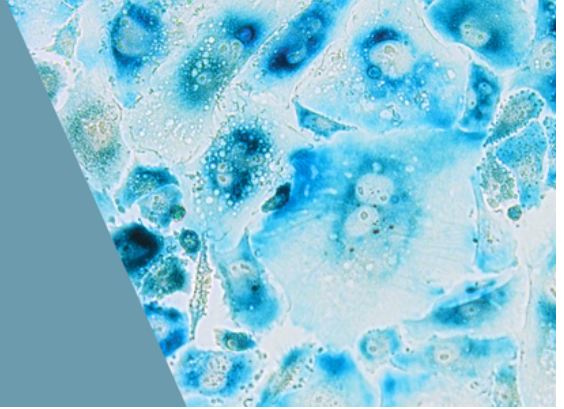


Sénescence cellulaire

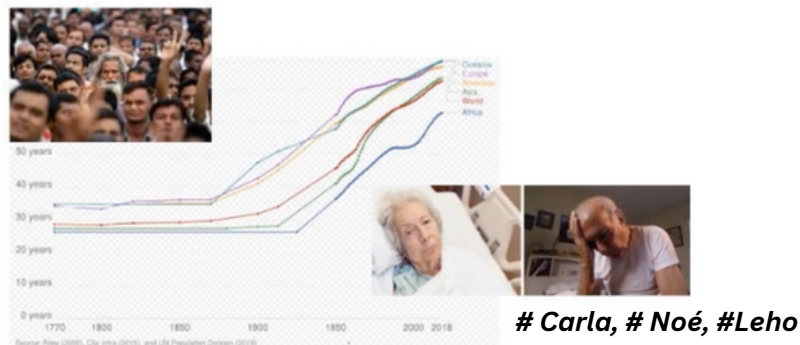


La **sénescence** signifie **vieillesse au niveau des cellules ++** et **NON au niveau de l'organisme**. Le phénomène de **sénescence cellulaire** contribue cependant au **vieillesse de l'organisme +++**.

Ce qui nous amène à introduire quelques notions très générales sur le **vieillesse** et plus particulièrement la **biologie du vieillissement** pour ensuite mieux étudier le rôle de la **sénescence** dans ce processus.

I- Notion de biologie du vieillissement

a) Augmentation de la **longévité humaine**



Le **vieillesse** 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** (Que ce soit chez l'homme, la femme ou encore 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 XIXème 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...

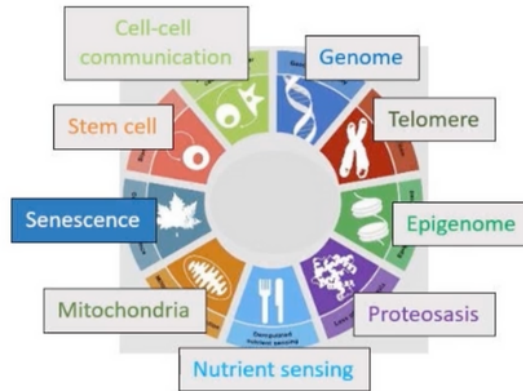
Donc nous vivons plus longtemps, mais en **mauvaise santé**. À tel point que l'OMS a déclaré ces maladies liées à l'âge comme une catégorie de **pathologies**. C'est une source majeure d'inégalités génétiques et sociales puisque nous ne vieillissons pas tous de la même façon ni dans le même **environnement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

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, perte 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).



