



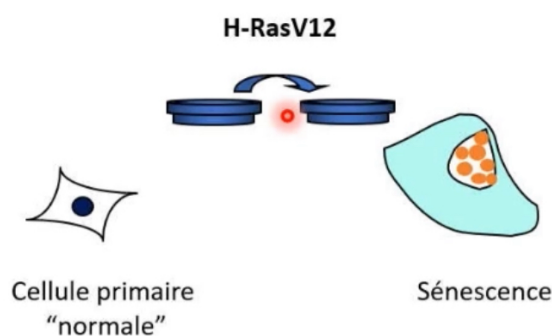
Et coucou ! Aujourd'hui on se retrouve pour un petit cours assez chill mais qui contient des notions qui tombent assez facilement à l'examen, le cours n'est pas difficile en soit mais on reste concentré tout de même. Je n'en dis pas plus et sur ce BON COURAGE !

Il y a 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 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 **oncogenes** 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**.



I. LA SÉNESCENCE CELLULAIRE

A. L'OIS : *Oncogene-Induced Senescence*

La sénescence répliquative n'est PAS la seule forme de sénescence +. Ainsi, une autre forme de sénescence a été découverte : l'OIS : *Oncogene-Induced Senescence*

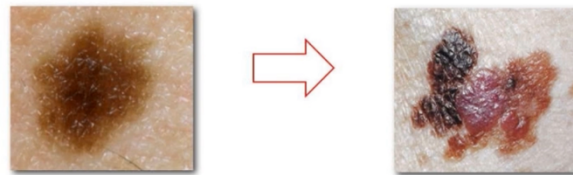
De ce fait, la sénescence peut, mais pas toujours, être un **mécanisme onco-suppresseur** de tumeur, puisque **l'activation d'un oncogène induit la sénescence** +++ 🧑🧑🧑 (super important à retenir)

C'est ce qu'il se passe dans la plupart des grains de beauté.

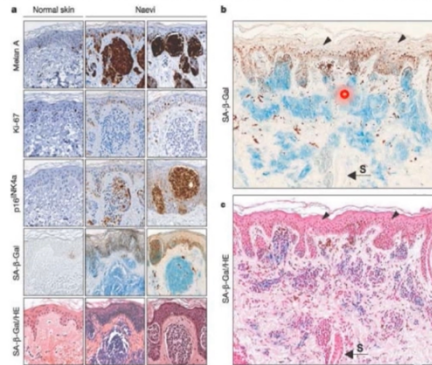
Tout d'abord, qu'est-ce qu'un grain de beauté ? Un grain de beauté, c'est un **foyer de mélanocytes sénescents** ++. La sénescence va **empêcher** cette **cellule préoncogénique** de développer un vrai cancer comme dans un **mélanome**. Évidemment ce processus peut échapper à la sénescence et mener à un cancer.

