

## Les facteurs sécrétés associés à la sénescence

### Des fonctions pro- et anti-tumorales

Arnaud Augert, David Bernard

UMR 8161, Institut de biologie de Lille,  
CNRS/Universités de Lille 1 et 2  
Institut Pasteur de Lille, IFR 142,  
59021 Lille, France.  
[BERNARDD@lyon.fnclcc.fr](mailto:BERNARDD@lyon.fnclcc.fr)



> Il y a près d'un demi-siècle, Hayflick et Moorhead observaient que des cellules primaires mises en culture avaient un potentiel réplicatif limité, et que les cellules adoptaient un comportement particulier, caractérisé par un arrêt irréversible de la prolifération cellulaire qu'accompagnent des changements morphologiques et biochimiques. Ils nommèrent ce processus la sénescence [12]. Au-delà de l'inhibition de l'immortalisation cellulaire, il a été récemment montré que ce processus de sénescence pouvait être activé dans de nombreuses situations de stress : oxydant, génotoxique et oncogénique. Ainsi, on sait maintenant que la sénescence, processus naturel au cours du vieillissement des cellules, peut aussi être induite dans des cellules tumorales. Quels que soient les stimulus, les gènes suppresseurs de tumeur p53 et Rb sont des protagonistes incontournables du processus de sénescence [1].

#### Le double jeu de la sénescence sur le processus tumoral

Un certain nombre d'études récentes ont montré que la sénescence inhibe le développement tumoral. En effet, qu'elle soit activée par des télomères défectueux, une stimulation oncogénique ou la réactivation d'un gène suppresseur de tumeur, la sénescence inhibe la formation tumorale et, dans certains cas, induit même une régression tumorale, principalement *via* l'activation des gènes suppresseurs p53 et Rb [1].

Cependant, les cellules sénescents peuvent également avoir une action pro-tumorale sur les cellules voisines, pré-néoplasiques, *via* la sécrétion de

facteurs. En effet, les cellules sénescents présentent un profil de sécrétion particulier appelé le *senescent-associated secreted phenotype* (SASP) ou *senescence messaging secretome* (SMS). Parmi ces facteurs, on retrouve des protéines qui altèrent le micro-environnement tissulaire, telles que des métalloprotéases (MMP) et des cytokines pro-inflammatoires [2, 12, 13]. Des études du groupe de Judith Campisi suggèrent qu'un certain nombre de ces facteurs favorisent la progression tumorale. Ainsi, des cellules épithéliales pré-malignes forment des tumeurs lorsqu'elles sont incubées en présence de fibroblastes sénescents alors qu'elles n'évoluent pas ainsi en présence de fibroblastes normaux ou pré-sénescents [3, 4]. La sécrétion de la MMP-3 par ces fibroblastes sénescents participerait à cet effet paracrine [4]. Dans le même esprit, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires - l'IL-6 et l'IL-8 par exemple - par les cellules sénescents induirait une transition épithélium-mésenchyme dans des cellules épithéliales pré-malignes, cette transition étant caractéristique de cellules engagées dans un processus métastatique [5].

Jusqu'à récemment, ces deux actions de la sénescence, anti-tumorale *via* l'activation de p53 et/ou de Rb et pro-tumorale *via* la sécrétion de facteurs, semblaient indépendantes sur le plan moléculaire. Cependant, une série de publications récentes a démontré un lien dans le double jeu de la sénescence sur le processus tumoral puisque certains de ces facteurs sécrétés, potentiellement pro-tumoraux, étaient aussi capables d'avoir une action anti-tumorale en

activant la sénescence *via* p53 et/ou Rb [1, 6, 8, 9].

Lors d'un criblage génétique fonctionnel, l'équipe de Jésus Gil a mis en évidence le rôle central du récepteur aux chimiokines CXCR2 (récepteur notamment de l'IL8, IL8RB) dans l'induction de la sénescence. En effet, nous avons montré que CXCR2 ainsi que certains de ses ligands, tels que IL-8 et Gro $\alpha$ , étaient essentiels à l'induction et au maintien de la sénescence [6]. Dans le même temps, le groupe de Daniel Peeper a montré que l'expression de certaines cytokines augmentait fortement pendant la sénescence. Ils ont ensuite montré que l'IL-6 ainsi produite était essentielle à l'entrée en sénescence des cellules qui la sécrétaient. Dans ces deux cas, l'induction de la sénescence est due à l'activation des gènes suppresseurs de tumeur p53 et/ou Rb. Ainsi, certaines cytokines exprimées par les cellules sénescents ont un double rôle : un rôle autocrine essentiel dans l'induction de la sénescence, et un rôle paracrine pouvant favoriser la progression tumorale des cellules environnantes contenant des lésions pré-néoplasiques [1, 5].

