

SENESCENCE CELLULAIRE :

I. Notion de biologie du vieillissement :

A. Augmentation de la longévité humaine :

Le vieillissement est une thématique extrêmement large mais qui peut se définir du point de vue de la **physiologie**.

Le vieillissement peut être défini comme un **déclin progressif** des fonctions de l'organisme pouvant entraîner une augmentation de la susceptibilité à de nombreuses maladies et une diminution de la survie et de la reproduction. C'est vrai chez l'homme, chez la femme mais aussi chez les animaux

Nous sommes confrontés à un problème démographique en raison de l'augmentation du **vieillissement de la population**. C'est un processus qui a commencé il y a plus d'un siècle, au début du XIX^{ème} siècle et qui représente un **phénomène linéaire**.

Nous pouvons le voir comme une bonne nouvelle puisque nous vivons plus longtemps. Mais nous vivons **plus longtemps avec des maladies** puisque le vieillissement est un des facteurs de risques majeurs d'un grand nombre de maladies chroniques, liées à l'âge, cardiovasculaires, neurodégénératives, cancer etc...

Donc nous vivons plus longtemps, mais en mauvaise santé. À tel point que l'OMS a déclaré ces **maladies liées à l'âge** comme une catégorie de pathologies. C'est une source majeure d'inégalités génétiques et sociales puisque nous ne vieillissons pas tous de la même façon ni dans le même environnement socio-économique.

Cela ne se passe pas qu'en France et pas que dans les pays développés. Ce phénomène de vieillissement des populations a commencé dans les pays développés, mais il intéressera l'ensemble du globe d'ici 2100. C'est-à-dire que certains **systèmes de santé moins développés** que les nôtres vont devoir faire face à une augmentation énorme des maladies liées à l'âge. C'est une tendance planétaire, d'où la nécessité de mieux comprendre le processus biologique du vieillissement.

B. Caractéristiques du vieillissement :

Depuis quelques dizaines d'années, la biologie s'est emparée de cette question et a pu définir un certain nombre des **caractéristiques biologiques du vieillissement**, c'est-à-dire les **défaillances au niveau cellulaire** qui sont associées au vieillissement.

On retrouve :

- **Instabilité du génome** (certaines mutations peuvent être parfaitement neutres mais certaines peuvent être délétères).
- **Raccourcissement des télomères** qui peut provoquer une instabilité chromosomique particulière.
- **Modification de la chromatine** (remodelage, perte de l'hétérochromatine constitutive, inactivation de certains gènes, dérégulations transcriptionnelles qui accompagnent le processus de vieillissement).
- **Altération de la protéostasie**, cela veut dire que les protéines mal repliées ou mal agrégées comme dans les maladies neurodégénératives ont du mal à être éliminées ce qui entraîne un dysfonctionnement cellulaire.
- **Mauvaise assimilation des nutriments.**
- **Défauts mitochondriaux** qui s'accumulent avec production de stress oxydatif.
- **Diminution des capacités** de renouvellement, d'auto-renouvellement et de différenciation des cellules souches (les tissus sont moins bien renouvelés).
- **Mauvaise communication intercellulaire** (par exemple réaction immunitaire qui se fait moins bien, c'est ce qui est appelé l'immuno-sénescence.

L'ensemble de ces défauts des processus cellulaires essentiels sont associés à l'augmentation d'un phénomène cellulaire qui s'appelle la **sénescence**.

II. Introduction à la sénescence :

A. Définitions :

La **sénescence** c'est donc un état de la cellule qui est la conséquence d'une réponse à des **stress** et qui est définie opérationnellement par un **arrêt permanent du cycle cellulaire**.

À la différence de la **quiescence**, qui n'est qu'un **arrêt transitoire** et l'**apoptose** qui correspond à la **mort cellulaire programmée**. Ce sont des mécanismes de régulation du cycle cellulaire et en particulier des mécanismes de réponse au stress.

Il existe principalement 2 types de signaux :

- Des signaux de stress (défini comme un écart par rapport à la situation d'équilibre).
- Une absence de signal mitogénique.

Donc lorsque la cellule subit un stress/processus biologique, elle va pouvoir prendre plusieurs décisions en intégrant toutes les informations dont elle dispose.

