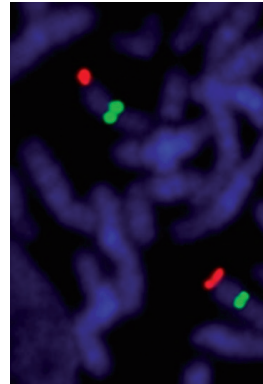


Les horloges de la longévité

Le rôle promoteur des télomères ?

Julien Cherfils-Vicini¹, Éric Gilson^{1,2}

► Le vieillissement est une altération de nos capacités physiologiques qui s'accompagne d'une susceptibilité accrue à un grand nombre de maladies et qui détermine en grande partie notre longévité. Cependant, son étiologie reste encore mal comprise. Nous discutons ici l'hypothèse que le raccourcissement des télomères, programmé pour débiter en fin d'embryogenèse dans de nombreux tissus, couple développement et vieillissement. Il existe en effet de nombreuses indications que des variations de la structure des télomères régulent dans le temps un ensemble interconnecté de processus essentiels à la maintenance somatique du génome, de l'épigénome, du métabolisme, du rythme circadien et de l'immunité. ◀



¹Université Côte-d'Azur, Inserm, CNRS, Institut de recherche sur le cancer et le vieillissement (Institute for Research on Cancer and Aging, Nice IRCAN), FHU OncoAge, 28 avenue Valombrose, Nice, France.

²Département de génétique, CHU, Nice, France.
eric.gilson@unice.fr

Le vieillissement peut être défini comme une défaillance inexorable de l'homéostasie, qui s'exprime généralement après la période reproductive. Cette altération progressive conduit à une susceptibilité accrue à de nombreuses maladies, par exemple le cancer, le diabète de type II, les maladies cardiovasculaires, la neurodégénérescence ainsi qu'une vulnérabilité accrue aux infections [1]. Cela a évidemment des conséquences sur la qualité de la vie individuelle et le coût global des dépenses de santé, comme en atteste la pandémie de COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) due au SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) dont les formes graves touchent principalement les personnes âgées. Les avancées socio-économiques et médicales ont allongé considérablement notre espérance de vie et le vieillissement de la population est devenu une caractéristique planétaire. Cependant, l'espérance de vie en bonne santé n'a que très peu progressé au cours de la dernière décennie¹, impliquant que nous vivons plus vieux, mais souvent en mauvaise santé.

Au niveau des mécanismes, il est généralement admis que le vieillissement est dû à des limitations de l'entre-

tien somatique, entraînant une augmentation graduelle de dommages macromoléculaires, une accumulation de cellules sénescentes, l'épuisement des cellules souches, la détection dérégulée des nutriments, des changements métaboliques et épigénétiques, ainsi que la perte de protéostase et l'altération de la communication intercellulaire avec, entre autres, un déclin des fonctions immunitaires allié à une inflammation chronique de bas grade appelée *inflamm'aging* [2].

L'étiologie des mécanismes du vieillissement est complexe et largement inconnue. En particulier, savoir si le vieillissement résulte d'un processus sélectionné au cours de l'évolution reste un débat très controversé, opposant une vision stricte de la sélection naturelle, fondée sur la valeur sélective des individus, déniait tout avantage à un processus post-reproductif, aux données biodémographiques suggérant l'existence de processus de vieillissement qui seraient avantageux, passé la période reproductive, et/ou pour une communauté d'individus [3, 4]. Dans ce contexte, il peut sembler plus heuristique de considérer non pas le vieillissement mais la longévité comme programme biologique. Pour adresser ces questions expérimentalement, il est important de pouvoir démêler la séquence temporelle des événements moléculaires qui provoquent la perte des fonctions corporelles et la dégénérescence des cellules et des tissus avec l'âge, déterminant ainsi la longévité des individus.

