

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*<sup>-/-</sup> ont un foie plus fibreux que celui des

animaux contrôles avec une persistance de cellules sénescents. 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 sénescents 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 sénescents 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 répliquative – 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](mailto:g.ferbeyre@umontreal.ca)

► Trois articles récents démontrent que la sécrétion de cytokines joue un rôle central dans l'établissement de la sénescence répliquative 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  $\beta$ -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



taux des inhibiteurs des complexes CDK/cycline comme p16<sup>INK4a</sup> et p21<sup>CIP1</sup>, les cellules sénescents sécrètent davantage de protéines, notamment des protéases, des cytokines, des chimiokines et des facteurs de croissance [1].

L'étude de la sénescence cellulaire trouve sa pleine justification depuis que plusieurs publications ont confirmé qu'elle représentait un mécanisme de suppression tumorale comme on a pu le constater dans plusieurs types de tumeurs bénignes [2]. Il est maintenant clair que la sénescence peut être induite tant *ex vivo* (cellules en culture) qu'*in vivo* par une grande variété de stimulus incluant les dommages à l'ADN, le raccourcissement des télomères (sénescence répliquative) et les mutations activant les oncogènes [1].

De façon intéressante, une accumulation de cellules sénescents a été mise en évidence dans des tissus de rongeurs [3] et de primates âgés [4]. Leur perte de potentiel réplicatif pourrait expliquer la perte de la capacité de régénération des tissus perdus lors du vieillissement. Fait important, ces cellules sénescents pourraient compromettre l'homéostasie tissulaire, *via* des molécules sécrétées qui agiraient sur les cellules environnantes [1, 5].

### Identification de molécules sécrétées par les cellules sénescents : le rôle de IGFBP7

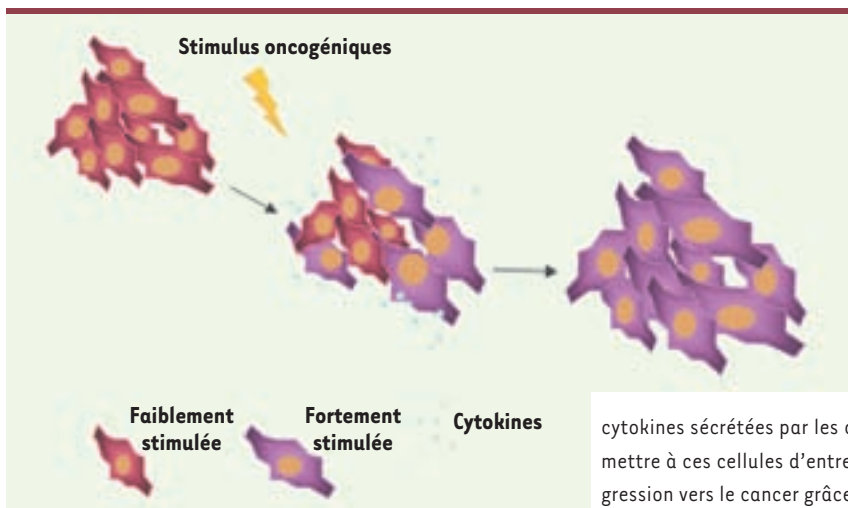
Trois articles publiés récemment dans la revue *Cell* par des groupes indépen-

dants ont confirmé l'importance des molécules sécrétées par les cellules sénescents. Deux des groupes ont utilisé des approches mettant à profit la perte de fonction liée à la présence d'un petit ARN interférent pour identifier des protéines essentielles à la sénescence induite par les oncogènes [6] ou à la sénescence répliquative [7]. En revanche, l'étude de Kuilman *et al.* a analysé les variations transcriptionnelles entre les cellules qui ont subi un processus de sénescence provoqué par l'oncogène BRAF<sup>V600E</sup> et des cellules contrôles [8]. Soulignons que Wajapeyee *et al.* [6] et Kuilman *et al.* [8] ont tous deux utilisé l'oncogène BRAF comme inducteur de la sénescence. BRAF<sup>1</sup>, un oncogène qui active la voie des MAP kinases, constitue un modèle très pertinent puisqu'on le retrouve tant dans les lésions mélanocytiques bénignes que dans les mélanomes chez l'humain [2]. D'autre part, Acosta *et al.* [7] ont utilisé un modèle de cellules qui entrent en sénescence quand leurs télomères deviennent très courts (sénescence répliquative) et, par la suite, ont confirmé l'importance des facteurs sécrétés identifiés dans la sénescence déclenchée par l'oncogène

*ras*. L'oncogène *ras* active aussi la voie des MAP kinases et on le détecte dans 30 % des tumeurs humaines.

