LA SÉNESCENCE

ANAÏSTHÉSIE<3

Sommaire

La Sénescence Cellulaire

- A) L’OIS : Oncogene-Induced Senescence

La Sénescence Cellulaire

- B) La Sénescence Réplicative

La sénescence et la prévention du vieillissement Pathologique:

- A) Comme Dr Jeckyll et Mr Hyde

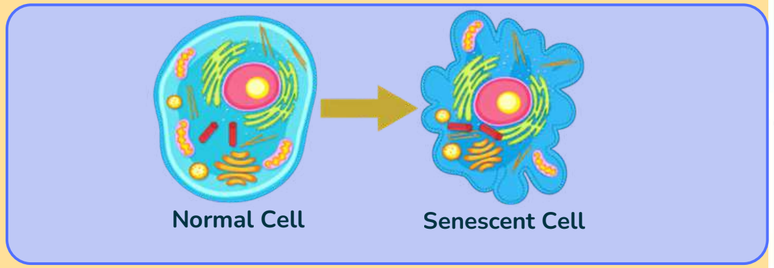
La sénescence et la prévention du vieillissement Pathologique:

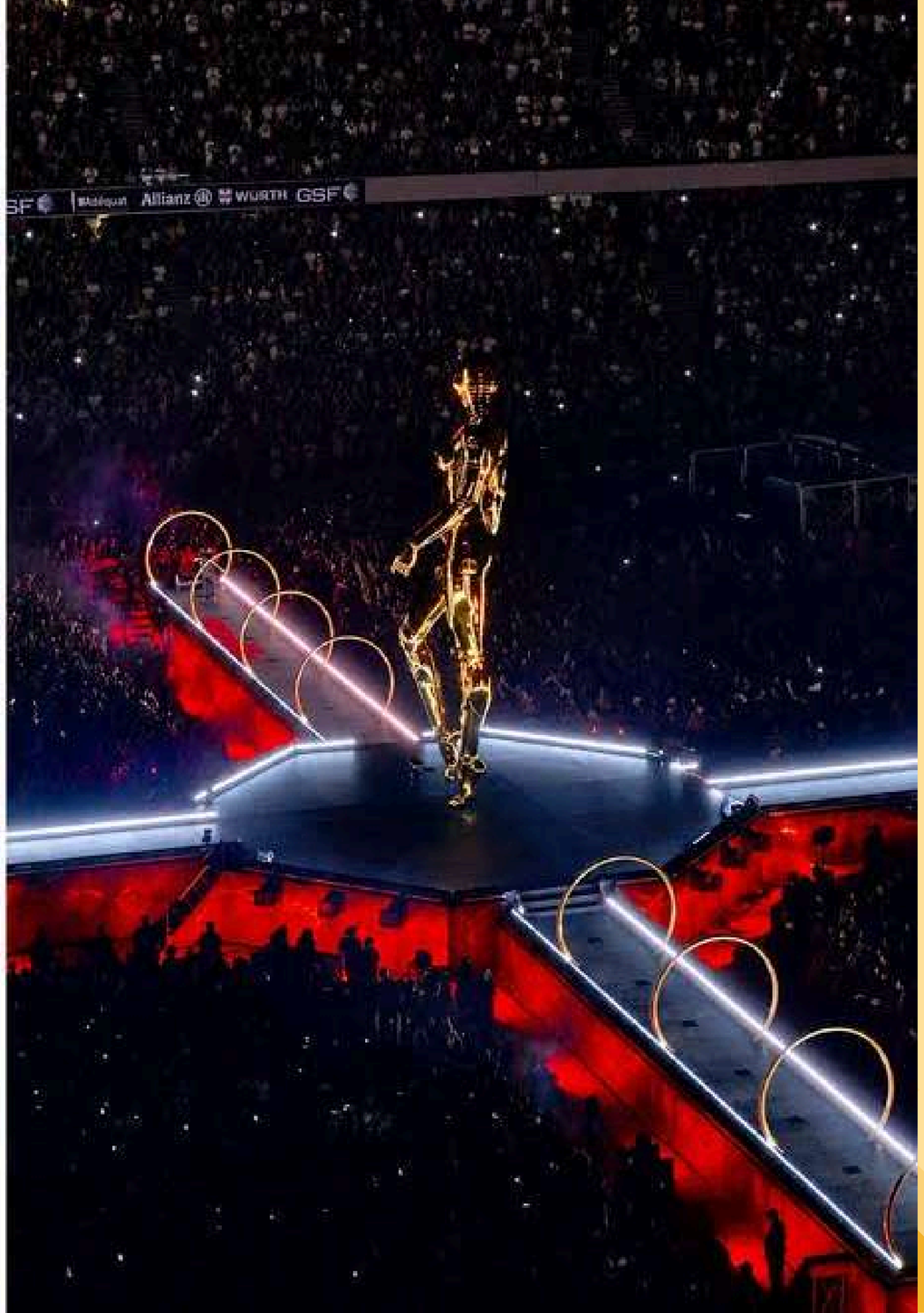
- B) Perspectives en médecine

DÉFINITION

- Sénescence = vieillissement au niveau des cellules ++ et NON au niveau de l'organisme !
- MAIS contribue au vieillissement de l'organisme +++

→ la sénéscence joue donc un rôle dans le processus de vieillissement.





1. BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

Vieillissement = extrêmement **large** !!

Du point de vue de la physiologie: déclin progressif des fonctions de l'organisme → **augmentation** de la susceptibilité à de nombreuses maladies + **diminution** de la survie et reproduction.



1. BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

- **augmentation du vieillissement** de la population → pb démographique

A commencé au début du XIXème siècle, représente un phénomène **linéaire !**



1. BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

Nous pouvons le voir comme une bonne nouvelle puisque nous vivons plus longtemps.

Mais **nous vivons plus longtemps avec des maladies** (fdr de maladies chroniques, liées à l'âge, cardiovasculaires, neurodégénératives, cancer etc..)





1. BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

- Pas qu'en France!! Et **pas que dans les pays développés**!!
- Il intéressera l'ensemble du globe d'ici **2100**.

