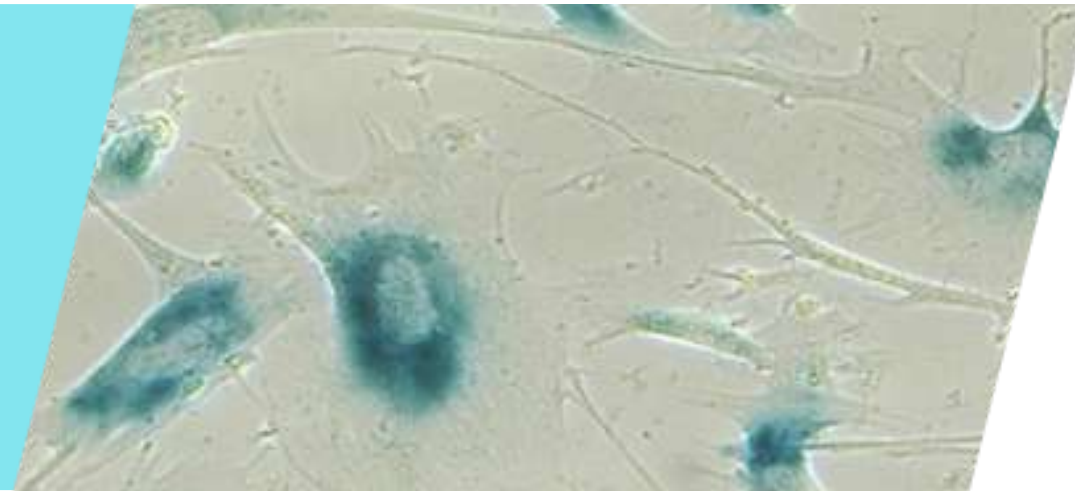




# À LA DÉCOUVERTE DE LA SÉNÉSCENCE CELLULAIRE

# SOMMAIRE



“COMMENT SE TRADUIT LE VIEILLISSEMENT AU NIVEAU CELLULAIRE ?”

## I - Notion de biologie du vieillissement

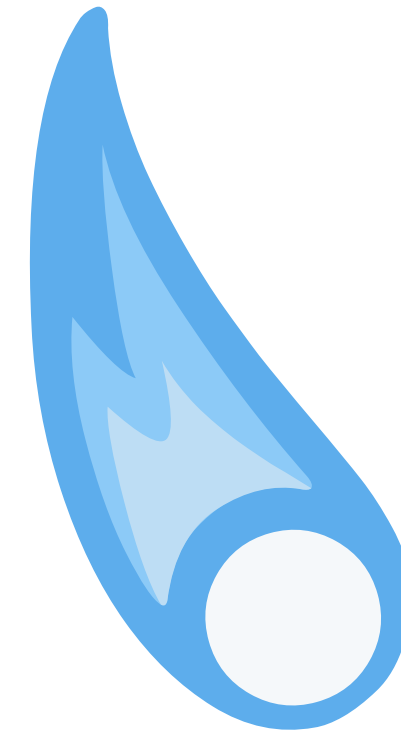
- A) Augmentation de la longévité humaine
- B) Caractéristiques du vieillissement

## II - Introduction à la sénescence

- A) Définition
- B) Marqueurs des états cellulaires
- C) Histoire de la sénescence

## III - Description de la sénescence

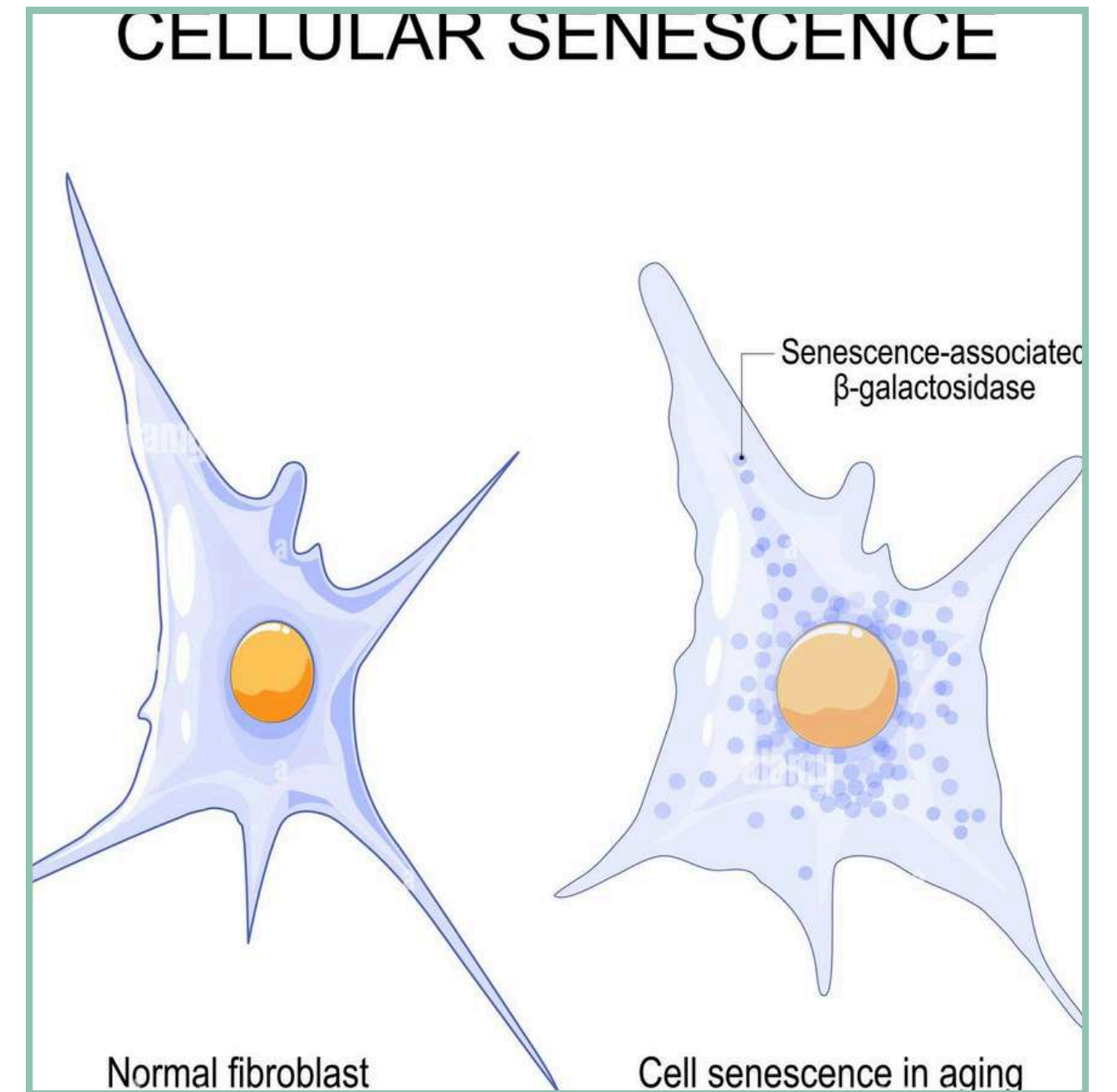
- A) Cause de la sénescence
- B) Caractéristiques de la sénescence



# INTRODUCTION

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

● Ce qui nous amène à introduire quelques notions très générales sur le vieillessement 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 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 des De la survie et de la reproduction



L'UNIVERSITÉ CÔTE D'AZ



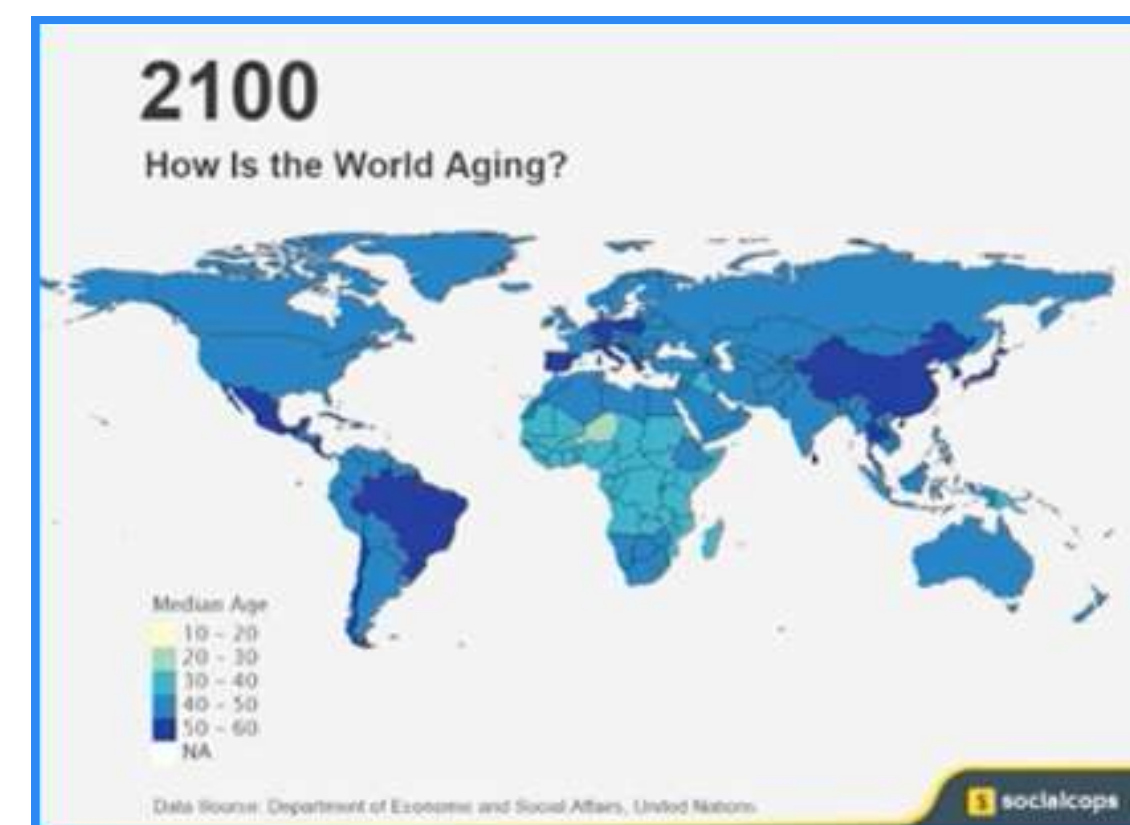
- Nous sommes confrontés à un ⚠ problème démographique ⚠ en raison de l'**augmentation du vieillissement de la population**. C'est un processus qui a commencé au début du **XIX<sup>ème</sup> siècle** et qui représente un phénomène linéaire

● Nous pouvons le voir comme une **bonne nouvelle** puisque nous vivons **plus longtemps**. Mais nous vivons 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... déclaré par l'**OMS** comme une catégorie spécifique de pathologie



● Cela ne se passe pas que dans les **pays développés**. Ce phénomène de vieillissement des populations intéressera l'ensemble du globe d'ici **2100**. C'est-à-dire que certains  systèmes de santé vont subir des inégalités socio-économiques.

