

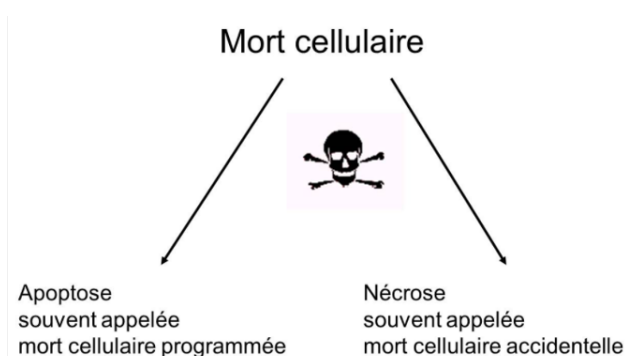
# Mort cellulaire, sénescence, vieillissement et cancer

## I - La mort cellulaire

### Introduction

Il y a deux grands types de mort cellulaire :

- L'apoptose ( aka le suicide de la cellule): correspond à une mort programmée de la cellule
- La nécrose : correspond à une mort accidentelle, brutale de la cellule (radiation, brulure, ~~les cours de biostat~~)



### A - L'apoptose

Définition : L'Apoptose correspond à la **mort programmée** des cellules = « **suicide des cellules** »

#### 1 - Les caractéristiques

- **Déclenché de manière contrôlée par des signaux extracellulaires (absence de facteurs de croissance, infections virales, radiations) ou intracellulaires (anomalies de l'ADN : exemple de P53 qui peut reconnaître des dommages de l'ADN)**
- **Processus par une cascade de réactions spécifiques (intra et extra cell) et l'activation des gènes de l'apoptose**
- **Phénomène qui dépend de l'ATP (d'où le fait que ça soit programmé)**
- **Reconnaissance par les cellules de l'immunité**

## 2 - Les rôles de l'apoptose

**L'apoptose est un mécanisme nécessaire au bon développement de notre organisme ++ :**

- La sélection neuronale : en période périnatale, le fœtus va perdre environ 50% de ses neurones
- La formation des membres : Les doigts ne naissent pas par bourgeonnement comme on pourrait le croire. Cela résulte bien d'un phénomène d'apoptose qui séparera les rayons digitaux entre eux

### **POINT PATHO** : La Syndactylie

Ici vous pouvez voir un cas de syndactylie. Il s'agit d'un défaut d'apoptose qui a entraîné une fusion des doigts de la main



- L'homéostasie tissulaire : Au niveau cellulaire l'homéostasie va se caractériser par une balance entre prolifération cellulaire et apoptose. Si cette balance est renversée, le processus d'oncogenèse (création de cancer) sera favorisé.

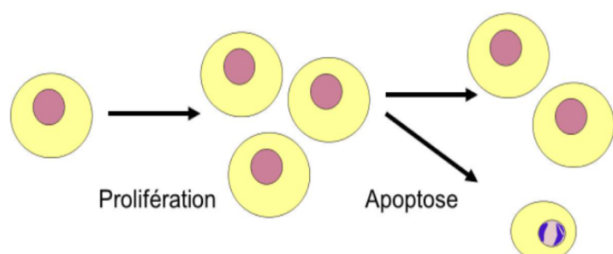
Exemple : (j'avoue j'ai screen la ronéo de ma vieille vieille de biocell Tiffany (aka titouf) mais elle explique super bien

### Par exemple : La réaction immunitaire

- ✓ Ici, nous avons des clones de lymphocytes qui sont capables de produire certains types d'anticorps.
- ✓ Lorsque l'on a une infection, il y aura **une amplification du clone des lymphocytes** nécessaires à la production de l'anticorps spécifique (=augmentation du nombre de cellules).
- ✓ Lorsque l'infection est guérie, les lymphocytes vont entrer en **apoptose** (= diminution du nombre de cellules pour rétablir le nombre normal de cellules).

L'apoptose est indispensable à l'homéostasie tissulaire

homéostasie des lymphocytes après stimulation immunitaire



- L'élimination des cellules malades : Les cellules qui ont un **défaut** de fonctionnement (*cancer, altération de l'ADN ou infectées par un virus par exemple*) sont **éliminées par apoptose**.

