

Cancer Et Vieillessement



Helloooo ! De retour avec moi pour un cours chill mais qui contient des notions qui tombent souvent à l'examen. Donc on reste concentré !!!!

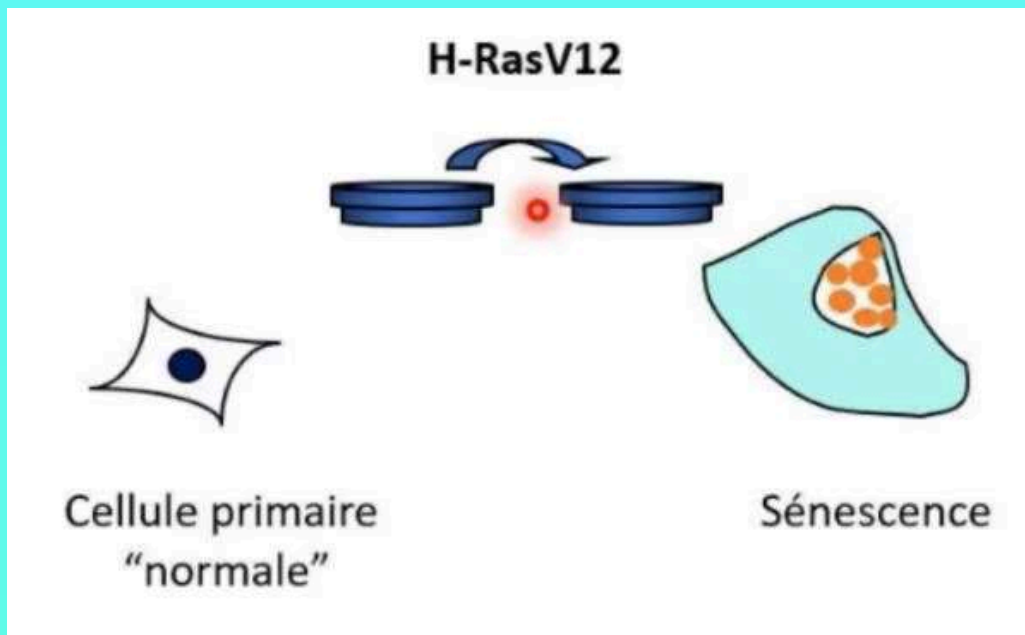
BON COURAGEEEEEEE



Il y a des liens étroits entre la **sénescence** et le **vieillessement** 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 **oncogenes** 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**.

I/ La Sénescence Cellulaire

A. L'OIS : Oncogene-Induced Senescence

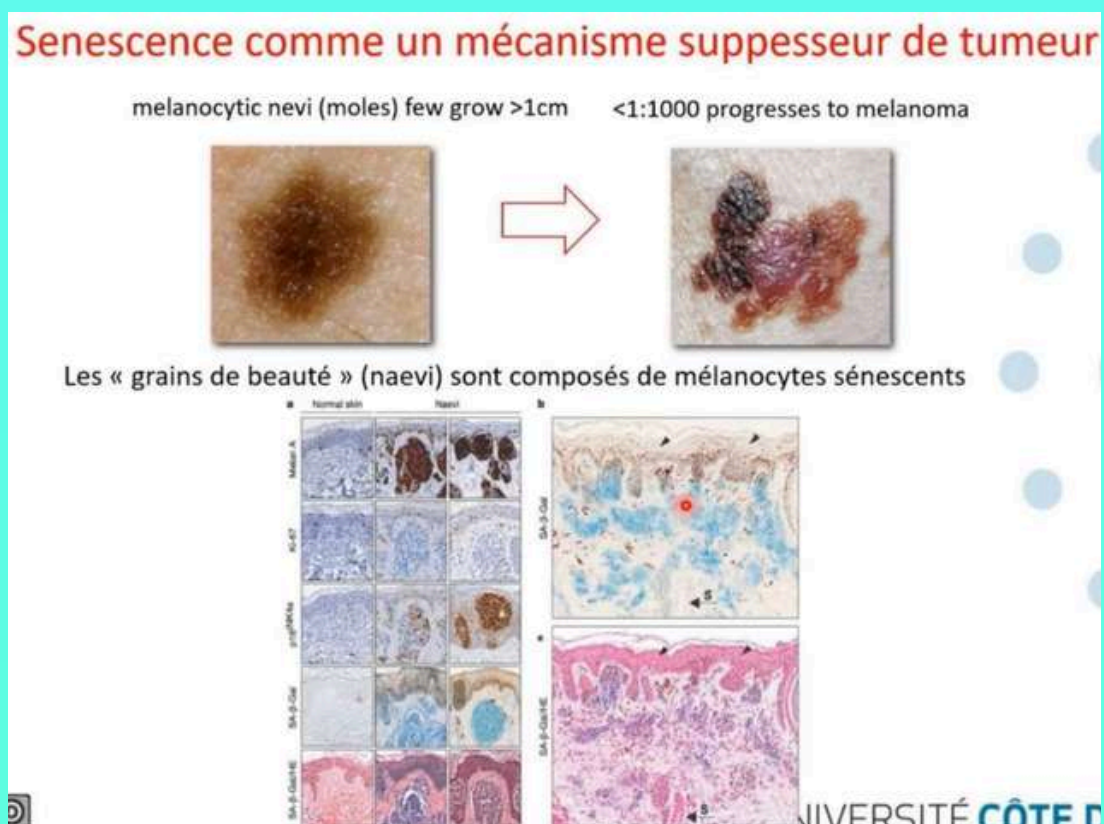
La sénescence répllicative n'est PAS la seule forme de sénescence +.