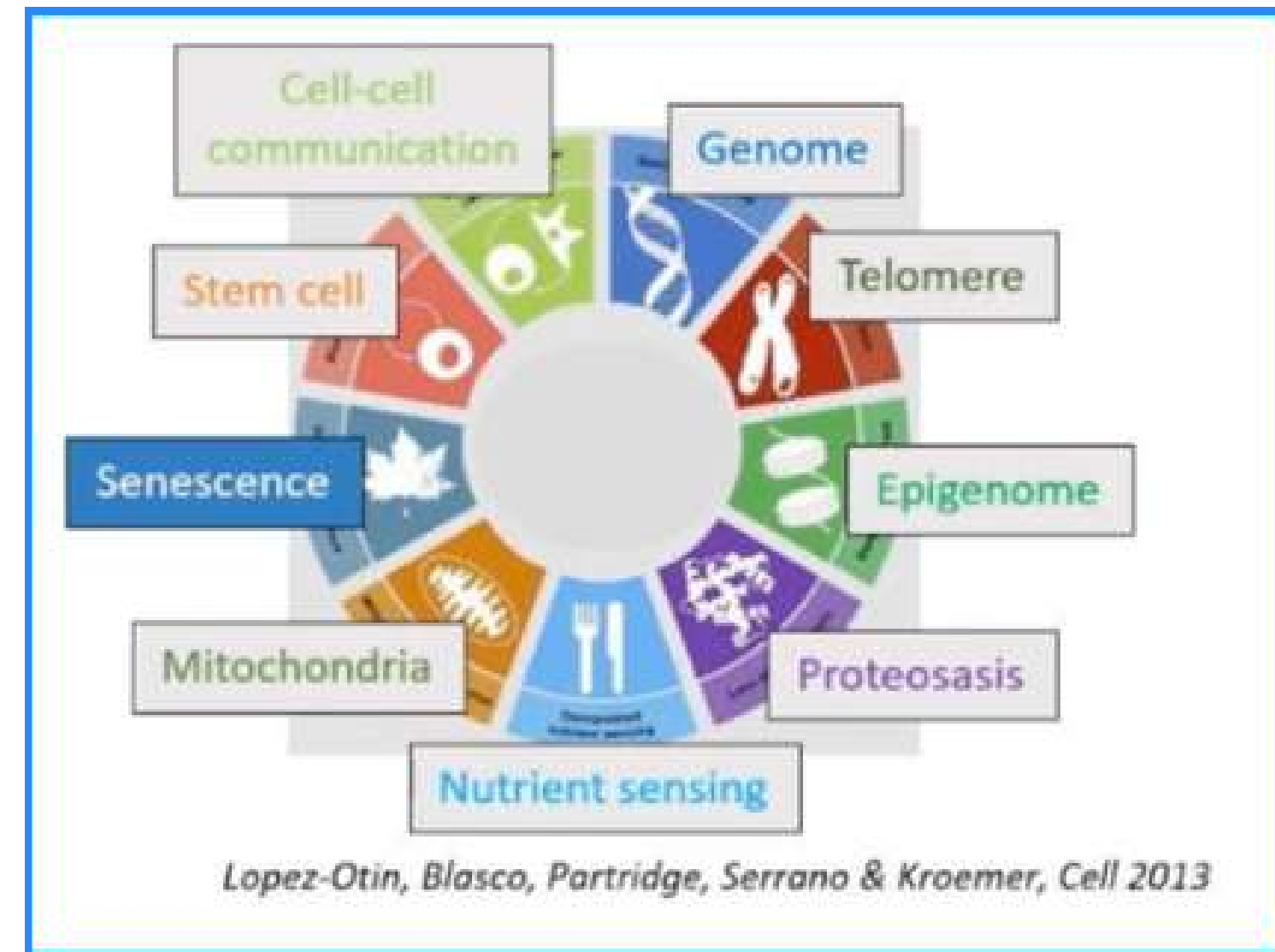
→ C'est une tendance planétaire++.



## B) Caractéristiques du vieillissement, défaillances cellulaires associées à la sénescence

Parmi toutes celles-ci on retrouve : (⚠️liste de course)

- **Instabilité du génome**
- **Raccourcissement des télomères** qui peut provoquer une **instabilité chromosomique**
- **Modification de la chromatine**
- Altération, **perte de la protéostasie** qui peut entraîner 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
- **Mauvaise communication intercellulaire** (l'immuno-sénescence par exemple)



# QCM & M's

**QCM 1 : À propos du vieillissement, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s)**

- A) La sénescence correspond au vieillissement de l'organisme
- B) Le vieillissement est un des facteurs de risques majeurs d'un grand nombre de maladies chroniques
- C) Le phénomène de vieillissement ne touche que les pays développés
- D) L'élongation des télomères est une des défaillances cellulaires associées à la sénescence
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses





# QCM&M's Correction

**QCM 1 : À propos du vieillissement, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s)**

- A) La sénescence correspond au vieillissement de l'organisme -> NON c'est simplement au niveau des cellules MAIS celle-ci intervient de le processus de vieillissement de l'individu**
- B) Le vieillissement est un des facteurs de risques majeurs d'un grand nombre de maladies chroniques -> texto**
- C) Le phénomène de vieillissement ne touche que les pays développés -> attention c'est une tendance planétaire +++**
- D) L'élongation des télomères est une des défaillances cellulaires associées à la sénescence -> c'est pas l'élongation mais le raccourcissement progressif**
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses**

## II - Introduction à la sénescence

### A) Définition

#### LA SÉNESCENCE

- ➡ C'est un état de non-division de la cellule qui est la **conséquence** d'une **réponse** à des **stress** et qui est définie t par un arrêt permanent/définitif du cycle cellulaire +++

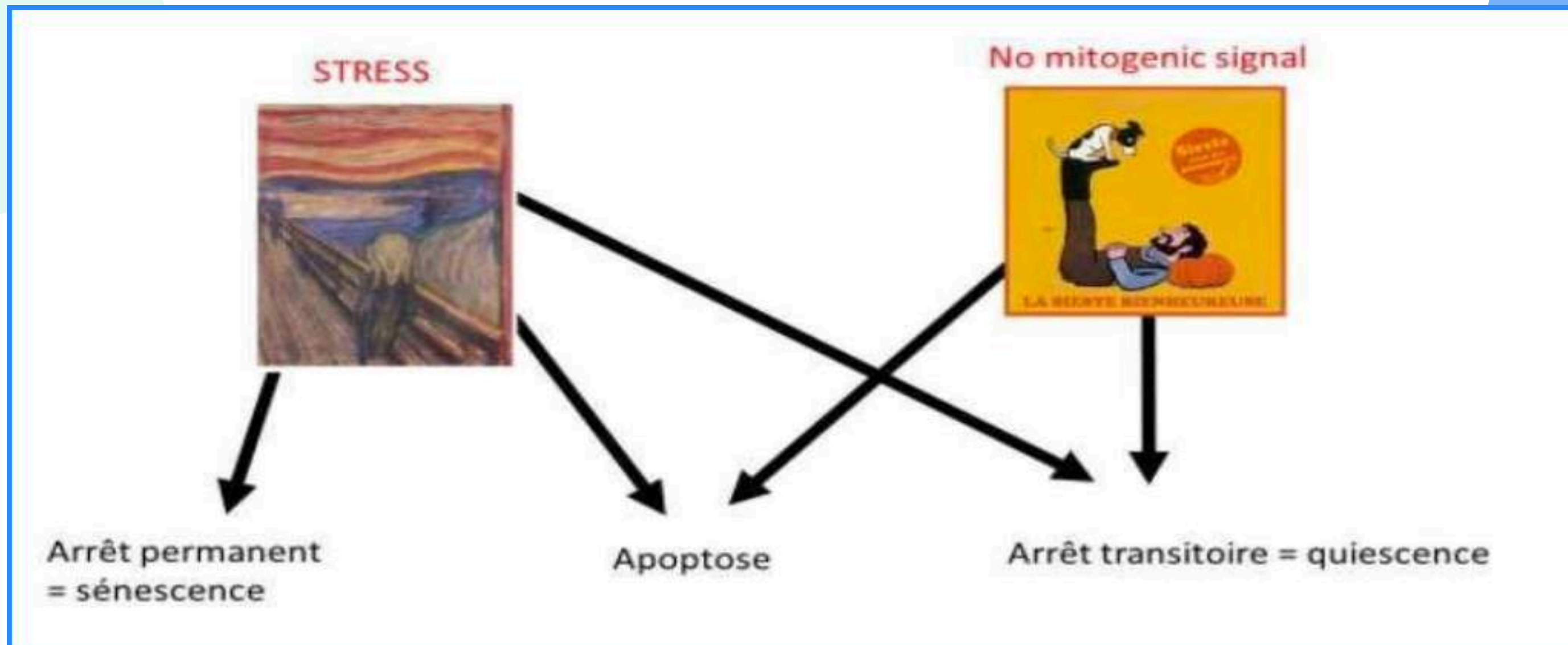
#### LA QUIESCENCE

- ➡ C'est un état de non-division de la cellule qui qui se traduit par un arrêt transitoire +++ en **réponse** à des **stress** qui sont en général moins forts

⚠ QUIESCENCE ≠ SÉNESCENCE

#### L'APOPTOSE

- ➡ C'est un état de non-division cellulaire qui correspond à la mort cellulaire programmée +++ pour **lutter** contre à la **dégénérescence cellulaire** (cancer...) suite à des **stress** trop important



Il existe **2 types de signaux** :

- **Signaux de stress** (écarts vis-à-vis d'une situation d'équilibre, on parle de déséquilibre de l'homéostasie cellulaire)

- **Absence de signal mitogénique**

La cellule peut alors emprunter **différentes voies** au contact de **stress/processus biologique perturbant** en ayant intégré les **informations** dont elle dispose

