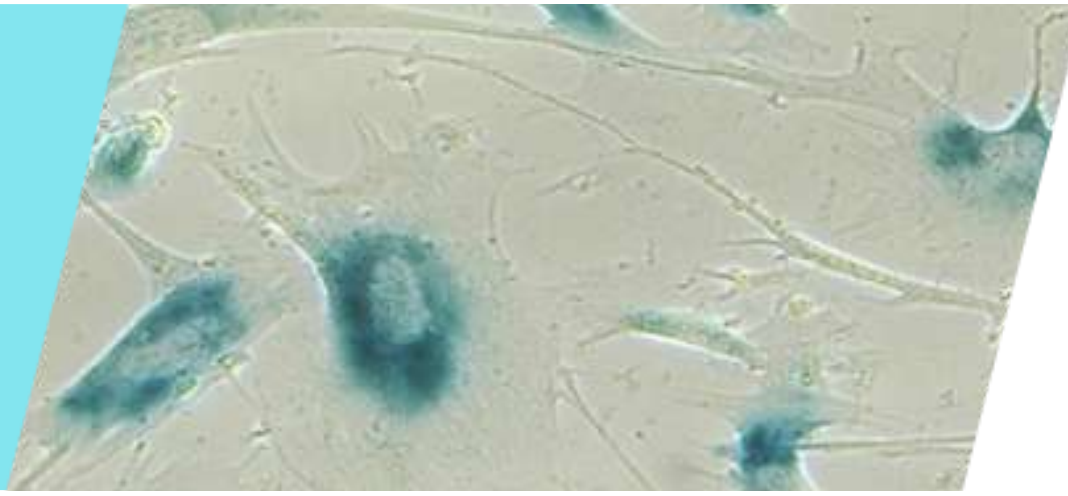




À LA DÉCOUVERTE DE LA SÉNÉSCENCE CELLULAIRE

SOMMAIRE



“COMMENT SE TRADUIT LE VIEILLISSEMENT AU NIVEAU CELLULAIRE ?”

I - Notion de biologie du vieillissement

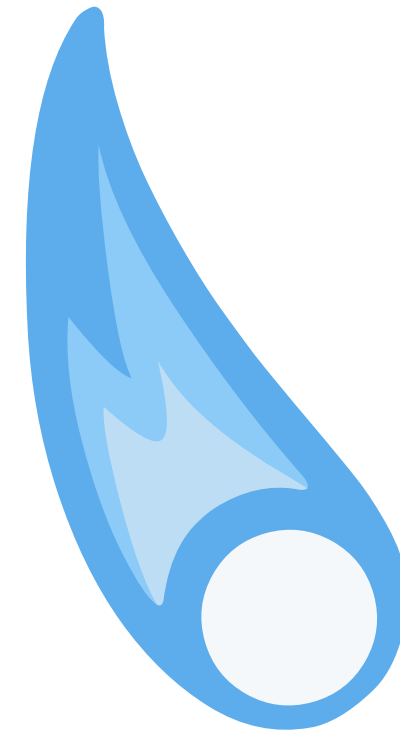
- A) Augmentation de la longévité humaine
- B) Caractéristiques du vieillissement

II - Introduction à la sénescence

- A) Définition
- B) Marqueurs des états cellulaires
- C) Histoire de la sénescence

III - Description de la sénescence

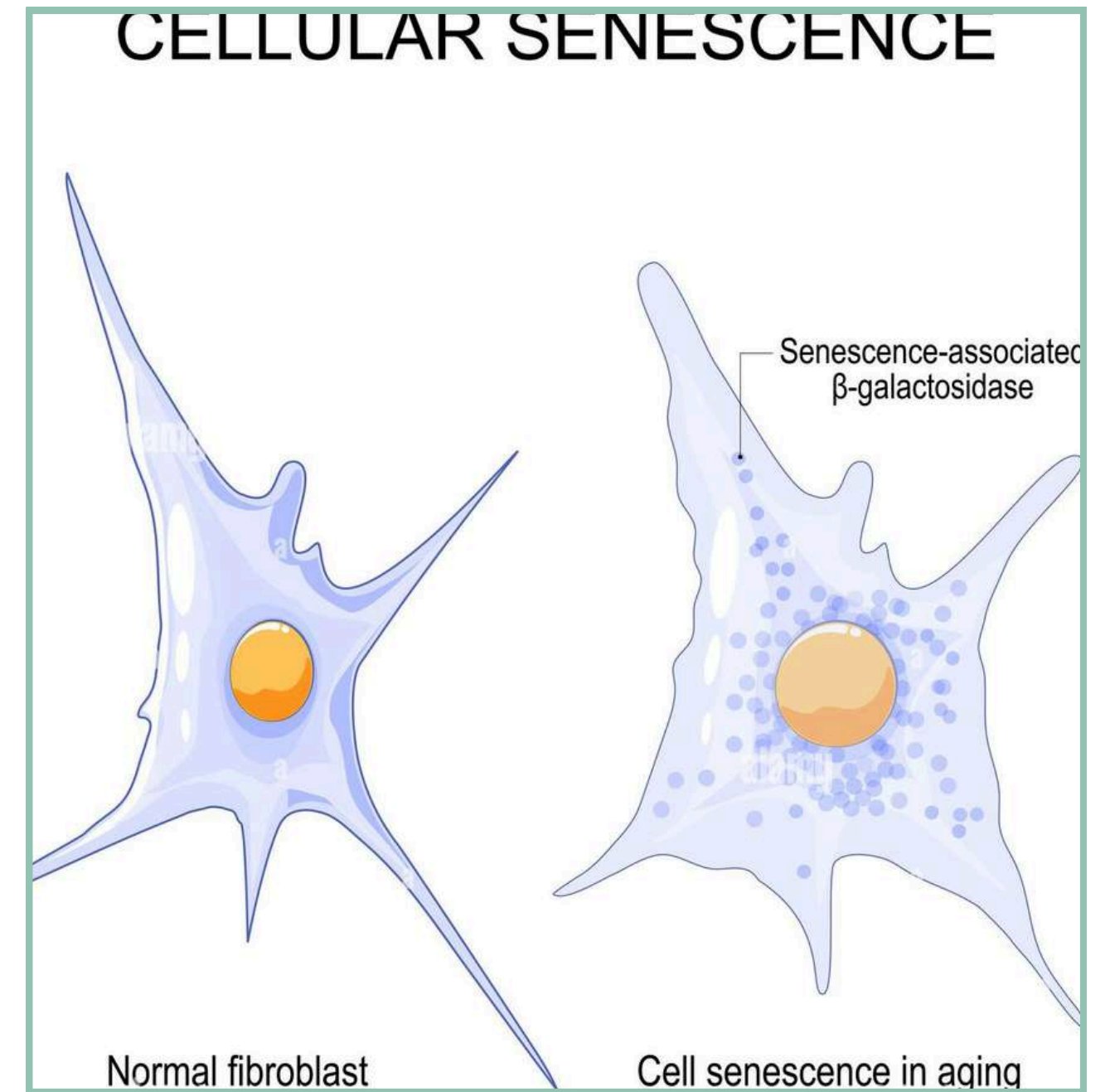
- A) Cause de la sénescence
- B) Caractéristiques de la sénescence



INTRODUCTION

● 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 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 des chances de survie et de la reproduction



L'UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR



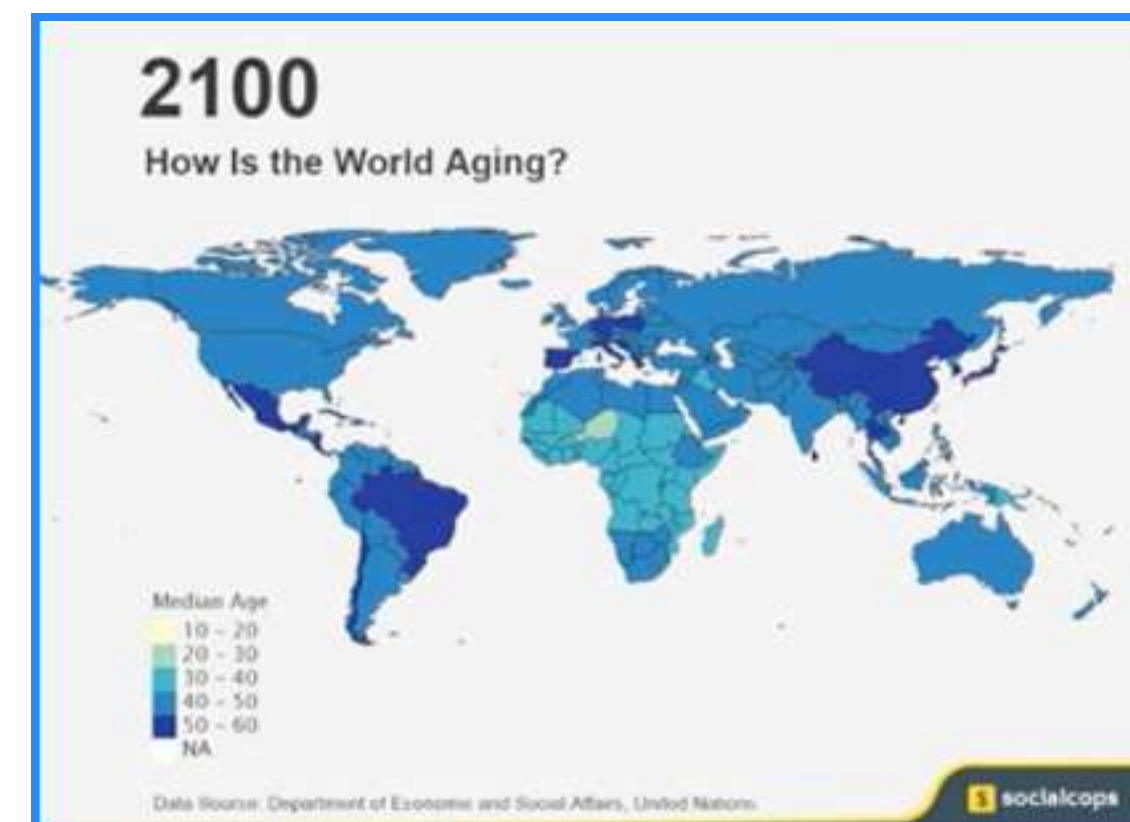
● Nous sommes confrontés à un ⚠ problème démographique ⚠ en raison de l'**augmentation du vieillissement de la population**. C'est un processus qui a commencé au début du **XIXème siècle** et qui représente un phénomène linéaire

● Nous pouvons le voir comme une **bonne nouvelle** puisque nous vivons **plus longtemps**. Mais nous vivons 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... déclaré par l'**OMS** comme une catégorie spécifique de pathologie



● Cela ne se passe pas que dans les **pays développés**. Ce phénomène de vieillissement des populations intéressera l'ensemble du globe d'ici **2100**. C'est-à-dire que certains systèmes de santé vont subir des **inégalités socio-économiques**.

