

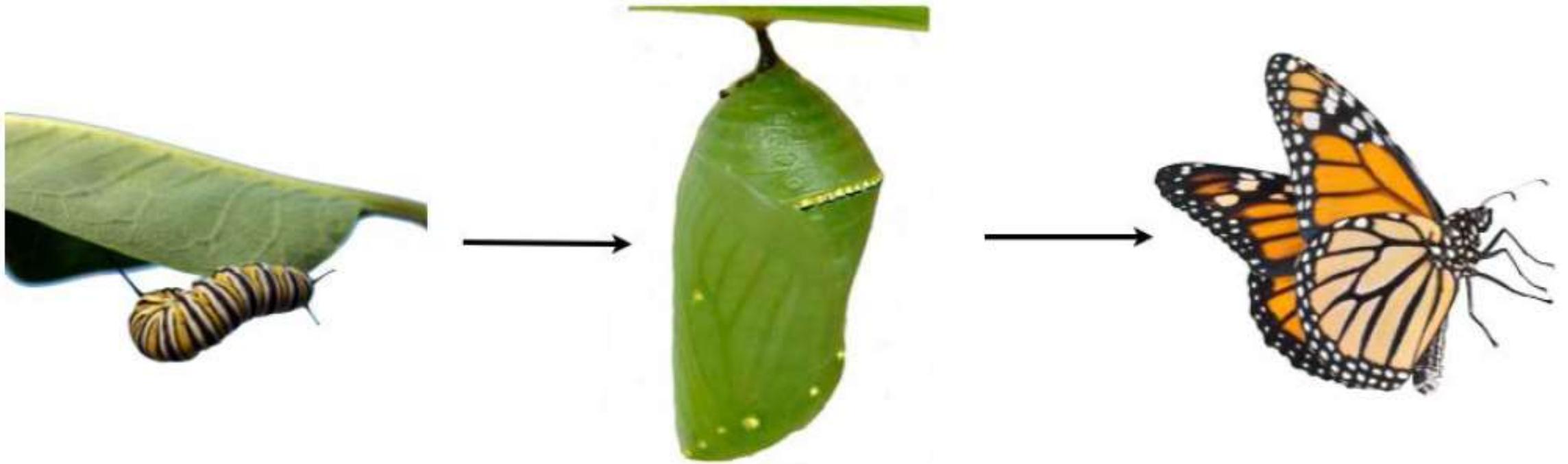


# LA MÉTHYLATION DE L'ADN COMME MARQUEUR DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ CHRONOLOGIQUE ET PHOTO-INDUIT



# 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**

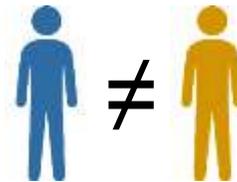
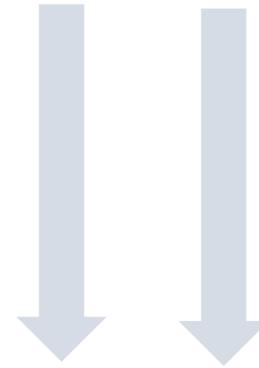
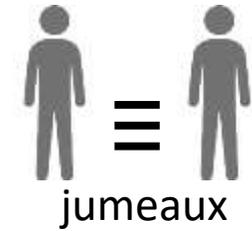
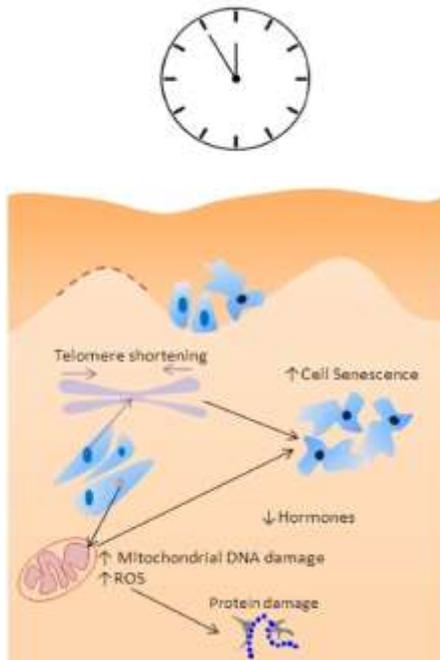
**Reine fertile  
(années)**

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

# Rationnel : vieillissement cutané / épigénétique

## Composante intrinsèque

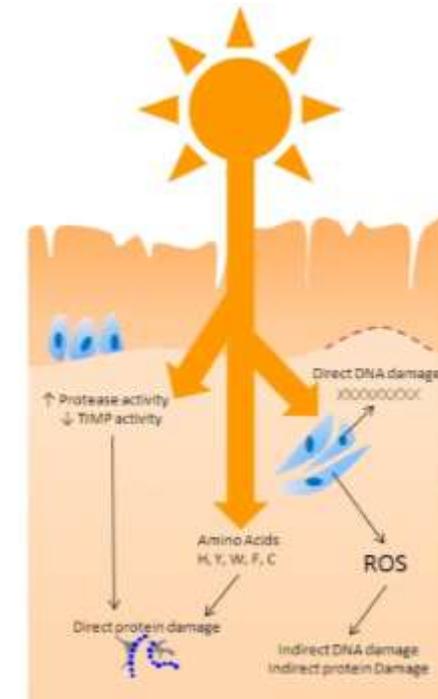
- Prédilection génétique héritée
- Raccourcissement des télomères



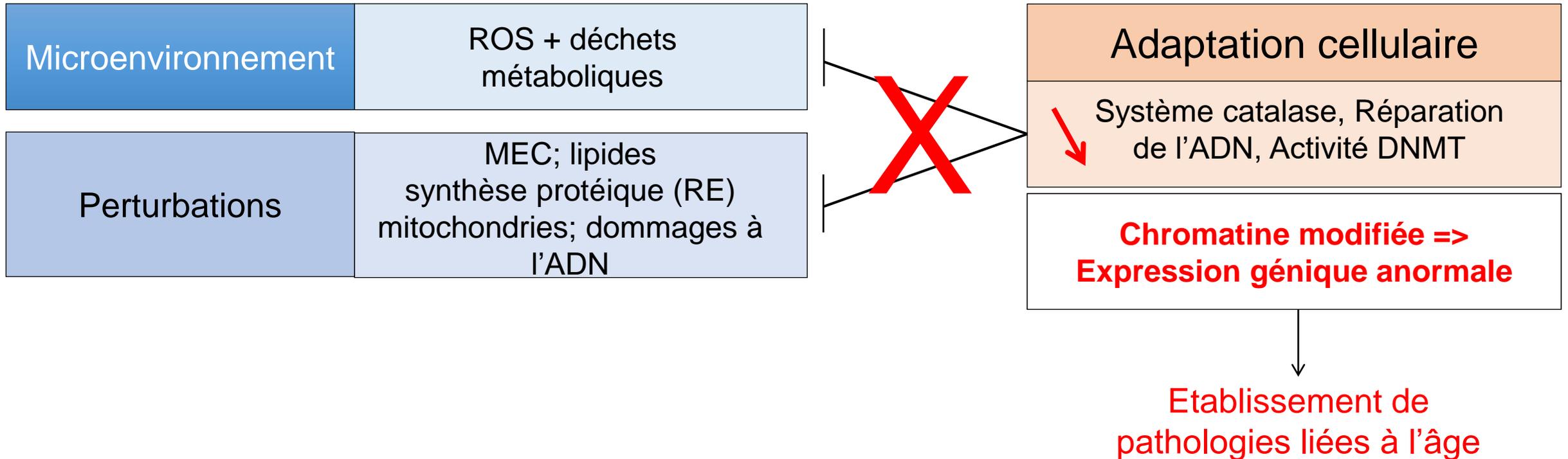
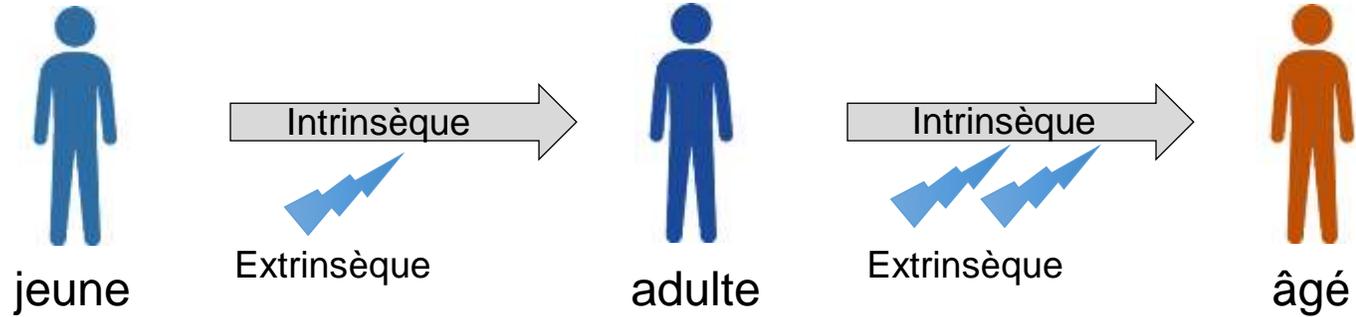
Marques épigénétiques  
Méthylation de l'ADN =  
répression génique

