy 1952 ; Nanney et Caughey 1953).

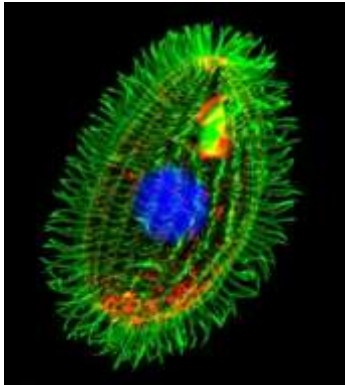
Mais ce n'est qu'une des particularités de la bestiole...

On a longtemps pensé que les protéines étaient les seules macromolécules biologiques capables d'effectuer une activité catalytique. **Le ribozyme = enzyme à ARN = ARN à activité catalytique**

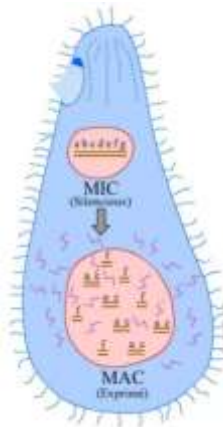
possède aussi cette propriété. Le plus connu est le « ribozyme ribosome » qui catalyse la formation de la liaison peptidique entre les acides aminés de la chaîne protéique en croissance.

Le 1er ribozyme a été identifié en 1980 chez *Tetrahymena thermophila*.

... Et en 1985, on découvre de plus, chez ce cilié, une enzyme spécifique, la télomérase qui prévient ce raccourcissement naturel des chromosomes.



Tetrahymena thermophila
colorée. MAC en bleu.



Emilie Fallet [9]

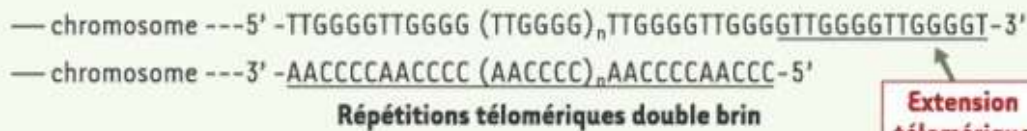
← Le macronoyau contient environ 50 copies de chacun des innombrables minichromosomes (qui dérivent en fait de la conjugaison sexuelle).

[9] « Stabilité chromosomique, vieillissement cellulaire et cancer : rôle des télomères et de la télomérase ».

Publié le 04.04.14 par Emilie Fallet

<https://planet-vie.ens.fr/thematiques/genetique/mutation-reparation/stabilite-chromosomique-vieillessement-cellulaire-et>

Liz Blackburn a pu isoler et séquencer les extrémités de ces chromosomes du macronucléus. Elle a ainsi montré que les 2 brins de l'ADN n'ont pas la même longueur et que leurs extrémités contiennent des séquences répétitives dont 20 et 70 répétitions GGGGTT (G pour guanine et T pour Thymine... 2 des 4 bases de l'ADN) sur le brin se terminant par l'extrémité 3'-OH. La taille de l'extension 3' simple brin est ici de l'ordre de 12 à 16 nucléotides.



Extension télomérique simple brin

Structure primaire de l'ADN d'un télomère de l'organisme modèle *Tetrahymena thermophila*

Dans la plupart des organismes étudiés, le brin riche en guanines (G-riche), correspondant à l'extrémité 3', est plus long que le brin complémentaire riche en cytosines (C-riche), créant ainsi une extension simple brin en 3' du chromosome.

Dès le début, il est observé que le nombre de répétitions télomériques est variable selon l'espèce. La décennie suivante permit l'identification des séquences télomériques dans de nombreux autres organismes, à commencer par la levure *Saccharomyces cerevisiae* (note 2), qui possède des répétitions TG dites dégénérées (une Thymine suivie de 1 à 3 Guanines) et aussi des régions simple brin.

Note 2 : *Saccharomyces cerevisiae*, champignon ne donnant pas de mycélium, dont certaines souches servent à la fabrication de la levure de bière employée pour l'ensemencement de boissons sucrées, destinées à fabriquer la bière + d'autres souches servent à la fabrication de la levure de boulanger utilisée dans la fabrication du pain.

Si le nombre de répétitions varie selon les espèces, on découvre ensuite qu'il diffère aussi selon les individus et même entre les différents chromosomes d'une même cellule.

Shampay et Blackburn montrent en 1988 que cette hétérogénéité de taille au niveau d'un télomère unique varie avec le nombre de réplifications cellulaires. Ce résultat leur permet de proposer le modèle d'un « **équilibre entre des activités de raccourcissement et d'élongation** » de chaque télomère. Si *S. cerevisiae* peut perdre l'activité d'élongation des télomères, cela conduit à un raccourcissement progressif de ceux-ci jusqu'à un arrêt des divisions cellulaires. Le même phénomène est observé dans des fibroblastes humains normaux.

Chez l'homme, au niveau des télomères existent des répétitions riches en Guanine et de type TTAGGG. Les télomères étant très riches en guanine, ils sont particulièrement sensibles à l'oxydation qui est l'un des mécanismes de leur raccourcissement (avec la division cellulaire).

La séquence répétitive d'ADN terminal (comme d'ailleurs le reste du chromosome), est associée à des **protéines spécialisées dont la perte entraîne une instabilité télomérique.**

Ces protéines télomériques présentent une grande diversité entre les organismes. **Certaines de ces protéines sont associées à la région double brin du télomère, d'autres à la région simple brin,** et leur interaction forme un **complexe appelé « shelterin(e) »** chez l'Homme, essentiel pour la protection et la maintenance des extrémités télomériques. **« Depuis une vingtaine d'années, de plus en plus d'études montrent le lien entre le complexe Shelterin et les processus tumoraux au cours du vieillissement. » [10]**

[10] Vieillesse et cancer, implication du complexe Shelterin et perspectives de traitement. Publié le 1er janvier 2019 C. Coustal, E. Morin, S. Saoudaoui <https://www.masterbiosante.ups-tlse.fr/vieillesse-et-cancer-implication-du-complexe-shelterin-et-perspectives-de-traitement-791664.kjsp?RH=1579862335105>

Le complexe Shelterin est composé de 6 protéines (TRF1, TRF2, POT1 + des protéines de liens RAP1, TIN2, TPP1). Il a pour rôle la protection de l'ADN afin que ce dernier ne soit pas reconnu comme une cassure double brin pour éviter les mécanismes de réparation classiques de l'ADN. Le complexe Shelterin sera abordé dans le chapitre suivant. Nous verrons qu'intervient également un **ARN long non codant : TERRA.**

En amont des télomères, les chromosomes possèdent une région appelée sous-télomère, constituée de séquences répétées plus longues, hétérogènes et variables selon le télomère.

Conclusion à I : « Les extrémités des chromosomes sont ainsi des régions bien particulières qui présentent des séquences d'ADN qui leur sont propres. Elles sont également associées à des protéines spécifiques. Il est important de comprendre l'ensemble de ces caractéristiques pour mieux appréhender la distinction entre télomère et cassure double brin. » Emilie Fallet.

II –Sénescences oxydative, génotoxique et répliative :

II A- Généralités :

La vie d'une cellule de mammifère n'est pas un long fleuve tranquille... Chez un mammifère quel qu'il soit, y compris l'homme, chaque jour pour chaque cellule, les spécialistes estiment/affirment qu'il se produit de 1 000 à 1 000 000 de lésions de l'ADN (qu'il s'agisse de coupures simple brin = SSB = *single-strand break*), de cassures double brin = DSB = *double-strand break*), d'altérations de base ou encore de liens inter/intra-brins.

Une multitude de stimuli peuvent activer le programme de sénescence cellulaire.

2 protéines sont activées en cas de stress, causes de lésions de l'ADN : ATM (principalement activée par les cassures double brin) **et ATR** (essentiellement induite par les cassures simple brin).

Elles vont mener soit à l'arrêt transitoire (dommages superficiels pouvant être réparés avec succès suivi d'une reprise du cycle de division), soit à l'arrêt irréversible de la division cellulaire (= sénescence).

La protéine ATM (en anglais *ataxia telangiectasia mutated*) est la protéine mutée dans le syndrome d'ataxie télangiectasie (**voir note 3**). Le rôle normal d'ATM est de réparer les cassures double-brins dans l'ADN occasionnées par des stress environnementaux ou des processus physiologiques ou apparaissant normalement au cours de la méiose 1 (lors de la recombinaison homologue). L'instabilité génomique est connue comme une caractéristique des cancers. ATM aurait aussi un rôle dans la synthèse d'anti-oxydants. Une mutation d'un seul allèle dans le gène ATM est un facteur de risque pour le [cancer du sein](#), alors qu'une mutation dans les deux allèles entraîne l'[ataxie télangiectasie](#). L'ATM est très utilisée par les cellules cancéreuses pour se réparer et continuer leur progression et dissémination.

Note 3 : L'ataxie-télangiectasie (= syndrome de Louis-Bar) est une pathologie génétique (autosomique récessive) de la réparation de l'ADN. La maladie débute habituellement vers l'âge de 1 à 2 ans par des mouvements anormaux de la tête et des troubles de l'équilibre. Elle associe des anomalies neurologiques progressive du cervelet, notamment dans les cellules de Purkinje, entraînant une démarche instable (ataxie)... les enfants ont souvent besoin d'un fauteuil roulant vers l'âge de 10 à 11 ans + fréquemment des anomalies de l'oculomotricité + une dilatation et des éclatements des petits vaisseaux sanguins (télangiectasie), visibles au niveau du blanc de l'œil et de la peau et apparaissant vers 5 ans + un déficit immunitaire touchant principalement les lymphocytes B mais aussi les lymphocytes T et donc une sensibilité accrue aux infections, infections à répétition des sinus et des poumons + une stérilité complète + une prédisposition aux cancers.

Dans la plupart des cas, l'intelligence est normale ; environ 30 % des patients ont des difficultés d'apprentissage ou un déficit intellectuel modéré. Prévalence moyenne d'environ 1/100 000 enfants. La radiothérapie et certaines chimiothérapies doivent être utilisées avec prudence à cause de l'hypermotilité aux rayons X des malades.

La voie ATR (ATM and Rad3 related protein) est activée en réponse à l'accumulation de l'ADN simple brin (ADNsb), principalement au niveau des fourches d'ADN bloquées (mais aussi parfois au niveau des cassures double brin... pas simple) de l'ADN.

Les deux voies ATM et ATR agissent sur P53 [5] en la phosphorylant (voir notre article sur les prions) directement ou indirectement (par l'action d'autres protéines) ...

Les conséquences de l'activation de la réponse aux dommages de l'ADN peuvent être :

1. La mort cellulaire par un mécanisme appelé "apoptose" (= processus physiologique de mort cellulaire programmée = suicide cellulaire = mort cellulaire de type 1 silencieuse **et ne renforçant pas l'inflammation** car les membranes cellulaires sont conservées).
2. L'arrêt transitoire du cycle cellulaire suivi de la réparation des dommages à l'ADN et de la reprise de la prolifération,
3. La sénescence cellulaire causée par la persistance des dommages non réparés de l'ADN.

La sénescence se traduit par des modifications cellulaires (et par l'expression de protéines particulières) dont un arrêt de prolifération classiquement considéré comme irréversible (en phase G₁, voir suite) bien que **les cellules conservent un état métabolique et une capacité de transcription actifs.**

Cette transition vers la sénescence s'accompagne le plus souvent :

- d'une résistance aux signaux déclenchant l'apoptose (facteurs intrinsèques en particulier liés aux mitochondries et facteurs extrinsèques notamment par les glucocorticoïdes),
- d'une augmentation de l'activité de diverses protéines (p53, p21, p16 et pRB) et de l'enzyme β -galactosidase (*Dimri et al. 1995*) dans les lysosomes (organites cellulaires intervenant dans la dégradation de molécules et d'organites intracellulaires en particulier au cours de l'autophagie),

- de profondes modifications morphologiques (aplatissement et élargissement cellulaire, vacuoles dans le cytoplasme, augmentation du volume du noyau avec une enveloppe nucléaire irrégulière),

- des altérations majeures/condensation de l'architecture de la chromatine et de l'activité et de l'expression de différents gènes.

- Lors de la progression vers la sénescence, il y a initialement perte de lamine B1 (= fibres qui tapissent la surface interne de la membrane nucléaire). Cette perte existe quel que soit l'inducteur de sénescence et constitue donc un marqueur de l'entrée en sénescence).

- **puis** la cellule sécrète un grand nombre de **molécules pro-inflammatoires** (SASP = *senescence-associated secretory phenotype* = *phénotype sécrétoire associé à la sénescence*). Ces substances variées sont : des cytokines correspondent à des chimiokines comme CXCL8 = IL8, des interleukines (IL1 α , IL1 β , IL6) et de l'interféron γ . S'ajoutent des protéases (métalloprotéinases matricielles MMP1, MMP3) + des facteurs de croissance (EGF = Epidermal growth factor, VEGF = vascular endothelial growth factor, HGF = hepatocyte growth factor). Voir [Coppe et al., 2008](#).

- **L'accumulation de cellules sénescentes entraîne une inflammation chronique – parfois appelée *inflammaging* – pouvant favoriser la transformation des cellules du microenvironnement en cellules pro-tumorales.**

Plusieurs publications de l'équipe de Jan van Deursen (Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, États-Unis) ont montré, chez la souris, que si l'on élimine les cellules sénescents au fur et à mesure de leur apparition (en provoquant leur apoptose par injections AP20187 (C₈₂H₁₀₇N₅O₂₀) deux fois par semaine à partir de l'âge d'un an), la durée de vie des rongeurs pouvait être accrue de 20 à 25 % et l'incidence de nombreuses pathologies associées au vieillissement diminuée. Les cellules sénescents élaborent des cytokines pro-inflammatoires, contribuant, au moins en partie, au vieillissement cellulaire normal et aux maladies liées au vieillissement.

[11] La perte de lamin B1 est un biomarqueur associé à la sénescence. *Cellule Mol Biol*. 1 juin 2012 par Adam Freund, Remi-Martin Laberge, Marco Demaria *et al.* https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google.com/articles/PMC3364172/?x_tr_sl=en&x_tr_tl=fr&x_tr_hl=fr&x_tr_pto=nui.sc

[12] He S, Sharpless NE. Senescence in Health and Disease. *Cell* 2017; 169 : 1000-11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28575665/>

L'apoptose se distingue de l'autophagie ou mort cellulaire de type 2 et de la nécrose ou mort cellulaire de type 3.

L'apoptose s'accompagne des changements morphologiques caractéristiques : arrondissement de la cellule avec rétraction des pseudopodes, réduction du volume cellulaire (pyknosis), condensation de la chromatine, fragmentation nucléaire, pas ou peu de modifications de la structure des organites cytoplasmiques, un « bourgeonnement » membranaire (« blebbing ») et une internalisation par les phagocytes.» [10ter] [Eléonore Mayola, Thèse. 19 Juillet 2012. https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00719317/document](https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00719317/document)

Dans l'apoptose la membrane plasmique bourgeonne donc et des phagocytes se chargent d'éliminer les « débris »...

L'autophagie est un phénomène intracellulaire : elle peut être induite par des conditions de stress, en particulier le manque de nutriments et permet à la cellule de survivre durant la période critique en recyclant ses acides aminés et ses acides gras afin de pallier les besoins énergétiques. L'autophagie peut à la fois constituer un mécanisme de survie (manque de nutriments) ou de mort cellulaire par persistance de ce manque.

L'autophagie correspond à une autodigestion lysosomale des composants cytoplasmiques. (Hotchkiss, Strasser et al. 2009).

La nécrose ou mort cellulaire de type 3 se caractérise par une perméabilisation/rupture de l'intégrité membranaire et est donc cause d'inflammation. La nécrose peut être induite par des signaux intrinsèques, tels que le stress oxydatif mais aussi extrinsèques.

[13] Baker DJ, Childs BG, Durik M, et al. Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan. Nature 2016; 530 : 184-9. [Les cellules p16\(Ink4a\) positives d'origine naturelle raccourcissent la durée de vie en bonne santé - PubMed \(nih.gov\)](#)

Nous revenons ici sur trois des principaux mécanismes de sénescence : oxydative, génotoxique et répllicative.

II B- Sénescence oxydative :

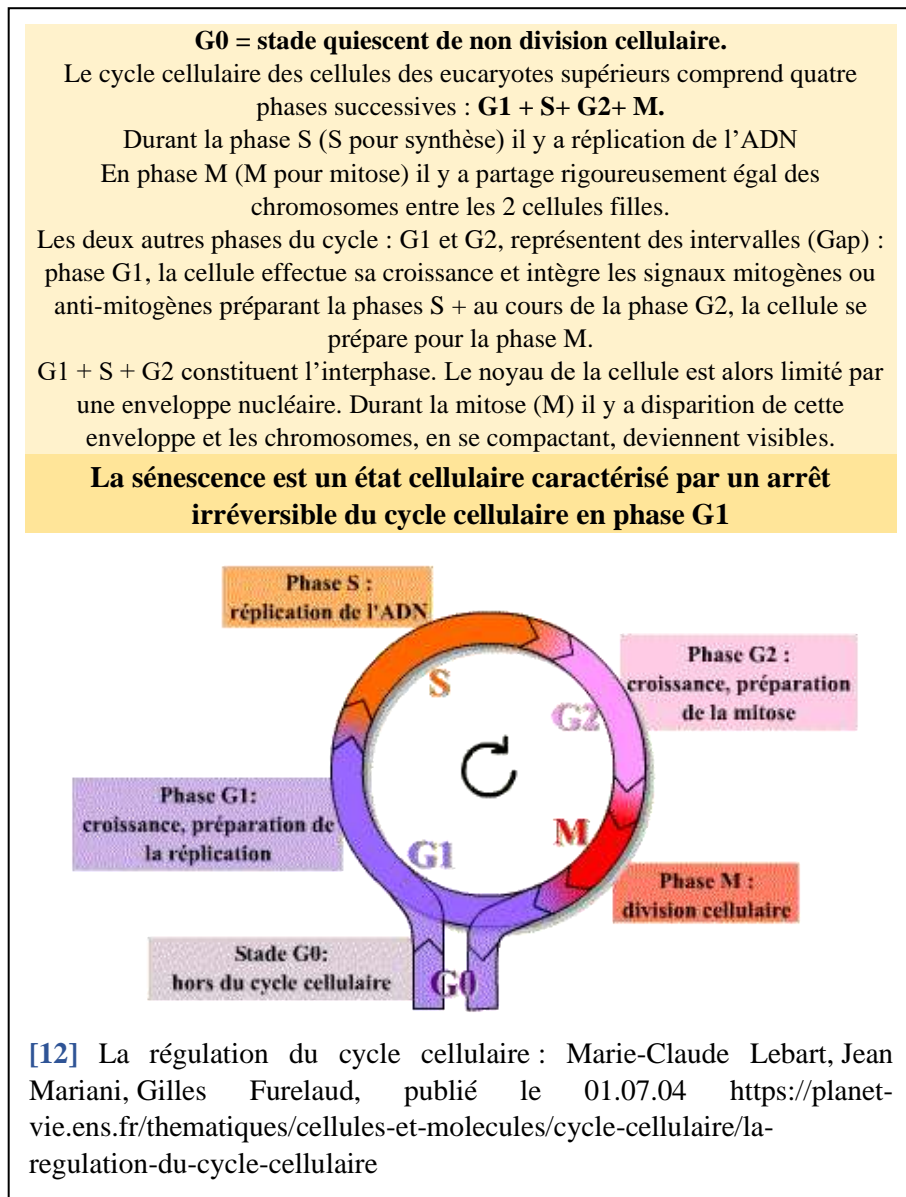
Lorsque l'on parle de stress oxydatif, on se situe au niveau cellulaire. La sénescence dite oxydative est due à une accumulation d'agressions « oxydantes » provoquées par les "radicaux libres", "ions oxygénés" et « peroxydes » provenant principalement du métabolisme de l'oxygène et moins de l'azote.

En effet, l'oxygène principalement, molécule indispensable est pourtant à l'origine de métabolites notoirement toxiques qui entraînent des dommages à l'ADN.

