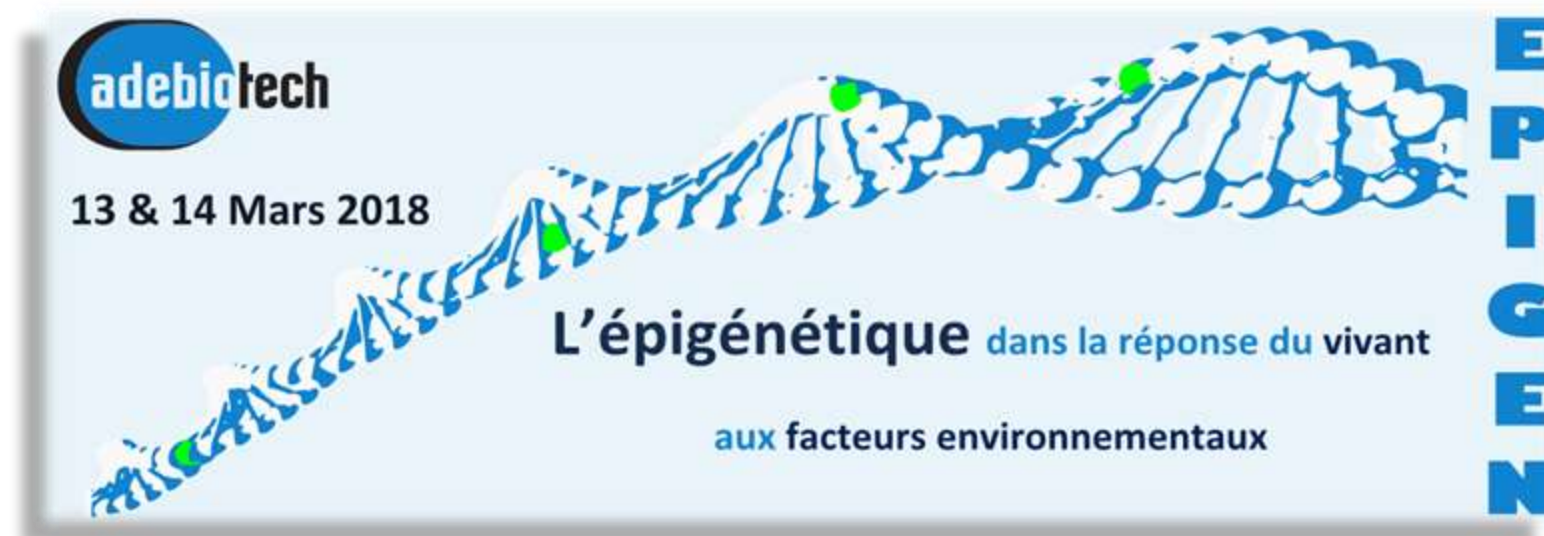
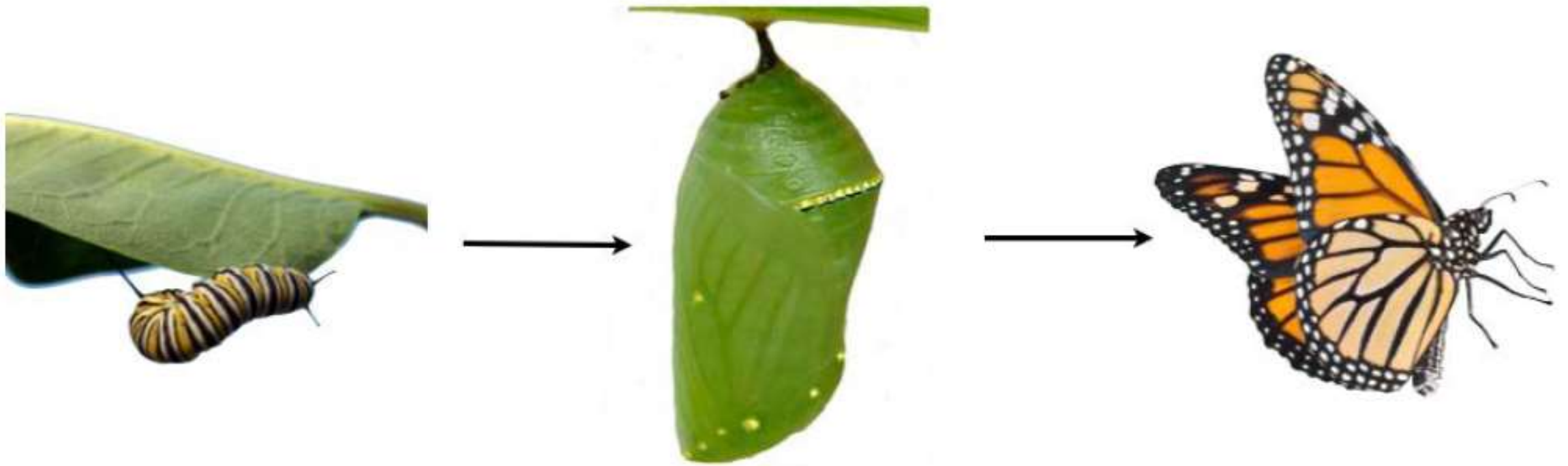




LA MÉTHYLATION DE L'ADN COMME MARQUEUR DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ CHRONOLOGIQUE ET PHOTO-INDUIT



Exemple de lecture différentielle du génome : programmée



Différence de morphogenèse dépendante du stade de la vie (chenille → papillon)

Autre exemple de lecture différentielle du génome : induite



**Travailleuse stérile
(jours/semaines)**

Mâle

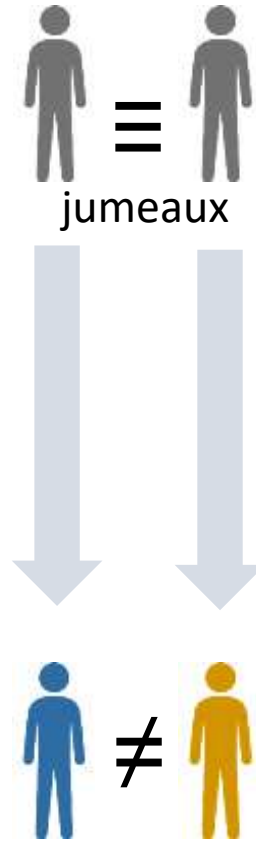
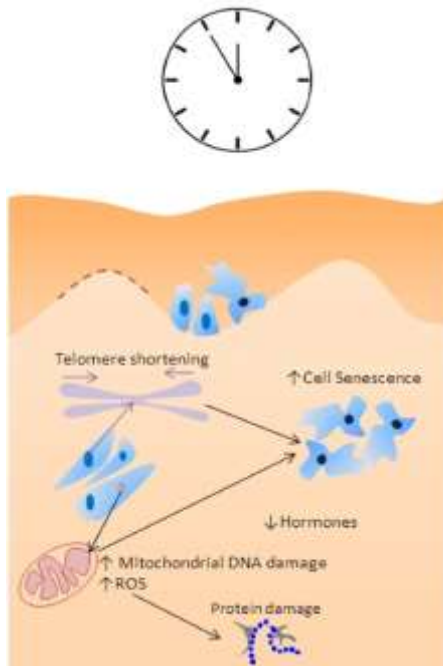
**Reine fertile
(années)**

**Différence de morphogénèse
dépendante de la nourriture
(gelée royale)**

Rationnel : vieillissement cutané / épigénétique

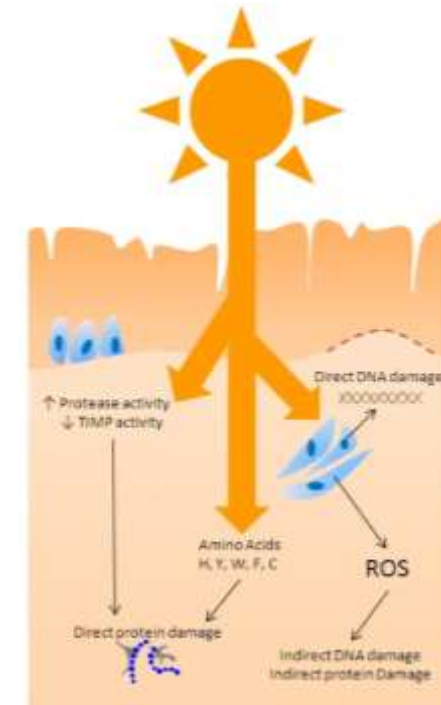
Composante intrinsèque

- Prédilection génétique héritée
- Raccourcissement des télomères



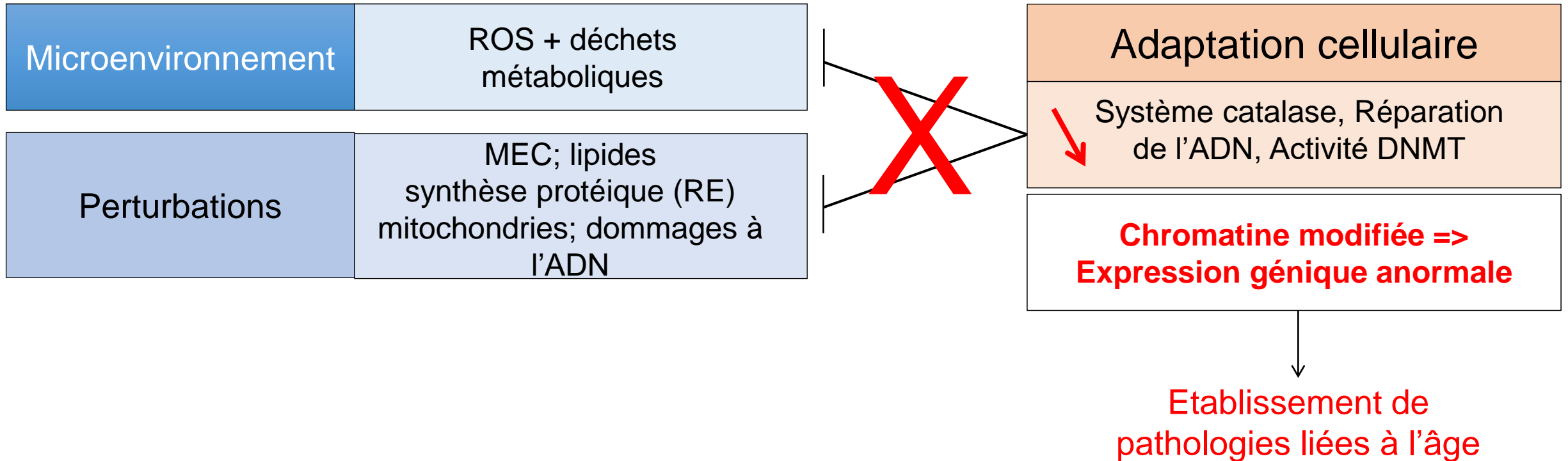
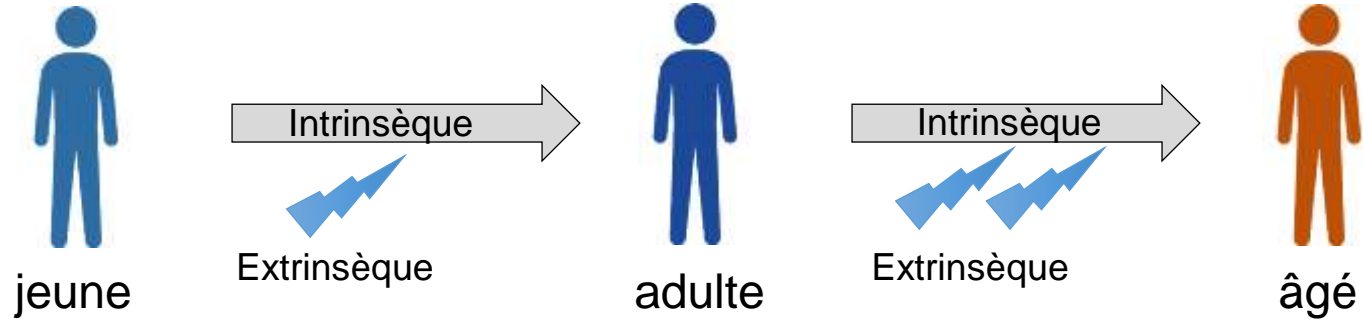
Composante extrinsèque

