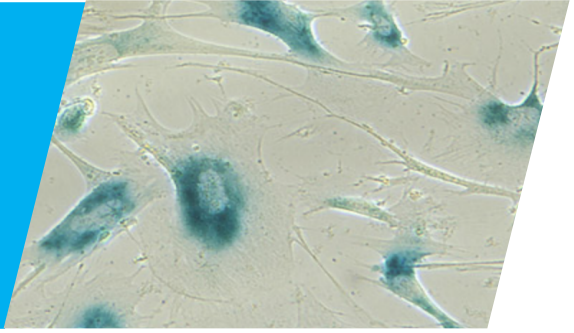


SÉNESCENCE CELLULAIRE



Les petits pioux on se retrouve désormais pour mon dernier cours de la TTR. Celui-ci est un cours pas trop complexe et surtout relativement chill pour un cours de biocell mais qui nécessite tout de même pas mal de concentration. Alors prenez votre courage à deux mains et plongez-vous dans le monde de la « **sénescence** » avec moi. Alors c'est parti !

La **sénescence** signifie **vieillessement au niveau des cellules ++** et **NON au niveau de l'organisme**. Le phénomène de **sénescence cellulaire** contribue cependant au **vieillessement de l'organisme +++**

Ce qui nous amène à introduire quelques notions très générales sur le **vieillessement** 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 **vieillessement** est une thématique extrêmement **large** mais qui peut se définir du point de vue de la **physiologie**.

Le **vieillessement** 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** de la **survie** et de la **reproduction** (Que ce soit chez l'homme, la femme ou encore les animaux)

Le vieillissement peut être défini comme un déclin progressif des fonctions de l'organisme pouvant entraîner



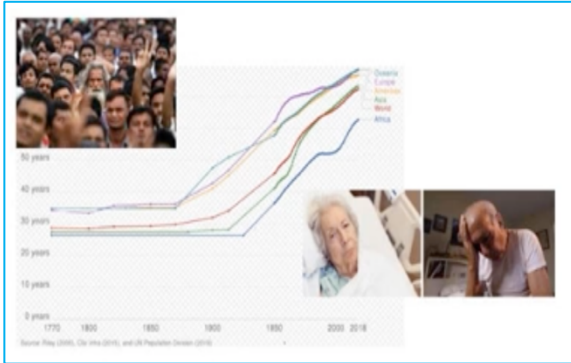


une augmentation de la susceptibilité à de nombreuses maladies et une diminution de la survie et de la reproduction

L'UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR

Je vous mets ici la diapo du prof avec les petites illustrations du vieillissement ☺

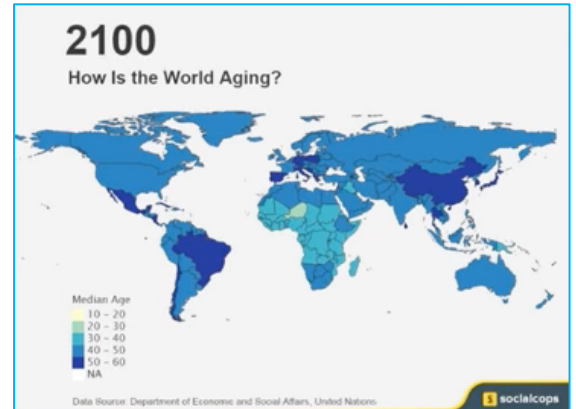
Nous sommes confrontés à un **problème démographique** en raison de l'**augmentation** du **vieillissement** de la population (*due essentiellement à l'amélioration du système de soin et la prise de contrôle progressive des déterminants de santé*). C'est un processus qui a commencé il y a plus d'un siècle, au début du **XIXème siècle** et qui représente un **phénomène linéaire** (*c'est-à-dire que l'âge moyen de la population mondiale ne cesse d'augmenter depuis*)



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

Donc nous vivons plus **longtemps**, **MAIS** en **mauvaise santé**. À tel point que l'**OMS** a déclaré ces maladies liées à l'âge comme une **catégorie de pathologies** à part entière. C'est une **source majeure d'inégalités** génétiques et sociales puisque nous ne vieillissons pas tous de la même façon ni dans le même **environnement socio-économique**.

