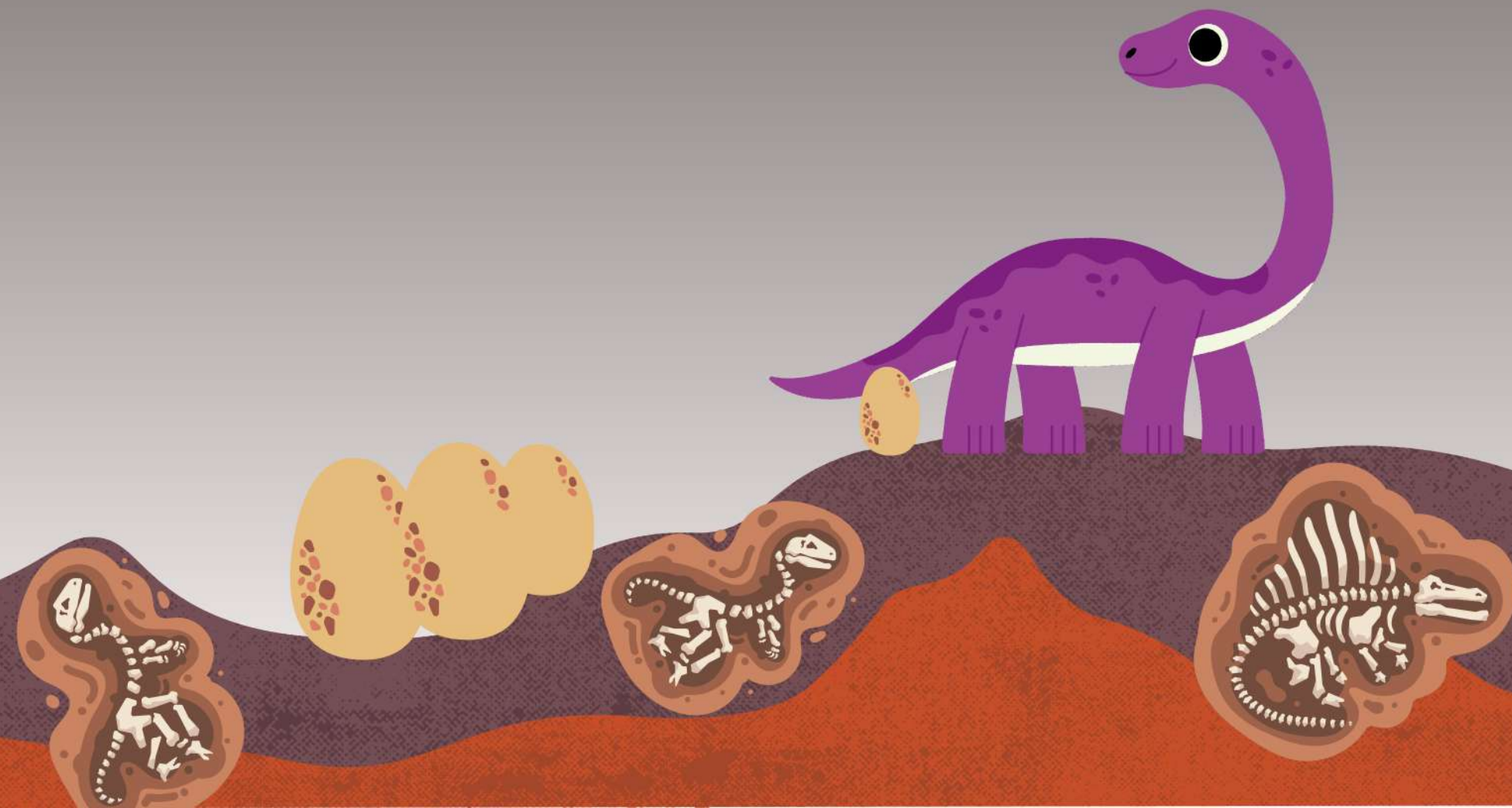


Cancer et vieillissement

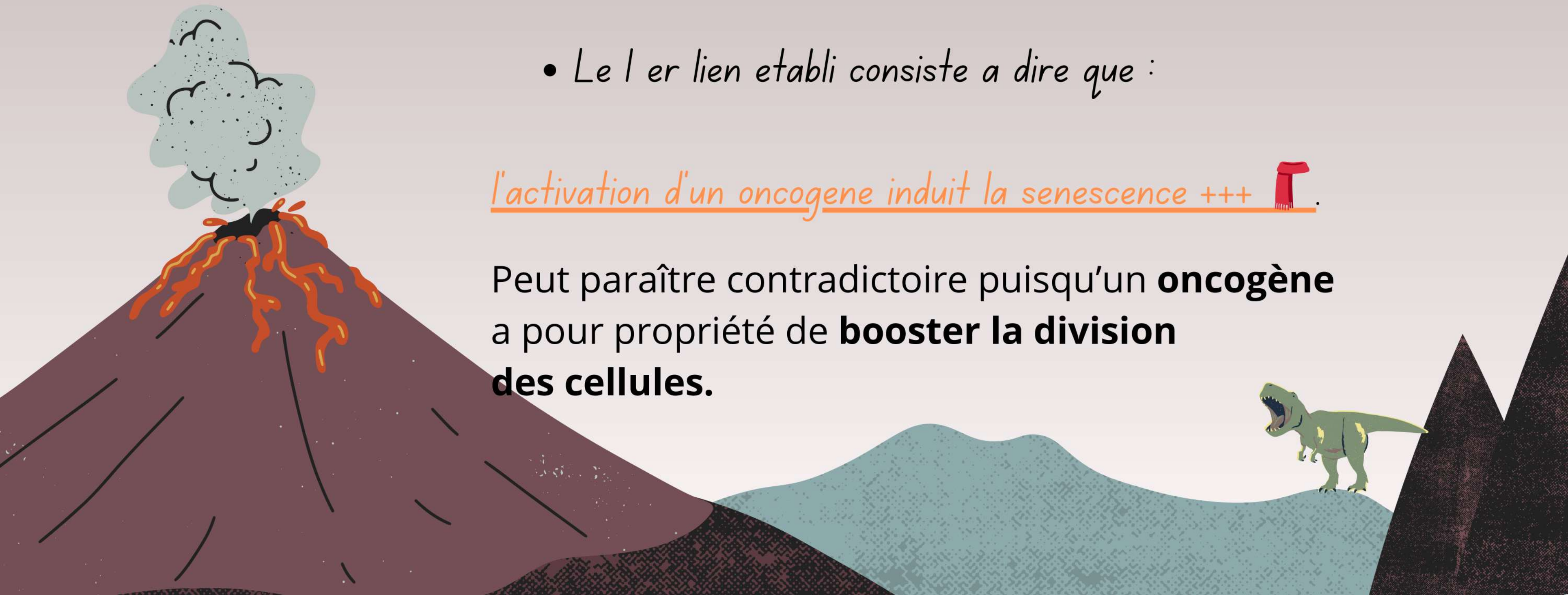


Lien étroit entre sénescence et vieillissement mais aussi sénescence et cancer

- Le 1^{er} lien établi consiste à dire que :

l'activation d'un oncogène induit la sénescence +++ 🚫.

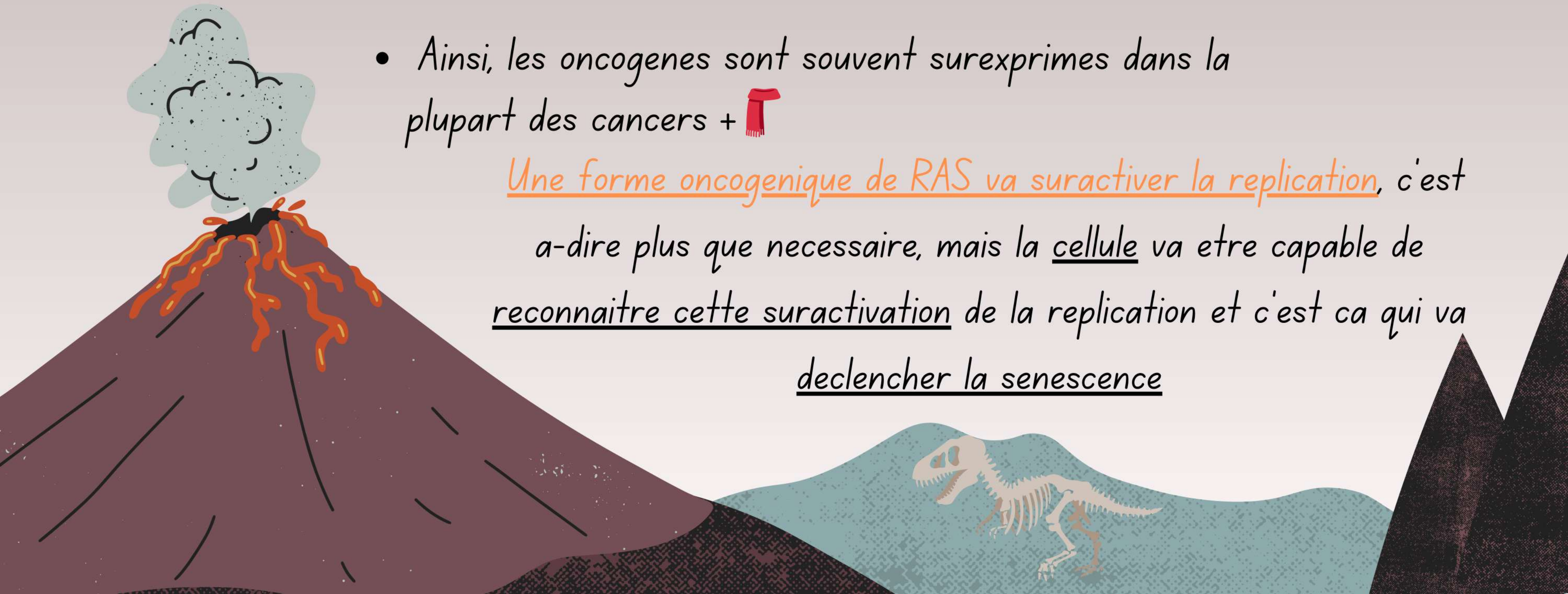
Peut paraître contradictoire puisqu'un **oncogène** a pour propriété de **booster la division des cellules**.