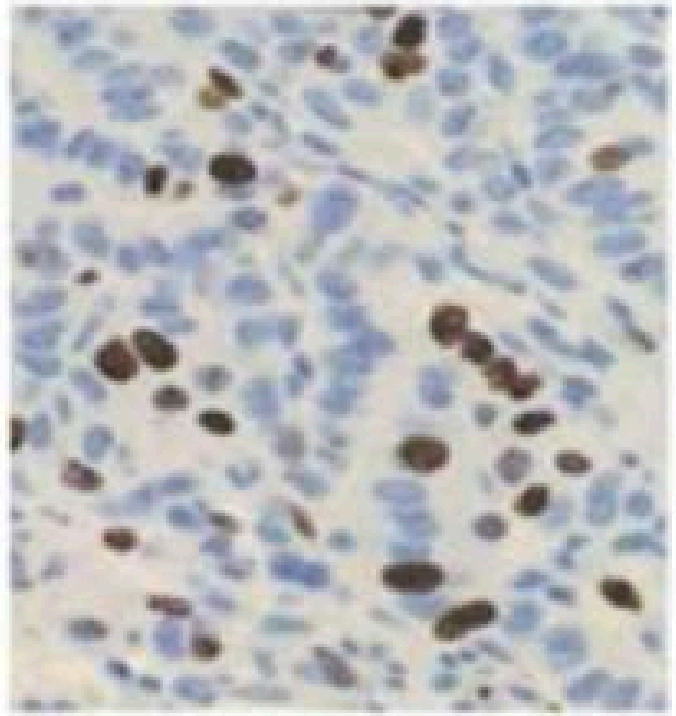
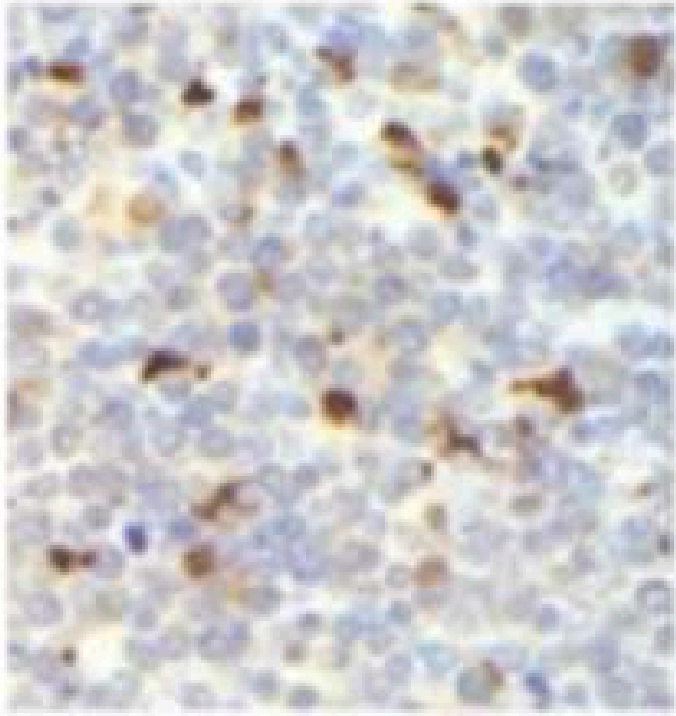
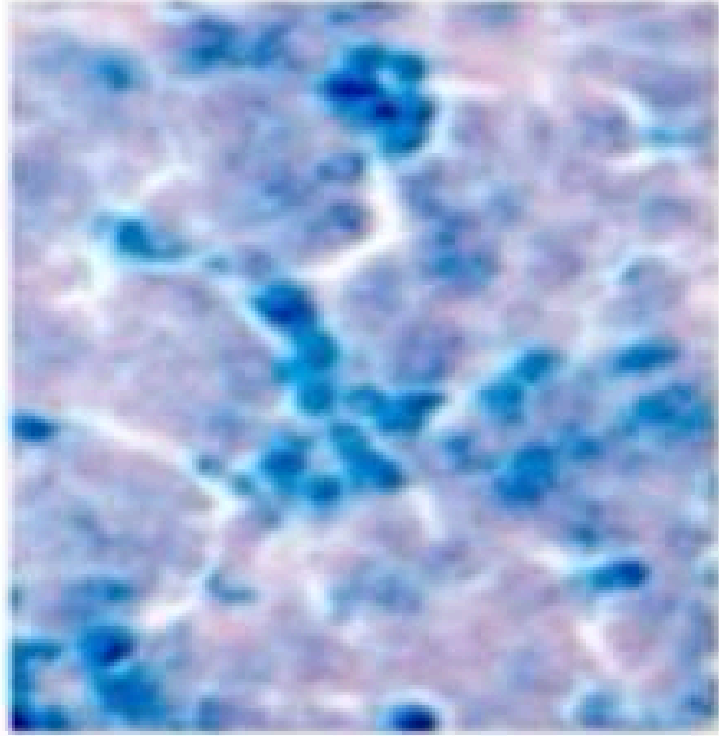
Il existe 3 états de non-division 🚫🚫 qu'il faut bien différencier :

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

*VOUS entrain de capter toutes les différences grâce à ce beau tableau*



## B) Les différents marqueurs de ces états cellulaires 🧣 🧣 🧣

| <u>États :</u> | <u>Mitotique</u>  | <u>Apoptotique</u>   | <u>Sénescente</u>  |
|----------------|---|--|--|
| Marqueurs      | <p>mitotique</p>  <p><b>Ki67</b><br/>(= c'est une protéine de réplication)</p> | <p>apoptotique</p>  <p><b>Caspase3</b></p> | <p>sénescent</p>  <p><b>SAβGalactosidase</b></p> |

➔ Petit tableau pour tout détruire lors de l'exam et manger les QCMs *Roarr* 🦖

| <u>États :</u> | <u>Mitotique</u>   | <u>Apoptotique</u>   | <u>Sénescente</u>   |
|----------------|--|--|---|
| Type           | <b>Absolu</b>  | <b>Absolu</b>  | <b>Relatif</b><br>(parce qu'il n'y a pas de marque spécifique de la sénescence)   |
| Précisions     | Le marquage positif au <b>Ki67</b> rend les cellules <b>foncées</b> .<br><br>Ce marqueur <b>absolu DEMONTRE ++</b> que ces cellules sont en train de <b>se diviser</b> | Le marquage positif à la <b>caspase3</b> rend les cellules <b>foncées</b> .<br><br>Ce marqueur <b>absolu DEMONTRE ++</b> que ces cellules sont en train de <b>mourir</b> . | Le marquage positif à la <b>SAβgalactosidase</b> est caractérisé par une coloration <b>bleue</b> des cellules.<br><br>Ce marqueur <b>relatif SUGGÈRE ++</b> que ces cellules sont sénescentes car ce marqueur peut aussi bien représenter une <b>augmentation</b> physiologique de l' <b>activité lysosomiale</b> |

⚠ATTENTION⚠ à bien faire la différence entre **ABSOLU** et **RELATIF**, l'un **DÉMONTRE** et l'autre **SUGGÈRE**. En effet pour la **SAβGalactosidase** il faut associer **plusieurs marqueurs** pour **DÉMONTRER** la **sénescence** !

## C) L'histoire de la sénescence

● Avant **1960**, les chercheurs croyaient que les cellules pouvaient se diviser indéfiniment, comme l'affirmait **Alexis Carrel**.

« Une cellule bien hydratée, bien nourrie, bien débarrassée de ses déchets se renouvelle perpétuellement »

● Cependant, ils ajoutaient du **sérum contenant des cellules** à leurs cultures, ce qui **faussait les résultats**. Ainsi elles étaient considérées comme immortelles.

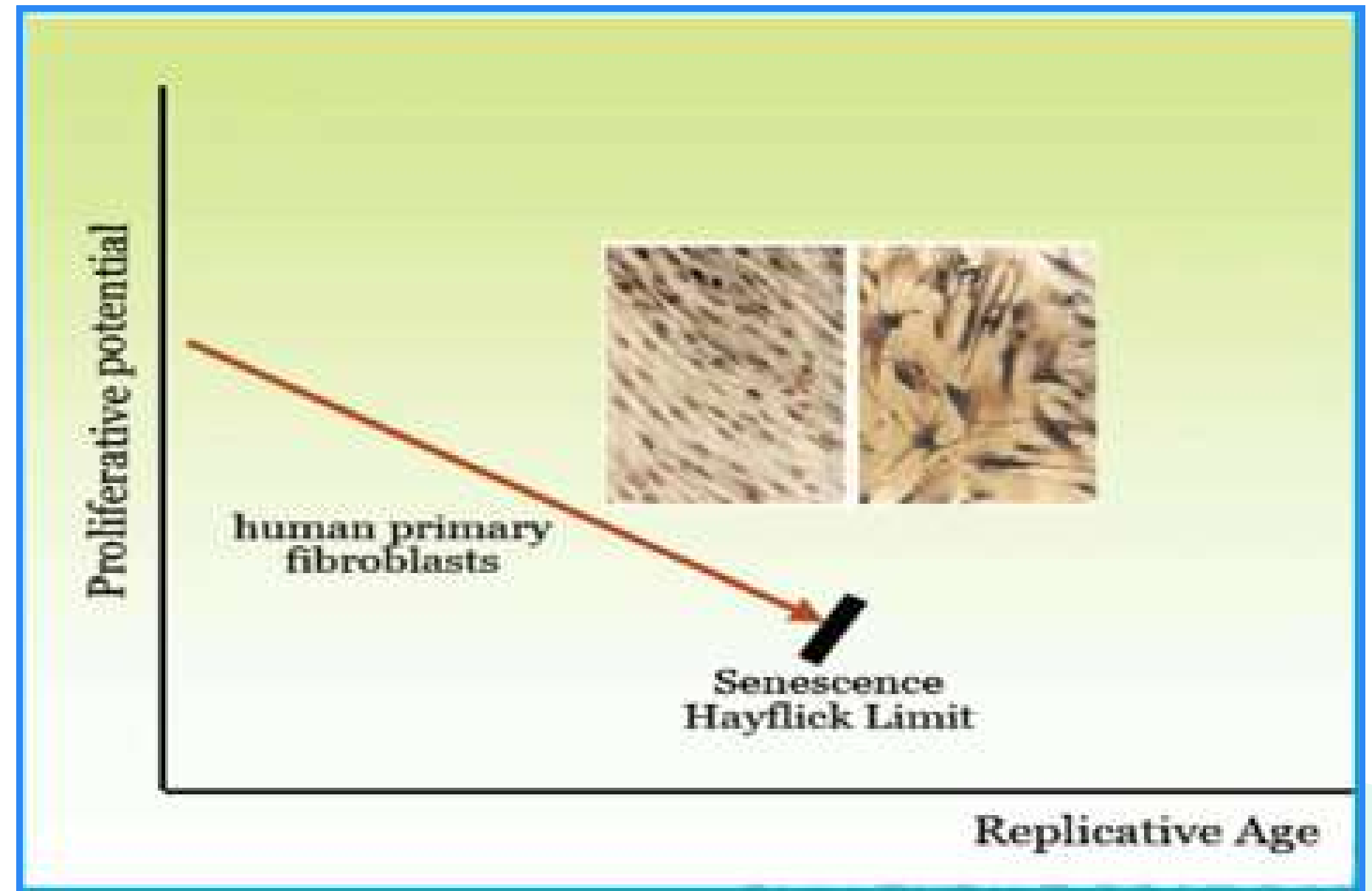


● En **1960**, Léonard Hayflick a découvert que les cellules avaient une **limite de divisions** (environ 50), au-delà de laquelle elles cessaient de se diviser et **changeaient de forme**.

