

La sénescence

Anaïsthésie <3



Et coucou! Je ne vous ai pas trop manqué?? Bon j'espère qu'un peu quand même, en tout cas je pense fort fort à vous et vous envoie plein de courage <3 !!
Bon voici un nouveau cours pas très long, n'hésitez pas si vous avez la moindre question!
Allez on se motive!
Courage :)

Le Sommaire:

1. Notion de biologie du vieillissement
   - Augmentation de la longévité humaine
   - Caractéristiques du vieillissement
2. Introduction à la sénescence
   - Définition
   - Marqueurs des états cellulaires
   - Histoire de la sénescence
3. Description de la sénescence
   - Cause de la sénescence
   - Caractéristiques de la sénescence

DÉFINITION

- *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.*

I - Notion de biologie du vieillissement

a) Augmentation de la longévité humaine

Le vieillissement est une thématique extrêmement large mais qui peut se définir du point de vue de la physiologie.



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 (Que ce soit chez l'homme, la femme ou encore les animaux).

Nous sommes confrontés à un problème démographique en raison de l'augmentation du vieillissement de la population. C'est un processus qui a commencé il y a plus d'un siècle, au début du **XIXème** siècle et qui représente un phénomène linéaire *#et pas exponentiel, je vous ai prévenu!*

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.

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.



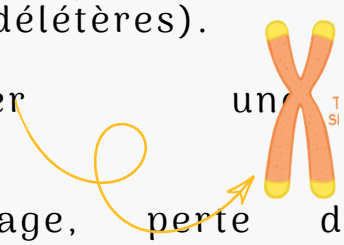
Recap'tut:
vieillissement de l'Homme = planétaire en 2100, linéaire, facteur de risque/ source de maladies chroniques

Le tutorat est génial et gratuit ! Toute vente ou reproduction est INTERDITE 😡

b. Caractéristique du viellissement, défaillances cellulaire associées a la sénescence

On retrouve:

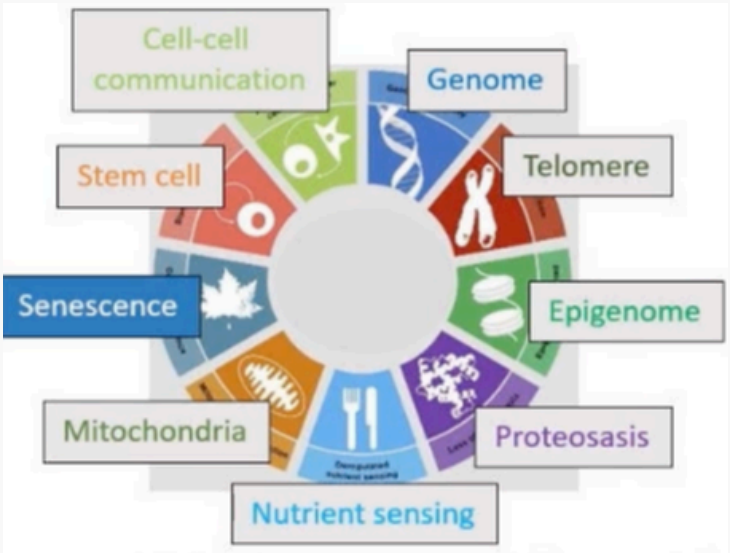
- Instabilité du génome (certaines mutations peuvent être parfaitement neutres mais certaines peuvent être délétères).
- Raccourcissement des télomères qui peut provoquer une instabilité chromosomique particulière.



- 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-renouvellent 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.



L'ensemble de ces défauts des processus cellulaires essentiels sont associés l'augmentation d'un phénomène cellulaire qui s'appelle la sénescence.