Lopez-Otin, Blasco, Partridge, Serrano & Kroemer, Cell 2013

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

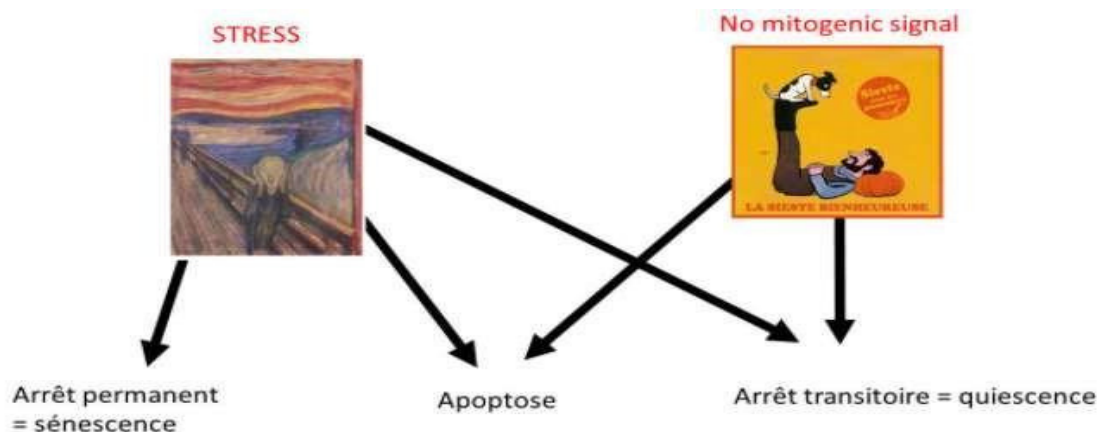
a) Définitions

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.

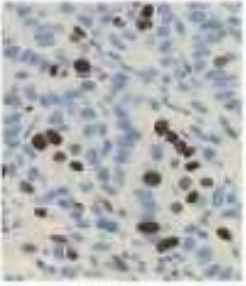
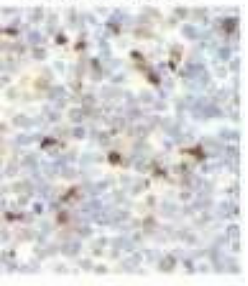
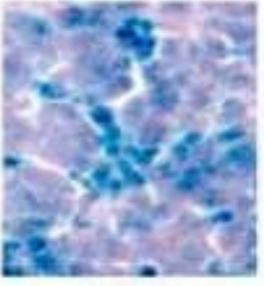
Il existe **3 états** de non division des cellules ++ :

A apprendre par ❤️

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

a) Les marqueurs (cellules mitotiques, apoptotique et sénescence) 🚫🚫🚫

A apprendre par ❤️

Etats	<u>Mitotique</u> :	<u>Apoptique</u> :	<u>Sénescence</u> :
Marqueurs	<p>mitotique</p>  <p>Ki67 (c'est une protéine de réplication)</p>	<p>apoptotique</p>  <p>Caspase3</p>	<p>sénescence</p>  <p>SAβGal (SA pour senescence associated)</p>
Type	Absolu	Absolu	Relatif (parce qu'il n'y a pas de marque spécifique de la senescence)
Précisions	<p>Le marquage positif au Ki67 rend les cellules foncées.</p> <p>Ce marqueur absolu DEMONTE ++ que ces cellules sont en train de se diviser</p>	<p>Le marquage positif à la caspase3 rend les cellules foncées.</p> <p>Ce marqueur absolu DEMONTE ++ que ces cellules sont en train de mourir.</p>	<p>Le marquage positif à la SAβgalactosidase est caractérisé par une coloration bleue des cellules.</p> <p>Ce marqueur relatif SUGGERE ++ que ces cellules sont sénescences car ce marqueur peut aussi bien représenter une augmentation physiologique de l'activité lysosomiale (cette augmentation a lieu également dès l'entrée en sénescence)</p>

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

c) Histoire de la sénescence

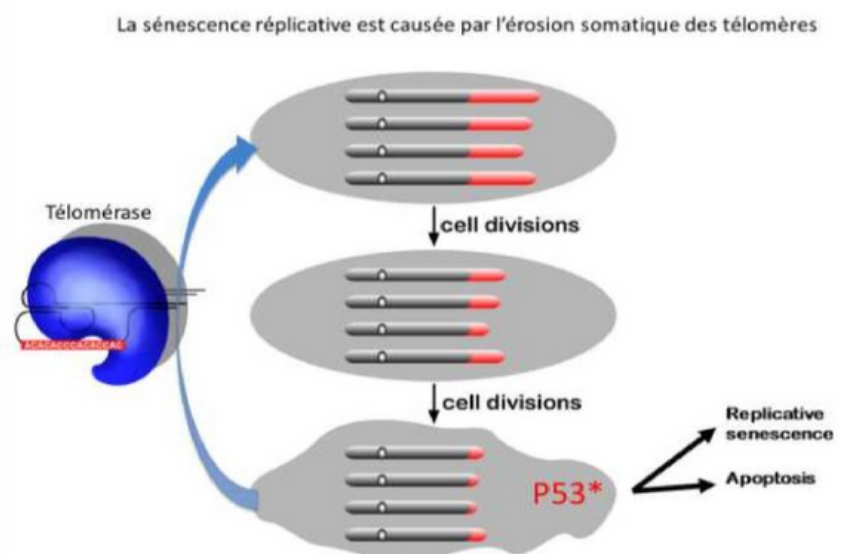
Au cours de l'histoire, différents dogmes se sont succédé sur la **durée de vie d'une cellule** :

