



SÉNESCENCE

Cellulaire

C'est parti



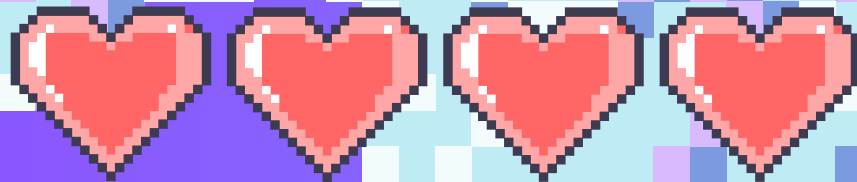
Le Sommaire



- 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



Suivant



INTRODUCTION

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

Suivant



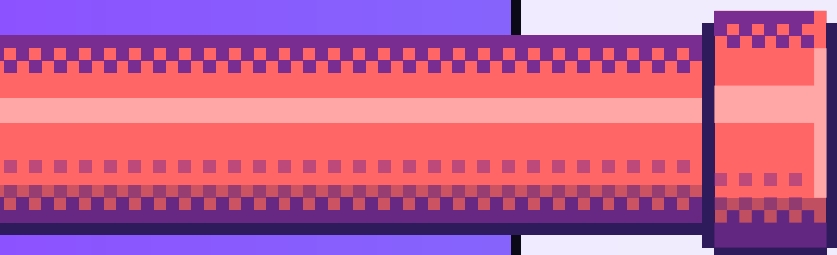
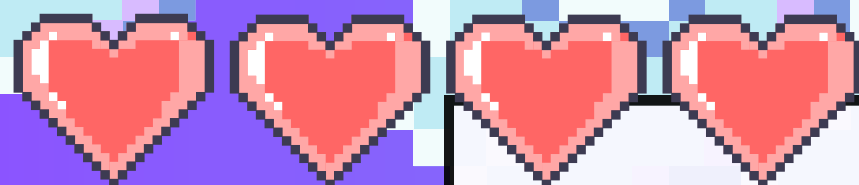
I - Notion de biologie du vieillissement

A) Augmentation de la longévité humaine

- 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 **XIXème** 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



SUIVANT



Le vieillissement peut être défini
comme un déclin progressif des
fonctions de l'organisme pouvant
entraîner



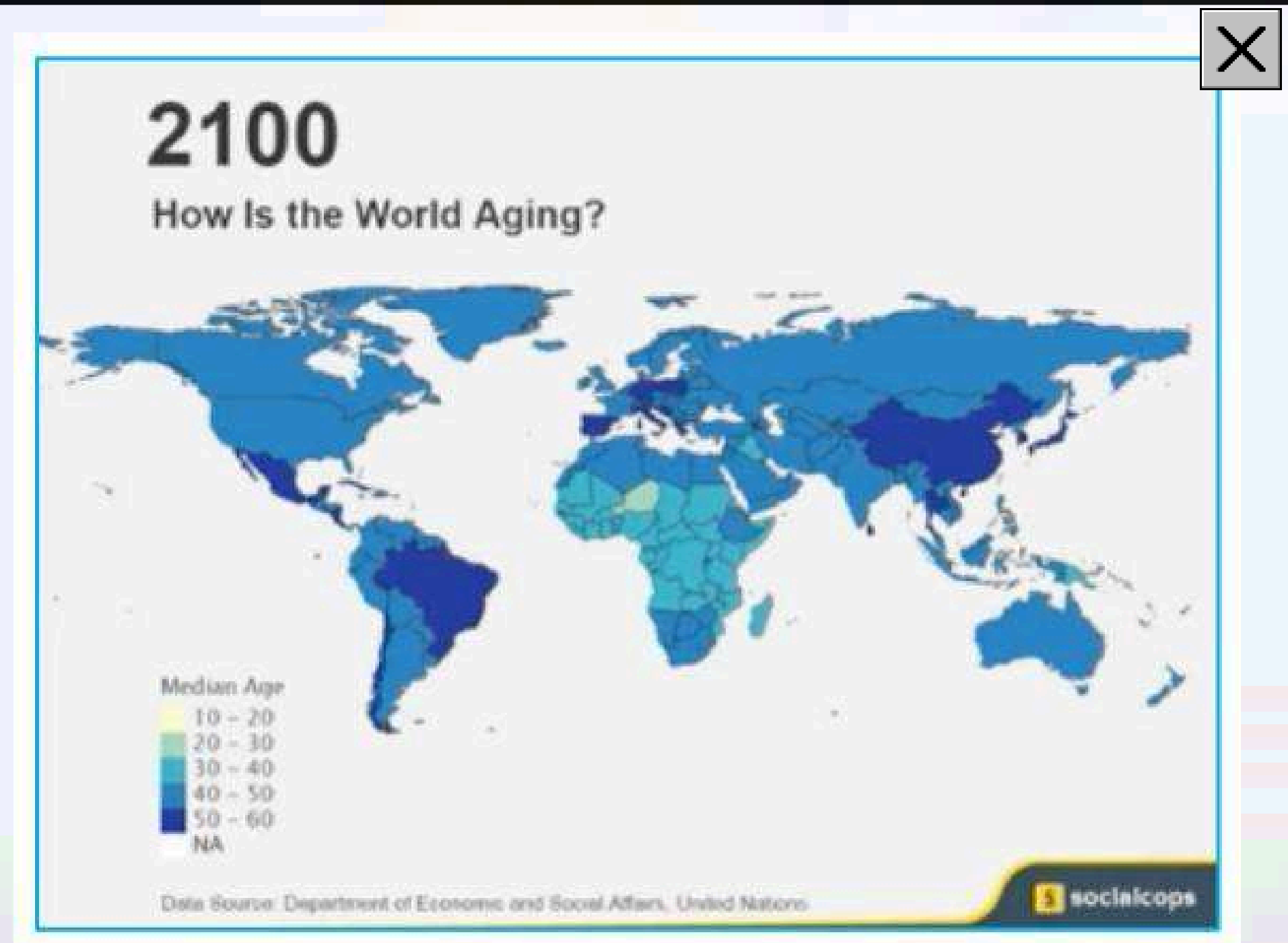
une augmentation de la
susceptibilité à de nombreuses
maladies et une diminution des
De la survie et de la reproduction