La fabrication de ces « ERO = espèces réactives de l'oxygène » peut être augmentée par certains facteurs (une alimentation trop riche en graisses, l'inflammation, le tabac, l'alcool).

Ainsi L'obésité provoque un stress oxydatif et une inflammation (et provoquerait un raccourcissement modéré des télomères). En fait sur ce dernier point ce n'est pas clair !!! Parmi les 63 études sélectionnées, 24 (38 %) n'ont pas trouvé de variables statistiquement significatives montrant une association entre l'obésité et la taille des télomères, 39 études restantes ont détecté une association statistiquement significative entre obésité et TL. Les 38 autres études ont trouvé une relation inverse !!!... Je sais.... Ça énerve...

[14] Mundstock E, Sarria EE, Zatti H, Mattos Louzada F, Kich Grun L, Herbert Jones M, et al. Effet de l'obésité sur la longueur des télomères : revue systématique et méta-analyse. *Obésité (Silver Spring)*. (2015) 23:2165-74. doi: 10.1002/oby.21183



Ainsi les fumeurs inhalent de grandes quantités de radicaux libres présents dans les phases gazeuse et goudronneuse du tabac consommé.

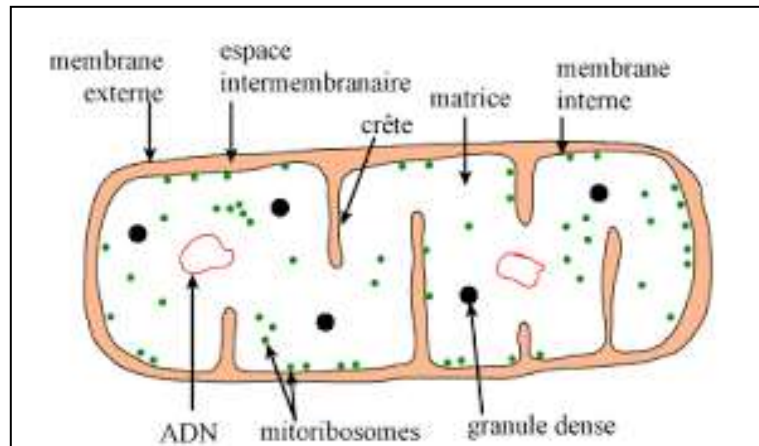
Les excès peuvent engendrer un vieillissement prématuré des cellules et favoriser le développement de diverses pathologies.

Le stress oxydatif produit des dysfonctions des mitochondries et des lésions irréparables de l'ADN.

Lorsque des « ERO commencent à s'accumuler, ils peuvent être neutralisés par des molécules de défense antioxydantes présentes dans la cellule comme le glutathion, les vitamines A, E et C, le zinc, le sélénium, la quercétine, la bilirubine, l'acide lipoïque et diverses enzymes comme la catalase, la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase, les peroxyrédoxines...

Découvert en 1888, le glutathion est un tripeptide (= composé de trois acides aminés : l'acide glutamique, la cystéine et la glycine). Certains aliments protéinés d'origine animale (poisson, volaille, bœuf) mais aussi certains légumes (asperges, avocats, framboises, des noix, champignons) nous permettent d'en produire. Il est présenté comme l'antioxydant majeur de l'organisme... un "antirouille".

Il agit en inhibant l'oxydation des lipides et en captant les groupements chimiques oxydants. Il existe plusieurs types de compléments alimentaires avec du glutathion, la forme dite réduite (GSH) devant être préférée à la forme oxydée. Mais ce petit peptide est rapidement dégradé au niveau de l'estomac et de l'intestin ce qui conduit à préférer les formes liposomales qui le protègent ou à prendre ses précurseurs : glutamine, la N-acétyl-cystéine (NAC), gamma-glutamylcystéine, cystéinyglycine.



Les **mitochondries** sont des organites intracellulaires pourvus de leur propre ADN et dont la fonction principale est de fournir aux cellules l'énergie dont elles ont besoin. Les mitochondries sont donc les centrales énergétiques de la cellule.

Si l'on considère le nombre des mitochondries, il n'y a pas de différences significatives entre cellules jeunes ou âgées (Lipetz et Cristofalo, 1972) mais les mitochondries des cellules vieillissantes augmentent de volume. Dans les cellules jeunes, elles sont allongées et s'arrondissent dans les cellules sénescents.

Leur quantité d'ADN, ARN messager et ARN des ribosomes décroît avec l'âge surtout dans les muscles cardiaque et squelettiques et les cellules nerveuses.

« Le rôle des mitochondries dans le vieillissement cellulaire est reconnu depuis longtemps. En produisant l'énergie cellulaire sous forme d'ATP, elles génèrent aussi des espèces réactives oxygénées (ERO). »

[15] La sénescence cellulaire

Un nouveau mythe de Janus ? Jean-Marc Brondello, Alexandre Prieu *et al.* 6/4/2012

https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/7818/MS_2012_03_288.html?sequence=19&isAllowed=y

Les mitochondries des animaux âgés produisent plus d'espèces réactives de l'oxygène que celles des jeunes animaux. C'est prouvé chez les insectes et les mammifères.

Ainsi la production d'ions superoxyde est plus importante dans les mitochondries de cerveaux de rats âgés que dans celles de jeunes rats (Benzi et Moretti, 1995).

L'apoptose peut être commandée par des signaux internes à la cellule (c'est la voie intrinsèque) ou par des signaux externes (c'est la voie extrinsèque). La voie intrinsèque repose sur la perte d'intégrité membranaire des mitochondries.

L'astaxantine est un pigment de la famille des caroténoïdes. Il se trouve à l'état naturel dans les algues, les planctons dont le krill (petits crustacés de pleine eau) et d'autres crustacés, d'une façon générale dans « les fruits de mer », et différents poissons comme le saumon ou la truite. De nombreuses études montrent qu'à l'heure actuelle, l'astaxanthine constitue l'un des antioxydants les plus puissants.

On présente souvent la **sénescence oxydative** comme étant indépendante du raccourcissement des télomères. **En fait, le stress oxydatif agit directement sur les télomères** (Boonekamp JJ *et al.*, 2017) (von Zglinicki T, 2002) (Kawanishi S et Oikawa, 2004) (Richter T et von Zglinicki T, 2007) (Griffin CS, 2002).

Le professeur Montagnier déclarait récemment : « Pour prévenir la sénescence, prenez des antioxydants ! Je dis cela depuis 30 ans, j'ajouterais maintenant : pour ne pas perdre mes télomères ».

L'action passe en particulier par l'oxydation des guanines. Les guanines, si elles se suivent dans des séquences répétées (GGG), sont encore plus facilement oxydables (Kino K *et al.*, 2017). Le principal produit d'oxydation que l'on retrouve dans l'organisme est la 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8oxoG) normalement éliminée par une enzyme (la glycosylase OGG1).

La présence de la 8-oxoG réduit l'efficacité de la télomérase. Après épuisement de leur stock d'ADN télomérique, les extrémités de chromosomes seraient reconnues comme une simple « cassure » de l'ADN activant les systèmes de réparation classiques de l'ADN.

« De nombreuses études ont signalé une augmentation de l'érosion et de la perte d'ADN télomérique dans les fibroblastes humains après un léger stress oxydatif induit par l'hyperoxie (= taux excessif d'oxygène dans le sang), le dysfonctionnement mitochondrial, l'arsenic ou l'irradiation UVA »

La **sénescence oxydative** (comme la sénescence induite par l'hyperactivation d'un oncogène ou la perte d'activité d'un suppresseur de tumeur) implique de préférence la **voie suppressive de tumeur dite voie p16/Rb** (Herbig *et al.*, 2004). Rb/p16 est fréquemment abrogée dans les tumeurs humaines. Ainsi le gène p16 était génétiquement inactivé dans 82 % des carcinomes pancréatiques ([16] <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.google/9242437/>). Le gène Rb a été le premier gène suppresseur de tumeur impliqué dans l'étiologie du cancer du poumon (Harbour *et al.*, 1988 ; Yokota *et al.*, 1988). La fréquence d'inactivation de la voie Rb dans le cancer du poumon est si élevée (Otterson *et al.*, 1994), qu'il est raisonnable de proposer que la perturbation de cette voie concerne la quasi-totalité des cancers du poumon (Frédéric J Kaye).

[17] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC549571/> publié en 2005.

Normalement, P16 et Rb sont deux suppresseurs de tumeurs qui inhibent la transition G1/S au cours du cycle cellulaire et donc bloquent la multiplication cellulaire. P16, comme p21, inhibent l'activité de certains complexes cycline-cdk (cdk = kinases dépendantes des cyclines) qui ont pour fonction de phosphoryler Rb. Rb est, comme p53, un suppresseur de tumeur majeur. Lorsque ces complexes Cdk et leurs sous unités régulatrices cyclines sont inhibés, Rb n'est pas phosphorylée. Rb immobilise et inactive alors l'expression des gènes cibles qui sont nécessaires à la progression des cellules dans la phase S du cycle cellulaire. Six Cycline / Cdk interviennent dans le contrôle direct du déroulement du cycle cellulaire. Cdk4 (une sérine-thréonine kinase... Voir suite) associés à la cycline D favorise, au contraire, la transition G1/S.

[18] La régulation du cycle cellulaire par Marie-Claude Lebart, Jean Mariani, Gilles Furelaud. Publié le 01.07.04 <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-et-molecules/cycle-cellulaire/la-regulation-du-cycle-cellulaire>

II C- Sénescence génotoxique :

Il faudrait parler ici des stress génotoxiques induits par la chimiothérapie et la radiothérapie anticancéreuses.

Par manque de place, nous nous limiterons à l'étude récente sur les astrocytes de *Chandani Limbad*. Les astrocytes sont les cellules les plus nombreuses du système nerveux central. Ils sont pourvus d'une capacité proliférative et sont essentiels à la survie des neurones.

Chandani Limbad et son équipe ont étudié en culture des astrocytes humains primaires rendus sénescents par **irradiation X**. Ils ont observé que des gènes codant pour les transporteurs de glutamate et de potassium étaient spécifiquement régulés à la baisse lors de la sénescence des astrocytes. Cette régulation négative surtout du glutamate, a conduit à la mort des cellules neuronales dans les essais de cocultures astrocytes irradiés-neurones intacts.

Selon ces chercheurs, cette voie de régulation négative pourrait conduire *in vivo* à la neurodégénérescence, y compris la maladie d'Alzheimer et les démences apparentées.

[19] « La sénescence des astrocytes favorise la toxicité du glutamate dans les neurones corticaux »
Chandani Limbad, Tal Ronnen Oron, Fatouma Alimirah et al. Publié: 16 janvier 2020
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227887>

Les infrarouges sont des transporteurs de chaleur, la lumière visible... nous permet de voir et les ultraviolets ont un effet sur notre santé. Le rayonnement ultraviolet (UV) provient de sources naturelles (soleil) et de sources artificielles (« lumière noire » de 405 nanomètres à 375 nanomètres, les appareils à souder, les lasers et les appareils de bronzage). Au sein du rayonnement ultraviolet on distingue trois bandes :

1. **Les UVA** ont une longueur d'onde de 320 à 400 nm (nanomètres). Les UVA sont peu absorbés par la couche d'ozone et 95 % la franchissent. Utilisés dans les salons de bronzage, ils pénètrent dans l'épiderme y endommageant les kératinocytes et le derme. Ils sont responsables du bronzage immédiat, du vieillissement prématuré de la peau et peuvent jouer un rôle dans l'apparition de certains cancers cutanés.

2. **Les UVB** ont une longueur d'onde de 280 à 320 nm. Ils pénètrent seulement la couche protectrice de l'épiderme. Ils sont responsables du bronzage à long terme et des coups de soleil, ainsi que de la plupart des cancers de la peau. Une grande part des UVB est absorbée par la couche d'ozone ; seulement 5 % atteignent la surface de la terre... Quand la couche d'ozone s'amincit, en particulier à cause de « gaz à effet de serre » utilisés en réfrigération et en climatisation, le danger s'accroît...

3. **Les UVC** ont une longueur d'onde de 100 à 280 nm. Ils sont toxiques pour toutes les formes de vie ceci même à très faible dose. Ils ne traversent pas la couche d'ozone et n'atteignent pas la surface du sol.

Chez l'homme, une exposition modérée aux rayons UV émis par le soleil permet la synthèse de vitamine D. Les lésions cutanées causées par l'exposition trop importante aux rayons UV ont un effet cumulatif. Ces deux catégories de rayons UVA et UVB peuvent causer des cancers de la peau parce qu'ils endommagent les cellules cutanées et altèrent leur ADN.

Les inhibiteurs de l'enzyme ATM ont la capacité de potentialiser l'effet de la radiothérapie, de la chimiothérapie et d'autres thérapies ciblées en maintenant et en augmentant les dommages non réparés de l'ADN dans le but d'entraîner les cellules tumorales vers la mort cellulaire.

Xeroderma pigmentosum (XP) est une maladie héréditaire très rare, sa fréquence variant de 1 à 10 pour 1 000 000 selon les pays. En octobre 2017, l'association "Les Enfants de la lune" recensait 91 cas en France. Les enfants atteints développent des lésions cutanées et oculaires à la moindre exposition au soleil et des cancers cutanés parfois dès l'âge de 2 ans (carcinomes localisés ou des mélanomes) peuvent survenir. Ils souffrent en effet d'une hypersensibilité aux rayonnements ultraviolets UVA et UVB, qui leur interdit toute exposition à la lumière du jour. Ces dommages sont dus à la production de radicaux libres qui altèrent l'ADN de leurs cellules. Sans la mise en place d'une protection totale, l'espérance de vie est de moins de 20 ans.

Leur système de réparation de l'ADN n'est pas efficace parce des gènes qui le contrôlent sont altérés par des mutations héréditaires. Ici 8 gènes différents sont susceptibles d'entraîner sept types de XP dits "classiques" (XPA, XPB, ... XPG) se présentant sous des formes proches. Un type dit "XP variant", correspondant à une forme atténuée aux manifestations plus tardives. La maladie s'exprime, si l'enfant

hérite d'une copie du gène muté de sa mère et d'une autre de son père (transmission sur le mode "autosomique récessif"). Les parents sont donc « porteurs sains », ne possédant chacun qu'un seul exemplaire du gène muté.

[20] Pour tout savoir : Thèse de Barbara OZOUX : XERODERMA PIGMENTOSUM, ACTUALISATION DES CONNAISSANCES SUR LA MALADIE ET LES TRAITEMENTS ASSOCIES. Soutenance du 12/4/2013.

II D- La sénescence répllicative :

Chez les mammifères, les télomères nous l'avons signalé, correspondent à des séquences d'ADN répétées (5'-TTAGGG-3' chez les vertébrés) associées au complexe protéique *shelterin* et à l'ARN long non codant TERRA formant le *capping* (capuchon) des chromosomes linéaires, les protégeant de potentielles dégradations ou fusions au cours des processus de réparation de l'ADN.

Une autre voie : la voie DDR (DNA damage response ou voie de réponse aux dommages de l'ADN) est activée en réponse à des dommages à l'ADN (télomères raccourcis + cassures double-brin induite par des mutagènes, radiations ionisantes et ultraviolets + fourches de réplifications bloquées) (de Magalhães, 2013).

Elle aboutit à l'activation du gène suppresseur de tumeur *TP53* (codant la protéine p53) [15, chapitre III], qui lui-même induit l'expression de p21, une protéine inhibitrice des CDK (=sérine-thréonine kinases, enzymes qui, nous venons de le voir ne deviennent fonctionnelles que lorsqu'elles sont associées à une cycline et qui jouent un rôle majeur dans la régulation du cycle cellulaire.

p53 (séparée de Mdm2... Voir [5] va agir (par le biais de p21) sur les CDK contrôlant le cycle cellulaire. L'ensemble de ce programme peut conduire ici encore à 3 résultats : l'arrêt du cycle cellulaire suivi d'une réparation ou, si la réparation n'est pas effective, l'apoptose (autodestruction). En cas de stress majeur les cellules peuvent aussi entrer en sénescence via un mécanisme encore mal compris. La perte de fonction des gènes codant p53 (ou p16, voir la sénescence oxydative) est l'événement génétique le plus courant dans les cancers humains.

Le complexe shelterin = télosome = complexe de l'abritine :

Les protéines TRF1, TRF2 (Telomere Repeat binding Factor 1 & 2 ci-dessous en rouge) reconnaissent les répétitions TTAGGG, caractéristiques des télomères, et se fixent au niveau du double brin d'ADN télomérique. Elles empêchent ainsi normalement la télomérase d'ajouter plus d'unités télomériques aux télomères. Il a été montré que les niveaux de TRF1 diminuent avec le vieillissement chez l'homme et chez la souris. L'augmentation du TRF1 chez la souris par thérapie génique (administration d'un virus AAV9 modifié) a amélioré la mémoire et la durée de santé [16].

La perte de TRF2 qui conduit à la perte de la boucle T (voir encadré suivant) peut activer l'apoptose médiée par ATM ou p53.

Il a été démontré, chez la souris que l'exercice (endurance à long terme) régule à la hausse TRF1 et TRF2 dans les leucocytes (= globules blancs) ainsi que dans les cellules endothéliales tapissant l'intérieur des vaisseaux sanguins [17].

[21] Derevyanko A, Whittmore K, Schneider RP, Jiménez V, Bosch F, Blasco MA (2017). "La thérapie génique avec le gène des télomères TRF1 sauve les niveaux de TRF1 diminués avec le vieillissement et prolonge la durée de santé de la souris". Cellule vieillissante . 16(6) : 1353-1368. doi:10.1111/accel.12677. PMC 5676056 . PMID28944611

[22] Werner C, Fürster T, Widmann T, Pöss J, Roggia C, Hanhoun M, Scharhag J, Büchner N, Meyer T, Kindermann W, Haendeler J, Böhm M, Laufs U (2009). "L'exercice physique prévient la sénescence cellulaire dans les leucocytes circulants et dans la paroi vasculaire". Circulation. **120** (24) : 2438-2437. doi : [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.861005](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.861005) . PMID 19948976

C *H. sapiens*

[23] Structure terminale des chromosomes : le « capuchon télomérique »
 Catherine LeBel et Raymund J. Wellinger. Publié le 15/2/2004
https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2004/02/medsci2004202p207/F1.html

On pense que, chez l'homme, les télomères protègent l'extrémité du chromosome en adoptant une structure en boucle de type lasso (la *T-loop* = *telomere loop*) -non représentée ici -, qui agit pour enfermer l'extrémité de l'ADN dans le télomère, masquant physiquement l'extension 3' simple brin terminale. L'extension non détectée comme un dommage à l'ADN est ainsi protégée des activités cellulaires de dégradation et de fusion télomérique. En l'absence de structure de protection, l'extrémité télomérique serait reconnue par la cellule comme un signal d'arrêt du cycle cellulaire, phénomène à la base de la sénescence.

[24] « Des chercheurs découvrent les propriétés protectrices des boucles en T des télomères. »
 Date : 13 novembre 2019. Panagiotis Kotsantis https://www-sciencedaily-com.translate.google/releases/2019/11/191113153054.htm?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=fr&_x_tr_hl=fr&_x_tr_pto=nui,sc

La protéine POT1 (Protection Of Telomeres 1 ici en jaune) reconnaît l'ADN télomérique simple brin présent à l'extrémité 3' libre du télomère ([Palm & de Lange, 2008](#)).