Senescence comme un mécanisme suppresseur de tumeur

melanocytic nevi (moles) few grow >1cm <1:1000 progresses to melanoma



Les « grains de beauté » (naevi) sont composés de mélanocytes sénescents



UNIVERSITÉ CÔTE D

B. La Sénescence Répliquative

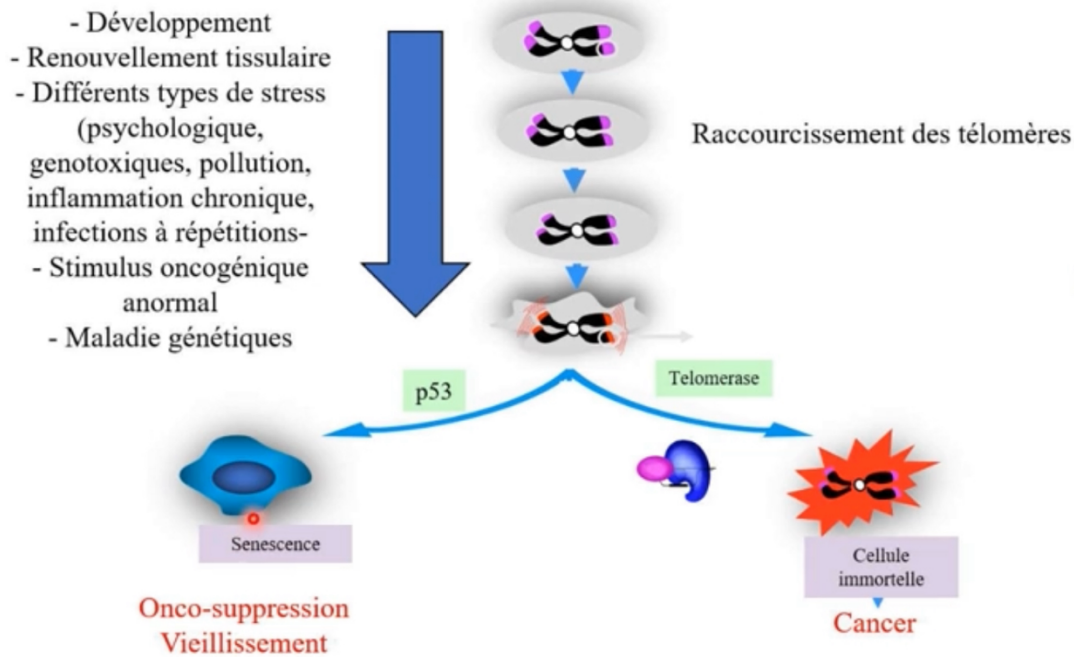
Il existe aussi un point important qui va coupler le vieillissement au cancer et la sénescence au cancer : ce sont les **télomères**.

Les télomères se raccourcissent au fur et à mesure des divisions 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.

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.

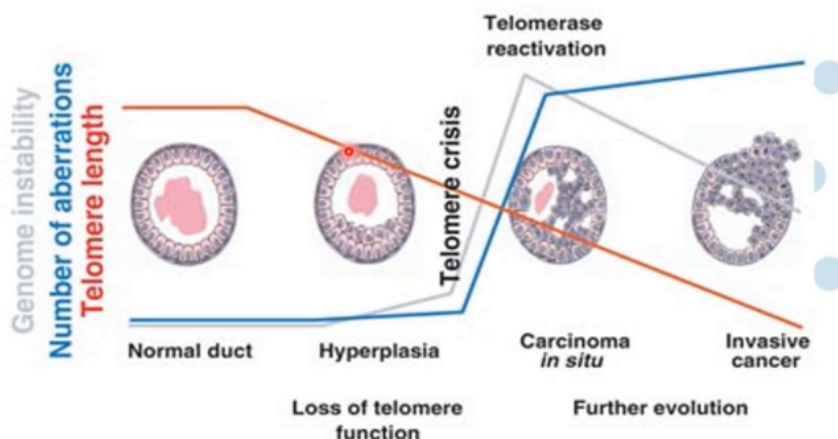
Les télomères couplent l'histoire replicative des cellules au cancer et vieillissement



Exemple : Formation d'un cancer du sein

Il y a tout d'abord une phase de **remodelage tissulaire = hyperplasie**. Ce qui correspond à une perte des fonctions télomériques, c'est ce qu'on appelle la crise télomérique, où beaucoup de cellules meurent, mais certaines cellules vont réactiver la télomerase. 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 sénescence**.

