

Chroniques génomiques

La sénescence en passe d'être vaincue ?

Bertrand Jordan



Cellules sénescentes et « sénolytiques »

Le phénomène de sénescence cellulaire, connu depuis plusieurs décennies [1], est caractérisé par l'arrêt définitif du cycle cellulaire, accompagné de la sécrétion de molécules ayant un effet inflammatoire (protéases, cytokines et chimiokines) [2] (→).

(→) Voir la Synthèse de Y. Tachikart et al., m/s n° 6-7, juin-juillet 2018, page 547

Il se produit lorsque la cellule a été endommagée, notamment au niveau de son ADN, et joue un rôle protecteur en évitant que ces cellules endommagées puissent proliférer et donner éventuellement naissance à une tumeur [3] (→).

(→) Voir la Synthèse de E. Goy et C. Abbadie, m/s n° 3, mars 2018, page 223

Ces cellules « presque mortes » sont normalement éliminées par le système immunitaire de l'organisme, alerté par l'inflammation locale qu'elles produisent. Mais elles peuvent persister chez les individus âgés ou atteints de certaines pathologies, et entraînent alors des dysfonctionnements des tissus dans lesquels elles sont présentes [2, 4, 5]. On peut donc penser que leur élimination aurait un effet favorable et permettrait peut-être de limiter les pathologies liées à l'âge. Plusieurs composés « sénolytiques » éliminant plus ou moins spécifiquement les cellules sénescents ont été découverts, et différentes études récentes ont montré un effet positif de cette élimination dans des modèles murins d'affections comme l'athérosclérose, l'hypertrophie cardiaque ou les pathologies ostéo-articulaires [2] (→), ainsi qu'une augmentation de la longévité [4]. L'approche semble donc prometteuse ; l'article qui fait l'objet de cette chronique, paru en août 2018 dans *Nature Medicine* [6], apporte des éléments nouveaux, toujours chez la souris, mais avec un nouveau modèle expérimental performant et beaucoup de données pertinentes qui lui ont assuré un large écho [7].

(→) Voir la Synthèse de Y. Tachikart et al., m/s n° 6-7, juin-juillet 2018, page 547



UMR 7268 ADÉS, Aix-Marseille, Université/EFS/CNRS ; CoReBio PACA, case 901, Parc scientifique de Luminy, 13288 Marseille Cedex 09, France.
brjordan@orange.fr

Comment induire la sénescence ? En injectant quelques cellules sénescents !

Un des problèmes expérimentaux dans ces études est la nécessité d'attendre la vieillesse des souris (deux ans, équivalant à 75 ans environ chez l'homme) pour que ces animaux présentent des signes clairs de sénescence. Les auteurs [6] sont parvenus à provoquer ces altérations chez des souris jeunes (6 mois) en leur injectant un petit nombre de cellules sénescents. Il s'agit de pré-adipocytes préalablement irradiés pour induire la sénescence et exprimant la luciférase (ce qui permet de les repérer par la suite). Ces cellules (choisies notamment parce qu'elles sont peu immunogéniques) sont injectées par voie intrapéritonéale, en relativement petit nombre (de 0,2 à 1 million de cellules par animal) et se localisent principalement dans la graisse viscérale. Un mois après transplantation, les performances des souris traitées sont nettement inférieures à celles des témoins (injectés avec du tampon ou des cellules non sénescents), et ceci de manière dose-dépendante pour plusieurs tests : vitesse de déplacement, endurance à la suspension et force de préhension (Figure 1)¹.

Les auteurs calculent qu'à la dose maximale, les cellules sénescents représentent environ 0,02 % du nombre total de cellules de la souris, et environ 0,3 % des cellules du tissu adipeux intrapéritonéal : il est

¹ Je ne montre à chaque fois qu'un résultat extrait des très abondantes données présentées dans l'article [6].

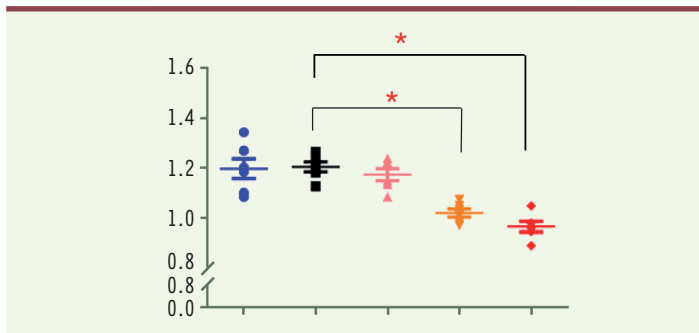


Figure 1. Force de préhension (grip strength) en Newtons pour les souris injectées avec : du tampon PBS (bleu), un million de cellules non sénescents (noir), 0,2, 0,5 et 1 million de cellules sénescents (du rose au rouge). Extrait partiel et remanié de la Figure 1 de [6]. * : différence significative.