Wajapeyee *et al.* [6] ont identifié plusieurs produits de gènes essentiels au déclenchement de la sénescence par BRAF notamment IGFBP7 (*insulin growth factor binding protein 7*), une protéine sécrétée qui est associée à la sénescence dans les cellules du cancer du sein. Ils ont aussi confirmé que l'IGFBP7 était suffisante pour bloquer la prolifération de mélanocytes primaires et amorcer la sénescence. De plus, IGFBP7 provoque l'apoptose dans les cellules provenant de mélanomes. En revanche, ils ont démontré une corrélation inverse entre l'expression d'IGFBP7 dans les cellules tumorales et l'apoptose des cellules lorsqu'elles sont exposées à cette protéine. Les cellules exprimant un mutant activé de Ras ou de BRAF ne produisent pas d'IGFBP7 et sont très sensibles au déclenchement de la sénescence par cette cytokine. À l'inverse, les cellules ne possédant que l'allèle normal de Ras ou de BRAF expriment IGFBP7 et n'y sont pas très sensibles. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que les cellules tumorales qui expriment BRAF activé ont perdu la capacité de produire IGFBP7 lors de la progression tumorale mais qu'elles y restent sensibles. Tel n'est pas le cas des cellules tumorales qui ne dépendent pas de BRAF activé : elles ne sont

<sup>1</sup> Il y a trois protéines Raf connues : A-Raf, B-Raf (BRAF) et C-Raf. BRAF code pour une kinase à sérine/thréonine, qui est un acteur clé de la voie des MAPK relayant les signaux de l'oncogène Ras. Les mutations de BRAF ont été décrites dans les tumeurs de type mélanome et divers carcinomes, et la mutation la plus fréquente touche l'exon 15 V600E



**Figure 1. Modèle expliquant un rôle important pour les cytokines dans le déclenchement de la sénescence en réponse aux stress oncogéniques.** La sénescence cellulaire en réponse aux oncogènes a besoin de signaux oncogéniques forts [11]. En revanche, il est possible qu'au sein d'une population cellulaire affectée par des stress oncogéniques (par exemple, des dommages à l'ADN), certaines des cellules n'arrivent pas à déclencher la sénescence à cause d'une faible activation des voies de signalisation oncogéniques. Les cytokines sécrétées par les cellules voisines déjà sénescents vont alors permettre à ces cellules d'entrer aussi en sénescence, empêchant ainsi leur progression vers le cancer grâce à l'accumulation de mutations additionnelles.

pas affectées par IGFBP7. Ces résultats suggèrent que BRAF pourrait déclencher la sénescence par le biais d'une stimulation de type autocrine/paracrine médiée par IGFBP7 qui bloque ensuite la prolifération cellulaire stimulée par BRAF activé en établissant une boucle d'autorégulation négative.

### Chimiokines et interleukines

Acosta *et al.* [7] ont obtenu des résultats suggérant que la signalisation par les chimiokines liant le récepteur CXCR2, surexprimé dans les cellules dans lesquelles le processus de sénescence est déclenché en réponse à l'activation de Ras, renforce l'arrêt de la prolifération. Ils ont aussi démontré que les chimiokines contribuent à l'altération de l'ADN en facilitant l'augmentation de la production des espèces oxygénées réactives. Ce mécanisme pourrait être commun au mode d'action de plusieurs cytokines. En effet, notre équipe avait démontré en 2006 que l'interféron  $\beta$  peut provoquer la sénescence cellulaire en favorisant la production des espèces oxygénées réactives [9]. D'autres études sont nécessaires pour établir que ce mode d'action peut être partagé par d'autres cytokines et qu'il pourrait donc être généralisé.