C'est une tendance planétaire+++++

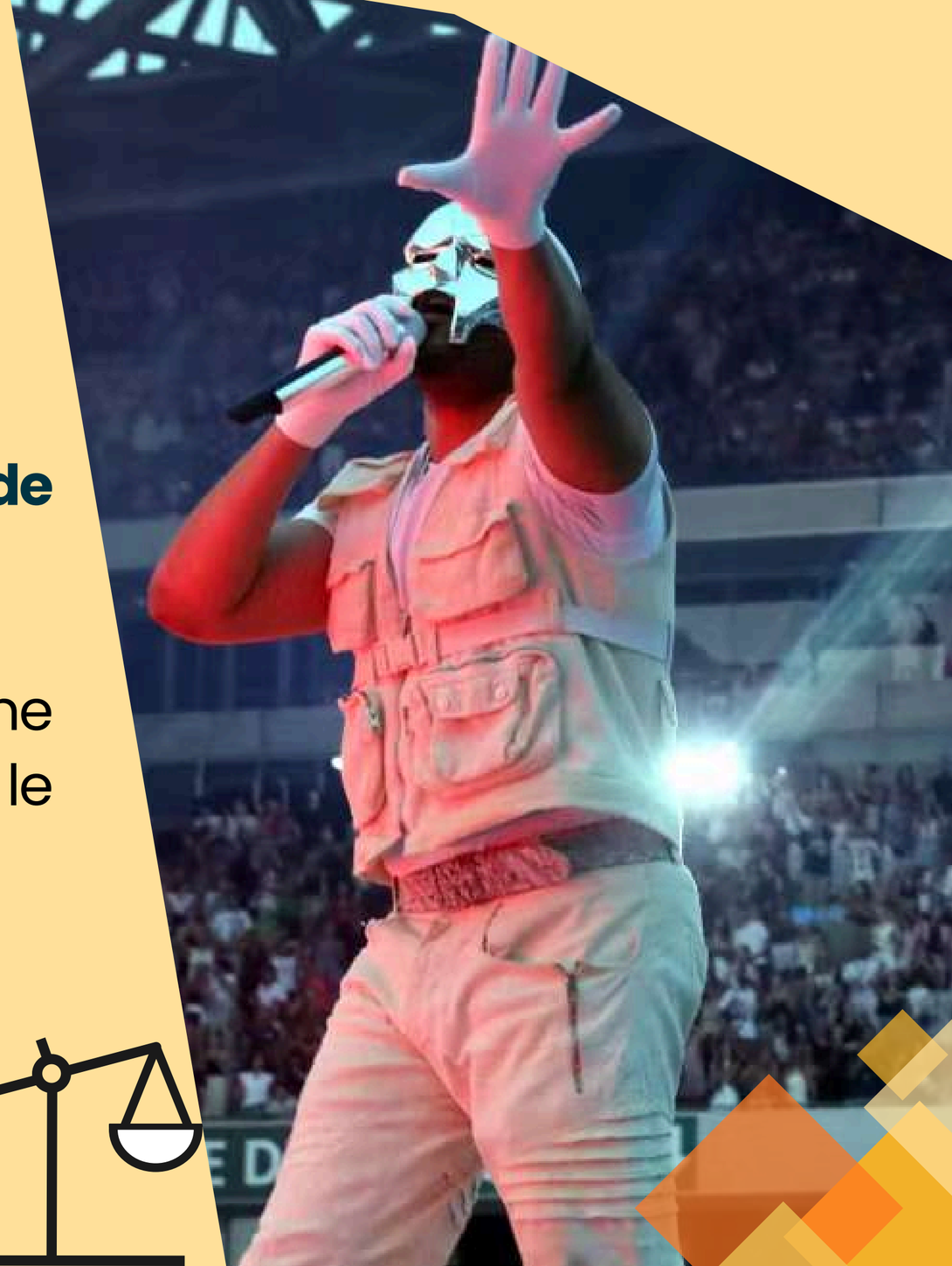




1. BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

→ OMS: **maladies liées à l'âge = catégorie de pathologies.**

→ **inégalités génétiques et sociales** (nous ne vieillissons pas tous de la même façon ni dans le même environnement socio-économique)



CARACTÉRISTIQUES DU VIEILLISSEMENT



- Instabilité du génome
- Raccourcissement des télomères
- Modification de la chromatine
