

**Introduction :**

**A) Définitions :**

Lorsque la cellule subit un stress ou fait face à une absence de signal mitogénique, elle va pouvoir prendre plusieurs décisions, en intégrant toutes les informations dont elle dispose. Il existe trois états de non division des cellules :

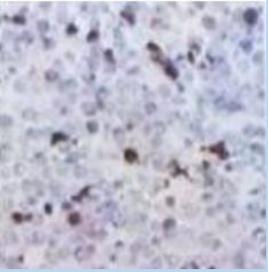
QUIESCENCE	Arrêt <b>transitoire</b> du cycle cellulaire (la cellule pourra revenir dans le cycle et se remettre à se diviser).	Métaboliquement active.
SENESCENCE	Arrêt <b>permanent</b> du cycle cellulaire (la cellule ne pourra pas revenir dans le cycle ni se remettre à se diviser).	Métaboliquement active
APOPTOSE	Stress trop important conduisant à une mort cellulaire programmée.	Métaboliquement inactive.

**Remarque : Sénescence cellulaire ≠ Vieillesse :**

- Vieillesse : C'est un processus biologique qui concerne l'organisme.
- Sénescence : C'est un processus biologique qui concerne un état de la cellule.

**B) Marqueurs :**

Les marqueurs permettant de différencier ces différents états :

MITOTIQUES Ki67	APOPTOTIQUES Caspase 3	SENESCENTES SaβGal
Marqueur absolu.	Marqueur absolu.	Marqueur relatif.
Rend les cellules foncées.	Rend les cellules foncées.	Rend les cellules bleues.
<b>DÉMONTRE</b> que les cellules sont en train de se diviser.	<b>DÉMONTRE</b> que les cellules sont en train de se mourir.	<b>SUGGÈRE</b> que les cellules sont sénescents.
		

Comme le marqueur des cellules sénescents est un **marque relatif**, il faudra rassembler **plusieurs marqueurs** pour démontrer qu'une cellule est bien sénescents.

## C) Histoire de la sénescence :

Au cours de l'histoire, différents dogmes se sont succédé sur la durée de vie d'une cellule :

- **Avant 1960**, les chercheurs cultivaient les cellules en pensant que celles-ci pouvaient se diviser indéfiniment. Or, dans leur culture cellulaire, ces chercheurs rajoutaient du **sérum** qui contenait lui-même des cellules. C'est pour cela qu'avant 1960, les cellules étaient **immortelles** d'après eux.
- Puis, en 1960, Léonard **Hayflick** réalise une expérience à partir de fibroblastes. Il ajouta à sa culture cellulaire du sérum sans cellules et il s'aperçut au bout de quelques dizaines de divisions cellulaires (**environ 50**) que les cellules arrêtaient de se diviser et changeaient de forme. Ainsi Hayflick a démontré que ce n'est pas le temps chronologique qu'une cellule passe en culture qui importe, mais bien **le nombre de divisions** (on parle de **temps réplcatif**).

Dogme de l'époque d'Alexis Carrel, avant 1960.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Les cellules en culture peuvent se diviser infiniment.</li> <li>➤ Les cellules ne sont pas soumises au vieillissement.</li> <li>➤ Les cellules sont immortelles.</li> </ul>
Après l'expérience de Léonard Hayflick sur de jeunes fibroblastes en 1960).	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Une cellule arrête de se diviser au bout d'un certain nombre de divisions (environ 50), on parle de la <b>limite d'Hayflick</b>.</li> <li>➤ Les cellules gardent en mémoire le nombre de divisions qu'elles ont effectuées indépendamment du temps. On parle d'<b>âge réplcatif</b> ou de <b>potentiel prolifératif</b>.</li> </ul> <p>⇒ Naissance de la <b>notion de sénescence</b>.</p>

## I. Sénescence cellulaire :

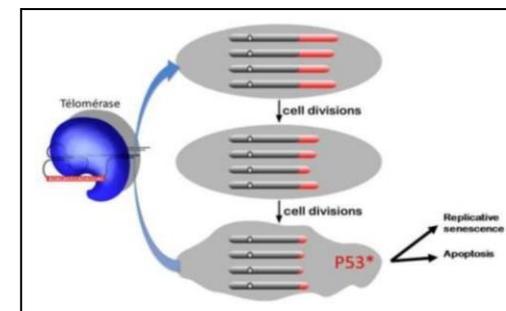
### A) Causes de la sénescence :

#### 1. Sénescence réplcative :

La cellule est dotée d'une « **horloge interne** » qui compte le nombre de divisions. Les extrémités chromosomiques, qui sont les **téломères**, s'érodent au fur et à mesure des divisions. Donc à chaque fois qu'une cellule réplique son ADN, elle délaisse quelques nucléotides au niveau des téломères. La cellule perd donc un peu d'ADN à chaque division, c'est la conséquence d'un **processus moléculaire physiologique**.

