BIOLOGIE CELLULAIRE

Cancer et vieillissement



ANAÏTHÉSIE





Introduction

0:53 3:15

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 +++ .



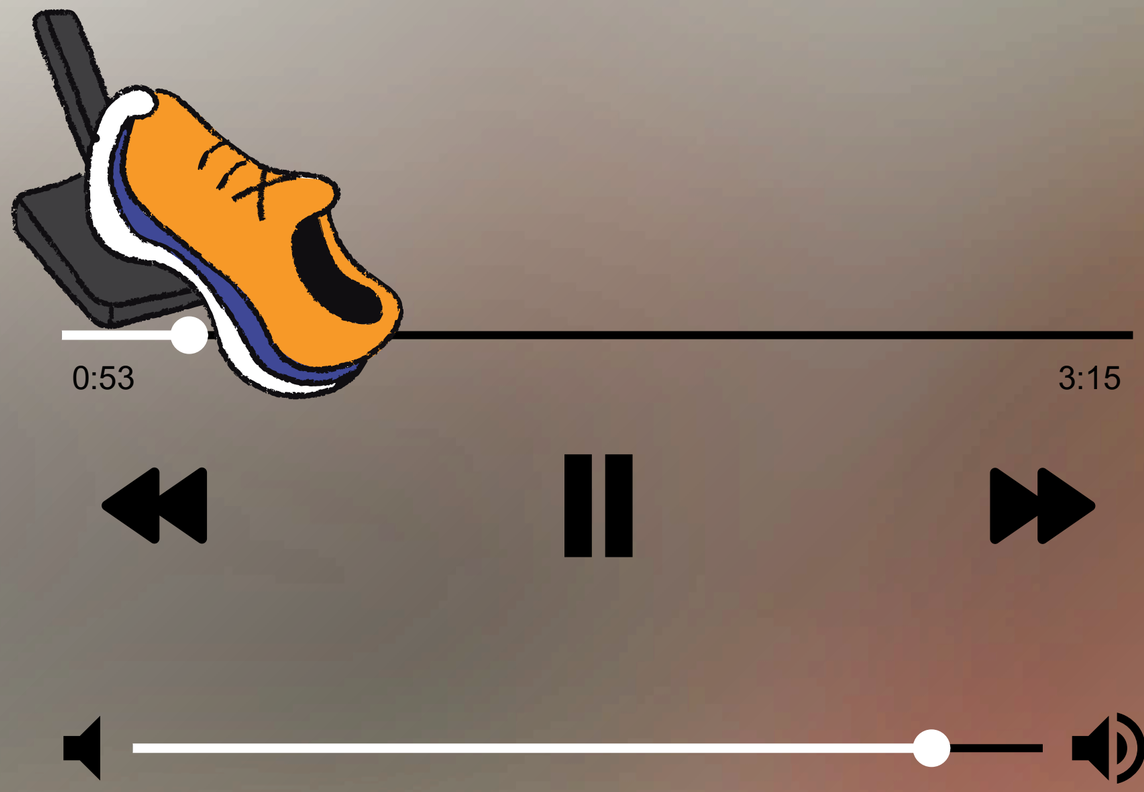
Introduction

0:53 3:15

Ceci peut paraître contradictoire puisqu'un oncogène a pour propriété de booster la division des cellules.

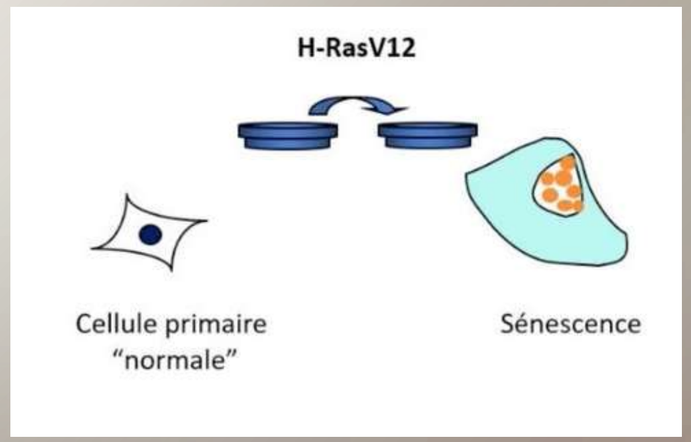
 # en gros on sait qu'un oncogène, ça accélère les divisions des cellules, sauf que on a observé que si la cellule elle détecte un oncogène elle va arrêter de se diviser!

Introduction



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 ++++.



Introduction

0:53 3:15

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.



L’OIS (Oncogene Induced Senescence)

0:53 3:15

La sénescence réplicative n’est pas la seule forme de sénescence!

Ainsi, une l’autre forme de sénescence découverte est: l’OIS.

