

> Nous poursuivons dans ce numéro la publication des Nouvelles rédigées par les étudiants du Master « Biologie Santé », dans le cadre du module « physiopathologie de la signalisation » de l'université Paris-Saclay. Ces textes s'inscrivent dans le développement d'un partenariat que *médecine/sciences* propose aux Écoles doctorales (voir à ce propos l'Éditorial de Hervé Chneiweiss, *m/s* n° 6-7, juin-juillet 2016, page 537). Après les quatre Nouvelles publiées dans le numéro de juin-juillet 2016, précédées d'une introduction des enseignants participants, les cinq Nouvelles publiées dans le numéro d'août-septembre 2016, les cinq Nouvelles publiées dans le numéro d'octobre 2016 voici une dernière Nouvelle pour clore cette série. Toutes ces Nouvelles sont en accès libre sur le site de *m/s* (www.medicine/sciences.org). Bonne lecture ! <

Partenariat médecine/sciences - Écoles doctorales (4)

**L'actualité scientifique
vue par les étudiants
du Master Biologie Santé,
module physiopathologie
de la signalisation,
Université Paris-Saclay**

université PARIS-SACLAY	SCHOOL	MASTER
	BIOLOGIE, MÉDECINE, PHARMACIE	Biologie Santé

Karim Benihoud (professeur, université Paris-Sud)
Sophie Dupré (maître de conférences, université Paris-Sud)
Olivier Guittet (maître de conférences, université Paris-Sud)
Boris Julien (maître de conférences, université Paris-Sud)
Hervé Le Stunff (professeur, université Paris-Sud)
Philippe Robin (maître de conférences, université Paris-Sud)
karim.benihoud@u-psud.fr

Série coordonnée par Laure Coulombel.

NOUVELLE

L'élimination des cellules sénescentes : vers un avenir meilleur ?

Véronique Chauvet¹, Soukie Jouaville¹, Nicolas Garbez¹,
Isabelle Martins²

> La sénescence cellulaire cause un arrêt irréversible de la croissance des cellules induit par un stress, comme le raccourcissement des télomères (sénescence répllicative) ou l'exposition à d'autres signaux de stress physiologiques comme les rayonnements ionisants. Ce stress conduit à l'activation des systèmes de réparation de l'ADN, ou celle de protéines suppresseurs de

tumeurs comme p53, p21^{waf1}, p16^{Ink4a} ; il induit également la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, de chimiokines, de métallo-protéases matricielles et de facteurs de croissance, formant ce que l'on appelle un phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP) [1]. Outre son rôle de défense contre le développement de tumeurs, la sénescence cellulaire intervient aussi de façon essentielle dans le développement embryonnaire, la réparation tissulaire et la prévention de la prolifération des cellules préneoplasiques.

Les mécanismes de la sénescence interviendraient également dans l'apparition des troubles métaboliques liés au vieillissement, car une élimination de cellules sénescentes chez des souris souffrant du syndrome progéroïde¹ retarde l'apparition des désordres liés à l'âge [2]. Ces résultats apportaient la démonstration que les cellules sénescentes exprimant p16^{Ink4a} participaient

Cette Nouvelle fait partie d'une série de 15 Nouvelles rédigées par les étudiants du Master « Biologie Santé » de l'université Paris-Saclay qui sont parues dans les numéros 6-7, 8-9 et 10 (2016) de *médecine/sciences*.

¹ Ce modèle de vieillissement prématuré est basé sur l'expression d'un allèle hypomorphe de la kinase BubR1 (BubR1^{Hyp/Hyp}), une protéine clé de la machinerie du point de contrôle du fuseau mitotique.