● Cette limite, appelée "limite de Hayflick", est liée à la **longueur des télomères**, qui raccourcissent jusqu'à atteindre **un seuil critique**, déclenchant la sénescence cellulaire.

# EXEMPLE :

- 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.



⚠️ Ainsi les cellules ont un âge dit réplcatif et non pas temporel ⚠️

# QCM&M's

**QCM 2 : À propos de la sénescence, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s)**

- A) La sénescence peut être déclancher en réponse à un déséquilibre de l'homéostasie cellulaire
- B) La cellule sénescente est métaboliquement active tout comme la cellule apoptotique
- C) La sénescence correspond à un arrêt transitoire du cycle cellulaire
- D) Les cellules ont un âge dit réplcatif qui dépend du nombres de divisions (mitoses)
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses





# QCM&M's Correction

**QCM 2 : À propos de la sénescence, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s)**

- A) La sénescence peut être déclancher en réponse à un déséquilibre de l'homéostasie cellulaire -> la base**
- B) La cellule sénescente est métaboliquement active tout comme la cellule apoptotique -> oui elle est bien métaboliquet active mais la cellule apoptotique ne l'est pas +++**
- C) La sénescence correspond à un arrêt transitoire du cycle cellulaire -> ça c'est la quiescence**
- D) Les cellules ont un âge dit réplcatif qui dépend du nombres de divisions (mitoses)**
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses**

# QCM&M's

**QCM 3 : À propos des marqueurs des états cellulaires, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s)**

- A) La Caspase 3 est un marqueur relatif des cellule apoptique
- B) La SA $\beta$ Galactosidase est un marqueur relatif des cellules mitotiques
- C) Un marquage positif au Ki67 démontre que les cellules sont en train de se "suicider"
- D) Un marquage positif au SA $\beta$ Gal suffit à déterminer le caractère sénescent d'une cellule
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses





# QCM&M's

*Correction*



**QCM 3 : À propos des marqueurs des états cellulaires, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s)**

- A) La Caspase 3 est un marqueur relatif des cellule apoptique -> c'est un marqueur absolu+++**
- B) La SA $\beta$ Galactosidase est un marqueur relatif des cellules mitotiques. -> c'est pour les cellules sénescents**
- C) Un marquage positif au Ki67 démontre que les cellules sont en train de se "suicider" -> elles sont entrain de se diviser**
- D) Un marquage positif au SA $\beta$ Gal suffit à déterminer le caractère sénescents d'une cellule -> NON+++ ce marquage suggère++ alors il faut plusieurs marqueurs**
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses -> et oui c'est possible**

### III – Description de la sénescence

#### A) Cause de la sénescence (il y en a 2)

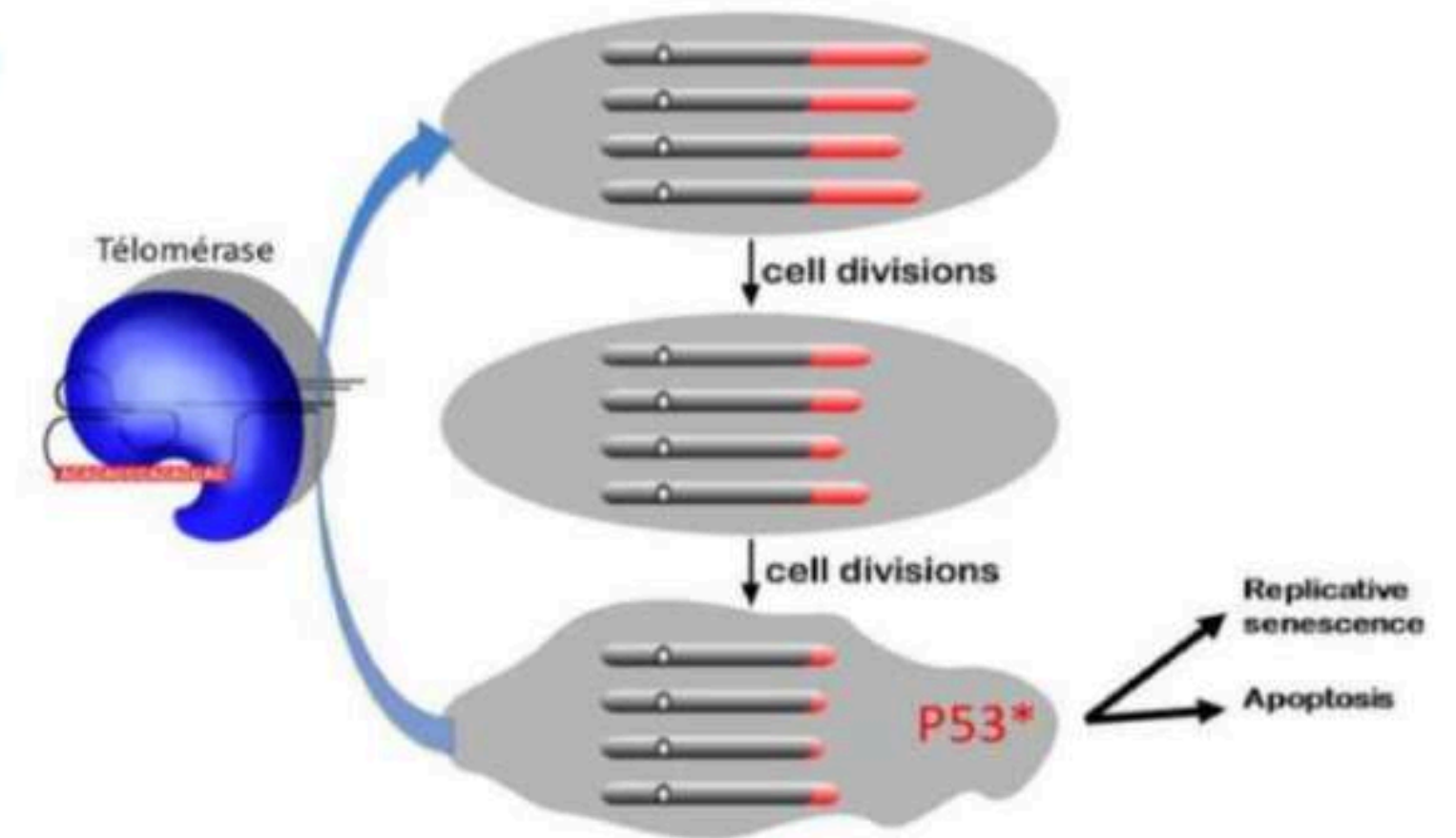
##### 1) Sénescence réplivative 🧣🧣🧣

● La cellule est dotée d'une **horloge interne** +++ qui compte le nombre de divisions.

● Les **téломères** (ici en rouge) s'érodent à chaque division. En dessous d'une **taille critique** (Limite de Hayflick) on observe la mise en place de la sénescence réplivative

● Cela est du un processus moléculaire physiologique → la **perte de nucléotides** lors de la réplification de l'ADN

La sénescence réplivative est causée par l'érosion somatique des téломères



**Divisions successives  
(vieillesse cellulaire)**

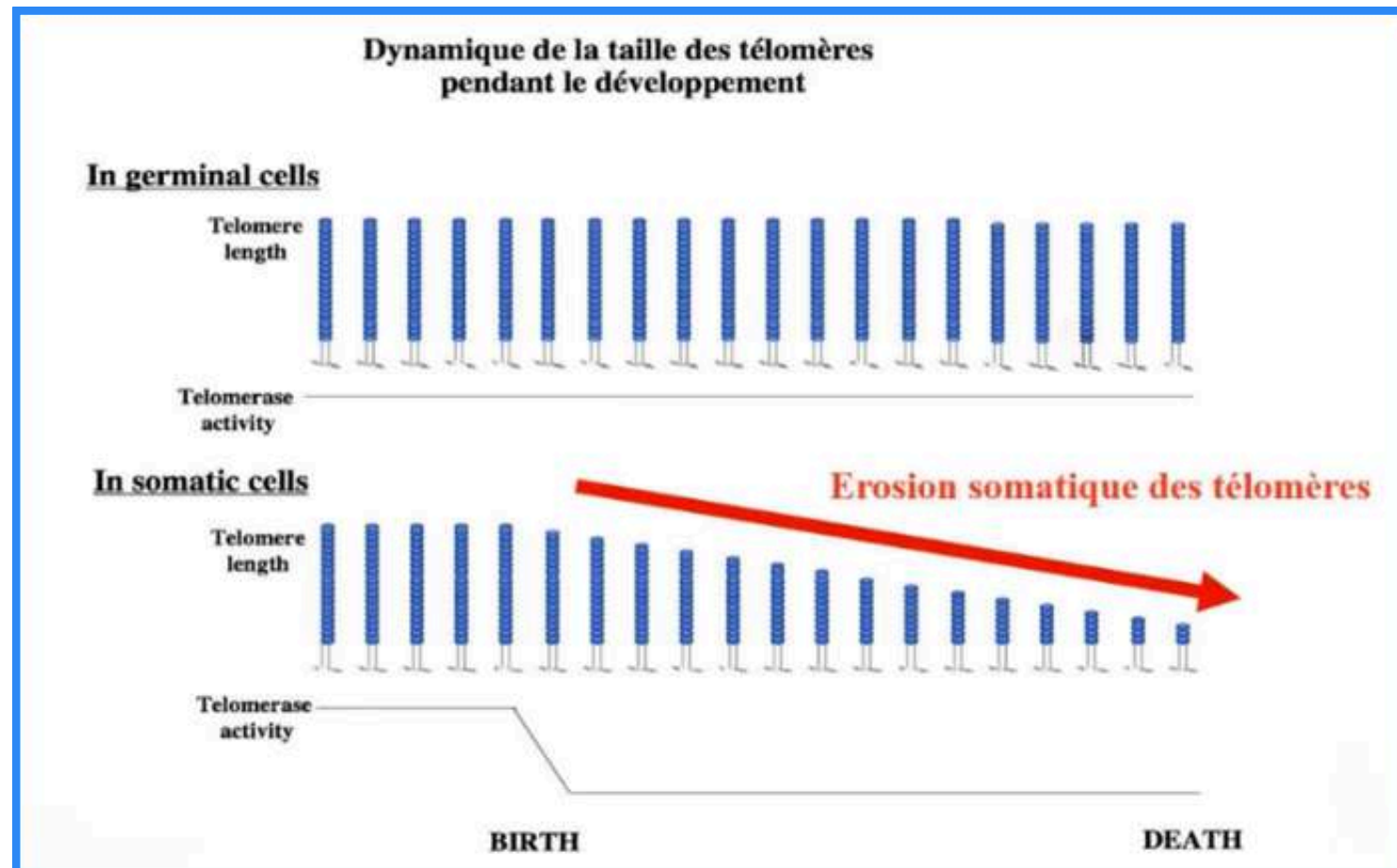
**Diminution de la taille des **téломères**  
(dommage de l'ADN)**

