

I. La sénescence et le vieillissement :

À quoi ça sert d'avoir des cellules sénescentes ?

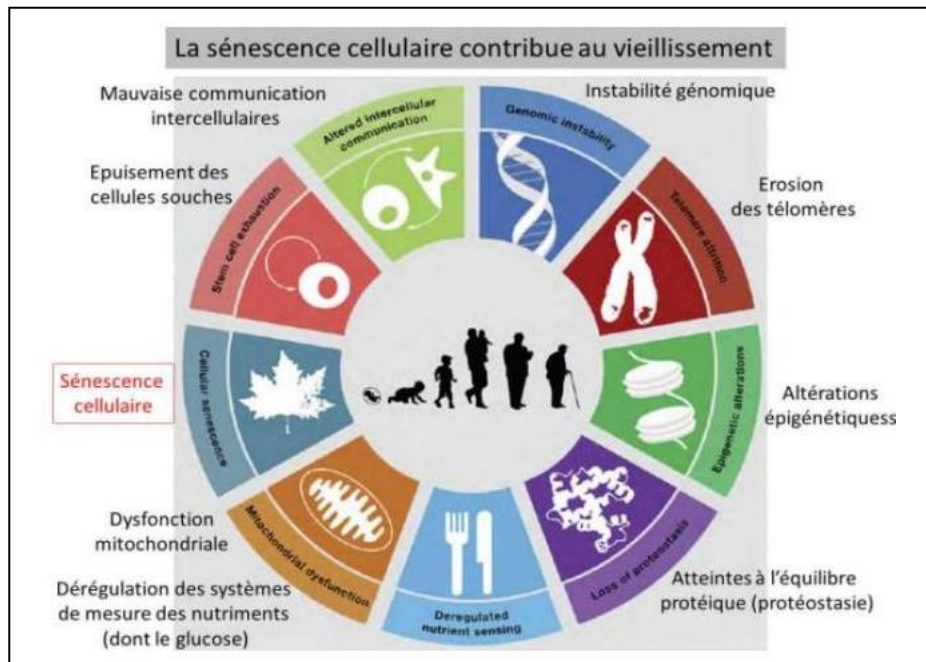
L'entrée des cellules en sénescence peut faire suite au raccourcissement des télomères et en réponse à un stress cellulaire. Le raccourcissement inexorable des télomères qui mène au vieillissement est le prix à payer pour nous protéger du cancer !

Le vieillissement correspond à la dégradation progressive de la fonctionnalité des organes qui vont donc être plus susceptibles de développer des maladies.

Des recherches ont été faites sur les mécanismes qui aboutissent à cette dégradation progressive de nos organes, certains sont listés ici :

Parmi les dysfonctionnements qui contribuent au vieillissement, on retrouve :

- Protéostasie.
- Altérations épigénétiques.
- Érosion des télomères.
- Instabilité génomique (*exemple : mutation*).
- Mauvaise communication intercellulaire (MEC).
- Épuisement des cellules souches.
- Dysfonctionnement mitochondrial.
- Dérégulation des systèmes de mesure des nutriments et l'accumulation de cellules sénescents.



L'ensemble de ces mécanismes peuvent converger vers la sénescence cellulaire. L'accumulation de cellules sénescents est donc un des moteurs qui interviennent dans le processus de vieillissement normal.

En plus d'induire le vieillissement, la sénescence augmente le risque de développer des maladies cardiovasculaires, neurodégénératives etc.

Récap : L'accumulation de cellules sénescents engendre le vieillissement :

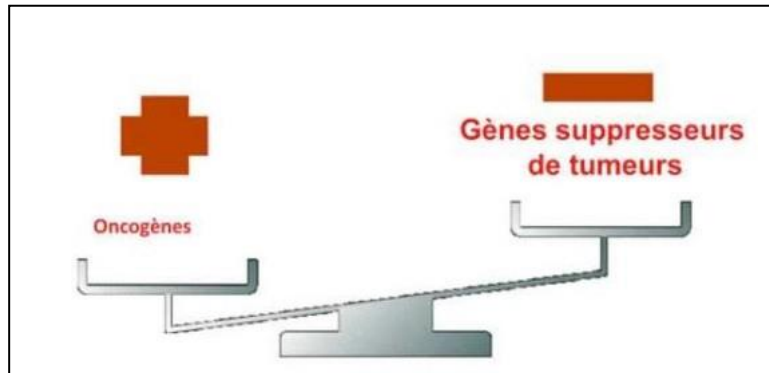
- Soit à un rythme normal : c'est le vieillissement normal.
- Soit de manière accélérée ou spécifique d'un organe, ce sont les maladies liées au vieillissement.

II. Le cancer :

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

Il y a deux grands types de gènes qui contribuent à la formation d'un cancer et qui se trouvent, normalement, dans un **état d'équilibre** l'un par rapport à l'autre :

- Les **pédales d'accélérateurs** qui sont les oncogènes (*exemple : Ras*). Une fois activées, ces protéines favorisent l'apparition du cancer.
- Les **pédales de freins** qui sont les gènes suppresseurs de tumeurs (*Exemple : p16, p21, p53*).

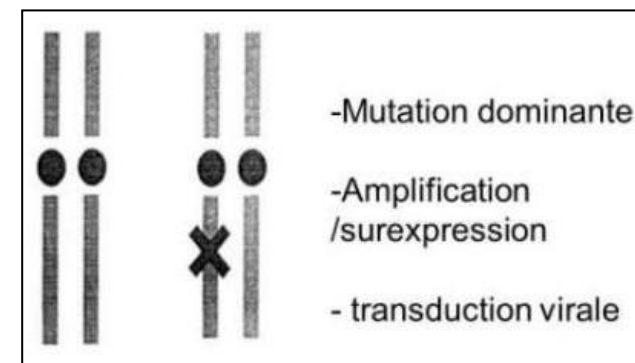


B) Les oncogènes induisent des gains de fonction :

Les **mutations oncogéniques** n'entraînent pas de perte de fonctions du gène correspondant mais au contraire vont entraîner un **gain de fonction**. Ces mutations sont **dominantes**, c'est-à-dire que la mutation d'un seul allèle est suffisante.