- perte de la protéostasie (ex. maladies neurodégénératives) → dysfonctionnement cellulaire

CARACTÉRISTIQUES DU VIEILLISSEMENT

- Mauvaise assimilation des nutriments
- Défauts mitochondriaux + stress oxydatif
- Diminution des capacités de renouvellement, auto-renouvellent, différenciation des cellules souches
- Mauvaise communication intercellulaire

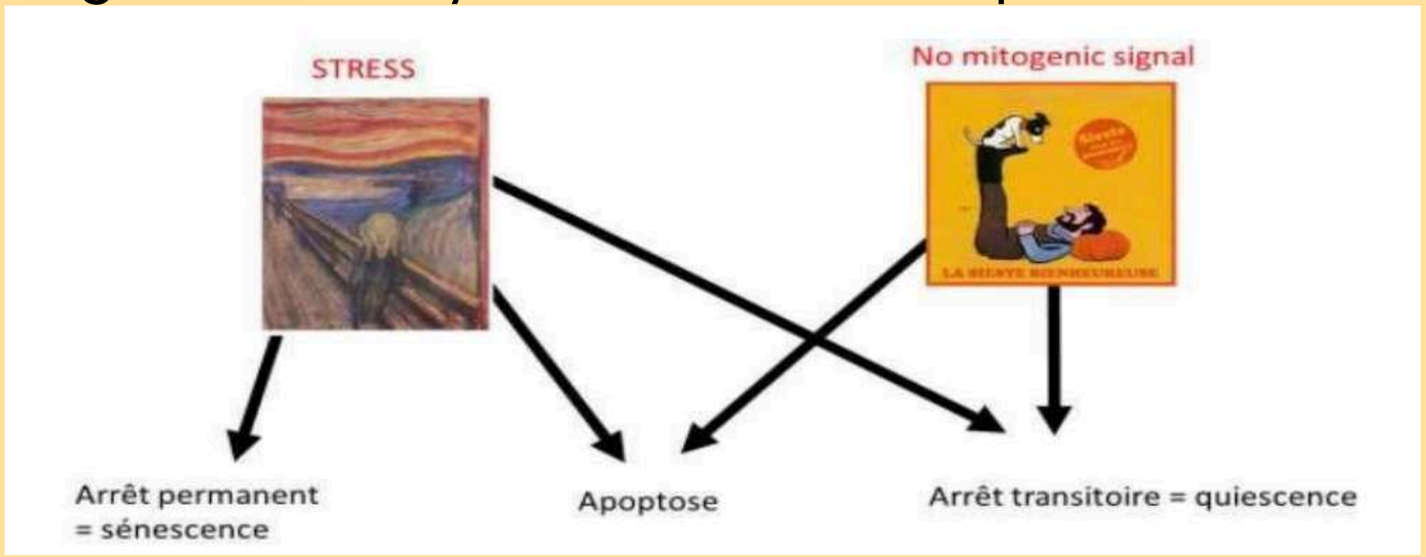


L'ensemble de ces défauts des processus cellulaires essentiels sont associés l'augmentation d'un phénomène cellulaire qui s'appelle la sénescence.