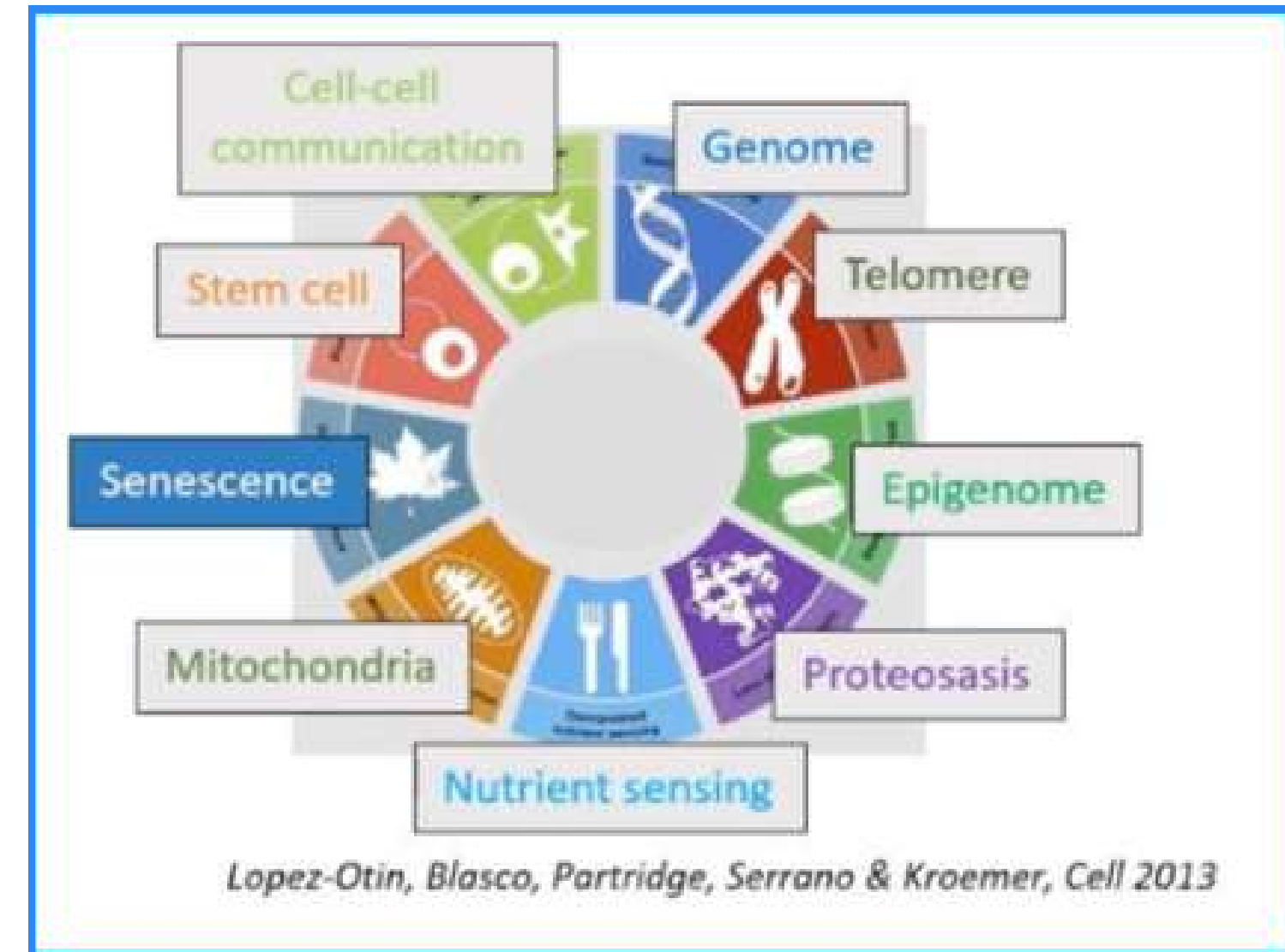
→ C'est une tendance planétaire++.



B) Caractéristiques du vieillissement, défaillances cellulaires associées à la sénescence

Parmi toutes celles-ci on retrouve : (⚠️liste de course)

- **Instabilité du génome**
- **Raccourcissement des télomères** qui peut provoquer une **instabilité chromosomique**
- **Modification de la chromatine**
- Altération, **perte de la protéostasie** qui peut entraîner un **dysfonctionnement cellulaire**
- **Mauvaise assimilation** des nutriments
- **Défauts mitochondriaux** qui s'accumulent avec production de **stress oxydatif**.
- **Diminution** des capacités de **renouvellement, d'auto-renouvellement et de différenciation** des cellules souches
- **Mauvaise communication intercellulaire** (l'immuno-sénescence par exemple)



QCM&M's

QCM 1 : À propos du vieillissement, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s)

- A) La sénescence correspond au vieillissement de l'organisme
- B) Le vieillissement est un des facteurs de risques majeurs d'un grand nombre de maladies chroniques
- C) Le phénomène de vieillissement ne touche que les pays développés
- D) L'élongation des télomères est une des défaillances cellulaires associées à la sénescence
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



QCM&M's *Correction*

QCM 1 : À propos du vieillissement, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s)

- A) La sénescence correspond au vieillissement de l'organisme -> NON c'est simplement au niveau des cellules MAIS celle-ci intervient de le processus de vieillissement de l'individu**
- B) Le vieillissement est un des facteurs de risques majeurs d'un grand nombre de maladies chroniques -> texto**
- C) Le phénomène de vieillissement ne touche que les pays développés -> attention c'est une tendance planétaire +++**
- D) L'élongation des télomères est une des défaillances cellulaires associées à la sénescence -> c'est pas l'élongation mais le raccourcissement progressif**
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses**

II - Introduction à la sénescence

A) Définition

LA SÉNESCENCE

➡ C'est un état de non-division de la cellule qui est la **conséquence** d'une **réponse** à des **stress** et qui est définie t par un arrêt permanent/définitif du cycle cellulaire +++

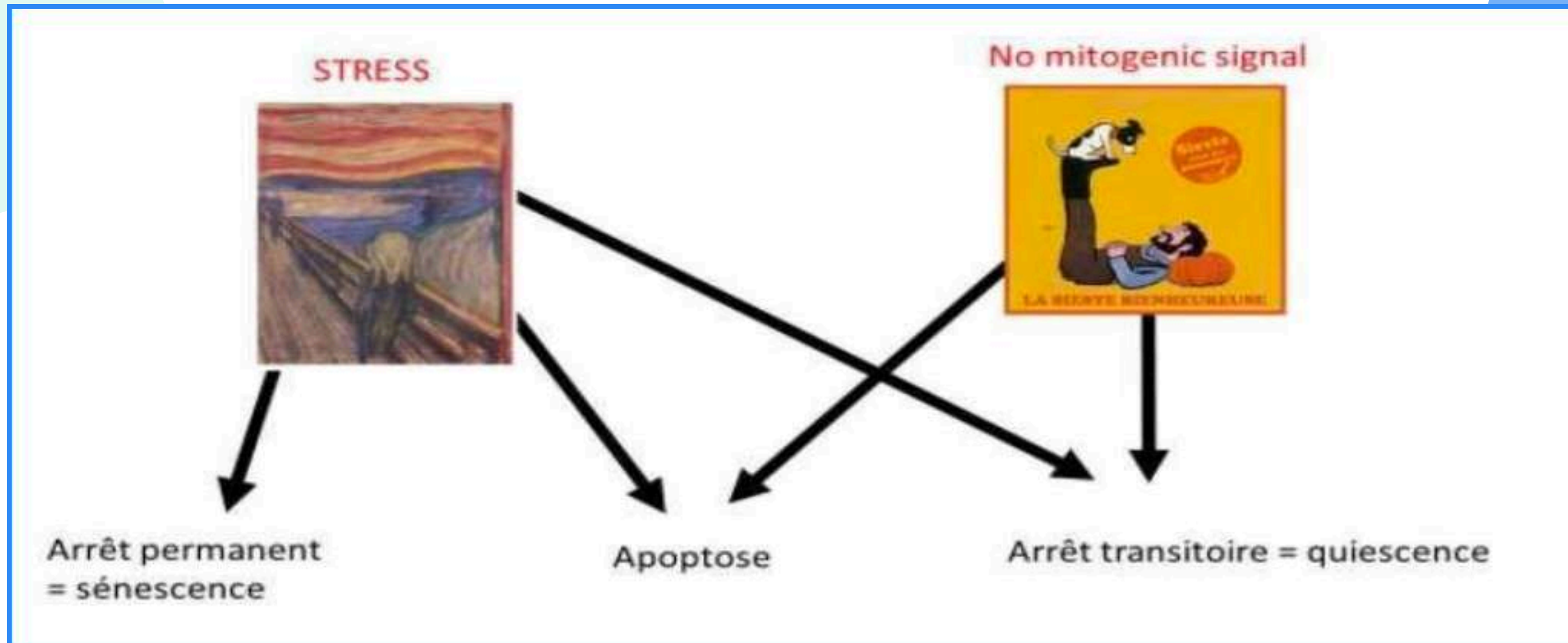
LA QUIESCENCE

➡ C'est un état de non-division de la cellule qui qui se traduit par un arrêt transitoire +++ en **réponse** à des **stress** qui sont en général moins forts

⚠ QUIESCENCE ≠ SÉNESCENCE

L'APOPTOSE

➡ C'est un état de non-division cellulaire qui correspond à la mort cellulaire programmée +++ pour **lutter** contre à la **dégénérescence cellulaire** (cancer...) suite à des **stress** trop important



Il existe **2 types de signaux** :

- **Signaux de stress** (écarts vis-à-vis d'une situation d'équilibre, on parle de déséquilibre de l'homéostasie cellulaire)

- **Absence de signal mitogénique**

La cellule peut alors emprunter **différentes voies** au contact de **stress/processus biologique perturbant** en ayant intégré les **informations** dont elle dispose

