

Rôle des télomères dans le développement des maladies et le vieillissement

Athanase BENETOS

Professeur Emérite Université de Lorraine

INSERM DCAC et CHRU de Nancy

Académie Lorraine des Sciences
14 Mai 2025

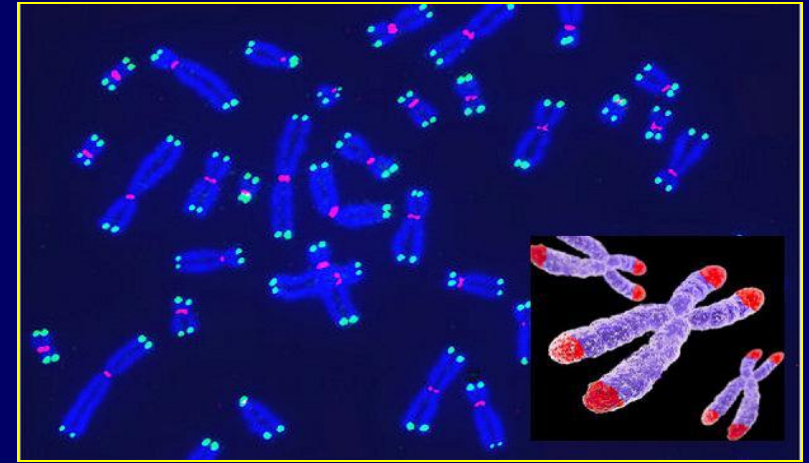


Rôle des télomères dans le développement des maladies et le vieillissement

Pas de conflit d'intérêts à déclarer

Télomères

- Structures nucléoprotéiques situées aux extrémités des chromosomes.
- Protection contre des phénomènes de fusion et de dégradation



Griffith et al, *Cell* 1999

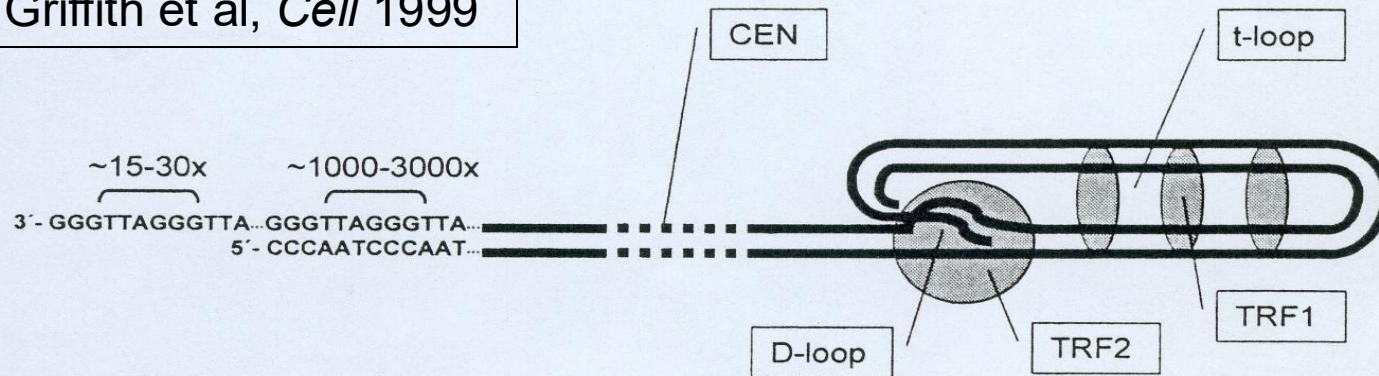
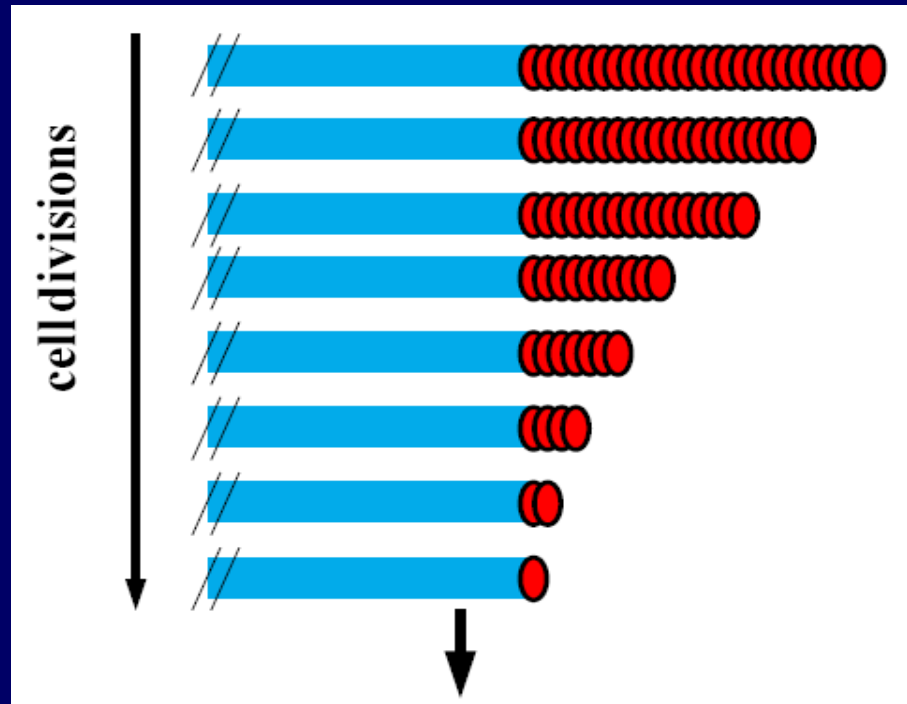


FIGURE 1. Telomere structure of a chromosome. CEN: Whole subtelomeric part of the chromosome. (*Left*) Linear structure of the telomere, showing the 3' G-rich single-stranded overhang. (*Right*) Telomeric loop structure. The telomeric DNA loops back onto itself (t-loop) with the G-rich overhang invading the dsDNA (D-loop). TRF2 stabilizes the D-loop, while TRF1 might contribute to t-loop stability. Adapted from Griffith *et al.*²³

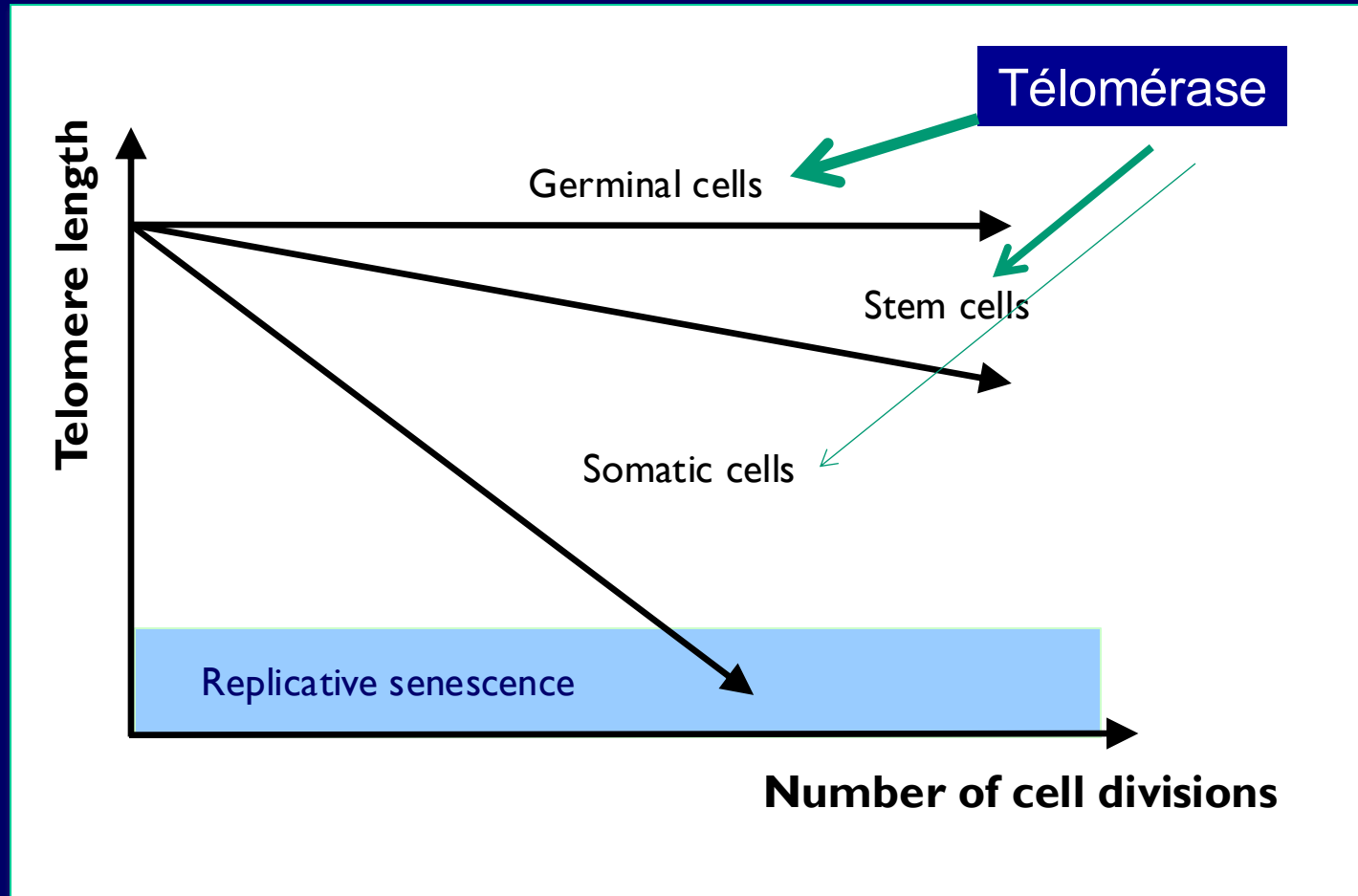
• Télomères et sénescence répllicative

Ils constituent «l'horloge mitotique » de la cellule
(problème de la réplication terminale et limite de Hayflick)



sénescence répllicative

• Attrition des Télomères





The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009

2009-10-05

**The Nobel Assembly at Karolinska Institute
has today decided to award**

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009

jointly to

Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider and Jack W. Szostak

for the discovery of

**« how chromosomes are protected
by telomeres and the enzyme telomerase »**

- Elizabeth Blackburn and Jack Szostak discovered that a unique DNA sequence in the telomeres protects the chromosomes from degradation.
- Carol Greider and Elizabeth Blackburn identified telomerase, the enzyme that makes telomere DNA.

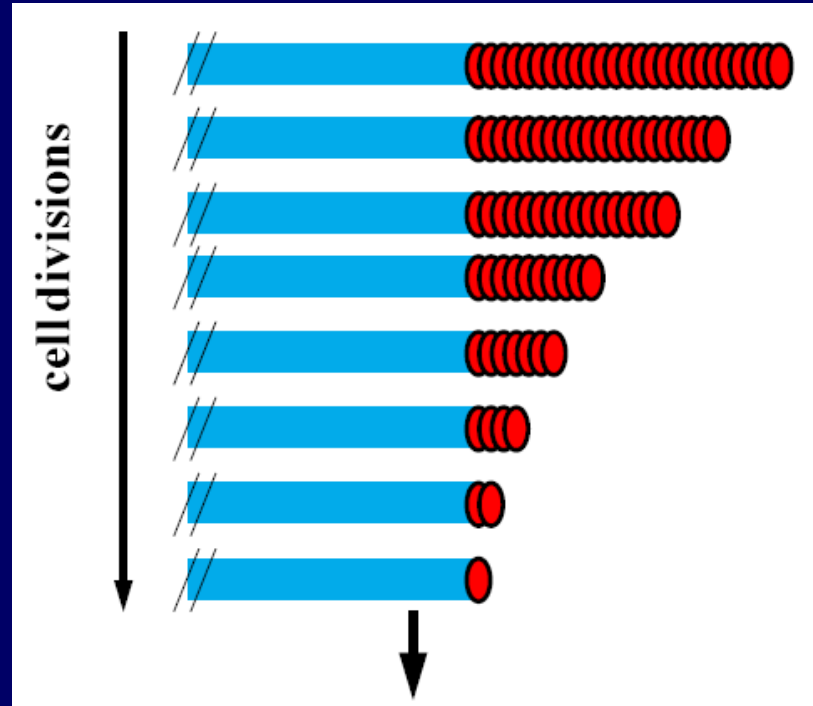
Medicine

 The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009

"for the discovery of how chromosomes are protected by telomeres and the enzyme telomerase"

		
Photo: Gerbil, Licensed by Attribution Share Alike 3.0	Photo: Gerbil, Licensed by Attribution Share Alike 3.0	Photo © Harvard Medical School
Elizabeth H. Blackburn	Carol W. Greider	Jack W. Szostak
🕒 1/3 of the prize	🕒 1/3 of the prize	🕒 1/3 of the prize
USA	USA	USA
University of California San Francisco, CA, USA	Johns Hopkins University School of Medicine Baltimore, MD, USA	Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital Boston, MA, USA

De la sénescence cellulaire...