- **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 ajoutaient 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'aperçut 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 répliatif.
- **Ex**: Si l'on met des fibroblastes à congeler et qui ont déjà effectué 5 divisions, puis qu'on les décongèle, ils garderont en mémoire le nombre de divisions précédemment réalisées, soit 5.

II - Introduction à la sénescence

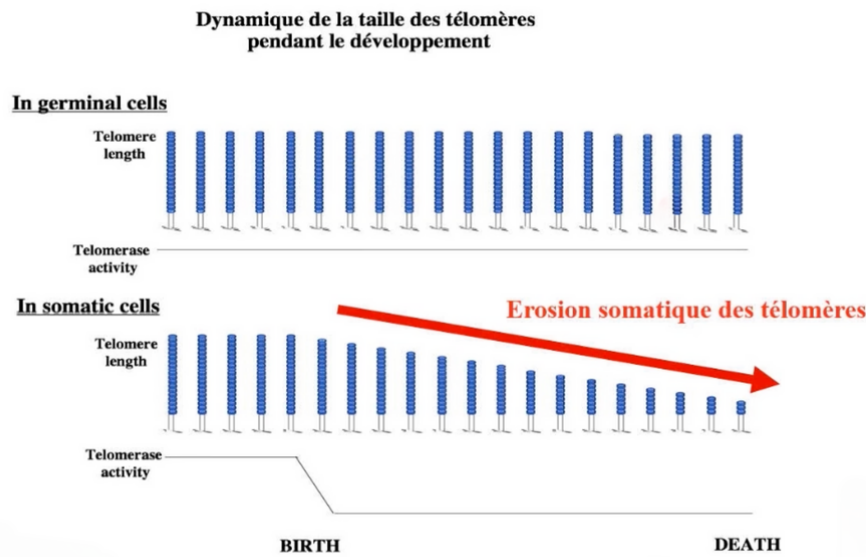
a) Causes de la sénescence

1) La sénescence répliatif :



La cellule est dotée d'une « horloge interne » +++ qui compte le **nombre de divisions**. Les **extrémités chromosomiques** appelées **télomères** (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 répliatif**.

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



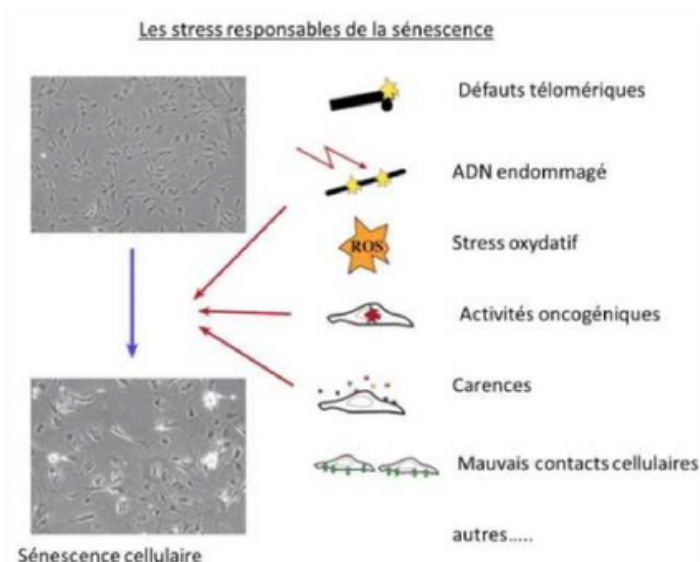
Tout ceci s'explique par l'action d'une enzyme particulière qui permet de **répliquer les télomères** : la **télomérase +++**. Son expression est réduite voire **abolie** en **fin d'embryogenèse** dans la plupart des **cellules somatiques**. Dans les cellules germinales, la télomérase est **conservée** et permet le **maintien des télomères** hérités de nos parents.

