



## Bases moléculaires du vieillissement rénal

Camille Cohen

### ► To cite this version:

Camille Cohen. Bases moléculaires du vieillissement rénal. Néphrologie & Thérapeutique, 2021, 17 (Supplément), pp.S108-S114. 10.1016/j.nephro.2020.02.006 . hal-03248813

**HAL Id: hal-03248813**

**<https://u-paris.hal.science/hal-03248813>**

Submitted on 9 May 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **Bases moléculaires du vieillissement rénal**

### **Molecular mechanisms of renal aging**

*Camille Cohen*

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U1151, Centre National de la Recherche Scientifique UMR8253, Université Paris Descartes, Institut Necker Enfants Malades (INEM), Department of Growth and Signaling.  
Service de néphrologie-transplantation, Hôpital Necker.

Adresse : Service de néphrologie-transplantation, Hôpital Necker, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris.

Mail : [camille.cohen@inserm.fr](mailto:camille.cohen@inserm.fr)

Pas de conflit d'intérêt.

## **RESUME**

La maladie rénale chronique (MRC) se caractérise par une dégradation progressive de la fonction rénale et ce quel que soit le mécanisme initial de l'atteinte rénale. Néanmoins, les mécanismes moléculaires qui sous-tendent cette progression ne sont pas entièrement connus. Le nombre de patients atteints de MRC augmentant, particulièrement avec l'âge, il devient urgent de mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie afin de trouver des traitements spécifiques. Des travaux récents ont permis de comprendre le rôle de mécanismes cellulaires dans le développement de lésions rénales liées à l'âge, en particulier de la senescence. Du latin « senex » ou grand âge, la senescence est un mécanisme cellulaire par lequel une cellule va arrêter de proliférer mais pourra sécréter de nombreuses molécules regroupées sous le terme de sécrétome associé à la senescence ou SASP. Néanmoins, l'identification des mécanismes moléculaires qui participent à cette progression médiée par la senescence sont indispensable afin de déterminer des cibles thérapeutiques potentielles.

## **ABSTRACT**

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by the progressive decline of renal function, that occurs once a critical number of nephrons has been lost, regardless the etiology. CKD prevalence is constantly increasing, especially with age. Nevertheless, the molecular mechanisms underlying this progression are not very well known. With an increasing number of patients with CKD, especially elderly patients, it urges to better understand the pathophysiology of this progression to elaborate new therapeutic strategies. Recent works have highlighted the role of some cellular processes, such as senescence, during age-related kidney dysfunction. Senescence corresponds to a cellular state associated with a cell cycle blockade. Although the cell cannot proliferate, she is able to secrete a lot of proteins grouped under the term of senescence associated secretory phenotype (SASP). Identification of molecular mechanisms involved in age related kidney dysfunction could help to determine new therapeutic targets.

## **Particularités du vieillissement rénal dans la progression de la maladie rénale chronique (MRC)**

### ***Epidémiologie***

L'espérance de vie de la population générale augmentant, de plus en plus de patients présentant une insuffisance rénale liée à l'âge sont observés (1). En effet, le nombre de personne de plus de 65 ans était de 420 millions en 2000, et est estimé entre 550 et 973 millions en 2030(2). L'espérance de vie est aujourd'hui de 76,5 ans dans les pays développés, et de 65,4 ans dans les pays en développement.

Des études de populations ont montré que la dysfonction rénale est très fréquente chez les patients âgés. Aux Etats-Unis, certaines études populationnelles ont retrouvés que 35% des patients de plus de 70 ans présentaient une dysfonction rénale, définie par un DFG<60ml/min(3). D'autres études ont montré que l'âge était un facteur de risque de MRC, indépendamment de la présence d'un diabète ou d'une hypertension artérielle(4–6).

Il est néanmoins connu de longue date qu'il existe un déclin physiologique du DFG avec l'âge. Plusieurs études ont analysé la décroissance de la fonction rénale au cours du temps chez des sujets sains. Des dosages répétés de manière longitudinale de créatinine sérique(7) ont permis de montrer que le déclin moyen de la fonction rénale chez des hommes bien portant était de 0,75mL/min/an. Ces données ont été confirmées dans plusieurs autres études, et dans des cohortes d'ethnie différentes(8,9). Mais il apparait aussi dans ces études que la décroissance de la fonction rénale n'est pas obligatoire lors du processus de vieillissement : en effet, dans 2 de ces études, 44 et 36% respectivement des patients présentaient une stabilité du DFG lors du suivi(7,9).

Une des questions majeures dans la définition de la néphropathie liée à l'âge reste donc de savoir à quel point la décroissance de la fonction rénale est physiologique ou pathologique. Il est aujourd'hui admis dans la communauté qu'un déclin rapide du DFG (>1mL/min/an) est considéré comme pathologique. Les facteurs prédisposant à la décroissance de la fonction rénale lors du vieillissement ne sont pas connus.

### ***Morphologie des lésions rénales observées lors du vieillissement***

#### ***Lésions glomérulaires***

La lésion principale observée lors du vieillissement est la glomérulosclérose. Il s'agit d'un envahissement du glomérule par un excès de matrice extracellulaire (collagènes, glycoprotéines, protéoglycanes, fibronectine), lié à un déséquilibre de la balance entre sa

synthèse et sa dégradation(10,11). Du point de vue morphologique, cela se traduit par un épaississement de la membrane basale glomérulaire et de la matrice mésangiale, visible par exemple en coloration PAS (Periodic Acid Schiff).

Par ailleurs, il a aussi été montré comme dans toute MRC, une raréfaction podocytaire durant le vieillissement rénal(12,13). Cette sclérose progressive va conduire à l'oblitération du glomérule et donc sa perte de fonction. Sur des biopsies réalisées chez des donneurs vivants, la prévalence de la glomérulosclérose a été évaluée à 82% après 70 ans, contre 47% entre 40 et 49 ans, et 19% entre 18 et 29 ans(8). Une formule a même pu être déterminée pour estimer le pourcentage de glomérules présentant des lésions de glomérulosclérose :  $(\text{âge}/2)-10$  (8).

#### *Lésions tubulo-interstitielles*

Bien que les lésions observées lors du vieillissement rénal soient principalement glomérulaires, on retrouve aussi des lésions tubulo-interstitielles. En effet, il est fréquemment retrouvé chez les sujets âgés des zones de fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire(14). Un des mécanismes par lesquels ces lésions tubulo-interstitielles pourraient apparaître serait la protéinurie. En effet, les lésions glomérulaires vont aboutir à une protéinurie constituée d'albumine. Cette albuminurie est un facteur majeur de progression de la MRC, via les stress cellulaires qu'elle induit au niveau tubulaire(15,16).

#### *Lésions vasculaires*

Il est observé avec l'âge des modifications morphologiques des vaisseaux rénaux, au même titre que dans d'autres organes. Cela se caractérise principalement par une hypertrophie médiale et intimes, une arteriolosclérose et des lésions d'athérosclérose(17). Les vaisseaux des personnes âgées se caractérisent par ailleurs par une réponse réduite aux agents vasoactifs en général(18).