### Conclusion :

Sans le phénomène d'apoptose, notre organisme s'expose à :

- 1- **Des malformations**
- 2- **Des maladies auto-immunes**
- 3- **Un phénomène de cancérisation**

### 3 - La cellule apoptotique

**1 – Condensation de la cellule (sans libération de contenu)**

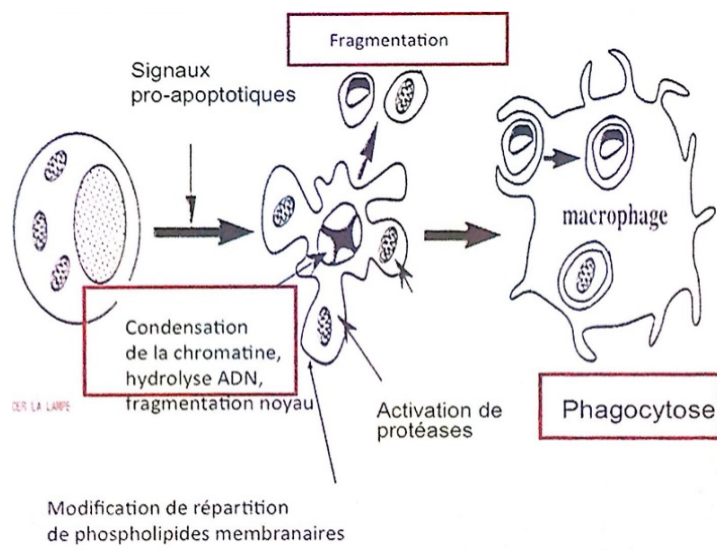
**2 – Hyper-condensation de la chromatine**  
→ Plus de transcription des gènes

**3 – Fragmentation de l'ADN**

**4 - Fragmentation complète de la cellule qui forme des corps apoptotiques**

**3 – Flop de la phosphatidyl-serine**  
→ Reconnaissance des cellules apoptotiques par les cellules de l'immunité

Ce tableau c'est +++



Description : à gauche vous avez une cellule normale, au milieu une cellule apoptotique reconnaissable à sa chromatine condensée et à ses corps apoptotiques. En enfin, un cellule macrophage (à droite) qui va « digérer » les corps apoptotiques

Précision de Gigi : l'apoptose prend environ une journée

## B - La nécrose

Les caractéristiques :

**La nécrose est principalement due à une atteinte physico-chimique de la cellule (ischémie, brûlure, traumatismes, fortes radiations)**

**Résultat d'une agression majeure de la cellule et de son contenu**

**Phénomène ATP-Indépendant**

**Phénomène inflammatoire → libération du contenu cellulaire**

**La nécrose touche l'ensemble des cellules d'un tissu soumis à une agression**

(Voilà voilà, rien de plus pour la nécrose. Gigi n'aime pas trop cette partie)