Cela ne se passe pas qu'en France et pas que dans les pays développés. Ce **phénomène de vieillissement** des populations a commencé dans **les pays développés**, mais il intéressera **l'ensemble du globe** d'ici 2100. C'est-à-dire que certains systèmes de santé **moins développés** que les nôtres vont devoir faire face à une **augmentation énorme des maladies liées à l'âge**. C'est une **tendance planétaire++**, d'où la nécessité de mieux comprendre le processus biologique du vieillissement.



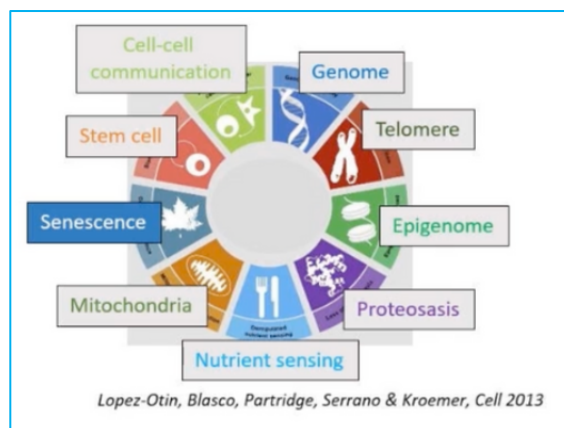
B) Caractéristiques du vieillissement, défaillances cellulaires associées à la sénescence

Parmi toutes celles-ci on retrouve :

- **Instabilité du génome** (certaines **mutations** peuvent être parfaitement **neutres** mais certaines peuvent être **délétères**)



- **Raccourcissement des télomères** qui peut provoquer une **instabilité chromosomique particulière** au sein de la cellule
- **Modification de la chromatine** (remodelage, **perte** de l'hétérochromatine constitutive, **inactivation de certains gènes**, dérégulations transcriptionnelles qui accompagnent le processus de vieillissement).
- **Altération, perte de la protéostasie**, cela veut dire que les **protéines** mal repliées ou **mal agrégées** comme dans les maladies neurodégénératives ont du mal à être éliminées ce qui entraîne **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** (les tissus sont moins bien renouvelés)
- **Mauvaise communication intercellulaire** (par exemple **réaction immunitaire** qui se fait **moins bien**, c'est ce qui est appelé l'immuno-sénescence)



Au final, l'ensemble de ces défauts et dérèglements cellulaires sont associés à l'augmentation du phénomène de sénescence

II - Introduction à la sénescence

A) Définition 🧑🧑🧑

La **sénescence** c'est donc un **état de non-division de la cellule** qui est la conséquence d'une **réponse** à des stress et qui est définie opérationnellement par un **arrêt permanent/définitif du cycle cellulaire +++**.

