



HAL
open science

Caenorhabditis elegans, un modèle d'étude du vieillissement

Rachel Litke, Éric Boulanger, Chantal Fradin

► **To cite this version:**

Rachel Litke, Éric Boulanger, Chantal Fradin. Caenorhabditis elegans, un modèle d'étude du vieillissement. Médecine/Sciences, 2018, 34 (6-7), p.571-579. 10.1051/medsci/20183406017 . hal-02970122

HAL Id: hal-02970122

<https://hal.science/hal-02970122v1>

Submitted on 17 Oct 2020

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.

► Le vieillissement est un processus physiologique complexe qui accompagne l'avancée en âge de tout organisme vivant. L'utilisation d'organismes modèles considérés comme simples a été fondamentale pour la compréhension des mécanismes impliqués dans ce processus. *Caenorhabditis elegans*, nématode utilisé initialement pour établir les bases génétiques et moléculaires du développement, est devenu un des modèles d'étude du vieillissement. L'utilisation de cet invertébré a permis de détecter un lien direct entre l'activation de voies de signalisation cellulaire et la longévité. Si *C. elegans* ne permet pas d'analyser le processus complet du vieillissement humain, il reste un modèle de choix pour étudier des mécanismes et phénotypes particuliers du vieillissement. ◀

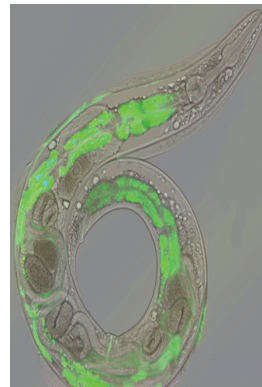
Le vieillissement a longtemps été considéré comme un processus physiologique irréversible et inéluctable, correspondant à l'usure passive d'un organisme. Depuis une vingtaine d'années, différents travaux ont montré que le vieillissement n'est pas un phénomène passif, mais un processus physiologique complexe impliquant plusieurs mécanismes finement régulés qui, pour la plupart, restent à être mieux caractérisés [1]. Le rôle respectif ou synergique de ces différents mécanismes dans le processus du vieillissement reste ainsi, encore à ce jour, largement méconnu.

La qualité du vieillissement est définie par la présence ou l'absence de pathologie invalidante et de dépendance associées [2]. La perte de fonction de certains gènes ou la dérégulation de leur expression peuvent entraîner un vieillissement accéléré et des pathologies associées au vieillissement. Certains syndromes progéroïdes, comme le syndrome de Werner¹ et le syndrome

¹ Le syndrome de Werner est caractérisé par un vieillissement précoce (apparaissant vers 30 ans) avec pour caractéristiques principales une cataracte bilatérale, une petite taille, des cheveux prématurément gris et fins, des maladies cutanées et l'apparition d'autres anomalies liées au vieillissement.

Modèles alternatifs (2) *Caenorhabditis elegans*, un modèle d'étude du vieillissement

Rachel Litke, Éric Boulanger, Chantal Fradin



Univ. Lille, Inserm, CHU Lille,
U995 - LIRIC - Lille Inflammation
Research International Center,
Place de Verdun, F-59000 Lille,
France.
chantal.fradin@univ-lille.fr

de Hutchinson-Gilford (la progéria)², sont des maladies génétiques rares [3]. Si les mécanismes précis entraînant le vieillissement prématuré des personnes atteintes ne sont pas décrits, les gènes mutés, qui codent des protéines indispensables au maintien de la stabilité génomique, sont identifiés : gène *WRN* codant une protéine de la famille RecQ qui contient des domaines hélicase et exonucléase (plusieurs mutations possibles) pour le syndrome de Werner, et gène *LMNA* codant la laminine A (mutation ponctuelle de substitution) pour la progéria. L'instabilité génomique peut également être la conséquence du raccourcissement des télomères avec l'âge [4]. Ce processus, qui est lié aux divisions cellulaires, entraîne une perte de l'information génétique. La qualité du vieillissement est en partie héréditaire mais également conditionnée par ce qui est vécu au début du développement et tout au long de la vie, suite à des modifications épigénétiques entraînant des changements qui peuvent être transmissibles et réversibles [2].

Comme l'ADN génomique, l'ADN mitochondrial est la cible de mutations au cours du temps, favorisant de manière directe ou indirecte l'altération des fonctions des mitochondries, notamment les perturbations de la chaîne respiratoire et de la mitophagie dont la fonction principale est l'élimination des organelles défectueuses [5, 6] (→).

(→) Voir la Synthèse de
P. Vigié et N. Camougrand,
m/s n° 3, mars 2017,
page 231

² La progéria de Hutchinson-Gilford est une affection caractérisée par un vieillissement prématuré postnatal. Les signes cliniques et radiologiques principaux comprennent une alopécie, une peau fine, une hypoplasie des ongles, une absence de graisse sous-cutanée, et une ostéolyse. Les patients décèdent précocement dans un contexte d'athérosclérose, de maladie cérébrovasculaire ou de dénutrition.