## C - comment différencier ces deux types de cellule

### 1- La microscopie

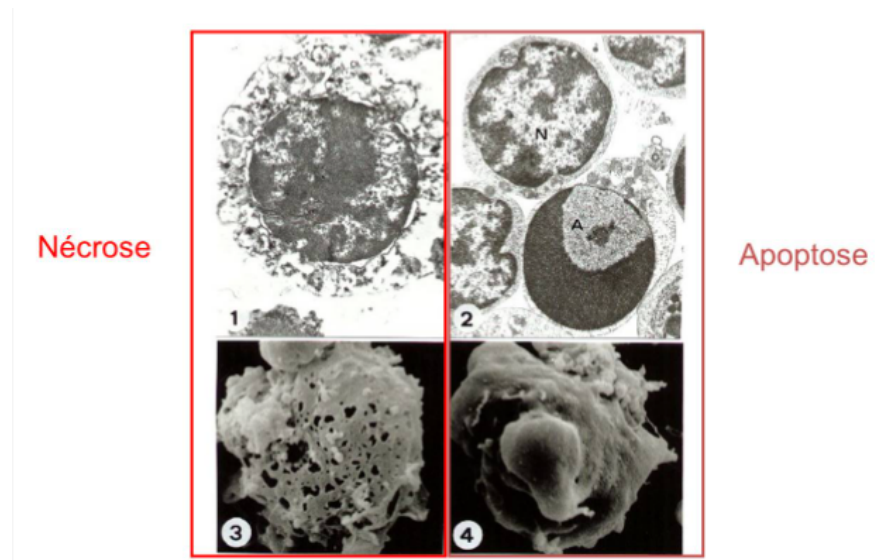


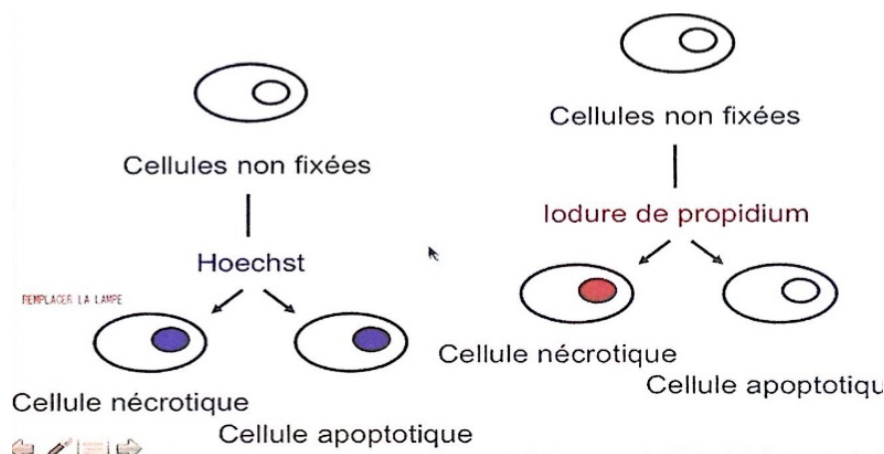
Photo du haut : microscope à transition (S2 tqt)

Photo du bas : MEB

Photo du haut : microscope à transition (S2 tqt)

Photo du bas : MEB

### 1- Le double marquage

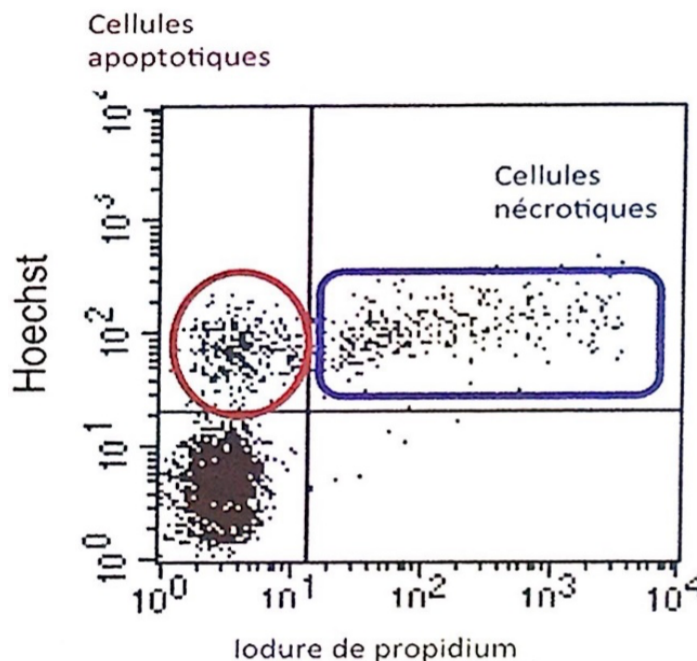


- Autre technique **par cytométrie**
- On **ne fixe pas** les cellules. (=non fixées)
- On introduit les **différents colorants** (double marquage = 2 colorants Hoechst + Iodure de propidium).

Hoechst : Il traverse les membranes sans perméabilisation. Il colore donc toute les cellules (on peut le voir comme notre colorant témoins)

Iodure de propidium : Il nécessite une membrane perméabilisée pour colorer. Or la cellule « normale » et la cellule apoptotique sont intact (corps apoptotiques, on n'oublie pas). On peut donc conclure que l'iodure de propidium colore principalement les cellules nécrotiques.

## Résultat de ce double marquage :



- On observe par cytométrie de flux, la proportion de cellules colorées à l'**Hoechst** et à l'**iodure de propidium**.
- Rectangle bleu : les cellules sont nécrotiques
- Cercle rouge : les cellules sont apoptotiques

Hoechst : Pour l'Hoechst, il faut regarder l'ordonnée et la barre horizontale. Quand la concentration en colorant aura dépassé cette barre, les cellules seront considérées comme colorées.

Iodure de propidium : Ce sont seulement les cellules nécrotiques. On regarde les abscisses : plus on va vers la droite, plus la quantité de fluorescence augmente. À gauche de la barre verticale, on considère que les cellules n'ont pas fixé l'IP. Mais à droite de la barre verticale et au-dessus de la barre horizontale, les cellules ont fixé l'IP+Hoechst. Les cellules nécrotiques ayant fixées l'IP+Hoechst sont donc dans le rectangle.

Pour ce qu'il y a en dehors, ce sont des biais de labo. Rien ne marche à 100% quand on utilise des marqueurs indirects pour des organismes microscopiques.