L'UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR



Suivant

- 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 systemes de santé vont subir des **inégalités socio-économiques**.
- C'est une **tendance planétaire++**.



Suivant



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



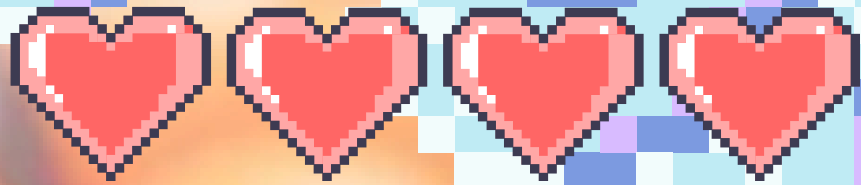
- Parmi toutes celles-ci on retrouve :
- Instabilité du génome
- Raccourcissement des télomères qui peut provoquer une instabilité chromosomique
- Modification de la chromatine
- Altération, perte de la protéostasie qui peut entraîner un dysfonctionnement cellulaire
- Mauvaise assimilation des nutriments
- 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



Suivant



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



Suivant



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 → 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 --> tendance planétaire +++

D) L'élongation des télomères est une des défaillances cellulaires associées à la sénescence ---> raccourcissement progressif

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

Suivant

II - Introduction à la Sénescence

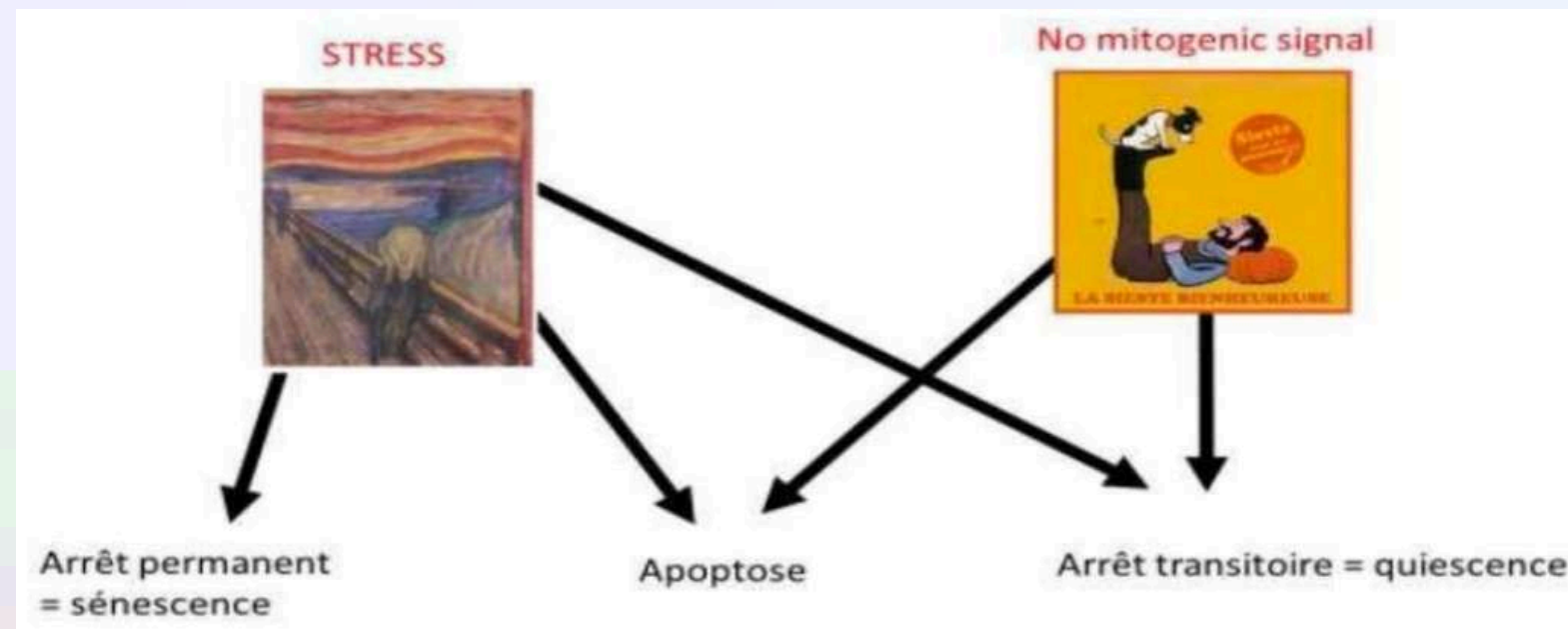
A) Définition