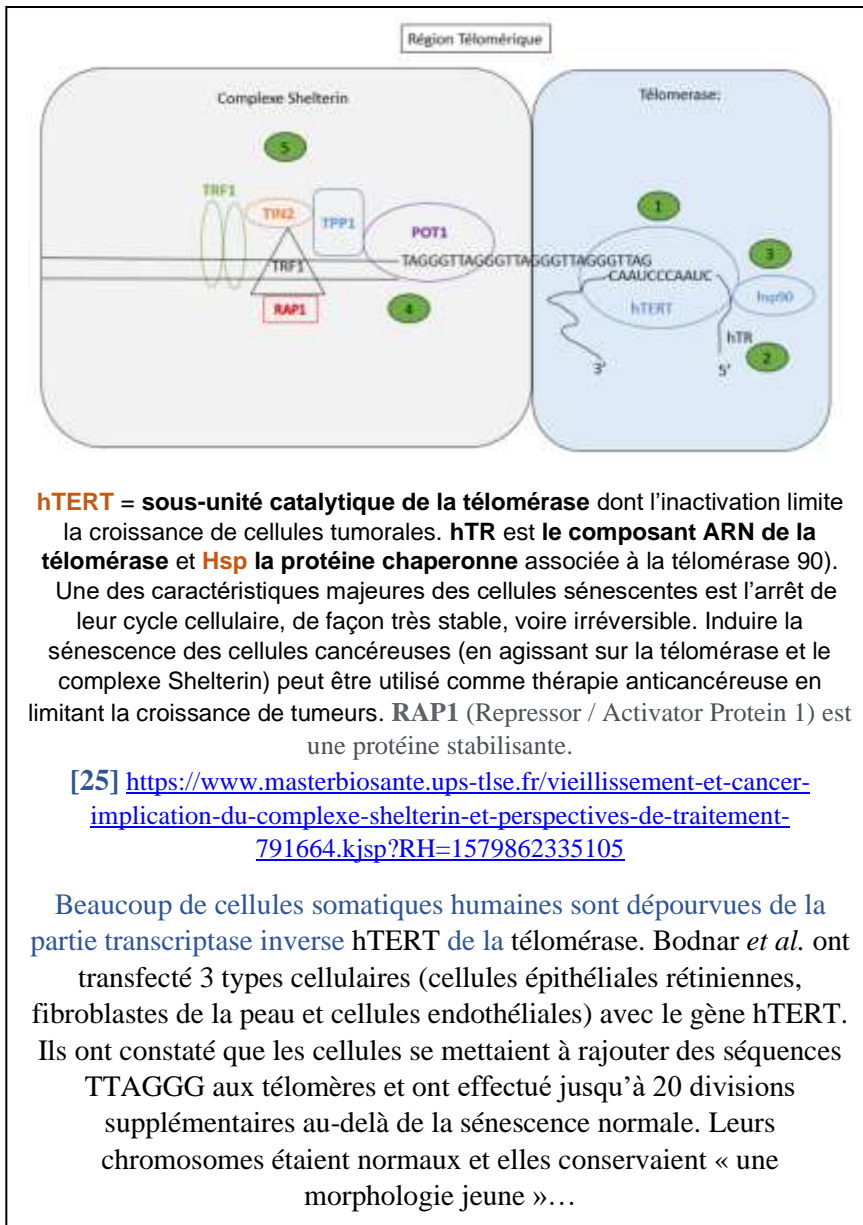
TRF1 et TRF2 après fixation au niveau de l'ADN télomérique recrutent les quatre autres protéines du complexe : TIN2 (TRF1-Interacting Nuclear protein 2), Rap1 (Repressor/Activator Protein 1), TPP1 et POT1.

TIN2 est un régulateur négatif de l'allongement des télomères qui interagit avec le facteur de liaison TRF1. La protéine TIN2 associée aux télomères est essentielle au développement embryonnaire précoce.

Nous retiendrons que shelterin régule l'action de la télomérase et empêche les réponses appropriées aux dommages à l'ADN lorsqu'elles se situent aux extrémités des chromosomes (principalement par l'inhibition des protéines ATM et ATR qui se situent au démarrage du processus).

Il a été montré que les protéines du complexe Shelterin sont vitales. En effet, les modèles de souris KO (Knock-Out) pour un des gènes codant les protéines du complexe, comme TRF2, induisent une létalité précoce chez les souris ([Martínez P, Cell Aging, 2010](#)).

Depuis une vingtaine d'années, de plus en plus d'études montrent le lien entre le complexe Shelterin et les processus tumoraux au cours du vieillissement.



Une altération au niveau des télomères tels que la perte du complexe Shelterin et/ou un raccourcissement prématuré des télomères peut mener soit au cancer soit à la sénescence.

« Les téloméropathies ont été décrites par Martínez et ses collaborateurs comme étant des pathologies caractérisées par un raccourcissement prématuré des télomères dû à une mutation germinale au niveau des gènes impliqués dans leur maintien ([Martinez et al, JCB review, 2017](#)). » C. Coustal, E. Morin, S. Saoudaoui

La liste des gènes impliqués dans les maladies associées à un dysfonctionnement des télomères a été

répertoriée dans la revue de Brody Holohan. Ainsi la surexpression de la protéine TRF2 est présente dans de nombreux cancers comme par exemple le cancer de l'estomac ([Miyachi et al, J Exp Clin Cancer Res, 2002](#)) avec un raccourcissement prématuré des chromosomes.

Un raccourcissement des télomères peut induire la sénescence mais une élongation des télomères entraînant une instabilité génétique peut à l'inverse initier la tumorigenèse. Ainsi le raccourcissement des télomères permet de prévenir la croissance de la tumeur (Deng et al, Nature, 2008 ; [Martínez P, JCB review, 2017](#) ; Martínez P, Cell Aging, 2010). L'imetelstat est un inhibiteur de la télomérase et l'alvespimycine un inhibiteur de HSP90 [20bis]. 10-20% des tumeurs malignes chez l'homme n'expriment pas la télomérase.

[26] [Master Biologie Santé - Vieillessement et cancer, implication du complexe Shelterin et perspectives de traitement \(ups-tlse.fr\)](#) C. Coustal, E. Morin, S. Saoudaoui. Publié le 1 janvier 2019

Tout ceci mérite éclaircissement... C'est probablement la présence de dommages de l'ADN non réparés (en particulier des cassures simple-brin) dans les cellules sénescents qui constituerait l'une des premières étapes du processus de tumorigenèse ([Nassour et al, 2016](#) + [Goy et Abbadie, 2018](#)).

III - La télomérase « fontaine de jouvence » ou « protéine cancérigène » ?

L'équipe de Kathleen Collins est parvenue à déterminer la structure de la télomérase humaine grâce à la cryomicroscopie électronique, mise à l'honneur lors de l'attribution du prix Nobel de chimie en 2017. Elle consiste à congeler très rapidement des échantillons biologiques pour les observer dans leur état naturel.

Nous le savons maintenant, la télomérase permet l'allongement des télomères lors de la réplication de l'ADN limitant ainsi le phénomène de sénescence.

Nous savons également qu'il s'agit d'un complexe riboprotéique, constitué d'une enzyme (la **transcriptase inverse**), dépendante d'un **ARN** et d'autres **protéines**. La **télomérase** se fixe sur les télomères et, à partir de son ARN associé, synthétise de nouvelles séquences - TTAGGG chez l'homme.

IIIA- Télomérase et durée de vie chez l'homme :

A sa conception, un humain a des télomères d'une longueur moyenne de 15 000 bases. Cette longueur baisse alors progressivement à hauteur de 100 bases par division cellulaire, soit 10 000 bases à la naissance de l'individu. La télomérase est très active dans les cellules embryonnaires.

La longueur des télomères a été considérée comme une horloge biologique, liée à l'espérance de vie, mais ce n'est pas vraiment le cas à l'exception d'une étude portant sur des oiseaux (voir suite). D'autres études ont contredit cette idée. Pourtant, en 2020, il existe quelques laboratoires proposant d'effectuer des **mesures de télomères** pour des tarifs allant de 200 à 700 euros.

En revanche, ce raccourcissement, serait bien **corrélé au risque de maladies du vieillissement** (cancers, maladies cardiovasculaires, baisse de l'immunité).

Une étude de *Patrick Tan* et ses collègues de l'Université Duke (États-Unis) et du National Heart Centre Singapore concerne la durée du sommeil en relation avec la taille des télomères.

Ils ont analysé les habitudes de sommeil de 480 participants à l'aide de données recueillies pendant une semaine par un bracelet connecté (Fitbit). Une analyse du génome a par ailleurs permis de déterminer la longueur des télomères.

Les 7 % de volontaires qui dormaient moins de cinq heures par nuit étaient deux fois plus susceptibles d'avoir des télomères raccourcis que ceux qui dépassaient la durée de sommeil recommandée de sept heures. Ils présentaient également des facteurs de risque cardiovasculaire accrus, comme un indice de masse corporelle (IMC) et une circonférence de taille plus élevés.

Elizabeth Blackburn, professeur de biologie à l'Université de Californie, à San Francisco + Carol Greider, professeur de biologie moléculaire à l'Université Johns Hopkins, à Baltimore + Jack Szostak, professeur de génétique à l'École de médecine de l'Université Harvard, à Cambridge se sont vus décerner, à parts égales, le prix Nobel de médecine 2009 pour leurs travaux sur « la façon dont les chromosomes sont protégés par les télomères et l'enzyme télomérase ».

[27] 12 novembre 2019 <http://www.psychomedia.qc.ca/sante/2019-11-12/sommeil-veillissement>

Le **stress anxieux** (E. S. Epel 2004), la douleur chronique sont aussi associés à des télomères plus courts (études de 2011 et 2012). **Le raccourcissement des télomères est favorisé par l'inflammation** car elle augmente le nombre des divisions cellulaires dans les tissus. Nous l'avons vu, le stress oxydant et le manque de défenses antioxydantes dont le manque de vitamine D y contribuent également. Il en serait de même du surpoids et de l'excès de calories quotidien, du tabac et des polluants et de la résistance à l'insuline. Des chercheurs des universités de Davis et San-Francisco (Californie) ont affirmé que la pratique régulière de la méditation provoque des changements positifs de l'humeur associés à une plus grande activité de la télomérase. Il est possible que, dans l'avenir, ces mesures de télomères soient une pratique courante dans le cadre d'une médecine préventive des maladies liées au vieillissement.

Suivons le bon docteur **Jaeger** :

- Les télomères sont impliqués dans la longévité... C'est vrai...
- Ils sont également impliqués dans les cancers (via l'activité de la télomérase). Exact...

- Le stress, raccourcit les télomères (E. S. Epel 2004). Oui...
- Des facteurs environnementaux comme la pollution ont un effet similaire. Eviter donc les expositions les jours de pics de pollution. Bien...
- L'activité physique (au moins 2 heures plusieurs fois par semaine) a un effet très bénéfique sur la longueur des télomères (et la santé en général) ... Preuves chez les souris... Elle semble aussi activer la télomérase dans les globules blancs chez l'homme... et se débarrasser de ses toxines a du sens.
- Une alimentation saine et équilibrée peu oxydante, favorise le bien vieillir. OUI... OUI... OUI... Tout ceci n'est pas que de l'intuition... **Comment ne pas y croire...**

Souvent la science confirme certaines pratiques traditionnelles. Par exemple, l'usage de certaines plantes, sensées améliorer la longévité dans la tradition, est conforté par la découverte de leurs propriétés **antioxydantes** ou encore leur effet sur l'allongement des télomères. Je n'ose en citer car les études prétendument scientifiques sont souvent loin de l'être, les études sur les extraits étant financées par les firmes productrices... L'astragale plante asiatique utilisée depuis fort longtemps en médecine traditionnelle chinoise ? La plante a effectivement des propriétés antioxydantes et l'astragaloside provoque un faible allongement des télomères... Parmi les 26 000 personnes me suivant sur 2 comptes Internet, les nombreux personnels de santé de Martinique et Guadeloupe, unanimes, ne cessent de recommander un arbuste à fleurs jaunes : l'**herbe à pik** (Zèb a Pik en créole) = Tabac Dyab (Antilles) = La choy (Haïti) = *Neurolaena lobata* = *Pluchea symphytifolia* vendu sous forme d'extrait hydroalcoolique spécifique : le VIRAPIC® pour ses multiples vertus.... En particulier sa capacité de contrarier la reproduction des virus à ARN (rhinovirus, grippe, dengue, chikungunya, **coronavirus**, rougeole).

De l'avis de E. Blackburn elle-même : plutôt que la longueur, il est plus intéressant de considérer **le rallongement ou le raccourcissement** des télomères dans le temps, qui seraient de meilleurs indicateurs.... Ceci nous ramène à la télomérase.

L'utilisation de la télomérase sur des cellules peut malheureusement en rendre certaines cancéreuses. Le rêve de longévité illimité et d'immortalité ne semble donc pas encore atteint avec la télomérase...

En injectant une substance capable de réactiver la fabrication de télomérase chez des souris vieilles et affaiblies prématurément, un **véritable rajeunissement** des animaux a été constaté avec une régénération des tissus abîmés. Ceci fut publié en 2010 dans la revue Nature.

... En 2016, une équipe de chercheurs américains et brésiliens ont publié un article dans la revue [The New England Journal of Medicine](#) qui « montre » que, dans un modèle animal, le danazol, une hormone mâle synthétique, stimule la production de télomérase et pourrait ainsi, s'opposer au vieillissement...

[28] Danazol Traitement pour les maladies des télomères Danielle M. Townsley, M.D., Bogdan Dumitriu, M.D., DeLong Liu et al. [May 19, 2016](#) N Engl J Med 2016; 374:1922-1931 DOI: 10.1056/NEJMoa1515319 [Danazol Traitement pour les maladies des télomères | Le \(nejm.org\)](#)

On a pu doubler voire quintupler la durée de vie de certains vers et décupler celle de levures, cela par manipulations génétiques (C. Kenyon – USA; Ruppin -Israël; P. Kapahi – USA...).

De vrais rajeunissements de cellules prélevées chez des humains de plus de 70 ans (fibroblastes sénescents), en les reprogrammant en cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) [29] par des gènes humains introduits grâce à des lentivirus.

[29] Lapasset L, Milhavet O, Prieur A, Besnard E, Babled A, Aït-Hamou N, Leschik J, Pellestor F, Ramirez JM, De Vos J, Lehmann S, Lemaitre JM. – [Rejuvenating senescent and centenarian human cells by reprogramming through the pluripotent state.](#)

IIIB- Télomérase et durée de vie chez les oiseaux :

Des hypothèses ont été formulées sur la relation liant la longueur des télomères à la durée de vie des organismes. Certaines entreprises en ont même tiré avantage en proposant au public de prédire leur espérance de vie à partir de quelques échantillons biologiques. Pourtant, rien n'a été prouvé scientifiquement.

Pour combler cette lacune, Pat Monaghan et son équipe, de l'université de Glasgow, ont régulièrement mesuré la longueur des télomères chez des oiseaux australiens : 99 diamants mandarins (*Taeniopygia guttata*) entre leur éclosion et leur décès. L'oiseau vit bien en captivité et présente une espérance de vie de 9 ans... plus que des souris... Les résultats sont publiés dans la revue *Pnas*.

Pour tous les stades de vie étudiés, une corrélation positive a été trouvée entre la longueur des télomères et la longévité des oiseaux. Le lien le plus fort a été observé 25 jours après la naissance des bestioles. À ce stade, la longueur des télomères semble un bon indicateur de la ligne de vie des diamants mandarins... Plus les télomères étaient longs, plus le diamant mandarin vivait longtemps. Cette étude est la première du genre à associer une valeur prédictive - mais non chiffrée - à la longueur des télomères.

Peut-on appliquer les résultats à l'Homme ? L'auteur précise que non et la conclusion de l'article est fortement ambiguë « Un long télomère n'influence pas la durée de vie. Il informe juste sur la probabilité de vivre longtemps ».

Et puis... Ne me demandez pas pourquoi, parmi les oiseaux, les [perroquets](#) vivent environ 5 fois plus longtemps que les [cailles](#) alors que les dérivés réactifs de l'oxygène dans chez ces 2 espèces (dans le cœur, les muscles squelettiques, le foie et les globules rouges intact) sont identiques. Le genre de fait qui n'empêche pas le citoyen de dormir mais qui traumatise le biologiste et jette le doute sur la validité de la théorie du vieillissement par le stress oxydant.

[30] ADN : notre durée de vie serait-elle prédite par les télomères ?
Par Quentin Manguit. Publié le 12/01/2012 <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/biologie-adn-notre-duree-vie-serait-elle-predite-telomeres-35928/>

IIIC- Télomérase et cancers :

C'est à signaler... la présence excessive de fer peut entraîner des problèmes de réplication terminale des télomères. Les tumeurs primaires se développent sur des sites corporels de dépôts de fer excessifs.

Des télomères trop longs sont des activateurs de tumeurs. Dr Jaeger : "d'un côté, la perte de l'activité de la télomérase conduit au vieillissement prématuré chez l'homme, mais de l'autre côté, l'activité de la télomérase, notamment au niveau des cellules souches, peut les rendre cancéreuses"... "tout semble être une question d'équilibre dans l'activité de la télomérase".

La télomérase n'est pas un oncogène mais elle joue un rôle direct dans la progression vers un état tumoral en conférant l'immortalité aux cellules précancéreuses. De façon remarquable, la télomérase est active dans plus de 80 % des tumeurs, toutes origines confondues, alors qu'elle n'est pas détectable dans les tissus sains correspondants.



Taeniopygia guttata



Certains perroquets comme Strigops kakapo (*Strigops habroptila*) ou perroquet-hibou, espèce nocturne de Nouvelle-Zélande atteignent 80 ans... Plus vieux que moi tu meurs...

Les cellules souches ont une activité télomérase beaucoup plus faible que les cellules tumorales.

Être né avec de longs télomères peut entraîner un risque accru de cancer. En effet chez certaines familles, la perte de la voie du suppresseur de tumeur télomérique a conduit au cancer du sein, au cancer colorectal, au mélanome et au cancer de la thyroïde. Ces cancers auraient normalement été bloqués par le raccourcissement des télomères.

Ainsi les médicaments spécifiques qui viseraient la télomérase pourraient détruire les cellules malignes sans modifier le fonctionnement d'une majorité de cellules normales. L'inactivation de la télomérase, en induisant un raccourcissement progressif des télomères des cellules tumorales conduirait à un arrêt prolifératif et donc à la sénescence mais aussi à l'apoptose selon le type de cellules visées.

Le ciblage du complexe Shelterin ainsi que l'ADN des télomères pourraient constituer de nouvelles cibles prometteuses dans la thérapie anticancéreuse.

Cibler l'ARN substrat de la télomérase (hTR) et en particulier la courte portion servant de matrice pour l'addition de répétitions (GGGTTA) est possible. La courte région de cet ARN est particulièrement accessible à des oligonucléotides dits antisens, qui peuvent ainsi dégrader ou bloquer la synthèse de l'ADN télomérique. L'activité anti-télomérase d'un oligoribonucléotide modifié (2'-O-[2-méthoxyéthyl]) a été décrite, l'inhibition induite par ce composé persiste pendant plusieurs jours dans la cellule (Elayadi AN *et al*, 2001).

L'inhibition de la molécule chaperonne HSP90 par l'alvespimycine est à l'étude dans les ostéosarcomes. MAIS... des expériences menées chez la souris, ont montré que l'inactivation du gène de la télomérase n'empêche pas certaines cellules de devenir cancéreuses... énervant...

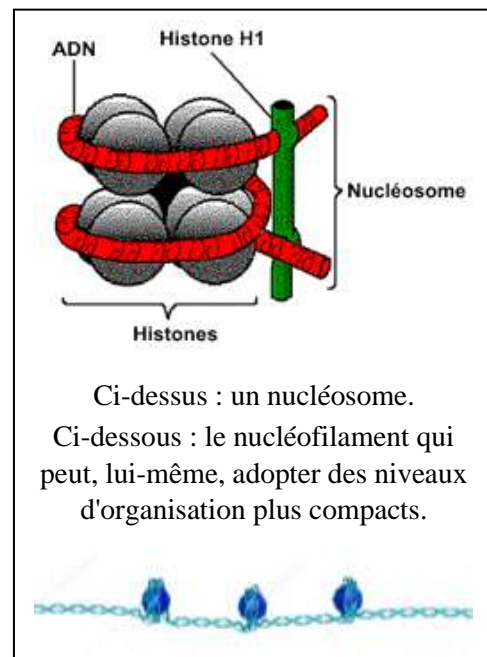
IV – Quelques mécanismes épigénétiques de la sénescence :

On s'accroche 🌿 ou on saute 🐭 au chapitre V de la 2^{ème} partie ? Au choix... Pas facile mais l'avenir de la médecine se cache ici...