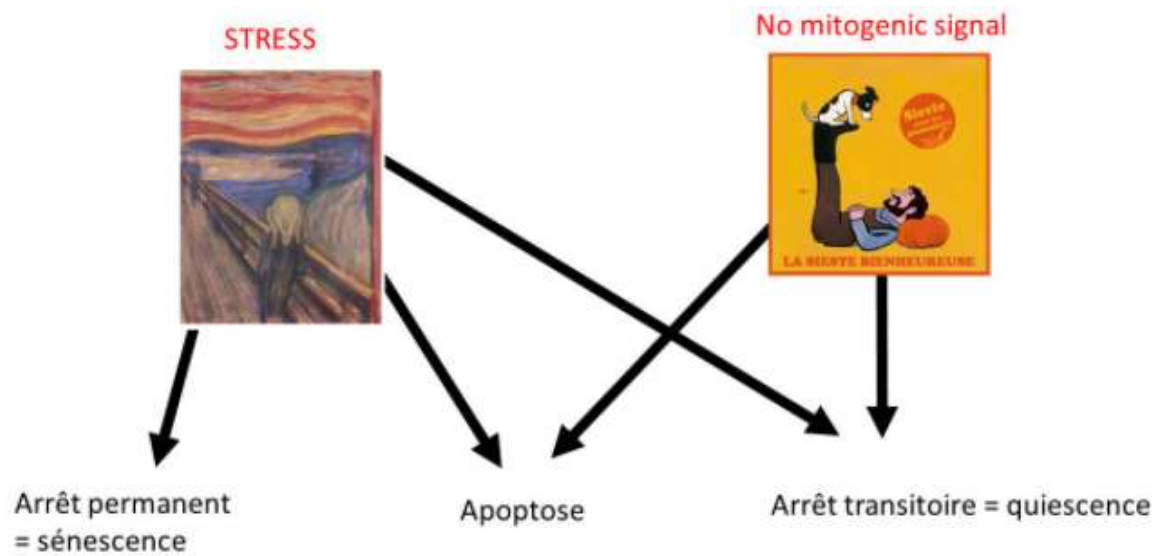
## II - Sénescence et vieillissement

### Introduction

La sénescence est un mécanisme de régulation du cycle cellulaire et en particulier de son arrêt en cas de stress.

Il existe 2 types de signaux :

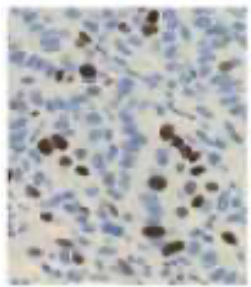
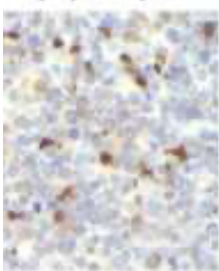
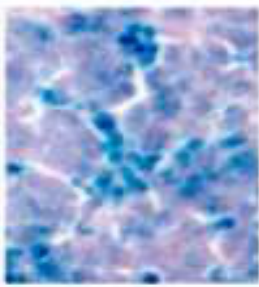
- **Un stress**
- **Une absence de signal mitotique**



En réalité, la cellule a plusieurs options en cas de stress :

La quiescence	La sénescence	L'apoptose
Arrêt <b>transitoire</b> du cycle cellulaire	Arrêt <b>définitif</b> du cycle cellulaire	Mort cellulaire
Cellule métaboliquement <b>active</b>	Cellule métaboliquement <b>active</b>	Cellule métaboliquement <b>INactive</b>

## A - Les marqueurs de la sénescence

Etats de la cellule	mitotique	apoptotique	sénescence
Marqueur	<p>mitotique</p>  <p>Ki67</p> <p>Ki67 (c'est une protéine de réplication)</p>	<p>apoptotique</p>  <p>caspase3</p> <p>Caspase3</p>	<p>sénescence</p>  <p>SAβGal</p> <p>SAβGal</p>



Types	Absolu	Absolu	Relatif
<b>Info supplémentaires</b>	<p>En cas de mitose, les cellules colorées deviendront foncées.</p> <p>Or c'est une protéine spécifique de la mitose donc un résultat positif <b>DEMONTE</b> que la cellule est mitotique</p>	<p>Le marquage positif à la caspase3 rend les cellules foncées.</p> <p>Ce marqueur absolu <b>DEMONTE</b> que ces cellules sont en train de mourir.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coloration de cellules en bleu</li> <li>- Le contenu en excès dans les lysosomes ira dans le cytosol. C'est ce contenu qui prendra la couleur bleue.</li> <li>- Ce marqueur peut aussi représenter une simple augmentation de l'activité lysosomiale. C'est pour cela que la SA<math>\beta</math>Gal <b>SUGGERE</b> que les cellules sont sénescents</li> </ul>