- **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 par un **arrêt permanent/définitif du cycle cellulaire +++**
- **LA QUIESCENCE:** C'est un **état** de **non-division** de la **cellule** qui se traduit par un **arrêt transitoire +++** en réponse à des **stress** qui sont en général moins forts
- **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

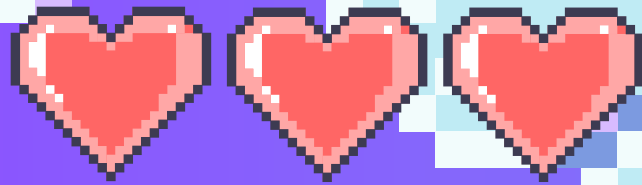
Suivant

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



Suivant

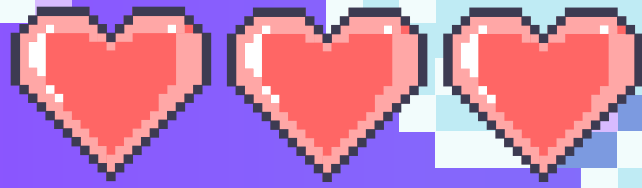


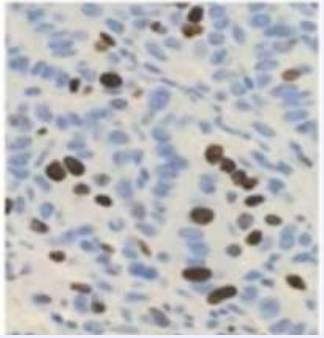
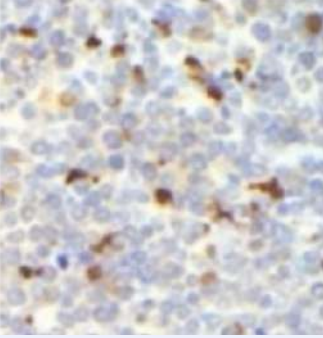
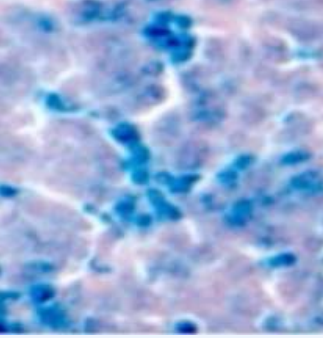
B) Les différents marqueurs de ces états cellulaires



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

Suivant

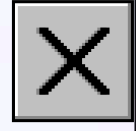


États:	Mitotique	Apoptotique	Sénescente
Marqueurs	 Ki67 (protéine de réplication)	 Caspase 3	 SAβGalactosidase
Type	Absolu	Absolu	Relatif (parce qu'il n'y a pas de marque spécifique de la sénescence)
Précisions	Le marquage positif au Ki67 rend les cellules foncées . Ce marqueur absolu DEMONTRE ++ que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

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 DÉMONTRE la sénescence !