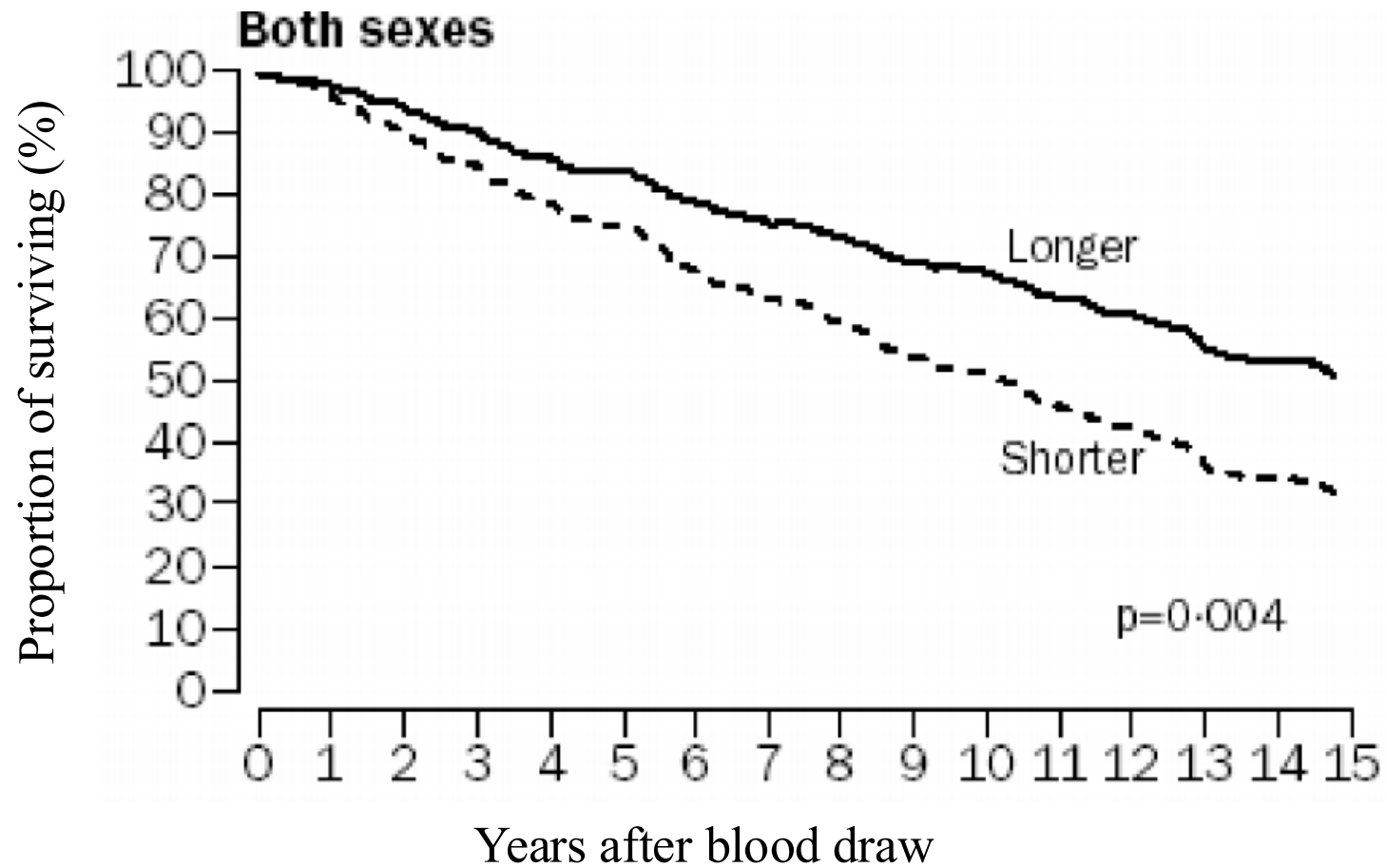


**...au vieillissement humain et les
maladies liées au vieillissement**

Télomères

- Relation entre la longueur des télomères (LT) et les maladies liées au vieillissement
- Régulation de la LT

Télomères et survie



Télomères et maladies liées au vieillissement

La présence de télomères courts est associée à :

- **Rigidité artérielle** : Benetos et al, *Hypertension* 2001; Nawrot et al, *Front Biosci* 2010
- **Athérome carotidien** : Benetos et al, *Hypertension* 2004; Meyer et al, *Eur Heart J* 2009
- **Sténose aortique calcifiée** : Kurz et al, *ATVB* 2006
- **Maladie coronarienne** : Samani et al, *Lancet* 2001; Brouillette et al, *ATVB* 2003; Brouillette et al, *Lancet* 2007
- **Diabète** : Tentolouris et al, *Diabetes Care* 2007; Testa et al, *Diabet Med* 2011
- **Insuffisance cardiaque** : van der Harst et al, *JACC* 2007
- **Maladies neurodégénératives** : Cai et al, *NeuroMolecular Med* 2012

LT et Maladie Coronaire

20 ans plus tard ...

Samani et al NJ, 2001
25 subjects

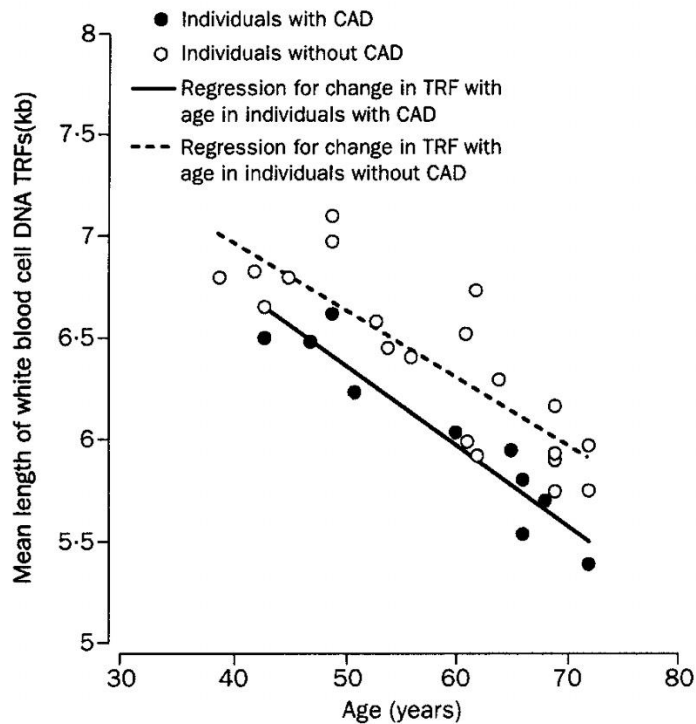
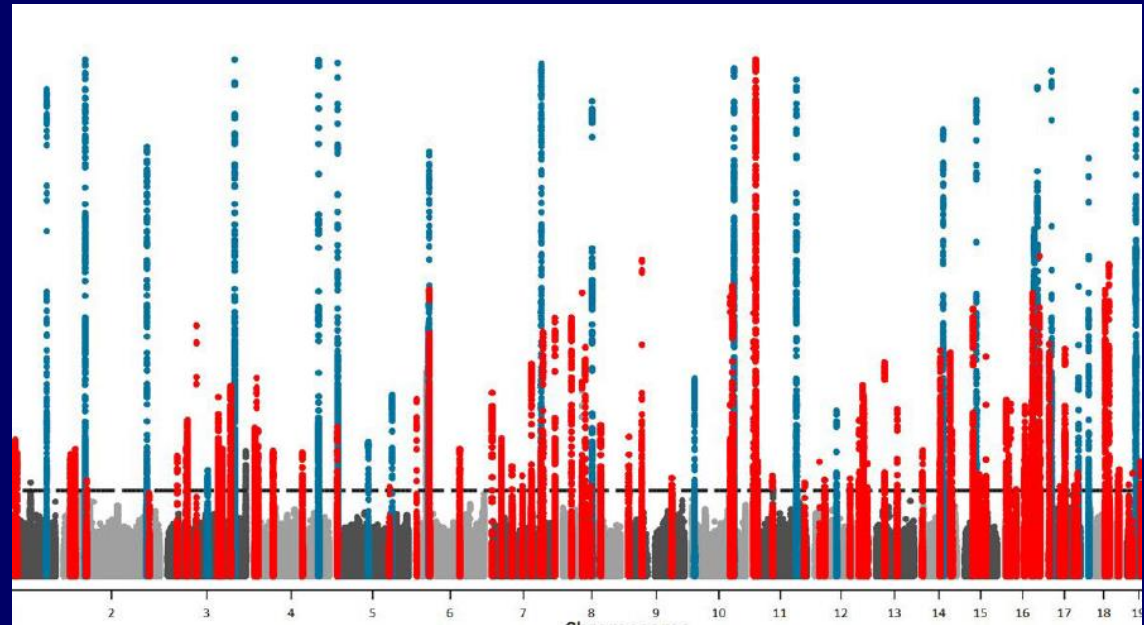


Figure 2: Plot of mean length of leucocyte DNA terminal restriction fragments against age of individuals with severe coronary artery disease or normal coronary arteries. TRF=terminal restriction fragments; CAD=coronary artery disease.

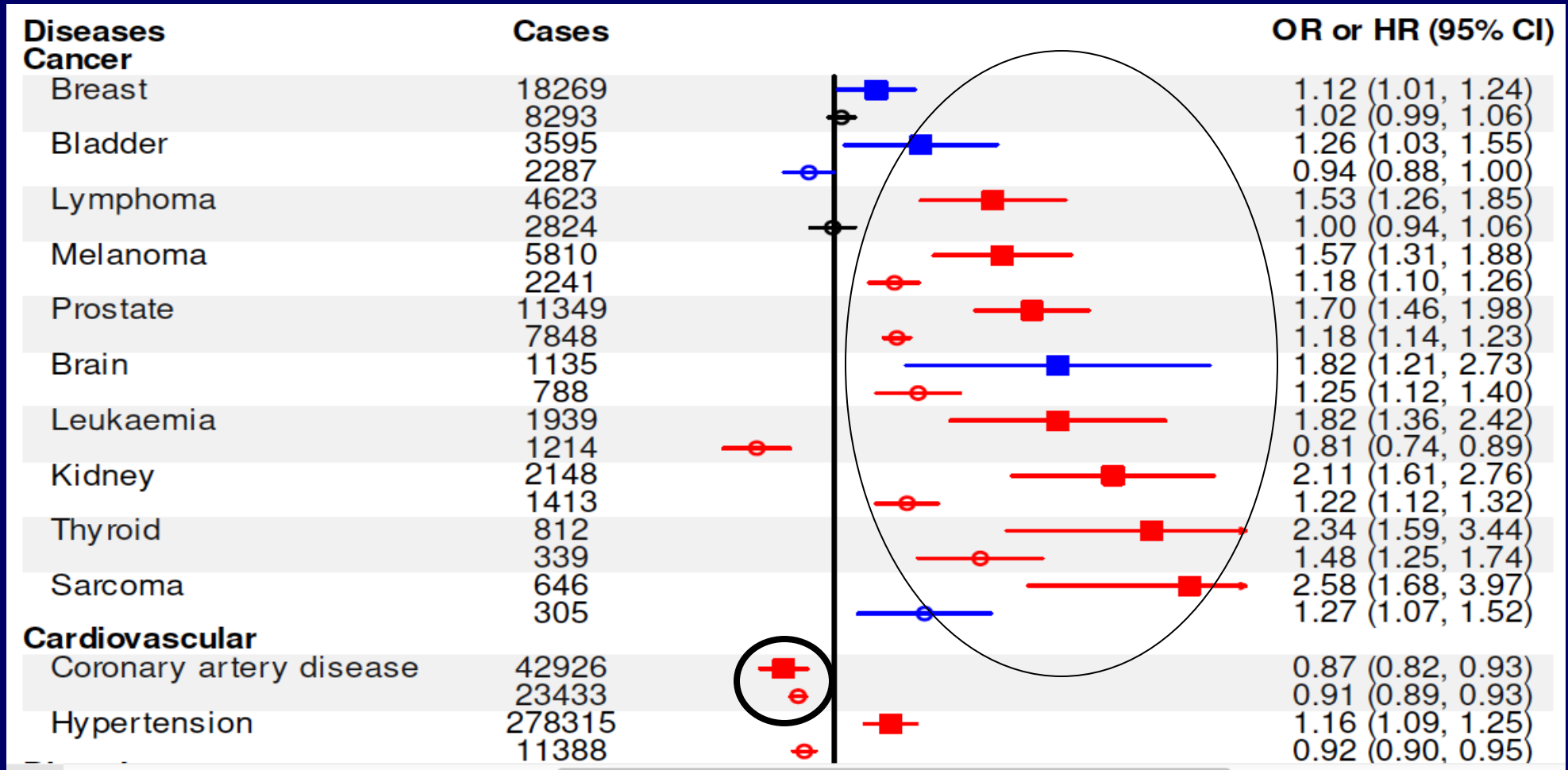
Samani NJ, 2021
472,174 well-characterized
participants in UK Biobank