#### ***Physiopathologie des lésions rénales observées lors du vieillissement***

Les mécanismes physiopathologiques conduisant à la glomérulosclérose du sujet âgé restent à ce jour largement incompris. Le rôle du stress oxydatif, de l'inflammation chronique, du défaut de régénération tubulaire suite à une agression rénale ainsi que de la sénescence ont été suggérés. Tout d'abord, le rôle du stress oxydant a été évoqué durant le vieillissement rénal, car il a été observé une augmentation de la génération des radicaux libres avec l'âge (19). Il est connu que le stress oxydant puisse, avec l'âge, augmenter les advanced glycosylation end product (AGEs) et leurs récepteurs (RAGEs), ou bien des isoprostanes F2 (20). Les AGEs favorisent entre autres la dégradation de Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ), et par ce fait

empêche les cellules rénales de s'adapter à l'hypoxie(21). D'un autre côté, les AGEs ont été montré comme pouvant réduire la taille des télomères, et par ce biais raccourcir la viabilité cellulaire *in vitro*(22). Enfin, donner à des rats des régimes enrichis en agents anti-oxydants permet de limiter les dommages rénaux liés à l'âge(20). De même, la restriction calorique va induire un effet antioxydant permis par la sécrétion de ceruloplasmine par les cellules épithéliales pariétales(23).

L'inflammation chronique a aussi été impliquée dans le vieillissement rénal(24). En effet, il a été observé avec l'âge une augmentation des marqueurs de l'inflammation au niveau rénal et plusieurs mécanismes semblent le favoriser : altérations propres des cellules inflammatoires, sécrétion de molécules pro-inflammatoires par les cellules sénescents, stress oxydant et AGE entre autres(24). Cette inflammation se traduit morphologiquement par une infiltration de l'interstitium rénal par des cellules inflammatoires, principalement des macrophages et des lymphocytes. La synthèse par ces cellules inflammatoires de molécules pro fibrosantes comme le TGF- $\beta$ , ou l'IL4-IL13, ou de la matrice extracellulaire, comme les collagènes I ou III pourraient rendre compte de l'effet délétère de cet infiltrat dans la fibrose rénale(25). De même, l'induction d'apoptose, et l'entretien de l'inflammation par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, comme IL1, IL6 ou TNF  $\alpha$ , ainsi que l'induction de stress oxydant peuvent aussi participer au vieillissement rénal(19,26). Enfin, il a été montré que l'inflammation pouvait induire la senescence cellulaire(27). La senescence cellulaire a été récemment impliquée dans le développement de lésions liées à l'âge. Il a été montré en utilisant des modèles murins que la déplétion des cellules senescentes permettait de prévenir le développement de lésions rénale liées à l'âge (28). Néanmoins, ni les mécanismes moléculaires, ni le type cellulaire impliqué ne sont aujourd'hui clairement élucidés. Un chapitre de cette revue sera consacré au rôle de la senescence dans le développement des lésions d'organe liés à l'âge.

### ***Réduction néphronique et capital néphronique***

Cette glomérulosclérose progressive va, comme dans toute MRC, aboutir à une diminution du nombre de glomérules(29). Une des caractéristiques de la MRC est que, qu'elle qu'en soit l'étiologie, on observera un déclin progressif de la fonction rénale. Il apparaît que, passé un certain « seuil » de dégradation de la fonction et donc du parenchyme rénal, ce déclin aboutira au final à l'apparition d'une IRT(30). Aujourd'hui, les mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent cette dégradation ne sont pas entièrement connus. Mieux comprendre ces mécanismes pourrait permettre le développement de thérapies plus ciblées visant à freiner cette progression. En effet, aucun médicament ciblant spécifiquement la progression de la MRC n'a fait la preuve de son efficacité depuis plusieurs décennies. Les bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone sont aujourd'hui la pierre angulaire de ce traitement de « néphroprotection ». Néanmoins, cela ne suffit pas à arrêter la progression de la MRC.

La caractérisation des mécanismes de progression de la MRC a d'abord consisté à définir les lésions rénales observés chez l'homme et à développer des modèles animaux. Le premier modèle murin de progression de la MRC a été un modèle de réduction néphronique chirurgicale chez le rat, par néphrectomie subtotale(31–33). Ce modèle récapitule les lésions histologiques retrouvées chez l'homme en situation de MRC à savoir des lésions glomérulaires (glomérulosclérose, hyalinose segmentaire et focale et réduction néphronique), tubulaires (atrophie et dilatation tubulaires), interstitielles (fibrose interstitielle, infiltrat inflammatoire) ou vasculaire (endartérite fibreuse, hyalinose arteriolaire)(32). Des études anciennes par l'équipe du Professeur Brenner ont montré qu'en situation de réduction néphronique, on observait une augmentation de la pression intraglomérulaire, menant à une augmentation du DFG par néphron(33,34). Cela permet certes de maintenir un DFG global constant, mais le nombre de néphron n'augmentant pas à l'âge adulte, cela va provoquer sur les néphrons sains restant une hyperplasie et une hypertrophie conduisant à leur augmentation de volume. Ces constatations ont aussi été faites chez l'homme, en situation de réduction néphronique. L'augmentation du volume et du travail pour chaque néphron va conduire à des stress métaboliques et mécaniques, qui à leur tour favorisent la dégradation des néphrons restants. C'est « l'overwork hypothesis »(34).

Plus récemment, cette théorie de « l'overwork » s'est montrée pertinente chez l'homme. L'évaluation systématique du DFG par néphron a été calculé chez des donneurs vivant de reins et il a été démontré que, malgré un DFG global identique, l'augmentation du DFG par néphron était associé à un risque de progression vers la MRC(35).

Malgré des arguments forts au niveau épidémiologique et clinique validant cette hypothèse, les mécanismes moléculaires et cellulaires responsables de l'apparition des lésions sur les glomérules sains restant, puis à l'apparition de lésions tubulaires et interstitielles ne sont pas aujourd'hui entièrement connus.

Au cours du vieillissement, une des variables pouvant expliquer la susceptibilité individuelle à développer des lésions glomérulaires est le nombre de glomérule total. En effet, le nombre de glomérule dans un rein adulte peut varier entre 330 000 et 1 100 000, dépendant de l'ethnie, du sexe et du poids de naissance(35,36). La survenue d'évènement cellulaires délétère sur un nombre réduit de glomérule aboutira plus rapidement à une situation de réduction néphronique.

## **La senescence**

### ***Généralités***

La senescence cellulaire a été décrite il y a plus de 50 ans : il avait été observé que les cultures primaires de fibroblastes humaines possédaient des capacités répliquatives limitées(37). Bien plus tard, il a pu être montré que les différentes divisions des cellules lors de culture primaires allaient induire un raccourcissement progressif des télomères, qui sont les parties terminales des chromosomes et qui ont des vertus protectrices des chromosomes. Du latin « senex » ou grand âge, la senescence correspond globalement à l'arrêt des capacités prolifératives d'une cellule en réponse à différents stress (38,39). Néanmoins, récemment, cette définition un peu simpliste a été remise en question. En effet, bien que bloquées dans le cycle cellulaire, les cellules sénescents restent viables et métaboliquement actives via la sécrétion de molécules variées composant le *senescence-associated secretory phenotype* (SASP). La découverte de cette composante sécrétoire de la senescence a ouvert la porte à la compréhension du rôle fonctionnel des cellules sénescents en physiopathologie, par exemple dans le microenvironnement tumoral ou lors du vieillissement. La senescence n'est donc pas juste un état cellulaire, mais plutôt un phénotype cellulaire complexe. Enfin, de nombreux travaux ont pu montrer le rôle important de la senescence dans le développement fœtal, démontrant que la senescence n'est pas que l'apanage du vieillissement(40,41). Cela suggère aussi que les implications de la senescence en physiologie et en physiopathologie sont plus larges que ce que l'on pensait initialement.