## Composante extrinsèque

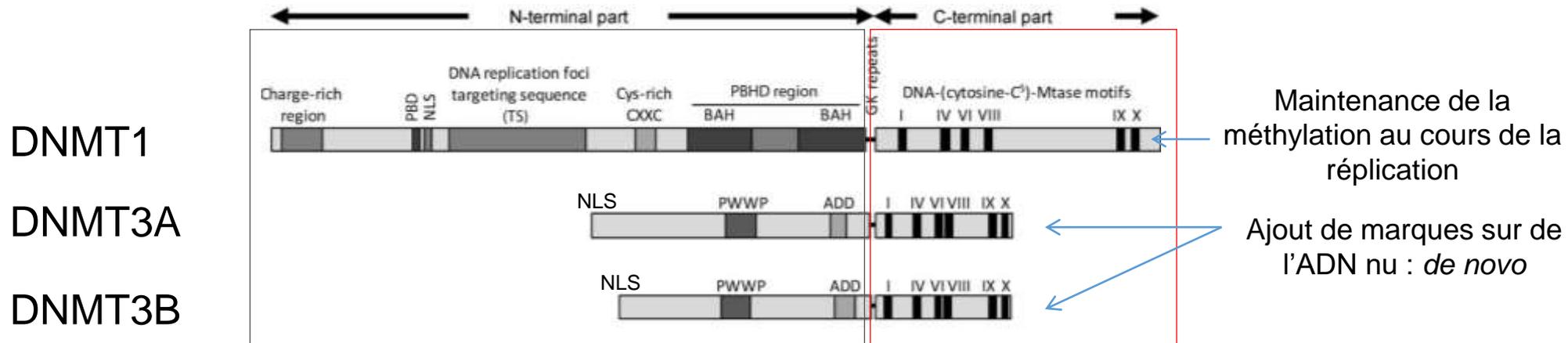
- UVs (ROS, AGEs...)
- Nutrition
- autres facteurs environnementaux



# Cercle vicieux du vieillissement



# Les ADN-méthyltransférases (DNMTs)

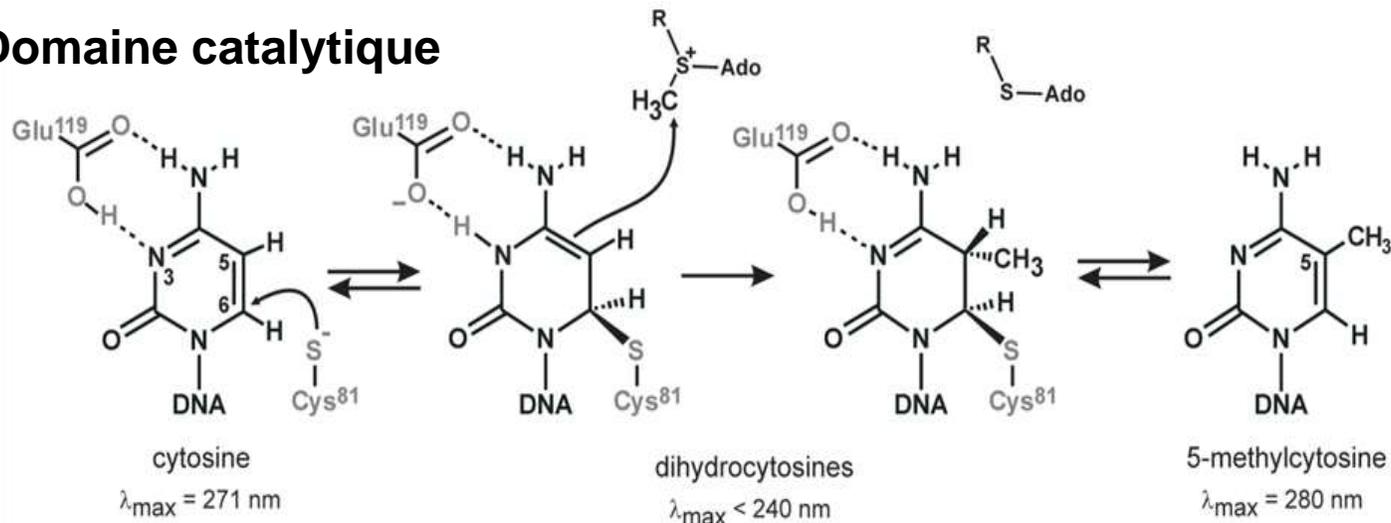


Domaine de fixation à l'ADN

Domaine catalytique conservé

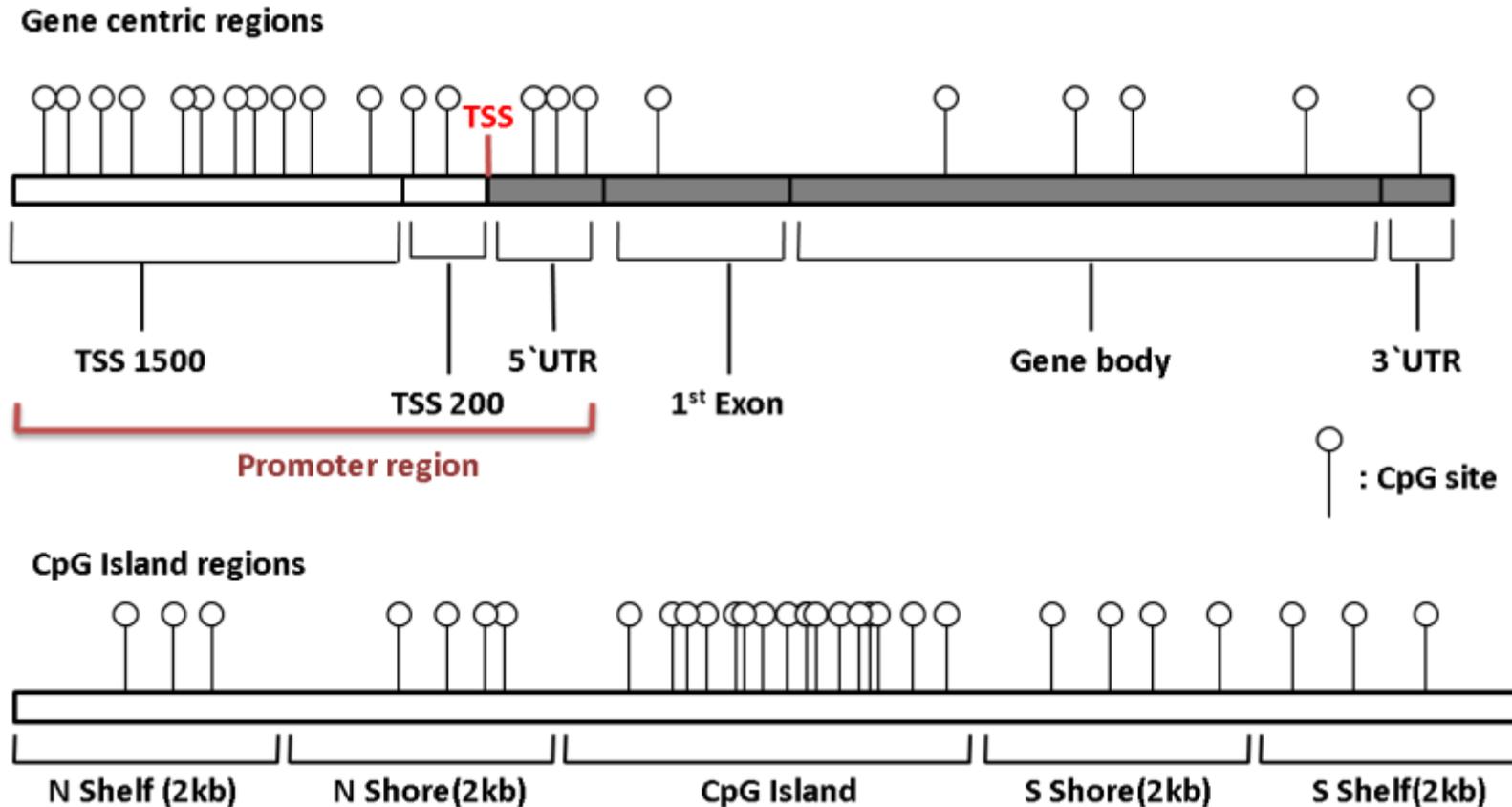
⇒ pas d'inhibiteur spécifique d'une isoforme particulière

