Cancer et Vieillissement

Anaïsthésie <3

Saluttt! J'espère que vous allez bien, et que malgré cette quantité de travail énorme vous arrivez à prendre soin de vous (attention je ne vais pas être contente si ce n'est pas le cas)!
Auj' on se retrouve pour un cours chill vous allez voir, faites le entre 2 cours plus difficiles ça va vous détendre!!
Je vous présente..... le cancer et le viellissement #pas très gai comme sujet...
Bref j'arrête avec mon discours, si vous avez la moindre question comme toujours go forum!!

LE Sommaire



1. La Sénescence Cellulaire

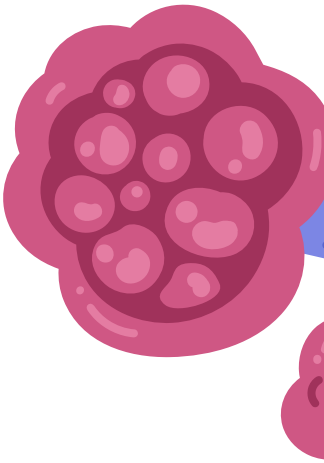
A) L'OIS : Oncogene-Induced Senescence

B) La Sénescence Réplicative

C) Comme "DrJeckyll et Mr. Hyde"

2. La sénescence et la prévention du vieillissement Pathologique

A) Perspectives en médecine





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

Il existe des liens étroits entre la **sénescence** et le **vieillissement,** mais aussi entre la **sénescence** et le **cancer**, qui est une des **maladies liées au vieillissement**.

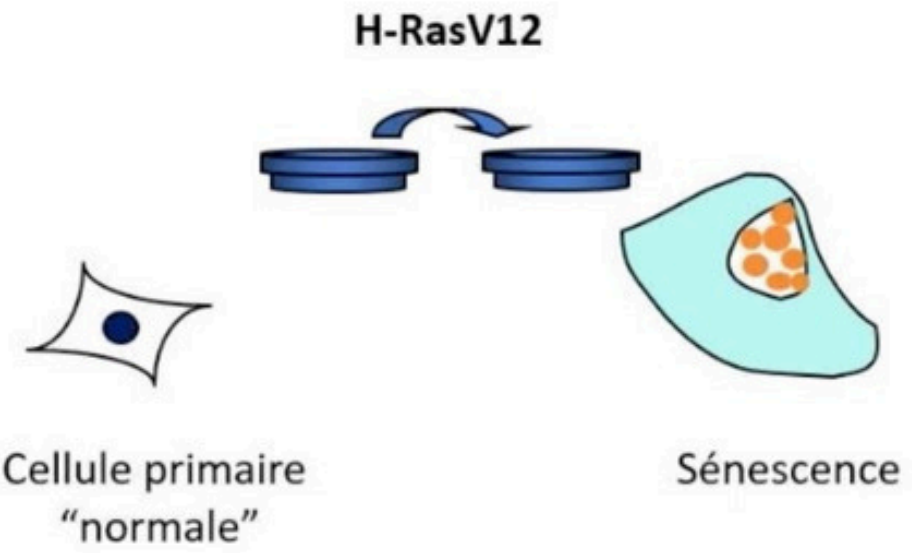
Le premier lien qui a été établie est une observation inattendue qui consiste à dire que **l'activation d'un oncogène induit la sénescence +++** .