## ***Stimuli régulant la senescence***

### *Raccourcissement télomérique et dommage à l'ADN*

Plusieurs stimuli peuvent induire la senescence cellulaire, le plus classique étant le raccourcissement télomérique observé lors de la senescence répllicative. Les télomères se raccourcissent lors de chaque cycle cellulaire. Lorsque leur taille critique va être atteinte, cela va induire l'entrée de la cellule en senescence, qui sera alors appelée senescence répllicative. Les télomères sont en quelque sorte une horloge moléculaire, leur taille reflétant « l'histoire répllicative » d'une cellule(42). En fait, lorsque les télomères atteignent une taille critique, leur structure protectrice va être disloquée, et cela va induire une réponse au dommage à l'ADN (*DNA damage response* en anglais, DDR). Cette DDR correspond à l'apparition, au niveau télomérique mis à nu, de foci de phosphorylation de l'histone H2AX, et au recrutement de protéines spécifique comme 53BP1 (p53 binding protein 1)(43). Les kinases ATM et ATR sont aussi activées, ce qui va aboutir à la phosphorylation activatrice de deux autres kinases, CHK1 et CHK2 (44). L'activation de la DDR va se poursuivre en activant différentes protéines impliquées dans le cycle cellulaire, comme CDC25 et p53. L'activation de ces voies va permettre un arrêt transitoire du cycle cellulaire, permettant à la cellule de réparer ces lésions(43). Néanmoins, si les dommages à l'ADN sont trop importants, ou non réparables, comme c'est le cas au niveau télomérique par exemple, la cellule doit s'orienter vers l'apoptose ou la senescence. Les facteurs influençant cette décision ne sont pas clairs. Il semble que le type cellulaire, ainsi que l'intensité et la durée de l'activation de la DDR soient des déterminants importants(45).

Parallèlement à l'activation de p53, le suppresseur de tumeur Rb et ses partenaires, comme p16<sup>INK4a</sup> sont activés lors de la senescence répllicative. Leur activation est même indispensable à l'entrée en senescence de nombreux types cellulaires humains(46,47). La preuve que la senescence répllicative provient d'un raccourcissement télomérique a été apporté par le fait que surexprimer la télomérase, enzyme permettant l'allongement des télomères, permet d'outrepasser la senescence répllicative(48). Néanmoins, *in vivo*, seules les cellules souches, et non les cellules somatiques, expriment la télomérase(42,49,50). Cela implique qu'après un certain nombre de division cellulaire, les télomères vont forcément raccourcir et activer la voie DDR. Enfin, les cellules tumorales expriment souvent la télomérase de manière aberrante(51), ou développent un système alternatif d'extension télomérique permettant d'outrepasser la senescence répllicative(52).

La senescence peut aussi être induite par la persistance de lésions à l'ADN non télomérique, non réparable. Les mécanismes mis en œuvre ressemblent à ceux mis en œuvre pour les

lésions télomériques, ces dernières étant par définition des lésions non réparables de l'ADN(45). Ces lésions de l'ADN peuvent aussi être causées par les rayonnements ionisants. De ce fait, la radiothérapie est considérée comme un modèle de sénescence accélérée(53,54). De même, les médicaments induisant du dommage à l'ADN peuvent induire de la sénescence, ce qui peut être bénéfique dans le traitement du cancer(55,56). Néanmoins, la sénescence étant un processus irréversible et l'induction de sénescence dans les tissus sains par les traitements anticancéreux pourrait rendre compte de complications à long terme de ces traitements.

#### *Autres stress*

De manière intéressante, les cellules murines possèdent la télomérase et de long télomère(57,58), mais cela n'empêche pas leur sénescence *in vitro*. Cela suggère que d'autres stimuli peuvent induire la sénescence. Parmi ceux-ci on peut citer l'*Oncogene induced senescence* (OIS). En effet, des études sur les mutant de HRAS ont montré que l'activation d'oncogènes permettait certes une immortalisation des cellules, mais aussi parfois un arrêt du cycle cellulaire(59,60). Plus tard, il a été remarqué que ces cellules présentaient des caractéristiques communes avec les cellules en sénescence répllicative(61). Ce phénomène a alors été appelé *Oncogene Induced Senescence*. De plus il a été montré, qu'à la différence de la sénescence répllicative, l'hyperexpression de la télomérase ne permettait pas d'outrepasser le phénotype d'OIS(62), bien que, certaines voies soient communes, comme p53 et p16-Rb(61). En bloquant une cellule potentiellement à risque de cancérogenèse dans son cycle cellulaire, la sénescence est un moyen de lutte contre l'oncogenèse.

#### *Caractéristiques permettant d'identifier les cellules sénescents*

Les cellules sénescents présentent donc des caractéristiques particulières permettant de les identifier *in vitro* ou *in vivo* (**Figure 1**). Néanmoins, aucune de ces caractéristiques n'est spécifique à la sénescence, et seule la combinaison de ces marqueurs permet de les identifier. Le plus spécifique de ces marqueurs est probablement la « sénescence-associated  $\beta$  galactosidase » (SA- $\beta$ gal), liée à l'augmentation de la biosynthèse lysosomale. Tous les autres marqueurs dérivent des caractéristiques intrinsèques des cellules sénescents : blocage du cycle cellulaire (p16 et p21), dommage à l'ADN (53BP1 ou pH2Ax), remodelage chromatinien (Senescence-associated heterochromatin foci)(43).

## **Le sécretome associé à la senescence, ou SASP**

### ***Généralités***

Il est connu de longue date que les fibroblastes humains sénescents (soit par passage successifs, soit dérivé de patient avec syndrome de vieillissement prématuré) secrètent des protéines, comme par exemple le plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)(63,64). Avec le temps, il a pu être montré que le sécretome des cellules sénescents est complexe, associant un grand nombre de molécules pro ou anti inflammatoires, pro ou anti tumorales par exemple(47,65). Plus précisément, le SASP est composé d'interleukines (IL6, IL7..), de chimiokines (IL8, MCP..), de facteurs de croissance (EGF, FGF, TGFβ..), de protéases (PAI-1, TIMP, MMP-1, -2, et -3), ou encore de composants de la matrice extracellulaire (fibronectine, laminine, collagène), de récepteurs et de ligands (EGFR, ICAM..).

Les cellules sénescents ont donc, malgré leur arrêt dans le cycle cellulaire, la capacité de sécréter un grand nombre de molécules qui seront impliqués dans l'inflammation, la prolifération, ainsi que dans la régulation de la balance synthèse/dégradation de la matrice extracellulaire(66–68). Ce sécretome présente donc un rôle autocrine et paracrine, ce qui permet de mieux comprendre le rôle en physiopathologie des cellules sénescents.