## Domaine catalytique

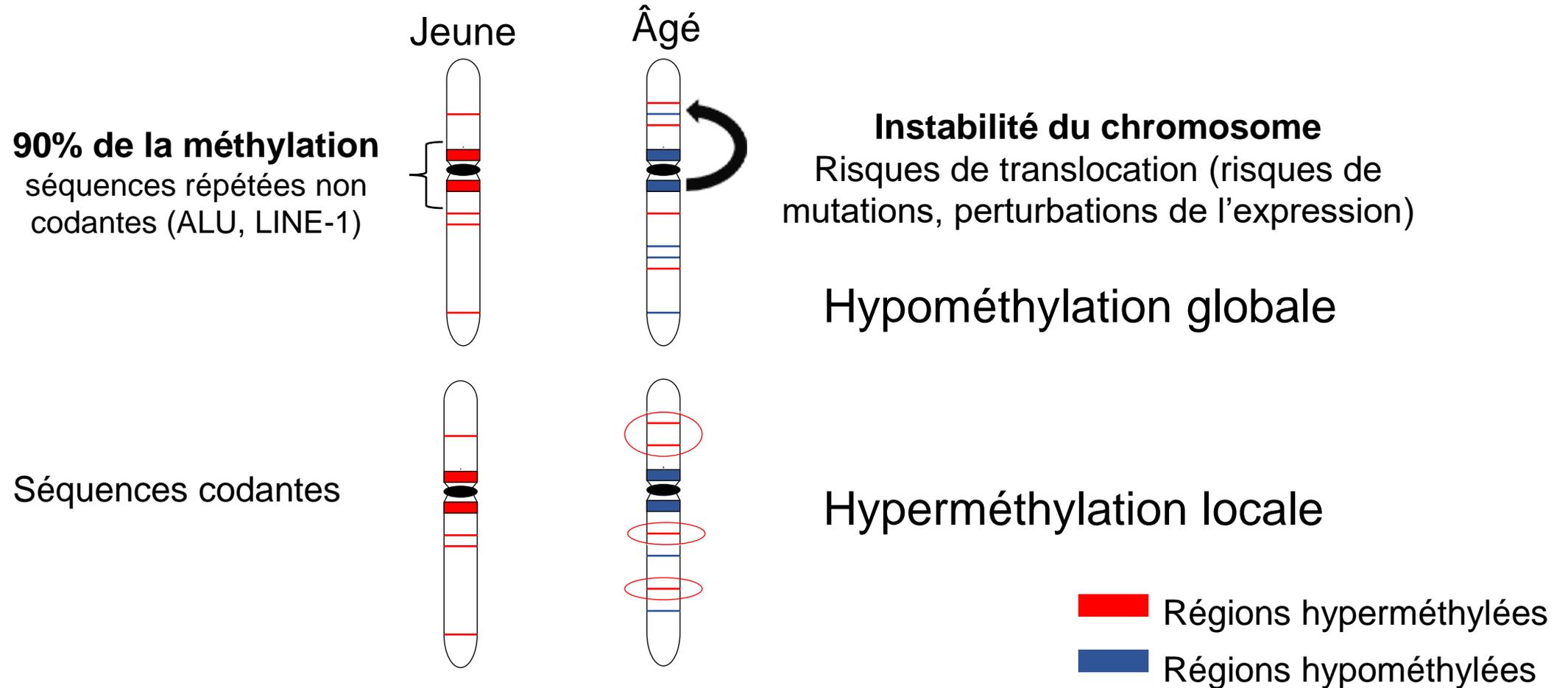


# Localisation des méthylation de l'ADN : îlots CpG

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



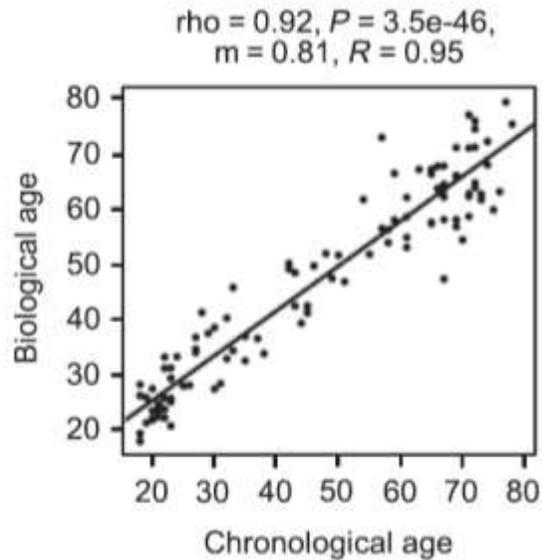
# Méthylation et vieillissement



aDMR = ageing-related differentially methylated regions

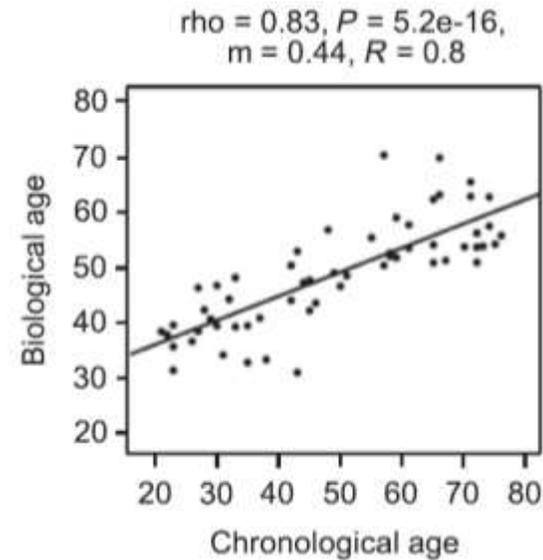
# Détermination de l'âge biologique de l'épiderme