La sénescence peut donc, mais pas toujours, être un mécanisme onco-suppresseur de tumeur, puisque **l’activation d’un oncogène induit la sénescence +++**



L’OIS (Oncogene Induced Senescence)

0:53 3:15

C’est ce qu’il se passe dans la plupart des grains de beauté (= foyer de mélanocytes sénescents ++). La sénescence va empêcher cette cellule pré-oncogénique de développer un vrai cancer comme dans un **mélanome!**



Sénéscence réplicative

0:53 3:15

Podcast

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++**



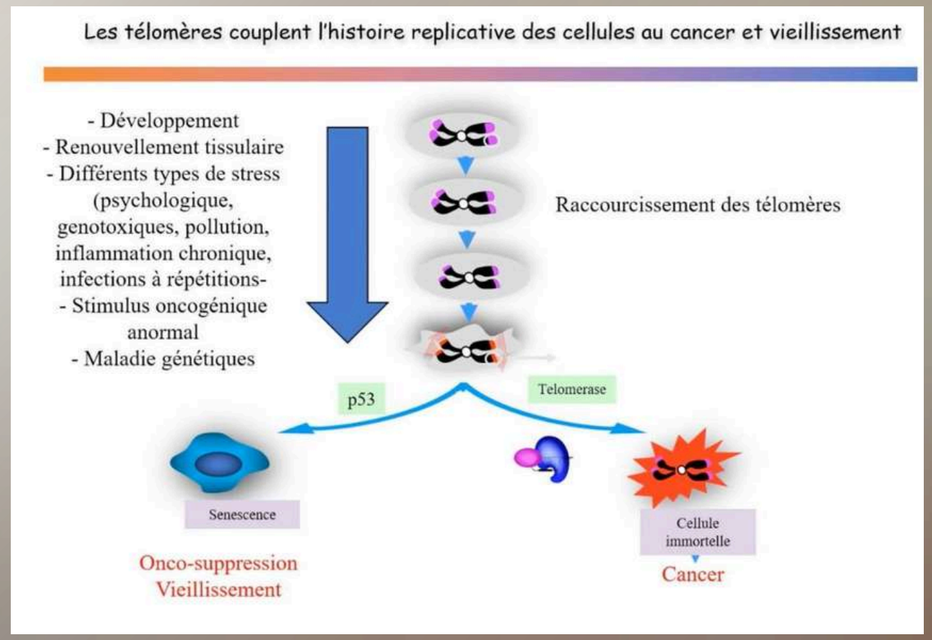
Sénéscence réplicative

0:53 3:15

Podcast ✓

Nous sommes programmés pour ça. Ce raccourcissement télomérique est dû à **l'inhibition de la télomérase** dans les cellules somatiques.

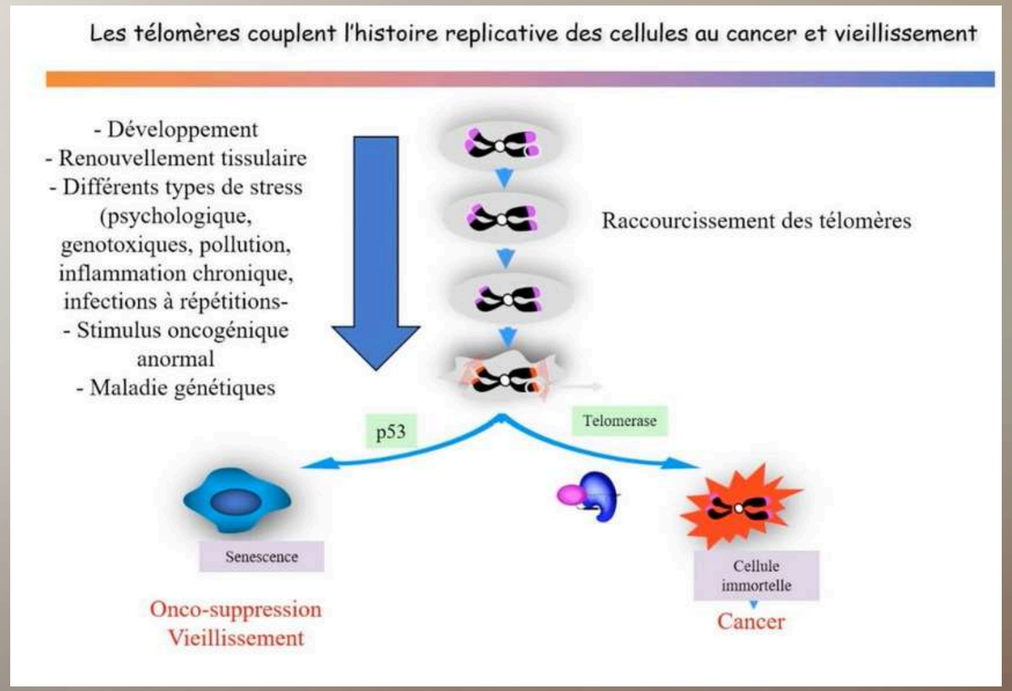
#on en parle dans le cours mort cellulaire!



0:53 3:15

Sénéscence réplicative

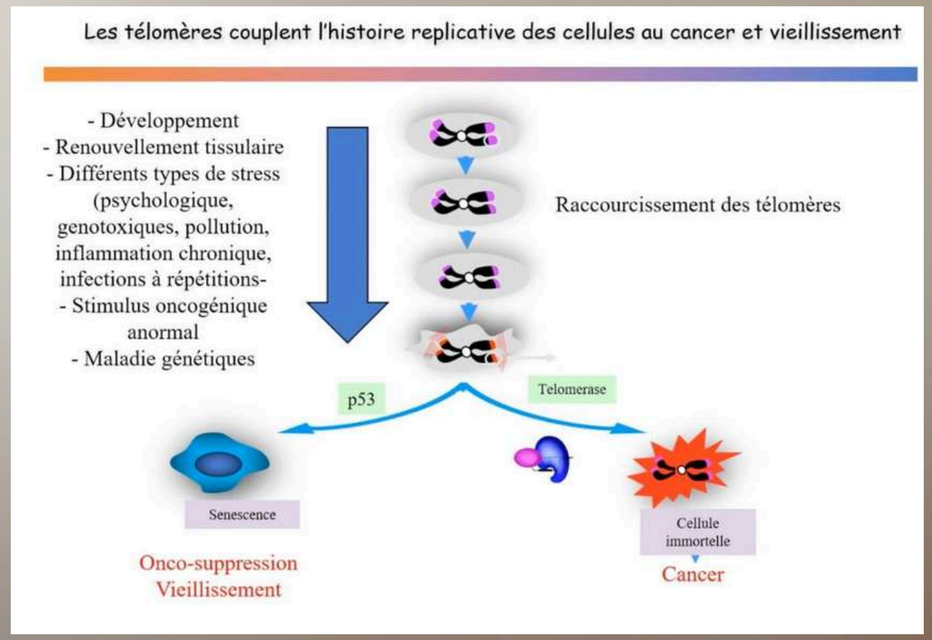
Tout se passe bien tant que nous avons une certaine quantité de télomères. Puis les années passent et les télomères diminuent de plus en plus....