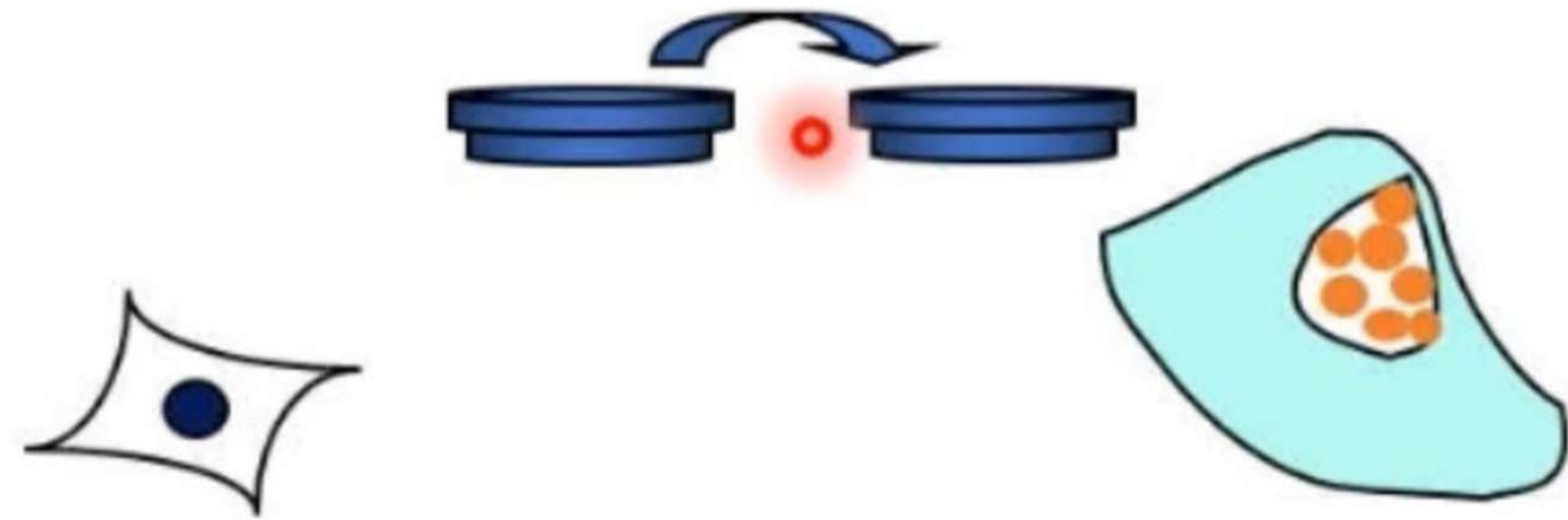
- La cellule normale reconnaît cette activation oncogénique comme un processus supra-physiologique anormal + et va donc appuyer sur la pedale de frein en déclenchant la sénescence.

- 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



H-RasV12



Cellule primaire
"normale"

Sénescence

I. LA SENESCENCE CELLULAIRE

- A. L'OIS : Oncogene-Induced Senescence

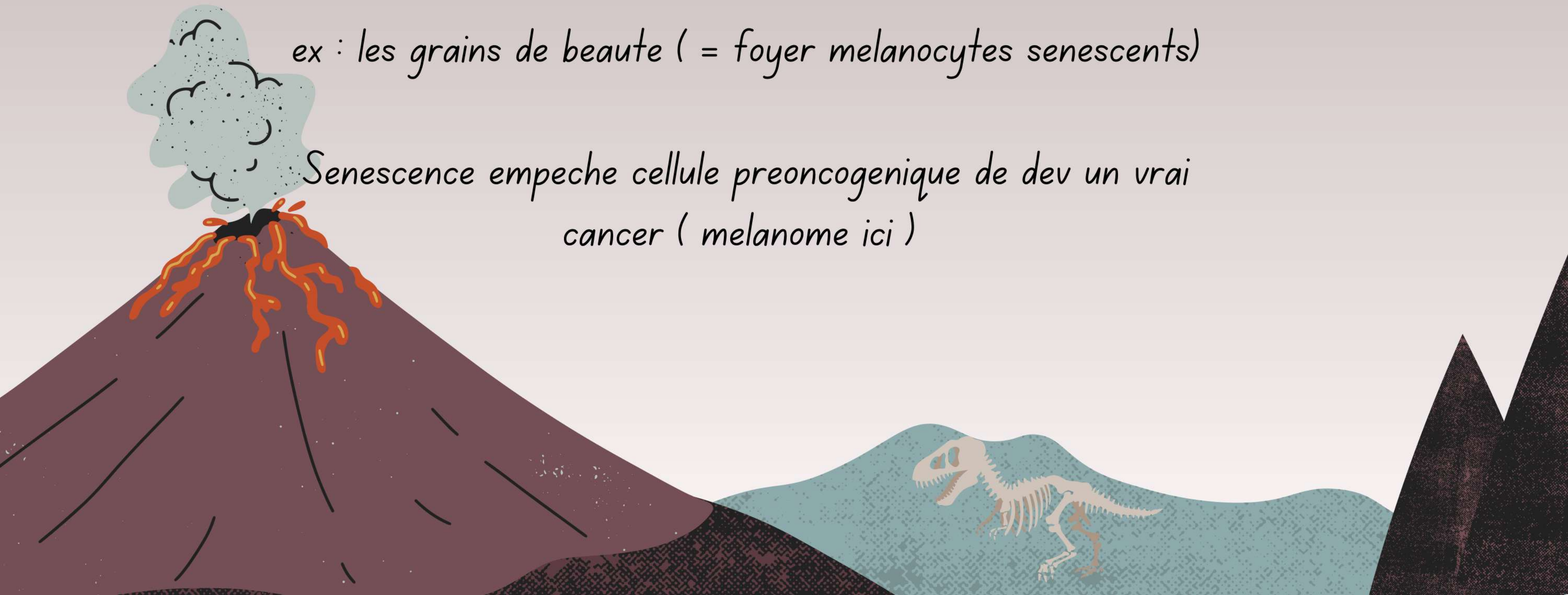
La senescence replicative (quand il y a des dommages sur l'ADN par ex) n'est PAS la seule forme de senescence + (il y a l'OIS aussi)



La senescence peut (mais pas toujours) etre un
mecanisme onco-suppresseur de
tumeur, puisque l'activation d'un oncogene induit la
senescence +++ 🧣🧣🧣

ex : les grains de beaute (= foyer melanocytes senescents)

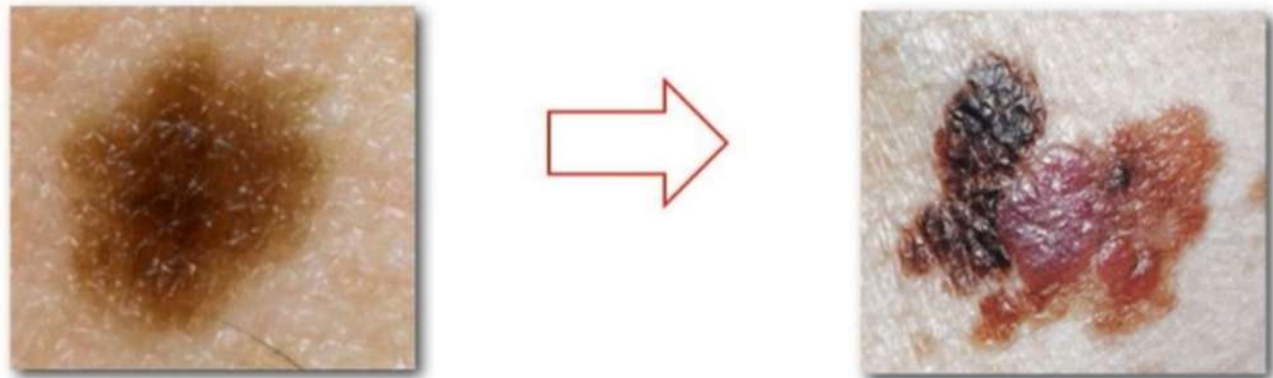
Senescence empeche cellule preoncogenique de dev un vrai
cancer (melanome ici)