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 +++ (super important à retenir)

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



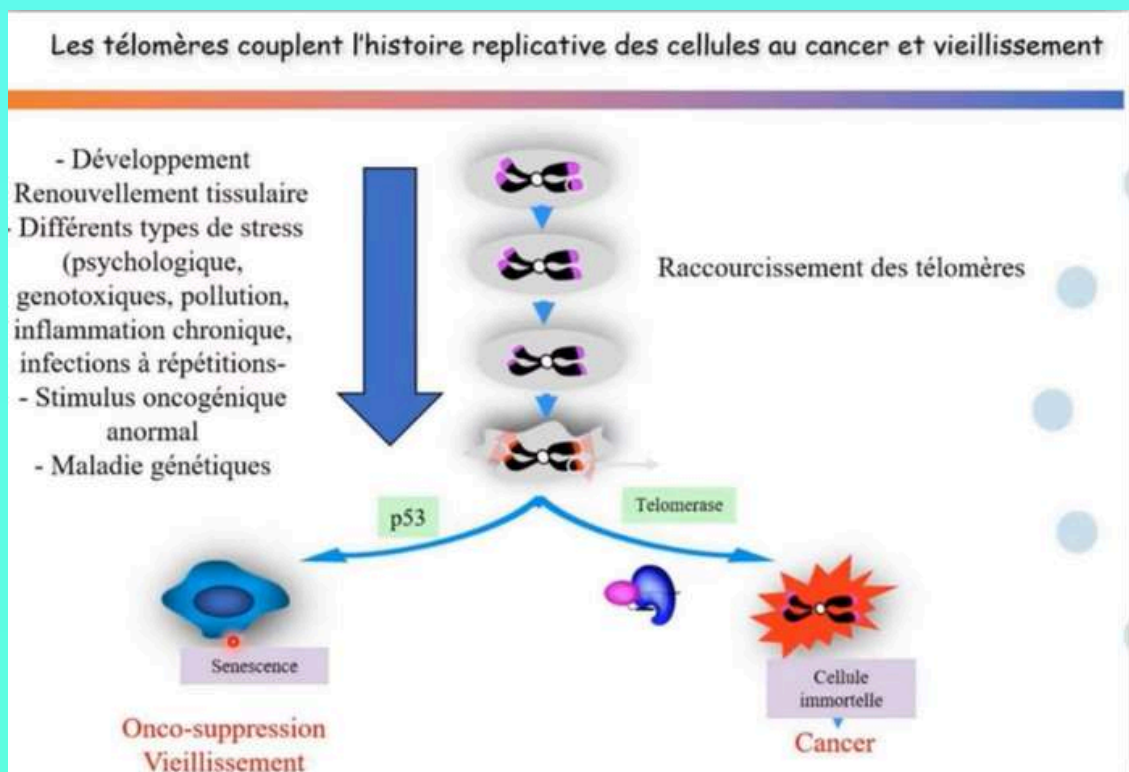
B. La Sénescence Répllicative

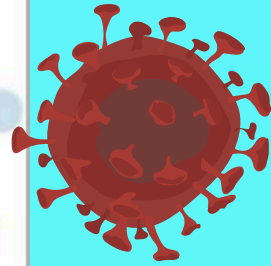
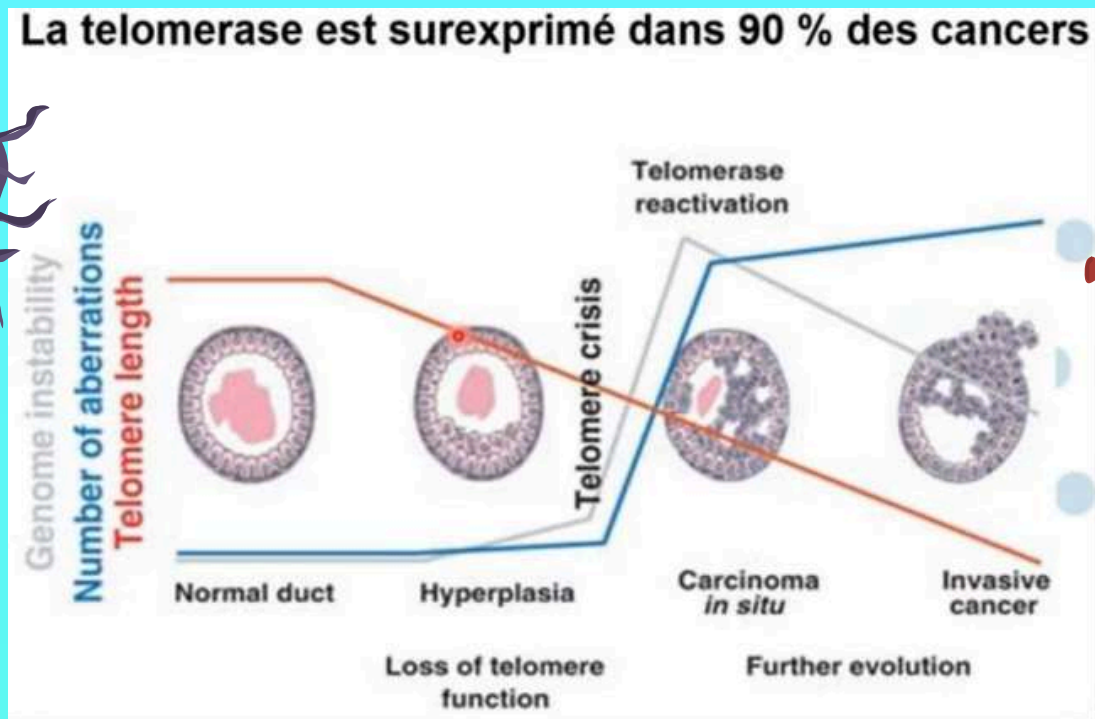
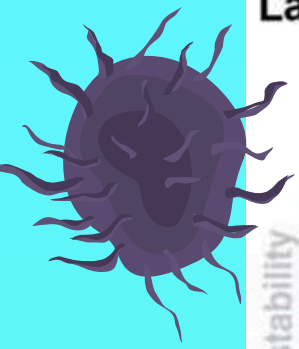
Il existe aussi un point important qui va coupler le vieillissement au cancer et la sénescence au cancer : ce sont les **télomères**.

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.



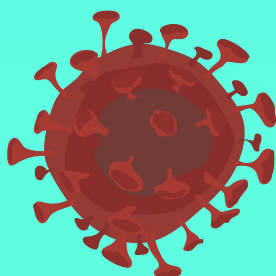


Il y a tout d'abord une phase de **remodelage tissulaire = hyperplasie**. Ce qui correspond à une **perte des fonctions télomériques**, c'est ce qu'on appelle la **crise télomérique**, où beaucoup de cellules meurent, mais certaines cellules vont réactiver la télomérase. Cela forme le début d'un vrai processus de **cancérisation** : un **carcinome in situ** indétectable pour le moment. Puis après invasion et formation de la tumeur, le cancer devient **cliniquement détectable**.

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**.