**Activation de **p53** +++**

**APOPTOSE**

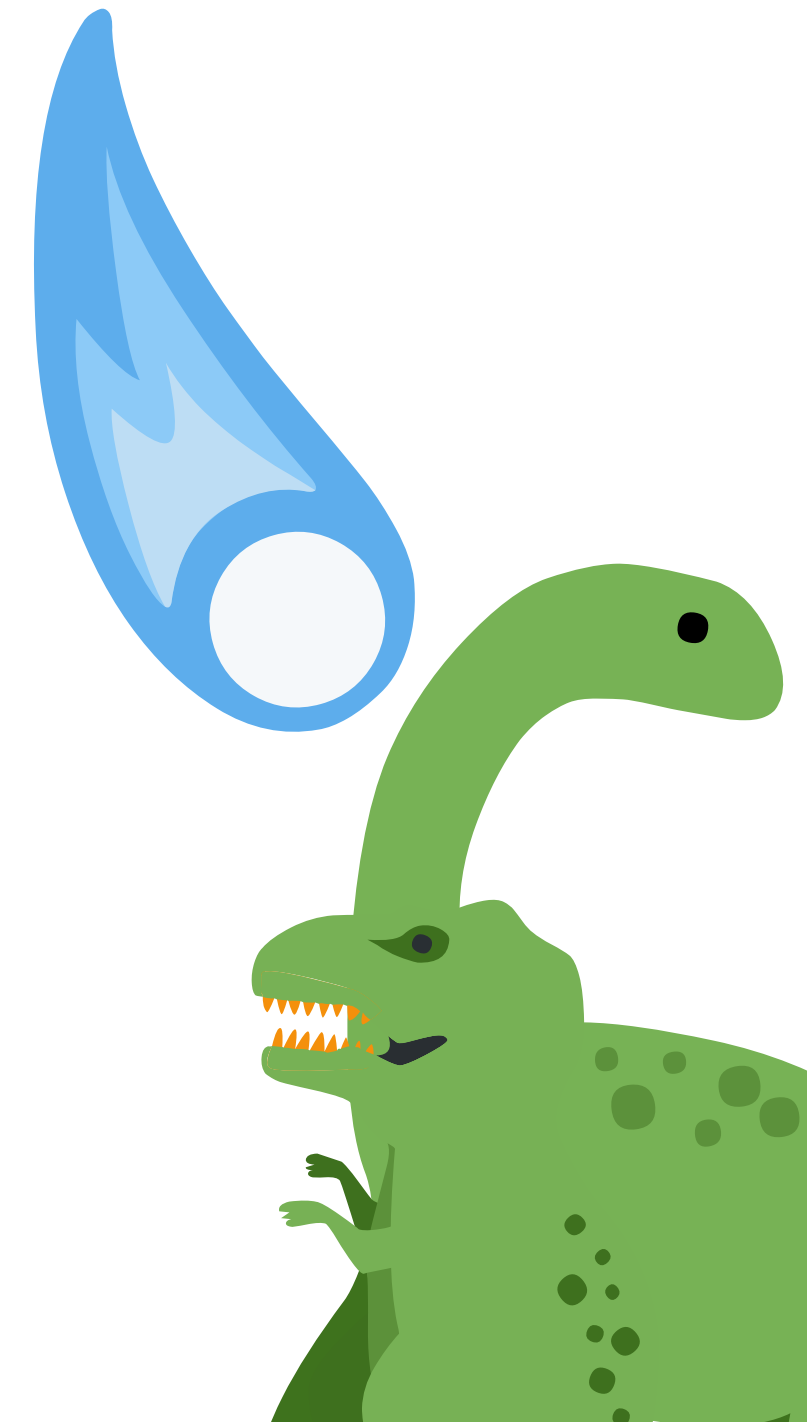
**SÉNESCENCE**

Tout ceci s'explique par l'action d'une **enzyme particulière** qui permet de **répliquer les télomères** : la **téломérase +++**. 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.



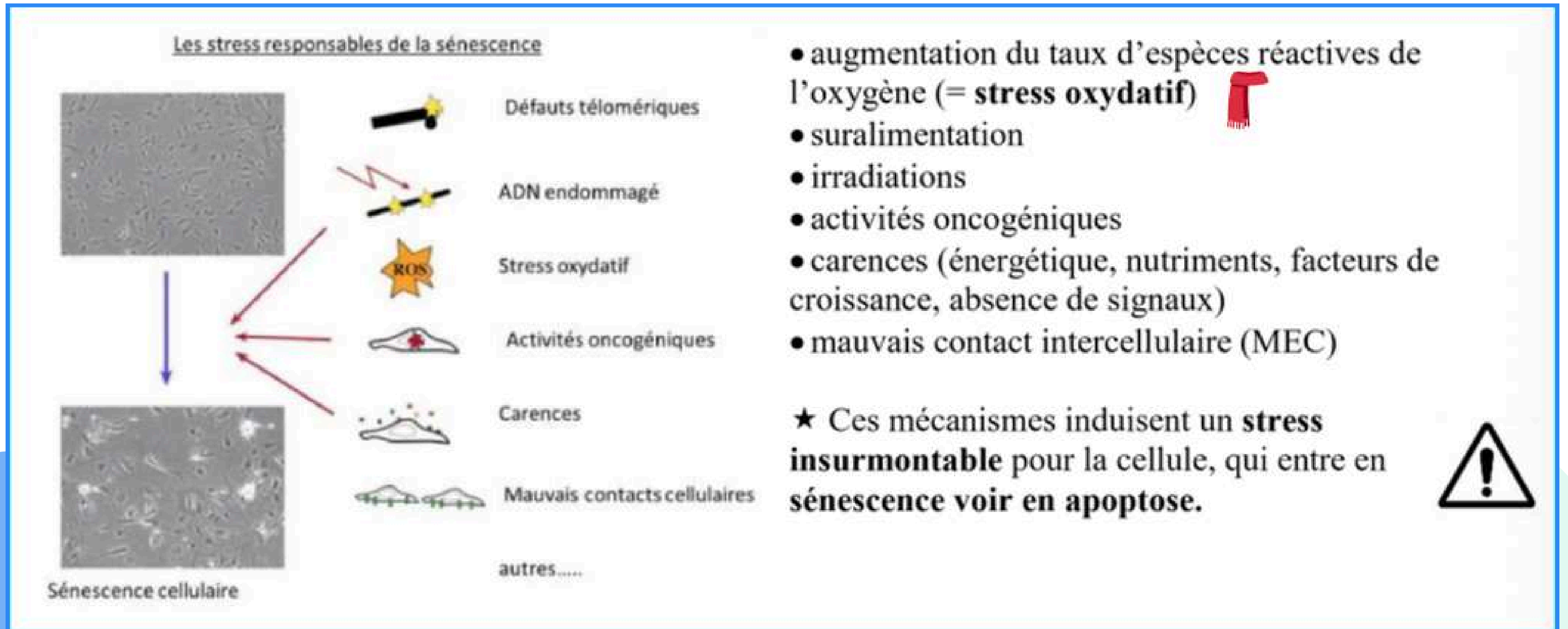
**"August Weismann"**  
**GERMEN IMMORTEL**  
(transfère l'information génétique entre les générations)  
**≠**  
**SOMA MORTEL**  
(supporte le germen)

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** (et donc de la survie de celle-ci indirectement)



## 2) Sénescence prématurée 🧣🧣🧣

La **sénescence** peut être déclenchée par une longue liste de stress différents :