## Méthylation



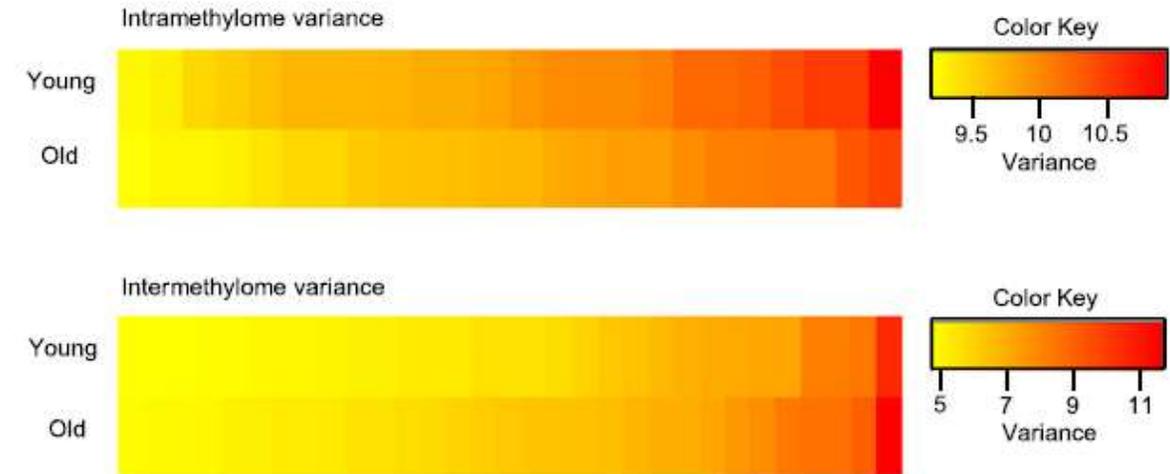
Erreur = **6,48** ans

## Expression génique



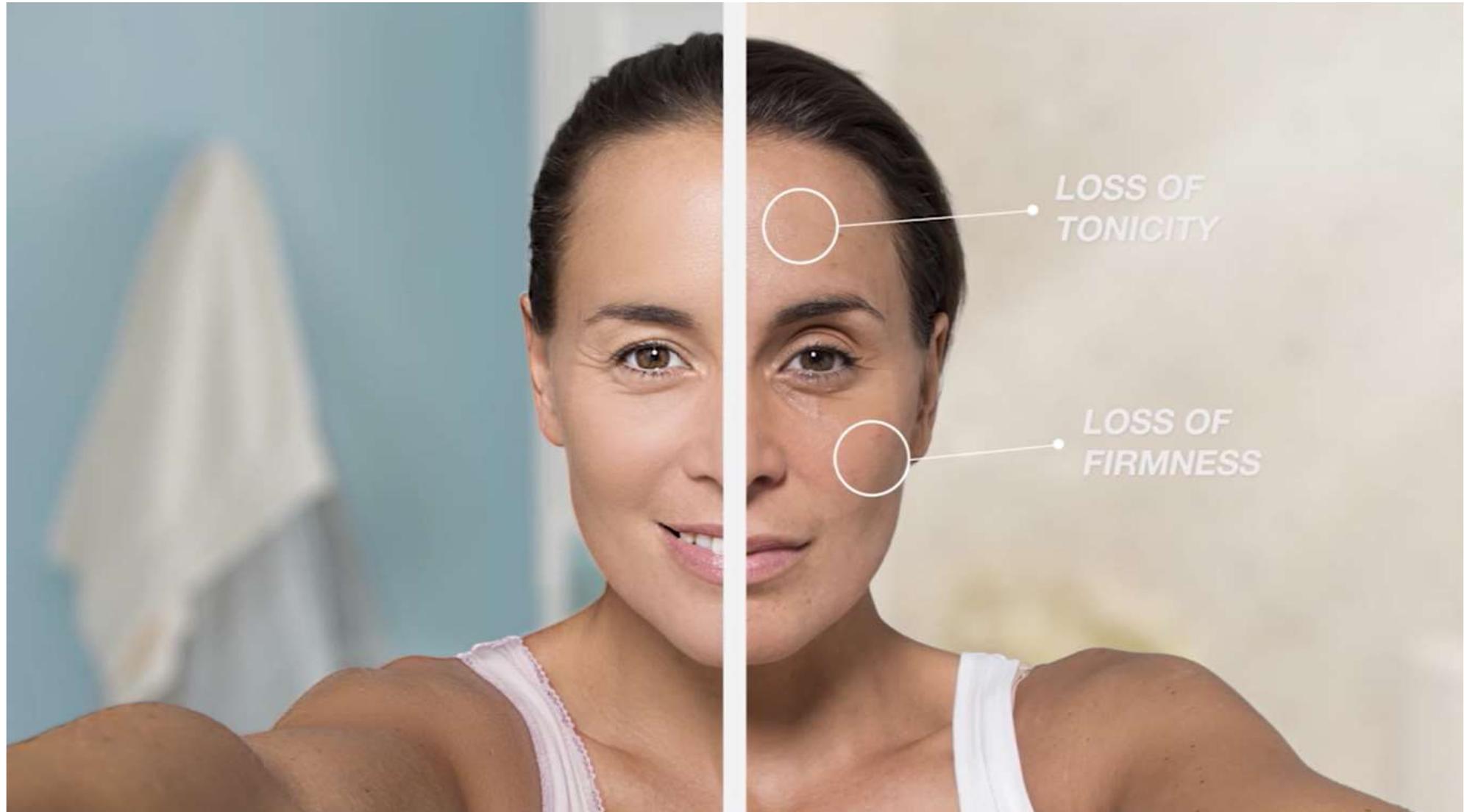
Erreur = **9,48** ans

## Variance de la méthylation

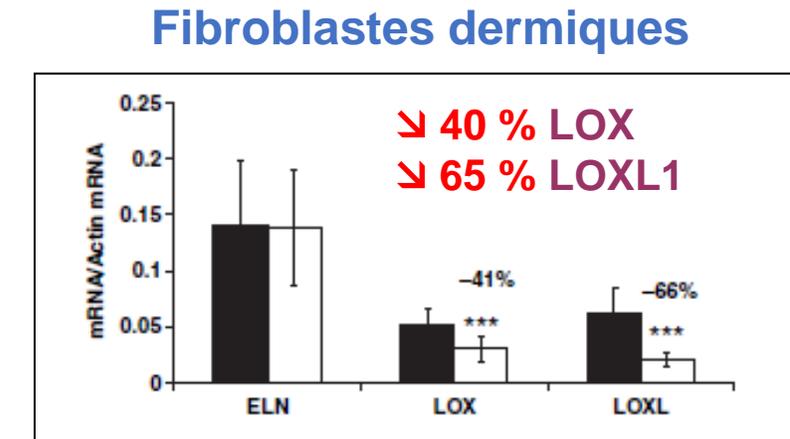
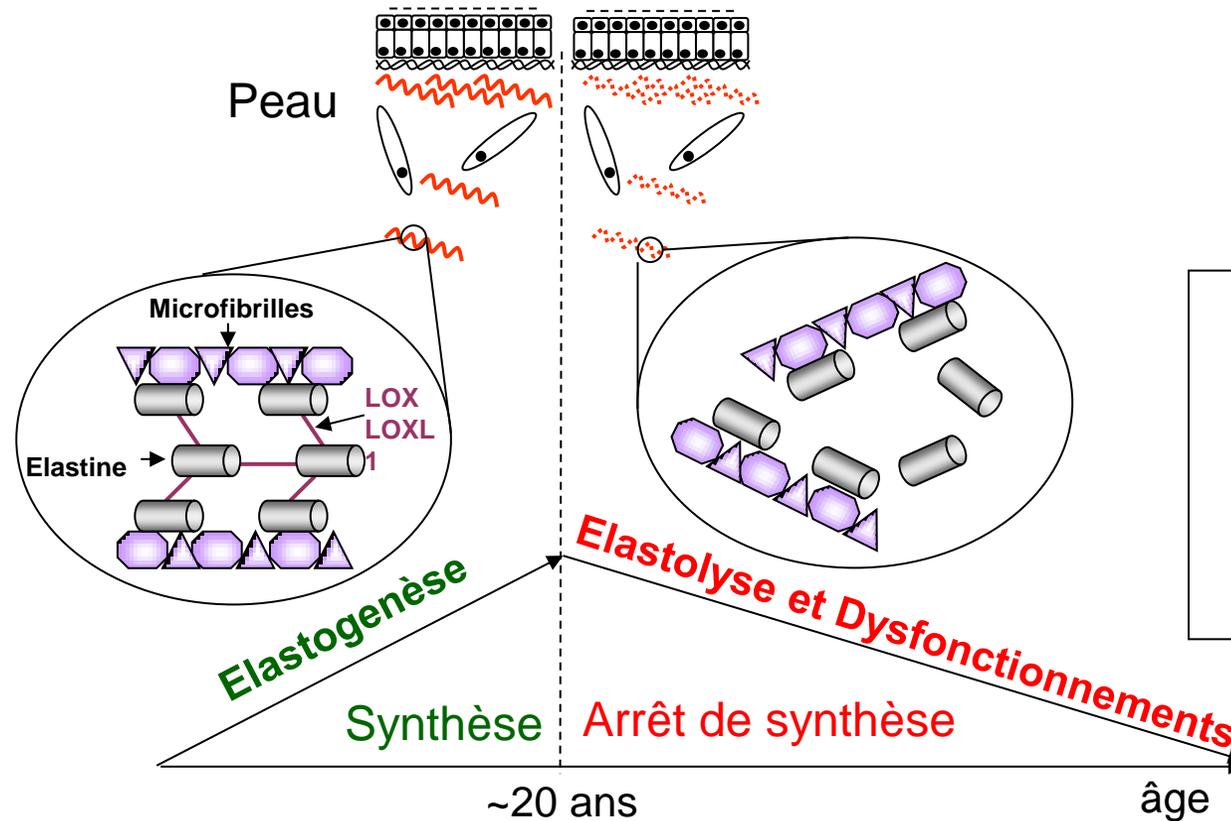


**Erosion de la méthylation avec l'âge**

# 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



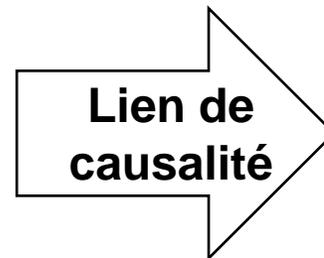
**Étude mécanistique compliquée**

## 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

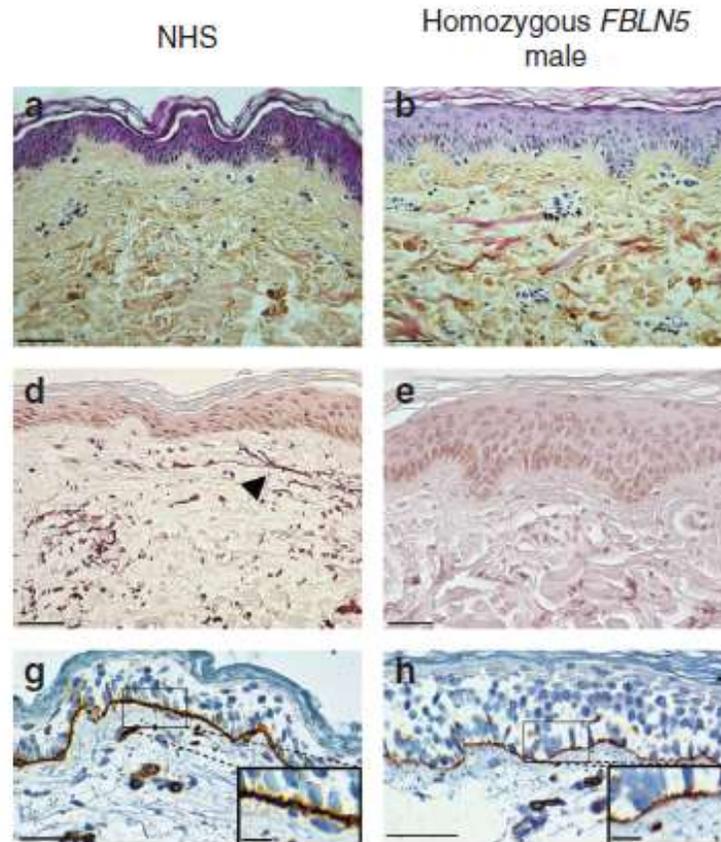
Phénotype cutané +/-  
localisé à l'âge adulte

# La cutis laxa : caractérisation histologique

Garçon 9 ans  
*FBLN5* (p.C217R)