L'espérance de vie est très hétérogène selon les espèces [5, 6]. S'il existe une relation globale entre masse corporelle et longévité pour beaucoup d'organismes, on observe des exceptions qui résultent de l'adaptation à un environnement extrême. Par exemple, certains poissons de la famille des killi², vivant en Afrique dans des points d'eau asséchés une bonne partie de l'année, ont une longévité extrêmement réduite (environs 6 mois), même maintenus en aquarium. À l'inverse,

Vignette (Photo © Inserm – Damien Sanlaville/Chloé Tessereau).

¹ Source : Institut national de la statistique et des études économiques (Insee).

² Poisson de la famille des Cyprinodontidés.

les rats-taupes nus, vivant en condition de faible concentration d'oxygène, vivent dix fois plus longtemps qu'une souris de même taille [7, 8]. La longévité est donc déterminée par des voies moléculaires conservées dont la régulation dépend de facteurs génétiques et environnementaux. Des études menées chez l'homme ont estimé la part non héréditaire de la régulation de la durée de vie à environ 70 %, la part dépendant de facteurs génétiques étant de seulement 30 % [9, 10]. Même dans des environnements relativement contrôlés, l'espérance de vie d'individus isogéniques³ peut être très variable, avec de grandes différences d'âge entre le premier et le dernier décès [11]. Au-delà d'un effet purement stochastique, ce résultat suggère que des variations environnementales, même infimes, peuvent avoir une influence cumulée sur la durée de vie.

La restriction calorique est probablement la stratégie la mieux caractérisée et la plus reproductible pour prolonger la durée de vie. Des études réalisées sur plusieurs organismes modèles (la levure *Saccharomyces cerevisiae*, le nématode *Caenorhabditis elegans*, la drosophile *Drosophila melanogaster*, ou la souris *Mus musculus*), sur des primates non humains et sur les cellules de lignées cellulaires humaines, ont révélé un certain nombre de voies de régulation de la longévité [12, 13]. On peut en distinguer trois principales : la stabilité du génome, le métabolisme énergétique et la reconnaissance du soi. Ensemble, ces voies visent à favoriser un maintien somatique *via* le fonctionnement normal des cellules souches et l'activation, par exemple, de l'autophagie – le processus qui élimine les composants cellulaires dysfonctionnels –, des mécanismes de défense contre les agents infectieux, et des voies de survie, tout en atténuant les médiateurs pro-inflammatoires, la croissance cellulaire dérégulée et la sénescence. Cependant, à l'heure actuelle, plusieurs questions restent posées : comment ces voies de régulation de la longévité sont-elles programmées et interconnectées, voire hiérarchisées, pour déterminer la longévité d'une espèce ; comment sont-elles liées à la santé ; et comment ces mécanismes peuvent-ils être exploités pour développer des stratégies d'intervention rationalisées pour prévenir ou lutter contre les maladies liées à l'âge, y compris le cancer. Une série d'évidences expérimentales (voir plus loin) indiquent qu'une extension de la durée de vie en bonne santé peut être obtenue avec des agents pharmacologiques qui protègent les télomères, qui limitent l'accumulation des cellules sénescents, ou qui imitent les effets de la restriction calorique.

Ainsi, dans un modèle de souris transgénique, contenant une cassette du promoteur du gène *p16* en combinaison avec une expression inducible d'un gène suicide, il a été montré que l'élimination contrôlée de cellules sénescents pouvait augmenter la durée de vie en bonne santé, suggérant que l'accumulation des cellules sénescents est un moteur du vieillissement et des maladies associées [14]. Une proportion élevée de cellules sénescents est effectivement retrouvée dans les tissus de patients atteints de maladies liées au vieillissement, telles que l'arthrose, la fibrose pulmonaire, l'athérosclérose ou la maladie d'Alzheimer [15]. Néanmoins, des données récentes obtenues en utilisant un modèle de souris transgéniques où, à la différence

du modèle décrit ci-dessous [14], c'est le gène *p16* endogène qui détermine l'expression du gène suicide, montrent que l'élimination des cellules sénescents peut également avoir des effets délétères liés à l'incapacité de remplacer les cellules endothéliales du foie devenues sénescents [16]. Il est donc clair que nous devons approfondir nos connaissances sur la chronologie des événements aboutissant à la sénescence cellulaire, ses variations en fonction des tissus, et son importance dans le vieillissement.