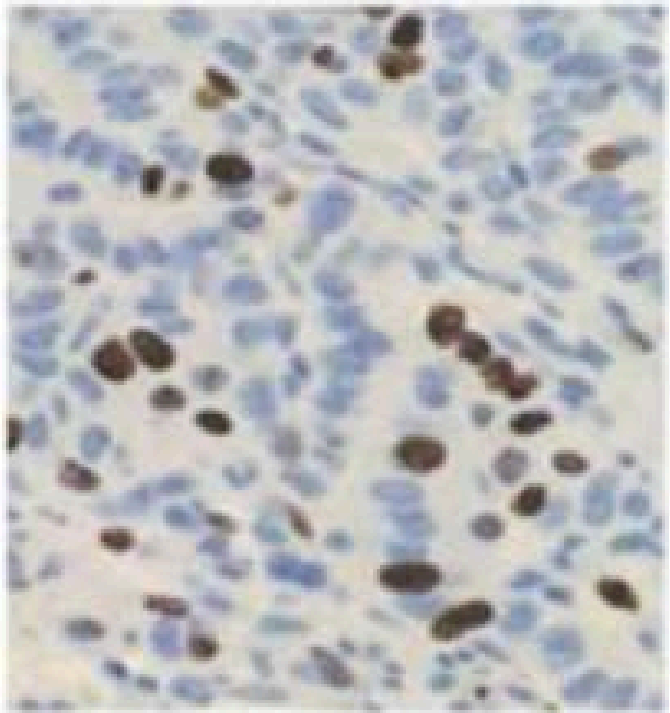
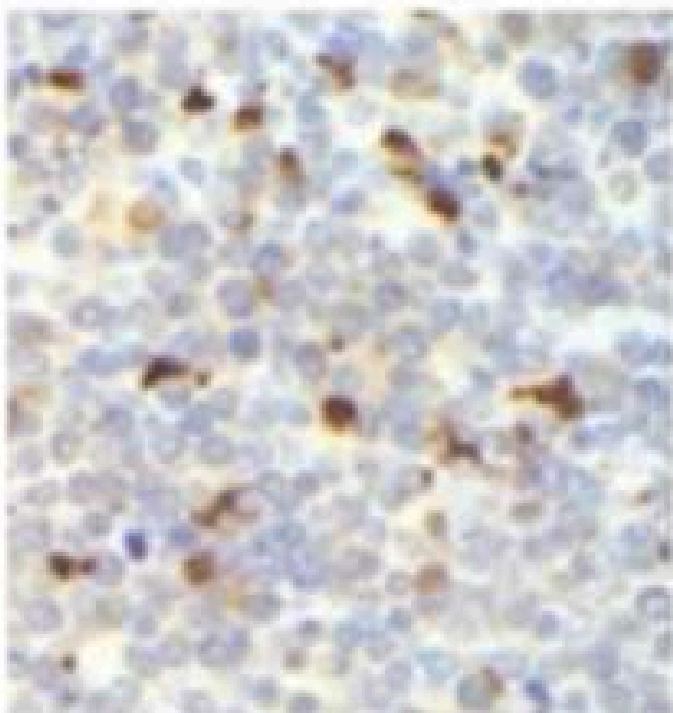
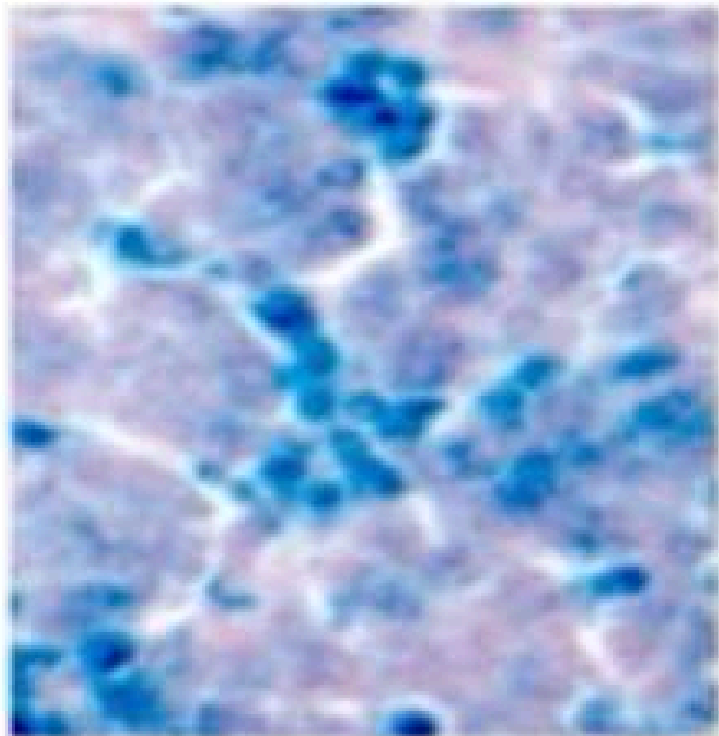
Il existe 3 états de non-division 🦖 🦖 qu'il faut bien différencier :

<u>Quiescence</u>	Arrêt transitoire du cycle cellulaire ++ (la cellule pourra revenir dans le cycle)	Métaboliquement active +
<u>Sénescence</u>	Arrêt permanent du cycle cellulaire ++	Métaboliquement active +
<u>Apoptose</u>	Stress trop important conduisant à une mort programmée ++	Métaboliquement inactive +

VOUS entrain de capter toutes les différences grâce à ce beau tableau



B) Les différents marqueurs de ces états cellulaires 🧣🧣🧣

États :	Mitotique	Apoptotique	Sénescente
Marqueurs	<p>mitotique</p>  <p>Ki67 (= c'est une protéine de réplication)</p>	<p>apoptotique</p>  <p>Caspase3</p>	<p>sénescent</p>  <p>SAβGalactosidase</p>

➡ Petit tableau pour tout détruire lors de l'exam et manger les QCMs *Roarr* 🦖🦖

États :	<u>Mitotique</u>	<u>Apoptotique</u>	<u>Sénescente</u>
Type	Absolu	Absolu	Relatif (parce qu'il n'y a pas de marque spécifique de la sénescence)
Précisions	<p>Le marquage positif au Ki67 rend les cellules foncées.</p> <p>Ce marqueur absolu DEMONTRE ++ que ces cellules sont en train de se diviser</p>	<p>Le marquage positif à la caspase3 rend les cellules foncées.</p> <p>Ce marqueur absolu DEMONTRE ++ que ces cellules sont en train de mourir.</p>	<p>Le marquage positif à la SAβgalactosidase est caractérisé par une coloration bleue des cellules.</p> <p>Ce marqueur relatif SUGGÈRE ++ que ces cellules sont sénescents car ce marqueur peut aussi bien représenter une augmentation physiologique de l'activité lysosomiale</p>

⚠ATTENTION⚠ à bien faire la différence entre **ABSOLU** et **RELATIF**, l'un **DÉMONTRE** et l'autre **SUGGÈRE**. En effet pour la **SAβGalactosidase** il faut associer  plusieurs marqueurs  pour **DÉMONTRER** la **sénescence** !

C) L'histoire de la sénescence

● Avant **1960**, les chercheurs croyaient que les cellules pouvaient se diviser indéfiniment, comme l'affirmait **Alexis Carrel**.

« Une cellule bien hydratée, bien nourrie, bien débarrassée de ses déchets se renouvelle perpétuellement »

● Cependant, ils ajoutaient du **sérum contenant des cellules** à leurs cultures, ce qui **faussait les résultats**. Ainsi elles étaient considérées comme immortelles.

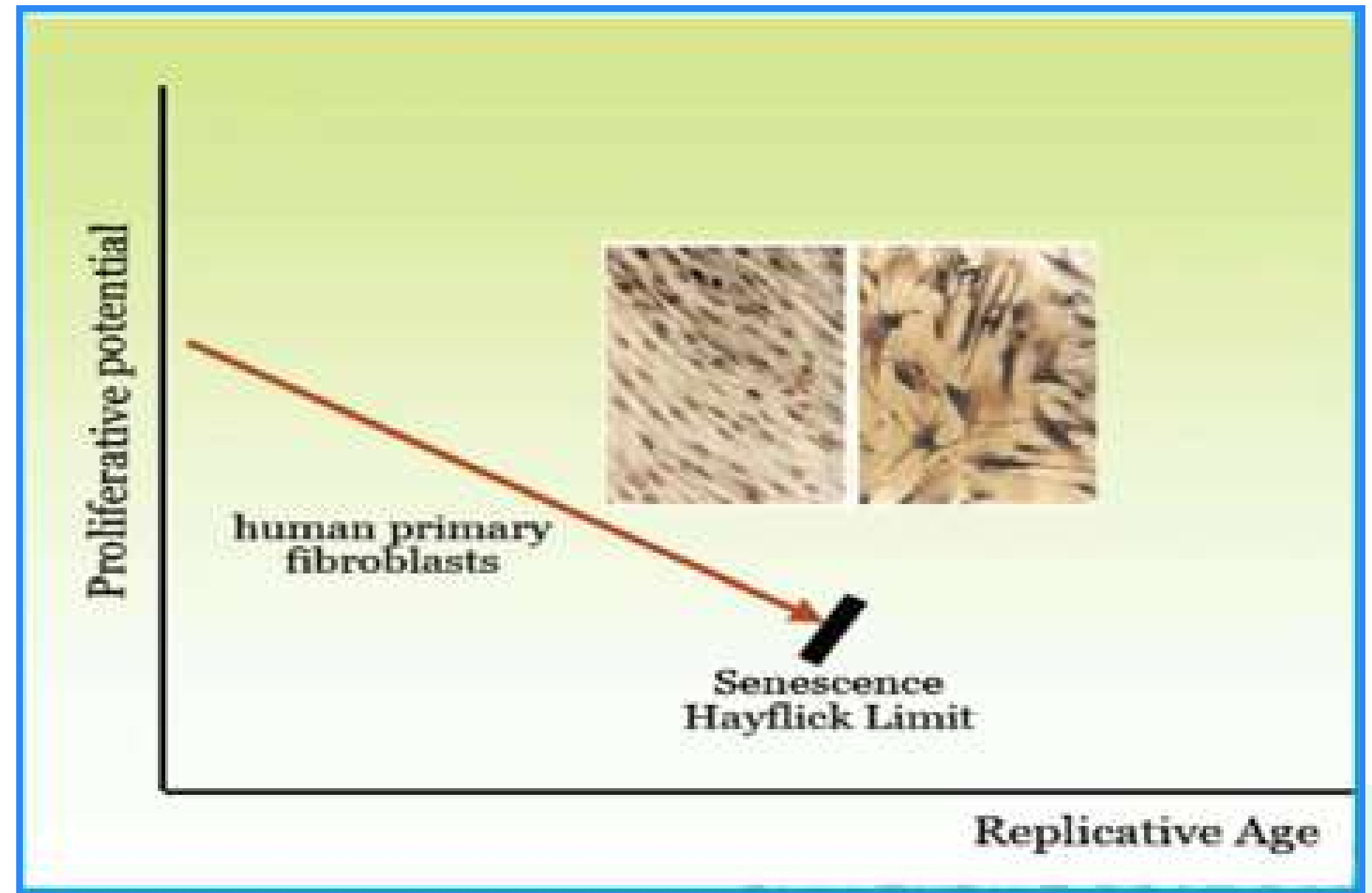


● En **1960**, Léonard Hayflick a découvert que les cellules avaient une **limite de divisions** (environ 50), au-delà de laquelle elles cessaient de se diviser et **changeaient de forme**.

● Cette limite, appelée "limite de Hayflick", est liée à la **longueur des télomères**, qui raccourcissent jusqu'à atteindre **un seuil critique**, déclenchant la sénescence cellulaire.

