



la longévité de souris rendues obèses par un régime hyperlipidique [6]. Le vieillissement s'accompagne de troubles du rythme circadien de sécrétions hormonales et d'une fragmentation du sommeil. Inversement, les souris mutantes *Bmal1* qui n'ont plus d'horloge fonctionnelle, présentent des signes précoces de vieillissement (cataracte, sarcopénie, diminution de la graisse sous-cutanée...) [12]. Par ailleurs, la restriction calorique, qui augmente la longévité chez de nombreuses espèces, a aussi pour effet de re-synchroniser l'horloge centrale de l'hypothalamus [13]. SIRT1 et peut-être plus largement la voie des sirtuines pourraient donc constituer un lien fonctionnel important entre activité métabolique, système circadien, et longévité. À l'heure où la notion de vieillir en bonne santé est l'une des obsessions de

notre société, le maintien du bon fonctionnement du système circadien sera certainement à prendre en compte avec une attention particulière. ♦

It's time for SIRT1

RÉFÉRENCES

1. Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 303 : 2011-5.
2. Rodgers JT, Lerin C, Haas W, et al. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1. *Nature* 2005; 434 : 113-8.
3. Li X, Zhang S, Blander G, et al. SIRT1 deacetylates and positively regulates the nuclear receptor LXR. *Mol Cell* 2007; 28 : 91-106.
4. Banks AS, Kon N, Knight C, et al. SirT1 gain of function increases energy efficiency and prevents diabetes in mice. *Cell Metab* 2008; 8 : 333-41.
5. Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab* 2008; 8 : 157-68.
6. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 444 : 337-42.
7. 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.
8. Asher G, Gatfield D, Stratmann M, et al. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell* 2008; 134 : 317-28.
9. Hirayama J, Sahar S, Grimaldi B, et al. CLOCK-mediated acetylation of BMAL1 controls circadian function. *Nature* 2007; 450 : 1086-90.
10. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005; 308 : 1043-5.
11. Liu C, Li S, Liu T, et al. Transcriptional coactivator PGC-1alpha integrates the mammalian clock and energy metabolism. *Nature* 2007; 447 : 477-81.
12. Kondratov RV, Kondratova AA, Gorbacheva VY, et al. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes Dev* 2006; 20 : 1868-73.
13. Mendoza J, Pevet P, Challet E. Circadian and photic regulation of clock and clock-controlled proteins in the suprachiasmatic nuclei of calorie-restricted mice. *Eur J Neurosci* 2007; 25 : 3691-701.
14. Dardente H. Redondance génétique et synchronisation cellulaire dans les horloges circadiennes. *Med Sci (Paris)* 2008; 24 : 270-6.
15. Kornmann B. L'horloge circadienne centrale et les horloges périphériques : Décentralisation et contrôle hiérarchique. *Med Sci (Paris)* 2007; 23 : 349-50.

NOUVELLE

Fibrose hépatique : vive la sénescence !

Hélène Gilgenkrantz

Inserm U567, CNRS UMR 81-04, Institut Cochin,
24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
helene.gilgenkrantz@inserm.fr

► La sénescence cellulaire est l'un des remparts utilisés pour bloquer le développement tumoral en empêchant la prolifération de cellules endommagées susceptibles de transformation néoplasique. En dehors de cet effet bénéfique, on imagine que les conséquences à l'échelle d'un organe sont plutôt négatives. Ce n'est pourtant pas la conclusion à laquelle aboutit l'équipe de S. Lowe (*Cold Spring Harbor, New York, États-Unis*) sur le rôle de la sénescence de cellules étoilées dans la fibrose du foie [1]. Les cellules étoilées intra-hépatiques (HSC, *hepatic stellate cells*) sont les principaux acteurs cellulaires de la fibrogenèse. Quel que soit l'agent inducteur de fibrose (virus, alcool, perturbation métabolique), ces cellules

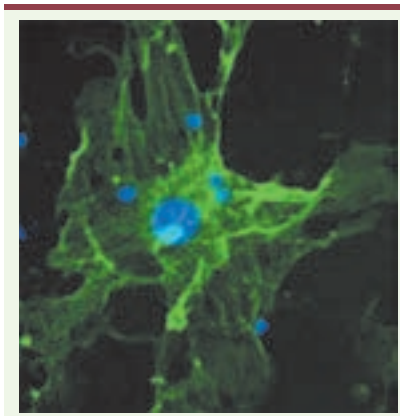
prolifèrent et synthétisent en excès des composants de la matrice extracellulaire (MEC) qui forme la cicatrice fibreuse caractéristique de cette affection.

