

CANCER ET VIELLISSEMENT :

Introduction :

Il y a des liens étroits entre la **sénescence et le vieillissement** mais aussi entre la **sénescence et le cancer**, qui est une des maladies liées au vieillissement.

Le premier lien qui a été établie est une observation inattendue qui consiste à dire que l'activation d'un oncogène induit la sénescence. Ceci peut paraître contradictoire puisqu'un oncogène a pour propriété de booster la division des cellules

En fait, une cellule normale va reconnaître cette activation d'oncogène comme un processus **supra-physiologique anormal** et va donc appuyer sur la pédale de frein en déclenchant la sénescence.

Une forme oncogénique de **RAS** va suractiver la réplication, c'est-à-dire plus que nécessaire, mais la cellule va être capable de reconnaître cette suractivation de la réplication et c'est ça qui va déclencher la sénescence.

I. La sénescence cellulaire :

A. L'OIS : Oncogene-induced senescence :

La sénescence répllicative n'est pas la seule forme de sénescence : la découverte de l'OIS (Oncogene-induced Senescence).

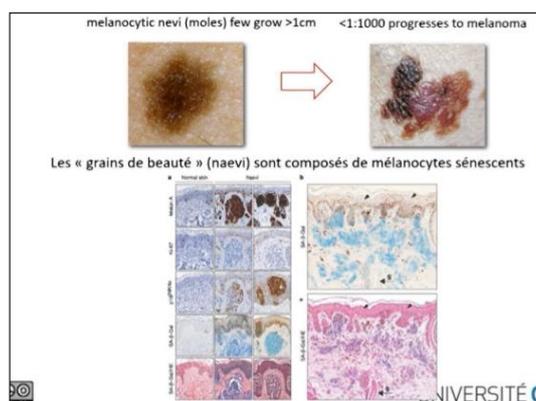
De ce fait, la sénescence peut, mais pas toujours, être un **mécanisme onco-suppresseur** de tumeur, puisque l'activation d'un oncogène induit la sénescence.

C'est ce qu'il se passe dans la plupart des grains de beauté.

Tout d'abord, qu'est-ce qu'un grain de beauté ?

Un grain de beauté c'est un **foyer de mélanocytes sénescents**. La sénescence va empêcher cette cellule pré-oncogénique de développer un vrai cancer comme dans un mélanome.

Évidemment ce processus peut échapper à la sénescence et mener à un cancer.



B. La sénescence répllicative :

Il existe aussi un point important qui va coupler le vieillissement au cancer et la sénescence au cancer : ce sont **les télomères**.

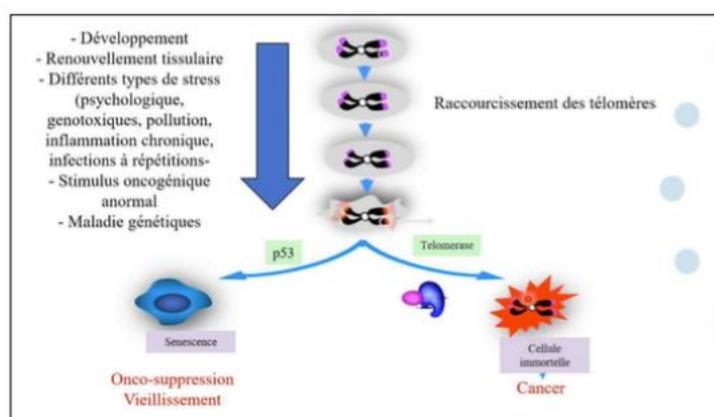
Les télomères se raccourcissent au fur et à mesure des divisions cellulaires, c'est un **processus physiologique**. Nous sommes programmés pour ça. Ce raccourcissement télomérique est dû à l'inhibition de la **téломérase** dans les cellules somatiques.

Tout se passe bien tant que nous avons une certaine quantité de télomères. Puis les années passent et les télomères diminuent de plus en plus. Jusqu'au jour où nos cellules aux télomères trop courts vont activer p53 comme reconnaissance de dommage à l'ADN et qui va déclencher la sénescence des cellules pour les empêcher de développer des cancers si ces cellules venaient à être suractivées pour la division.

La sénescence est un processus d'onco-suppression mais qui contribue quand même au vieillissement.

Cela veut dire que pour qu'un cancer puisse se déclencher, il faut qu'il échappe au processus de la sénescence.