(RE)DÉFINITION

- La **sénescence** = **arrêt permanent** du cycle cellulaire +++.
- La **quiescence** = **arrêt transitoire** +++
- L'**apoptose** = mort cellulaire **programmée**.

Ce sont des mécanismes de régulation du cycle cellulaire et en particulier des mécanismes de réponse au **stress** !



2 TYPES DE SIGNAUX :

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

	Mitotique :	Apoptique :	Sénescente :
Etats			
Marqueurs	Ki67 (protéine de réplication)	Caspase3	SAβGal
Type	Absolu	Absolu	Relatif
Précisions	Marquage positif ⇾ cellules foncées. Ce marqueur **DEMONTRE** ++ que ces cellules sont en train de se **diviser**	Marquage positif ⇾ cellules foncées. Ce marqueur DEMONTRE ++ que ces cellules sont en train de mourir.	Marquage positif ⇾ **coloration bleue** Ce marqueur SUGGERE ++ que ces cellules sont sénescentes (augmentation physiologique de l'activité lysosomiale)

HISTOIRE



- **Avant 1960: les cellules étaient considérées comme immortelles. ++++++**



Les chercheurs pensaient qu’elles se divisaient indéfiniment.
Dans leurs cultures, ils rajoutaient du **sérum** ; mais :

→ Dès qu’ils ajoutaient ce sérum, ils rajoutaient des cellules !

HISTOIRE



- 1960 = **Léonard Hayflick !**

A partir de fibroblastes. Il rajoute du sérum sans cellule: au bout d'environ 50 divisions, les cellules arrêtaient de se diviser et changeaient de forme.



💡 Ce n'est pas le temps chronologique que les cellules passaient en culture, mais bien le nombre de divisions = temps réplicatif.

QCM!!

Concernant la sénescence cellulaire, quelles affirmations sont correctes ?

A. La sénescence se définit comme un vieillissement au niveau de l'organisme entier.

B. La sénescence correspond à un arrêt permanent du cycle cellulaire.

C. La quiescence est un arrêt transitoire du cycle cellulaire.

D. L'apoptose correspond à la mort cellulaire programmée.

E. Toutes les réponses sont fausses.

QCM!!

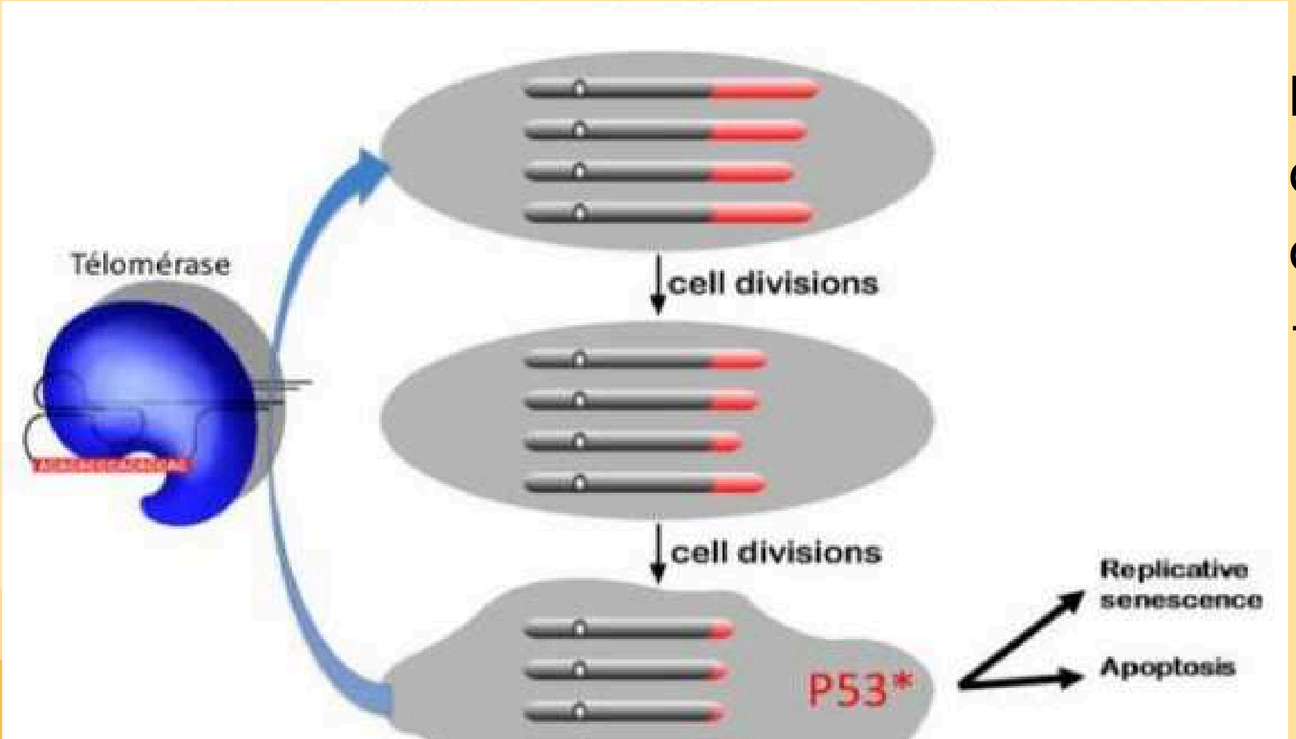
A. La sénescence se définit comme un vieillissement au niveau de l'organisme entier.
B. La sénescence correspond à un arrêt permanent du cycle cellulaire.
C. La quiescence est un arrêt transitoire du cycle cellulaire.
D. L'apoptose correspond à la mort cellulaire programmée.
E. Toutes les réponses sont fausses.

