



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre :

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

**SÉNESCENCE CELLULAIRE ET VIEILLISSEMENT PROGRAMMÉ :
LES ENJEUX D'UNE LONGÉVITÉ CONTROLÉE**

Présenté par Mathilde GOMMARD

Soutenu le 6 septembre 2024 devant le jury constitué de

Pr Maxime LEHMANN, Président du Jury et Directeur de thèse

Dr Anne CASSET, membre du jury

Dr Mathieu REIBEL, membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe BOUCHER	Physiologie
Nathalie BOULANGER	Parasitologie
Line BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal DIDIER	Biophotonique
Saïd ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie GEOFFROY	Microbiologie
Philippe GEORDEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric MARCHIONI	Chimie analytique
Francis MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves MELLY	Physique et Biophysique
Jean-Yves PABST	Droit Economie pharm.
Françoise PONS	Toxicologie
Valérie SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence TOTI	Pharmacologie
Thierry VANDAMME	Biogalénique
Catherine VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc LESSINGER	Biochimie
Bruno MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha BATOOL	Biochimie
Martine BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa BOMBARDA	Biophysique
Aurélie BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne CASSET	Toxicologie
Thierry CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia LORDEL	Chimie analytique
Clarisse MAECHLING	Chimie physique
Rachel MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa MEHADJI	Chimie
Nathalie NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie PERROTEY	Parasitologie
Romain PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice RASSAM	Microbiologie
Eléonore REAL	Biochimie
Andreas REISCH	Biophysique
Ludvine RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole RONZANI	Toxicologie
Emilie SICK	Pharmacologie
Yaouba SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme TERRAND	Physiopathologie
Nassera TOUNSI	Chimie physique
Aurélie URBAIN	Pharmacognosie
Bruno VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BRUNET	Parasitologie
Nelly ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Damien REITA	Biochimie
--------------	-----------

SERMENT DE GALIEN



SERMENT DE GALIEN



JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

REMERCIEMENTS

Je profite de ces quelques lignes pour remercier celles et ceux, qui ont pris part de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse, et qui ont compté, lors de mes années d'étude en Pharmacie.

Merci tout d'abord à mon directeur de thèse, Monsieur Maxime LEHMANN pour ses conseils avisés, sa patience, sa rigueur scientifique et son encadrement tout au long de ce travail.

Je remercie également les membres de mon jury, Anne CASSET et Mathieu REIBEL de prendre part à ma soutenance, et d'avoir apporté des remarques constructives à mon mémoire. Merci Mathieu de m'avoir aidée à trouver ma voie, de m'accorder ta confiance, et de m'accueillir dans ta formidable équipe.

Merci à l'ensemble de l'équipe pédagogique et administrative de la faculté de pharmacie de Strasbourg, pour les années d'études qui m'ont menée jusqu'à aujourd'hui.

Je remercie mes parents pour leur amour et leurs encouragements constants. Merci de m'avoir fait confiance, et de m'avoir permis de réaliser mes études sereinement, afin de pouvoir exercer aujourd'hui, un métier que j'aime. Merci à ma petite sœur Pauline, d'avoir toujours été là quand j'en ai eu besoin. Je vous aime tous les trois.

A tous les copains de ma famille de faluche, qui m'ont transmis leurs traditions estudiantines, merci pour tous les moments partagés ensemble, autour d'un bon repas ou d'une bonne bière. J'ai trouvé parmi vous mes meilleures amies. Justine ma marraine, merci pour ton soutien, ta bienveillance, ta *cosytude* et ton amitié. Juliette ma fillote, merci pour ta joie de vivre, ta générosité, ton grand cœur, ton enthousiasme et tes encouragements constants.

Je remercie aussi la grande famille de l'H2S, qui m'a accueillie et a rythmé ma vie étudiante. Je garderai un souvenir indélébile de ces belles années, où j'ai rencontré tant de copains, au sein de tous mes bureaux, entre les murs de notre chère *K'fet*, où l'on a tellement bu, joué, et fait la fête ! Quelle jolie page de ma vie. Franchement, on a sacrément bien rigolé.

Merci tous les *Vousletesnan*, pour ces aventures folles partagées. A Virginie, Myriam, Clara et Ana, mes pétillantes amies, je suis chanceuse de vous avoir à mes côtés.

A mes amis d'enfance, Lucile, Cyril, Thomas, qui ont compris combien mes études et sa vie étudiante comptaient pour moi, merci d'avoir grandi avec moi et d'être toujours là.

Enfin, merci à mon meilleur ami et amoureux, Arthur, avec qui je partage mon quotidien, et mes rêves. Merci pour ton soutien, ta patience, ton humour, ton amour. La vie est belle avec toi.

TABLE DES MATIERES

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT	2
SERMENT DE GALIEN.....	3
REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIERES	5
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX.....	10
LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES	11
INTRODUCTION.....	12
1) GENERALITES SUR LE VIEILLISSEMENT.....	12
a) <i>Épidémiologie du vieillissement de la population dans le monde</i>	13
b) <i>Épidémiologie du vieillissement de la population en France</i>	14
c) <i>Définition du vieillissement</i>	15
d) <i>Vieillesse et sénescence cellulaire</i>	16
e) <i>Limite de Hayflick</i>	17
I. LA SENESCENCE CELLULAIRE : UN MECANISME PROGRAMMÉ	18
1) GENERALITE SUR LA SENESCENCE CELLULAIRE	18
a) <i>Limite de la réplication cellulaire</i>	18
b) <i>Sénescence cellulaire répllicative et sénescence prématurée</i>	19
2) MECANISMES D'INDUCTION DE LA SENESCENCE CELLULAIRE.....	20
a) <i>Arrêt de la prolifération cellulaire</i>	21
b) <i>Sénescence répllicative</i>	22
i. Structure des télomères	22
ii. Télomérase	25
iii. Réplication incomplète des télomères.....	26
iv. Altérations épigénétiques	28
c) <i>Sénescence induite : phénomène stochastique et prématuré</i>	29
i. Dommages de l'ADN.....	29
ii. Stress oxydatif et dysfonctionnement mitochondrial.....	31
iii. Sénescence induite par les agents génotoxiques	33
3) CARACTERISTIQUES ET BIOMARQUEURS DES CELLULES SENESCENTES	33
a) <i>Arrêt du cycle cellulaire</i>	34
b) <i>Caractéristiques morphologiques</i>	35
a) <i>Rôle des histones</i>	36
b) <i>Réorganisation chromatinienne et nucléaire</i>	40
c) <i>Résistance à l'apoptose</i>	42
d) <i>Modification du compartiment lysosomal</i>	43
II. LES ENJEUX DE LA SENESCENCE CELLULAIRE SUR L'ORGANISME	46
1) LE SASP : PHENOTYPE SECRETOIRE ASSOCIE A LA SENESCENCE	47
2) ASPECTS PHYSIOLOGIQUES DE LA SENESCENCE	51
a) <i>Embryogénèse</i>	51
b) <i>Réparation tissulaire</i>	54
3) ASPECTS PATHOLOGIQUES DE LA SENESCENCE	56
a) <i>Impact de la sénescence dans les pathologies chroniques</i>	56
b) <i>Impact de la sénescence dans pathologies respiratoires</i>	58
i. Focus sur la pathogénie du COVID-19.....	59
4) ASPECT AMBIVALENT DE LA SENESCENCE : DOUBLE JEU PRO-TUMORAL ET ANTITUMORAL.....	60
i. Implication antitumorale de la sénescence.....	60
ii. Implication du SASP dans la tumorigénèse	61
iii. Sénescence induite par thérapie	63

III. APPROCHES THERAPEUTIQUES SUR LA SENESCENCE.....	67
1) LES SENOTHERAPIES CIBLANT LES CELLULES SENESCENTES	68
a) <i>Les sénosuppresseurs</i>	70
i. Cibler le TNF- α	70
ii. Inhiber la voie JAK/STAT	71
b) <i>Les sénomorphes</i>	73
c) <i>Les sénolytiques</i>	75
i. Inhiber BCL-2	76
ii. Inhiber la voie PI3K/Akt	78
iii. Inhibiteurs de FOXO4.....	79
iv. Sur activer p53	80
v. Inhibiteurs de CDK	81
2) REGULATION ET CONTROLE DES TELOMERES	83
a) <i>Inhibition de la télomérase</i>	83
i. Oligonucléotides antisens.....	84
ii. Inhibiteurs chimiques de la télomérase	85
b) <i>Stabilisateurs du G-quadruplex</i>	87
c) <i>Activer la télomérase</i>	89
CONCLUSION.....	90
ANNEXES.....	91
BIBLIOGRAPHIE.....	96

LISTE DES FIGURES

Figure 1 – Illustration du vieillissement à l'échelle humaine (3)	12
Figure 2 – Pays et territoires avec la plus forte augmentation de l'espérance de vie à la naissance de 1971 à 2021, par continents (7)	14
Figure 3 – Espérance de vie à la naissance de la population française de 1950 à 2018 - Graphique adapté d'après un rapport de l'INSEE (10).....	15
Figure 4 – Les trois phases de la culture cellulaire d'après Hayflick (19)	18
Figure 5 – Engagement des cellules somatiques vers la sénescence (25).....	19
Figure 6 - Mécanismes à l'origine de la sénescence cellulaire - Figure adaptée (26)	20
Figure 7 – Le cycle cellulaire et ses modulateurs (28)	21
Figure 8 – Mise en évidence des télomères sur les chromosomes (33).....	23
Figure 9 – Visualisation de la T-LOOP au microscope électronique (36)	24
Figure 10 - Représentation schématique d'un télomère humain - Figure adaptée (38).....	25
Figure 11 – Schéma d'une Télomérase sur un double brin d'ADN télomérique – Figure adaptée (15).....	26
Figure 12 – Réplication de l'ADN dans les télomères – Figure adaptée (41)	27
Figure 13 – Représentation linéaire des extrémités des chromosomes contenant plusieurs milliers de répétitions TTAGGG (30).....	28
Figure 14 – Hypo-méthylation des cellules sénescences.....	29
Figure 15 – Cascade de réponse de la voie DDR – Figure adaptée (47)	30
Figure 16 - Schéma d'une mitochondrie (49)	31
Figure 17 – Schéma des trois types d'autophagie (52)	32
Figure 18 - Représentation schématique des différentes caractéristiques de la sénescence cellulaires – Figure adaptée (56).....	34

Figure 19 – Image d’immunofluorescence montrant des cellules proliférantes marquées au BrdU (57).....	35
Figure 20 – Fibroblastes humains observés au microscope à contraste de phase.....	35
Figure 21 – Structure et fonctionnement d’une histone (61).....	36
Figure 22 - Western blot d'histones extraites d'acides de fibroblastes (62).....	37
Figure 23 - Évolution temporelle de l'accumulation de H2A.J au cours de la sénescence induite par l'étoposide des fibroblastes WI-38hTERT par Western blott (62)	37
Figure 24 - Image d’immunofluorescence montrant les noyaux et la protéine IL6 (57).....	38
Figure 25 – Abondance relative de H2A.J dans le cerveau, le foie et le rein (62)	39
Figure 26 – Augmentation de la présence d’H2A.J en fonction de l’âge (62)	39
Figure 27 – Visualisation d’un noyau cellulaire présentant de nombreux SAHF marqué au DAPI (57).....	40
Figure 28 – Schéma du noyau d’une cellule eucaryote en interphase (64)	41
Figure 29 – Activité autophagique augmentée dans une cellule sénescence (70).....	43
Figure 30 - Visualisation en lumière blanche de l’augmentation de l’activité de la SA-β-Galactosidase à la sénescence sur des fibroblastes humains	44
Figure 31 - Impact de la sénescence cellulaire dans différents processus physiopathologiques (55).....	46
Figure 32 - Implication bénéfique ou délétère du SASP – Figure adaptée (81).....	48
Figure 33 – La destinée plurielle d’une cellule sénescence – Figure adaptée (18)	49
Figure 34 - Représentation schématique de la dualité de la sénescence provoquée par le SASP	50
Figure 35 - Structures et organes qui subissent une sénescence programmée au cours du développement embryonnaire (83)	51
Figure 36 – Expression de la SA-β-Galactosidase au cours du développement embryonnaire d’un embryon de souris et d’un embryon de poulet (86).....	52

Figure 37 – Sénescence pendant le développement des membres antérieurs de la souris (86)	53
.....	
Figure 38 – Processus de cicatrisation (83)	55
Figure 39 – Pathologies associées à une sénescence induite par DDR (83).....	56
Figure 40 – Impact de la sénescence dans les pathologies chroniques (55)	57
Figure 41 – Implication du SASP dans la tumorigénèse	61
Figure 42 – Schéma d’une tumeur et de son micro-environnement tumoral.....	62
Figure 43 – Les cellules tumorales échappent à la sénescence induite par la thérapie (121) ..	65
Figure 44 – Exemples de sénotherapies et leurs cibles - Figure adaptée (126).....	69
Figure 45 – Voies de signalisation impliquant mTOR – Figure adaptée (149).....	74
Figure 46 – Stratégies d’élimination des cellules sénescents par des molécules sénolytiques (125).....	76
Figure 46 – Mode d'action de l'Imetelstat (205)	85
Figure 47 – Mécanismes induits par LKB1 dans l’induction de la sénescence (225).....	86
Figure 48 – Fonctions des quadruplexes (226).....	87

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 – Principaux composants du SASP (28)	48
Tableau 2 – Médicaments pouvant induire la TIS dans le traitement des cancers humains....	64
Tableau 3 – Sélection d’entreprises œuvrant à cibler les cellules sénescents (124)	67
Tableau 4 – Molécules anti-TNF- α et essais sur la sénescence (liste non exhaustive)	71
Tableau 5 – Inhibiteurs de JAK/STAT et essais sur la sénescence (liste non exhaustive).....	73
Tableau 6 – Molécules ayant une activité sénomorphe (liste non exhaustive).....	75
Tableau 7 – Sénolytique anti-BCL-2 et essais sur la sénescence (liste non exhaustive).....	77
Tableau 8 – Sénolytiques inhibant PI3K/Akt (liste non exhaustive).....	79
Tableau 9 – Sénolytiques inhibant FOXO4 (liste non exhaustive).....	80
Tableau 10 – Sénolytiques activant p53	81
Tableau 11 – Sénolytiques CDKi	82

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

AMM : Autorisation de mise sur le marché
AMPK : Adénosine monophosphate kinase
BCL-2 : *B-cell lymphoma 2*
BH3 : *Bcl-2 homology domain 3*
CSFs : *Colony Stimulating Factors*
CDK : Cycline Kinase Dépendante
DDR : Réponse aux dommages à l'ADN
EGF : *Epidermal Growth Factor*
EMA : Agence Européene du médicament
FDA : *Food and Drug Administration*
FOXO4 : Forkhead box protein O4
GRO : *Growth-Related Oncogene α*
IGFBPs : *Insulin-like Growth Factor Binding Proteins*
IL-6 : Interleukine 6
IL-8 : Interleukine 8
IL-1 α/β : Interleukine 1 α/β
JAK : *Janus kinase*
MAPK : *Mitogen-activated protein kinase*
MCP1 : *Monocyte Chemoattractant Protein 1*
MDM2 : *Murine double minute 2*
MMPs : *Matrix Metalloproteinases*
mTOR : *Mechanistic target of rapamycin*
NF- κ B : *Nuclear factor-kappa B*
OIS : Sénescence induite par un oncogène
PAI-1 : *Plasminogen Activator Inhibitor 1*
PR : Polyarthrite rhumatoïde
pRB : Protéine du rétinoblastome
SASP : *Senescence-Associated Secretory Phenotype endothélial*
SA- β -Galactosidase: β -galactosidase associée à la sénescence
STAT : Transducteur de signal et activateur de la transcription
TGF β : *Transforming Growth Factor β*
TIS : Sénescence induite par thérapie
TNF α : *Tumor Necrosis Factor α*
TRBF : *Telomere repeat binding factor*
VEGF : *Vascular Endothelium Growth Factor*

INTRODUCTION

1) Généralités sur le vieillissement

Le passage du temps éprouve de manière différente chacun d'entre nous. La vieillesse représente l'étape finale du processus de vieillissement, un mécanisme continu initié avant même la naissance. Le lien entre vieillesse et vieillissement est étroit ; pour les différencier, on peut évoquer le vieillissement comme un processus et la vieillesse comme un état (1,2).



Figure 1 – Illustration du vieillissement à l'échelle humaine (3)

En effet, l'un des centres d'intérêts scientifiques intemporels, est de comprendre la machinerie intrinsèque du phénomène de vieillissement. Avec l'ambition historique d'augmenter l'espérance de vie humaine, les recherches sur le vieillissement ouvrent peu à peu de nouvelles perspectives sur les origines de diverses maladies chroniques dégénératives, et s'attèlent à découvrir des traitements toujours plus performants(1).

La première étape clé dans le domaine de la recherche sur le vieillissement a été réalisée en 1939. Elle révèle que l'apport calorique chez les souris et les rats augmentait la durée de vie (4). Cette découverte, reproduite chez plusieurs espèces, a été la première démonstration de la plasticité du processus de vieillissement et un signe avant-coureur de l'intérêt porté à ce domaine scientifique (5,6).

a) *Épidémiologie du vieillissement de la population dans le monde*

Partout dans le monde, les gens vivent plus longtemps. L'espérance de vie humaine maximale a augmenté depuis le milieu des années 1800 d'environ 3 mois par an. Ces gains résultent du déplacement de la majorité des décès des âges précoces vers des âges de plus en plus tardifs.

L'INSEE définit l'espérance de vie à la naissance comme « *la durée de vie moyenne (autrement dit l'âge moyen au décès) d'une génération fictive soumise aux conditions de mortalité de l'année* ». Aujourd'hui, l'espérance de vie à la naissance ne cesse de d'augmenter, et se situe actuellement à 71 ans. Les pays des continents africain et asiatique enregistrent les progressions relatives les plus importantes, ce qui constitue un bon indicateur de l'augmentation du niveau de vie (7) (voir Figure 2). Aussi, tous les pays du monde connaissent une croissance à la fois du nombre et de la proportion de personnes âgées dans la population.

D'après l'OMS : « *en 2030, une personne sur six dans le monde aura 60 ans ou plus. En 2050, la population de personnes âgées de 60 ans et plus dans le monde aura doublé pour atteindre 2,1 milliards de personnes.* » Force est de constater que, même si le vieillissement de la population a commencé dans les pays dont le produit intérieur brut (PIB) par habitant est élevé (au Japon, par exemple, 30 % de la population a déjà plus de 60 ans), ce sont maintenant les pays dont le PIB par habitant est faible ou intermédiaire, qui connaissent les plus grands changements (8) (voir Figure 2).

Le vieillissement de la population est bien plus important que dans le passé, et touche désormais quasiment toute la planète. Les enjeux pour les décennies à venir seront de promouvoir un vieillissement en bonne santé, afin que cette transition démographique ait un impact modéré sur différents aspects de la société (9).

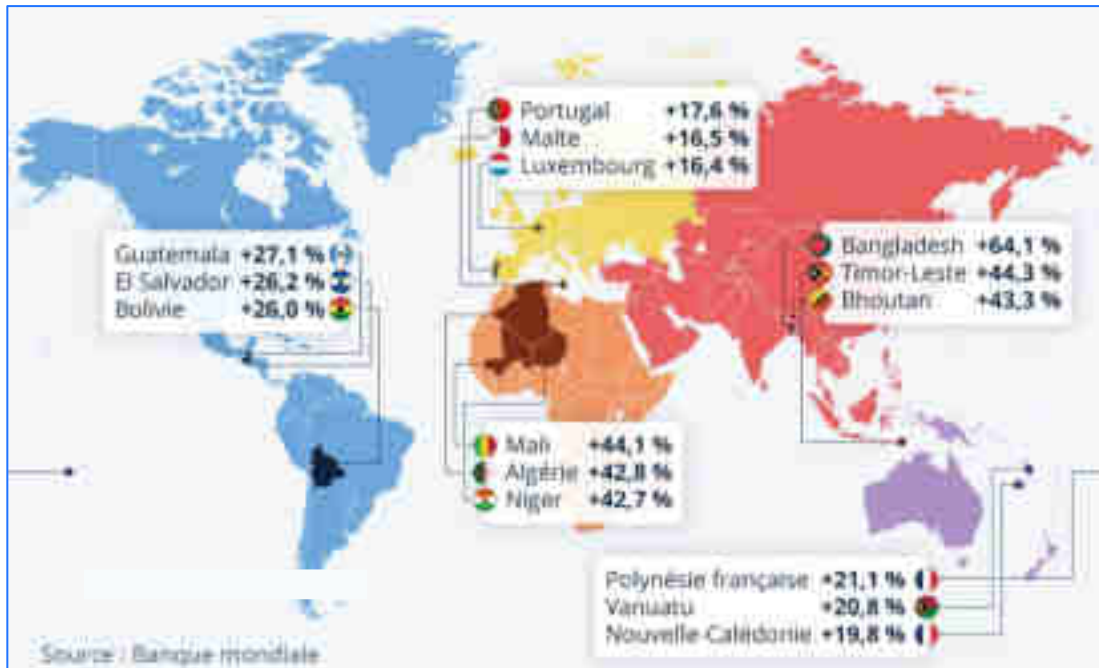


Figure 2 – Pays et territoires avec la plus forte augmentation de l’espérance de vie à la naissance de 1971 à 2021, par continents (7)

b) *Épidémiologie du vieillissement de la population en France*

En 2018 d’après l’INSEE, l’espérance de vie à la naissance chez les femmes est de 85,3 ans tandis qu’elle est de 79,4 ans pour les hommes. Les Français ont donc gagné 10 années d’espérance de vie en l’espace de 50 ans (10).

Ainsi, la population française devrait vieillir parce que le nombre de personnes âgées augmenterait, mais aussi parce que le nombre d’enfants et d’adultes de moins de 60 ans diminuerait. Les deux raisons principales de ces évolutions sont : la natalité en baisse et les progrès en médecines, qui sont tels que l’espérance de vie ne cesse de progresser (11) (voir Figure 3).

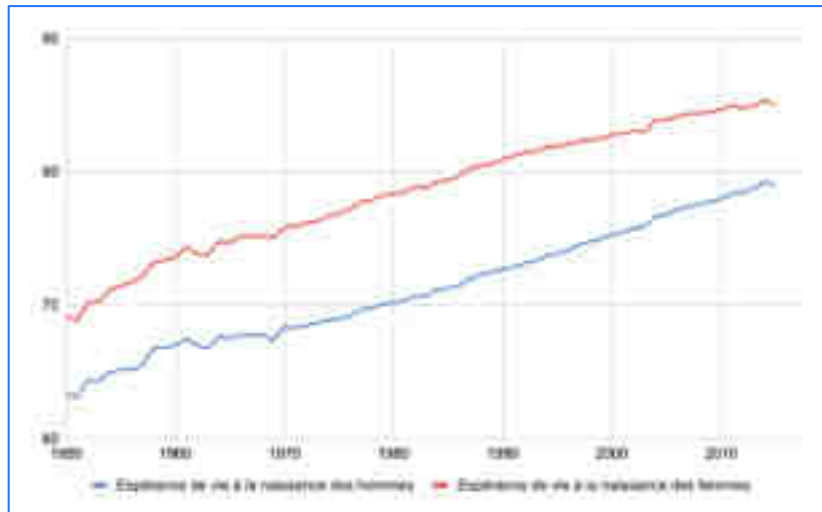


Figure 3 – *Espérance de vie à la naissance de la population française de 1950 à 2018 - Graphique adapté d'après un rapport de l'INSEE (10)*

c) *Définition du vieillissement*

Qu'en est-il du point de vue biologique ? Le vieillissement est un processus continu et physiologique. Chez l'être humain, il se caractérise par une accumulation de déficits structurels, fonctionnels biologiques, physiologiques, et psychologiques. Il engendre une baisse de la fécondité, une diminution progressive des capacités physiques et mentales, une majoration du risque de maladies et de dysfonctionnements tissulaires, ainsi qu'un risque accru de mortalité. Aussi, il est associé à une perte progressive des mécanismes homéostatiques qui maintiennent la structure et la fonction des tissus adultes. Il est à la fois irréversible et universel.

Mais ces changements ne sont ni réguliers ni linéaires, et ne sont pas forcément associés au nombre des années. La diversité constatée à un âge avancé n'est pas le fruit du hasard. Il n'existe pas de personne âgée « type », et nul n'est égal dans sa manière de vieillir.

Le vieillissement et l'état de santé aux grands âges sont le reflet de la vie passée et sont révélateurs des inégalités sociales, du niveau de vie, des carrières, et du niveau d'instruction. Par exemple, au début des années 2000 en France, les ouvriers pouvaient vivre en moyenne 6 ans de moins que les cadres avec, de surcroît, en moyenne 10 ans de plus avec des troubles fonctionnels. Alors si la vieillesse possède certains éclats chez ceux qui ont su et pu économiser leur santé, représentant le temps de la retraite et de la sagesse, pour bien d'autres, cette dernière

période de la vie s'avère plus laborieuse et soulève la thématique du bien vieillir. On emploie alors la notion d'espérance de vie en bonne santé, pour ajouter une dimension de « qualité » des années vécues ; ce qui semble un indicateur pertinent à employer pour qualifier le vieillissement démographique (12).

Ainsi, l'âge chronologique, qui se fonde uniquement sur le passage du temps, ne représente qu'un indicateur incertain de l'âge physiologique, qui se rapporte aux changements biologiques. Le vieillissement des individus se fait à un rythme hétérogène, mais l'état actuel des connaissances tisse un lien de plus en plus étroit entre le déclin des fonctions corporelles et le vieillissement cellulaire. Ce dernier phénomène est nommé : la sénescence cellulaire (13,14).

d) Vieillesse et sénescence cellulaire

Historiquement, en 1881, le médecin et biologiste August Weismann émet l'hypothèse que les êtres vivants meurent étant donné que le renouvellement des tissus biologiques n'est pas infini (15). Un siècle plus tard, la sénescence est décrite pour la première fois comme un phénomène physiologique, lorsque dans les années 1960, Hayflick et Moorheads démontrent que la capacité proliférative des fibroblastes humains *in vitro* est limitée.

La sénescence (étymologie du verbe latin *senescere* (« vieillir »), est issue du mot de *senex* (« vieux, âgé, ancien »). Les cellules sénescents sont des cellules prolifératives sortant du cycle cellulaire, sous l'influence de divers stimuli intrinsèques et extrinsèques, ainsi que celle de signaux développementaux. Elles sont caractérisées par des modifications cellulaires et moléculaires particulières, ainsi que par des altérations phénotypiques distinctes, notamment un arrêt définitif de la prolifération qui ne répond plus aux stimuli mitogéniques, ni aux facteurs de croissance (16).

Les cellules sénescents restent viables, avec des altérations de l'activité métabolique et sont généralement résistantes à l'apoptose. La sénescence est considérée comme un processus hautement dynamique, au cours duquel les propriétés des cellules sénescents évoluent et se diversifient continuellement en fonction du contexte.

e) *Limite de Hayflick*

Hayflick et Moorheads observent lors de leurs expérimentations qu'à l'issue d'un nombre prédéfini de divisions cellulaires, s'élevant de 40 à 60, la quantité de mitoses observées décroît pour finalement devenir nulle, malgré l'apport de facteurs de croissance dans le milieu de culture et l'absence d'inhibition de contact. Quelques années plus tard, Hayflick nomme ce phénomène « sénescence répllicative », et suppose que les cellules somatiques possèdent ce qu'il appelle une « horloge mitotique » : autrement dit ; lorsque le nombre maximal de division cellulaire est atteint, des signaux bloquent la prolifération cellulaire (17).

Néanmoins, la sénescence cellulaire n'est pas un phénomène constant ; elle dépend de l'âge, de l'espèce, du tissu, de l'état de santé de l'individu (16). Considéré pendant longtemps comme unique origine du vieillissement de l'organisme, des études scientifiques variées ont aujourd'hui permis de comprendre avec plus d'exactitude le vieillissement physiologique à l'échelle d'un organe ou d'un organisme. On réalise désormais que la sénescence cellulaire est aussi un mécanisme de défense, qui intervient dans la physiopathologie de nombreuses pathologies, mais qu'elle joue également un rôle important, positif et totalement organisé, dans d'autres domaines comme le développement embryonnaire par exemple (18).

I. LA SÉNESCENCE CELLULAIRE : UN MECANISME PROGRAMMÉ

La sénescence constitue une destinée cellulaire qui possède plusieurs origines et qui implique de nombreux mécanismes. Elle engendre d'importantes modifications phénotypiques de la cellule, tout en jouant sur son environnement.

1) Généralité sur la sénescence cellulaire

a) *Limite de la réplication cellulaire*

La cellule est l'unité fonctionnelle minimale du vivant. Jusqu'à leur sénescence, la croissance d'une population de cellules somatiques comporte trois phases ayant différents rythmes de doublement cellulaire. La première est une période de faible prolifération. Elle se poursuit par la deuxième phase, caractérisée par une prolifération cellulaire importante. Pour finir, dans la troisième phase, la prolifération diminue puis s'achève progressivement. Ce phénomène est communément appelé « limite de Hayflick » (voir Figure 4).

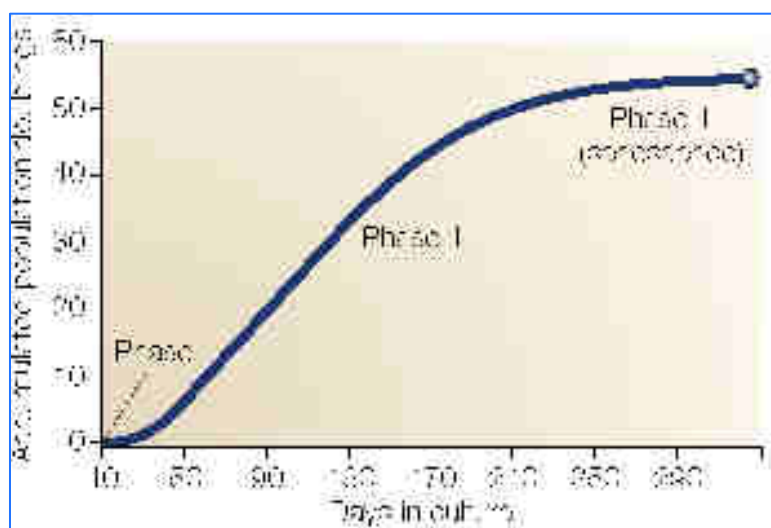


Figure 4 – Les trois phases de la culture cellulaire d'après Hayflick (19)

La sénescence représente une sortie irréversible du cycle cellulaire pouvant être déclenchée en réponse à différents dommages ou stress cellulaires tels que : le raccourcissement des télomères, les dommages sur l'ADN, l'activation d'oncogènes, ou encore le stress oxydatif (20).

Néanmoins, avec l'âge, l'organisme est incapable de gérer l'accumulation croissante de cellules sénescents, et cette surpopulation entraîne des effets néfastes, initiant des effets délétères à l'origine de pathologies, de défaillance, et inexorablement un jour, à la mort. Les premières recherches de Hayflick, qui laissaient entrevoir cette relation entre la sénescence et le vieillissement, aboutissent quelques années plus tard à la théorie selon laquelle, les cellules sénescents s'accumulant dans les tissus seraient le moteur du vieillissement (21).

b) Sénescence cellulaire répllicative et sénescence prématurée

La sénescence des cellules somatiques peut avoir deux origines. Le premier phénomène est appelé sénescence répllicative et est dépendant des télomères. Il s'agit du phénomène de sénescence physiologique, déclenché lorsque la cellule a atteint son nombre final de cycles (22) (voir Figure 5).

Mais la sénescence peut être également déclenchée de manière imprévue, avant que le nombre de cycles cellulaires total ne soit écoulé. Cette voie est déclenchée par divers stress non télomériques ; il s'agit d'une sénescence stimulée et prématurée (23,24) (voir Figure 5).



Figure 5 – Engagement des cellules somatiques vers la sénescence (25)

Les cellules somatiques se renouvellent jusqu'à avoir atteint la limite de Hayflick (sénescence répllicative) ou bien entrent en sénescence prématurée à cause d'un stress. A terme, l'accumulation trop importante de cellules sénescentes cause des effets délétères.

2) Mécanismes d'induction de la sénescence cellulaire

Dans ce chapitre, nous étudierons l'ensemble des mécanismes connus, à l'origine de la sénescence cellulaire. Si les origines sont diverses, certaines prévisibles et d'autres stochastiques, les mécanismes engendrés restent identiques, et empreintent les voies de signalisation impliquant les protéines suppresseurs de tumeurs p53 et p16. Elles mènent à l'arrêt du cycle cellulaire et à l'entrée en sénescence (voir Figure 6).