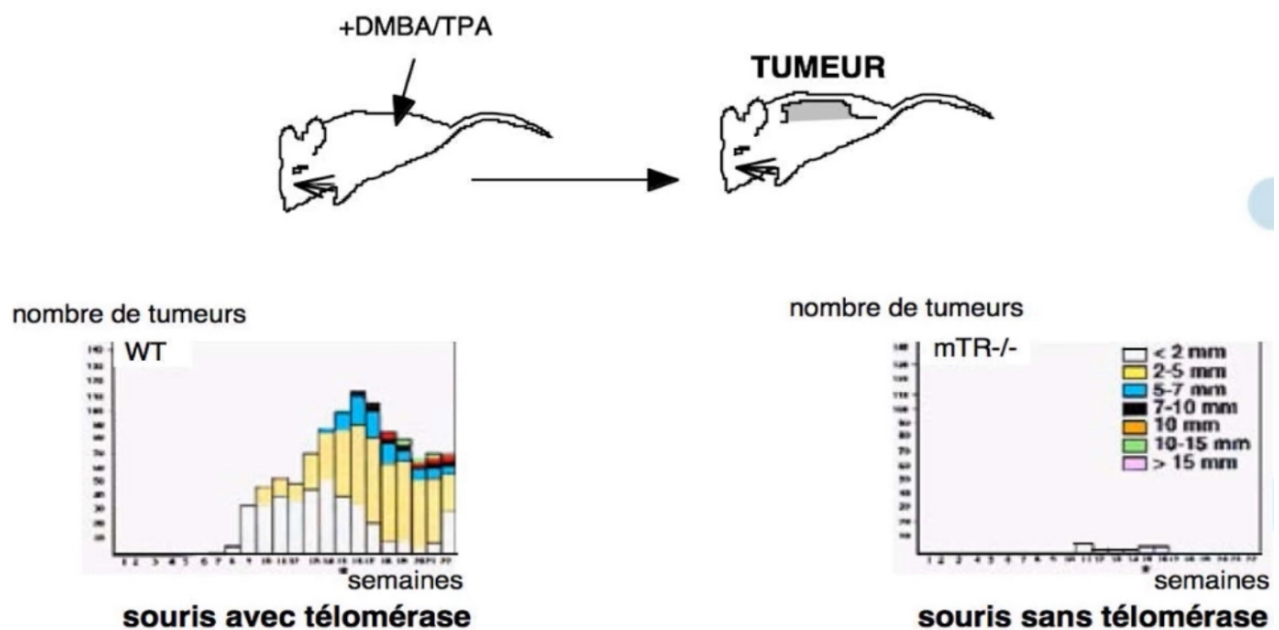
La sénescence va empêcher le passage du stade hyperplasique au carcinome in situ ++, c'est-à-dire l'embryon du cancer, et ce passage **comporte l'activation de la télomérase** qui va permettre au cancer de se former.

Expérience : Souris et Tumorigénèse

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

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

Les souris invalidées pour la télomérase (mTR^{-/-}) sont résistantes à la tumorigénèse induite par des carcinogènes



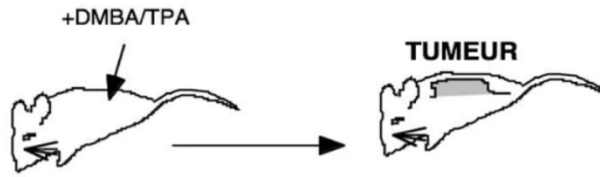
DMBA = 7,12 dimethylbenzantrahracene = agent initiateur de cancer
TPA = 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate = agent promoteur de cancer

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.

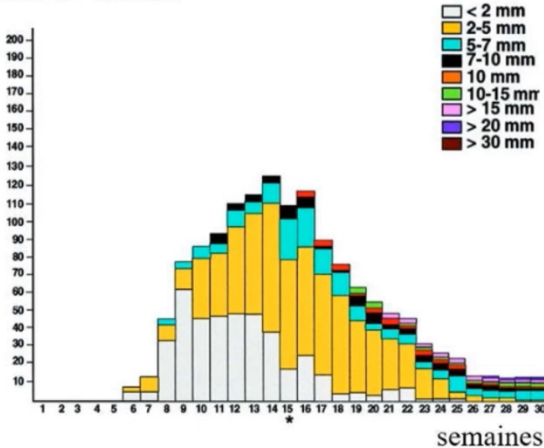
En revanche, chez une souris **dépourvue de télomérase**, la **tumorigénèse** est un peu initiée mais ne se développe pas, ne progresse pas. Ainsi, les souris invalidées pour la télomérase sont **résistantes à la tumorigénèse** induite par des carcinogènes.