- UVs (ROS, AGEs...)
- Nutrition
- autres facteurs environnementaux

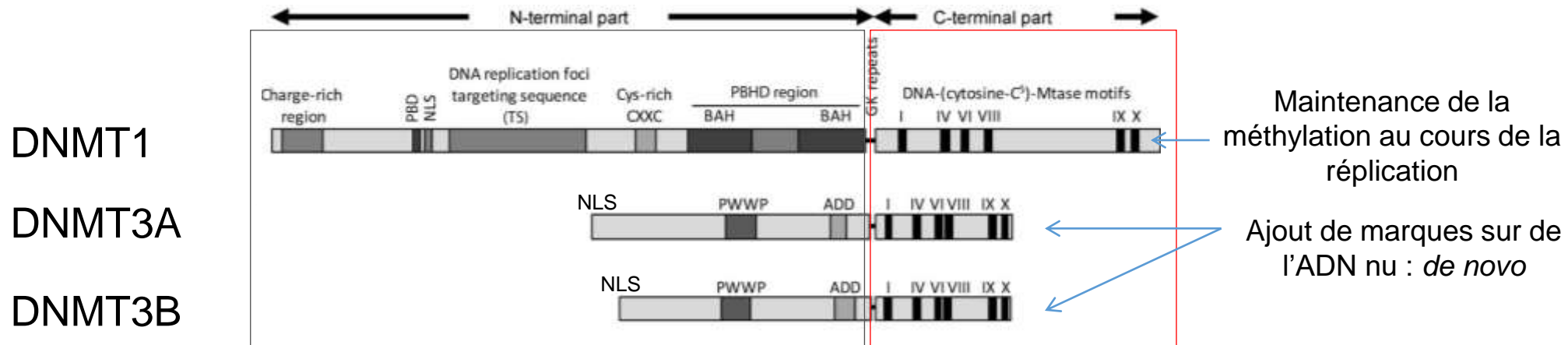


Marques épigénétiques
Méthylation de l'ADN =
répression génique

Cercle vicieux du vieillissement



Les ADN-méthyltransférases (DNMTs)

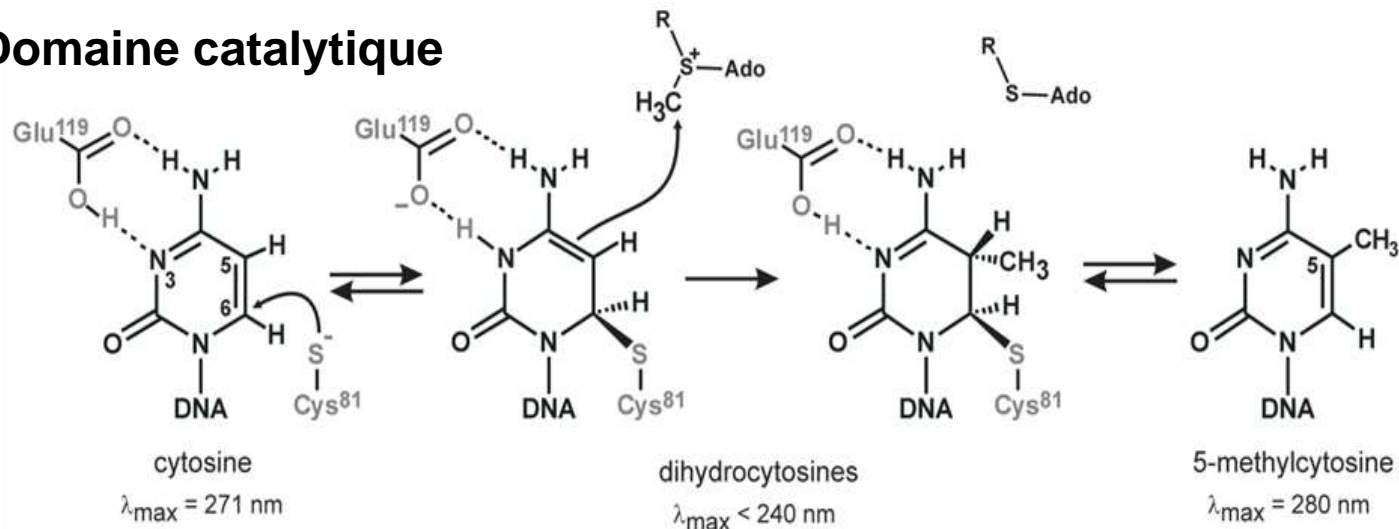


Domaine de fixation à l'ADN

Domaine catalytique conservé

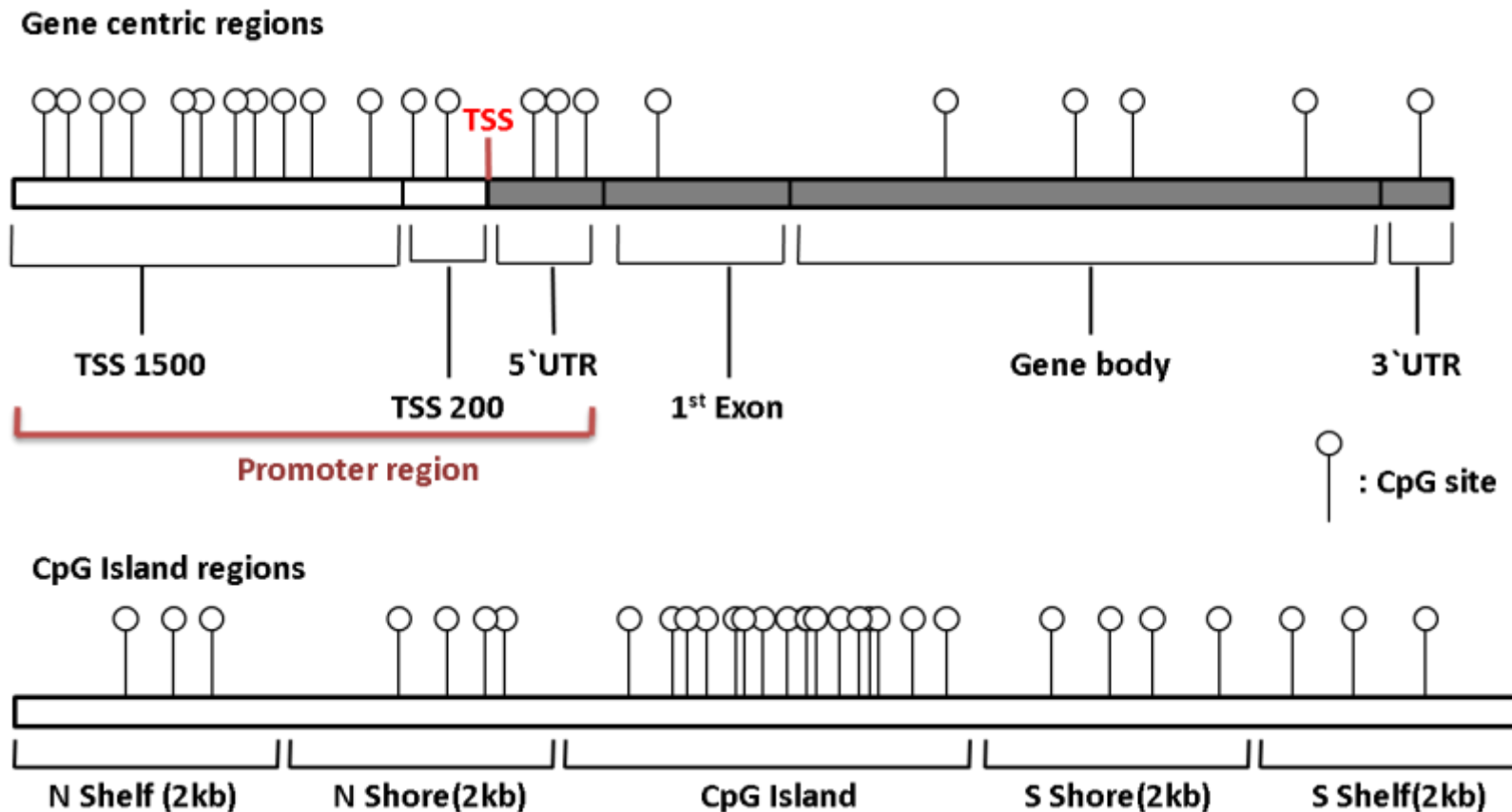
⇒ pas d'inhibiteur spécifique d'une isoforme particulière

