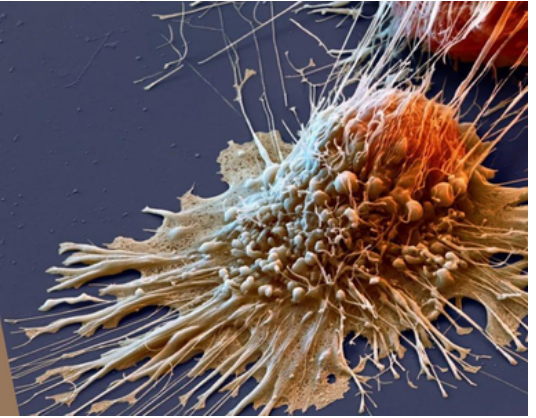



Cancer, Vieillesse



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

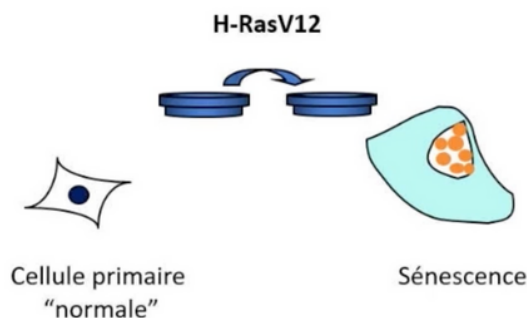
Le premier lien qui a été établie est une observation inattendue qui consiste à dire que l'activation d'un oncogène induit la sénescence +++ .

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**. Ainsi, les **oncogènes** sont souvent surexprimés dans la plupart des cancers + .

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**.

“Expressing an activated oncogene in normal cells induces senescence”



I - La sénescence cellulaire

a) L'**OIS** : **O**ncogene-**I**nduced **S**enescence

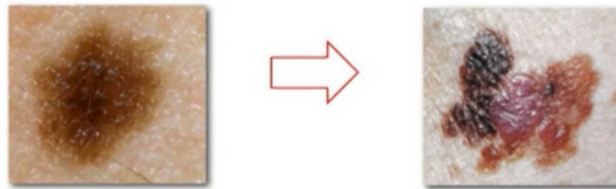
La sénescence répliquative n'est pas la seule forme de sénescence +. Ainsi, une autre forme de sénescence a été découverte : **l'OIS = Oncogene-Induced Senescence**

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 +++ **↑↑↑**

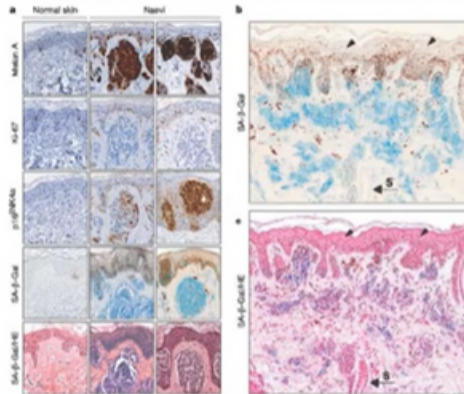
C'est ce qu'il se passe dans la plupart des **grains de beauté**.

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 **préonco-génique** de développer un **vrai cancer** comme dans un **mélanome**. Évidemment ce processus peut échapper à la sénescence et mener à un **cancer**.