En gros, pour démontrer qu'une cellule est sénescence, il faudra plusieurs marqueurs mais osez le prof ne développe pas

Point historique : la cellule peut se diviser 50 fois maximum. C'est que l'on appelle la limite d'Hayflick

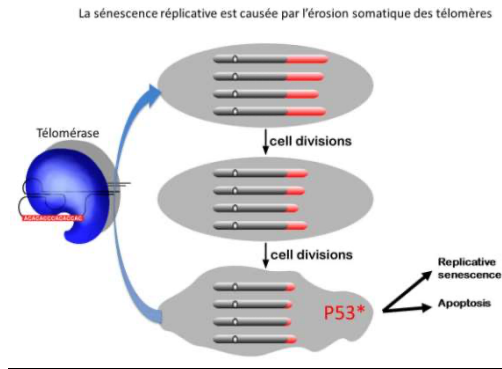
## B - Les causes de la sénescence

### 1- La sénescence répllicative

Avant toute chose, il faut savoir que vos chromosomes ont une horloge biologique interne : les télomères (Gigi a consacré sa carrière au télomère donc un tonnerre d'applaudissement)

Malheureusement à chaque réplication les télomères s'érodent (50 réplications max, Hayflick tu coco)





Quand les télomères seront trop courts, des gènes vont être impactés. La cellule déclenche donc la voie de dommage à l'ADN (wesh la biomol) qui par une cascade activera la protéine P53.

La cellule aura 2 choix : l'apoptose en cas de stress trop violent ou la sénescence.

### SURPRISE :

Il existe une protéine « magique » que l'on appelle la télomérase. Surtout présente chez les cellules souches et les gonocytes, elle permet de freiner ce phénomène d'érosion des télomères.

En effet, à chaque réplication la télomérase permettra de synthétiser des nucléotides supplémentaires qui combleront les extrémités de vos chromosomes.

ATTENTION : nos cellules somatiques ne possèdent pas la télomérase en condition physiologique

## 2- Le stress oncogénique

La sénescence répllicative n'est pas la seule forme de sénescence:  
La découverte de l'OIS : *Oncogene-induced senescence*

"Expressing an activated oncogene in normal cells induces senescence"

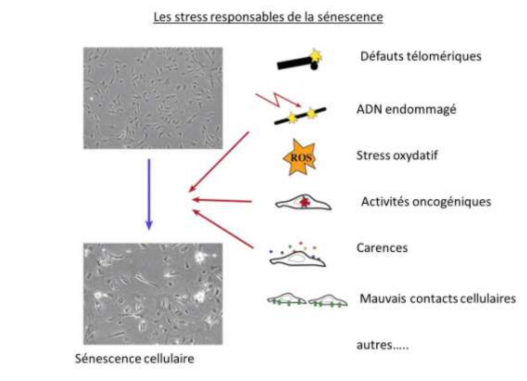


- Gènes oncogénique (cf partie cancer)
- En cas de gains de fonction, on assiste à une entrée en sénescence pour éviter le développement de tumeurs

## 3- La sénescence prématurée

D'autres facteurs vont jouer sur l'érosion de nos petits télomères et de l'entrée de notre cellule en sénescence

Différents mécanismes vont agir sur les voies de signalisation de dommages cellulaires :



### Plusieurs acteurs :

- Stress oxydatif
- Suralimentations
- Irradiations
- Activités oncogéniques
- Carences
- Pb avec la MEC (cf histo)

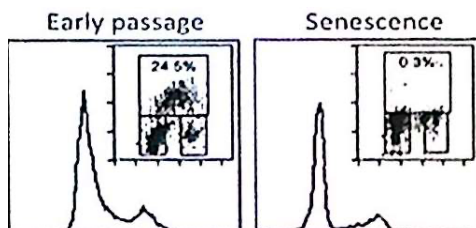
En cas de stress trop important, la cellule entrera en apoptose +++

## C - Les caractéristiques de la sénescence

Il ne faut pas voir la sénescence comme un simple arrêt permanent du cycle cellulaire. La cellule sénescente va développer plusieurs caractéristiques qui nous permettront de les reconnaître.