Le tutorat est génial et gratuit ! Toute vente ou reproduction est INTERDITE

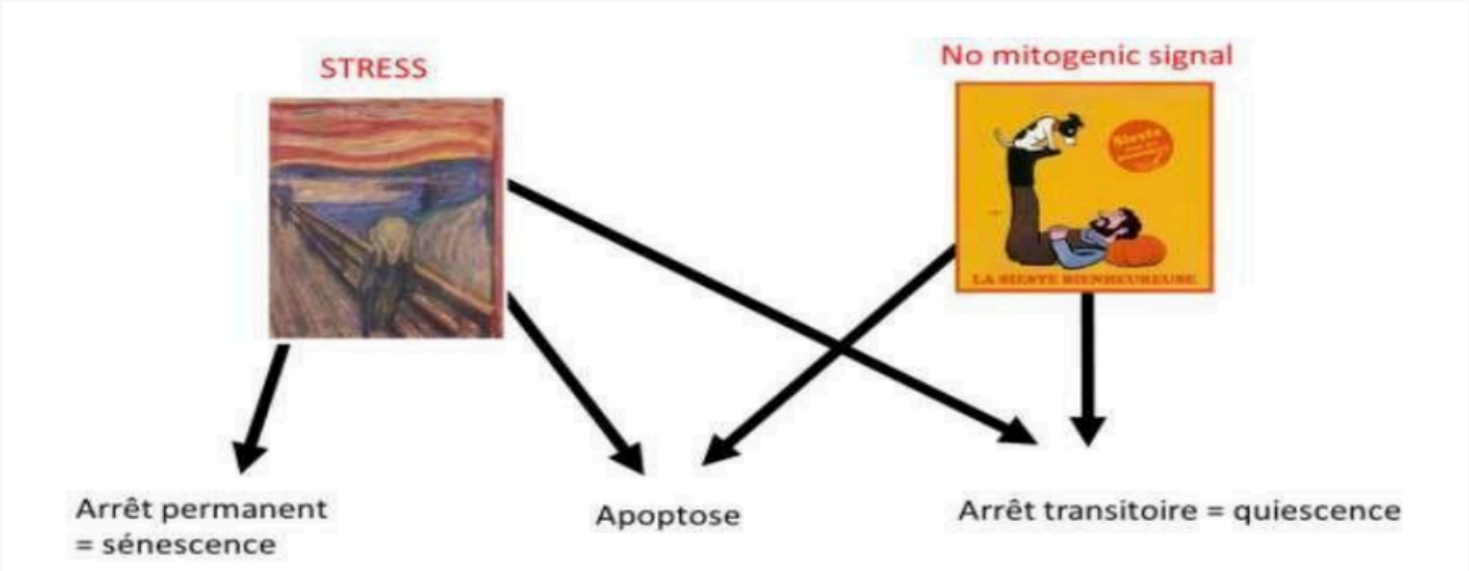
2. Introduction à la sénescence

a. Définition

- La sénescence c'est donc un état de la cellule qui est la conséquence d'une réponse à des stress et qui est définie opérationnellement par un arrêt permanent 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.

Il existe principalement 2 types de signaux :

- Des signaux de stress (définit comme un écart par rapport à la situation d'équilibre).
- Une absence de signal mitogénique *#la cellule ne recoit pas l'ordre de se diviser*



Donc lorsque la cellule subit un stress/processus biologique, elle va pouvoir prendre plusieurs décisions en intégrant toutes les informations dont elle dispose.

QUIESCENCE

Arrêt TRANSITOIRE du cycle

✓ Métaboliquement active
✓ Peut revenir dans le cycle

SÉNESCENCE

Arrêt PERMANENT du cycle

✓ Métaboliquement active
✓ Réponse à des stress

⭐ Le mot-clé de la sénescence : ARRÊT PERMANENT DU CYCLE CELLULAIRE

APOPTOSE

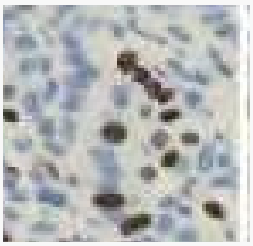
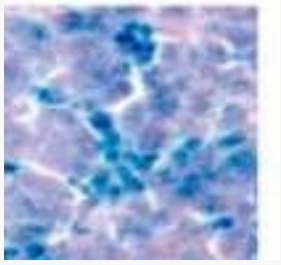
Mort cellulaire programmée