Parmi les causes connues de la sénescence, seul le raccourcissement des télomères obéit à une horloge développementale clairement établie expérimentalement [17]. L'« horloge télomérique » commence son compte à rebours lorsque l'expression de la télomérase, l'enzyme qui ajoute les répétitions d'ADN télomérique aux extrémités de chromosome, est réprimée en fin d'embryogenèse dans les tissus somatiques. L'ADN télomérique devient alors progressivement plus court à chaque division cellulaire, ce qui aboutit à la sénescence répllicative.

Le stress oxydant peut aussi entraîner la sénescence cellulaire. Cependant, on ne sait pas encore si l'augmentation du niveau de molécules oxydées observée au cours du vieillissement résulte d'un processus régulé par le développement, ou simplement d'un effet cumulatif avec l'âge. Il faut noter que le raccourcissement des télomères et le stress oxydant sont des phénomènes couplés [18], suggérant que les voies régulant la longévité sont interconnectées. Par exemple, le raccourcissement des télomères peut initier une boucle de rétroaction positive induisant un stress oxydant à l'origine d'une accélération de ce raccourcissement, et donc d'un génome plus instable. On peut donc envisager une relation hiérarchique entre l'horloge télomérique programmée au cours du développement et l'augmentation du stress oxydant observée au cours du vieillissement. De nombreuses autres relations existent entre les régulateurs de la longévité. Par exemple, la voie p53, effectrice de la réponse aux dommages de l'ADN (*DNA damage response*, DDR) causés par un dysfonctionnement des télomères et un stress oxydant, est connectée à l'épigénome, au métabolisme, à l'inflammation, à l'autophagie et au rythme circadien [19].

L'horloge circadienne, qui se dérègle au cours du vieillissement, contrôle de nombreux systèmes physiologiques et comportementaux. Elle est également fortement liée au métabolisme énergétique et à l'épigénome [9]. Chez des animaux vieillissants, la restauration d'une horloge circadienne fonctionnelle améliore leur espérance de vie [9, 20]. Rythme circadien et métabolisme énergétique sont liés au travers de l'expression et de l'activité

³ Qui partagent le même patrimoine génétique.



des sirtuines, des désacétylases dépendantes du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD(+)) impliquées dans la maintenance de l'épigénome et l'intégrité des mitochondries. Ainsi, la sirtuine Sirt1 désacétyle les composants de l'horloge circadienne et contrôle la répression des gènes circadiens [21]. Un autre lien remarquable observé entre rythme circadien et épigénome est l'activité acétyl transférase de la protéine CLOCK (*circadian locomotor output cycles protein kaput*) sur les histones H3K9 et H3K14⁴ [22]. Plusieurs capteurs d'énergie qui servent de médiateurs à la restriction calorique, comme la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), modulent également la machinerie circadienne et l'épigénome [23].

L'épigénome apparaît donc central dans le contrôle de la longévité. De fait, interférer avec les complexes de régulation de la chromatine affecte la durée de vie [9]. La séquence d'évènements aboutissant à la sénescence apparaît programmée dans les cellules jeunes, par une empreinte épigénétique ciblant les sites de fixation à l'ADN du facteur de transcription AP-1 [24]. Les modifications épigénétiques étant transmises au cours des divisions cellulaires, l'état de l'épigénome reflète ainsi l'histoire des cellules et donc leur âge. Des combinaisons spécifiques de sites d'ADN méthylés sont en effet prédictives des âges chronologiques [9, 25] et biologiques, et donc de la susceptibilité de développer des maladies liées à l'âge [25].