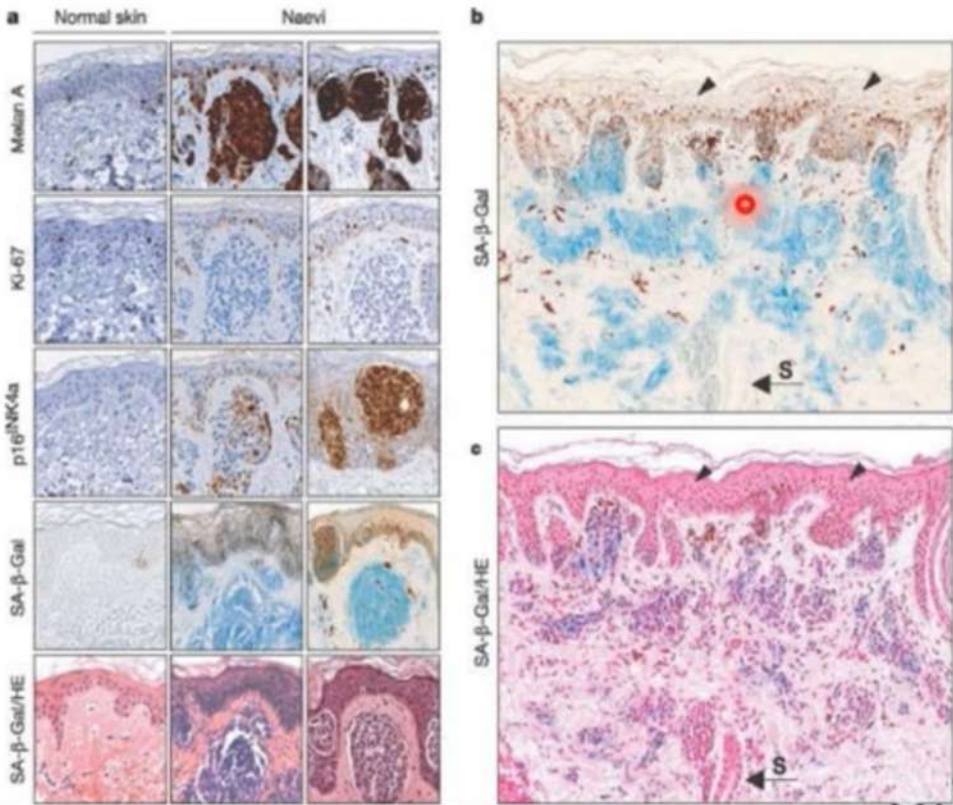


Senescence comme un mécanisme suppresseur de tumeur

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



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

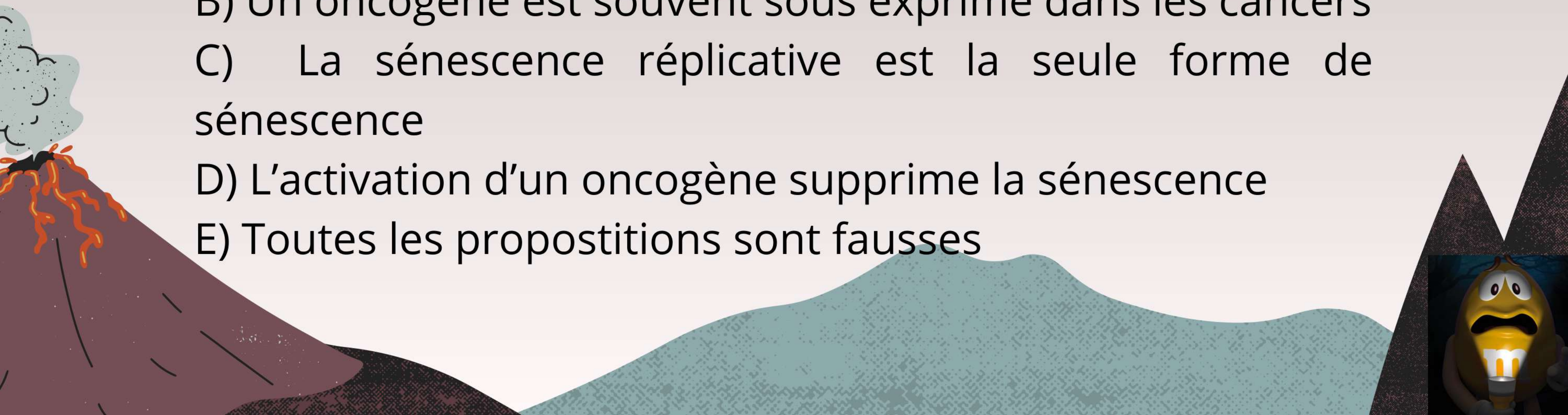


QCM&M's

À propos des propositions suivantes, choisissez la/les proposition(s) exactes :



- A) Un oncogène a pour propriété de booster la division cellulaire
- B) Un oncogène est souvent sous exprimé dans les cancers
- C) La sénescence répllicative est la seule forme de sénescence
- D) L'activation d'un oncogène supprime la sénescence
- E) Toutes les propositions sont fausses



QCM&M's

À propos des propositions suivantes, choisissez la/les proposition(s) exactes :



A) VRAI

B) Un oncogène est souvent **SUR exprimé** dans les cancers

C) Il y a l'OIS aussi

D) FAUX

E) Toutes les propositions sont fausses



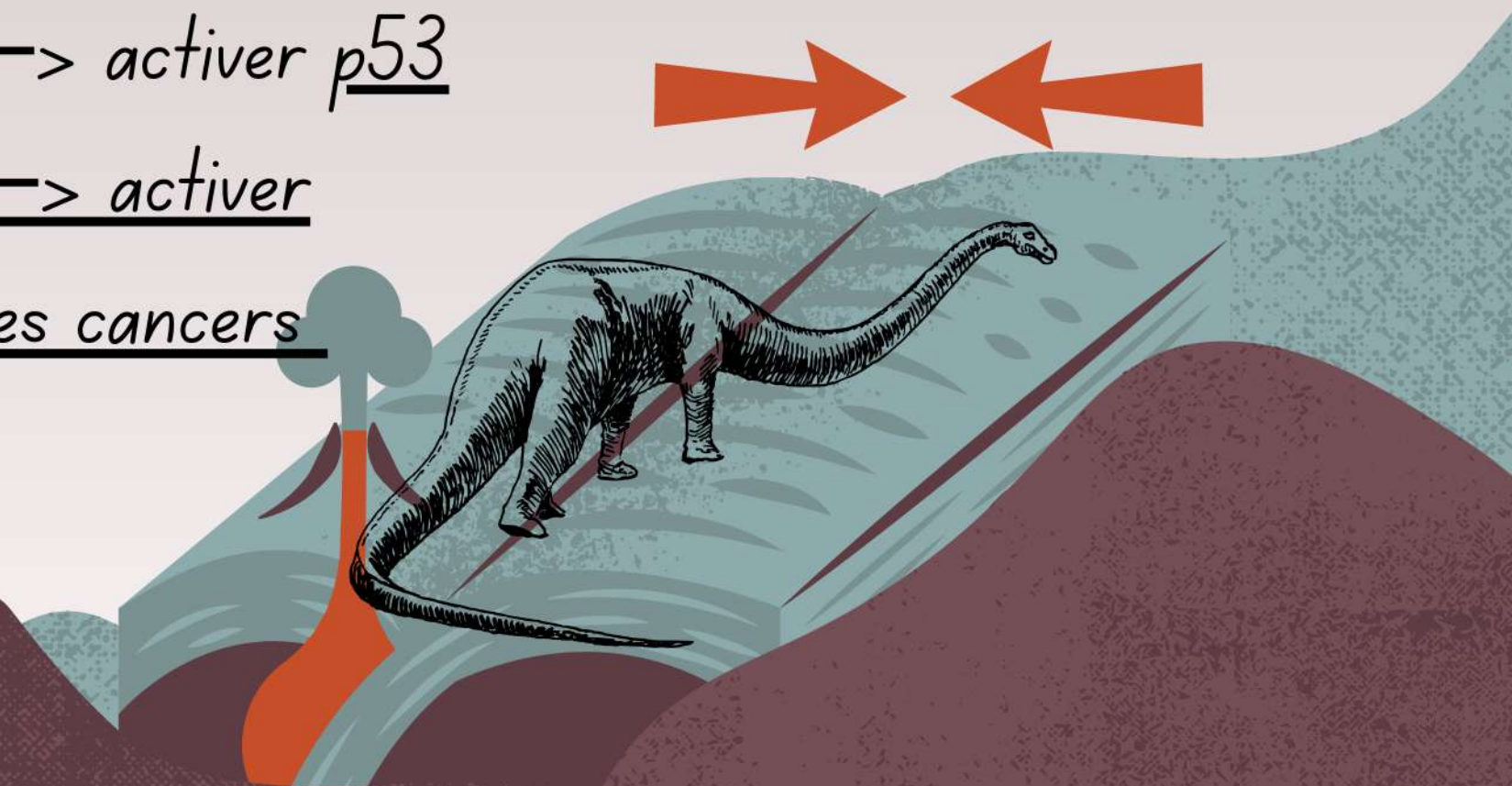
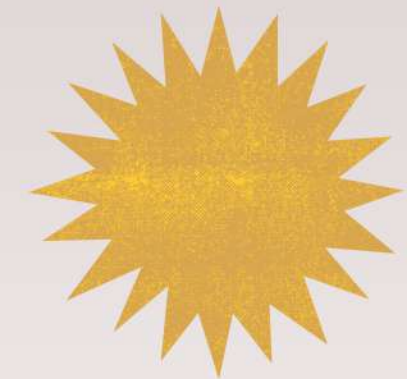
B. La Sénescence Répllicative

Couplage entre vieillissement et le cancer

Et le cancer et senescence : les telomeres (ils se raccourcissent au court des divisions cellulaires, cela est du a l'inhibition de telomerase dans cellules somatiques)