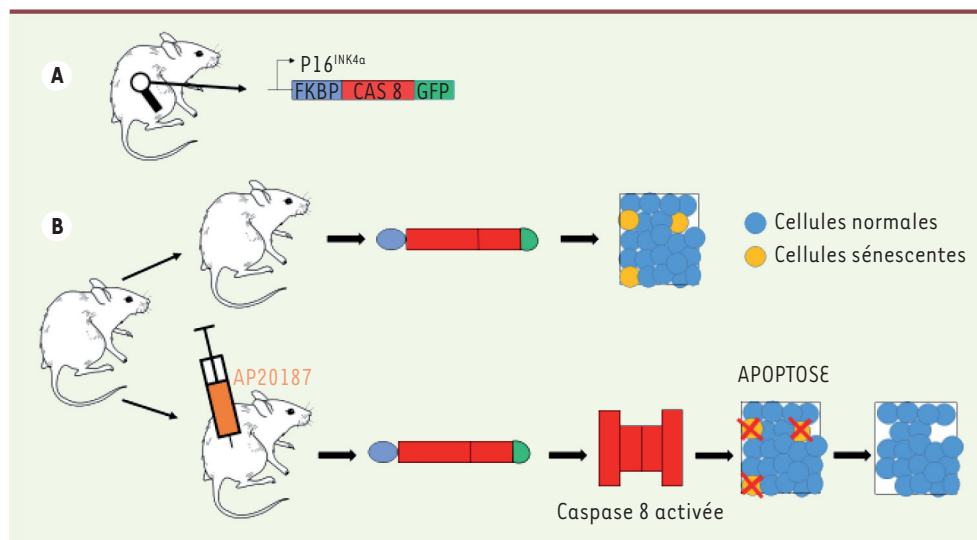


Figure 1. Stratégie d'élimination des cellules sénescentes chez les souris INK-ATTAC.

A. Expression de la protéine de fusion FKBP-Cas 8 (FK506-binding protein-caspase 8) marquée par un rapporteur GFP (green fluorescent protein) et sous contrôle du promoteur $p16^{ink4a}$ chez les souris INK-ATTAC (INK-linked apoptosis through targeted activation of caspase). **B.** Les souris transgéniques non traitées expriment le transgène dans les cellules exprimant p16 (sénescentes), mais il n'y a pas

d'effet physiologique. L'injection d'AP20187 dans les cellules exprimant p16 et en sénescence induit la dimérisation, l'activation de la caspase 8 et l'apoptose de ces cellules.

au vieillissement *in vivo*. Cependant, une augmentation des cassures chromosomiques a été observée dans ce modèle, vraisemblablement due à un dysfonctionnement du système de réparation de l'ADN. Ce modèle ne reflète donc pas le vieillissement physiologique.

Une étude publiée dans la revue *Nature* [3] propose un nouveau modèle murin d'étude du rôle de la sénescence dans divers processus physiologiques. Dans ce modèle, l'élimination des cellules sénescentes peut être déclenchée à façon.

Un modèle murin transgénique d'élimination des cellules sénescentes

Afin de supprimer les cellules sénescentes, des souris non progéroïdes dites INK-ATTAC (INK-linked apoptosis through targeted activation of caspase) ont été créées. La protéine de fusion FKBP-cas 8 (FK506-binding protein-caspase 8) – associant une forme activée de la caspase 8 et un fragment de la protéine liant la FK506 – est exprimée sous le contrôle du promoteur minimal *Ink4a* (également nommé *Cdkn2a* ou *Ink4a/Arf*), ce qui restreint l'expression du transgène aux cellules exprimant INK4a, dont les cellules sénescentes. FKBP-cas 8 est dimérisée

par l'ajout d'un composé synthétique, l'AP20187 (AP), ce qui cause l'activation de la caspase 8, déclenche l'apoptose et permet l'élimination des cellules sénescentes. Le transgène contient également un gène rapporteur codant la GFP (green fluorescent protein), dont l'expression permet de repérer les cellules fluorescentes dans lesquelles le promoteur $p16^{ink4a}$ est actif (Figure 1).

La destruction des cellules sénescentes redonne une seconde jeunesse aux organes et améliore l'espérance de vie

Grâce à ce modèle INK-ATTAC, les auteurs ont analysé les conséquences d'une élimination des cellules sénescentes dans un large panel de tissus, chez des souris âgées (12 à 18 mois, à un moment où les cellules $p16^{ink4a}$ s'accumulent). Le vieillissement induit de nombreuses modifications métaboliques. Au niveau du tissu adipeux par exemple, on observe une atrophie des adipocytes ou une diminution de l'adipogenèse [4]. Ces altérations sont évaluées par le suivi de l'expression des facteurs de transcription PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) et CEBP α (CCAAT/enhancer-binding protein α) – ce dernier jouant un rôle dans l'adipogenèse – et par la mesure du diamètre des adipocytes, et dispa-

raissent avec l'élimination des cellules sénescentes.

