

## Brèves

### Des souris retrouvent l'acuité visuelle de leur jeunesse !

LU Y, BROMMER B, TIAN X, KRISHNAN A *et al.* Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature*, 2020;588:124-129.

Le vieillissement peut être décrit comme un processus dégénératif qui entraîne un dysfonctionnement progressif des tissus aboutissant à la mort des individus. L'un des mécanismes impliqués dans le vieillissement repose sur l'accumulation de signaux épigénétiques qui perturbent peu à peu les schémas d'expression des gènes, entraînant une diminution des fonctions tissulaires et de leurs capacités de régénération.

L'épigénétique est habituellement définie comme l'étude des modulations de l'activité des gènes qui peuvent être transmises sans impliquer de mutation de la séquence de l'ADN [1]. Cette régulation de l'activation des gènes explique comment, alors que toutes nos cellules contiennent le même génome, celles-ci se sont différenciées de manières diverses depuis l'embryon. Des modulations plus subtiles de l'activation du génome interviennent aussi au cours de la vie de l'individu, au niveau d'un même tissu avec l'expression plus ou moins importante de certains caractères.

Les modifications des processus de méthylation de l'ADN sont le principal élément impliqué dans l'épigénétique du vieillissement. La méthylation de l'ADN inhibe en effet la transcription et inactive les gènes qui font l'objet de ce processus. Il reste encore difficile de déterminer si les cellules âgées ont conservé l'information qui serait nécessaire pour restaurer un état antérieur et si cela permettrait d'améliorer les fonctions tissulaires.

Le système nerveux central (SNC) perd progressivement ses fonctions et ses capacités de régénération. Les auteurs de cette étude publiée dans *Nature* le 2 décembre ont utilisé l'œil comme un modèle tissulaire du SNC. Ils ont utilisé 3 gènes regroupés sous le terme OSK (*OCT4*, *SOX2* et *KLF4*) qui sont impliqués depuis une dizaine d'années dans des travaux sur la dédifférenciation cellulaire.

Ils montrent que l'expression ectopique de ces 3 gènes dans les cellules ganglionnaires de la rétine de souris a permis de restaurer des schémas de méthylation antérieurs de l'ADN et de moduler les ARN messagers pour régénérer certains processus de synthèse des protéines (fig. 1). Trois expérimentations complémentaires réalisées chez la souris leur ont permis de montrer qu'il est possible de favoriser la régénération des axones après un traumatisme, de faire remonter l'acuité visuelle chez des souris âgées et enfin d'inverser les baisses de vision dans un modèle murin de glaucome, comportant l'injection de billes en chambre antérieure pour majorer la pression intraoculaire. Les effets bénéfiques de la reprogrammation cellulaire induite



**Fig. 1 :** L'expression des gènes OSK et l'utilisation d'enzymes de déméthylation permettent d'améliorer la fonction de certains tissus et de stimuler les processus de régénération (d'après Juan Carlos Izpisua Belmonte Lab/Salk Institute).

par ces gènes OSK sur la régénération des axones et l'acuité visuelle nécessitent la présence des enzymes ADN déméthylases TET1 et TET2, ce qui confirme l'implication des processus de déméthylation.

Utilisant le même groupe de gènes OSK, une autre équipe avait montré en 2016 la possibilité d'augmenter la longévité de souris génétiquement modifiées. L'espérance de vie de ces animaux était passée de 18 à 24 semaines, tandis que d'autres souris âgées présentaient des capacités de régénération améliorées après des lésions traumatiques [2].

Ces données montrent donc que les tissus des mammifères conservent une trace des informations épigénétiques antérieures, codée en partie par la méthylation de l'ADN. Des modifications *in vivo* de ces processus de méthylation peuvent permettre d'améliorer la fonction des tissus et de favoriser une certaine régénération qui s'oppose au processus de vieillissement.

Un aspect intéressant de ces études est de montrer que le vieillissement est un processus dynamique et plastique qui n'est pas unidirectionnel, comme on pouvait le penser. La sénescence pourrait donc être ralentie et même inversée.

## BIBLIOGRAPHIE

1. MAZZIO EA, SOLIMAN KF. Basic concepts of epigenetics: impact of environmental signals on gene expression. *Epigenetics*, 2012;7:119-130.
2. OCAMPO A, REDDY P, MARTINEZ-REDONDO P *et al.* *In vivo* amelioration of age-associated hallmarks by partial reprogramming. *Cell*, 2016;167:1719-1733.e12.