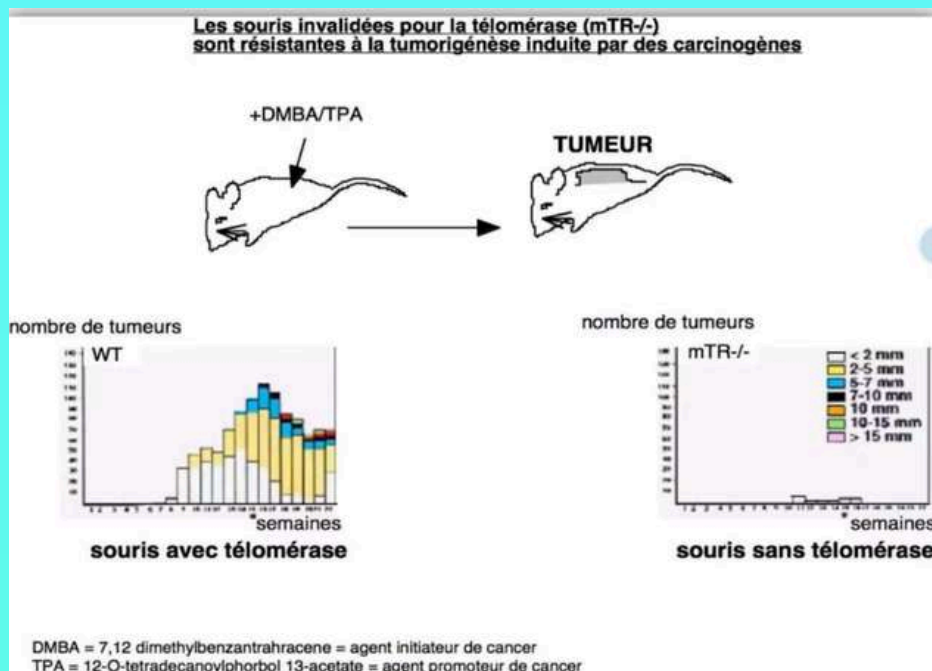
La sénescence va empêcher le passage du stade hyperplasique au carcinome in situ ++, c'est-à-dire l'embryon du cancer, et ce passage comporte l'activation de la télomérase qui va permettre au cancer de se former.



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.