### 1 - Les caractéristiques intracellulaires

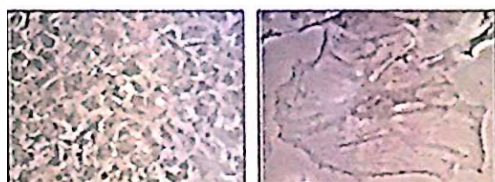
#### Arrêt de la croissance :



Sur ce diagramme issu d'une étude en cytométrie de flux, on observe un arrêt de la croissance (pré réplication)

- A gauche, on voit le pic de cellules en G1 et G2 et entre les deux des cellules en S
- A droite, on s'aperçoit qu'il n'y a plus de cellules en phase S, il n'y a plus de réplication de l'ADN, elles sont arrêtées en G1, les cellules sont en senescences

#### Modifications morphologiques :

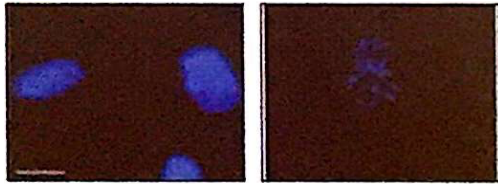


Gauche : cellules « normales »

Droite : cellule sénescence

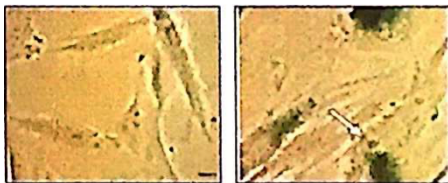
- Modifie la MEC
- Plus aplaties, larges
- Contours moins identifiables

### Changement au niveau du noyau :



**Changement chromatinien** : apparition de foyers d'hétérochromatine  
→ **SAHF** (Senescence Associated Hétérochromatine Foci)

### Activité Beta-galactosidase très forte :



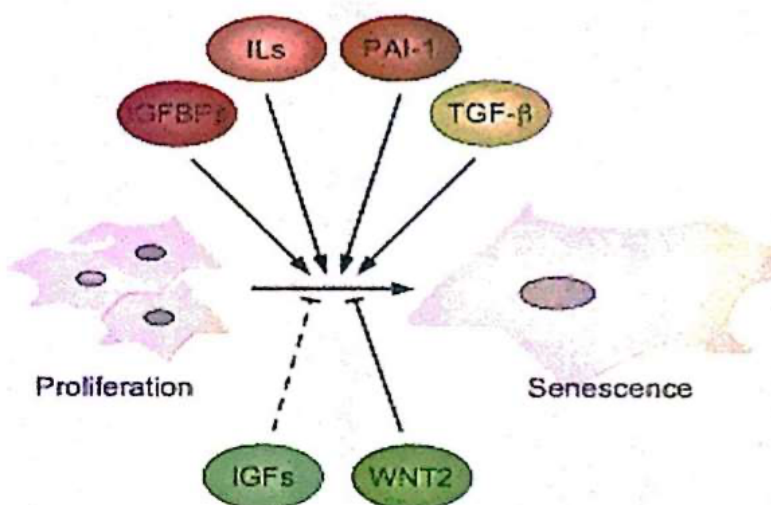
Normalement on ne détecte pas cette activité lysosomiale, sauf si la cellule est en sénescence et on observe alors une augmentation de cette activité. A droite, le marquage nous indique une forte augmentation de l'activité lysosomiale.

### Apoptose :

**La cellule sénescence va développer une résistance à l'apoptose +++**

## 2 - Les caractéristiques extracellulaires

Sécrétion de facteurs spécifiques (ou SASP pour Senescence Associated Secretory Phenotype) :



Sécrétions de molécules de remodelage et pro-inflammatoire

#### Les sécrétions :

→ **Facteurs pro-inflammatoires** (interleukine, prostaglandine)  
→ **Enzymes de remodelage tissulaire** (métalloprotéases : collagénases, stromylésine)  
→ **Facteurs de croissance** (héréguline)

Inflammation	
De courte durée/transitoire	De longue durée
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Bénéfique</li> <li>→ Permet le recrutement des cellules de l'immunité par les cellules du voisinage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Non bénéfique</li> <li>→ Cause le vieillissement</li> </ul>