Si de nombreuses connections entre les différents régulateurs de la longévité sont désormais bien documentées, leurs relations hiérarchiques au cours du développement et du vieillissement sont encore mal comprises. Une hypothèse séduisante repose sur l'existence d'une ou d'un nombre limité d'horloge(s) qui contrôle(nt) en amont ces régulateurs. Une telle horloge pourrait être le raccourcissement des télomères qui est programmé au cours du développement dans les tissus somatiques. Il est en effet remarquable que des variations de la structure des télomères peuvent affecter la plupart des régulateurs de la longévité, voire tous. En effet, au-delà de l'activation de la voie DDR, en cas de déprotection, la structure des télomères peut moduler les régulateurs de la longévité, comme le métabolisme énergétique. Ainsi, la protéine télomérique RAP1 (*repressor activator protein 1*) régule directement l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme, tant chez la levure que chez les mammifères [19]. Conséquence du raccourcissement des télomères, p53 réprime le co-activateur transcriptionnel PGC-1 α (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*) [26].

Grâce aux souris invalidées pour le gène codant la télomérase (les souris *tert* [*telomerase reverse transcriptase*]^{-/-}), il a été démontré que le raccourcissement des télomères et la voie p53 étaient des régulateurs en amont des sirtuines. En effet, les télomères courts de ces souris induisent la répression des sept sirtuines dans le tissu hépatique [27, 28]. Cette répression s'accompagne d'une hyper-acétylation de leurs cibles, notamment FoxO1 (membre O1 de la famille des facteurs de transcription de type Forkhead), PGC-1 α , p53 et les histones. Cette répression des sirtuines, induite par le raccourcissement des télomères, dépend de p53 [26] et est réversible. En effet, la réinduction

de la télomérase dans le foie des souris ayant des télomères courts, normalise le niveau d'expression de ces protéines. Il est important de noter que le lien entre télomère, p53, et sirtuines, pourrait être à la base d'une détérioration progressive de la fonction cellulaire et être à l'origine d'un cercle vicieux, par des mécanismes de rétroaction. Il a en effet été démontré que Sirt1 et Sirt7 inactivent p53, et que leur inhibition par p53, au cours d'un dysfonctionnement télomérique, pourrait renforcer l'activité de cette dernière molécule [28]. Au niveau des télomères, de faibles quantités de Sirt1 et Sirt6 pourraient également davantage déstabiliser ces derniers et activer la réponse aux dommages causés à l'ADN, et donc p53 [27]. Ces mécanismes de rétroaction sirtuine-télomère et sirtuine-p53 pourraient contribuer ensemble au déclin de cellules déjà endommagées et accélérer celui-ci.

Si les télomères influencent le métabolisme, l'inverse est également vrai. Chez la levure, l'autophagie, qui est essentielle à la survie des cellules pendant les périodes prolongées de restriction calorique, joue un rôle dans la dégradation de la protéine de protection des télomères, Cdc13, par Vms1, le co-facteur de Cdc48 [29]. En ce qui concerne les sirtuines, Sirt6 se localise aux télomères et régulent leur longueur ainsi que leur capacité à réprimer l'expression des gènes voisins des télomères (*telomeric position effect*, TPE) [30]. Sirt1, quant à elle, est nécessaire pour maintenir la longueur des télomères pendant le vieillissement [31]. Chez les souris, sa surexpression résulte en l'augmentation de la longueur des télomères. Sirt1 modulerait donc la longueur des télomères en fonction du temps et de son niveau d'expression.

Comprendre comment les télomères, véritables senseurs de stress, peuvent transformer des signaux de stress en réponse cellulaire intégrée est une voie prometteuse pour mieux comprendre les hiérarchies entre les différentes horloges régissant le vieillissement. Par exemple, au-delà de leurs rôles protecteurs des télomères, les protéines télomériques peuvent également s'associer à des séquences d'ADN télomérique présentes à l'intérieur des chromosomes. Des analyses par ChIP-seq (*chromatin immunoprecipitation sequencing*) ont montré que TRF1 (*telomere repeat-binding factor 1*), TRF2 et RAP1 se lient non seulement à l'ADN télomérique aux extrémités des chromosomes, mais aussi aux sites intra-chromosomiques contenant, dans la plupart des cas, de courtes séquences d'ADN télomérique [32, 33]. Ces résultats ont permis de délimiter une voie de signalisation par laquelle les changements télomériques contrôlent la capacité des facteurs qui leur sont associés à réguler la transcription à travers tout le génome [34-36]. Plus précisément,

⁴ Histone H3 méthylée sur sa lysine 9 ou 14.