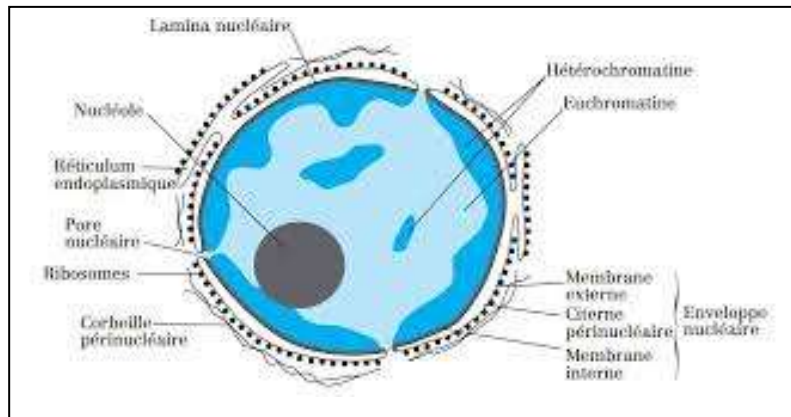
Nos 2 mètres d'ADN, dans le noyau cellulaire, sont associés à des protéines, notamment les "histones" (mot féminin). 8 histones forment un globule protéique autour duquel l'ADN s'enroule pour constituer ce qu'on appelle un "nucléosome". Le nucléosome comporte 146 ou 147 paires de nucléotides. La pièce intermédiaire, entre les nucléosomes, est également appelée ADN de connexion. Elle est "nue" (c'est-à-dire qu'elle n'est pas équipée d'histones). L'ensemble constituant comme un collier de perles mais ouvert.

Ainsi, l'ADN est compacté sous forme de "chromatine" contenue dans le noyau.

La chromatine et le chromosome sont deux types de structures de la même double hélice de l'ADN (+ protéines) apparaissant à des stades différents de vie de la cellule. Le chromosome stade ultra-condensé de la chromatine, n'est visible qu'à la métaphase de la division nucléaire.



Il existe deux formes de chromatine : une forme très condensée qu'on appelle l'**hétérochromatine** (ou la condensation de l'ADN, empêche la transcription des gènes) et une forme peu condensée appelée l'**euchromatine** (cette dernière étant accessible à toute la machinerie transcriptionnelle et donc permettant l'expression



des gènes).

Si toutes nos cellules renferment la même information, elles n'en font pas toutes le même usage.

L'épigénétique définit **comment les gènes vont être utilisés par une cellule donnée...** **L'épigénétique, c'est l'étude des mécanismes qui vont modifier l'état de la chromatine** permettant de moduler l'expression des gènes sans changer la séquence nucléotidique de l'ADN. Un même gène peut être actif ou inactif = exprimé ou réprimé = allumé ou éteint. En fait tout n'est pas blanc ou noir, certains gènes sont surexprimés et d'autres partiellement réprimés.

Une larve d'abeille pourra devenir une reine ou une ouvrière selon la nature de son alimentation. Les larves reçoivent toutes de la gelée royale au début du développement larvaire. A partir du troisième jour, certaines larves sont nourries exclusivement à la gelée royale et donneront des reines. Les larves nourries avec un mélange de gelée royale et de pain d'abeilles (= pelotes de pollen + miel + ferments lactiques) deviendront, elles des ouvrières. Il s'agit ici d'un **phénomène épigénétique** : une même information génétique de départ, pour un résultat différent.

Les marques épigénétiques sont réversibles (donc corrigeables... on parle d'épidrogues = d'épimédicaments) mais aussi **transmissibles au cours des divisions cellulaires**. Ce phénomène est particulièrement important **au cours du développement embryonnaire** pour qu'une cellule différenciée en cellule du foie reste une cellule hépatique et une cellule nerveuse persiste en cellule nerveuse.

La mise sous silence = l'inactivation d'un des deux chromosomes X dans les cellules femelles de mammifères correspond à un mécanisme épigénétique :

Alors que les cellules des mâles compte un seul chromosome X (accompagné d'un chromosome Y beaucoup plus petit et plus pauvre en gènes), les cellules des femelles portent deux X. Si les gènes des deux exemplaires du chromosome X s'expriment au cours du développement, l'embryon serait « intoxiqué » par une double dose de protéines.

Ce mécanisme d'inactivation d'un des 2 X intervient tôt dans le développement embryonnaire : ce n'est pas toujours le même chromosome X qui sera éteint dans les cellules de l'embryon. Le X à inactiver est choisi aléatoirement et indépendamment dans chaque cellule. Donc une partie des cellules expriment les gènes du chromosome X d'origine maternelle, l'autre ceux du chromosome X d'origine paternelle. L'inactivation, complexe, met en jeu 2 ARN non traduits en protéines.

Le rôle de l'épigénétique est soupçonné dans l'apparition et la progression des cancers (anomalies épigénétiques activant des oncogènes = gènes dont la surexpression favorise la cancérogenèse ou inhibant des gènes suppresseurs de tumeurs) + "dans le développement et la progression de maladies complexes et multifactorielles, comme les maladies **neurodégénératives** (Alzheimer, Parkinson, Sclérose latérale amyotrophique, Huntington...) ou dans des maladies métaboliques (obésité, diabète de type 2...)" **[31]**

[31] INSERM : Epigénétique. Publié le 18/08/2017 <https://www.inserm.fr/dossier/epigenetique/>

IVC –Altérations épigénétiques par remodelage chromatinien :

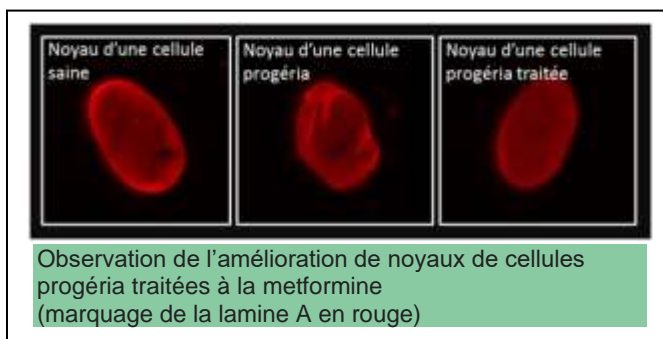
Pour maintenir l'architecture chromatinienne interviennent :

- Des protéines chromosomiales comme HP1 α (Heterochromatin protein 1) qui ancre l'hétérochromatine à la membrane nucléaire et maintient la morphologie nucléaire en s'associant avec des protéines nommées lamines (sans que l'on sache vraiment comment au 9 juin 2021. En d'autres termes : la protéine HP1 permet donc de maintenir le lien entre l'hétérochromatine périphérique et la membrane nucléaire interne. [31bis] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34106828/>).
- Des facteurs de remodelage chromatinien tels que le complexe NuRD et les protéines Polycomb.

Lors du vieillissement, la quantité de protéines HP1 diminue, ce qui à terme entraîne la diminution des niveaux d'hétérochromatine... **une marque de vieillissement.**

Chez les patients atteints du syndrome de Hutchinson-Gilford (= progéria) que nous aborderons dans la 2^{ème} partie... nous verrons que cette forme de vieillissement prématuré, les « enfants vieillards », est liée à la mutation du gène LMNA en position 608, gène codant pour 2 protéines appelées lamines. HP1 s'associe directement ou indirectement aux lamines. Ces protéines lamines constituent un réseau d'échafaudage situé sous la membrane nucléaire interne et s'étendant dans le nucléoplasme. La mutation aboutit à une accumulation de « progérine » (lamine mutée) extrêmement toxique et normalement produite qu'à un âge avancé. « Elle est accumulée et entièrement séquestrée à l'intérieur d'une autre protéine dans le noyau de la cellule, ce qui bloque son accès à des voies de dégradation ». Pr Lévy.

Le MG132 (C₂₆H₄₁N₃O₅) agit à deux niveaux sur la progérine. D'abord, la molécule « inhibe très fortement la production de la progérine » qui s'accumule donc moins (provoquant moins de cassures de l'ADN) mais qui aussi favorise aussi l'élimination de la progérine.



inversées.

Le complexe protéique NuRD (Nucleosome Remodelling Deacetylase) comporte au moins 6 protéines. Il régule l'expression de gènes au moyen de deux activités enzymatiques : le remodelage des nucléosomes grâce à l'ATP (l'ATP est l'énergie de la cellule) et une activité déacétylase (le groupement

Les **protéasomes** sont des complexes enzymatiques multiprotéiques localisés dans le cytosol (associé au réticulum endoplasmique) ainsi que dans le noyau cellulaire.

Leur fonction principale est de dégrader les protéines mal repliées, dénaturées ou obsolètes de manière ciblée.

Cette dégradation se fait par protéolyse, une réaction chimique qui coupe les liaisons peptidiques et qui est effectuée par des enzymes appelées protéases.

La protéine est ainsi découpée en peptides longs de 7 à 9 acides aminés qui seront ensuite hydrolysés hors du protéasome et recyclés.

Le MG132 est un composé organique utilisé comme inhibiteur du protéasome.

Les protéasomes sont utilisés pour dégrader les agrégats les plus petits, tandis que les lysosomes (de plus grande taille) sont utilisés pour les plus importants.

La metformine, un antidiabétique, elle, rétablit la forme des noyaux et diminue, elle aussi, la production de la progérine. Les lésions déjà présentes ne pourront pas être

acétyl est retiré) sur les histones. Les effets de NuRD sont complexes et parfois antagonistes. C'est le cas dans les cancers, où en fonction du tissu et du type de sous-unité, NuRD aura des incidences différentes sur la maladie.

[32] Jeannine Basta and Michael Rauchman. The Nucleosome Remodeling and Deacetylase (NuRD) Complex in Development and Disease, *Transl Res.* 2015 January ; 165(1): 36–47. doi:10.1016/j.trsl.2014.05.003.

Le groupe Polycomb (PcG) est constitué de facteurs chromatiniens. Il réprime des gènes en se fixant sur l'ADN au cours du développement. Le vieillissement cellulaire peut s'accompagner de dysfonctionnement des protéines du groupe Polycomb (PcG). Une activité inappropriée de ces protéines joue un rôle dans la carcinogenèse, le développement et la progression de cancer chez l'homme et la souris.

IVD –Altérations épigénétiques par modification transcriptionnelle (= modifications effectuées par des ARN non-codants = non traduits en protéines).

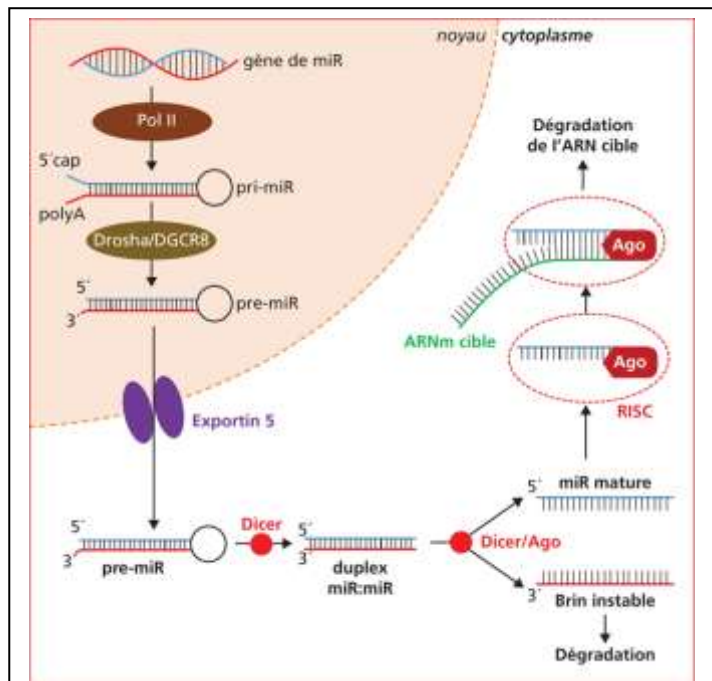
Ces ARN sont des outils prometteurs pour le développement de nouveaux biomarqueurs de diagnostic ou de pronostic, mais aussi pour le développement de nouvelles cibles thérapeutiques.

Au cours du vieillissement, les niveaux d'expressions de certains microARN varient : ils sont soit sur-exprimés, soit sous-exprimés. Ces modifications se répercutent sur leurs fonctions, et des changements de leur profil d'expression ont été décrits dans plusieurs pathologies, notamment les cancers et les maladies cardiovasculaires.

Parmi ces ARN, on retrouve des **ARN non-codant courts** et des **ARN non-codant longs** (lncRNA).

ARN non-codant courts :

Je reprends mes écrits sur « Les **microARN** (miRs = μ ARN) » dans la 2^{ème} partie de mon article sur les prions, chapitre V : « Les **microARN** sont des **ARN non codants, simple brin**, de 21 à 24 nucléotides qui contrôlent **négativement** l'expression génique, **après la transcription**. Ils sont partiellement ou totalement complémentaires de leur ARNm cibles... Cette hybridation **réprime la traduction** de la protéine correspondante au



Biosynthèse et mécanismes d'actions simplifiés des micro-ARN (noté ici miR) intracellulaires (synthèse remarquable !!!)
 « Les gènes des miR sont transcrits dans le noyau par l'ARN polymérase II (Pol II) aboutissant à un précurseur primaire (pri-miR)." Ce pri-miR est identifié par la protéine DGCR8 (*Di George Critical Region 8*) qui oriente l'activité catalytique de l'enzyme Drosna. Celle-ci clive une partie de la séquence nucléotidique, ce qui aboutit à un précurseur secondaire (*pre-miR*). Ce dernier est exporté du noyau vers le cytoplasme par la protéine Exportin-5. La boucle nucléotidique terminale du pre-miR cytoplasmique est clivée par l'enzyme Dicer, libérant un duplex miR:miR* de 21-23 nucléotides. Ce duplex est incorporé au complexe RISC (*RNA-induced silencing complex*) composé de nombreuses protéines. Par l'intermédiaire d'une protéine Argonaute, le RISC va scinder les deux brins du duplex, conservant le plus stable correspondant au miR mature. »

[33] « Micro-ARN et cancer colorectal » par Romain Chautard, Sajida Ibrahim *et al.* Janvier 2020 https://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/micro_arn_et_cancer_colorectal_315842/article.phtml

niveau de l'initiation ou de l'élongation (si la complémentarité de séquence est imparfaite) **OU** **clive l'ARNm cible** (si la complémentarité de séquence est parfaite) au site de fixation du micro ARN si la complémentarité est totale. »

[34] « Que sont les prions ? » Les parties 1 et 2 ont été publiées ce 28/9/2021
<https://www.francesoir.fr/opinions-tribunes/que-sont-les-prions-partie-un-decouverte>
<https://www.francesoir.fr/opinions-tribunes/que-sont-les-prions-partie-ii-covid>

Les microARN régulent près de la moitié des ARN messagers des cellules, et chaque microARN peut avoir jusqu'à plusieurs centaines de gènes cibles. La base de données miRBase répertorie en 2018 : 1982 microARN chez l'Humain et ils seraient exprimés dans tous les types de cellules.

Au cours du vieillissement, beaucoup de ces miARN sont dérégulés, activant la sénescence cellulaire et à plus long terme, le développement de pathologies.

Des aberrations du niveau d'expression des miARN sont retrouvés dans la plupart des pathologies cardiovasculaires, telles que les coronaropathies, l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque.

Les microARN peuvent présenter des fonctions opposées dans différentes tumeurs. MiR-31 est un exemple représentatif car il peut non seulement améliorer le développement et la progression des tumeurs dans le cancer du pancréas, le cancer colorectal, etc., mais également inhiber la tumorigénèse et induire l'apoptose dans le cancer de l'ovaire, le cancer de la prostate...

158 miARN sont impliqués dans la pathogenèse du diabète de type 2.

Par ailleurs, des anomalies d'expression de multiples microARN sont retrouvées dans les pathologies neurodégénératives. Ainsi, les niveaux de nombreux miARN sont altérés dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, et plus de 60 miARN le sont dans le liquide cébrospinal. Il semble que certains de ces miARN participent à la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer en influençant la production des protéines qui s'agrègent dans les cellules, dont les protéines A β .

Des niveaux aberrants de microARN ont aussi été découvert dans le cerveau de patients atteint de la maladie de Parkinson, notamment les miR-133 et miR-34, tout comme 75 miARN dans le syndrome de Huntington (une affection neurodégénérative rare et héréditaire du système nerveux central).

Certains miARN peuvent aussi avoir des conséquences positives sur la longévité. Il a été montré que chez les souris naines à durée de vie longue : miR-27a dans le foie et miR-470 + miR-669b + miR-681 dans le cerveau sont élevés.

Ces changements sont mesurables et leur association avec le vieillissement a permis d'introduire un nouveau concept : **les microARN peuvent être utilisés comme des biomarqueurs du vieillissement.**

Du début des années 2000 jusqu'à aujourd'hui, les connaissances en matière d'ARN non-codants ont beaucoup évolué, et depuis une dizaine d'années, de nombreuses publications ont mis en avant l'utilisation des miARN en tant que biomarqueurs. Récemment, ces études se sont multipliées chez l'Homme, permettant d'étendre les connaissances et les applications sur les maladies humaines liées à l'âge (dont les maladies cardiovasculaires, les cancers et les maladies neurodégénératives).

1. ARN non-codant longs (lncRNA)

L'autre groupe d'ARN non-codants jouant un rôle important en épigénétique est celui des ARN non-codants dit longs (lncARN pour LongNonCodingARN), car composés de plus de 200 nucléotides. Ils ont une fonction dans de nombreux processus cellulaires tels que la croissance, la différenciation et la sénescence. Tout comme les miARN, leur niveau d'expression change avec l'âge.

Des modifications d'activité de ces ARN entraînent un vieillissement prématuré ou influencent positivement la longévité, selon la cible et le mécanisme utilisé.

Leurs mécanismes d'action diffèrent des microARN, puisqu'ils modulent l'expression de gènes en ciblant des activateurs et des répresseurs transcriptionnels, SANS VISER DIRECTEMENT la séquence d'ARNm.

Le premier lncARN découvert chez l'Homme est H19, qui joue un rôle dans la méthylation de l'ADN. **Depuis plus de 120 000 ARN non-codants longs ont été recensés chez l'Homme.**

Avec l'âge, les ARN non-codants longs sont sujets à des modifications d'expression tantôt améliorant la longévité tantôt corrélée à des pathologies liées au vieillissement.

Kcnq1ot1 est un lncARN qui modifie les histones et est associé au développement de maladies cardiovasculaires liées à l'âge.

L'lncRNA TERRA maintient la structure de l'hétérochromatine, nécessaire à l'équilibre cellulaire.

Des aberrations de surexpression d'lncRNA sont retrouvées dans certains cancers : métastases de cancer du poumon, cancer du sein ou cancer de la prostate. Leur présence en grande quantité est corrélée avec un faible pronostic de survie, l'apparition de métastases et l'augmentation de la prolifération cellulaire.

Ces ARN peuvent donc être utilisés comme des biomarqueurs, notamment pour le pronostic de survie.

En plus de leurs implications dans les processus épigénétiques, ces ARN affectent d'autres causes du vieillissement. Les ARN TERC sont impliqués dans le maintien de la longueur des télomères et les ARN TERRA dans la répression de l'élongation télomérique (Voir IIB).

D'autres lncRNA jouent un rôle dans la protéostasie (= homéostasie protéique cellulaire) modulant la synthèse ou la dégradation des protéines. Enfin, l'action des lncRNA sur les cyclines, les protéines régulatrices du cycle cellulaire, influencent la croissance, la différenciation ou encore la sénescence.

[35] Les altérations épigénétiques comme causes du vieillissement par Anne Fischer. 8 septembre 2018 <http://www.longlonglife.org/fr/transhumanisme-longevite/veillissement/epigenetique-veillissement-longevite/les-alterations-epigenetiques-comme-causes-du-veillissement/>

[36] Partie 2 : Épigénétique et ARN non-codants : le rôle des MicroARN et LncARN dans la longévité par Anne Fischer 12 octobre 2018 <http://www.longlonglife.org/fr/transhumanisme-longevite/veillissement/epigenetique-veillissement-longevite/epigenetique-et-arn-non-codants-le-role-des-microarn-et-lncarn-longevite/>

[37] Partie 3 : l'horloge épigénétique, un outil puissant de mesure du vieillissement par Anne Fischer 26 octobre 2018 <http://www.longlonglife.org/fr/transhumanisme-longevite/transhumanisme/>

[38] Partie 4 : Epigénome editing, une technologie pour la longévité par [Anne Fischer](#) 9 novembre 2018 <http://www.longlonglife.org/fr/transhumanisme-longevite/veillissement/epigenetique-veillissement-longevite/epigénome-editing-une-technologie-pour-la-longevite/>

[39] Comprendre les causes biologiques du vieillissement et de la longévité par Hadrien Vielle 17 octobre 2016 <http://www.longlonglife.org/fr/transhumanisme-longevite/veillissement/cause-biologique-du-veillissement-et-longevite/>

FIN DE LA PREMIERE PARTIE...