### ***Fonctions du SASP***

Les fonctions connues du SASP sont variées, et dépendante du type cellulaire, du contexte et des stimuli reçus par la cellule. Il a été montré que le SASP pouvait être impliqué dans des mécanismes pro ou anti-tumoraux directement ou via les cellules immunitaires, mais aussi dans la régulation de la senescence elle-même, ou dans le développement de fibrose d'organe. Bien que la senescence en elle-même soit plutôt un mécanisme anti-tumoral en empêchant la prolifération d'une cellule à risque de cancérogenèse, il a pu être noté des effets pro-tumoraux du SASP(69). Par exemple, il a été montré que les protéines sécrétées par des fibroblastes sénescents pouvait favoriser la prolifération et la transformation de cellule épithéliales pré-tumorales(70). Cet effet pro-tumoral passait par une stimulation de la transition épithelio-mésenchymateuse et une augmentation de la vascularisation tumorale, favorisée par les cytokines IL6, IL8 ou VEGF(67,71,72).

Une des autres fonctions paracrines du SASP en contexte tumoral est de favoriser l'immunité anti-tumorale(73,74). En effet, il a été montré dans des modèles murins de cancer, que l'induction de la senescence dans le microenvironnement tumoral allait permettre de recruter

entre autres des lymphocytes NK qui allait détruire les cellules tumorales(75). Ce recrutement paraissait impliquer une chemokine particulière, CCL2 (76).

D'un autre côté, le SASP présente des fonctions en dehors du cancer. Par exemple, le SASP participe à la régulation de la sénescence, en étant soit un inducteur de la sénescence, soit en favorisant l'élimination des cellules sénescents. Il a été montré que des composants du SASP, comprenant l'IL6, l'IL8 ou encore l'IL1b, avaient la capacité de rendre sénescents des cellules de l'environnement « réceptives », en quelque sorte pré-sénescents(66,67,77,78). Enfin le SASP permet d'activer la surveillance de la sénescence, induisant une destruction des cellules sénescents par les cellules NK par exemple(79,80).

De manière plus récente, il a été suggéré que le SASP puisse jouer un rôle dans des lésions d'organe non cancéreuse. Il a été montré dans des modèles de fibrose hépatique murins, que les cellules sénescents sécrétaient des protéines de la matrice extra cellulaire et des cytokines pro inflammatoires, molécules essentielles à une réparation de la fibrose (79).

### **Rôle de la sénescence en physiopathologie (hors cancer)**

En physiopathologie, il apparaît clair que la sénescence est impliquée dans de nombreuses pathologies, dont les pathologies liées à l'âge. Dans un modèle murin de vieillissement accéléré (souris BubR1), il a été montré que l'élimination des cellules sénescents permettait une amélioration des fonctions d'organe et de l'espérance de vie de ces souris(81).

Ces résultats ont par la suite été confirmés dans le vieillissement physiologique : l'apoptose ciblée des cellules sénescents permettait de prévenir le développement de lésions liées à l'âge chez des souris sauvages. En particulier, on observait que le développement de lésions rénale liées à l'âge était retardé après déplétion des cellules sénescents(28).

S'il apparaît clair que les cellules sénescents au sens large participent de manière délétère au processus de vieillissement, le type cellulaire impliqué et les mécanismes mis en jeu ne sont pas connus.

De manière intéressante, l'implication en physiopathologie de la sénescence de cellules d'autres organes comme le foie, le cœur, ou le poumon a été suggéré(53,82–85). En effet, il a été montré chez l'homme, dans une maladie pulmonaire chronique, la bronchopneumopathie chronique obstructive, que les cellules endothéliales pulmonaires devenaient sénescents. Cela induisait la synthèse de molécules pro inflammatoires comme l'IL6, l'IL8 ou le MCP1, et que cela pouvait par ce biais potentiellement favoriser l'inflammation locale et les altérations du tissu pulmonaire(84). Au niveau hépatique, il a été remarqué dans une

pathologie fréquente, la stéatose non alcoolique, que la déplétion des cellules sénescents permettait d'améliorer les lésions hépatiques(82). Dernièrement au niveau du cœur, il a pu être démontré que dans les cardiomyocytes, des cellules se divisant rarement, voire étant post-mitotique, pouvaient devenir sénescents, et participer au développement de la dysfonction myocardique(53).

Ces différentes études récentes ont confirmé que les cellules sénescents pouvaient être impliquées en physiopathologie.

### **Traitements ciblant la senescence : les sénolytiques**

La senescence ayant été impliquée dans de nombreux processus pathologique, il paraît logique de développer des thérapeutiques empêchant le développement de la senescence. Plusieurs composés, chimiques ou naturels, ont montré leur capacité à éliminer les cellules sénescents, ou à empêcher le développement de la senescence.

Le dasatinib est un inhibiteur de plusieurs tyrosine kinase par voie orale, utilisé pour son efficacité sur les cellules de la leucémie myéloïde chronique(86). Il inhibe la kinase BCR-Abl, les kinases de la famille SRC, c-KIT, PDGFR et le récepteur de l'Ephrin. En plus de ces fonctions, il a été démontré que le dasatinib permettait l'élimination des cellules sénescents dans différents modèles, *in vitro* et *in vivo*(87). Son association à la Quercetin, un composé naturel de la famille des flavonols retrouvé dans de nombreux fruits et légumes, permettait, via la déplétion des cellules sénescents d'augmenter l'espérance de vie(87) et l'amélioration des paramètres cardiaques liés à l'âge chez la souris(82).

D'autres molécules présentent un effet sénolytique. C'est le cas par exemple du Navitoclax, qui est un inhibiteur des protéines anti-apoptotiques Bcl-2, Bcl-xl, et bcl-w, rendant compte de son effet anti cancéreux(88). Secondairement, son potentiel sénolytique a été évoqué *in vitro* puis *in vivo*(89), par exemple, chez des souris irradiées de façon sublethales, le navitoclax permettaient le maintien d'une niche hématopoïétique fonctionnelle(90). Les inhibiteurs de HSP90 (91), les peptides ciblant l'interaction FOXO4-p53 (92), ou le 2-deoxy-glucose(93) ont aussi montré une activité sénolytiques.

En dehors de ces molécules chimiques, de nombreuses molécules naturelles, contenus dans les fruits et légumes, ont été étiquetés sénolytique. Pour la plupart d'entre elles, le niveau de preuve reste plus faible. C'est le cas par exemple des polyphenols(94), des tocotrienols(95), ou la piperlongumine(96).

## **CONCLUSION**

Du fait de la démographie actuelle, le vieillissement rénal va se poser comme un réel problème de santé publique. Comprendre les mécanismes qui sous-tendent spécifiquement la progression de cette forme particulière de MRC est un enjeu important. Si aujourd'hui certains mécanismes moléculaires ou cellulaires, comme la senescence, paraissent avoir un rôle dans le développement de lésions rénales liées à l'âge, les mécanismes ou les acteurs cellulaires ne sont pas encore totalement élucidés. De nombreux travaux sont encore nécessaires, et la constitution de cohortes de suivis longitudinales seront indispensables afin de mieux caractériser cette pathologie.

