

La Sénescence Cellulaire

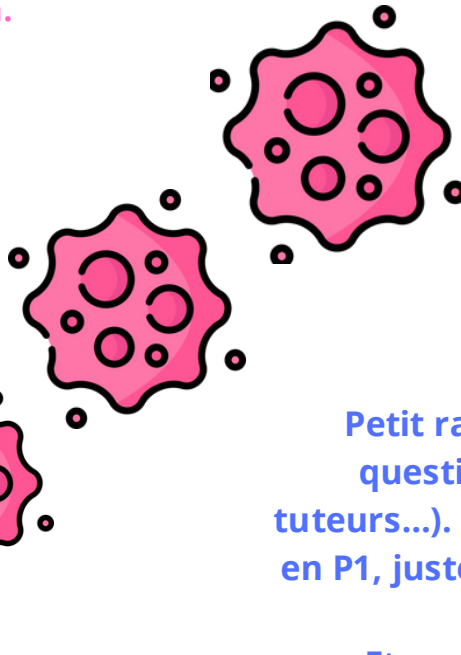


Coucou les P1 !

Déjà, gros big up à vous d'être là pour ce cours, alors que d'autres sont encore en train de siroter des cocktails en bord de plage 🍹 (bon, nous on a nos photocopiés, c'est presque pareil... presque 😊).

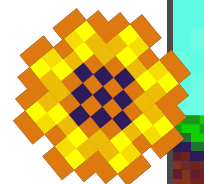
Je sais, cette année ressemble à un marathon dans lequel on vous a jetés sans échauffement... mais respirez : ça va bien se passer. Vous avez déjà fait le premier pas, et c'est souvent le plus dur.

Aujourd'hui, on attaque la sénescence cellulaire avec notre incroyable Gigi 📱📱📱 un cours pas trop complexe et surtout relativement chill pour un cours de biocell mais qui nécessite tout de même pas mal de concentration.





Petit rappel de vétéran : posez toutes vos questions (sur le forum, à vos potes, aux tuteurs...). Sérieux, y'a pas de "question bête" en P1, juste des réponses qui font gagner des points à l'examen.

Et souvenez-vous : ce n'est pas juste une course, c'est une aventure. Alors profitez du voyage, gardez le sourire et sortez vos surligneurs fluo ✨.





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 vieillissement et plus particulièrement la biologie du vieillissement pour ensuite mieux étudier le rôle de la sénescence dans ce processus. 

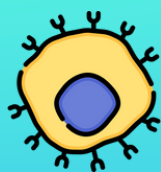


I -Notion de biologie du vieillissement

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 **vieillesse** 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)



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

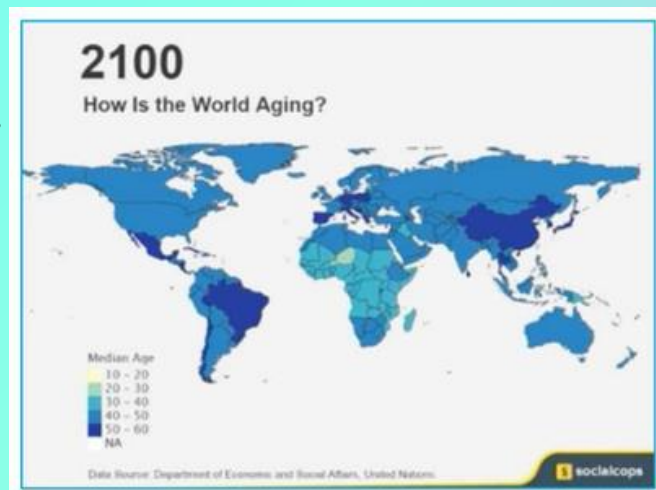


L'UNIVERSITÉ CÔTE D'AZ



Nous sommes confrontés à un **problème démographique** en raison de l'augmentation du **vieillissement** de la population (*due essentiellement à l'amélioration du système de soin et la prise de contrôle progressive des déterminants de santé*). C'est un processus qui a commencé il y a plus d'un siècle, au début du **XIX^{ème} siècle** et qui représente un phénomène linéaire (*c'est-à-dire que l'âge moyen de la population mondiale ne cesse d'augmenter depuis*)

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 à part entière**. 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) Caractéristiques du vieillissement, défaillances cellulaires associées à la sénescence

- **Instabilité du génome** (certaines **mutations** peuvent être parfaitement **neutres** mais certaines peuvent être **délétères**)
- **Raccourcissement des télomères** qui peut provoquer une **instabilité chromosomique particulière** au sein de la cellule
- **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**)

Au final, l'**ensemble** de ces défauts et dérèglements cellulaires sont associés à l'augmentation du phénomène de **sénescence** **4**



II - Introduction à la sénescence

(A) Définition

La **sénescence** c'est donc un **état de non-division de la cellule** qui est la conséquence d'une **réponse** à des stress et qui est **définie** opérationnellement par un **arrêt permanent/définitif du cycle cellulaire** ⁺⁺⁺.