EXEMPLE :

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



⚠️ Ainsi les cellules ont un âge dit réplcatif et non pas temporel ⚠️

QCM&M's

QCM 2 : À propos de la sénescence, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s)

- A) La sénescence peut être déclancher en réponse à un déséquilibre de l'homéostasie cellulaire
- B) La cellule sénescence est métaboliquement active tout comme la cellule apoptotique
- C) La sénescence correspond à un arrêt transitoire du cycle cellulaire
- D) Les cellules ont un âge dit réplcatif qui dépend du nombres de divisions (mitoses)
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses





QCM&M's

Correction



QCM 2 : À propos de la sénescence, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s)

A) La sénescence peut être déclancher en réponse à un déséquilibre de l'homéostasie cellulaire -> la base

B) La cellule sénescence est métaboliquement active tout comme la cellule apoptotique -> oui elle est bien métaboliquet active mais la cellule apoptotique ne l'est pas +++

C) La sénescence correspond à un arrêt transitoire du cycle cellulaire -> ça c'est la quiescence

D) Les cellules ont un âge dit réplcatif qui dépend du nombres de divisions (mitoses)

E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM&M's

QCM 3 : À propos des marqueurs des états cellulaires, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s)

- A) La Caspase 3 est un marqueur relatif des cellule apoptique
- B) La SA β Galactosidase est un marqueur relatif des cellules mitotiques
- C) Un marquage positif au Ki67 démontre que les cellules sont en train de se “suicider”
- D) Un marquage positif au SA β Gal suffit à déterminer le caractère sénescant d'une cellule
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



QCM&M's *Correction*

QCM 3 : À propos des marqueurs des états cellulaires, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s)

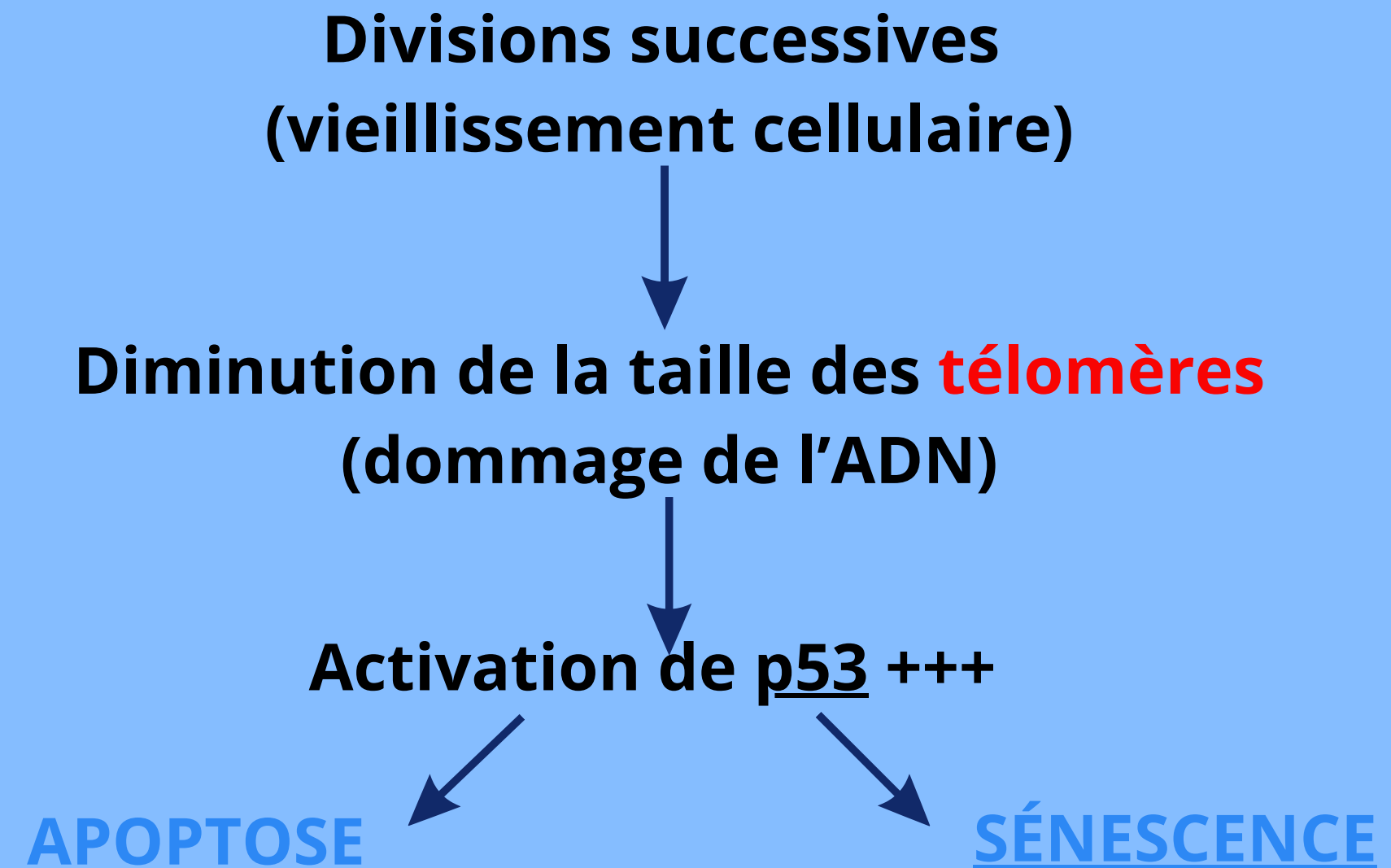
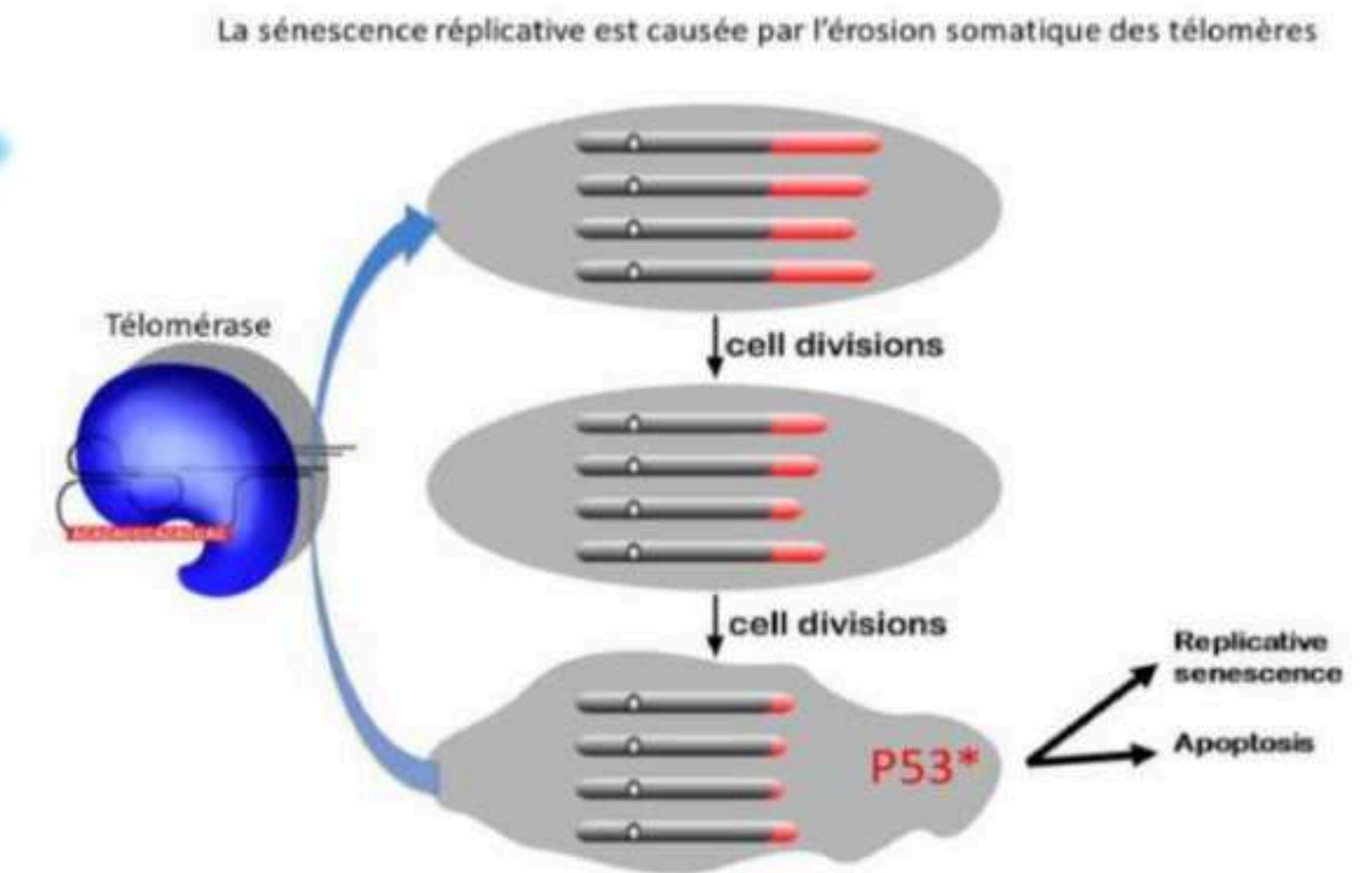
- A) La Caspase 3 est un marqueur relatif des cellule apoptique -> c'est un marqueur absolu+++**
- B) La SA β Galactosidase est un marqueur relatif des cellules mitotiques. -> c'est pour les cellules sénescents**
- C) Un marquage positif au Ki67 démontre que les cellules sont en train de se "suicider" -> elles sont entrain de se diviser**
- D) Un marquage positif au SA β Gal suffit à déterminer le caractère sénescents d'une cellule -> NON+++ ce marquage suggère++ alors il faut plusieurs marqueurs**
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses -> et oui c'est possible**