Domaine catalytique

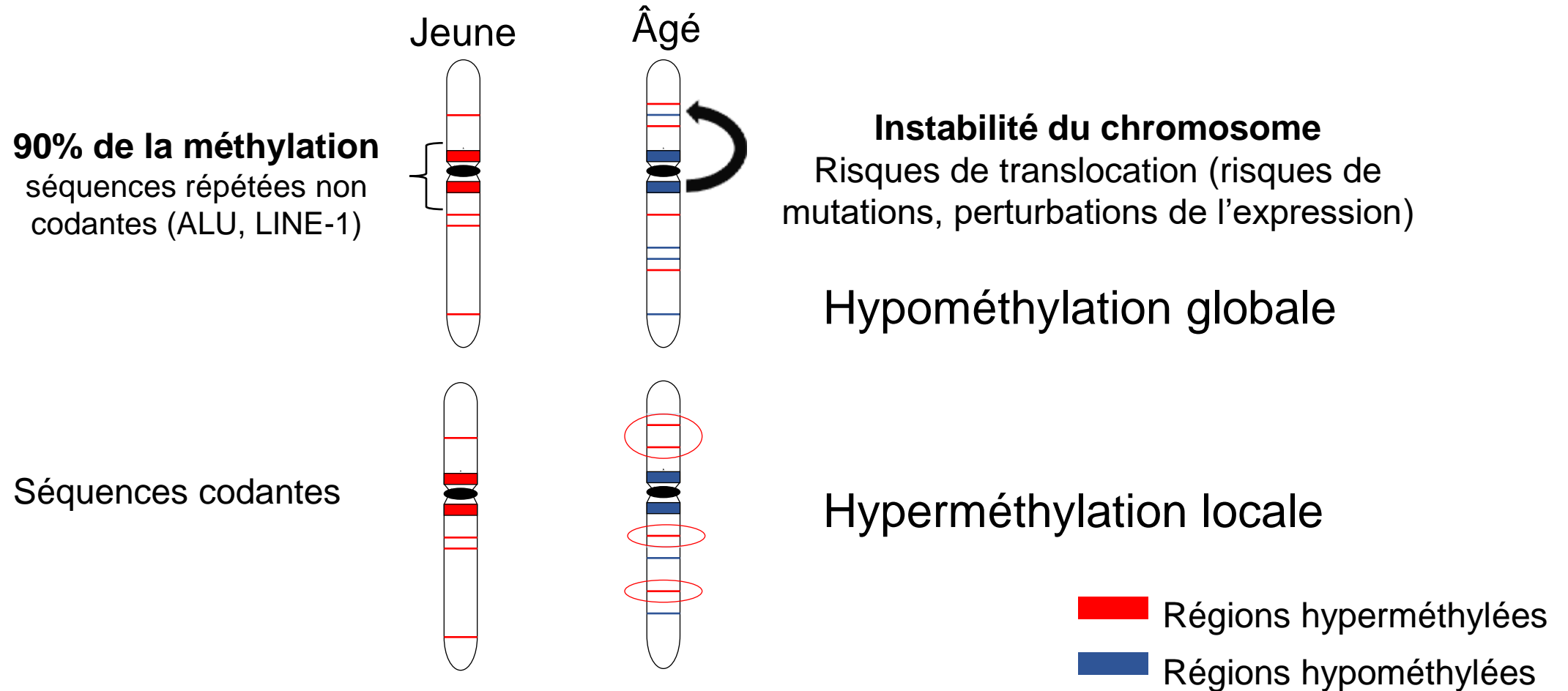


Localisation des méthylation de l'ADN : îlots CpG

Îlots CpG = Régions riches en CG qui chevauchent les régions promotrices et le premier exon de nombreux gènes



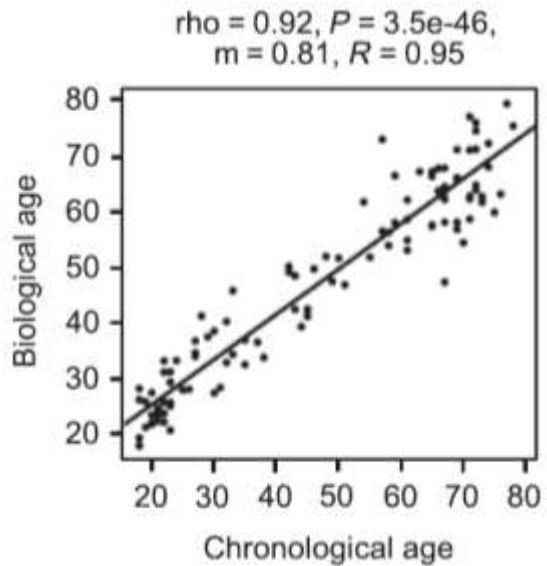
Méthylation et vieillissement



aDMR = ageing-related differentially methylated regions

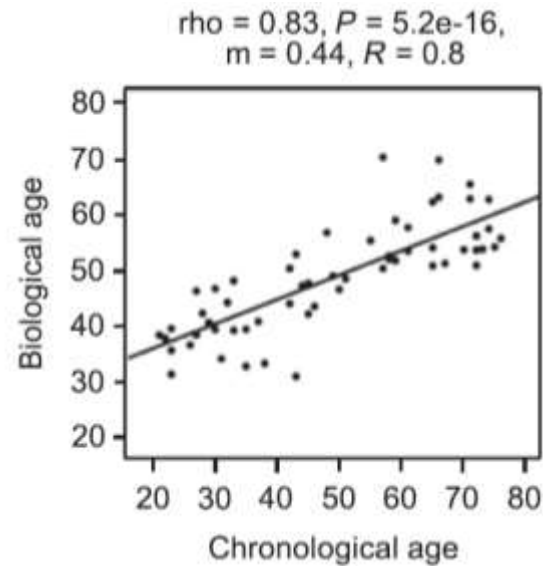
Détermination de l'âge biologique de l'épiderme