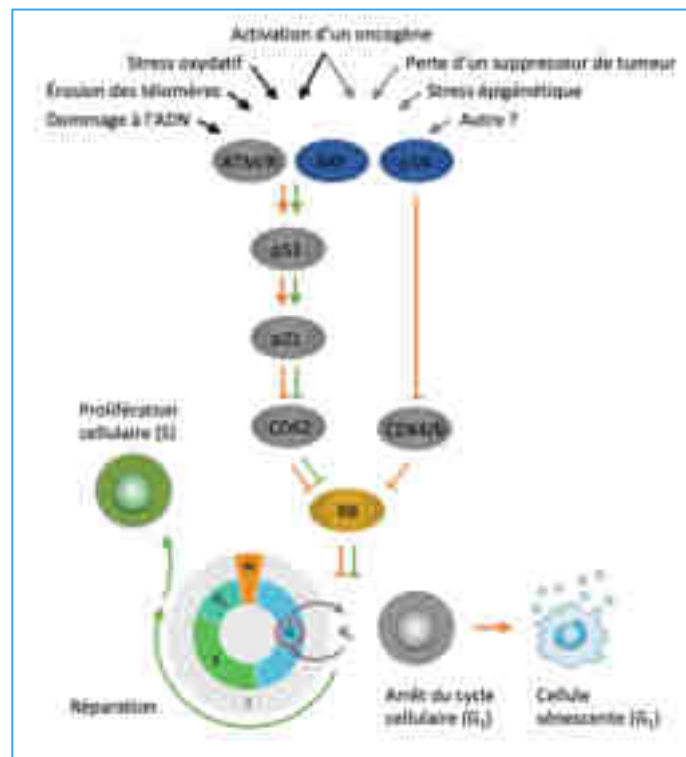


Figure 6 - Mécanismes à l'origine de la sénescence cellulaire - Figure adaptée (26)

L'activation de p53 par divers stress (flèches noires), induit l'activation de p21, qui inhibe la kinase cycline dépendante CDK2, responsable du passage G1 à S dans le cycle cellulaire. L'activation de p16^{Ink4a} (flèches grises) provoque l'inhibition des kinases cycline-dépendantes CDK4 et CDK6, check-point de la phase G1 du cycle cellulaire. Ces deux voies pouvant agir en synergie, inhibent l'inactivation de pRB, et provoquent la répression continue des gènes cibles E2F, indispensables à la transition vers la phase S. La cellule se retrouve bloquée en

phase G1 et peut entrer en sénescence (flèches orange) ou être réparée quand les dommages causés à l'ADN sont superficiels (flèches vertes)(26).

a) Arrêt de la prolifération cellulaire

Le bon déroulement des phases du cycle cellulaire est principalement régulé par une famille d'enzymes : les kinases sérine-thréonine. Ce sont des kinases dépendantes des cyclines, d'où l'abréviation CDK.

En 1991, les expériences de Jerry Shay et Woodring Wright mettent en lumière le rôle essentiel de p53 et de pRb dans la sénescence (27). Ces deux protéines suppresseurs de tumeurs sont des acteurs clés dans l'arrêt de la prolifération cellulaire. Aussi, la sénescence est étroitement associée à l'inactivation des CDK, puisqu'elles orchestrent chaque phase du cycle, tout en maintenant pRb dans un état inactif (phosphorylé).

Principalement caractérisée par le blocage persistant du cycle cellulaire, la sénescence cellulaire est contrôlée par la modulation de plusieurs CDKi tels que p21 et p16 (voir Figure 6 et 7).

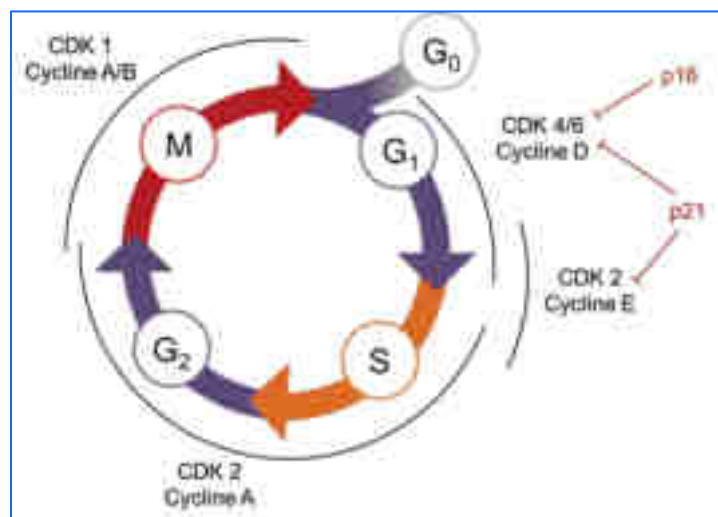


Figure 7 – Le cycle cellulaire et ses modulateurs (28)

Le cycle cellulaire est composé de 4 phases : La division ou mitose (M), la réplication de l'ADN (S), et deux phases de transition (G1 et G2). Le cycle est modulé par des complexes cyclines-Cyclin Dependent Kinase (CDK). Les CDK agissent avec les cyclines, dont 8 ont été clonées dénommées de A jusqu'à H. L'expression des

complexes CDK4/6-cycline D intervient en G1, le complexe CDK2-cycline E est nécessaire pour la transition G1/S, le complexe CDK2-cycline A agit lors des phases S et G2. CDK1-cycline A/B est spécifique de la mitose. Ces complexes sont régulés par des protéines activatrices ou inhibitrices dont les principaux inhibiteurs sont p21 et p16.

En présence de lésions de l'ADN ou en réponse à l'hyperactivation oncogénique de CDKi, l'inactivation des CDK bloque la progression du cycle cellulaire. L'irréversibilité de cette inactivation est assurée par l'induction de p21^{Waf1/Cip1} (p21), dont l'expression est régulée par p53. De plus, p21 prévient l'inactivation par phosphorylation de pRb. La pRb active (non phosphorylée) séquestre les facteurs de transcription de la famille E2F et réprime les gènes contrôlant la division cellulaire, ce qui explique l'arrêt irréversible du cycle cellulaire associé à la sénescence non seulement en phase G1 mais également en phase G2.

p16^{Ink4A} (p16), dérégulée dans un grand nombre de cancers, est un autre acteur important dans l'activation de pRb lors de la sénescence. Il s'agit d'un inhibiteur des kinases CDK4/6 et représente un bon marqueur de la sénescence *in vitro* et *in vivo*. Néanmoins, les mécanismes de l'activation de p16 au cours de la sénescence ne sont pas complètement établis (29).

b) *Sénescence réplivative*

Lorsque les télomères atteignent une longueur minimale critique définie, les cellules entrent en sénescence réplivative (19). Plusieurs mécanismes sont à l'origine de leur raccourcissement (203,204).

i. *Structure des télomères*

Le génome humain est composé de 46 chromosomes linéaires, dont les deux extrémités les plus distales ne sont pas totalement sujettes aux mécanismes de réparation des cassures double brin (voir Figure 8). Provenant du grec « *telos* » qui signifie « fin » et *meros* » voulant dire « partie », ces structures nucléoprotéiques jouant le rôle de protecteurs chromosomiques sont nommés télomères dans les années 1930 par Hermann Muller (30,31). Ces séquences d'ADN répétitives ne contiennent aucun gène, mais leur présence est essentielle pour préserver l'intégrité du patrimoine génétique, car elles jouent le rôle de chaperonne. A chaque division

cellulaire, les télomères ne sont pas répliqués entièrement, et raccourcissent progressivement jusqu'à une taille critique qui déclenche la sénescence (32).

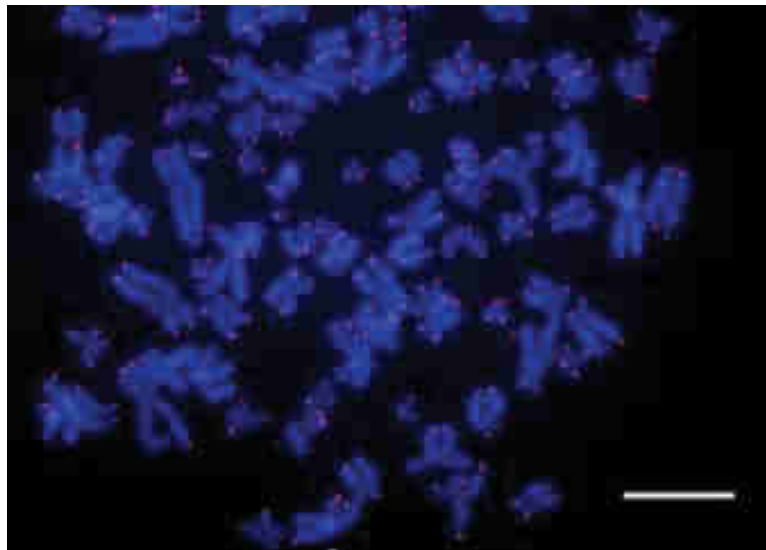


Figure 8 – Mise en évidence des télomères sur les chromosomes (33)

Les télomères sont mis en évidence grâce une technique de fluorescence in situ (FISH). Les chromosomes apparaissent en bleu tandis que les télomères apparaissent en rouge.

Les télomères sont des régions hautement répétitives composées de la manière suivante : TTAGGGn. Ces régions riches en bases Guanine (G) et Cytosine (C), rendant le double brin très stable. En effet, ces deux bases sont liées par trois liaisons hydrogène, tandis que les bases Adénosine (A) et Thymines (T) ne sont liées que par deux liaisons hydrogène.

De plus, les paires de bases G et C possèdent la capacité de former des G-quadruplexes. Il s'agit de structures d'ADN et d'ARN hélicoïdale 4 brins, qui nécessitent au moins huit G et un cation (34). Ces complexes ont des fonctions régulatrices essentielles dans le génome humain (35).

Les télomères raccourcissent à chaque cycle cellulaire premièrement puisque l'activité de la télomérase n'est pas suffisante pour équilibrer le taux rapide de prolifération cellulaire, et deuxièmement parce que l'ADN polymérase ne peut accéder à la totalité des télomères. En effet, cette région est dissimulée par différents mécanismes de protection, dont une structure protéique en boucle appelée T-LOOP (voir Figure 9).

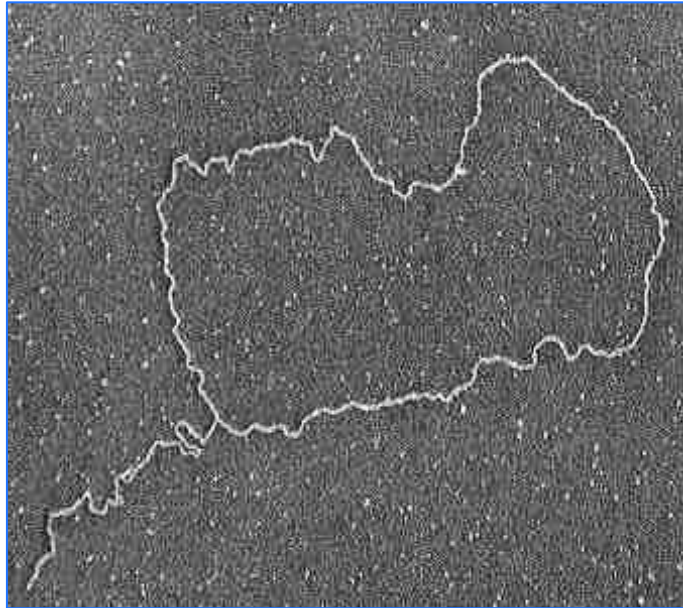


Figure 9 – Visualisation de la T-LOOP au microscope électronique (36)

Cette boucle est formée de plusieurs complexes appelés « *Complexe Shelterin* » (de l'anglais *shelter*, abri) (37)(voir Figure 10).

Les six protéines suivantes forment le *Complexe Shelterin* :

- Les « *telomere repeat binding factor 1 et 2* » (**TRF1 & TRF2**) se fixent sur les séquences TTAGGGn double brin, puis interagissent avec le « *repressor/activator protein 1* » (**RAP1**).
- La protéine « *protection of telomeres 1* » (**POT1**) se fixe sur l'ADN simple brin et interagit avec TRF1 et TRF2 via « *TRF1-interacting nuclear protein 2 et TIN2-interacting protein 1* » (**TIN2 et TPP1**).
- Enfin, le simple brin, avec une son extrémité 3', qui dépasse à l'extrémité du télomère, forme une boucle et s'hybride avec le brin complémentaire dans une zone située en amont. Il devient donc inaccessible aux machineries de réparation de l'ADN (31).

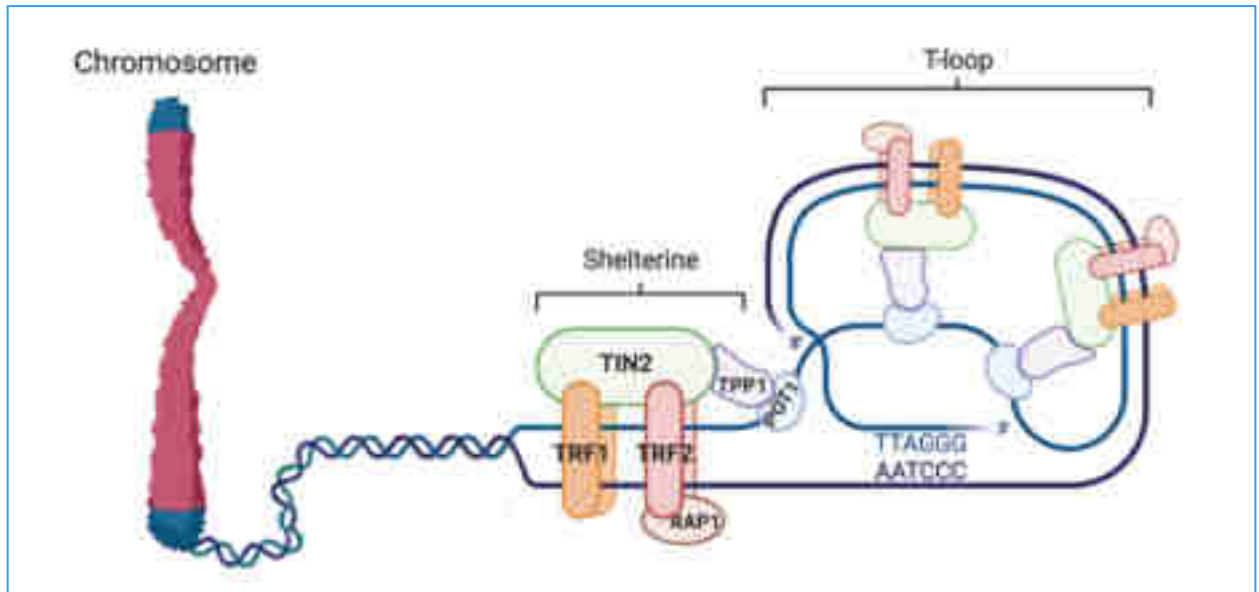


Figure 10 - Représentation schématique d'un télomère humain - Figure adaptée (38)

ii. Télomérase

Pour maintenir la longueur des télomères, la télomérase allonge préférentiellement les télomères les plus courts. La télomérase est une ADN polymérase du télomère, à activité transcriptase inverse. Elle est exprimée physiologiquement dans les cellules souches embryonnaires, dans les cellules germinales, et dans les tissus à taux de prolifération élevé, tels que les lymphocytes activés ou, dans de nombreuses cellules cancéreuses. Elle est en revanche inactive dans la plupart des cellules somatiques, excepté de manière transitoire, afin d'empêcher le raccourcissement prématuré des télomères causé par des divisions cellulaires successives. Avec le temps, les cellules souches accumulent des dommages à l'ADN, et la capacité de la télomérase n'est plus suffisante pour régénérer les télomères. Ainsi, le nombre et la capacité d'auto-renouvellement des cellules souches diminue avec l'âge, et entraîne le déclin du potentiel régénératif des tissus de l'organisme et contribuant ainsi à son vieillissement.

Elle se compose d'une amorce dénommée TERC qui s'hybride spécifiquement aux répétitions TTAGGG_n télomériques. Elle possède également une transcriptase inverse TERT (sous-unité catalytique), et un ensemble de protéines adjacentes formant la dyskérine, et qui est essentiel à la stabilisation du complexe protéique (voir Figure 11).

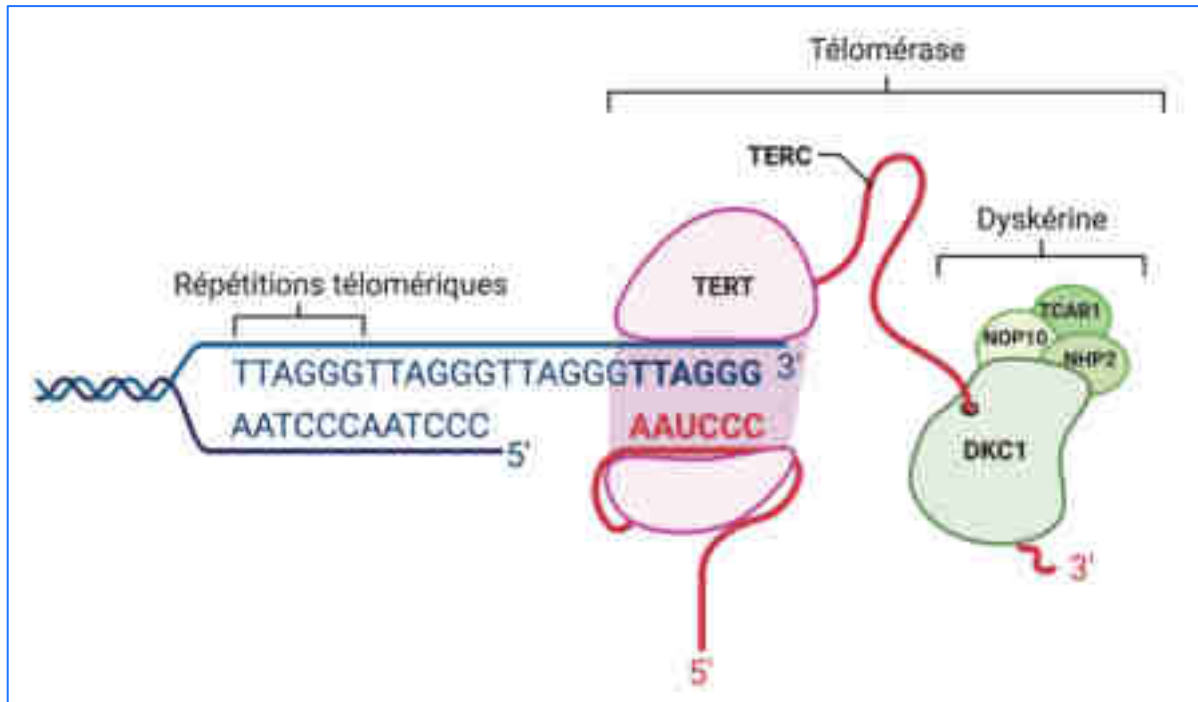


Figure 11 – Schéma d'une Télomérase sur un double brin d'ADN télomérique – Figure adaptée (15)

Si la télomérase permet de restaurer de novo les séquences de l'ADN télomérique, elle est également capable d'allonger les télomères et de provoquer une prolifération illimitée. En effet, les cellules tumorales croissent indéfiniment essentiellement en réexprimant la télomérase (15,39).

iii. Réplication incomplète des télomères

L'ADN télomérique raccourcit à chaque division cellulaire de 50 à 200 paires de bases, puisque la réplication des extrémités est incomplète. En effet, les deux brins parents d'ADN sont séparés par une topoisomérase pour former deux nouveaux brins complémentaires grâce à une ADN polymérase. Le brin direct est synthétisé de manière continue, tandis que le brin indirect est lui synthétisé de manière discontinue, par les fragments d'Okasaki. Enfin, la nucléase Apollo coupe à chaque cycle l'extrémité 5' du brin parent pour permettre à la protéine POT1 de se fixer sur un simple brin d'ADN. La structure T-LOOP peut désormais se former pour protéger le télomère (40)(voir Figure 12).

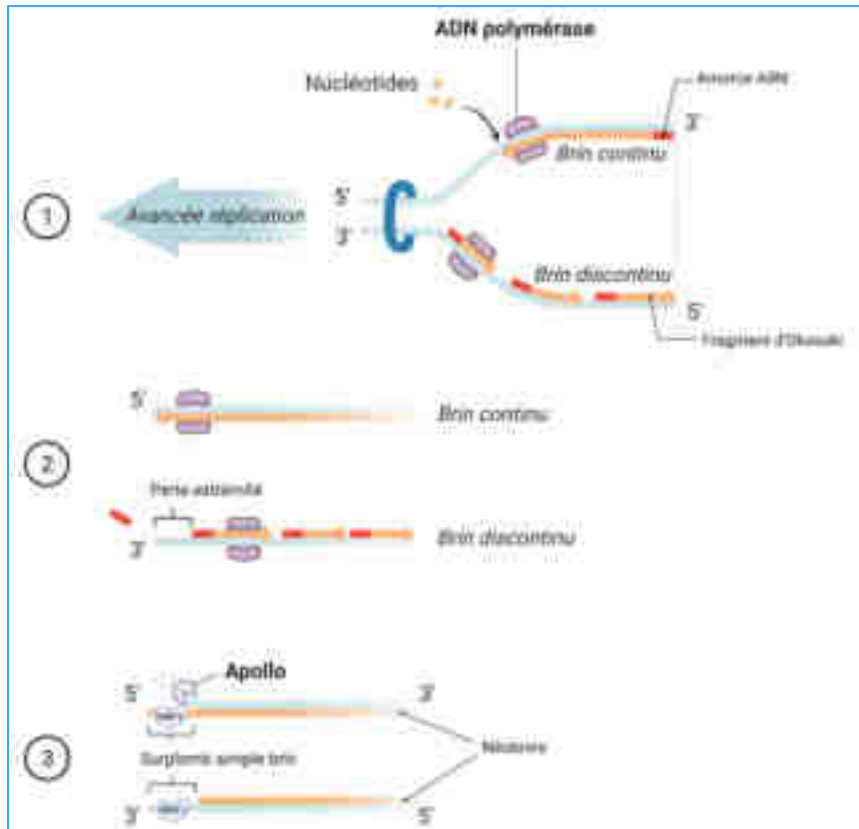


Figure 12 – Réplication de l'ADN dans les télomères – Figure adaptée (41)

A partir d'un certain degré de raccourcissement des chromosomes, à cause du recrutement insuffisant de TRF2, le *Complexe Shelterin* peine à se former autour des télomères, et la réponse aux dommages à l'ADN s'en trouve alors durablement activée et conduit les cellules à la sénescence (38,42) (voir Figure 13).

Les voies de signalisation p53/p21WAF1/CIP1 et p16INK4A/pRB, abrégées respectivement en voies p53 et voies p16, déclenchent la sénescence pour permettre d'empêcher une cellule aux télomères trop courts de continuer à proliférer au risque d'accroître son instabilité génomique, et d'éviter de potentiels réarrangements chromosomiques. Il s'agit donc là d'un mécanisme de défense (voir Figure 12). Si ces voies ne sont pas activées au moment où le télomère est trop court, alors la cellule dysfonctionne et provoque une instabilité télomérique et chromosomique. Plusieurs destinées s'imposent : l'apoptose, la sénescence ou la réactivation de la télomérase, allongeant les télomères et immortalisant la cellule, une caractéristique des cellules cancéreuses.

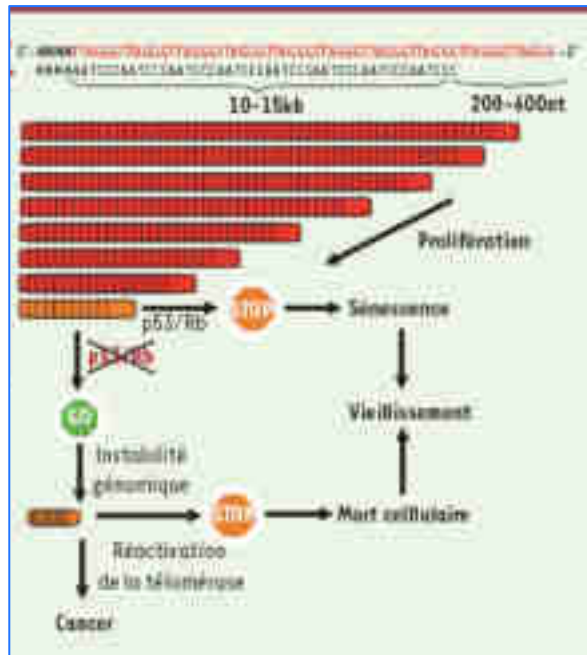


Figure 13 – Représentation linéaire des extrémités des chromosomes contenant plusieurs milliers de répétitions TTAGGG (30)

iv. Altérations épigénétiques

L'altération épigénétique est un mécanisme malléable et réversible, qui induit des changements dans la nature de la cellule sans modification des séquences d'ADN, et qui peut provoquer la sénescence cellulaire (43). Les cellules peuvent exprimer des gènes différents grâce à des mécanismes de régulation épigénétique, ce qui permet à des cellules génétiquement identiques d'adopter des destins divergents (44).

Au cours de la sénescence répllicative, les cellules présentent une **hypo-méthylation généralisée de l'ADN** par rapport aux cellules proliférantes. Cette hypo-méthylation a été attribuée à l'incapacité de l'ADN méthyltransférase 1 (DNMT1) à maintenir la méthylation au cours de nombreux cycles de réplication répétés.

L'hypo-méthylation simultanée des cytosines de l'ADN, se produit dans les cellules approchant de la sénescence avant l'arrêt de la prolifération, suggérant un échec de la méthylation de maintenance par la DNMT et non pas par déméthylation intentionnelle (voir Figure 14)(45).

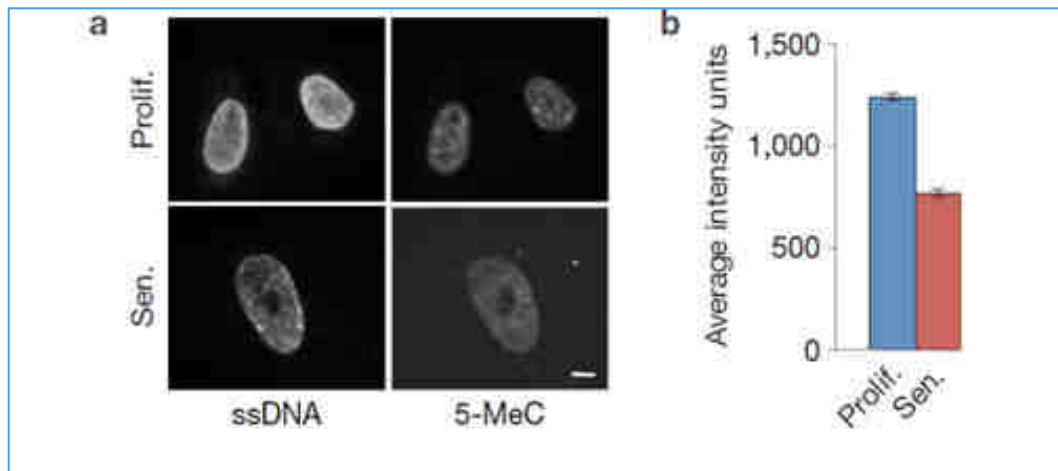


Figure 14 – Hypo-méthylation des cellules sénescents

Dans le but de comparer la méthylation de l'ADN dans les cellules en prolifération et sénescents, les cellules sont marquées avec un anticorps dirigé contre la 5'-méthylcytosine. L'imagerie démontre une diminution de la méthylation globale de l'ADN dans les cellules sénescents (44).

c) *Sénescence induite : phénomène stochastique et prématuré*

Dans certains cas, la sénescence peut être induite par un stress, et donc être provoquée indépendamment de la taille des télomères. Dans littérature scientifique, ce phénomène est dénommé sénescence prématurée induite par le stress ou SIPS, de anglais « *stress induced premature senescence* » (46).

i. *Dommages de l'ADN*

Empruntant la même voie de signalisation que la sénescence réplivative, les dommages nucléaires à long terme sur l'ADN provoquent des signaux chroniques de réponse à la voie DDR qui signifie « *DNA damage response* ». Ces signaux activent les voies de signalisation p53 et pRb, provoquant à terme et comme vu précédemment la sénescence.

Les dommages à l'ADN sont détectés spécifiquement par différents **capteurs** ou complexes protéiques senseurs. Les dommages doubles brins (DSB, en anglais *double-strand break*) sont détectés par la protéine de réplication A (RPA) et le facteur de réplication (RFC),

qui peuvent recruter le complexe 911 (RAD9- HUS1-RAD1). Les cassures simples brins (SSB, en anglais *single-strand break*) peuvent être détectés par le complexe MRN (MRE11-RAD50-NBS1).

L'activation des kinases en amont (ATM (Ataxie-télangiectasie mutée) et ATR (ataxie-télangiectasie et liée à Rad3)), phosphoryle et active le variant d'histone H2AX (g-H2AX) dans la région proximale de l'ADN. Ce variant d'histone phosphorylé est ensuite à l'origine du recrutement de nombreuses protéines.

Ensuite grâce à l'action des kinases médiatrices phosphorylées (53BP1 et BRCA1), le signal de dommages à l'ADN est médié jusqu'au recrutement des kinases en aval (CHK2 et CHK1), qui propagent le signal de dommages aux protéines effectrices (p53 et CDC25). Ces molécules effectrices stoppent la progression du cycle cellulaire de façon transitoire avant de reprendre la prolifération si le dommage est réparable, ou permanente grâce à la sénescence. p53 peut également bien déclencher la mort des cellules par apoptose (voir Figure 15).

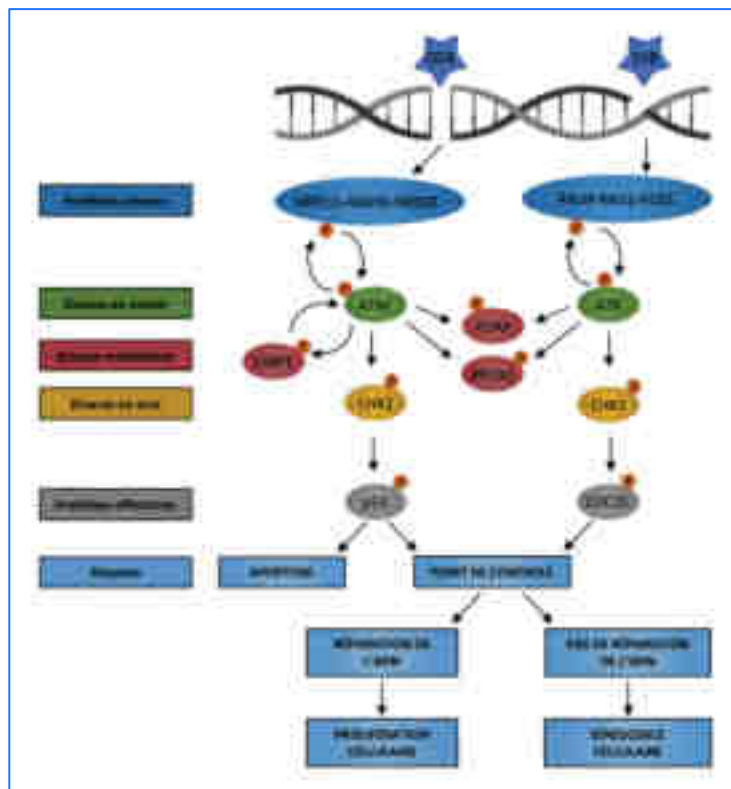


Figure 15 – Cascade de réponse de la voie DDR – Figure adaptée (47)

ii. Stress oxydatif et dysfonctionnement mitochondrial

Les mitochondries sont des organites cytoplasmiques présents chez les eucaryotes et absents chez les procaryotes. Elles sont les principales productrices de l'énergie nécessaire aux cellules : elles synthétisent de l'ATP grâce à la phosphorylation oxydative (48)(voir Figure 16).

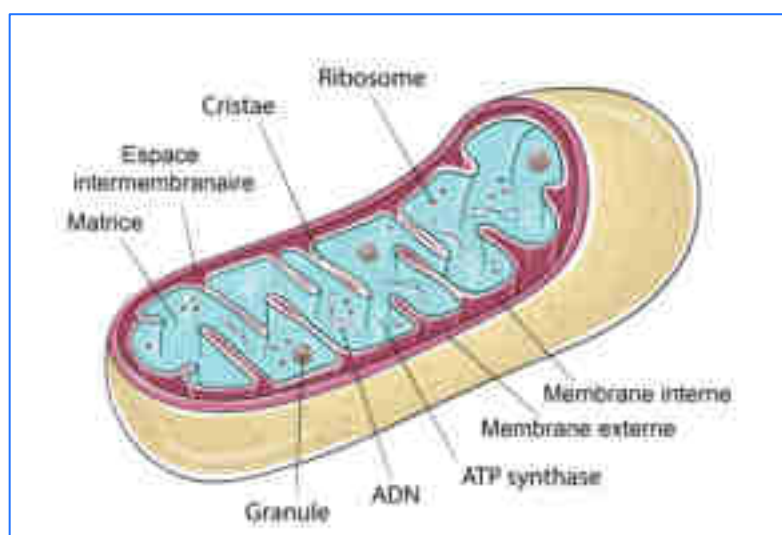


Figure 16 - Schéma d'une mitochondrie (49)

Les mitochondries sont également les principaux organites responsables de la libération intrinsèque de ROS (*Reactive Oxygen Species*) par les réactions de la chaîne respiratoire. Les radicaux libres sont des atomes, des molécules ou des ions qui possèdent des électrons non appariés et qui sont extrêmement actifs dans les réactions chimiques avec d'autres molécules. S'il est physiologique pour les mitochondries de libérer des ROS, leur accumulation peut être nocive. Ce stress oxydant peut induire des lésions à l'ADN (en plus de l'oxydation des protéines), potentiellement capables d'activer la voie des DDR. Ainsi, les mitochondries dysfonctionnelles, produisant entre autres une trop grande quantité de ROS, peuvent être éliminées par autophagie (50).

