

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 :

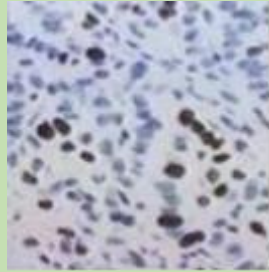
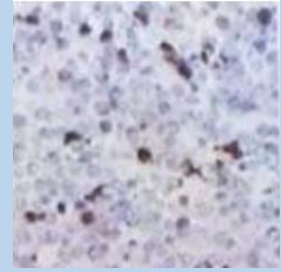
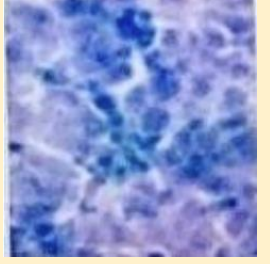
QUIESCENCE	Arrêt transitoire du cycle cellulaire (la cellule pourra revenir dans le cycle et se remettre à se diviser).	Métaboliquement active.
SENESCENCE	Arrêt permanent du cycle cellulaire (la cellule ne pourra pas revenir dans le cycle ni se remettre à se diviser).	Métaboliquement active
APOPTOSE	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.
DÉMONTRE que les cellules sont en train de se diviser.	DÉMONTRE que les cellules sont en train de se mourir.	SUGGÈRE 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"> ➤ Les cellules en culture peuvent se diviser infiniment. ➤ Les cellules ne sont pas soumises au vieillissement. ➤ Les cellules sont immortelles.
Après l'expérience de Léonard Hayflick sur de jeunes fibroblastes en 1960).	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Une cellule arrête de se diviser au bout d'un certain nombre de divisions (environ 50), on parle de la limite d'Hayflick. ➤ Les cellules gardent en mémoire le nombre de divisions qu'elles ont effectuées indépendamment du temps. On parle d'âge réplcatif ou de potentiel prolifératif. <p>⇒ Naissance de la notion de sénescence.</p>

I. Sénescence cellulaire :

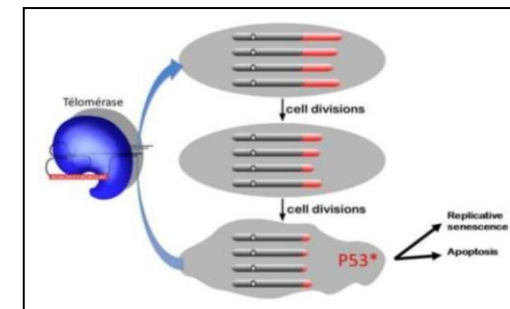
A) Causes de la sénescence :

1. Sénescence réplcative :

La cellule est dotée d'une « **horloge interne** » qui compte le nombre de divisions. Les extrémités chromosomiques, qui sont les **télomères**, 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 télomères. 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 télomères 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 **télomérase** qui permet de remplacer l'ADN manquant des extrémités télomériques. Malheureusement, nos cellules somatiques sont dépourvues de cette enzyme. En revanche, la télomérase 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 :

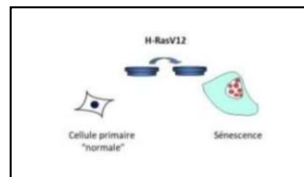
Il n'y a pas que la perte des télomères qui mène à la sénescence, d'autres mécanismes entrent en jeu. C'est le cas d'un mécanisme très important : la **sénescence induite par les oncogènes**.

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.



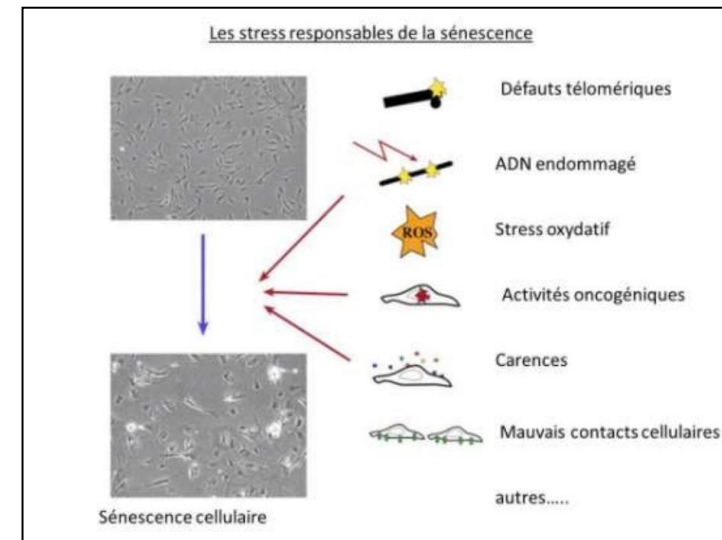
Ceci suggère que la sénescence protège notre corps du cancer en arrêtant une prolifération cellulaire non-contrôlée. Les dommages subis par l'ADN aboutissent donc à l'activation de p53 puis p21 qui déclenche la sénescence.

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 :

Arrêt de la croissance	<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 plus de réplication de l'ADN, elles sont arrêtées en G1, les cellules sont en senescence.</p>	
Modification de la morphologie	<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 contour est peu réfringent.</p>	

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

CARACTERISTIQUES EXTRA-CELLULAIRES :

Les cellules sénescentes 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.

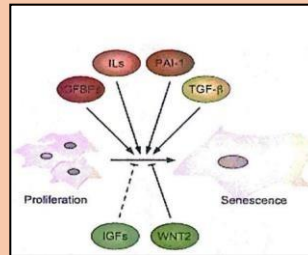
Ils sont majoritairement des facteurs **pro-inflammatoires** (interleukine, prostaglandine) ainsi que des **enzymes de remodelage** tissulaire (métalloprotéases, collagénases, stromylésine), **facteur de croissance** (hégéruline).

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 sénescentes :

La cellule sénescence est donc capable de vivre très longtemps. Mais, il faut que l'organisme puisse les éliminer. Les cellules sénescences 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 **vieillissement**.

Récap :

- Si le processus inflammatoire est restreint dans le temps, cela est bénéfique pour l'organisme puisque les cellules sénescences 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.