✗ Métaboliquement inactive

Le tutorat est génial et gratuit ! Toute vente ou reproduction est INTERDITE

⚠️ Pour démontrer une sénescence, il faut généralement plusieurs marqueurs:

A apprendre par ❤️

Etats	Mitotique :	Apoptique :	Sénescente :
			
Marqueurs	Ki67 (une protéine de réplication)	Caspase3	SAβGal (Senescence Associated)
Type	Absolu	Absolu	Relatif (pas de marque spécifique de la senescence)
Précisions	Le marquage positif au Ki67 rend les cellules **foncées**.	**Le marquage positif à la caspase3 rend les cellules foncées.**	Le marquage positif à la **SAβg** est caractérisé par une **coloration bleue des cellules**.
	Ce marqueur absolu DEMONTRE ++ que ces cellules sont en train de se **diviser**	Ce marqueur absolu DEMONTRE ++ que ces cellules sont en train de mourir.	Ce marqueur relatif SUGGERE ++ que ces cellules sont sénescentes car ce marqueur peut aussi bien représenter une augmentation physiologique de l'activité lysosomiale (cette augmentation a lieu également dés l'entrée en sénescence)

Okay je sais que ce tableau est dur à apprendre!
Si ça peut vous aider: dans "apoptose" il y a un "p" et le seul marqueur qui a un "p" c la caspase3 donc apoptose → caspase3
Pour mitose on a le mnémo MIKA: MItose KI67 Absolu
Et ensuite pour mitose et apoptose les 2 donnent des cellules foncées, les 2 sont absolus.
Et quand on est absolument sur de quelque chose on sait le démontrer, donc absolu → démontre!

b) Histoire de la senescence



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**. 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 réplicatif.

➜ **Ex**: Si l'on, met des fibroblastes à congeler et qui ont déjà effectué 5 divisons, puis qu'on les décongèle, ils garderont en mémoire le nombre de divisons précédemment réalisées, soit 5.

💡 **Ce n'est pas le temps chronologique qui compte, mais le NOMBRE DE DIVISIONS.**

Juste pour que vous compreniez mieux: un fibroblaste, vous le verrez en histo au 1nd semestre, c'est une cellule présente dans un tissu particulier (le tissu conjonctif) qui participe à la cicatrisation et à la souplesse de la peau. Et Hayflick il utilise cette cellule pour montrer que ça ne veut pas dire qu'elle a tout le temps à manger qu'elle va continuer à se diviser. La cellule, elle a une horloge, un décompte, qui analyse le nombre de fois ou elle s'est divisée. Et on sait que plus elle se divise plus les chromosomes ont des télomères qui réduisent en taille (on l'a vu au début du cours). Dooonc à un certain moment, la cellule va dire "ok je me suis assez divisée donc j'arrête"

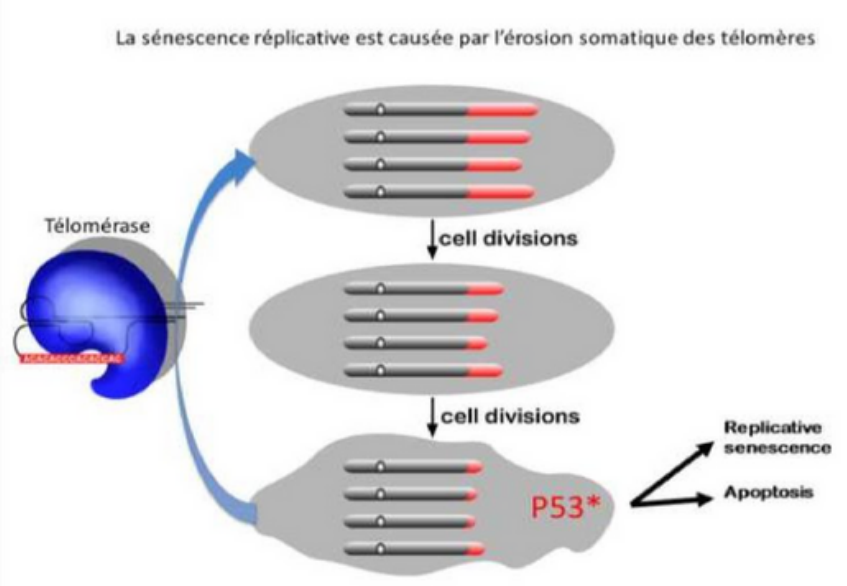


vieillissement = l'organisme entier
sénéscence = la cellule
Ne confondez pas!!