melanocytic nevi (moles) few grow >1cm <1:1000 progresses to melanoma



Les « grains de beauté » (naevi) sont composés de mélanocytes sénescents



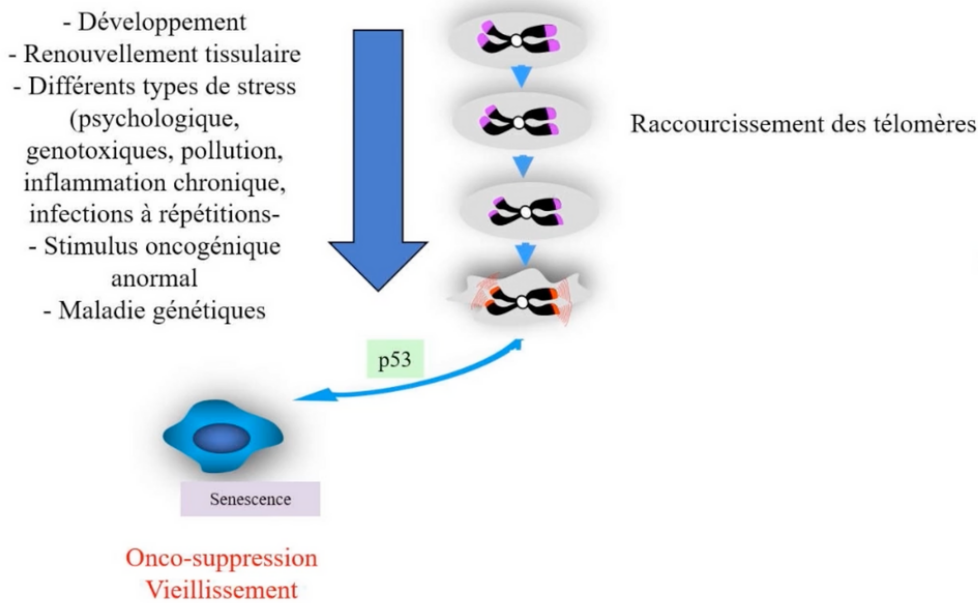
b) La Sénescence **Répliquative**

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 télomérase** 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.

Les télomères couplent l'histoire replicative des cellules au cancer et vieillissement

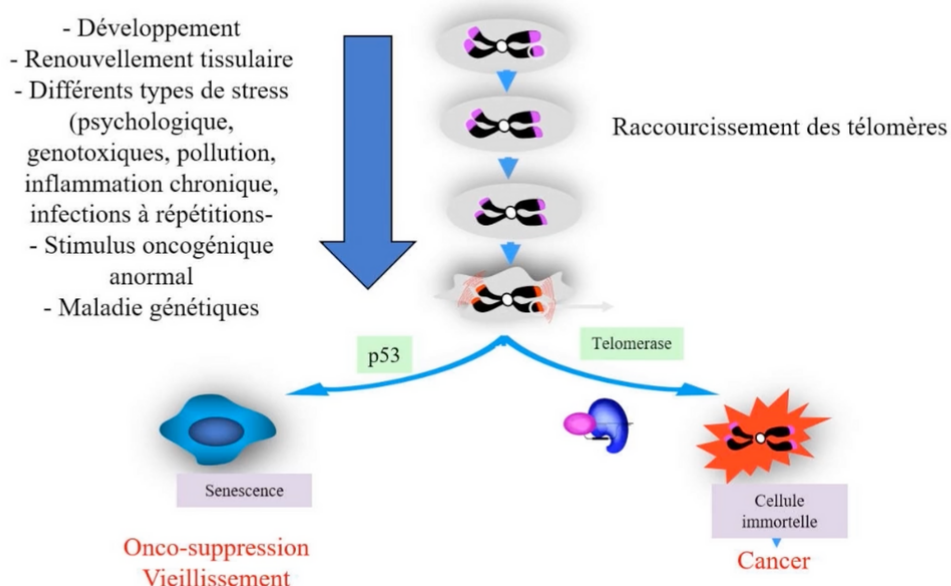


La sénescence est un processus d'onco-suppression mais qui contribue quand même au vieillissement.

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 **téломérase**.

La téломérase 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**.

Les télomères couplent l'histoire replicative des cellules au cancer et vieillissement

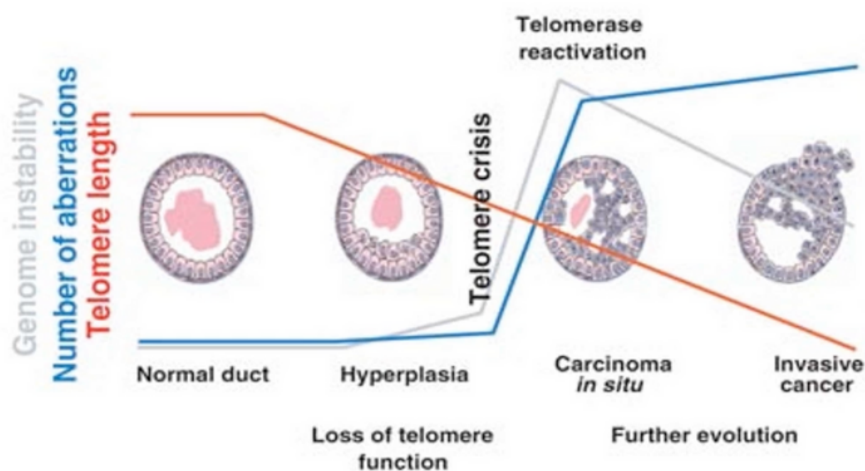


Exemple : Formation d'un **cancer du sein**

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

La télomérase est surexprimé dans 90 % des cancers



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**.