Cirrhose et HSC

Si les marqueurs de sénescence avaient déjà été décrits au cours de la cirrhose, celle-ci n'avait encore jamais été étudiée à l'échelon des HSC. Les cellules sénescents présentent une accumulation de bêta-galactosidase acide et activent principalement les voies de signalisation p53 et p16/Rb ce qui aboutit à un arrêt de leur cycle cellulaire. Des expériences de co-marquage dans le foie de souris ayant développé une fibrose hépatique d'origine toxique ont tout d'abord montré que la sénescence

est majoritairement observée dans des HSC activées. Les auteurs ont alors étudié la fibrose induite chez des mutants *p53^{-/-}* et *INK4a/ARF* (qui code pour p16). En l'absence de l'une ou l'autre de ces deux protéines, l'on observe une diminution partielle de la sénescence des HSC associée à une augmentation de leur activation et donc à une fibrose accrue. Les animaux double-mutants présentent un phénotype encore majoré. Ces expériences très élégantes ne prouvaient pas néanmoins que les cellules HSC étaient bien la cible du processus sénescence, les modèles utilisés étant des invalidations totales.

L'équipe a donc reproduit l'expérimentation dans un modèle de souris exprimant spécifiquement dans les cellules étoilées



Cellules étoilées intra-hépatiques (© University of California, San Diego, USA).

un shARN supprimant l'expression de p53. Les résultats, bien que n'excluant pas l'intervention de la sénescence hépatocytaire dans la physiopathologie de la maladie, confirment la notion que la sénescence des HSC limite la progression de la fibrose.

Les auteurs ont ensuite étudié la phase de résolution de la fibrose qui intervient rapidement après le retrait de l'agent inducteur. Vingt jours après le retrait de l'agent toxique, les mutants *p53*^{-/-} ont un foie plus fibreux que celui des

animaux contrôles avec une persistance de cellules sénescentes. Néanmoins, la pente de régression de la fibrose, qui semble identique à celle des contrôles, ne permet pas d'affirmer formellement que la sénescence des HSC est requise pour la résolution de la fibrose.

Enfin, la comparaison du profil d'expression d'HSC en phase de prolifération avec celui de cellules sénescentes a permis d'identifier parmi les gènes induits au cours de la sénescence, ceux qui codent pour des cytokines et des récepteurs qui potentialisent la fonction des cellules *natural killer* (NK). Or, après déplétion des cellules NK par des anticorps neutralisants au cours de la période de retrait de l'agent toxique, les souris sauvages présentent plus de fibrose que les souris non traitées. *A contrario*, l'augmentation de l'activité des cellules NK réduit le nombre de cellules sénescentes ainsi que la fibrose de façon significative.

Conclusion

L'ensemble de ces travaux suggère donc que l'induction de la sénescence des

HSC permet non seulement de réduire la fibrogenèse mais également d'activer les cellules NK nécessaires à leur élimination menant à la réversion de la fibrose. Ces résultats novateurs n'expliquent pas encore comment la sénescence des HSC est initiée. De même, il convient de rester prudent quant à une généralisation du rôle bénéfique de la sénescence dans cette pathologie, une publication récente montrant que des télomères constitutivement courts – qui sont une forme de sénescence répllicative – représentaient un facteur de risque de la fibrose pulmonaire et de la cirrhose hépatique cryptogénique [2]. ♦

Hepatic fibrosis tempered by senescent stellate cells

RÉFÉRENCES

1. Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell* 2008 ; 134 : 657-67.
2. Alder JK, Chen JJ, Lancaster L, et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 13051-6

NOUVELLE

Les cytokines préviennent les tumeurs via un mécanisme de sénescence cellulaire

Marie-France Gaumont-Leclerc, Gerardo Ferbeyre

Département de Biochimie,
Université de Montréal, CP 6128,
Succursale Centre-ville,
Montréal, Québec, H3C 3J7 Canada.
g.ferbeyre@umontreal.ca

> Trois articles récents démontrent que la sécrétion de cytokines joue un rôle central dans l'établissement de la sénescence répllicative et de celle qui est induite par des oncogènes. Ces articles permettent de mieux comprendre comment le processus de sénescence contribue à prévenir la prolifération anarchique de cellules portant des mutations pro-oncogéniques et à inhiber le développement des cancers.

La sénescence cellulaire est un mécanisme par lequel les cellules qui ont subi un stress oncogénique sortent du cycle cellulaire [12] (→). Originellement décrite comme l'aboutissement de la mise en culture des lignées primaires de fibroblastes humains, elle représente un arrêt stable du cycle cellulaire dans lequel les cellules demeurent métaboliquement actives. Plusieurs chan-

(→) Voir l'article d'Oliver Bischof et al., page 153 de ce numéro

gements, tant morphologiques que métaboliques, accompagnent l'état de sénescence : par exemple, l'élargissement de la cellule, la vacuolisation du cytoplasme, une activité accrue de la β-galactosidase à pH acide, ainsi que des changements caractéristiques dans le profil d'expression génétique. Bien que certains de ces changements soient liés au contrôle de la progression du cycle cellulaire, tels que l'activation de p53 ou l'augmentation du