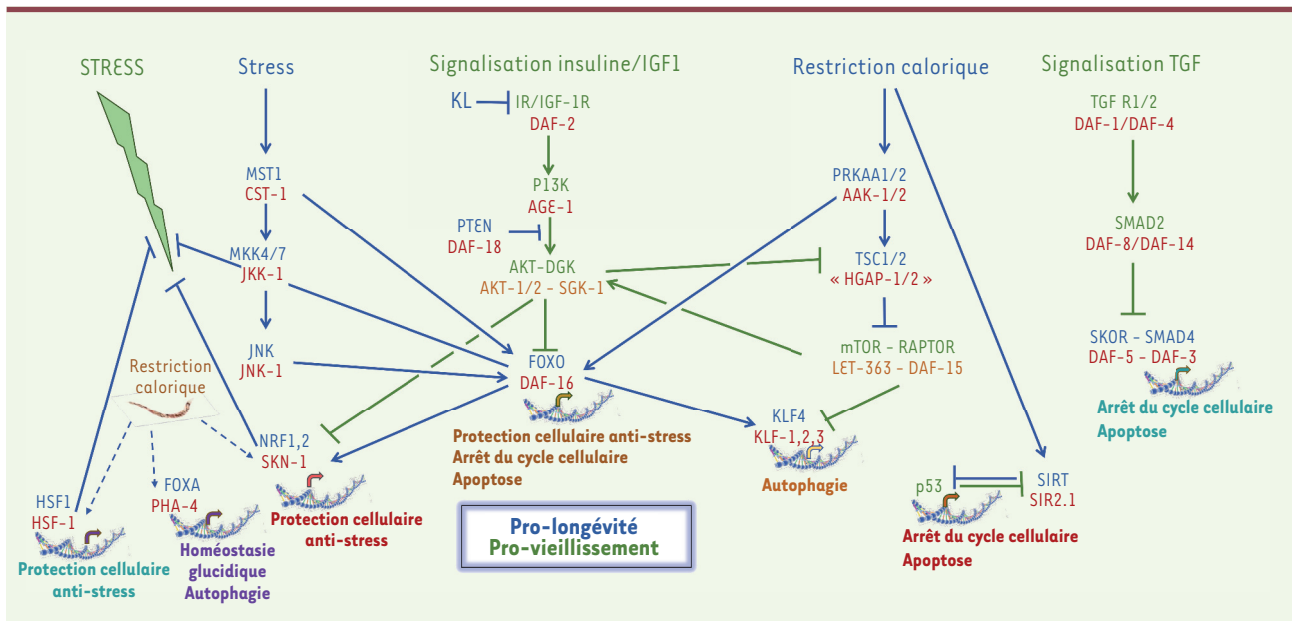


Figure 1. Différentes voies de signalisation cellulaire contrôlant le vieillissement et la longévité chez les mammifères. Les voies de signalisation et les molécules « pro-longévité » sont notées en bleu alors que les voies de signalisation et les protéines « pro-vieillescence » sont représentées en vert. Les protéines orthologues de *Caenorhabditis elegans* sont notées en marron. *C. elegans* ne possède pas d'orthologues de TSC1 et TSC2 mais HGAP-1 et HGAP-2, orthologues de RalGAP α et RalGAP β , pourraient avoir une fonction similaire à TSC1/2 [54]. Les flèches hachurées représentent les voies de signalisation principalement décrites chez le ver (les acronymes sont développés dans le Glossaire).

Le dysfonctionnement des mitochondries est à l'origine de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). À faible concentration, les ERO permettent le rétablissement et le maintien de l'homéostasie cellulaire, ce qui limite les effets du vieillissement et favorise la longévité. À dose plus importante, potentiellement amplifiée par l'exposition des cellules ou tissus à d'autres signaux de stress, ils induisent un vieillissement accéléré.

L'augmentation de la production de radicaux libres avec l'âge, notamment par répression de la voie de signalisation anti-oxydante impliquant le facteur de transcription Nrf2 (*nuclear factor erythroid-2-related factor 2*) (Figure 1) [7], serait également à l'origine d'un déséquilibre de la balance oxydants-antioxydants naturelle. L'efficacité de la plupart des systèmes de protection cellulaire contre le stress décroît avec l'âge, entraînant une accumulation de dommages macromoléculaires, parfois irréversibles, au sein des cellules et des tissus. Le déclin fonctionnel du protéasome altère également l'homéostasie protéique engendrant l'accumulation de protéines endommagées à l'intérieur des cellules et la formation d'agrégats protéiques dans les tissus, soupçonnés d'être à l'origine des dommages observés dans certaines pathologies [8]. La modification de certaines protéines avec l'âge peut favoriser leur accumulation et/ou leur perte de fonction. Par exemple, les produits de glycation avancée (AGE, *advanced glycation end products*) s'accumulent dans différents organes avec l'âge [9]. Ces composés sont issus d'une modification post-traductionnelle de protéines avec l'ajout de sucres réducteurs au cours d'une réaction nommée glycation [10] (→).

(→) Voir la Synthèse de S. Jaisson et al., m/s n° 2, février 2017, page 176

Les AGE sont des molécules qui ne sont pas facilement dégradables par les cellules, ce qui explique leur accumulation endogène et les effets pathologiques qui y sont associés, comme le diabète et ses complications [9].

Les cellules ayant accumulé différents dommages macromoléculaires entrent en état de sénescence, encore appelée vieillissement cellulaire, qui se caractérise par un arrêt irréversible de la prolifération cellulaire associé à certains changements morphologiques, métaboliques et sécrétoires. Ces cellules, qui ont perdu leurs fonctions au sein des tissus, sont source d'inflammation persistante à bas bruit (*inflammaging*) qui amplifierait les dommages associés au vieillissement [11]. Le vieillissement, comme tant d'autres processus biologiques, est en partie contrôlé par des voies de signalisation et processus biochimiques conservés (Figure 1), dont la majorité a été décrite chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* et chez des modèles animaux dits simples, comme *Drosophila melanogaster* ou le ver *Caenorhabditis elegans* [12] (→).

Le modèle *C. elegans* pour l'étude du vieillissement a été choisi dans notre laboratoire après une analyse critique de ses avantages et de ses limites que nous exposons de manière non exhaustive dans cette revue.