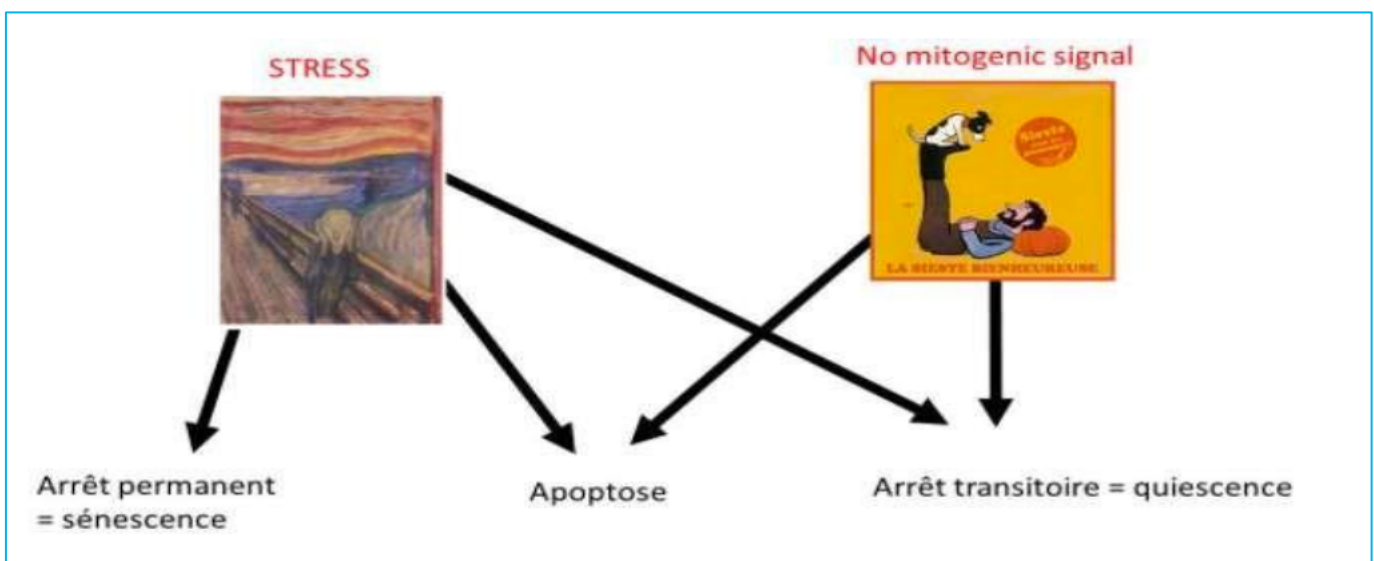
À la **différence de la quiescence**, qui n'est qu'un **arrêt transitoire +++** et l'**apoptose** qui correspond à la **mort cellulaire programmée +++**. Ce sont des mécanismes de régulation du cycle cellulaire et en particulier des mécanismes de réponse au **stress**.

⚠️ Ainsi, il ne faut absolument pas confondre quiescence et sénescence dont la principale différence réside dans la durée de l'arrêt du cycle cellulaire qui est évidemment définitive pour la sénescence (en gros la cellule est trop « vieille », a subi trop de divisions ou bien est trop endommagée pour continuer sans danger le cycle cellulaire et ainsi les mitoses)

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**

Donc lorsque la cellule subit un **stress/processus biologique perturbant**, elle peut emprunter **différentes voies** et donc prendre plusieurs décisions en ayant bien sûr **intégrer** toutes les **informations** dont elle dispose



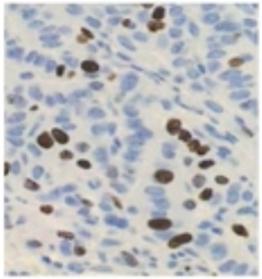
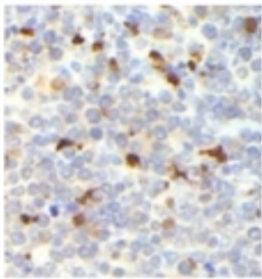
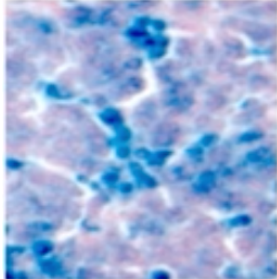
Alors là je vais faire comme mon vieux #Houcytoplasme, un petit tableau qui m'a permis quand j'étais en P1 de ne jamais faire d'erreur et confondre les différents états de non-division cellulaire

Il existe **3 états de non-division** 🧑🧑 qu'il faut bien différencier : (attention à vous 🧐)

<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 +

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

→ Petit tableau à nouveau qu'il faut bien retenir pour les QCMs les ptits potes

<u>États :</u>	<u>Mitotique</u>	<u>Apoptotique</u>	<u>Sénescence</u>
Marqueurs	mitotique  Ki67 (= c'est une protéine de réplication)	apoptotique  Caspase3	sénescence  SAβGalactosidase
Type	Absolu	Absolu	Relatif (parce qu'il n'y a pas de marque spécifique de la sénescence)
Précisions	Le marquage positif au Ki67 rend les cellules foncées . Ce marqueur absolu DEMONTRE ++ que ces cellules sont en train de se diviser	Le marquage positif à la caspase3 rend les cellules foncées . Ce marqueur absolu DEMONTRE ++ que ces cellules sont en train de mourir .	Le marquage positif à la SAβgalactosidase est caractérisé par une coloration bleue des cellules. Ce marqueur relatif SUGGERE ++ que ces cellules sont sénescences car ce marqueur peut aussi bien représenter une augmentation physiologique de l' activité lysosomiale