Codd V ...and Samani NJ Nat Genet. 2021

**Qu'avons-nous appris ces dernières années de
l'épidémiologie génétique sur le rôle des
télomères dans les maladies chroniques ?**

Liens entre LT et maladies chroniques. La contribution de la randomisation mendélienne



Codd V ...and Samani NJ Nat Genet. 2021.

LT et Cancers

Disease	Tumor/Disease	Cases	SNPs	OR (95% CI)
Cancer				
Glioma	NA	1130	12	5.27 (3.15-8.81)
Ovarian cancer	Serous LMP	972	13	4.35 (2.39-7.94)
Lung cancer	Adenocarcinoma	3442	13	3.19 (2.40-4.22)
Neuroblastoma	NA	2101	12	2.98 (1.92-4.62)
Bladder cancer	NA	1601	10	2.19 (1.32-3.66)
Skin cancer	Melanoma	12 814	13	1.87 (1.55-2.26)
Testicular germ-cell cancer	NA	986	11	1.76 (1.02-3.04)
Kidney cancer	NA	2461	12	1.55 (1.08-2.23)
Endometrial cancer	NA	6608	12	1.31 (1.07-1.61)
Skin cancer	Basal cell carcinoma	3361	13	1.22 (0.90-1.65)
Ovarian cancer	Endometrioid	2154	13	1.21 (0.87-1.68)
Breast cancer	ER-	7465	13	1.14 (0.91-1.43)
Ovarian cancer	Serous invasive	9608	13	1.12 (0.94-1.34)
Prostate cancer	NA	22 297	11	1.12 (0.96-1.30)
Colorectal cancer	NA	14 537	9	1.09 (0.91-1.31)
Lung cancer	Squamous cell carcinoma	3275	13	1.07 (0.82-1.39)
Breast cancer	ER+	27 074	13	1.06 (0.95-1.17)
Ovarian cancer	Clear cell	1016	13	1.04 (0.66-1.63)
Ovarian cancer	Mucinous	1643	13	1.04 (0.73-1.47)
Esophageal cancer	Squamous cell carcinoma	1942	8	1.03 (0.62-1.72)
Pancreatic cancer	Adenocarcinoma	5105	12	0.86 (0.56-1.32)
Head and neck cancer	NA	2082	12	0.86 (0.57-1.30)

LT et maladies Cardio-Vasculaires

Disease	Tumor/Disease	Cases	SNPs	OR (95% CI)
Cardiovascular diseases				
Heart failure ^c	NA	2526	13	1.02 (0.77-1.35)
Ischemic stroke	Small vessel disease	1894	13	0.94 (0.66-1.33)
Sudden cardiac arrest	NA	3954	13	0.92 (0.68-1.26)
Hemorrhagic stroke	NA	2963	12	0.92 (0.61-1.37)
Ischemic stroke	Cardioembolic	2365	13	0.88 (0.64-1.22)
Coronary heart disease	NA	22 233	13	0.78 (0.67-0.90)
Ischemic stroke	Large vessel disease	2167	13	0.74 (0.52-1.04)
Abdominal aortic aneurysm	NA	4972	13	0.63 (0.49-0.81)

LT et maladies Neurologiques

Disease	Tumor/Disease	Cases	SNPs	OR (95% CI)
Neurological/psychiatric diseases				
Anorexia nervosa	NA	2907	9	1.14 (0.82-1.58)
Bipolar disorder	NA	7481	9	1.13 (0.89-1.44)
Amyotrophic lateral sclerosis	NA	6100	12	1.12 (0.86-1.47)
Tourette syndrome	NA	1177	13	1.10 (0.68-1.78)
Major depressive disorder	NA	9240	8	1.07 (0.84-1.37)
Autism	NA	4949	7	1.01 (0.73-1.39)
Schizophrenia	NA	35 476	12	1.01 (0.90-1.12)
Alzheimer disease	NA	17 008	12	0.84 (0.71-0.98)

LT et Fragilité

Ageing Research Reviews 54 (2019) 100914



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Ageing Research Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/arr



Telomere length and frailty in older adults—A systematic review and meta-analysis



Aline Carla Araújo Carvalho^{a,b,d}, Mário Luis Tavares Mendes^b, Monique Carla da Silva Reis^{a,b}, Victor Santana Santos^c, Diego Moura Tanajura^b, Paulo Ricardo Saquete Martins-Filho^{b,*}

^a State University of Health Sciences of Alagoas, UNCISAL, Alagoas, Brazil

^b Investigative Pathology Laboratory, Federal University of Sergipe, Brazil

^c Laboratory of Epidemiology and Public Health, Federal University of Alagoas, Arapiraca, Alagoas, Brazil

^d Cesmac University Center, Alagoas, Brazil

Les sujets fragiles ont des télomères plus courts que les sujets robustes du même âge

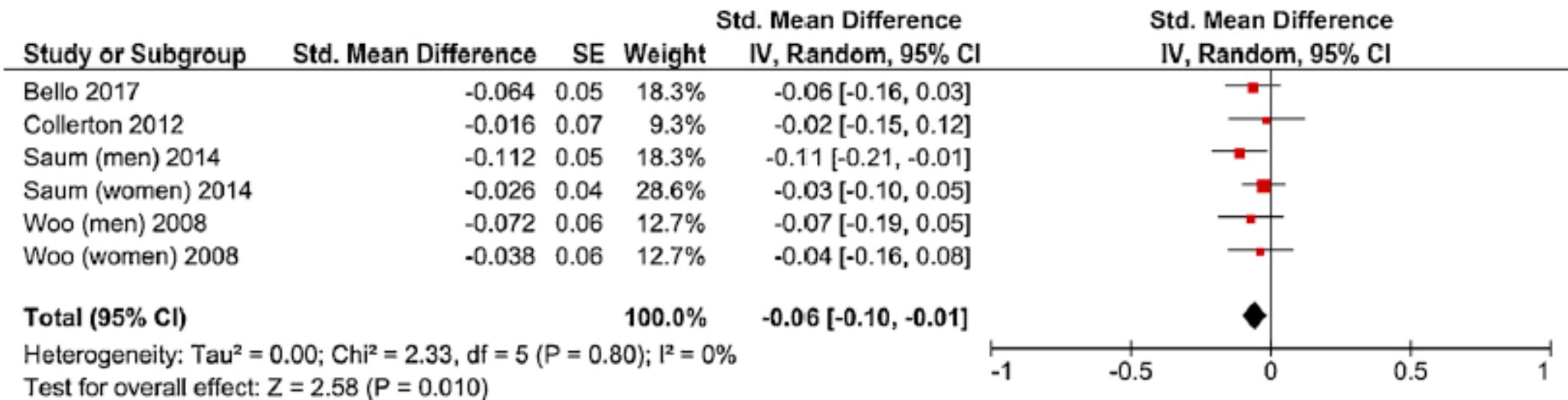
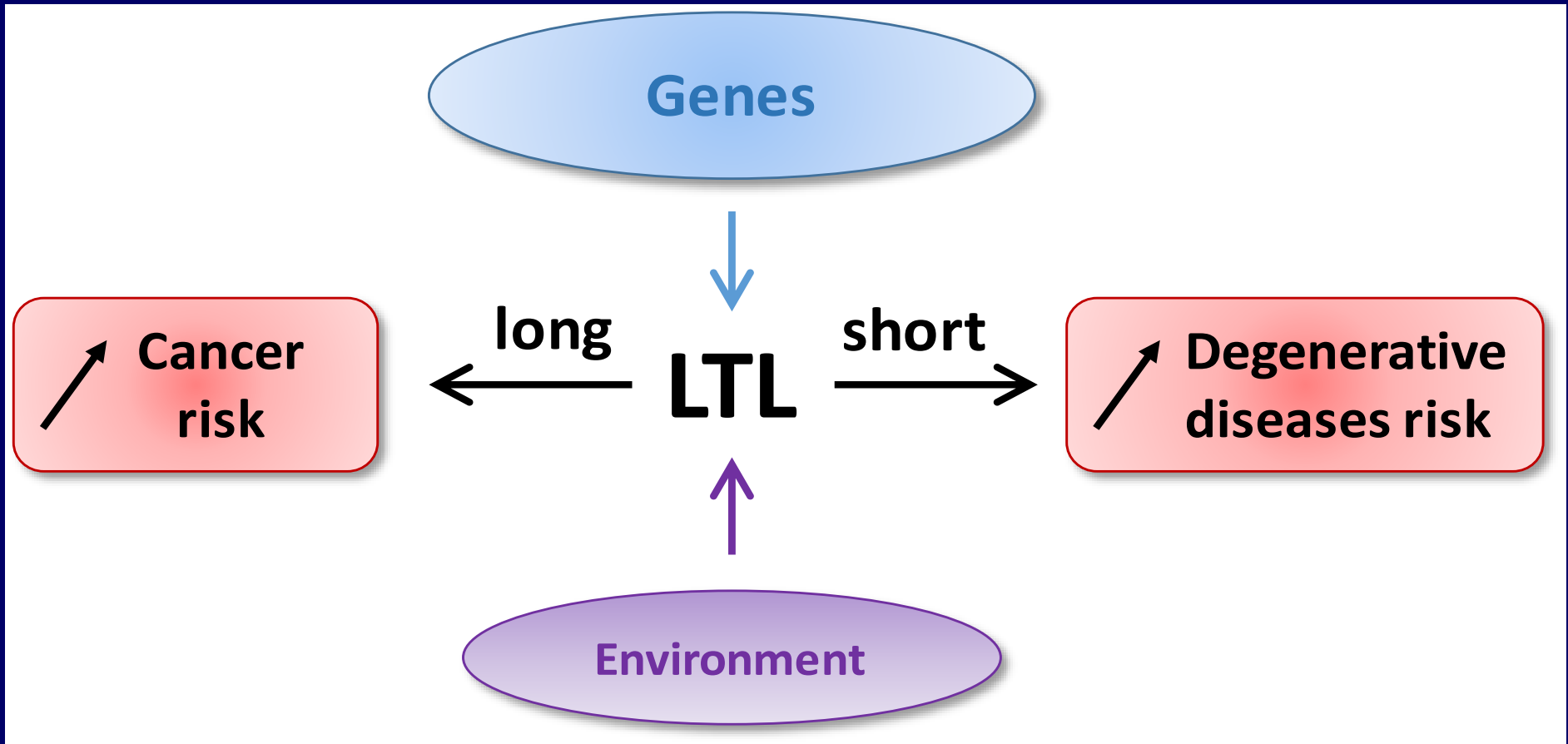
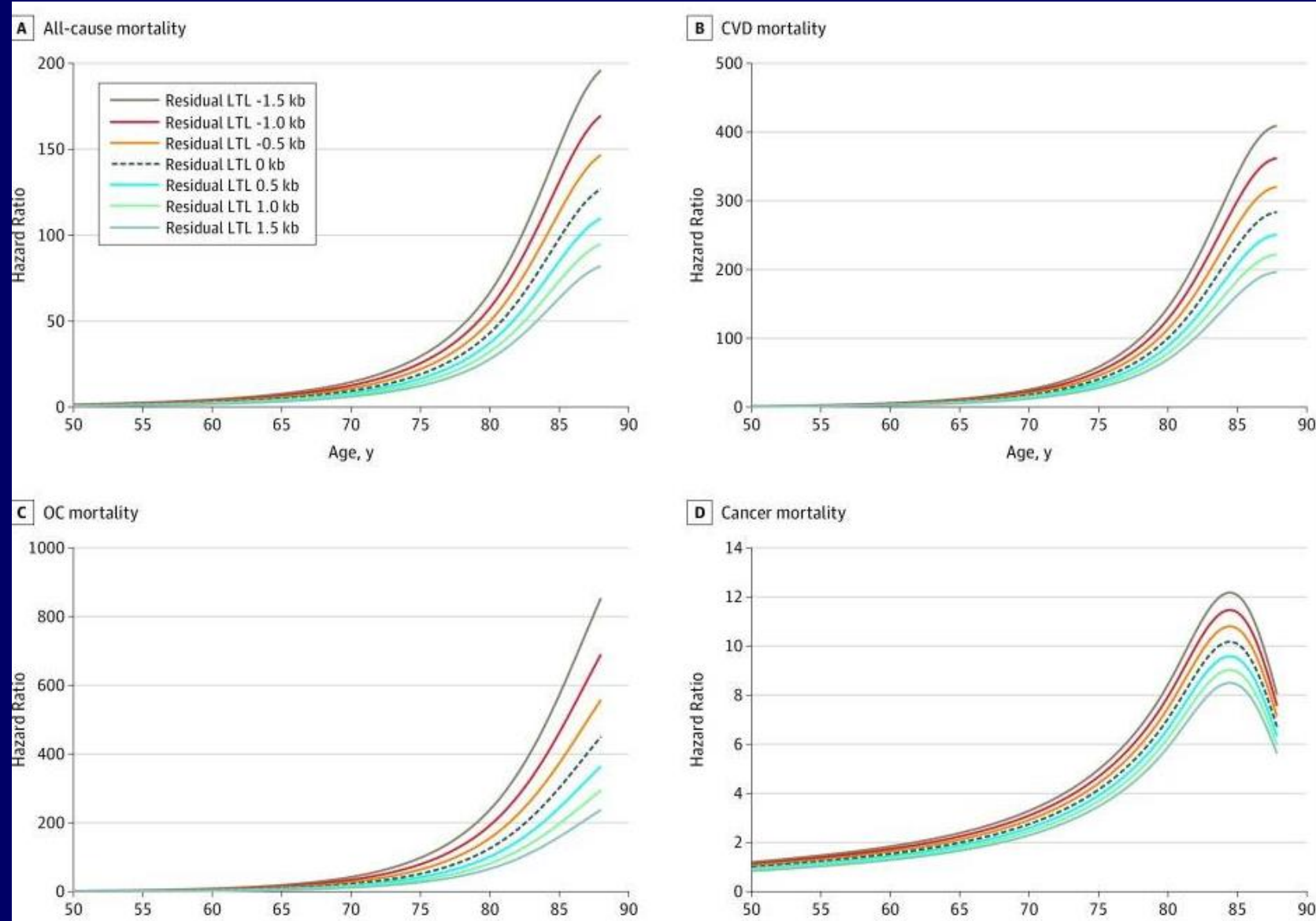


