

Un nouveau modèle murin du vieillissement de l'hématopoïèse

Ronan Quéré^{1,2}, Jean-Noël Bastie^{1,2,3}, Laurent Delva^{1,2}

La population des cellules souches hématopoïétiques (CSH) est particulièrement hétérogène car ces cellules possèdent différentes capacités de différenciation. Les mécanismes moléculaires responsables de cette disparité ne sont pas encore bien connus. Certaines cellules souches sont programmées pour se différencier spécifiquement en cellules lymphoïdes, d'autres sont propres au lignage myéloïde. Au cours du vieillissement physiologique, de nombreux changements sont observés dans l'hématopoïèse. Le vieillissement hématopoïétique résulte à la fois d'une altération des cellules souches (facteurs intrinsèques) et de perturbations de l'environnement cellulaire (facteurs extrinsèques) dans la moelle osseuse [1]. Même si les CSH adultes produisent l'ensemble des cellules du sang tout au long de la vie, leur capacité à générer les cellules lymphoïdes diminue avec l'âge, alors que leur potentiel myéloïde augmente. Un dysfonctionnement des cellules souches âgées peut conduire à un accroissement du risque de développer une hémopathie myéloïde (syndromes myéloprolifératifs et leucémies myéloïdes). Comprendre comment les changements associés au vieillissement du système hématopoïétique influencent l'apparition de certaines leucémies est important pour le développement de nouvelles thérapies. Il est donc nécessaire de trouver des modèles d'étude du vieillissement de l'hématopoïèse.

Les souris *Tif1γ*^{-/-} développent un phénotype accéléré de vieillissement de l'hématopoïèse

Dès l'âge de six mois, les souris invalidées pour le gène *Trim33/Tif1γ* (*tripartite*

motif family 33/transcription intermediary factor 1 gamma) développent un syndrome myéloprolifératif qui récapitule de nombreuses caractéristiques des leucémies myélomonocytaires chroniques (LMMC) [2], entre autres une augmentation des pourcentages de monocytes et de granulocytes circulants [2-4]. Chez l'homme, l'âge moyen d'apparition de cette maladie est de 70 ans. Elle est donc probablement liée à l'altération des cellules souches associée au vieillissement de l'hématopoïèse. En analysant différents paramètres des souris *Tif1γ*^{-/-}, nous avons récemment démontré que ces souris développent un phénotype de vieillissement accéléré de l'hématopoïèse [5]. En effet, dès l'âge de quatre mois, ces souris ont une hématopoïèse qui est très proche de celle qui est observée chez des souris sauvages âgées de 20 mois. L'absence de *Tif1γ* entraîne une expansion des cellules souches dans la moelle osseuse, et ces cellules acquièrent une spécificité myéloïde, aux dépens de la population des cellules souches lymphoïdes qui diminue. De nombreuses caractéristiques de CSH d'animaux âgés sont présentes dans les CSH des souris *Tif1γ*^{-/-} jeunes. Lorsque ces dernières sont greffées à des souris receveuses, elles reproduisent les mêmes anomalies que celles que l'on observerait si les cellules souches greffées provenaient de souris âgées : défauts de prise de greffe ou altérations de l'autorenouvellement. Ainsi, les CSH *Tif1γ*^{-/-} jeunes expriment des changements intrinsèques qui caractérisent les CSH de souris âgées [6]. Par exemple, les cellules souches réparent les cassures double brin de l'ADN, ce qui permet de maintenir l'intégrité

¹ Inserm, UMR 866, faculté de médecine, université de Bourgogne, 7 boulevard Jeanne d'Arc, 21000 Dijon, France ;

² Labex LipSTIC, université de Bourgogne, 21000 Dijon, France ;

³ hôpital universitaire, service d'hématologie clinique, 21000 Dijon, France.