Item	Justification
A. Faux	La sénescence signifie vieillissement au niveau des cellules ++et NON au niveau de l'organisme ++
B. Vrai	La sénescence est définie par « un arrêt permanent du cycle cellulaire ».
C. Vrai	La quiescence est définie comme « un arrêt transitoire » du cycle cellulaire, à l'inverse de la sénescence.
D. Vrai	.'apoptose correspond bien à « la mort cellulaire programmée ».

SÉNESCENCE REPLICATIVE

La cellule a une « **horloge interne** » +++ qui compte le nombre de divisions.

<u>Causée par l'érosion des télomères</u> (extrémités des chromosomes).
Taille critique → reconnus comme un dommage à l'ADN → p53 +++ → apoptose/sénescence réplicative.

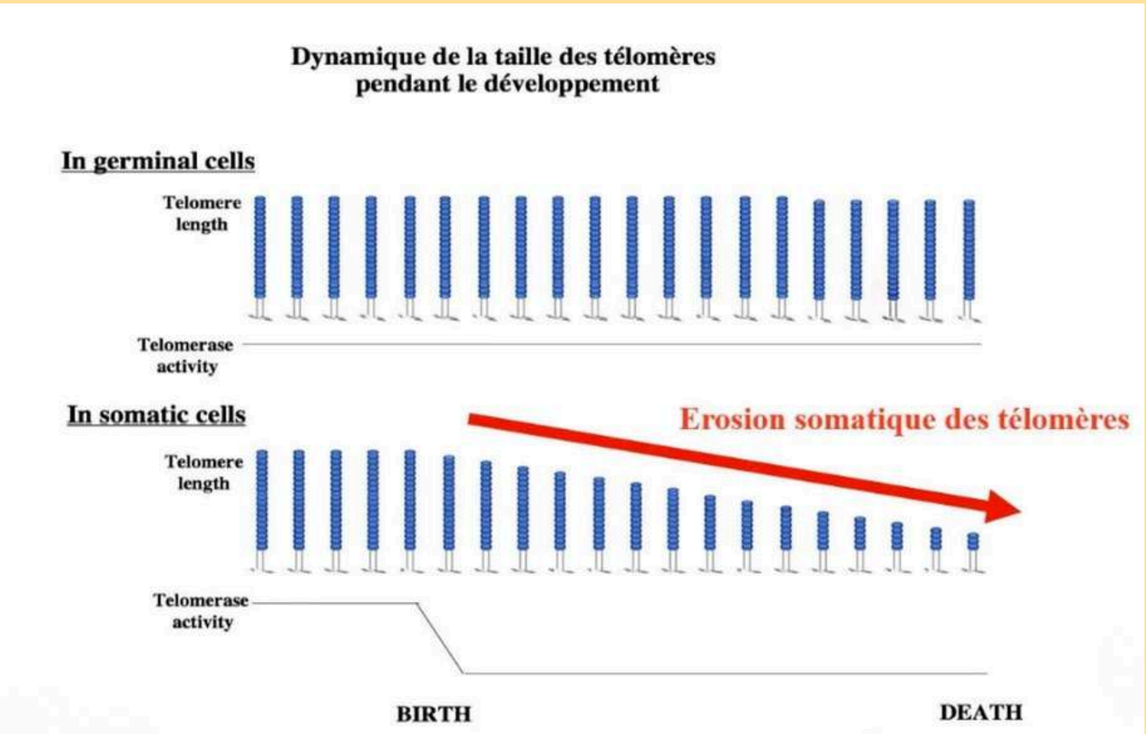


Lors de la réplication de l'ADN, nous délaissons quelques nucléotides. C'est la conséquence d'un processus moléculaire physiologique +++.