Cette distinction a été faite initialement par August Weismann entre le **germen immortel** et le **soma mortel**. Le **germen** transfère l'**information génétique** entre les générations et le soma permet la **transmission des gènes** en **supportant le germen**.

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 germen** et à **maintenir la reproduction de l'espèce**.

1) La sénescence prématurée : 🚫🚫🚫

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



- 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** voir en **apoptose**.

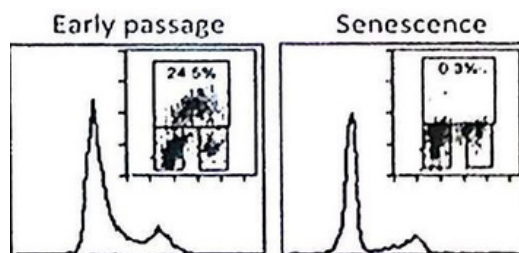


b) Caractéristiques de la sénescence

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

Caractéristiques intracellulaires/intrinsèques :

Arrêt de la croissance :

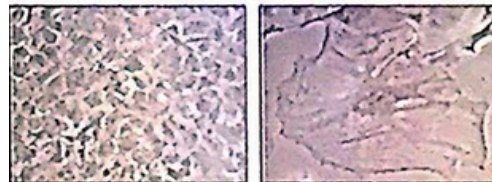


Cet arrêt de prolifération fait qu'on peut facilement savoir s'il y a des cellules **sénescentes** dans une culture en faisant une **cytométrie de flux**.

À gauche, on voit le pic de cellules en G1 et G2 et entre les deux des cellules en S.

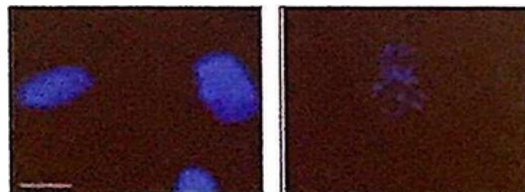
À droite, on s'aperçoit qu'il n'y a **plus de cellules en phase S**, il n'y a **plus de réplication** de l'ADN, elles sont arrêtées en G1, les cellules sont en **senescences**.

Modification de la morphologie :



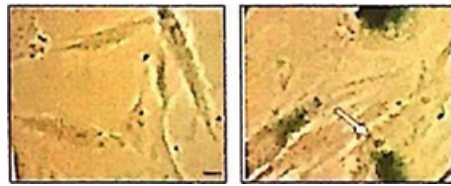
On peut observer une cellule sénescence (à droite) grâce à sa **morphologie** : Les cellules sénescences sont des cellules **aplaties**, plus **larges**, aspect d'**œuf au plat**, **difficilement repérable** car le contour est **peu réfringent**

Noyau :



Changement chromatinien : On voit l'apparition de **foyers d'hétérochromatine** à la coloration au DAPI dans les cellules sénescences (à droite). Il y a une **concentration de chromatine très importante**, caractéristique de certains types de cellules sénescences que l'on appelle **SAHF** (Senescence Associated Heterochromatin Foci).

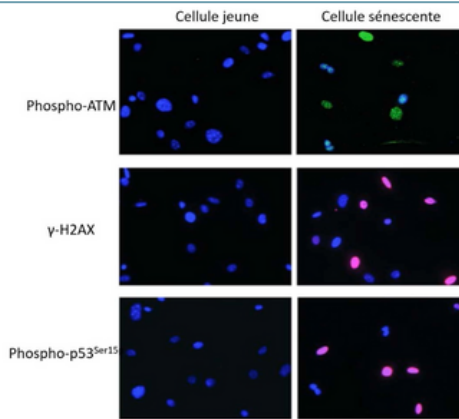
Activité β Galactosidase très forte :



Normalement, on ne détecte pas cette **activité lysosomiale**, sauf si la cellule est en **sénescence** et on observe alors une **augmentation de cette activité**.

A droite, le marquage nous indique une **forte augmentation de l'activité lysosomiale**.