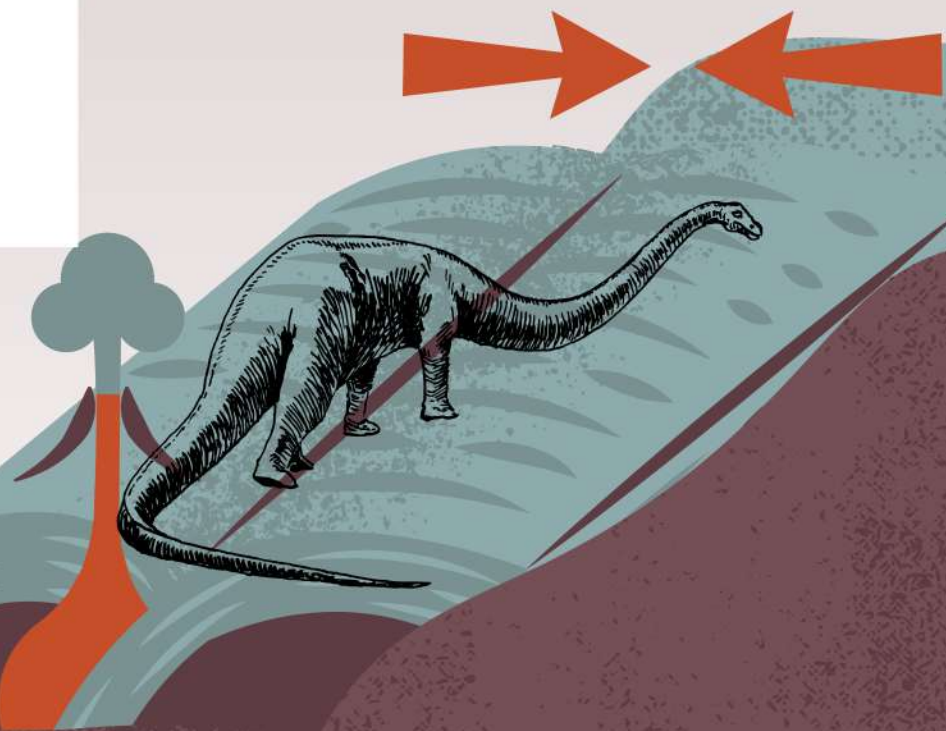
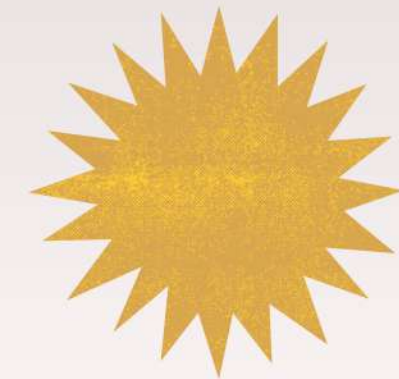
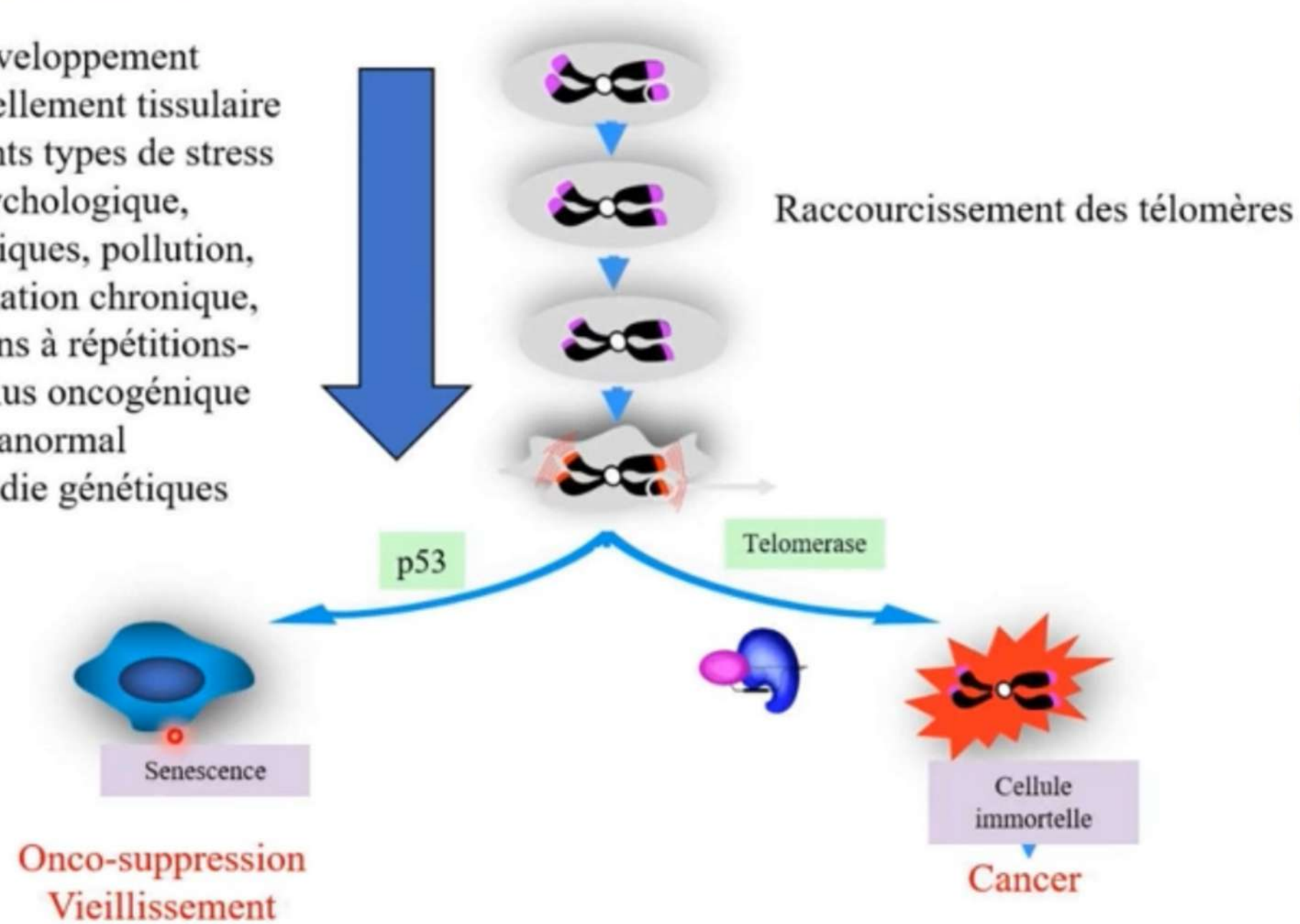
C'est un *processus physiologique de l'organisme*

Au cours du temps nos telomeres raccourcissent —> activer p53
comme reconnaissance de dommage a l'ADN —> activer
senescence des cellules pour empecher le dev des cancers



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

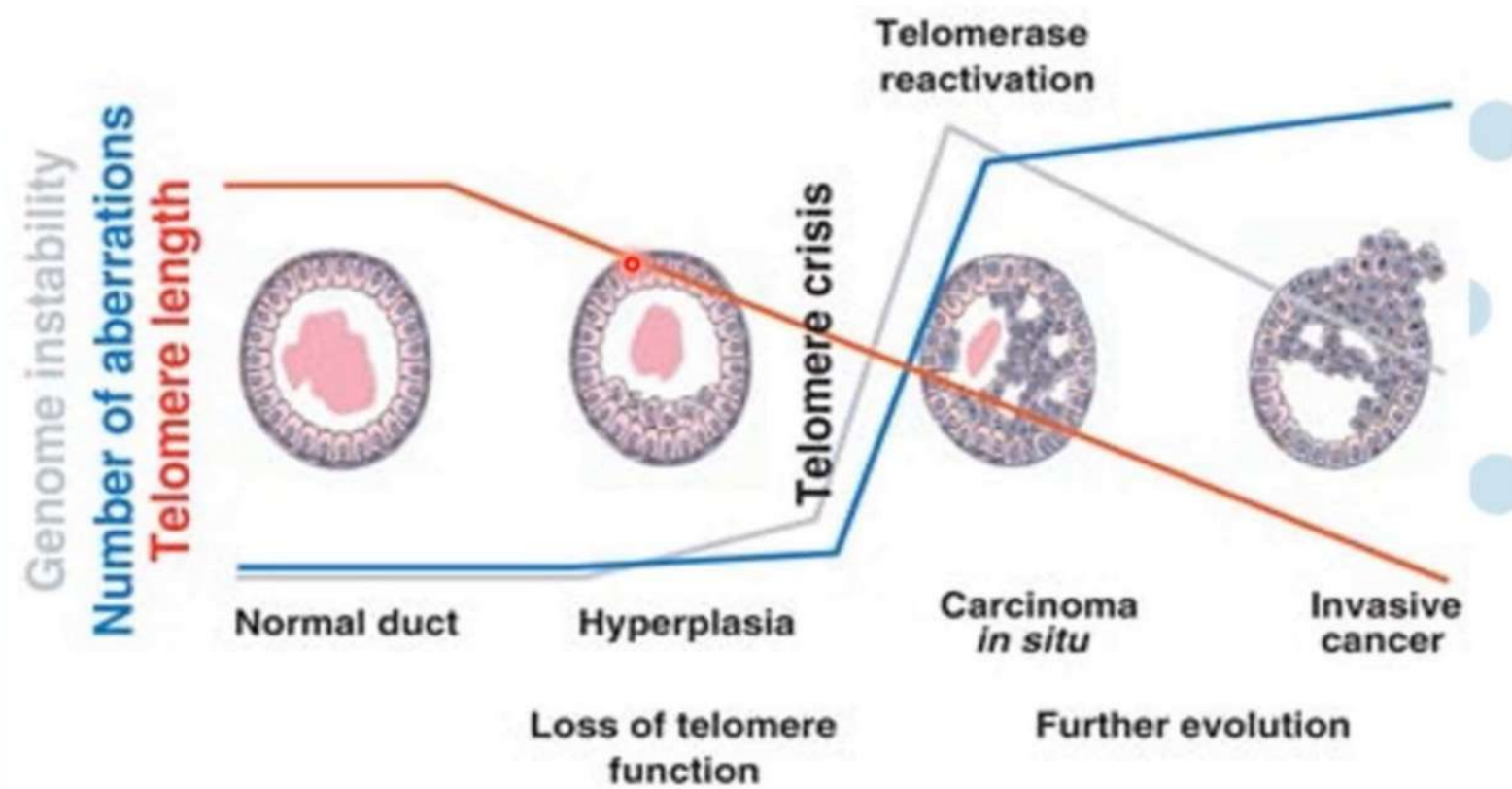
- Développement
- Renouvellement tissulaire
- Différents types de stress
(psychologique,
genotoxiques, pollution,
inflammation chronique,
infections à répétitions-
- Stimulus oncogénique
anormal
- Maladie génétiques



Il y a d'abord une phase de remodelage tissulaire = hyperplasie.
Ce qui correspond a une *perte des fonctions telomeriques*, (*crise telomerique*) bcp cellules meurent et certaines reactivent la telomerase.