## Biopsies

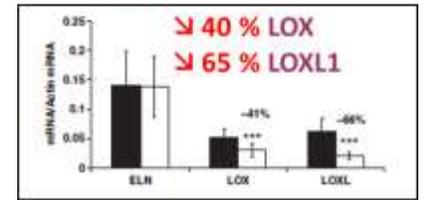


Derme lacunaire

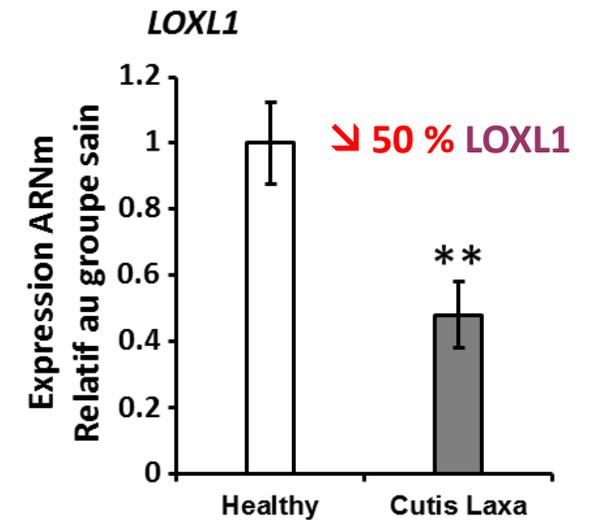
Fibres élastiques  
absentes

Lamina densa  
plus fine

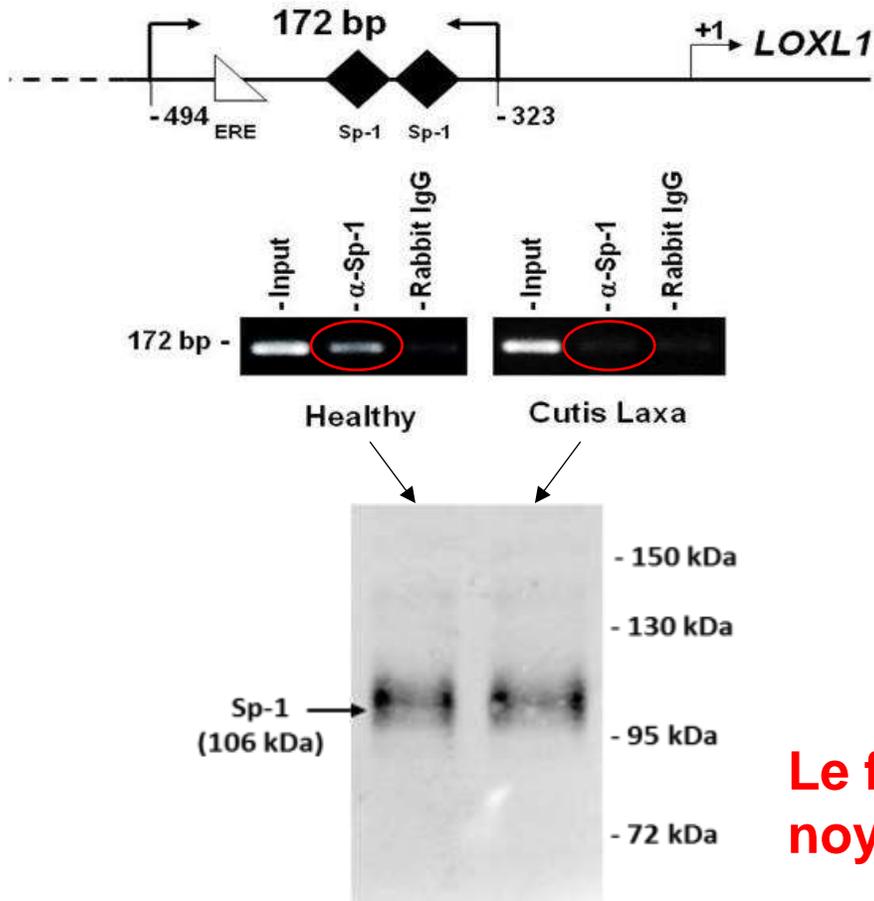
## Fibroblastes âgés



Cenizo *et al.*, 2006



# Défaut de transcription génique



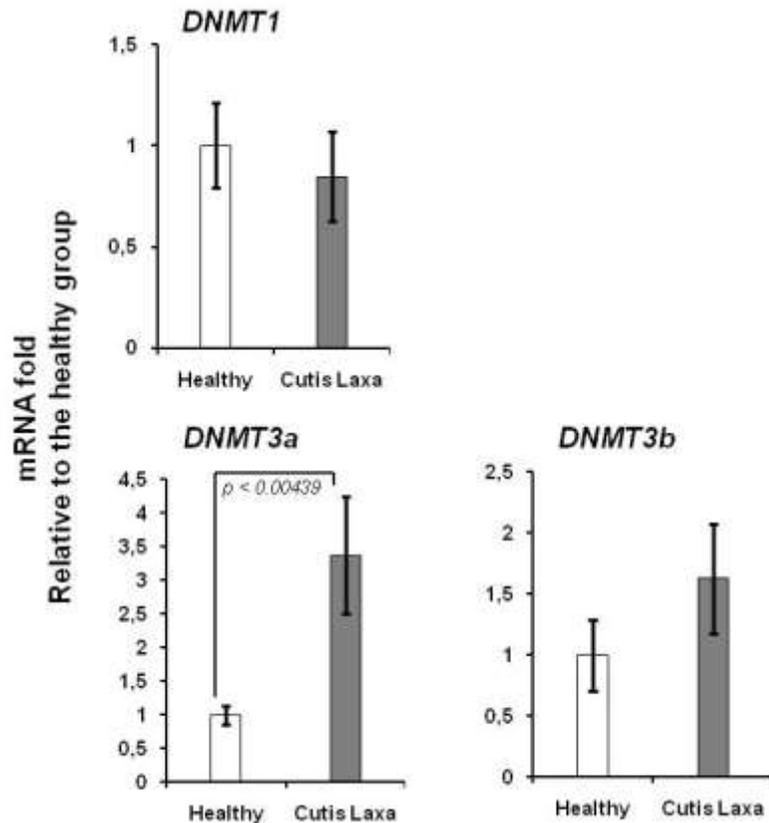
- Site consensus de liaison Sp-1 « GGGG**C**GGGG »
- La liaison de Sp-1 à son site consensus peut-être empêchée par la méthylation des **cytosines**

Clark *et al.*, 1997

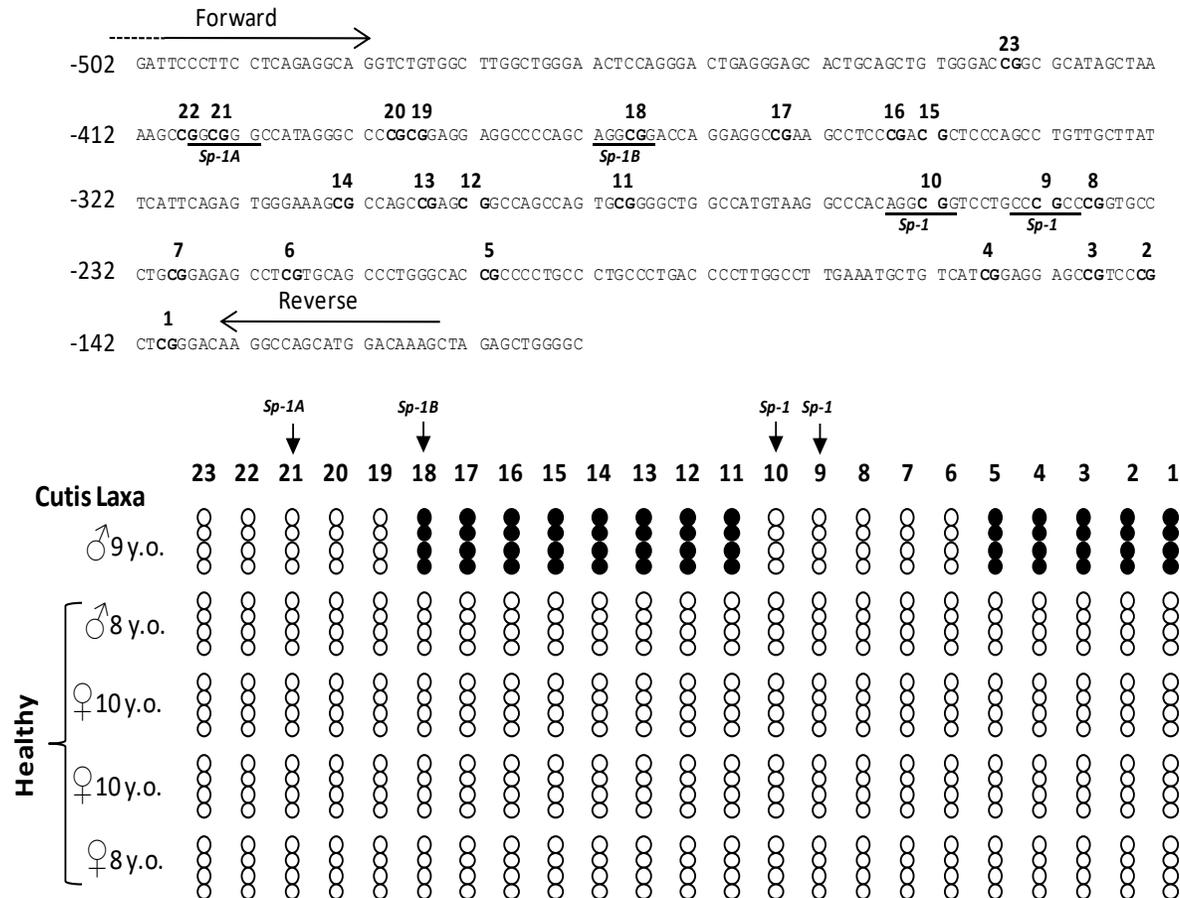
**Le facteur de transcription Sp1 est présent dans le noyau mais ne se lie pas au promoteur**

# Méthylation du promoteur *LOXL1*

## Expression des DNMTs

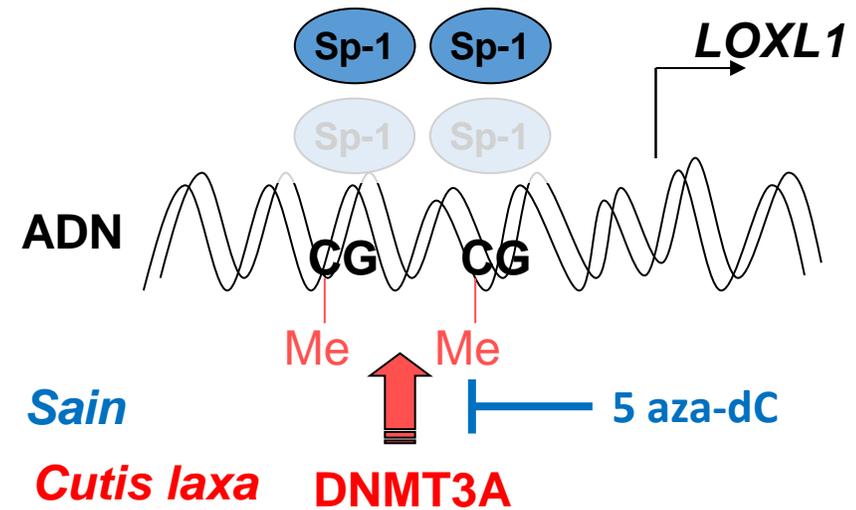
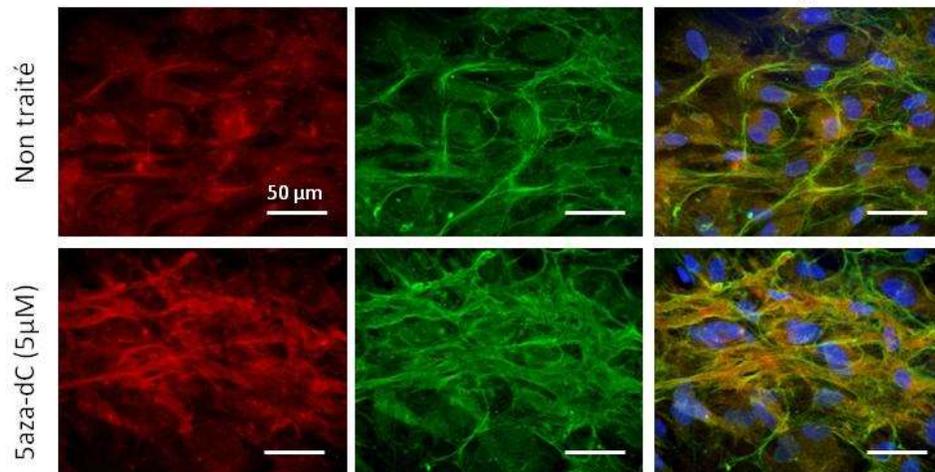
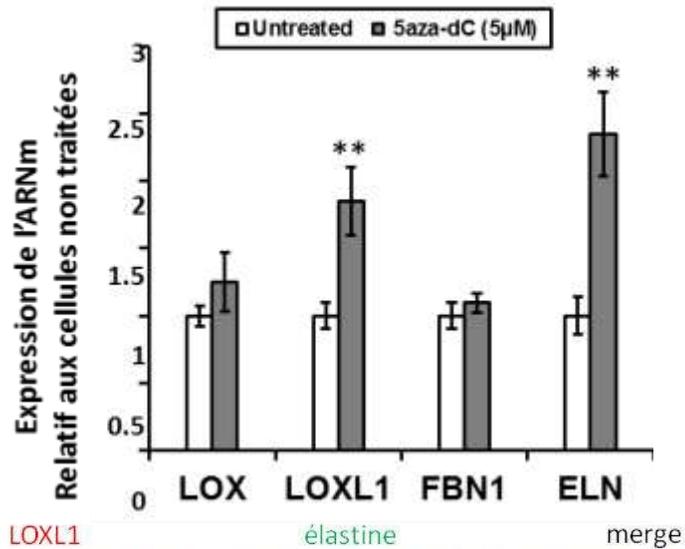