Méthylation



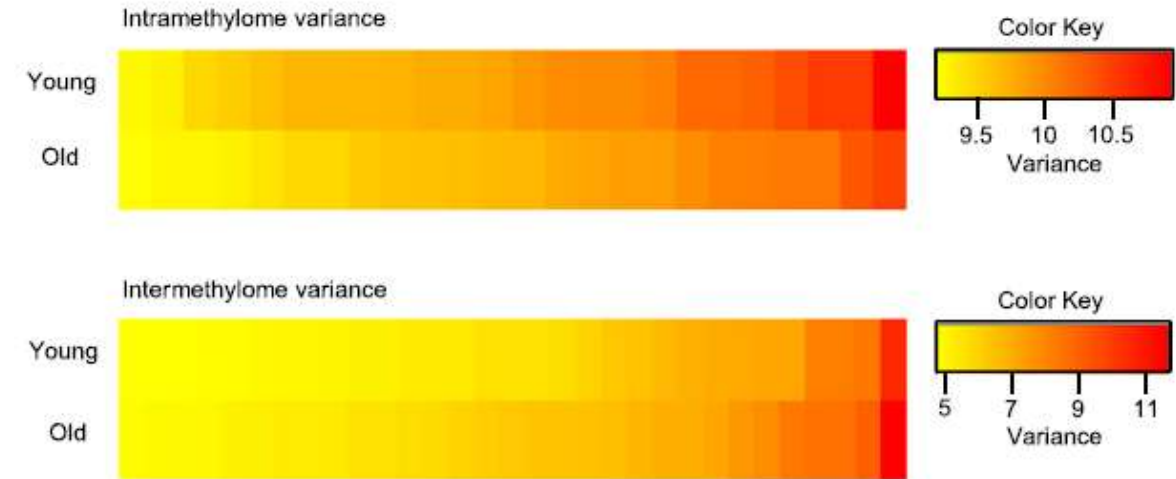
Erreur = **6,48** ans

Expression génique



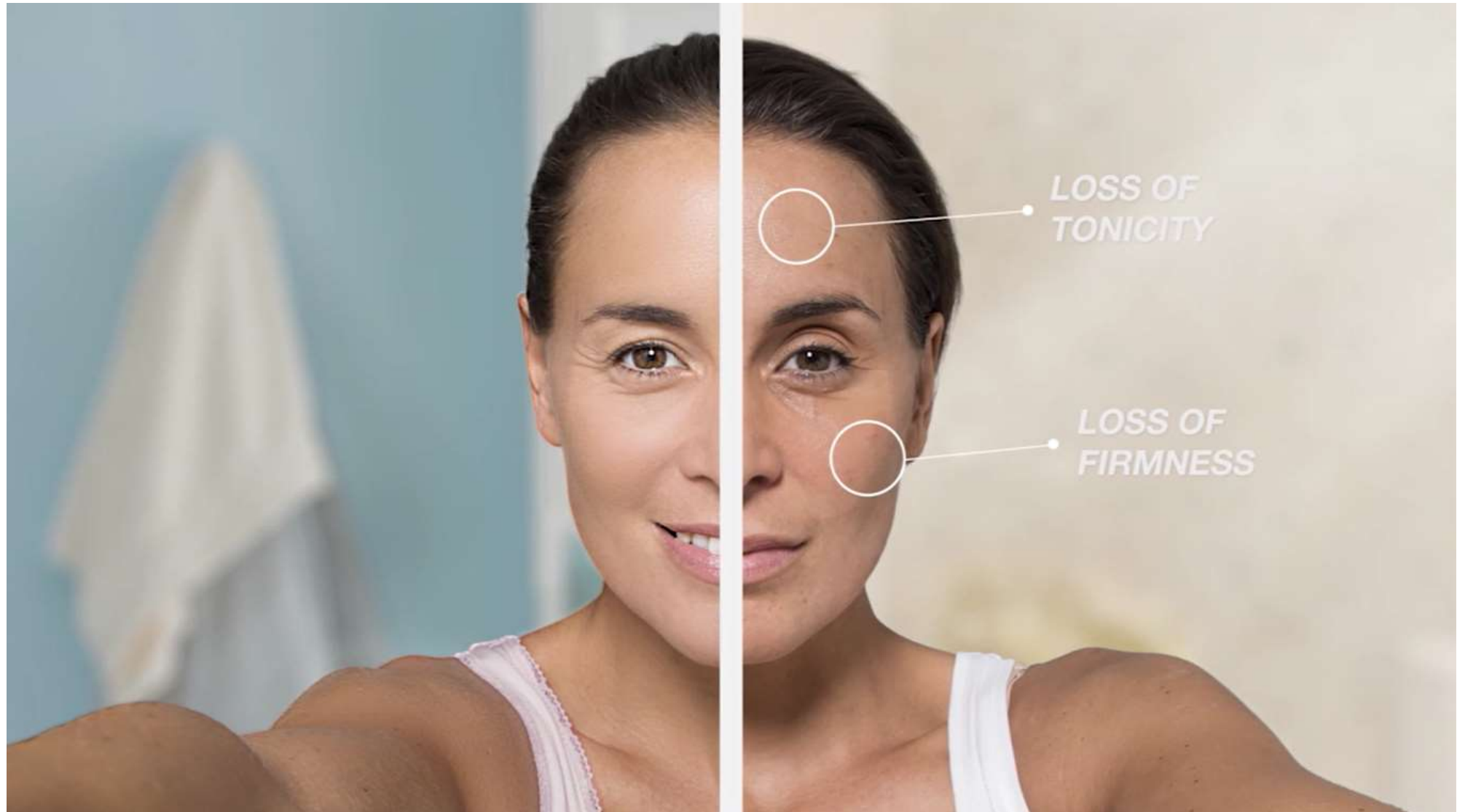
Erreur = **9,48** ans

Variance de la méthylation

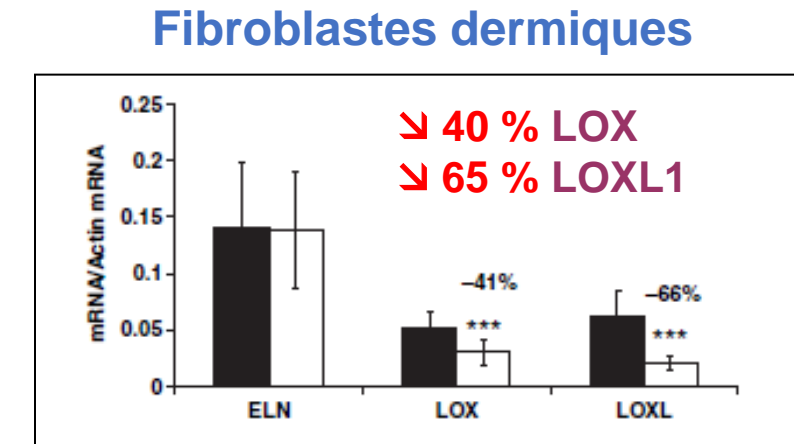
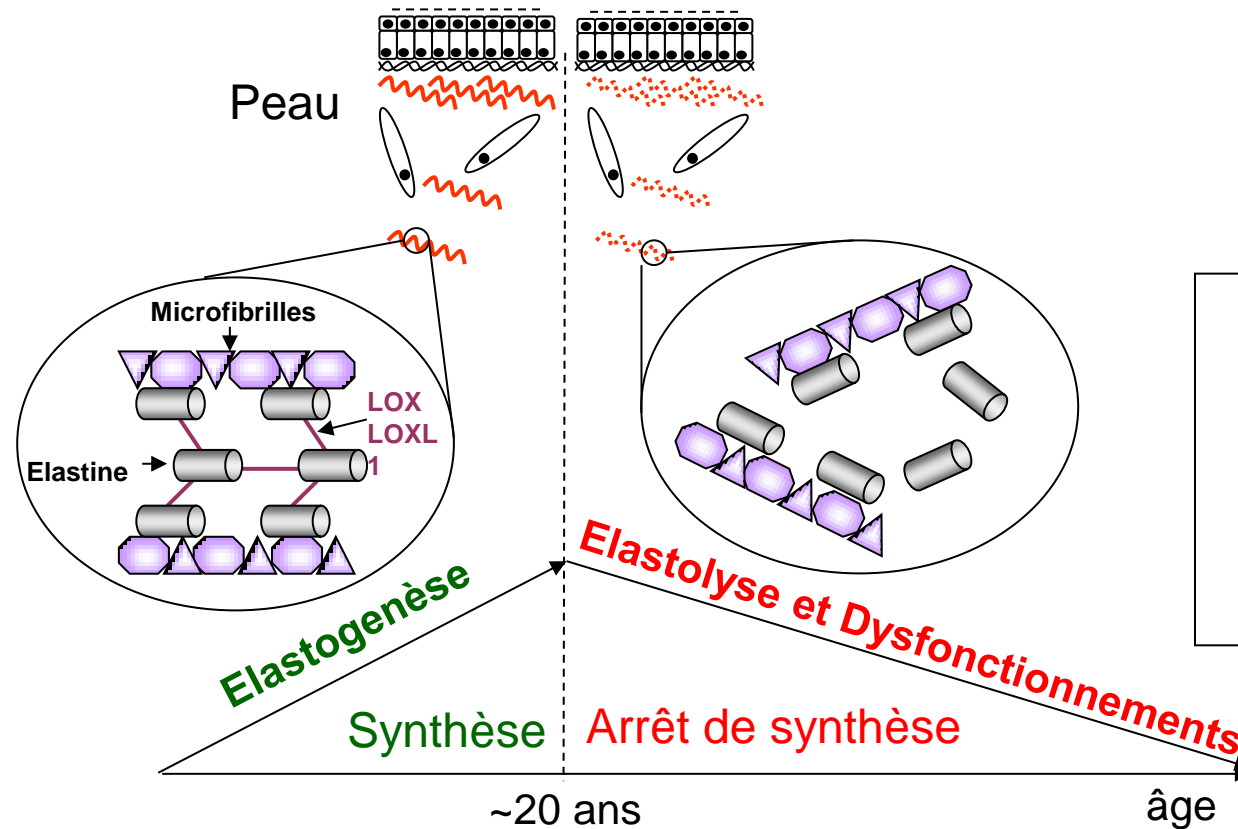


Erosion de la méthylation avec l'âge

Symptômes visuels du vieillissement cutané



Fibres élastiques : cible épigénétique ?



Lysyl oxydase-like 1 (LOXL1) diminuée avec l'âge – mécanisme ?

Stratégies d'étude du vieillissement

Etude du vieillissement chronologique

↪ Processus lent

↪ Multifactoriel

↪ Dépendant du mode de vie

Très forte variabilité interindividuelle



Nécessité de grandes cohortes



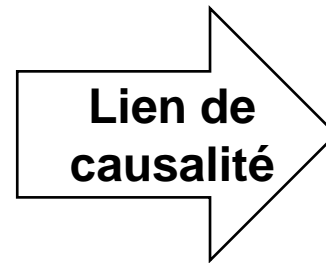
Étude mécanistique compliquée

Stratégie alternative

**Mutation
génétique**



Perte ou gain
de fonction
protéique



Vieillesse
prématuré
(organe/individu)



**Maladies
progéroïdes**

Comprendre par la pathologie

Cutis laxa



Image d'après Claus *et al.*, 2008

Mauvais assemblage
des fibres élastiques

Phénotype cutané
généralisé dès l'enfance

Williams-Beuren



Image d'après Pober *et al.*, 2008

Quantité moindre
d'élastine

Phénotype cutané peu
présent
(cardiovasculaire prédominant)

Pseudoxanthome élastique



Image d'après Vanakker *et al.*, 2006

Calcification et
dégradation accrue des
fibres élastiques

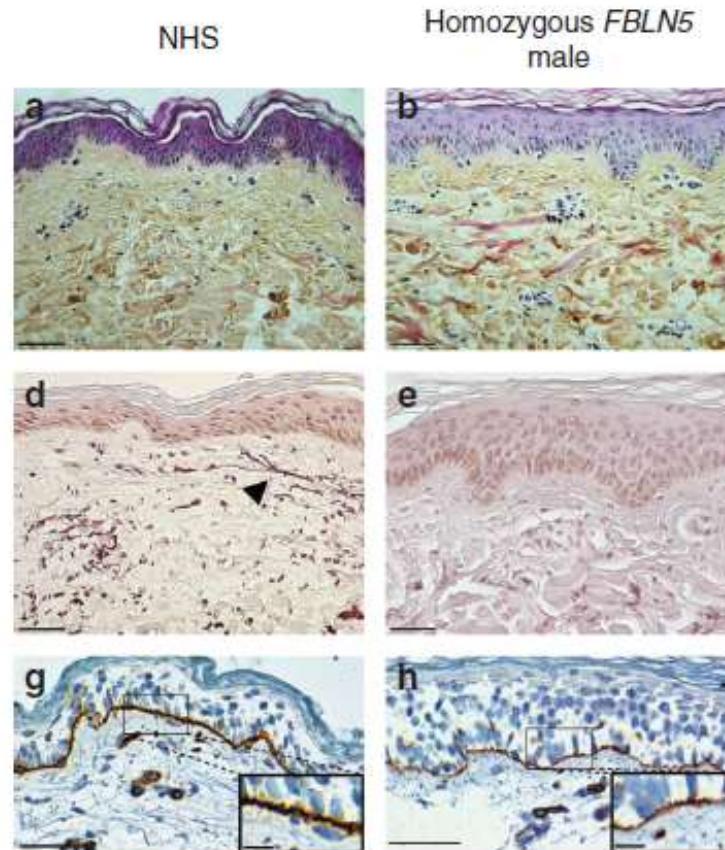
Phénotype cutané +/-
localisé à l'âge adulte

La cutis laxa : caractérisation histologique

Garçon 9 ans
FBLN5 (p.C217R)