remarquable d'observer un effet aussi net dans ces conditions, et des expériences complémentaires leur permettent de suggérer que les cellules introduites induisent la sénescence d'autres cellules, localement mais aussi à distance, y compris dans le tissu musculaire. De plus, en répétant l'étude avec des cellules sénescents autologues, les auteurs montrent que l'effet observé n'est pas dû à un phénomène de rejet des cellules injectées. Enfin, l'injection à des souris déjà âgées (17 mois) a un effet plus marqué sur les performances des animaux et réduit significativement leur durée de vie. L'autopsie des souris après leur mort naturelle ne montre pas de différence nette entre les souris injectées et les témoins, ce qui suggère que la sénescence induite agit sur un processus général et non *via* une ou quelques affections spécifiques. Au total, il semble bien que ce modèle expérimental permette effectivement d'induire par une manipulation simple et bien contrôlée une véritable sénescence chez des animaux jeunes.

Les sénolytiques entrent en scène

Une bonne dizaine de molécules capables d'éliminer sélectivement les cellules sénescents ont déjà été décrites (voir [2] pour une mise au point récente). Les auteurs ont choisi deux d'entre elles, le datasinib (un inhibiteur des tyrosine kinases, déjà employé en chimiothérapie pour des cancers hématologiques) et la quercétine (un flavonoïde végétal également utilisé en cancérologie). Ils ont vérifié sur des cultures de tissus humains que ces molécules pouvaient réduire le nombre de cellules sénescents et atténuer la sécrétion de cytokines inflammatoires. Une des raisons du choix de ces deux sénolytiques est qu'il s'agit de molécules déjà autorisées pour un usage clinique par la FDA (*food and drug administration*) des États-Unis, et dont les effets secondaires sont bien connus et modérés : visiblement, les futures applications sur l'homme ne sont pas perdues de vue.

La question, bien sûr, est de savoir si ce traitement peut permettre aux souris traitées par des cellules sénescents de retrouver leurs performances d'origine. Plusieurs schémas expérimentaux sont présentés avec leurs résultats, concluants dans l'ensemble, même si les différences sont modestes ; la *Figure 2* présente celui qui est, à

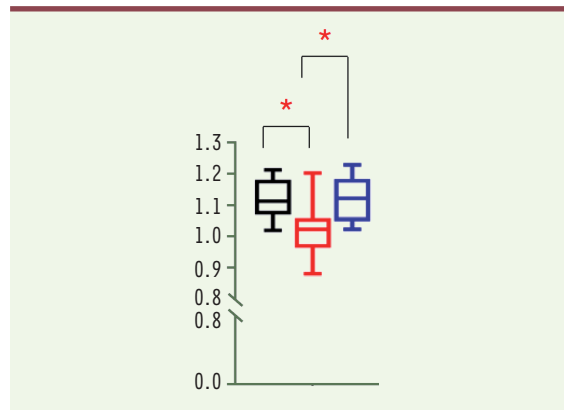


Figure 2. Force de préhension (grip strength) en Newtons pour les souris : injectées avec des cellules non sénescents, non traitées (noir) ; injectées avec des cellules sénescents, non traitées (rouge) ; injectées avec des cellules sénescents, traitées à 5 semaines avec les deux sénolytiques (bleu). On voit que la nette baisse de performances induite par le premier traitement est annulée par l'administration de sénolytiques. Extrait partiel et remanié de la figure 5 de [6]. * : différence significative.

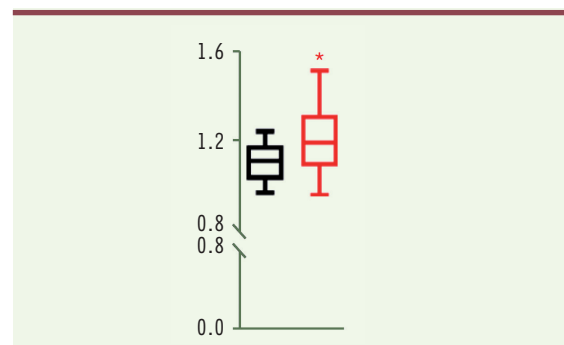


Figure 3. Force de préhension (grip strength) en Newtons pour des souris âgées de 24 mois non traitées (noir) ou traitées deux fois par semaine de 20 à 24 mois par les sénolytiques. Extrait partiel et remanié de la figure 5 de [6].* : différence significative.

mon avis, le plus intéressant. Dans ce cas, des souris jeunes ont subi une injection de cellules sénescents ; cinq semaines après, elles sont traitées par voie orale avec la combinaison des deux sénolytiques. Comme le montre la *Figure 2*, leurs performances mesurées deux semaines plus tard montrent que la baisse induite par les cellules sénescents est complètement annulée par l'action des sénolytiques. On a donc effacé grâce à ce traitement la sénescence précédemment induite, un résultat très séduisant !