0:53 3:15

Podcast ✓

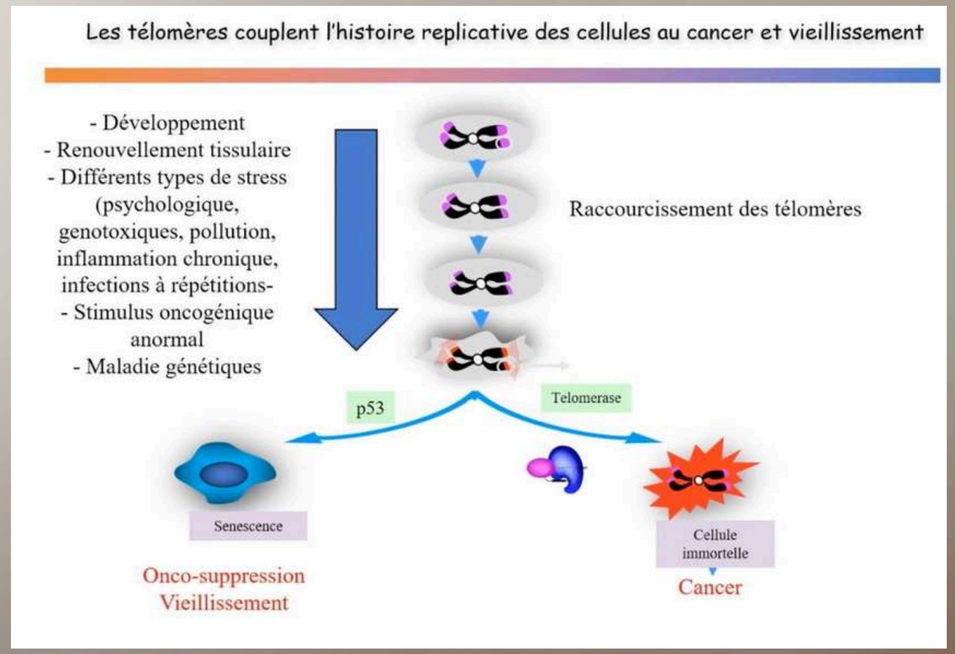
Jusqu'au jour où nos cellules aux télomères trop courts vont activer p53 comme reconnaissance de dommage à l'ADN et qui va déclencher la sénescence des cellules pour les empêcher de développer des cancers si ces cellules venaient à être suractivées pour la division!



0:53 3:15

Sénéscence réplicative

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.



0:53 3:15

Sénéscence réplicative

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**.

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

Texte à trous!

L'activation d'un oncogène, comme une forme oncogénique de _____ (1), suractive la réplication de l'ADN. La cellule normale reconnaît ce phénomène comme _____ (2) et déclenche la _____ (3), un mécanisme qui peut empêcher une cellule _____ (4) de développer un cancer. Par ailleurs, les télomères s'érodent à chaque division car la _____ (5) est inhibée dans les cellules somatiques. Lorsque les télomères atteignent une taille critique, ils activent _____ (6), ce qui induit la sénescence réplicative. Pour échapper à ce frein, _____ (7) % des tumeurs humaines réactivent la télomérase.

Texte à trous!

L'activation d'un oncogène, comme une forme oncogénique de RAS (1), suractive la réplication de l'ADN. La cellule normale reconnaît ce phénomène comme anormal (2) et déclenche la sénéscence (3), un mécanisme qui peut empêcher une cellule pré-oncogénique (4) de développer un cancer. Par ailleurs, les télomères s'érodent à chaque division car la télomérase (5) est inhibée dans les cellules somatiques. Lorsque les télomères atteignent une taille critique, ils activent P53 (6), ce qui induit la sénescence réplicative. Pour échapper à ce frein, 90 (7) % des tumeurs humaines réactivent la télomérase.



Sénéscence réplicative

0:53 3:15

Ex: 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.