III – Description de la sénescence

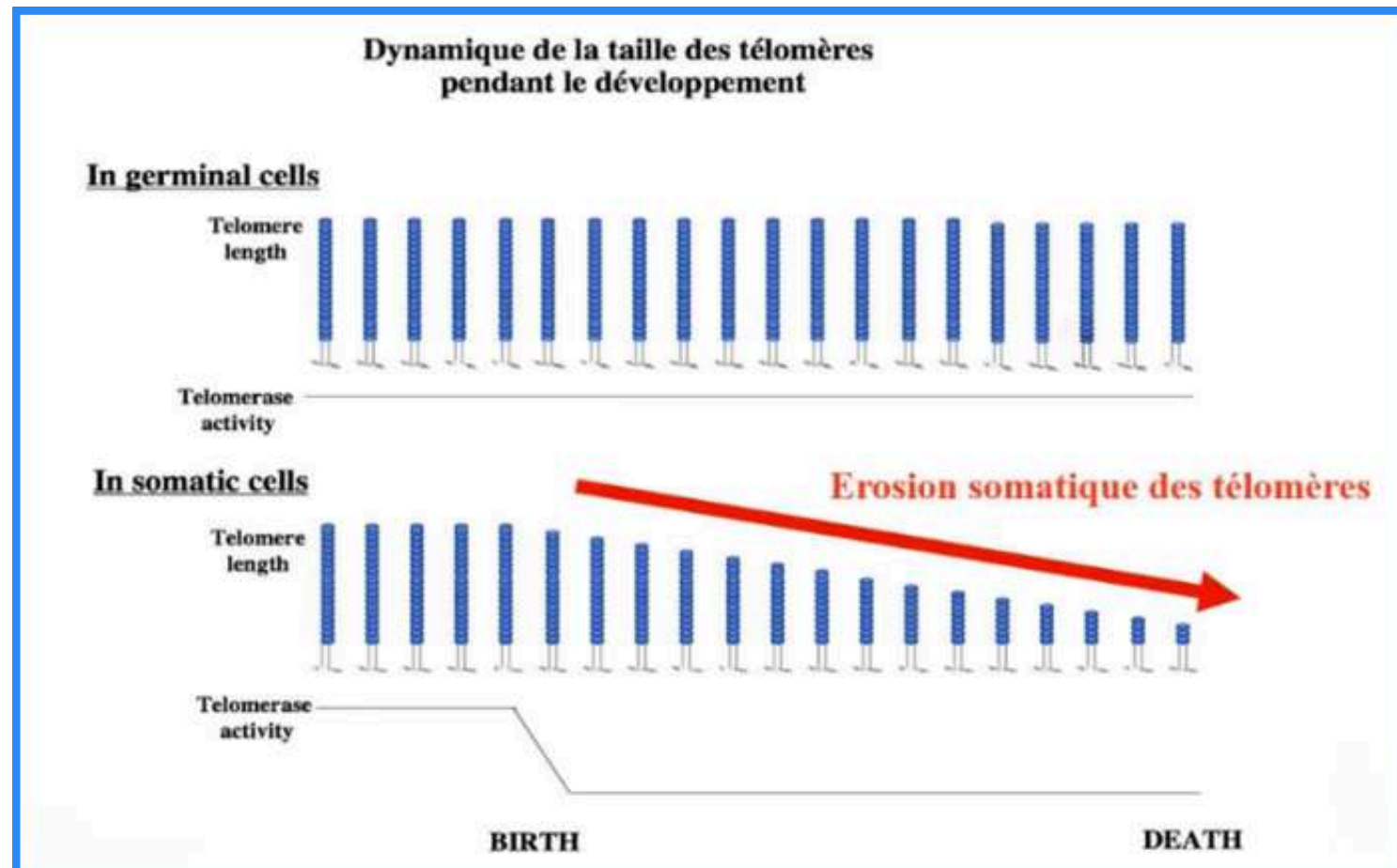
A) Cause de la sénescence (il y en a 2)

1) Sénescence répllicative 🧣 🧣 🧣

- La cellule est dotée d'une **horloge interne** +++ qui compte le nombre de divisions.
- Les **télomères** (ici en rouge) s'érodent à chaque division. En dessous d'une **taille critique** (Limite de Hayflick) on observe la mise en place de la sénescence répllicative
- Cela est dû à un processus moléculaire physiologique → la **perte de nucléotides** lors de la réplication de l'ADN

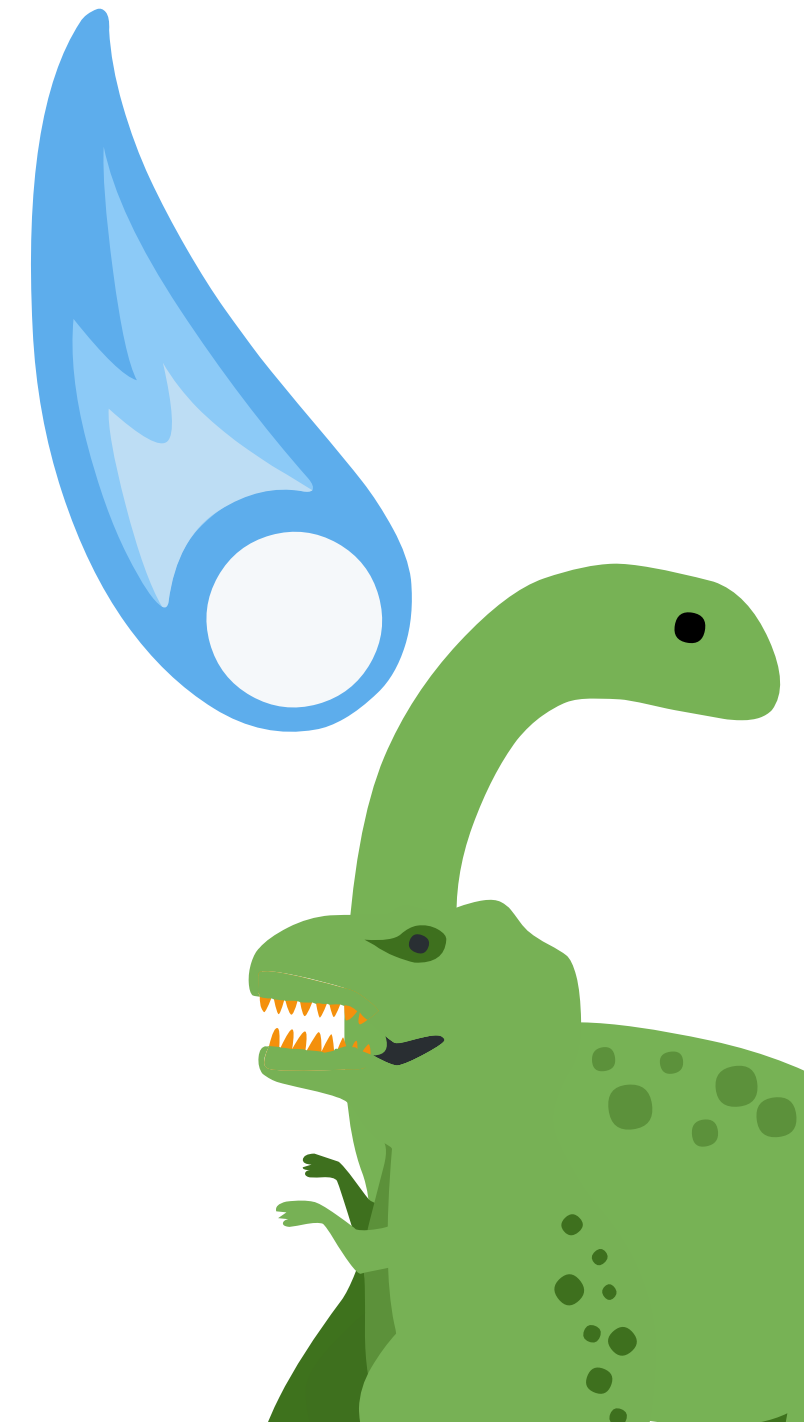


Tout ceci s'explique par l'action d'une **enzyme particulière** qui permet de **répliquer les télomères** : la **télomérase +++**. Son expression est **réduite** voire **abolie** en **fin d'embryogenèse** dans la plupart des cellules **somatiques**. Dans les cellules **germinales**, la **télomérase** est **conservée** et permet le **maintien des télomères** hérités de nos parents.



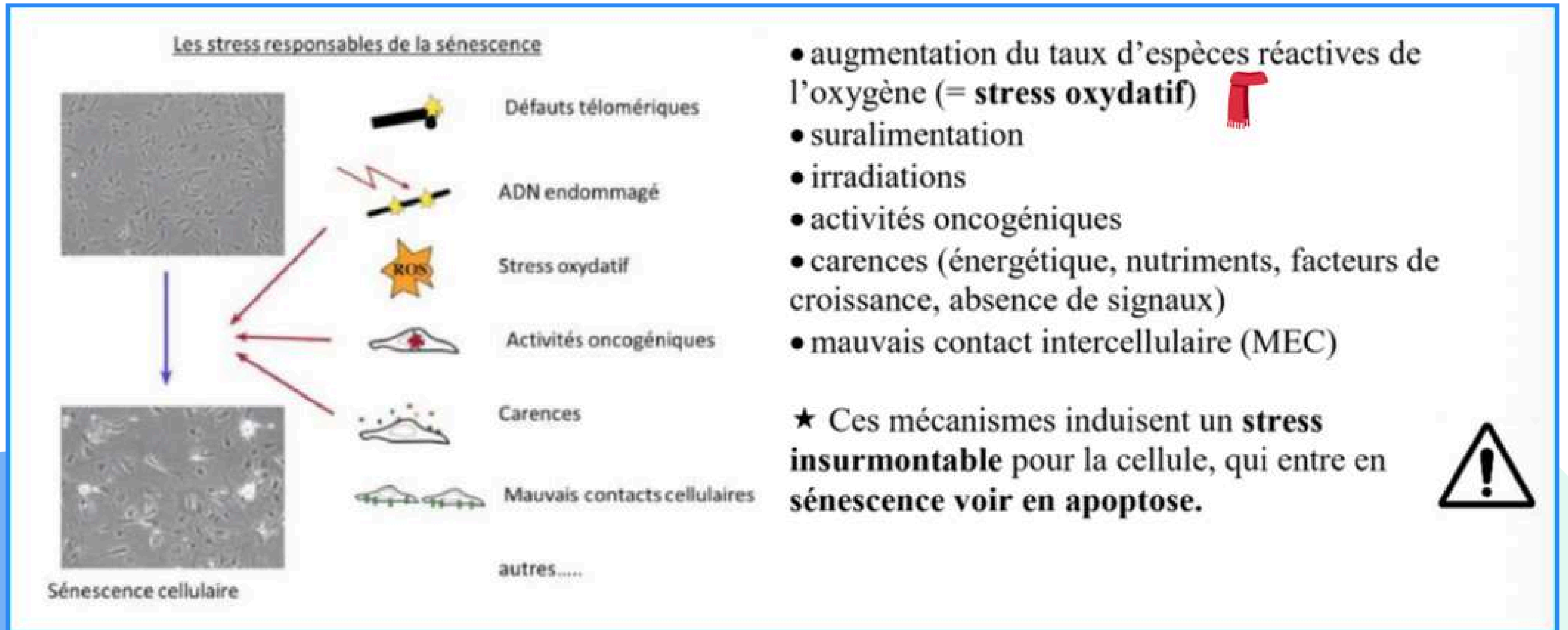
"August Weismann"
GERMEN IMMORTEL
(transfère l'information
génétique entre les
générations)
≠
SOMA MORTEL
(supporte le germen)

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** (et donc de la survie de celle-ci indirectement)



2) Sénescence prématurée 🧣🧣🧣

La **sénescence** peut être déclenchée par une longue liste de stress différents :