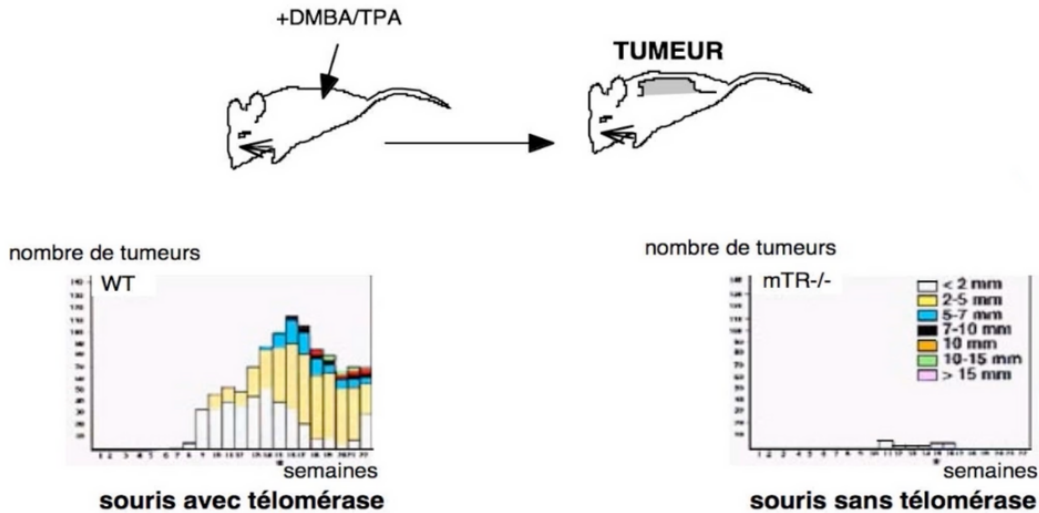
La sénescence va empêcher le passage du stade hyperplasique au carcinome in situ ++, c'est-à-dire l'embryon du cancer, et ce passage comporte l'**activation de la télomérase** qui va permettre au cancer de se former.

Expérience : Souris et Tumorigénèse

Ce mécanisme a été reproduit grâce à des **souris** avec des modèles d'ontogénèses expérimentaux.

On va créer artificiellement des **tumeurs cutanées** (carcinogénèse cutanée induite) en appliquant deux composés chimiques : le **DMBA** et le **TPA**, l'un étant un **agent initiateur** et l'autre un **agent promoteur de tumeurs**.

Les souris invalidées pour la télomérase (mTR^{-/-}) sont résistantes à la tumorigénèse induite par des carcinogènes

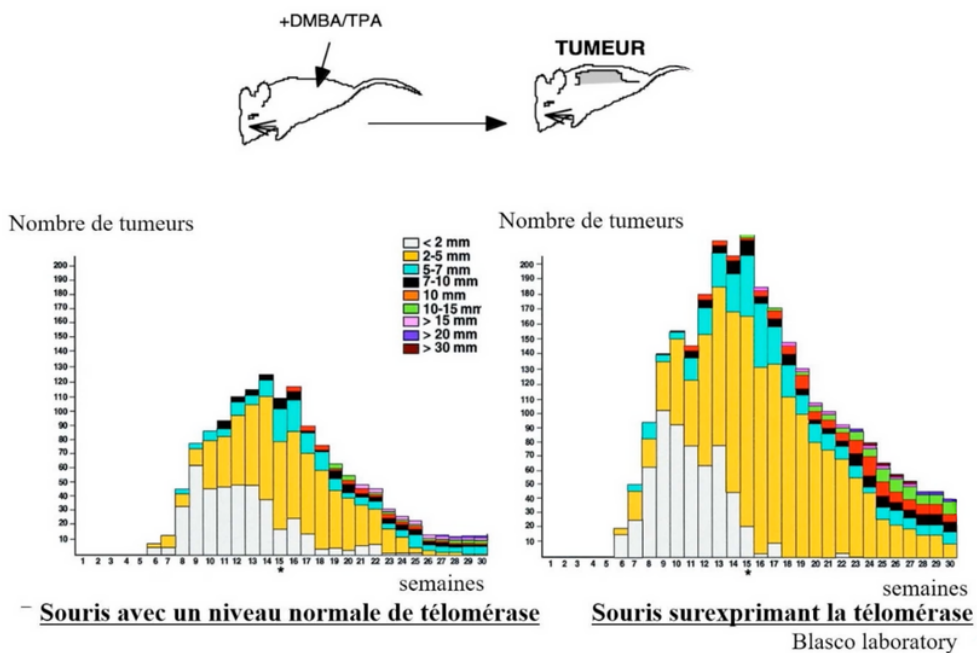


Nous allons évaluer le nombre de tumeurs et nous observons qu'il va apparaître **de plus en plus de cancers de différentes tailles** au cours du temps chez la **souris sauvage**.