## LEGENDE DES FIGURES

**Figure 1** : la sénescence cellulaire. Les stimuli favorisant l'induction de la senescence, ainsi que les marqueurs de la senescence sont résumés dans ce schéma. Abréviations : DDR DNA damage response.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(7):e0158765.
2. 2003 - Section 1. Population.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.census.gov/prod/2004pubs/03statab/pop.pdf>
3. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 7 nov 2007;298(17):2038-47.
4. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. janv 2003;41(1):1-12.
5. Jungers P, Chauveau P, Descamps-Latscha B, Labrunie M, Giraud E, Man NK, et al. Age and gender-related incidence of chronic renal failure in a French urban area: a prospective epidemiologic study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. août 1996;11(8):1542-6.
6. Magnason RL, Indridason OS, Sigvaldason H, Sigfusson N, Palsson R. Prevalence and progression of CRF in Iceland: a population-based study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. nov 2002;40(5):955-63.
7. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc*. avr 1985;33(4):278-85.
8. Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med*. 4 mai 2010;152(9):561-7.
9. Jiang S, Sun X, Gu H, Chen Y, Xi C, Qiao X, et al. Age-related change in kidney function, its influencing factors, and association with asymptomatic carotid atherosclerosis in healthy individuals--a 5-year follow-up study. *Maturitas*. nov 2012;73(3):230-8.
10. Karam Z, Tuazon J. Anatomic and physiologic changes of the aging kidney. *Clin Geriatr Med*. août 2013;29(3):555-64.
11. Martin JE, Sheaff MT. Renal ageing. *J Pathol*. janv 2007;211(2):198-205.
12. Appel D, Kershaw DB, Smeets B, Yuan G, Fuss A, Frye B, et al. Recruitment of podocytes from glomerular parietal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol JASN*. févr 2009;20(2):333-43.
13. Steffes MW, Schmidt D, McCrery R, Basgen JM, International Diabetic Nephropathy Study Group. Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. *Kidney Int*. juin 2001;59(6):2104-13.
14. Kappel B, Olsen S. Cortical interstitial tissue and sclerosed glomeruli in the normal human kidney, related to age and sex. *Virchows Arch A*. 1 juill 1980;387(3):271-7.
15. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol JASN*. nov 2006;17(11):2974-84.
16. Gross M-L, Piecha G, Bierhaus A, Hanke W, Henle T, Schirmacher P, et al. Glycated and carbamylated albumin are more « nephrotoxic » than unmodified albumin in the amphibian kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. sept 2011;301(3):F476-485.
17. Hollenberg NK, Adams DF, Solomon HS, Rashid A, Abrams HL, Merrill JP. Senescence and the renal vasculature in normal man. *Circ Res*. mars 1974;34(3):309-16.
18. Fuiano G, Sund S, Mazza G, Rosa M, Caglioti A, Gallo G, et al. Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects. *Kidney Int*. 1 mars 2001;59(3):1052-8.

19. Mendoza-Núñez VM, Ruiz-Ramos M, Sánchez-Rodríguez MA, Retana-Ugalde R, Muñoz-Sánchez JL. Aging-related oxidative stress in healthy humans. *Tohoku J Exp Med.* nov 2007;213(3):261-8.
20. Reckelhoff JF, Kanji V, Racusen LC, Schmidt AM, Yan SD, Marrow J, et al. Vitamin E ameliorates enhanced renal lipid peroxidation and accumulation of F2-isoprostanes in aging kidneys. *Am J Physiol.* mars 1998;274(3 Pt 2):R767-774.
21. Frenkel-Denkberg G, Gershon D, Levy AP. The function of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) is impaired in senescent mice. *FEBS Lett.* 3 déc 1999;462(3):341-4.
22. Houben JMJ, Moonen HJJ, van Schooten FJ, Hageman GJ. Telomere length assessment: biomarker of chronic oxidative stress? *Free Radic Biol Med.* 1 févr 2008;44(3):235-46.
23. Wiggins JE, Goyal M, Wharram BL, Wiggins RC. Antioxidant ceruloplasmin is expressed by glomerular parietal epithelial cells and secreted into urine in association with glomerular aging and high-calorie diet. *J Am Soc Nephrol JASN.* mai 2006;17(5):1382-7.
24. Mei C, Zheng F. Chronic inflammation potentiates kidney aging. *Semin Nephrol.* nov 2009;29(6):555-68.
25. Ding G, Franki N, Kapasi AA, Reddy K, Gibbons N, Singhal PC. Tubular cell senescence and expression of TGF-beta1 and p21(WAF1/CIP1) in tubulointerstitial fibrosis of aging rats. *Exp Mol Pathol.* févr 2001;70(1):43-53.
26. Lim JH, Kim EN, Kim MY, Chung S, Shin SJ, Kim HW, et al. Age-associated molecular changes in the kidney in aged mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:171383.
27. Melk A. Senescence of renal cells: molecular basis and clinical implications. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* déc 2003;18(12):2474-8.
28. 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.
29. Hoy WE, Douglas-Denton RN, Hughson MD, Cass A, Johnson K, Bertram JF. A stereological study of glomerular number and volume: preliminary findings in a multiracial study of kidneys at autopsy. *Kidney Int Suppl.* févr 2003;(83):S31-37.
30. Mitch WE, Walser M, Buffington GA, Lemann J. A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet Lond Engl.* 18 déc 1976;2(7999):1326-8.
31. Schlondorff DO. Overview of factors contributing to the pathophysiology of progressive renal disease. *Kidney Int.* oct 2008;74(7):860-6.
32. Chanutin A, Ferris EB. EXPERIMENTAL RENAL INSUFFICIENCY PRODUCED BY PARTIAL NEPHRECTOMY: I. CONTROL DIET. *Arch Intern Med.* 1 mai 1932;49(5):767-87.
33. Brenner BM. Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal. *J Clin Invest.* déc 2002;110(12):1753-8.
34. Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. Compensatory renal hemodynamic injury: a final common pathway of residual nephron destruction. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* mars 1982;1(5):310-4.
35. Denic A, Mathew J, Lerman LO, Lieske JC, Larson JJ, Alexander MP, et al. Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults. *N Engl J Med.* 15 2017;376(24):2349-57.
36. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec.* févr 1992;232(2):194-201.
37. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* déc 1961;25:585-621.
38. Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to

good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* sept 2007;8(9):729-40.

39. Collado M, Blasco MA, Serrano M. Cellular senescence in cancer and aging. *Cell.* 27 juill 2007;130(2):223-33.

40. 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.

41. 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.

42. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature.* 31 mai 1990;345(6274):458-60.

43. Kuilman T, Michaloglou C, Mooi WJ, Peeper DS. The essence of senescence. *Genes Dev.* 15 nov 2010;24(22):2463-79.

44. d'Adda di Fagagna F, Reaper PM, Clay-Farrace L, Fiegler H, Carr P, Von Zglinicki T, et al. A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence. *Nature.* 13 nov 2003;426(6963):194-8.

45. d'Adda di Fagagna F. Living on a break: cellular senescence as a DNA-damage response. *Nat Rev Cancer.* juill 2008;8(7):512-22.

46. Ben-Porath I, Weinberg RA. The signals and pathways activating cellular senescence. *Int J Biochem Cell Biol.* mai 2005;37(5):961-76.

47. Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell.* 25 févr 2005;120(4):513-22.

48. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science.* 16 janv 1998;279(5349):349-52.

49. Wright WE, Piatyszek MA, Rainey WE, Byrd W, Shay JW. Telomerase activity in human germline and embryonic tissues and cells. *Dev Genet.* 1996;18(2):173-9.

50. Masutomi K, Yu EY, Khurts S, Ben-Porath I, Currier JL, Metz GB, et al. Telomerase maintains telomere structure in normal human cells. *Cell.* 25 juill 2003;114(2):241-53.

51. Shay JW, Bacchetti S. A survey of telomerase activity in human cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. avr 1997;33(5):787-91.

52. Shay JW, Wright WE. Telomerase therapeutics for cancer: challenges and new directions. *Nat Rev Drug Discov.* juill 2006;5(7):577-84.

53. Anderson R, Lagnado A, Maggiorani D, Walaszczyk A, Dookun E, Chapman J, et al. Length-independent telomere damage drives post-mitotic cardiomyocyte senescence. *EMBO J.* 8 févr 2019;

54. Robles SJ, Adami GR. Agents that cause DNA double strand breaks lead to p16INK4a enrichment and the premature senescence of normal fibroblasts. *Oncogene.* 5 mars 1998;16(9):1113-23.

55. Wang X, Wong SC, Pan J, Tsao SW, Fung KH, Kwong DL, et al. Evidence of cisplatin-induced senescent-like growth arrest in nasopharyngeal carcinoma cells. *Cancer Res.* 15 nov 1998;58(22):5019-22.

56. Schmitt CA, Fridman JS, Yang M, Lee S, Baranov E, Hoffman RM, et al. A senescence program controlled by p53 and p16INK4a contributes to the outcome of cancer therapy. *Cell.* 3 mai 2002;109(3):335-46.

57. Prowse KR, Greider CW. Developmental and tissue-specific regulation of mouse telomerase and telomere length. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 23 mai 1995;92(11):4818-22.

58. Kipling D, Cooke HJ. Hypervariable ultra-long telomeres in mice. *Nature.* 27 sept 1990;347(6291):400-2.

59. Land H, Parada LF, Weinberg RA. Tumorigenic conversion of primary embryo fibroblasts requires at least two cooperating oncogenes. *Nature*. 18 août 1983;304(5927):596-602.
60. Franza BR, Maruyama K, Garrels JI, Ruley HE. In vitro establishment is not a sufficient prerequisite for transformation by activated ras oncogenes. *Cell*. 14 févr 1986;44(3):409-18.
61. Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, Beach D, Lowe SW. Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell*. 7 mars 1997;88(5):593-602.
62. Wei S, Wei S, Sedivy JM. Expression of catalytically active telomerase does not prevent premature senescence caused by overexpression of oncogenic Ha-Ras in normal human fibroblasts. *Cancer Res*. 1 avr 1999;59(7):1539-43.
63. Murano S, Thweatt R, Shmookler Reis RJ, Jones RA, Moerman EJ, Goldstein S. Diverse gene sequences are overexpressed in werner syndrome fibroblasts undergoing premature replicative senescence. *Mol Cell Biol*. août 1991;11(8):3905-14.
64. Kortlever RM, Higgins PJ, Bernards R. Plasminogen activator inhibitor-1 is a critical downstream target of p53 in the induction of replicative senescence. *Nat Cell Biol*. août 2006;8(8):877-84.
65. Kuilman T, Peeper DS. Senescence-messaging secretome: SMS-ing cellular stress. *Nat Rev Cancer*. févr 2009;9(2):81-94.
66. Acosta JC, O'Loughlen A, Banito A, Guijarro MV, Augert A, Raguz S, et al. Chemokine signaling via the CXCR2 receptor reinforces senescence. *Cell*. 13 juin 2008;133(6):1006-18.
67. Kuilman T, Michaloglou C, Vredeveld LCW, Douma S, van Doorn R, Desmet CJ, et al. Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network. *Cell*. 13 juin 2008;133(6):1019-31.
68. Rodier F, Coppé J-P, Patil CK, Hoeijmakers WAM, Muñoz DP, Raza SR, et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat Cell Biol*. août 2009;11(8):973-9.
69. Coppé J-P, Desprez P-Y, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*. 2010;5:99-118.
70. Krtolica A, Parrinello S, Lockett S, Desprez PY, Campisi J. Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: a link between cancer and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 9 oct 2001;98(21):12072-7.
71. Coppé J-P, Patil CK, Rodier F, Sun Y, Muñoz DP, Goldstein J, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*. 2 déc 2008;6(12):2853-68.
72. Coppé J-P, 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.
73. Serrano M. Cancer: final act of senescence. *Nature*. 23 nov 2011;479(7374):481-2.
74. Kang T-W, 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.
75. Xue W, Zender L, Miething C, Dickins RA, Hernando E, Krizhanovsky V, et al. Senescence and tumour clearance is triggered by p53 restoration in murine liver carcinomas. *Nature*. 8 févr 2007;445(7128):656-60.
76. Iannello A, Thompson TW, Ardolino M, Lowe SW, Raulet DH. p53-dependent chemokine production by senescent tumor cells supports NKG2D-dependent tumor

elimination by natural killer cells. *J Exp Med*. 23 sept 2013;210(10):2057-69.

77. Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, Georgilis A, Janich P, Morton JP, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nat Cell Biol*. août 2013;15(8):978-90.

78. Hubackova S, Krejcikova K, Bartek J, Hodny Z. IL1- and TGF $\beta$ -Nox4 signaling, oxidative stress and DNA damage response are shared features of replicative, oncogene-induced, and drug-induced paracrine « bystander senescence ». *Aging*. déc 2012;4(12):932-51.

79. Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, Hearn S, Simon J, Miething C, et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell*. 22 août 2008;134(4):657-67.

80. Lujambio A, Akkari L, Simon J, Grace D, Tschaharganeh DF, Bolden JE, et al. Non-cell-autonomous tumor suppression by p53. *Cell*. 11 avr 2013;153(2):449-60.

81. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonia T, LeBrasseur NK, Childs BG, van de Sluis B, et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*. 2 nov 2011;479(7372):232-6.

82. Ogrodnik M, Miwa S, Tchkonia T, Tiniakos D, Wilson CL, Lahat A, et al. Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis. *Nat Commun*. 13 2017;8:15691.

83. Nouredine H, Gary-Bobo G, Alifano M, Marcos E, Saker M, Vienney N, et al. Pulmonary artery smooth muscle cell senescence is a pathogenic mechanism for pulmonary hypertension in chronic lung disease. *Circ Res*. 19 août 2011;109(5):543-53.

84. Amsellem V, Gary-Bobo G, Marcos E, Maitre B, Chaar V, Validire P, et al. Telomere dysfunction causes sustained inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2011;184(12):1358-66.

85. Boyer L, Chouaïd C, Bastuji-Garin S, Marcos E, Margarit L, Le Corvoisier P, et al. Aging-related systemic manifestations in COPD patients and cigarette smokers. *PloS One*. 2015;10(3):e0121539.

86. Hartmann JT, Haap M, Kopp H-G, Lipp H-P. Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab*. juin 2009;10(5):470-81.