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

Des souris surexprimant la télomérase sont plus sensibles à la tumorigénèse

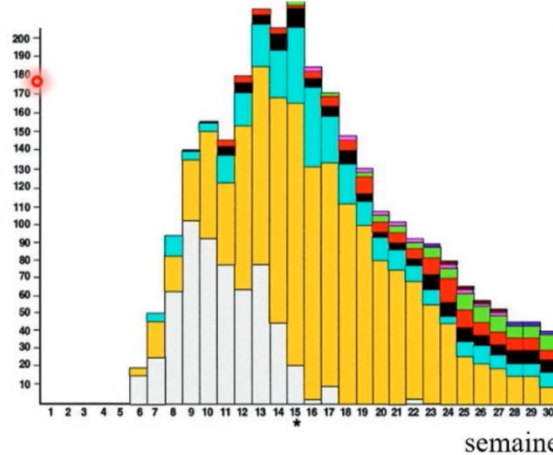


Nombre de tumeurs



– Souris avec un niveau normale de télomérase

Nombre de tumeurs

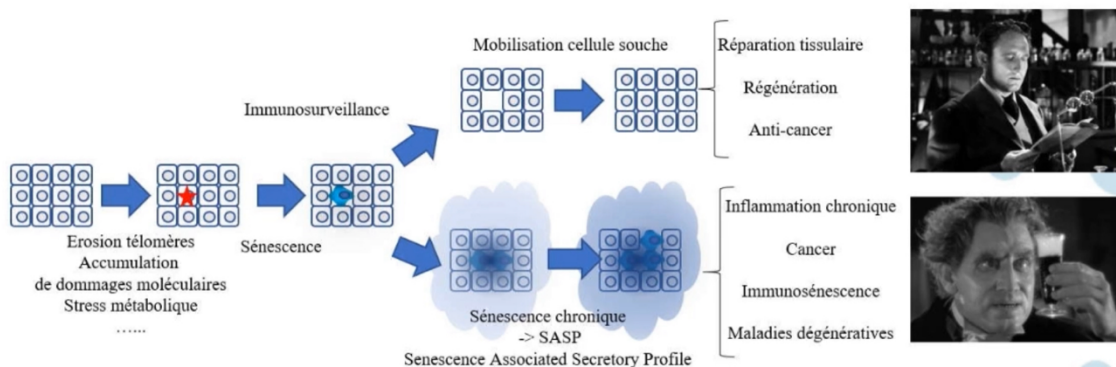


Souris surexprimant la télomérase

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

C. Comme « Dr. Jekyll et Mr. Hyde »

La sénescence: 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 réparation 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 🧑🧑 (**les cellules**) 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 sénescents 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**.

II - La sénescence et la prévention du vieillissement Pathologique :

A. Perspectives en médecine

La sénescence **chronique** (= sur le long terme) 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 sénescents** via l'application d'une **drogue**.

La question est : si les cellules sénescents 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).

Démonstration de son rôle causal dans le vieillissement de l'organisme

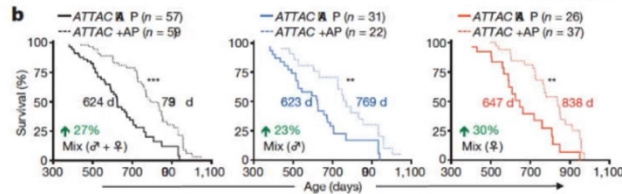


Jan van Deursen
Mayo clinic, Rochester, USA

Naturally occurring p16^{Ink4a}-positive cells shorten healthy lifespan

Darren J. Baker¹, Bennett G. Childs², Matej Durik¹, Melinde E. Wijers¹, Cynthia J. Sieben², Jian Zhong¹, Rachel A. Saltness¹, Karthik B. Jeganathan¹, Grace Casacang Verzosa³, Abdulmohammad Pezeshki⁴, Khashayarsha Khazaie⁴, Jordan D. Miller³ & Jan M. van Deursen^{1,2}

Nature 2016



22 m (BL/6)



Réduction d la glomerulosclérose liée à l'âge
Cardioprotection
Tumorigenèse retardée

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.