L'autophagie est un mécanisme d'autodigestion qui permet la dégradation d'organites et de protéines grâce aux lysosomes. Il en existe trois types : la plus simple, la microautophagie, puis l'autophagie médiée par des protéines chaperonnes, et pour finir la forme principale : la macroautophagie (voir Figure 17). La mitophagie elle-même, représente par extension la dégradation sélective des mitochondries par autophagie (51).

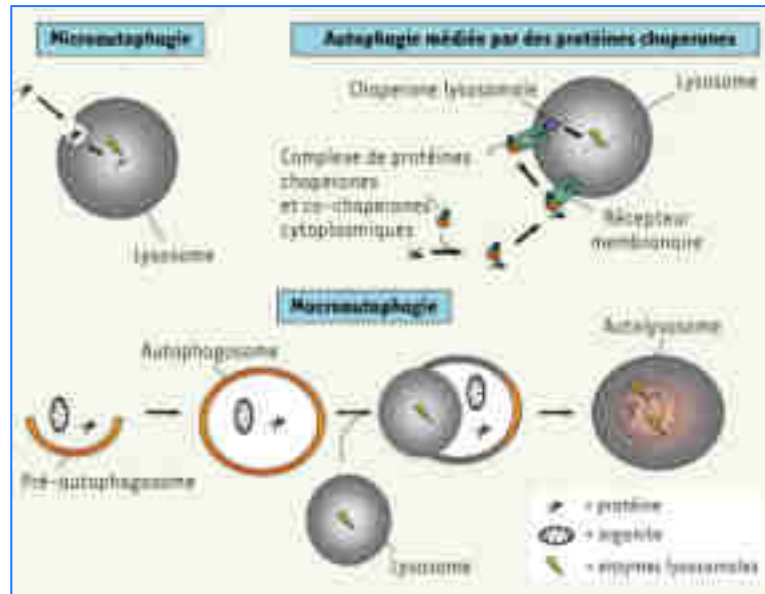


Figure 17 – Schéma des trois types d'autophagie (52)

Lors de la **microautophagie**, une partie du cytoplasme est séquestré dans le lysosome qui va dégrader les organites présents. Dans le processus d'**autophagie médiée par des protéines chaperonnes**, les protéines comportant une séquence précise des 5 acides aminés suivants (KFERQ) sont reconnues par le complexe formé par les protéines chaperonnes (hsc70) et co-chaperonnes (hip, hop, hsp40, hsp90 et bag1), puis adressées jusqu'au lysosome. Le récepteur LAMP-2A, associé à la membrane lysosomale, les reconnaît et permet leur translocation dans la lumière du lysosome. Pour finir, la **macroautophagie**, est un mécanisme dans lequel une portion de cytoplasme est isolée dans une vésicule appelée pré-autophagosome lors de sa formation, puis autophagosome une fois scellée. Ce dernier fusionne avec un lysosome pour devenir un « auto-lysosome » dans lequel les enzymes lysosomales digèrent les différents composants.

La performance du processus d'autophagie décroît avec le vieillissement : en effet, l'insuffisance fonctionnelle de l'autophagie a une place prépondérante dans l'accumulation de composants cellulaires délétères. Une mitophagie insuffisante cause donc l'accumulation de mitochondries endommagées, et est donc liée à l'augmentation de la production de ROS. Ce phénomène de dysfonctionnement de la mitochondrie associé à la sénescence se nomme MiDAS pour « Mitochondrial dysfunction-associated senescence » et favorise la sénescence cellulaire (53).

En outre, l'activation des voies de suppression des tumeurs p53 et pRB, favorise une augmentation perpétuelle de ROS. Et en réciproque, une quantité importante de ROS peut être également corrélée à l'activation de p53, qui induit l'inhibition de l'autophagie. Enfin, le rôle

du stress oxydatif médié par l'augmentation des ROS dans la sénescence a été étudié et démontré par les traitements par antioxydants, qui peuvent retarder et même prévenir la sénescence. En résumé, le stress oxydatif médié par le dysfonctionnement ainsi que l'accumulation des mitochondries, représentent certains des déclencheurs de la sénescence (23).

iii. Sénescence induite par les agents génotoxiques

De nombreux agents génotoxiques, comme les radiations ionisantes ou encore les molécules chimio-thérapeutiques, génèrent des dommages sur l'ADN ou un stress oxydant, ce qui peut potentiellement induire la sénescence. Globalement, il est possible de provoquer une sénescence induite et prématurée grâce à tout composant impliquant des dommages à l'ADN ou un stress trop important.

L'une des substances utilisées régulièrement lors d'expérimentations sur la sénescence est l'étoposide. Ce médicament est un inhibiteur de topoisomérases I et II (impliquées dans la réplication), utilisé dans le traitement de certains cancers (54). Le traitement par des agents endommageant l'ADN tels que les UV, l'irradiation γ ou l'hydroperoxyde de tert-butyle sont également connus pour induire la sénescence (55).

Nous aborderons par la suite les différentes caractéristiques morphologiques des cellules sénescents, les mécanismes qui potentialisent cet état, mais aussi les différentes interactions avec son environnement, ainsi que les capacités acquises par la cellule.

3) Caractéristiques et biomarqueurs des cellules sénescents

Les cellules sénescents sont métaboliquement actives et capables de produire et de sécréter des facteurs pouvant affecter le microenvironnement tissulaire. L'un des enjeux dans l'étude des cellules sénescents est de les caractériser et de les détecter afin de comprendre les mécanismes qui régissent ces cellules si particulières. Néanmoins, les marqueurs de la sénescence ne sont pas spécifiques et sont donc la plupart du temps utilisés en association. Nous aborderons ici, les différentes manières de définir et de visualiser les cellules sénescents.

Si la sénescence se matérialise par la sortie du cycle cellulaire et par l'activation des protéines p53 et p16, lors de la **phase précoce**, des modifications cytomorphologiques et chromatiennes apparaissent. L'activité de la β -galactosidase lysosomiale augmente de manière significative, et la cellule développe une résistance à l'apoptose. À cette étape, la cellule sécrète déjà un grand nombre de molécules pro-inflammatoires (SASP). Plus **tardivement**, lorsque la sénescence persiste, les modifications cytomorphologiques et chromatiennes s'accroissent et la nature du SASP évolue, favorisant l'inflammation chronique (56). Tous les thèmes ci-dessous seront évoqués dans cette partie (Voir Figure 18).

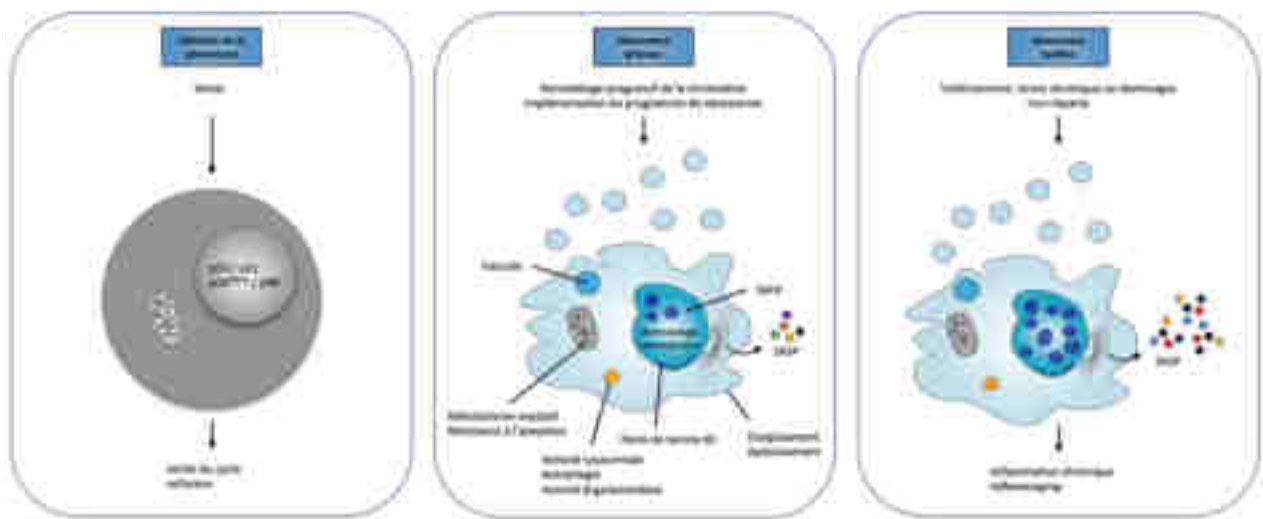


Figure 18 - Représentation schématique des différentes caractéristiques de la sénescence cellulaires – Figure adaptée (56)

a) Arrêt du cycle cellulaire

Bien que non spécifique de la sénescence, le marquage au BrdU, peut permettre d'identifier les cellules sénescents. En effet, le BrdU est un analogue synthétique de la thymidine, incorporé dans l'ADN durant la phase S du cycle cellulaire et qui ne peut être incorporé par les cellules ayant cessé de se diviser (voir Figure 19).

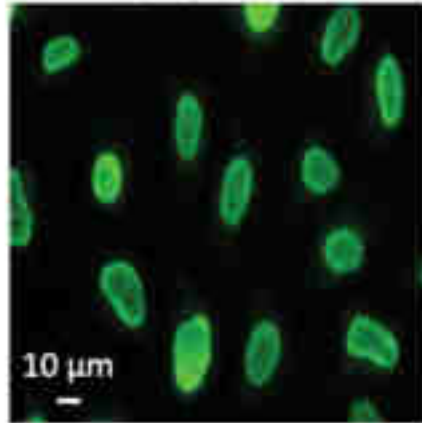


Figure 19 – Image d’immunofluorescence montrant des cellules proliférantes marquées au BrdU (57)

b) Caractéristiques morphologiques

Les cellules qui deviennent sénescents subissent des changements structurels et fonctionnels qui affectent pratiquement tous les aspects de la physiologie cellulaire. Les caractéristiques morphologiques des cellules sénescents sont plurielles : le corps cellulaire est élargi et comporte une membrane cytoplasmique déformée, des vacuoles apparaissent (voir Figure 20).

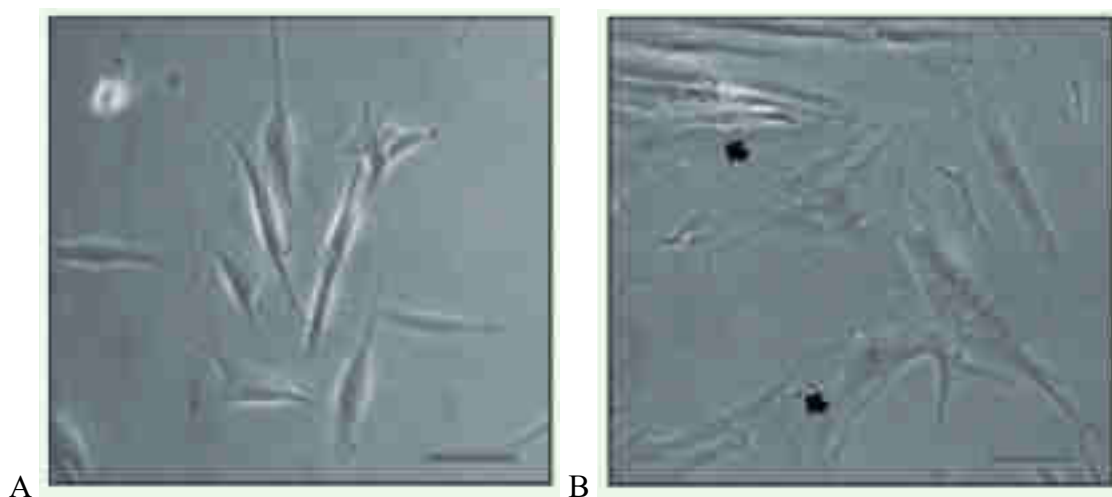


Figure 20 – Fibroblastes humains observés au microscope à contraste de phase

A) Fibroblastes en phase de croissance B) Fibroblastes sénescents : plus étalés, et contenant des vacuoles et des agrégats (flèches noires) (46)

De plus, l'activation de la voie de signalisation ATF6 α , un capteur de stress qui met en jeu un mécanisme nommé UPR (*unfolded protein response*), contribue également à la transition morphologique de la cellule sénescence en élargissant à la fois le réticulum endoplasmique et le cytoplasme de la cellule. Ce phénomène est dû à l'accumulation de protéines mal repliées ou d'agrégats qui nuisent à la survie des cellules (58).

a) *Rôle des histones*

Une histone est une protéine qui fournit un support structurel à un chromosome. L'ADN s'enroule autour de complexes de protéines d'histones, formant un nucléosome, conférant au chromosome une forme plus compacte. L'ensemble des nucléosomes forment la chromatine. Elle peut être condensée et interdire l'expression des gènes (hétérochromatine), ou être distendue et la promouvoir (euchromatine) (59,60)(voir Figure 21). Les histones se présentent sous plusieurs variantes et peuvent être altérées par un certain nombre de modifications, notamment la méthylation associée à la répression des gènes, et l'acétylation associée à leur expression.

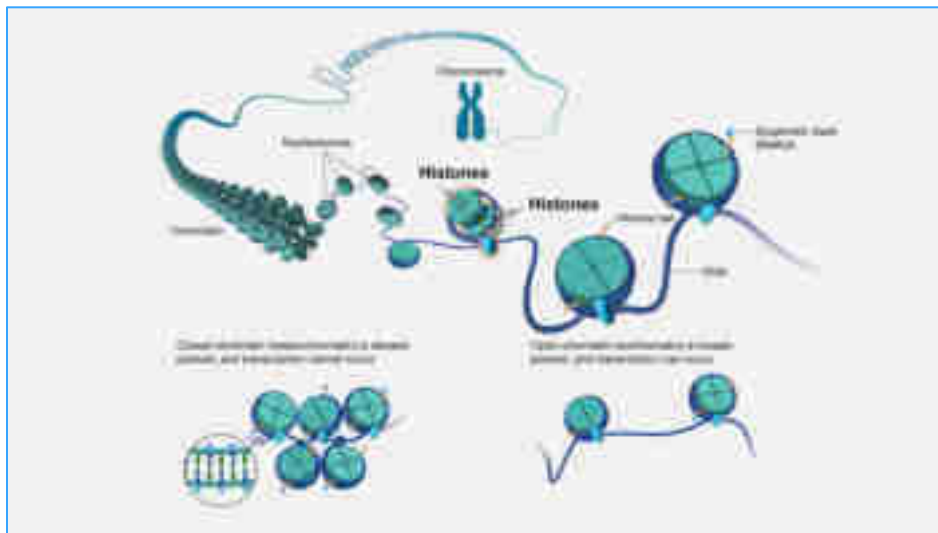


Figure 21 – Structure et fonctionnement d'une histone (61)

Le niveau de condensation de l'ADN autour des nucléosomes d'histones varie le long des chromosomes. Il est faible dans l'euchromatine, dite « ouverte » et accessible aux mécanismes des ARN polymérases. En revanche, il est important dans l'hétérochromatine, dite « fermée » et donc inaccessible à la transcription.

L'étude suivante utilise la spectrométrie de masse pour caractériser les niveaux de concentration de l'histone H2A.J dans des fibroblastes WI-38hTERT dans des conditions prolifératives, de quiescence (privation de sérum) et dans divers états de sénescence : répllicative ou programmée (soit induite par l'oncogène RAF, soit par l'ajout d'étoposide). L'histone H2A.J s'accumule dans les fibroblastes sénescents présentant des lésions de l'ADN, tandis qu'elle n'est présente qu'à de faibles niveaux dans les fibroblastes humains en prolifération (environ 10x moins). Ces résultats ont été confirmés par immunoblot avec un anticorps anti-H2A.J (62) (voir Figure 22).



Figure 22 - Western blot d'histones extraites d'acides de fibroblastes (62)

Un suivi détaillé de l'accumulation de H2A.J dans les cellules induites en sénescence par l'étoposide a montré que les niveaux de H2A.J augmentaient rapidement pendant 1 à 2 semaines après traitement, puis plus lentement au cours du mois suivant (voir Figure 23).

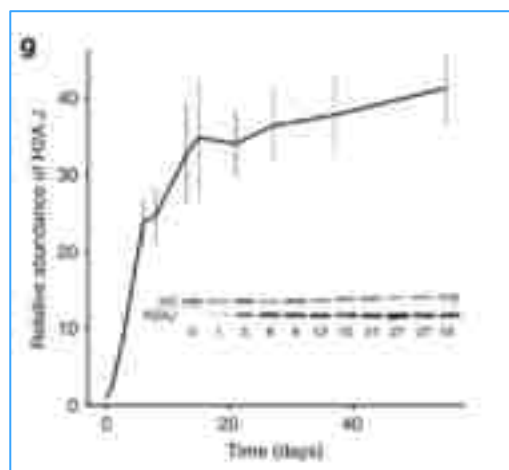


Figure 23 - Évolution temporelle de l'accumulation de H2A.J au cours de la sénescence induite par l'étoposide des fibroblastes WI-38hTERT par Western blott (62)

La surexpression de ce variant d'histone H2A.J semble favoriser l'expression des signaux émis par les cellules sénescents (SASP), dans le but d'interagir avec le système immunitaire afin de contribuer à l'inflammation chronique en augmentant l'expression des gènes pro-inflammatoires. L'inflammation chronique étant tumorigène, la surexpression de H2A.J dans les régions codantes pour les gènes pro-inflammatoires peut expliquer pourquoi le gène H2AFJ est amplifié et surexprimé dans certains cancers humains. De ce fait, la présence de d'interleukine 6 (IL6), une molécule pro-inflammatoire, est un marqueur associé de la sénescence (62) (voir Figure 24).

En retour, l'inactivation de H2A.J dans les cellules sénescents, diminue l'expression de plusieurs gènes qui codent pour des cytokine/chimiokines pro-inflammatoires.

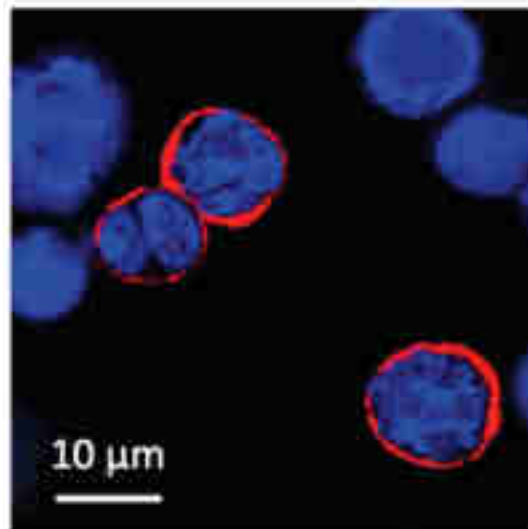


Figure 24 - Image d'immunofluorescence montrant les noyaux et la protéine IL6 (57)

Le DAPI est une molécule fluorescente possédant la capacité de se lier fortement aux bases d'adénine et de thymine de l'ADN. Le DAPI colore en bleu les noyaux cellulaires. L'IL6, un des principaux facteur du SASP, est marquée en rouge. Elle entoure les noyaux entourés les moins intègre. Ces cellules-là sont sénescents.

Pour déterminer si ce défaut en H2A.J entraîne une réduction de la production de cytokines, on réalise un dosage grâce à la technologie Luminex sur 63 cytokines, chimiokines ou facteurs de croissance/adhésion humains dans le milieu conditionné de fibroblastes sénescents. Le taux de facteurs pro-inflammatoires a été fortement diminué par l'inhibition de H2A.J (62). Ces résultats confirment que H2A.J joue un rôle important dans sa fonction de

promotion de l'expression des gènes inflammatoires dans la sénescence en favorisant la production de chimiokines et de cytokines inflammatoires. H2A.J devient donc un biomarqueur de certaines cellules souches et cutanées sénescents (voir Figure 25).

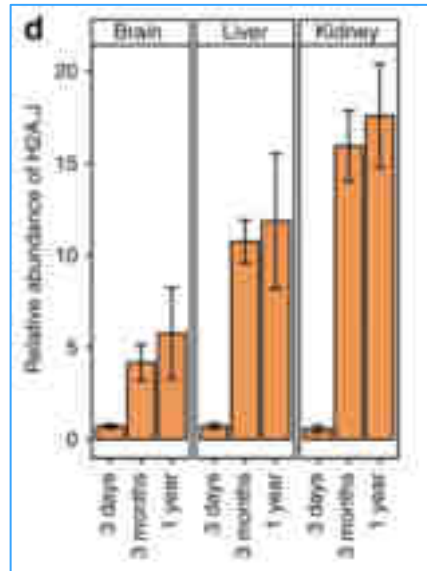


Figure 25 – Abondance relative de H2A.J dans le cerveau, le foie et le rein (62)

D'après une étude sur des souris, H2A.J s'accumule avec l'âge à des degrés différents selon les organes. L'accumulation hétérogène de H2A.J dans certains organes suggère qu'il a des fonctions spécifiques aux tissus indépendamment de la sénescence cellulaire.

D'après l'analyse par immunofluorescence de coupes de peau humaine à différents âges, il est frappant de constater que le pourcentage de cellules épidermiques H2A.J positives est augmenté avec l'âge (62,63)(voir Figure 26).

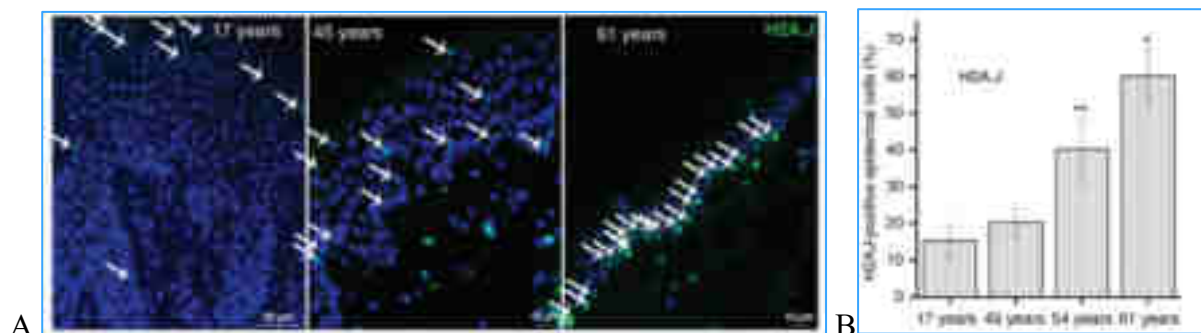


Figure 26 – Augmentation de la présence d'H2A.J en fonction de l'âge (62)

A - Détection par immunofluorescence – L'H2A.J est beaucoup plus présente sur les cellules épidermiques sur le sujet âgé.(62) B - Représentation graphique – Le pourcentage de cellules H2A.J passe de 15 % (peau de 17 ans) à 60 % (peau de 61 ans).

Plus globalement, les modifications de la chromatine bloquent les cellules dans un état sénescence à cause de la répression des gènes impliqués dans le cycle cellulaire ainsi qu'à l'augmentation de l'expression des gènes codant les protéines constitutives du phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP) (57).

b) Réorganisation chromatinienne et nucléaire

Le syndrome de Hutchinson-Gilford, plus communément appelé « progéria », est une maladie génétique rarissime, affectant une naissance sur 4 à 8 millions. Cette découverte en 2003, a permis de mettre en évidence un lien entre les lamines, l'altération de l'enveloppe nucléaire et le vieillissement.

La lamine joue un rôle essentiel dans le maintien de la forme du noyau de la cellule, dans l'organisation du génome et dans ses fonctions. Lors de l'initiation de la sénescence, la modification de l'architecture chromatinienne est enclenchée par la diminution de l'expression de la lamine B, qui a pour rôle de fixer l'ADN sur la membrane nucléaire. Émergent alors des foyers d'hétérochromatine appelés SAHF ou « *Senescence Associated Heterochromatine Foci* », caractérisés par les marqueurs d'hétérochromatine transcriptionnellement réprimée (57). Ces SAHF font partie des marqueurs de la sénescence (voir Figure 27).

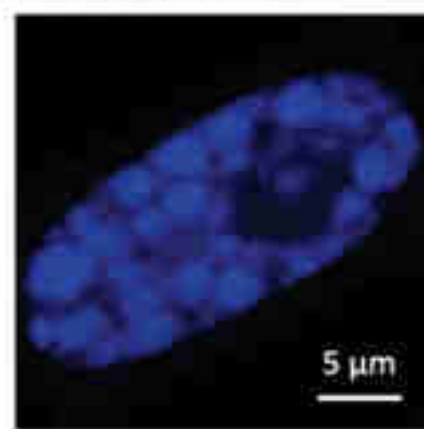


Figure 27 – Visualisation d'un noyau cellulaire présentant de nombreux SAHF marqué au DAPI (57)

Caractérisée par un vieillissement prématuré débutant dès la période néonatale, la progéria est généralement due à la mutation sporadique (non présente chez les parents) du gène LMNA. Situé sur le chromosome 1, ce gène code pour des protéines lamines A et C (voir Figure 28). Lorsque la mutation apparaît, le gène LMNA produit une protéine tronquée, baptisée « progérine », qui reste ancrée dans la membrane du noyau des cellules, s’y accumule, et entraîne finalement sa déformation et des dysfonctions (39).

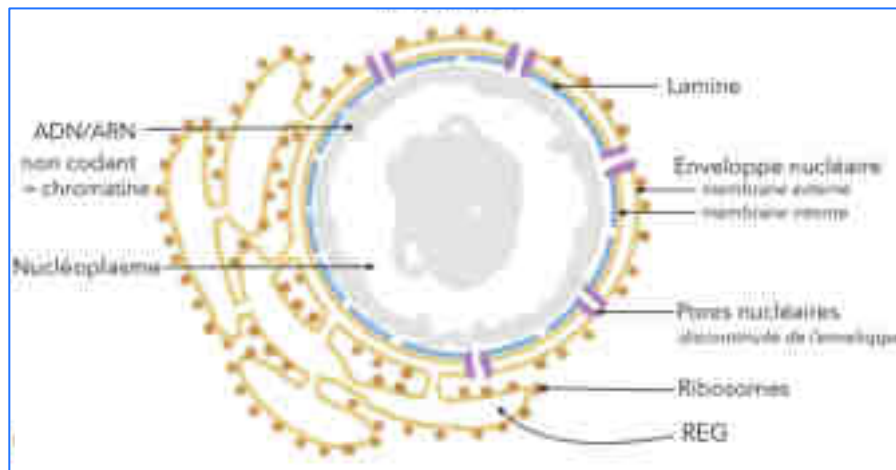


Figure 28 – Schéma du noyau d’une cellule eucaryote en interphase (64)

Les lamines sont des filaments intermédiaires qui constituent la lamina nucléaire. Ce réseau fibreux borde toute la partie interne de l’enveloppe nucléaire.

Au cours du vieillissement physiologique, les cellules expriment cette progérine ; ce qui implique l’idée que la lamine impacte le vieillissement cellulaire physiologique. Outre les déformations de l’enveloppe nucléaire, les cellules déficientes en lamine comportent des signes d’instabilité génétique, avec notamment des niveaux élevés de cassures d’ADN simple et double brin, des cassures chromosomiques, ou encore des défauts télomériques.

Enfin, des données de la littérature suggèrent l’existence de liens étroits entre le déficit ou l’érosion des lamines et le raccourcissement des télomères, l’érosion ou la rupture de l’enveloppe nucléaire, un défaut de réparation des dommages causés à l’ADN, une diminution de la détoxification des ROS, ainsi que la production de cytokines inflammatoires et d’interférons qui contribueraient aux pathologies inflammatoires liées à l’âge. L’ensemble des données étudiées suggèrent que la dérégulation des lamines représente un élément fondamental

dans le contrôle de la sénescence. La proportion lamine B1/lamine A, et l'intégrité de la structure de la matrice et de l'enveloppe nucléaire semblent jouer un rôle clé dans ce contrôle. La dérégulation de la lamine B1 est aujourd'hui bien établie comme l'un des marqueurs du phénotype sénescence (65).

c) Résistance à l'apoptose

L'apoptose ou mort cellulaire programmée tire son étymologie du grec *apo* signifiant « au loin » et *ptosis* signifiant « chute ». Il s'agit du processus physiologique par lequel une cellule déclenche son autodestruction à la suite d'un signal spécifique. Le mécanisme de l'apoptose, en tant que processus contrôlé de suppression des cellules, est mis en évidence en 1962. Bien qu'ils constituent deux mécanismes bien distincts, une partie des signaux conduisant à la sénescence et à l'apoptose sont communs, comme par exemple, la protéine p53, impliquée dans les deux processus. Les mécanismes protéolytiques jouent un rôle majeur dans l'apoptose, tandis que les mécanismes génétiques sont déterminants dans la sénescence (16).

Il se trouve que les cellules sénescence présentent une résistance à l'apoptose :

- Le facteur de transcription FOXO4 (*Forkhead box protein O4*) est un pivot dans la survie des cellules sénescence. Ce facteur est surexprimé dans les cellules sénescence au niveau de l'ARNm mais également au niveau protéique, ce qui permet d'éviter la mort cellulaire par apoptose grâce à la séquestration de p53 (66).
- La famille de protéines BCL-2 (*B-cell lymphoma 2*) joue un rôle central dans la régulation de la mort cellulaire par divers mécanismes, notamment l'apoptose et l'autophagie. Cette famille comprend les protéines **anti-apoptotiques** BCL-2, BCL-W, BCL-XL, MCL-1 et A1, et les protéines pro-apoptotiques (Bax, Bak, Bad, Bid, Bim, etc) Cette famille fait l'objet d'études intensives en tant que cible d'intervention pharmacologique dans le cancer. La présence accrue de BCL-W et de BCL-XL est à l'origine de la résistance des cellules sénescence à l'apoptose. Leur inhibition combinée entraîne la mort des cellules sénescence (67).

- Le gène **pro-apoptotique** Bax est réprimé par l'histone 4, dans les cellules sénescences. En effet, la Lysine 20 de l'H4 est triméthylée (H4K20me3), ce qui réprime l'expression de Bax et confère à la cellule une résistance à l'apoptose.

La résistance à l'apoptose explique en partie la stabilité des cellules sénescences en culture mais est également liée au nombre exponentiel de cellules sénescences retrouvées à mesure que l'âge augmente (68).

d) Modification du compartiment lysosomal

Les cellules sénescences présentent une augmentation remarquable de la masse lysosomale et une activité autophagique élevée. Si nous savons que l'autophagie est globalement augmentée lors de la sénescence, en l'état actuel de l'art, on sait peu de choses sur l'autophagie médiée par des protéines chaperonnes, impliquant les lysosomes, si ce n'est que la sénescence régule à la hausse cette voie de dégradation.

Un lysosome est un organe intracellulaire délimité par une membrane, qui contient des enzymes hydrolytiques. La membrane du lysosome peut fusionner avec celle des autophagosomes contenant les organites à digérer, formant alors un phagolysosome ou lysosome secondaire (en anglais, autolysosome). Les lysosomes digèrent les déchets du métabolisme cellulaire et les corps étrangers capturés (69) (voir Figure 29).

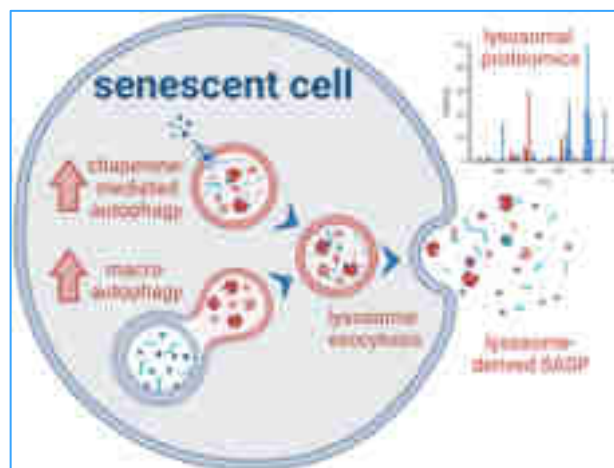


Figure 29 – Activité autophagique augmentée dans une cellule sénescence (70)

Le compartiment lysosomal est largement étendu dans les cellules sénescents (71). Les analyses protéomiques des sous-populations de lysosomes ont révélé de profonds changements quantitatifs et qualitatifs dans les cellules sénescents, affectant à la fois les protéines résidentes des lysosomes et les protéines cargo livrées aux lysosomes pour dégradation. En effet, le protéome lysosomal des cellules sénescents est amplement reconfiguré, et son activité de dégradation des protéines est accrue.

Par exemple, l'augmentation de l'activité caractéristique de la β -galactosidase associée à la sénescence (SA- β -Galactosidase), reflète l'augmentation de la masse lysosomale au sein des cellules sénescents. De même, la plupart des hydrolases lysosomales testées sont également enrichies dans les cellules sénescents, notamment l' α -mannosidase, l' α -fucosidase, la N-acétyl- β -hexosaminidase et l'arylsulfatase ARSA. Certaines, détectables par Western Blott peuvent être utilisées comme de nouveaux marqueurs de la sénescence (70,72).

Parmi les marqueurs les plus utilisés, la coloration de la SA- β -Galactosidase, permet depuis des décennies de caractériser la sénescence. Cependant, elle est également exprimée par des cellules en quiescence et est présente dans le processus de maturation des macrophages, ce qui rend cette méthode trop peu spécifique, et n'est donc pas suffisante seule, pour définir l'état de sénescence d'une cellule (voir Figure 30).