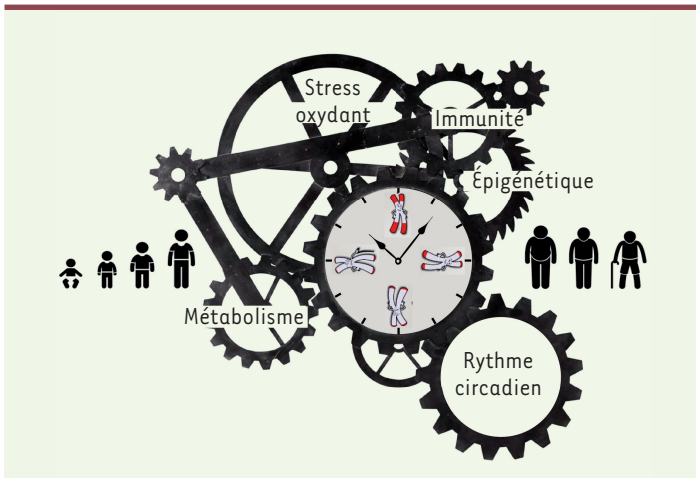


Figure 1. Vision « télocentrée » des horloges de la longévité.

TRF2 se lie et régule l'expression de gènes codant des protéines impliquées dans la formation du glycocalyx (*heparan sulfate proteoglycan*, notamment) et dans l'immunosurveillance par les cellules NK (*natural killer*) [34-36]. Il semblerait que cette liaison extratélomérique de TRF2 module un mécanisme épigénétique dépendant de l'acétylation de l'histone H3K27. Cependant, on ignore encore comment précisément TRF2 agit en tant que facteur de transcription. Ainsi, TRF2 couple deux voies de régulation de la longévité. D'une part, intrinsèquement, il régule la voie DDR en inhibant la kinase ATM (*ataxia-telangiectasia mutation*), freinant ainsi la sénescence. D'autre part, extrinsèquement, il régule l'expression de gènes codant des protéines impliquées dans la formation du glycocalyx qui, en retour, réduit la fonctionnalité et le recrutement des cellules NK et favorise un échappement à l'immunosurveillance. Une fois encore, il apparaît que l'horloge télomérique est couplée à la régulation de la reconnaissance du soi, un processus clef de la maintenance somatique et donc de la longévité.

Enfin, des modifications télomériques sont associées à l'*inflamm'aging* via la sénescence. En effet, les cellules sénescents présentent des capacités pro-inflammatoires en sécrétant un ensemble de cytokines et chimiokines appelé SASP (*senescence-associated secretory phenotype*) [37]. L'accumulation de ces molécules pro-inflammatoires caractérise de multiples maladies liées à l'âge, telles que la sarcopénie, la neurodégénérescence, l'arthrose, l'athérosclérose et l'insulinorésistance. Chez les souris mâles, la simple administration à vie d'anti-inflammatoires, tels que l'aspirine, entraîne une prolongation de leur durée de vie médiane de 8 à 12 %, ce qui met en évidence le potentiel thérapeutique des thérapies anti-inflammatoires [38]. Si l'inflammation peut résulter en partie d'infections virales et bactériennes persistantes, les cellules sénescents constituent une autre source importante d'inflammation. Malgré le nombre relativement faible de ces cellules dans les tissus âgés, le SASP pourrait néanmoins avoir un impact important sur le vieillissement de l'organisme, par le biais de régulations endocriniennes ou en stimulant d'autres cellules [39]. L'ensemble de ces processus révèle l'existence d'un couplage de la sénescence avec l'inflammation et la régulation neuroendocrinienne [40].

L'idée que les différentes caractéristiques du vieillissement [2] sont finalement interconnectées et inter-régulées entre elles via une ou un nombre limité d'horloges biologiques s'impose dorénavant de plus en plus. Bien que le contour de ces régulations soit encore assez mal compris, le raccourcissement télomérique programmé au cours du développement apparaît agir en amont, en interconnectant directement ou indirectement plusieurs régulateurs de la longévité (Figure 1). ♦

SUMMARY

Longevity clocks: The promoting role of telomeres?