ronan.quere@inserm.fr

laurent.delva@u-bourgogne.fr

génétique au cours de leur vie. Une augmentation des défauts de réparation de ces cassures caractérise le vieillissement des CSH [7], ce qui peut être directement relié à la propension plus importante des CSH âgées à développer des cancers. Nos résultats confirment que l'instabilité génomique des cellules *Tif1γ*^{-/-} jeunes est proche de celle qui est observée dans des cellules vieillissantes. Autre exemple, au cours du vieillissement, la localisation des cellules souches de souris est modifiée dans la moelle osseuse. En effet, les cellules de souris âgées sont plus distantes de l'endostéum, qui correspond à la portion de la moelle osseuse la plus proche de l'os (fémur ou tibia) [8]. Les cellules *Tif1γ*^{-/-} jeunes sont elles aussi plutôt localisées dans la partie centrale de la moelle osseuse, ce qui est en accord avec leur phénotype caractéristique de cellules âgées. En analysant le transcriptome des CSH par séquençage à haut débit (RNA-seq), nous avons pu confirmer que 25 % des transcrits ARN modulés au cours du processus physiologique du vieillissement l'étaient également dans les CSH *Tif1γ*^{-/-}. Nous avons par ailleurs démontré que les CSH *Tif1γ*^{-/-} et vieillissantes partagent le même métabolisme lipidique et une réduction de l'expression de plusieurs récepteurs de facteurs de croissance importants pour l'hématopoïèse.

Tif1γ contrôle l'expression du récepteur du TGF-β à la surface des cellules souches hématopoïétiques

La voie signalétique du TGF-β (*transforming growth factor beta*) a un rôle primordial dans la régulation de l'hématopoïèse. Le TGF-β, impliqué