Suivant

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 n'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 **réplicatif** et non pas **temporel** ⚠

Suivant

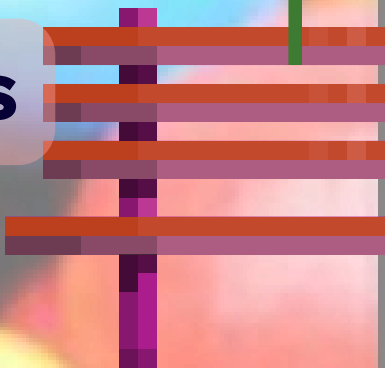


QCM&M's



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



Suivant



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

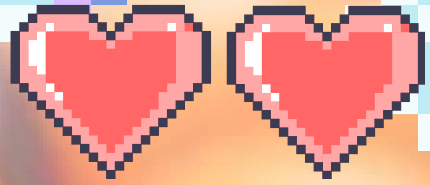
B) La cellule sénescente est métaboliquement active tout comme la cellule apoptotique -> oui elle est bien métaboliquement active mais la cellule apoptotique ne l'est pas +++

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

Suivant

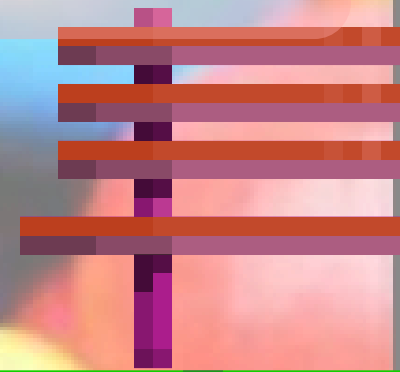


QCM&M's

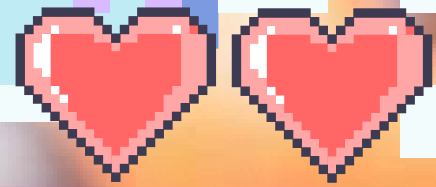


QCM 3 : À propos des marqueurs des états cellulaires, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s).

- A) La Caspase 3 est un marqueur relatif des cellule apoptique
- B) La SA β 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 β Gal suffit à déterminer le caractère sénescant d'une cellule
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



Suivant



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 -> c'est un marqueur absolu+++

**B) La SA β Galactosidase est un marqueur relatif des cellules mitotiques.
--> c'est pour les cellules sénescentes**

C) Un marquage positif au Ki67 démontre que les cellules sont en train de se "suicider" --> elles sont en train de se diviser

D) Un marquage positif au SA β Gal suffit à déterminer le caractère sénescant d'une cellule -> NON+++ ce marquage suggère++ alors il faut plusieurs marqueurs

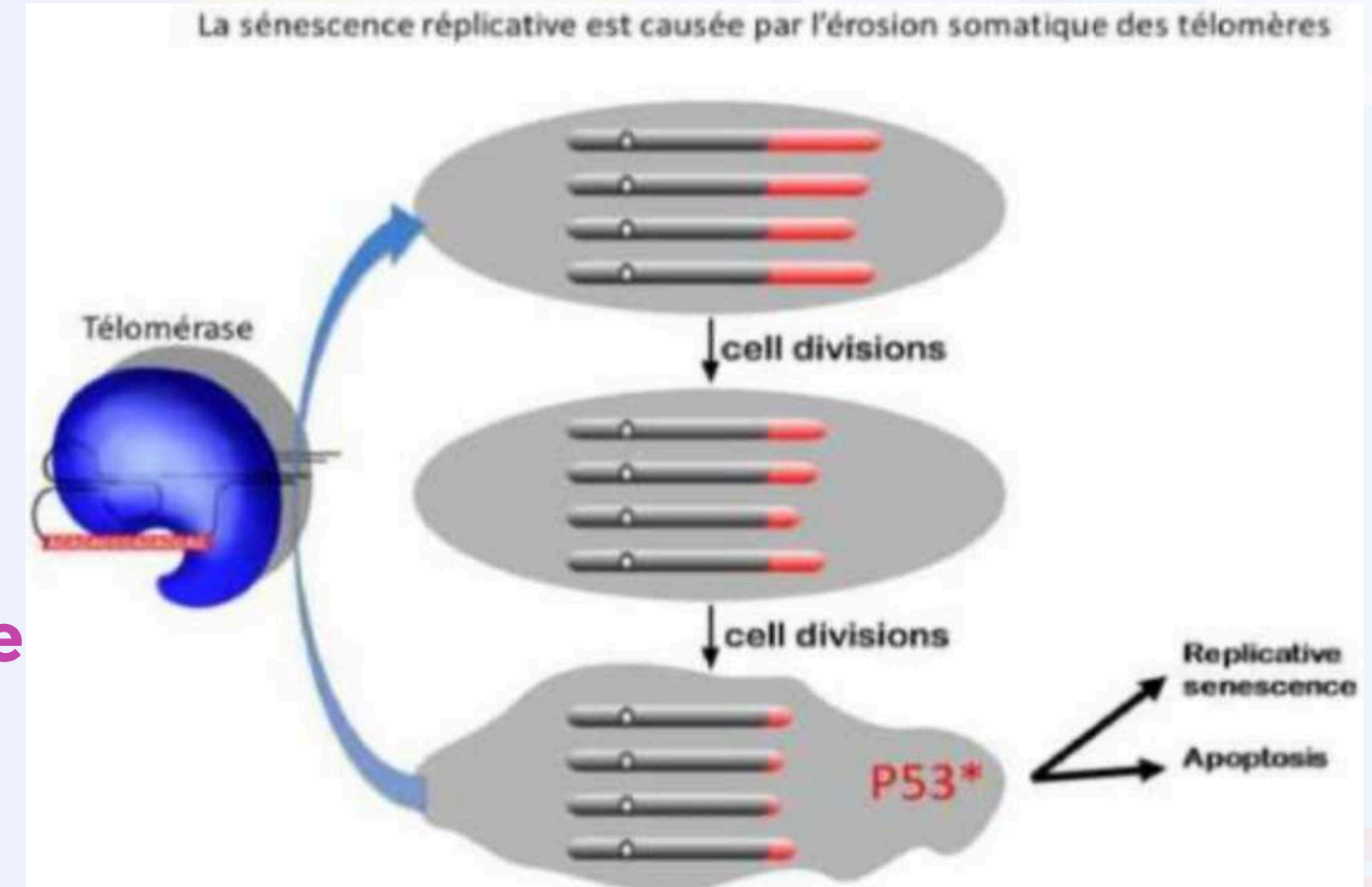
E) Les propositions A, B, C et D sont fausses -> et oui c'est possible

