



HAL
open science

[The Yin and the Yang of senescence: is it possible to age without developing cancer?].

Matthieu Lacroix, Laetitia K. Linares, Laurent Le Cam

► To cite this version:

Matthieu Lacroix, Laetitia K. Linares, Laurent Le Cam. [The Yin and the Yang of senescence: is it possible to age without developing cancer?]. *Médecine/Sciences*, 2012, 28 (3), pp.245-7. 10.1051/med-sci/2012283006 . inserm-00705731

HAL Id: inserm-00705731

<https://inserm.hal.science/inserm-00705731>

Submitted on 1 Sep 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Matthieu Lacroix, Laetitia K. Linares et Laurent Le Cam^{1,*}

Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier, INSERM U896, Centre de Lutte contre Le Cancer Paul Lamarque Val d'Aurelle, Montpellier, 34298, France.

* laurent.lecam@inserm.fr

Le Yin et le Yang de la sénescence: Est-il possible de vieillir sans développer de cancer?

The Yin and the Yang of senescence: is it possible to age without developing cancer?

La sénescence, encore appelée vieillissement cellulaire, se caractérise par un arrêt irréversible de la prolifération cellulaire, associé à certains changements morphologiques, métaboliques et sécrétoires. Découvert par Leonard Hayflick dans les années 1960 comme une réponse anti-proliférative de la cellule originellement associée au raccourcissement télomérique, il est maintenant établi que la sénescence peut intervenir dans d'autres conditions de stress, telles que différents stress génotoxiques, métaboliques, ou oncogéniques.

Si la sénescence fût longtemps considérée comme un artefact de culture cellulaire *in vitro*, plusieurs études indépendantes ont permis de démontrer son existence *in vivo*. Les travaux récents des laboratoires du Dr. Van Deursen et du Dr. Zender, viennent apporter des arguments génétiques importants confirmant le rôle *in vivo* de la sénescence au cours du vieillissement et dans certaines réponses anti-tumorales.

Les cellules sénescents exprimant p16 participent au vieillissement de l'organisme.

Le premier modèle murin génétiquement modifié décrit dans ces études repose sur une approche de type "gène suicide" dont l'expression fût restreinte aux cellules sénescents. Dans ce modèle expérimental, la mort cellulaire intervient spécifiquement dans les cellules sénescents après administration *in vivo* d'une drogue, le AP20187, qui active une protéine de fusion constituée par une forme activée de la caspase 8 fusionnée à un fragment de la protéine liant la FK506 (FK506BP). L'expression de cette protéine est placée sous le contrôle d'une partie du promoteur du gène codant la protéine p16^{Ink4a}, un marqueur de la sénescence (Fig. 1) [1]. Au travers de deux promoteurs spécifiques et 2 phases de lecture distinctes, le locus *CDKN2A* code 2 protéines à activité suppresseur de tumeur: les protéines p16^{INK4A} et ARF ("Alternative Reading Frame", p14^{Arf} chez l'homme ou p19^{Arf} chez la souris). Ce locus constitue un point de convergence de nombreux signaux de stress conduisant in fine à la modulation des voies impliquant les suppresseurs de tumeur Rb et p53 [2]. Ces dernières sont des régulateurs clé de la sénescence, mais représentent également l'archétype des voies suppresseurs de

tumeurs. De fait, ces voies de signalisation sont inactivées, à un niveau ou à un autre, dans pratiquement toutes les tumeurs.

En utilisant ce modèle original, Baker et collaborateurs ont permis de montrer que la destruction des cellules sénescents exprimant p16^{Ink4a} (et donc le gène suicide) améliorerait significativement certains symptômes associés à un vieillissement prématuré dans un modèle murin progéroïde basé sur l'expression d'un allèle hypomorphe de la kinase BubR1 (BubR1^{Hyp/Hyp}) [3]. Ces travaux font écho à de précédentes études démontrant que l'expression de p16^{Ink4a} et de p19^{Arf} augmente dans différents tissus de ce même modèle murin, et que l'inactivation génétique de p16^{Ink4a}, en laissant intacte l'expression de p19^{ARF}, améliore certains des symptômes de vieillissement prématuré [4]. Cette "cure de jeunesse" tissulaire corrèle avec une diminution de l'expression de plusieurs cytokines et chimiokines secrétées par les cellules sénescents, dont l'expression inopinée est à l'origine d'une réponse inflammatoire. Cette capacité sécrétrice des cellules sénescents pourrait avoir des effets délétères en conduisant d'autres cellules, localement ou à plus grande distance, à rentrer en sénescence, amplifiant ainsi les défauts tissulaires qui participent au vieillissement [5-6-7].