(→) Voir la Synthèse de S. Galas et al., m/s n° 3, mars 2012, page 297

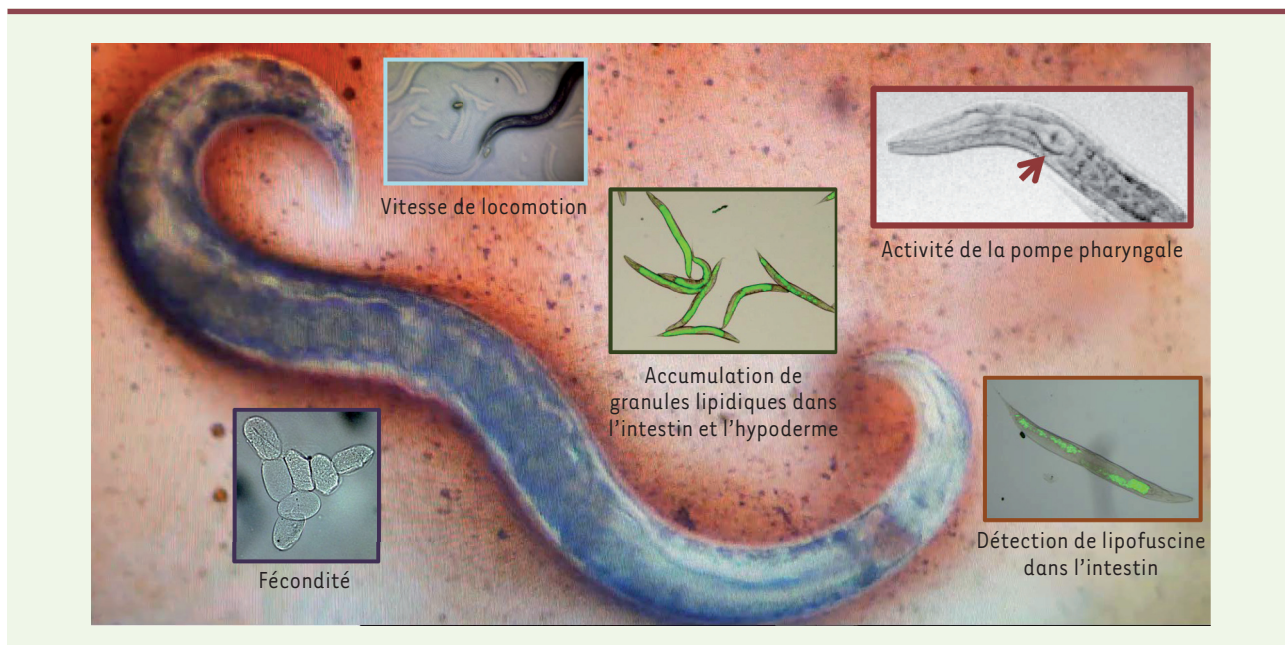


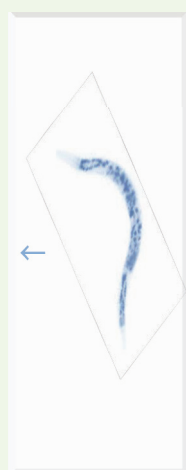
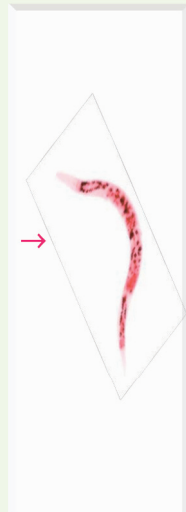
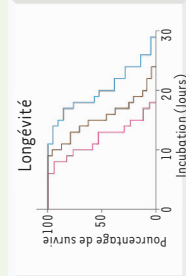
Figure 2. Marqueurs du vieillissement de *Caenorhabditis elegans*. La mobilité du ver est déterminée en évaluant la vitesse de locomotion, en mm par seconde, et en comptant le nombre de mouvements sinusoïdaux par minute lors de la reptation (milieu solide) ou de la nage (milieu liquide). L'activité de la pompe pharyngale (flèche rouge) est mesurée en comptant le nombre de contractions du bulbe terminal par minute. La fécondité est estimée après comptage des œufs viables pondus par ver hermaphrodite adulte, toutes les 12 h. Les produits de glycation (AGE) fluorescents et la lipofuscine sont détectés et mesurés par microscopie de fluorescence aux longueurs d'onde d'excitation/émission de 340 nm/400-460 nm. Les granules lipidiques sont colorés au rouge de Nile puis visualisés et mesurés par microscopie de fluorescence dans le spectre du jaune-orange (excitation : 450-500 nm ; émission > 528 nm) ou du rouge (excitation : 515-560 nm ; émission > 590 nm).

Apports du modèle *Caenorhabditis elegans* en biologie du vieillissement

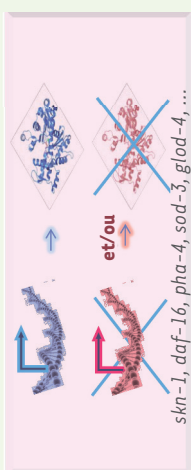
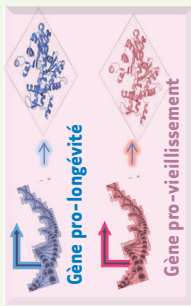
C. elegans est un nématode, ou ver rond, d'un millimètre de longueur. Sa durée de vie est très courte (environ 3 semaines) et variable selon la température à laquelle il est élevé [13]. Sa facilité d'élevage et sa faible longévité ne sont pas les seuls atouts de cet organisme comme modèle d'étude du vieillissement. Les autres avantages de ce modèle comprennent : la connaissance parfaite de son cycle de vie et de son génome ; l'autofécondation des hermaphrodites (la population de vers est composée d'une grande majorité d'hermaphrodites, avec une proportion de mâles variable selon les souches et les conditions expérimentales [14, 15]) ; sa simplicité anatomique, avec un nombre de cellules somatiques limité (959 cellules dont 302 neurones) minimisant les paramètres à prendre en compte ; l'existence d'outils moléculaires permettant de moduler facilement et efficacement l'expression de ses gènes (notamment la technique d'ARN interférence, ARNi) ou d'exprimer des protéines codées par des gènes rapporteurs ou des protéines hétérologues ; sa transparence, autorisant les études microscopiques *in vivo* ; et le fait qu'environ 40 % des gènes de *C. elegans* sont des orthologues de gènes humains, avec plus de 80 % d'orthologues pour les gènes participant aux voies de signalisation [16]. Comme il est relativement rapide de réaliser des tests de longévité chez le ver, il est possible d'analyser, dans des délais raisonnables, les