Suivant

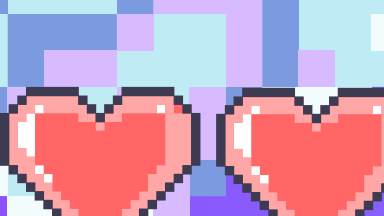
III -Description de la Sénescence

A) Causes 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** (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 dû à un **processus moléculaire physiologique** → **la perte de nucléotides** lors de la réplication de l'ADN



Suivant



• 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.

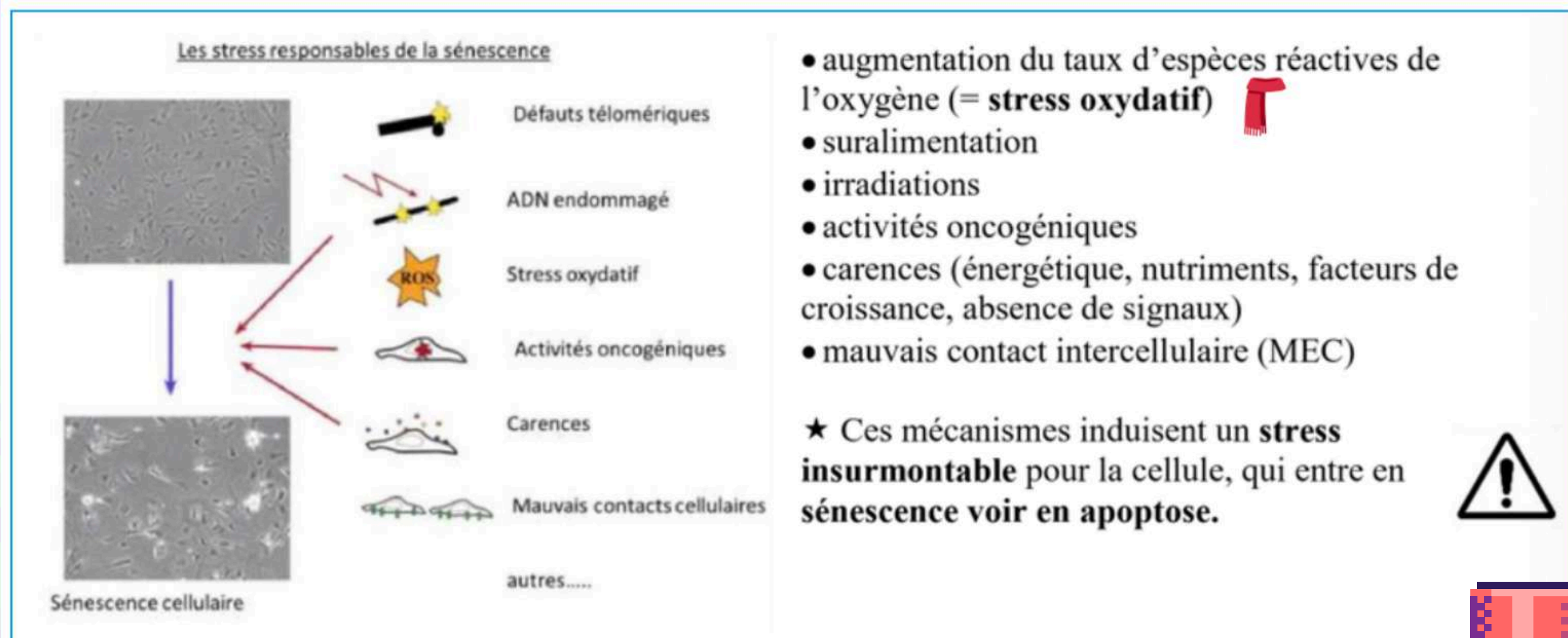
Cette distinction a été faite initialement par **August Weismann** entre le **germen immortel** et le **soma mortel**. Le **germen** transfère l'information génétique entre les générations et le soma permet la **transmission des gènes** en supportant le germe. Ce qui aboutit à une théorie actuelle qui est la **théorie du corps jetable +++** qui consiste à dire que notre soma ne sert qu'à **maintenir le germe** et à **maintenir la reproduction de l'espèce**