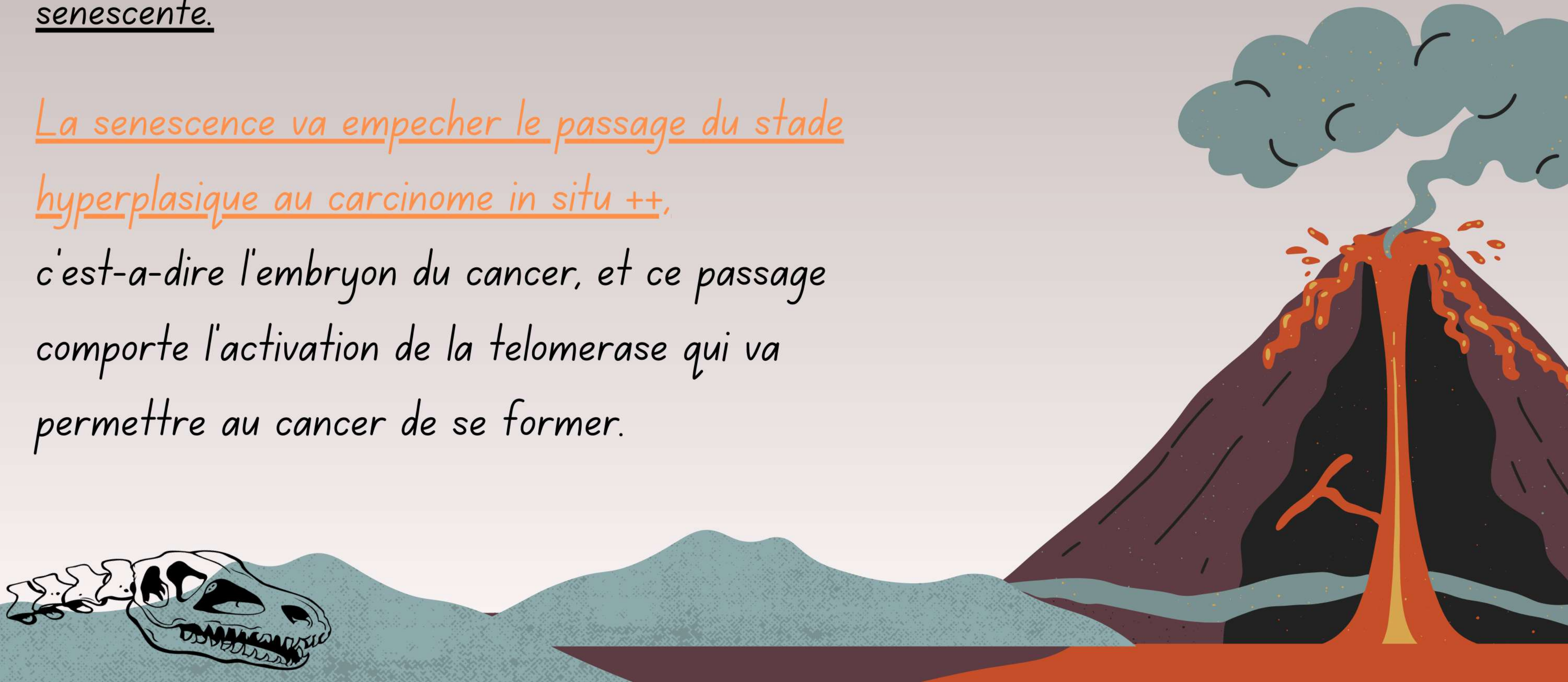
Format^o d'un processus de carcinome (indetectable)

La telomerase est surexprimé dans 90 % des cancers



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 senescente.

La senescence 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.



QCM&M's

À propos des propositions suivantes, choisissez la/les proposition(s) exactes :

- A) Les telomeres s'allongent au cours des divisions cellulaires
- B) Le raccourcissement des télomères est un processus pathologique
- C) p53 permet une activation de la télomérase
- D) Le carcinome in situ équivaut à l'embryon du cancer
- E) Toutes les propositions sont fausses



QCM&M's

À propos des propositions suivantes, choisissez la/les proposition(s) exactes :



A) raccourcissent

B) Le raccourcissement des télomères est un **processus physiologique**

C) FAUX

D) VRAI

E) Toutes les propositions sont fausses





TYPE D'

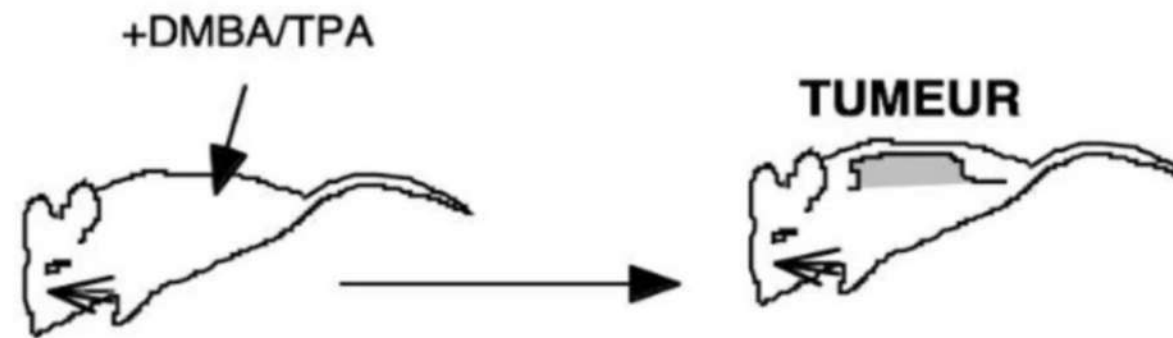
EXPERIENCE

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

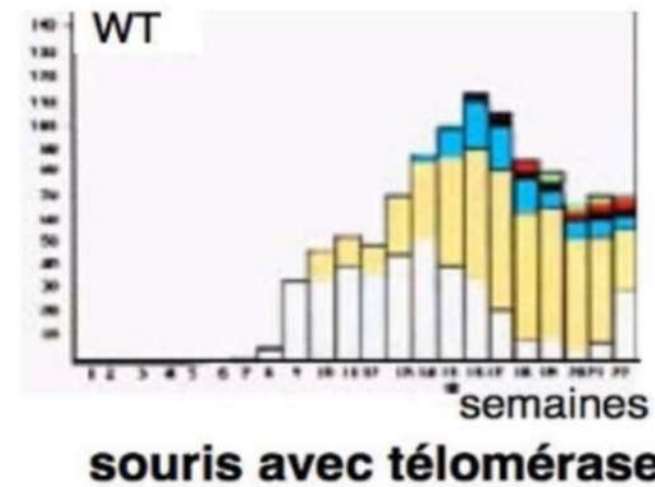
TYPE D'

EXPERIENCE

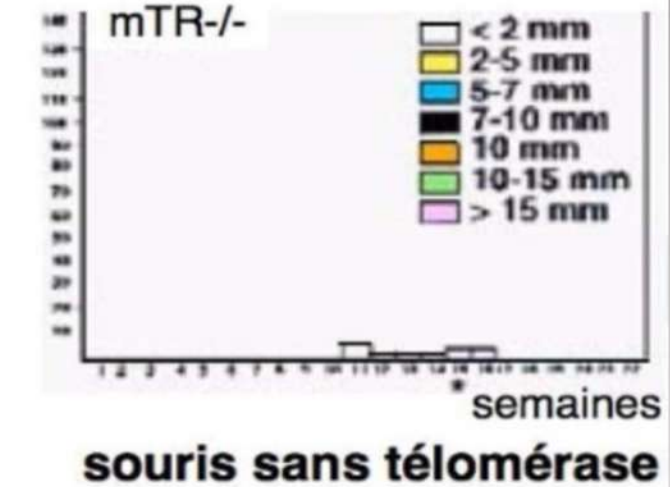
Les souris invalidées pour la télomérase (mTR^{-/-})
sont résistantes à la tumorigénèse induite par des carcinogènes



nombre de tumeurs



nombre de tumeurs



DMBA = 7,12 dimethylbenzantrahracene = agent initiateur de cancer
TPA = 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate = agent promoteur de cancer

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

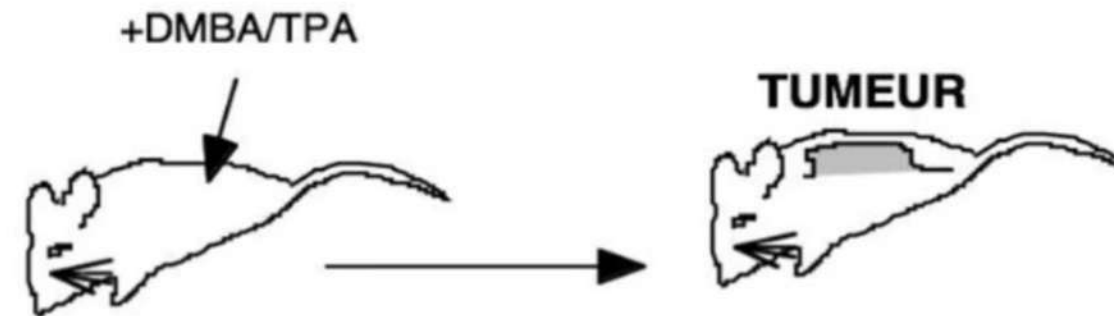
En revanche, chez une souris **dépourvue de télomérase**, la **tumorigénèse** est un peu initiée mais ne se développe pas, ne progresse pas. Ainsi, les souris invalidées pour la télomérase sont **résistantes à la tumorigénèse** induite par des carcinogènes.

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

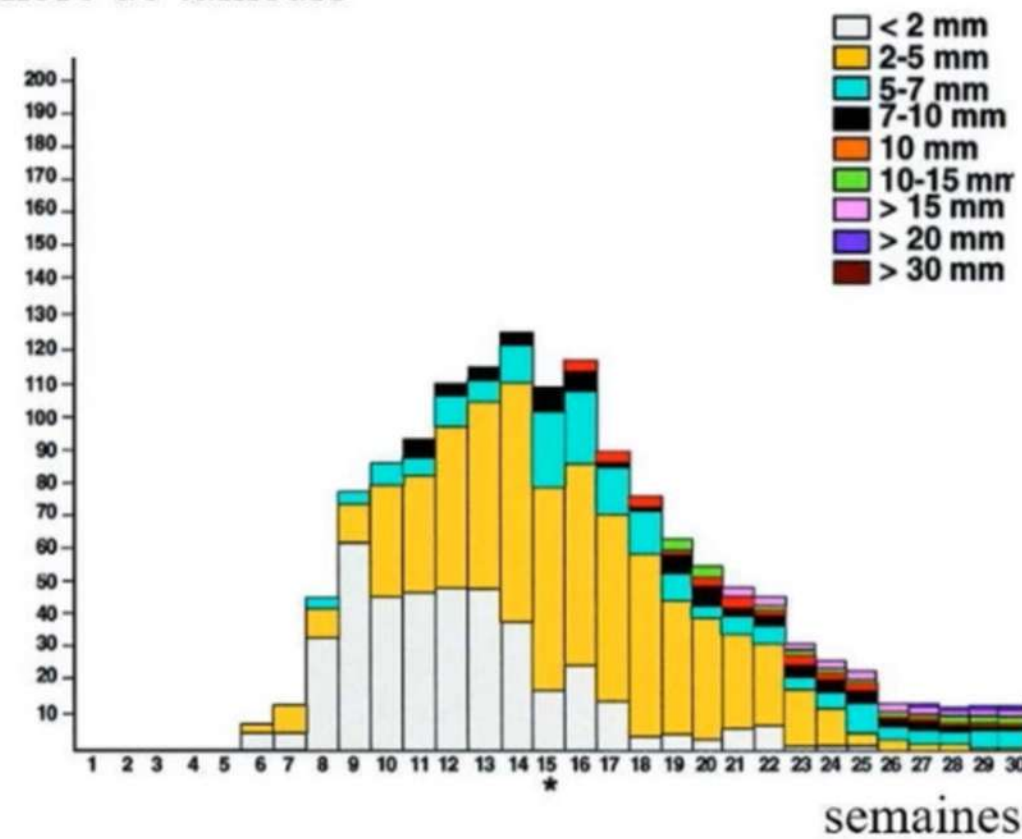


À l'inverse, si on sur-exprime la télomérase dans ces souris, les tumeurs progresseront et deviendront encore plus volumineuses