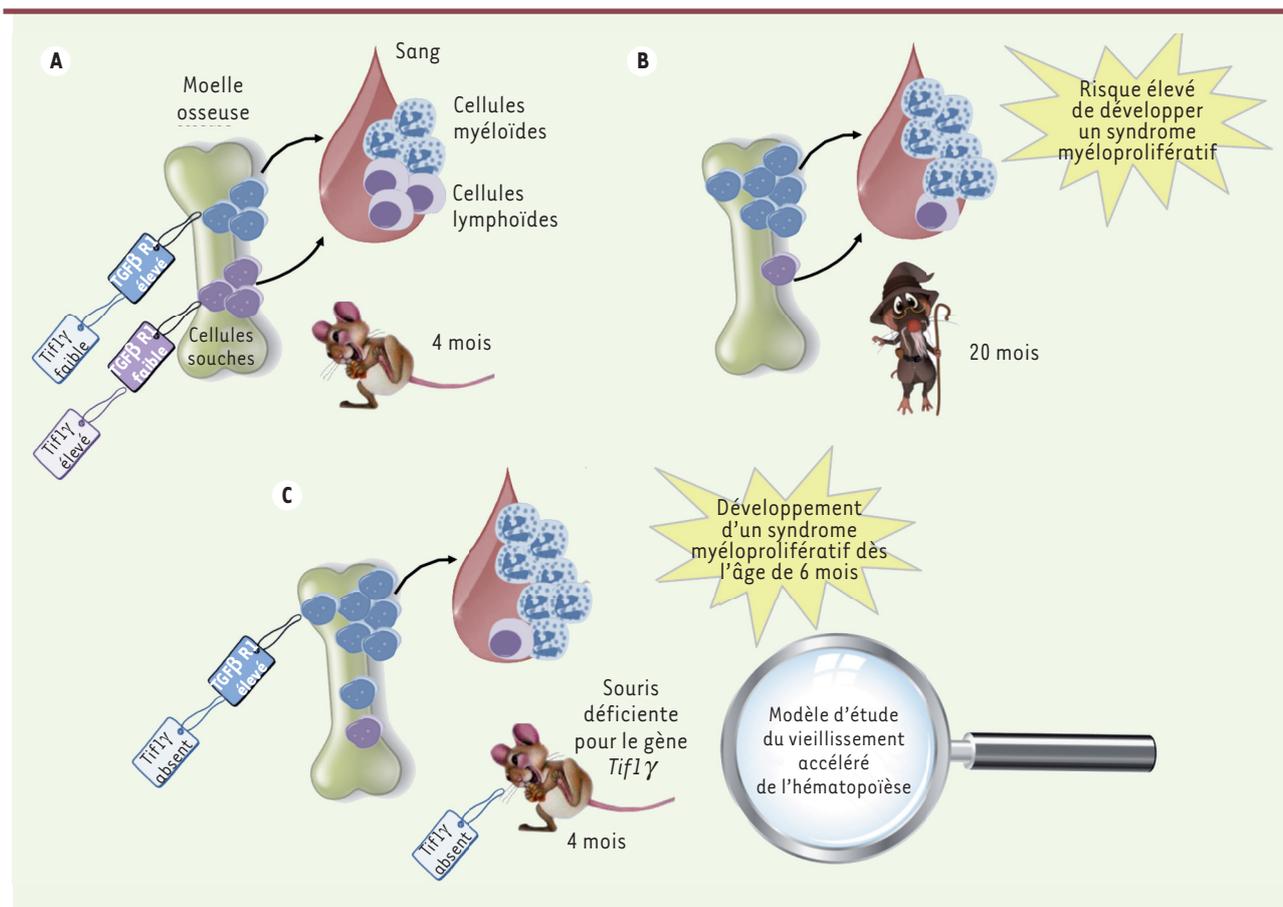


Figure 1. Les souris $Tif1\gamma^{-/-}$ développent un vieillissement prématuré de l'hématopoïèse. **A.** Deux populations de cellules souches hématopoïétiques sont observées dans la moelle osseuse des souris jeunes. Les premières, qui donnent naissance spécifiquement aux cellules myéloïdes du sang, expriment faiblement le gène $Tif1\gamma$ qui contrôle le taux du récepteur du TGF- β (TGFBR1) à la surface des CSH. Les secondes expriment plus fortement le gène $Tif1\gamma$ qui régule négativement le taux du TGFBR1. Elles ont la capacité de se différencier à la fois en cellules myéloïdes et lymphoïdes. **B.** Au cours du vieillissement, les proportions de ces deux populations sont modifiées. La population qui exprime faiblement $Tif1\gamma$ augmente dans la moelle osseuse, ce qui favorise la production des cellules myéloïdes dans le sang et un risque plus élevé de développer un syndrome myéloprolifératif. **C.** Chez les souris $Tif1\gamma^{-/-}$, l'ensemble des CSH sont invalidées pour le gène $Tif1\gamma$; les CSH présentes sont donc majoritairement engagées à se différencier en cellules myéloïdes. Ces souris développent un syndrome myéloprolifératif dès l'âge de 6 mois et constituent donc un modèle d'étude du vieillissement hématopoïétique.

dans la quiescence des CSH dans la moelle osseuse [9], a également été décrit comme pouvant réguler le taux des populations de CSH myéloïdes et lymphoïdes [10]. Dans la littérature, $Tif1\gamma$ est souvent considéré comme un régulateur de la voie signalétique du TGF- β , et ses modes d'action sont variés en fonction des tissus. Dans l'hématopoïèse, $Tif1\gamma$ contrôle le renouvellement du récepteur spécifique de la voie du TGF- β (TGFBR1) à la surface des CSH [5]. L'ubiquitinylation du récepteur TGFBR1 par $Tif1\gamma$ conduisant à sa dégra-

datation, lorsque $Tif1\gamma$ est absent (comme dans les cellules $Tif1\gamma^{-/-}$), le récepteur TGFBR1 n'est plus catabolisé, les CSH l'expriment à leur surface à un niveau plus élevé et elles deviennent donc plus sensibles au TGF- β . Dans la moelle osseuse des souris, deux populations de CSH coexistent : les CSH spécifiquement myéloïdes expriment faiblement $Tif1\gamma$ et fortement TGFBR1 ; alors que les CSH qui sont capables de se différencier à la fois dans les lignages myéloïde et lymphoïde, expriment un taux plus élevé de $Tif1\gamma$ et un taux plus faible de récep-

teur au TGF- β (Figure 1A). Au cours du vieillissement, le compartiment des CSH exprimant faiblement $Tif1\gamma$ - et par conséquent un fort niveau de TGFBR1 - augmente, ces cellules exprimant un biais de différenciation en faveur des cellules myéloïdes (Figure 1B). L'injection de TGF- β recombinant aux souris âgées, ainsi qu'aux souris $Tif1\gamma^{-/-}$, permet de ralentir l'expansion dans la moelle osseuse de ces CSH dont le potentiel de différenciation est à prédominance myéloïde, et d'atténuer la

myéloprolifération observée dans le sang périphérique.

En conclusion, les souris invalidées pour le gène *Tif1γ* développent de façon accélérée un phénotype de vieillissement de l'hématopoïèse (Figure 1C). Ce modèle murin représente donc un modèle animal idéal pour étudier les altérations des CSH au cours du vieillissement, et comprendre comment les changements associés au vieillissement dans le système hématopoïétique peuvent conduire au développement des syndromes myéloprolifératifs et aux leucémies myéloïdes dont la fréquence augmente avec l'âge. ♦

