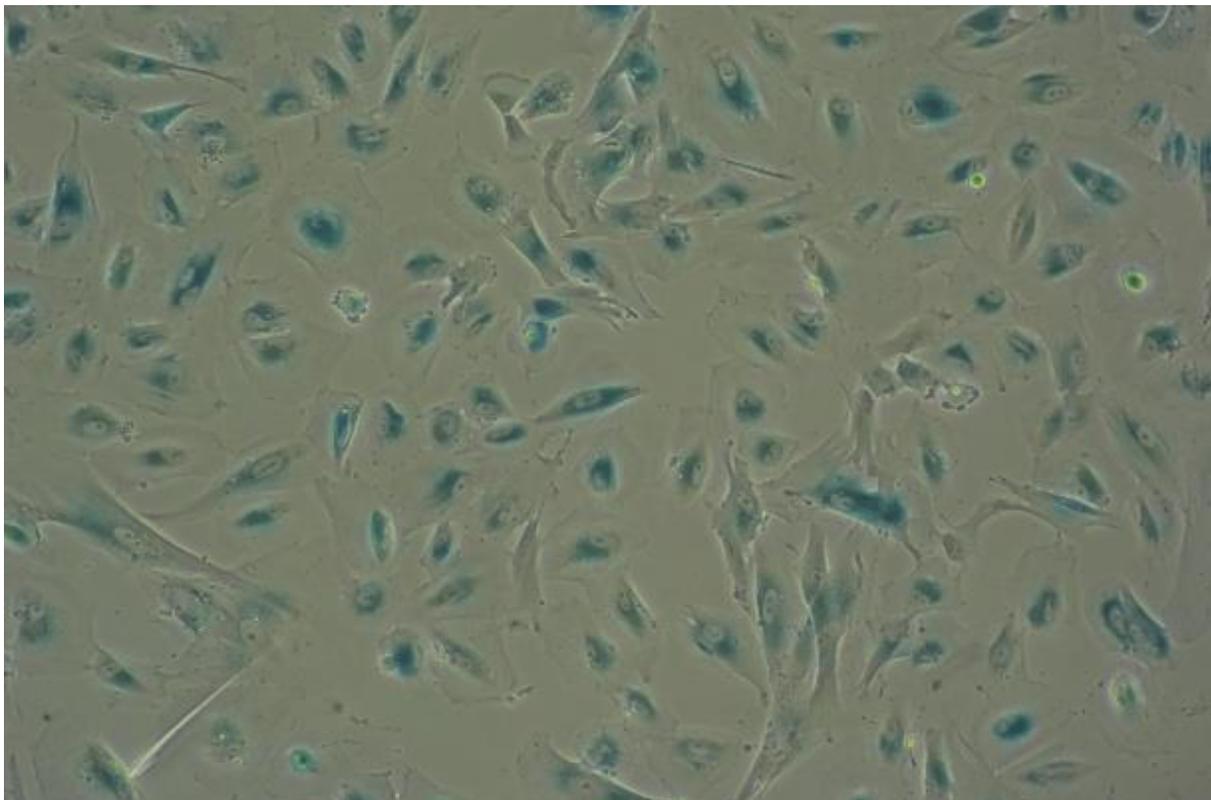


**ATTENTION: INFORMATION SOUS EMBARGO JUSQU'AU : lundi 19 février, 11H00  
(heure de Paris)**

Paris, le 19 février 2024

## **Information presse**

# **De nouvelles découvertes sur la sénescence cellulaire ouvrent des pistes thérapeutiques dans la lutte contre les maladies liées au vieillissement**



*L'augmentation de l'activité de l'enzyme Glycerol Kinase (GK) à elle seule est capable d'arrêter la prolifération cellulaire et démarrer un programme de sénescence. La coloration bleue des cellules est un biomarqueur de la sénescence. Sur cette image, on voit des cellules sur-exprimant l'enzyme GK. © Khaled Tighanimine/équipe Mario Pende.*