Ceci peut paraître contradictoire puisqu'un **oncogène** a pour propriété de **booster la division des cellules**. *# en gros on sait qu'un oncogène, ça accélère les divisions des cellules, sauf que on a observé que si la cellule elle détecte un oncogène elle va arrêter de se diviser!*

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 **oncogènes** 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**. *#mnémo: RAS ça fait penser à un rat et on sait que ça prolifère bcp trop donc RAS suractive la réplication!*

"Expressing an activated oncogene in normal cells induces senescence"



I - La sénescence cellulaire

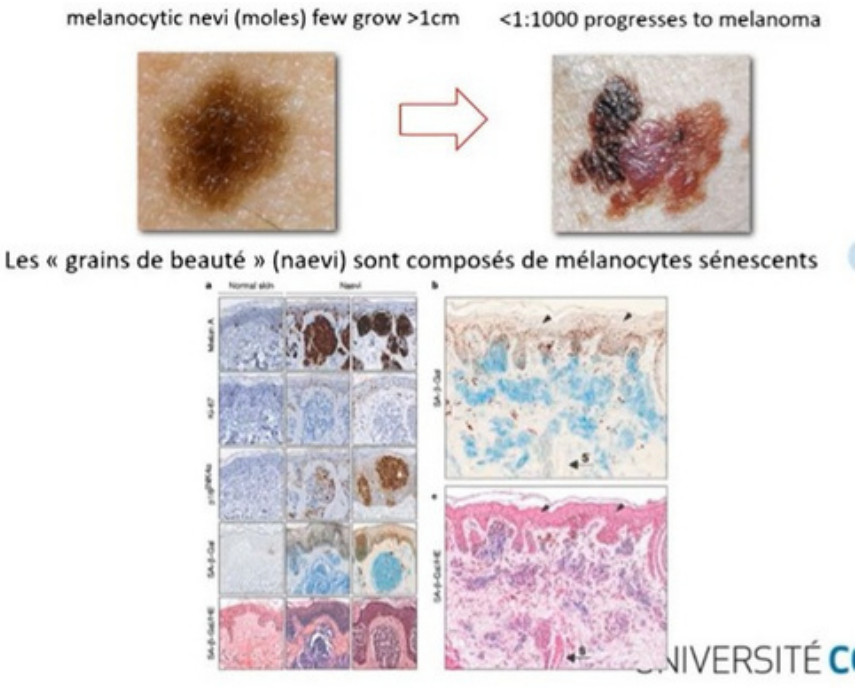
a) L'OIS : Oncogene-Induced Senescence

La sénescence réplicative 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 +++** ***#bon là j'espère que vous avez compris :)***

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**.