effets directs de facteurs génétiques et environnementaux, comme la nutrition. Ces mesures sont complétées par l'analyse de différents marqueurs du vieillissement du ver (Figure 2). Sa mobilité ainsi que l'activité de sa pompe pharyngale diminuent en effet avec son âge. Inversement, la présence d'AGE, de lipofuscine, un pigment cellulaire composé de débris moléculaires, et de granules lipidiques, augmentent au niveau intestinal [17, 18]. Un déclin, puis l'arrêt de la fertilité, apparaissent au tiers de sa vie. Différents facteurs peuvent influencer ces marqueurs du vieillissement. Il est donc important d'en étudier plusieurs afin de valider l'apparition d'un vieillissement précoce ou retardé. Depuis sa première description comme modèle pour l'étude du développement, il y a plus de 40 ans [19], les manipulations génétiques qui ont été réalisées, ont conduit à l'identification de plus de 200 gènes ayant un impact sur la longévité du ver *C. elegans* (Figure 3).

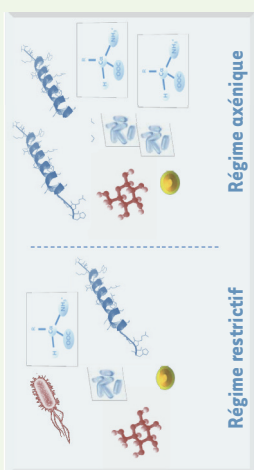
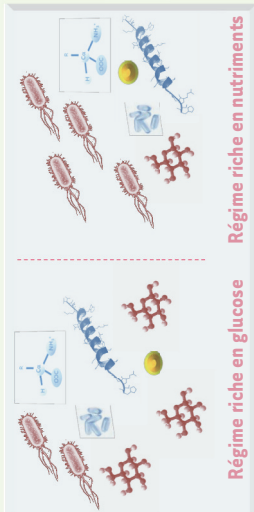
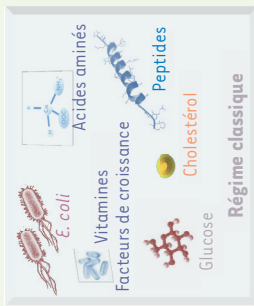
Un premier crible génétique, effectué après mutagenèse aléatoire induite par l'EMS (éthyle méthyle sulfonate), a permis d'isoler les 5 premiers mutants présentant une longévité augmentée [20]. La cartographie génétique de 4 de ces mutants a révélé l'altération d'un même locus : *age-1* (*aging alteration protein 1*) [21]. Cette



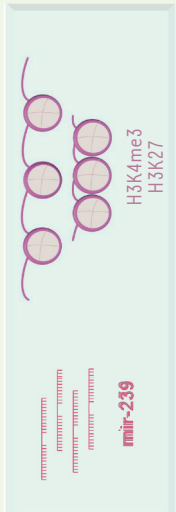
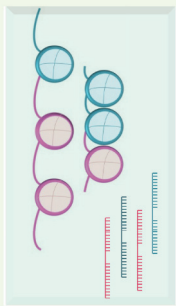
Invalidation/Extinction de gène



Nutrition



Modifications épigénétiques



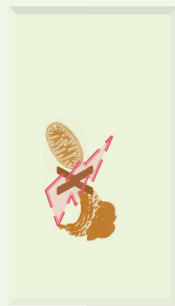
Maintien vs Perte de l'homéostasie protéique



Accumulation de protéines non repliées
Agrégation de protéines

Autophagie
Activation du protéasome
Repliement des protéines par les protéines chaperon

Stress vs Résistance au stress



Stress du réticulum endoplasmique (RE)
Dysfonction mitochondriale
Choc thermique

Unfolded protein response (UPR)
Réponse anti-oxydante

Figure 3. Processus favorisant ou limitant la longévité. Différents facteurs peuvent induire un phénotype pro-longévité ou pro-vieillesse (les acronymes sont développés dans le Glossaire).

découverte a été une avancée majeure en biologie du vieillissement : pour la première fois, il était montré que la délétion d'un seul gène pouvait avoir un impact sur la longévité d'un organisme entier. Non seulement la longévité du mutant *age-1* était augmentée, mais l'apparition des marqueurs du vieillissement était, elle aussi, proportionnellement ralentie. La théorie du contrôle de la longévité, et donc du vieillissement, par certaines voies génétiques et biochimiques, a ainsi commencé à être validée et a remis en question l'aspect passif du processus du vieillissement.

En 1993, Kenyon *et al.* identifièrent un autre gène dont la délétion augmentait également la longévité du ver et ralentissait son vieillissement : *daf-2* (*dauer abnormal formation protein 2*) [22]. Les mutations de *daf-2* et d'*age-1* favorisent le passage des larves dans le stade dauer, une forme de résistance que prend le ver lorsque les conditions nutritionnelles sont pauvres. Par opposition à ces 2 mutants, le mutant *daf-16* ne présente pas de stade dauer, même en condition défavorable [23]. DAF-16 joue un rôle majeur dans le phénotype « pro-longévité » des mutants *daf-2* et *age-1*. En effet, la mutation du gène *daf-16* chez les mutants *daf-2* et *age-1* annule ce phénotype. Contrairement aux mutations des gènes *age-1* et *daf-2*, celle du gène *daf-16* diminue la longévité des vers. Le clonage et le séquençage des différents gènes a permis d'identifier les fonctions des protéines correspondantes. AGE-1, DAF-2 et DAF-16 sont en effet respectivement, la sous-unité catalytique p110 de la phosphatidyl inositol 3-kinase (PI3K), le récepteur de l'insuline et du facteur de croissance IGF-1 (*insulin growth factor-1*) (IR/IGF-1R), et un facteur de transcription de la famille FOXO (*forkhead box O*) [21, 24]. AGE-1 et DAF-2 participent à la voie de signalisation induite par l'insuline et l'IGF-1 (Figure 1), dont l'influence sur l'accélération du vieillissement a été confirmée chez d'autres organismes, notamment la levure (*via* le récepteur du glucose Gpr1 [*G protein-coupled receptor 1*]), la drosophile et la souris [25]. La restriction calorique, largement étudiée chez le ver non muté en utilisant essentiellement des milieux de culture contenant peu de bactéries, principales sources de nourriture de *C. elegans*, ou des milieux de culture axéniques, augmente la longévité de cet organisme [26]. Inversement, les régimes riches en nutriments ou en glucose accélèrent le vieillissement de *C. elegans* (Figure 3). La voie de signalisation à laquelle participe DAF-2 est réprimée lorsque le ver est soumis à certaines conditions de restriction calorique. D'autres voies contrôlant le vieillissement, activées ou réprimées par la restriction calorique, ont été également mises en évidence (Figure 1). DAF-16 est, lui, impliqué dans différents mécanismes d'allongement de la longévité, dont la défense cellulaire contre le stress. Chez l'homme, des études épidémiologiques ont montré une association entre certains polymorphismes de son équivalent, FOXO3, et l'augmentation de la longévité [27, 28] (→).