C'est ça !!



SÉNESCENCE REPLICATIVE



Causée par la **télomérase** (réplique les télomères)

→ Son expression est réduite/abolie en fin d'embryogenèse dans beaucoup de cellules somatiques:

- **présente** dans les cellules germinales → cellules **immortelles**
- **absente** dans les cellules somatiques → cellules **mortelles**

→ théorie du corps jetable, August Weismann: On parle de soma mortel, support du germen immortel!

Le germen transfère l'information génétique entre les générations ;
le soma permet la transmission des gènes en supportant le germen.

SÉNESCENCE: QCM!!

Concernant la sénescence réplicative, quelles affirmations sont correctes ?

A. La sénescence réplicative est causée par l'érosion progressive des télomères.

B. La télomérase est une enzyme qui raccourcit les télomères.

C. La télomérase est absente des cellules germinales.

D. Selon August Weismann, le soma est mortel et le germen est immortel.

E. Toutes les réponses sont fausses.

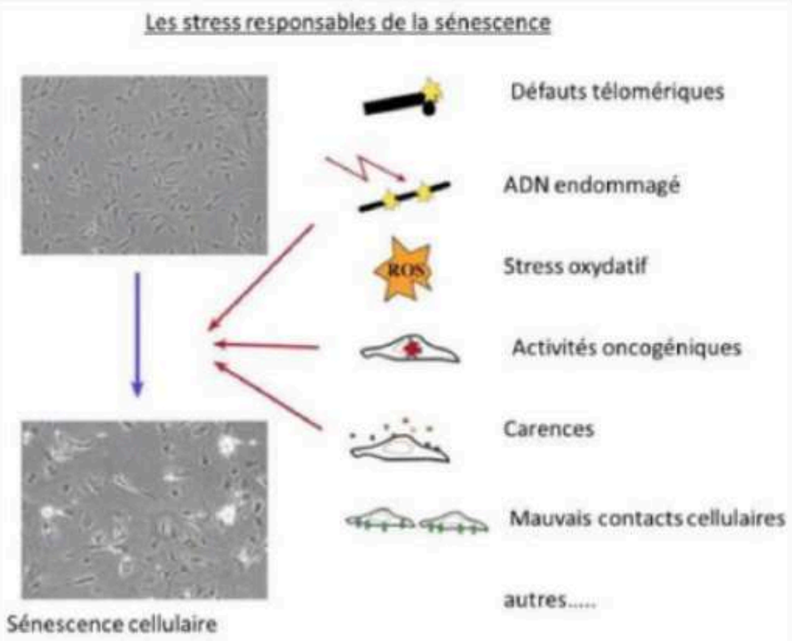
TÉLOMÈRES ⇾ DOMMAGE ADN ⇾ p53 ⇾ APOPTOSE
OU SÉNESCENCE

SÉNESCENCE: QCM!!

A. La sénescence réplicative est causée par l'érosion progressive des télomères.
B. La télomérase est une enzyme qui raccourcit les télomères.
C. La télomérase est absente des cellules germinales.
D. Selon August Weismann, le soma est mortel et le germen est immortel.
E. Toutes les réponses sont fausses.

A. Vrai	la sénescence réplicative est « causée par l'érosion des télomères ».
B. Faux	la télomérase est l'enzyme qui « réplique les télomères » (elle les allonge, elle ne les raccourcit pas).
C. Faux	la télomérase est « présente dans les cellules germinales », ce qui les rend immortelles ; elle est absente dans les cellules somatiques.
D. Vrai	théorie du corps jetable d'August Weismann : « soma mortel, support du germen immortel ».
E. Faux	Les items A et D sont corrects.

SÉNESCENCE PRÉMATURÉE



- 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)

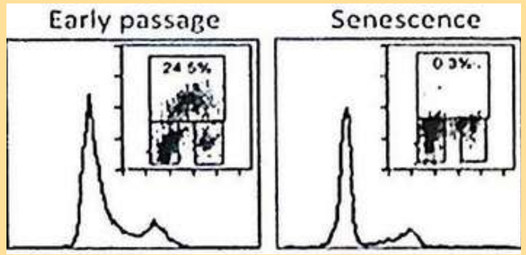
★ Ces mécanismes induisent un **stress insurmontable** pour la cellule, qui entre en **sénescence voir en apoptose.**

DÉCLENCHÉE PAR DES SIGNAUX DE STRESS!