La sénescence cellulaire est un processus physiologique qui a été associé dans de nombreux travaux aux maladies liées au vieillissement. Néanmoins, les mécanismes biologiques de la sénescence et la manière dont celle-ci pourrait constituer une cible thérapeutique d'intérêt pour lutter contre ces pathologies demeurent encore assez mal compris. Dans une [nouvelle étude publiée dans \*Nature Metabolism\*](#), des scientifiques de l'Inserm, d'université Paris Cité et du CNRS au sein de l'Institut Necker Enfants Malades, ont identifié des changements métaboliques, c'est-à-dire des modifications de l'utilisation de l'énergie par les cellules, associés à la sénescence. Cette étude suggère aussi que ces changements métaboliques, qui entraînent l'accumulation de graisse dans la cellule, pourraient être une cible thérapeutique prometteuse dans les maladies liées au vieillissement

La sénescence cellulaire est un processus physiologique qui entraîne une modification des fonctions de la cellule et un arrêt irréversible de ses divisions. Elle est induite par une exposition aiguë ou chronique de l'organisme à des signaux de stress physiologique (comme par exemple des dommages causés à l'ADN, le vieillissement, l'oncogénèse<sup>1</sup>...). Il est aujourd'hui bien établi que l'accumulation de cellules sénescents dans l'organisme contribue aux maladies liées à l'âge, mais on ne comprend pas encore entièrement son rôle dans l'initiation de ces pathologies ni tous les mécanismes sous-jacents impliqués.

Pour accroître les connaissances sur le sujet, le chercheur Inserm Mario Pende et ses collègues s'intéressent depuis plusieurs années, notamment dans le cadre du programme scientifique AgeMed (voir encadré), aux changements métaboliques qui s'opèrent au niveau des cellules lors du processus de sénescence.

En effet, la sénescence est caractérisée par une inflammation et une reprogrammation métabolique, c'est-à-dire par une modification de l'utilisation de l'énergie par les cellules. *« Comprendre les changements métaboliques qui interviennent au niveau des cellules pendant le vieillissement est donc clé, car cela pourrait ouvrir de nouvelles perspectives pour cibler la sénescence et en retirer des avantages pour la santé »* explique Mario Pende.

Dans leur nouvelle étude, les scientifiques ont d'abord eu recours à des approches de transcriptomique (l'analyse de l'ensemble des molécules d'ARN résultant de la transcription du génome) et de métabolomique (l'analyse des métabolites, petits composés organiques issus de l'organisme) pour étudier ces changements *in vitro*, dans des cellules sénescents soumises à différents stress.

En combinant ces différentes méthodes, ils ont pu identifier une « signature » métabolique distincte associée à la sénescence. Dans les cellules sénescents, ils ont en effet constaté qu'il y avait une accumulation de plusieurs métabolites : le lactate, l'alpha ketoglutarate, le glycérol-3-phosphate (G3P) et la phosphoéthanolamine (PEtn). Ces accumulations résultent de modifications dans l'activité de certaines enzymes (dont une enzyme appelée « glycérol kinase »). Ces résultats ont ensuite été confirmés dans d'autres types cellulaires et sur des modèles animaux. *« En combinaison avec d'autres mesures, cette signature métabolique pourra être utilisée comme biomarqueur du vieillissement cellulaire et ainsi permettre son suivi pendant la vie d'un individu »*, souligne Mario Pende.

Dans la seconde partie de l'étude, les scientifiques ont aussi cherché à moduler les changements métaboliques qu'ils avaient observés, afin de voir s'ils pouvaient réduire les effets délétères de la sénescence sur la santé. En utilisant des molécules qui inhibent l'activité de l'enzyme glycérol kinase, ils ont constaté une réduction de l'inflammation liée à la sénescence tout en diminuant l'accumulation de graisses dans les cellules (les triglycérides).

*« Nous ne sommes pas parvenus à redémarrer le cycle cellulaire et à pousser les cellules sénescents à se multiplier à nouveau. En revanche, nous avons pu observer clairement une diminution des marqueurs inflammatoires associés au processus de sénescence. Nos résultats indiquent donc globalement que réguler le changement métabolique observé dans les cellules sénescents pourrait être une stratégie prometteuse pour cibler la sénescence cellulaire dans les maladies liées au vieillissement »*, conclut Mario Pende.

Ces travaux ont fait l'objet d'un dépôt de brevet par Inserm Transfert.