En revanche, chez une souris **dépourvue de télomérase**, la tumorigénèse est **un peu initiée** mais **ne se développe pas, ne progresse pas**. Ainsi, les souris invalidées pour la télomérase sont résistantes à la tumorigénèse induite par des carcinogènes.

Conclusion: La télomérase est donc nécessaire aux progressions des cancers +++

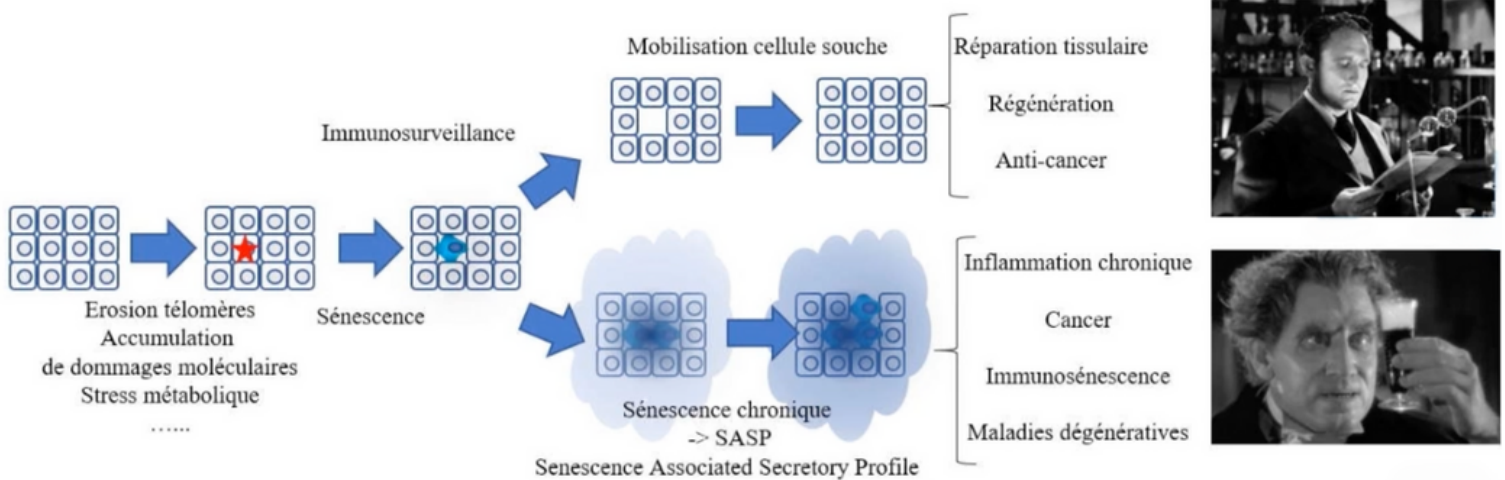
Des souris surexprimant la télomérase sont plus sensibles à la tumorigénèse



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

c) A là « Dr. Jekyll et Mr. Hyde »

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**. **La sénescence cellulaire joue donc un rôle dans la réparation tissulaire +++ 🏠🏠🏠**

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**.

II - 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 glomérulosclérose liée à l'âge).

Démonstration de son rôle causal dans le vieillissement de l'organisme

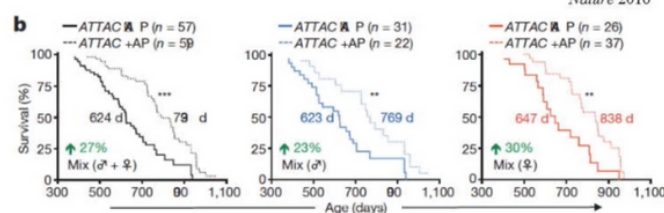


Jan van Deursen
Mayo clinic, Rochester, USA

Naturally occurring p16^{Ink4a}-positive cells shorten healthy lifespan

Darren J. Baker¹, Bennett G. Childs², Matej Durik¹, Melinde E. Wijers¹, Cynthia J. Sieben², Jian Zhong¹, Rachel A. Saltness¹, Karthik B. Jeganathan¹, Grace Casaclang Verzosa³, Abdulmohammad Pezeshki⁴, Khashayarsha Khazaie⁴, Jordan D. Miller³ & Jan M. van Deursen^{1,2}