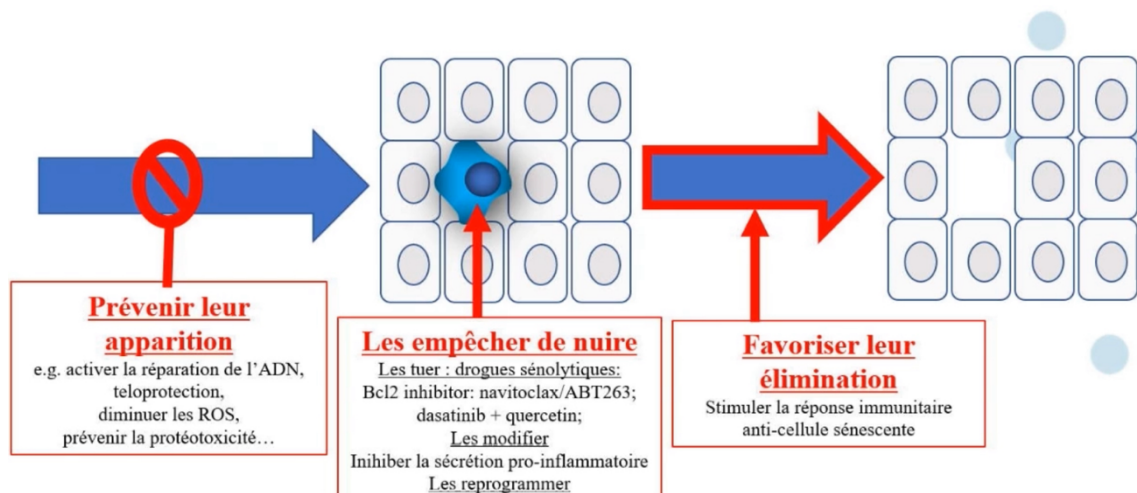
Sénothérapie : intervenir sur les cellules sénescents pour prévenir, intercepter et traiter simultanément de multiples pathologies liées à l'âge.

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 +**

Sénothérapie :

intervenir sur **les cellules sénescents**
pour prévenir, intercepter et traiter **simultanément** de multiples pathologies liées à l'âge



Bravo à vous d'avoir terminé le cours, vous pouvez être fier ! Prenez une (petite) pause si vous en ressentez le besoin.
SUR CE je vous laisse avec ...

LES DÉDIS

Dédis à mes co-tuts qui m'ont bien aidé avec word 😊 ...

Dédi aux CTs vous faites un travail énorme et on ne s'en rend pas toujours compte en P1

Dédi à nos vieux de Biocell qui ont Master les fiches mais surtout les comms (c'était hilarant vraiment)

Dédi à mes Parrains qui m'ont soutenu même si 1 ou 2 fois c'est moi qui prenais de leurs nouvelles (je le ressors à chaque fois 😂)

Dédi à Matteo aka Matteosine (votre vieux d'éthique)

Dédi à Jules aka Julgulaire (votre 2^{ème} vieux d'éthique)

Dédi à Minas que j'ai rencontré dans le tram l'an dernier en rentrant de la TTR (d'ailleurs j'espère que vous êtes venu !)

Dédi à Aronévrisme (connu de tous) et qui détestait la bioch au plus haut point jusqu'à 1 mois de l'examen.

Dédicace à Carla qui a (en partie) sauvé mon S2 de SV. Ceux qui sont en SV si vous avez des questions sur la licence n'hésitez pas à me poser des questions (en amphi ou sur Messenger : Clément Abbate)

Dédi à ceux qui font une LAS 2 malgré les embûches (bosser à fond je veux vous voir en P2 l'année prochaine et SURTOUT dans la filière de votre choix je vous surveille 👁️...)

Et pour finir (parce que c'est trop bien les dédis), dédi à moi qui termine cette fiche et un mérite d'aller dormir 😴💤