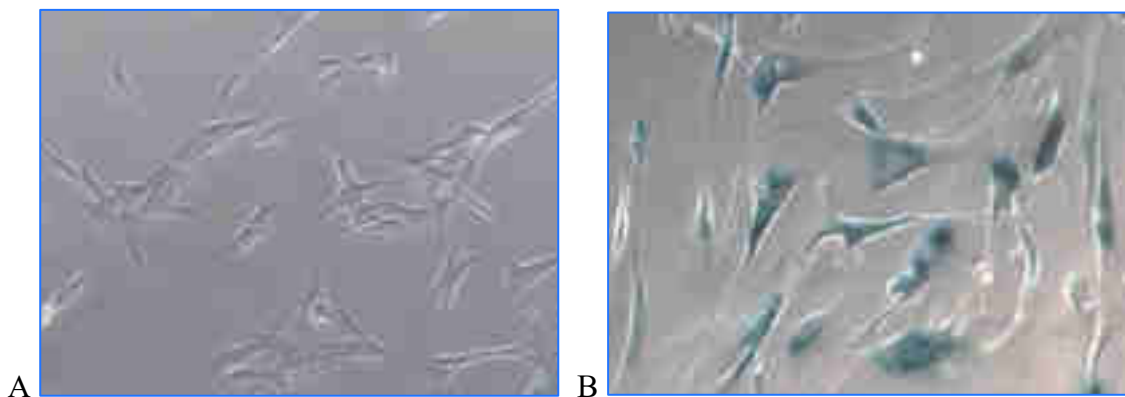


Figure 30 - Visualisation en lumière blanche de l'augmentation de l'activité de la SA- β -Galactosidase à la sénescence sur des fibroblastes humains

A) Fibroblastes humains en cours de prolifération – B) Fibroblastes humains sénescents

Les cellules sénescents augmentent leur capacité autophagique en agrandissant leur compartiment lysosomal et en participant à la biogenèse de nouveaux lysosomes. La présence accrue de l'activité de la SA- β -Galactosidase sur la figure B témoigne l'augmentation de la capacité de dégradation lysosomale des cellules sénescents (73).

Enfin, il semble que l'augmentation du taux de macroautophagie et d'autophagie médiée par les protéines chaperonnes dans les cellules sénescents n'est pas la conséquence d'une protéolyse luminale plus rapide mais plutôt d'une livraison plus importante de la cargaison aux lysosomes. Dans l'ensemble, les cellules sénescents régulent conjointement la macroautophagie et l'autophagie médiées par les protéines chaperonnes, ainsi que la teneur en protéines dans les lysosomes. De plus, la sécrétion lysosomale contribue au SASP, phénomène que nous allons étudier plus en détail (70).

Force est de constater qu'aucun des biomarqueurs évoqués n'est en soi complètement spécifique ou universel, il existe un large consensus sur le fait que les cellules sénescents expriment la plupart d'entre eux. Ils sont donc souvent utilisés en association.

Après avoir abordé la phénotypie de la sénescence cellulaire, nous prendrons du recul et l'observons d'un point de vue plus global. A la lumière des travaux de recherche les plus récents, nous développerons donc les implications physiologiques et les conséquences pathophysiologiques de la sénescence (74,75).

II. LES ENJEUX DE LA SÉNESCENCE CELLULAIRE SUR L'ORGANISME

La sénescence possède un double visage. Si l'accumulation de cellules sénescents entraîne des effets préjudiciables sur l'organisme, au fil des études, on découvre que la sénescence cellulaire n'est plus uniquement qu'un programme de défense, mais qu'elle est à l'origine d'une myriade d'autres mécanismes positifs. La sénescence est un processus ubiquitaire et essentiel, qui se produit dans plusieurs tissus au cours de différents processus physiologiques et pathologiques tels que le remodelage des tissus, les lésions, la tumorigénèse, le vieillissement ou encore la morphogénèse embryonnaire (66,76,77)(voir Figure 31).

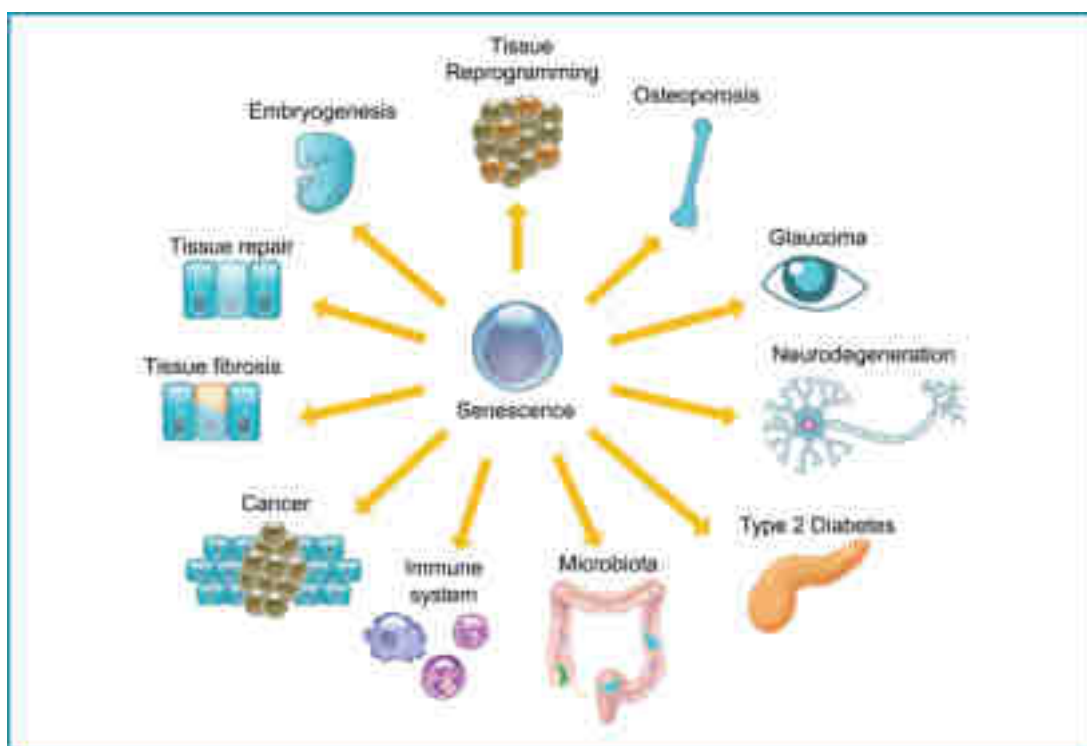


Figure 31 - Impact de la sénescence cellulaire dans différents processus physiopathologiques (55)

L'on peut définir la sénescence comme un processus cellulaire qui agit comme une épée à double tranchant, avec des effets aussi bénéfiques que néfastes sur la santé de l'organisme, et qui est considéré comme un exemple de pléiotropie antagoniste évolutive.

Un gène pléiotrophe, est un gène qui a plusieurs fonctions et a des effets phénotypiques différents. Ainsi, un gène sélectionné dans l'évolution pour son effet positif, s'accompagne la plupart du temps d'effets négatifs.

La pléiotropie antagoniste est une théorie selon laquelle, les gènes pléiotropes, possèdent des effets contrastés sur les individus en fonction de leur âge. Ils favorisent la viabilité des individus jeunes, mais affaiblissent les individus âgés. La sélection naturelle aurait retenu ces mutations parce que les avantages qu'elles procurent aux plus jeunes l'emportent sur les inconvénients qu'elles occasionnent chez les plus âgés. Et si la sénescence a été conservée au fil du temps, c'est qu'elle a joué un rôle dans l'évolution.

Nous aborderons dans ce chapitre, les effets physiopathologiques de la sénescence, en commençant par définir un phénotype inflammatoire et sécrétoire qui lui est propre : le SASP.

1) Le SASP : phénotype sécrétoire associé à la sénescence

Au cours des dernières années, de nombreux articles scientifiques se sont intéressés au phénotype sécrétoire associé à la sénescence, en anglais « *Senescence-Associated Secretory Phenotype endothelial* » ou SASP. Ce dernier joue un rôle central dans le maintien du phénotype sénescence et des fonctions effectrices des cellules sénescence. Les cellules sénescence sécrètent des facteurs inflammatoires, de remodelage tissulaire et d'attraction du système immunitaire, dans le micro-environnement tissulaire ; ce qui constitue le SASP. Il forme alors le secrétome de messagerie de la sénescence (78,79) (voir Tableau 1).

Le SASP n'est néanmoins pas sécrété de manière équitable dans toutes les cellules sénescence. Les composants SASP, dépendent du type de cellule devenue sénescence et de la cause de la sénescence (80).

Tableau 1 – Principaux composants du SASP (28)

Principaux composants du SASP endothélial		Rôle
Cytokines pro-inflammatoires	IL-6, TNF-alpha	Action pro-apoptotique
Chimiokines	IL-8	Attirent et activent les cellules immunitaires
Facteurs de croissance et régulateurs	VEGF, EGF, HGF	Régulent la fabrication ou la croissance de certaines cellules
Protéases	MMP1, MMP3	Provoquent la destruction des tissus
Serpines	PAI-1, PAI-2	Provoquent la coagulation sanguine et la fibrose

Bien que le spectre des molécules sécrétées par les cellules sénescentes soit large, voici les composés principaux : sécrétés en plus grande quantité et ayant le plus fort impact sur leur micro-environnement.

Le SASP constitue un mécanisme complexe, permettant de communiquer avec d'autres cellules, de moduler le microenvironnement local, et d'induire une sénescence paracrine en plus de sa sénescence autocrine (81)(voir Figure 32).

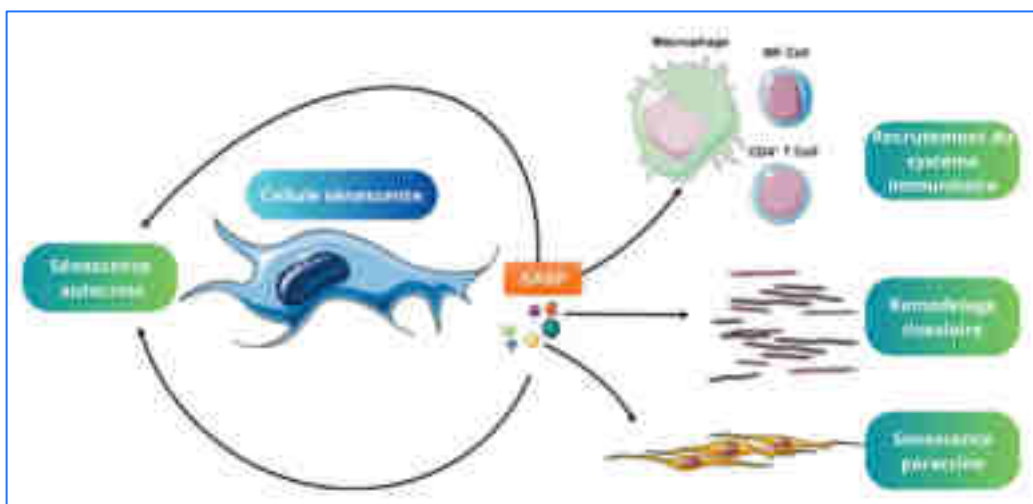


Figure 32 - Implication bénéfique ou délétère du SASP – Figure adaptée (81)

Le SASP constitue un environnement propice aux interactions cellulaires. D'une part, parce que les cellules sénescentes peuvent renforcer leur propre sénescence (sénescence autocrine) mais également parce qu'elles sont capables d'induire la sénescence aux cellules voisines

(sénescence paracrine), à l'origine d'une inflammation chronique ce qui peut avoir des effets délétères.

Enfin, par l'intermédiaire des molécules pro-inflammatoire, le SASP permet la réparation tissulaire et le recrutement de cellules immunitaires innées et adaptatives. Ces dernières sont capables d'éliminer les cellules sénescents trop nombreuses dans le tissu ou les cellules tumorales, tant que la quantité de cellules sénescents est gérable par l'organisme. Une forte concentration de cellules sénescents possède une plus forte probabilité d'engendrer l'émergence de cellules tumorales. Cette fonction importante attribuée au SASP est l'induction de l'immunosurveillance.

Lors du vieillissement physiologique, à cause des effets pro-inflammatoires du SASP, l'accumulation de cellules sénescents, couplée à la diminution de la réparation de l'ADN, ainsi qu'à la régulation du système immunitaire ; engendre une inflammation chronique (voir Figure 33). Cela contribue à l'amincissement du réservoir de cellules souches, déséquilibrant l'homéostasie tissulaire et favorisant la transformation des cellules du microenvironnement en cellules pro-tumorales. Ainsi, le développement de cancers est favorisé, de même que la survenue de pathologies liées à l'âge.

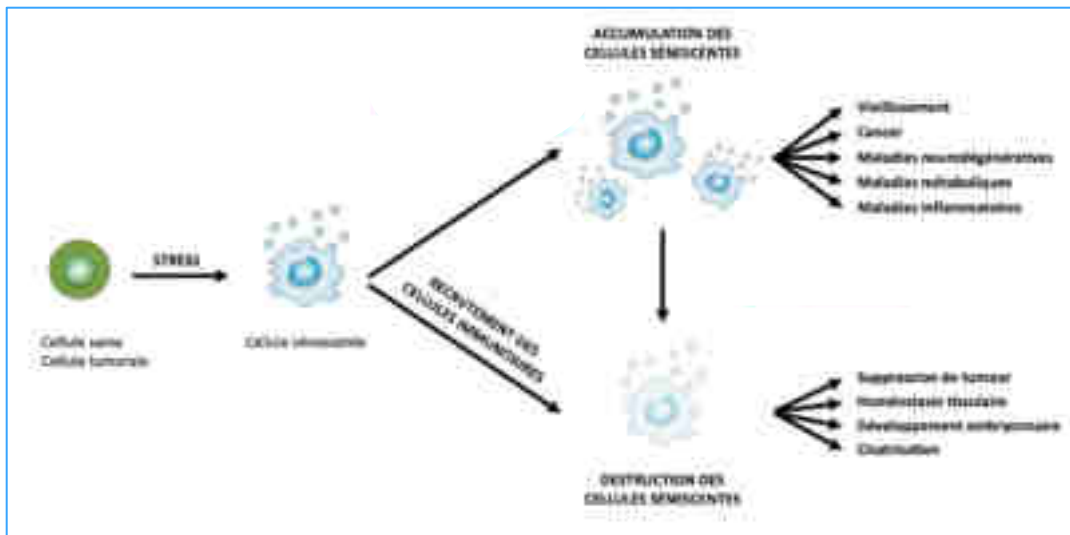


Figure 33 – La destinée plurielle d'une cellule sénescente – Figure adaptée (18)

Les facteurs sécrétés par le SASP peuvent favoriser la migration, l'invasion et la propagation des cellules cancéreuses. Parmi ces facteurs, on peut citer l'IL-6 et l'IL-8, qui agissent en favorisant la transition épithéliale-mésenchymateuse : on décèle notamment qu'une forte expression d'IL-6 et d'IL-8 est en corrélation avec un pronostic plus défavorable. La métalloprotéinase matricielle 3 (MMP3), en dégradant la matrice extracellulaire, facilite la migration des cellules. En outre, les cellules sénescents sont capables de sécréter le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), un facteur de croissance qui stimule l'angiogenèse (20).

Pour conclure, est représenté ci-dessous l'opposition fonctionnelle de la sénescence au cours de la vie de l'organisme, avec ses effets bénéfiques et délétères (voir Figure 34).

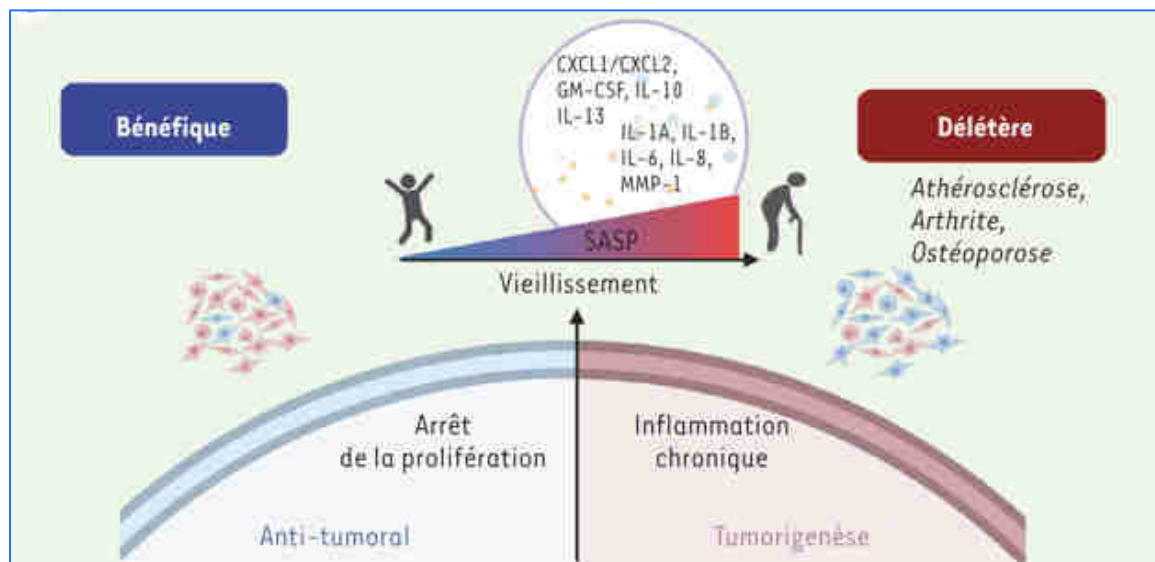


Figure 34 - Représentation schématique de la dualité de la sénescence provoquée par le SASP

La sénescence et le SASP ont un effet bénéfique au cours de la croissance puis tout au long de la vie, notamment grâce à leur action antitumorale. Mais le vieillissement impliquant une accumulation des cellules sénescents, et des mécanismes de réparations et de clairance de moins en moins efficace, associée au SASP qui potentialise l'inflammation chronique, cause des délétères. Le SASP via ses facteurs de croissance et ses facteurs de l'inflammation, peut causer la tumorigénèse, des maladies métaboliques, neurodégénératives ou inflammatoires. Le vieillissement conjoint à l'évolution du SASP sont une des origines des nombreuses maladies liées à l'âge, dont l'athérosclérose, l'arthrite, l'ostéoporose et le cancer.

2) Aspects physiologiques de la sénescence

a) Embryogénèse

En 2013, les équipes de William Keyes et Manuel Serrano bouleversent la communauté scientifique en identifiant une forte concentration de cellules sénescentes SA β -Gal⁺ dans diverses structures embryonnaires. L'utilisation d'un marqueur unique n'est pas toujours conclusive. Aussi bien que la coloration SA β -Gal⁺ soit fiable, il est important de tester l'expression d'autres marqueurs de la sénescence connus.

Le rôle transitoire des cellules sénescentes semble à ce jour avéré. À cet égard, des données récentes ont montré qu'une forme de sénescence programmée est active au cours du développement embryonnaire des vertébrés suivants : les humains, les souris, les oiseaux, les amphibiens et les poissons (82) (voir Figure 35).

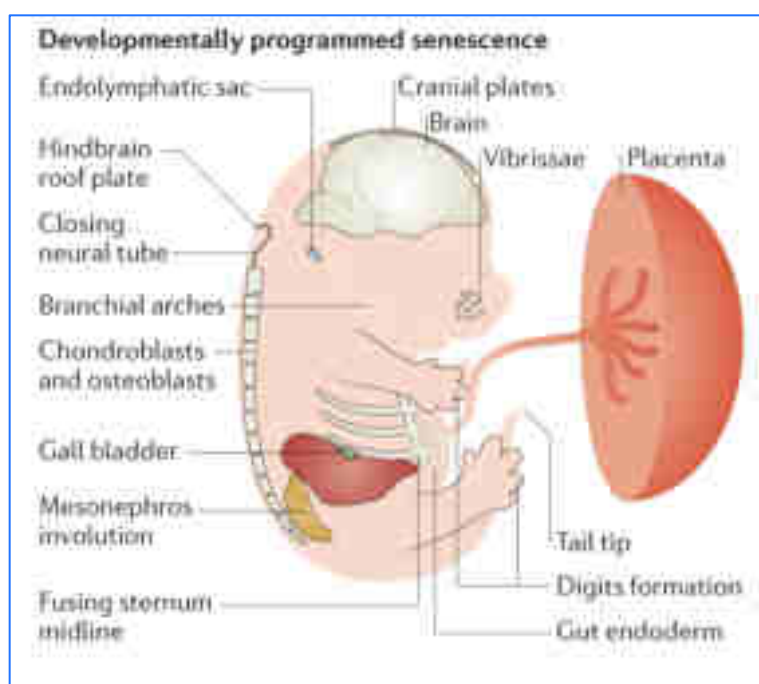


Figure 35 - Structures et organes qui subissent une sénescence programmée au cours du développement embryonnaire (83)

Régions dans l'embryon au sein desquelles sont observées des cellules positives à des marqueurs de sénescence cellulaire, notamment à la SA- β -Galactosidase associée à la sénescence, marqueur le plus couramment utilisé.

La sénescence dite « développementale », se produit de manière éphémère dans des structures embryonnaires transitoires, contribuant à leur construction, remodelage ou élimination (57,84,85). Lors de l'embryogénèse, sénescence et apoptose agissent de concert, et certaines structures finissent par être éliminées par une clairance à médiation immunitaire (voir figure 36).

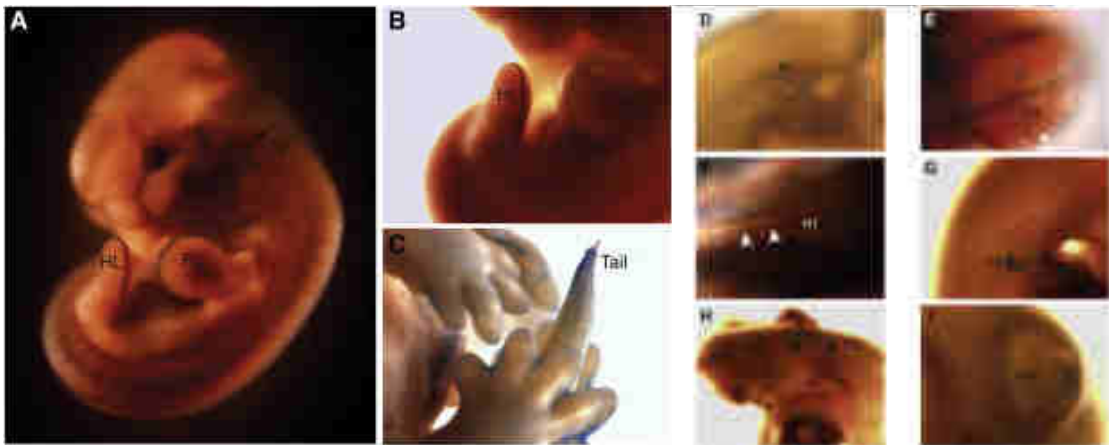


Figure 36 – Expression de la SA-β-Galactosidase au cours du développement embryonnaire d'un embryon de souris et d'un embryon de poulet (86)

Images A, B, C, D, E, F, G – embryon de souris. Images H, I – embryon de poulet.

Pour visualiser la sénescence exprimée dans l'embryon en développement, on recherche l'activité SAβ-Gal+ dans tout l'embryon. Des régions distinctes sont visibles. Les exemples de zones positives à la coloration des cellules SAβ-gal+ comprennent les membres en développement (pattes) (A et B), l'extrémité de la queue (C), la vésicule otique (D), les vésicules cérébrales (E), la fermeture du tube neural (F), dans les arcs pharyngiens (G), le long du tube neural fermé/de la colonne vertébrale (H) et dans l'œil en développement (I)

L'expression positive de la SAβ-gal associée à la sénescence cellulaire, n'est néanmoins visible que dans une fenêtre temporelle précise (voir Figure 37).



Figure 37 – Sénescence pendant le développement des membres antérieurs de la souris (86)

Les cellules sénescentes apparaissent comme une couche distincte autour de l'extrémité distale du bourgeon de membre en développement, avant de pénétrer dans les espaces interdigitaux, pour disparaître totalement.

La sénescence développementale partage certaines des principales caractéristiques de la sénescence adulte impliquant la voie DDR, avec notamment l'arrêt du cycle cellulaire et un sécrétome caractéristique. En revanche, elle semble impliquer un mécanisme moléculaire spécifique médié principalement par l'inhibiteur du cycle cellulaire p21, de manière indépendante de la p53 et ne causant pas de dommages à l'ADN. De plus, deux médiateurs importants du SASP, l'IL-6 et l'IL-8, ne semblent pas augmenter.

Il est important de souligner qu'elle se produit de manière identique dans chaque embryon de la majorité des animaux, ce qui démontre qu'il ne s'agit pas d'une réponse stochastique pour éliminer certaines cellules endommagées, mais plutôt qu'il s'agit d'un processus de développement programmé physiologique, sous le contrôle de processus organisés dans le temps et l'espace.

L'identification de la sénescence au cours du développement embryonnaire a donc radicalement transformé notre vision de la signification biologique et de l'origine de la sénescence (84). Cela démontre notamment que les cellules sénescents ont un impact bénéfique sur l'homéostasie tissulaire. D'autres mécanismes tels que la réparation tissulaire témoignent de son importance (87).

b) Réparation tissulaire

La réparation des tissus contient quatre phases distinctes qui se chevauchent : l'hémostase, l'inflammation, la prolifération et le remodelage. Chaque phase est facilitée par des facteurs solubles, dont certains sont des facteurs SASP connus (88) (Voir Figure 38).

Lors de la cicatrisation de la peau, la fermeture de la plaie se produit pendant la phase de prolifération. Lors de cette phase, se produisent la néoangiogénèse, la réépithélialisation, la formation d'un tissu de granulation, et la fibroplasia. Cette dernière provoque le recrutement de fibroblastes contractiles spécialisés appelés myofibroblastes. Les myofibroblastes sont caractérisés par leurs capacités à sécréter des protéines de la matrice extracellulaire et par leurs propriétés contractiles qui participent à la cicatrisation. Lors du remodelage, les myofibroblastes disparaissent (89).

Le rôle de la sénescence cellulaire dans la cicatrisation des plaies et la régénération des tissus a désormais été démontré. En effet, les cellules exprimant des marqueurs de sénescence jouent un rôle positif dans la cicatrisation des plaies après une blessure aiguë et préviennent la formation de cicatrices hypertrophiques et chéloïdes (cicatrices fibro-prolifératives provoquées par une prolifération anormale du tissu cutané) (90). Lors d'une blessure, le dépôt de matrice extracellulaire enclenche le processus de réparation. Un dépôt trop important peut entraîner une fibrose, empêchant une bonne cicatrisation.

En effet, le biais négatif à la réparation tissulaire, est la réponse fibrotique. Pendant les processus de réparation tissulaire, la cicatrisation entraîne la formation d'un excès de tissu conjonctif. Or, l'accumulation de protéines de la matrice extracellulaire entraîne une cicatrisation permanente et affecte la structure et la fonctionnalité des tissus. Dans différents tissus, il a été démontré que la sénescence cellulaire jouait un rôle de promotion dans la formation du tissu cicatriciel (91). Les fibroblastes sénescents sécrètent des facteurs antifibrotiques ayant pour but de dégrader les composants de la MEC et freiner la fibrose (92).

Quelques jours après une blessure cutanée, on observe la présence de fibroblastes et des cellules endothéliales sénescents. Les protéines d'arrêt du cycle cellulaire (en particulier p16, p21 et p53) et le SASP sont alors transitoirement régulés à la hausse. Ces cellules sénescents

favorisent ensuite la cicatrisation en sécrétant du PDGF-AA, un facteur de croissance, qui induit la différenciation des myofibroblastes.

En absence de sénescence, un retard de cicatrisation peut se produire. Cependant, la persistance des cellules sénescents peut contribuer au développement et à la persistance de plaies chroniques (88,92). Chez la souris, en l'absence de cellules sénescents, l'administration topique de PDGF-AA atténue le retard de cicatrisation. Ces données confirment le rôle transitoire et positif des cellules sénescents dans la réparation des tissus.

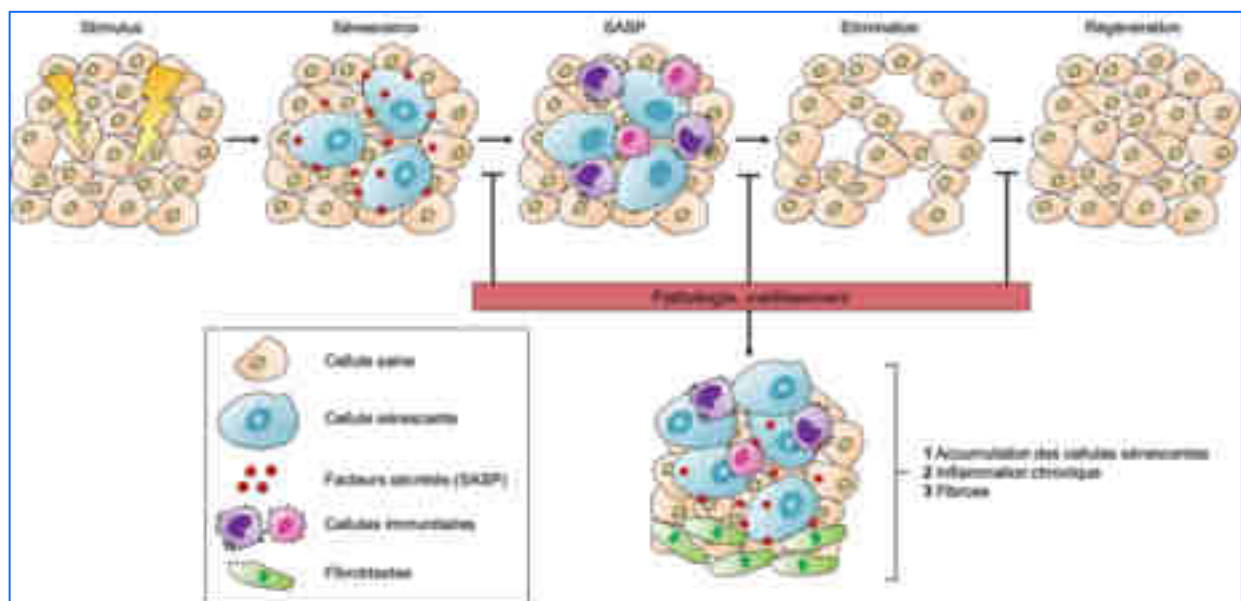


Figure 38 – Processus de cicatrisation (83)

Suite à un stimulus, les cellules sénescents s'accumulent et recrutent les cellules immunitaires via le SASP. Les cellules sénescents sont éliminées par le système immunitaire, puis le tissu se régénère par prolifération. Cet enchaînement est perturbé lorsque les dommages persistent ou au cours du vieillissement. Les cellules sénescents éliminées en trop faible nombre persistent, et la cicatrisation fait intervenir des fibroblastes, phénomène qui aboutit à la fibrose.

3) Aspects pathologiques de la sénescence

a) Impact de la sénescence dans les pathologies chroniques

Divers marqueurs de la sénescence, notamment SA- β -gal, p16 et les DDR, s'accumulent dans les tissus des mammifères âgés, ce qui suggère que les cellules sénescentes pourraient jouer un rôle préjudiciable dans les pathologies associées à l'âge (93,94)(Voir Figure 39).

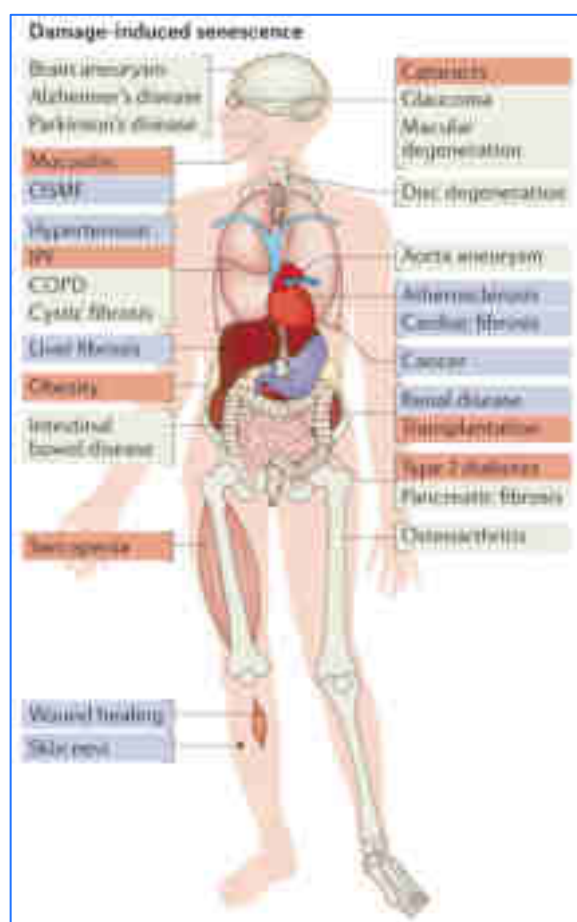


Figure 39 – Pathologies associées à une sénescence induite par DDR (83)

Les maladies dans lesquelles la sénescence peut jouer d'avantage jouer un rôle bénéfique (encadré bleu), que néfaste (encadré rouge), ainsi que les maladies dans lesquelles le rôle bénéfique ou néfaste de la sénescence n'a pas été établi (encadré beige) sont représentées ci-dessus. De multiples conditions pathologiques sont caractérisées par une abondance accrue de cellules sénescentes. Les exemples sont multiples et incluent les pathologies citées ci-dessus.