Fig. 4. Forest plots showing the relationship between telomere length and frailty index.

Télomères, maladies dégénératives liées au Vieillissement et Cancer

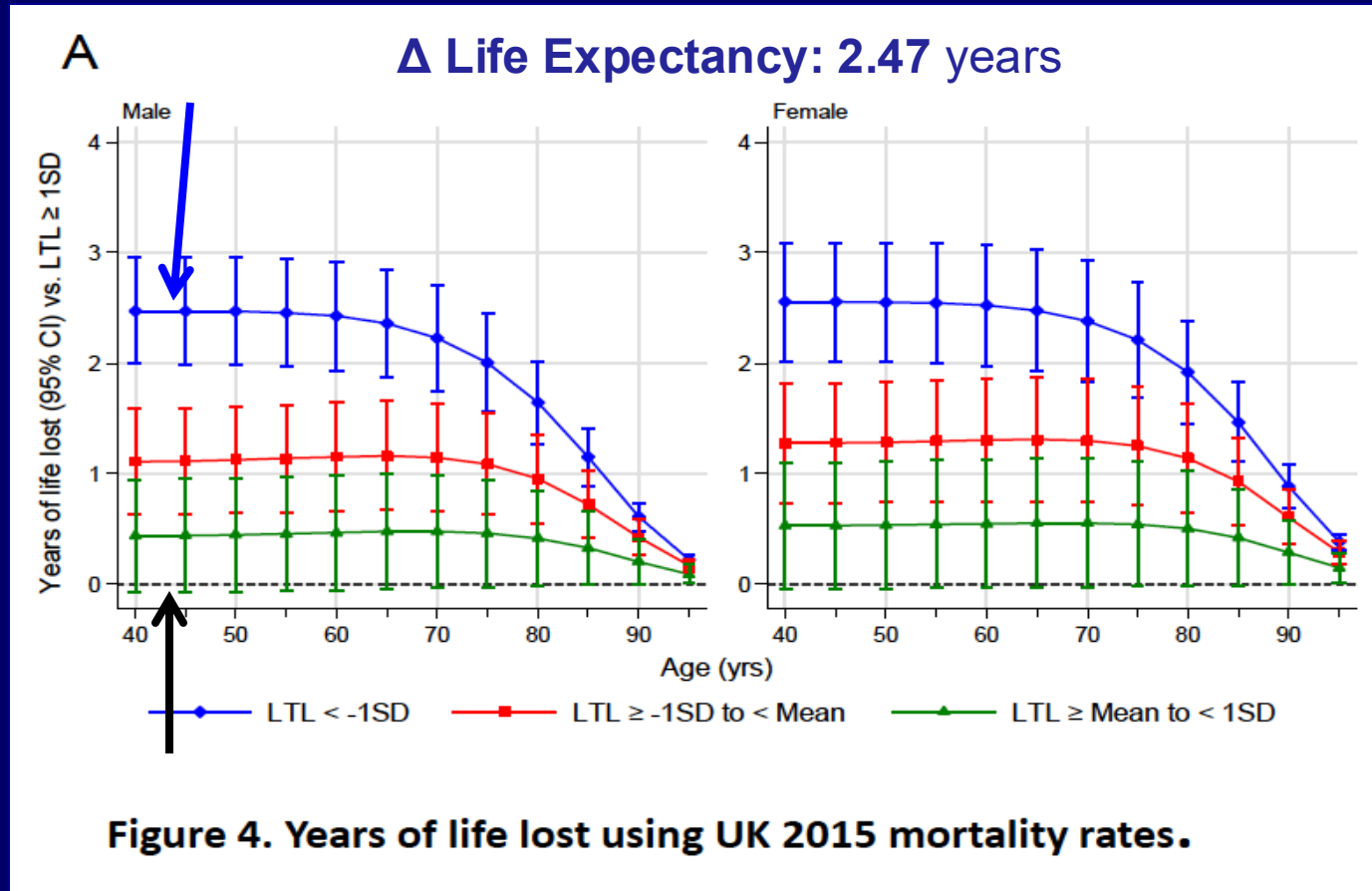


LT et causes de mortalité



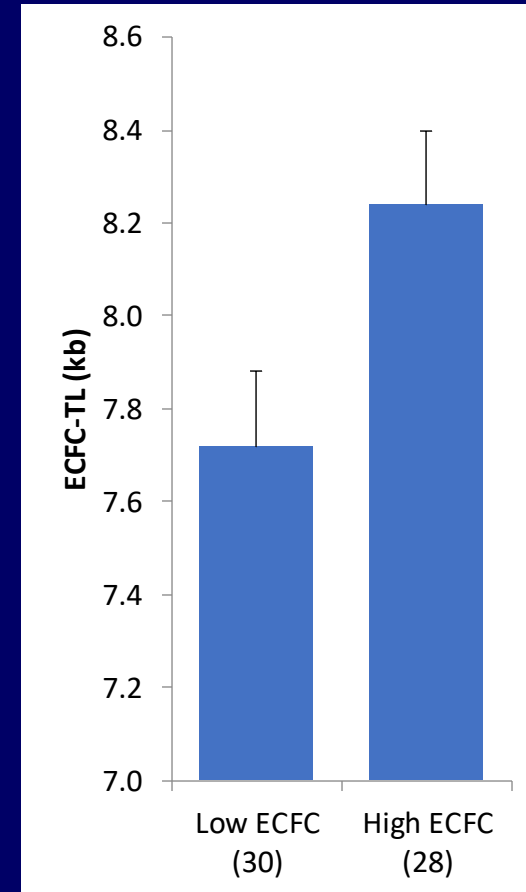
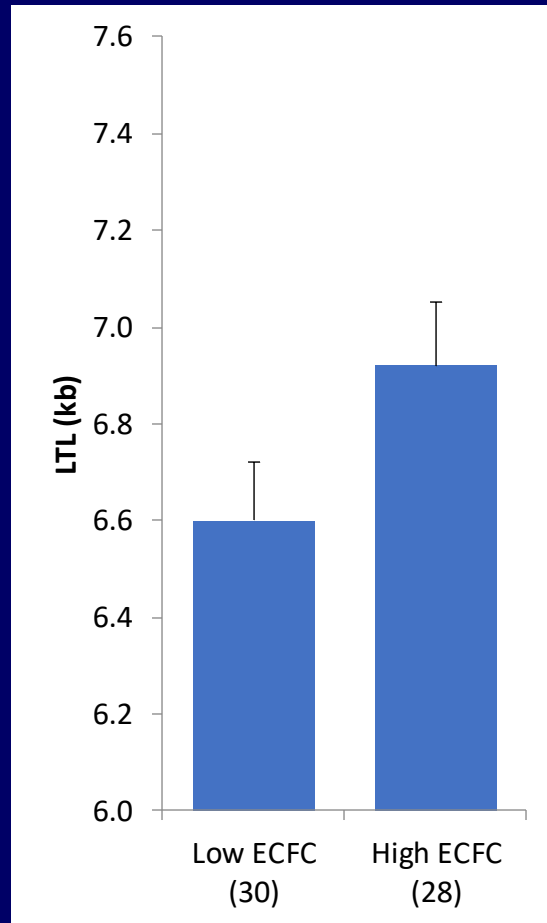
Espérance de vie à 40 ans des hommes selon leur LTL

En noir, LTL $\geq +1$ SD que la moyenne de la population (gr. réf.)
En bleu, LTL < -1 SD que la moyenne de la population