JEAN-PIERRE G.





Sénescence(s) : Télomères et télomérase, vieillissement et pathologies...

PARTIE II Jean-Pierre G.

V – Quelques maladies du vieillissement :

Il existe plusieurs maladies responsables d'un vieillissement précoce et rapide et les causes en sont variées. Parmi les plus souvent citées, on retrouve :

VA- La progéria :

Le **syndrome** de Hutchinson-Gilford ou HGPS ou **progéria** ou maladie des "enfants-vieillards", est une maladie génétique rarissime, affectant une naissance sur 4 à 8 millions. La littérature médicale en a recensé « seulement » 150 cas à travers la planète. In utero, il n'est pas possible de repérer la maladie, et on ne la détecte que vers 6 mois à 1 an. Elle se caractérise par une croissance lente et un vieillissement prématuré débutant dès la période néonatale.

On observe notamment des problèmes métaboliques comme le diabète de type 2, et des maladies cardiovasculaires. **Leurs capacités cognitives ne sont en revanche pas altérées**. L'espérance de vie des patients atteints de progéria est actuellement limitée à 12–13 ans en moyenne. A cet âge, ils atteignent généralement une taille d'1,10 m pour un poids d'environ 15 kg. Le record de longévité est détenu par Leon Botha, un Sud-Africain décédé de la maladie en 2011, à l'âge de 26 ans. Cette **mortalité précoce** est généralement causée par des complications d'une athérosclérose ou un accident vasculaire cérébral.

C'est en 2003 qu'une équipe française dirigée par **Nicolas Lévy** (unité Inserm UMR S 910 Génétique médicale et génomique fonctionnelle, faculté de médecine Timone – Université de la Méditerranée) a découvert la version mutée du gène impliquée dans plus de 90 % des cas connus de progéria. La maladie est due à la mutation de novo (non présente chez les parents) d'un gène nommé LMNA situé sur le bras long du chromosome 1 (en position 1824), le gène code normalement pour des protéines ; les lamines A et C, 2 protéines structurales de l'enveloppe du noyau cellulaire. La progéria est rangée dans les pathologies nommées laminopathies. Lorsque la mutation survient, ce gène produit une protéine raccourcie de la lamine A, tronquée, baptisée **progérine**, qui reste ancrée dans la membrane du noyau des cellules, s'y accumule, et entraîne finalement sa déformation et des dysfonctions.

A noter que les fibroblastes de patients atteints de HGPS subissent une sénescence plus rapide en culture que les fibroblastes normaux (*Benson et al., 2010*). Goldstein (1969) et Epstein (1973) ont étudié des cellules d'un enfant de 9 ans atteint de progéria. Ses cellules n'ont pu se diviser que deux fois en culture alors qu'à cet âge la valeur normale se situe entre 20 et 40 fois.

« Le vieillissement ressemble très fortement à celui qu'on observe chez la personne âgée, voire très âgée », explique le Pr Lévy.

Les chercheurs disposent d'une souche de souris qui reproduit très fidèlement les mécanismes et les signes de la maladie humaine. Il n'existe pas actuellement de traitement malgré de nombreuses molécules testées.



Rania, reconnue pour son intelligence et sa vivacité d'esprit, passionnée des jeux vidéo, star des réseaux sociaux... « la petite sœur » âgée de 16 ans, est décédée le 15 octobre 2020, plongeant ses nombreux fans dans la tristesse. Cœur... Allez la revoir ci-dessous avec tendresse !!!

[40] <https://www.cnews.fr/france/2020-10-16/rania-quest-ce-que-la-progeria-la-maladie-dont-souffrait-lado-star-des-reseaux>

En février 2020, une fillette ukrainienne est décédée de la progéria à seulement 8 ans, la plus jeune personne au monde « à mourir de vieillesse »

Des tentatives visant à agir :

1. sur les effets cardiovasculaires (en utilisant des statines)
2. utilisant des inhibiteurs de la farnésylation (= de la fixation d'un alcool appelé farnésol – alcool à odeur de muguet... - au niveau d'un acide aminé cystéine de la progérine, radical qui empêche sa dégradation) afin de réduire la quantité de cette progérine
3. visant à inhiber la traduction de l'ARN messager de la progérine (par l'emploi d'un ARN antisens venant se fixer sur l'ARNm)
... n'ont pu, au mieux, que ralentir un peu la progression de la maladie.

Récemment (2019) une inactivation du gène muté codant la progérine a été tentée in vitro chez les souris au stade néonatal en utilisant **Cas9** suivie du rattachement aléatoire des chaînes d'ADN. **Cas9** (CRISPR associated protein 9) est une protéine d'origine bactérienne aux propriétés antivirales. Depuis sa découverte, la protéine **Cas9** a été largement utilisée comme outil d'ingénierie du génome afin de produire des coupures du double brin d'ADN en un endroit précis, dans n'importe quelle cellule. Le système **CRISPR/Cas9** est constitué d'un « ARN guide » (ARNg), qui cible la séquence d'ADN particulière, associé à l'enzyme **Cas9**, qui agit comme des ciseaux moléculaires, coupant l'ADN. ARN guide (ARNg) et l'ADN ciblé sont complémentaires sur une séquence de 17 à 20 nucléotides. Deux équipes ont observé une diminution de l'abondance de la progérine et de la laminine A, et une amélioration de l'état des souris « Progéria » ... Les premiers pas d'une thérapie génique.

Les professeurs Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna ont reçu le **prix Nobel** de Chimie 2020 pour

l'invention de la technique de ciseaux génétiques **CRISPR-Cas9** en 2012.

[41] Lauren N. Booth and Anne Brunet. *The Aging Epigenome*, Mol Cell. 2016 June 2; 62(5): 728–744. doi:10.1016/j.molcel.2016.05.013.

[42] Vers une thérapie génique pour la progéria ? Bertrand Jordan. 28/4/2021 médecine/sciences, EDP Sciences, 2021, 37 (4), pp.413-416. ff10.1051/medsci/2021054ff. ffhal-03211684ffhttps://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03211684

VB- La trisomie 21 = syndrome de Down (aberration chromosomique et vieillissement prématuré).

La trisomie 21 est caractérisée par une troisième copie totale ou partielle du 21^{ème} chromosome. Les adultes porteurs d'une **trisomie 21** présentent un « **vieillissement accéléré** », Ainsi dès 40 ou 50 ans, ils peuvent être porteurs de certaines pathologies généralement observées chez l'adulte âgé dans la population générale. Néanmoins, en un demi-siècle, leur espérance de vie est passée de 30 ans à 65 ans atteignant 70 ans.

Les adultes porteurs de trisomie 21 sont sujets :

1. A un risque de cataracte (opacification du cristallin avec une diminution de l'acuité visuelle et une vision trouble) et de kératocône (déformation conique de la cornée, susceptible de provoquer une distorsion de la vision) précoces.
 2. Audition : risque de surdité (de transmission et/ou de perception). Leurs conduits auditifs sont généralement étroits, ce qui conduit à une accumulation plus importante de cérumen susceptible d'affecter l'audition... attention aux bouchons.
- Les déficiences sensorielles non diagnostiquées (visuelles ou auditives) sont souvent confondues avec de l'obstination, une confusion ou une désorientation.
4. Le dysfonctionnement de la thyroïde (hypothyroïdie) est fréquent et peut provoquer des symptômes de fatigue, d'apathie, des variations du poids et de l'irritabilité.
 5. Un risque accru d'apnée du sommeil (ronflements, somnolence diurne, fatigue matinale, siestes excessive et sommeil fragmenté) avec irritabilité, troubles de l'attention et de la concentration et des changements de comportement.
 6. Une hypertension artérielle liée aux apnées obstructives du sommeil.
 7. Accroissement des risques d'arthrose avec possibilité de rétrécissement progressif du canal rachidien et augmentation de l'instabilité entre l' « atlas » et l'« axis » (les première et deuxième vertèbres cervicales).
 8. Une ostéoporose élevant le risque de fracture.
 9. Le risque de maladie cœliaque (= maladie intestinale chronique et auto-immune liée à l'intolérance au gluten) est plus élevé chez ces personnes.
 10. Il en est de même pour la maladie d'Alzheimer.

Des études ont prouvé une perte fortement accélérée des télomères chez ces sujets trisomiques(Vaziri *et al.*, 1993)... [Voir la thèse de Cendrine Buder page 145. \[43\]](#)

Dans le syndrome de Down (comme dans la maladie d' Alzheimer), « la formation de radicaux libres et la quantité de lipides peroxydés sont plus importantes que chez un sujet sain » (Sinet, 1995). Sinet et al. ont démontré que qu'une enzyme : la SOD Cu/Zn = SOD1 était présente en excès dans les cellules des sujets trisomiques. Elle est codée par un gène situé sur le chromosome 21. Les patients atteints par le syndrome de Down ont une augmentation de 50 % de l'activité de cette enzyme. Elle pourrait être à l'origine d'une production accélérée de peroxyde d'hydrogène et de radicaux hydroxyles responsables du vieillissement accéléré.

Dans la trisomie 21 (comme dans la maladie d' Alzheimer), on observe dans le cerveau une accumulation de protéine amyloïde A4 au sein de plaque sénile, entre les neurones. Cette amyloïde A4 provient de la protéine membranaire APP dont le gène se trouve sur le chromosome 21 (Tanzi *et al.* , 1987). L'accumulation de peptide A4 dans le tissu nerveux est vraisemblablement responsable de l'intoxication progressive des neurones dans la trisomie 21 comme dans la maladie d'Alzheimer.[5]

Chez les personnes trisomiques, un neurotransmetteur, le GABA (acide gamma-aminobutyrique) est trop abondant et provoque un ralentissement de l'activité nerveuse. La recherche porte (entre autres) sur l'inhibition de son action.

Parmi les 300 gènes en surnombre, certains ont été identifiés comme responsables de troubles cognitifs :

1. le gène de la Dyrk1A (aux implications multiples dont la maladie d'Alzheimer et dont, dans la trisomie, la réduction d'activité avec des inhibiteurs pharmacologiques spécifiques, restaure de façon modeste, différents niveaux de cognition - mémoire de reconnaissance visuelle et capacités d'inhibition - dans les modèles de souris et chez l'homme)

2. et le gène de la CBS (cystathionine bêta-synthase surexprimé avec pour conséquence un faible taux d'homocystéine dans le sang).

Aujourd'hui, même si aucun traitement ne permet d'améliorer sensiblement les capacités intellectuelles des personnes trisomiques, grâce à un suivi y compris psychologique, une meilleure prévention, 80 % des adultes vivent jusqu'à l'âge de 55 ans, certains plus longtemps. De nombreux adultes atteints du syndrome de Down occupent un emploi, vivent de façon semi-autonome et s'intègrent de mieux en mieux à la vie en société.

[44] Le gène Dyrk1A, phare de la conférence scientifique internationale de Saint Malo. 06 avril 2017. <https://www.fondationlejeune.org/gene-dyrk1a-phare-de-conference-scientifique-internationale-de-saint-malo/>

VC- Le syndrome de Cockayne (= CS) :

Son incidence est d'environ 2,5 par million de naissances et concerne une centaine de patients dans le monde occidental. Les enfants atteints présentent une dysmorphie faciale + une photosensibilité/hypersensibilité à la lumière du soleil et à l'effet néfaste des UV au niveau de l'ADN (Bianchi *et al.*, 1992) + des troubles de la croissance + des marques de vieillissement importantes comme une atteinte de la vision (dégénérescence de la rétine et cataracte) et de l'audition + des pertes de cheveux + un hypogonadisme + une microcéphalie avec **déficit intellectuel de sévérité variable** (dégénérescence des neurones) + une déformation des articulations et des difficultés motrices. La durée de vie est de moins de sept ans pour la forme la plus sévère.

Les cellules de ces patients présentent une durée de vie maximale réduite + un niveau élevé de cassures chromosomiques spontanées + une prolongation significative de la durée du cycle cellulaire (Weirich Schwaiger *et al.*, 1994).

Des chercheurs français (Miria Ricchetti, Laurent Chatre, Alain Sarasin, Denis Biard de l'Institut Pasteur, du CNRS, du CEA et de l'Institut Gustave Roussy) ont comparé les cellules de patients victimes du CS et celles d'un autre syndrome apparenté « le syndrome de sensibilité aux UV (UV^SS) ». Dans « le syndrome de sensibilité aux UV » les patients sont uniquement hypersensibles aux UV sans être victimes de vieillissement précoce.

Ces deux troubles humains sont causés par des mutations de 2 gènes : CSA ou CSB codant pour deux protéines chargées de la réparation de l'ADN lésé par des rayons ultraviolets (UV) : CSA ou CSB.

Dans le cas du syndrome de Cockayne, ils ont découvert que les défauts des cellules sont dus **au gène CSB muté** qui aboutit à une **production excessive et une accumulation d'une protéase** à sérine dite HTRA3 (= HtrA Serine Peptidase 3 ou HtrA signifie **H** = Haute **t** = température et **r** = requirement **A**) induite par le stress oxydatif des cellules. **HTRA3 dégrade** la sous-unité POLG1 de l'**ADN polymérase gamma des mitochondries**, un élément clé de la machinerie responsable de la réplication de l'ADN des mitochondries, et altère leur fonction. Ce phénomène n'était pas observé chez les patients atteints d'un syndrome de sensibilité aux UV non CS.

L'équipe a donc pensé à un nouveau traitement thérapeutique qui inhiberait la protéine HTRA3 présente chez les malades CS.

D'autre part, des « piègeurs » d'espèces réactives de l'oxygène (et de peroxy-nitrite) ont aussi été utilisés. Il s'ensuit une normalisation des niveaux de HTRA3 et POLG1 dans les cellules CS. Les résultats sont positifs : le niveau de la protéase est revenu à la normale et les mitochondries fonctionnent à nouveau normalement.

HtrA3 avait été initialement identifié dans le placenta en développement.

Il a par ailleurs été montré que la régulation négative de HtrA3 était associée à la progression du cancer de l'endomètre et de l'ovaire. La régulation négative de HtrA3 dans le cancer du poumon entraîne une résistance aux traitements chimiothérapeutiques avec l'étoposide et le cisplatine. **HtrA3 est ainsi proposé comme un suppresseur de tumeur et une cible thérapeutique potentielle dans le traitement du cancer.**

[45] Inversion des défauts mitochondriaux avec des inhibiteurs de la protéase à sérine dépendants du CSB dans les cellules de patients du syndrome de Cockayne progéroïde Laurent Chatre, Denis SF Biard, Alain Sarasin et Miria Ricchetti, 18 mai 2015.

<https://www.pnas.org/content/early/2015/05/14/1422264112.abstract>

[46] Syndrome de Cockayne : des Français expliquent le mécanisme du vieillissement accéléré et ouvrent une voie thérapeutique. Le Quotidien du Médecin. PUBLIÉ LE 20/05/2015 [HTTPS://WWW.LEQUOTIDIENDUMEDECIN.FR/SPECIALITES/GENETIQUE/SYNDROME-DE-COCKAYNE-DES-FRANCAIS-EXPLIQUENT-LE-MECANISME-DU-VIEILLISSEMENT-ACCELERE-ET-OUVRENT-UNE](https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/genetique/syndrome-de-cockayne-des-francais-expliquent-le-mecanisme-du-veillissement-accelere-et-ouvrent-une-voie-therapeutique)

VD - Le syndrome de Werner (vieillesse segmentaire).

Le **syndrome de Werner** (WRN) est quelquefois dénommé « progeria de l'adulte » :

Les patients sont normaux à la naissance et durant l'enfance, même s'ils restent de petite taille de par l'absence de poussée pubertaire. Le développement est normal jusqu'à l'âge de 10 ans. Le premier signe est l'arrêt de la dentition. Les symptômes de vieillissement sont plus tardifs.

Le **syndrome de Werner** (WRN) est une maladie autosomique récessive rare (1 à 2 cas pour 100 000 individus) qui se traduit postérieurement à l'âge de la puberté par un vieillissement prématuré : grisonnement des cheveux ou calvitie précoce, peau d'aspect vieillissant avec ulcérations cutanées, calcifications vasculaires, ostéoporose, cataracte bilatérale, diabète de type 2 et hypogonadisme. Visage dit d'« oiseau ». Mélanome sans exposition au soleil. L'instabilité génétique élève le risque de maladies métaboliques (diabète) mais aussi de maladies cardio-vasculaires (artériosclérose) ainsi que de certains types de cancers.

« Les démences et autres maladies dégénératives du système nerveux rencontrées dans le vieillissement ne se retrouvent pas ici » [36]. La plupart des patients décèdent vers l'âge de 47 ans d'un infarctus du myocarde ou d'un cancer sont les causes principales de décès.

In vitro, les fibroblastes de la peau de sujets normaux vieillissent généralement après 60

passages en culture, alors que ceux des patients atteints du syndrome de Werner cessent leur croissance après 20 à 30 passages. [43]

« Dans les fibroblastes, les télomères sont plus courts chez ces patients que chez un sujet sain. La maintenance des télomères est déficiente chez ces patients SX » (Salk 1980, Watt *et al.* 1996) [43]

Le gène responsable du syndrome est localisé sur le bras court du chromosome 8 et code pour une protéine nucléaire composée de 1432 acides aminés : la protéine WRN qui appartient au groupe des hélicases. Les hélicases sont des protéines

Type de mutation	TER	FS/TER	Épissage FS/TER
Substitution	○		●
Délétion		▽	▽
Insertion		△	△
Inconnu			■

Mutations de WRN chez les patients atteints du syndrome de Werner. Les mutations peuvent être des substitutions conduisant à la création d'un codon stop (TER), des insertions ou des délétions « avec décalage du cadre de lecture et arrêt prématuré » (FS/TER), ou des mutations d'épissage. Toutes conduisent à une **protéine tronquée** avec la perte du signal de localisation nucléaire situé à l'extrémité carboxy-terminale. Les cellules de ces patients expriment peu ou pas de protéine WRN.

[47]

https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2002/01/medsci2002181p79/F1.html

réparant l'ADN en rompant les liaisons hydrogène qui assurent la cohésion de la double hélice d'ADN).

En l'absence de WRN, les cellules humaines deviennent plus sensibles aux agents endommageant l'ADN.

WRN, comprend plusieurs domaines fonctionnels dans le métabolisme de l'ADN :

1. Le domaine hélicase de « type RecQ » et
2. Un domaine exonucléase (une exonucléase est une enzyme coupant un acide nucléique à l'une de ses extrémités, un nucléotide à la fois).
3. Une activité ATPase (l'ATPase est une enzyme catalysant l'hydrolyse de l'ATP en ADP + phosphate inorganique, ce qui libère de l'énergie).

Le rôle de cette protéine dans la réparation de l'ADN (par recombinaison homologue) a été montré récemment. Le Pr Vilhelm Bohr de l'Université de Copenhague a par ailleurs noté chez les sujets (décembre 2019) une « carence » en NAD⁺ (nicotinamide adénine dinucléotide sous forme oxydée et capable de donner un électron)... mais attention au battage médiatique concernant les suppléments alimentaires... la recherche n'en est qu'à des travaux sur des vers... Il n'existe actuellement aucun traitement curatif et la prise en charge doit être multidisciplinaire.

La cataracte peut être traitée chirurgicalement.

[48] Vieillesse cellulaire : faits et théories par Cendrine Buder HAL Id: dumas-01342929
Submitted on 19 Sep 2016. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01342929>

VI- La Covid peut-elle intervenir dans la sénescence ?