En est-il de même pour la sénescence naturelle ? C'est évidemment la question qui se pose à ce point. Et la

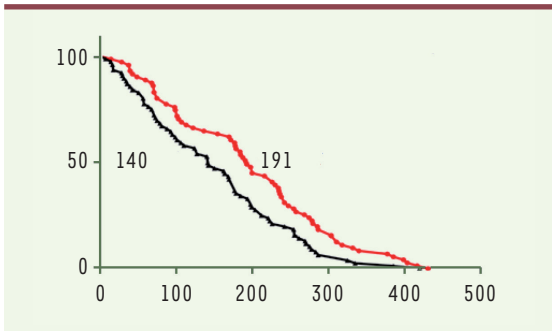


Figure 4. Courbe de survie (pourcentage de survie, en ordonnée) de souris âgées au départ de 24 mois et traitées (rouge) ou non traitées (noir) par les sénolytiques. La survie moyenne (en jours, à partir du début du traitement) est indiquée ; elle est supérieure de 36 % pour les animaux traités (191 jours contre 140). Extrait partiel et remanié de la figure 5 de [6].

réponse s'avère positive : si des souris âgées de 20 mois (sans traitement préalable) reçoivent les deux sénolytiques durant quatre mois à raison de deux doses par semaine, leurs performances physiques (mesurées à 24 mois) s'améliorent de manière significative (Figure 3). Et si l'on traite de la même manière des souris âgées au départ de 24 mois, et que l'on attend leur mort naturelle tout en mesurant régulièrement leurs performances, on observe là aussi une nette amélioration accompagnée d'un allongement sensible de la longévité (Figure 4).

Vers la fontaine de jouvence ?

Ces résultats spectaculaires suscitent évidemment l'espoir d'applications cliniques et l'intérêt de nombreuses entreprises. La lutte contre le vieillissement est largement investie par l'industrie : une revue récente [8] ne répertorie pas moins de trente-quatre firmes impliquées dans ce domaine, dont une demi-douzaine centrées sur l'emploi de sénolytiques. Reste néanmoins à franchir des étapes importantes avant d'en arriver à d'éventuelles « thérapies anti-âge » (Figure 5). Pour commencer, les cellules sénescents diffèrent selon les tissus [2, 5] et ne répondent pas nécessairement aux mêmes sénolytiques : il faudra donc améliorer les méthodes de détection de ces cellules afin d'évaluer la charge des tissus à traiter et disposer d'une large gamme de molécules adaptés à chaque cas. Il faudra aussi veiller à ce que les traitements n'abolissent pas complètement les effets positifs de ces cellules sénescents, notamment pour la protection contre le développement de cancers. Et la conception même de futurs essais cliniques pose

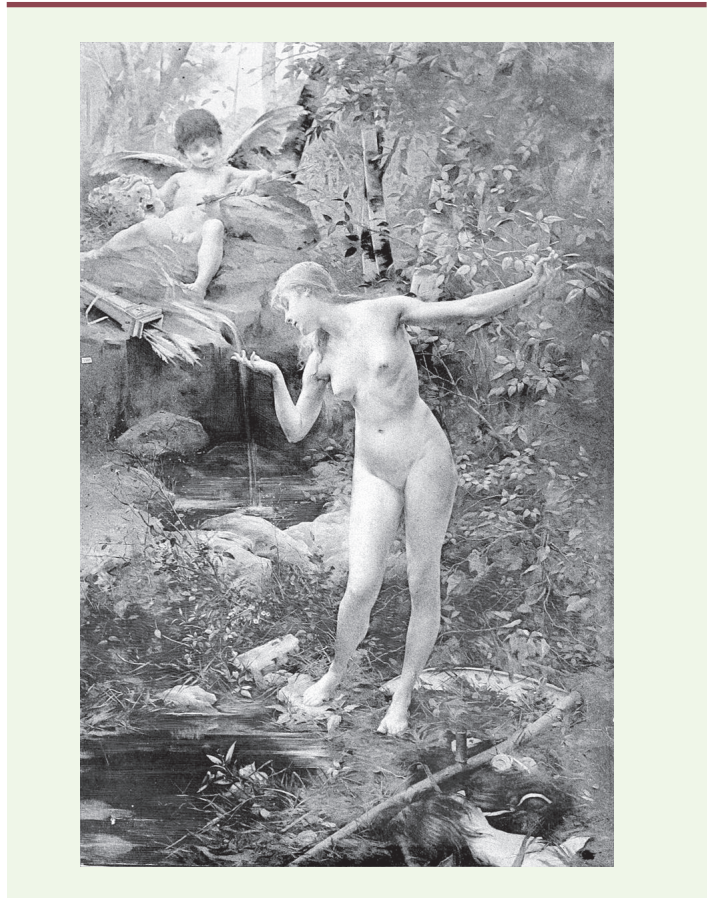


Figure 5. La Fontaine de Jouvence, par Paul de Quinsac (1888) (© domaine public).

problème, dans la mesure où le vieillissement n'est pas considéré en soi comme une pathologie, et où les échelles de temps nécessaires pour une démonstration d'efficacité risquent d'être fort longues.