Il existe 3 états de non division des cellules :

<u>Quiescence :</u>	Arrêt transitoire du cycle cellulaire (la cellule pourra revenir dans le cycle).	Métaboliquement active
<u>Senescence :</u>	Arrêt permanent du cycle cellulaire.	Métaboliquement active
<u>Apoptose :</u>	Stress trop important conduisant à une mort programmée.	Métaboliquement inactive

B. Les marqueurs :

<u>États :</u>	<u>Mitotique :</u>	<u>Apoptotique :</u>	<u>Sénescence :</u>
<u>Marqueurs :</u>	Ki67 (c'est une protéine de réplication)	Caspase3	SA β Gal (SA pour senescence associated)
<u>Type :</u>	Absolu	Absolu	Relatif (il n'y a pas de marque spécifique de la senescence).
<u>Précisions :</u>	Le marquage positif au Ki67 rend les cellules foncées. Ce marqueur absolu DEMONTRE que ces cellules sont en train de se diviser.	Le marquage positif à la caspase3 rend les cellules foncées. Ce marqueur absolu DEMONTRE que ces cellules sont en train de mourir.	Le marquage positif à la SA β galactosidase est caractérisé par une coloration bleue des cellules. Ce marqueur relatif SUGGERE que ces cellules sont sénescents.

Généralement, pour démontrer qu'une cellule est sénescente, il faut **plusieurs marqueurs**.

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. Dans leurs cultures cellulaires, ils rajoutaient du sérum pour nourrir les petites cellules à l'étude ; mais ce sérum contenait lui-même des cellules. Donc à chaque fois qu'ils rajoutaient ce sérum, ils rajoutaient des cellules. C'est pour cela qu'avant 1960, les cellules étaient considérées comme **immortelles**.
- Ensuite, **Léonard Hayflick** en 1960 réalisa une expérience à partir de fibroblastes. Il rajouta du sérum sans cellule et il s'aperçu qu'au bout de quelques dizaines de divisions cellulaires, les cellules arrêtaient de se diviser et changeaient de forme (environ **50 divisions**). Hayflick a démontré que ce n'est pas le temps chronologique que les cellules passaient en culture mais bien le nombre de divisions, également appelé **temps réplcatif**.

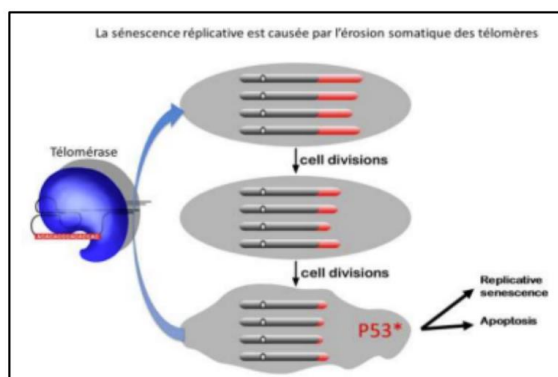
On parle de **temps réplcatif** (nombre de divisions) puisque si par exemple, nous cherchons à congeler des fibroblastes ayant déjà effectué cinq divisions, puis que nous venions à les décongeler, ils auront gardé en mémoire le nombre de divisions précédemment réalisées.

III. La sénescence cellulaire :

A. Causes de la sénescence :

1. La sénescence réplcative :

La cellule est dotée d'une « **horloge interne** » qui compte le nombre de divisions. Les extrémités chromosomiques appelées **télomères** et représentées en rouge sur le schéma, s'érodent au fur et à mesure des divisions. Lorsqu'ils atteignent une **taille critique**, ils sont reconnus comme un dommage à l'ADN ce qui va déclencher **p53** et mener la cellule soit vers l'apoptose soit vers la sénescence réplcative.

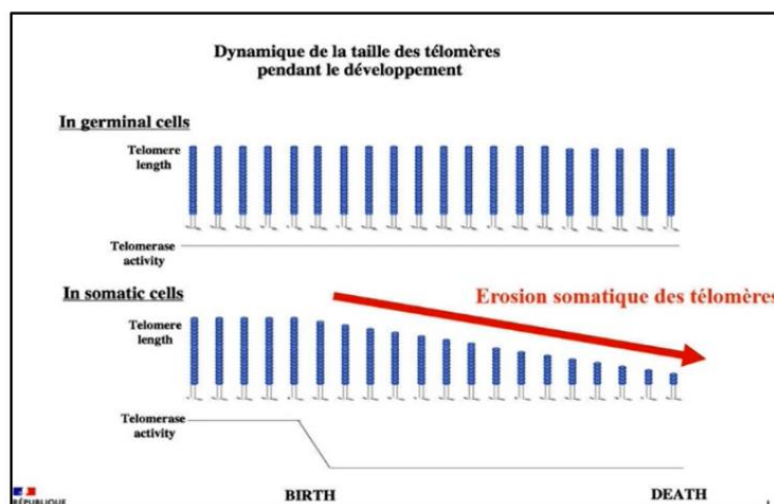


À chaque fois que nous répliquons notre ADN, nous délaissions quelques nucléotides. C'est la conséquence d'un processus moléculaire physiologique.

Tout ceci provient de la **téломérase** qui est l'enzyme qui permet de répliquer les télomères. Son expression est réduite voire abolie en fin d'embryogenèse dans la plupart des cellules somatiques. Dans les **cellules germinales**, la téломérase est conservée et permet le maintien des télomères hérités de nos parents.