Le tutorat est génial et gratuit ! Toute vente ou reproduction est INTERDITE 😡

3. Les causes de la sénéscence

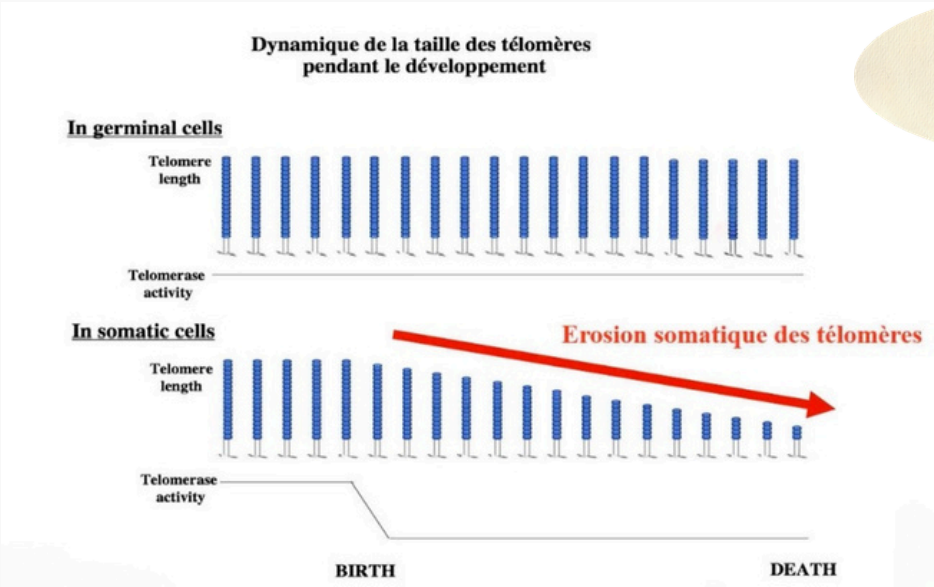
a. La sénescence réplicative



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 réplicative. *#imagine ton plat de pate carbo, tu sélectionnes une pate et tu manges son extrémité. Du coup la taille de ta pate diminue et tu mange son télomère (son extrémite). Et dès que ta pate elle est très petite y'a le signal p53 qui est émis → sénéscence. J'espère que t'as mieux compris!!*

À chaque fois que nous répliquons notre ADN, nous délaissons quelques nucléotides. C'est la conséquence d'un processus moléculaire physiologique +++.





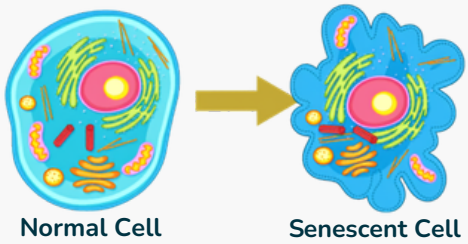
Le tutorat est génial et gratuit ! Toute vente ou reproduction est INTERDITE 😡

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 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.

1 · DIVISIONS	2 · TAILLE CRITIQUE	3 · p53
À chaque réplication de l'ADN, les télomères s'érodent progressivement.	Des télomères trop courts sont reconnus comme un dommage à l'ADN.	Activation de p53 → la cellule peut aller vers l'apoptose ou la sénescence réplicative.