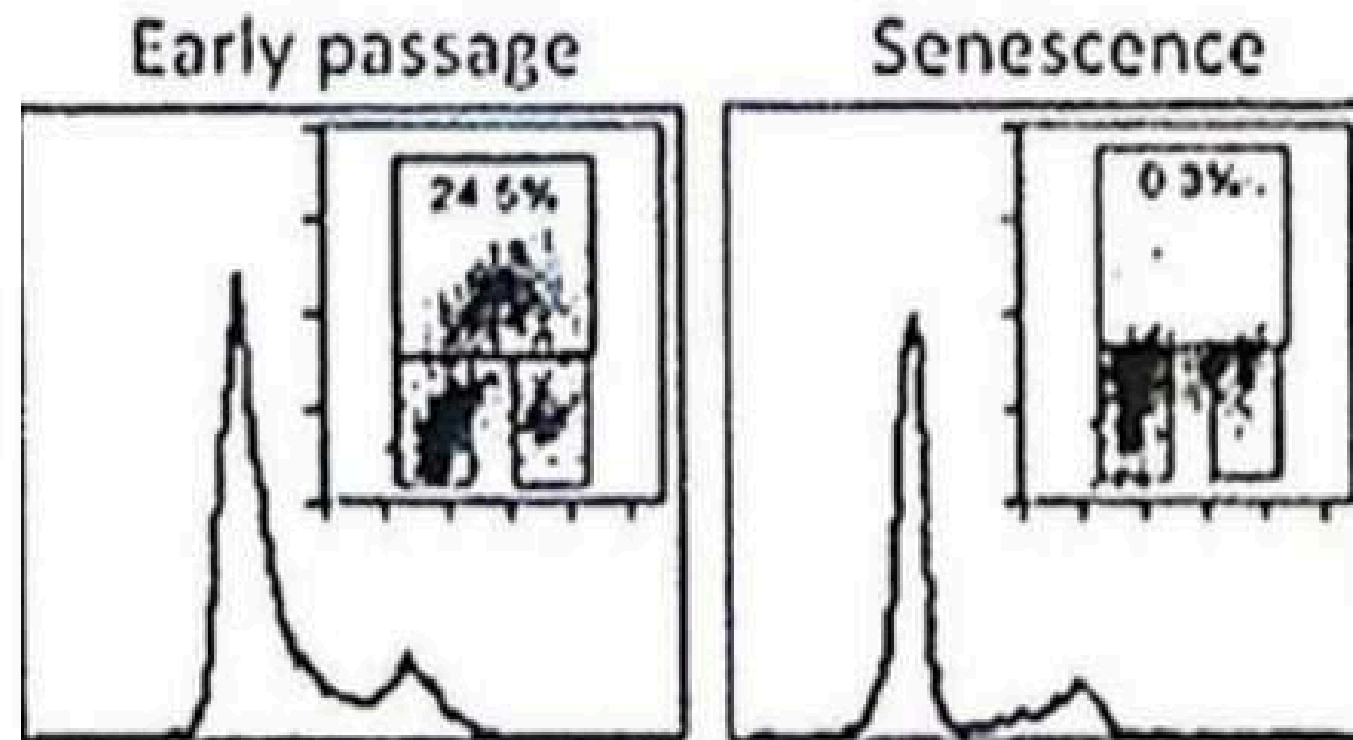


## B) Caractéristiques de la sénescence

- D'un point de vue expérimental on peut retrouver des caractéristiques **intrinsèques** et **extrinsèques** qui qualifient la sénescence :

### Caractéristiques intracellulaire/intrinsèques

#### Arrêt de la croissance



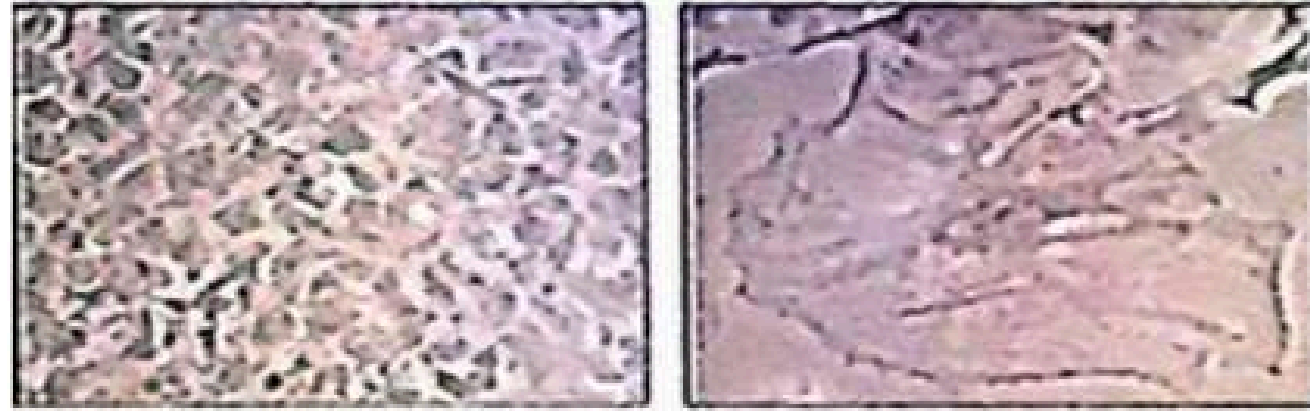
Cet **arrêt de prolifération** fait qu'on peut facilement savoir s'il y a des cellules **sénescentes** dans une culture en faisant une **cytométrie de flux**.

À **gauche**, on voit le pic de cellules en **G1** et **G2** et entre les deux des cellules en **S (réplication)**. (cf mitose)

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 **sénescence**.

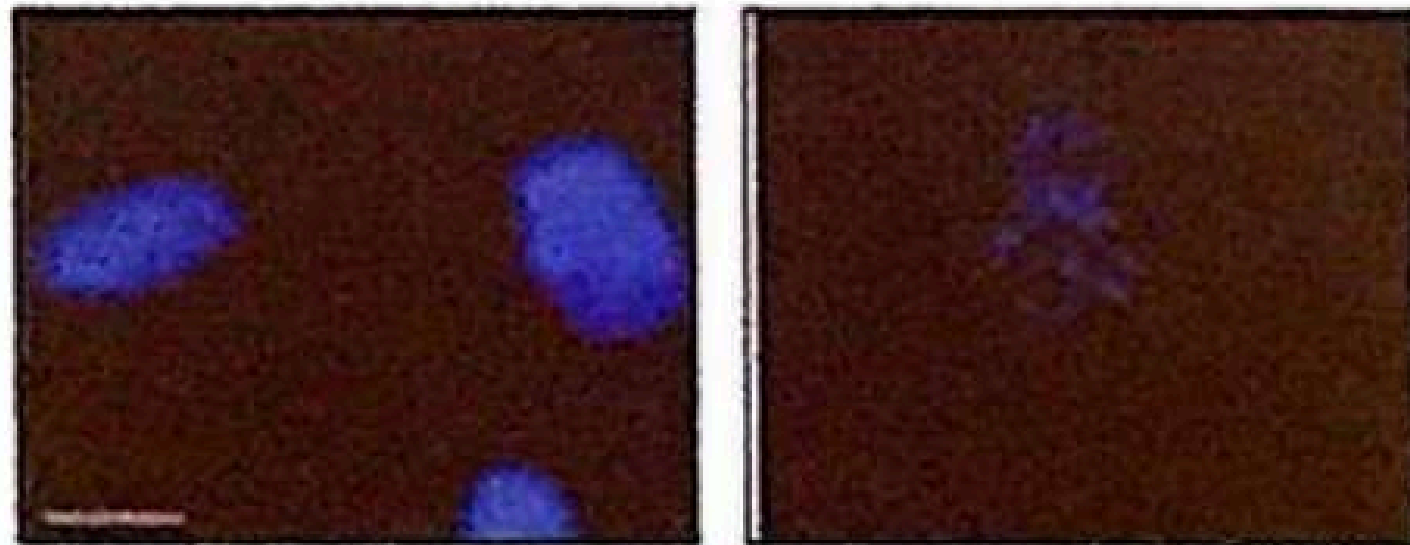
# Caractéristiques intracellulaire/intrinsèques

## 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

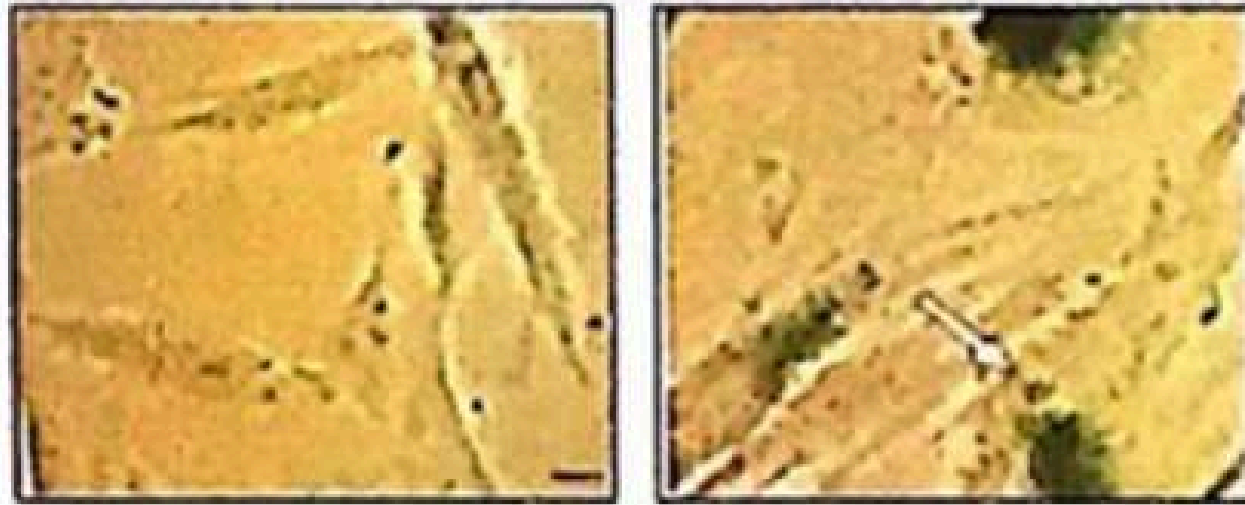


**Changements chromatinien** :  
On voit l'apparition de **foyers d'hétérochromatine** à la coloration au **DAPI** dans les cellules sénescences (à droite). Il y a une **concentration de chromatine** très **importante**, caractéristique de certains types de cellules sénescences que l'on appelle **SAHF**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