87. Zhu Y, Tchkonia 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.

88. Tse C, Shoemaker AR, Adickes J, Anderson MG, Chen J, Jin S, et al. ABT-263: a potent and orally bioavailable Bcl-2 family inhibitor. *Cancer Res*. 1 mai 2008;68(9):3421-8.

89. Zhu Y, Tchkonia T, Fuhrmann-Stroissnigg H, Dai HM, Ling YY, Stout MB, et al. Identification of a novel senolytic agent, navitoclax, targeting the Bcl-2 family of anti-apoptotic factors. *Aging Cell*. 2016;15(3):428-35.

90. Chang J, Wang Y, Shao L, Laberge R-M, 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.

91. Fuhrmann-Stroissnigg H, Ling YY, Zhao J, McGowan SJ, Zhu Y, Brooks RW, et al. Identification of HSP90 inhibitors as a novel class of senolytics. *Nat Commun*. 04 2017;8(1):422.

92. 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 2017;169(1):132-147.e16.

93. Gardner SE, Humphry M, Bennett MR, Clarke MCH. Senescent Vascular Smooth Muscle Cells Drive Inflammation Through an Interleukin-1 $\alpha$ -Dependent Senescence-Associated Secretory Phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. sept 2015;35(9):1963-74.

94. Li A-N, Li S, Zhang Y-J, Xu X-R, Chen Y-M, Li H-B. Resources and biological

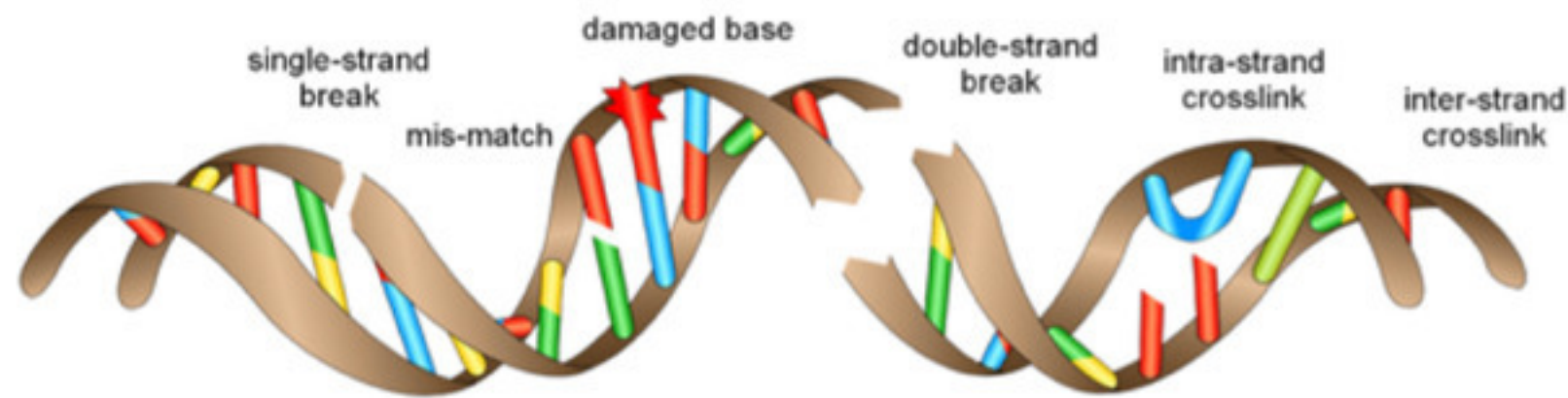
activities of natural polyphenols. *Nutrients*. 22 déc 2014;6(12):6020–47.

95. Malavolta M, Costarelli L, Giacconi R, Piacenza F, Basso A, Pierpaoli E, et al. Modulators of cellular senescence: mechanisms, promises, and challenges from in vitro studies with dietary bioactive compounds. *Nutr Res N Y N*. déc 2014;34(12):1017–35.

96. Wang Y, Chang J, Liu X, Zhang X, Zhang S, Zhang X, et al. Discovery of piperlongumine as a potential novel lead for the development of senolytic agents. *Aging*. 19 2016;8(11):2915–26.