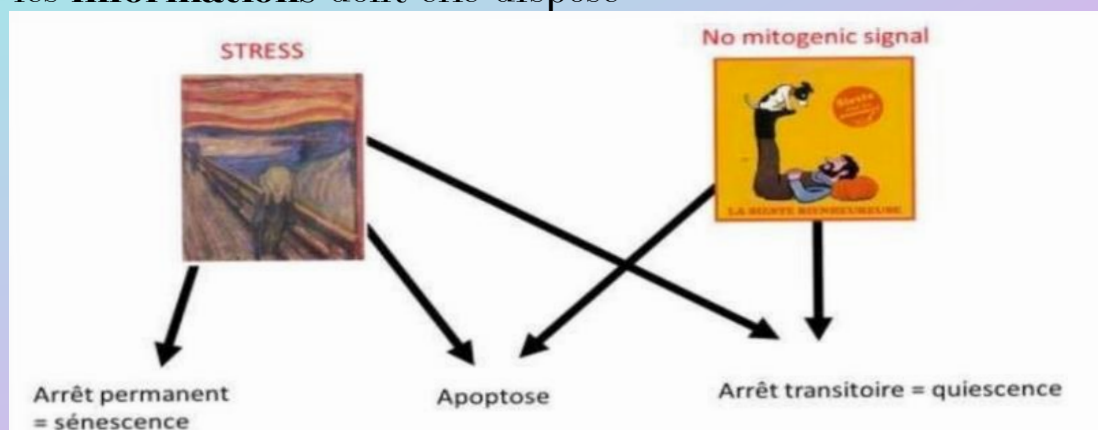
À la **différence de la quiescence**, qui n'est qu'un **arrêt transitoire** ⁺⁺⁺ et l'**apoptose** qui correspond à la **mort cellulaire programmée** ⁺⁺⁺. Ce sont des mécanismes de régulation du cycle cellulaire et en particulier des mécanismes de réponse au stress.

ΔAinsi, il ne faut absolument pas confondre quiescence et sénescence dont la principale différence réside dans la durée de l'arrêt du cycle cellulaire qui est évidemment définitive pour la sénescence (en gros la cellule est trop « vieille », a subi trop de divisions ou bien est trop endommagée pour continuer sans danger le cycle cellulaire et ainsi les mitoses)

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**

Donc lorsque la cellule subit un **stress/processus biologique perturbant**, elle peut emprunter **différentes voies** et donc prendre plusieurs décisions en ayant bien sûr **intégrer** toutes les **informations** dont elle dispose



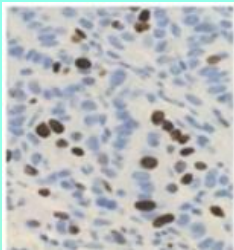
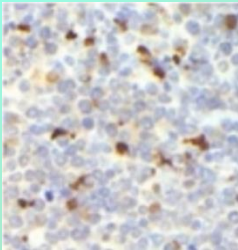
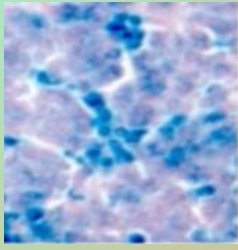
Alors là je vais vous mettre le fameux tableau mis par mon cher vieux #Matisticule et tout comme mon vieux vieux #Houcytoplasme. Un petit tableau qui m'a permis quand j'étais en PI de ne jamais faire d'erreur et confondre les différents états de non-division cellulaire

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

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

B) Les différents marqueurs de ces états cellulaires 📖📖📖

TABELAU 🍷 🍷 🍷

États:	Mitotique	Apoptotique	Sénescente
Marqueurs	 <p>Ki67 (protéine de réplication)</p>	 <p>Caspase 3</p>	 <p>SAβGalactosidase</p>
Type	Absolu	Absolu	Relatif (parce qu'il n'y a pas de marque spécifique de la sénescence)
Précisions	<p>Le marquage positif au Ki67 rend les cellules foncées. Ce marqueur absolu DEMONTRE ++ que ces cellules sont en train de se diviser</p>	<p>Le marquage positif à la caspase3 rend les cellules foncées. Ce marqueur absolu DEMONTRE ++ que ces cellules sont en train de mourir.</p>	<p>Le marquage positif à la SAβgalactosidase est caractérisé par une coloration bleue des cellules. Ce marqueur relatif SUGGERE ++ que ces cellules sont sénescentes car ce marqueur peut aussi bien représenter une augmentation physiologique de l'activité lysosomiale</p> <p style="text-align: right;">6</p>