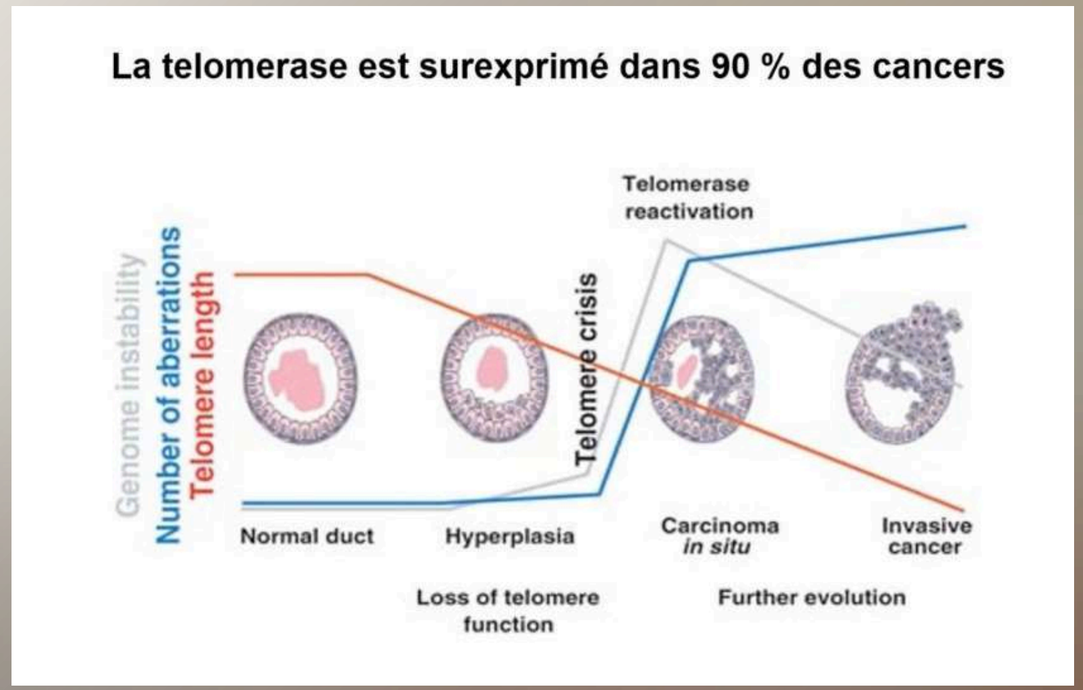
Sénéscence réplicative

3:15

Ex: cancer du sein ✓

MAIS certaines cellules vont réactiver la télomérase:

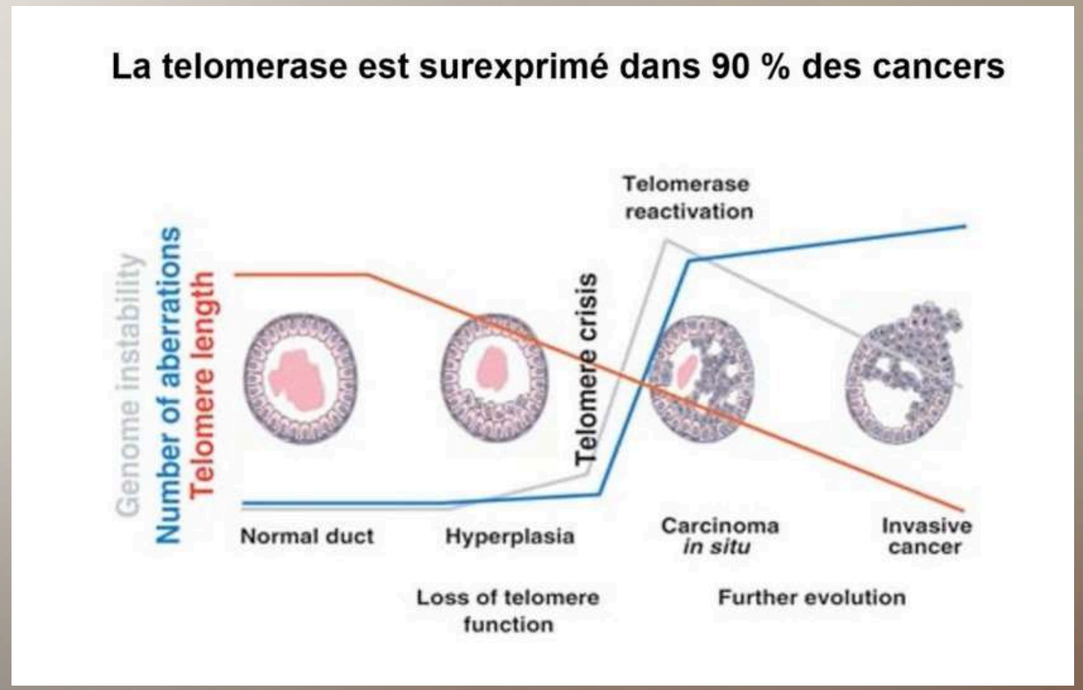
Cela forme le début d'un vrai processus de cancérisation : un carcinome in situ indétectable pour le moment. Puis après invasion et formation de la tumeur, le cancer devient cliniquement détectable!



