



NOUVELLE

Les points de contrôle immunitaire associés à la sénescence

Une clé pour vieillir en bonne santé ?

Julien Cherfils-Vicini 

Université Côte d'Azur, Inserm, CNRS, IRCAN, Nice, France.

julien.cherfils@univ-cotedazur.fr

> Les sociétés contemporaines occidentales sont confrontées à un défi majeur : le vieillissement démographique. L'espérance de vie a augmenté de près de 20 ans depuis les années 1950, mais cette progression s'est accompagnée d'une extension concomitante de la vie en mauvaise santé d'environ 15 ans. Ce décalage pèse lourdement sur les systèmes de santé et sur l'autonomie des individus, en raison de la multiplication des maladies liées au vieillissement.

Le vieillissement est désormais reconnu comme le principal facteur de risque pour ce que l'on appelle communément « les maladies liées à l'âge », comme la fibrose pulmonaire, l'arthrose, ainsi que pour les maladies cardiovasculaires, métaboliques et neurodégénératives [1]. Au cœur de la physiopathologie de ces maladies

se trouve l'accumulation progressive de cellules sénescents. Bien que non prolifératives, ces cellules demeurent métaboliquement actives et sécrètent un ensemble complexe de facteurs pro-inflammatoires et pro-remodelages tissulaires, regroupés sous le terme « phénotype sécrétoire associé à la sénescence » (*senescence-associated secretory phenotype, SASP*). Ce programme joue un rôle ambivalent : bénéfique pour la réparation tissulaire, mais délétère lorsqu'il est chronique en favorisant fibrose et inflammation. Normalement, les cellules sénescents sont éliminées par les lymphocytes NK (*natural killer*), les lymphocytes T cytotoxiques et les macrophages. Cependant, certaines persistent dans l'organisme pendant des décennies, comme les mélanocytes sénescents des

nævi, ce qui indique que leur accumulation ne s'explique pas uniquement par le déclin immunitaire lié à l'âge. Ces constats suggèrent l'existence de mécanismes actifs d'échappement à l'immunosurveillance, mal connus, dont la compréhension est pourtant cruciale pour développer des stratégies thérapeutiques ciblant la sénescence [2].

Nous avons mis en évidence un mécanisme clé de cette évasion : le ganglioside GD3 agit comme un « point de contrôle immunitaire » de la sénescence. En remodelant leur glycocalyx, les cellules sénescents GD3⁺ inhibent l'activité cytotoxique des lymphocytes NK et échappent ainsi à l'élimination [3, 4]. Cette découverte ouvre une nouvelle perspective d'immunothérapie adaptée aux maladies du vieillissement.