Plusieurs voies de signalisation contrôlant le vieillissement du ver, et conservées au cours de l'évolution, ont par ailleurs été mises en évidence (Figure 1). Ainsi, SKN-1 (*skinhead-1*)/NRF1,2 et PHA-4 (*defective pharyngeal development protein 4*)/FOXA (*Forkhead box protein A*) sont des facteurs de transcription importants pour le phénotype « pro-longévité » du

ver. Contrairement à SKN-1 qui active la protection cellulaire contre le stress, PHA-4 est essentiellement impliquée dans la longévité induite par la restriction calorique, en permettant le maintien de l'homéostasie glucidique et la mise en place d'une réponse anti-stress [29]. L'activation des voies dépendantes de DAF-16 et de SKN-1 diminue avec l'âge des vers. Comme chez l'homme, les systèmes de protection cellulaire contre le stress sont diminués avec l'âge chez le ver. Inversement, la dysfonction mitochondriale, qui induit une augmentation du stress oxydatif et du stress carbonyle, augmente [30, 31]. La diminution avec l'âge des réponses anti-oxydantes, comme la production de superoxyde dismutase codée par *sod-3* (pour le stress oxydant) et de la glyoxalase 1, codée par *glod-4* (*glyoxalase domain-containing protein 4*) (pour le stress carbonyle), favorise les effets pro-vieillessement de ces stress [32, 33]. La dysfonction mitochondriale est retardée chez les mutants à longévité élevée, qui développent également un système anti-oxydant très efficace [32, 34]. Le déclin de la réponse aux stress est global puisque la réponse au stress du réticulum (UPR, *unfolded protein response*) est également altérée [35]. Cette dernière permet, en particulier, de maintenir l'homéostasie du protéome au niveau du réticulum. Une perte de l'homéostasie protéique cellulaire et tissulaire est observée chez les vers âgés, et elle est accélérée chez les vers présentant un phénotype pro-vieillessement, comme le mutant du gène *daf-16* [36]. Elle favorise l'agrégation de protéines qui limite la survie des vers. Les vers au phénotype pro-longévité, comme le mutant du gène *daf-2*, présentent par contre une perte de l'homéostasie protéique retardée (Figure 3).

Concernant l'épigénétique, un lien direct entre modifications des histones et longévité a pu être objectivé chez *C. elegans*. Différents cribles utilisant la technique d'ARNi ont en effet permis d'identifier, de manière non exhaustive, des gènes codant des méthyltransférases (*ash-2*, *set-9*, *set-15* et *set-26*) et des déméthylases (*mes-2*, *jmjd-2*, *lsd-1* et *utx-1*), dont l'inhibition d'expression participe au contrôle de la longévité du ver [37]. Plus concrètement, la triméthylation de l'histone H3 sur la lysine 4 (K4) (H3K4me3) augmente avec l'âge, et sa prévention, ou la déméthylation de la protéine, augmente la longévité [38]. Inversement, la triméthylation de l'histone sur la lysine 27 (H3K27me3), qui affecte directement la voie de signalisation impliquant DAF-2 en inhibant l'expression de son gène, augmente la longévité des vers. La déméthylase UTX-1 (*ubiquitously transcribed TPR on X-1*) déméthyle H3K27 et permet l'augmentation de l'expression de *daf-2*, accélérant ainsi le vieillissement du ver [39]. L'expression

(→) Voir la Chronique
génomique de
B. Jordan, m/s n° 5,
mai 2018, page 485

de la déméthylase, à l'origine de la diminution de la méthylation de H3K4, augmente avec l'âge des vers (Figure 3). À noter que la voie de signalisation UTX/Insuline-IGF-1 est conservée chez les mammifères. Les ARN non codants, comme les micro-ARN (miARN), exprimés par le ver, peuvent également influencer sa longévité [40]. Ainsi mir-239 s'avère être un accélérateur de son vieillissement. En revanche, mir-71, mir-228 et mir-246 favorisent sa longévité. Ces miARN interviendraient, entre autres, dans la régulation de la réponse au stress thermique [41].

Ces données ainsi que celles obtenues avec d'autres modèles, ont permis d'associer différentes modifications d'histones ainsi que différents miARN, au contrôle du vieillissement chez l'homme [37, 42].

Les limites du modèle *Caenorhabditis elegans*

Comme tout modèle animal, *C. elegans* n'est pas parfait et présente certaines limites. Si son anatomie simple est un atout pour étudier et visualiser des mécanismes moléculaires, en particulier ceux qui contrôlent le vieillissement, c'est, en fait, également l'une de ses faiblesses. Le ver ne possède pas de système vasculaire, ni les organes qui en sont la cible : le cerveau, le cœur et le rein. Il est donc impossible d'étudier spécifiquement le vieillissement de ces organes et certaines des complications liées au vieillissement les touchant, comme les pathologies cérébrovasculaires ou les insuffisances rénale ou cardiaque. De même, pour le système squelettique, *C. elegans* étant un invertébré, il n'est pas adapté pour des recherches sur le remodelage osseux et son accélération pathologique conduisant à l'ostéoporose.