Une étude publiée en 2016, démontre que dans une population murine, l'élimination des cellules p16+ retarde l'apparition des maladies associées à l'âge dans la vie tardive, et augmente les durées de vie médiane et maximale. Cela suggère ainsi, que l'accumulation des cellules sénescents limite la longévité (95).

L'hétérogénéité des cellules sénescents a suscité l'idée de les classer en types « délétères » et « auxiliaires ». Les cellules sénescents auxiliaires favorisent la fonction des cellules souches, la cicatrisation des plaies et la régénération des tissus, tandis que les cellules délétères favorisent l'inflammation chronique. Les cellules sénescents auxiliaires exprimeraient des marqueurs sénescents de manière transitoire dans le cadre d'une réponse physiologique.

Afin d'illustrer l'omniprésence de la sénescence dans les pathologies chroniques, les principaux mécanismes de l'ostéoarthritis, de l'athérosclérose, de l'ostéoporose, de la maladie de Parkinson, et du diabète de type 2 sont représentés ci-dessous (voir Figure 40). Il reste à déterminer si l'accumulation de cellules sénescents est liée à l'étiologie de chacune de ces affections ou s'il s'agit d'un mécanisme compensatoire.

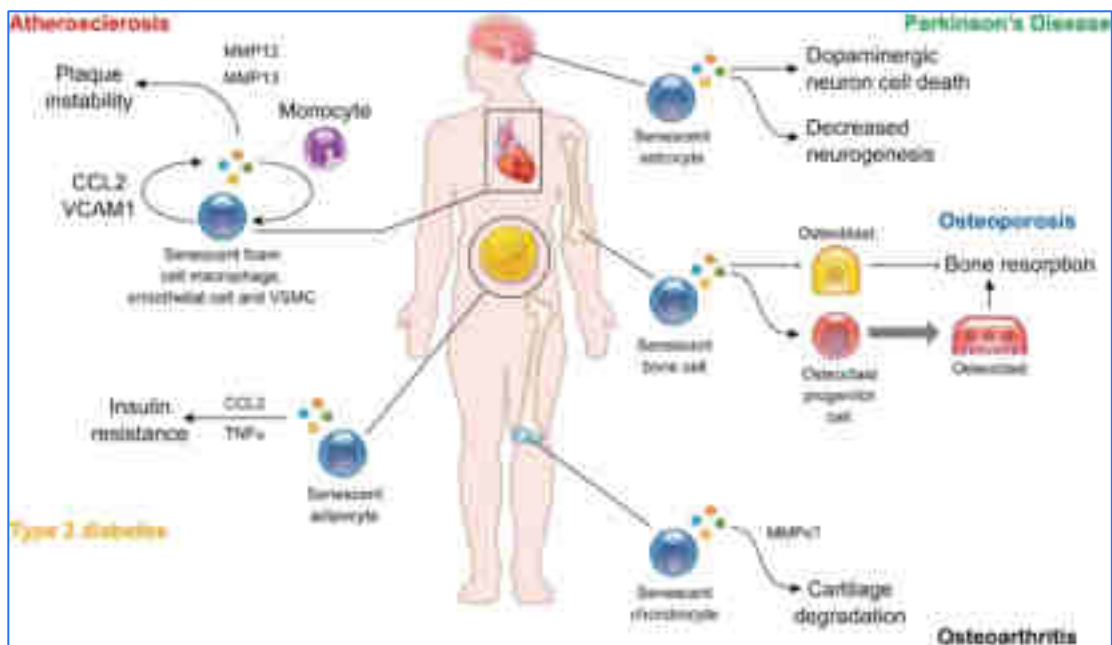


Figure 40 – Impact de la sénescence dans les pathologies chroniques (55)

Dans l'athérosclérose, les macrophages sénescents à cellules spumeuses sécrètent CCL2 et VCAM1 (cytokines inflammatoires permettant l'attractivité et l'activation des cellules immunitaires), pour recruter les monocytes et déclencher leur conversion en cellules spumeuses sénescents. Les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses vasculaires sénescents sécrètent des MMP12 et MMP13 (métalloprotéases matricielles impliquées dans la dégradation protéolytique de nombreuses protéines de la MEC) qui favorisent l'instabilité de la plaque. Dans l'arthrose, les chondrocytes sénescents contribuent à la dégradation du cartilage, probablement par l'intermédiaire de l'activité des MMP. Dans l'ostéoporose, le SASP des cellules osseuses sénescents favorise la survie des progéniteurs d'ostéoclastes et inhibe l'activité des ostéoblastes. Ensemble, ces activités contribuent à la résorption osseuse. Le SASP sécrété par les astrocytes sénescents déclenche la mort des cellules neuronales dopaminergiques et la diminution de la neurogenèse dans la maladie de Parkinson. Les adipocytes sénescents sécrètent des facteurs tels que CCL2 et TNF α , qui favorisent la résistance à l'insuline dans le diabète de type 2.

b) Impact de la sénescence dans pathologies respiratoires

Les cellules pulmonaires sont tout particulièrement sensibles à la sénescence, étant donné qu'elles sont la porte d'entrée des agressions externes et de source de stress, tels que les polluants, la fumée de cigarette et les virus, qui engendrent des dommages à l'ADN. Les virus respiratoires prolifèrent dans les voies aériennes supérieures, et provoquent diverses inflammations et lésions. Les dommages infligés à l'épithélium respiratoire et au parenchyme pulmonaire persistent parfois longtemps après le paroxysme de l'infection.

Au regard de récentes études, l'éventail des maladies affectées par le déséquilibre de la longueur des télomères s'est considérablement enrichi. Parmi ces maladies, la fibrose pulmonaire est la manifestation la plus courante d'une maladie médiée par une dérégulation des télomères. Une mutation sur le gène codant pour la télomérase constituerait une prédisposition au développement d'une fibrose pulmonaire ou d'un emphysème (38). Les sujets porteurs de cette mutation développeraient, tout comme les fumeurs, un emphysème relativement jeune.

Plus globalement, la diminution de la capacité respiratoire est d'avantage marquée chez des sujets porteurs de télomères courts, et cela même sans la mutation du gène codant pour la télomérase (96). De plus, plusieurs modèles murins démontrent le lien entre la sénescence cellulaire et les pathologies pulmonaires. En supprimant le SASP, en inhibant p16 ou p53/p21 ou en éliminant de manière sélective les cellules sénescents, il est possible d'évaluer l'impact de la sénescence sur les altérations pulmonaires (96).

Récemment, le spectre des maladies respiratoires associées à une sénescence cellulaire s'est élargi avec l'apparition du syndrome respiratoire aigu sévère : SARS-CoV-2 (97).

i. Focus sur la pathogénie du COVID-19

Le SRAS-CoV-2, comme d'autres virus, peut induire la sénescence (*virus-induced senescence* ou VIS), la propager et l'exacerber via le SASP. Ces effets sont renforcés chez les personnes âgées qui ont une proportion accrue de cellules sénescents préexistantes dans leurs tissus (98).

Ainsi, l'infection par le SARS-CoV-2 déclenche à la fois la sénescence du système immunitaire, et, la sénescence des cellules pulmonaires résidentes. En effet, des marqueurs de sénescence sont observés aussi bien dans les cellules épithéliales respiratoires ciliées permissives au SARS-CoV-2, que dans les macrophages et les cellules endothéliales. Il existe de plus, une importante similitude entre les gènes exprimés dans les cellules épithéliales et endothéliales pendant le vieillissement, et ceux exprimé lors de la pathologie COVID-19. Cela implique que ces deux types de cellules sont prédisposées à entrer en sénescence lors d'une infection au SARS-CoV-2.

Une étude préclinique a été réalisée sur un macaque infecté par le SARS-CoV-2 développant à cause de cette infection une atteinte pulmonaire. Cette étude révèle une corrélation chronologique et topographique entre les lésions pulmonaires causées par le SARS-CoV-2 et l'accumulation de cellules sénescents. Les cellules sénescents marquées par l'antigène viral, sont fortement concentrées sur les tissus pulmonaires endommagés. Elles jouent d'abord un rôle positif en luttant contre l'infection grâce au recrutement du système immunitaire et à l'élimination des cellules endommagées. En revanche, après la guérison et la disparition de l'antigène spécifique du SARS-CoV-2, les cellules sénescents persistent dans les poumons, et causent de nouvelles lésions pulmonaires (99).

Pour démontrer la persistance des cellules sénescents après l'infection par le SARS-CoV-2, une analyse histologique est réalisée chez des individus décédés à la suite d'une infection supérieure à 20 jours par ce virus. Sont observées chez ces patients : des lésions de fibrose pulmonaire (les cellules sénescents sont indispensables au phénomène de fibrose), des pertes d'alvéoles, une prolifération de fibroblastes et de macrophages (vecteur du SASP), une

expression accrue de gènes liés à la fibrose et à la cicatrisation, ou encore une accumulation de myofibroblastes (97,100).

Pour conclure, la sénescence des cellules pulmonaires, induite par le virus du SARS-CoV-2 semble, en fonction de l'hôte, conditionner la sévérité de l'infection, maximiser la réplication et la propagation virale, jouer un rôle dans la cicatrisation de l'épithélium respiratoire, et potentialiser l'émergence de pathologies respiratoires chroniques. L'une des voies thérapeutiques à peut-être envisager serait l'élimination des cellules sénescents pulmonaires ou bien l'inhibition du SASP afin de diminuer la gravité des lésions pulmonaires et les complications (97,101).

4) Aspect ambivalent de la sénescence : Double jeu pro-tumoral et antitumoral

La sénescence cellulaire joue un rôle ambivalent dans la tumorigenèse. La sénescence induite par un oncogène (OIS) et la sénescence induite par la perte du gène suppresseur de tumeur jouent un rôle protecteur. Les cellules ayant subi des dommages à l'ADN non réparables entrent en sénescence, afin de subir un arrêt stable du cycle cellulaire, pour éviter de devenir mutagènes. Mais la sénescence joue également un rôle dans la régulation du microenvironnement tumoral via le SASP. Elle a alors un effet antitumoral et pro-tumoral. Enfin, certaines thérapies anti-cancéreuses, induisent une sénescence dans les cellules tumorales. On parle alors de sénescence induite par thérapie, ou TIS.

i. Implication antitumorale de la sénescence

Un oncogène est un gène susceptible d'induire une tumeur. Il code pour une ou plusieurs protéines, qui provoquent une prolifération cellulaire physiologique, mais donc les modifications génétiques sont capables d'induire le développement tumoral (102,103). L'activation des oncogènes représente un des mécanismes à l'origine de l'initiation et du développement du cancer.

L'OIS, est une activation aiguë des voies de la sénescence dès lors qu'elles reçoivent des signaux mitogènes importants, tels que ceux induits par certains oncogènes ou gènes pro-

prolifératifs fortement exprimés. L'OIS constitue un mécanisme de défense important et agressif, contre le développement tumoral. Par exemple l'activation de l'oncogène RAS stimule la prolifération par l'activation de la cascade BRAF/MEK/ERK (104). Aussi appelée « *RAS-induced senescence* », cette hyper-prolifération peut générer un stress répliatif, souvent associé à l'induction de ROS pouvant activer la DDR (65,105). *In vitro*, des preuves de ce processus ont été décrites dans des lignées cellulaires tumorales juste après la découverte de l'OIS (106).

A l'inverse, la sénescence cellulaire peut également être induite par la perte ou la dérégulation de l'expression d'un gène suppresseur de tumeur, ce qui provoque une hyper prolifération cellulaire, qui indirectement, comme lors de l'OIS, induit une réponse aiguë (107).

Dans l'ensemble, de grands efforts doivent être fournis pour élucider les mécanismes plus détaillés qui sous-tendent l'OIS et les rôles de l'OIS dans le développement et la thérapie du cancer (105).

ii. *Implication du SASP dans la tumorigénèse*

Les cellules sénescents modulent via le SASP le microenvironnement tissulaire tumoral. Il régule à la baisse ou stimule la prolifération des cellules tumorigènes, en fonction de la quantité de cellules sénescents accumulées (108)(voir Figure 41).

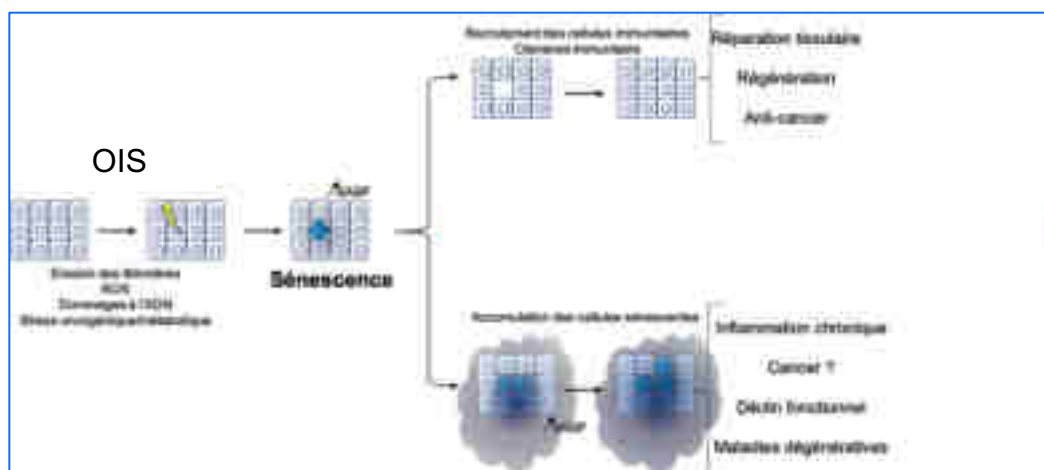


Figure 41 – Implication du SASP dans la tumorigénèse

Le SASP a une action paradoxale. Il agit via son action paracrine sur le recrutement et l'activation des cellules immunitaires innées et adaptatives, afin d'éliminer les cellules tumorales. Les principaux acteurs de l'élimination des cellules sénescents sont les macrophages de type M1, les cellules NK et les lymphocytes T-helper 1 (Th-1)(109) (voir Figure 42).

L'implication antitumorale du SASP a été démontrée dans un modèle murin d'OIS, dans lequel le SASP des hépatocytes sénescents pré-malins a induit le recrutement de cellules immunitaires et l'élimination des cellules pré-malignes. L'importance de la réponse immunitaire dans ce contexte a été mise en évidence en utilisant des souris qui ne possèdent pas de système immunitaire adaptatif. Dans ce cas, les souris ont été incapables d'éliminer les cellules pré-malignes et le développement d'un carcinome hépatocellulaire a été observé (18)

Et à contrario, le SASP a des effets de promotion de la tumeur. Il soutient la prolifération des cellules tumorales sénescents (110), en stimulant la prolifération cellulaire et en favorisant la vascularisation de la tumeur (111). Aussi, une étude démontre que l'élimination des cellules sénescents retarde l'apparition des cancers chez la souris. Cela suggère que la sénescence a une dimension pro-tumorale (95).

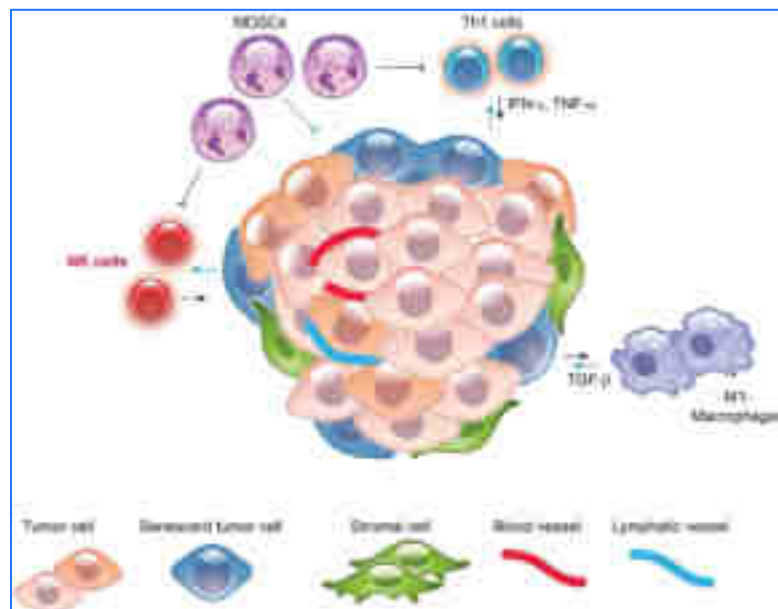


Figure 42 – Schéma d'une tumeur et de son micro-environnement tumoral

Dans le microenvironnement tumoral, les cellules tumorales sénescents peuvent favoriser le recrutement et l'activation de plusieurs populations immunitaires, notamment les macrophages M1, les cellules tueuses naturelles (NK) et les lymphocytes T helper 1, par l'intermédiaire du SASP. Ces sous-ensembles immunitaires infiltrant les tumeurs peuvent freiner la progression tumorale en facilitant l'élimination des cellules tumorales sénescents et en favorisant la sénescence des cellules voisines. Inversement, les cellules suppressives dérivées des myéloïdes sont capables de bloquer l'induction de la sénescence et/ou l'immunité antitumorale. TGF est un facteur de croissance, sécrété par les macrophages M1. INF est un interféron impliqué dans l'immunité innée. TNF est un facteur pro-inflammatoire.

iii. Sénescence induite par thérapie

La sénescence induite par thérapie (TIS) consiste à provoquer l'entrée en sénescence de cellules cancéreuses, afin qu'elles cessent de se répliquer de manière stable.

L'analyse des marqueurs de sénescence dans les biopsies de cancers humains provenant de patients préalablement exposés à une chimiothérapie néoadjuvante a confirmé le rôle de la TIS dans le cancer (112). Plusieurs médicaments utilisés en clinique pour le traitement des cancers humains peuvent induire la TIS, notamment le docétaxel, la bléomycine, le cyclophosphamide, la vincristine, l'étoposide, le cisplatine et la doxorubicine (voir Tableau 2).

La doxorubicine, est efficace principalement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Il s'agit d'un intercalaire de l'ADN, qui induit l'apoptose et la sénescence, entrave la division cellulaire et induit un stress oxydatif dans les cellules cancéreuses (113,114).

Néanmoins, il est prouvé que la doxorubicine a également un impact négatif sur les cellules non cancéreuses du corps humain. Par exemple, des cardiomyopathies sont généralement observées chez les patients traités à la doxorubicine. Cela est dû au fait que la doxorubicine induit la sénescence non seulement dans les cellules cancéreuses, mais qu'elle a également un effet défavorable sur les cellules progénitrices cardiaques, et tout autre type de cellules.

Malheureusement, la doxorubicine n'est pas spécifique aux seules cellules cancéreuses et, par conséquent, elle accroît la sensibilité aux voies de réponse immunitaire de toutes les cellules qui ont perdu leur potentiel de prolifération, ce qui endigue le processus de récupération après une chimiothérapie (115,116).

Le type de réponse cellulaire à la suite d'une exposition à des agents chimio thérapeutiques est lié à l'ampleur du stimulus appliqué : forte stimulation des voies apoptotiques entraînent la mort cellulaire par apoptose, tandis qu'un stimulus plus faible provoque la sénescence. Une telle relation a été observée, par exemple, dans les cellules néoplasiques de la prostate, qui ont subi une apoptose après l'utilisation de 250 nM de doxorubicine, (117) tandis que l'utilisation d'une concentration 10 fois plus faible a conduit à la sénescence (118).

Tableau 2 – Médicaments pouvant induire la TIS dans le traitement des cancers humains

DCI	Princeps	Classe	Forme pharmaceutique	AMM
Docetaxel	Taxotere	Antinéoplasiques et immunomodulateurs : Stabilisant du fuseau	Solution à diluer pour solution injectable par voie intraveineuse 10 mg/ml ou 20 mg/ml	Valide : Anti-cancéreux
Bléomycine	/	Antinéoplasiques et immunomodulateurs : Antibiotiques cytotoxiques et apparentés	Solution à diluer pour solution injectable par voie intramusculaire ou intraveineuse Chaque flacon contient 15000 unités internationales	Valide : Anti-cancéreux
Cyclophosphamide	Endoxan	Antinéoplasiques et immunomodulateurs : Agent alkylant et apparentés	Solution à diluer pour solution injectable par voie intramusculaire ou intraveineuse 100 mg/ml, 200 mg/ml 500 mg/ml 1000mg/ml ou 2000 mg/ml Comprimé 50 mg	Valide : Anti-cancéreux
Doxorubicine	Adriblastine	Antinéoplasiques et immunomodulateurs : Anthracycline et apparentés	Solution à diluer pour solution injectable par voie intraveineuse ou intravésicale	Valide : Anti-cancéreux
Vincristine	Oncovin	Antinéoplasiques et immunomodulateurs : Poisons du fuseau - vinca-alcaloïdes et analogues	Solution à diluer pour solution injectable par voie intraveineuse 1 mg/ml, 2mg/2ml,	Valide : Anti-cancéreux

Étoposide	Celltop	Antinéoplasiques et immunomodulateurs : Antibiotiques cytotoxiques et apparentés	Solution à diluer pour solution injectable 20mg/ml, 100mg/5ml, 200mg/10ml	Valide : Anti-cancéreux
Cisplatine	/	Antinéoplasiques et immunomodulateurs : Agent alkylant et apparentés	Solution à diluer pour solution injectable 1mg/ml	Valide : Anti-cancéreux

Une cellule épithéliale sur 10 000 échappe spontanément à la sénescence, et entre à nouveau dans le cycle cellulaire (119). Or, L'une des implication pro-tumorale de la sénescence, repose sur le fait que les cellules sénescents peuvent échapper de cette sénescence induite, et redevenir cancéreuses (116). En effet, si une cellule échappe à la sénescence, et reprends son cycle cellulaire sans avoir réparé les dommages causés à l'ADN, cela favoriserait les premières étapes de la tumorigénese. La présence importante de cellules sénescents représente donc un réservoir cellules porteuses de dommages de l'ADN potentiellement mutagènes (120)(voir Figure 43). L'une des limites de la TIS est qu'elle conduit à l'accumulation de cellules sénescents à la fois dans la tumeur et dans les tissus normaux.

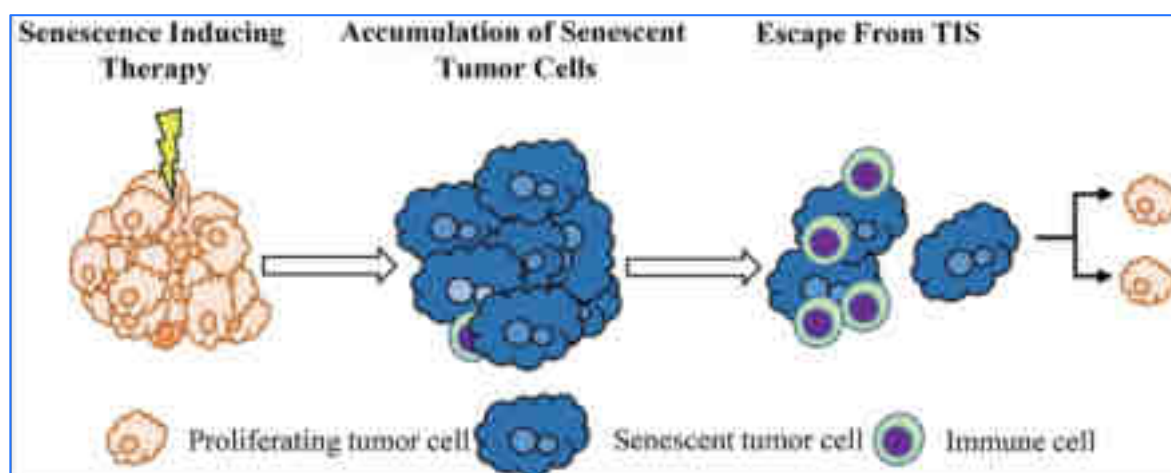


Figure 43 – Les cellules tumorales échappent à la sénescence induite par la thérapie (121)

Lorsqu'on induit par thérapie la sénescence dans des cellules tumorales, on peut également observer un échappement à la sénescence. Les cellules qui redeviennent cancéreuses, dans un environnement inflammatoire, avec des facteurs de résistance à l'apoptose.

Aussi, la sénescence reste bel et bien un mécanisme dualiste qui, d'une part, est favorable et conduit à l'inhibition de la croissance tumorale, mais qui, d'autre part, peut constituer un obstacle au cours du traitement du cancer, dans la mesure où la sénescence peut permettre à la tumeur en développement d'échapper à la réponse du système immunitaire et à la chimiothérapie. La TIS représente une approche envisageable dans le traitement du cancer (116,122). Il existe d'autres traitements qui mettent la sénescence au service de la thérapie. Nous étudierons donc ces différentes approches thérapeutiques.

III. APPROCHES THERAPEUTIQUES SUR LA SENESENCE

Le vieillissement et la mort semblent inévitables car ils sont à la base du remplacement d'une génération par une autre, de l'évolution et de la pérennité des espèces. Néanmoins repousser les limites biologiques et se mettre en quête de vieillir en bonne santé restera toujours au cœur de la recherche scientifique. Actuellement, la lutte contre le cancer et contre les maladies dégénératives, empruntent de nouvelles pistes de recherches grâce à l'essor des technologies ciblant les mécanismes de la sénescence.

Il est aisé de se demander si certains facteurs resteront inflexibles : pourrions-nous donc un jour contre-carrer l'accumulation de cellules sénescents ou les facteurs inflammatoires qu'elles sécrètent ? Quelles méthodes sont réalisables et suffisamment spécifiques pour y parvenir ? Est-il possible de stopper ou d'inverser les processus de vieillissement cellulaire ? Ce sont les questions que se posent de nombreux scientifiques à l'origine de plus d'une vingtaine de *start-up*, qui concentrent leurs recherches sur l'utilisation de la sénescence au service de la thérapie (voir Tableau 3)(123) .

Tableau 3 – Sélection d'entreprises œuvrant à cibler les cellules sénescents (124)

Entreprise (Fondation)	Technologie recherchée
1E Therapeutics (2020)	Antisense oligonucleotide-based senolytics
Atropos Therapeutics (2018)	Targeting transition between quiescence and senescence (senescence after growth arrest, or SAGA)
Clara Biotech (2018)	Targeting FOXO4 to release proapoptotic p53
Deciduous Therapeutics (2018)	Activating immune cells to clear senescent cells
Dialectic Therapeutics (2018)	Systemic delivery of senolytic agents using proteolysis-targeting chimeras (PROTACs)
Dorian Therapeutics (2018)	Targeting USP16, a deubiquitination enzyme, to reverse senescence
Eternans (2017)	FOXO4-binding peptide
FoxBio (2018)	Targeting p53/FOXO4 prosurvival pathways in senescent cells
Genome Protection (2018)	Stimulating innate immunity to eradicate genome-compromised cells
Geras Bio (2020)	SASP inhibitors

Insilico Medicine/Taisho (2020)	AI target identification and generation/validation
NRTK Biosciences (2020)	Synthetic optimization of approved drugs and supplements
Numeric Biotech (2017)	Selective targeting of FOXO4-p53
Oisín Biotechnologies (2014)	Gene therapy with caspase-9 activated in p16-positive cells
Oncosence (2019)	Monoclonal antibodies targeting tumor cells after inducing them to senescence
OneSkin (2016)	Peptide that modulates senescence-related signaling pathways and enhances DNA repair
Recursion Pharma (2013)	AI drug discovery platform
Rejuversen (2020)	Antibody against PD-L2 that promotes immune-mediated clearance of senescent cancer cells
Rubedo Life Sciences (2018)	Small-molecule senolytics
Senisca (2020)	Antisense oligonucleotides against splicing factors
Senolytic Therapeutics (2017)	Senolytic and senomorphic drugs to treat fibrosis
SIWA Therapeutics (2006)	Antibody against glycation surface molecule
Unity Biotechnology (2011)	Targeting various senescence-related proteins (Bcl-xL)

Diminuer, retarder ou empêcher l'apparition de nouvelles cellules sénescents dans les tissus en modulant les facteurs pro-sénescents constitue une approche sénotherapeutique prometteuse. Inhiber l'action ou bien les voies à l'origine de la production du SASP, permettrait de prévenir la propagation de la sénescence, et les effets délétères d'une inflammation chronique.

1) Les sénotherapies ciblant les cellules sénescents

L'application réussie de ces stratégies sénotherapeutiques, pourrait prévenir la dégénérescence tissulaire, et permettre le progrès de la recherche contre le cancer. Aussi, il existe de nombreux articles qui recensent les effets de ces sénotherapies. Nous couvrirons une partie de ces mécanismes (voir Figure 44) (125).

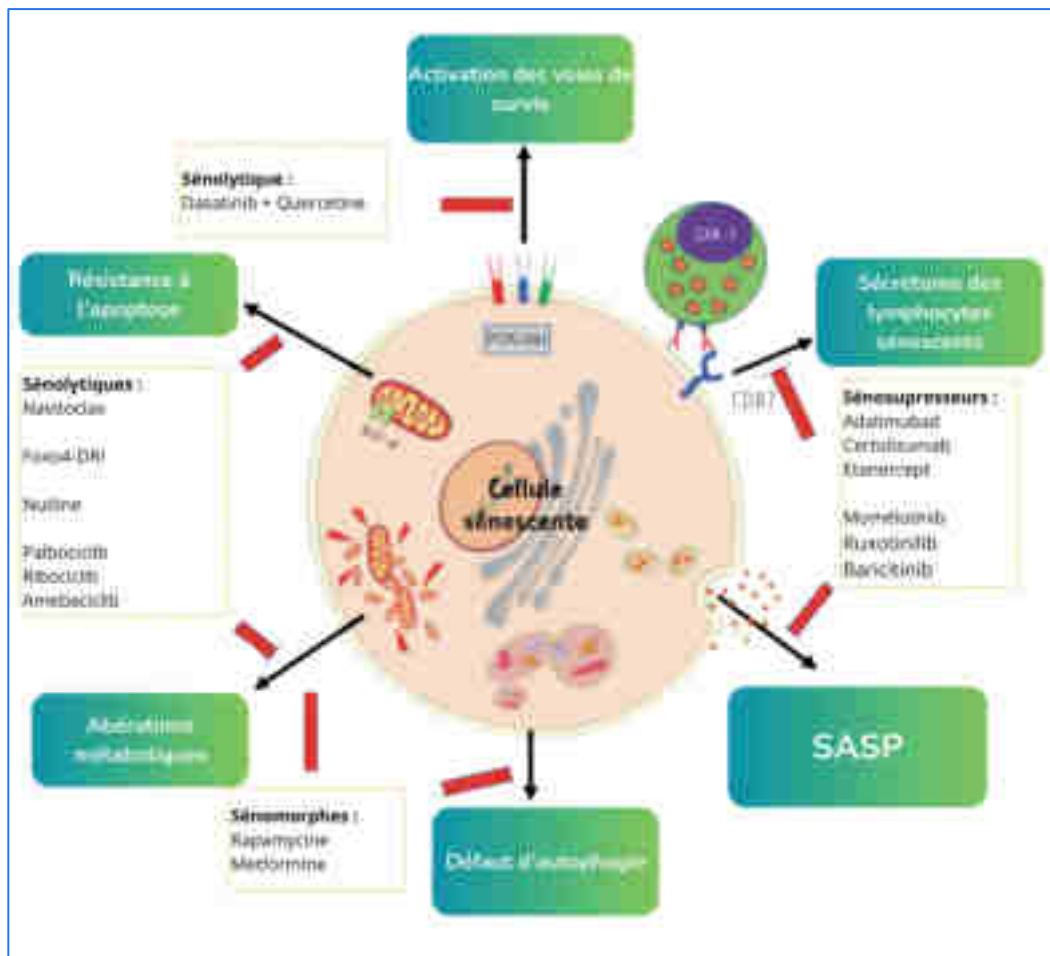


Figure 44 – Exemples de sénotherapies et leurs cibles - Figure adaptée (126)

Les sénotherapies ciblent certaines caractéristiques des cellules sénescences. La suractivation des voies de survie, la résistance à l'apoptose, et les aberrations métaboliques sont des caractéristiques ciblées par les sénolytiques. Les sénomorphiques ciblent les aberrations métaboliques et les défauts d'autophagie. Le SASP et le sécrétome du système immunitaire sont ciblés par les sénosuppresseurs.

Différentes approches sont envisageables réprimer les aspects négatifs de la sénescence (57,127). Ainsi, trois principales approches d'élimination des cellules sénescences sont au cœur de la recherche :

- Les sénosuppresseurs : inhibent le SASP en ciblant leurs régulateurs et effecteurs
- Les sénomorphes : favorisent le catabolisme cellulaire en réactivant l'autophagie
- Les sénolytiques : induisent l'apoptose des cellules sénescences

a) Les sénosuppresseurs

L'une des solides pistes de recherches explorées dans la lutte contre le cancer, est celle des biothérapies, qui combinent un anti-cancéreux et un anti-inflammatoire. Le sénosuppresseur qui inhibe le SASP ou les voies à l'origine du SASP joue le rôle de l'anti-inflammatoire. L'activité sénosuppressive de ces biothérapies est récemment démontrée *in vivo* dans plusieurs modèles murins transgéniques (128).

Deux des stratégies thérapeutiques diminuant l'inflammation ont démontré leur impact sur les cellules sénescentes. Les molécules ciblant la protéine TNF- α , ou celle inhibant la voie JAK/STAT.

i. Cibler le TNF- α

Le facteur de nécrose tumorale alpha, TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire produite par les cellules du système immunitaire ou les neurones. Le TNF- α possède un rôle central dans le déclenchement de l'apoptose mais aussi dans le mécanisme de l'inflammation.