TÉLOMÈRES ⇾ DOMMAGE ADN ⇾ p53 ⇾ APOPTOSE OU SÉNESCENCE

Tout ça pour dire qu'on doit faire la différence entre les cellules germinales (gamètes), qui expriment la télomérase — les chromosomes ne se réduisent pas en taille, les cellules sont "immortelles" — et les cellules somatiques (de notre corps), qui n'ont pas cette télomérase et vont donc avoir le fameux décompte ⏳ !
Donc si on reprend l'histoire des pates, normalement quand tu manges son extrémité, elle diminue en taille → c ce qu'il se passe dans les cellules de notre corps (cellule somatiques).
Mais dans les cellules germinales (gamètes) la pate que tu mange elle a la télomérase, une enzyme qui régénère le bout de la pate que tu manges, comme ça t'en mange tout le temps.



Le tutorat est génial et gratuit ! Toute vente ou reproduction est INTERDITE 😡

2. La sénéscence prématurée

La sénescence peut être déclenchée par toute une série de stress :



- augmentation du taux d'espèces réactives de l'oxygène (= **stress oxydatif**)
- suralimentation
- irradiations
- activités oncogéniques
- carences (énergétique, nutriments, facteurs de croissance, absence de signaux)
- mauvais contact intercellulaire (MEC)

★ Ces mécanismes induisent un **stress insurmontable** pour la cellule, qui entre en **sénescence voir en apoptose.**



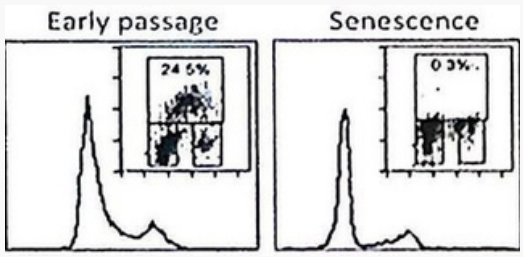
Le tutorat est génial et gratuit ! Toute vente ou reproduction est INTERDITE 😡

4. Caractéristiques de la sénescence

→ Caractéristiques intracellulaires/intrinsèques :

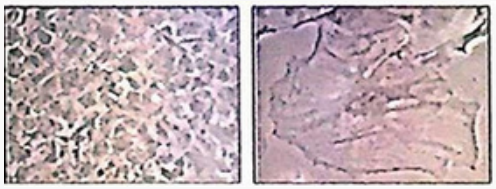
La sénescence n'est pas seulement un **arrêt permanent de la prolifération** d'un point de vue expérimental :

Arrêt de la croissance :



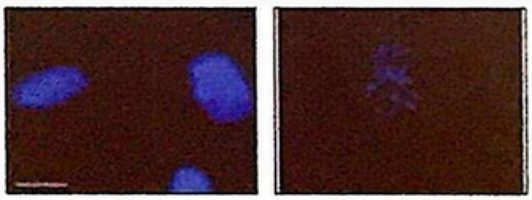
Cet arrêt de prolifération fait qu'on peut facilement savoir s'il y a des cellules **sénescentes** dans une culture en faisant une cytométrie de flux.
À gauche, on voit le pic de cellules en G1 et G2, et entre les deux pics, on a des cellules en S.
À droite, on s'aperçoit qu'il n'y a **plus de cellules en phase S**, il n'y a **plus de réplication** de l'ADN, elles sont arrêtées en G1, les cellules sont en **senescences**.

Modification de la morphologie :



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

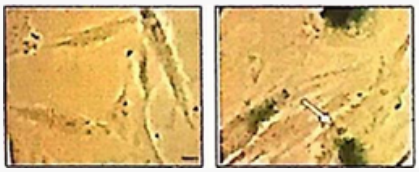
Noyau :



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

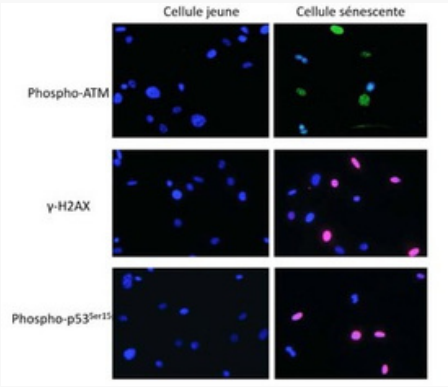
Le tutorat est génial et gratuit ! Toute vente ou reproduction est INTERDITE 😡

Activité βGalactosidase très forte :
#on se souvient : quel est le nom du marqueur de la sénéscence??