Dans le cœur, la sénescence mène à la perte de cellules ventriculaires cardiaques (cardiomyocytes) et induit une hypertrophie des cellules restantes [5]. Toutefois, chez les souris INK-ATTAC traitées par l'AP20187 (dimérisant FKBP-cas8), les cardiomyocytes sont plus petits et plus nombreux. La tolérance au stress, évaluée à court et à long terme par l'injection d'isoprotérénol², suggère que la suppression des cellules sénescentes stoppe la diminution d'expression d'une sous-unité clé d'un canal potassique : le récepteur Sur2a (sulfonylurea receptor, également connu sous le nom d'Abcc9 [ATP binding cassette subfamily C member 9]), récepteur qui participe normalement à la régulation de l'activité de ces canaux potassiques. Ainsi, une élimination de ces cellules sénescentes dans le cœur permet de préserver la tolérance au stress.

Avec l'âge, le développement d'une glomérulosclérose rénale conduit à une augmentation du taux d'urée dans le sang [6]. Ce dysfonctionnement affecte la filtration glomérulaire et donc les

² Une molécule β adrénergique qui induit une arythmie habituellement mortelle.

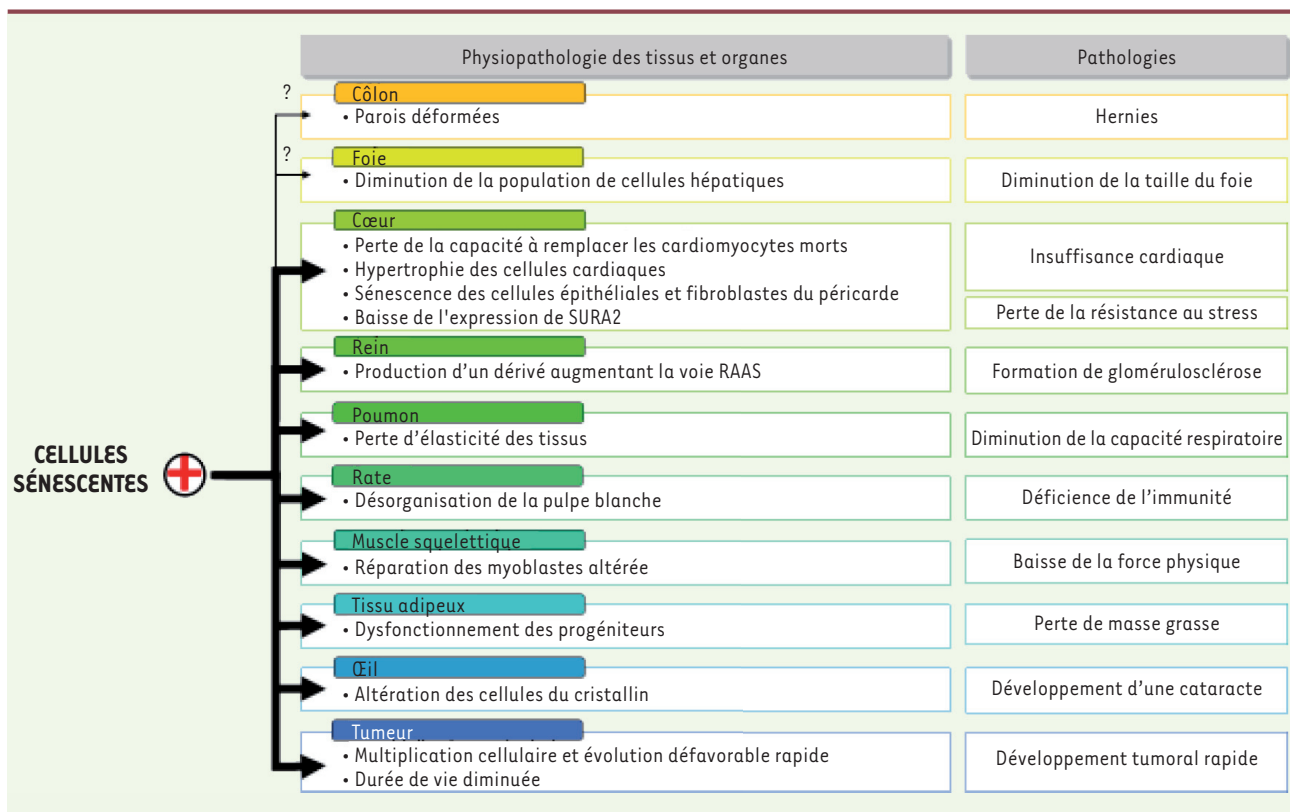


Figure 2. Conséquences physiopathologiques de la sénescence au niveau des tissus/organes et pathologies associées au vieillissement. Le + indique une stimulation des effets physiologiques observés lors du vieillissement. L'épaisseur des flèches traduit la démonstration établie (épaisse) ou encore supposée (fine avec un point d'interrogation) des liens.

fonctions rénales. La suractivation du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) serait à l'origine de la formation de glomérulosclérose³. Ainsi, des inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine Agtr-1a, dont la surexpression des transcrits a été détectée par RT-qPCR en cas de glomérulosclérose chez les souris âgées, permettent de diminuer ces lésions en conditions normotensives [7]. Le mécanisme de cette suractivation impliquerait la production, par les cellules épithéliales rénales en sénescence, de composés qui activeraient

³ Le système rénine angiotensine est un système hypertenseur dont le peptide angiotensine II (AngII) est le composé le plus actif. Ce peptide exerce ses effets par la stimulation de deux récepteurs à sept domaines transmembranaires, les récepteurs AT₁R et AT₂R. L'AngII exerce un rôle clé dans la progression de la fibrose en intervenant à de multiples étapes de sa formation. À l'heure actuelle, les traitements qui inhibent la production d'AngII ou l'action de l'AngII sur son récepteur AT₁R sont susceptibles de limiter significativement l'évolution vers l'insuffisance rénale.