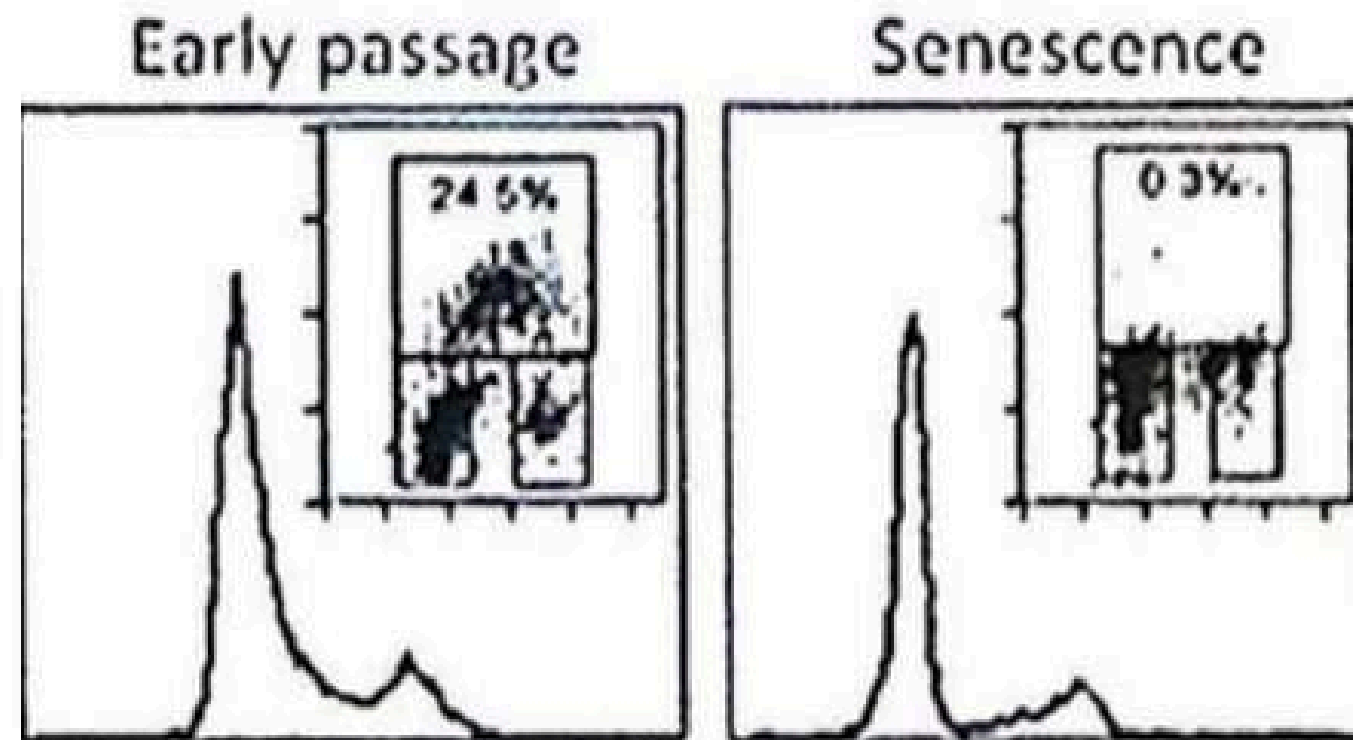


B) Caractéristiques de la sénescence

● D'un point de vue expérimental on peut retrouver des caractéristiques **intrinsèques** et **extrinsèques** qui qualifient la sénescence :

Caractéristiques intracellulaire/intrinsèques

Arrêt de la croissance



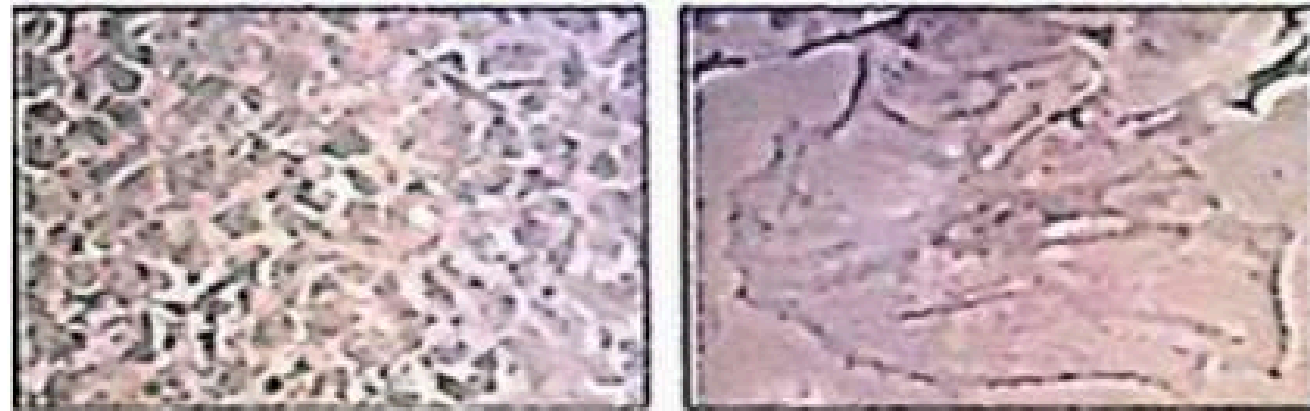
Cet **arrêt de prolifération** fait qu'on peut facilement savoir s'il y a des cellules **sénescentes** dans une culture en faisant une **cytométrie de flux**.

À **gauche**, on voit le pic de cellules en **G1** et **G2** et entre les deux des cellules en **S (réplication)**. (cf mitose)

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 **sénescence**.

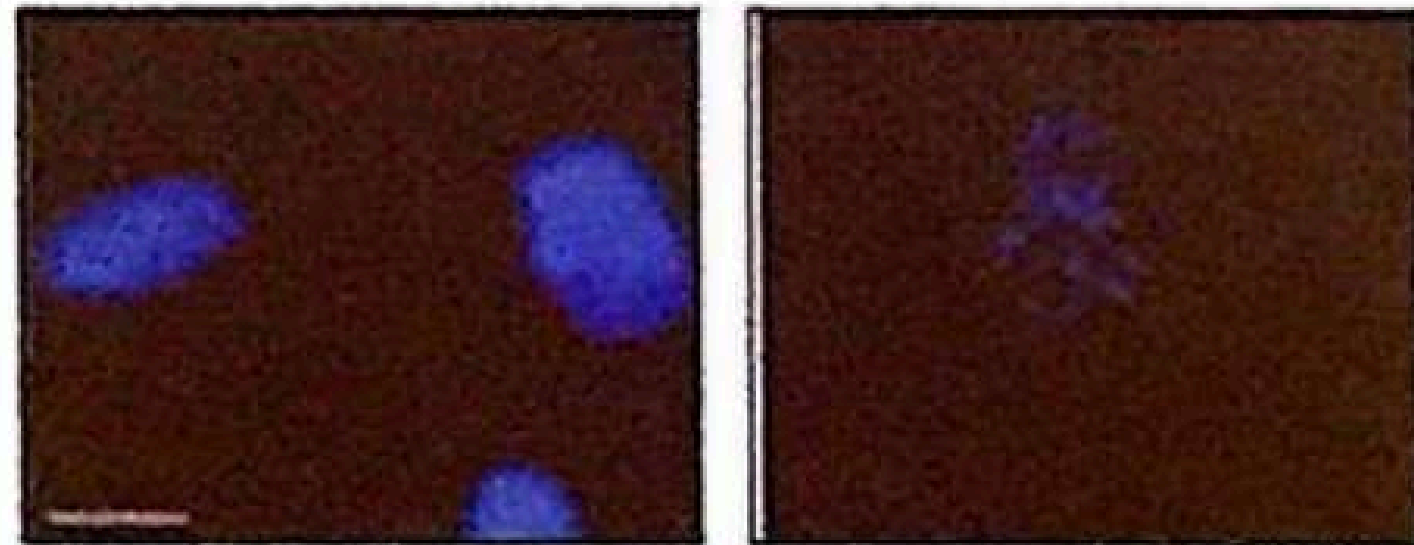
Caractéristiques intracellulaire/intrinsèques

Modification de la morphologie



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

Noyau

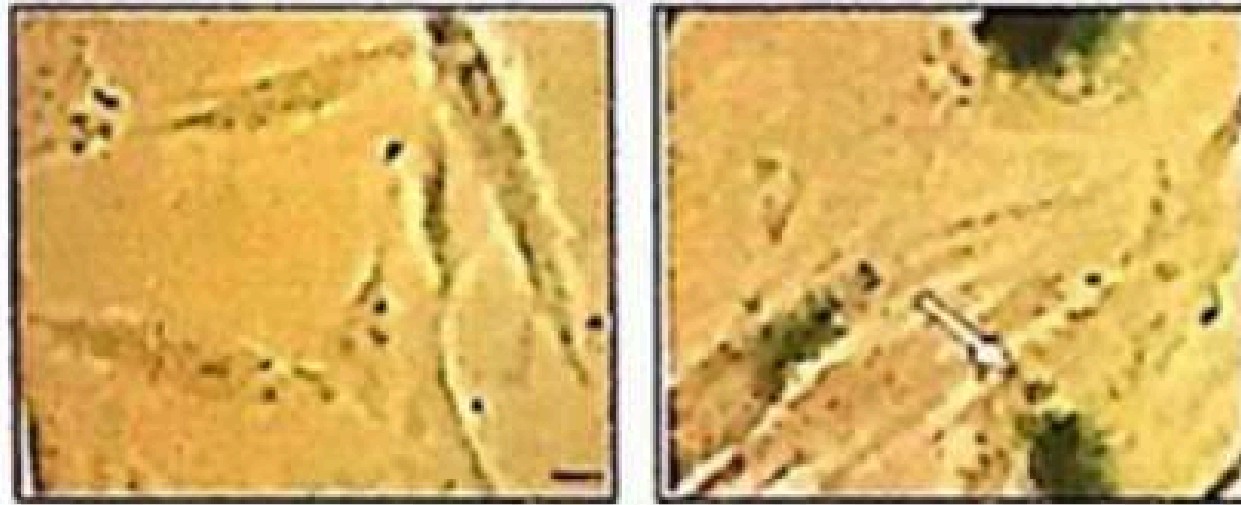


Changements chromatinien :
On voit l'apparition de **foyers d'hétérochromatine** à la coloration au **DAPI** dans les cellules sénescences (à droite). Il y a une **concentration de chromatine** très **importante**, caractéristique de certains types de cellules sénescences que l'on appelle **SAHF** (Senescence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



Caractéristiques intracellulaire/intrinsèques

Activité
 β Galactosidase
très forte

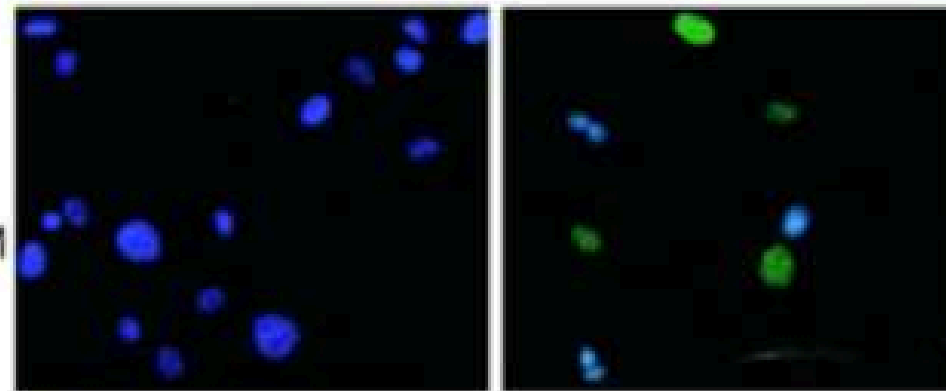


Normalement, on ne détecte pas cette **activité lysosomiale**, **SAUF** si la cellule est en **sénescence** et on observe alors une **augmentation** de cette activité.