Il faudra donc associer **plusieurs marqueurs +++** et non pas seulement la **SaβGal** (senescence associated bêta galactosidase) pour démontrer qu'une cellule est sénescence. (⚠ on fait bien attention à la différence entre **DÉMONTRE** et **SUGGÈRE**)

B) Un peu d'histoire maintenant (à titre informatif et pour comprendre l'évolution des connaissances à travers les années)

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

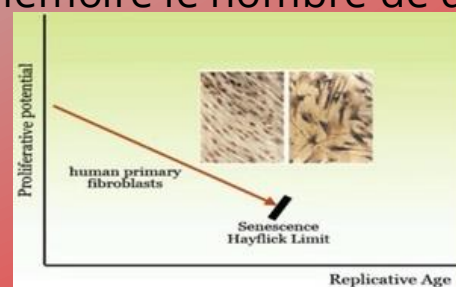
- **Avant 1960**, les chercheurs cultivaient les cellules en pensant que celles-ci pouvaient se **diviser indéfiniment**. C'était le cas du français Alexis Carrel dont on peut souligner la citation suivante :

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

- 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'aperçu 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 +++**. Tout ceci s'explique par la longueur des **téломères** qui ne peuvent pas se trouver en dessous d'une certaine limite critique qui déclenche la sénescence des cellules du soma à la **limite de Hayflick**

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.



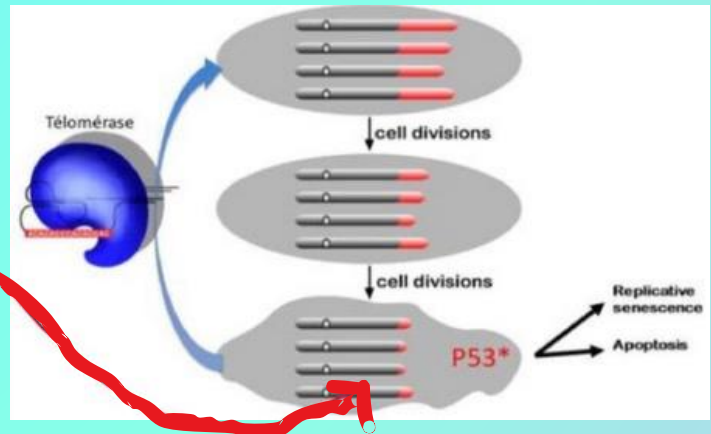
III - Description de la sénescence

A) Causes de la sénescence

1) Sénescence réplivative

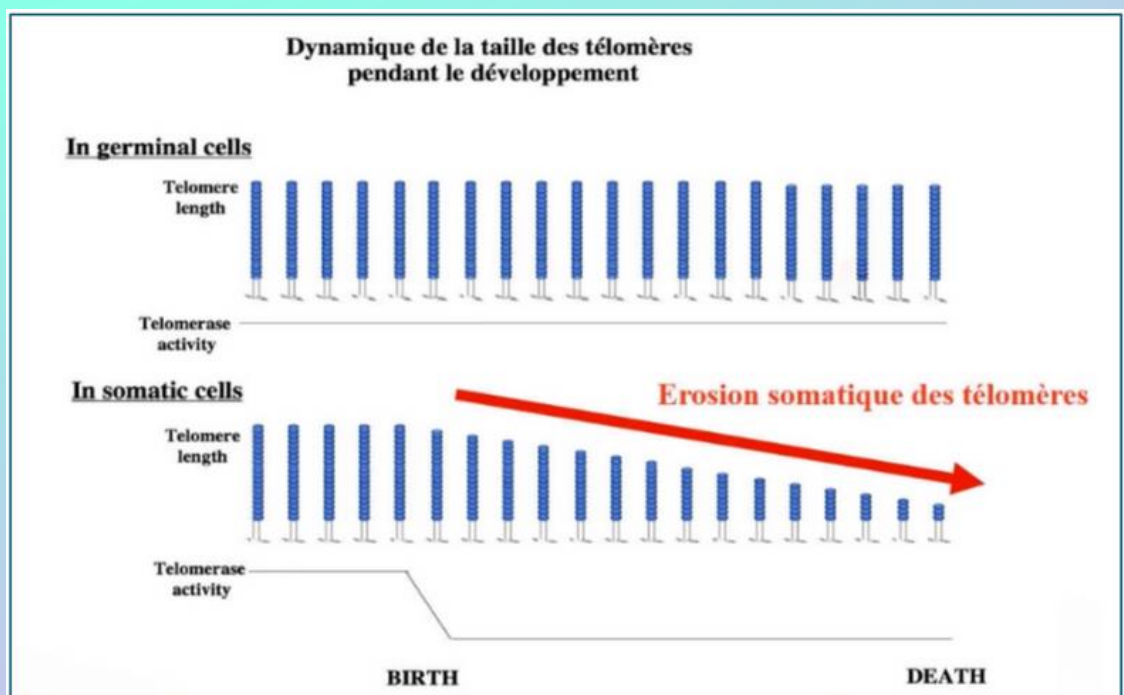
• La cellule est dotée d'une **horloge interne** +++ qui compte le nombre de divisions.