Suivant

2) Sénescence prématurée 🧣🧣🧣

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



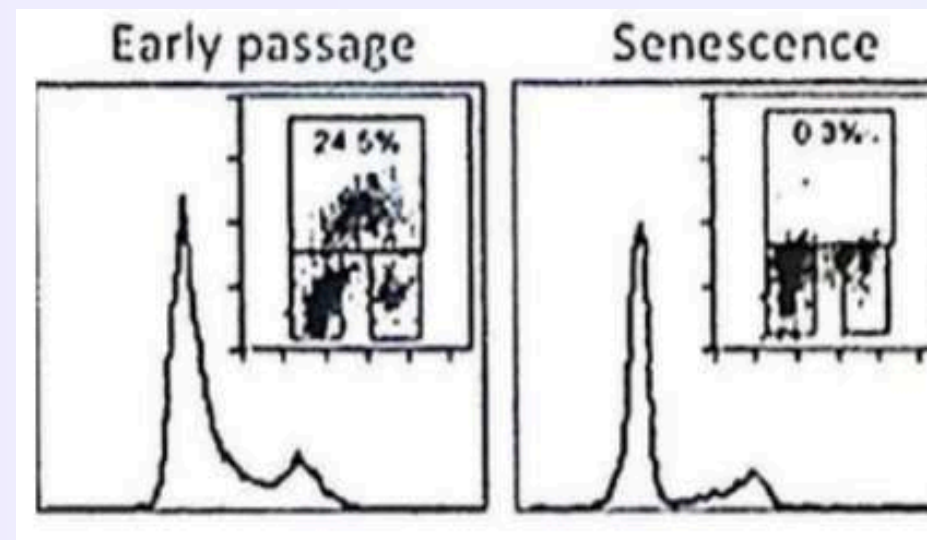
Suivant

B) Caractéristiques de la sénescence

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

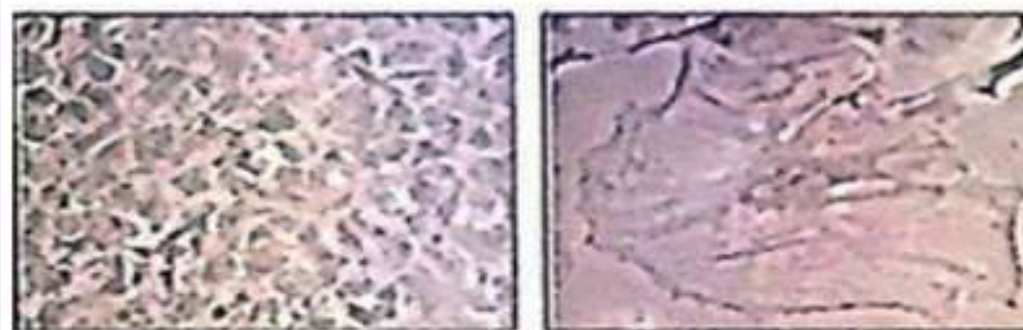
Caractéristiques intracellulaire/intrinsèques

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**.

Modification de la morphologie

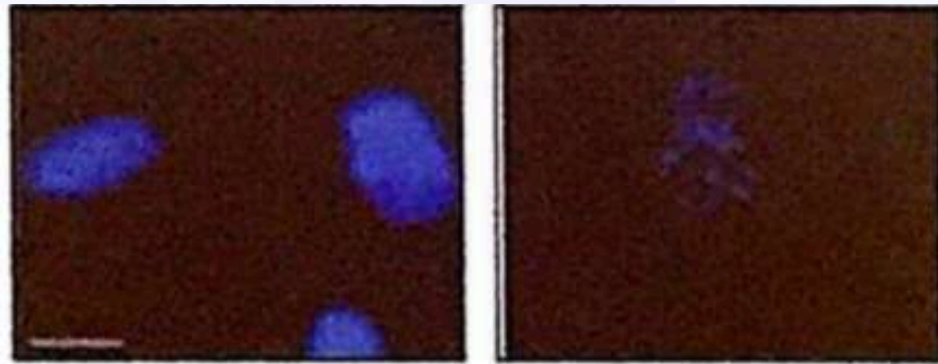


On peut observer une cellule sénescence (à droite) grâce à sa **morphologie** : Les cellules sénescences sont des **cellules aplaties**, plus **larges**, aspect **d'œuf au plat**, **difficilement repérable** car le contour est **peu réfringent**.