Des souris surexprimant la télomérase sont plus sensibles à la tumorigenèse

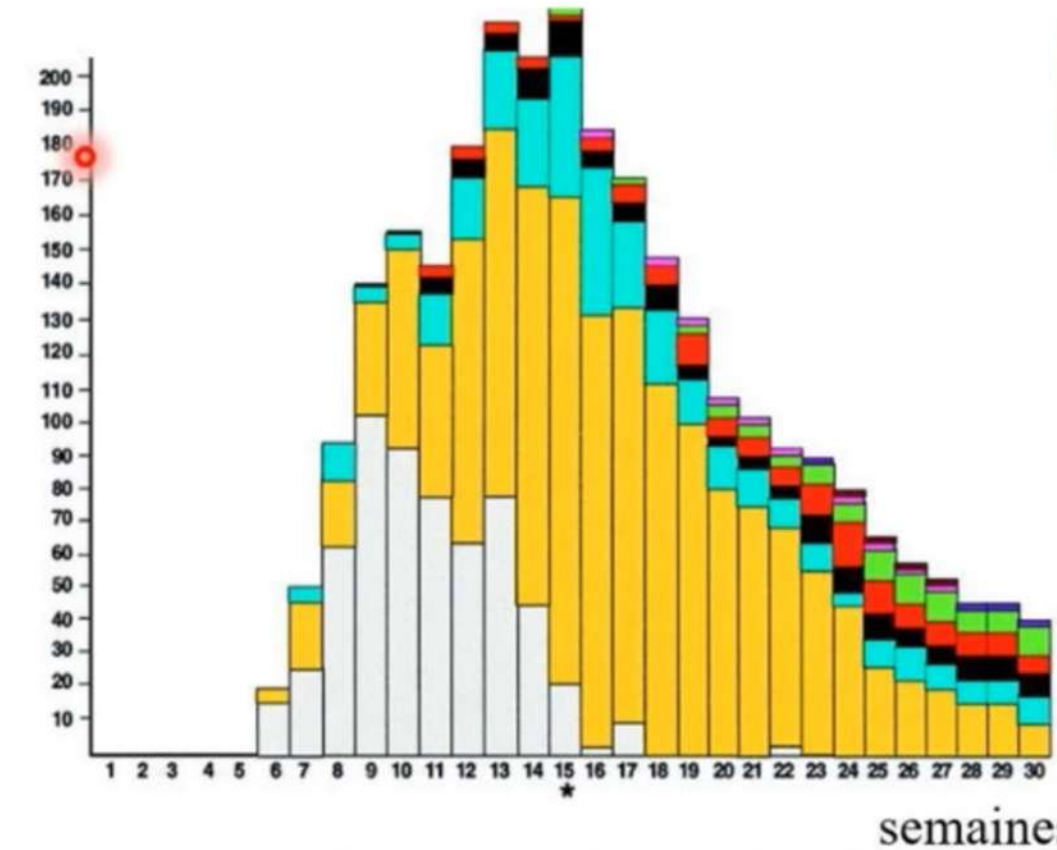


Nombre de tumeurs



- Souris avec un niveau normale de télomérase

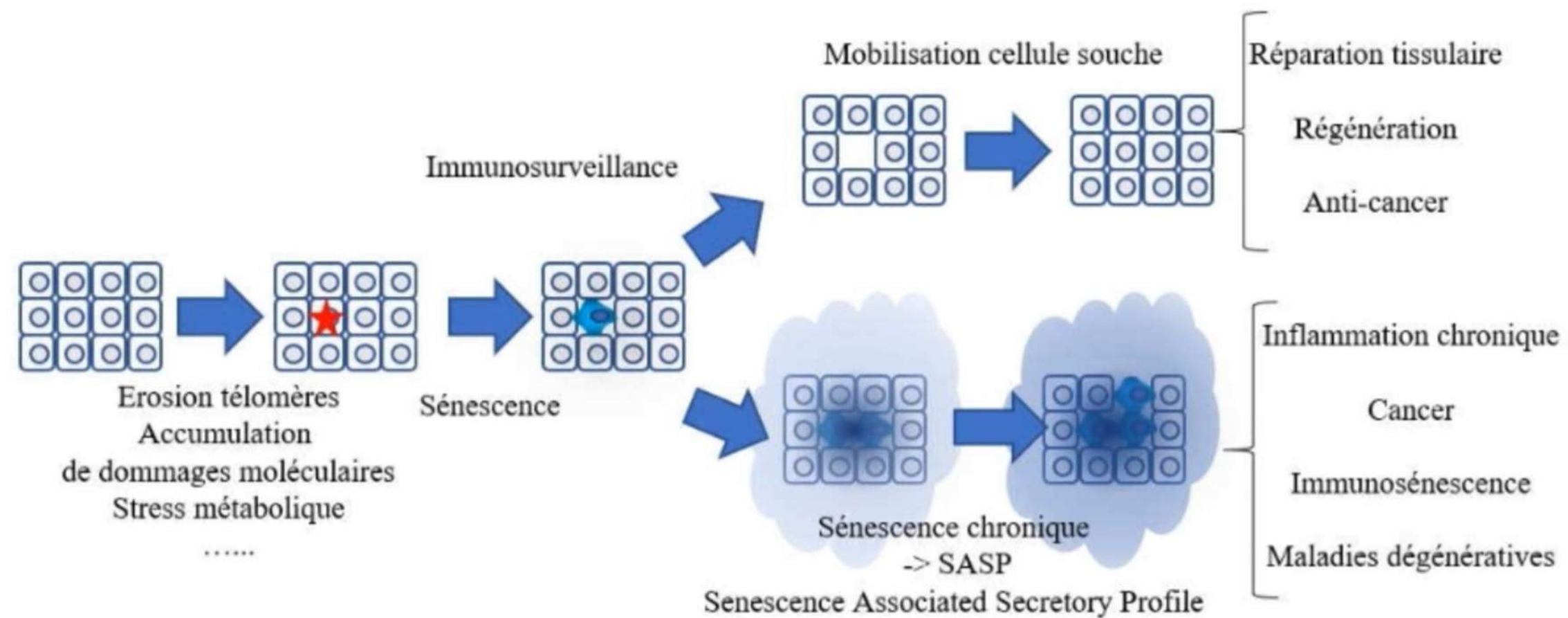
Nombre de tumeurs



Souris surexprimant la télomérase

C. Comme Dr. Jekyll et Mr. Hyde »

La sénescence: Dr Jekyll et Mr Hyde

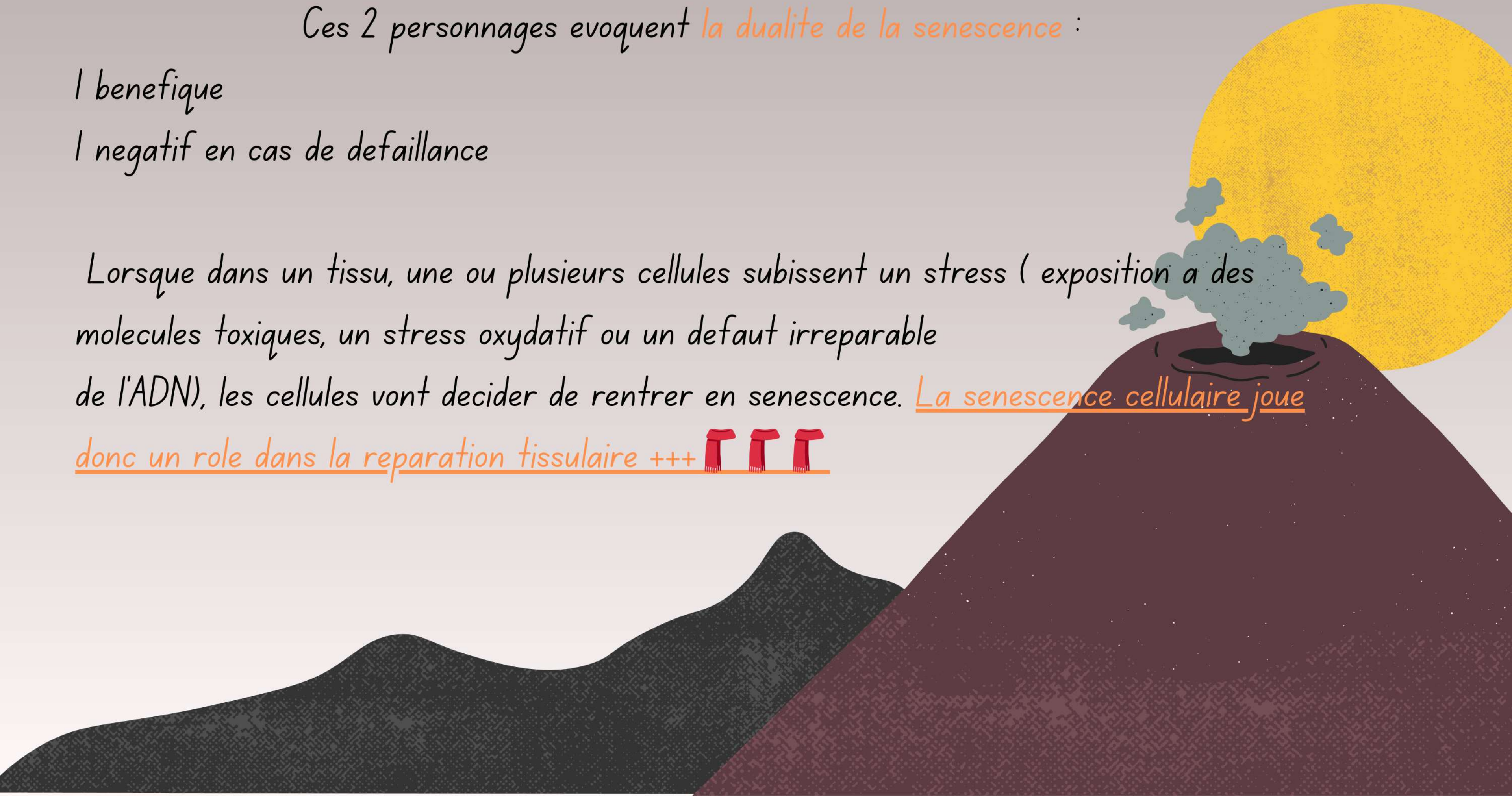


Ces 2 personnages évoquent *la dualité de la sénescence* :

| bénéfique

| négatif en cas de défaillance

Lorsque dans un tissu, une ou plusieurs cellules subissent un stress (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 🦠🦠

Ensuite, il y a une mobilisation des cellules souches afin de reformer le tissu et de retourner à l'**état initial** (exemple : la cicatrisation).



Le phenomene de **senescence** est **benefique** pour la **reparation** des **tissus ++**, pour leur **regeneration** a la suite d'un etat de stress oncogenique (qui precede le cancer).

La senescence va donc permettre de stopper ce processus en entrainant les cellules precancereuses en senescence.

Cet etat entraine une perte de leur capacite de proliferation et donc de former un cancer. Il est demontre qu'un certain nombre de cancers sont stoppes par la senescence (role protecteur).



Le cote « Mr. Hyde » de la *senescence* est essentiellement du a la *persistance de cellules senescentes dans nos tissus +++*.

C'est une forme de defaillance du systeme immunitaire, dans lequel les cellules vont continuer de secreter des facteurs pro-inflammatoires et de modification tissulaire (SASP).

Ce phenomene est grave pour l'organisme car, *l'inflammation de maniere generale, est transitoire +++*. Si l'inflammation persiste, les tissus voisins vont etre endommages 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 systeme immunitaire serait un des mecanismes impliquees dans les maladies neurodegeneratives.