Aging is an alteration of our physiological capacities that is accompanied by an increased susceptibility to develop a wide range of diseases and which determines in large part our longevity. Despite intensive research on the origin of aging, its etiology is still poorly understood. We discuss here the hypothesis that the telomere shortening, programmed to start at the end of embryogenesis in numerous tissues, couples development with aging by a time-dependent regulation of a set of interconnected processes essential for the somatic maintenance of genome, epigenome, metabolism, circadian clock and immunity. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

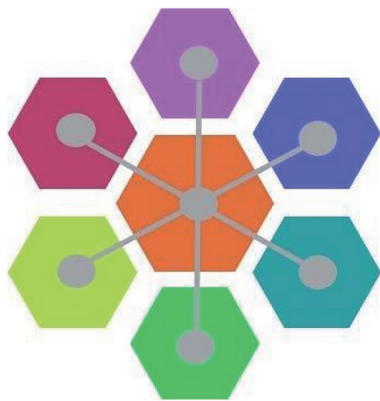
- Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014 ; 15 : 482-96.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell* 2013 ; 153 : 1194-217.
- Kowald A, Kirkwood TBL. Can aging be programmed? A critical literature review. *Aging Cell* 2016 ; 15 : 986-98.
- Mitteldorf J. Can aging be programmed? *Biochem Mosc* 2018 ; 83 : 1524-33.
- Jones OR, Scheuerlein A, Salguero-Gómez R, et al. Diversity of ageing across the tree of life. *Nature* 2014 ; 505 : 169-73.
- Valenzano DR, Aboobaker A, Seluanov A, et al. Non-canonical aging model systems and why we need them. *EMBO J* 2017 ; 36 : 959-63.
- Harel I, Benayoun BA, Machado B, et al. A platform for rapid exploration of aging and diseases in a naturally short-lived vertebrate. *Cell* 2015 ; 160 : 1013-26.
- Ruby JG, Smith M, Buffenstein R. Naked Mole-Rat mortality rates defy gompertzian laws by not increasing with age. *Elife* 2018 ; 7 : e31157.
- Benayoun BA, Pollina EA, Brunet A. Epigenetic regulation of ageing: linking environmental inputs to genomic stability. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2015 ; 16 : 593-610.
- Cournil A, Kirkwood TB. If you would live long, choose your parents well. *Trends Genet* 2001 ; 17 : 233-5.
- Libert S, Bonkowski MS, Pointer K, et al. Deviation of innate circadian period from 24 h reduces longevity in mice. *Aging Cell* 2012 ; 11 : 794-800.
- Riera CE, Merkwirth C, Filho CDDM, et al. Signaling networks determining life span. *Ann Rev Biochem* 2016 ; 85 : 35-64.
- Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature* 2019 ; 1-10.
- Baker DJ, Childs BG, Durik M, et al. Naturally occurring p16Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature* 2016 ; 530 : 184-9.