Suivant

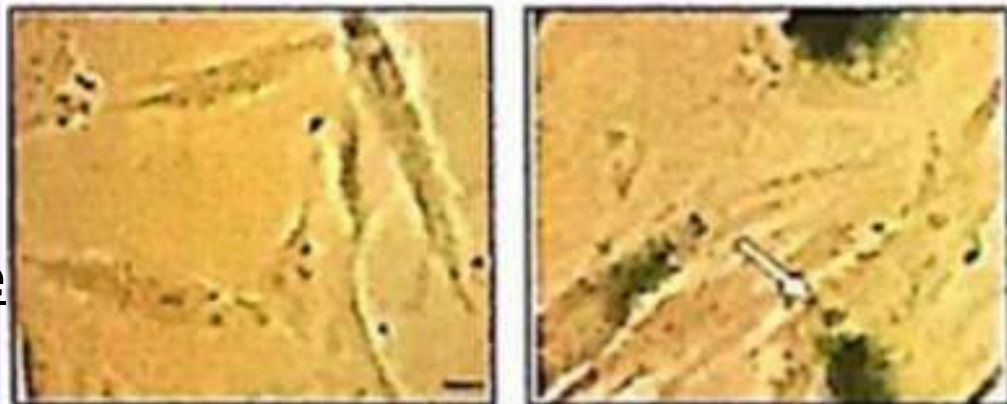


Noyau



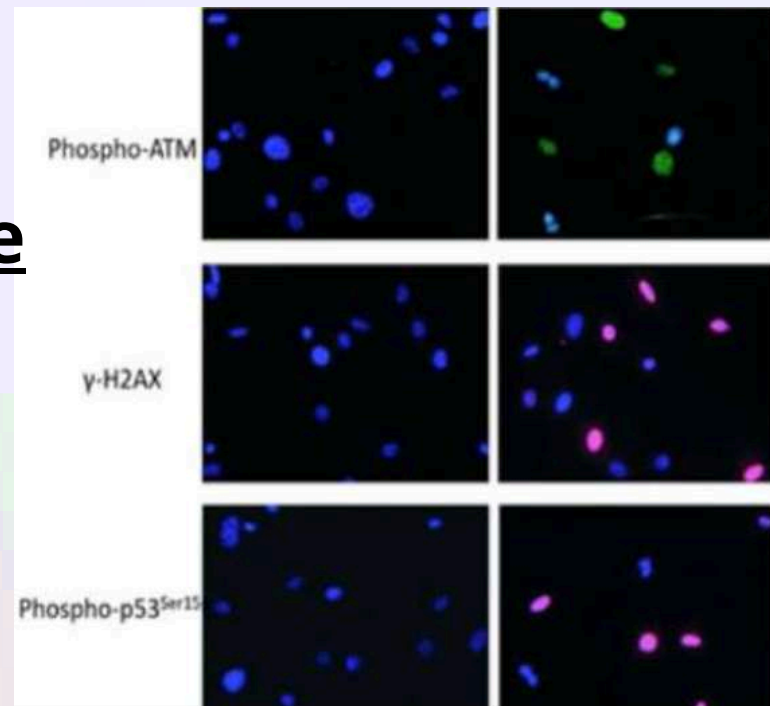
Changements chromatinien : On voit l'apparition de **foyers d'hétérochromatine** à la coloration au **DAPI** dans les cellules sénescents (à droite). Il y a une concentration de chromatine très **importante**, caractéristique de certains types de cellules sénescents que l'on appelle **SAHF** (Senescence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