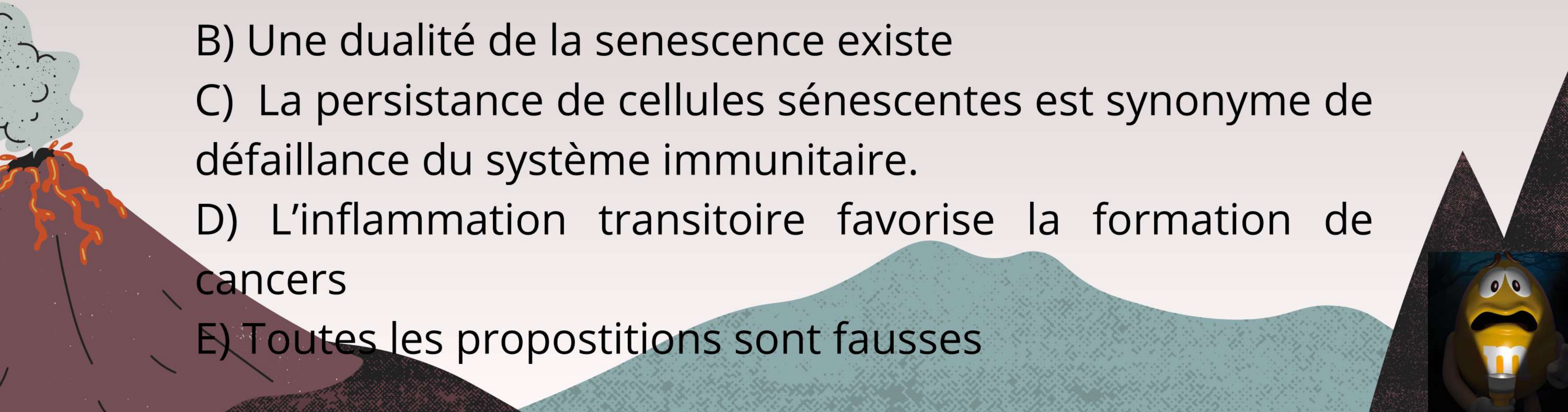


QCM&M's

À propos des propositions suivantes, choisissez la/les proposition(s) exactes :



- A) La télomérase est nécessaire aux progressions des cancers
- B) Une dualité de la senescence existe
- C) La persistance de cellules sénescentes est synonyme de défaillance du système immunitaire.
- D) L'inflammation transitoire favorise la formation de cancers
- E) Toutes les propositions sont fausses



QCM&M's

À propos des propositions suivantes, choisissez la/les proposition(s) exactes :



A) VRAI

B) VRAI

C) VRAI

D) L'inflammation **chronique** favorise la formation de cancers

E) Toutes les propositions sont fausses

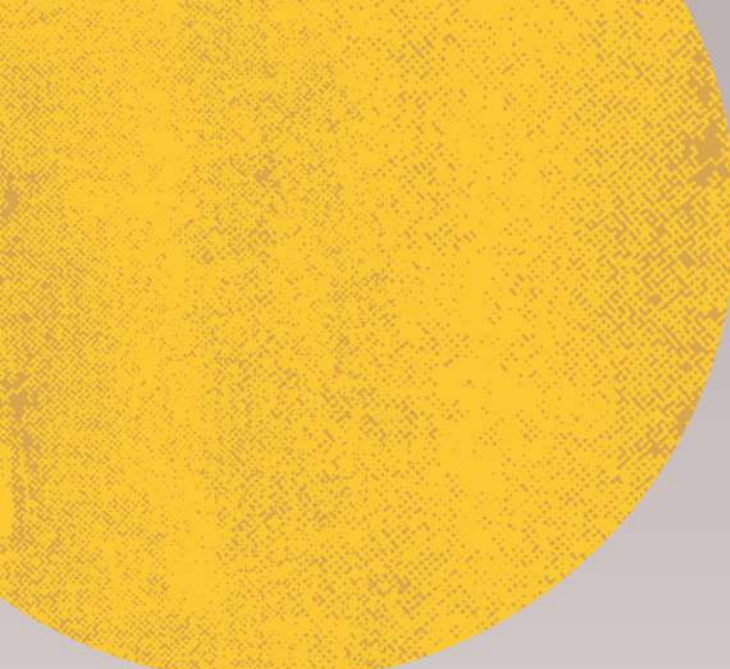


II - La senescence et prevention du vieillissement pathologique :

A. Perspectives en medecine

La senescence chronique (= sur le long terme) induit une **secretion pro-inflammatoire chronique** qui peut etre source d'effets deleteres. D'ou l'idee qu'agir sur la senescence pourrait **prevenir le vieillissement pathologique**.





Un 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 SÉNESCENTES D'UNE SOURIS SONT ÉLIMINÉES, LA SOURIS VIEILLIT-ELLE DE LA MÊME FAÇON ? 🤔

La reponse est NON, la souris vieillit moins vite. Elle a une esperance de vie plus elevee et une meilleure protection contre certaines maladies liees a l'age (tumorigenese retardee, cardioprotection et reduction de la glomerusclerose liee a l'age).





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



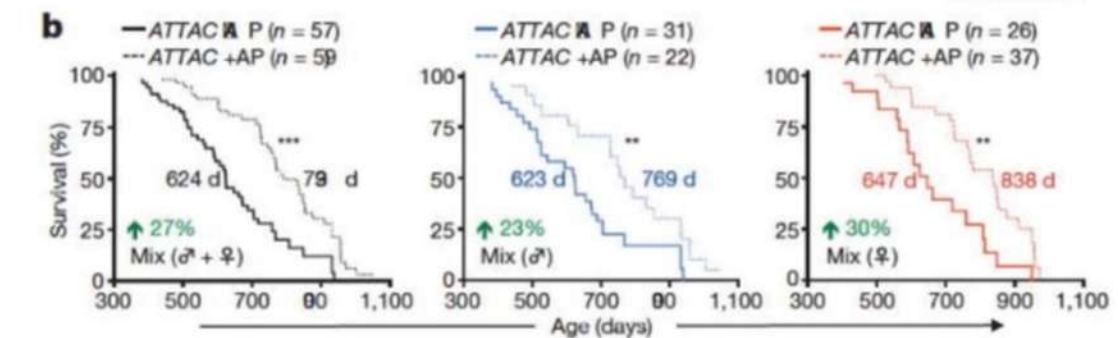
Jan van Deursen
Mayo clinic, Rochester, USA



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 Casalang Verzosa³, Abdulmohammad Pezeshki⁴, Khashayarsha Khazaie⁴, Jordan D. Miller³ & Jan M. van Deursen^{1,2}