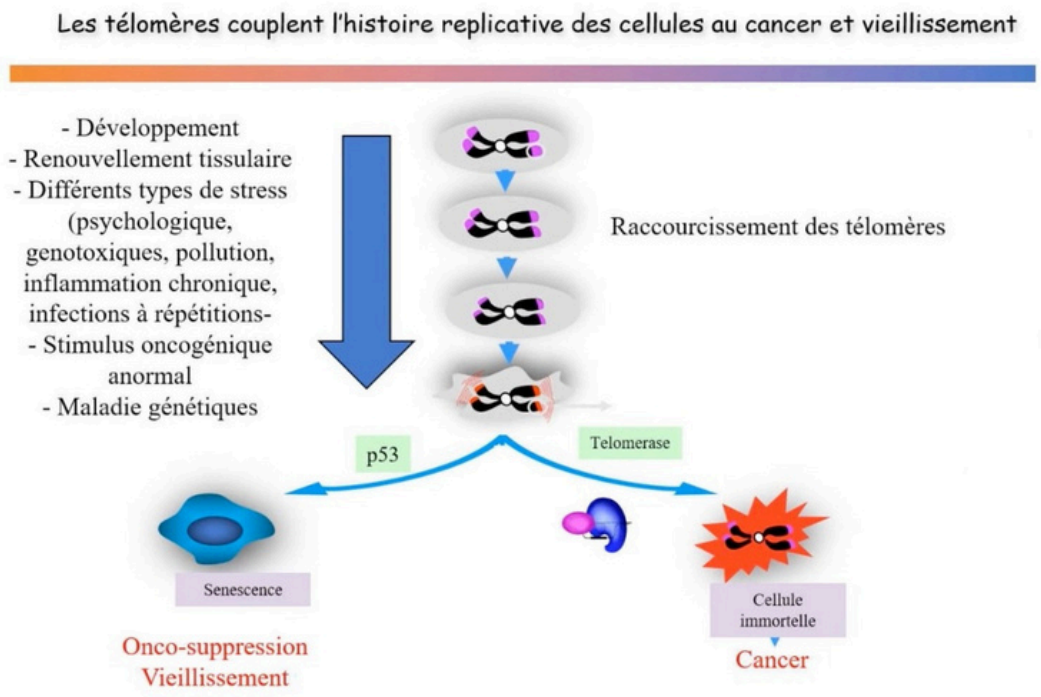
b) La Sénescence Réplicative

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 divisons 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**. *#on en parle dans le cours mort cellulaire!*

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.

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



La sénescence est un processus d'onco-suppression mais qui contribue quand même au vieillissement.

Cela veut dire que pour qu'un **cancer** puisse se déclencher, il faut qu'il **échappe au processus de la sénescence**. C'est ce qu'il se passe dans **90% des tumeurs humaines ++** qui vont réactiver la **télomérase**.

La télomérase va conférer une part d'**immortalité à la cellule** qui va pouvoir proliférer et provoquer un cancer puisque les télomères sont d'une certaine façon **sauvés**.
#donc en gros la télomérase elle rajoute des bouts d'ADN au bout de chaque chromosome, et donc ces chromosomes ne diminuent pas en taille. Or on sait que quand le chromosome il est trop petit on a p53 qui s'active → apoptose. Ici la télomérase fait en sorte à ce que le chromosome reste tjs grand: p53 ne s'active pas et la cellule continue à se diviser → cancer!

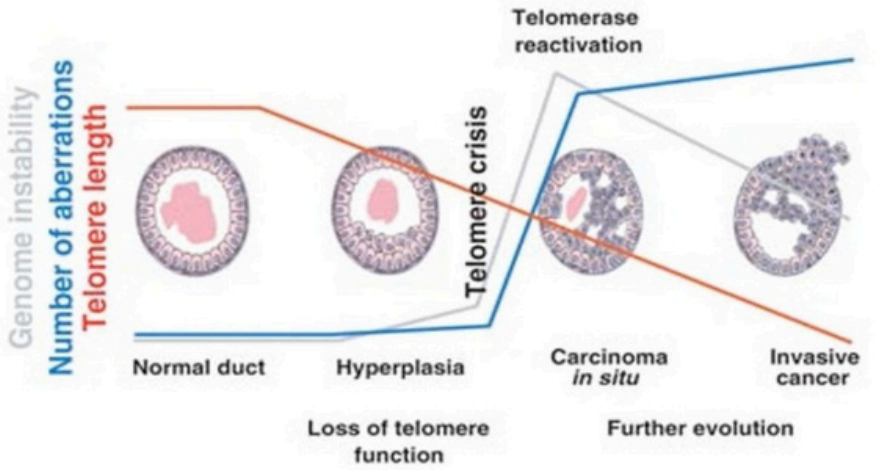
Le tutorat est génial et gratuit ! Toute vente ou reproduction est INTERDITE 😡

Exemple : Formation d'un **cancer du sein**

Il y a tout d'abord une phase de remodelage tissulaire = **hyperplasie**.
Puis nous avons la crise télomérique, ce qui correspond à une **perte des fonctions télomériques**, 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

La telomerase est surexprimé dans 90 % des cancers



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**.