Dommages de l'ADN :



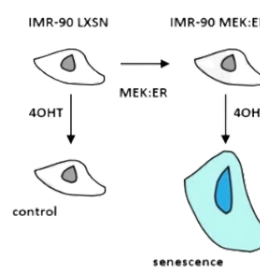
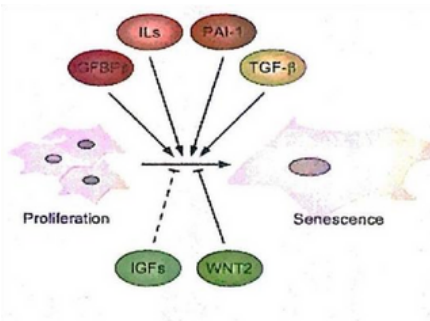
Dans la plupart des cas, la sénescence est causée par une **activation de la réponse aux dommages de l'ADN +++**.

Cela multiplie les **marqueurs de la sénescence** comme par exemple **Phospho-ATM, γ-H2AX** ou encore **Phospho-p53Ser15**.

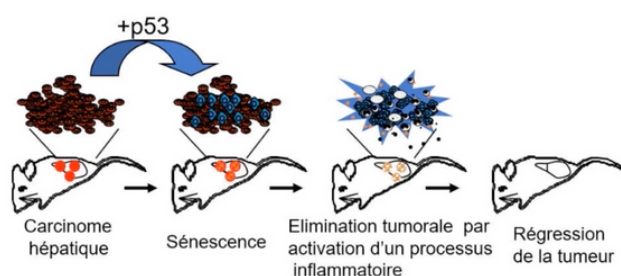
Les cellules **sénescences** sont également **résistantes à l'apoptose +++**

Caractéristiques extracellulaires/extrinsèques :

SASP :



SASP = Senescence Associated Secretory Phenotype (Phénotype Sécrétoire Associé à la sénescence)



Les cellules sénescences sécrètent toute une série de **substance**, de **protéines** (= **facteurs SASP**), qui sont en fait des **facteurs pro-inflammatoires +++** (interleukines, chemokines, métalloprotéases = MMP, TGF-Béta)

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

La cellule qui rentre en sénescence crée donc autour d'elle un **contexte pro-inflammatoire** pour attirer les **cellules de l'immunité**.

Les cellules sénescences sont donc éliminées par un processus pro-inflammatoire ce qui va contribuer à leur élimination via le système immunitaire +++ (par phagocytose)

DÉDIS TIME (LES #GIGIDIS)

- Dédi a VOUS pour avoir bossé ce cours déjà wesh vous êtes des warriors 🍷🍷🍷
- Dédi encore aux pauses café ☕ et aux distributeurs de Valrose, Pasteur, Saint-Jean, Carlone et j'en passe
- Anti-dédi au barista virtuel qui beugue (cf. Sofiatrogène et Dr.Dri qui ont la ref 🧠🧠🧠)
- Dédi à Ikea et aux machines à glace qui beugent (MP sur discord si vous voulez avoir une glace aussi grande que celle en photo) 🍦🍦🍦
- Dédi à Fu xuan que je viens d'avoir sur honkai star rail avec CLARAAAA 🤖🤖🤖 (react tiktok à la demande)
- Dédi au thé parceque c'est une vibe surtout quand il pleut ☔☕☁️
- Dédi à la team patin et aux sorties bubble tea (Iris, Yaël, Nahélé revenez à la patinoire pls)
- Dédi au filtre Snap qui sont toujours hilarant 😂😂😂
- Dédi à la fiche de la deuxième partie Organisation du noyau qui va bientôt sortir 🤔🤔🤔
- Dédi à l'EB2 j'ai trop hâte de vous revoir que ce soit la team tutorat ou la team P1 🤗.
- Dédi aux CT (vs êtes incroyable), au serveur discord, la BUV et aux habitués, je vous adore déjà
- Dédi à quoi ?... Coubeh ☺️ (je vous promets que c'est le tuteur de biomol qui à mis cette dédi)
- Dédi au train des pignes 🚆🚆🚆 qui ne fonctionne plus depuis hier (RIP le Libération -> Ikea)
- Dédi à Wizard 101 🪄, le jeu de mon enfance, ceux qui coco quelle était votre école préférée ?
- Pour finir (le meilleur pour la fin), Dédi a GIGI qui nous a transmis ces formidables connaissances et dédi a la dynastie biocell que j'admire profondément (#Chiara, #Noé, #Leho, #Tom, #Milan, #Yamina, #Alina et tant d'autres qui se sont battus au nom de la biocell)