# Caractéristiques intracellulaire/intrinsèques

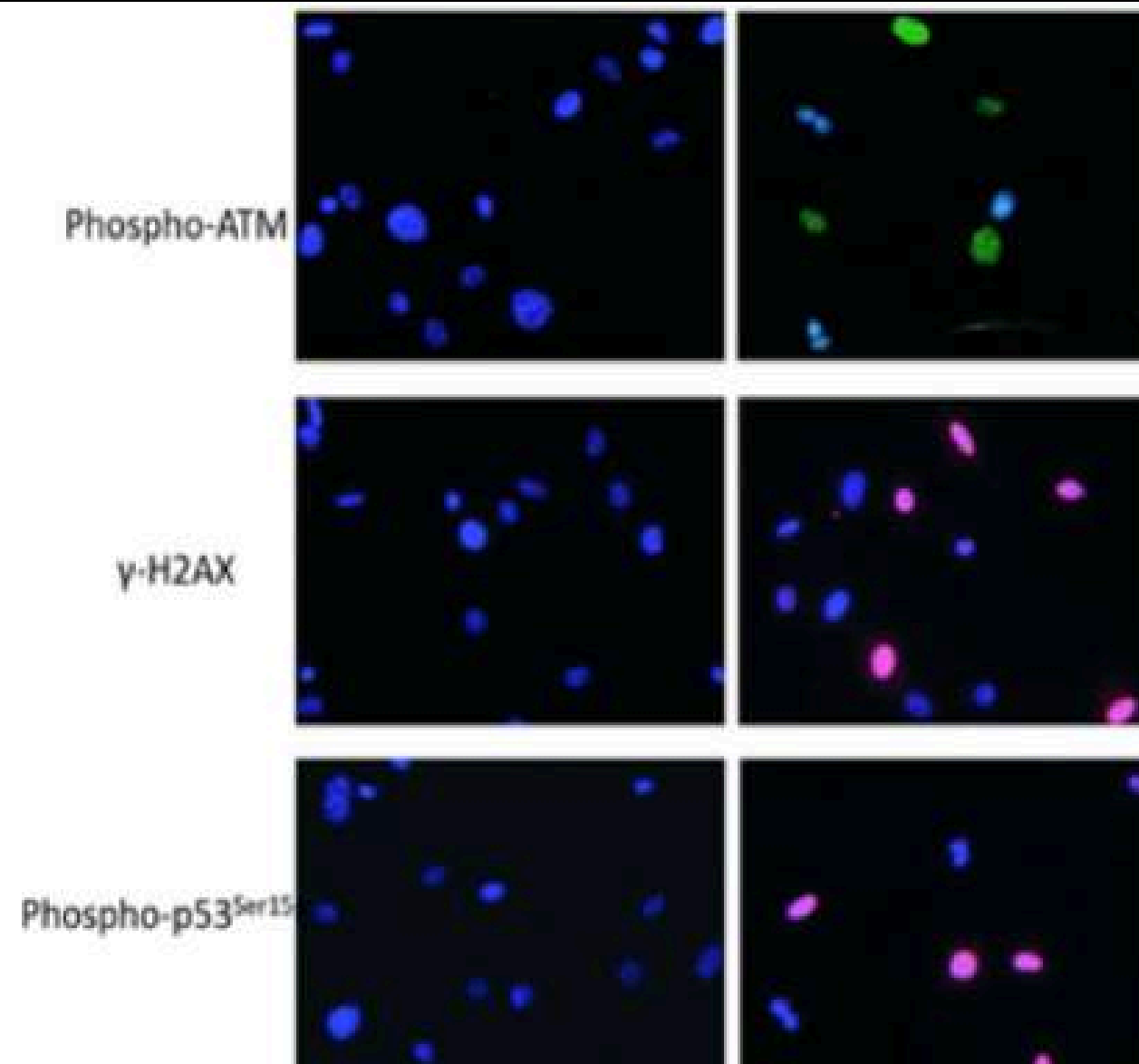
Activité  
 $\beta$ Galactosidase  
très forte



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**.

Dommmages de  
l'ADN +  
apoptose

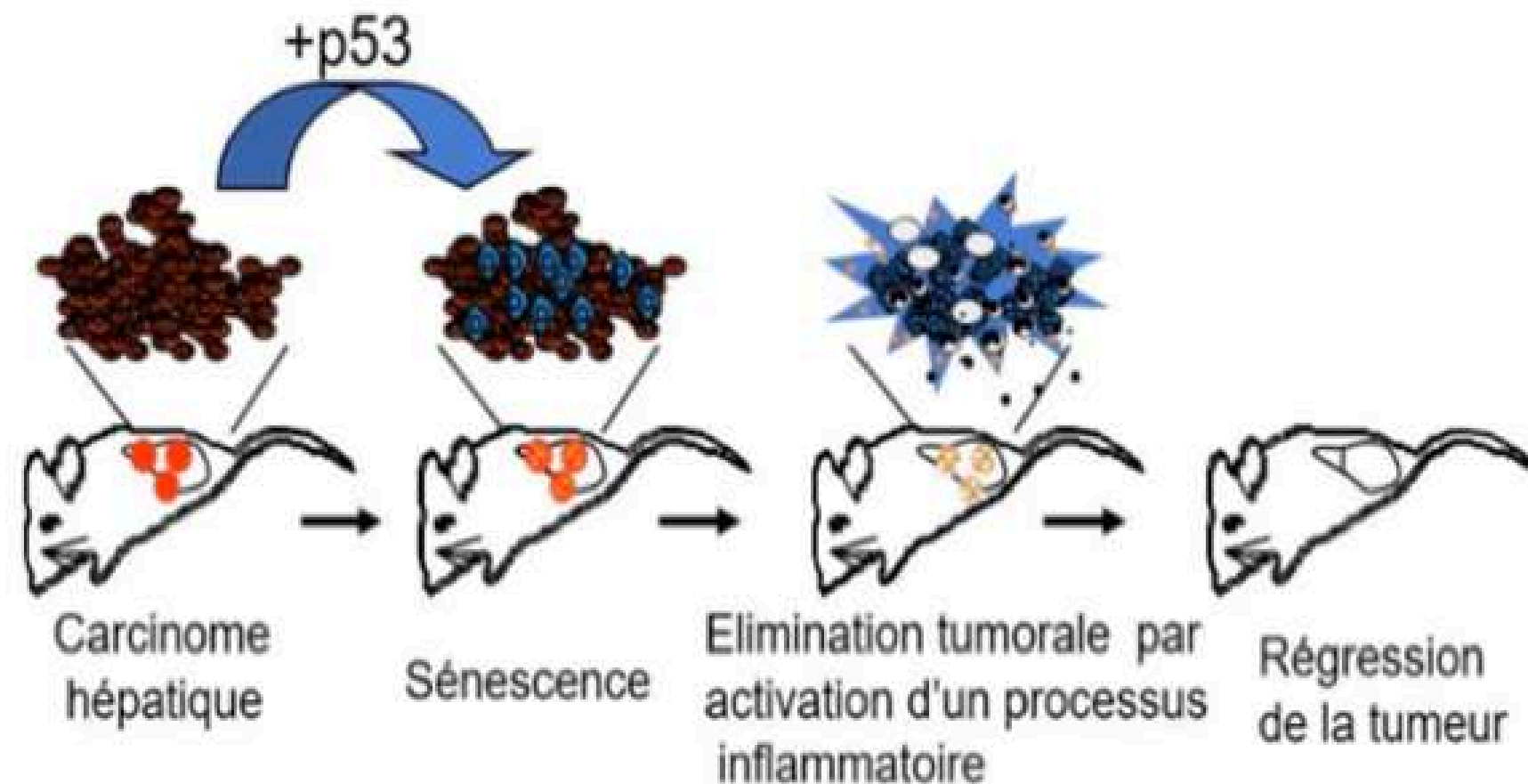
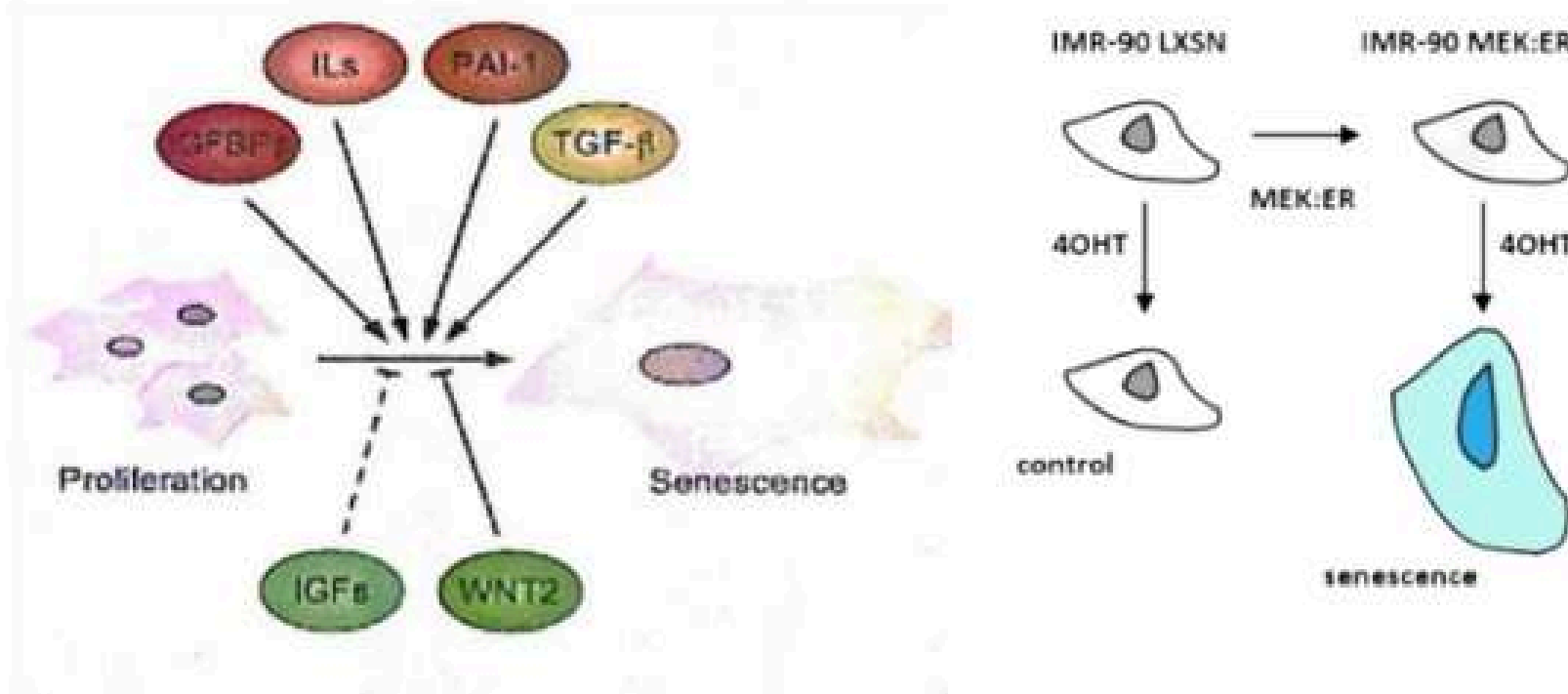


Dans la plupart des cas, la **sénescence** est causée par une **activation de la réponse aux dommages de l'ADN +++**

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

De plus, une fois une cellule entrée en **sénescence**, elle devient **résistante à l'apoptose +++**

# Caractéristiques extracellulaires/extrinsèques :



**SASP = Senescence Associated Secretory Phenotype**

Les **cellules sénescentes** 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**.