L'inflammation chronique à bas bruit, qui s'instaure avec l'âge, semble influencer le vieillissement. Cette inflammation, plus connue sous le terme anglo-saxon d'*inflammaging*, est en effet une affection qui favoriserait le vieillissement [11]. La plupart des maladies associées au vieillissement présentent d'ailleurs un état inflammatoire. Cependant, le rôle exact de l'inflammation dans l'apparition de ces pathologies, ou leurs simples conséquences, n'est pas clairement déterminé. Il semble donc indispensable de connaître les mécanismes d'apparition de cet état inflammatoire à bas bruit et d'en connaître ses conséquences directes sur le vieillissement. Néanmoins, ne possédant ni système vasculaire ni inflammation, les causes et conséquences de l'*inflammaging* ne pourront pas être étudiées chez *C. elegans*.

À la fin de son développement larvaire, le ver est constitué de 959 cellules somatiques et d'environ 2 000 cellules germinales. Il n'y a pas, chez le ver, de régénération des épithéliums, ni de reprogrammation des cellules somatiques. Il n'est donc pas possible d'étudier le renouvellement et la reprogrammation cellulaires, ni l'impact du vieillissement sur ces processus. La senescence répliquative, due en partie au raccourcissement des télomères, ne pourra donc pas être explorée chez cet organisme, sauf pour la lignée germinale. Comme il est très difficile, voire impossible de disséquer ses tissus et d'en isoler les cellules, l'étude de la senescence des cellules somatiques sera difficile. Les facteurs influençant le raccourcissement des télomères avec l'âge, de même que le rôle protecteur des télomérases, ne peuvent pas être étudiés avec ce modèle.

Une analyse critique des résultats obtenus à propos de la longévité de *C. elegans*, concernant des molécules *pro-longévité* ou des mutants, est nécessaire. *C. elegans* possède en effet de puissants gènes *pro-longévité*, comme ceux codant les facteurs de transcription DAF-16 et SKN-1, qui, après induction par certaines molécules toxiques, peuvent entraîner une augmentation de longévité du ver. Leur activation est à l'origine de la synthèse de molécules anti-stress qui protègent le ver, en partie grâce à un effet hormétique³ [43]. Il est ainsi important de pouvoir différencier entre toxicité directe de ces molécules et contrôle du vieillissement qu'elles induisent. L'analyse des marqueurs de vieillissement (Figure 2) est donc indispensable afin de compléter les tests de longévité.

C. elegans est un organisme qui s'accommode de peu ou d'aucune nourriture. Le stade d'adulte lui permet de survivre plusieurs mois sans nourriture, et la restriction calorique favorise la longévité des vers adultes. Il est donc impératif de vérifier, comme cela a été réalisé pour les mutants des gènes *daf-2* et *age-1*, que les phénotypes *pro-longévité* n'aient pas d'impact sur les capacités d'ingestion du ver, ou, tout du moins, de pouvoir différencier, par exemple, sarcopénie du pharynx [44] et inhibition d'ingestion, indépendante du vieillissement. La restriction calorique peut inhiber la voie de signalisation impliquant DAF-2 ou stimuler les voies SKN-1, PHA-4 et/ou DAF-16 (Figure 1), et donc augmenter la longévité. Si le lien entre inhibition de la voie de signalisation Insuline-IGF-1 et augmentation de longévité a été retrouvé chez d'autres organismes, dont les mammifères [25], le lien entre le « bien vieillir » et l'inhibition de la voie de signalisation Insuline-IGF-1 est moins évident chez l'homme. L'insuline et l'IGF-1 sont des hormones anabolisantes. Au cours du vieillissement, chez l'homme, elles freinent la sarcopénie ou l'insulinorésistance, facteurs de fragilité, de dépendance et du « mal vieillir » [45, 46] (→).

Le suivi de jeûne, intermittent ou périodique, a montré certains bénéfices sur la prévention de certaines pathologies associées au vieillissement [47]. La restriction calorique (qui est maintenue chez *C. elegans* jusqu'au stade ultime) ne semble pas avoir d'effet positif aux âges avancés de la vie, d'autant que chez les patients gériatriques fragiles, elle aggrave les éléments de fragilité et accélère la survenue du décès. Un régime riche

(→) Voir la Synthèse de J. Capeau, m/s n° 8-9, août-septembre 2003, page 834

³ Les substances hormétiques ont tout d'abord un effet bénéfique qui augmente avec la dose, puis atteint un maximum, décroît. S'installe ensuite un effet toxique qui augmente avec le dosage.