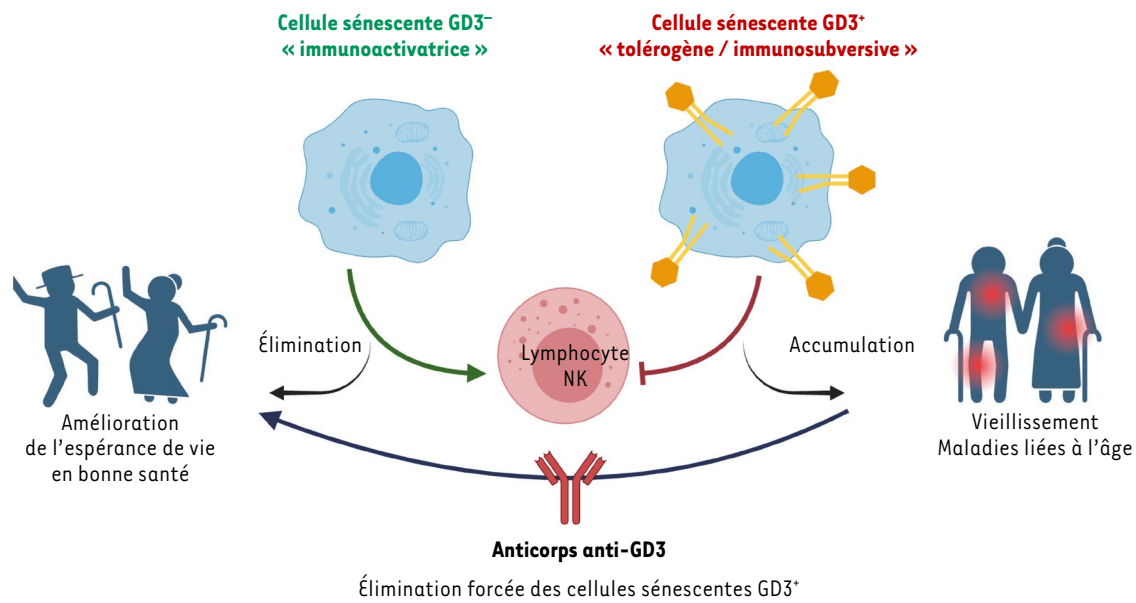


Figure 1. GD3, point de contrôle immunitaire de la sénescence : un nouveau levier thérapeutique pour un vieillissement en bonne santé ? Nous avons identifié deux sous-types de cellules sénescences : 1) Les cellules sénescences immunoactivatrices (GD3⁻), qui expriment des signaux activateurs des lymphocytes NK (*natural killer*) permettant leur propre élimination, et 2) les cellules sénescences immunosubversives (GD3⁺), qui expriment le ganglioside GD3 à leur surface. Ce marqueur inhibe puissamment l'activité des lymphocytes NK, permettant à ces cellules sénescences de persister dans les tissus. Leur accumulation favorise l'apparition de maladies liées à l'âge. L'expression de GD3 agit ainsi comme un véritable « point de contrôle immunitaire » associé à la sénescence, dictant la capacité des cellules sénescences à être éliminées ou non par les lymphocytes NK [3, 4]. Le ciblage thérapeutique de GD3 par un anticorps monoclonal s'est révélé suffisant pour atténuer les effets délétères de ces cellules dans des modèles murins de maladies liées à l'âge. Cette approche pourrait ouvrir une voie nouvelle pour réduire l'écart entre longévité maximale et espérance de vie en bonne santé, en lien avec la théorie de la « compression de la morbidité » [11].

GD3, un ganglioside au cœur de l'évasion immunitaire, fonde le concept de point de contrôle immunitaire associé à la sénescence

Une analyse de la composition du glycocalyx des cellules sénescences par spectrométrie de masse, afin d'identifier d'éventuelles molécules immunorégulatrices, a révélé une réorganisation spécifique des glycosphingolipides, se traduisant par une forte surexpression du ganglioside GD3. Cette signature est caractéristique de plusieurs types de sénescence (répllicative, génotoxique, ou induite par un stress matriciel), mais est absente dans le cas de la sénescence induite par un oncogène. L'expression de GD3 est contrôlée par l'induction, lors de l'entrée de la cellule en sénescence, du gène *ST8SIA1*, qui code l'enzyme clé de la biosynthèse de ce ganglioside, *via* une

régulation transcriptionnelle orchestrée par le coactivateur transcriptionnel PGC-1 α , ERR α (*estrogen-related receptor α*), et le corépresseur RIP140 [3, 4]. Sur le plan fonctionnel, nous avons constaté que les cellules sénescences GD3⁺ inhibent l'activité cytotoxique des lymphocytes NK, alors que les cellules sénescences GD3⁻ induisent au contraire l'activation de ces lymphocytes. Cette dualité définit une hétérogénéité fonctionnelle majeure des cellules sénescences, et fonde le concept de « point de contrôle immunitaire associé à la sénescence » (*senescence-associated immune checkpoint, SIC*) : la présence du ganglioside GD3 à la surface des cellules sénescences constitue un verrou modulable qui conditionne l'issue de l'immunosurveillance et favorise *in fine* l'accumulation tissulaire de ces cellules.

Le duo GD3–SIGLEC-7 : un frein moléculaire à l'immunité innée

Par analogie avec les cellules cancéreuses [5], nous avons découvert que GD3 exprimé par les cellules sénescences agit en se liant au récepteur inhibiteur SIGLEC-7 présent à la surface des lymphocytes NK. Cette interaction bloque spécifiquement leur dégranulation cytotoxique, ce qui les empêche d'éliminer efficacement les cellules sénescences malgré leur recrutement au contact de ces cellules. Ce mécanisme ne dépend pas du SASP : il repose exclusivement sur une interaction membranaire impliquant les acides sialiques de GD3. En utilisant des approches du type perte ou gain de fonction, nous avons confirmé ce rôle de bouclier de GD3 : l'inactivation de *ST8SIA1*, le blocage de GD3 par un anticorps monoclonal, ou la désialylation



par traitement enzymatique rétablit complètement la cytotoxicité des lymphocytes NK, tandis que l'expression forcée de GD3 suffit à inhiber totalement leur attaque sans induire la sénescence. Ainsi, GD3 agit comme une « barrière lipidique », en dissociant le recrutement de la cellule immunitaire par la cellule sénescence et l'élimination effective de cette dernière [3, 4]. Ce mécanisme enrichit notre compréhension de l'échappement immunitaire dans le vieillissement, et établit formellement GD3 comme un point de contrôle immunitaire associé à la sénescence (Figure 1).