Les travaux de cette équipe constituent une des premières preuves génétiques que les cellules sénescents exprimant p16^{Ink4a} participent au vieillissement *in vivo*, et ouvrent des perspectives thérapeutiques intéressantes. Cependant, ces études suggèrent également que de telles stratégies ne pourront vraisemblablement pas être mises en œuvre au delà d'un certain âge, faute de quoi, l'installation des phénotypes associés au vieillissement deviennent irréversibles. De plus, ce modèle expérimental illustre également que tous les tissus ne vieillissent pas à travers les mêmes mécanismes moléculaires. C'est le cas notamment de certaines arythmies cardiaques ou de l'épaississement des parois vasculaires survenant dans ce modèle expérimental qui ne sont pas améliorés par l'élimination des cellules exprimant p16^{Ink4a}. Ainsi, il n'existe vraisemblablement pas un seul mécanisme de vieillissement universel et il semble même que selon les organes, certains des acteurs clés de la sénescence pourraient avoir des effets paradoxaux sur le vieillissement [8-9].

Ces résultats nous amènent également à nous interroger sur certains des mécanismes impliqués dans le vieillissement. En effet, un des modèles assez couramment admis suppose que le vieillissement implique, au moins en partie, un dysfonctionnement du compartiment cellulaire contenant les cellules souches adultes, dont l'altération fonctionnelle participerait aux défauts de renouvellement ou de réparation tissulaires associés au vieillissement. Le modèle génétique utilisé par l'équipe du Dr. Van Deursen, basé sur une approche de "gène suicide" met à mal ce modèle, ou au moins une partie de celui-ci. En effet, si la sénescence des cellules souches était un élément initiateur et majeur du vieillissement, la destruction des cellules souches exprimant p16^{Ink4a} à travers l'activation du gène suicide dans ce modèle murin devrait conduire, au même titre que leur dysfonctionnement, à des défauts tissulaires semblables à ceux intervenant au cours du vieillissement. Cette simple déduction repose la question des mécanismes cellulaires et moléculaires conduisant *in fine* à l'altération de la fonctionnalité des cellules souches ou de certains progéniteurs immatures au cours du vieillissement, et suggère que ces défauts interviennent tardivement mais ne constituent vraisemblablement pas l'évènement initiateur du vieillissement.

La sénescence constitue une barrière anti-tumorale efficace.

Ces travaux prometteurs ouvrent la voie au développement de nouvelles stratégies anti-vieillesse. Cependant, les études récentes de l'équipe du Dr. Zender laissent présager que si de telles stratégies étaient basées sur la modulation des capacités sécrétrices des cellules sénescents, alors elles devront veiller à ne pas perturber la réponse immunitaire dirigée contre ces cellules sénescents pour ne pas augmenter la survenue de certaines tumeurs [10]. En effet, plusieurs modèles génétiques murins renforcent maintenant l'idée que la sénescence, en particulier la sénescence induite par les oncogènes ("Oncogene-induced-senescence ou OIS"), est un mécanisme qui bloque la prolifération anarchique des cellules présentant une activation non contrôlée de certaines voies oncogéniques. Les phénotypes sécrétoires de ces cellules sénescents constituent une arme à double tranchant, puisque certaines de ces cytokines et chimiokines participent à l'établissement et au maintien de la sénescence, alors que d'autres sont à l'origine d'une réponse inflammatoire permettant d'éliminer de l'organisme ces cellules pré-néoplasiques. Ce mécanisme de surveillance anti-tumoral fait appel, au moins dans le cas des hépatocytes activés par l'oncogène Ras, aux lymphocytes T CD4 Th1 et aux monocytes. L'ablation de cette réponse immunitaire permet aux hépatocytes sénescents d'échapper à cette surveillance anti-tumorale, conduisant in fine au développement d'hépatocarcinomes hépatiques (HCC). Il semble que ce mécanisme soit conservé chez l'homme puisque les patients sous traitement immunosuppresseur (comme dans le cas de greffes d'organes) ou immunodéprimés du fait de l'infection par le VIH présentent une augmentation du nombre d'hépatocytes sénescents et une plus grande prévalence d'HCC en réponse à une infection par le virus de l'hépatite C [10].