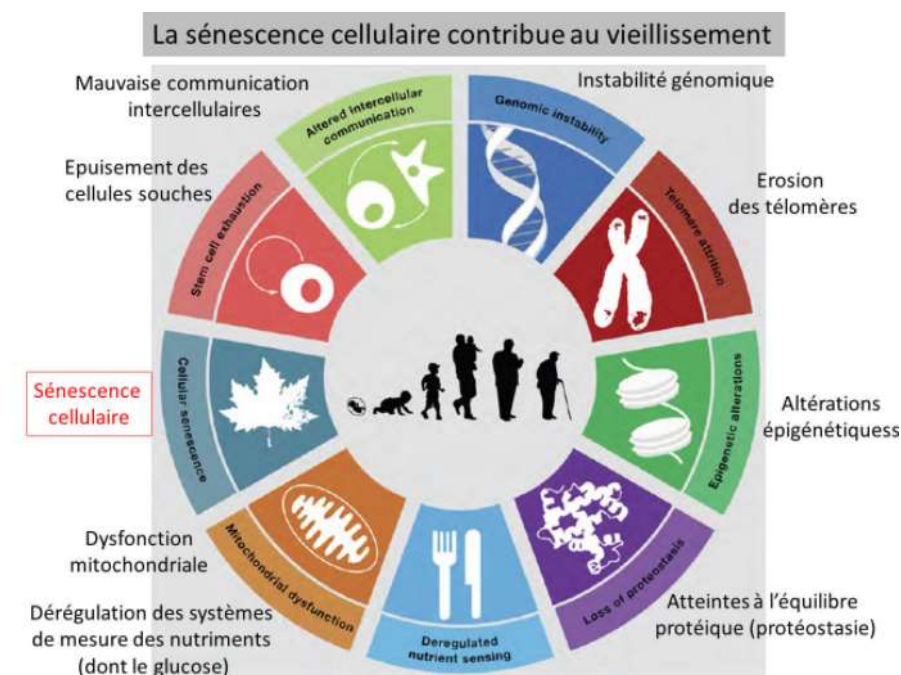
## D - Le devenir des cellules

Les cellules sénescentes ont deux principaux devenir :

→ Elles peuvent être éliminées par un processus pro-inflammatoire (les cellules de l'immunité et les macrophages viennent éliminer les cellules sénescents)

→ Elles peuvent s'accumuler dans l'organisme, ce qui sera à l'origine de pathologie et/ou du vieillissement

## E - Sénescence et vieillissement



On voit sur ce schéma, que chacun de ses dysfonctionnements contribue au vieillissement :

- La protéostasie
- Les altérations épigénétiques,
- L'érosion des télomères,
- L'instabilité génomique (par exemple les mutations),
- Une mauvaise communication
- L'épuisement des cellules souches,
- Le dysfonctionnement mitochondrial
- La dérégulation des systèmes de mesure des nutriments
- L'accumulation de cellules sénescents

Vous pouvez constater que l'ensemble de ces facteurs convergent vers la sénescence. L'accumulation de cellules sénescents c'est donc un des moteurs les plus importants qui intervient dans le processus de vieillissement normal. En plus de provoquer le vieillissement, la sénescence augmente la susceptibilité de développer des maladies (cardiovasculaire, neurodégénératives, diabète, arthrose...ect).

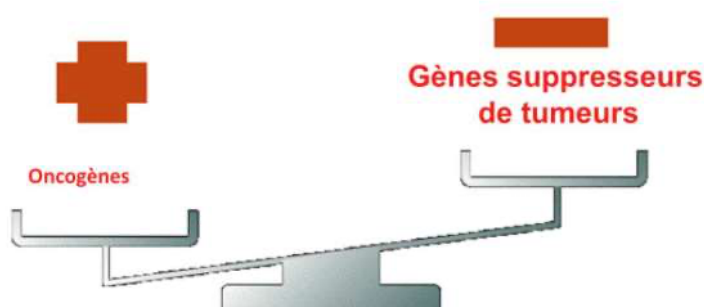
Vous vous le tatouez, ce que vous voulez mais je veux que ça rentre :

**L'accumulation de cellules sénescents est responsable du vieillissement. Mais une accumulation trop rapide ou spécifique à un organe est signe d'une maladie liée au vieillissement**

### III - Le cancer

#### A - introduction au cancer

**L'oncogenèse est un processus favorisé par un déséquilibre entre oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur**