## Méthylation du promoteur *LOXL1*



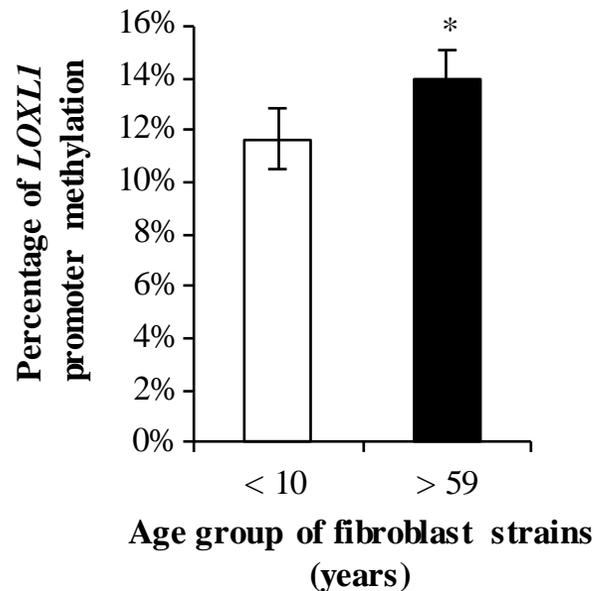
**DNMT3A est régulée positivement en corrélation avec la méthylation du promoteur *LOXL1***

# Traitement des cellules cutis laxa



**Réactivation de la synthèse des fibres élastiques par inhibition des DNMTs**

# Transfert au vieillissement chronologique



Poster et communication Flash

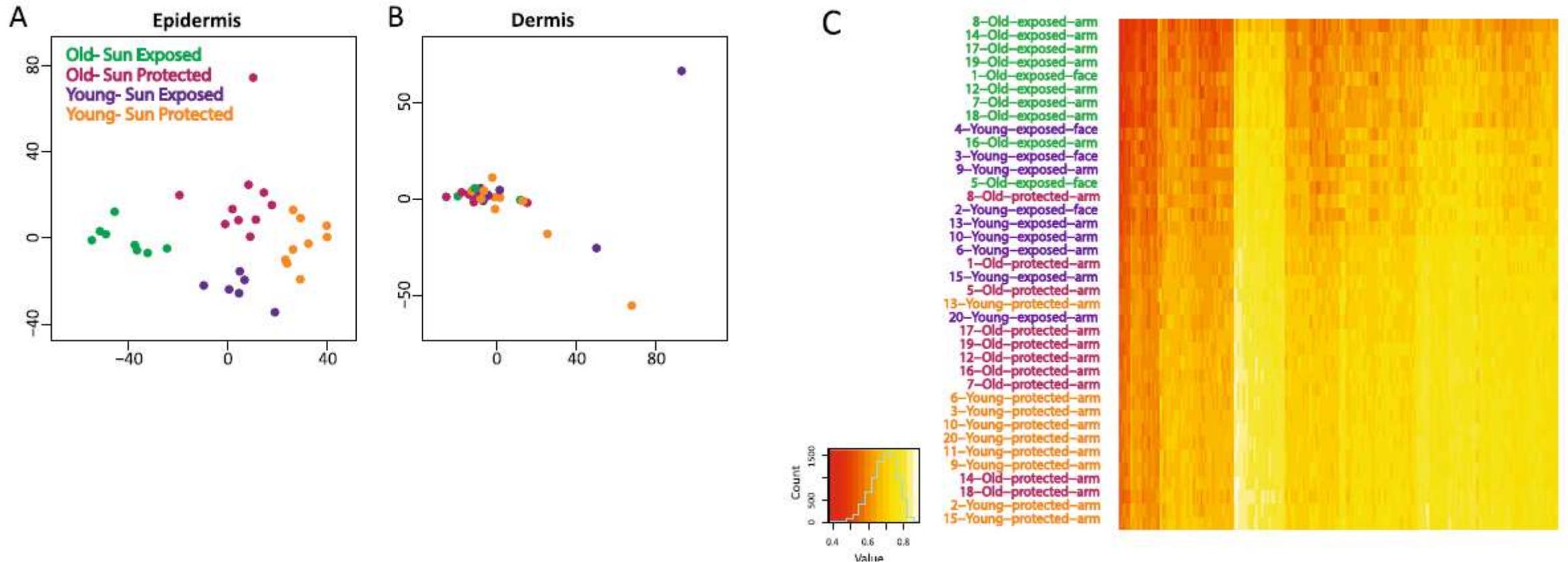
Addressing skin firmness  
through DNA methylation

Corinne Reymermier (BASF – Care Creations)

Etudes menées sur des zones photo-protégées

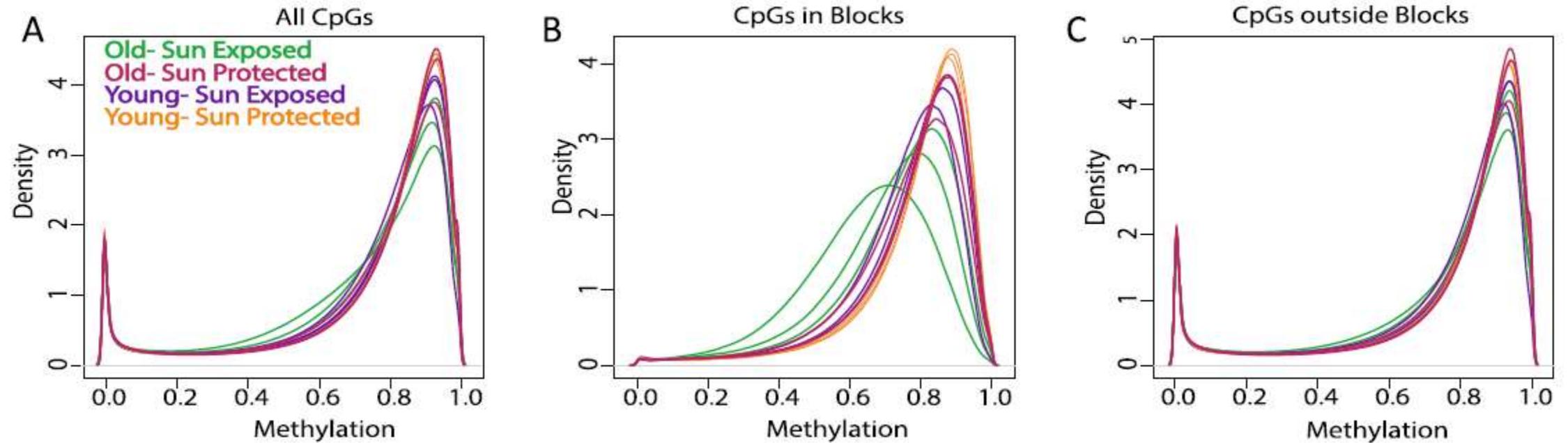
Quels sont les effets des UVs sur la méthylation cutanée ?