de façon excessive le système rénine-angiotensine-aldostérone local du rein ; l'élimination de ces cellules conduit à l'abolition de la maladie. Par contraste, l'expression d'Agtr-1a n'est pas augmentée chez les souris *INK-ATTAC* traitées par l'AP20187, et la glomérulosclérose y est beaucoup moins prononcée, confirmant l'implication des cellules sénescents dans cette pathologie. Le vieillissement s'accompagne également de pathologies oculaires telles que la cataracte, qui entraînent une baisse de l'acuité visuelle. L'induction de la mort cellulaire des cellules sénescents retarde l'apparition de cette pathologie. De plus, l'élimination des cellules sénescents chez les souris âgées de 12 mois permet d'augmenter de façon significative la durée de vie moyenne des souris, mais on note des variations selon le sexe et le fond génétique des animaux.

Le délai de développement de tumeurs est accru, même si l'incidence et le type de tumeurs observés à l'autopsie ne sont pas modifiés chez les souris traitées par l'AP20187 par comparaison avec les souris non traitées. Ainsi, les cellules sénescents favoriseraient la création d'un microenvironnement tumoral qui promeut la progression des tumeurs. La suppression des cellules en sénescence permet aussi d'augmenter l'espérance de vie moyenne, qui a été mesurée en suivant les recommandations d'une étude préalable sur l'étude des espérances de vie maximum [8]. De plus, l'élimination des cellules sénescents n'aurait pas d'effet sur la coordination motrice, la mémoire, la force musculaire, les troubles métaboliques (absorption du glucose), et les paramètres hématologiques, cibles habituelles du vieillissement.



Faudrait-il donc supprimer les cellules sénescences ?

L'accumulation de cellules sénescences est à l'origine de nombreuses maladies liées à l'âge (Figure 2) ainsi que de la diminution de l'espérance de vie moyenne. Chez les souris non progéroïdes exprimant le transgène *INK-ATTAC*, l'élimination (via l'administration d'AP20187) des cellules exprimant des marqueurs de sénescence, ici $p16^{Ink4}$, permet de retarder la progression de maladies liées à l'âge et de préserver les fonctions des organes. Mais, le revers de la médaille est que cela induit également un retard dans le phénomène de cicatrisation qui survient cependant normalement si le traitement par l'AP20187 est interrompu.