Biopsies

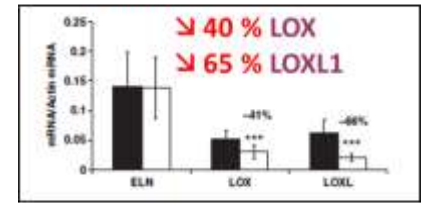


Derme lacunaire

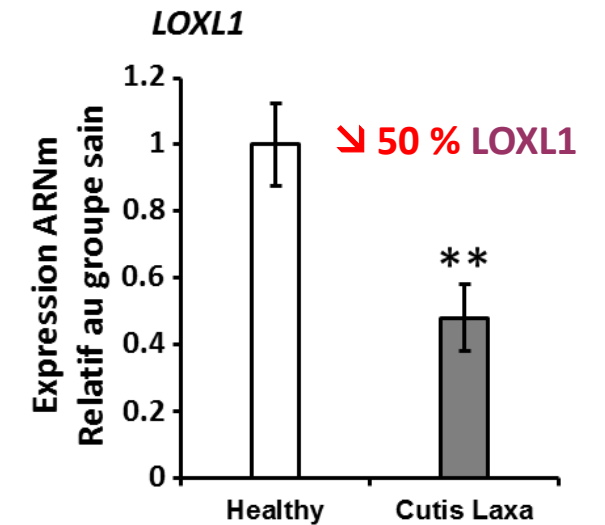
Fibres élastiques
absentes

Lamina densa
plus fine

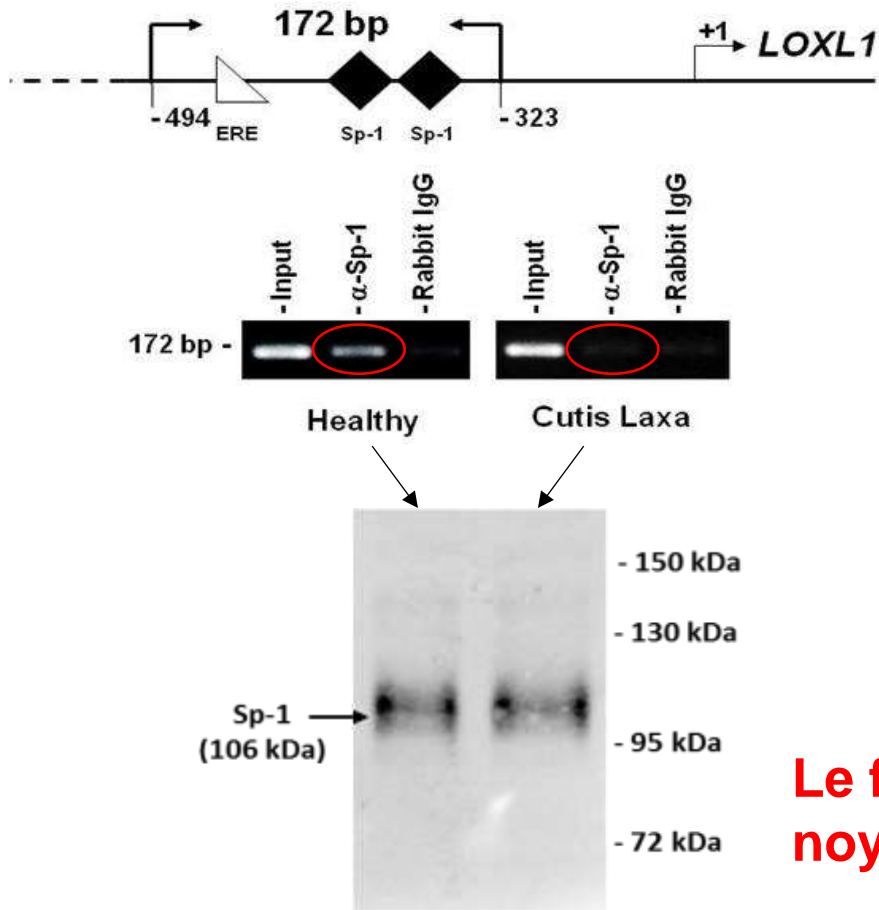
Fibroblastes âgés



Cenizo *et al.*, 2006



Défaut de transcription génique



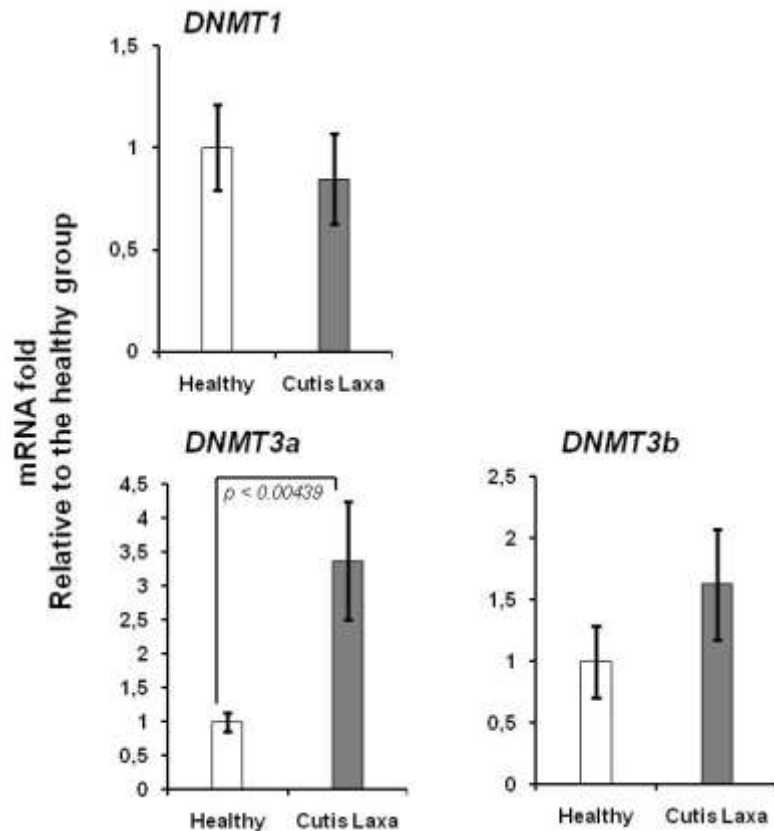
- Site consensus de liaison Sp-1 « GGGG**C**GGGG »
- La liaison de Sp-1 à son site consensus peut-être empêchée par la méthylation des **cytosines**

Clark *et al.*, 1997

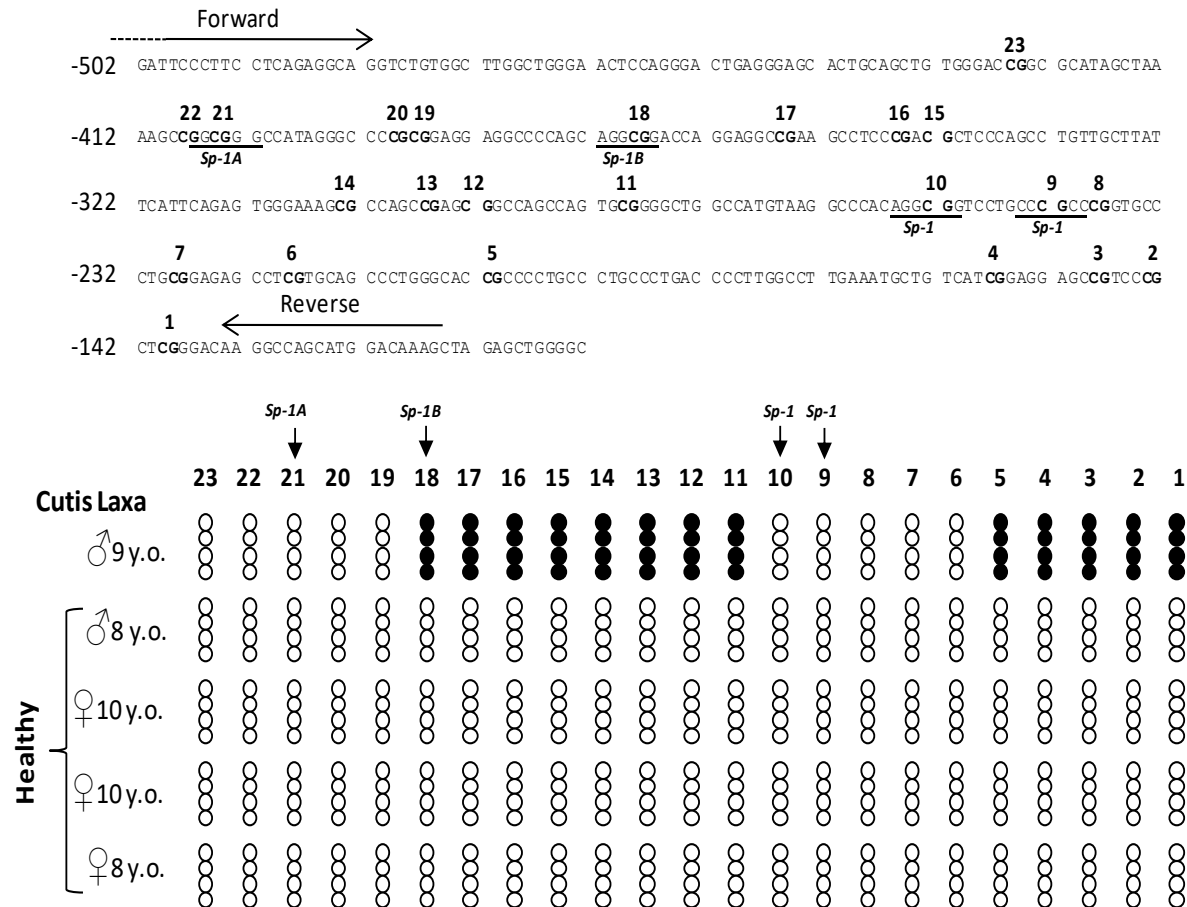
Le facteur de transcription Sp1 est présent dans le noyau mais ne se lie pas au promoteur