# Étude des UVs sur la méthylation globale dans la peau



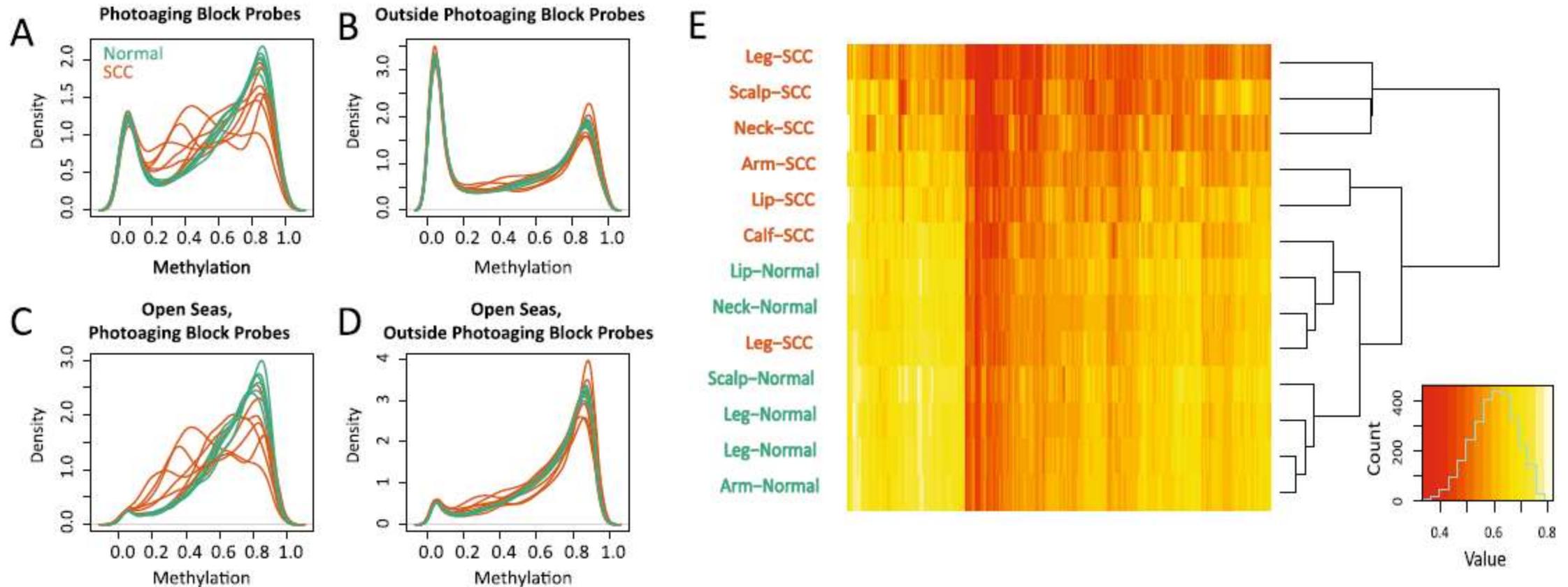
La peau photo-exposée démontre une hypométhylation globale

# Étude des UVs sur la méthylation globale dans la peau



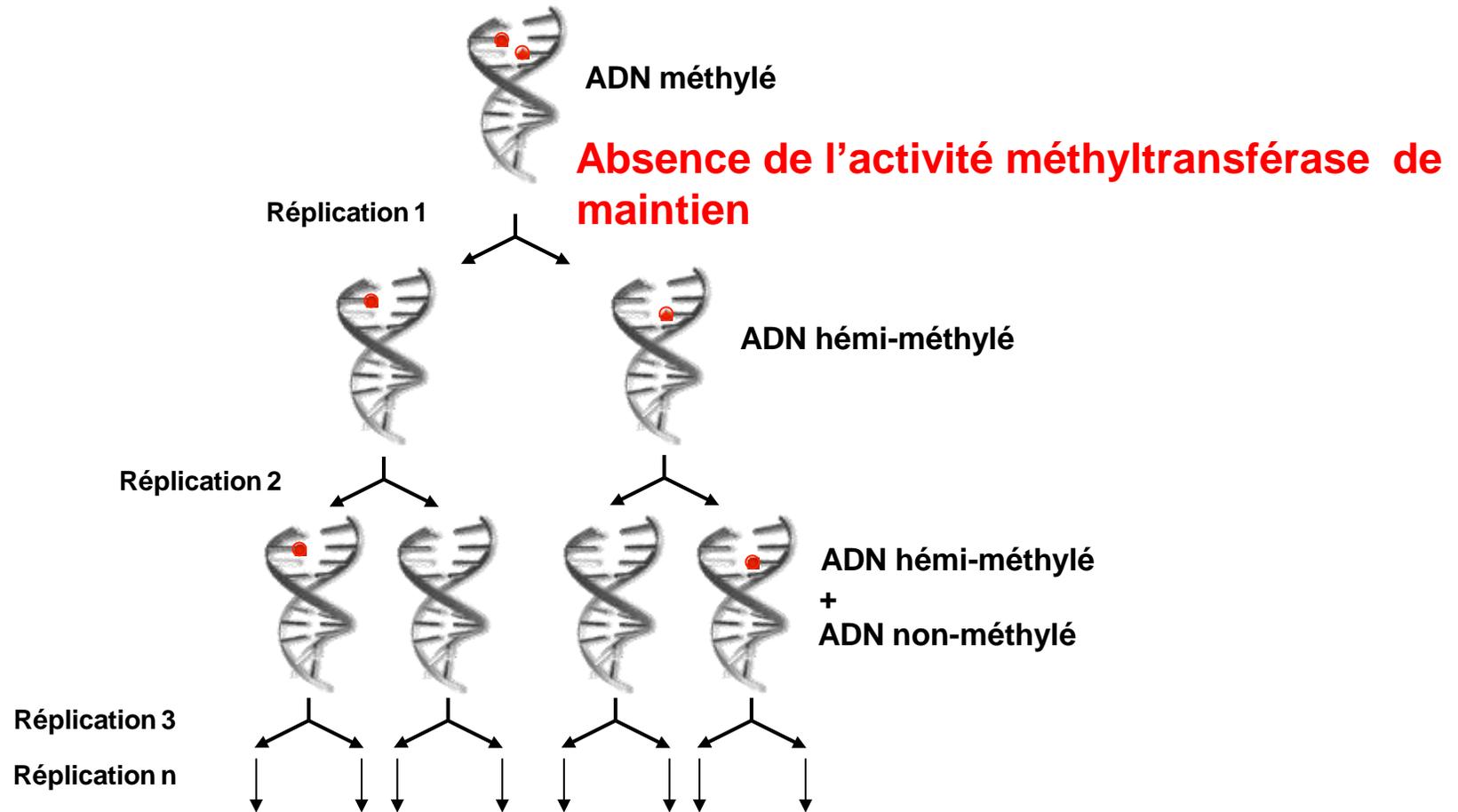
L'hypométhylation a lieu sur des blocs de CpG particuliers

# Lien photo-vieillessement / cancer



Les blocs hypométhylés sont retrouvés dans les carcinomes

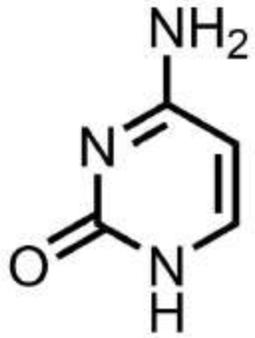
# Déméthylation : voie passive



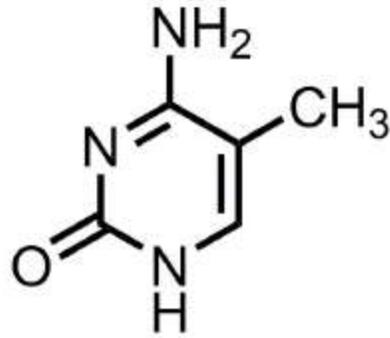
**Dilution, puis perte de la méthylation au cours des divisions cellulaires successives**

# Autres modifications d'ADN

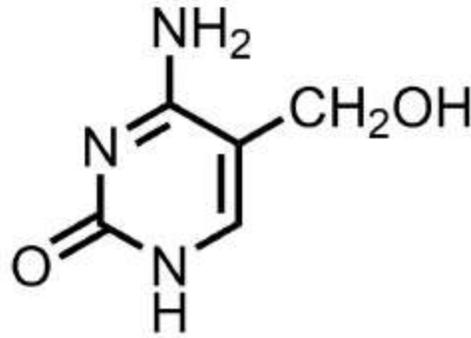
---



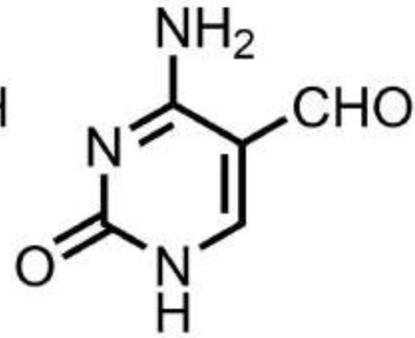
cytosine  
(C)



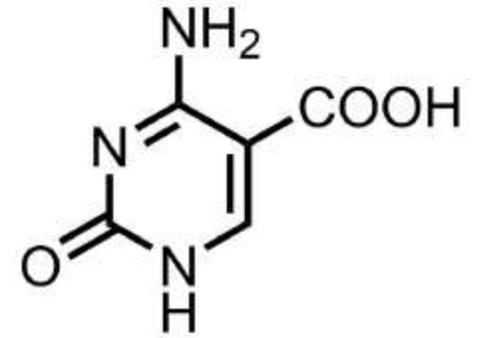
5-methylcytosine  
(5mC)



5-hydroxymethyl  
cytosine  
(5hmC)