GLOSSAIRE

- AAK-1/2** : 5'-AMP-activated protein kinase catalytic subunit alpha-1/2
AGE-1 : phosphatidylinositol 3-kinase age-1 (aging alteration protein 1)
AKT : protein kinase B
CST-1 : serine/threonine-protein kinase cst-1
DAF : Dauer abnormal formation
FOXA : Forkhead box protein A/Hepatocyte nuclear factor
FOXO : Forkhead box protein O
GLOD-4 : glyoxalase 1
HGAP-1/2 : heterodimeric GTPase activating protein subunits 1/2
HSF1 : heat shock factor protein 1
IR/IGF-1R : insulin receptor/insulin growth factor 1 receptor
JKK-1 : Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase jkk-1
JNK : mitogen-activated protein kinase
JNK-1 : stress-activated protein kinase jnk-1
KL : Klotho
KLF4 : Krueppel-like factor 4
LET-363 : lethal protein 363 ou target of rapamycin homolog
MKK4/7 : dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 4/7
MST1 : serine/threonine-protein kinase 4
mTOR : mammalian target of rapamycin
NRF1,2 : endoplasmic reticulum membrane sensor NFE2L (nuclear factor erythroid 2-related factor)1,2
PHA-4 : defective pharyngeal development protein 4
PI3K : phosphoinositide 3-kinase
PRKAA1/2 : 5'-AMP-activated protein kinase catalytic subunit alpha-1/2
p53 : cellular tumor antigen p53
PTEN : phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase
RalGAP α/β : Ral GTPase-activating protein subunit alpha/beta
RAPTOR : regulatory-associated protein of mTOR
SGK : serum/glucocorticoid-regulated kinase 1
SIR-2.1 : regulatory protein SIR2 homolog 1
SIRT : NAD-dependent protein deacetylase sirtuin
SKN-1 : skinhead-1
SKOR1/2 : SKI family transcriptional corepressor1 / 2
SMAD : mothers against decapentaplegic homolog2
SOD-3 : superoxide dismutase 3
TGF β 1/2 : transforming growth factor-beta receptor type I/II
TSC1 : tuberous sclerosis 1 protein, ou hamartin
TSC2 : tuberous sclerosis 2 protein ou tuberin
UTX-1 : ubiquitously transcribed TPR on X

ou modéré en protéines chez les personnes âgées est d'ailleurs associé à un vieillissement réussi [47].

Perspectives

Selon certaines études récentes, la longévité maximale de l'homme pourrait avoir été atteinte, ou proche de l'être [48], avec un maximum autour de 120 ans. L'objectif principal des recherches sur le vieillissement n'est donc pas de trouver les facteurs qui augmenteraient la longévité de l'homme, mais plutôt de permettre à un plus grand nombre de personnes d'atteindre cette longévité maximale, en contrôlant les

mécanismes présidant aux pathologies associées au vieillissement. La notion de « bien vieillir » ou « vieillissement réussi » prend alors tout son sens. La contribution de l'organisme modèle *C. elegans*, en complément de modèles animaux plus complexes, sera nécessaire pour atteindre cet objectif. Même si ce modèle n'est pas adapté au vieillissement global de l'homme, il permet cependant d'étudier des mécanismes moléculaires précis qui peuvent contribuer à la compréhension de ce qu'est le vieillissement.

Les avancées majeures en biologie du vieillissement, notamment pour la caractérisation des voies de signalisation qui contrôlent la longévité de *C. elegans*, renforcent l'intérêt d'utiliser ce modèle pour cibler les facteurs accélérateurs de vieillissement. Elles permettent de définir de nouveaux facteurs associés au « mieux vieillir » et surtout, des facteurs qui soient transposables à l'homme. Ainsi, l'analyse de l'effet de substances exogènes, auxquelles les hommes sont exposés, comme des xénobiotiques ou des composants alimentaires, et endogènes que l'organisme produit en conditions physiologiques ou pathologiques, comme les AGE [49], est primordiale. Le crible de molécules potentiellement anti-vieillessement pathologique est aussi d'intérêt.

L'ingestion de substances par le ver n'étant malheureusement pas d'une efficacité reproductible, il est donc indispensable de la vérifier pour chaque composé étudié. Les contrôles seront donc importants à définir et à développer. La recherche des mécanismes contrôlant le vieillissement du ver, et conservés chez l'homme, doit se poursuivre. Même si les voies principales de signalisation sont identifiées, les différentes molécules qui y participent ne sont pas toutes décrites, de même que les voies de signalisation régulatrices annexes. Très récemment, *C. elegans* a permis de mettre en évidence le rôle des facteurs de transcription de la famille Kruppel-like (KLF) dans la prévention de la dysfonction vasculaire liée à l'âge (Figure 1) [50]. Cette étude démontre que, bien qu'il ne présente pas de système vasculaire, le ver permet une analyse du vieillissement de ce système, repoussant les limites de ce modèle.

L'expression hétérologue de protéines humaines chez le ver permet l'analyse de leur implication dans le contrôle des voies de signalisation modulant le vieillissement. Différentes protéines ont déjà été exprimées avec succès chez le ver, en conservant leurs fonctions, ou en s'intégrant dans les voies de signalisation de cet organisme [51]. Des agonistes ou antagonistes humains de voies de signalisation ont également été testés avec succès chez le ver [32].

C. elegans s'avère donc pertinent pour l'identification de récepteurs, de ligands et de facteurs de transduction, présents chez l'homme, et capables de contrôler le vieillissement sans influence de l'inflammation et de l'immunosénescence, qui pourraient masquer certaines voies de signalisation qui sont modulées dans des modèles plus complexes.

Connaître les limites d'un modèle permet d'en profiter en les transformant en avantages. Il n'est donc pas exclu de trouver, grâce à cet organisme modèle, des voies de signalisation associées au vieillissement, qui peuvent, chez les mammifères, activer une inflammation, et ainsi permettre de mieux appréhender le rôle de cette inflammation dans la sénescence et le vieillissement.

L'un des intérêts du modèle *C. elegans* est l'étude des maladies liées à la perte de l'homéostasie protéique. L'expression, dans la paroi musculaire du ver, du peptide β -amyloïde ($A\beta$) humain entraîne son accumulation au cours du temps, et son agrégation, qui est responsable de sa paralysie [52]. Si ce résultat n'apporte pas de lien direct entre agrégation d' $A\beta$ et trouble cognitif, il démontre néanmoins sa toxicité. Il montre également le potentiel de ce modèle pour révéler le rôle de molécules, ou de mécanismes qui peuvent influencer la perte d'homéostasie protéique. Le ver possède 302 neurones soit le tiers de ses cellules, il est ainsi possible d'analyser le vieillissement de ce système neuronal et son influence sur la perte d'homéostasie protéique et inversement. Récemment, un mécanisme de restauration de l'homéostasie protéique a été mis en évidence au niveau des cellules germinales du ver [53]. Ce mécanisme, qui implique l'activation des lysosomes, pourrait être stimulé dans les cellules somatiques avant leur sénescence.