RÉFÉRENCES

15. Van Deursen JM. The role of senescent cells in ageing. *Nature* 2014 ; 509 : 439-46.
16. Grosse L, Wagner N, Emelyanov A, et al. Defined p16high senescent cell types are indispensable for mouse healthspan. *Cell Metab* 2020 ; 32 : 87-99.e6.
17. Gilson E, Géli V. How telomeres are replicated. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007 ; 8 : 825-38.
18. Zglinicki T von, Saretzki G, Döcke W, et al. Mild hyperoxia shortens telomeres and inhibits proliferation of fibroblasts: a model for senescence? *Exp Cell Res* 1995 ; 220 : 186-93.
19. Ye J, Renault VM, Jamet K, et al. Transcriptional outcome of telomere signalling. *Nat Rev Genet* 2014 ; 15 : 491-503.
20. Rakshit K, Giebultowicz JM. Cryptochrome restores dampened circadian rhythms and promotes healthspan in aging *Drosophila*. *Aging Cell* 2013 ; 12 : 752-62.
21. Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B, et al. The NAD⁺-dependent deacetylase sirt1 modulates clock-mediated chromatin remodeling and circadian control. *Cell* 2008 ; 134 : 329-40.
22. Doi M, Hirayama J, Sassone-Corsi P. Circadian regulator Clock is a histone acetyltransferase. *Cell* 2006 ; 125 : 497-508.
23. Lamia KA, Sachdeva UM, DiTacchio L, et al. AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation. *Science* 2009 ; 326 : 437-40.
24. Martínez-Zamudio RI, Roux P-F, Freitas JANLF de, et al. AP-1 imprints a reversible transcriptional programme of senescent cells. *Nat Cell Biol* 2020 ; 22 : 842-55.
25. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol* 2013 ; 14 : R115-20.
26. Sahin E, DePinho RA. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature* 2010 ; 464 : 520-8.
27. Amano H, Chaudhury A, Rodriguez-Aguayo C, et al. Telomere dysfunction induces sirtuin repression that drives telomere-dependent disease. *Cell Metab* 2019 ; 1-27.
28. Amano H, Sahin E. Telomeres and sirtuins: at the end we meet again. *Mol Cell Oncol* 2019 ; 6 : e1632613.
29. Baek GH, Cheng H, Kim I, Rao H. The Cdc48 protein and its cofactor vms1 are involved in cdc13 protein degradation. *J Biol Chem* 2012 ; 287 : 26788-95.
30. Tennen RI, Bua DJ, Wright WE, et al. SIRT6 is required for maintenance of telomere position effect in human cells. *Nat Commun* 2011 ; 2 : 433.
31. Palacios JA, Herrans D, de Bonis ML, et al. SIRT1 contributes to telomere maintenance and augments global homologous recombination *J Cell Biol* 2010 ; 191 : 1299-313.
32. Simonet T, Zaragosi LE, Philippe C, et al. The human TTAGGG repeat factors 1 and 2 bind to a subset of interstitial telomeric sequences and satellite repeats. *Cell Res* 2011 ; 21 : 1028-38.
33. Yang D, Xiong Y, Kim H, et al. Human telomeric proteins occupy selective interstitial sites. *Cell Res* 2011 ; 21 : 1013-27.
34. Cherfils-Vicini J, Iltis C, Cervera L, et al. Cancer cells induce immune escape via glycolyx changes controlled by the telomeric protein TRF2. *EMBO J* 2019 ; 38 : e100012.
35. Cherfils-Vicini J, Zizza P, Gilson E, Biroccio A. A novel pathway links telomeres to NK-cell activity: Implications for immunotherapy. *Oncoimmunology* 2014 ; 3 : e27358.
36. Biroccio A, Cherfils-Vicini J, Augereau A, et al. TRF2 inhibits a cell-extrinsic pathway through which natural killer cells eliminate cancer cells. *Nat Cell Biol* 2013 ; 15 : 818-28.
37. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, et al. Cellular senescence: defining a path forward. *Cell* 2019 ; 179 : 813-27.
38. Strong R, Miller RA, Astle CM, et al. Nordihydroguaiaretic acid and aspirin increase lifespan of genetically heterogeneous male mice. *Aging Cell* 2008 ; 7 : 641-50.
39. Khosla S, Farr JN, Tchkonja T, et al. The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease. *Nat Rev Endocrinol* 2020 ; 16 : 263-75.
40. Ask TF, Lugo RG, Sütterlin S. The neuro-immuno-senescence integrative model (NISIM) on the negative association between parasympathetic activity and cellular senescence. *Front Neurosci* 2018 ; 12 : 726.

TIRÉS À PART

E. Gilson



Global Registry for COL6-related dystrophies

Registre global des dystrophies liées au collagène de type VI

S'inscrire sur : www.collagen6.org

Ou contactez-nous par e-mail à l'adresse : collagen6registry@ncl.ac.uk

La traduction française sera bientôt disponible sur le site web.