0:53 3:15

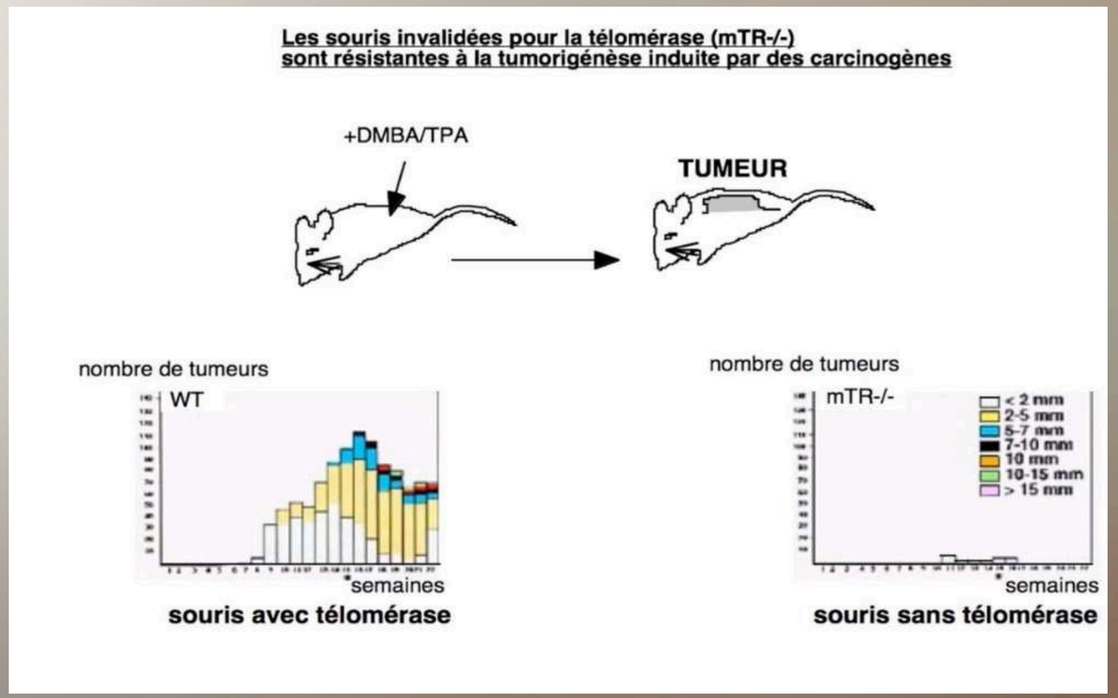
Tout à gauche, on aperçoit la glande mammaire normale avec les cellules de l'épithélium mammaire.

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!**



0:53 3:15

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.

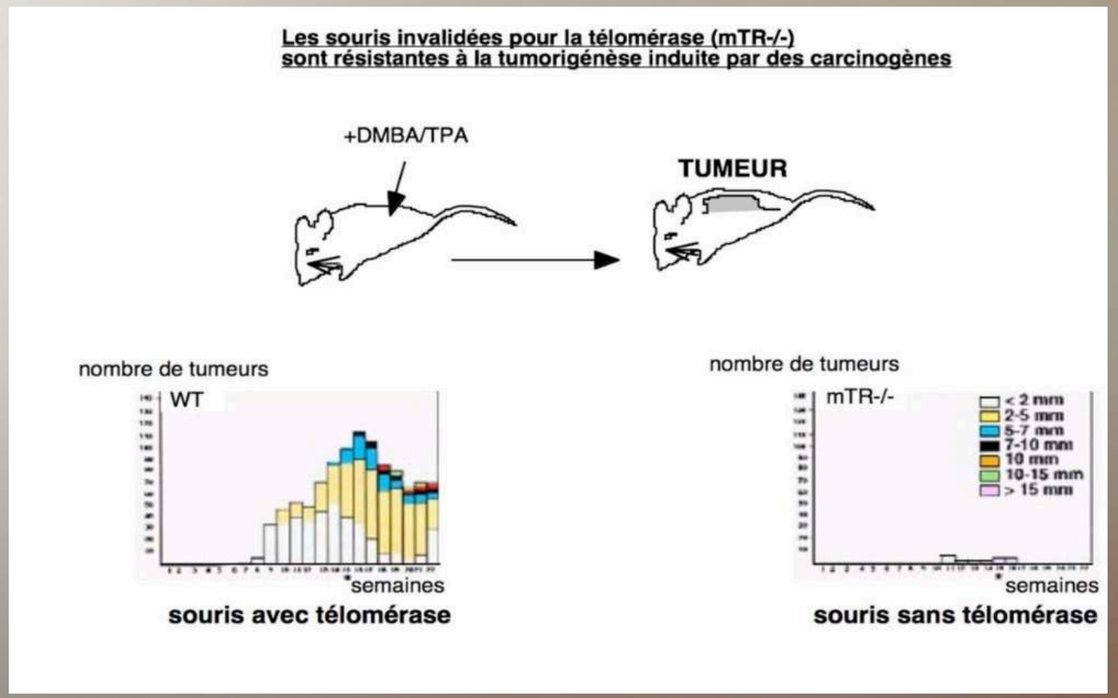


0:53 3:15

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: DMBA (initiateur) + TPA (promoteur) de tumeurs.



0:53 3:15

Conclusion: La télomérase est donc nécessaire aux progressions des cancers +++

Souris et tumorigénèse

→ il apparaît de plus en plus de cancers de différentes tailles au cours du temps chez la **souris sauvage**.

→ chez une souris **sans télomérase**, la tumorigénèse est un peu initiée mais ne progresse pas. Ainsi, les souris invalidées pour la télomérase sont résistantes à la tumorigénèse induite par des carcinogènes.



Dr Jekyll et Mr Hyde

0:53 3:15

La sénescence est en dualité : 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 ex. une exposition à des molécules toxiques, un stress oxydatif ou un défaut irréparable de l'ADN, les cellules vont décider de rentrer en sénescence.