A partir d'un certain nombre de divisions (environ 50), le raccourcissement des téломères devient **critique** car certains gènes disparaissent. La cellule va donc déclencher la voie de **signalisation des dommages à l'ADN**. Cette voie aboutit à l'activation de la protéine **p53** qui va elle-même activer **p21** ce qui va déclencher la **sénescence ou l'apoptose** de la cellule.

Il existe une enzyme particulière qui permet de « remettre l'horloge de la cellule à zéro ». Il s'agit de la **téломérase** qui permet de remplacer l'ADN manquant des extrémités téломériques. Malheureusement, nos cellules somatiques sont dépourvues de cette enzyme. En revanche, la téломérase est présente dans nos cellules lors de **l'embryogénèse et de la gamétogénèse** afin que la descendance reçoive l'intégralité de la quantité d'ADN.



## 2. Stress oncogénique :

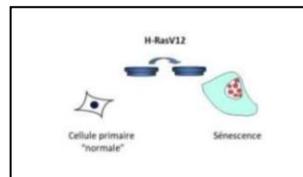
Il n'y a pas que la perte des télomères qui mène à la sénescence, d'autres mécanismes entrent en jeu. C'est le cas d'un mécanisme très important : la **sénescence induite par les oncogènes**.

Les oncogènes sont des gènes normaux. À l'état physiologique, on les appelle les **proto-oncogènes**. Dans certains cas, ces gènes peuvent muter et devenir **oncogéniques**, c'est-à-dire favoriser le processus cancéreux, en apportant un **GAIN de fonction** à la cellule. Ce sont donc des mutants gain de fonction.

*Exemple de RAS :* Lors de la mutation gain de fonction de la protéine **RAS**, il y a pour conséquence une **activation supra-physiologique** de la voie de signalisation qui contrôle le cycle cellulaire (voie des MAP-kinases). La cellule va donc commencer à se diviser de manière aberrante. Une fois que la mutation du proto-oncogène a eu lieu, la vitesse de division devient trop importante ce qui peut causer des **défauts de réplifications** de l'ADN et *in fine* mener à un **cancer**.

Dans les années 97, un chercheur a exprimé dans une cellule humaine la mutation de la protéine H-RasV12 (V12 car Ras est mutée sur la valine 12 de la protéine) afin de mieux comprendre le cancer et le rôle de ce gène dans le cycle cellulaire.

A l'époque, ces chercheurs pensaient que les cellules allaient se diviser de manière aberrante, mais ils ont observé un arrêt de la prolifération : un processus de sénescence prématurée en réponse au stress subi par les cellules.



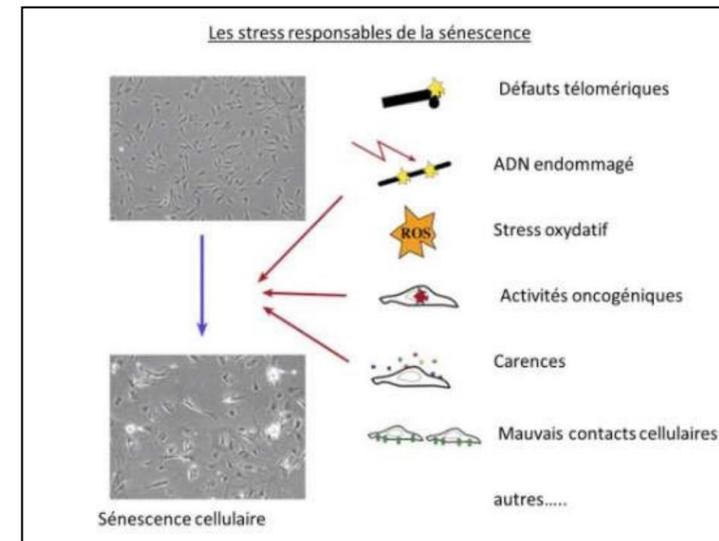
Ceci suggère que la sénescence protège notre corps du cancer en arrêtant une prolifération cellulaire non-contrôlée. Les dommages subis par l'ADN aboutissent donc à l'activation de p53 puis p21 qui déclenche la sénescence.

## 3. Sénescence prématurée :

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

- Augmentation du taux d'espèces réactives de l'oxygène (stress oxydatif).
- Suralimentation.
- Irradiations.
- Activités oncogéniques.
- Carences (énergétique, nutriments, facteurs de croissance, absence de signaux).
- Mauvais contact intercellulaire (MEC).