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 :



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 **Phopho-ATM**, **γ-H2AX** ou encore **Phospho-p53Ser15**.

4. Caractéristiques de la sénescence

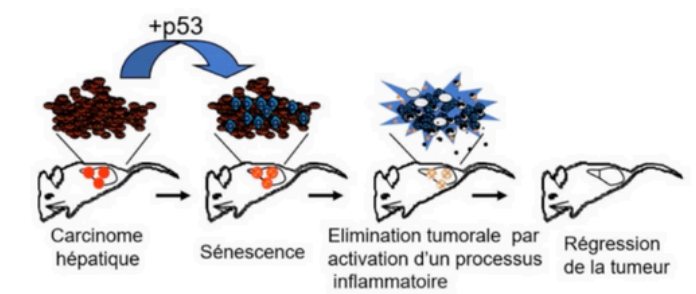
→ Caractéristiques extracellulaires/extrinsèques : SASP

LES CELLULES SÉNESCENTES SONT ÉGALEMENT RÉSISTANTES A L'APOPTOSE +++
#attention je vous prévient, j'aime beaucoup cette phrase...

Les cellules sénescentes sécrètent toute une série de substance, de protéines (= facteurs SASP), qui sont en fait des facteurs proinflammatoires +++ (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 proinflammatoire ce qui va contribuer à leur élimination via le système immunitaire +++ (par phagocytose)

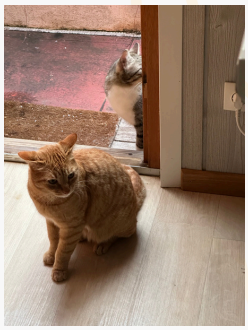
SÉNESCENCE ⇾ SASP ⇾ INFLAMMATION STERILE LOCALE ⇾ RECRUTEMENT IMMUNITAIRE ⇾ ELIMINATION PAR PHAGOCYTOSE



Le tutorat est génial et gratuit ! Toute vente ou reproduction est INTERDITE

PLACE AUX DEDIIIS

Dédis aux chats, vrmt y'a pas plus folle des chats que moi!
Dédis aux 2 chats qui sautaient littéralement sur ma fenêtre pour gratter des friandises, ça fait trop du bien je vous assure (pas au studio RIP j'lai laissé avec des traces du coup)



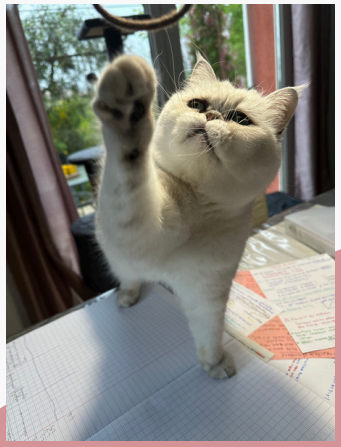
Et dédis à mon chat, Phoenix, un phoenix blanc qui dort 20h/24 dans des positions qui défient l'anatomie je pense que vous n'avez jamais vu ça
Juste regardez moi ça comme il est trop mignon !!



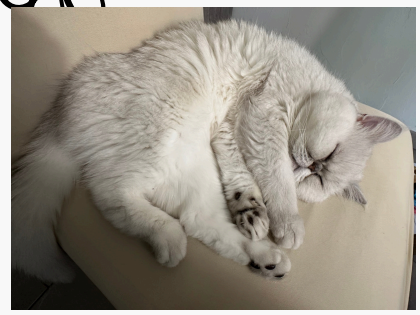
Phœnix interrogatif



Là il joue avec mes post-its



Là il m'empêche de bosser...



Bon ici il squatte ma chaise



Et ici, ben... il dort encore 😉