A novel mouse model to study physiological aging of haematopoietic cells

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Geiger H, de Haan G, Florian MC. The ageing haematopoietic stem cell compartment. *Nat Rev Immunol* 2013 ; 13 : 376-89.
2. Aucagne R, Droin N, Paggetti J, et al. Transcription intermediary factor 1gamma is a tumor suppressor in mouse and human chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 2361-70.
3. Bai X, Trowbridge JJ, Riley E, et al. TIF1-gamma plays an essential role in murine hematopoiesis and regulates transcriptional elongation of erythroid genes. *Dev Biol* 2013 ; 373 : 422-30.
4. Kusy S, Gault N, Ferri F, et al. Adult hematopoiesis is regulated by TIF1gamma, a repressor of TAL1 and PU.1 transcriptional activity. *Cell Stem Cell* 2011 ; 8 : 412-25.
5. Quere R, Saint-Paul L, Carmignac V, et al. Tif1gamma regulates the TGF-beta1 receptor and promotes physiological aging of hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014 ; 111 : 10592-7.
6. Rossi DJ, Bryder D, Zahn JM, et al. Cell intrinsic alterations underlie hematopoietic stem cell aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 9194-9.
7. Rossi DJ, Bryder D, Seita J, et al. Deficiencies in DNA damage repair limit the function of haematopoietic stem cells with age. *Nature* 2007 ; 447 : 725-9.
8. Kohler A, Schmithorst V, Filippi MD, et al. Altered cellular dynamics and endosteal location of aged early hematopoietic progenitor cells revealed by time-lapse intravital imaging in long bones. *Blood* 2009 ; 114 : 290-8.
9. Yamazaki S, Iwama A, Takayanagi S, et al. TGF-beta as a candidate bone marrow niche signal to induce hematopoietic stem cell hibernation. *Blood* 2009 ; 113 : 1250-6.
10. Challen GA, Boles NC, Chambers SM, Goodell MA. Distinct hematopoietic stem cell subtypes are differentially regulated by TGF-beta1. *Cell Stem Cell* 2010 ; 6 : 265-78.

NOUVELLE

Cancer, formes réactives de l'oxygène et neuropathies périphériques chimio-induites

Frédéric Batteux, Olivier Cerles, Carole Nicco

Département reproduction, développement et cancer, Inserm U1016, hôpital Cochin, pavillon G. Roussy, 8, rue Méchain 75014 Paris, France. batteux@gmail.com

Les formes réactives de l'oxygène

Les formes réactives de l'oxygène (FRO) [1] sont des espèces chimiques oxygénées très réactives du fait de la présence d'électrons de valence non appariés. Les FRO sont produites en continu par les cellules eucaryotes, conséquence du métabolisme cellulaire aérobie normal. Elles jouent un rôle indispensable dans le contrôle des voies de signalisation en réponse aux changements intra et extracellulaires. Tous les organismes vivants doivent maintenir leur équilibre redox pour survivre et proliférer [2]. De ce fait, plusieurs systèmes antioxydants permettent de réguler finement les taux de FRO intra et extracellulaires. Il existe des systèmes non enzymatiques comme certaines vitamines (C et E), certains oligo-éléments (Se, Cu, Zn), le glutathion, les flavonoïdes. Il existe

également plusieurs systèmes enzymatiques : les superoxyde dismutases (SOD) catalysent la dismutation de l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ; la catalase et la glutathion peroxydase catalysent la décomposition d' H_2O_2 en eau et en O_2 . Indispensables à la physiologie cellulaire normale, ces molécules peuvent aussi avoir des effets toxiques si elles sont produites en excès, ou s'il existe un défaut de leur élimination [3]. Un excès de FRO peut induire des lésions de l'ADN potentiellement mutagènes, ainsi que la peroxydation des lipides et l'oxydation des protéines, entraînant le dysfonctionnement de ces dernières. Un stress oxydant chronique est observé dans de nombreux processus pathologiques comme les maladies inflammatoires systémiques, les cancers ou les maladies neurodégénératives.

Les formes réactives de l'oxygène en oncologie

En oncologie, l'ambivalence de l'action des FRO est reconnue et capitale [4]. Plusieurs études ont permis de mettre en évidence le rôle majeur d' H_2O_2 dans la prolifération des cellules normales et tumorales. Dans les cellules normales, un stress oxydant modéré est associé à une augmentation de la prolifération cellulaire via l'activation de kinases, l'inhibition de phosphatases cellulaires et/ou des lésions de l'ADN favorisant un processus de carcinogenèse. Ce phénomène tend à être constitutif dans les cellules tumorales dont la production basale de FRO est significativement plus élevée que celle des cellules normales [4]. Dans les cellules tumorales, la surproduction de FRO est en partie due à des modifications métaboliques (effet Warburg) et à la diminution