CARACTÉRISTIQUES INTRINSÈQUES

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

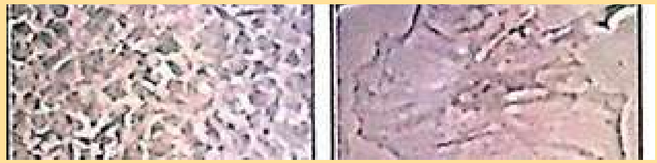
Arrêt de la croissance (cytométrie de flux)



Gauche: pic de cellules
en G1 et G2, et entre les deux pics, on a des cellules en S.

Droite: pas **de cellule en phase S ⇾ pas de réplication** de l'ADN, elles sont arrêtées en G1, les cellules sont en **senescences**.

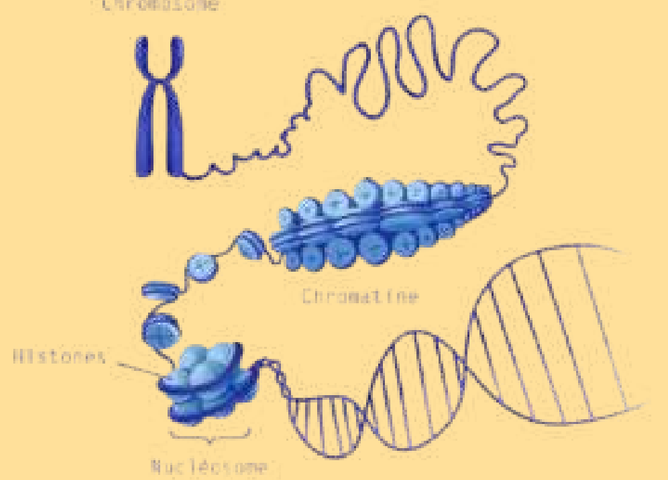
Modification de la morphologie :



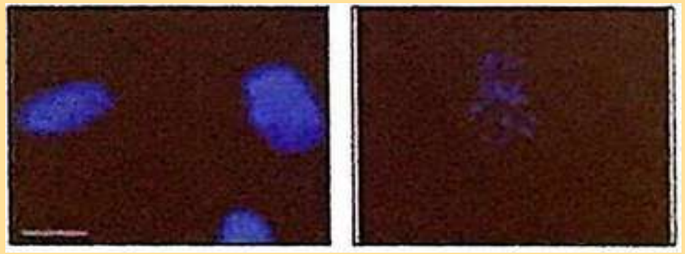
Cellules sénescentes à droite:

- **aplaties**
- plus **larges**,
- aspect d'**œuf au plat**,
- **difficilement repérable** car le contour est **peu réfringent**

CARACTÉRISTIQUES INTRINSÈQUES



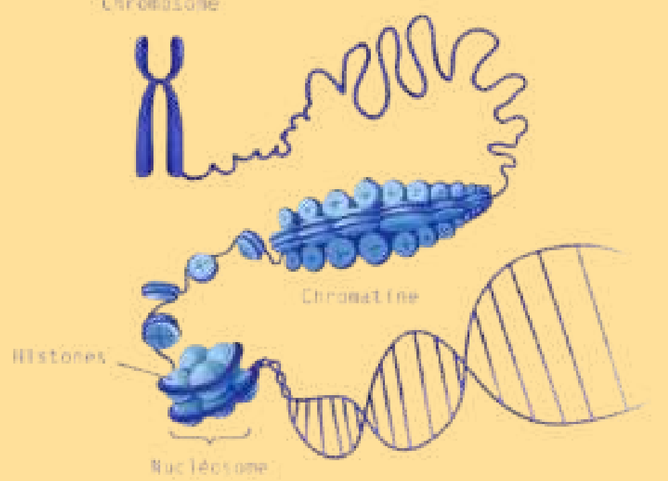
Noyau : Changement chromatiniens



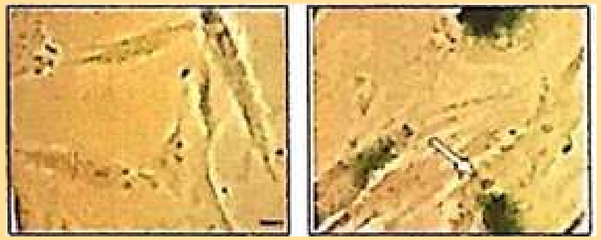
- **foyers d'hétérochromatine** en coloration DAPI dans les cellules sénescentes (à droite).

→ **caractéristique** des cellules sénescentes de type **SAHF** (Senescence Associated Heterochromatin Foci).