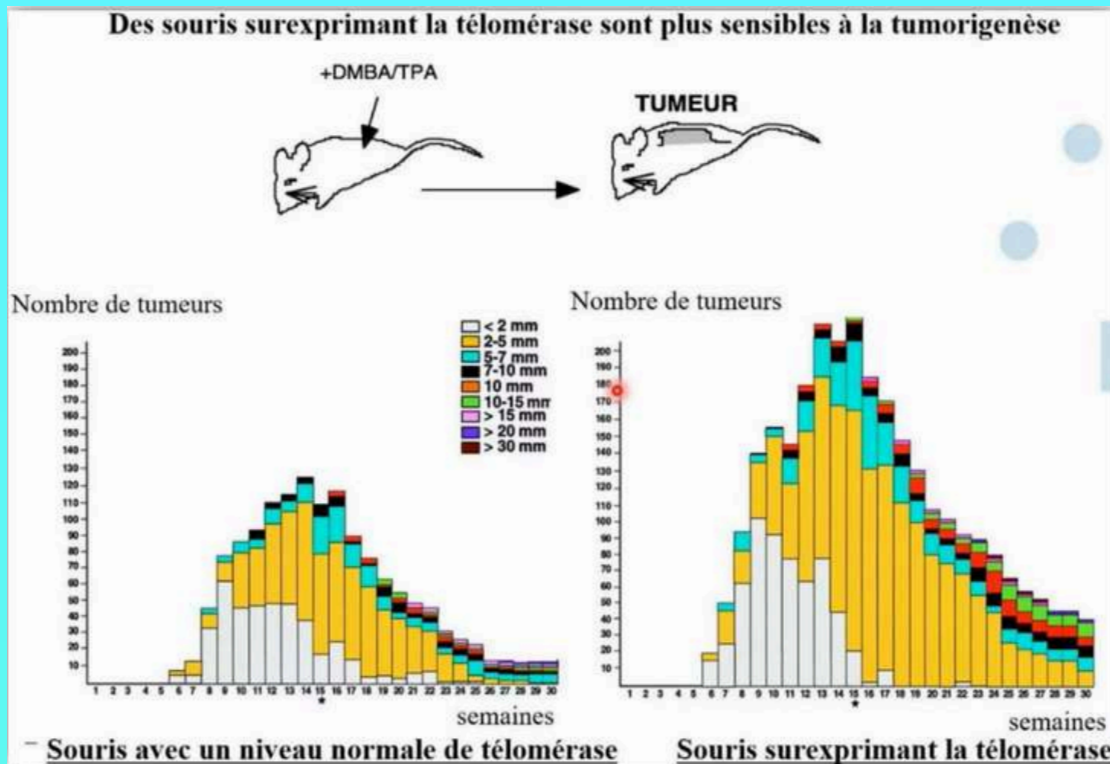


Nous allons évaluer le nombre de tumeurs et nous observons qu'il va apparaître de plus en plus de cancers de différentes tailles au cours du temps chez la souris **sauvage**. En revanche, chez une souris **dépourvue** de télomérase, la **tumorigénèse** est un peu initiée mais ne se développe pas, ne 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

+++





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

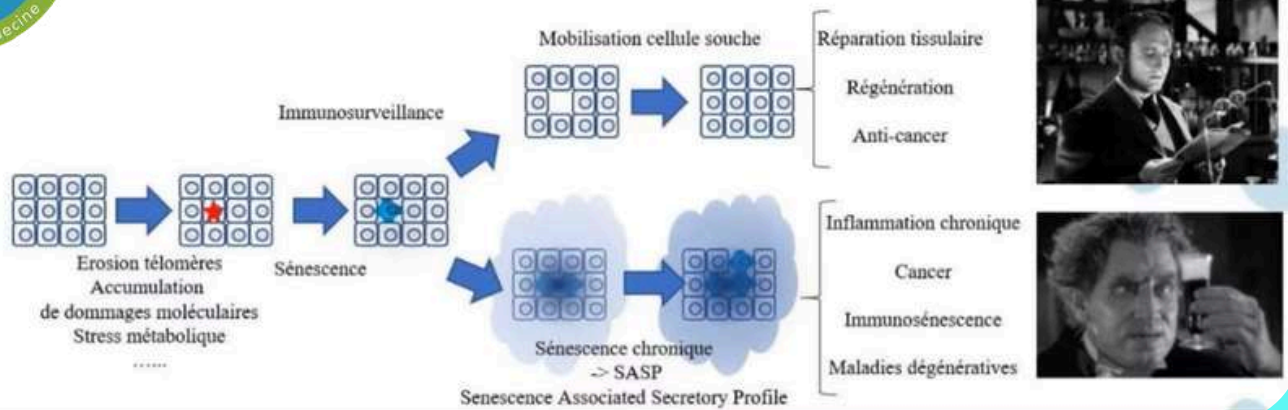
C. Comme “Dr. Jekyll et Mr. Hyde”

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** +++





La sénescence: Dr Jekyll et Mr Hyde



En temps normal, une cellule ne reste **PAS en sénescence indéfiniment** +++ ; elle est reconnue par le système immunitaire (majoritairement inné) et vont être éliminées **👏 👏** (*les cellules*) notamment par des macrophages et des cellules natural killer (*NK*). 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

II - La sénescence et la prévention du vieillissement Pathologique :

A. Perspectives en médecine

La sénescence **chronique** (= *sur le long terme*) 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 glomérusclérose liée à l'âge).


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.



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



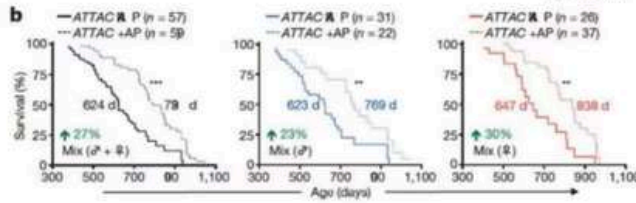
Jan van Deursen
Mayo clinic, Rochester, USA




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 Casaccia Verzosa³, Abdulmohammad Pezeshki⁴, Khashayarsha Khazaki⁴, Jordan D. Miller¹ & Jan M. van Deursen^{1,2}

Nature 2016





Réduction d la glomerulosclérose liée à l'âge

Cardioprotection

Tumorigenèse retardée

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 biologiste

Il est possible d'agir à trois niveaux +