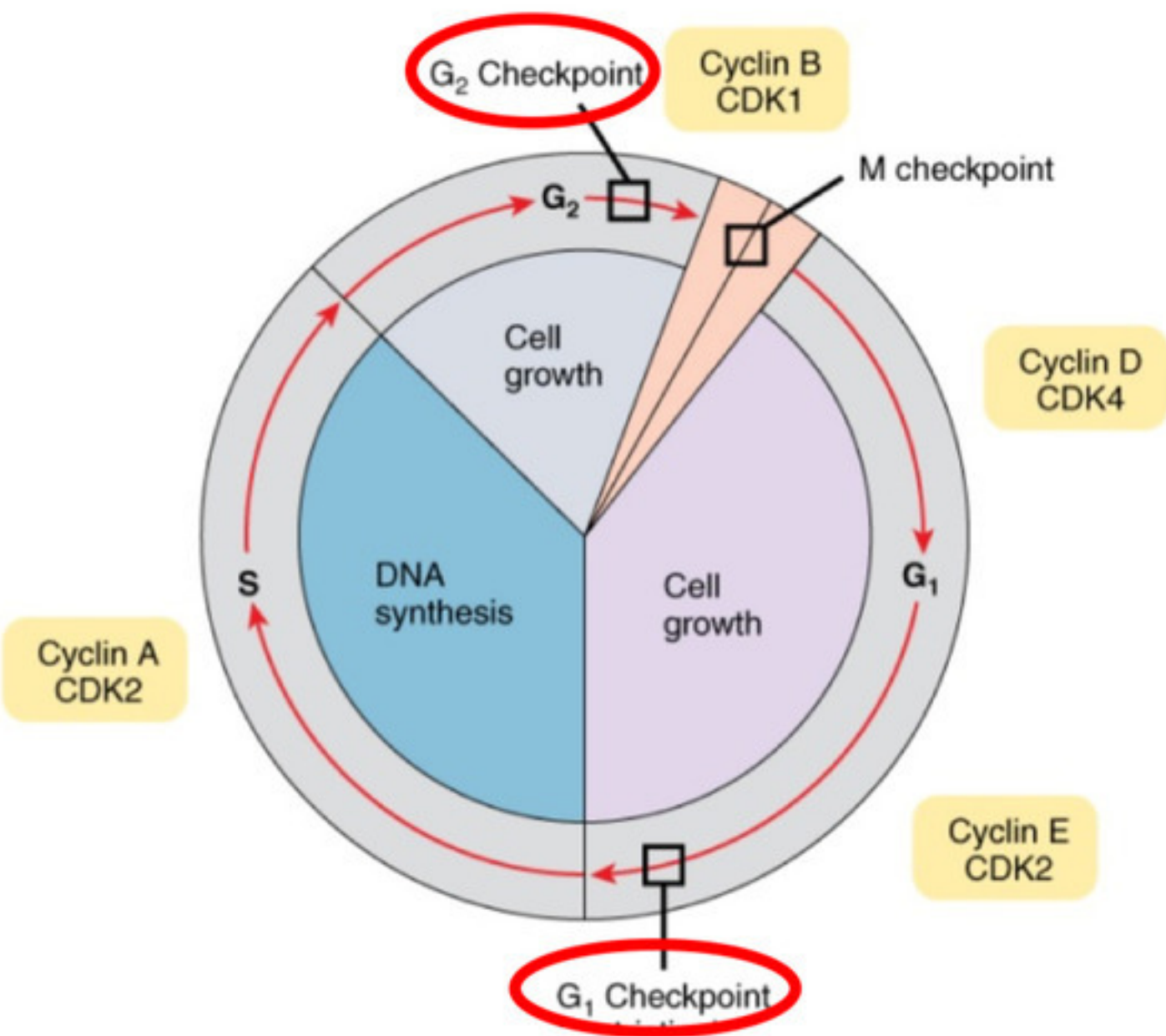
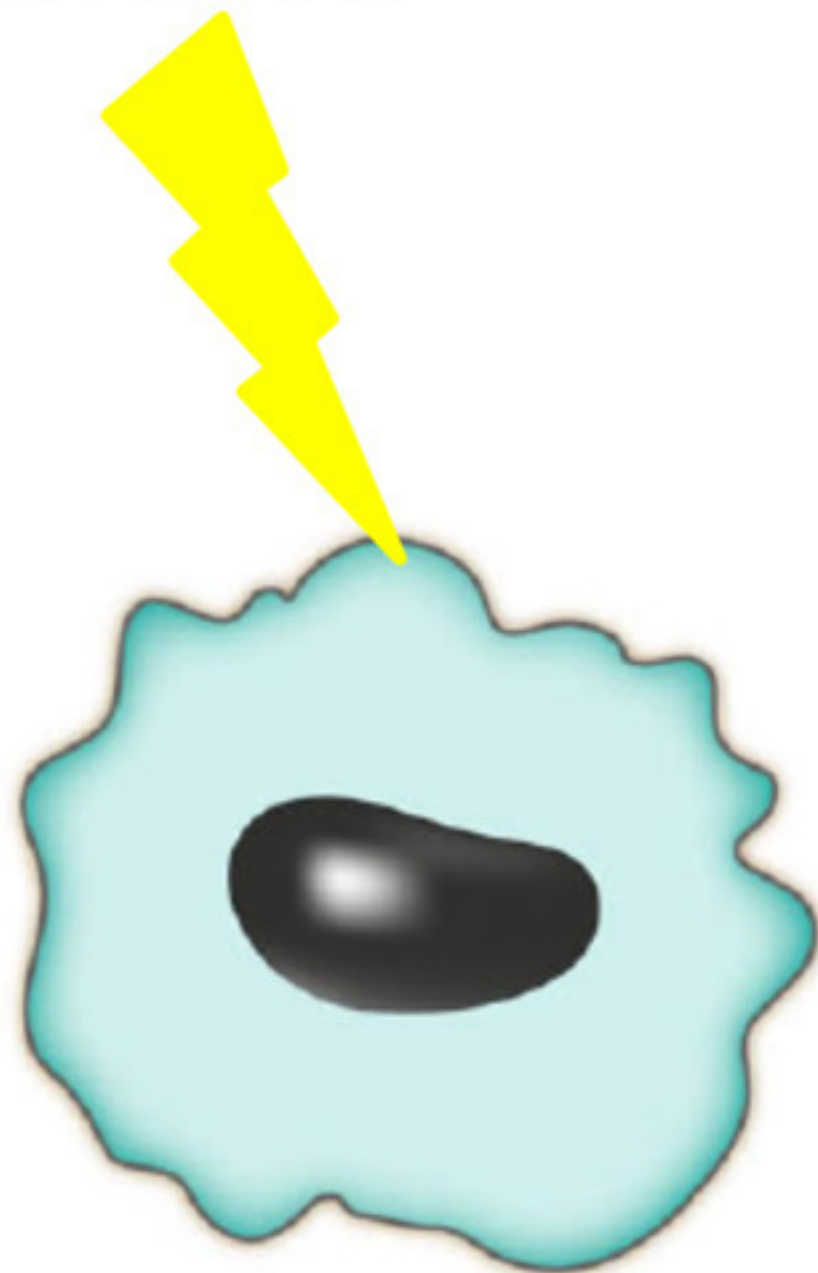
# Cellular senescence

Telomere shortening  
Ionizing radiation  
Chemotherapy  
Oncogene activation



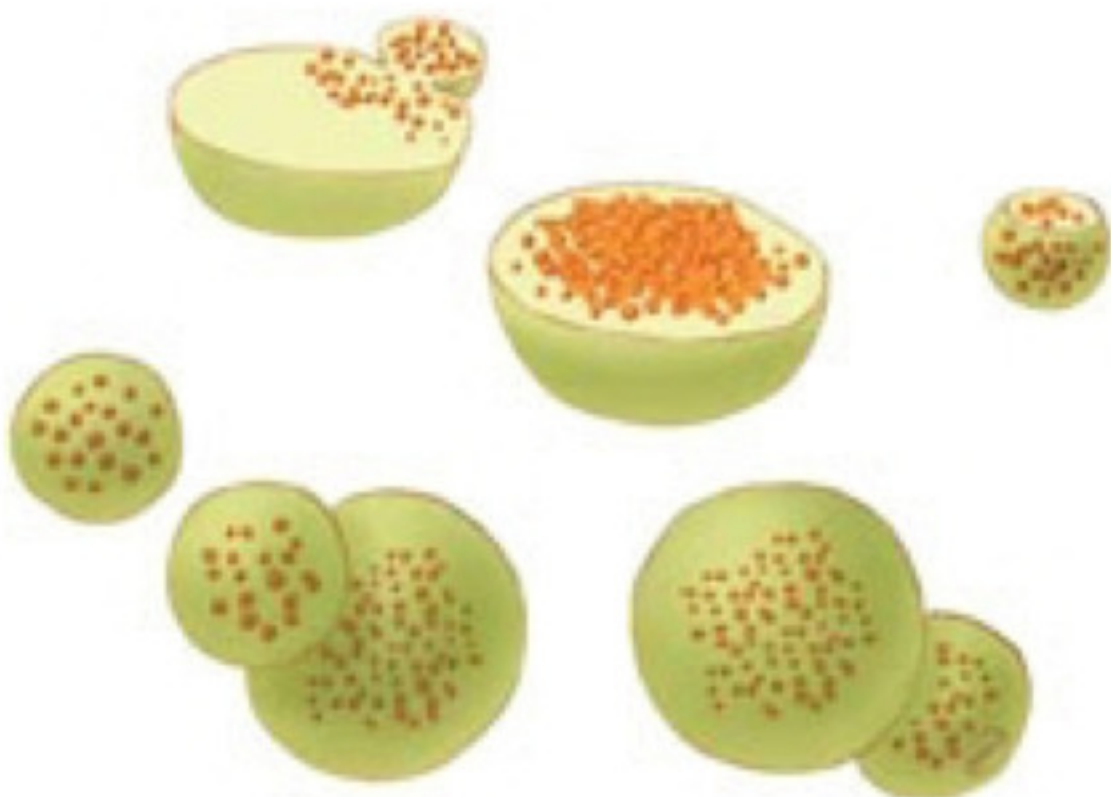
53BP1

DDR activation



p16  
p21

Cell cycle arrest



βGal

↑ lysosomal activity

SASP