## Brèves

### Vin rouge et DMLA

CORNEBISE C, COURTAUT F, TAILLANDIER-COINDARD M *et al.* Red wine extract inhibits VEGF secretion and its signaling pathway in retinal ARPE-19 cells to potentially disrupt AMD. *Molecules*, 2020;25:E5564.

**A**u cours de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), on considère que les cellules de l'épithélium pigmentaire sont le siège d'un déséquilibre entre les facteurs anti-angiogènes et les facteurs pro-angiogènes, principalement le VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Plusieurs études ont déjà montré que le resvératrol, un polyphénol contenu dans le vin et en particulier le vin rouge, pouvait diminuer l'expression du VEGF induite par le stress des cellules de la rétine [1].

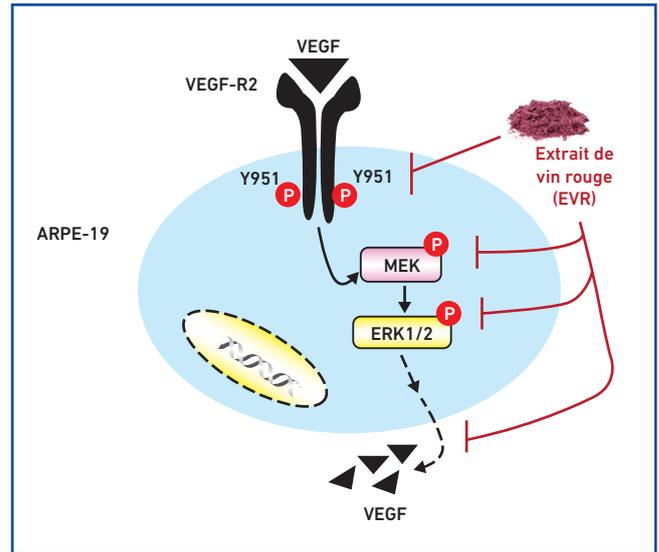
Cette étude représente une collaboration entre plusieurs centres, parmi lesquels on note l'université de Bourgogne-Franche-Comté, l'unité de recherche en œnologie de Bordeaux et le centre anti-cancéreux de Dijon. Elle visait à évaluer l'intérêt et les mécanismes d'action d'extraits de vin rouge sur l'expression du VEGF dans des cellules d'épithélium pigmentaire (ARPE-19) en culture.

Les auteurs montrent que des extraits de vin rouge diminuent l'expression du VEGF-A au niveau des cellules ARPE-19. Les extraits de vin rouge ont permis de réduire l'activation du récepteur au VEGF2 et de sa protéine d'expression avec un effet dépendant de la concentration. La voie intracellulaire de synthèse du VEGF était inhibée à plusieurs niveaux avec la diminution de la phosphorylation des MEK (*MAPK/extracellular signal-regulated kinases*) et des ERK (*extracellular signal-regulated kinases*, **fig. 1**).

Les mêmes auteurs ont montré la possibilité de diminuer l'inflammation systémique chez des patients atteints de cancer colorectal [2]. Un effet anti-VEGF avait déjà été observé chez des patients atteints de cancer.

Cette étude ouvre peut-être la voie à un traitement préventif des phénomènes d'angiogenèse chez nos patients atteints de DMLA avec l'utilisation de cocktails polyphénoliques.

La période de fin d'année était probablement propice à la publication de cet article. On peut cependant espérer que les auteurs



**Fig. 1 :** Cibles potentielles pour l'action anti-VEGF des polyphénols des extraits de vin rouge. ERK : *extracellular signal-regulated kinases*; MEK : *MAPK/extracellular signal-regulated kinase*; PKC : protéine kinase C; VEGF : *vascular endothelial growth factor*; VEGF-R : récepteur du VEGF (d'après Cornebise C *et al.* *Molecules*, 2020;25:E5564).

bourguignons et bordelais n'ont pas sacrifié leurs meilleures bouteilles pour préparer ces extraits de vin rouge.

### BIBLIOGRAPHIE

1. SHEU SJ, LIU NC, CHEN JL. Resveratrol protects human retinal pigment epithelial cells from acrolein-induced damage. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2010;26:231-236.
2. CHALONS P, COURTAUT F, LIMAGNE E *et al.* Red wine extract disrupts th17 lymphocyte differentiation in a colorectal cancer context. *Mol, Nutr Food Res*, 2020:e1901286.



**T. DESMETTRE**

Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE,  
Queen Anne St. Medical Centre,  
LONDRES.