En conclusion, l'ensemble de ces résultats expérimentaux met en avant l'intérêt potentiel de stratégies visant à éliminer les cellules sénescents pour ralentir le vieillissement, mais souligne la nécessité de mieux comprendre les mécanismes moléculaires mis en œuvre pour s'affranchir d'effets néfastes en terme de développement tumoral.

Conflit d'intérêts

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

Références

1. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonia T, et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders Nature. 2011 Nov 2;479(7372):232-6. doi: 10.1038/nature10600.
2. Lanigan F, Geraghty JG, Bracken AP. Transcriptional regulation of cellular senescence. Oncogene. 2011 Jun 30;30(26):2901-11. doi: 10.1038/onc.2011.34.
3. Baker DJ, Jeganathan KB, Cameron JD, et al. BuRb1 insufficiency causes early onset of aging-associated phenotypes and infertility in mice. Nat Genet. 2004 Jul;36(7):744-9.

4. Baker DJ, Perez-Terzic C, Jin F, et al. Opposing roles for p16^{Ink4a} and p19^{Arf} in senescence and ageing caused by BubR1 insufficiency. *Nat Cell Biol.* 2008 Jul;10(7):825-36.
5. Wajapeyee N, Serra RW, Zhu X, et al. Role for IGFBP7 in senescence induction by BRAF. *Cell.* 2010 May 28;141(5):746-7.
6. Kuilman T, Michaloglou C, Vredeveld LC, et al. Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network. *Cell.* 2008 Jun 13;133(6):1019-31.
7. Rodier F, Coppé JP, Patil CK, et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat Cell Biol.* 2009 Aug;11(8):973-9.
8. Baker DJ, Perez-Terzic C, Jin F, et al. Opposing roles for p16^{Ink4a} and p19^{Arf} in senescence and ageing caused by BubR1 insufficiency. *Nat Cell Biol.* 2008 Jul;10(7):825-36.
9. Matheu A, Maraver A, Klatt P, et al. Delayed ageing through damage protection by the Arf/p53 pathway. *Nature.* 2007 Jul 19;448(7151):375-9.
10. Kang TW, Yevsa T, Woller N, et al. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature.* 2011 Nov 9;479(7374):547-51. doi: 10.1038/nature10599.

Figures.

Fig1. Représentation schématique du locus *CDKN2A*. Au travers de l'utilisation de 2 promoteurs différents et 2 phases de lecture ouvertes distinctes, le locus *CDKN2A* (encore appelé *Ink4a/Arf*) code 2 protéines sans homologie de séquence: p16^{Ink4a} et ARF ("Alternative Reading Frame"). p16^{Ink4a} est un inhibiteur de certains complexes à activité kinase dépendante des cyclines (cycline-cdk) qui jouent un rôle important dans la progression à travers le cycle cellulaire en amont du suppresseur de tumeur pRb. ARF (p14^{Arf} chez l'homme ou p19^{Arf} chez la souris) est un inhibiteur de Mdm2 (Mouse double Minute), une protéine à activité ubiquitine E3 ligase impliquée dans la dégradation du suppresseur de tumeur p53. Les voies de signalisation impliquant p16^{Ink4a} et ARF jouent un rôle important au cours de la sénescence et du développement tumoral.

Fig. 2. Rôles paradoxaux du phénotype sécrétoire des cellules sénescents. Les cellules sénescents sécrètent des cytokines et chimiokines pouvant influencer le vieillissement et la surveillance immunitaire anti-tumorale. Certaines de ces molécules sécrétées par les cellules sénescents (par exemple les IGFBP ou l'Il6) interviennent directement dans la sénescence des cellules environnantes, amorçant une boucle vicieuse participant au dysfonctionnement et au vieillissement tissulaire. A l'inverse, les cytokines (notamment celles de la famille de l'IFN ou l'Il1) sécrétées par les cellules sénescents sont à l'origine d'une réponse inflammatoire et immunitaire permettant l'élimination des cellules

sénescentes. L'échappement à ce mécanisme de surveillance anti-tumoral permettrait le passage vers des stades de transformation plus avancés.