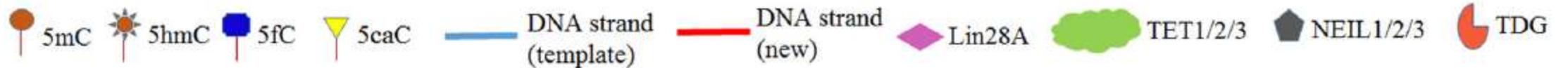
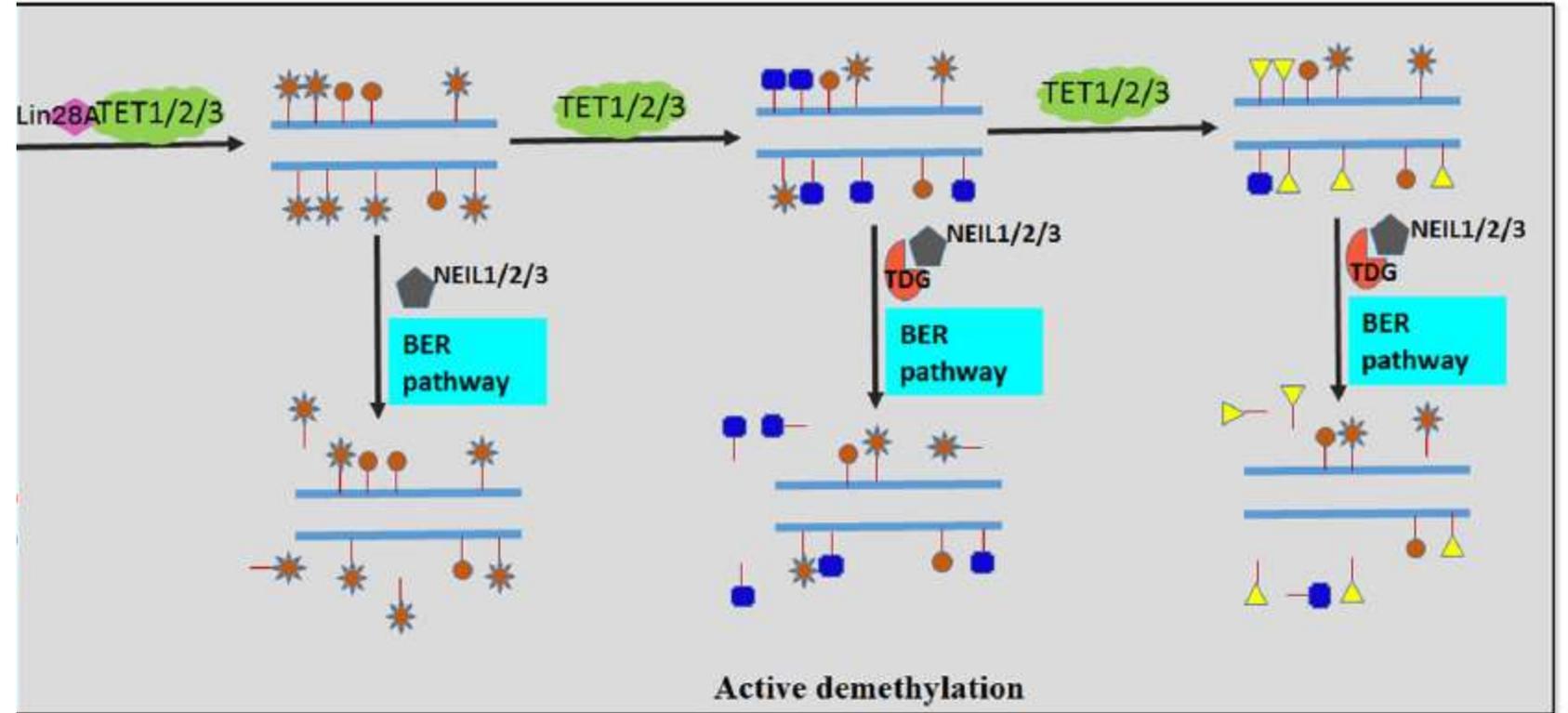
5-formyl  
cytosine  
(5fC)



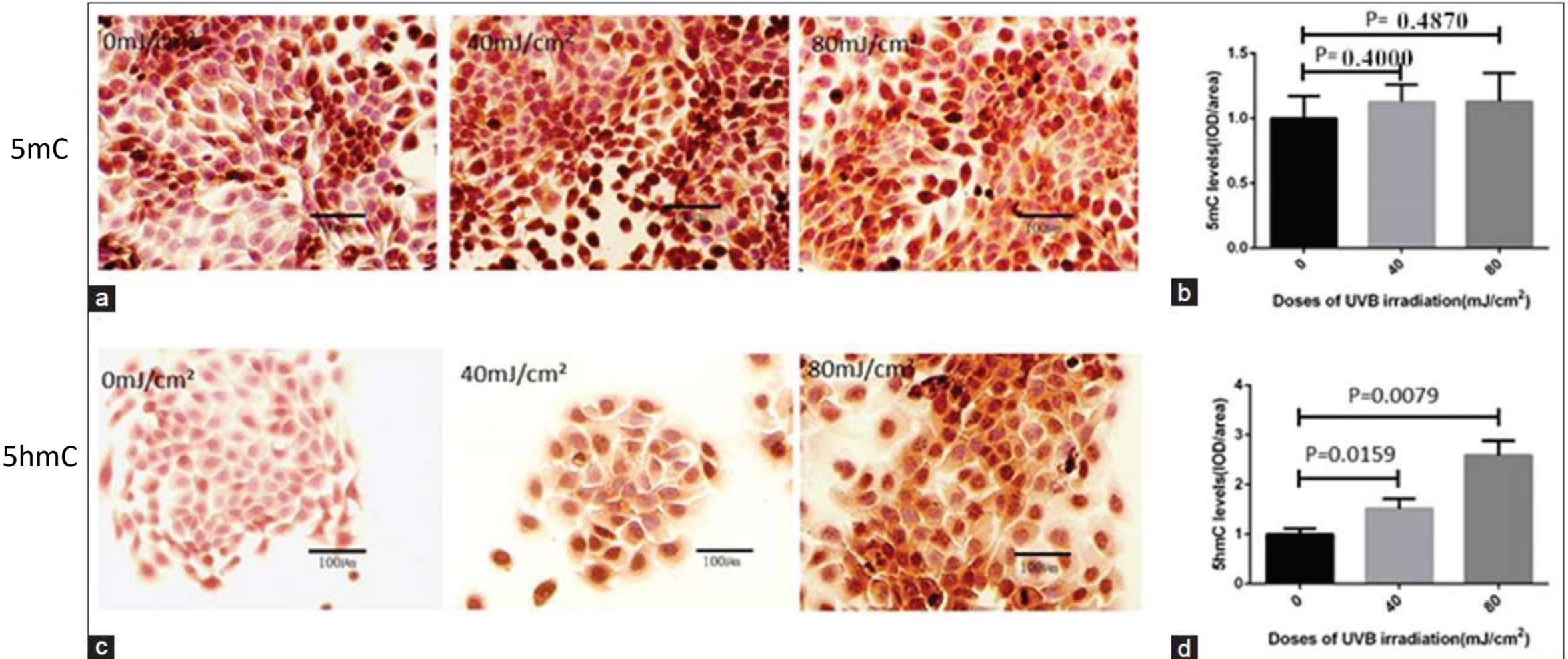
5-carboxylcytosine  
(5caC)

# Déméthylation : voie active

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

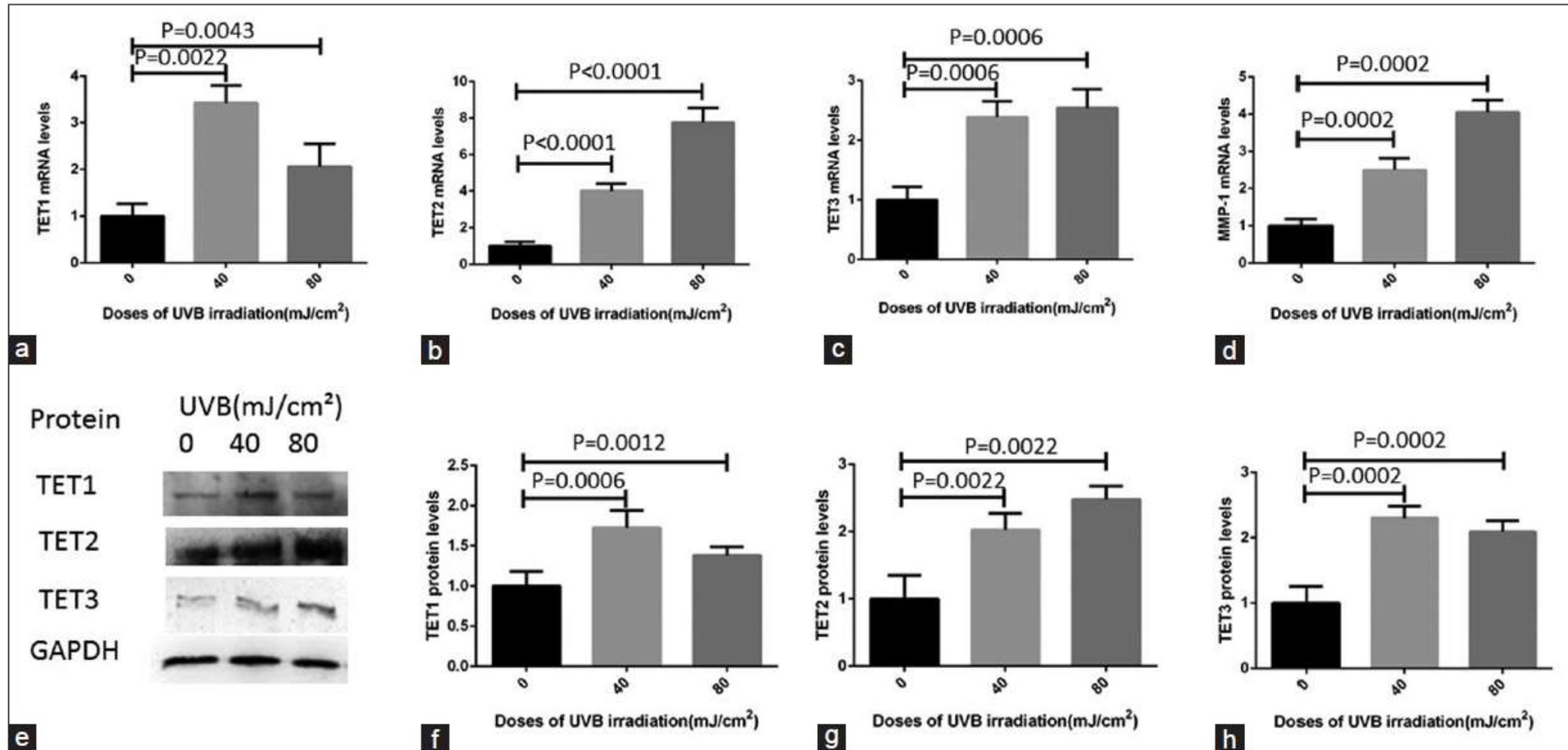


# Étude des UVB sur la méthylation



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](mailto: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/>