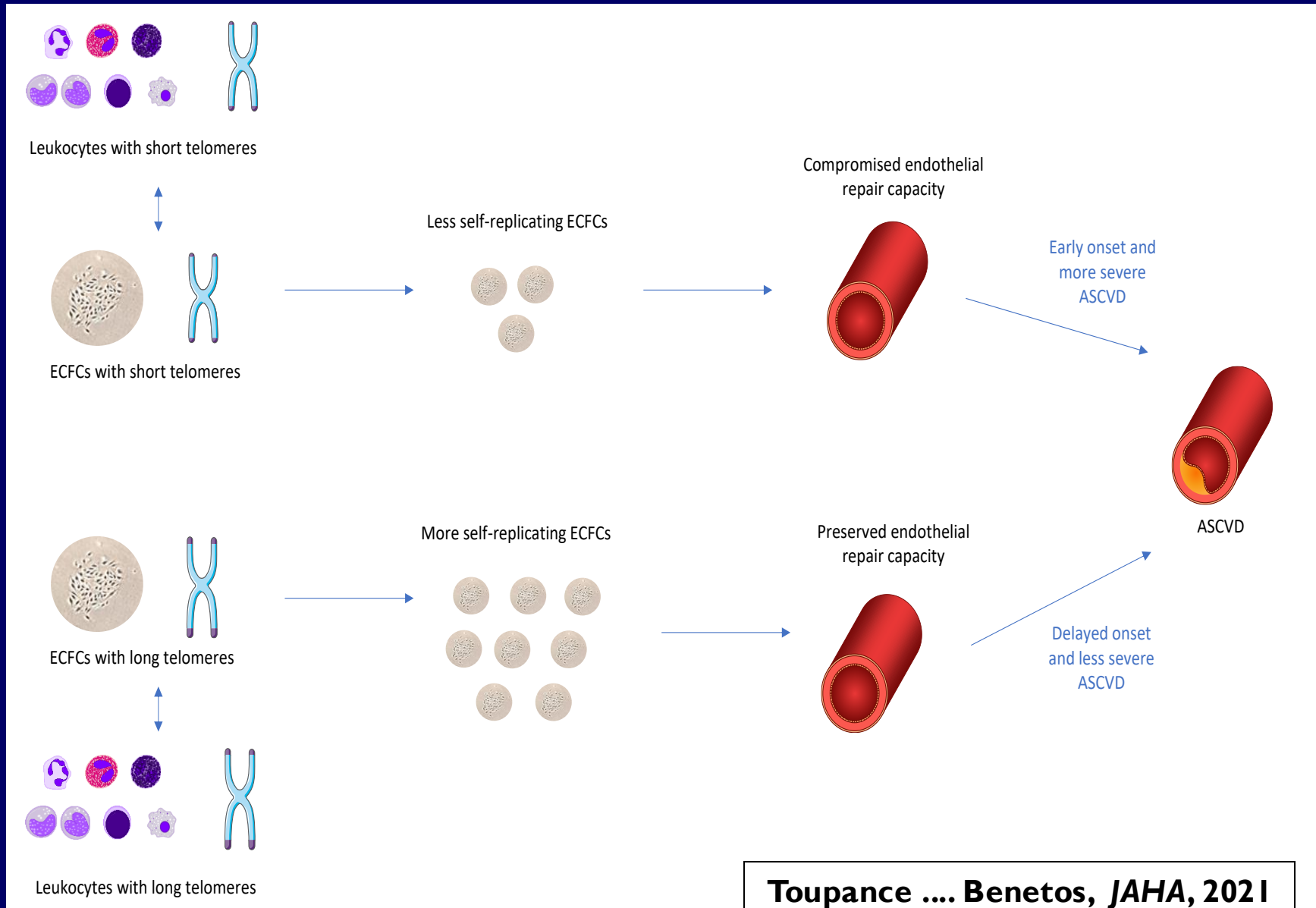


Liens entre la LT et la capacité répliquative cellulaire

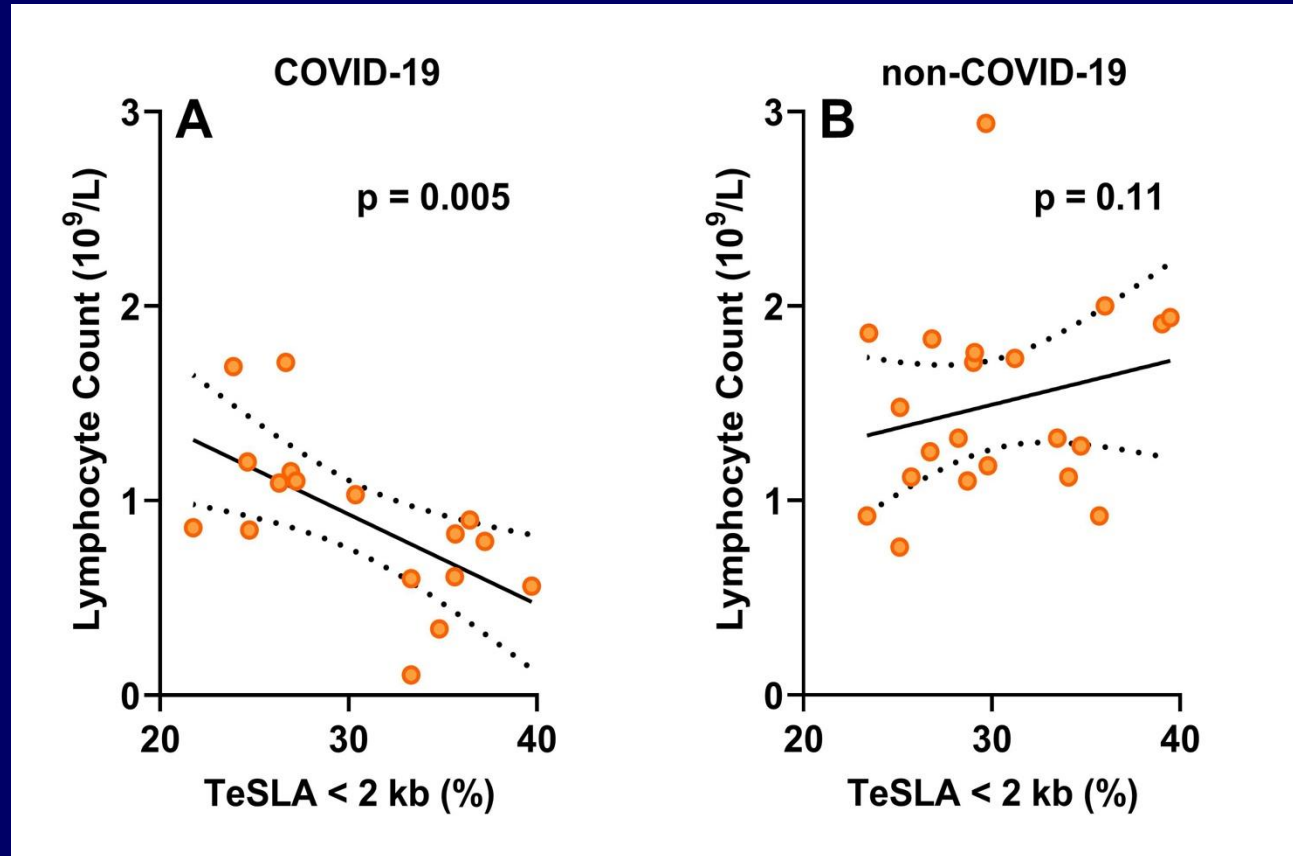
Les progéniteurs endothéliaux ayant des télomères plus longs ont des capacités réplcatives accrues



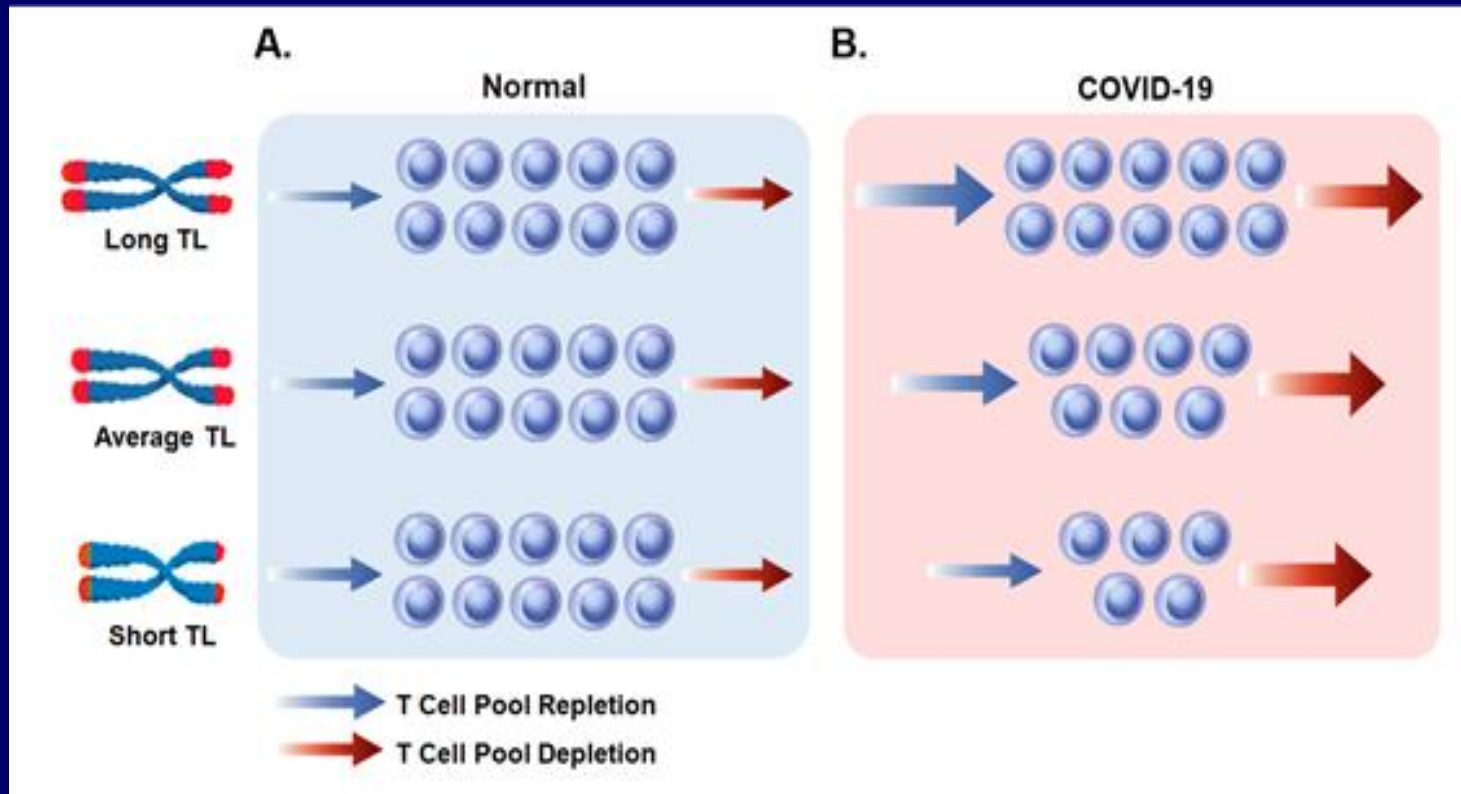
Telomere length and circulating endothelial progenitors



Télomères courts et lymphopénie chez des patients âgés atteints de COVID-19



Depletion and repletion of the T cell blood pool under normal condition (A) and during COVID-19 (B)



Des télomères longs augmentent le potentiel cellulaire/tissulaire pour lutter contre :

- **Les maladies dégénératives chroniques liées à l'âge (capacité à réparer la fonction endothéliale).**
- **Les complications sévères de maladies aiguës (capacité à générer des lymphocytes lors d'un COVID-19).**