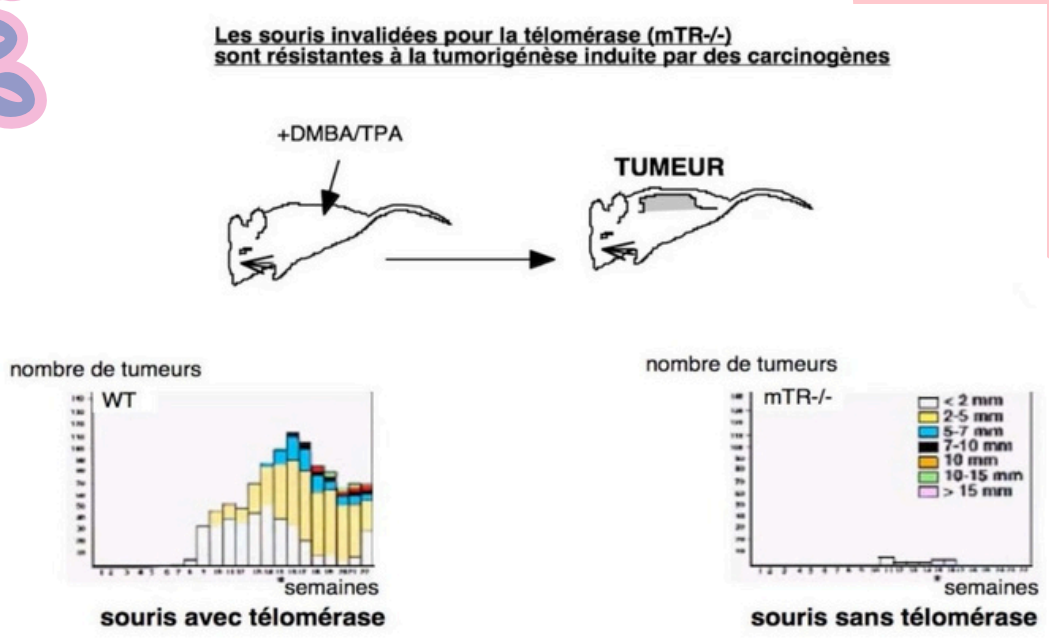
La sénescence va empêcher le passage du stade hyperplasique au carcinome in situ ++, c'est-à-dire l'embryon du cancer, et ce passage comporte l'**activation de la télomérase** qui va permettre au cancer de se former.

Expérience : Souris et Tumorigénèse

Ce mécanisme a été reproduit grâce à des **souris** avec des modèles d'ontogenèses expérimentaux.

On va créer artificiellement des **tumeurs cutanées** (carcinogenèse 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**.

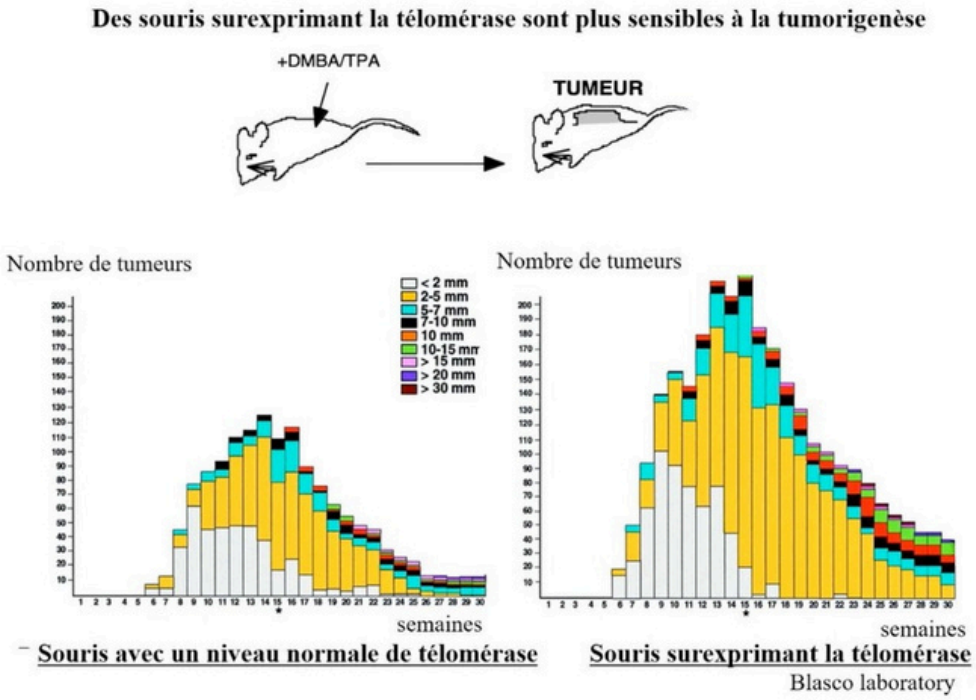
Le tutorat est génial et gratuit ! Toute vente ou reproduction est INTERDITE 😡