Méthylation du promoteur *LOXL1*

Expression des DNMTs

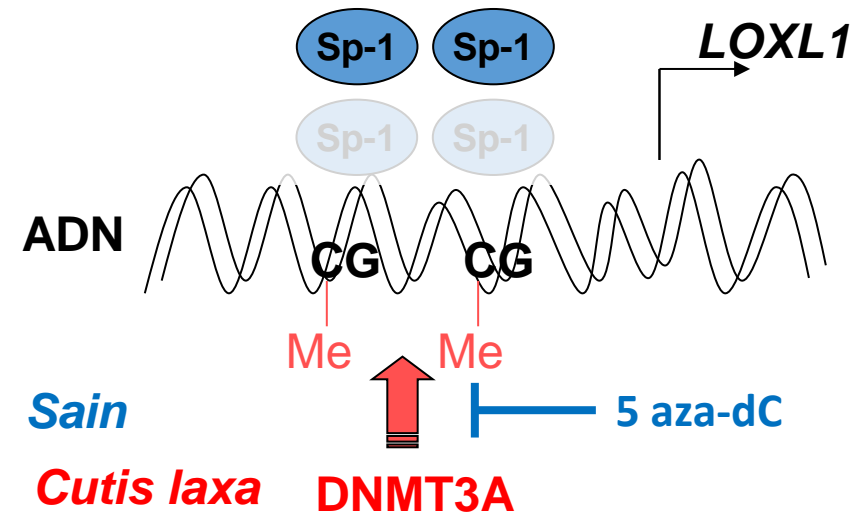
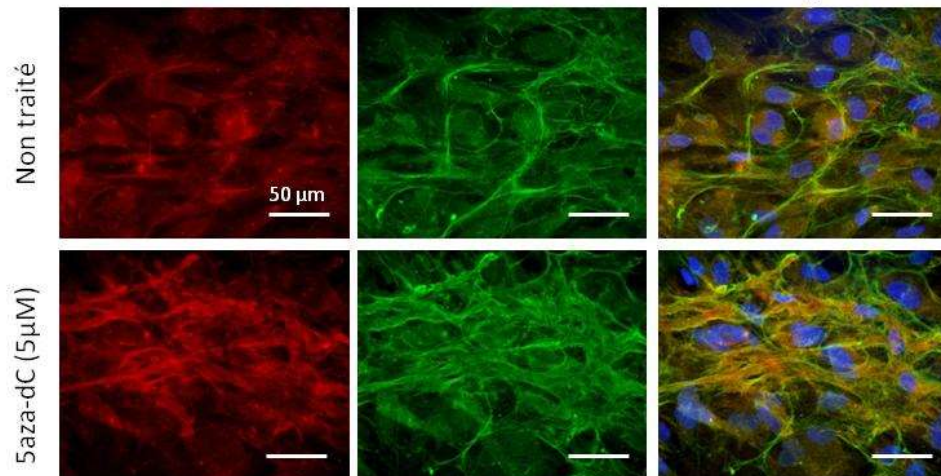
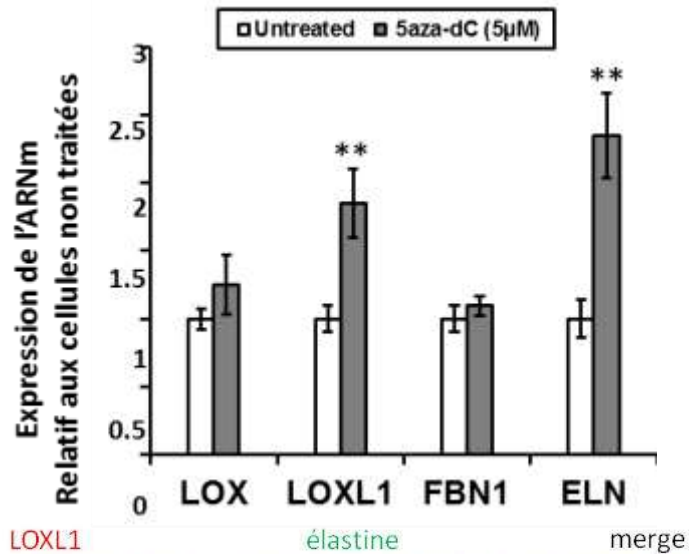


Méthylation du promoteur *LOXL1*



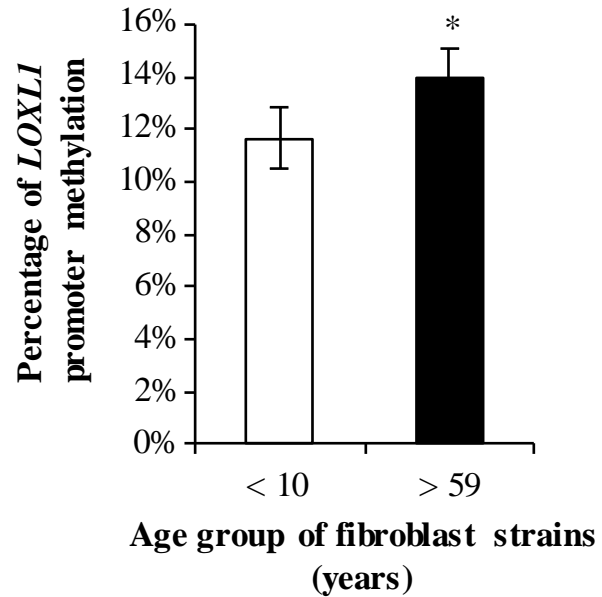
DNMT3A est régulée positivement en corrélation avec la méthylation du promoteur *LOXL1*

Traitement des cellules cutis laxa



Réactivation de la synthèse des fibres élastiques par inhibition des DNMTs

Transfert au vieillissement chronologique



Poster et communication Flash

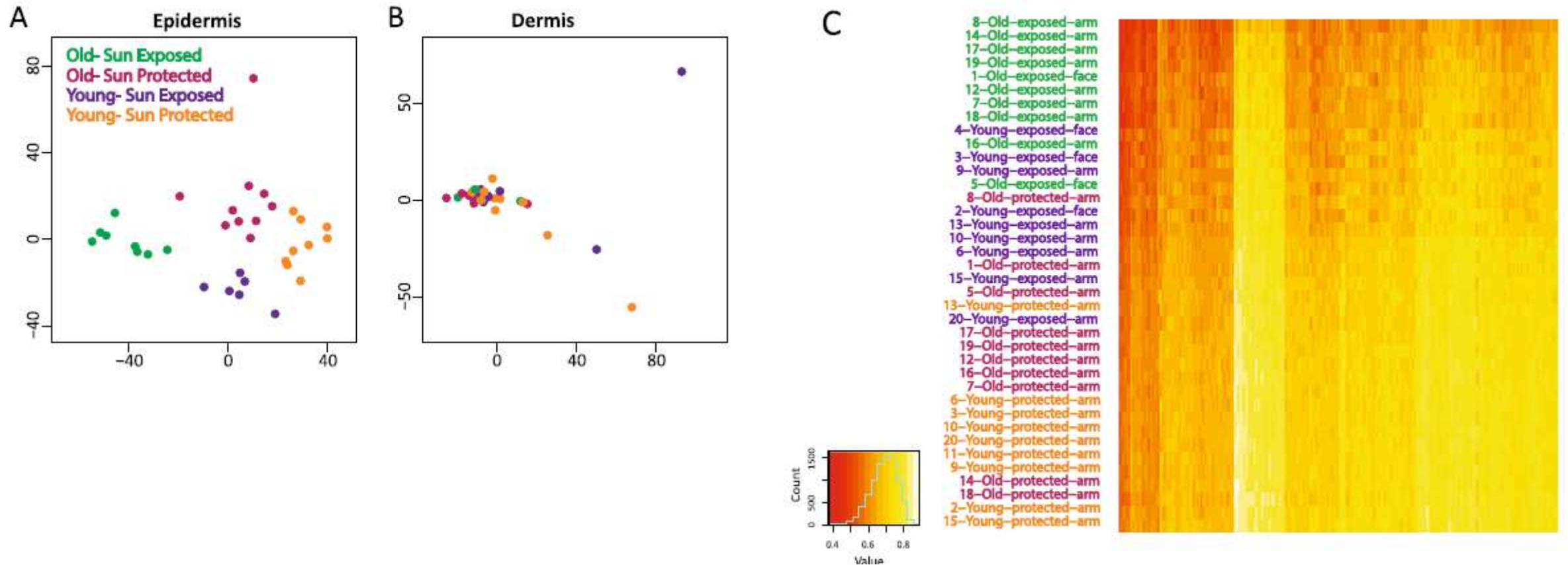
Addressing skin firmness
through DNA methylation

Corinne Reymermier (BASF – Care Creations)

Etudes menées sur des zones photo-protégées

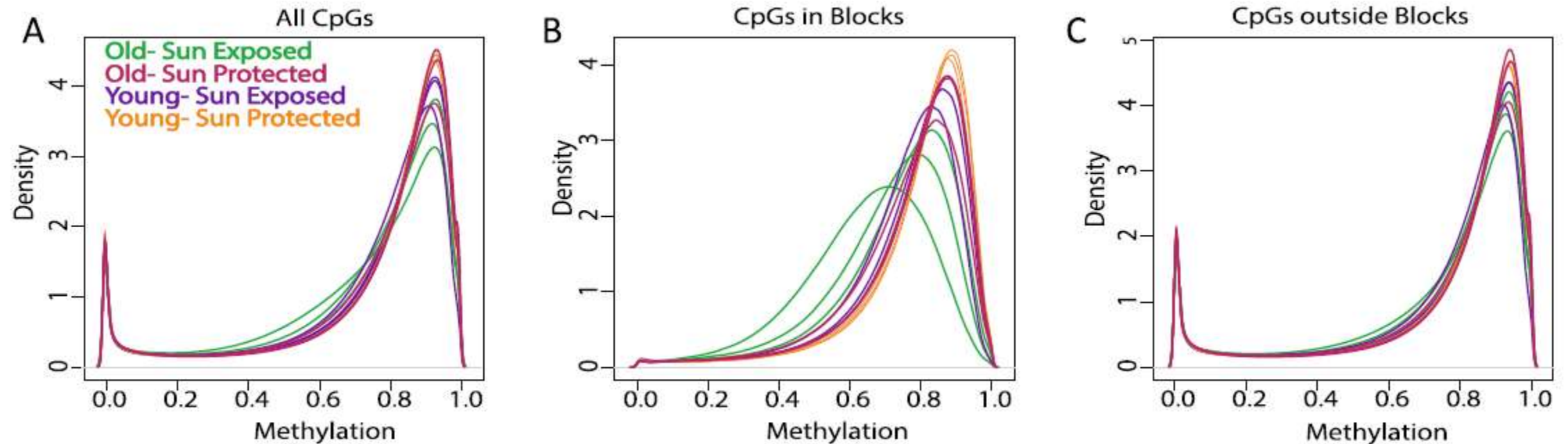
Quels sont les effets des UVs sur la méthylation cutanée ?