C'est ce qu'il se passe dans **90% des tumeurs humaines qui vont réactiver la télomérase**. La télomérase va conférer une part d'immortalité à la cellule qui va pouvoir proliférer et provoquer un cancer puisque les télomères sont d'une certaine façon sauvés.



C'est ce que nous observons par exemple dans la formation d'un cancer du sein :

Il y a tout d'abord une phase de remodelage tissulaire (hyperplasie). Ce qui correspond à une perte des fonctions télomériques c'est ce qu'on appelle la crise télomérique, où beaucoup de cellules meurent, mais certaines cellules vont réactiver la télomérase.

Cela forme le début d'un vrai processus de cancérisation : un carcinome in situ indétectable pour le moment. Puis après invasion et formation de la tumeur, le cancer devient cliniquement détectable.

Explications :

Tout à gauche, on aperçoit la glande mammaire normale avec les cellules de l'épithélium mammaire.

Par la suite, on observe une hyper-prolifération de cellules non cancéreuses qui peuvent témoigner de l'activation d'un oncogène. Les télomères vont alors rentrer en crise et la cellule va devenir sénescente.

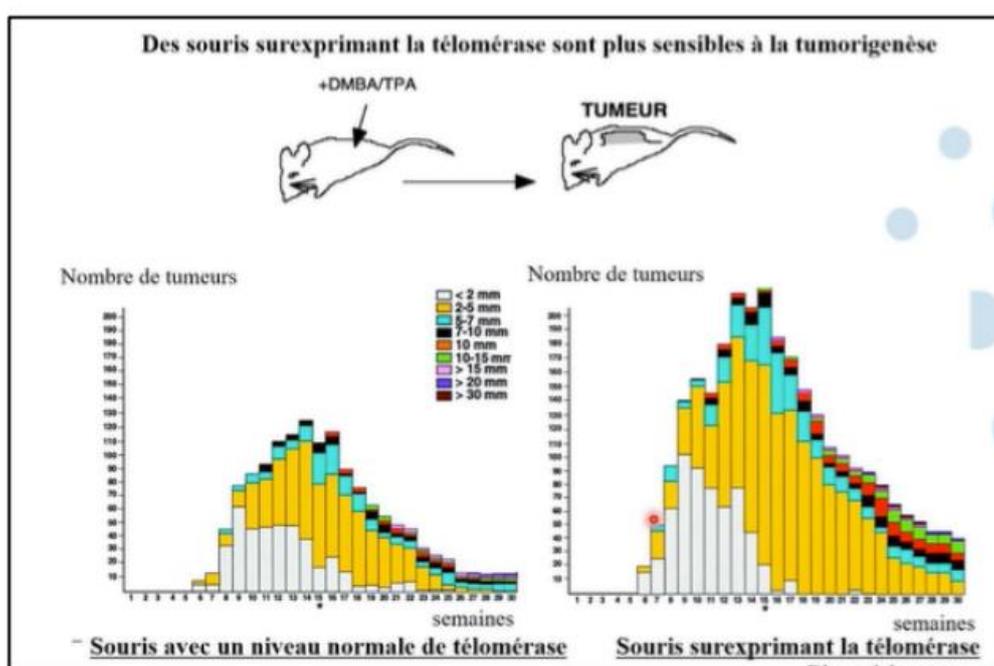
La sénescence va empêcher le passage du stade hyperplasique au carcinome in situ, c'est-à-dire l'embryon du cancer, et ce passage comporte l'activation de la télomérase qui va permettre au cancer de se former.

Ce mécanisme a été reproduit grâce à des souris avec des modèles d'ontogénèses expérimentaux. On va créer artificiellement des tumeurs cutanées en appliquant deux composés chimiques : **le DMBA et le TPA**, l'un étant un agent initiateur et l'autre un agent promoteur de tumeurs.

Nous allons évaluer le nombre de tumeurs et nous observons qu'il va apparaître de plus en plus de cancers de différentes tailles au cours du temps chez la souris sauvage.

En revanche, chez une souris dépourvue de télomérase, la tumorigenèse est un peu initiée mais ne progresse pas.

À l'inverse, si on exprime la télomérase dans ces souris, les tumeurs progresseront et deviendront encore plus volumineuses.



C. A là « Dr. Jekyll et Mr. Hyde » :

Remarque : Ce sont deux personnages, le Dr. Jekyll et Mr. Hyde, qu'imagine le Professeur Gilson pour évoquer la **dualité de la sénescence** : un côté bénéfique mais qui peut être à double tranchant en cas de défaillance.