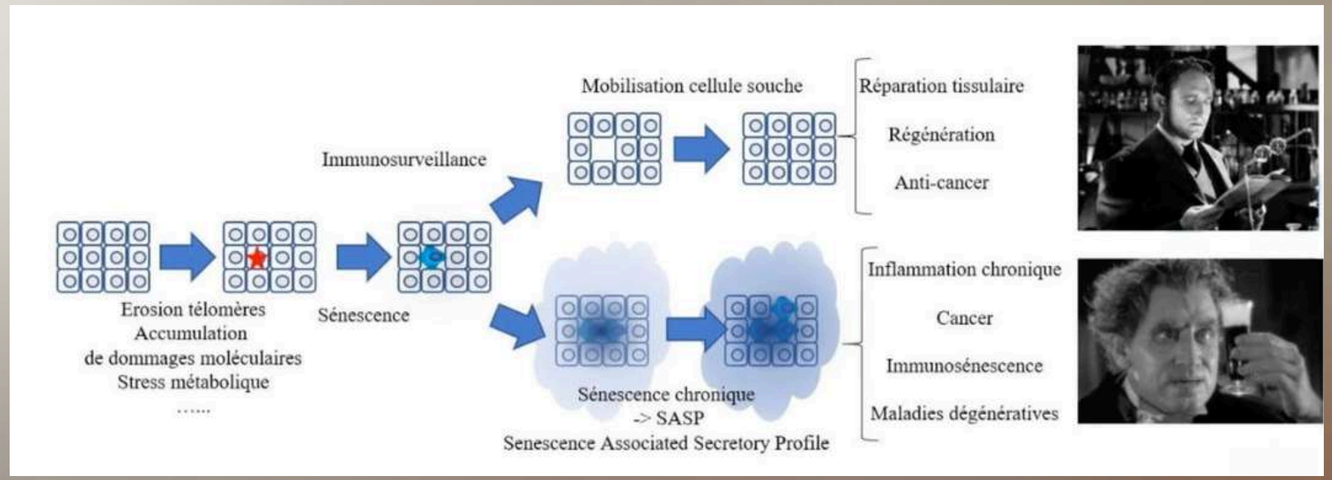


Dr Jekyll et Mr Hyde

0:53 3:15

La sénescence cellulaire joue donc un rôle dans la reparation tissulaire

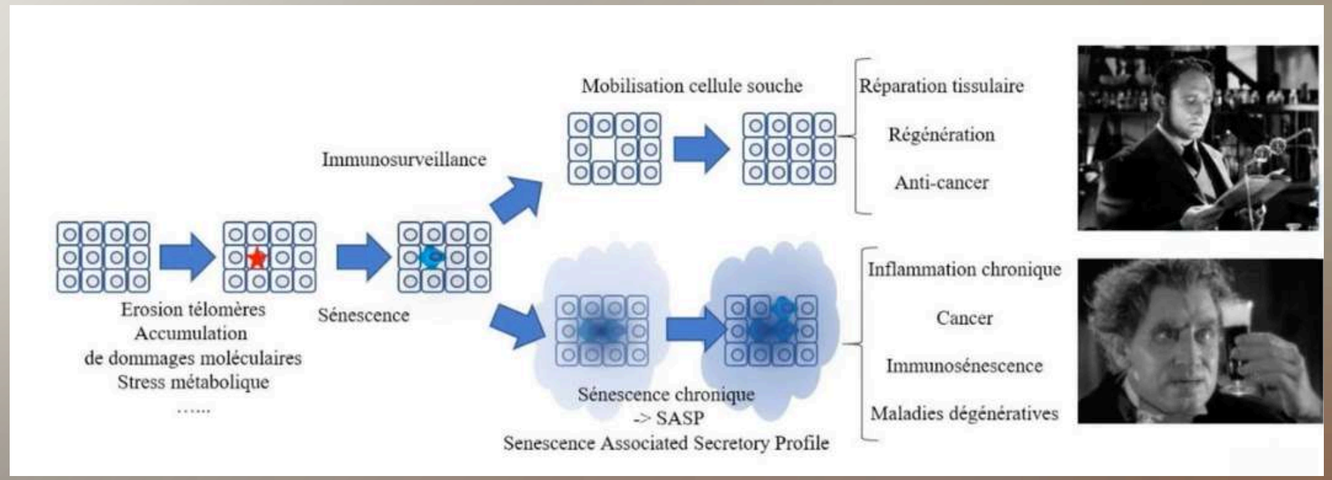
+++



0:53 3:15

Accessibility ✓

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.



0:53 3:15

Accessibility ✓

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).



Dr Jekyll et Mr Hyde

0:53 3:15

Emotional Connection ✓

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).