Ces mécanismes induisent un **stress insurmontable** pour la cellule, qui entre en **sénescence voire en apoptose**.



**B) Caractéristiques de la sénescence :**

La sénescence n'est pas seulement un arrêt permanent de la prolifération. D'un point de vue cellulaire, on définit la sénescence par une combinaison de caractéristiques intra et extra-cellulaires afin d'être sûr de l'état dans lequel se trouve la cellule.

CARACTERISTIQUES INTRA-CELLULAIRES :

<p>Arrêt de la croissance</p>	<p>Cet arrêt de prolifération fait qu'on peut facilement savoir s'il y a des cellules sénescentes dans une culture en faisant une cytométrie de flux.</p> <p>À gauche, on voit le pic de cellules en G1 et G2 et entre les deux des cellules en S.</p> <p>À droite, on s'aperçoit qu'il n'y a plus de cellules en phase S, il n'y a <b>plus de réplication de l'ADN</b>, elles sont arrêtées en <b>G1</b>, les cellules sont en senescence.</p>	
<p>Modification de la morphologie</p>	<p>On peut observer (à droite) une cellule sénescence grâce à sa morphologie : les cellules sénescentes sont des cellules aplaties, plus larges, aspect d'œuf au plat, difficilement repérable car le <b>contour est peu réfringent</b>.</p>	

<p>Noyau</p>	<p>Apparition de <b>foyers d'hétérochromatine</b> dans les cellules sénescentes. Il y a une concentration de chromatine très importante, caractéristique de certains types de cellules sénescentes que l'on appelle <b>SAHF</b> (Senescence Associated Heterochromatin Foci).</p>	
<p>Activité β-Galactosidase très forte</p>	<p>Normalement on ne détecte pas cette <b>activité lysosomale</b>, sauf si la cellule est en sénescence. Le marquage nous indique une forte augmentation de l'activité lysosomiale.</p>	
<p>Test en laboratoire</p>	<p>La sénescence est causée par une activation de la réponse au dommage de l'ADN. En prenant des <b>anticorps</b> dirigés contre des protéines mis en jeu dans les voies de réponses des dommages à l'ADN des cellules sénescentes, on observe l'augmentation de ces marqueurs (kinase ATM phosphorylés, variant histone H2AX phosphorylé lors de dommage (γ-H2AX), l'activation de p53 par sa phosphorylation).</p>	
<p>Apoptose</p>	<p>Les cellules sénescentes sont résistantes à l'apoptose.</p>	

## CARACTERISTIQUES EXTRA-CELLULAIRES :

Les cellules sénescents sécrètent une série de **molécules de remodelage** de la matrice extracellulaire et pro-inflammatoires (SASP). Ces facteurs permettent de maintenir les cellules en état de sénescence.

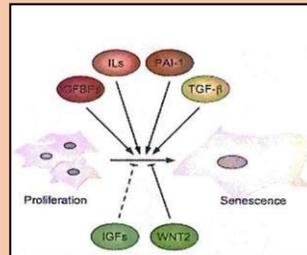
Ils sont majoritairement des facteurs **pro-inflammatoires** (interleukine, prostaglandine) ainsi que des **enzymes de remodelage** tissulaire (métalloprotéases, collagénases, stromylésine), **facteur de croissance** (héréguline).

Sécrétion de facteurs spécifiques (SASP = Senescence Associated Secretory Phenotype)

La cellule qui rentre en sénescence crée donc autour d'elle un **contexte pro-inflammatoire** pour attirer les cellules de **l'immunité**. C'est une inflammation stérile (car il n'y a pas d'infection).

Cette inflammation locale est ambivalente :

- De courte durée/transitoire : L'inflammation est bénéfique.
- De longue durée : Si cette inflammation perdure elle va être responsable de dommages au niveau du tissu. Ce sont ces dommages qui sont responsables d'un phénomène de vieillissement.



## C) Devenir des cellules sénescents :

La cellule sénescence est donc capable de vivre très longtemps. Mais, il faut que l'organisme puisse les éliminer. Les cellules sénescents sont éliminées par un **processus pro-inflammatoire**.

Parfois, le système immunitaire est débordé ou altéré ce qui peut provoquer une accumulation anormale de cellule sénescence et donc un processus pathologique et/ou un phénomène de **vieillesse**.

## Récap :

- Si le processus inflammatoire est restreint dans le temps, cela est bénéfique pour l'organisme puisque les cellules sénescents seront éliminées par les cellules de l'immunité.
- Si le processus inflammatoire perdure dans le temps, cela engendre un vieillissement.
- Le vieillissement normal est marqué par l'augmentation des facteurs de l'inflammation.