Le temps d'incubation médian de la Covid est de 5.1 jours (1-14 jours). Il faut rappeler que 80% des personnes contaminées sont asymptomatiques (40%) ou développent effectivement des formes légères, bénignes de la maladie (40%). Patients nécessitant une hospitalisation = à peine 15% avec une admission aux soins intensifs et pouvant développer notamment une pneumonie sévère se transformant en syndrome de détresse respiratoire aiguë dans 5% (Wu Z, McGoogan JM, JAMA 2020). Les formes sévères augmentent de manière exponentielle avec l'âge. Les enfants sans comorbidités ne sont pas affectés. De ce fait la létalité générale, inférieure à 1%, augmente à environ 15% chez les patients de plus de 80

ans. Environ 1 patient sur 6 peut développer des difficultés respiratoires et chez certains, la maladie évolue vers une maladie systémique et une défaillance multiviscérale.

Aujourd'hui des chercheurs, preuves à l'appui, établissent que le virus ou que sa protéine spike isolée peuvent agir sur les fonctions cérébrales. Divers travaux évoquent une possible action sur les télomères... Il devient légitime d'exprimer ces hypothèses et de les examiner ...

PLAN : La Covid peut-elle intervenir dans la sénescence ?

VIA- La covid = maladie chronique affectant les personnes présentant des comorbidités et les sujets âgés :

- Un stress oxydant pathologique persiste après la guérison de la Covid
- L'impact du virus de la Covid sur les fonctions cérébrales semble pouvoir induire une sénescence :
- La protéine de pointe du virus de la Covid mime les effets du virus de la Covid...

IVB. Covid et inflammation :

- Qu'est-ce que l'inflammation de façon générale ?
- Comment repérer en labo. une inflammation (quelle que soit l'origine) ?
- La majorité des cas graves de la Covid est liée à une déficience immunitaire et non pas à un orage de cytokines !!!
- Et les 5% de formes graves avec orage de cytokines ?

VI C- De l'effet potentiel des protéines de pointe sur les télomères et la télomérase ...

- Etude belge sur la longueur des télomères
- Confirmation de l'équipe de Maria Blasco
- Augmentation significative de l'âge biologique des patients ayant eu le Covid.

VI D- Covids longs :

Inquiétudes supplémentaires...

1. Des « vaccins » Covid (ceux que la France utilise) nous imposent la production de la protéine de pointe du virus : la spike. C'est le cas des 4 thérapies géniques : Comirnaty® de Pfizer + Spikevax® de Moderna (tous les 2 à base d'ARN messager) et des 2 OGM Vaxzevria® d'AstraZeneca et Janssen® de Johnson&Johnson (des adénovirus porteurs du programme de la spike)...

2. La spike, dont tant d'études montrent qu'elle mime l'effet du virus... Cette spike nous est injectée directement : Novavax et son « vaccin » « NVX-CoV2373 », Sanofi (France) associé au britannique GSK GlaxoSmithKline et son vaccin « Vidprevtyn » et ® Biological E et son « vaccin » Corbevax).

Donc une personne déficiente immunologiquement car greffée par exemple... ou trop âgée... reçoit, in fine, cette spike... Ces sujets incapables de produire des anticorps se retrouvent injectés par le poison spike sans être capable de réagir par des anticorps...

« Le SARS-COV2 accélérerait l'âge biologique. FranceSoir publie un véritable brûlot. »...

C'est ainsi que JDH Editions s'exprime par la plume du Rédacteur en chef de l'Edredon : *Yoann Laurent-Rouault*... suite à la lecture d'un article de FranceSoir écrit par *Xavier Azalbert, Anne-Typhaine Bouthors, Michel Brack, Dominique Cerdan, Walter Chesnut, Gérard Guillaume, Jean-François Lesgards, Luc Montagnier, Jean-Claude Perez* : « Le SARS-COV2 accélérerait l'âge biologique »... Publié le 30/08/2021 [49].

« S'il est prouvé que le SARS-CoV2 induit un vieillissement cellulaire accéléré, et que le responsable de cette sénescence n'est autre que la protéine Spike, comment être absolument certain que les vaccins actuellement sur le marché, tous basés sur Spike, ne conduisent pas eux aussi à la dégradation accélérée des cellules des personnes vaccinées ? [50]

[49] <https://www.francesoir.fr/opinions-tribunes/le-sars-cov2-accelerera-lage-biologique>

[50] <https://jdheditions.fr/revues/le-sars-cov2-accelerera-lage-biologique-france-soir-publie-un-veritable-brulot/>

VIA- La covid est une maladie chronique affectant les personnes présentant des comorbidités et les sujets âgés :

Ceci n'a rien de général mais dans 5 % des cas, au cours des covid graves, il apparaît une inflammation intense que l'on a appelée « orage des cytokines » ou « orage cytokinique ». Il est lié à des molécules (des protéines) dénommées **cytokines**.

VIA1- Un stress oxydant pathologique persiste après la guérison de la Covid :

Joël Pincemail, Docteur en Sciences Biomédicales de l'Université de Liège a mené, de mai à juin 2020, donc durant la première vague de coronavirus, une étude pilote sur neuf patients COVID-19 hospitalisés en Unité de Soins Intensifs (USI) au CHU de Liège.

« Nous nous sommes attelés à doser précisément chez ces patients **une trentaine de marqueurs sanguins de stress oxydant** (SO), sur base d'échantillons prélevés 9 jours puis 41 jours après la sortie des intensifs » explique Joël Pincemail.

Parmi ces marqueurs du stress oxydatif, les protéines thiol, qui possèdent un atome de soufre, sont l'un des plus importants. Elles jouent un rôle « tampon » dans le sang en établissant un équilibre « redox » (balance oxydation/réduction), en éliminant des radicaux. De ce fait, les thiols s'oxydent et sont éliminés. La baisse du taux des thiols est donc un marqueur de stress oxydatif.

Résultat : les neuf patients manifestaient des carences sévères :

- En vitamine C (médiane : 3,91 µg/mL pour une norme comprise entre 6,2 et 15,2 µg/mL). Sachant que les taux de vitamine C diminuent de 50 % en seulement une à deux heures dans un échantillon sanguin... toutes précautions ont été prises.
- En glutathion (GSH), tripeptide antioxydant qui existe également chez les animaux, les plantes, les champignons et quelques bactéries.
- En protéines thiols, donc l'un des marqueurs les plus pertinents de stress oxydatif.
- Et dans une moindre mesure en β-carotène (un bon reflet des apports en fruits et légumes de l'alimentation) et sélénium un oligo-élément antioxydant.

« À cela s'ajoutent des marqueurs d'inflammation élevés et des oxydations importantes au niveau des lipides chez plus de la moitié des patients ».

Conclusion : les patients COVID-19, qui ont séjourné en Unité de Soins Intensifs, sont dans un état de SO pathologique particulièrement important, caractérisé par un déséquilibre dans l'organisme entre oxydants (dont les radicaux libres abondamment produits lors de la tempête inflammatoire) et antioxydants, en faveur des premiers.

Et bien que tous les participants à l'étude aient bénéficié d'une nutrition entérale durant leur séjour, « cette nutrition s'est avérée insuffisante : deux mois après leur guérison, ils présentent toujours un statut oxydant fortement altéré » observe le chercheur.

Bien que guéris de la COVID-19, certains patients développent des covids longs. Or **le SO pathologique observé chez ces patients est potentiellement impliqué dans l'ensemble des complications associées au coronavirus** : « *On sait qu'un SO prolongé accroît le risque de développer toute une série de pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, mais aussi les pathologies pulmonaires, rénales, cardiaques, neurodégénératives, etc.* ». D'où l'intérêt d'agir précocement sur ce SO pathologique en contexte COVID-19 : « ***Plus le taux d'antioxydants est bas, et plus on a de risque de développer des complications*** », résume J. Pincemail.

... Diminuer le SO pathologique apparaît désormais comme une priorité dans le suivi des patients guéris de la COVID-19.... En se gardant de l'automédication... « Si la prise temporaire de compléments alimentaires enrichis en vitamines C et E, sélénium, zinc ou B-carotène peut s'avérer intéressante, c'est à condition qu'elle se fasse de façon raisonnée, c'est-à-dire à des doses nutritionnelles prescrites, sur base d'un bilan sanguin réalisé dans de bonnes conditions analytiques ». **Par exemple, la vitamine C trop fortement dosée peut bloquer la régénération des mitochondries, essentielles pour la production d'énergie.**

[51] Stress oxydant et complications post-COVID-19 par Jenifer DEVRESSE 18 février 2021
https://www.chuliege.be/jcms/c2_23454949/fr/nutrition-antioxydante-sante-nas/stress-oxydant-et-complications-post-covid-19

VIA2– L'impact du virus de la Covid sur les fonctions cérébrales semble pouvoir induire une sénescence :

Dès le mois d'avril 2020, une étude publiée dans la revue spécialisée JAMA Neurology rapportait que, sur 214 patients de Wuhan (Chine) atteints de Covid-19, 36 % avaient des symptômes neurologiques. (perte d'odorat, douleurs nerveuses, des crises convulsives ou encore des accidents vasculaire cérébraux). [52]

Même observation dans le New England Journal of Medicine où des médecins de Strasbourg notaient que, sur 58 patients atteints de Covid-19, 40 présentaient une agitation anormale, 26 souffraient de confusion mentale, et environ un tiers présentaient une désorientation, une inattention ou encore des mouvements mal contrôlés. [53]

[52] Manifestations neurologiques de patients hospitalisés atteints de la maladie à coronavirus 2019 à Wuhan, en Chine Ling Mao ; Huijuan Jin ; Mengdie Wang et coll. 10 avril 2020. Manifestations

[neurologiques de patients hospitalisés atteints de la maladie à coronavirus 2019 à Wuhan, en Chine | | de santé mondiale JAMA Neurologie | Réseau JAMA \(jamanetwork.com\)](#)

[53] Lésions microvasculaires dans le cerveau des patients atteints de Covid-19 4/2/2021 N Engl J Med 2020; 382:2268-2270 DOI: 10.1056/NEJMc2008597
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2033369>

Adam Hampshire, médecin de l'Imperial College London et son équipe ont analysé les résultats de tests cognitifs effectués sur 84.285 personnes ayant contracté le Covid-19 ou suspectées de l'avoir contracté.

Les tests (Great British Intelligence Test) employés sont notamment utilisés pour mesurer les performances de personnes atteintes d'Alzheimer : capacité à résoudre des problèmes, à focaliser son attention, à utiliser la mémoire spatiale et à gérer ses émotions.

En cas de formes graves de la maladie Covid, hospitalisation par exemple voire placement sous appareil respiratoire, les sujets présentaient des impacts cognitifs « équivalents à une baisse moyenne de dix ans de leur performance globale, entre les âges de 20 ans et 70 ans ».

Enfin, l'étude ne précise pas si ces dommages disparaissent avec le temps ou si, a contrario, ils s'inscrivent dans la durée.

[54] Déficits cognitifs chez les personnes qui se sont remises de COVID-19 par rapport aux témoins : une étude en ligne N = 84 285

Adam Hampshire, Guillaume Tendeur, Samuel R Chamberlain *et al.*
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.20.20215863v1>

VIA3- La protéine de pointe du virus de la Covid mime les effets du virus de la Covid... Quelles pourraient être les conséquences de « vaccinations » aboutissant à son introduction dans nos organismes ?

Le virus SARS-CoV-2 de la Covid est porteur d'une couronne de protéine de pointe ou « spike » qui lui permet d'entrer dans les cellules via les « récepteurs ACE2 (récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2) ». Le récepteur cellulaire du SARS-CoV2, **augmente au cours du vieillissement** dans les poumons de la souris et de l'homme (Di Fragana *et al.*, en juin 2021).

Une infection des cellules endothéliales (dont témoigne la présence d'ARN viral) a été constatée post-mortem par plusieurs auteurs dans de nombreux organes dont les poumons (capillaires alvéolaires pulmonaires, aussi bien sur le versant artériel que veineux). Il s'en suit une rupture des liens intercellulaires et un détachement de la membrane basale avec formation de microthromboses.

Le même phénomène est observé dans les reins : au niveau des tubes contournés proximaux, des agrégats érythrocytaires obstruent les lumières des capillaires tubulaires et glomérulaires.

« Il ne fait plus de doute que des pathologies comme le diabète, l'hypertension artérielle, l'obésité, le grand âge sont des facteurs de risque des formes graves de l'infection. Or ces situations sont toutes des causes de dysfonction endothéliale. » [55]

[55] L'ENDOTHÉLITE : clé de l'atteinte multiviscérale du SARS-COV-2 ? Par Alain BAUMELOU - date de publication : 29 mai 2020. Vidal.

Des chercheurs chinois, Yuyang Lei et Jiao Zhang, ont créé un « pseudovirus » entouré de la couronne classique SARS-CoV-2 de protéines de pointe, mais qui ne contenait aucun virus réel. L'exposition à ce pseudovirus a entraîné des lésions des poumons et des artères dans un modèle animal (hamsters syriens contaminés par voie intratrachéale) : inflammation des cellules endothéliales tapissant les parois des artères pulmonaires.

Ils ont ainsi prouvé que la protéine de pointe seule était suffisante pour provoquer la maladie et constituait donc le principal agent pathogène du virus Covid-19.

L'équipe a ensuite reproduit ce processus in vitro, exposant des cellules endothéliales humaines saines (artérielles pulmonaires) à la protéine de pointe. Ils ont montré qu'elle se liait à leurs récepteurs ACE2 endommageant ensuite les cellules au niveau des mitochondries.

1. « Ces résultats peuvent être analysés de 2 façons opposées mais se succédant dans le temps : L'introduction de « vaccins » à ARN messenger (ARNm dans des nanoparticules lipidiques) ou à ADN (par le biais d'adénovirus) aboutissant à la production de protéine spike ou l'injection directe de protéine spike vaccinale peut présenter des risques de thromboses. » Jean-Pierre G.

2. « Ces protéines spikes déclenchent la fabrication d'anticorps qui devraient avoir – s'ils sont produits en quantité suffisante (Cf. âge) -, et SI LE SUJET A FRANCHI LE 1er CAP, un effet protecteur vis-à-vis des lésions endothéliales induites par la protéine S. » Jean-Pierre G.

[56] La protéine de pointe du SRAS-CoV-2 altère la fonction endothéliale via la régulation à la baisse de l'ACE 2 Publié le 30 avril 2021 Circulation Research vol. 128 n° 9 : étude chinoise de Yuyang Lei, Jiao Zhang *et al.* ... <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC8091897/>

Conclusion : les effets délétères du virus Covid sont pour la plupart mimées par la protéine spike seule. Nous la faire produire (Comirnaty® de Pfizer + Spikevax® de Moderna + les 2 OGM Vaxzevria® d'AstraZeneca et Janssen® de Johnson&Johnson) ou nous injecter la spike (Novavax et son « vaccin » « NVX-CoV2373 » + Sanofi (France) associé au britannique GSK GlaxoSmithKline et son vaccin « Vidprevtyn » + Biological E et son « vaccin » Corbevax) dans le cadre de ce que les autorités nomment une « vaccination » présente un risque si la réaction anticorps de l'organisme est insuffisante. Ses effets délétères ne peuvent plus être niés...

IVB. Covid et inflammation :

IVB1. Qu'est-ce que l'inflammation de façon générale ?

L'inflammation se produit notamment lorsque le corps tente de protéger ses organes d'une agression externe (pollution, blessure : coup = trauma ou brûlure, allergène, attaque microbienne ou d'une agression interne (attaque auto-auto-immune, cellules cancéreuses). Son but est de localiser et d'éliminer les tissus endommagés.

Il y a quatre signes qui peuvent indiquer une inflammation aiguë : rougeur (= érythème) + sensation de chaleur (liées à une vasodilatation) + un gonflement (= œdème) + une douleur qui peut pulser. Il peut également y avoir une difficulté à bouger la zone touchée.

L'œdème inflammatoire est la conséquence du passage d'un exsudat du plasma dans la zone lésée. Il se traduit par un gonflement du tissu touché et comprime les nerfs alentour, provoquant une sensation douloureuse ou des démangeaisons. La diapédèse des globules blancs est le phénomène permettant le passage de ces leucocytes de la circulation sanguine jusqu'au foyer de l'inflammation. Certaines inflammations sont mineures, n'affectant qu'une petite zone et guérissant toutes seules, tandis que d'autres seront plus douloureuses, peuvent devenir chroniques et nécessiteront un traitement. La réponse inflammatoire ne dure habituellement que quelques jours seulement et est normalement bénéfique pour la guérison.

C'est une observation classique de moins en moins contredite : un stress prolongé (plusieurs semaines, mois, années) implique très souvent l'apparition de maladies cardio-vasculaires ou de maladies auto-immunes ou de maladies métaboliques comme le diabète, où est à l'origine de dépression.

C'est également vrai en cas de rencontre avec un agent pathogène :

Stress prolongé → libération d'une hormone : le cortisol par la partie corticale des glandes surrénales → le niveau de résistance des cellules au cortisol, particulièrement les cellules immunitaires, augmente avec le temps : elles sont endormies, sourdes au message d'alerte du cortisol → les infections sont favorisées.

... Nous ne sommes pas à égalité face à l'infection qu'elle vienne du SARS-CoV-2 ou autre.

La fièvre est une réponse de l'organisme aux infections (bactérie, virus ou parasite) ou une réaction sans rapport avec une infection (par exemples vascularite, thrombose veineuse

profonde...). Le thermostat de notre organisme est la partie antérieure de l'hypothalamus, situé dans le cerveau. Normalement, il est réglé à environ 37°C. La fièvre est définie par une température rectale supérieure ou égale à 38°C. Entre 37,7 et 37,9 °C, on la nomme fébricule. Elle s'élève sous l'effet de substances chimiques que l'on appelle des pyrogènes (exogènes = produits bactériens et ou endogènes = cytokines). La plupart des cellules de l'organisme, soumises à des stress cellulaires, peuvent produire des pyrogènes. Ceci explique que tout état fébrile n'indique pas forcément une maladie infectieuse. En cas d'infections les pyrogènes sont principalement produits par des globules blancs de type monocytes-macrophage. Il s'agit de protéines solubles de la famille des cytokines, parmi les plus importantes : les interleukines 1 et 6, le TNF, les interférons... nous y reviendrons. Certaines de celles-ci, circulantes, ont pour mission de faire produire par les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins du cerveau une autre hormone, la prostaglandine E2 (PGE2) ou dinoprostone. C'est celle-là qui en pénétrant dans l'hypothalamus active les cellules hypothalamiques en se fixant sur leurs récepteurs spécifiques EP-3. L'un des signes de la Covid est une fièvre ou une sensation de fièvre (+ de 37,5 °C) avec frissons.

IVB2. Comment repérer en laboratoire une inflammation (quelle qu'en soit l'origine) ?

La vitesse de sédimentation (VS) et la CRP (C réactive protéine) sont des marqueurs de l'inflammation très utilisés mais la 1^{ère} est quasi obsolète.

- La vitesse de sédimentation (VS) traduit le temps nécessaire à la sédimentation (= la descente en chute libre) des globules rouges (= hématies) au bas du tube de prélèvement. Cette vitesse dépend de la concentration des protéines dans le sang. Plus demandée par habitude que par intérêt, pas besoin d'être à jeun. Elle est exprimée en millimètre au bout d'une heure. Elle est peu spécifique car de nombreuses pathologies peuvent l'accroître sans qu'il y ait inflammation. La vitesse de sédimentation varie selon le sexe (plus rapide chez la femme que chez l'homme) et l'âge (plus rapide chez les individus âgés). Elle augmente aussi en cas de grossesse et de prise de certains traitements oestro-progestatifs.

Moins de 50 ans : VS à 1 heure inférieure à 20 chez les femmes et 15 chez les hommes.

Plus de 50 ans : VS à 1 heure inférieure à 30 chez les femmes et 20 chez les hommes.

- La protéine C-réactive ou C réactive protéine (ou "CRP") est également une protéine de l'inflammation. Elle est produite par le foie. La CRP stimule la phagocytose puis la digestion intracellulaire. Dosage essentiel.