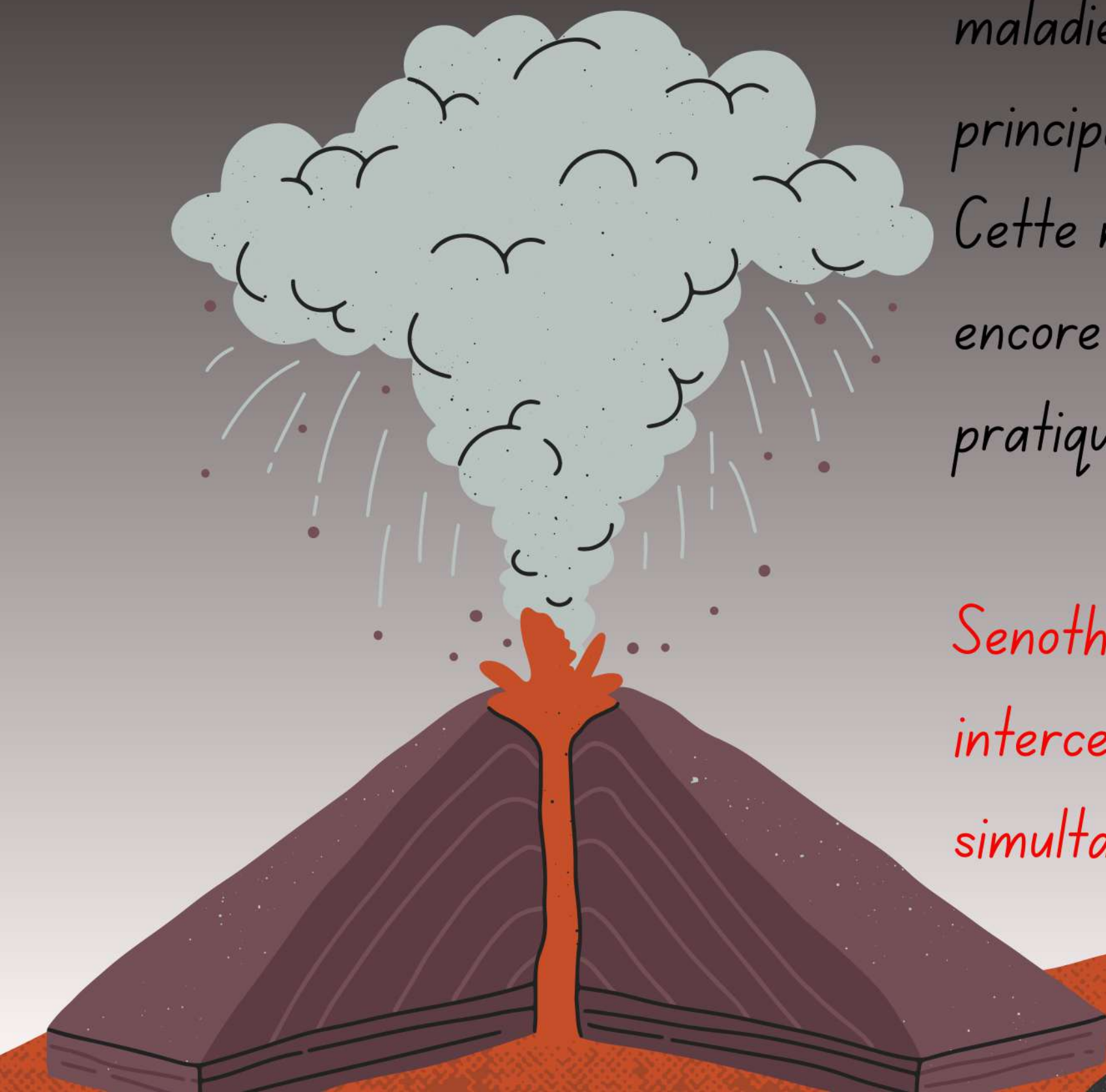
Nature 2016



Réduction d la glomerulosclérose
liée à l'âge

Cardioprotection

Tumorigenèse retardée



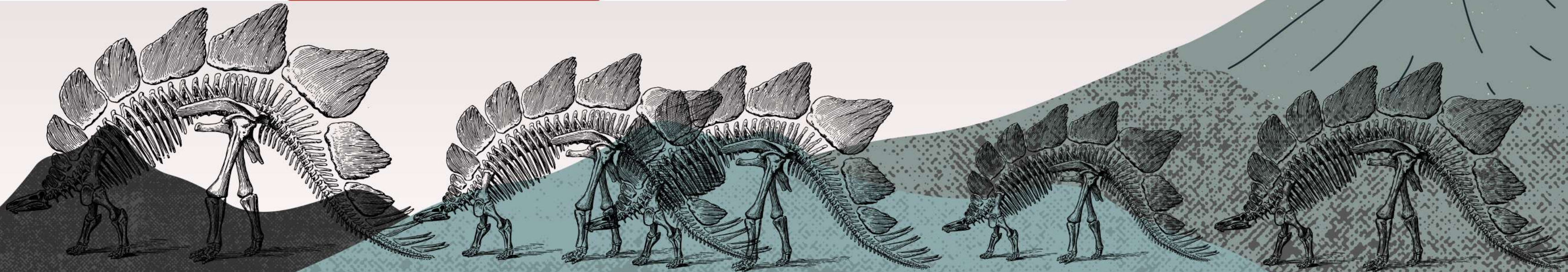
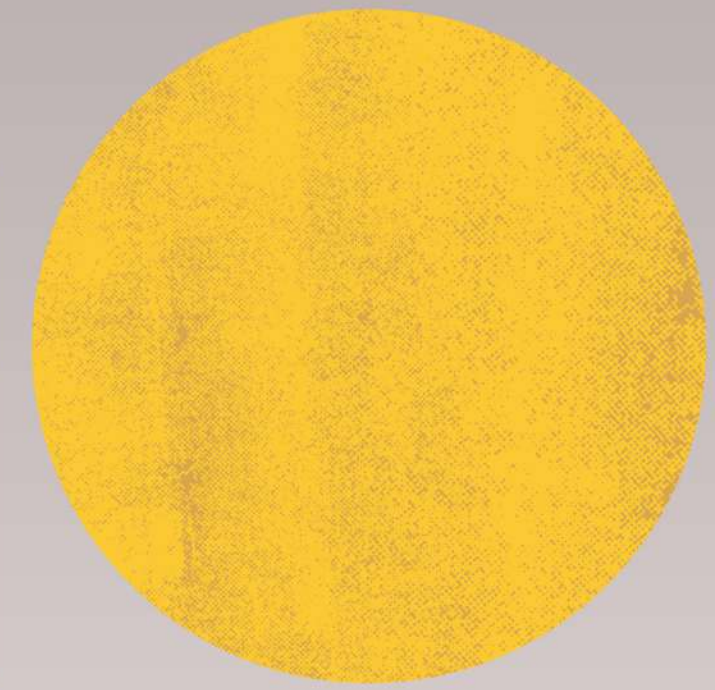
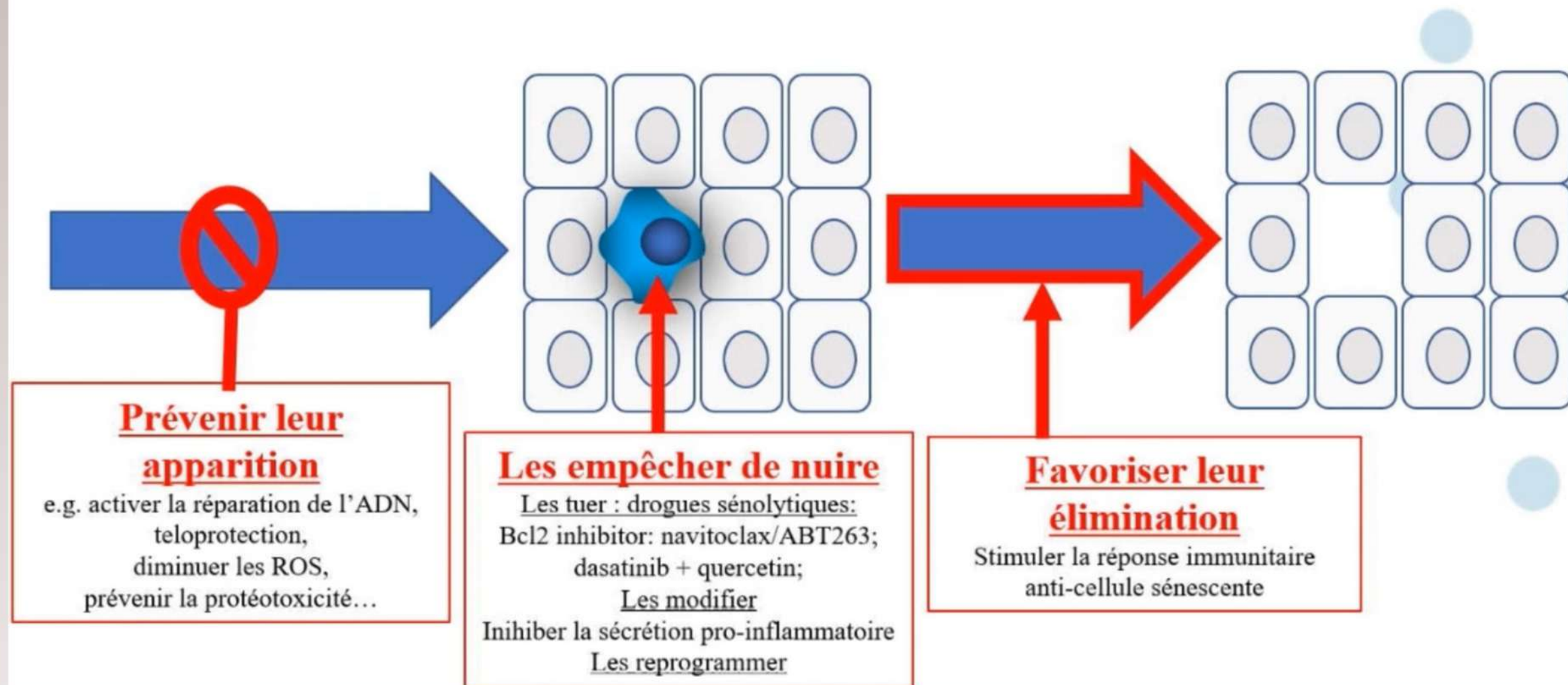
C'est ainsi une nouvelle façon de prévenir voire de traiter les maladies liées à l'âge qui sont les principales maladies auxquelles la médecine est confrontée. Cette nouvelle discipline s'appelle la « senothérapie ». Elle n'est pas encore rentrée dans les pratiques médicales courantes (prometteur)

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

Il est possible d'agir à **trois niveaux** +

Sénothérapie :

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



MERCI!