Vers une immunothérapie de la sénescence ?

Forts des résultats *in vitro* montrant que l'activité cytotoxique des lymphocytes NK vis-à-vis des cellules sénescences dépend du niveau d'expression de GD3 par ces cellules, nous avons voulu déterminer les effets d'une immunothérapie anti-GD3 *in vivo*. Nous avons constaté que le blocage de GD3 par un anticorps dirigé contre ce ganglioside restaure la fonction des lymphocytes NK et réduit la charge sénescence dans plusieurs modèles murins. Dans la fibrose pulmonaire induite par la bléomycine, cette immunothérapie améliore la survie des souris, diminue le dépôt de collagène dans les poumons, et normalise l'activité des lymphocytes NK intrapulmonaires ; la stabilisation, voire la régression pour certaines souris, des lésions fibrosantes a été mise en évidence par l'imagerie. Par ailleurs, le traitement de souris naturellement âgées par cet anticorps limite les fibroses pulmonaire et hépatique liées à l'âge et améliore des paramètres de remodelage osseux pertinents contre l'arthrose [3, 4]. Aucun signal de toxicité n'a été détecté aux doses testées. Cette approche immunothérapeutique se distingue de l'utilisation des sénolytiques pro-apoptotiques (par exemple ABT-263) [6], qui ciblent des voies ubiquitaires et ont de forts effets indésirables, ou des stratégies « cellulaires », telles que celles utili-

sant des cellules CAR-T dirigées contre uPAR (*urokinase plasminogen activator receptor*) [7, 8], plus difficiles à mettre en œuvre. En réactivant une immunosurveillance physiologique des cellules sénescences plutôt qu'en forçant leur élimination non spécifique, l'anticorps anti-GD3 combine sélectivité tissulaire et élimination spécifique des cellules sénescences immunosuppressives. De plus, la localisation membranaire de GD3 constitue un atout pour la pharmacocinétique des anticorps dirigés contre cette molécule (demi-vie prolongée, schémas d'administration modulables), et ouvre la voie à des combinaisons raisonnables avec des médicaments sénolytiques ou sénomorphiques¹ administrés à des doses plus faibles.

Nous avons donc mis en évidence l'existence de deux sous-populations de cellules sénescences fonctionnellement distinctes : les cellules GD3⁺, immunosuppressives, capables de persister et de remodeler leur microenvironnement, et les cellules GD3⁻, immunoactivatrices, plus susceptibles d'être reconnues et éliminées par le système immunitaire. Cette hétérogénéité phénotypique des cellules sénescences fondée sur la présence ou l'absence du ganglioside GD3 à leur surface, et qui témoigne d'une régulation fine de ce mécanisme d'évasion immunitaire, fait de GD3 un outil stratégique pour orienter les futures immunothérapies anti-sénescence [3, 4].

Ce que change le concept de point de contrôle immunitaire associé à la sénescence

Ce concept formalise l'idée que la sénescence cellulaire, loin de correspondre à un état passif, fait référence à un état régulé, dans lequel la cellule interagit avec le système immunitaire,

¹ Les « sénotherapies » peuvent être classées en trois catégories : thérapies « sénolytiques », qui agissent sur les voies contrôlant la mort des cellules sénescences, thérapies « sénomorphiques », qui agissent sur le métabolisme cellulaire pour inverser les processus « pro-sénescence » et visant à limiter les effets néfastes du phénotype sécrétoire de la sénescence, et thérapies « sénosuppressives », qui visent à empêcher l'induction de sénescence (ndlr).

notamment en activant certains freins spécifiques. L'identification de ces freins, qu'ils soient lipidiques comme GD3 ou protéiques comme PD-L1 [9] ou PD-L2 [10] dans d'autres contextes physiopathologiques, fournit de véritables « interrupteurs » sélectifs pour réactiver l'immunosurveillance des cellules sénescences associées aux maladies liées à l'âge, tout en préservant les cellules sénescences bénéfiques, impliquées dans le développement ou la réparation tissulaire. Cette approche, préférable aux stratégies dirigées contre toutes les cellules sénescences, ouvre la voie à des interventions plus ciblées, ajustées au tissu cible, au type de stress inducteur, et au stade évolutif de la maladie. Elle invite également à envisager, à la manière des thérapies antitumorales combinées (par exemple, l'administration d'un anticorps anti-PD-L1 combinée avec la chimiothérapie), des séquences thérapeutiques comportant d'abord une inhibition de point de contrôle immunitaire, puis, si nécessaire, une potentialisation par un sénolytique à faible dose, tout en surveillant la restauration d'une immunité fonctionnelle.