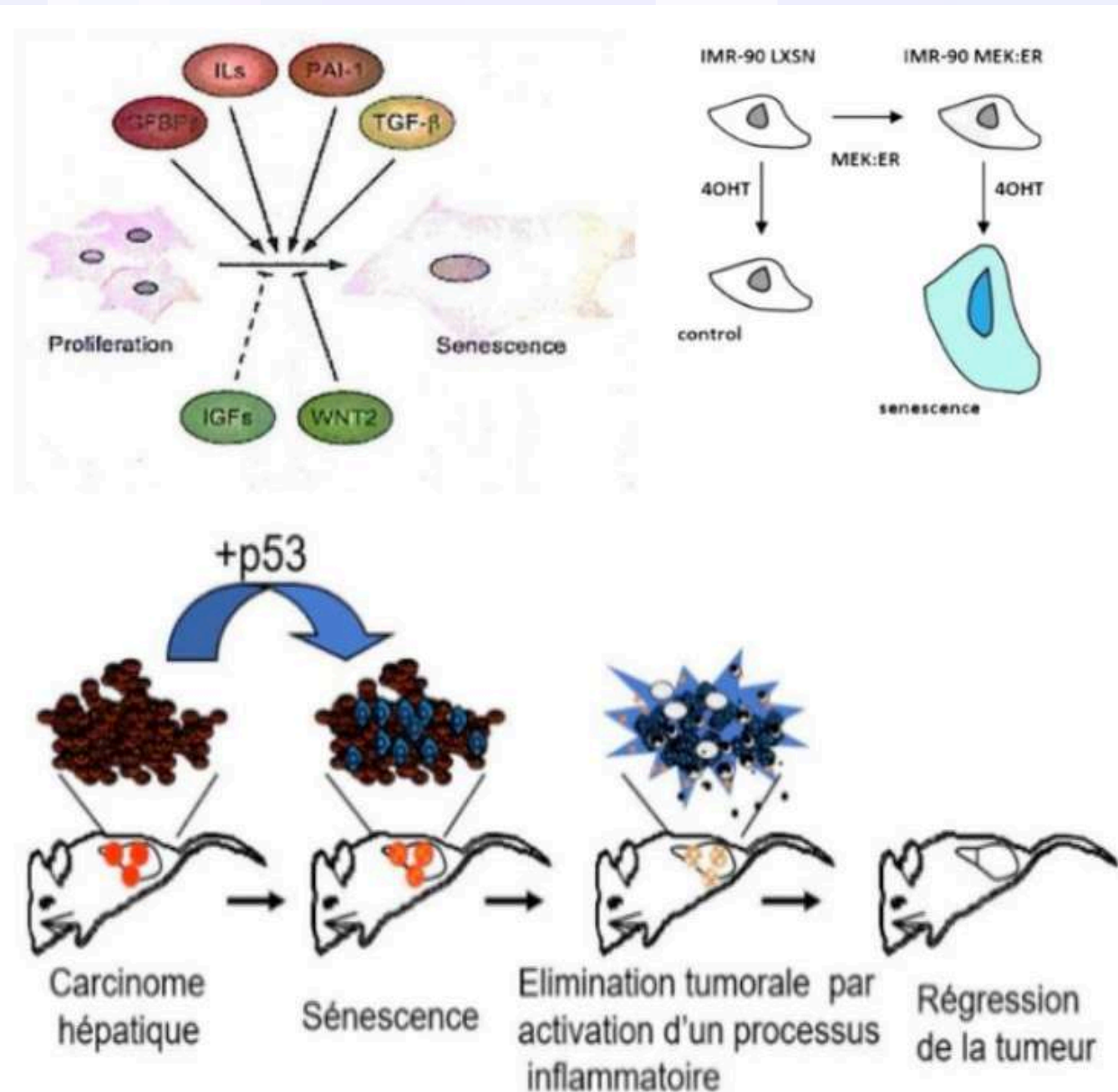
Dommages de l'ADN + apoptose



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**, **γ -H2AX** ou encore **Phospho-p53Ser15**. De plus, une fois une cellule entrée en **sénescence**, elle devient **résistante à l'apoptose +++**

Suivant

Caractéristiques extracellulaires/extrinsèques



SASP = Senescence Associated Secretory Phenotype

SASP

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)

Suivant

C) Devenir des cellules sénescentes

La cellule sénescente 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 sénescente 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



Suivant

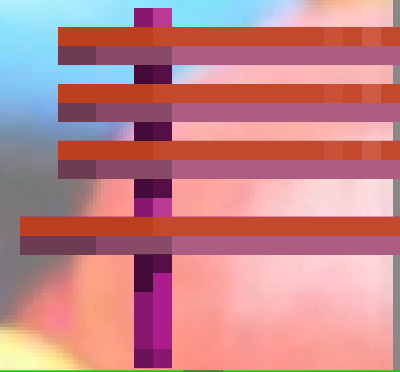


QCM&M's



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



Suivant



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 -> 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

Suivant



Wii™

BIO TUTOR QUEST

THE RISE OF GIGI



C'EST LA FINNNNNNNNNNNNNNNNNNN

GG A VOUS D'AVOIR TENU JUSQU'ICI

COURAGE POUR LA SUITE !!!!!!!!