Nature 2016



Réduction de la glomérulosclérose liée à l'âge

Cardioprotection

Tumorigenèse retardée

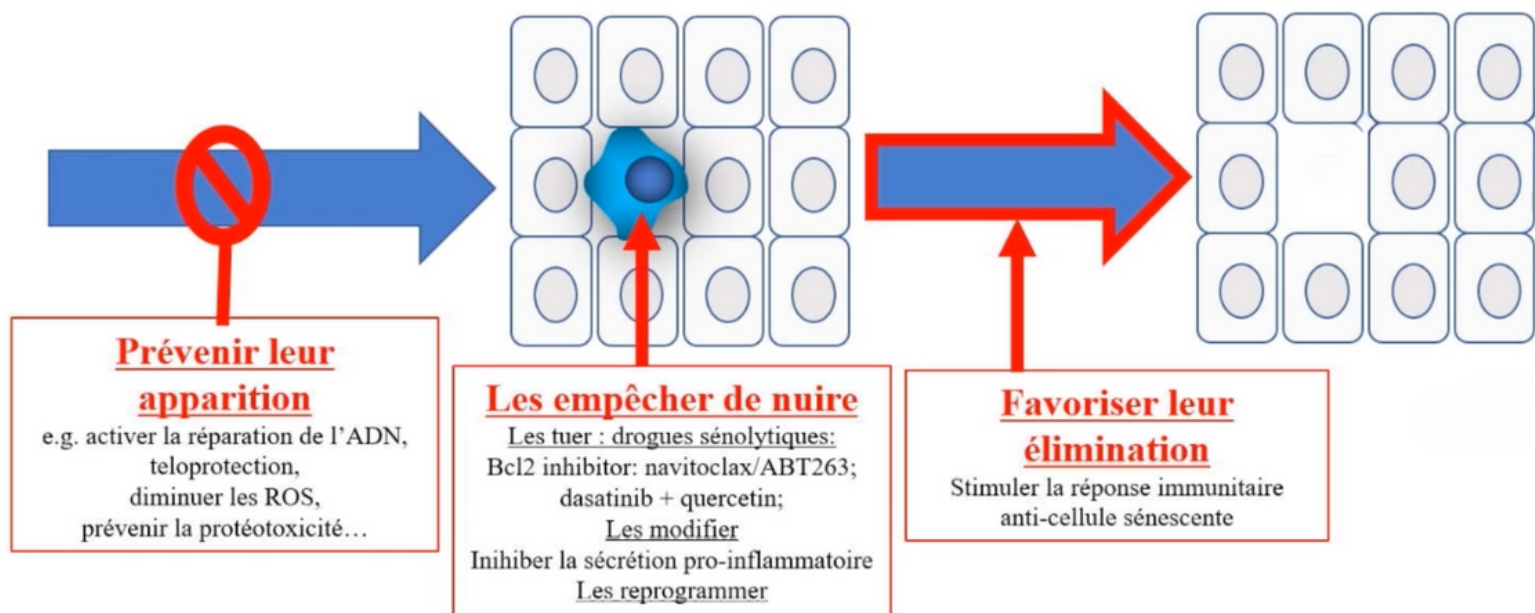
C'est ainsi une nouvelle façon de **prévenir** voire de **traiter** les maladies liées à l'âge qui sont les principales maladies auxquelles la médecine est confrontée.

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 sénescentes 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** + :



MINI DEDI TIME (LES #MINIGIGIDIS)

- Comme je n'ai plus de place je fait une dédi courte avec des tuteurs et des P1 :

Mimi Mathy - sainte physio 👑

Chacha - Biostars ✨

Le chat de floflo

Carla Microbio 🦠

Elsa Trelle - Vielle d'anat 🥰

Ophelyosome

Sofia - physio

Marina - BDR

kinder bueno white

GuéRein - Biophy 💧

Maestrogène

Oskour - Vieux de Physio

Manon - Microbio 🦠

Aronévrisme

Camiléon - Vielle de Biostat

Yacine 🍕 Génétique 🧬

Aanax

Et tant d'autres ...

Emma - Embryo 🐣

Sararythmie

Mathilde - pharmacie

hamdou bout de chou aka hamoudi