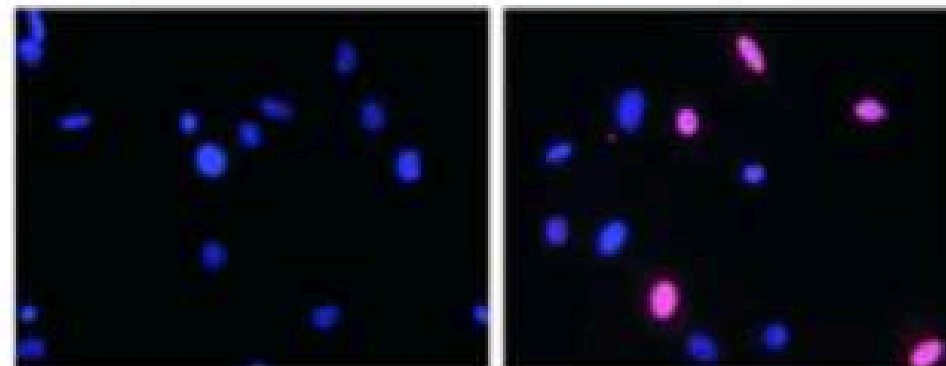
A droite, le marquage nous indique une **forte augmentation de l'activité lysosomiale**.

Dommages de
l'ADN +
apoptose

Phospho-ATM



γ -H2AX



Phospho-p53^{Ser15}

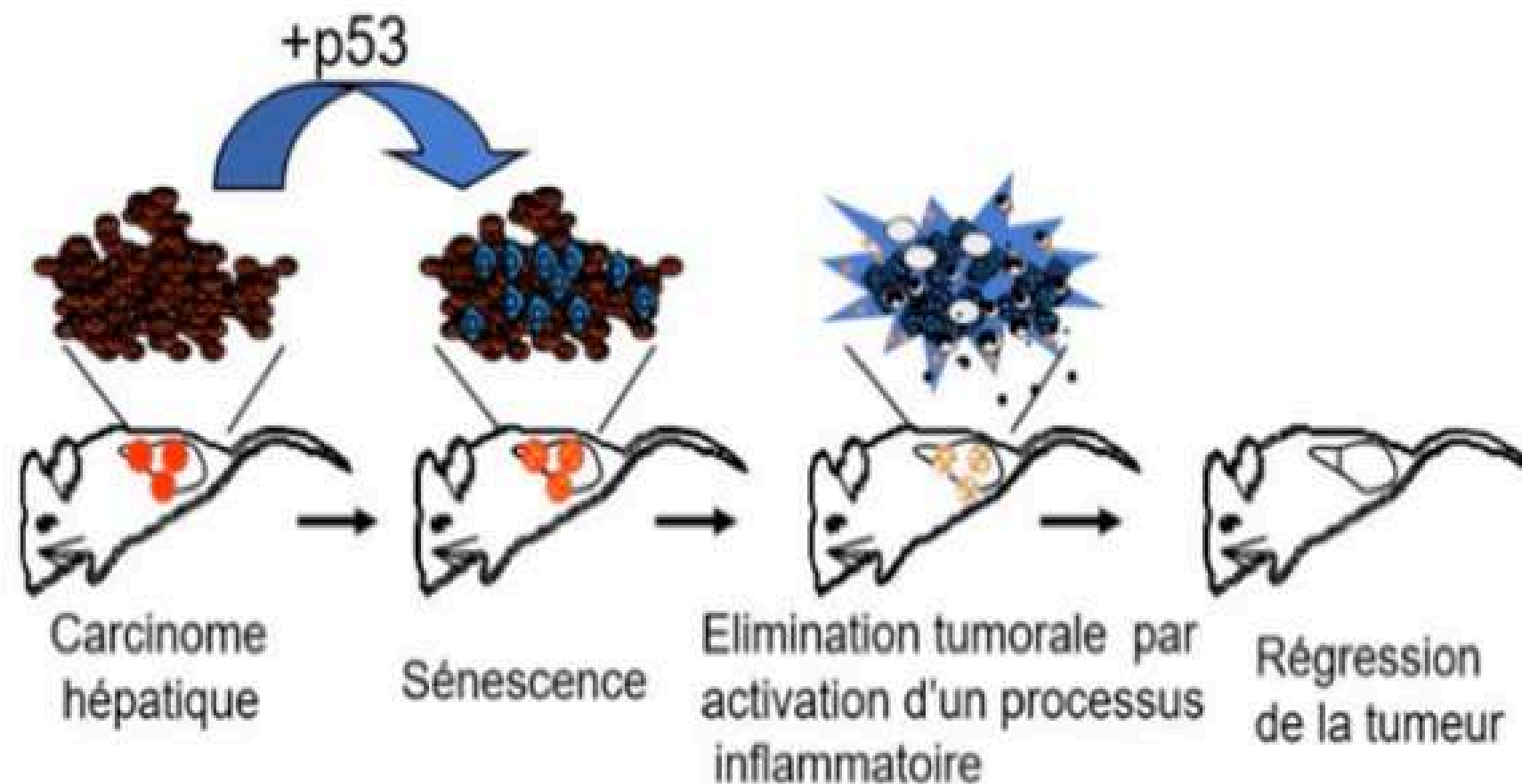
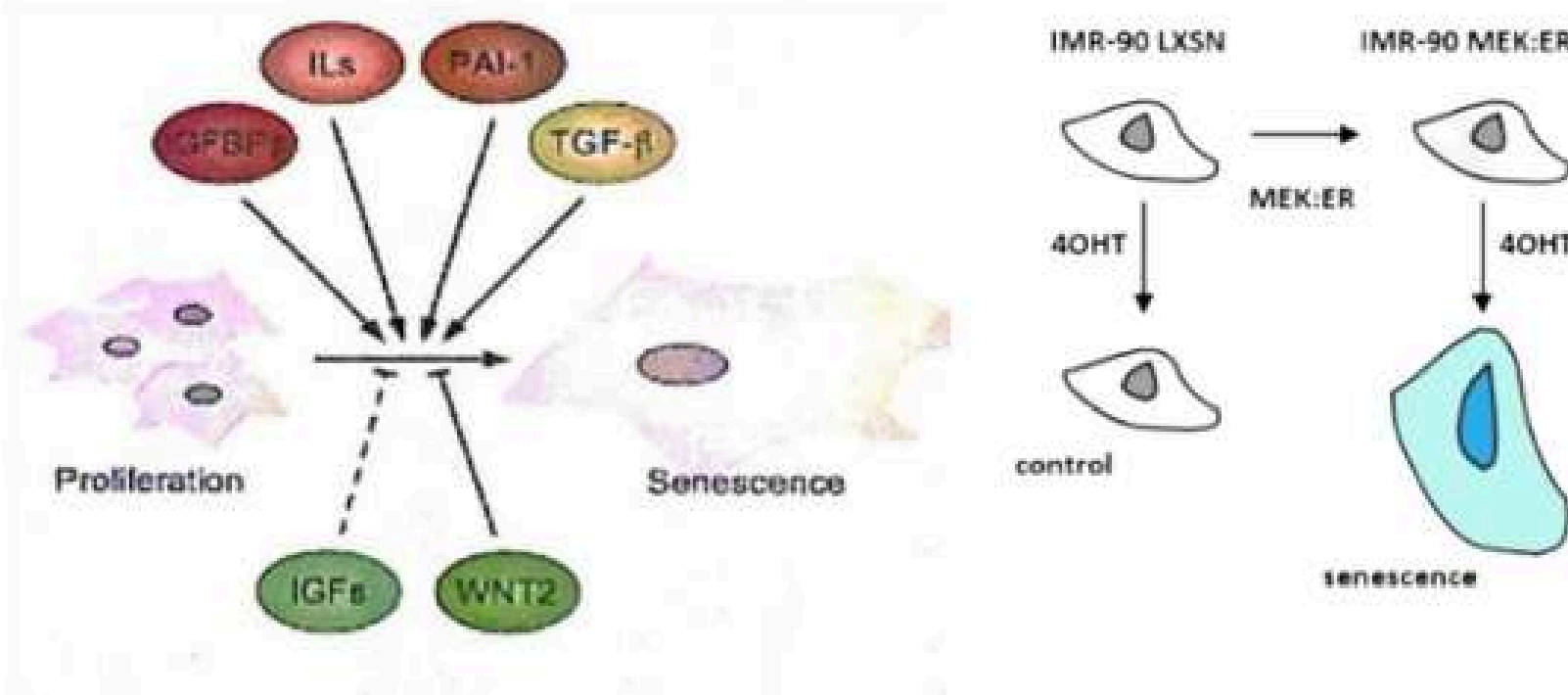


Dans la plupart des cas, la **sénescence** est causée par une **activation de la réponse aux dommages de l'ADN +++**

Cela multiplie les **marqueurs de la sénescence** comme par exemple **Phospho-ATM**, **γ -H2AX** ou encore **Phospho-p53Ser15**.

De plus, une fois une cellule entrée en **sénescence**, elle devient **résistante à l'apoptose +++**

Caractéristiques extracellulaires/extrinsèques :



SASP = Senescence Associated Secretory Phenotype

Les **cellules sénescentes** sécrètent toute une série de **substance**, de **protéines** (= **facteurs SASP**), qui sont en fait des **facteurs pro-inflammatoires +++** (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**.