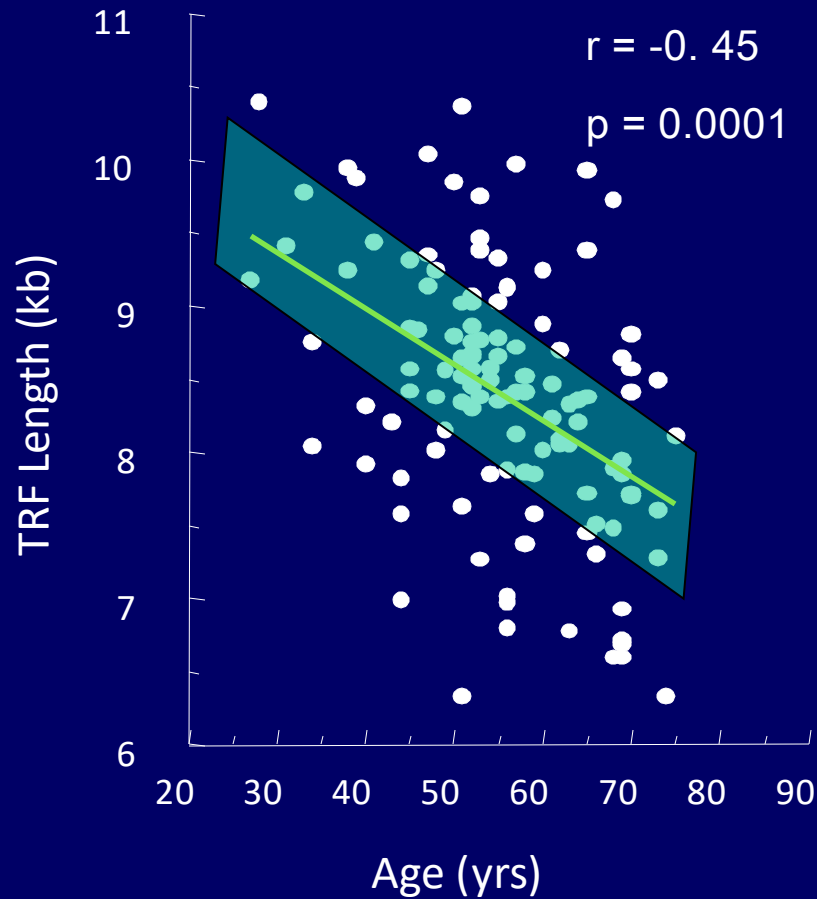
Télomères

- Relation entre la LT et les maladies liées au vieillissement
- Régulation de la LT

L'héritabilité de la LT est estimée à 60-65%

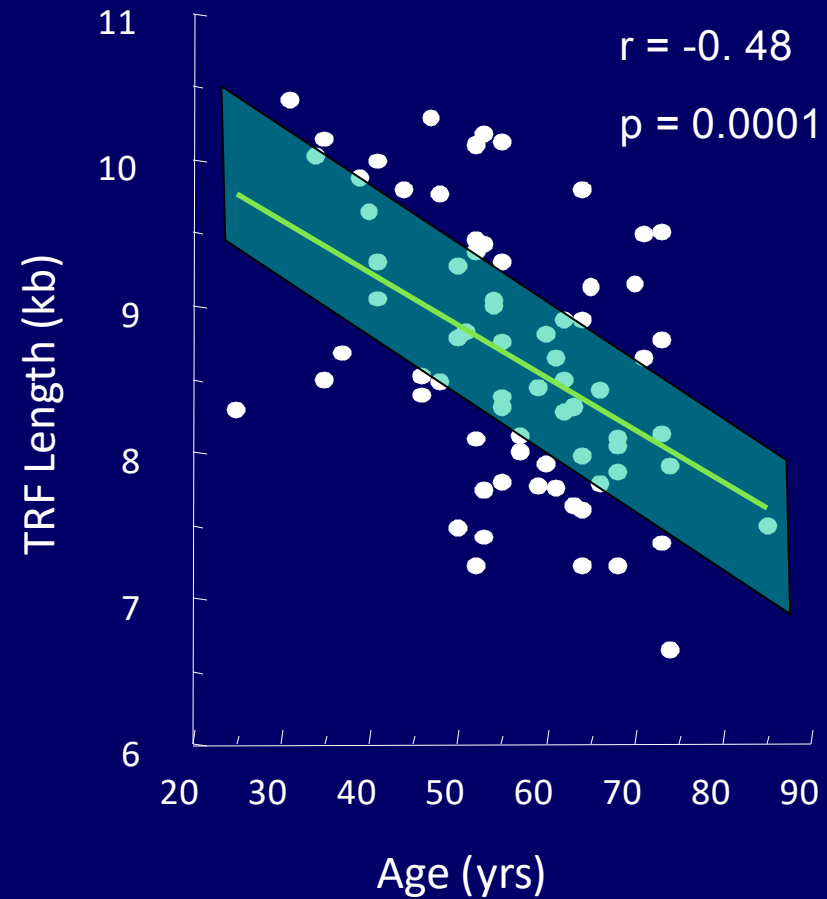
- Andrew T et al. Am J Hum Gene. 2006;78:480–86
- Broer L et al, Eur J Hum Genet 2013;21:1163–68
- Honig LS et al. Neurobiology of Aging 2015; 36: 2785
- Hjelmborg JB, et al. J Med Genet 2015;52:297–302.

Relation âge / LT



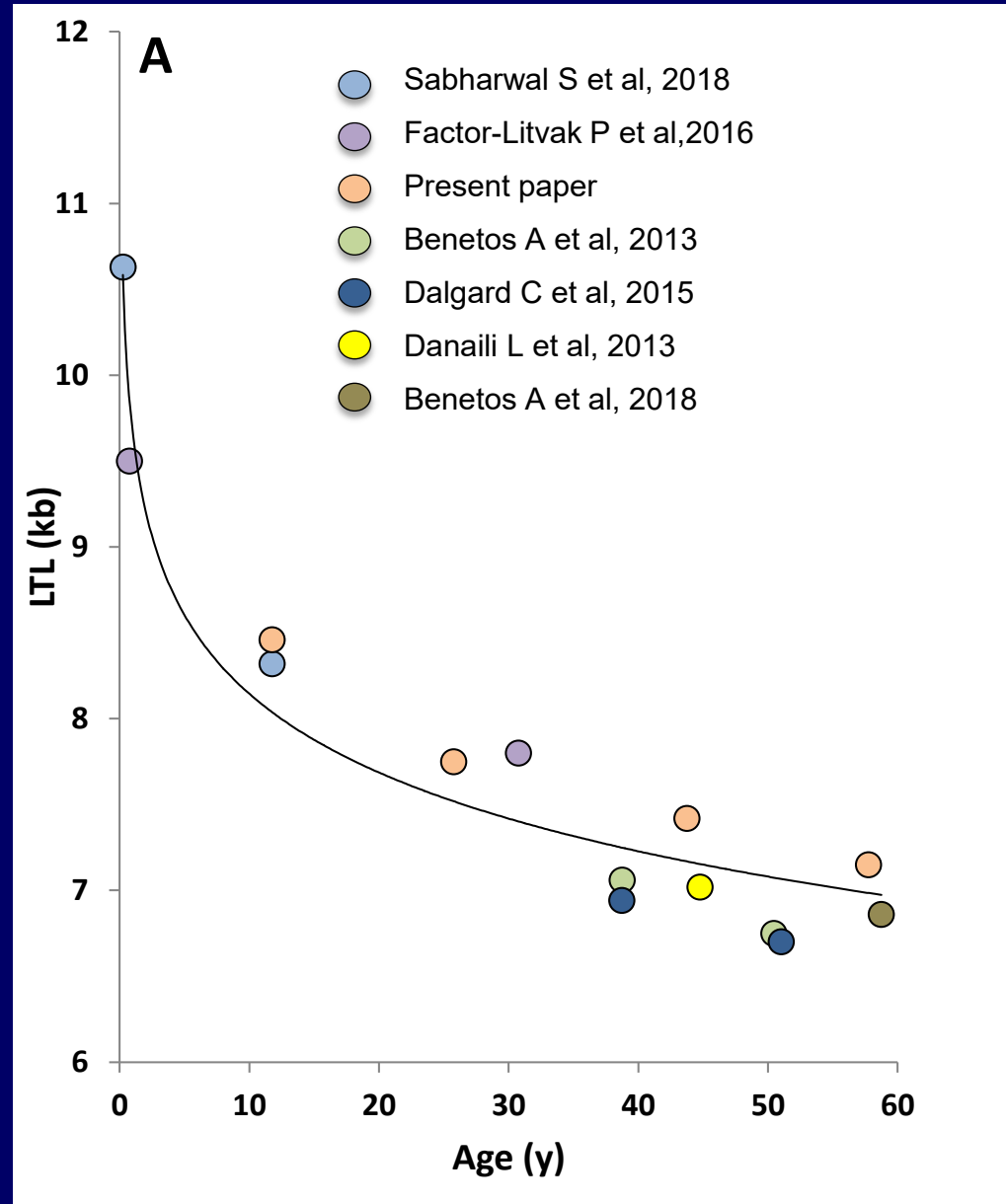
MEN

25-30 bases/year



WOMEN

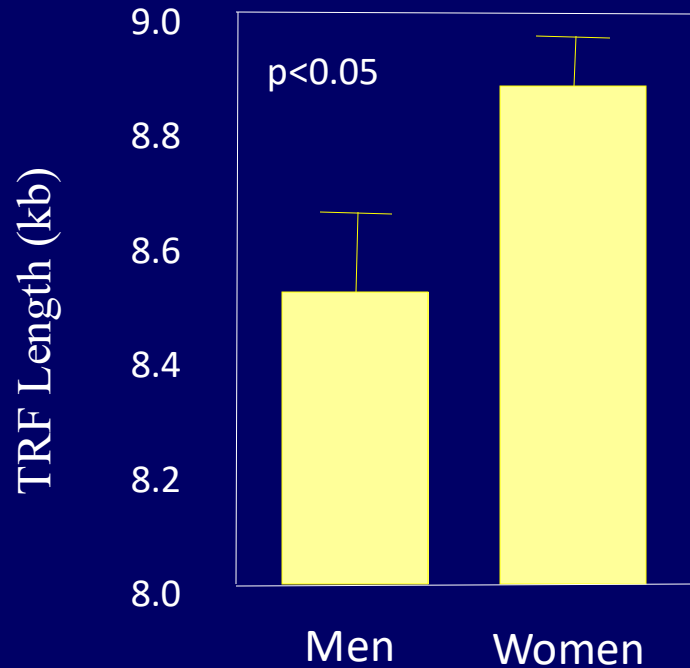
Attrition non-linéaire des télomères avec l'Age



**Benetos et al,
FASEB J, 2020**

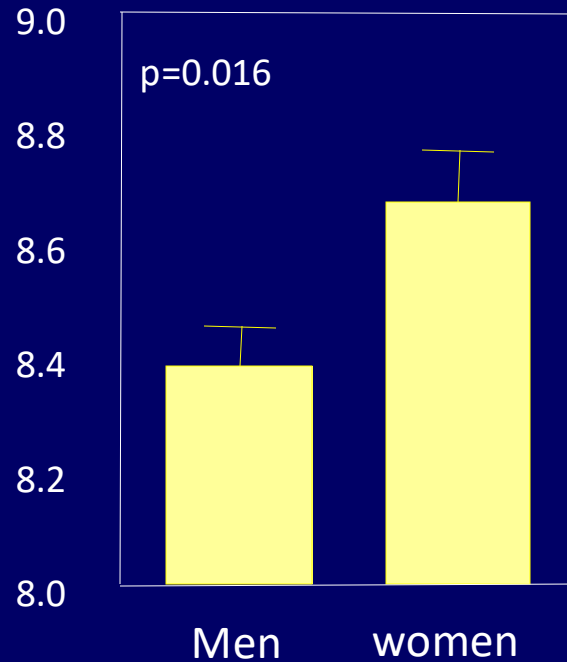
LT dans les deux Sexes

Les femmes ont des télomères plus longs que les hommes du même âge (~240 bp)