Récap :

Gène oncogène → Mutation dominante (un seul allèle) → Gain de fonction.



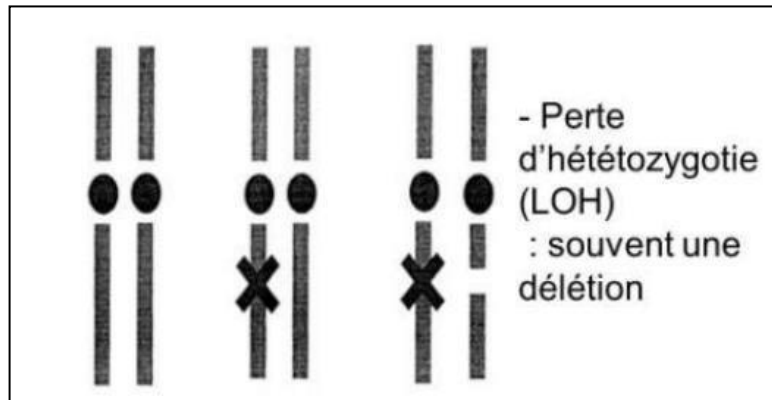
C) Les gènes suppresseurs de tumeur correspondent à des pertes de fonction :

À l'inverse des oncogènes, les **gènes suppresseurs de tumeurs** (exemple : *Rb*) suivent un modèle **récessif**, c'est-à-dire que la mutation des deux allèles est nécessaire pour aboutir à une **perte de fonction**.

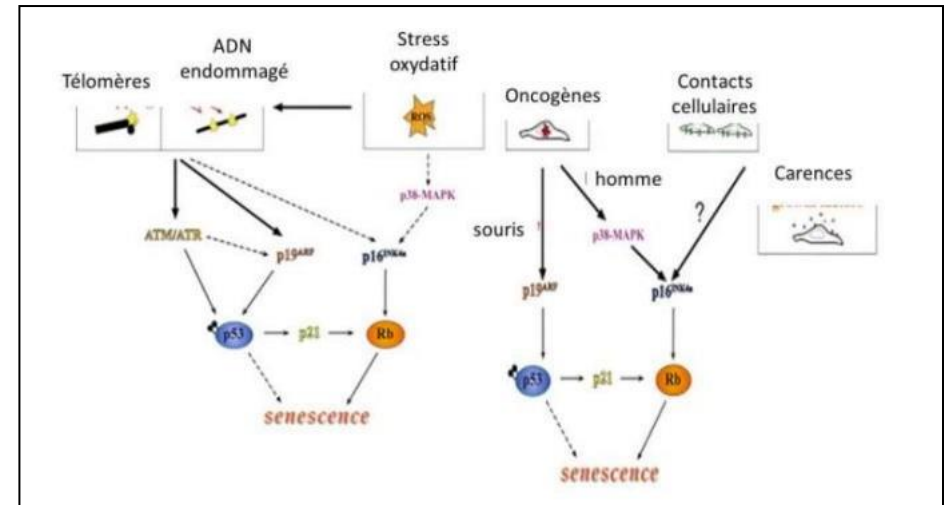
De ce fait, c'est un événement beaucoup plus rare. Dans certains cas, un allèle du gène suppresseur de tumeur est déjà muté à la naissance (c'est ce qu'on appelle la **perte d'hétérozygotie**). Dans ce cas-là, la probabilité d'inactivation du deuxième allèle et donc de la mutation perte de fonction est plus élevée.

Récap :

Gène suppresseur de tumeur → Mutation récessive (deux allèles mutés) → Perte de fonction.



D) Importance des gènes suppresseurs de tumeur dans le contrôle de la sénescence :



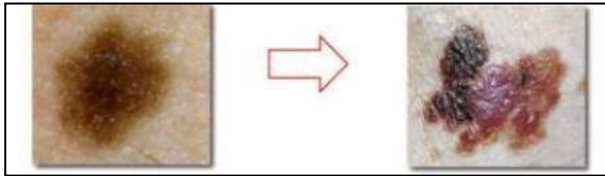
Ici, nous avons une illustration des différentes voies menant à l'activation de la sénescence avec les facteurs pro-sénescents (télomères, ADN endommagé, stress, oncogènes, contacts cellulaires, carences).

Tous les gènes présents ici sont des gènes suppresseurs de tumeur.

III. La sénescence comme mécanisme suppresseur de tumeur :

Depuis environ 15 ans, de nombreux travaux ont montré que la sénescence est un mécanisme **onco-suppresseur**.

Nous avons l'exemple ici d'un grain de beauté normal (à gauche) qui dégénère en **mélanome**, c'est-à-dire en cancer, à droite.



Les grains de beautés sont finalement un foyer de mélanocytes sénescents, c'est-à-dire des cellules sénescents. Ces mélanocytes ont subi une mutation oncogénique qui va activer leur entrée en sénescence. Il s'agit dans **50%** des cas d'une mutation de **BRAF**.

Si un évènement empêche un mélanocyte d'entrer en sénescence, le grain de beauté (*naevi*) va dégénérer en cancer.

Récap :

Nos grains de beauté sont des exemples de cellules sénescents qui nous protègent du développement de certains cancers de la peau.

La sénescence est donc un mécanisme onco-suppresseur.