Étude des UVs sur la méthylation globale dans la peau



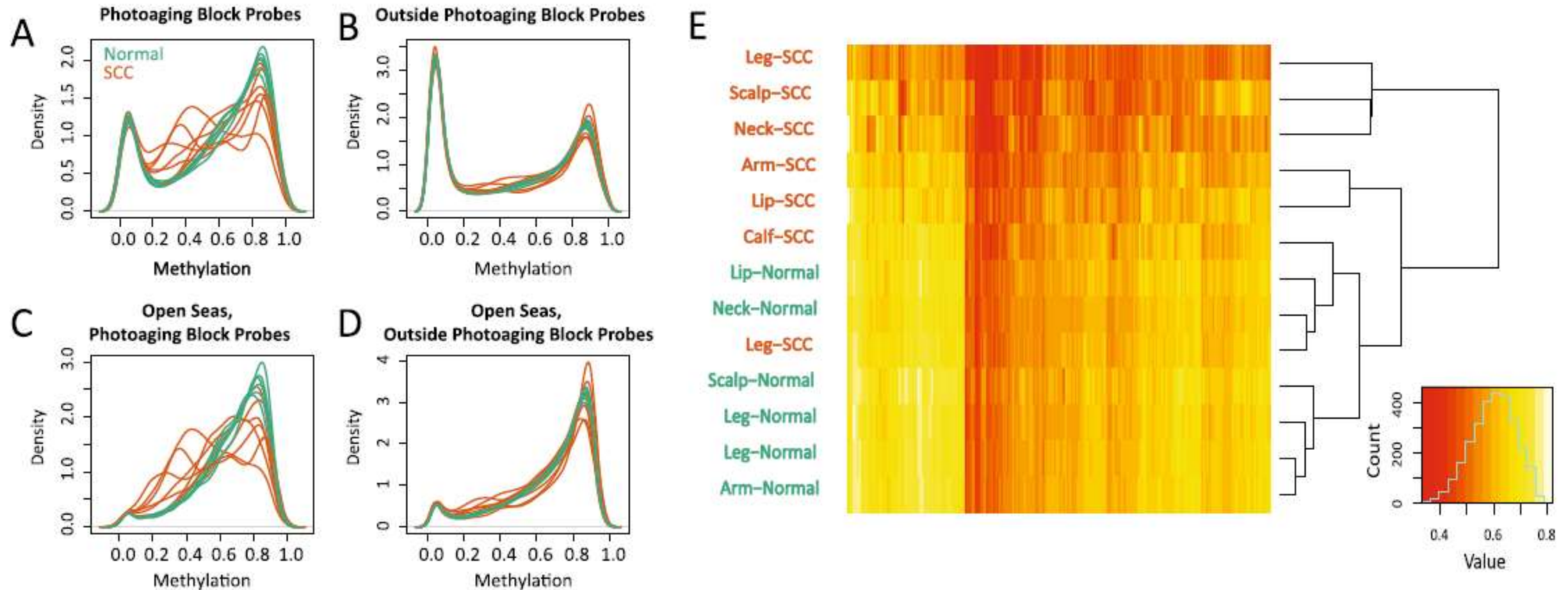
La peau photo-exposée démontre une hypométhylation globale

Étude des UVs sur la méthylation globale dans la peau



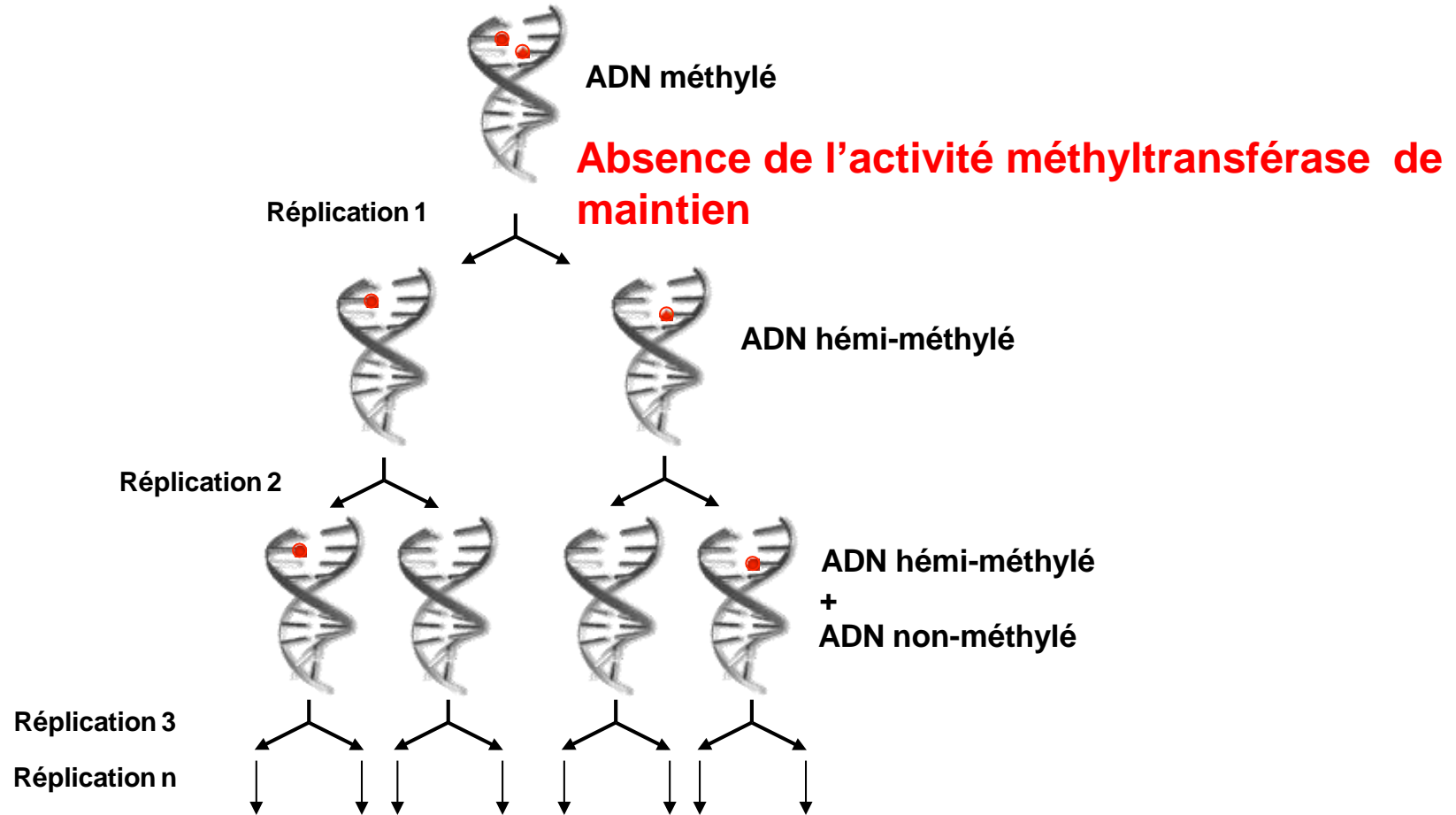
L'hypométhylation a lieu sur des blocs de CpG particuliers

Lien photo-vieillessement / cancer



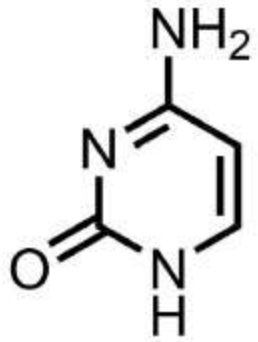
Les blocs hypométhylés sont retrouvés dans les carcinomes

Déméthylation : voie passive

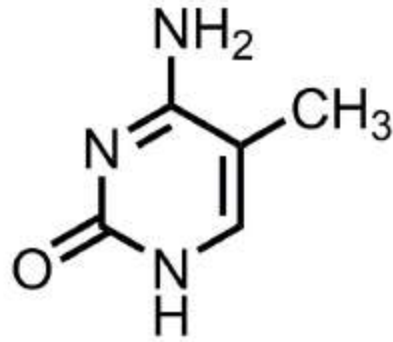


Dilution, puis perte de la méthylation au cours des divisions cellulaires successives

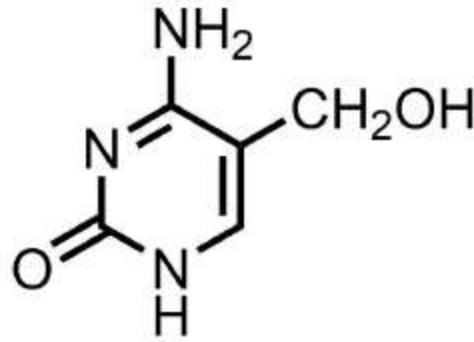
Autres modifications d'ADN



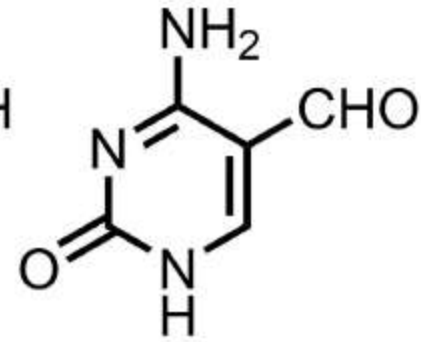
cytosine
(C)



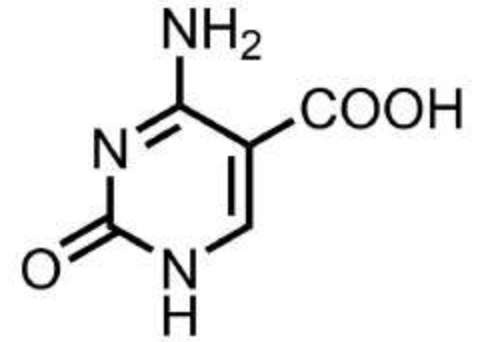
5-methylcytosine
(5mC)



5-hydroxymethyl
cytosine
(5hmC)



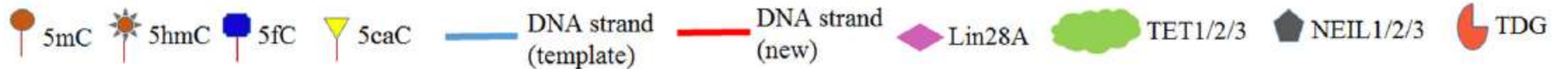
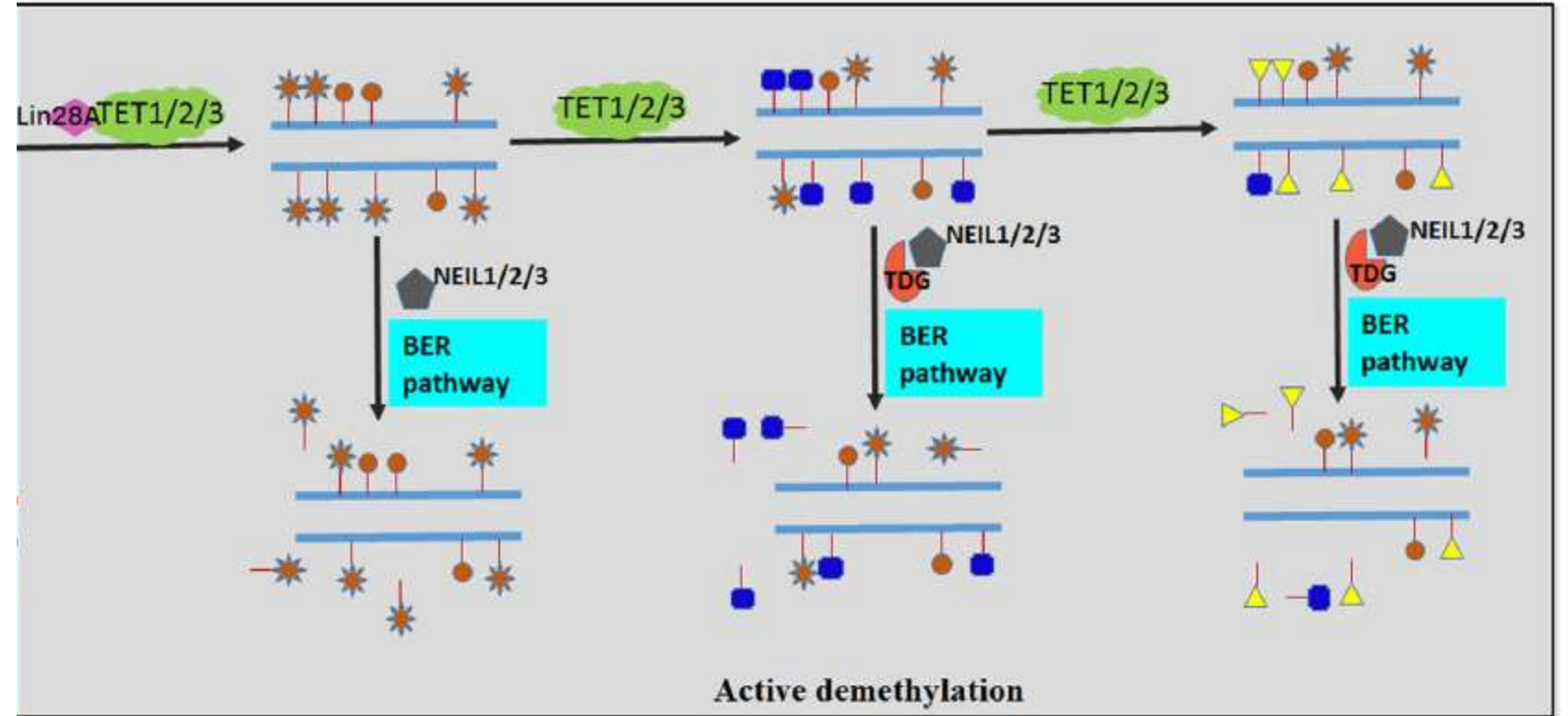
5-formyl
cytosine
(5fC)