Actuellement, trois médicaments anti-TNF- α , ayant obtenu une AMM en France recensent des études sur la sénescence. Ces anticorps monoclonaux se fixant sur le TNF pour l'inhiber (voir Tableau 4). Ils sont employés pour traiter les pathologies suivantes : la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, l'arthrite idiopathique juvénile, les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI), comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante, et le psoriasis.

Une étude préclinique réalisée *in vivo* chez la souris, affirme que l'injection de l'**étanercept**, un inhibiteur du TNF- α , diminue les marqueurs de la sénescence et améliore les caractéristiques cliniques de plusieurs tissus (129).

Plusieurs études sur l'**adalimumab** suggèrent que ce dernier peut induire des modifications épigénétiques dans les cellules sénescentes, contribuant ainsi à l'atténuation des effets de promotion tumorale des cellules sénescentes. Il réduirait et retarderait l'apparition du SASP, sans réduire significativement l'apparition des marqueurs de la sénescence (130).

Enfin, l'**infiximab** en monothérapie aurait la capacité de réduire la quantité de chondrocytes sénescents. Cette thérapie combinée au Dasatinib, a également réduit l'expression de multiples facteurs du phénotype sécrétoire associé à la sénescence dans les articulations arthritiques (131).

Globalement, plusieurs thérapies anti-inflammatoires ont potentiellement des capacités sénosuppressives, mais peu d'études sont pour l'instant réalisées à ce sujet.

Tableau 4 – Molécules anti-TNF- α et essais sur la sénescence (liste non exhaustive)

DCI	Princeps	Indication	AMM	Stade des essais sur la sénescence	Références
Adalimumab	Humira	Arthrite idiopathique Psoriasis Maladie de Crohn Uvéite Rectocolite hémorragique Hidrosadénite suppurée	Valide	Essais précliniques et cliniques	(130)
Etanercept	Embril	Arthrite Polyarthrite Spondylarthrite Psoriasis Rhumatisme	Valide	Essais précliniques	(129)
Infiximab	Remicade	Polyarthrite rhumatoïde Spondyloarthrite ankylosante Rhumatisme psoriasique Rectocolite hémorragique Maladie de Crohn Psoriasis	Valide	Essais précliniques	(131)

ii. Inhiber la voie JAK/STAT

L'une des voies de signalisation à l'origine de la production des facteurs qui constitue le SASP, est celle impliquant JAK (*Janus Kinase*) et STAT (*signal transducers and activators of transcription*). Les tyrosines kinases cytoplasmiques JAK, médient la signalisation de multiples cytokines et facteurs de croissance, grâce aux signaux activateurs STAT. Elles

provoquent l'expression de gènes pro-inflammatoires et régulent le cycle et la mort cellulaires, contribuant ainsi à la pathogenèse de plusieurs maladies auto-immunes.

Les premiers effets des inhibiteurs de JAK (JAKi), sont observés *in vitro*, il y a une dizaine d'années, dans des modèles de préadipocytes humains sénescents, et dans des modèles murins (137,138). Les JAKi interrompent le cycle de recrutement et d'activation des leucocytes ainsi que l'expression des cytokines pro-inflammatoires sur les sites d'inflammation. Aujourd'hui, certains JAKi ont obtenu des AMM dans l'indication de différentes pathologies, et les recherches démontrent que leur activité diminue les marqueurs de la sénescence (139)(voir Tableau 5).

Le **ruxotinilib** (Jakavi® ou INCB18424), et le **baricitinib** (Olumiant®) démontrent leur efficacité dans la prise en charge du cancer (140), et possèdent une AMM dans cette indication. Ils sont aussi utilisés dans le cadre de la recherche dans le traitement de la progéria, en tant que traitement expérimental, afin de diminuer la quantité de facteurs sériques pro-inflammatoires circulants, ainsi que l'inflammation dans le tissu adipeux de souris âgées, tout en diminuant les marqueurs du SASP sans induire la diminution du taux de cellules sénescents (141,142)(Voir Figure 39).

Le **tofacitinib**, est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit d'une maladie auto-immune inflammatoire chronique. Le tofacitinib, un autre JAKi, en plus de son action anti-inflammatoire, peut activer les voies de l'immunosénescence tout en inhibant simultanément les fonctions effectrices des cellules T. L'immunosénescence correspond au vieillissement du système immunitaire, et donc la difficulté de produire une réponse immunitaire suffisante (146). Le tofacitinib entraîne une accumulation de lymphocytes TCD4+ et CD8+ mémoires sénescents périphériques, tout en altérant l'activation, la prolifération et l'expression de leurs molécules effectrices. Cette capacité est très intéressante, dans une pathologie comme la polyarthrite rhumatoïde, où le dérèglement des cellules T joue un rôle important dans la pathogenèse (147).

A l'image des inhibiteurs de TNF- α , les JAKi sont également déjà employés en thérapie, mais leurs effets sur la sénescence sont encore mal connus.

Tableau 5 – Inhibiteurs de JAK/STAT et essais sur la sénescence (liste non exhaustive)

DCI	Princeps	Indication	AMM	Stade des essais sur la sénescence	Référence
Ruxotinilib	Jakavi	Myélofibrose Maladie de Vaquez Maladie du greffon contre l'hôte	Valide	Essais précliniques	(141)
Baricitinib	Olumiant	Polyarthrite rhumatoïde Dermatite atopique Pelade Arthrite juvénile idiopathique	Valide	Études <i>ex-vivo</i>	(142)
Tofacitinib	Xeljanz	Polyarthrite chronique juvénile Polyarthrite rhumatoïde Rectocolite hémorragique Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite ankylosante	Valide	Études <i>in vitro</i>	(147)

b) Les sénomorphes

Les sénomorphes luttent contre l'accumulation intracellulaire de biomolécules et d'organites endommagés en réactivant l'autophagie. Ils permettent de diminuer le stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondrial, pouvant induire la sénescence (148).

Ils inhibent directement ou indirectement mTOR (*mammalian target of rapamycin complex*). mTOR forme deux types de complexes : mTORC1 et mTORC2. Ils sont impliqués dans la prolifération cellulaire, la survie cellulaire, la synthèse protéique, le métabolisme lipidique, la biogénèse mitochondriale. mTOR implique également la diminution de l'autophagie et une partie du stress oxydant. Il s'agit d'un régulateur du SASP (voir Tableau 6).

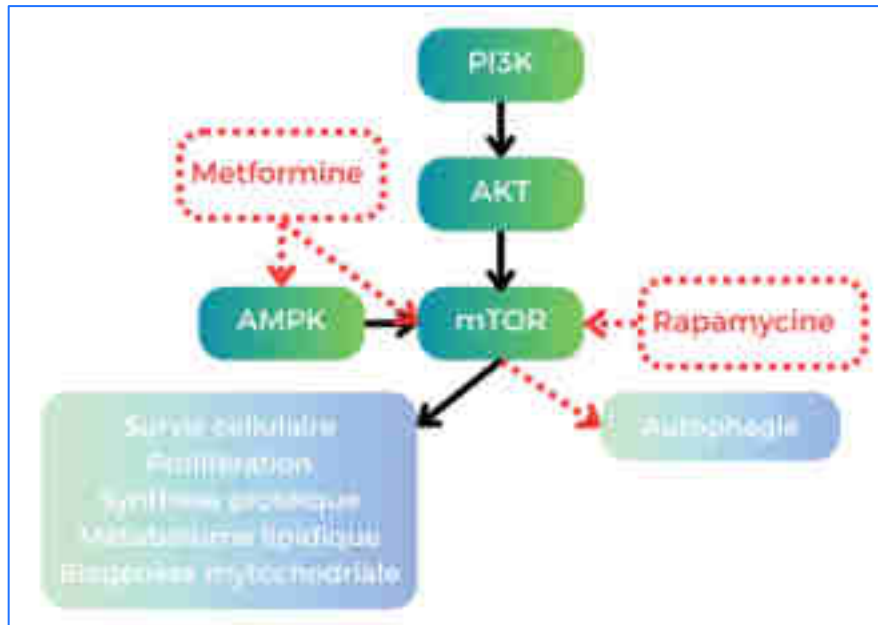


Figure 45 – Voies de signalisation impliquant mTOR – Figure adaptée (149)

La voie de signalisation PI3K/Akt, active mTORC1 (voir Figure 45). Cet axe PAM, est la voie de signalisation la plus fréquemment activée dans le cancer humain et est souvent impliquée dans la résistance aux thérapies anticancéreuses (150,151). Cette voie représente une cible majeure pour le traitement du cancer. L'inhibition de mTORC1 est obtenue en utilisant des molécules aux capacités des sénomorphes. Il existe une multitude d'inhibiteurs de mTOR, dont nous n'étudierons que deux exemples connus (Voir annexe 1).

La **rapamycine** inhibe directement mTORC1. Elle diminue les effets du SASP en recrutant les cellules immunitaires et en augmentant le flux autophagique, tout en réduisant les marqueurs de sénescence dans les cellules immunitaires (152–157) Elle semble également prolonger à court terme la durée de vie (158). (Voir Figure 45).

La **metformine**, en plus de ses effets anti-diabétiques, est un inhibiteur à la fois direct et indirect de mTORC. Son action indirecte est obtenue en inhibant AMPK (*adénosine monophosphate kinase*), ce qui empêche l'activation de mTORC. De plus, elle empêche la translocation de NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) dans le noyau, ce qui inhibe cette voie pro-inflammatoire (159–163)(Voir annexe 2)(voir Figure 45). Les avancées scientifiques des dernières années ont incité la communauté des chercheurs en gérosiences à lancer des essais cliniques pour étudier l'efficacité des interventions visant à cibler le vieillissement humain, en

commençant par l'étude TAME (*Targeting Aging with METformin*). Leurs résultats sont prometteurs (164).

Il existe énormément d'articles dans la littérature scientifique qui impliquent la rapamycine et la metformine dans la diminution du SASP et de la quantité de marqueurs de la sénescence.

Tableau 6 – Molécules ayant une activité sénomorphe (liste non exhaustive)

DCI	Princeps	Indication	AMM	Stade des essais sur la sénescence	Référence
Rapamycine	Sirolimus	Lymphangioliéiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire	Valide	Essais précliniques	(152–157)
		Rejet de greffe d'organe en cas de transplantation rénale			
Metformine	Glucophage	Diabète insulino-dépendant Diabète non insulino-dépendant	Valide	Essais précliniques	(159–163)

c) Les sénolytiques

Les cellules sénescents empêchent leur propre élimination par l'intermédiaire des réseaux protecteurs SCAP (*Senescent Cell Anti-Apoptotic Pathway*) (80). Pour éliminer pharmacologiquement les cellules sénescents, des agents dits sénolytiques sont en cours de développement. Ils induisent préférentiellement l'apoptose par rapport à la sénescence. Grâce au grand nombre d'essais précliniques en cours, il est concevable qu'un futur répertoire d'agents sénolytiques puisse transformer la médecine de demain. Dans la littérature scientifique, on recense une cinquantaine de composés potentiellement sénolytiques. Les molécules étudiées dans ce mémoire, sont des médicaments et des produits naturels déjà utilisés dans d'autres indications chez l'homme, souvent en tant qu'agents anticancéreux (voir Figure 46).

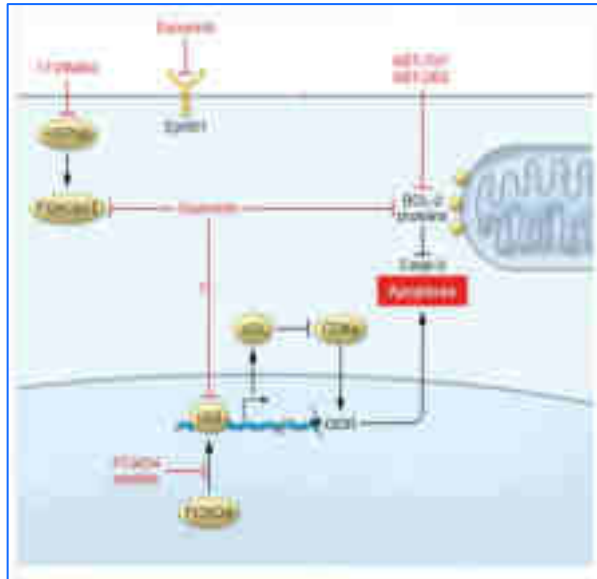


Figure 46 – Stratégies d'élimination des cellules sénescences par des molécules sénolytiques (125)

L'ABT-263, un inhibiteur spécifique des protéines anti apoptotiques BCL2 et BCL-xL, est un exemple de médicament sénolytique puissant. Il peut éliminer les cellules sénescences indépendamment des autres types de cellules en induisant l'apoptose dans les cellules sénescences. Les autres exemples de sénolytiques représentés sont le 17-DMAG, le FOXO4 ou encore le Dasatinib et la Quercetin (116).

i. Inhiber BCL-2

Actuellement, la plupart des sénolytiques identifiés sont dirigés contre les membres de la famille de protéines BCL-2. Les protéines de la famille Bcl-2 contiennent des domaines d'homologie à Bcl-2 (BH). Les protéines anti-apoptotiques en possèdent quatre (de BH1 à BH4). Les protéines pro-apoptotiques sont divisées en deux catégories : celles qui possèdent plusieurs domaines et celles qui ne possèdent que le domaine BH3. BH3 déclenche la cascade pro-apoptotique.

Les protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2, régulées à la hausse dans les cellules sénescences, bloquent l'initiation de l'apoptose. Par conséquent, les composés qui inhibent ces protéines sont intensivement étudiés en tant que médicaments sénolytiques. Les inhibiteurs de la famille Bcl-2 ont déjà montré qu'ils pouvaient atténuer les maladies liées à

l'âge, comme dans le cas de l'athérosclérose, et améliorer la radioprotection et le rajeunissement du système hématopoïétique chez la souris (115,165–168).

In vivo, le Navitoclax® (ABT-263), développé après l'abandon de l'ABT-737, est le pionnier de ces mimétiques BH3. Cet inhibiteur non sélectif de BCL-2, déclenche la mort cellulaire apoptotique (voir Tableau 7).

Malheureusement, on découvre lors d'essais de phase I *in vivo*, chez la souris et chez l'homme, qu'il provoque de graves effets secondaires, tels qu'une thrombocytopénie (88,169). Les études se poursuivent jusqu'au 6 juin 2024, où à la suite d'études de phase III sur le Navitoclax dans la myélofibrose, le laboratoire Abbvie® retire sa demande d'AMM. Les essais n'ont pas permis de réduire significativement les symptômes par rapport au placebo et au Ruxolitinib. Aucune initiation de traitement ne sera plus entamée. Il pourra uniquement être utilisé dans le cadre d'une AAC (autorisation d'accès compassionnel) (170).

Bien que désigné comme un sénolytique, le Navitoclax provoque l'apoptose ou le dysfonctionnement de plusieurs autres types de cellules. Il cible entre autres, les cellules sénescents, mais n'est pas suffisamment spécifique (171). Des recherches sur des dérivés du Navitoclax néanmoins menées pour essayer de limiter les effets secondaires *in vivo* (172), et les recherches se poursuivent toujours *in vitro* (173). Par exemple, afin d'améliorer sa sélectivité vis-à-vis des cellules sénescents, des méthodes de vectorisation du Navitoclax® ont été développées. Cela permettrait d'empêcher l'atteinte des plaquettes sanguines (126,171).

Globalement, il existe une multitude d'articles qui affirment que les inhibiteurs de Bcl-2 et ses analogues ont des propriétés anti-inflammatoires et antitumorales. La majorité des études récentes en sont à la phase pré-clinique, les essais *in vivo* présentent encore beaucoup d'effets indésirables, et la sélectivité est toujours mauvaise (174–176).

Tableau 7 – Sénolytique anti-BCL-2 et essais sur la sénescence (liste non exhaustive)

DCI	Princeps	Indication	AMM	Stade des essais sur la sénescence	Références
ABT-263	Navitoclax	Myélofibrose	AAC	Essais précliniques	(165,171)

ii. *Inhiber la voie PI3K/Akt*

Plusieurs sociétés pharmaceutiques ont développé des inhibiteurs de PI3K au cours des dernières décennies (177)(voir annexe 1). Bien que certains inhibiteurs aient été approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA), le développement de la résistance, les marqueurs de sensibilité et la toxicologie suscitent toujours des inquiétudes. L'une des associations utilisées en clinique chez l'homme, repose sur la combinaison quercétine/dasatinib. Elle démontre ses effets sénolytiques au travers de plusieurs articles.

La **Quercétine** est un flavonoïde, un composé polyphénolique naturel antioxydant. Elle possède également des propriétés anti-inflammatoires, antiprolifératives, anticancérigènes, antidiabétiques et antivirales (178). Ses capacités sont diverses et impliquent énormément de mécanismes bénéfiques, notamment dans les cellules tumorales. Elle y bloque le cycle cellulaire en G2, y régule à la hausse la voie p53, y active les voies pro-apoptotiques, y réduit les protéines HSP-70 et HSP-90 qui activent l'axe PAM, et peut réguler directement la voie PI3K/Akt (179,180). Ses multiples compétences permettent de contrecarrer la chimiorésistance dans de nombreux cancers (181). Actuellement, l'un des principaux inconvénients de la quercétine est son instabilité, ce qui limite son utilisation dans le traitement du cancer.

Elle est utilisée dans plusieurs études cliniques avec le **Dasatinib** (Sprycel®), qui est un anti-cancéreux employé dans les leucémies myéloïdes chroniques ou leucémies aiguës lymphoblastiques. Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine-kinases BCR-ABL (182).

L'association Dasatinib/quercétine (D+Q), est la stratégie sénolytique la plus employée (Voir Tableau 8). Cette combinaison inhibe de manière significative la voie PI3K/Akt et provoque la mort des cellules induites en sénescence par irradiation (126) (voir Figure 46). Ils sont actuellement administrés en clinique à des survivants de greffes de cellules souches hématopoïétiques, une population sujette au vieillissement prématuré (182–185) (186,187).

Cette association démontre l'efficacité des sénolytiques pour atténuer les symptômes liés à l'âge (172), et pour prévenir la progression de l'ostéoporose (188). D+Q atténueraient les

marqueurs de sénescence dans les tissus métaboliques, diminuerait le SASP du tissu adipeux et améliorerait la fonction métabolique chez les personnes âgées (183,185).

Tableau 8 – Sénolytiques inhibant PI3K/Akt (liste non exhaustive)

DCI	Mécanisme	AMM	Stade des essais sur la sénescence	Références
Quercitine + Dasatinib	Induit la mort cellulaire en inhibant les voies de survie. Protègent des radicaux oxygénés libres	AMM pour Dasatinib (Sprycel) indiqué dans les leucémies	Essais cliniques	(183,185,189)

iii. *Inhibiteurs de FOXO4*

Les protéines FOXO constituent une classe de quatre facteurs de transcription, interagissant avec p53, et qui jouent un rôle central dans la viabilité des cellules sénescents. Elles contrôlent le cycle cellulaire, l'apoptose et le métabolisme : elles sont considérées comme p53 comme des suppresseurs de tumeurs, en provoquant la sénescence grâce à l'arrêt du cycle cellulaire via l'expression de p21(190).

FOXO et p53 pourraient partager des mécanismes moléculaires similaires pour le contrôle du destin cellulaire et de la sénescence. Aussi, comme pour p53, des signaux oncogènes peuvent induire la sénescence cellulaire, via l'activation de FOXO4. FOXO4 favorise la sénescence par rapport à l'apoptose et maintient la viabilité des cellules sénescents en réprimant leur réponse à l'apoptose (66).

Le peptide FOXO4-DRI (DRI est conçu avec la méthode D-retro-inverso) est un inhibiteur compétitif de FOXO4 pour la liaison avec p53 (Voir Tableau 9). *In vitro et in vivo*, le peptide FOXO4-DRI réduit la viabilité cellulaire et à faible dose d'administration, semble être plus sélectif envers les cellules sénescents que le Navitoclax. Il pourrait donc induire, la sénolyse (191).

Toutefois, les peptides thérapeutiques présentent des inconvénients importants liés à leur stabilité et à leur courte demi-vie. En outre, on ne sait pas encore si ce résultat se produirait également en cas d'administrations répétées de sénolytiques, et des études visant à le mesurer seraient justifiées (66,192,193).

Tableau 9 – Sénolytiques inhibant FOXO4 (liste non exhaustive)

DCI	Mécanisme	AMM	Stade des essais sur la sénescence	Référence
FOXO4-DRI	Suractivation des voies de stress induites par p53 pour provoquer l'apoptose	Non	Essais précliniques	(66)

iv. Sur activer p53

En raison de l'impact avéré de p53 dans le processus de sénescence, son ciblage direct ou indirect, peut représenter une approche prometteuse dans la thérapie sénolytique. MDM2 est une ubiquitine ligase qui régule la dégradation de p53. L'une des approches utilisées consiste à inhiber l'interaction MDM2/p53, ce qui renforce la fonction de p53. Sa sur-activation induira préférentiellement l'apoptose à la sénescence.

Des petites molécules qui activent p53 ont fait l'objet d'essais cliniques dans le traitement du cancer. Mais leur progression a été entravée par divers problèmes, notamment la résistance acquise aux médicaments, la toxicité dose-dépendante et l'efficacité clinique limitée.

Le premier candidat prometteur fut la nutlin-3a, inhibitrice de MDM2. Cette découverte incite à concevoir de nouveaux inhibiteurs de MDM2 présentant une sélectivité et une puissance accrues, ainsi qu'une pharmacocinétique améliorée (158). De nombreux dérivés de la nutline ont été testés lors d'essais cliniques de phase I. Cela conduit à la découverte du RG7112, le premier inhibiteur de MDM2 à passer en phase I des essais cliniques chez l'homme (194,194,195).

L'avancée la plus récente sur les dérivés de la nutline a été l'utilisation de l'UBX0101® (196,197)(Voir Tableau 10). Cette molécule inhibitrice de MDM2/p53 réduit

la charge de stress oxydatif des protéines articulaires dans un modèle murin âgé d'arthrose. Les résultats sont encourageants.

Pour l'instant, l'inhibition de MDM2 risque de déclencher une destruction cellulaire aveugle dans les tissus non sénescents non ciblés, ce qui reste une limite évidente. De plus d'après le laboratoire de Campisi, une dose unique d'UBX0101, n'offre qu'un soulagement temporaire avant que le secrétome inflammatoire ne revienne en force (124).

Tableau 10 – Sénolytiques activant p53

DCI	Princeps	Indication	AMM	Stade des essais sur la sénescence	Référence
UBX0101	Nutline	Arthrose	Non	Essais cliniques de phase 2	(198)

v. *Inhibiteurs de CDK*

Compte tenu du rôle clé des kinases dans le cycle cellulaire, de nombreux médicaments anticancéreux ciblant ces kinases ont été développés. Ce ne sont pas véritablement des sénolytiques, mais ils induisent la sénescence pour stopper la croissance cellulaire dans les tumeurs. Les CDKi de première génération étaient peu sélectifs et leur développement s'est arrêté tant pour leur manque d'efficacité que pour leur faible tolérance. Les CDKi de seconde génération provoquent de meilleurs résultats et agissent même à faibles concentrations, de l'ordre du nano-molaire (199).

Les CDKi sont des composés actuellement étudiés pour leur capacité à induire la sénescence : Le PD0332991 (**palbociclib** ou Ibrance), LEE011 (**ribociclib** ou Kisqali) et LY2835219 (**amebaciclib** ou Verzenios), ayant une AMM dans le traitement du cancer du sein, sont capables d'induire la sénescence et font actuellement l'objet d'une évaluation de phase I et II en clinique sur l'induction de la sénescence. Ces essais ont été testés seuls ou en combinaison avec la chimiothérapie (200–202).

Tableau 11 – Sénolytiques CDKi

DCI	Princeps	Mécanisme	Indication	AMM	Stade des essais sur la sénescence	Ref
Palbociclib	Ibrance	CDK4/6i	Cancer du sein RH+ et HER2-	Valide	Essais cliniques de phase 2	(200–202)
Ribociclib	Kisqali		Cancers du sein HR+ et HER2 -			
Amebiciclib	Verzenio		Cancers du sein HR+ et HER2 -			

L'utilisation des sénotherapies dans des modèles précliniques est en plein essor et représente un bel espoir dans le traitement de nombreuses maladies dégénératives. Les médicaments sénolytiques n'ont pas besoin d'être présents en permanence pour exercer leur effet. Une brève perturbation des voies de survie suffit à tuer les cellules sénescents. Ainsi, les sénolytiques peuvent être efficaces lorsqu'ils sont administrés de manière intermittente ce qui présente l'avantage de réduire les risques d'effets secondaires, mais présente l'inconvénient de ne pas être pérenne (179).

De plus, au sein d'un même tissu vieillissant, il coexiste une mosaïque de sous-populations de cellules qui sont à différents stades de sénescence. Cela endigue les traitements sénotherapeutiques actuels qui manquent de spécificité.

Il est pour l'instant peu probable qu'il soit possible de s'opposer totalement au vieillissement au niveau de l'organisme. Il n'est toutefois pas invraisemblable, qu'à l'avenir, nous vivions beaucoup plus âgés et en meilleure santé. La découverte, entre autres, de nouveaux sénolytiques permettant d'éliminer les cellules sénescents, ou de nouveaux modulateurs du SASP, constituent un grand espoir dans la lutte contre le cancer ou les maladies neurodégénératives. Toutefois, il convient de garder à l'esprit la théorie de la pléiotropie antagoniste et l'action antitumorale de la sénescence et du SASP. Cela permettra d'anticiper les potentiels effets indésirables de ce genre d'approches thérapeutiques. D'autres stratégies thérapeutiques sont en plein essor. Certaines études se concentrent au niveau nucléaire par exemple, sur la régulation et le contrôle des télomères.

2) Régulation et contrôle des télomères

Il est aisé de se laisser séduire par l'idée qu'un simple rallongement des télomères suffirait à augmenter l'espérance de vie des cellules, et au global, la survie d'un organisme. Faire fi de la limite de Hayflick, laisserait libre court à une durée de vie indéterminée pour les cellules et plus globalement, pour l'individu. Néanmoins, un tel phénomène est-il réalisable ? Et comment la régulation des télomères, et l'entrée en sénescence précoce, peut-elle se mettre au service des thérapies anti-cancéreuses ?

Malgré le rôle désormais établi des télomères dans le vieillissement, et plus largement sur son impact dans les pathologies liées à l'âge ; le domaine de la biologie des télomères est confronté à un défi de taille : la complexité de la recherche fondamentale sur les télomères en applications thérapeutiques, et les défis liés à la nature multidimensionnelle de la dynamique des télomères. Néanmoins, peu à peu, de nouvelles thérapies ciblant les télomères voient le jour, et notamment des inhibiteurs de la télomérase (32).

a) *Inhibition de la télomérase*

L'augmentation de l'expression et la réactivation du complexe télomérase permettent aux cellules cancéreuses de contourner la sénescence cellulaire (205). Des niveaux élevés d'expression de TERT ou une activité élevée de la télomérase sont couramment observés dans le cancer et sont généralement corrélés à un mauvais pronostic (96,206). De nombreuses études se sont concentrées sur l'identification de composés ou de stratégies visant à inhiber l'activité de la télomérase dans les cellules cancéreuses, ce qui entraîne la perte de l'intégrité des télomères et l'induction de la sénescence (207,208).

En raison de la complexité du complexe de la télomérase, une grande variété de stratégies d'inhibition de la télomérase a été développée. Ces approches comprennent parmi d'autres : des oligonucléotides antisens, ciblant le composant ARN de la télomérase, des inhibiteurs chimiques de la télomérase qui ciblent la TERT humaine, ou encore de l'immunothérapie.

i. Oligonucléotides antisens

Certaines études, assez anciennes, analysaient déjà l'effet des oligonucléotides antisens spécifiques de l'ARN de la télomérase humaine (hTR) (209,210). Leurs résultats étaient probants :

Les oligonucléotides antisens hTR peuvent réduire l'activité de la télomérase, augmenter les dommages à l'ADN induits par les radiations et réduire leur réparation ultérieure. Cela suggère qu'une stratégie basée sur les oligonucléotides antisens peut être utilisée pour développer d'autres inhibiteurs de télomérase.

Plus récemment, certains oligonucléotides antisens sont utilisés comme inhibiteurs de TERC, ce qui empêche le bon fonctionnement de la télomérase. L'**Imetelstat** est un inhibiteur compétitif du fonctionnement de TERC, qui lors de sa liaison, empêche l'action de TERT sur les brins de l'ADN (voir Figure 46). Sans télomérase opérationnelle, cela inhibe l'élongation des télomères (211–214). Il ralentit donc la croissance des cellules cancéreuses et induira leur mort cellulaire.

En 2023, l'Imetelstat (GRN163L), a donné de bons résultats *in vitro* et a été testé dans plus de 14 essais cliniques. En 2024, 7 études cliniques de phase III menées auprès de 424 patients atteints de tumeurs solides ou d'hémopathies malignes, confirment l'efficacité de l'Imetelstat, en temps qu'inhibiteur de la télomérase (215,216). L'Imetelstat a été administré en monothérapie par perfusion intraveineuse à diverses doses (0,4-11,7 mg/kg) et selon divers calendriers (toutes les semaines ou toutes les 4 semaines) (217).

En juin 2024, la FDA lui accorde une AMM en tant qu'inhibiteur de télomérase expérimental, premier de sa catégorie, dans le cadre du traitement du syndrome myélodysplasique. En Europe, la demande d'AMM pour l'Imetelstat par l'EMA a été validée en octobre 2023. D'ordinaire, le processus d'approbation de l'EMA dure jusqu'à 210 jours. Aussi, l'Imetelstat aurait déjà dû être approuvé par l'EMA. Mais à ce jour (juillet 2024), ce n'est toujours pas le cas (218).



Figure 46 – Mode d'action de l'Imetelstat (205)

L'utilisation des oligonucléotides antisens est prometteuse, cependant leur grande taille et leur faible biodisponibilité représentent des facteurs limitants. Aussi, de nouvelles stratégies se développent : utiliser des oligonucléotides stabilisés doubles brins de petite taille non codants. Cependant la petite taille de ces derniers, leur octroie un inconvénient non négligeable : ils ne sont pas spécifiques.

ii. *Inhibiteurs chimiques de la télomérase*

En 1999, le premier inhibiteur de la télomérase à avoir été découvert est l'azidothymidine aussi appelée AZT ou zidovudine (219). Il s'agit d'un antiviral, actif sur les rétrovirus, et notamment le VIH. Il a une activité anti-transcriptase inverse.

13 ans plus tard, les résultats des essais cliniques de phase I et II de la zidovudine seule ou en association ont montré un certain taux de régression dans différentes tumeurs solides (220). En 2024, plusieurs études utilisent la zidovudine comme inhibiteur de réplication cellulaire de l'ADN (221). Elle induirait l'autophagie et l'apoptose (222). La zidovudine a montré un effet carcinogène transplacentaire dans une étude chez l'animal (223).

Parmi les nombreuses petites molécules développées pour inhiber l'activité de la télomérase, le BIBR1532 est le plus connu. Le BIBR1532 est un inhibiteur non compétitif de TERT et hTR responsable de la réduction de la longueur des télomères, de l'inhibition de la prolifération cellulaire et de l'induction de la sénescence (224).

Plus récemment, un article publié en 2024 révèle la découverte prometteuse d'une nouvelle molécule : LKB1 induirait l'inhibition de l'activité de la télomérase et l'induction

simultanée de la sénescence cellulaire dans les cellules atteintes d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). LKB1 agit comme suppresseur de tumeurs et fournit une stratégie thérapeutique précieuse pour la combinaison de médicaments dans le traitement du cancer (225).

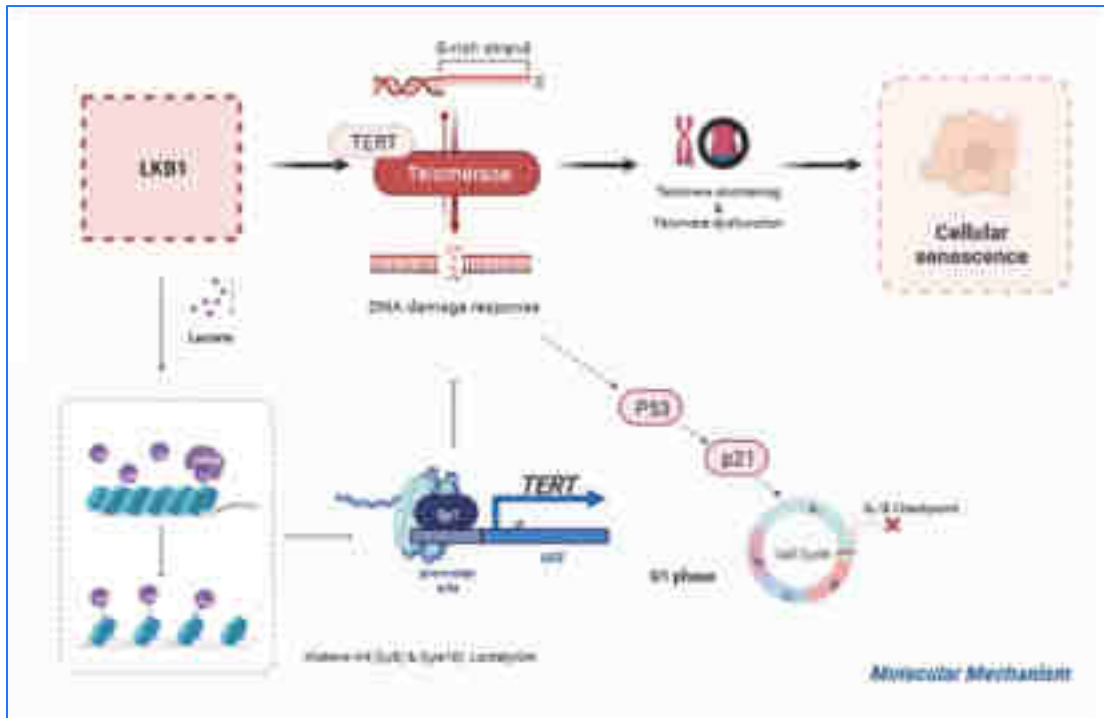


Figure 47 – Mécanismes induits par LKB1 dans l'induction de la sénescence (225)

LKB1a induit la sénescence cellulaire par l'inhibition de l'activité de la télomérase et l'induction d'un dysfonctionnement des télomères en régulant l'expression de la transcriptase inverse de la télomérase (TERT) en termes de transcription. Mécaniquement, LKB1 réduit la production de lactate et inhibe la lactylation des histones H4, ce qui altère davantage l'activité transcriptionnelle liée à Sp1, en particulier la transcription de TERT. Le dysfonctionnement des télomères active la réponse aux dommages de l'ADN et influence la sénescence cellulaire liée à p53. Cependant, l'arrêt du cycle cellulaire G1 médié par p53 et p21 pourrait fournir une opportunité pour l'extension des télomères médiée par la télomérase.