Son taux dans le sang augmente vite en cas d'inflammation (moins de 24 heures). Il diminue ensuite en cas d'amélioration, plus rapidement que la vitesse de sédimentation. Les valeurs normales du taux de CRP se situent sous la barre des 6 mg / L de sang. Elle peut être un peu plus élevée chez certaines personnes fumeuses ou en surcharge pondérale. Il s'avère que son augmentation est un marqueur important d'un mauvais pronostic dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), l'une des graves complications de l'infection caractérisée par l'incapacité des poumons à fournir suffisamment d'oxygène aux organes vitaux du corps. Les signes du SDRA sont connus, principalement l'essoufflement et/ou les doigts/lèvres bleues.

- Il existe d'autres marqueurs de l'inflammation : le fibrinogène (il fait partie de la vingtaine de facteurs de coagulation produits par le foie. Entre 2 et 4 g/L de sang chez l'adulte comme chez l'enfant) + l'orosomucoïde (synthétisé par le foie mais aussi par les globules blancs polynucléaires et monocytes, chez l'adulte : 0,50 à 1,20 g/L de sang) + l'haptoglobine (une protéine fabriquée dans le foie dont l'une des fonctions est de capter l'hémoglobine libérée par les globules rouges. Entre 0,3 et 2 g/L).

- La ferritine :

Selon Randy Q. Cron, rhumatologue pédiatrique à l'[Université de l'Alabama à Birmingham](#) et auteur du premier manuel dédié aux « tempêtes de cytokines » en novembre 2019 et W. Winn Chatham, immunologiste et rhumatologue, la communauté médicale doit pouvoir diagnostiquer une inflammation de type « orage de cytokines » rapidement par un dosage de la [ferritinémie](#) permettant un traitement plus rapide pour diminuer la mortalité.

Le dosage de la ferritine (sur prélèvement veineux) mesure indirectement la quantité de fer dans le sang. Il peut être prescrit pour trouver une cause en cas d'anémie (la moitié des anémies est liée à une carence en fer) + détecter la présence d'une inflammation (Covid cytokinique, arthrite, lupus) + détecter une hémochromatose (accumulation de fer dans les tissus et en particulier dans le foie pour lequel on parle alors d'hépatosidérose) + évaluer le bon fonctionnement d'un traitement visant à augmenter ou diminuer le niveau de fer dans l'organisme.

La concentration de ferritine est normalement comprise entre 18 et 270 ng/ml (nanogrammes par millilitre) chez l'homme, entre 18 et 160 ng/ml chez la femme, et elle oscille entre 7 et 140 ng/ml chez les enfants. Sa production augmente en cas d'activation des macrophages et en cas de destructions cellulaires. Des valeurs élevées de ferritine (c'est-à-dire une hyperferritinémie) sont un outil de dépistage, sont prédictives d'un risque accru de choc cytokinique.

- Les D dimères :

Les D dimères résultent de la dégradation de la fibrine des caillots par la plasmine. Leur présence à un taux élevé dans le sang signe l'existence d'une activation de la coagulation et de la formation de caillots ou thrombus.

Le taux de D-dimères dans le sang est normalement inférieur 500 microgrammes par litre (500 µg/L), mais comme tout dosage sanguin, les normes peuvent légèrement varier d'un laboratoire à l'autre.

L'absence d'augmentation du taux sanguin de D-dimères élimine le diagnostic d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde.

Aujourd'hui, de nombreux articles ont établi le lien entre un taux de D-dimères élevé et la gravité de la maladie COVID-19 et un mauvais pronostic pour le patient.

- Les taux plasmatiques d'interleukine 8 = IL-8 sont élevés chez les patients COVID-19 légers et sévères et augmentent avec la progression de la maladie (nous reviendrons sur cette notion d'interleukines).

Parmi les examens de laboratoire les anomalies suivantes sont associées avec une maladie Covid-19 sévère : d-dimères > 1000 ng/ml, ferritine > 500 µg/l, CRP > 100 ng/ml, lymphocytes totaux < 800/µL, CK = CPK = créatine kinase (enzyme musculaire et cardiaque) > 2x la norme, LDH (lactate déshydrogénase, une enzyme présente dans presque tous les tissus et organes) > 245 U/l, troponines (recherche d'anomalies cardiaques... je ne détaille pas les différents types de troponines) > 2x la norme. L'inflammation cause des lésions de la paroi des capillaires qui tapissent les alvéoles pulmonaires (petits sacs qui se gonflent d'air et où se produisent les échanges d'oxygène). Comme pour tous nos vaisseaux sanguins, ces capillaires sont tapissés de cellules appelées endothéliales, chargées de réguler la pression sanguine, prévenir l'inflammation et inhiber la coagulation.

Une majorité (les jeunes) ne s'aperçoit pas physiquement que la Covid existe, d'autres sont à peine affectés... une grippette, mais certains sujets réagissent fortement et parmi eux, pour 5 %, le système s'emballe. L'incidence des manifestations graves de Covid augmente considérablement avec l'âge, nos aînés présentant la mortalité la plus élevée mais de façon inattendue ne sont pas ou rarement victime d'un orage de cytokines. Parmi les décès du Covid :

- 73% étaient âgés de 75 ans et plus, et 58% étaient des hommes.

- 65% avaient une comorbidité. Une mention de pathologie cardiaque était indiquée pour 36% de ces décès et d'hypertension artérielle pour 22%.

Il est fort probable que les voies cellulaires et moléculaires **sous-jacentes au vieillissement** contribuent à la **gravité de la maladie covid**.

Trisomie 21	X 10 risque d'hospitalisation	X 28 risque décès
Mucoviscidose	X 2,5 risque d'hospitalisation	X 6 risque décès
Cancer actif du poumon	X 2,5 risque d'hospitalisation	X 3 plus de risque

IVB3. La majorité des cas graves de la Covid est liée à une déficience immunitaire et non pas à un orage de cytokines !!!

Etude comparant 168 adultes atteints de Covid-19 et 25 adultes atteints de grippe.

« Moins de 5 % des patients atteints de Covid-19, y compris les individus les plus malades, ont une réponse immunitaire hyperinflammatoire et potentiellement mortelle connue sous le nom de syndrome de la tempête de cytokines », affirment les auteurs d'une étude parue le 13 novembre dans *Science Advances*. « Ces patients souffrant de formes graves présentent même moins d'inflammation qu'une personne moyenne atteinte de grippe ».

En fait, dans la majorité des cas, notamment chez les personnes âgées, la gravité de la maladie serait à l'inverse liée à une réponse immunitaire « profondément supprimée » = une immunosénescence.

[57] Des profils inflammatoires distincts distinguent COVID-19 de la grippe avec des contributions limitées de la tempête de cytokines par [PHILIPPE A. MUDD](https://orcid.org/0000-0002-3860-5473) [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0002-3860-5473](https://orcid.org/0000-0002-3860-5473) [JEREMY CHASE CRAWFORD](https://www.science.org/doi/full/10.1126/sciadv.abe3024) 9 déc. 2020 • Vol 6 , Numéro 50 • DOI : 10.1126/sciadv.abe3024 <https://www.science.org/doi/full/10.1126/sciadv.abe3024>

"Le niveau de cytokines est alors significativement plus faible chez les patients atteints de CES Covid-19. Ces conclusions remettent en cause les traitements anticytokines administrés aux patients souffrant de formes graves de Covid, comme les inhibiteurs de l'interleukine 6 : le tocilizumab (= **RoActemra®** un anticorps monoclonal bloquant le récepteur membranaire de l'interleukine 6) ou le sarilumab (= **Kevzara®** qui se fixe, lui, directement sur l'IL 6), qui ont pourtant fait l'objet d'une grande attention. La majorité des patients Covid-19 ne seraient donc pas non plus candidats à un traitement par des corticostéroïdes tels que la dexaméthasone." [58]

[58] Céline Deluzarche, Futura Planète, 2/12/2020 <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/coronavirus-coronavirus-fausse-piste-orage-cytokinique-84483/>

Plusieurs études, comme la suivante, ont recherché un lien entre un déficit en interférons et un sur-risque de développer une forme grave de la Covid-19.

En septembre 2020, des chercheurs de l'Inserm ont tenté de savoir pourquoi la réponse individuelle à l'infection par le virus SARS-CoV2 variait autant d'une personne à l'autre. Selon leurs travaux publiés dans la revue Science le 23 octobre 2020 : des causes génétiques et des causes immunologiques expliquant 15 % des formes graves de Covid-19. "*Ces malades ont un point commun : un défaut d'activité des interférons de type I, molécules du système immunitaire qui ont normalement une puissante activité antivirale*".

Ces chercheurs ont pu montrer que :

- Chez 3 à 4% des formes graves, une anomalie génétique diminuerait la production des interférons. "*quel que soit leur âge, les personnes porteuses de ces mutations sont plus à risque de développer une forme potentiellement mortelle de Covid-19*".
- Chez 10 à 11% des formes graves, une maladie auto-immune bloquait l'action des interférons.

[59] Société française de pharmacologie et de thérapeutique : Les interférons : qu'est-ce que c'est ? Sont-ils efficaces dans le traitement de la Covid 19 ? <https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions/1302-160-les-interf%C3%A9rons-qu'est-ce-que-c'est-sont-ils-efficaces-pour-pr%C3%A9venir-ou-traiter-le-covid-19>

[60] Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science. 2020 Sep 24:eabd4570. doi : 10.1126/science.abd4570

[61] Erreurs innées de l'immunité IFN de type I chez les patients atteints de COVID-19 potentiellement mortel par Qian Zhang, Paul Bâtard, Zhiyong Liu *et al.* 23/10/2020 *Sciences*. Vol. 370, numéro 6515, eabd4570 <https://science.sciencemag.org/content/370/6515/eabd4570>)

Conclusions :

- 1. Pas d'orage cytokinique en général chez les séniors, mais une dépression immunitaire, pas d'emballlement mais un affaiblissement.**
- 2. Parfois, des causes génétiques et des causes immunologiques expliquent l'insuffisance de réponse immunologique.**
- 3. L'orage de cytokines (= orage inflammatoire) ne concerne qu'une minorité de cas graves de covids.**

IVB4. Et les 5% de formes graves avec orage de cytokines ?

En cas d'orage cytokinique, les troubles sont liés à une infiltration massive de cellules inflammatoires (macrophages et monocytes, cellules NK = tueuses naturelles, cellules dendritiques puis cellules B et cellules T). Elles sont activées et libèrent des cytokines inflammatoires, qui à leur tour activent encore plus de globules blancs ... La production de cytokines est donc à la fois excessive et auto-entretenu.

La « tempête de cytokines » induit des apoptoses cellulaires en série qui peuvent être cause de la mort éventuelle du patient. Ce fut souvent le cas par exemple pour le virus H1N1 de la grippe espagnole = « pandémie grippale de l'année 1918 » due à un virus de la grippe A. C'est aussi vrai pour d'autres virus dits « HP », c'est-à-dire "Hautement pathogènes").

L'administration de stéroïdes à forte dose dans un petit sous-groupe de patients atteint d'orage de cytokines (Cf. l'essai RECOVERY) a été validée par l'OMS. "L'étude anglaise Recovery a démontré formellement que 6 mg de dexaméthasone, un anti-inflammatoire à base de corticoïdes - par jour permet d'éviter des décès" ceci pendant 10 jours.

Mathieu Molimard, chef du service de pharmacologie médicale au CHU de Bordeaux.

Le HCSP (= Haut Conseil de la santé publique) recommande l'application du protocole Recovery, soit 6 mg/jour de dexaméthasone pendant 10 jours, et à défaut (en cas de tension d'approvisionnement sur la dexaméthasone), l'utilisation de méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j, ou de prednisone à la dose de 40 mg/j ou enfin en dernière intention d'hydrocortisone à la dose de 160 mg/j pendant 10 jours, en prévoyant une décroissance progressive en trois ou quatre jours.

[62] Le groupe de collaboration RECOVERY, Dexaméthasone chez les patients hospitalisés atteints de Covid-19 – Rapport préliminaire . N. Engl. J. Med. r 10.1056/NEJMoa2021436 , (2020).

Rappelons que la communication cellulaire peut être assurée soit par des contacts cellule/cellule (par exemple au moyen des molécules d'adhésion) soit par des molécules. Les cytokines sont de telles molécules indispensables à la communication entre les cellules comme le sont les hormones et les neuromédiateurs. Les hormones sont sécrétées par un seul type de cellule spécialisée et localisée contrairement aux cytokines.

Chaque cytokine, elle, peut être synthétisée par plusieurs types de cellules, pas seulement des globules blancs, et agir sur un grand nombre de cellules cibles sur lesquelles elle aura des actions variées.

Les cytokines sont produites, principalement, en réponse à la présence d'un agent infectieux tels qu'un virus, une bactérie, un champignon, un parasite ou de l'un de leurs constituants (y compris ARN et ADN). Ce sont des messagers solubles, des glycoprotéines, de faible masse moléculaire et à durée de vie courte (de l'ordre de la ½ heure) qui assurent donc les communications entre les cellules en particulier celles du système immunitaire.

1. Les cytokines agissent sur la cellule sécrétrice elle-même (**action autocrine** comme l'interleukine II = IL II).
2. Ou sur d'autres cellules localement (**effet paracrine**).
3. Ou encore de façon plus lointaine : **effet endocrine** comme l'IL-1 ET IL6 sur l'hypothalamus (qui provoquent alors la fièvre) et sur les cellules hépatiques.
4. De fait, l'activité d'une cytokine est assurée par la présence, à la surface d'autres cellules de récepteurs spécifiques. Certains de ces récepteurs se clivent après fixation et forment un récepteur soluble inhibant ainsi l'action de la cytokine.
5. Les cytokines peuvent de plus, inversement, se fixer également sur des récepteurs solubles qui se fixeront eux-mêmes sur des récepteurs membranaires de cellules.
6. Des cytokines et leurs effets peuvent être augmentés ou diminués, par d'autres cytokines. Ainsi, ces médiateurs agissent parfois de manière synergique, et parfois de manière antagoniste.
7. Compliqué : chacune des cytokines peut reconnaître un ou plusieurs récepteurs spécifiques mais lorsqu'elles se lie à des récepteurs différents, elle induit des effets différents.

Ces cytokines sont donc des messagers entre les cellules du corps humain assurant, entre autres, la régulation de l'inflammation dans les différents organes. Le système peut "s'emballer" : les cytokines sécrétées par des cellules immunitaires lors d'une attaque par un agent pathogène sont alors produites en quantités excessives constituant l'« orage des cytokines ». Celui-ci peut créer des lésions dans les tissus et se déverser dans l'ensemble de l'organisme.

Ces cytokines sont impliquées dans l'immunité innée (= précoce = réponse initiale sans intervention de lymphocytes B et T) en particulier contre les infections virales mais interviennent aussi plus tardivement dans l'immunité adaptative (faisant appel à ces lymphocytes B sécréteurs d'anticorps et des lymphocytes T variés). Elles sont également mises en cause dans des maladies inflammatoires, comme le lupus.

Dans la Covid, cet emballement de la réponse inflammatoire peut s'observer en général entre 9 à 12 jours après les premiers symptômes avec production Interleukine 1 alpha = IL-1 alpha, IL-1 bêta, IL-6 (beaucoup), IL-10, IL-18 ainsi que le TNF-alpha. **Les taux sériques d'IL-6 et d'IL-10 sont en particulier très élevés.** Cet emballement est corrélé à une infiltration massive dans les poumons de cellules immunitaires innées, à savoir des polynucléaires neutrophiles et des monocytes-macrophages, induisant des sécrétions de cellules épithéliales et endothéliales. A l'arrivée s'ensuit une accumulation de plasma sur un œdème noyé avec des lésions pulmonaires au niveau des espaces alvéolaires et un syndrome de détresse respiratoire aigu.

Suite à l'analyse intermédiaire des données de l'essai ANACONDA-COVID-19 (CHRU Tours), le 17/6/2021 le Haut Conseil de la santé publique a actualisé ses recommandations s'agissant de l'anakinra antagoniste des récepteurs de l'IL1 (médicament bien connu des rhumatologues, car utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde) : ne pas n'utiliser quelle que soit la situation.

Ces tâtonnements s'expliquent... et sont respectables au plan de l'éthique... mais, au plus haut niveau, quand on refuse d'essayer en traitement initial, un médicament aussi anodin que l'ivermectine cela laisse supposer que dans ce dernier cas, il existe d'autres raisons !!!

... probablement beaucoup moins respectables...

A noter qu'une augmentation d'une cytokine donnée dans le sang (interleukine 6 par exemple) n'implique pas qu'elle soit augmentée dans les poumons (« les protéines CXCL1 et CXCL8 ont des concentrations au moins 30 fois plus élevées dans les poumons que dans le sang »).

Conclusions :

L'attaque microbienne induit la production de cytokines sources d'inflammation mais pas nécessairement un orage de cytokines. « Le choc cytokinique touche essentiellement des adultes dans la force de l'âge. » (Vidal). Pas d'orage cytokinique en général chez les seniors, mais à l'inverse une dépression immunitaire. Les résultats publiés indiquent qu'il ne serait pas nécessaire d'administrer des interférons de type I chez des patients présentant des taux déjà fortement élevés en ces cytokines. Un traitement personnalisé des patients COVID-19 est nécessaire, basé sur le profilage des cytokines.

La maladie (ici la Covid) est source des réactions d'oxydation dans les cellules en provoquant la libération de petites molécules très réactives (ERO = espèces réactives de l'oxygène), au cours du processus appelé stress oxydatif cause d'une forme de sénescence...

La sénescence oxydative étant en général associée à une diminution de taille des télomères, il convient de se poser la question dans le cadre de la Covid... il y a-t-il réduction de ceux-ci ?

IVD. Et les Covids longs ?

1. Populations concernées :

« Si les hommes sont plus à risque de faire des formes graves, les femmes semblent plus à risque de souffrir de symptômes persistants dans la durée » : Inserm dans un communiqué publié le 10 mai 2021.

"Ce sont plutôt des femmes actives que l'on voit revenir" constate le Dr Nicolas Barizien de l'Hôpital FOCH à Suresnes (92). De façon générale, ce syndrome post-Covid concerne des personnes jeunes, de 40 à 50 ans. Cela peut toucher tous les patients, qu'ils aient été hospitalisés ou pas. Ainsi, un certain nombre de personnes jeunes qui sont restés à la maison et qui ont été pris en charge en ambulatoire présentent des symptômes persistants". Ces patients ne sont pas en surpoids et ne présentent pas de comorbidités cardio-vasculaires.

"Non, ces personnes ne font pas de rechute, selon le Dr Barizien. Elles n'ont plus de fièvre, ne sont plus dans l'infection aiguë, ce n'est pas le virus qui se remet à se développer dans l'organisme, la PCR est d'ailleurs négative."

Par ailleurs, selon les résultats d'une étude menée par les chercheurs du King's College de Londres, "environ une personne sur sept (14,5%) avec un COVID-19 symptomatique serait malade pendant au moins 4 semaines, une sur 20 (5,1%) pendant 8 semaines et une sur 45 (2,2%) pendant 12 semaines ou plus". L'étude a été menée sur 4182 patients ayant présenté antérieurement un test PCR positif. Leurs symptômes étaient enregistrés via l'application Covid Symptom Study. Selon eux les patients qui souffrent d'un Covid long ne sont pas les mêmes que les personnes fragiles susceptibles de développer une forme grave de la maladie.

2. Origines possibles :

2a. La piste auto-immune :

On sait que l'infection par le SARS-CoV-2 est associée à un certain nombre de maladies auto-immunes, dont le syndrome de Guillain-Barré (SGB). En outre, des anticorps neutralisants contre une cytokine antivirale, l'interféron (IFN) de type 1 ont été trouvés chez plus de 10 % des patients atteints de pneumonie au coronavirus 19.

