

Cours n° 6: UE bio cellulaire :
Cytogénétique :

I. Limite de Hayflick et télomérase :

Au bout d'un certain nombre de divisions, et donc de réplifications, les fibroblastes humains perdent leur potentiel de prolifération et rentrent en sénescence (ils ne peuvent plus se diviser).

En fait, la sénescence cellulaire est corrélée avec le raccourcissement des télomères.

De plus, une réponse aux dommages de l'ADN (DDR = DNA damage response) est activée lorsque la taille des télomères devient critique : activation des protéines ATR et ATM.

La télomérase contrecarre la sénescence cellulaire.

Structure de la télomérase :

s.u TERT : télomérase reverse transcriptase → ADN polymérase ARN-dépendante

s.u TERC : télomérase RNA component → ARN qui sert de matrice

Structure des télomères : TTAGGG

II. Troubles de la télomérase :

Conséquences d'une inhibition pathologique de la télomérase :

- Pertes des obstacles de prolifération (sénescence, crise, apoptose...)
- Difficulté de fonctionnement des cellules souches
- Vieillesse accélérée

Chez les levures	Chez les souris	Chez l'homme
Senescence	- vieillissement des poils, alopecie, diverses atrophies des muqueuses - stérilité, spermatogenèse défectueuse - atteinte de la capacité de prolifération des cellules hématopoïétiques - durée de vie courte - réduction de la capacité à répondre à des contraintes telles que la cicatrisation, les ablations hématopoïétiques	- pigmentation de la peau anormale, dystrophie des ongles, leucoplasie des muqueuses - hypogonadisme - insuffisance de la moelle osseuse - fibrose pulmonaire, cirrhose

Conséquences d'une activation pathologique de la télomérase : cas des cancers

Normalement, le raccourcissement des télomères aboutit, à l'apoptose ou à la rentrée en sénescence d'une cellule (par l'intermédiaire de l'activation des processus de réparation des dommages de l'ADN).

Mais dans certains cas, la télomérase se réactive, ce qui rend la cellule immortelle, provoquant des cancers (90% des cancers ont une surexpression de la télomérase). La télomérase participe donc à l'oncogenèse, et la sénescence répliquative est oncosuppressive. En effet, la maintenance des télomères est nécessaire à la tumorigénèse pour éviter la suppression de la tumeur.

Paradoxe :

Dysfonctionnement télomérique → suppression de tumeur

Surexpression de la télomérase → développement de tumeur

Cependant, on connaît le rôle tumorigène du dysfonctionnement télomérique dans le cas des souris TERC^{-/-} et dans le cas de dyskératose congénitale chez l'homme. Dans les cas évoqués précédemment, il y a un dysfonctionnement associé de p53, c'est-à-dire une absence de point de contrôle ayant pour conséquence une instabilité chromosomique.

> On en conclue donc que le dysfonctionnement télomérique favorise l'initiation de la tumeur mais empêche la progression tumorale.

Autre paradoxe :

La sénescence stimule la transformation maligne. En effet, les cellules sénescents sécrètent des facteurs de croissance, des cytokines médiatrices de l'inflammation, des métalloprotéases... qui stimule la croissance de la tumeur et a destruction des tissus.

Donc, au début de la vie la sénescence est positive pour la vie (mécanisme suppresseur de tumeur), tandis qu'à la fin de la vie la sénescence est négative pour la vie (stimule la tumorigénèse).

Carcinogénèse épithéliale et dysfonctionnement télomérique :

Erosion télomérique → dysfonctionnement télomérique → perte des points de contrôle → cycle cassure-fusion-pont → initiation tumorale → réactivation de la télomérase → progression tumorale

Nouvelle voie thérapeutique :

Cribler les télomères pour forcer les cellules cancéreuses à vieillir.

III. Comment les télomères échappent aux DDR (DNA damage response) ?

Le « shelterin complex » est nécessaire au fonctionnement des télomères. Il se situe au niveau du télomère et est composé de : TRF1, TRF2, TIN2, TPP1, POT1 et RAP1.

Le facteur TRF2 a une place centrale dans la biologie du télomère. En effet, un dysfonctionnement de TRF2 entraîne une instabilité chromosomique, et à une activation des DDR au niveau du télomère (donc sénescence ou apoptose de la cellule).

Comment fonctionne TRF2 ?

- Par l'intermédiaire d'interactions ADN-protéine : TRF2 permet la formation d'une t-loop rendant le télomère « protégé » (aucun cycle cassure-fusion-pont n'est possible entre les chromosomes)
- Par l'intermédiaire d'interactions protéine-protéine : TRF2 s'associe avec d'autres protéines, comme par exemple Apollo, pour inhiber l'activité des DDR au niveau du télomère.

Pour conclure : la télomérase et le « shelterin complex » sont deux phénomènes différents qui protège le télomère des DDR, et donc de la sénescence.

IV. Les différentes s.u de la télomérase :

TERC : s.u matrice ARN :

Les souris TERC^{-/-} montrent une atrophie des cryptes intestinales, une déficience de la cicatrisation, une déficience de la régénération du foie, et un vieillissement prématuré. Il semblerait donc qu'il y a une déficience en cellules souches pour ces souris.

TERT : s.u enzyme :

Les souris TERT^{-/-} possèdent une vertèbre en moins au niveau de leur squelette.
L'administration de TERT (utilisée de manière indépendante) stimule la pousse des cheveux et l'activation des cellules souches épidermiques.

Ex : Syndrome de l'hypoplasie cartilage-cheveux :

Symptômes : petite taille disproportionné, cheveux fins et éparses, déficience de l'immunité cellulaire, prédispositions aux cancers...

Dû à la mutation du gène RMRP (RNA component of the Mitochondrial RNA Processing endoribonucléase). Ce gène (non-codant, donne un ARN) est impliqué dans la réplication de l'ADN mitochondrial, dans la progression du cycle cellulaire, dans la synthèse de l'ARNr, et ... dans TERT !!
En effet, l'ARN RMRP et TERT forme une ARN polymérase ARN-dépendante. Cette polymérase est impliquée dans la prolifération des progéniteurs cellulaires....

En conclusion :

- TERT, en association avec TERC, permet l'élongation des télomères et donc la prévention de la sénescence.
- TERT, en association avec BRG1, permet la prolifération des progéniteurs cellulaires (voie de signalisation de Wnt).
- La prévention de la sénescence et la prolifération des progéniteurs cellulaires sont indispensables lors du développement embryonnaire et le renouvellement des tissus.

V.