Une nouvelle forme de modification post-traductionnelle connue sous le nom de lactylation a été découverte en 2019. Comme l'acétylation, la lactylation des histones est un régulateur primaire du processus de transcription. Les cellules cancéreuses absorbent le lactate provenant

de la glycolyse et le transportent vers les mitochondries qui l'oxydent pour produire de l'énergie, tandis que les cellules utilisent la lactylation des résidus lysine des histones pour activer la transcription des gènes.

Enfin, LKB1 agirait également sur l'AMPK par phosphorylation et induirait l'activation de p53, et l'arrêt du cycle cellulaire dépend de la sénescence liée à p53/p21. La présence de p53 prévient le dysfonctionnement des télomères induit par les stabilisateurs des G-quadruplexes, un autre mécanisme étudié dans la régulation des télomères (225).

b) Stabilisateurs du G-quadruplex

Les quadruplexes jouent un rôle important dans l'allongement des télomères et le contrôle de l'expression de plusieurs gènes liés au cancer. Les quadruplexes sont associés à des processus biologiques clés allant de la transcription à la traduction de plusieurs oncogènes et suppresseurs de tumeurs au maintien des télomères, à la réplication et à l'instabilité du génome (voir Figure 48). Les ligands stabilisateurs des quadruplexes sont considérés comme des stratégies potentielles pour la découverte de médicaments anticancéreux (226).

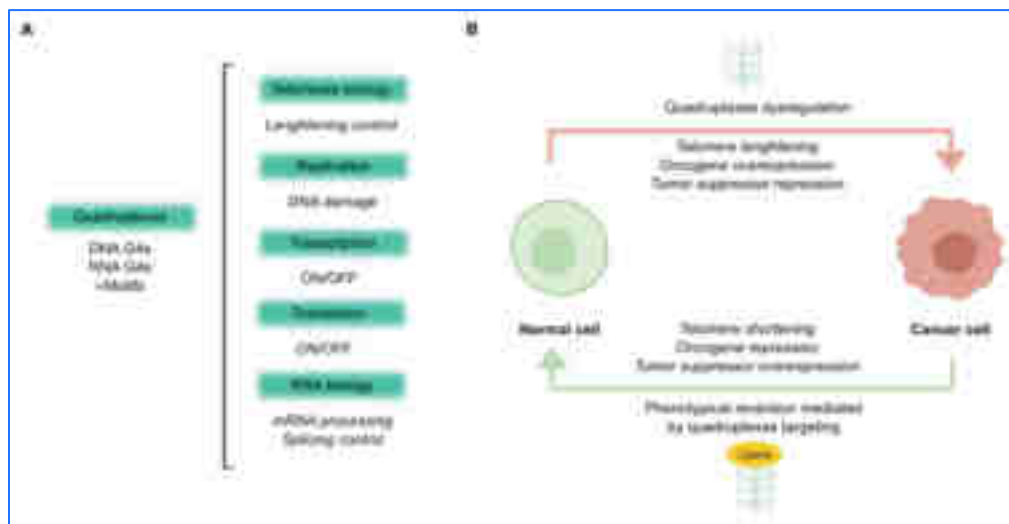


Figure 48 – Fonctions des quadruplexes (226).

(A) Schéma des rôles multiples des quadruplexes dans plusieurs événements.

(B) Représentation des effets antitumoraux médiés par des ligands quadruplexes dans la thérapie anti-cancéreuse

Les gènes contenant des quadruplexes sont impliqués dans certaines caractéristiques du cancer : maintien de la signalisation proliférative, contournement des suppresseurs de croissance, résistance à la mort cellulaire, immortalité répllicative, induction de l'angiogenèse et activation de l'invasion et des métastases. Ainsi, la stabilisation des quadruplexes grâce à certains ligands permet d'empêcher la cellule de devenir cancéreuse.

À ce jour, un arsenal d'environ 1000 petites molécules ciblant les quadruplexes a été rapporté. Les ligands de quadruplexes ayant un effet anticancéreux de 1997 à 2020 sont représentés annexe 3.

La Quarfloxin ou CX-3543, une fluoroquinolone antinéoplasique, (227) a été le premier médicament ciblant les structures G4 à entrer en phase d'essais cliniques en 2005 chez des patients atteints de tumeurs solides ou de lymphomes (228,229). Néanmoins, en raison de son manque d'efficacité, il a été retiré des essais cliniques de phase 2 (230).

Une autre molécule appelée Pidnarulex, a fait récemment l'objet d'un essai clinique canadien de phase I, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire avec des mutations germinales connues de BRCA1/2. Les populations de patientes qui répondent bien à ce composé ont été identifiées : il s'agit de patientes atteintes de cancer avec une déficience BRCA1/2 ou une déficience dans d'autres voies de réponse aux DDR (231). Toutefois, il semble provoquer également une mutagenèse collatérale étendue *in vitro*, ce qui pourrait freiner son utilisation chez l'homme (232).

Enfin, la molécule BRACO-19 est un stabilisant de la formation des G4 qui a fait ses preuves *in vitro* quant à sa capacité anti-téломérase en empêchant la téломérase d'accéder aux téломères. Aucune donnée *in vivo* n'a néanmoins été recensée car bien qu'efficace, cette molécule est peu soluble ou ne parvient pas à franchir les barrières biologiques, ce qui réduit son importance clinique (233).

Il n'existe pas de technologies permettant de manipuler facilement le repliement spécifique des G4 à des fins d'analyse fonctionnelle et thérapeutique. Cependant, la combinaison de protéines/ligands stabilisant les G4 guidée par CRISPR permet une étude plus précise de la fonctionnalité biologique des G4 (234).

c) Activer la télomérase

Si inactiver la télomérase, et notamment dans le cadre de thérapies anticancéreuses est possible, la stimuler ne pourrait-il a contrario, servir les thérapies anti-âge ou contre les pathologies neurodégénératives ?

Il existe divers facteurs de transcription activateurs de la télomérase ; dont parmi eux : c-myc, NF- κ B, STAT, Ets ou les récepteurs ER α . Mais après avoir analysé bon nombre d'articles, il semblerait que la littérature scientifique ne rapporte que peu d'études portant sur la réactivation de la télomérase. Beaucoup sont vétustes ou portent plutôt sur son inactivation. Entre 1980 et 2024, seule une trentaine d'articles sont publiés à ce sujet. Les études ayant tout de même évalué l'effet de l'activation de la télomérase le font davantage dans le cadre de la recherche dans les traitements des troubles dégénératifs que dans le ralentissement du vieillissement (235).

Il semble donc possible de retarder l'apparition des signes cliniques du vieillissement cellulaire bien que ce ne soit pas la piste la plus empruntée par les scientifiques. (236) Ils préféreront se concentrer sur un tout autre aspect, peut-être plus prometteur : la reprogrammation cellulaire (235).

Pour conclure, plusieurs stratégies sortant des sentiers battus sont explorées en tant que lignes d'attaque dirigées contre la sénescence. Au Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York, par exemple, une équipe met au point une thérapie cellulaire sénolytique sur le modèle des cellules CAR (chimeric antigen receptor) -T qui ont transformé le traitement du cancer. Leurs cellules CAR-T spécifiques à uPAR pouvaient éliminer efficacement les cellules sénescents dans des modèles murins de cancer du poumon et de fibrose hépatique.

Quelques travaux suggèrent que le microbiote pourrait jouer un rôle dans la réponse à la sénescence et pourrait être considéré comme un modulateur possible de ce processus, ouvrant de nouvelles perspectives fascinantes dans le domaine de la sénescence.

CONCLUSION

Avec la perspective de l'obsolescence inhérente à toute matière, vieillir semble être un processus naturel. Cependant, à la différence des objets inanimés, les êtres vivants possèdent une capacité unique à contrer cette usure. En remplaçant les cellules défectueuses par des cellules nouvelles et fonctionnelles, ils résistent aux agressions extérieures.

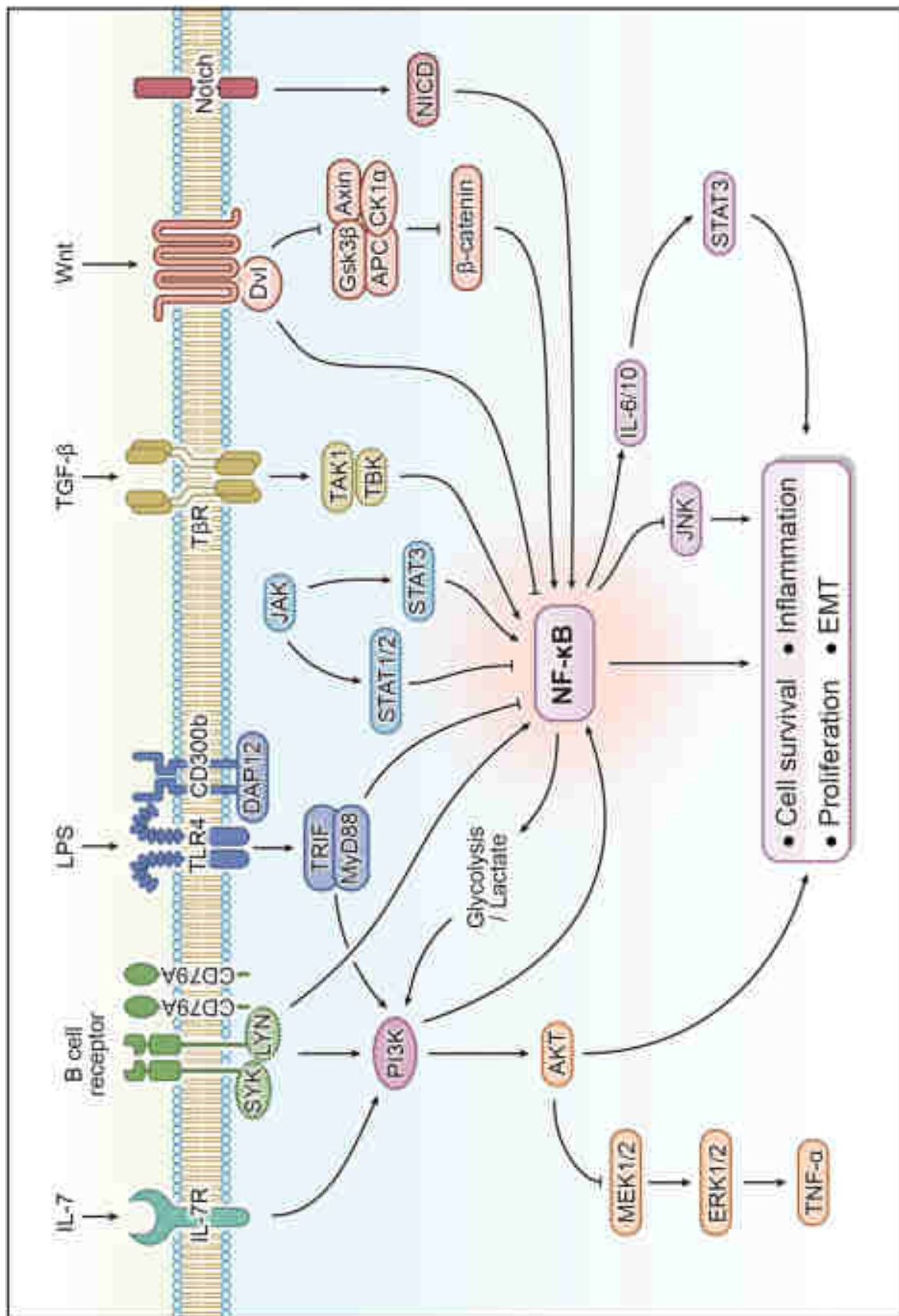
La sénescence cellulaire se manifeste lorsque le corps ne peut plus réparer les dommages accumulés, entraînant une mort cellulaire organisée. Il est étonnant qu'un organisme complexe, formé à partir d'une seule cellule, ne puisse maintenir son intégrité une fois adulte. La sénescence pourrait exister pour permettre la sélection naturelle. Elle symbolise un équilibre fragile entre une usure inévitable et des mécanismes de maintenance et de réparation imparfaits. Les approches monocellulaires et spatiales révèlent aujourd'hui l'hétérogénéité des cellules sénescents. Identifier les sous-types de ces cellules et découvrir des biomarqueurs pour distinguer les cellules sénescents bénéfiques des préjudiciables pourrait éclairer les mécanismes sous-jacents de ce phénomène.

Récemment, la recherche dans le domaine de la sénescence a connu une expansion radicale avec l'identification des rôles de ce processus cellulaire dans une liste croissante de maladies et de fonctions physiologiques, où il a des effets à la fois bénéfiques et néfastes. L'élimination des cellules sénescents par différents types de sénotherapies est l'objet d'un nombre croissant de projets de recherche et la translation vers la clinique pour le traitement des maladies dégénératives liées au vieillissement. Alors, maintenant que la sénescence cellulaire est sous les feux de la rampe dans les thérapies anticancéreuses et antiviellissement, il sera essentiel de comprendre les fondements précis de l'élimination des cellules sénescents pour exploiter les sénotherapies à leur plein potentiel.

Ainsi, en s'attaquant de front aux défis que présente le vieillissement de la population, la recherche anti-âge promet d'être en mesure de transformer la manière dont nous vieillissons, en renforçant notre bien-être général et en ouvrant la voie vers une population mondiale en meilleure santé.

ANNEXES

Annexe 2 – Voies de signalisation impliquant NF-κB (237)



Vue d'ensemble de la signalisation NF-κB canonique et non canonique :

« La signalisation NF- κ B canonique est principalement activée par le BCR, le TCR, le TLR, l'IL-1R et le TNFR. Le BCR et le TCR déclenchent une réaction enzymatique en plusieurs étapes qui active le complexe CARMA1/BCL-10/MALT1. Les TLR, IL-1R et TNFR favorisent principalement l'activation du complexe TAK1/TAB. Les complexes CARMA1/BCL-10/MALT1 et TAK1/TAB activés phosphorylent le complexe IKK α /IKK β /NEMO (IKK γ). IKK α et IKK β phosphorylent I κ B α , ce qui entraîne son ubiquitination et sa dégradation protéasomique. Il en résulte la libération de p50/RelA, qui agit comme un facteur de transcription pour activer la transcription de gènes cibles. La signalisation canonique du NF- κ B favorise principalement la survie des cellules et intervient dans les réponses inflammatoires et immunitaires. Dans la signalisation NF- κ B non canonique, CD40, RANK, LT- β R et BAFF-R activent NIK, qui phosphoryle ensuite IKK α et favorise la dégradation de p100 en p52. La sous-unité p52 se lie alors à RelB et subit une translocation nucléaire, favorisant la génération, la survie, la maturation et l'adhésion des lymphocytes. A20 protéine 3 induite par le TNF alpha, BAFF facteur d'activation des lymphocytes B, BAFF-R récepteur du facteur de stimulation des lymphocytes B, Bcl10 leucémie/lymphome des cellules B 10, BCR récepteur des cellules B, BLNK linker des cellules B, BTK tyrosine kinase de Bruton, CARMA1 membre 11 de la famille du domaine de recrutement des caspases, CD40L CD40 ligand, CYLD cylindromatose, IAP protéine inhibitrice de l'apoptose, IKK I-kappaB kinase, IL-1 interleukine 1, IL-1R récepteur de l'interleukine 1, IRAK kinase associée au récepteur de l'interleukine 1, I κ B protéine IkappaB, LAT linker for activation of T cells, LCK lymphocyte cell-specific protein tyrosine kinase, LIGHT tumor necrosis factor ligand superfamily member 14, LPS lipopolysaccharide, LTA lymphotoxine alpha, LTB lymphotoxine bêta, LT- β R récepteur de la lymphotoxine bêta, LUBAC complexe linéaire d'assemblage de chaînes d'ubiquitine, LYN proto-oncogène LYN, tyrosine kinase de la famille Src, MALT1 MALT1 paracaspase, MHC major histocompatibility complex, MyD88 MYD88 innate immune signal transduction adapter, NEMO inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit gamma, NIK NF- κ B-inducing kinase, PKC protein kinase C, PLC phospholipase C, RANK récepteur activateur de NF-KappaB, RANKL récepteur activateur de NF-KappaB ligand, RIP1 récepteur interagissant avec la sérine/thréonine-protéine kinase 1, SYK rate associated tyrosine kinase, TABTAK1-associated binding protein, TAK1 TGF-beta activated kinase 1, TCR T-cell receptor, TIRAP TIR domain containing adapter protein, TLR toll-like receptor, TNF tumor necrosis factor, TNFR TNF receptor, TRADD tumor necrosis factor receptor type 1-associated DEATH domain protein, TRAF tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAM TRIF-related adapter molecule, TRIF toll-like receptor adapter molecule 1, ZAP tyrosine-protéine kinase ZAP-70 (237). »

BIBLIOGRAPHIE

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell*. 6 juin 2013;153(6):1194-217.
2. Jeanguiot N. Vieillesse. In: Les concepts en sciences infirmières [Internet]. Toulouse: Association de Recherche en Soins Infirmiers; 2012 [cité 21 janv 2024]. p. 299-301. (Hors collection). Disponible sur: <https://www.cairn.info/concepts-en-sciences-infirmieres-2eme-edition--9782953331134-p-299.htm>
3. Freepik [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Concept De Cycle De Vie De L'homme | Vecteur Gratuite. Disponible sur: <https://fr.freepik.com/xhr/detail/9176005?type=vector&query=1%20age%20humain>
4. McCay CM, Maynard LA, Sperlina G, Barnes LL. The Journal of Nutrition. Volume 18 July--December, 1939. Pages 1--13. Retarded growth, life span, ultimate body size and age changes in the albino rat after feeding diets restricted in calories. *Nutr Rev*. août 1975;33(8):241-3.
5. Mattison JA, Colman RJ, Beasley TM, Allison DB, Kemnitz JW, Roth GS, et al. Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *Nat Commun*. 17 janv 2017;8:14063.
6. Pifferi F, Terrien J, Marchal J, Dal-Pan A, Djelti F, Hardy I, et al. Caloric restriction increases lifespan but affects brain integrity in grey mouse lemur primates. *Commun Biol*. 2018;1:30.
7. Gaudiaut T. Statista Daily Data. 2024 [cité 6 mai 2024]. Infographie: Où l'espérance de vie a le plus progressé dans le monde. Disponible sur: <https://fr.statista.com/infographie/31809/carte-pays-et-territoires-avec-plus-forte-hausse-espérance-de-vie-naissance>
8. OMS. Vieillissement et santé [Internet]. [cité 21 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
9. OMS. Décennie pour le vieillissement en bonne santé (2021-2030) [Internet]. [cité 21 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/initiatives/decade-of-healthy-ageing>
10. INSEE. Espérance de vie et indicateurs de mortalité dans le monde | Insee [Internet]. [cité 21 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2383448#>
11. 68,1 millions d'habitants en 2070 : une population un peu plus nombreuse qu'en 2021, mais plus âgée - Insee Première - 1881 [Internet]. [cité 21 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5893969>
12. Bonnet C, Cambois E, Fontaine R. Dynamiques, enjeux démographiques et socioéconomiques du vieillissement dans les pays à longévité élevée. *Population*. 2021;76(2):225-325.
13. Stefanacci RG. Manuels MSD pour le grand public. [cité 29 mai 2024]. Présentation du vieillissement - La santé des personnes âgées. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/la-santé-des-personnes-âgées/le-vieillissement/présentation-du-vieillissement>
14. De Jaeger C. Physiologie de la sénescence. In Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2012 [cité 29 mai 2024]. p. 19-30. (Que sais-je ?; vol. 5e éd.). Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-techniques-de-lutte-contre-le-vieillissement--9782130606642-p-19.htm>
15. Shay J, Wright W. Telomeres and telomerase: three decades of progress. *Nat Rev Genet*. 13 févr 2019;20.
16. Mignotte B, Guénal I, Petit PX, Vayssière JL. Apoptose, sénescence cellulaire, vieillissement et mitochondries.
17. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. déc 1961;25:585-621.
18. Lujambio A. To clear, or not to clear (senescent cells)? That is the question. *BioEssays*

News Rev Mol Cell Dev Biol. juill 2016;38 Suppl 1:S56-64.

19. Shay JW, Wright WE. Hayflick, his limit, and cellular ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* oct 2000;1(1):72-6.
20. Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Campisi J, d'Adda di Fagagna F Cellular senescence: When bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:729-740. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 1 oct 2007;8:729-40.
21. Hayflick L. THE LIMITED IN VITRO LIFETIME OF HUMAN DIPLOID CELL STRAINS. *Exp Cell Res* [Internet]. mars 1965 [cité 6 août 2024];37. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14315085/>
22. Mathon N. (PDF) Cell senescence and cancer [Internet]. [cité 21 janv 2024]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/11460610_Cell_senescence_and_cancer
23. Kumari R, Jat P. Mechanisms of Cellular Senescence: Cell Cycle Arrest and Senescence Associated Secretory Phenotype. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021 [cité 21 janv 2024];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.645593>
24. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:99-118.
25. Academie Nationale de Medecine. Sénescence cellulaire et physiopathologie des maladies respiratoires chroniques : rôle dans la bronchopneumopathie chronique obstructive – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 21 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/senescence-cellulaire-et-physiopathologie-des-maladies-respiratoires-chroniques-role-dans-la-bronchopneumopathie-chronique-obstructive/>
26. van Deursen JM. The role of senescent cells in ageing. *Nature.* 22 mai 2014;509(7501):439-46.
27. Wright W, Shay J. Wright, W.E. & Shay, J.W. The two-stage mechanism controlling cellular senescence and immortalization. *Exp. Gerontol.* 27, 383-389. *Exp Gerontol.* 1 juill 1992;27:383-9.
28. Soysouvanh F. Sénescence cellulaire radio-induite: application à l'irradiation pulmonaire en conditions stéréotaxiques.
29. Brondello JM, Prieur A, Philipot D, Lemaitre JM, Lenaers G, Piette J, et al. La sénescence cellulaire - Un nouveau mythe de Janus? *médecine/sciences.* 1 mars 2012;28(3):288-96.
30. Londoño-Vallejo JA. Un Nobel centenaire célèbre télomères et télomérase. *médecine/sciences.* 1 nov 2009;25(11):973-6.
31. Harley C, Futcher A, Greider C. Telomeres Shorten during Aging of Human Fibroblasts. *Nature.* 1 juin 1990;345:458-60.
32. Schellnegger M, Hofmann E, Carnieletto M, Kamolz LP. Unlocking longevity: the role of telomeres and its targeting interventions. *Front Aging.* 25 janv 2024;5:1339317.
33. Billard P. La télomérase : fonctions biologiques et ciblage thérapeutique. 2017.
34. Nakanishi C. G-quadruplex in cancer biology and drug discovery - PubMed [Internet]. [cité 6 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32312519/>
35. Burge S, Parkinson GN, Hazel P, Todd AK, Neidle S. Quadruplex DNA: sequence, topology and structure. *Nucleic Acids Res.* nov 2006;34(19):5402-15.
36. Griffith JD, Comeau L, Rosenfield S, Stansel RM, Bianchi A, Moss H, et al. Mammalian telomeres end in a large duplex loop. *Cell.* 14 mai 1999;97(4):503-14.
37. de Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev.* 15 sept 2005;19(18):2100-10.
38. Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet.* oct 2012;13(10):693-704.
39. Coulon S. Un nouveau mode de réparation des télomères dévoilé | CNRS Biologie

- [Internet]. 2017 [cité 29 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.insb.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/un-nouveau-mode-de-reparation-des-telomeres-devoile>
40. OKAZAKI T. Days weaving the lagging strand synthesis of DNA — A personal recollection of the discovery of Okazaki fragments and studies on discontinuous replication mechanism —. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 11 mai 2017;93(5):322-38.
 41. Takai H, Aria V, Borges P, Yeeles JTP, de Lange T. CST-polymerase α -primase solves a second telomere end-replication problem. *Nature*. mars 2024;627(8004):664-70.
 42. Okamoto K, Bartocci C, Ouzounov I, Diedrich JK, Yates JR, Denchi EL. A two-step mechanism for TRF2-mediated chromosome end protection. *Nature*. 28 févr 2013;494(7438):502-5.
 43. Inserm [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Épigénétique · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/epigenetique/>
 44. Rando TA, Chang HY. Aging, Rejuvenation, and Epigenetic Reprogramming: Resetting the Aging Clock. *Cell*. 20 janv 2012;148(1-2):46-57.
 45. Département Prévention Cancer et Environnement, Centre Léon Bérard. Epigénétique et environnement • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/informations-generales/epigenetique-et-environnement/>
 46. Goy E, Abbadie C. Sénescence et cancer - Double jeu. *médecine/sciences*. 1 mars 2018;34(3):223-30.
 47. Sulli G, Di Micco R, d'Adda di Fagagna F. Crosstalk between chromatin state and DNA damage response in cellular senescence and cancer. *Nat Rev Cancer*. oct 2012;12(10):709-20.
 48. Frey TG, Mannella CA. The internal structure of mitochondria. *Trends Biochem Sci*. juill 2000;25(7):319-24.
 49. Larousse É. Mitochondrie – Média LAROUSSE [Internet]. [cité 6 août 2024]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Mitochondrie/1316310>
 50. Ichas F, Jouaville LS, Mazat JP. Mitochondria are excitable organelles capable of generating and conveying electrical and calcium signals. *Cell*. 27 juin 1997;89(7):1145-53.
 51. Vigié P, Camougrand N. Mitophagie et contrôle qualité des mitochondries. *médecine/sciences*. 1 mars 2017;33(3):231-7.
 52. Puyal J, Ginet V, Vaslin A, Truttmann AC, Clarke PGH. Les deux visages de l'autophagie dans le système nerveux. *médecine/sciences*. 1 avr 2009;25(4):383-90.
 53. Chen Q, Fischer A, Reagan JD, Yan LJ, Ames BN. Oxidative DNA damage and senescence of human diploid fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 9 mai 1995;92(10):4337-41.
 54. VIDAL [Internet]. [cité 10 mai 2024]. étoposide: substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/etoposide-1433.html>
 55. Calcinotto A, Kohli J, Zagato E, Pellegrini L, Demaria M, Alimonti A. Cellular Senescence: Aging, Cancer, and Injury. *Physiol Rev*. avr 2019;99(2):1047-78.
 56. Herranz N, Gil J. Mechanisms and functions of cellular senescence. *J Clin Invest*. 2 avr 2018;128(4):1238-46.
 57. Roux PF. Planet-Vie. [cité 21 janv 2024]. La sénescence, une destinée cellulaire aux multiples visages. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-et-molecules/physiologie-cellulaire/la-senescence-une-destinee-cellulaire-aux>
 58. Cormenier J, Martin N, Deslé J, Salazar-Cardozo C, Pourtier A, Abbadie C, et al. The ATF6 α arm of the Unfolded Protein Response mediates replicative senescence in human fibroblasts through a COX2/prostaglandin E2 intracrine pathway. *Mech Ageing Dev*. 1 mars 2018;170:82-91.
 59. Klein DC, Hainer SJ. Chromatin regulation and dynamics in stem cells. *Curr Top Dev*

Biol. 2020;138:1-71.

60. Quina AS, Buschbeck M, Di Croce L. Chromatin structure and epigenetics. *Biochem Pharmacol.* 30 nov 2006;72(11):1563-9.

61. Snapshot [Internet]. [cité 21 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/histone>

62. Contrepois K, Coudereau C, Benayoun BA, Schuler N, Roux PF, Bischof O, et al. Histone variant H2A.J accumulates in senescent cells and promotes inflammatory gene expression. *Nat Commun.* 10 mai 2017;8(1):14995.

63. Cornen S, Guille A, Adélaïde J, Addou-Klouche L, Finetti P, Saade MR, et al. Candidate Luminal B Breast Cancer Genes Identified by Genome, Gene Expression and DNA Methylation Profiling. *PLOS ONE.* 9 janv 2014;9(1):e81843.

64. celluloyd. Noyau interphasique [Internet]. Tumblr. [cité 22 janv 2024]. Disponible sur: <https://celluloyd.tumblr.com/post/158681688448/noyau-interphasique-le-noyau-est-le-plus-gros>

65. Fontanilla P, Willaume S, Thézé B, Moussa A, Pennarun G, Bertrand P. Le vieillissement - Une histoire de dommages de l'ADN, d'enveloppe nucléaire altérée et d'inflammation ? *médecine/sciences.* 1 déc 2020;36(12):1118-28.

66. Baar MP, Brandt RMC, Putavet DA, Klein JDD, Derks KWJ, Bourgeois BRM, et al. Targeted Apoptosis of Senescent Cells Restores Tissue Homeostasis in Response to Chemotoxicity and Aging. *Cell.* 23 mars 2017;169(1):132-147.e16.

67. Directed elimination of senescent cells by inhibition of BCL-W and BCL-XL | *Nature Communications* [Internet]. [cité 21 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/ncomms11190>

68. Sanders YY, Liu H, Zhang X, Hecker L, Bernard K, Desai L, et al. Histone modifications in senescence-associated resistance to apoptosis by oxidative stress. *Redox Biol.* 2013;1(1):8-16.

69. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=lysosome>

70. Rovira M, Sereda R, Pladevall-Morera D, Ramponi V, Marin I, Maus M, et al. The lysosomal proteome of senescent cells contributes to the senescence secretome. *Aging Cell.* oct 2022;21(10):e13707.

71. Robbins E, Levine EM, Eagle H. MORPHOLOGIC CHANGES ACCOMPANYING SENESCENCE OF CULTURED HUMAN DIPLOID CELLS. *J Exp Med.* 1 juin 1970;131(6):1211-22.

72. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bischof O, Bishop C, et al. Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell.* 31 oct 2019;179(4):813-27.

73. VIDAL [Internet]. [cité 24 janv 2024]. Cancer du sein : IBRANCE gélule (palbociclib) désormais disponible en ville. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/21251-cancer-du-sein-ibrance-gelule-palbociclib-desormais-disponible-en-ville.html>

74. Guillon J. Caractérisation moléculaire de mécanismes d'échappement à la sénescence : définition d'une hétérogénéité de la sénescence. 2020.

75. Full Text PDF [Internet]. [cité 27 mars 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-04411475/document>

76. Muñoz-Espín D, Cañamero M, Maraver A, Gómez-López G, Contreras J, Murillo-Cuesta S, et al. Programmed Cell Senescence during Mammalian Embryonic Development. *Cell.* 21 nov 2013;155(5):1104-18.

77. Huang W, Hickson LJ, Eirin A, Kirkland JL, Lerman LO. Cellular senescence: the good, the bad and the unknown. *Nat Rev Nephrol.* oct 2022;18(10):611-27.

78. Cuollo L, Antonangeli F, Santoni A, Soriani A. The Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) in the Challenging Future of Cancer Therapy and Age-Related Diseases.

Biology. 21 déc 2020;9(12):485.

79. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The Senescence-Associated Secretory Phenotype: The Dark Side of Tumor Suppression. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:99.
80. Kirkland JL, Tchkonian T. Senolytic drugs: from discovery to translation. *J Intern Med.* nov 2020;288(5):518-36.
81. McHugh D, Gil J. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. *J Cell Biol.* 2 janv 2018;217(1):65-77.
82. de Lope C, García-Lucena R, Magariños M, León Y, Casa-Rodríguez N, Contreras N, et al. Dysfunction of programmed embryo senescence is linked to genetic developmental defects. *Dev Camb Engl.* 3 mai 2023;150(9):dev200903.
83. Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* juill 2014;15(7):482-96.
84. Cox LS, Redman C. The role of cellular senescence in ageing of the placenta. *Placenta.* avr 2017;52:139-45.
85. Da Silva-Álvarez S, Picallos-Rabina P, Antelo-Iglesias L, Triana-Martínez F, Barreiro-Iglesias A, Sánchez L, et al. The development of cell senescence. *Exp Gerontol.* déc 2019;128:110742.
86. Storer M, Mas A, Robert-Moreno A, Pecoraro M, Ortells MC, Di Giacomo V, et al. Senescence Is a Developmental Mechanism that Contributes to Embryonic Growth and Patterning. *Cell.* 21 nov 2013;155(5):1119-30.
87. He S, Sharpless NE. Senescence in Health and Disease. *Cell.* 1 juin 2017;169(6):1000-11.
88. Shvedova M, Thanapaul RJRS, Thompson EL, Niedernhofer L, Roh DS. Cellular Senescence in Aging, Tissue Repair and Regeneration. *Plast Reconstr Surg.* 1 oct 2022;150:4S-11S.
89. Arrighi N, Dani C, Peraldi P. Progéniteurs adipeux, myofibroblastes et fibrose - Il suffira d'un cil ? médecine/sciences. 1 juin 2018;34(6-7):524-6.
90. Nicard Q. <https://www.passeportsante.net/>. 2019 [cité 29 janv 2024]. Cicatrice chéloïde : définition, symptômes et traitements. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=cicatrice-cheloide>
91. Jun JI, Lau LF. Cellular senescence controls fibrosis in wound healing. *Aging.* sept 2010;2(9):627-31.
92. Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, Rodier F, Toussaint W, Mitchell JR, et al. An Essential Role for Senescent Cells in Optimal Wound Healing through Secretion of PDGF-AA. *Dev Cell.* 22 déc 2014;31(6):722-33.
93. Liu Y. Expression of p16(INK4a) in peripheral blood T-cells is a biomarker of human aging - PubMed [Internet]. [cité 11 juill 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19485966/>
94. Increased expression of p16(INK4a) and p27(Kip1) cyclin-dependent kinase inhibitor genes in aging human kidney and chronic allograft nephropathy - PubMed [Internet]. [cité 11 juill 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12776284/>
95. Baker DJ, Childs BG, Durik M, Wijers ME, Sieben CJ, Zhong J, et al. Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature.* 11 févr 2016;530(7589):184-9.
96. Alder JK, Guo N, Kembou F, Parry EM, Anderson CJ, Gorgy AI, et al. Telomere Length Is a Determinant of Emphysema Susceptibility. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 oct 2011;184(8):904-12.
97. Adnot S, Bernard D, Lipskaia L, Trottein F. La sénescence cellulaire, nouvelle cible des infections virales respiratoires : du virus influenza au SARS-CoV-2. *Bull Acad Natl Med.* févr 2023;207(2):193-8.

98. Schmitt CA, Tchkonina T, Niedernhofer LJ, Robbins PD, Kirkland JL, Lee S. COVID-19 and cellular senescence. *Nat Rev Immunol.* avr 2023;23(4):251-63.
99. Lipskaia L, Maisonnasse P, Fouillade C, Sencio V, Pascal Q, Flaman JM, et al. Evidence That SARS-CoV-2 Induces Lung Cell Senescence: Potential Impact on COVID-19 Lung Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 66(1):107-11.
100. D'Agnillo F, Walters KA, Xiao Y, Sheng ZM, Scherler K, Park J, et al. Lung epithelial and endothelial damage, loss of tissue repair, inhibition of fibrinolysis, and cellular senescence in fatal COVID-19. *Sci Transl Med.* 17 nov 2021;13(620):eabj7790.
101. Gasek NS, Kuchel GA, Kirkland JL, Xu M. Strategies for Targeting Senescent Cells in Human Disease. *Nat Aging.* oct 2021;1(10):870-9.
102. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=oncog%C3%A8ne>
103. Définition oncogène [Internet]. [cité 1 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/O/oncogene>
104. Poupon O. Les nouveaux inhibiteurs de la voie MAPK (BRAF/MEK/ERK) utilisés dans le traitement du mélanome.
105. Liu X ling, Ding J, Meng L hua. Oncogene-induced senescence: a double edged sword in cancer. *Acta Pharmacol Sin.* oct 2018;39(10):1553-8.
106. Chang BD, Broude EV, Dokmanovic M, Zhu H, Ruth A, Xuan Y, et al. A senescence-like phenotype distinguishes tumor cells that undergo terminal proliferation arrest after exposure to anticancer agents. *Cancer Res.* 1 août 1999;59(15):3761-7.
107. Id - Oncogène RAS et Cancer Colorectal Étude de la Rép.pdf [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00588008v1/file/TheseCARNE.pdf>
108. Mitri DD, Alimonti A. Non-Cell-Autonomous Regulation of Cellular Senescence in Cancer. *Trends Cell Biol.* 1 mars 2016;26(3):215-26.
109. Kang TW, Yevsa T, Woller N, Hoenicke L, Wuestefeld T, Dauch D, et al. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature.* 9 nov 2011;479(7374):547-51.
110. Toso A, Di Mitri D, Alimonti A. Enhancing chemotherapy efficacy by reprogramming the senescence-associated secretory phenotype of prostate tumors. *Oncoimmunology.* 22 janv 2015;4(3):e994380.
111. Coppé JP, Kauser K, Campisi J, Beauséjour CM. Secretion of vascular endothelial growth factor by primary human fibroblasts at senescence. *J Biol Chem.* 6 oct 2006;281(40):29568-74.
112. Alimonti A, Nardella C, Chen Z, Clohessy JG, Carracedo A, Trotman LC, et al. A novel type of cellular senescence that can be enhanced in mouse models and human tumor xenografts to suppress prostate tumorigenesis. *J Clin Invest.* mars 2010;120(3):681-93.
113. VIDAL [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Doxorubicine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/doxorubicine-6769.html>
114. VIDAL [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Cisplatine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cisplatine-989.html>
115. Demaria M, O'Leary MN, Chang J, Shao L, Liu S, Alimirah F, et al. Cellular Senescence Promotes Adverse Effects of Chemotherapy and Cancer Relapse. *Cancer Discov.* févr 2017;7(2):165-76.
116. Stoczynska-Fidelus E, Węsierska M, Kierasińska A, Ciunowicz D, Rieske P. Role of Senescence in Tumorigenesis and Anticancer Therapy. *J Oncol.* 18 mars 2022;2022:5969536.
117. Ewald JA, Peters N, Desotelle JA, Hoffmann FM, Jarrard DF. A High-Throughput

- Method to Identify Novel Senescence-Inducing Compounds. *J Biomol Screen.* août 2009;14(7):853-8.
118. Schwarze SR, Fu VX, Desotelle JA, Kenowski ML, Jarrard DF. The Identification of Senescence-Specific Genes during the Induction of Senescence in Prostate Cancer Cells. *Neoplasia N Y N.* sept 2005;7(9):816-23.
119. Abbadie C, Pluquet O, Pourtier A. Epithelial cell senescence: an adaptive response to pre-carcinogenic stresses? *Cell Mol Life Sci CMLS.* 13 juill 2017;74(24):4471-509.
120. Nassour J, Martien S, Martin N, Deruy E, Tomellini E, Malaquin N, et al. Defective DNA single-strand break repair is responsible for senescence and neoplastic escape of epithelial cells. *Nat Commun.* 29 janv 2016;7:10399.
121. Saleh T, Tyutyunyk-Massey L, Murray GF, Alotaibi MR, Kawale AS, Elsayed Z, et al. Tumor cell escape from therapy-induced senescence. *Biochem Pharmacol.* avr 2019;162:202-12.
122. Lacroix M, Linares LK, Cam LL. Le Yin et le Yang de la sénescence - Est-il possible de vieillir sans développer de cancer ? *médecine/sciences.* 1 mars 2012;28(3):245-7.
123. Veita R. CEA/Institut de biologie François Jacob. CEA; 2020 [cité 25 mars 2024]. Clefs du CEA : le temps à l'honneur. Disponible sur: <https://www.cea.fr/drf/ifrancoisjacob/Pages/Actualites/Vie-Institut/2020/Cles-CEA-temps-vieillessement.aspx>
124. Dolgin E. Send in the senolytics. *Nat Biotechnol.* 1 déc 2020;38(12):1371-7.
125. Ovadya Y, Krizhanovsky V. Strategies targeting cellular senescence. *J Clin Invest.* 128(4):1247-54.
126. Veret D, Brondello JM. Sénotherapies - Avancées et nouvelles perspectives cliniques. *médecine/sciences.* 1 déc 2020;36(12):1135-42.
127. Allen NC, Reyes NS, Lee JY, Peng T. Intersection of Inflammation and Senescence in the Aging Lung Stem Cell Niche. *Front Cell Dev Biol.* 13 juill 2022;10:932723.
128. Toso A, Revandkar A, Di Mitri D, Guccini I, Proietti M, Sarti M, et al. Enhancing chemotherapy efficacy in Pten-deficient prostate tumors by activating the senescence-associated antitumor immunity. *Cell Rep.* 9 oct 2014;9(1):75-89.
129. Desdín-Micó G, Soto-Herederó G, Aranda JF, Oller J, Carrasco E, Gabandé-Rodríguez E, et al. T cells with dysfunctional mitochondria induce multimorbidity and premature senescence. *Science.* 19 juin 2020;368(6497):1371-6.
130. Prattichizzo F, Giuliani A, Recchioni R, Bonafè M, Marcheselli F, De Carolis S, et al. Anti-TNF- α treatment modulates SASP and SASP-related microRNAs in endothelial cells and in circulating angiogenic cells. *Oncotarget.* 2 mars 2016;7(11):11945-58.
131. Vlachogiannis NI, Evangelou K, Ntari L, Nikolaou C, Denis MC, Karagianni N, et al. Targeting senescence and inflammation in chronic destructive TNF-driven joint pathology. *Mech Ageing Dev.* sept 2023;214:111856.
132. Amargant F, Vieira C, Pritchard MT, Duncan FE. Systemic low-dose anti-fibrotic treatment attenuates ovarian aging in the mouse. *BioRxiv Prepr Serv Biol.* 25 juin 2024;2024.06.21.600035.
133. Murdaca G, Paladin F, Casciaro M, Vicario CM, Gangemi S, Martino G. Neuro-Inflammation and Psychopathological Distress. *Biomedicines.* 31 août 2022;10(9):2133.
134. Wherry EJ. T cell exhaustion. *Nat Immunol.* juin 2011;12(6):492-9.
135. Crespo J, Sun H, Welling TH, Tian Z, Zou W. T cell anergy, exhaustion, senescence, and stemness in the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol.* avr 2013;25(2):214-21.
136. Effros RB. Telomere/telomerase dynamics within the human immune system: effect of chronic infection and stress. *Exp Gerontol.* 2011;46(2-3):135-40.
137. Xu M, Tchkonja T, Kirkland JL. Perspective: Targeting the JAK/STAT pathway to fight age-related dysfunction. *Pharmacol Res.* sept 2016;111:152-4.

138. Xu M, Palmer AK, Ding H, Weivoda MM, Pirtskhalava T, White TA, et al. Targeting senescent cells enhances adipogenesis and metabolic function in old age. *eLife*. 4:e12997.
139. Alamino et al. - 2023 - Tofacitinib treatment of rheumatoid arthritis incr.pdf [Internet]. [cité 30 juill 2024]. Disponible sur: https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/226144/CONICET_Digital_Nro.185d2fa8-e9b3-4895-93a2-59a404ec1a1b_E.pdf?sequence=5&isAllowed=y
140. Li N, Zhang H, Bai H, Lu K. Development and validation of an LC-MS/MS method for ruxolitinib quantification: advancing personalized therapy in hematologic malignancies. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can Sci Pharm*. 2024;27:12905.
141. Xu M, Tchkonja T, Ding H, Ogrodnik M, Lubbers ER, Pirtskhalava T, et al. JAK inhibition alleviates the cellular senescence-associated secretory phenotype and frailty in old age. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 nov 2015;112(46):E6301-10.
142. Liu C, Arnold R, Henriques G, Djabali K. Inhibition of JAK-STAT Signaling with Baricitinib Reduces Inflammation and Improves Cellular Homeostasis in Progeria Cells. *Cells*. 18 oct 2019;8(10):1276.
143. Beaulieu D, Born E, Marcos E, Houssaini A, Lipskaia L, Abid S, et al. Évaluation de l'inhibition de la voie JAK/STAT dans les modèles murins d'emphysème et de fibrose pulmonaires : effet sur la sénescence cellulaire. *Rev Mal Respir*. 1 févr 2022;39(2):113.
144. Pathways: Signalisation JAK/STAT | www.anticorps-enligne.fr [Internet]. [cité 13 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.anticorps-enligne.fr/signalisation-jak/stat-pathway-6/>
145. Liu Y, Jiang W, Huang J, Zhong L. Bioinformatic analysis combined with immune infiltration to explore osteoarthritis biomarkers and drug prediction. *Medicine (Baltimore)*. 21 juin 2024;103(25):e38430.
146. Lang PO, Govind S, Aspinall R. L'immunosénescence. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 1 août 2012;12(70):171-81.
147. Alamino VA, Onofrio LI, Acosta CDV, Ferrero PV, Zacca ER, Cadile II, et al. Tofacitinib treatment of rheumatoid arthritis increases senescent T cell frequency in patients and limits T cell function in vitro. *Eur J Immunol*. août 2023;53(8):e2250353.
148. Bernard M, Yang B, Migneault F, Turgeon J, Dieudé M, Olivier MA, et al. Autophagy drives fibroblast senescence through MTORC2 regulation. *Autophagy*. nov 2020;16(11):2004-16.
149. Sehdev A, Karrison T, Zha Y, Janisch L, Turcich M, Cohen E, et al. A pharmacodynamic study of sirolimus and metformin in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1 août 2018;82:1-9.
150. Carroll B, Nelson G, Rabanal-Ruiz Y, Kucheryavenko O, Dunhill-Turner NA, Chesterman CC, et al. Persistent mTORC1 signaling in cell senescence results from defects in amino acid and growth factor sensing. *J Cell Biol*. 3 juill 2017;216(7):1949-57.
151. Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, Yap KCH, Jacot W, Jones RH, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Mol Cancer*. 18 août 2023;22:138.
152. Herranz N, Gallage S, Mellone M, Wuestefeld T, Klotz S, Hanley CJ, et al. mTOR regulates MAPKAPK2 translation to control the senescence-associated secretory phenotype. *Nat Cell Biol*. sept 2015;17(9):1205-17.
153. Laberge RM, Sun Y, Orjalo AV, Patil CK, Freund A, Zhou L, et al. mTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation. *Nat Cell Biol*. août 2015;17(8):1049-61.
154. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*. juill 2009;460(7253):392-5.

155. Blagosklonny MV. Cell senescence, rapamycin and hyperfunction theory of aging. *Cell Cycle Georget Tex.* juill 2022;21(14):1456-67.
156. Yousefzadeh MJ, Flores RR, Zhu Y, Schmiechen ZC, Brooks RW, Trussoni CE, et al. An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs. *Nature.* juin 2021;594(7861):100-5.
157. Christy B, Demaria M, Campisi J, Huang J, Jones D, Dodds SG, et al. p53 and rapamycin are additive. *Oncotarget.* 23 juin 2015;6(18):15802-13.
158. Juricic P, Lu YX, Leech T, Drews LF, Paulitz J, Lu J, et al. Long-lasting geroprotection from brief rapamycin treatment in early adulthood by persistently increased intestinal autophagy. *Nat Aging.* sept 2022;2(9):824-36.
159. Thanapiroje K, Junsiritrakhoon S, Wichaiyo S, Osman MA, Supharattanasitthi W. Anti-ageing effects of FDA-approved medicines: a focused review. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 1 mai 2023;34(3):277-89.
160. Thanapiroje K, Junsiritrakhoon S, Wichaiyo S, Osman MA, Supharattanasitthi W. Anti-ageing effects of FDA-approved medicines: a focused review. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 1 mai 2023;34(3):277-89.
161. Demidenko Z, Zubova S, Bukreeva E, Pospelov V, Pospelova T, Blagosklonny M. Rapamycin decelerates cellular senescence. *Cell Cycle Georget Tex.* 1 juill 2009;8:1888-95.
162. Le Pelletier L, Mantecon M, Gorwood J, Auclair M, Foresti R, Motterlini R, et al. Metformin alleviates stress-induced cellular senescence of aging human adipose stromal cells and the ensuing adipocyte dysfunction. *eLife.* 10:e62635.
163. Moiseeva O, Deschênes-Simard X, St-Germain E, Igelmann S, Huot G, Cadar AE, et al. Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF- κ B activation. *Aging Cell.* juin 2013;12(3):489-98.
164. Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilai N. Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. *Cell Metab.* 7 juill 2020;32(1):15-30.
165. Chang J, Wang Y, Shao L, Laberge RM, Demaria M, Campisi J, et al. Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice. *Nat Med.* janv 2016;22(1):78-83.
166. Childs BG, Baker DJ, Wijshake T, Conover CA, Campisi J, van Deursen JM. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. *Science.* 28 oct 2016;354(6311):472-7.
167. Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, Rodier F, Toussaint W, Mitchell JR, et al. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Dev Cell.* 22 déc 2014;31(6):722-33.
168. Chang J, Wang Y, Shao L, Laberge RM, Demaria M, Campisi J, et al. Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice. *Nat Med.* janv 2016;22(1):78-83.
169. Bussian TJ, Aziz A, Meyer CF, Swenson BL, van Deursen JM, Baker DJ. Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline. *Nature.* oct 2018;562(7728):578-82.
170. ANSM [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Liste des spécialités en accès dérogatoire - Navitoclax. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/navitoclax>
171. Wilson WH, O'Connor OA, Czuczman MS, LaCasce AS, Gerecitano JF, Leonard JP, et al. Navitoclax, a targeted high-affinity inhibitor of BCL-2, in lymphoid malignancies: a phase 1 dose-escalation study of safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and antitumour activity. *Lancet Oncol.* déc 2010;11(12):1149-59.
172. Zhu Y, Doornebal EJ, Pirtskhalava T, Giorgadze N, Wentworth M, Fuhrmann-Stroissnigg H, et al. New agents that target senescent cells: the flavone, fisetin, and the BCL-XL inhibitors, A1331852 and A1155463. *Aging.* 8 mars 2017;9(3):955-63.

173. Spina JS, Carr TL, Phillips LA, Knight HL, Crosbie NE, Lloyd SM, et al. Modulating in vitro lung fibroblast activation via senolysis of senescent human alveolar epithelial cells. *Aging*. 29 juin 2024;16.
174. Liu L, Mo W, Chen M, Qu Y, Wang P, Liang Y, et al. Targeted inhibition of DHODH is synergistic with BCL2 blockade in HGBCL with concurrent MYC and BCL2 rearrangement. *BMC Cancer*. 25 juin 2024;24(1):761.
175. Zhou V, Yu M, Fu J, Janz S, Cui X. Synergistic effect of FOXM1 and BCL-2 inhibition in a preclinical treatment study on multiple myeloma. *J Transl Med*. 8 juill 2024;22(1):638.
176. Zhu H, Jiang J, Yang M, Zhao M, He Z, Tang C, et al. Topical application of a BCL-2 inhibitor ameliorates imiquimod-induced psoriasiform dermatitis by eliminating senescent cells. *J Dermatol Sci*. 18 juin 2024;S0923-1811(24)00132-4.
177. Sirico M, D'Angelo A, Gianni C, Casadei C, Merloni F, De Giorgi U. Current State and Future Challenges for PI3K Inhibitors in Cancer Therapy. *Cancers*. 23 janv 2023;15(3):703.
178. Deepika null, Maurya PK. Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Mol Basel Switz*. 13 avr 2022;27(8):2498.
179. Zheng S, Ma M, Chen Y, Li M. Effects of quercetin on ovarian function and regulation of the ovarian PI3K/Akt/FoxO3a signalling pathway and oxidative stress in a rat model of cyclophosphamide-induced premature ovarian failure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. févr 2022;130(2):240-53.
180. Li L, Jiang W, Yu B, Liang H, Mao S, Hu X, et al. Quercetin improves cerebral ischemia/reperfusion injury by promoting microglia/macrophages M2 polarization via regulating PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. déc 2023;168:115653.
181. Lu X, Yang F, Chen D, Zhao Q, Chen D, Ping H, et al. Quercetin reverses docetaxel resistance in prostate cancer via androgen receptor and PI3K/Akt signaling pathways. *Int J Biol Sci*. 2020;16(7):1121-34.
182. Zhu Y, Tchkonina T, Pirtskhalava T, Gower AC, Ding H, Giorgadze N, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*. août 2015;14(4):644-58.
183. Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, Evans TK, Giorgadze N, Hashmi SK, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine*. sept 2019;47:446-56.
184. Justice JN, Nambiar AM, Tchkonina T, LeBrasseur NK, Pascual R, Hashmi SK, et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine*. févr 2019;40:554-63.
185. Islam MT, Taday E, Allen S, Kim J, Trott DW, Holland WL, et al. Senolytic drugs, dasatinib and quercetin, attenuate adipose tissue inflammation, and ameliorate metabolic function in old age. *Aging Cell*. févr 2023;22(2):e13767.
186. Saccon TD, Nagpal R, Yadav H, Cavalcante MB, Nunes AD de C, Schneider A, et al. Senolytic Combination of Dasatinib and Quercetin Alleviates Intestinal Senescence and Inflammation and Modulates the Gut Microbiome in Aged Mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 13 oct 2021;76(11):1895-905.
187. Dos Santos C, McDonald T, Ho YW, Liu H, Lin A, Forman SJ, et al. The Src and c-Kit kinase inhibitor dasatinib enhances p53-mediated targeting of human acute myeloid leukemia stem cells by chemotherapeutic agents. *Blood*. 12 sept 2013;122(11):1900-13.
188. Farr JN, Fraser DG, Wang H, Jaehn K, Ogrodnik MB, Weivoda MM, et al. Identification of Senescent Cells in the Bone Microenvironment. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. nov 2016;31(11):1920-9.

189. Patil P, Dong Q, Wang D, Chang J, Wiley C, Demaria M, et al. Systemic clearance of p16INK4a -positive senescent cells mitigates age-associated intervertebral disc degeneration. *Aging Cell*. juin 2019;18(3):e12927.
190. Bourgeois B, Madl T. Regulation of cellular senescence via the FOXO4-p53 axis. *FEBS Lett*. juin 2018;592(12):2083-97.
191. Bourgeois B, Madl T. Regulation of cellular senescence via the FOXO4-p53 axis. *Febs Lett*. juin 2018;592(12):2083-97.
192. Gurău F, Baldoni S, Prattichizzo F, Espinosa E, Amenta F, Procopio AD, et al. Anti-senescence compounds: A potential nutraceutical approach to healthy aging. *Ageing Res Rev*. sept 2018;46:14-31.
193. Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov Today*. janv 2015;20(1):122-8.
194. Andreeff M, Kelly KR, Yee K, Assouline S, Strair R, Popplewell L, et al. Results of the Phase I Trial of RG7112, a Small-Molecule MDM2 Antagonist in Leukemia. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 févr 2016;22(4):868-76.
195. Vu B, Wovkulich P, Pizzolato G, Lovey A, Ding Q, Jiang N, et al. Discovery of RG7112: A Small-Molecule MDM2 Inhibitor in Clinical Development. *ACS Med Chem Lett*. 9 mai 2013;4(5):466-9.
196. Ding Q, Zhang Z, Liu JJ, Jiang N, Zhang J, Ross TM, et al. Discovery of RG7388, a potent and selective p53-MDM2 inhibitor in clinical development. *J Med Chem*. 25 juill 2013;56(14):5979-83.
197. Chin AF, Han J, Clement CC, Choi Y, Zhang H, Browne M, et al. Senolytic treatment reduces oxidative protein stress in an aging male murine model of post-traumatic osteoarthritis. *Aging Cell*. nov 2023;22(11):e13979.
198. Study Details | A Study of Single and Repeat Dose Administration of UBX0101 in Patients With Osteoarthritis of the Knee | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04229225>
199. Info Cancer DBP. Infocancer. 2024 [cité 25 juill 2024]. Les inhibiteurs des cyclines du cycle cellulaire. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/th-rapies-cibl-es-bioth-rapies/les-inhibiteurs-du-cycle-cellulaire.html/>
200. Zhang Y, Zhou S, Kai Y, Zhang YQ, Peng C, Li Z, et al. O-GlcNAcylation of MITF regulates its activity and CDK4/6 inhibitor resistance in breast cancer. *Nat Commun*. 3 juill 2024;15(1):5597.
201. Tao YF, Wang NN, Xu LX, Li ZH, Li XL, Xu YY, et al. Molecular mechanism of G1 arrest and cellular senescence induced by LEE011, a novel CDK4/CDK6 inhibitor, in leukemia cells. *Cancer Cell Int*. 2017;17:35.
202. Yoshida A, Diehl JA. CDK4/6 inhibitor: from quiescence to senescence. *Oncoscience*. 2015;2(11):896-7.
203. Kalmykova A. Telomere Checkpoint in Development and Aging. *Int J Mol Sci*. 5 nov 2023;24(21):15979.
204. Chatterjee S. Telomeres in health and disease. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP*. 2017;21(1):87-91.
205. Blackburn EH. Telomerases. *Annu Rev Biochem*. 1992;61:113-29.
206. Gertler R, Rosenberg R, Stricker D, Friederichs J, Hoos A, Werner M, et al. Telomere length and human telomerase reverse transcriptase expression as markers for progression and prognosis of colorectal carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 mai 2004;22(10):1807-14.
207. Gomez DLM, Armando RG, Cerrudo CS, Ghiringhelli PD, Gomez DE. Telomerase as a Cancer Target. Development of New Molecules. *Curr Top Med Chem*. 2016;16(22):2432-40.

208. Ait-Aissa K, Ebben JD, Kadlec AO, Beyer AM. Friend or foe? Telomerase as a pharmacological target in cancer and cardiovascular disease. *Pharmacol Res.* sept 2016;111:422-33.
209. Kondo Y, Kondo S. Telomerase RNA inhibition using antisense oligonucleotide against human telomerase RNA linked to a 2',5'-oligoadenylate. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2007;405:97-112.
210. Ji X mei, Xie C hua, Fang M hao, Zhou F xiang, Zhang W jie, Zhang M sheng, et al. Efficient inhibition of human telomerase activity by antisense oligonucleotides sensitizes cancer cells to radiotherapy. *Acta Pharmacol Sin.* sept 2006;27(9):1185-91.
211. Marian CO, Cho SK, McEllin BM, Maher EA, Hatanpaa KJ, Madden CJ, et al. The telomerase antagonist, imetelstat, efficiently targets glioblastoma tumor-initiating cells leading to decreased proliferation and tumor growth. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 janv 2010;16(1):154-63.
212. Burchett KM, Yan Y, Ouellette MM. Telomerase inhibitor Imetelstat (GRN163L) limits the lifespan of human pancreatic cancer cells. *PloS One.* 2014;9(1):e85155.
213. Djojotubroto MW, Chin AC, Go N, Schaetzlein S, Manns MP, Gryaznov S, et al. Telomerase antagonists GRN163 and GRN163L inhibit tumor growth and increase chemosensitivity of human hepatoma. *Hepatology Baltim Md.* nov 2005;42(5):1127-36.
214. Hochreiter AE, Xiao H, Goldblatt EM, Gryaznov SM, Miller KD, Badve S, et al. Telomerase template antagonist GRN163L disrupts telomere maintenance, tumor growth, and metastasis of breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 mai 2006;12(10):3184-92.
215. Nogueira BMD, Machado CB, Montenegro RC, DE Moraes MEA, Moreira-Nunes CA. Telomere Length and Hematological Disorders: A Review. *Vivo Athens Greece.* 2020;34(6):3093-101.
216. Battaglia MR, Cannova J, Madero-Marroquin R, Patel AA. Treatment of Anemia in Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome. *Curr Treat Options Oncol.* juin 2024;25(6):752-68.
217. González-Sales M, Lennox AL, Huang F, Pamulapati C, Wan Y, Sun L, et al. Population pharmacokinetics of imetelstat, a first-in-class oligonucleotide telomerase inhibitor. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol [Internet].* [cité 13 juill 2024];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/psp4.13160>
218. Imetelstat de Geron : Quand l'EMA approuvera-t-elle le nouveau traitement du syndrome myélodysplasique ? [Internet]. [cité 26 juill 2024]. Disponible sur: <https://fr.everyone.org/blog/geron-imetelstat-ema-approval>
219. Hájek M, Matulová N, Votruba I, Holý A, Tloušťová E. Inhibition of human telomerase by diphosphates of acyclic nucleoside phosphonates. *Biochem Pharmacol.* 15 sept 2005;70(6):894-900.
220. Jordheim LP, Durantel D, Zoulim F, Dumontet C. Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases. *Nat Rev Drug Discov.* juin 2013;12(6):447-64.
221. Sass TH, Lovett ST. The DNA damage response of *Escherichia coli*, revisited: Differential gene expression after replication inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2 juill 2024;121(27):e2407832121.
222. Wang Q, Ma F, Wang J, Xu H, Li K, Cheng YY, et al. Antitumor activity and transcriptome sequencing (RNA-seq) analyses of hepatocellular carcinoma cells in response to exposure triterpene-nucleoside conjugates. *Eur J Med Chem.* 28 juin 2024;276:116635.
223. VIDAL [Internet]. [cité 13 juill 2024]. RETROVIR 10 mg/ml sol diluer p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/retrovir-10-mg-ml-sol-diluer-p-perf-14350.html>
224. Pascolo E, Wenz C, Lingner J, Huel N, Priepeke H, Kauffmann I, et al. Mechanism of

- human telomerase inhibition by BIBR1532, a synthetic, non-nucleosidic drug candidate. *J Biol Chem.* 3 mai 2002;277(18):15566-72.
225. MINGDI L. LKB1 inhibits telomerase activity resulting in cellular senescence through histone lactylation in lung adenocarcinoma. *Cancer Lett.* 28 juill 2024;595:217025.
226. Sanchez-Martin V, Soriano M, Garcia-Salcedo JA. Quadruplex Ligands in Cancer Therapy. *Cancers.* 24 juin 2021;13(13):3156.
227. Definition of quarfloxacin - NCI Drug Dictionary - NCI [Internet]. 2011 [cité 3 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/quarfloxin>
228. Yao YX, Xu BH, Zhang Y. CX-3543 Promotes Cell Apoptosis through Downregulation of CCAT1 in Colon Cancer Cells. *BioMed Res Int.* 2018;2018:9701957.
229. Fitch TR, Northfelt DW, Griffin PP, Goldston M, Lim JK, Padgett CS, et al. Phase I clinical trial of quarfloxin administered weekly×3 of a four week cycle. *J Clin Oncol.* 20 mai 2008;26(15_suppl):14667-14667.
230. Jin M, Hurley LH, Xu H. A synthetic lethal approach to drug targeting of G-quadruplexes based on CX-5461. *Bioorg Med Chem Lett.* 15 juill 2023;91:129384.
231. Xu H, Hurley LH. A first-in-class clinical G-quadruplex-targeting drug. The bench-to bedside translation of the fluoroquinolone QQ58 to CX-5461 (Pidnarulex). *Bioorg Med Chem Lett.* 1 déc 2022;77:129016.
232. Koh GCC, Boushaki S, Zhao SJ, Pregnall AM, Sadiyah F, Badja C, et al. The chemotherapeutic drug CX-5461 is a potent mutagen in cultured human cells. *Nat Genet.* janv 2024;56(1):23-6.
233. Taetz S, Baldes C, Mürdter TE, Kleideiter E, Piotrowska K, Bock U, et al. Biopharmaceutical characterization of the telomerase inhibitor BRACO19. *Pharm Res.* mai 2006;23(5):1031-7.
234. Qin G, Liu Z, Yang J, Liao X, Zhao C, Ren J, et al. Targeting specific DNA G-quadruplexes with CRISPR-guided G-quadruplex-binding proteins and ligands. *Nat Cell Biol.* juill 2024;26(7):1212-24.
235. Prieto-Oliveira P. Preprint - Telomerase activation in the treatment of aging or degenerative diseases a systematic review. *Mol Cell Biochem.* 1 févr 2021;476.
236. Bernardes de Jesus B, Vera E, Schneeberger K, Tejera AM, Ayuso E, Bosch F, et al. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med.* août 2012;4(8):691-704.
237. Guo Q, Jin Y, Chen X, Ye X, Shen X, Lin M, et al. NF-κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal Transduct Target Ther.* 4 mars 2024;9(1):1-37.

Mathilde GOMMARD

Née le 4 mai 1999 à Obernai

**SÉNESCENCE CELLULAIRE ET VIEILLISSEMENT PROGRAMMÉ :
LES ENJEUX D'UNE LONGÉVITE CONTROLÉE**

SOUTENU LE 6 SEPTEMBRE 2024 A LA FACULTE DE PHARMACIE DE STRASBOURG

N° d'ordre : _____

RESUMÉ

La sénescence cellulaire est un processus cellulaire programmé. Répllicative ou induite, la sénescence constitue un mécanisme de défense contre les dommages causés à l'ADN et contre la tumorigenèse. Plusieurs biomarqueurs sont employés pour caractériser ces cellules à la morphologie, aux capacités et au sécrétome particuliers. Les cellules sénescents possèdent un phénotype sécrétoire inflammatoire qui leur est propre, et qui est impliqué dans des mécanismes physiopathologiques importants. En effet, si ce phénomène a des effets positifs, l'accumulation de cellules sénescents peut engendrer des dommages à l'organisme, et conduire au vieillissement ou à plusieurs pathologies. Les sénotherapies sont au cœur de la recherche, afin de mettre la sénescence au service de la médecine. Induire la sénescence ou cibler spécifiquement la cellule sénescence représente une piste prometteuse pour la recherche.

MOTS-CLEFS

**SÉNESCENCE CELLULAIRE – SÉNOTHÉRAPIES – SÉNOLYTIQUES – SASP
SA- β -GALACTOSIDASE – OIS – TÉLOMERES**

Directeur de thèse : Professeur Maxime LEHMANN