Lorsque dans un tissu, une ou plusieurs cellules subissent un stress qui peut être par exemple une exposition à des molécules toxiques, un stress oxydatif ou un défaut irréparable de l'ADN, les cellules vont décider de rentrer en **sénescence**. En temps normal, une cellule ne reste pas en sénescence indéfiniment ; elle est reconnue par le **système immunitaire** (majoritairement inné) et vont être éliminées notamment par des macrophages et des cellules natural killer. Ensuite, il y a une **mobilisation des cellules souches** afin de reformer le tissu et de retourner à l'état initial (*exemple : le phénomène de cicatrisation*).

Le phénomène de sénescence est bénéfique pour la réparation des tissus, pour leur régénération à la suite d'un état de stress oncogénique par exemple qui est l'étape précédant le cancer. La sénescence va donc permettre de stopper ce processus en entraînant les cellules précancéreuses en sénescence. Cet état entraîne une perte de leur capacité de prolifération et donc de former un cancer. **Il est démontré qu'un certain nombre de cancers sont stoppés par la sénescence (rôle protecteur)**.

Le côté « Mr. Hyde » de la sénescence est essentiellement dû à la **persistance de cellules sénescents dans** nos tissus. C'est une forme de défaillance du système immunitaire, dans lequel les cellules vont continuer de sécréter des facteurs pro-inflammatoires et de modification tissulaire (**SASP**).

Ce phénomène est grave pour l'organisme car, l'inflammation de manière générale, est transitoire. Si l'inflammation persiste, les tissus voisins vont être endommagés et **l'inflammation chronique** va favoriser la formation d'un cancer par ses modifications de l'architecture tissulaire. Il existe de plus en plus de preuves que ce dysfonctionnement du système immunitaire serait un des mécanismes impliqués dans les **maladies neurodégénératives**.

III. La sénescence et la prévention du vieillissement pathologique :

A. Perspectives en médecine :

La sénescence chronique induit une sécrétion pro-inflammatoire chronique qui peut être source d'effets délétères. D'où l'idée qu'agir sur la sénescence pourrait prévenir le vieillissement pathologique.

La preuve du concept de cette approche, qui ouvre une très grande voie pour la médecine, c'est une publication datant de 2016 par **Jan Van Deursen**. Ce scientifique a mis au point un modèle de souris un peu particulier, des souris génétiquement modifiées, sur lesquelles il est capable d'éliminer les cellules sénescents via l'application d'une drogue.

La question est : si les cellules sénescents d'une souris sont éliminées, la souris vieillit-elle de la même façon ?

La réponse est non, la souris vieillit moins vite. Elle a une espérance de vie plus élevée et une meilleure protection contre certaines maladies liées à l'âge (tumorigenèse retardée, cardioprotection et réduction de la glomérusclérose liée à l'âge).

C'est ainsi une nouvelle façon de prévenir voire de traiter les maladies liées à l'âge qui sont les principales maladies auxquelles la médecine est confrontée. Cette nouvelle discipline s'appelle la « **sénothérapie** ». Elle n'est pas encore rentrée dans les pratiques médicales courantes, mais un certain nombre de stratégies évoquées sont en cours d'essais cliniques avancés dont certains en phase 3 avec des résultats extrêmement prometteurs.

Sénothérapie : intervenir sur les cellules sénescents pour prévenir, intercepter et traiter simultanément de multiples pathologies liées à l'âge.

La sénothérapie est une stratégie qui est en train d'être mise en place, il n'y a pas encore d'applications cliniques de routine de la sénothérapie, mais peut-être que vous en serez les promoteurs quand vous serez médecins ou simplement biologistes.

Il est possible d'agir à trois niveaux :

1) Prévenir l'apparition des cellules sénescents : Activer la réparation de l'ADN, téloprotection, diminuer les ROS (stress oxydant par les mitochondries), prévenir la protéotoxicité...

2) Les empêcher de nuire :

- Les tuer (drogues sénolytiques) : bcl2 inhibitor, navitoclax, ABT263, dasatinib + quercetin. Les cellules sénescents sont très résistantes à l'apoptose donc nous utilisons des drogues qui induisent l'apoptose. Approche sénolytique.
- Les modifier : Inhiber la sécrétion pro-inflammatoire. Approche sénomorphique.
- Les reprogrammer.

3) En favorisant leur élimination naturelle par le système immunitaire :

- Soit en boostant le système immunitaire.
- Soit en favorisant les voies immunitaires anti-cellules sénescents.