L'une des hypothèses évoquées est que l'infection déclenche un processus auto-immun : le système immunitaire se met à "attaquer" l'organisme qu'il doit normalement protéger. Cette piste est étayée par une étude publiée en juin 2021 dans Clinical & Experimental Immunology [62]. Selon elle, de nombreux patients atteints de COVID-19 produisent des réponses immunitaires contre les

propres tissus ou organes de leur corps (anticorps cutanés, musculaires, squelettiques et cardiaques). « Les anticorps que nous avons identifiés sont similaires à ceux qui causent un certain nombre de maladies auto-immunes de la peau, des muscles et du cœur » Pr Alex Richter. [63]

[63] [Establishing the prevalence of common tissue-specific autoantibodies following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection - Richter - 2021 - Clinical & Experimental Immunology - Wiley Online Library](#) par Alex G. Richter, Adrian M. Shields, Abid Karim et al. 03 juin 2021

2b. Une résurgence virale :

L'herpès-virus de type 4 = virus Epstein-Barr = virus de la mononucléose infectieuse est un virus à ADN à 2 brins présent chez 95% des personnes adultes en bonne santé sous une forme "dormante" dans des lymphocytes B à mémoire. Il est présent dans leur noyau sous forme d'épisomes. La contamination a eu lieu dans l'enfance ou l'adolescence. Ce virus peut se réactiver soudainement en cas de stress intense, de déficit immunitaire ou d'inflammation.

D'après une étude publiée le 17 juin 2021, dans la revue Pathogens, le virus de la mononucléose serait responsable des cas de Covid longs. Selon les auteurs de l'étude, c'est la réactivation du virus Epstein-Barr (EBV), responsable de la mononucléose, réactivation induite par l'inflammation liée au Covid, qui serait l'élément déclencheur des symptômes à long terme chez certains malades atteints du Covid. 73% des patients atteints d'un Covid long possédaient des anticorps pour le virus EVB, prouvant sa réactivation.

[64] Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation, Pathogens, par Jeffrey E. Gold, Ramazan A. Okyay, Warren E. Licht, David J. Hurley *et al.* 17 juin 2021. <https://www.mdpi.com/2076-0817/10/6/763>

3. Symptômes des covids longs :

L'état du patient évolue en dents de scie car les symptômes sont très fluctuants. *"On observe des phases d'exacerbation des symptômes qui succèdent à des phases d'amélioration et ainsi de suite."*

Les symptômes principaux du Covid long sont : la fatigue et les essoufflements + des courbatures, des douleurs articulaires et musculaires même au repos + des sensations d'oppression thoracique par vague : *"Ils ont une oppression pendant quelques jours puis ça s'estompe et ça revient"* et de la tachycardie + des douleurs digestives + de la constipation ou de la diarrhée + des troubles du sommeil et des dépressions + des troubles de l'odorat et du goût + des maux de tête, la sensation de perdre ses fonctions dites supérieures comme la mémoire immédiate et la concentration + la sensation d'évoluer "dans un brouillard cérébral".

Les douleurs articulaires et thoraciques sont traitées avec des antalgiques et des anti-inflammatoires. « Ils sont mis sous [corticoïdes](#), [anti-inflammatoires](#), [anticoagulants](#) pour certains et dans de rares cas sous [hydroxychloroquine](#) aux doses prescrites pour le lupus selon les anomalies identifiées. » Alexandre Bleibtreu, infectiologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

Une activation immunitaire ou inflammatoire trop importante serait en cause. *"C'est l'inflammation causée par le virus qui est responsable des symptômes qui persistent mais il n'y a plus de virus..."*... Voir 2a ci-dessus...

Il faut aussi différencier les séquelles organiques (fibrose, atteinte rénale, cardiaque, etc.) dues à la phase aiguë de la maladie, des troubles qui apparaissent plus tard ou se prolongent (douleurs musculaires, arthralgies, fatigue, tachycardie...).

4. IVERMECTINE ET COVIDS LONGS :

Alessandro Santin, directeur du Smilow Center de l'**Université de Yale** soigne de tels patients, "des gens qui sont malades depuis un an et qui ne respirent pas bien, qui ont tout essayé sans s'améliorer. Dans les deux semaines suivant le début de l'ivermectine - **mais dès les premiers jours, il y a des améliorations**-, sans pratiquement aucun effet secondaire, ces personnes ont recommencé à vivre."

[65] Alessandro Santin

https://medicine-yale-edu.translate.google.com/obgyn/profile/alessandro_santin/?tab=location&locationId=4127&_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=fr&_x_tr_hl=fr&_x_tr_pto=nui,sc

VI C– De l'effet potentiel des protéines de pointe sur les télomères et la télomérase

...

Il existe sur internet des petits groupes qui systématiquement se moquent de ces recherches... Certains ignares suiveurs sans la moindre connaissance mais aussi quelques biologistes... Dire que Monsieur Vérant a eu raison de piquer, quelles que soient les conséquences, augure (aujourd'hui) d'une possible belle carrière... L'inverse potentiellement handicaperait. Ils dénigrent non pas pour faire avancer la recherche mais par soumission, intérêt ou obscurantisme... Lisons ces études qu'ils rejettent pour se conformer à la doxa...

VIC1- Etude belge des télomères chez des Covids hospitalisés :

« Les télomères sont des séquences d'ADN non codantes qui protègent les chromosomes et se raccourcissent avec l'âge. La courte longueur des télomères (TL) est associée aux maladies chroniques et à l'immunosénescence. » *Antoine Froidure*.

Les professeurs **Antoine Froidure (Service de pneumologie)** et **Anabelle Decottignies (laboratoire d'épigénétique)** ont investigué le lien potentiel entre la taille des télomères et la Covid. Les chercheurs ont comparé la taille des télomères (par la technique Flow-FISH) de 70 patients hospitalisés pour Covid lors de la première vague de la pandémie (entre le 7 avril et le 27 mai 2020 / patients âgés de 27 à 96 ans) aux résultats d'un groupe témoin correspondant à environ 491 volontaires sains.

Les tissus pulmonaires de six patients COVID-19 décédés ont été utilisés pour détecter l'activité de la -galactosidase associée à la sénescence, un marqueur du vieillissement cellulaire.

- 1) les télomères des patients Covid étaient plus courts (40%) que ceux du groupe de référence et
- 2) la présence de télomères très courts était associée à un risque significativement plus élevé d'admission en soins intensifs ou de décès.
- 3) Des télomères courts étaient corrélés avec une protéine C réactive élevée.

Conclusion : Nous avons signalé en IIIA que le raccourcissement des télomères est favorisé par l'inflammation car elle augmente le nombre des divisions cellulaires dans les tissus. L'étude ci-dessus montre qu'il existe une relation entre la taille des télomères et la gravité de la maladie Covid (il s'agit de patients hospitalisés) : cause, conséquence ?

[66] Short telomeres increase the risk of severe COVID-19 publication *Aging Volume 12, Issue 20* pp 19911—19922. 26/10/2020. Antoine Froidure, Manon Mahieu, Delphine Hoton, Pierre-François Laterre, Anabelle Decottignies et al. <https://www.aging-us.com/article/104097/text?fbclid=IwAR32Rb7kqv9iZXdzB4gS9fpfGb9pZkb3tESBAvL5xdQe76OWTRm6G0t6Npw> + <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.google.com/33104521/>

VIC2- Confirmation de l'équipe de Maria Blasco :

En janvier 2021, la chercheuse en oncologie moléculaire, Maria Blasco, confirmait les résultats de Froidure *et al.*, article titré « Des télomères de longueurs plus courtes chez les patients atteints de la maladie Covid sévère ». En résumé :

L'étude dirigée par le Dr Maria A. Blasco du CNIO n'a porté que sur 89 patients âgés de 29 à 85 ans.

« Les installations hospitalières pour les patients COVID-19 étaient débordées, il n'a été possible d'analyser les télomères que de 89 patients admis à l'hôpital de campagne de l'IFEMA de Madrid ».

- L'incidence des manifestations graves de Covid augmente avec l'âge, les patients plus âgés présentant la mortalité la plus élevée, ce qui suggère que les voies moléculaires sous-jacentes au vieillissement contribuent à la gravité de la Covid.

- Les auteurs rappellent que « l'un des mécanismes du vieillissement est le raccourcissement progressif des télomères, qui sont des structures protectrices aux extrémités des chromosomes. Des télomères extrêmement courts altèrent la capacité de régénération des tissus et déclenchent une perte d'homéostasie tissulaire et une maladie. »

- Le virus SARS-CoV2 infecte de nombreux types cellulaires différents, forçant le renouvellement cellulaire et la régénération pour maintenir l'homéostasie tissulaire.

- Une association entre une forme sévère de COVID-19 et des télomères plus courts est ainsi constatée si l'on mesure la longueur des télomères dans les lymphocytes du sang périphérique des patients Covid. Et si l'âge entre en ligne de compte dans la longueur des télomères, cette association est retrouvée quel que soit l'âge du patient... « *Nous constatons que les patients qui ont des pathologies COVID-19 plus sévères ont des télomères plus courts à différents âges par rapport aux patients atteints de formes plus bénignes* ».

- Les auteurs ont donc émis l'hypothèse que la **présence de télomères courts** chez les patients plus âgés **limite la réponse tissulaire** à l'infection par le SARS-CoV2 et constaté que **des télomères plus courts sont associés à une sévérité accrue de la maladie**.

- Rallonger les télomères courts par la télomérase, pourrait apporter un bénéfice thérapeutique en cas de maladies caractérisées par des télomères courts, comme la fibrose pulmonaire et la COVID-19. C'est l'objectif de la biotech Telomere Therapeutics, créée par l'équipe du CNIO et l'Université autonome de Barcelone (UAB).

[67] Des longueurs de télomères plus courtes chez les patients atteints de la maladie COVID-19 sévère Raul Sanchez-Vazquez, Ana Guío-Carrión, Antonio Zapatero-Gaviria, Paula Martínez, Maria A Blasco. Publication en ligne du 11 janvier 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428591/>

Suite à ces résultats, Santé log publiait il y a 8 mois un article intitulé [68] « COVID-19 : Et si la maladie grignotait les télomères ? » <https://www.santelog.com/actualites/covid-19-et-si-la-maladie-grignotait-les-telomeres> :

« Cette équipe du Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO, Madrid) effectue un constat surprenant : les patients atteints d'une maladie COVID-19 sévère ont des télomères significativement plus courts. »

« Ces nouvelles données publiées dans la revue Aging suggèrent que le raccourcissement des télomères **fait suite** à l'infection virale et entrave la régénération tissulaire, ce qui contribuerait à expliquer qu'un nombre important de patients souffrent de séquelles prolongées ». Le raccourcissement est donc présenté comme **conséquence** de la Covid.

Conclusion : des télomères plus courts sont associés à une sévérité accrue de la maladie.

« Se pose également la question d'une accélération du vieillissement post-COVID-19. »

VIC3- Augmentation significative de l'âge biologique des patients ayant eu le Covid :

1. Travaux de Gaetano et al. en juin 2021 [55] :

« L'infection par le SRAS-CoV-2 détermine le syndrome COVID-19 caractérisé, dans le pire des cas, par une détresse respiratoire sévère, une fibrose pulmonaire et cardiaque, une libération de

cytokines inflammatoires et une immunosuppression... Parmi les survivants, la présence du syndrome dit persistant post-covid (PPCS) est assez fréquente. Chez les survivants du Covid, le PPCS est associé à un ou plusieurs symptômes : fatigue, dyspnée, perte de mémoire, troubles du sommeil et difficultés de concentration. »

L'âge chronologique est déterminé à partir de sa date de naissance.

Certaines personnes « ne font pas du tout leur âge ». « Ils font soit plus jeune, soit plus vieux ». **L'âge physiologique = âge fonctionnel = âge biologique** reflète l'état physiologique ou fonctionnel exact de l'individu. « L'âge physiologique est un marqueur indispensable pour mesurer les effets à court, moyen ou long terme d'agents potentiellement efficaces sur le processus du vieillissement. » *Docteur Christophe de JAEGER.*

L'étude mesure l'âge biologique sur 117 survivants du Covid et 144 volontaires non infectés. »

- Les auteurs constatent une augmentation significative de l'**âge biologique** (= âge physiologique = âge fonctionnel) des patients ayant eu le/la Covid (post-covid) de **10.45 ans** (+/- 7,29 ans soit 5,25 ans au-delà de la norme) comparé à 3,68 ans (+/- 8.17 ans) chez les personnes non infectées (sans-covid).
- Un raccourcissement significatif des télomères (des lymphocytes du sang périphérique) est observé dans la cohorte post-covid (3,03 ko +/- 2,39) par rapport à la cohorte sans-covid (10,67 ko +/- 11,69).
- De plus, l'expression de l'ACE2 a été diminuée de 73% chez les patients post-covid, par rapport à la population sans-covid.
- À la lumière de ces observations, l'hypothèse est émise que certaines altérations épigénétiques (voir chapitre IV) sont associées à l'état post-covid, **en particulier chez les patients les plus jeunes** (< 60 ans).

Conclusion : La Covid peut induire un vieillissement prématuré. Il existe un lien entre l'accélération de l'âge biologique et le raccourcissement des télomères chez les patients post-Covid.

Elle n'est pas la seule : l'Infection à VIH (= Virus de l'Immunodéficience Humaine [55]) est connue pour être à l'origine d'un vieillissement prématuré avec 10 à 15 ans plus tôt : ostéoporose + déficit neurocognitif + sarcopénie (diminution de la masse et la force musculaires + risque cardio-vasculaire et hypertension + lipodystrophie + résistance à l'insuline avec diabète et dyslipidémie + cancers (HPV, HBV, HCV, EBV, liés au tabac) + dépression...

Le rôle de l'inflammation est central dans le cas du VIH...

[69] Preuve de l'accélération biologique de l'âge et du raccourcissement des télomères chez les survivants de COVID-19 par [Alessia Mongelli](#), [Véronique Barbi](#), [Michela Gottardi Zamperla](#), [Carlo Gaetano et al.](#) PMID : 34200325 PMCID : [PMC8201243](#) DOI : [10.3390/ijms22116151](#)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34200325/>

[70] Infection à VIH et vieillissement prématuré : physiopathologie et prévention par Jacqueline Capeau. INSERM U938, Université Pierre et Marie Curie Faculté de Médecine, site Saint-Antoine, Paris, France <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-janvier-2017/cours-mercredi-01.02/j-capeau.pdf>

2. Travaux de Konstantinos Evangelou, Dimitris Veroutis, Periklis G. Foukas, Vassilis G. Gorgoulis et al. [56] :

Objectifs : Étudier si le SRAS-CoV-2 peut induire la sénescence cellulaire dans les cellules épithéliales pulmonaires ou pneumocytes, conduisant à la sécrétion de cytokines inflammatoires, connues sous le nom de phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP).

1. Des échantillons de tissu pulmonaire d'autopsie de onze patients COVID-19 et de soixante témoins non infectés du même âge ont été analysés principalement au niveau de leurs cellules alvéolaires de type 2 (AT2 = pneumocytes de type II) :

- par immunohistochimie et microscopie électronique afin de rechercher le SRAS-CoV-2

- Pour des marqueurs de sénescence cellulaire (SenTraGor et p16^{INK4A}) **voir respectivement note 4 et [71]**. L'élévation des marqueurs de sénescence est effective [p16^{INK4A}, positivité de la coloration SenTraGor dans 12 ± 1,2 % des cellules par rapport à 1,7 ± 0,13 % chez les témoins non infectés (p < 0,001)]

- Et des cytokines SASP clés (interleukine-1β, interleukine-6) dont la sécrétion a été nettement accrue.

2. Ils ont également étudié si l'infection par le SRAS-CoV-2 d'une lignée cellulaire épithéliale induit la sénescence et la sécrétion de cytokines. L'infection des cellules épithéliales (cellules Vero E6 : **voir note 5**) par le SARS-CoV-2 *in vitro* :

- élève les marqueurs de sénescence (SenTraGor),

- et les marqueurs de dommages à l'ADN (γ-H2AX **voir note 6**).

Conclusions des auteurs :

1. « Nous démontrons que chez les patients COVID-19 sévères, les cellules AT2 sont infectées par le SRAS-CoV-2 **et présentent une sénescence et une expression de cytokines pro-inflammatoires.** »

2. « **Nous montrons également que l'infection par le SRAS-CoV-2 des cellules épithéliales peut induire la sénescence et l'inflammation**, indiquant que la sénescence cellulaire peut être un mécanisme moléculaire important du COVID-19 sévère. »

Note 4: SenTraGor est un nouveau réactif coloré pour détecter les cellules sénescents. Il exploite la réaction spécifique, avec la lipofuscine, d'un nouveau composé chimique (GL13) lié à la biotine.

[71] L'expression de la protéine p16^{INK4a} ne varie pas au cours du cycle cellulaire, mais est augmentée au cours de la sénescence répliative.

https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2006/09/medsci20062210p865/medsci20062210p865.html

Note 5 : cellules Vero E6 = lignée cellulaire qui fut isolée à partir de cellules épithéliales de rein d'un singe vert africain.

Note 6 : L'histone H2A des nucléosomes est phosphorylée en réaction aux coupures double-brin de l'ADN et on la nomme alors gamma-H2AX.

[72] Le SRAS-CoV-2 infecte les cellules épithéliales pulmonaires et induit la sénescence et une réponse inflammatoire chez les patients atteints de COVID-19 sévère par

Konstantinos Evangelou, Dimitris Veroutis, Periklis G. Foukas *et al.*

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.02.424917v2>

Conclusions à VI : des télomères plus courts, potentiellement liés à une diminution de l'activité de la télomérase, sont associés à une sévérité accrue de la maladie Covid.

La maladie est-elle cause ou conséquence de la diminution de la taille des télomères ?

L'essentiel à retenir est que la Covid (comme le HIV) peut induire une sénescence accélérée.

La protéine de pointe du virus de la Covid mimant les effets du virus de la Covid, la ... « vaccination » devrait avoir le même effet (sur la taille des télomères ou l'action de la télomérase ?)... surtout sur la sénescence comme le fait le virus.

En posant la question de façon plus provocatrice, plus dérangeante : la covid est associée dans les cas graves à une sénescence oxydative... En est-il de même des « vaccinations » Covid, utilisées en France, nous amenant à produire cette spike ou nous la fournissant directement ?

Personne ne peut nier actuellement qu'il existe un possible risque d'entraîner une réduction du temps de vie tant des adultes que des enfants en imposant la "vaccination".

Si la Covid comme la « vaccination Covid », par le biais de la spike, touchent aux mécanismes intimes de la sénescence elles interfèrent obligatoirement, comme nous

l'avons longuement décrit, avec les phénomènes de cancérisation...

Toubibs, témoignez des cas rencontrés...

Pour compléter :

[1] « Risques et avantages des vaccins à adénovirus » :

Jean-Pierre G. Publié le 15/06/2021.

<https://www.francesoir.fr/societe-sante/risques-et-avantages-des-vaccins-adenovirus>

[2] « ARN vaccinaux de Pfizer producteurs de protéines spikes » :

Jean-Pierre G. Publié le 06/07/2021.

<https://www.francesoir.fr/opinions-tribunes/arn-vaccinaux-de-pfizer-producteurs-de-proteines-spikes>

[3] « Nouveau vaccin Covid-19 - Novavax : analyse et comparaisons »

Jean-Pierre G. Publié le 29/07/2021

<https://www.francesoir.fr/societe-sante/nouveau-vaccin-covid-19-novavax-analyse-et-comparaisons>

[4] « Quelques "vaccins" contre la Covid, commercialisés ou en phases de tests. Partie I. »

Jean-Pierre G. Publiée le 12/8/2021

<https://www.francesoir.fr/societe-science-tech/quelques-vaccins-contre-la-covid>

[5] « Quelques "vaccins" contre la Covid, commercialisés ou en phases de tests. Partie II. »

Jean-Pierre G. Publiée le 13/8/2021

<https://www.francesoir.fr/societe-science-tech/quelques-vaccins-contre-la-covid-commercialises-ou-en-phases-de-tests-22>

[6] « Que sont les prions ? Partie I : les maladies à prions, découverte et explications »

Jean-Pierre G. Publié le 28/09/2021.

<https://www.francesoir.fr/opinions-tribunes/que-sont-les-prions-partie-un-decouverte>

[7] « Que sont les prions ? Partie II : coronavirus, ARN messenger et prions »

Jean-Pierre G. Publié le 28/09/2021.

<https://www.francesoir.fr/opinions-tribunes/que-sont-les-prions-partie-ii-covid>