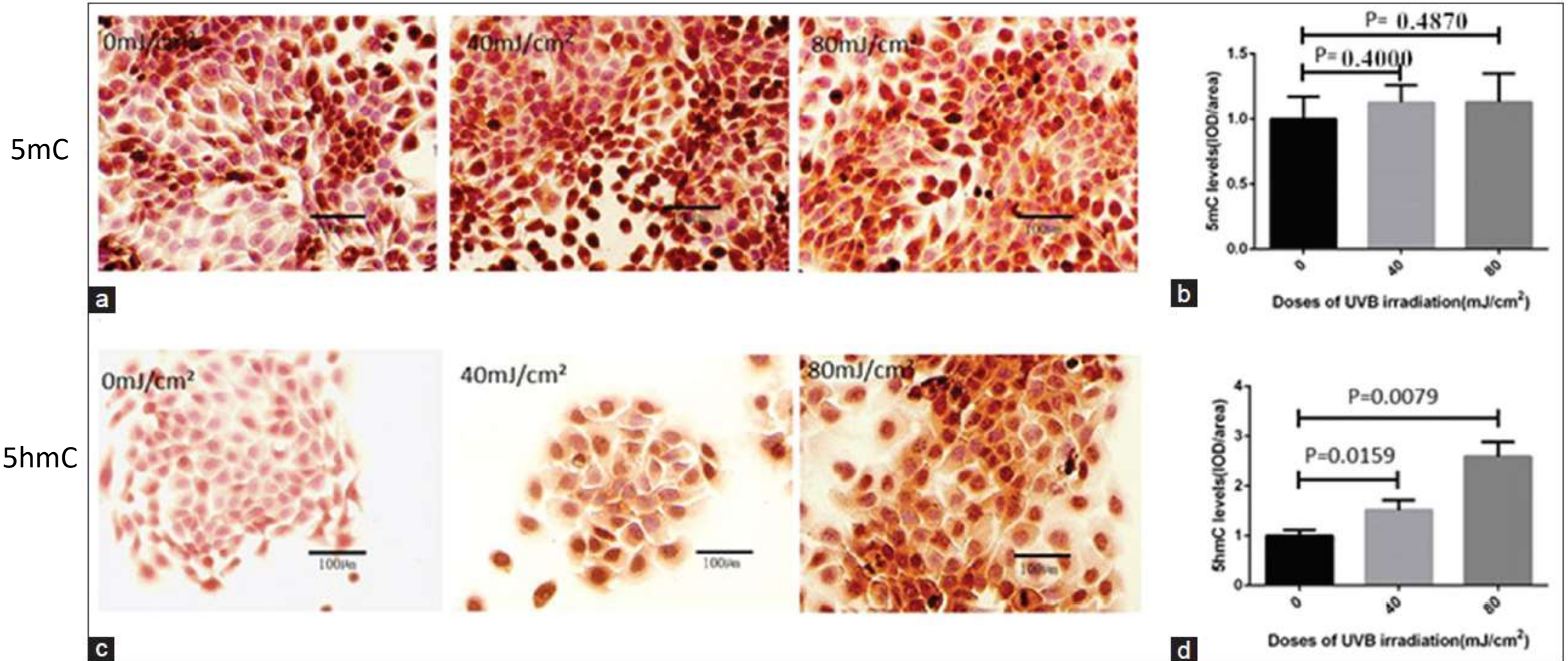
5-carboxylcytosine
(5caC)

Déméthylation : voie active

TET : Ten-Eleven Translocation
 TDG : Thymine-DNA glycosylase
 BER : Base-excision repair

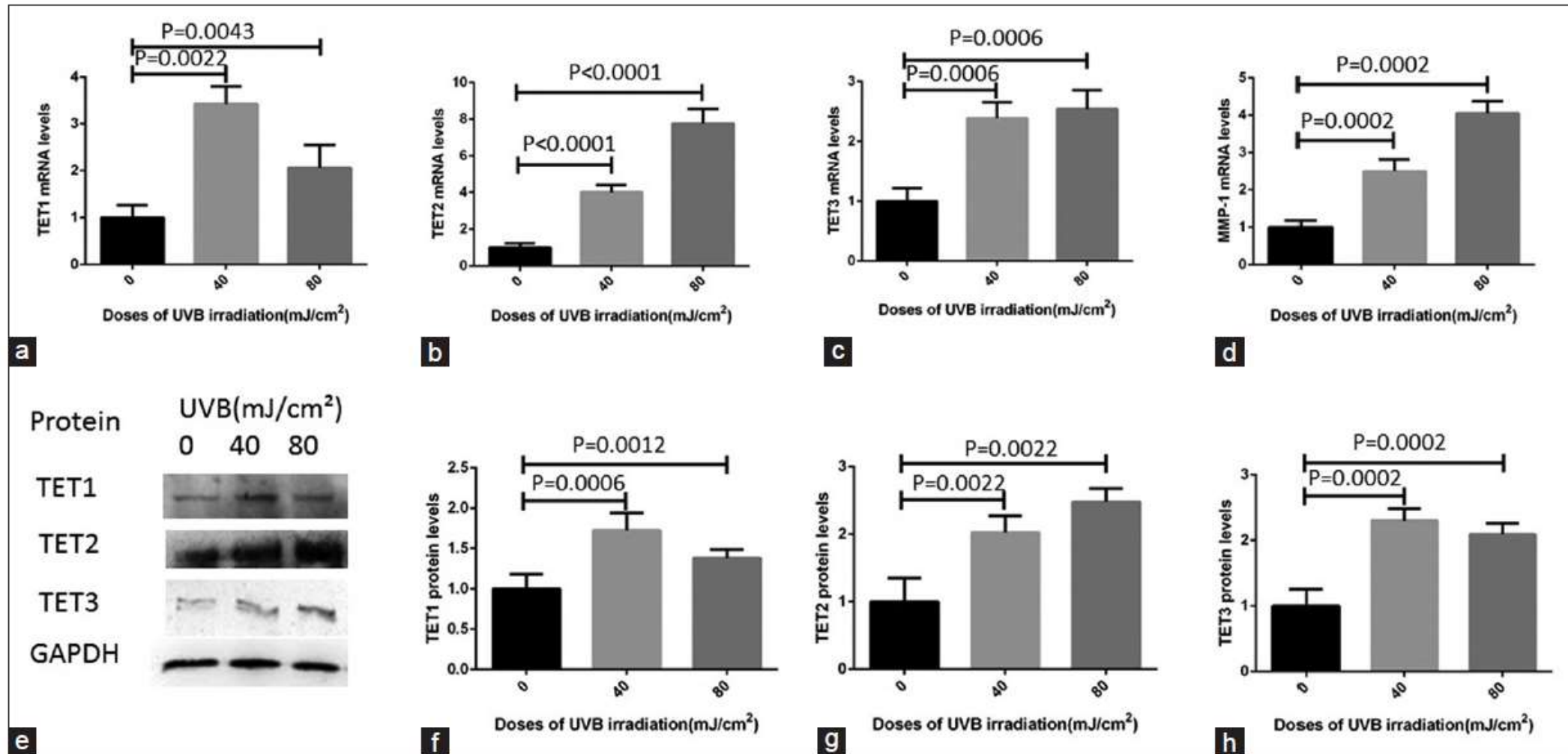


Étude des UVB sur la méthylation



UVB => ↑ 5hmC

Étude des UVB sur les protéines TET



UVB => / TET1-3 \ MMP1

À retenir...

- Le vieillissement chronologique cutané induit une hyperméthylation locale de CpGs en lien avec la répression génique
- Le photo-vieillissement induit une déméthylation en blocs liée à la réactivation transcriptionnelle

Les gènes touchés ne sont pas les mêmes
=> effet cumulatifs chronologique et photo-induit

Remerciements



Léa Moulin

BASF – Care Creations

Valérie André
Corinne Reymermier



Pascal Sommer



Fonction et Dynamique du Tissu Cutané
LBTi UMR5305 CNRS-UCBL



romain.debret@ibcp.fr

Save the date... 21-22 juin 2018

<https://www.card-bordeaux-2018.com/>





21 & 22
JUN 2018
À PARTIR DE 9H

Palais de La Bourse : au cœur de Bordeaux
Inscription sur :
CARD-BORDEAUX-2018.COM
Date limite de soumission : 09/03/2018 minuit
Notification aux auteurs : 20/04/2018


C.A.R.D.
Congrès Annuel de la
Recherche Dermatologique

 **SRD** SOCIÉTÉ DE RECHERCHE DERMATOLOGIQUE

Bourses de voyage pour les étudiants

<http://www.societe-recherche-dermato.fr/>