Prévenir le fardeau des maladies liées au vieillissement, plutôt que prolonger la vie « à tout prix »

Le ciblage du ganglioside GD3 des cellules sénescences s'inscrit dans une stratégie de santé publique visant à réduire le fardeau des maladies liées à l'âge, à préserver l'autonomie et la qualité de vie, et à faire coïncider durée de vie et durée de vie en bonne santé (théorie de la « compression de morbidité ») [11]. L'objectif n'est pas d'allonger la longévité maximale, mais de retarder l'apparition et la progression de divers dysfonctionnements qui grèvent la fin de vie. Nous explorons actuellement l'effet d'un traitement préventif par un anticorps anti-GD3 sur des souris âgées, et les résultats préliminaires montrent une franche augmentation de l'espérance de vie en bonne santé, sans modification

de la longévité maximale. En proposant une immunothérapie de surface sélective, centrée sur un inhibiteur de point de contrôle immunitaire, et qui peut être associée à d'autres thérapies, nous ouvrons la voie à des essais cliniques pragmatiques pour une médecine de précision du vieillissement. **◇**

Senescence-associated immune checkpoints: a key to healthy aging?

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, et al. Geroscience: Linking aging to chronic disease. *Cell* 2014 ; 159 : 709-13.
2. McHugh D, Durán I, Gil J. Senescence as a therapeutic target in cancer and age-related diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2025 ; 24 : 57-71.
3. Iltis C, Moskalevska I, Debiec A, et al. A ganglioside-based immune checkpoint enables senescent cells to evade immunosurveillance during aging. *Nat Aging* 2025 ; 5 : 219-36.
4. Majewska J, Krizhanovsky V. GD3 ganglioside checkpoints in immune surveillance of senescent cells. *Nat Aging* 2025 ; 5 : 182-3.
5. Nicoll G, Avril T, Lock K, et al. Ganglioside GD3 expression on target cells can modulate NK cell cytotoxicity via siglec-7-dependent and -independent mechanisms. *Eur J Immunol* 2003 ; 33 : 1642-8.
6. Chang J, Wang Y, Shao L, et al. Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice. *Nat Med* 2016 ; 22 : 78-83.
7. Amor C, Feucht J, Leibold J, et al. Senolytic CAR T cells reverse senescence-associated pathologies. *Nature* 2020 ; 583 : 127-32.
8. Amor C, Fernández-Maestre I, Chowdhury S, et al. Prophylactic and long-lasting efficacy of senolytic CAR T cells against age-related metabolic dysfunction. *Nat Aging* 2024 ; 4 : 336-49.
9. Wang T-W, Johmura Y, Suzuki N, et al. Blocking PD-L1-PD-1 improves senescence surveillance and ageing phenotypes. *Nature* 2022 ; 611 : 358-64.
10. Chaib S, López-Domínguez JA, Lalinde-Gutiérrez M, et al. The efficacy of chemotherapy is limited by intratumoral senescent cells expressing PD-L2. *Nat Cancer* 2024 ; 5 : 448-62.
11. Fries JF. Aging, natural death, and the compression of morbidity. *N Engl J Med* 1980 ; 303 : 130-5.

Cancer & Radioactivité : les faits

Peur du cancer,
peur de la radioactivité ?

PROFIL

Jean-Philippe Vuillez



edp sciences

Cet ouvrage ne prétend pas trancher le débat à propos de l'effet cancérigène des faibles doses de rayonnements, qui fait toujours l'objet d'un âpre débat scientifique autour de l'existence ou non d'un seuil. Mais il tente, en replaçant les effets biologiques des radiations dans le schéma général de la cancérogenèse, processus complexe et multifactoriel, d'en relativiser le poids.

L'objectif est ici de permettre au lecteur de se faire une idée plus précise des facteurs en lien avec le processus d'apparition des cancers, et de rationaliser le rôle et la dangerosité de la radioactivité en fonction des conditions. L'auteur espère ainsi aider à dédramatiser des peurs souvent injustifiées.

Ce livre s'adresse à un public de professionnels, étudiants ou enseignants dans les domaines de la médecine ou du nucléaire, mais aussi aux citoyens et responsables politiques intéressés par ces questions.

Disponible aussi en format e-book
En vente sur laboutique.edpsciences.fr

ISBN : 978-2-7598-3900-1
126 pages
Prix : 16 €