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 +++

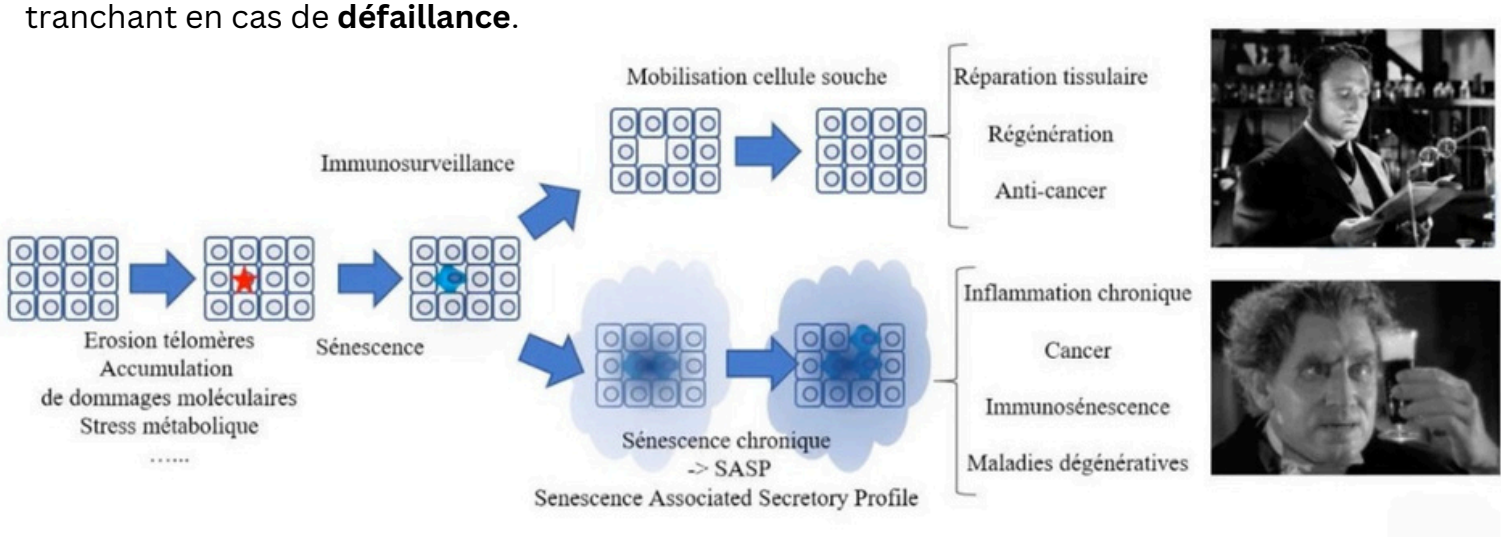


À l'inverse, si on **sur-exprime** la télomérase dans ces souris, les tumeurs **progresseront** et deviendront encore plus **volumineuses!!**

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

c) A là « 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 reparation tissulaire +++**