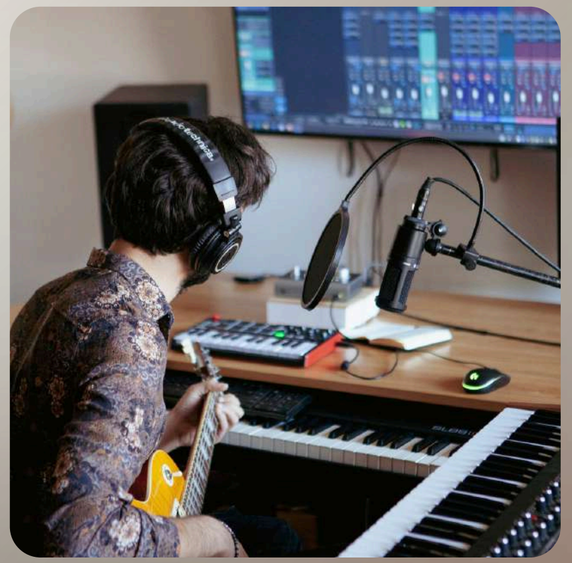


Dr Jekyll et Mr Hyde

0:53 3:15

Emotional Connection ✓

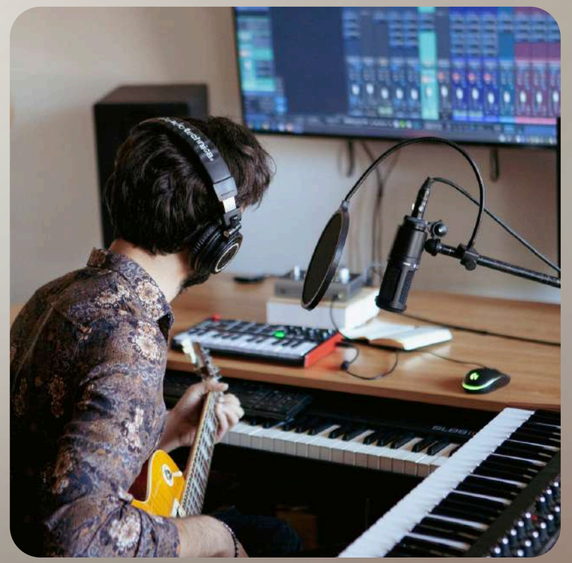
Le phénomène de sénescence est **bénéfique** pour la réparation des tissus ++, pour leur régénération à la suite d'un état de stress oncogénique par exemple qui est l'étape précédant le cancer.



Dr Jekyll et Mr Hyde

0:53 3:15

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).



Dr Jekyll et Mr Hyde

0:53 3:15

Il existe de plus en plus de preuves que ce dysfonctionnement du système immunitaire serait un des mécanismes impliqués dans les maladies neurodégénératives.

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.



Perspectives en médecine

0:53 3:15

Information Attention ✓

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.



Perspectives en médecine

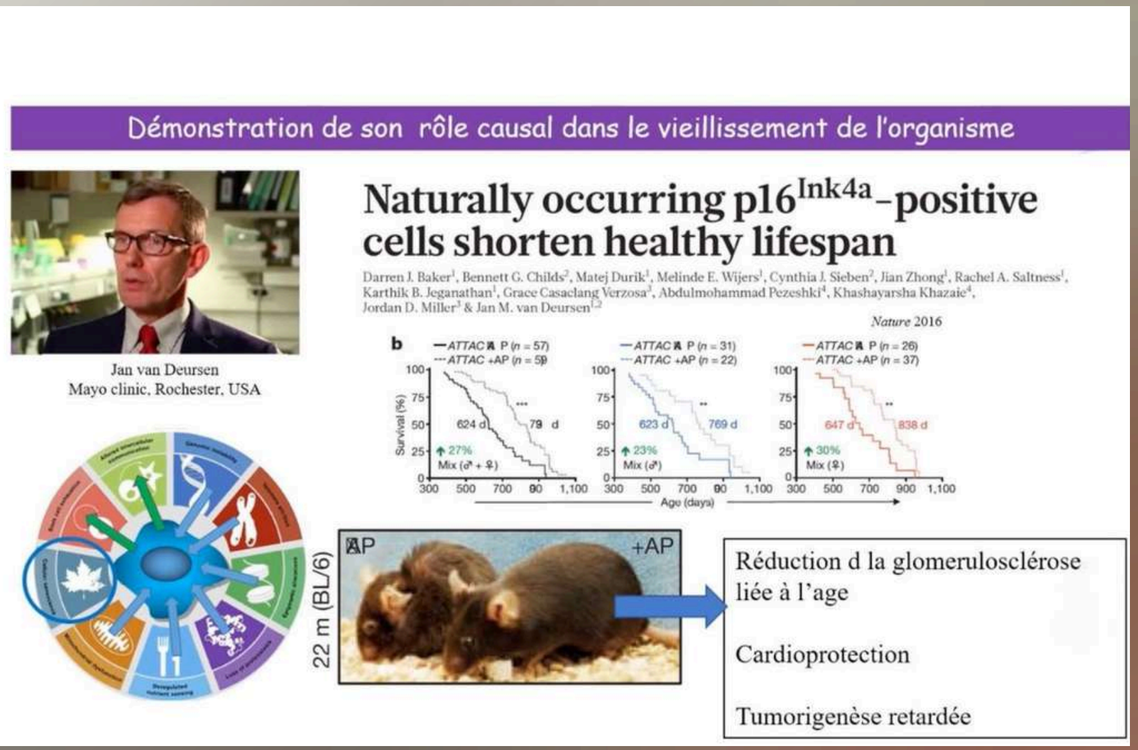


0:53 3:15

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. Il a mis au point un modèle de souris génétiquement modifiées, sur lesquelles il est capable d’**éliminer les cellules sénescentes** via l’application d’une drogue.