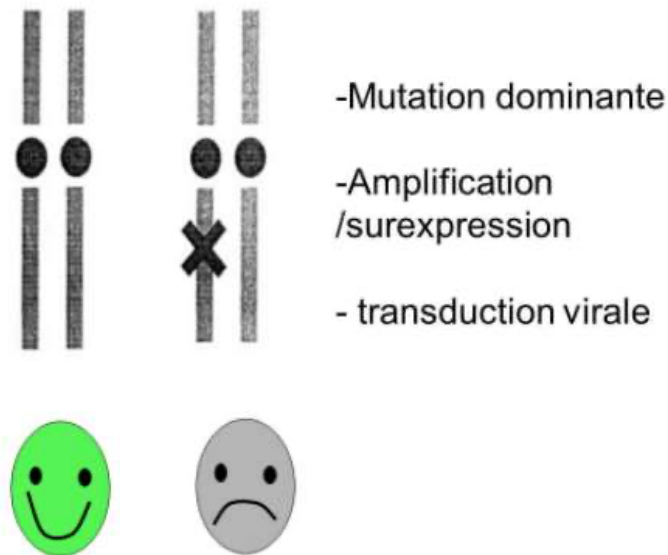


**Les oncogènes :**

- « Pédale d'accélérateur »
- Favorisent l'apparitions de cancer
- 
- **Les gènes suppresseurs de tumeurs :**
- « Pédale de frein »

## B - Les gènes oncogènes et suppresseurs de tumeur

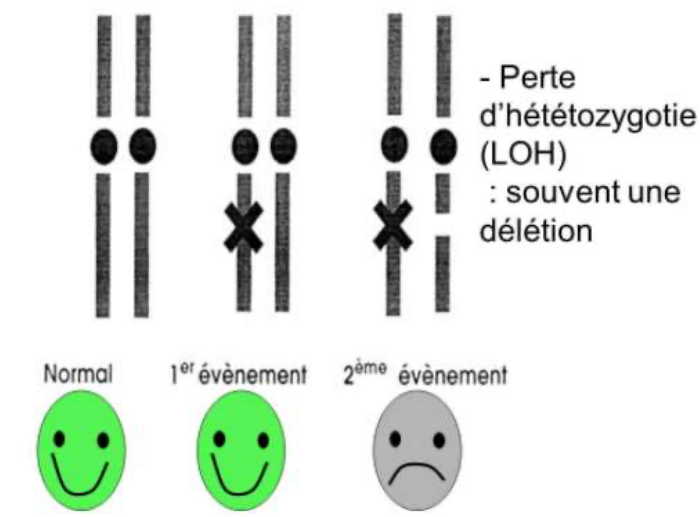
### 1- Les oncogènes



#### Oncogènes et gains de fonction

- Pas de perte de fonction
- Création de nouvelles fonctions (cancer)
- Mutation génétique dominantes

### 2- Les suppresseurs de tumeur



#### Suppresseurs de tumeur et pertes de fonction

- Perte de fonction (aie aie aie)
- Les oncogènes n'ont plus de freins (cancer)
- Mutation génétique récessive



## C - La sénescence comme mécanisme supresseur de tumeur

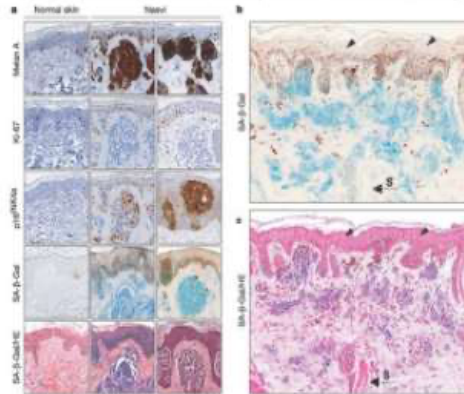
melanocytic nevi (moles) few grow >1cm <1:1000 progresses to melanoma



A gauche : un grain de beauté

A droite : un mélanome (moins sympatoche)

Les « grains de beauté » (naevi) sont composés de mélanocytes sénescents



- Grain de beauté → foyer de cellules sénescents
- Ces mélanocytes ont une mutation oncogénique qui va activée leur entrée en senescence (sinon cancer)
- Si un évènement empêche au mélanocyte d'entrer en sénescence, le grain de beauté va dégénérer en cancer (mélanome).

Et on en a finiiiiiiii pour aujourd'hui !!!

Instant dédié :

Dédi a toi jeune P1 d'avoir fini cette fiche, je te souhaite le meilleur pour cette année

Dédi a mon parrain et ma marraine de P1 (je vous aime Adam et Anna même si vous ne lirez jamais cte fiche)

Dédi à Milan, mon incroyable co-tut (on était fait pour se rencontrer)



Dédi à Bastisotope pour ce meme de K L I T



Dédi aux CT pour m'avoir donné ce privilège d'être tuteur, merci mes biches

Dédi à mon coloc qui me supporte depuis 2 ans

Dédi à mes parents qui me supportent depuis ma naissance (et c'est pas facile)

Et enfin, dédi à dydou (non pas votre tut de biophysio) mais mon incroyable golden retriever