CARACTÉRISTIQUES INTRINSÈQUES



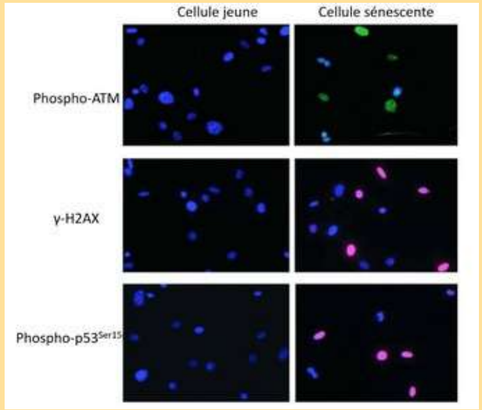
Activité βGalactosidase très forte :



- cellule normale = pas d'**activité lysosomiale**,
- cellule **sénescente** = **augmentation de cette activité**.

⇾ A droite: **forte augmentation de l'activité lysosomiale** !

Dommages de l'ADN :



Souvent, la sénescence est causée par une **activation de la réponse aux dommages de l'ADN** +++.
Cela multiplie les **marqueurs de la sénescence** : Phopho-ATM, γ-H2AX, Phospho-p53Ser15.

CARACTÉRISTIQUES EXTRINSÈQUES



LES CELLULES SÉNESCENTES SONT ÉGALEMENT RÉSISTANTES A L'APOPTOSE +++

#attention je vous prévient, j'aime beaucoup cette phrase...

Les cellules sénescentes sécrètent:

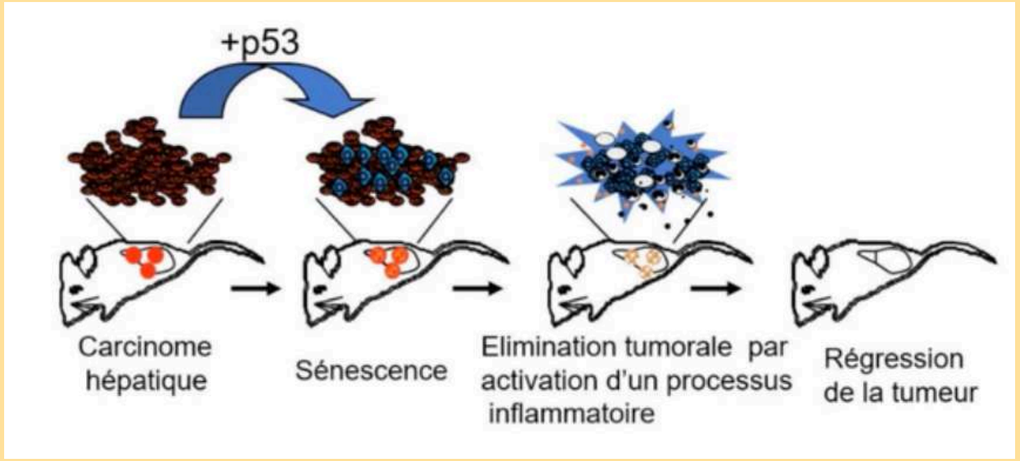
- substance,
- protéines (= facteurs SASP): des **facteurs proinflammatoires** +++ (interleukines, chemokines, métalloprotéases = MMP, TGF-Béta)

→ inflammation **stérile** locale (pas d'agents infectieux) !

CARACTÉRISTIQUES EXTRINSÈQUES

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



RECAPP



Complétez le texte suivant :

La sénescence réplicative est causée par l'_____ (1) des télomères, qui constituent les extrémités des _____ (2). À chaque division, quelques _____ (3) ne sont pas répliqués. Lorsque les télomères atteignent une taille _____ (4), ils activent la voie de _____ (5), qui peut induire l'apoptose ou la sénescence. Contrairement aux cellules _____ (6), les cellules _____ (7) expriment la télomérase et restent donc immortelles.

RECAPP

Complétez le texte suivant :

La sénescence réplicative est causée par l'**ÉROSION** (1) des télomères, qui constituent les extrémités des **CHROMOSOMES** (2). À chaque division, quelques **NUCLÉOTIDES** (3) ne sont pas répliqués. Lorsque les télomères atteignent une taille **CRITIQUE** (4), ils activent la voie de **P53** (5), qui peut induire l'apoptose ou la sénescence. Contrairement aux cellules **SOMATIQUES** (6), les cellules **GERMINALES** (7) expriment la télomérase et restent donc immortelles.

Anaïsthésie <3

MERCIII