• 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 réplivative**.

• 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 **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.

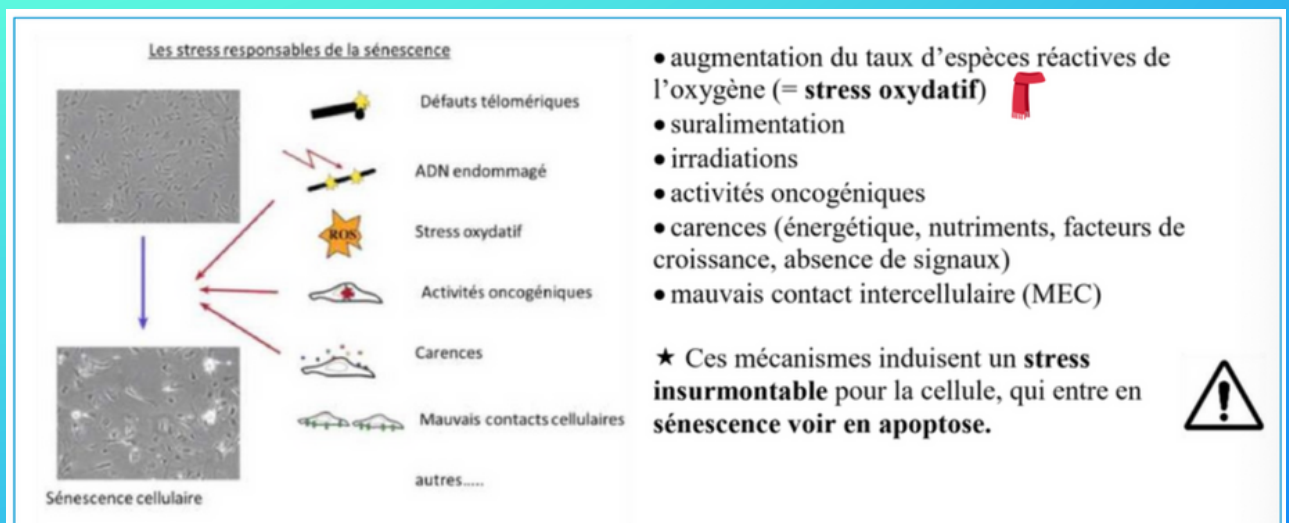
Cette distinction a été faite initialement par **August Weismann** entre le **germen immortel** et le **soma mortel**. Le germen transfère **l'information génétique** entre les générations et le soma permet la **transmission des gènes** en **supportant** le germen.

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**



2) Sénescence prématurée

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

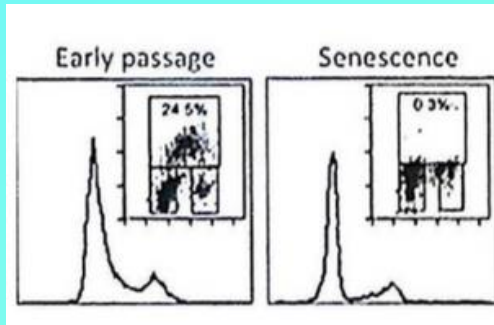


B) Caractéristiques de la sénescence

Pour finir, la sénescence n'est pas uniquement un **arrêt permanent de la prolifération**. En effet, d'un point de vue expérimental on peut retrouver des caractéristiques intrinsèques et extrinsèques :

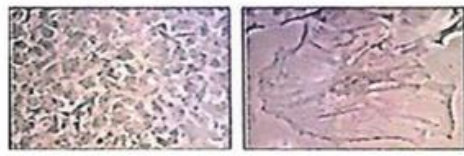
Caractéristiques intracellulaire/intrinsèques