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

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

II - La sénescence et la prévention du vieillissement pathologique

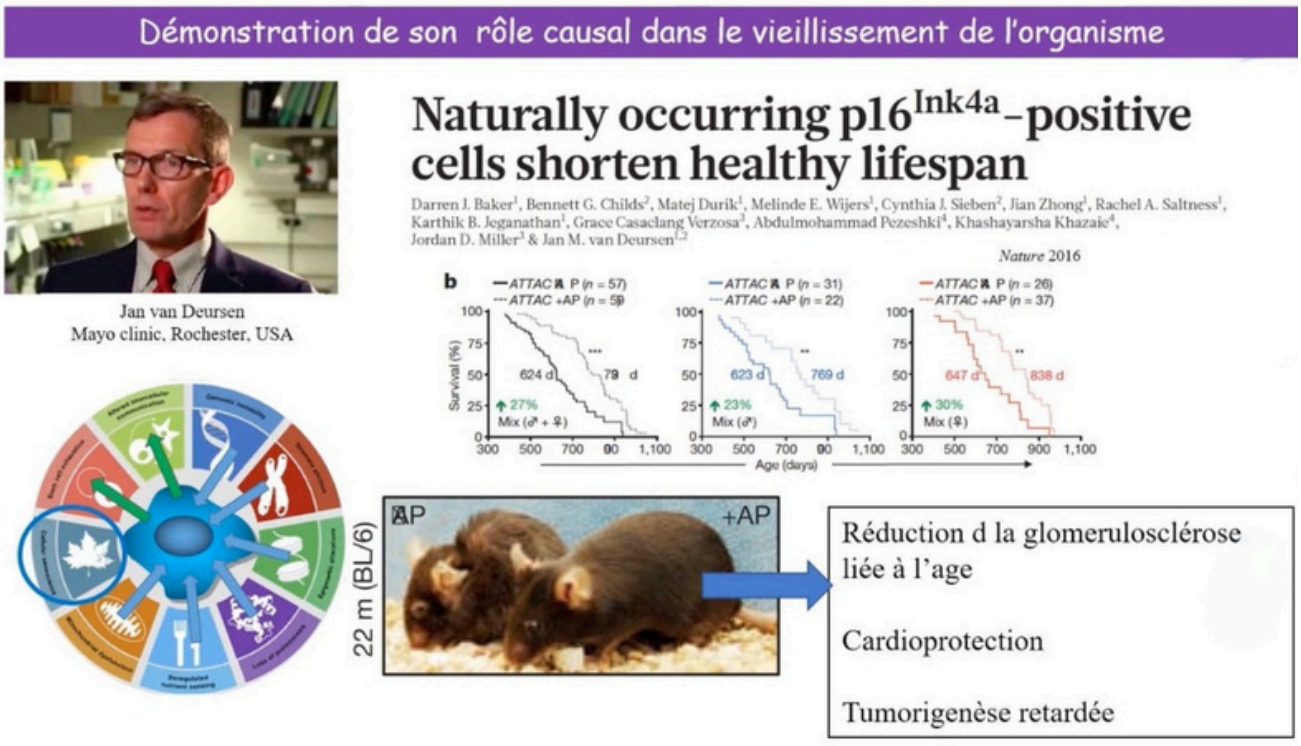
a) Perspectives en médecine

La sénescence **chronique** 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 sénescentes** via l'application d'une **drogue**.

La question est : *si les cellules sénescentes 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.