De fait, il est à prévoir que les premières applications cliniques porteront sur des affections liées à l'âge et pour lesquelles on peut espérer que l'élimination de cellules sénescents ait un effet bénéfique à court terme [6, 7]. C'est le cas du premier essai clinique de sénolytiques, déjà en cours et répertorié dans la base de données *ClinicalTrials.gov* sous le numéro NCT02848131. Il s'agit d'un essai de phase II² portant sur des patients diabétiques atteints de dysfonction rénale chronique, qui sont traités par le datasinib ou la quercétine. On suit chez ces malades (et chez le groupe témoin) le pourcentage de cellules sénescents dans la peau, la graisse et le sang ainsi que les éventuelles modifications de la fonction rénale ; le premier bilan est prévu pour avril 2020. Cet essai est sous la responsabilité de la *Mayo Clinic* (Rochester, États-Unis) à laquelle appartiennent les principaux auteurs de l'article [6]. On peut

² La phase I n'est pas nécessaire puisque les sénolytiques utilisés sont déjà approuvés par la FDA pour une utilisation en oncologie.

imaginer avec eux bien d'autres applications futures, notamment pour réduire la sénescence induite par les traitements anticancéreux comme la radiothérapie et la chimiothérapie [9]. Au-delà, on peut évidemment rêver à une administration prophylactique de sénolytiques autorisant un allongement significatif de l'espérance de vie en bonne santé et sans doute de la vie tout court – en espérant que ce progrès, s'il se concrétise, soit largement partagé et non réservé à quelques privilégiés fréquentant des cliniques spécialisées à but (très) lucratif... ♦

SUMMARY

Towards success against senescence?

Senescent cells are involved in many age-related diseases, and the effects of their elimination by "senolytic" drugs is an active research field. A recent paper describes a convenient murine model of induced senescence and uses it to convincingly demonstrate the positive effects of senolytics on performance and lifespan. Clinical studies have already been initiated; this approach hold promise to eventually improve human "healthspan". ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, *et al.* The hallmarks of aging. *Cell* 2013 ; 153 : 1194-217.
2. Tachikart Y, Malaise O, Constantinides M, *et al.* Cibler les cellules sénescences : une révolution dans le traitement des pathologies ostéo-articulaires. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 547-53.
3. Goy E, Abbadie C. Sénescence et cancer : double jeu. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 223-30.
4. Childs BG, Gluscevic M, Baker DJ, *et al.* Senescent cells: an emerging target for diseases of ageing. *Nat Rev Drug Discov* 2017 ; 16 : 718-35.
5. Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of cellular senescence. *Trends Cell Biol* 2018 ; 28 : 436-53.
6. Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, *et al.* Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat Med* 2018 ; 24 : 1246-56
7. Serrano M, Barzilai N. Targeting senescence. *Nat Med* 2018 ; 24 : 1092-4.
8. De Magalhães JP, Stevens M, Thornton D. The business of anti-aging science. *Trends Biotechnol* 2017 ; 35 : 1062-73.
9. Ness KK, Armstrong GT, Kundu M, *et al.* Frailty in childhood cancer survivors. *Cancer* 2015 ; 121 : 1540-7.

TIRÉS À PART

B. Jordan



Créée en 2009,
l'Association Médecine/Pharmacie Sciences
(AMPS) a pour objectif principal de
rassembler les étudiant(e)s
des double cursus
médecine-sciences
et pharmacie-sciences de France

L'AMPS encourage les approches multidisciplinaires et permet aux étudiants des différentes facultés, ayant des compétences différentes, d'échanger leurs idées et d'interagir entre eux, via un groupe virtuel (sur les réseaux sociaux) performant, des dîners doubles cursus mensuels et un congrès annuel.

Nous comptons parmi nos membres des étudiants en master, des doctorants, des internes et des cliniciens. Cette formidable diversité permet de mettre en commun les différentes expertises scientifiques et cliniques.

Elle permet également aux plus jeunes de bénéficier des conseils précieux de leurs aînés.

La *newsletter*, envoyée à tous les membres chaque mois, est un outil que chacun utilise au mieux.

<http://www.amps-asso.fr>

Groupe facebook : AMPS (Association Médecine Pharmacie Sciences)

Sur Twitter : @AssoAMPS