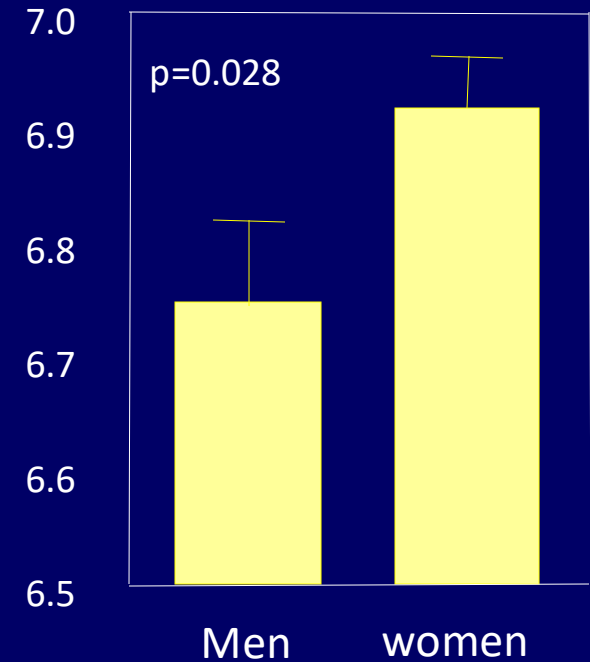
Danish

Jeanclos E et al,
Hypertension 2000



French

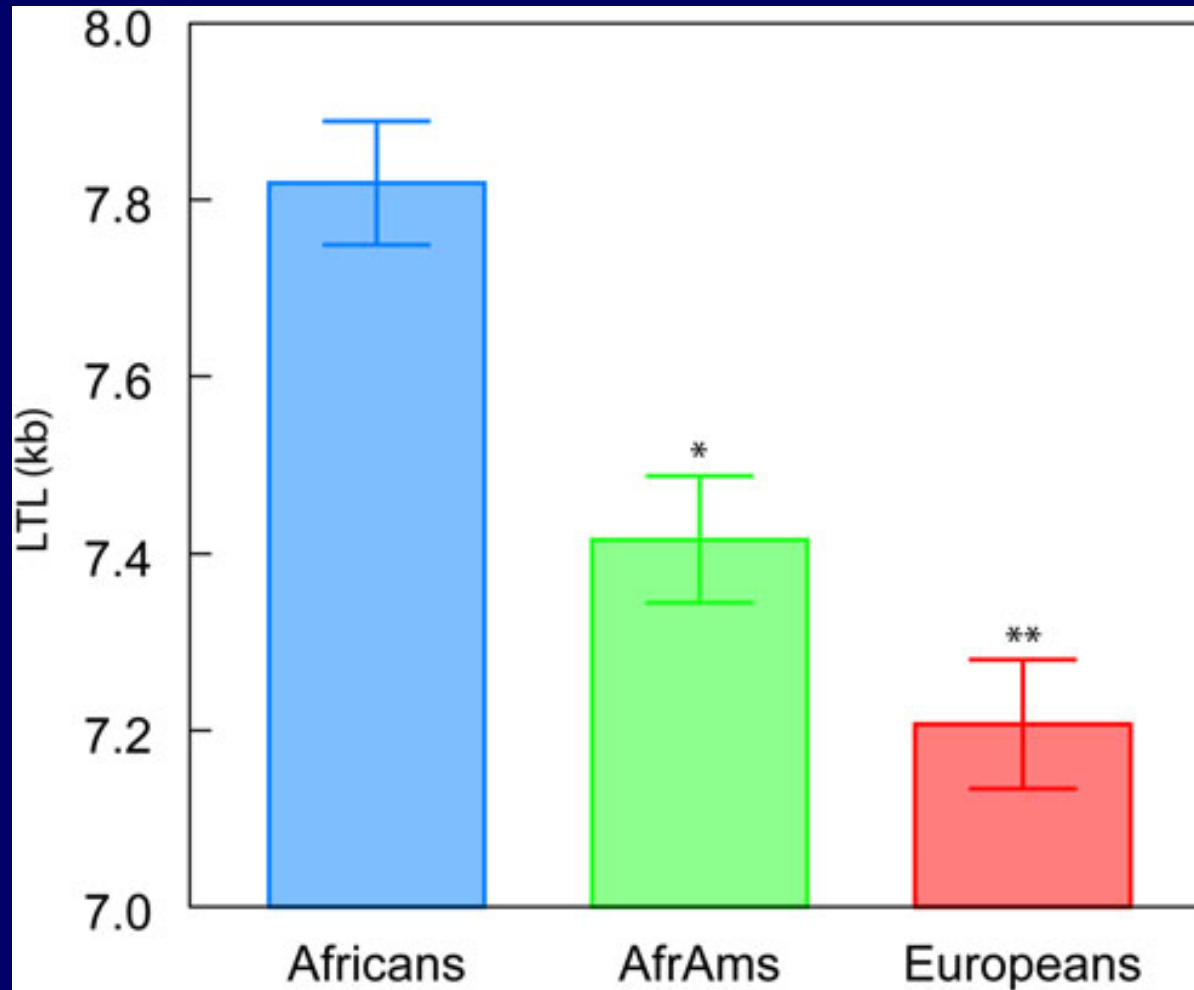
Benetos A et al,
Hypertension 2001



Flemish

Nawrot TS et al,
Lancet 2004

LT et Couleur de la peau



Hansen M et al, Hum Mol Genet, 2016

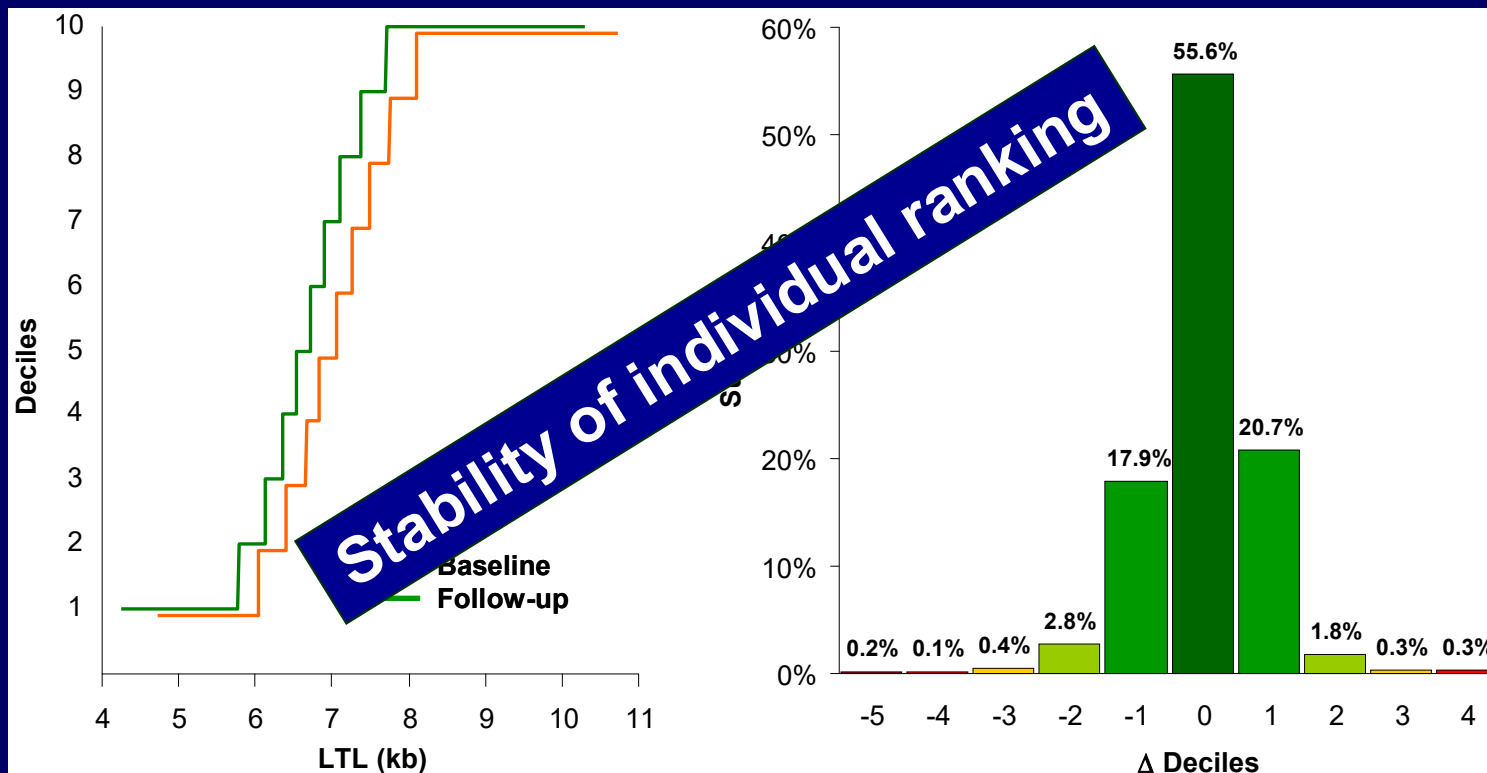
Déterminants non-modifiables de la LT

- Génétique
- Age (J>V)
- Sexe (F>M)
- Couleur de la peau (N>B)

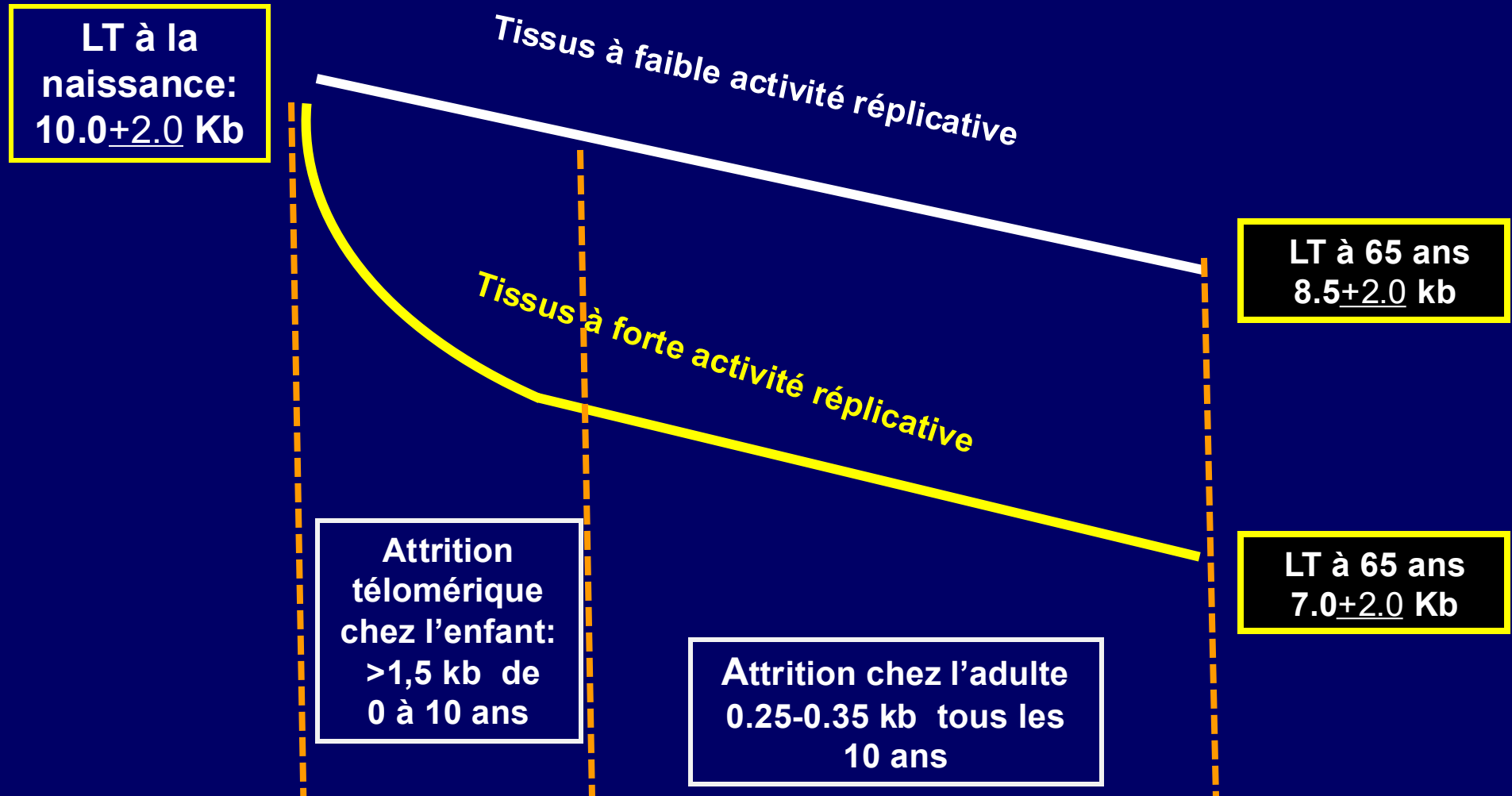
Evolution de la LTL au cours de la vie adulte:

>1100 sujets âgés de 20 à 95 ans,
4 cohortes différentes (Danemark, Angleterre, France, Israël),
avec deux mesures LTL (Southern Blot), à 13 ans d'intervalle