Arrêt de la croissance



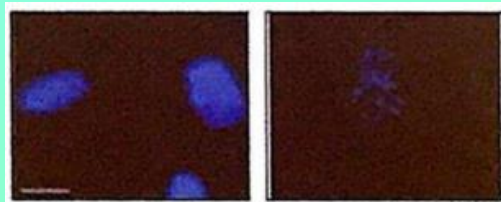
Cet **arrêt de prolifération** fait qu'on peut facilement savoir s'il y a des cellules **sénescentes** dans une culture en faisant une **cytométrie de flux**. À **gauche**, on voit le pic de cellules en **G1** et **G2** et entre les deux des cellules en **S (réplication)**. (cf mitose) À **droite**, 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**.

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**.

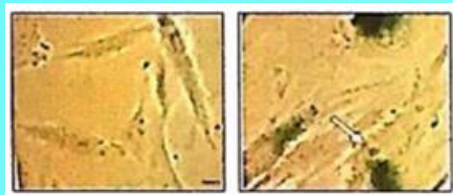
Noyau



Changements chromatinien :

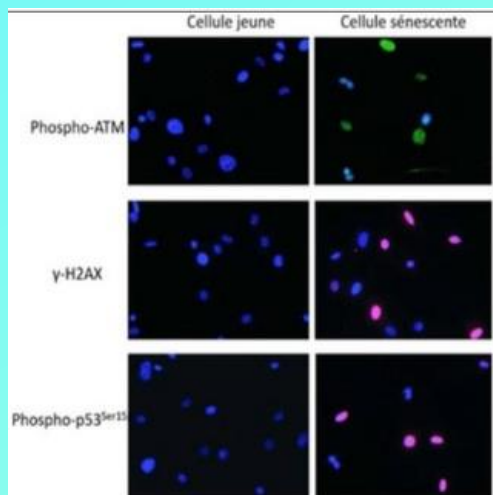
On voit l'apparition de **foyers d'hétérochromatine** à la coloration au **DAPI** dans les cellules sénescences (à droite). Il y a une concentration de chromatine très **importante**, caractéristique de certains types de cellules sénescences que l'on appelle **SAHF** (Senescence Associated Heterochromatin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

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 + 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

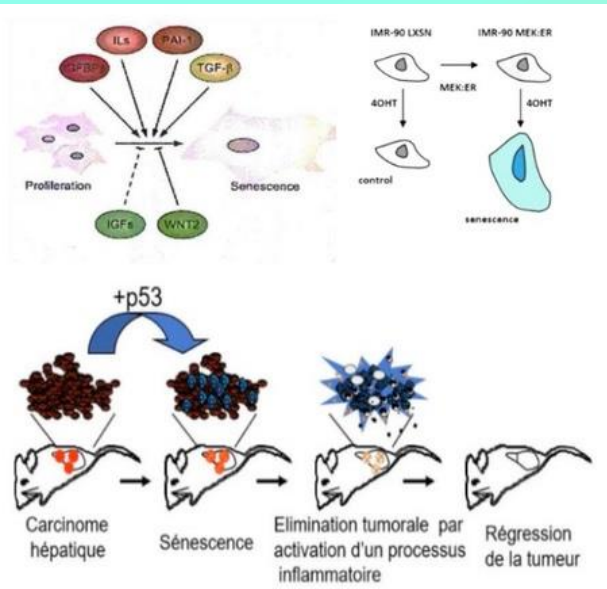
Les **cellules sénescentes** sécrètent toute une série de **substance**, de **protéines** (= **facteurs SASP**), qui sont en fait des **facteurs pro-inflammatoires +++** (interleukines, chemokines, métalloprotéases = MMP, TGF-Béta)

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



SASP = Senescence Associated Secretory Phenotype



C) Devenir des cellules sénescentes

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

Parfois, le **système immunitaire** est **débordé** ou **altéré** ce qui peut provoquer une **accumulation anormale** de cellule sénescence et donc un **processus pathologique** et/ou un phénomène de vieillissement.

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. Ce sont ces dommages qui sont responsables d'un **phénomène de vieillissement**.

Le vieillissement normal/physiologique est marqué par une augmentation des facteurs de l'inflammation

LES DÉISSSSSSSS

Dédis au tutorat pour m'avoir permis de rejoindre la dynastie biocelloise

Dédis à mes vieux qui sont super présents pour nous épauler

Dédié à ma famille qui m'a soutenue durant 2 longues années de P1

Dédis à la nouvelle membre de la famille: Mia ❤️