Cette distinction a été faite initialement par **August Weismann** entre le germe immortel et le soma mortel.

Le germe transfère l'information génétique entre les générations et le soma permet la transmission des gènes en supportant le germe.



Ce qui aboutit à une théorie actuelle qui est la **théorie du corps jetable** qui consiste à dire que notre soma ne sert qu'à maintenir le germe et à maintenir la reproduction de l'espèce.

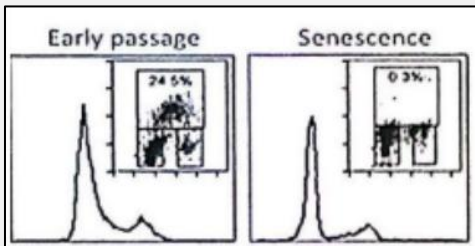
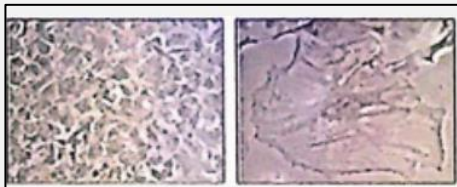
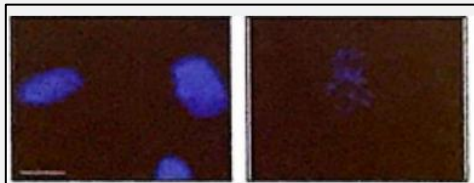
2. La sénescence prématurée :

La sénescence peut être déclenchée par toute une série de stress :

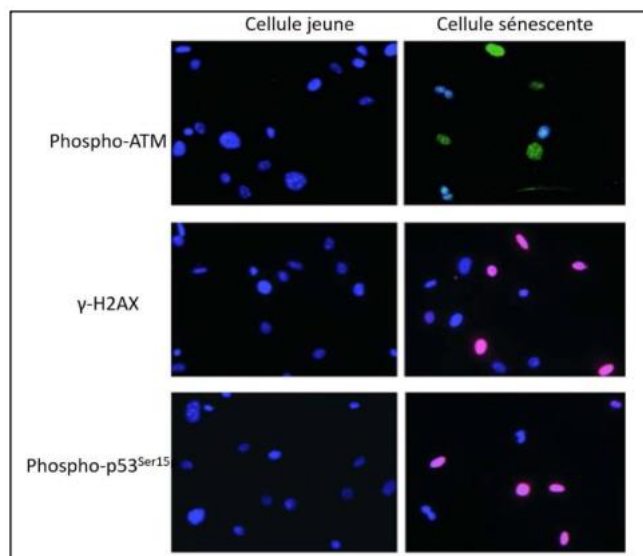
- Défauts télomériques
- ADN endommagé
- Stress oxydatif
- Activités oncogéniques
- Carences
- Mauvais contact cellulaires
- Etc...

B. Caractéristiques de la sénescence :

La sénescence n'est pas seulement un arrêt permanent de la prolifération d'un point de vue expérimental.

<u>Caractéristiques intracellulaires :</u>		
<u>Arrêt de la croissance :</u>		<p>Cet arrêt de prolifération fait qu'on peut facilement savoir s'il y a des cellules sénescents 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 senescences.</p>
<u>Modification de la morphologie :</u>		<p>On peut observer une cellule sénescence (à droite) grâce à sa morphologie :</p> <p>Les cellules sénescents sont des cellules aplaties, plus larges, aspect d'œuf au plat, difficilement repérable car le contour est peu réfringent.</p>
<u>Noyau :</u>		<p>Changement chromatinien : On voit l'apparition de foyers d'hétérochromatine à la coloration au DAPI dans les cellules sénescents (à droite).</p> <p>Il y a une concentration de chromatine très importante, caractéristique de certains types de cellules sénescents que l'on appelle SAHF (Senescence Associated Heterochromatin Foci).</p>

Dans la plupart des cas, la sénescence est causée par une activation de la réponse aux dommages de l'ADN. Cela multiplie les marqueurs de la sénescence comme par exemple Phospho-ATM, γ -H2AX ou encore Phospho-p53^{Ser15}.



Un point très important pour comprendre l'importance de la **sénescence** dans la physiologie et le vieillissement est de savoir que ces cellules sénescentes n'ont pas seulement un effet intrinsèque qui bloque la division des cellules, mais aussi un **effet extrinsèque** en libérant toute une série de substances, de protéines, qui en fait sont des **facteurs pro-inflammatoires** (interleukines, chemokines, métalloprotéases (MMP)).

Ceci entraîne une **inflammation stérile**, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'agents infectieux. Elles créent localement une inflammation.

Les cellules sénescentes sont éliminées par un processus pro-inflammatoire ce qui va contribuer à leur élimination via le **système immunitaire**.