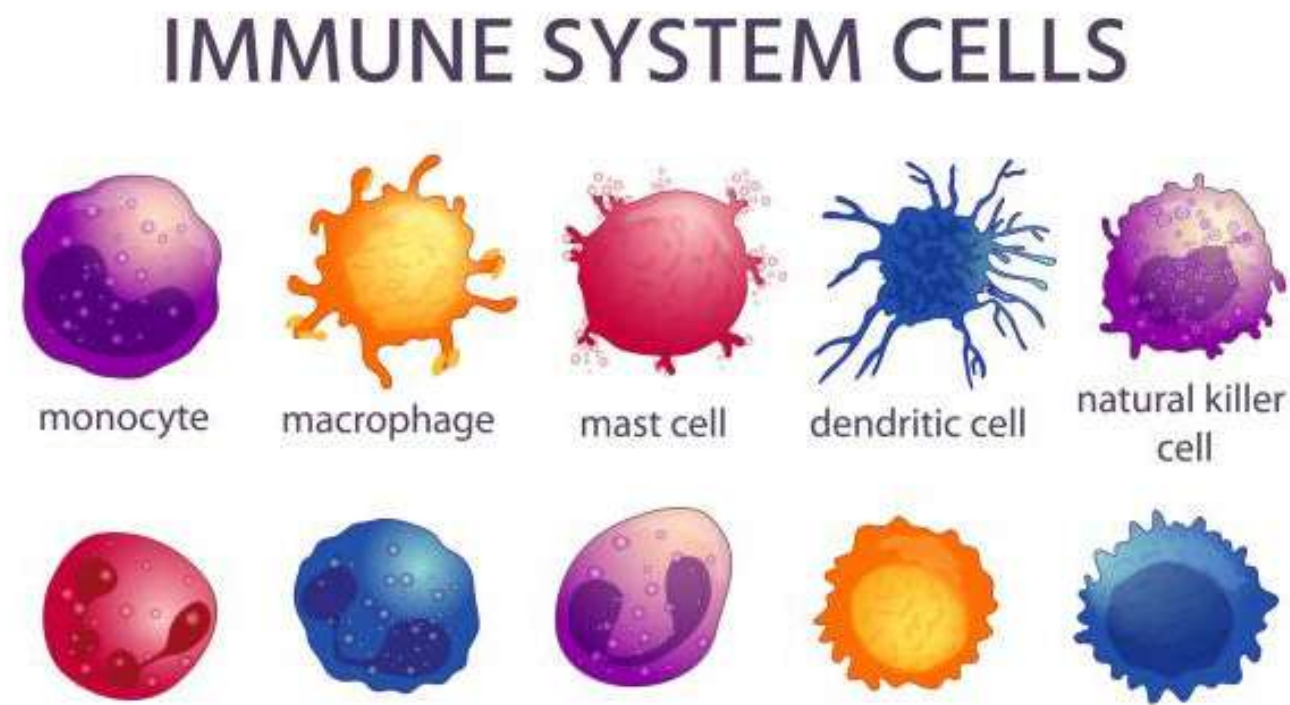
**Les cellules sénescentes** sont donc **éliminées** par un **processus pro-inflammatoire** ce qui va contribuer à leur **élimination via le système immunitaire +++** (par phagocytose notamment)

**SASP**

## C) Devenir des cellules sénescentes

- La cellule sénescente est capable de **vivre très longtemps**. Mais, il faut que **l'organisme** puisse les éliminer. Les cellules sénescentes sont éliminées par un processus pro-inflammatoire.

Pour illustrer  
seulement ne  
vous inquiétez  
pas vous les  
verrez en  
histologie



- Mais attention, le **vieillessement physiologique** est marqué tout de même par une augmentation des facteurs de l'inflammation car il y a plus de cellules sénescentes

↑  
Nombre de  
cellules  
sénescentes

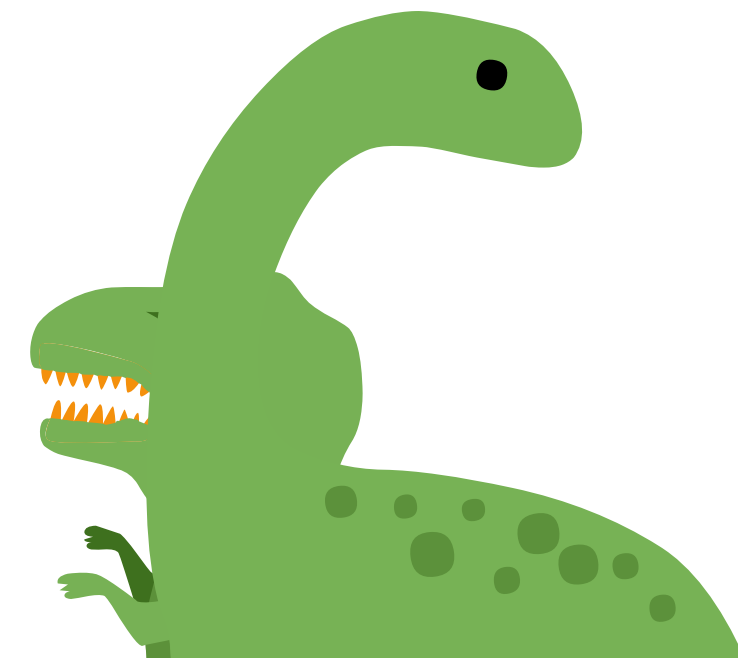
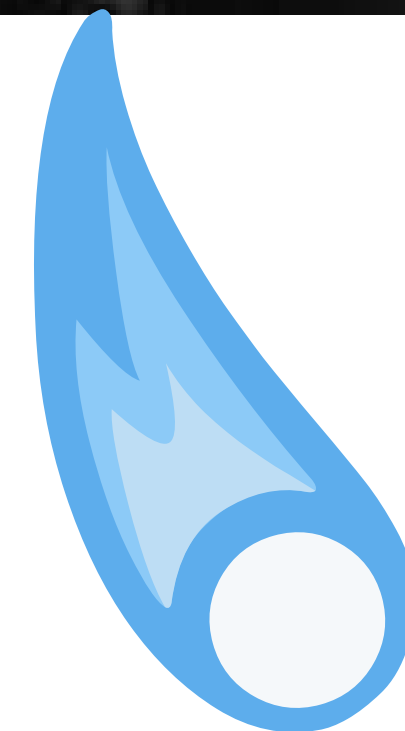
→  
Libération de facteurs  
pro-inflammatoire SASP  
+ Inflammation stérile

→  
Intervention des  
cellules de l'immunité  
et élimination  
physiologique

● Parfois, le systeme immunitaire est **débordé** ce qui peut provoquer une accumulation anormale de cellule sénescente et donc un **processus pathologique**.

● À la manière de **Dr Jekyll et Mr Hyde**, cette **inflammation locale** est ambivalente :

- De **courte durée/transitoire** :  
L'inflammation est **bénéfique** et les cellules sont **éliminées**.
- De **longue durée** : Si cette inflammation perdure elle va être responsable de **dommages au niveau du tissu**.



# QCM&M's

**QCM 4 : À propos de la sénescence cellulaire, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s)**

- A) Le raccourcissement trop important des télomères permet l'activation de p53
- B) La télomérase s'exprime habituellement dans la plupart des cellules somatiques après la naissance
- C) L'activation d'oncogène peut être responsable du déclenchement d'une sénescence prématurée
- D) Les cellules sénescentes ont une forte activité mitochondriale
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses





# QCM&M's

## Correction



**QCM 4 : À propos de la sénescence cellulaire, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s)**

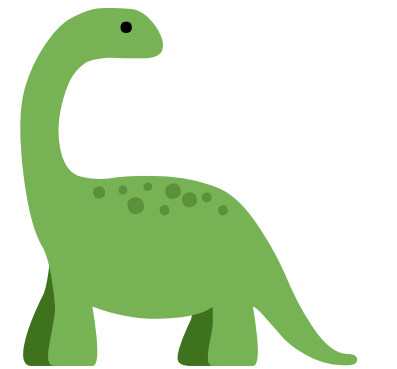
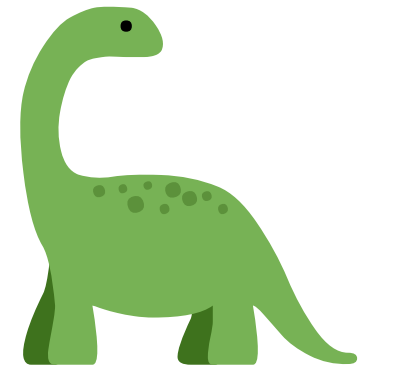
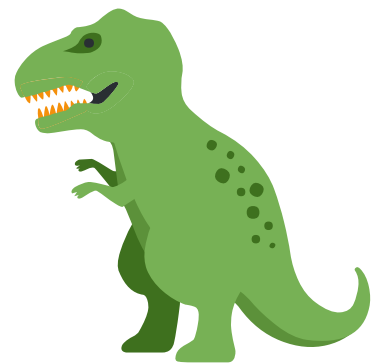
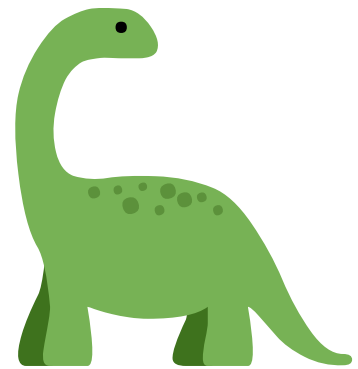
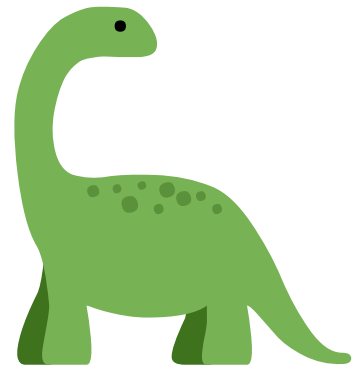
**A) Le raccourcissement trop important des télomères permet l'activation de p53 -> en dessous de la "limite de Hayflick"**

**B) La télomérase s'exprime habituellement dans la plupart des cellules somatiques après la naissance -> son expression persiste dans les cellules germinales mais est abolie dans le "soma"**

**C) L'activation d'oncogène peut être responsable du déclenchement d'une sénescence prématurée -> pour lutter contre le cancer la cellule ne se divise plus :)**

**D) Les cellules sénescents ont une forte activité mitochondriale -> lysosomiale +++ et non pas mitochondriale**

**E) Les propositions A, B, C et D sont fausses**



Pour finir en beauté voici vos 3 experts préférés (missionné par **GIGI** évidemment) en pleine action...