---

<sup>1</sup> La conversion d'une cellule normale en cellule cancéreuse

## **Le programme transversal AgeMed de l'Inserm**

L'équipe dirigée par Mario Pende est membre actif du programme de recherche AgeMed, qui vise à décrypter les mécanismes cellulaires impliqués dans le processus de vieillissement. Les équipes de Eric Gilson, Oliver Bischof and Bertrand Friguet ont aussi participé à cette étude.

L'objectif est d'identifier des voies cellulaires et des cibles moléculaires qui permettront, dans un second temps, de développer des pratiques médicales innovantes pour prévenir et guérir les maladies liées à l'âge.

Plus d'informations sur inserm.fr : <https://www.inserm.fr/nous-connaître/programme-transversal-agemed/>

## **Sources**

### **A homeostatic switch causing glycerol-3-phosphate and phosphoethanolamine accumulation triggers senescence by rewiring lipid metabolism**

Khaled Tighanimine<sup>1</sup>, José Américo Nabuco Leva Ferreira Freitas<sup>2,3,4,16</sup>, Ivan Nemazanyy<sup>5,16</sup>, Alexia Bankolé<sup>1</sup>, Delphine Benarroch-Popivker<sup>6</sup>, Susanne Brodesser<sup>7</sup>, Gregory Doré<sup>8</sup>, Lucas Robinson<sup>9,10</sup>, Paule Benit<sup>11</sup>, Sophia Ladraa<sup>1</sup>, Yara Bou Saada<sup>12</sup>, Bertrand Friguet<sup>12</sup>, Philippe Bertolino<sup>13</sup>, David Bernard<sup>13</sup>, Guillaume Canaud<sup>1,14</sup>, Pierre Rustin<sup>11</sup>, Eric Gilson<sup>6,15</sup>, Oliver Bischof<sup>2</sup>, Stefano Fumagalli<sup>1</sup> & Mario Pende<sup>1</sup>

1 Institut Necker Enfants Malades (INEM), Université Paris Cité, CNRS, Inserm, Paris, France.

2 IMRB, Mondor Institute for Biomedical Research, Inserm U955, Université Paris Est Créteil, UPEC, Faculté de Médecine de Créteil 8, Créteil, France.

3 Biological Adaptation and Ageing B2A (IBPS), Sorbonne Université, UMR 8256, Paris, France.

4 Inserm U1164, Paris, France.

5 Platform for Metabolic Analyses, Structure Federative de Recherche Necker, Inserm US24/CNRS, UAR, Paris, France.

6 Institute for Research on Cancer and Aging (IRCAN), Université Côte d'Azur, Inserm, CNRS, Nice, France.

7 Cluster of Excellence Cellular

Stress Responses in Aging-associated Diseases (CECAD) at the University of Cologne, Faculty of Medicine, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany.

8 Plasmodium RNA Biology Unit, Institut Pasteur, Paris, France.

9 Department of Cell Biology and Infection, Institut Pasteur, Paris, France.

10 Inserm, U993, Paris, France.

11 Neurodiderot, Université Paris Cité, Inserm U1141, Paris, France.

12 Biological Adaptation and Ageing (B2A-IBPS), Sorbonne Université, CNRS, Inserm, Institut de Biologie Paris Seine, Paris, France.

13 Equipe Labellisée la Ligue Contre le Cancer, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, Inserm U1052, CNRS UMR 5286, Centre Leon Berard, Université de Lyon, Lyon, France.

14 Unité de Médecine Translationnelle et Thérapies Ciblées, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France.

15 Department of Medical Genetics, University Hospital (CHU) of Nice, Nice, France.

16 These authors contributed equally: José Américo Nabuco Leva Ferreira Freitas, Ivan Nemazanyy.

*Nature Metabolism*, février 2024

DOI:10.1038/S42255-023-00972-Y

## Contact chercheur

### Mario Pende

Directeur de recherche Inserm

Institut Necker Enfants Malades (Inserm/CNRS/Université Paris Cité)

e-mail : [mario.pende@inserm.fr](mailto:mario.pende@inserm.fr)

Téléphone sur demande

## Contact presse

[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)