C. elegans devrait permettre d'élucider des mécanismes qui altèrent la plupart des systèmes de protection cellulaire contre le stress. La régulation des systèmes DAF-16/FOXO et SKN-1/NRF1,2 au cours du vieillissement, et des processus pathologiques conduisant au vieillissement, n'est pas complètement comprise. Les mécanismes contrôlant la protection efficace contre les précurseurs des AGE, par exemple, nécessitent d'être mieux caractérisés. Leur connaissance permettra de mieux comprendre pourquoi ces AGE, qu'ils soient endogènes ou alimentaires, sont toxiques et ont un rôle dans le vieillissement. \diamond

SUMMARY

Caenorhabditis elegans as a model organism for aging: relevance, limitations and future

Aging is a physiological and complex process associated with increasing age of living organisms. Simple model organisms have brought significant advances in our understanding of the aging process. *Caenorhabditis elegans*, a nematode originally used to establish the genetic and molecular basis of development, has become one of the leading model organisms for research on aging. This invertebrate has allowed identifying a connection between cellular signaling pathways and longevity. Although *C. elegans* is not suitable for analysis of the complete process of human aging, it remains a model of choice to analyze specific aging mechanisms and phenotypes. \diamond

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell* 2013 ; 153 : 1194-217.
2. Ashapkin VV, Kutueva LI, Vanyushin BF. Aging as an epigenetic phenomenon. *Curr Genomics* 2017 ; 18 : 385-407.
3. Dyer CA, Sinclair AJ. The premature ageing syndromes: insights into the ageing process. *Age Ageing* 1998 ; 27 : 73-80.
4. Blackburn EH. Telomeres and telomerase. *Keio J Med* 2000 ; 49 : 59-65.
5. Moreira OC, Estebanez B, Martinez-Florez S, et al. Mitochondrial function and mitophagy in the elderly: effects of exercise. *Oxid Med Cell Longev* 2017 ; 2017 : 2012798.
6. Vigie P, Camougrand N. Mitophagie et contrôle qualité des mitochondries. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 231-7.
7. Kubben N, Zhang W, Wang L, et al. Repression of the antioxidant NRF2 pathway in premature aging. *Cell* 2016 ; 165 : 1361-74.
8. Moreno-Gonzalez I, Soto C. Misfolded protein aggregates: mechanisms, structures and potential for disease transmission. *Semin Cell Dev Biol* 2011 ; 22 : 482-7.
9. Frimat M, Daroux M, Litke R, et al. Kidney, heart and brain: three organs targeted by ageing and glycation. *Clin Sci (Lond)* 2017 ; 131 : 1069-92.
10. Jaisson S, Desmons A, Gorisse L, Gillyery P. Vieillesse moléculaire des protéines : quel rôle en physiopathologie ? *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 176-82.
11. Fulop T, Dupuis G, Witkowski JM, Larbi A. The Role of Immunosenescence in the Development of Age-Related Diseases. *Rev Invest Clin* 2016 ; 68 : 84-91.
12. Galas S, Chateau MT, Pomes P, et al. Aperçu de la diversité des modèles animaux dédiés à l'étude du vieillissement. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 297-304.
13. Klass MR. Aging in the nematode *Caenorhabditis elegans*: major biological and environmental factors influencing life span. *Mech Ageing Dev* 1977 ; 6 : 413-29.
14. Anderson JL, Morran LT, Phillips PC. Outcrossing and the maintenance of males within *C. elegans* populations. *J Hered* 2010 ; 101 (suppl 1) : S62-74.
15. Timmons L, Luna H, Martinez J, et al. Systematic comparison of bacterial feeding strains for increased yield of *Caenorhabditis elegans* males by RNA interference-induced non-disjunction. *FEBS Lett* 2014 ; 588 : 3347-51.
16. Shaye DD, Greenwald I. OrthoList: a compendium of *C. elegans* genes with human orthologs. *PLoS One* 2011 ; 6 : e20085.
17. Collins JJ, Huang C, Hughes S, Kornfeld K. The measurement and analysis of age-related changes in *Caenorhabditis elegans*. *WormBook* 2008 ; 1-21.
18. Mobbs CV, Hof PR. *Body composition and aging*. Basel : Karger, 2010 ; 37 : I-VI.
19. Brenner S. The genetics of behaviour. *Br Med Bull* 1973 ; 29 : 269-71.
20. Klass MR. A method for the isolation of longevity mutants in the nematode *Caenorhabditis elegans* and initial results. *Mech Ageing Dev* 1983 ; 22 : 279-86.
21. Friedman DB, Johnson TE. A mutation in the age-1 gene in *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduces hermaphrodite fertility. *Genetics* 1988 ; 118 : 75-86.
22. Kenyon C, Chang J, Gensch E, et al. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 1993 ; 366 : 461-4.
23. Riddle DL, Albert PS. Genetic and environmental regulation of dauer larva development. In : Riddle DL, Blumenthal T, Meyer BJ, Priess JR, eds. *C. elegans II*. New York : Cold Spring Harbor, 1997.
24. Kimura KD, Tissenbaum HA, Liu Y, Ruvkun G. daf-2, an insulin receptor-like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 1997 ; 277 : 942-6.
25. Van Heemst D. Insulin, IGF-1 and longevity. *Ageing Dis* 2010 ; 1 : 147-57.
26. Greer EL, Brunet A. Different dietary restriction regimens extend lifespan by both independent and overlapping genetic pathways in *C. elegans*. *Ageing Cell* 2009 ; 8 : 113-27.
27. Jordan B. Gènes et longévité : nouvelles données, nouvelles controverses. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 485-7.
28. Willcox BJ, Donlon TA, He Q, et al. FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 13987-92.
29. Panowski SH, Wolff S, Aguilaniu H, et al. PHA-4/Foxa mediates diet-restriction-induced longevity of *C. elegans*. *Nature* 2007 ; 447 : 550-5.