Malgré tout, le choix de $p16^{Ink4a}$ en tant que marqueur de sénescence reste discutable car toutes les cellules exprimant $p16^{Ink4a}$ ne sont pas forcément en sénescence. D'autre part, certains tissus - foie et côlon - ne sont pas affectés dans ce modèle, et l'induction de la sénescence n'est que partielle. Les auteurs évoquent pour expliquer ces

observations une limitation de la biodisponibilité, un seuil transcriptionnel ou un effet dose.

En dépit de ces limitations, cette approche peut se révéler utile pour étudier les dysfonctionnements et les maladies liées à l'âge, et évaluer l'intérêt de thérapies ciblant la sénescence cellulaire.

De plus, il serait intéressant de savoir si les effets physiologiques et/ou pathologiques de la présence de cellules sénescences sont directs ou indirects, et favorisés notamment par les SASP. Dans ce cas, peut-être la seule modification de ce phénotype sécrétoire suffirait-elle à réduire les effets négatifs constatés ? À ce jour, le rôle des SASP sur les fonctions physiologiques de l'organisme et sur l'espérance de vie reste mal connu. L'évaluation est compliquée par les différences importantes qui existent entre un contexte physiologique et un contexte pathologique, notamment via la modification des différentes voies de signalisation. À l'heure actuelle, il reste encore de nombreux points à éclaircir ; citons-en deux particulièrement importants en


termes d'applications médicales : identifier de manière spécifique une cellule sénescence par un marqueur unique, et identifier des molécules pouvant cibler spécifiquement les cellules sénescences. ♦ **Removal of senescent cells: towards a better future?**

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Van Deursen JM. The role of senescent cells in ageing. *Nature* 2014 ; 509 : 439-46.
2. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, et al. Clearance of $p16^{Ink4a}$ -positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature* 2011 ; 479 : 232-6.
3. Baker DJ, Childs BG, Durik M, et al. Naturally occurring $p16^{Ink4a}$ -positive cells shorten healthy lifespan. *Nature* 2016 ; 530 : 184-9.
4. Tchkonja T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell* 2010 ; 9 : 667-84.
5. Bernhard D, Laufer G. The aging cardiomyocyte: a mini-review. *Gerontology* 2008 ; 54 : 24-31.
6. Razaque MS. Does renal ageing affect survival? *Ageing Res Rev* 2007 ; 6 : 211-22.
7. Ferder LF, Inserra F, Basso N. Effects of renin-angiotensin system blockade in the aging kidney. *Exp Gerontol* 2003 ; 38 : 237-44.
8. Wang C, Li Q, Redden DT, Weindruch R, Allison DB. Statistical methods for testing effects on maximum lifespan. *Mech Ageing Dev* 2004 ; 125 : 629-32.



Tarifs d'abonnement m/s - 2016

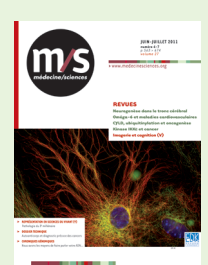
Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement

page 1040 dans ce numéro de m/s



Erratum

- Dans l'annonce du Prix Nobel de Médecine 2016 (*m/s* n° 10, octobre 2016, page 909), il est indiqué que le numéro thématique « Autophagie » à paraître en mars 2017 (*m/s* n° 3, volume 33) est coordonné par Patrice Codogno. En réalité, ce numéro sera coordonné par Patrice Codogno et Guido Kroemer.
- Dans la Nouvelle « *Un modèle murin pour une infection chronique méconnue : l'hépatite E* » (Hélène Gilgenkrantz, Jérôme Gouttenoire, Vincent Mallet) (*m/s* n° 10, octobre 2016, page 812), il est écrit : « Le virus de l'hépatite E (VHE) appartient à la famille *Herpesviridae* ». Il fallait bien sûr lire « Le virus de l'hépatite E (VHE) appartient à la famille *Hepeviridae* ».