Les résultats de Kuilman *et al.* [8] confirment eux aussi le rôle important qu'exercent des produits sécrétés, ici les cytokines inflammatoires, dans l'instauration de la sénescence par les oncogènes. Les chercheurs de ce groupe ont conçu un modèle en deux temps selon lequel le choc oncogénique

entraînerait initialement une augmentation des niveaux d'IL (interleukine)-6, dont dépendrait l'augmentation de la production d'IL-8. Ces deux cytokines sont toutefois essentielles à l'amorce de la sénescence, puisque l'inhibition de l'expression de l'une des deux suffit à éviter l'entrée en sénescence. Les résultats de Kuilman et d'Acosta établissent également que le facteur de transcription C/EBP $\beta$  (CCAAT/enhancer binding protein  $\beta$ ) activé par Ras ou MEK, joue un rôle clé dans la régulation transcriptionnelle des protéines sécrétées associées à la sénescence. Le fait que C/EBP $\beta$  induise l'expression de l'IL-6 et que cette cytokine déclenche l'expression de C/EBP $\beta$  alimente une boucle d'activation positive qui contribue à maintenir l'état de sénescence. Toutefois, un rôle tout aussi important pourrait être de transmettre la sénescence aux cellules avoisinantes qui ont aussi subi un stress oncogénique mais encore trop faible pour déclencher seul le mécanisme de sénescence (Figure 1).

Bien que des différences existent entre la sénescence répliquative et la sénescence provoquée par les oncogènes, les deux processus présentent plusieurs points communs : tous deux sont instaurés par la sécrétion de plusieurs cytokines et par l'activation d'un processus de dommages à l'ADN [10]. L'élucidation du mécanisme qui active l'expression des cytokines en réponse aux dommages causés à l'ADN constituerait une belle découverte dans le fascinant domaine de la sénescence cellulaire. Quoi qu'il

en soit, les percées récentes permettent déjà de mieux comprendre le mécanisme de sénescence ; elles invitent, en tout cas, à envisager de recourir aux cytokines dans la mise au point de stratégies anticancéreuses.  $\diamond$

### Cytokines prevent tumors via a cell senescence mechanism

#### RÉFÉRENCES

1. Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging : good citizens, bad neighbors. *Cell* 2005 ; 120 : 513-22.
2. Michaloglou C, Vredeveld LC, Soengas MS, *et al.* BRAF<sup>V600E</sup>-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature* 2005 ; 436 : 720-4.
3. Sedelnikova OA, Horikawa I, Zimonjic DB, *et al.* Senescing human cells and ageing mice accumulate DNA lesions with unreparable double-strand breaks. *Nat Cell Biol* 2004 ; 6 : 168-70.
4. Herbig U, Ferreira M, Condel L, *et al.* Cellular senescence in aging primates. *Science* 2006 ; 311 : 1257.
5. Ferbeyre G, Lowe SW. The price of tumour suppression? *Nature* 2002 ; 415 : 26-7.
6. Wajapeyee N, Serra RW, Zhu X, *et al.* Oncogenic BRAF induces senescence and apoptosis through pathways mediated by the secreted protein IGFBP7. *Cell* 2008 ; 132 : 363-74.
7. Acosta JC, O'Loughlin A, Banito A, *et al.* Chemokine signaling via the CXCR2 receptor reinforces senescence. *Cell* 2008 ; 133 : 1006-18.
8. Kuilman T, Michaloglou C, Vredeveld LC, *et al.* Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network. *Cell* 2008 ; 133 : 1019-31.
9. Moiseeva O, Mallette FA, Mukhopadhyay UK, *et al.* DNA damage signaling and p53-dependent senescence after prolonged beta-interferon stimulation. *Mol Biol Cell* 2006 ; 17 : 1583-92.
10. Mallette FA, Ferbeyre G. La réponse consécutive à des dommages à l'ADN contribue à la suppression tumorale en détectant l'activité oncogénique. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 29-30.
11. Ferbeyre G. Barriers to Ras transformation. *Nat Cell Biol* 2007 ; 9 : 483-5.
12. Bischof O, Dejean A, Pineau P. Une re-vue de la sénescence cellulaire dans la suppression et la promotion tumorale. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 153-60.



**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 146 dans ce numéro de m/s**