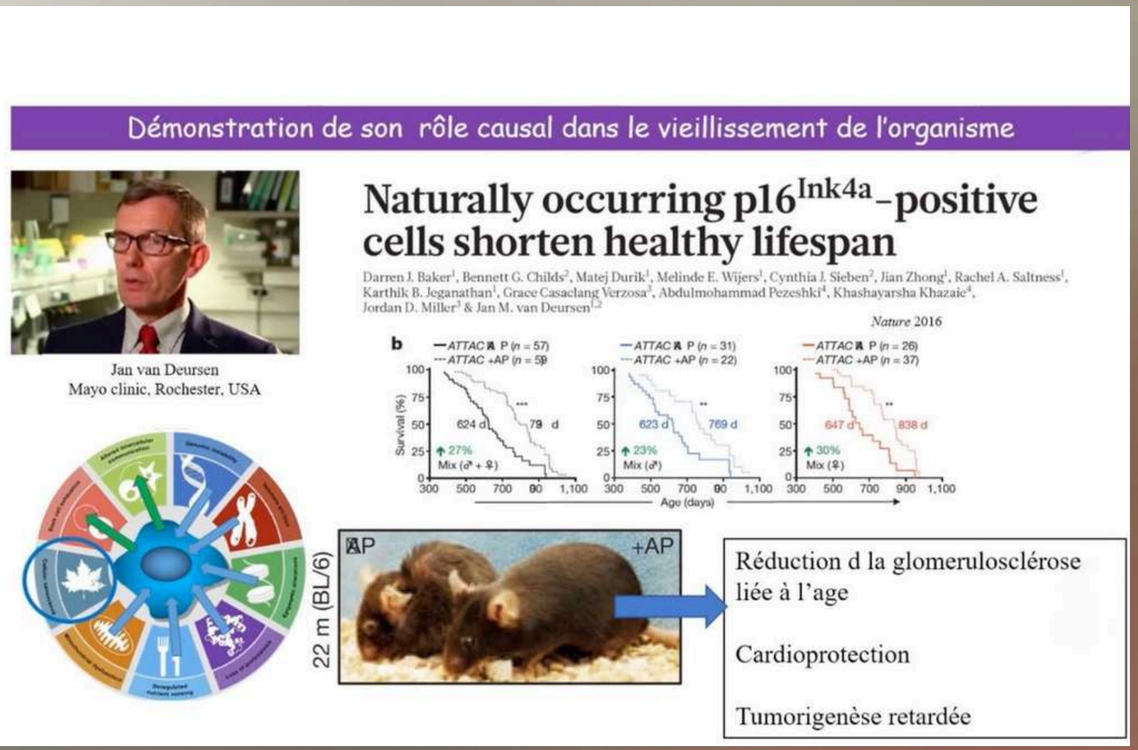
Perspectives en médecine

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).

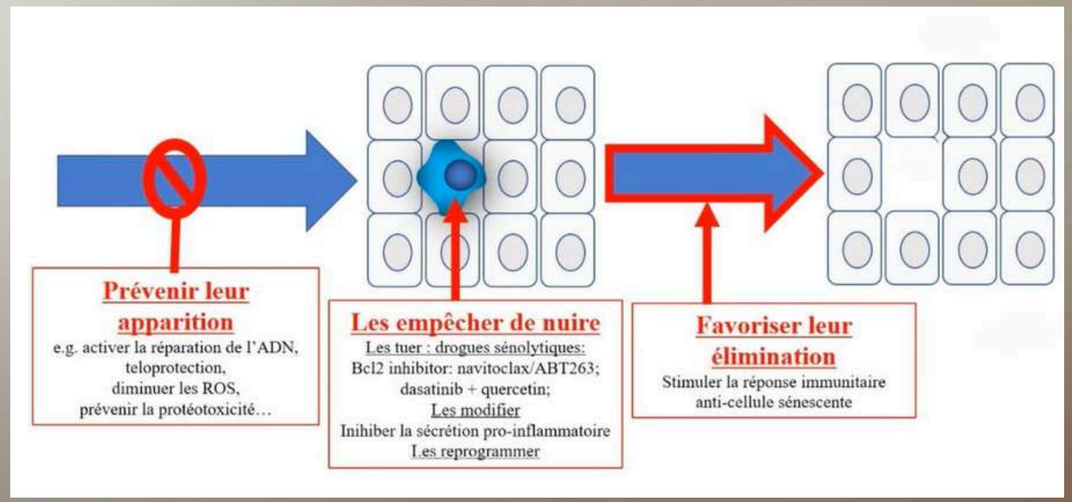
Perspectives en médecine



C'est ainsi qu'une nouvelle façon de prévenir/traiter les maladies liées à l'âge qui sont les principales maladies auxquelles la médecine est confrontée: la « sénothérapie ».

Elle n'est pas encore rentrée dans les pratiques médicales courantes, mais un certain nombre de stratégies sont en cours d'essais cliniques avancés dont certains en phase 3 avec des résultats prometteurs.

Il est possible d’agir à 3 niveaux:



0:53 3:15

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!

QCM!!

Concernant la double facette de la sénescence, quelles affirmations sont correctes ?

A. Le côté négatif de la sénescence inclut la réparation et la régénération tissulaire après un stress.

B. Les cellules sénéscentes sont normalement éliminées par atrophie.

C. Les cellules souches ne sont pas mobilisées suite à l'élimination des cellules sénescentes pour restaurer le tissu.

D. Le côté « Dr Jekyll » est dû à la persistance de cellules sénescentes qui sécrètent des facteurs anti-inflammatoires.

E. Toutes les réponses sont fausses.

Item	Justification
A. Faux	Le côté POSITIF!!
B. Faux	Les cellules sénescentes sont reconnues par le système immunitaire et éliminées… par des macrophages et des cellules natural killer!!
C. Faux	Aaprès élimination, il y a une **mobilisation des cellules souches** afin de reformer le tissu.
D. Faux	Le côté « Mr Hyde » est essentiellement dû à la **persistance de cellules sénescentes** qui sécrètent des facteurs pro-inflammatoires, provoquant une inflammation chronique!

BIOLOGIE CELLULAIRE

Merciii

0:53

3:15

ANAÏSTHÉSIE