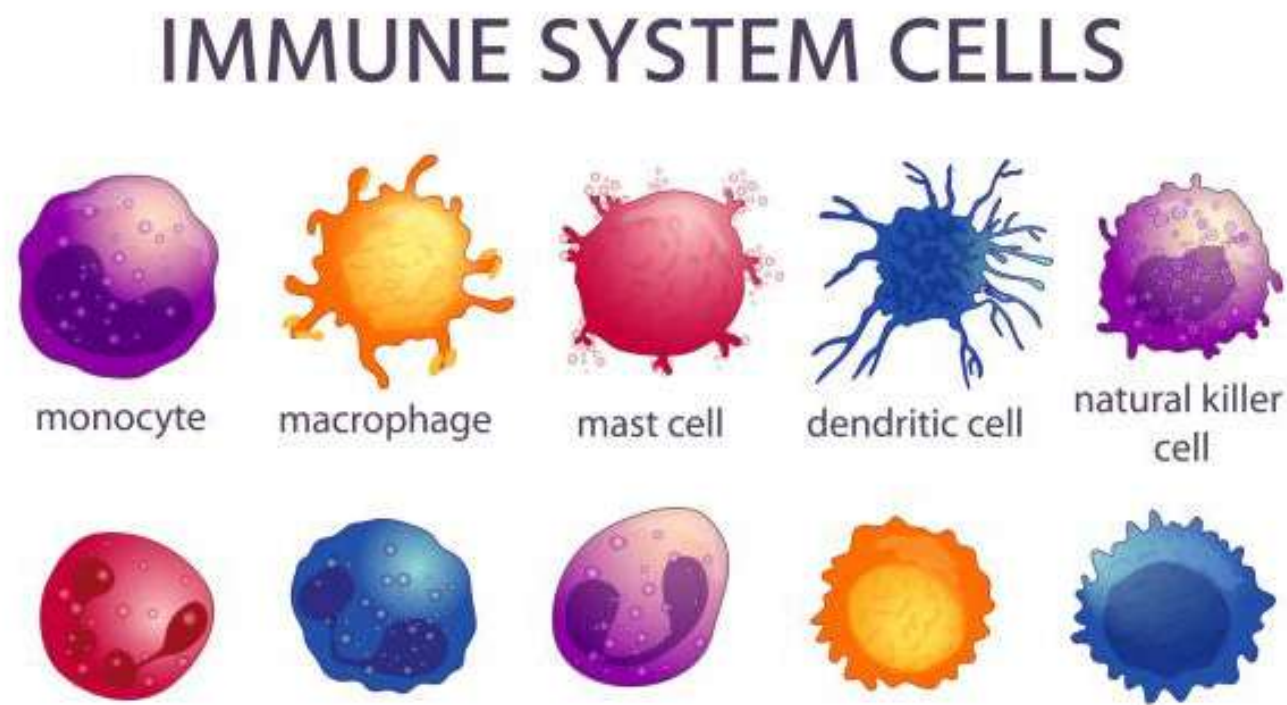
Les cellules sénescentes sont donc **éliminées** par un **processus pro-inflammatoire** ce qui va contribuer à leur **élimination via le système immunitaire +++** (par phagocytose notamment)

SASP

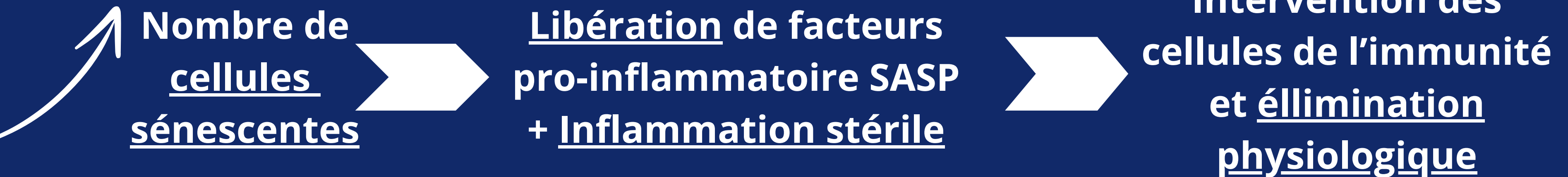
C) Devenir des cellules sénescentes

● La cellule sénescente est capable de **vivre très longtemps**. Mais, il faut que **l'organisme** puisse les éliminer. Les cellules sénescentes sont éliminées par un processus pro-inflammatoire.

Pour illustrer
seulement ne
vous inquiétez
pas vous les
verrez en
histologie



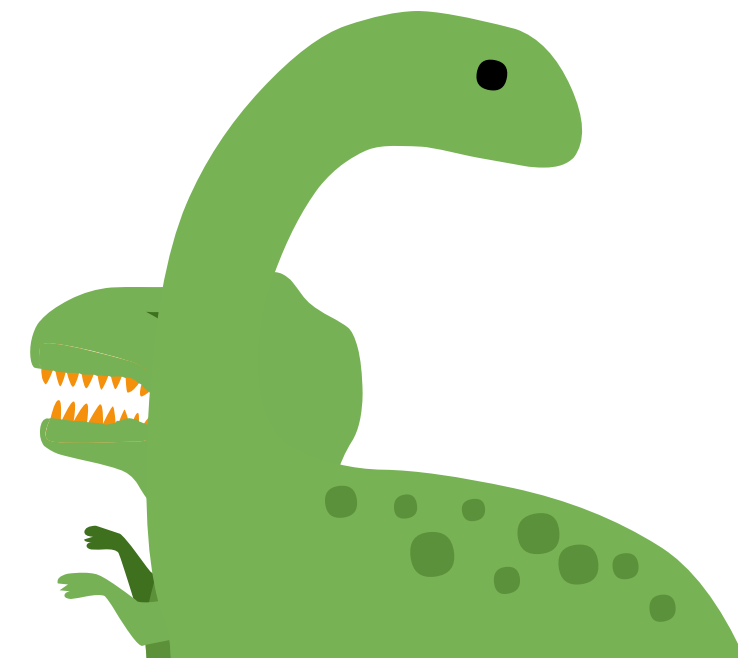
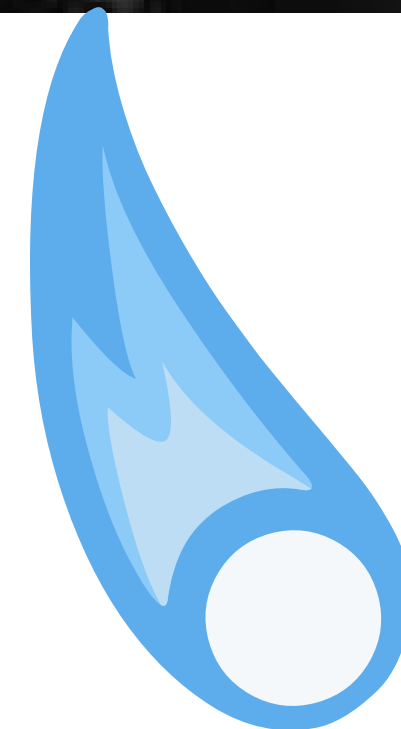
● Mais attention, le **vieillessement physiologique** est marqué tout de même par une augmentation des facteurs de l'inflammation car il y a plus de cellules sénescentes



● Parfois, le systeme immunitaire est **débordé** ce qui peut provoquer une accumulation anormale de cellule sénescente et donc un **processus pathologique**.

● À la manière de **Dr Jekyll et Mr Hyde**, cette **inflammation locale** est ambivalente :

- De **courte durée/transitoire** :
L'inflammation est **bénéfique** et les cellules sont **éliminées**.
- De **longue durée** : Si cette inflammation perdure elle va être responsable de **dommages au niveau du tissu**.



QCM&M's

QCM 4 : À propos de la sénescence cellulaire, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s)

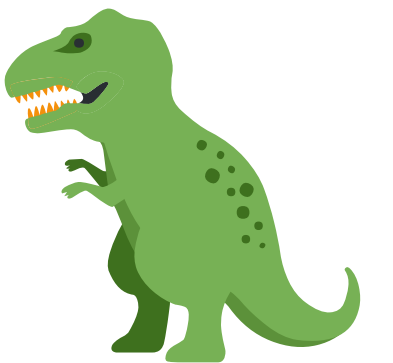
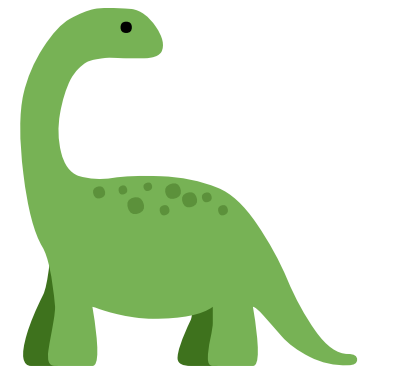
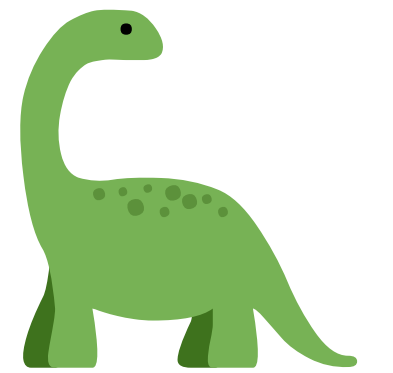
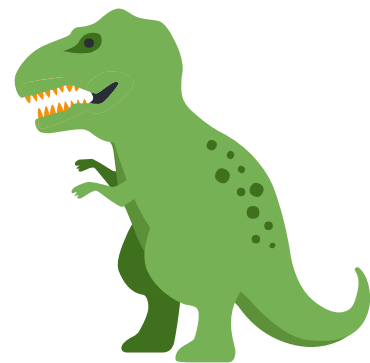
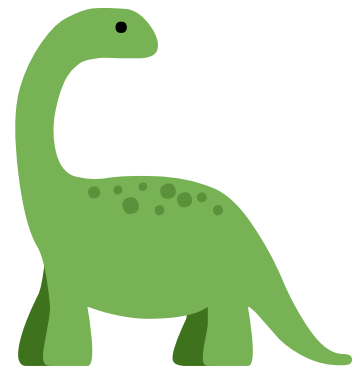
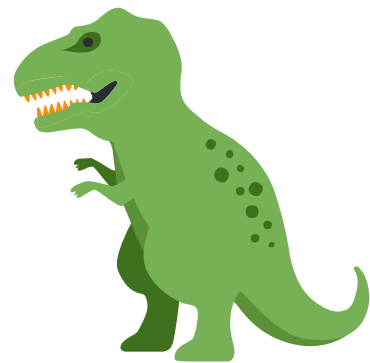
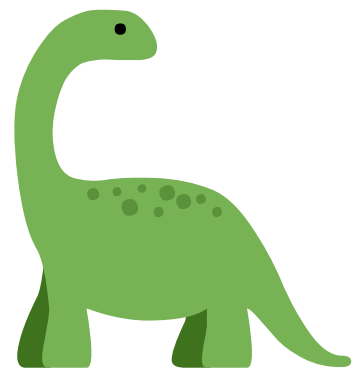
- A) Le raccourcissement trop important des télomères permet l'activation de p53
- B) La télomérase s'exprime habituellement dans la plupart des cellules somatiques après la naissance
- C) L'activation d'oncogène peut être responsable du déclenchement d'une sénescence prématurée
- D) Les cellules sénescentes ont une forte activité mitochondriale
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



QCM&M's *Correction*

QCM 4 : À propos de la sénescence cellulaire, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s)

- A) Le raccourcissement trop important des télomères permet l'activation de p53 -> en dessous de la "limite de Hayflick"**
- B) La télomérase s'exprime habituellement dans la plupart des cellules somatiques après la naissance -> son expression persiste dans les cellules germinales mais est abolie dans le "soma"**
- C) L'activation d'oncogène peut être responsable du déclenchement d'une sénescence prématurée -> pour lutter contre le cancer la cellule ne se divise plus :)**
- D) Les cellules sénescents ont une forte activité mitochondriale -> lysosomiale +++ et non pas mitochondriale**
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses**



Pour finir en beauté voici vos 3 experts préférés
(missionné par **GIGI** évidemment) en pleine action...