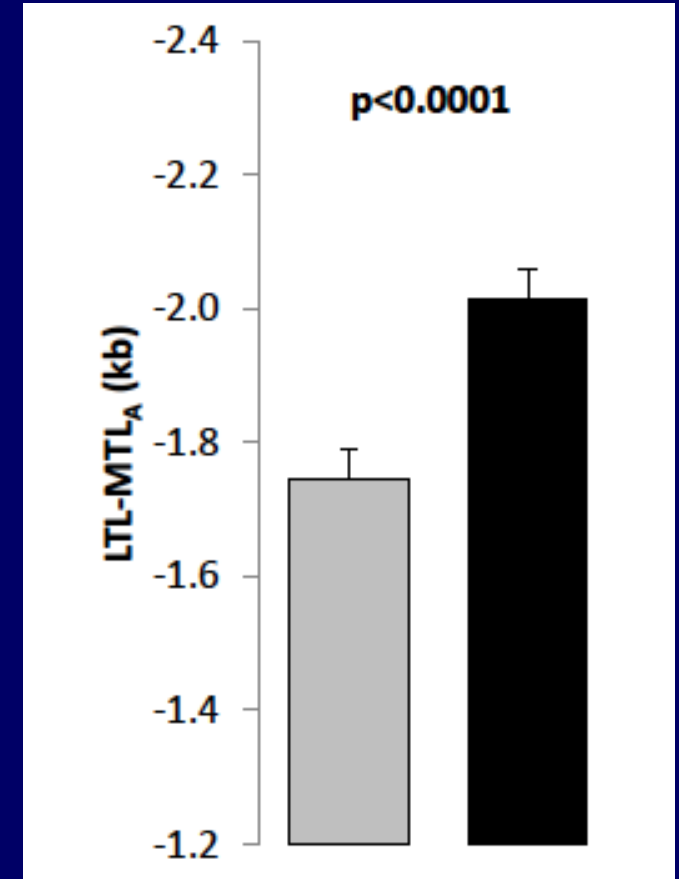
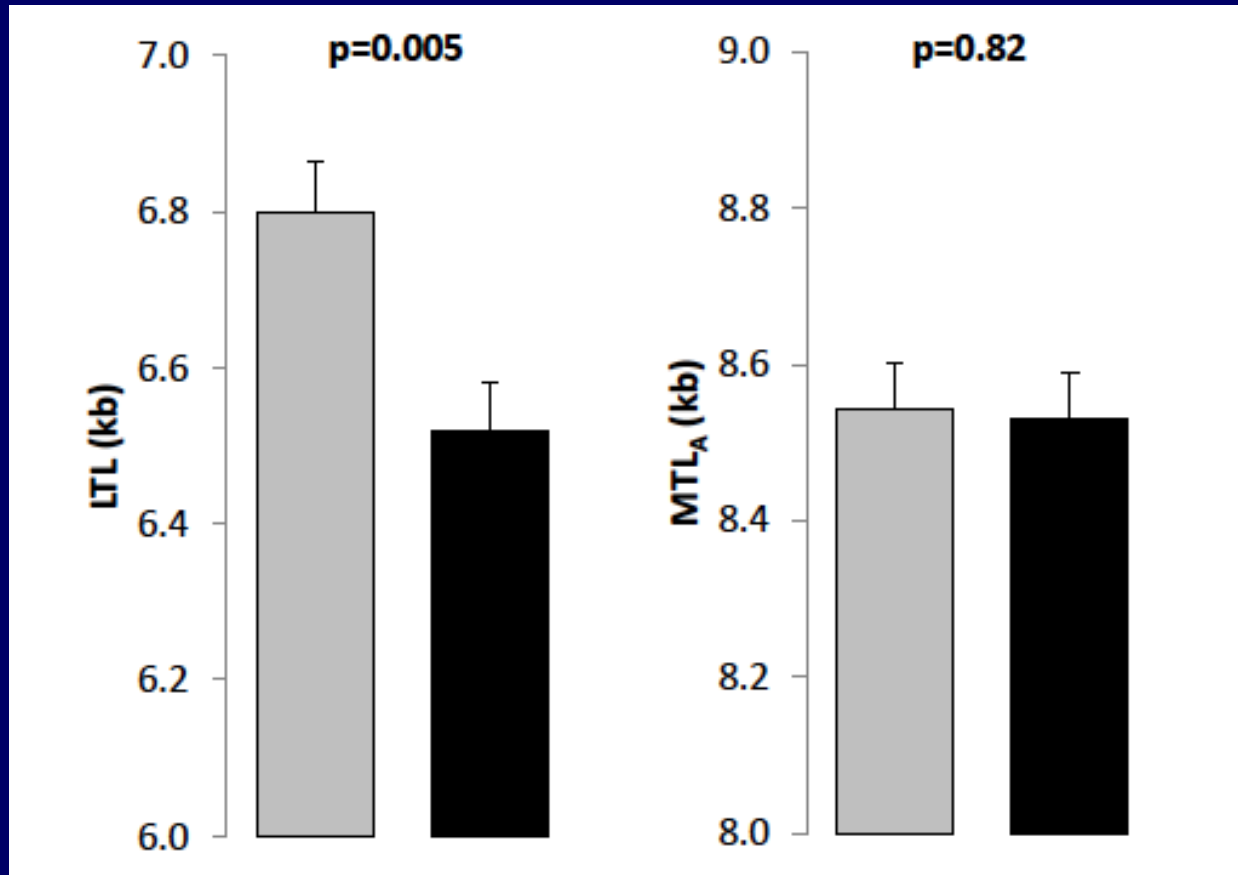
> 94% des sujets changent de 0 ou 1 décile



Attrition des télomères au cours de la vie



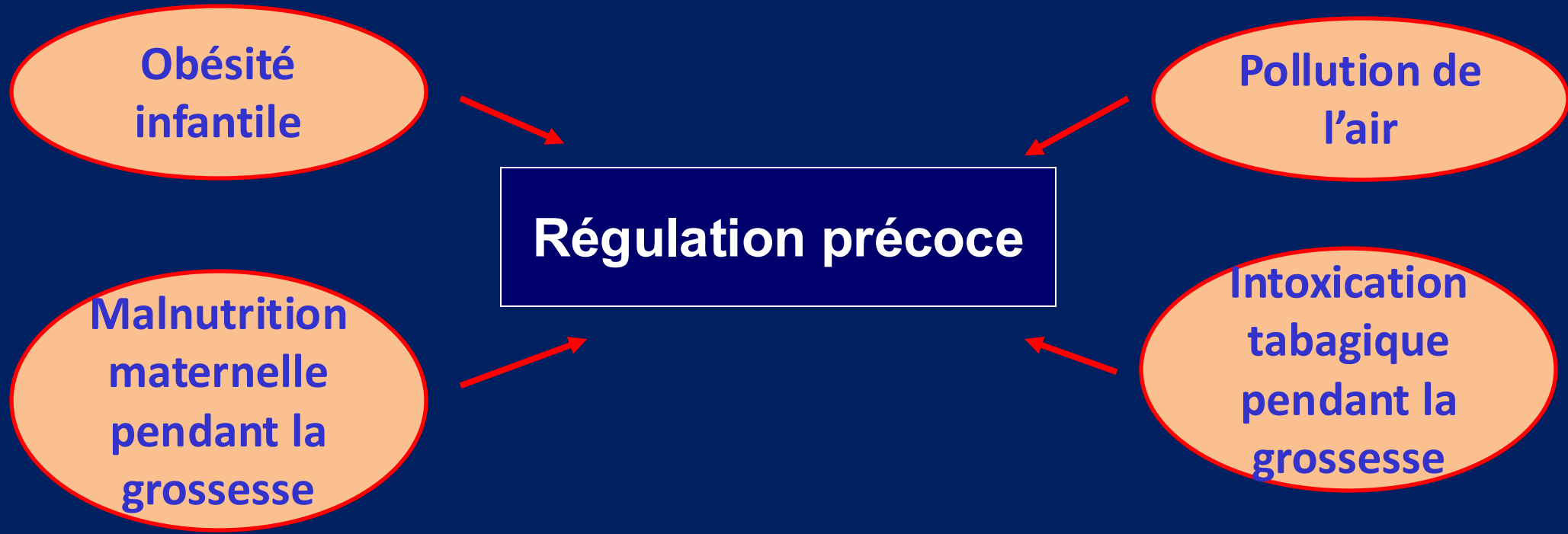
La différence de LT entre les leucocytes et les cellules musculaires est plus importante chez les patients athéromateux et cela est lié à une augmentation de l'attrition télomérique précoce par rapport aux sujets témoins.



■ No ASCVD ■ ASCVD

Benetos A. et al, Circ Res. 2018.

Longueur des télomères

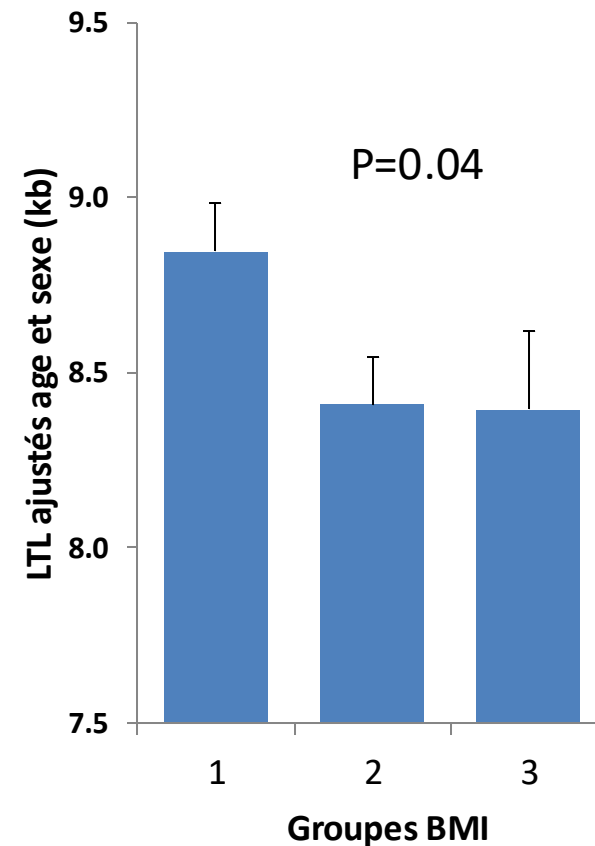


Longueur des télomères chez des enfants de 2 à 10 ans en fonction de la présence d'une obésité.

Gr 1 : pas d'obésité

Gr 2: Obésité précoce qui disparaît au cours du suivi de 4 ans

Gr 3 : Obésité précoce qui persiste au cours du suivi de 4 ans



Effets de la pollution sur la LT

- L'exposition prénatale à la pollution atmosphérique a été associée à un raccourcissement des télomères et à des altérations épigénétiques retrouvées sur des gènes clés impliqués dans la réponse au stress oxydatif, la fonction mitochondriale, l'inflammation, la croissance et le développement du fœtus.

Elena Isaevska Environmental Research 193 (2021) 110504

L'exposition aux PM_{2,5} pendant toute la grossesse et l'exposition au NO₂ au premier trimestre étaient liées au raccourcissement de la longueur des télomères chez les enfants. L'exposition à la pollution atmosphérique pendant l'enfance n'était pas associée à la longueur des télomères chez les enfants, et l'exposition à court terme à la pollution atmosphérique n'était pas non plus liée à la longueur des télomères chez les adultes.

Zong Z-Q Public Health 215 (2023) 42e55

Conclusions (1)

- Fort déterminisme génétique de la LT.
- Grande variabilité inter-individuelle de la LTL à la naissance (environ 4 à 5 kb).
- L'attrition télomérique pendant les 10 premières années de la vie est très élevée (environ 1.5 kb), à cause d'une prolifération cellulaire intense.
- Pendant la vie adulte, la LT diminue de 25 à 35 pb/an.

Conclusions (2)

- Des télomères courts entraînent une sénescence répllicative.
- Les hommes ont des télomères plus courts que les femmes (approx. 240 bp).
- Les télomères longs sont associés à une plus grande longévité et ont un rôle protecteur contre les maladies dégénératives liées au vieillissement et certaines complications de maladies aiguës.
- Les télomères trop longs sont associés à certains cancers.

Longueur des télomères