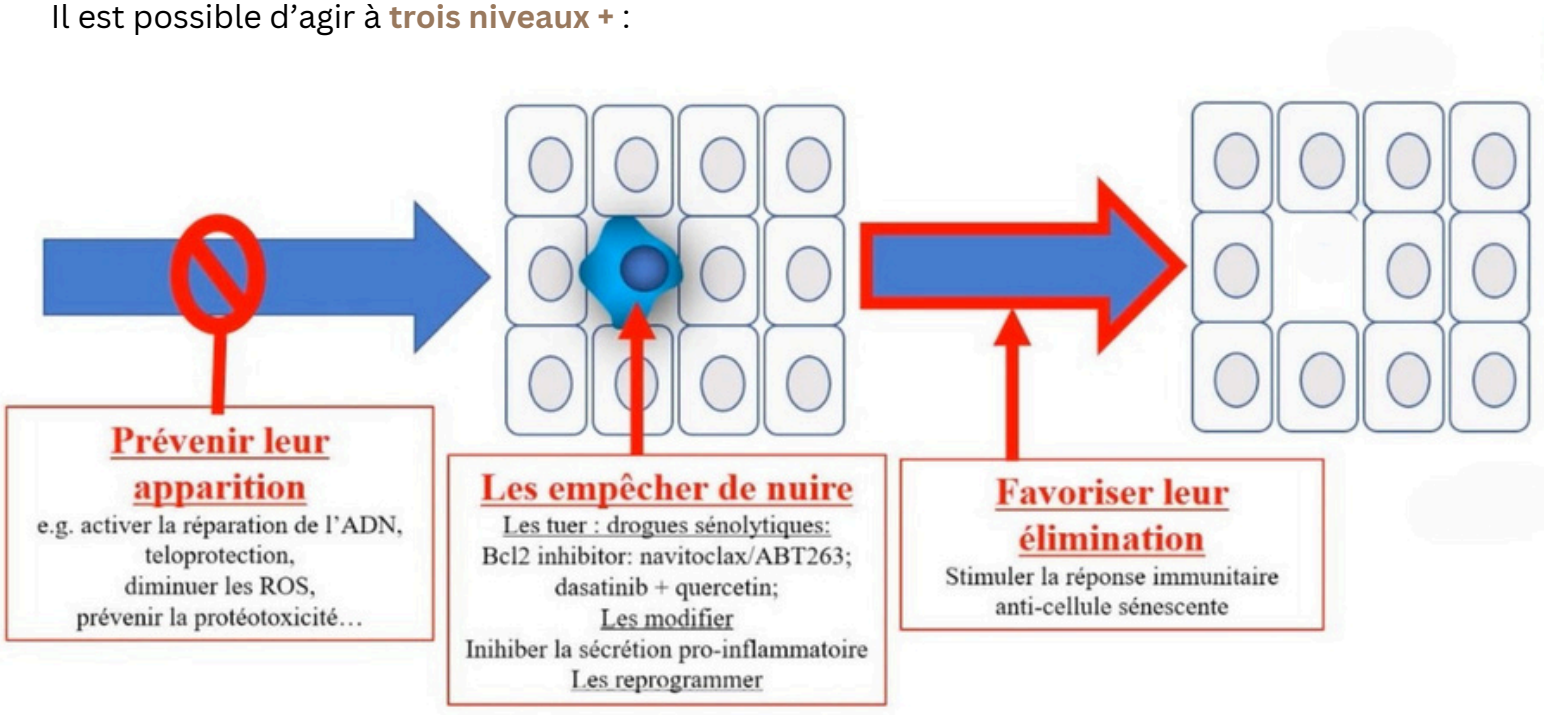
Cette nouvelle discipline s'appelle la « **sénothérapie** ». Elle n'est pas encore rentrée dans les pratiques médicales courantes, mais un certain nombre de stratégies évoquées sont en cours d'**essais cliniques avancés** dont certains en phase 3 avec des résultats extrêmement prometteurs.

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

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 biologistes.

Il est possible d'agir à **trois niveaux +** :



Bon vous voyez ce cours était plutôt cool!
Petit instant dédis (je vous voit ouvrir ce cours pour la première fois et direct les lire , et c okay je faisais la même 😉)

Dédis à la caféine, sans ma dose je n'aurais jamais pu tenir jusqu'à la fin de l'année mdr

Dédi à Nice, que j'ai à peine vue pendant la P1 (j'aurais pu vivre à Lille, ça aurait changé quoi??) Je commence à la découvrir avec un peu en retard, mais mieux vaut tard que jamais et c'est okay

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