#### Phospholipases A2 solubles : nouveaux inducteurs de sénescence

Il reste cependant à définir si cet effet est propre à quelques cytokines ou si d'autres facteurs sécrétés par les cellules sénescents peuvent exercer cet effet bivalent sur le développement tumoral. Des résultats récents de notre laboratoire suggèrent que tel est le cas : en effet, nous venons de montrer que PLA2R, le récepteur des

phospholipases A2, a un impact important sur la sénescence. Son inhibition retarde l'entrée en sénescence alors que sa surexpression induit une sénescence prématurée des cellules testées. Ce processus de sénescence induit par PLA2R est dépendant de la production de ROS (*reactive oxygen species*), de l'activation des dommages à l'ADN et de p53. PLA2R est le récepteur de différentes phospholipases A2 sécrétées (sPLA2) [7], ce qui pouvait évoquer la responsabilité de certaines sPLA2 dans le phénotype observé. PLA2G2A était un candidat probable car son expression augmente pendant la sénescence, et de fait, la surexpression de PLA2G2A était associée à une entrée prématurée des cellules en sénescence. Ce processus était en partie dépendant de PLA2R puisque des cellules déplétées en PLA2R ne sont pas ou peu sensibles à la surexpression de PLA2G2A [8]. Le groupe de Jae-Ryong Kim a également mis en évidence un rôle des sPLA2 dans la sénescence. Les auteurs ont montré que lors d'un traitement par une autre phospholipase A2 soluble, PLA2G1B, les cellules arrêtent de proliférer et entrent en sénescence. Ils ont ensuite démontré que cet effet n'est pas limité à PLA2G1B puisqu'il peut aussi être induit par PLA2G2A. Leur étude conclut également à l'implication des ROS dans ce processus : leur augmentation induit des dommages à l'ADN et une augmentation de p53, expliquant ainsi le phénotype sénescence des cellules [10].

Les sPLA2 sont des enzymes de 14 à 18 kDa qui hydrolysent la partie sn-2 des phospholipides produisant des acides gras tels que l'acide arachidonique (AA). Ces enzymes jouent un rôle important dans l'inflammation et le contrôle du système immunitaire. Elles peuvent également réguler la production de métalloprotéases et de cytokines pro-inflammatoires et donc potentiellement exercer des effets pro-tumoraux sur les cellules voisines [11]. Néanmoins, l'effet paracrine des sPLA2 sécrétées n'a pas encore été mis en évidence dans un contexte sénescence.

### Conclusion

Il est donc possible que de nombreux facteurs décrits dans le SASP soient impliqués à la fois dans l'induction de la sénescence par des effets autocrines et aussi dans une action pro-tumorale par des effets paracrines. À l'heure où la réactivation de la sénescence dans les cellules tumorales est envisagée comme une stratégie thérapeutique, il apparaît important de comprendre et d'évaluer les bénéfices d'une telle stratégie en considérant le lien moléculaire inattendu existant entre les activités pro- et anti-tumorales de la sénescence. ♦


### Senescent-associated factors: pro- and anti-tumoral actions

### CONFLIT D'INTÉRÊTS

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

### RÉFÉRENCES

1. Kuilman T, Peeper DS. Senescence-messaging secretome: SMS-ing cellular stress. *Nat Rev Cancer* 2009 ; 9 : 81-94.
2. Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007 ; 8 : 729-40.
3. Krtolica A, Parrinello S, Lockett S, et al. Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: a link between cancer and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 12072-7.
4. Parrinello S, Coppe JP, Krtolica A, Campisi J. Stromal-epithelial interactions in aging and cancer: senescent fibroblasts alter epithelial cell differentiation. *J Cell Sci* 2005 ; 118 : 485-96.
5. Coppé JP, Patil CK, Rodier F, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol* 2008 ; 6 : 2853-68.
6. Acosta JC, O'Loughlin A, Banito A, et al. Chemokine signaling via the CXCR2 receptor reinforces senescence. *Cell* 2008 ; 133 : 1006-18.
7. Valentin E, Lambeau G. Increasing molecular diversity of secreted phospholipases A(2) and their receptors and binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 2000 ; 1488 : 59-70.
8. Augert A, Payré C, de Launoit Y, et al. The M-type receptor PLA2R regulates senescence through the p53 pathway. *EMBO Rep* 2009 ; 10 : 271-7.
9. Wajapeyee N, Serra RW, Zhu X, Mahalingam M, Green MR. Oncogenic BRAF induces senescence and apoptosis through pathways mediated by the secreted protein IGFBP7. *Cell* 2008 ; 132 : 363-74.
10. Kim HJ, Kim KS, Kim SH, et al. Induction of cellular senescence by secretory phospholipase A2 in human dermal fibroblasts through an ROS-mediated p53 pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009 ; 64 : 351-62.
11. Gorovetz M, Schwob O, Krinsky T, et al. MMP production in human fibrosarcoma cells and their invasiveness are regulated by group IB secretory phospholipase A2 receptor-mediated activation of cytosolic phospholipase A2. *Front Biosci* 2008 ; 13 : 1917-25.
12. Bischof O, Dejean A, Pineau P. Une re-vue de la sénescence cellulaire : ami ou ennemi de la promotion tumorale ? *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 153-60.
13. Gaumont-Leclerc MF, Ferbeyre G. Les cytokines préviennent les tumeurs via un mécanisme de sénescence cellulaire. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 138-40.



**Tarifs d'abonnement M/S - 2009**

**Abonnez-vous**

**à Médecine/Sciences**

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

---

**Bulletin d'abonnement page 878 dans ce numéro de m/s**