Il faudra donc associer **plusieurs marqueurs +++** et non pas seulement la **SaβGal** (senescence associated bêta galactosidase) pour démontrer qu'une cellule est **sénescence**. (⚠ on fait bien attention à la différence entre DÉMONTRE et SUGGÈRE)

C) L'histoire de la sénescence *(bon je ne pense pas que ce soit le plus important mais à titre informatif et pour comprendre l'évolution des connaissances à travers les années je trouve ça intéressant)*

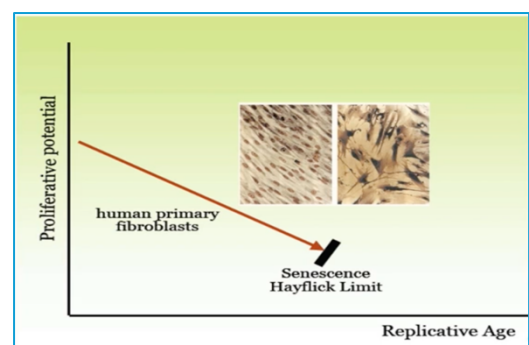
Au cours de l'**histoire**, différents dogmes se sont succédé sur la durée de vie d'une cellule :

- **Avant 1960**, les chercheurs cultivaient les cellules en pensant que celles-ci pouvaient se **diviser indéfiniment**. C'était le cas du français Alexis Carrel dont on peut souligner la citation suivante :

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

- Dans leurs **cultures cellulaires**, ils rajoutaient du **sérum** pour nourrir les petites cellules à l'étude ; mais ce **sérum** contenait lui-même des **cellules**. Donc à chaque fois qu'ils ajoutaient ce sérum, ils rajoutaient des cellules. C'est pour cela qu'**avant 1960**, les cellules étaient **considérées comme immortelles**.
- Ensuite, **Léonard Hayflick** en **1960** réalisa une expérience à partir de **fibroblastes**. Il rajouta du sérum sans cellule et il s'aperçu qu'au bout de **quelques dizaines de divisions cellulaires**, les cellules **arrêtaient de se diviser** et changeaient de forme (environ 50 divisions). Hayflick a démontré que ce n'est **pas le temps chronologique** que les cellules passaient en culture mais bien **le nombre de divisions**, également appelé **temps réplcatif +++**. Tout ceci s'explique par la longueur des **téломères** qui ne peuvent pas se trouver en dessous d'une certaine **limite critique** qui déclenche la sénescence des cellules du soma → la **limite de Hayflick**

➡ **Ex :** 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.



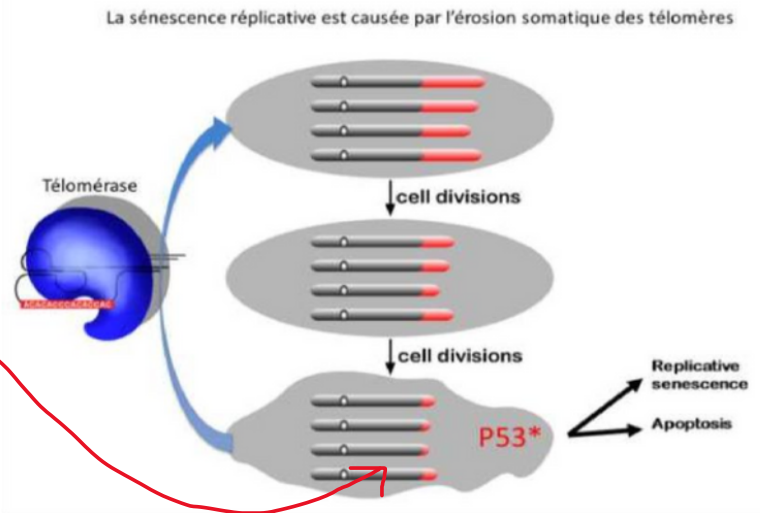
III – Description de la sénescence

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

1) Sénescence répllicative 🧑🧑🧑

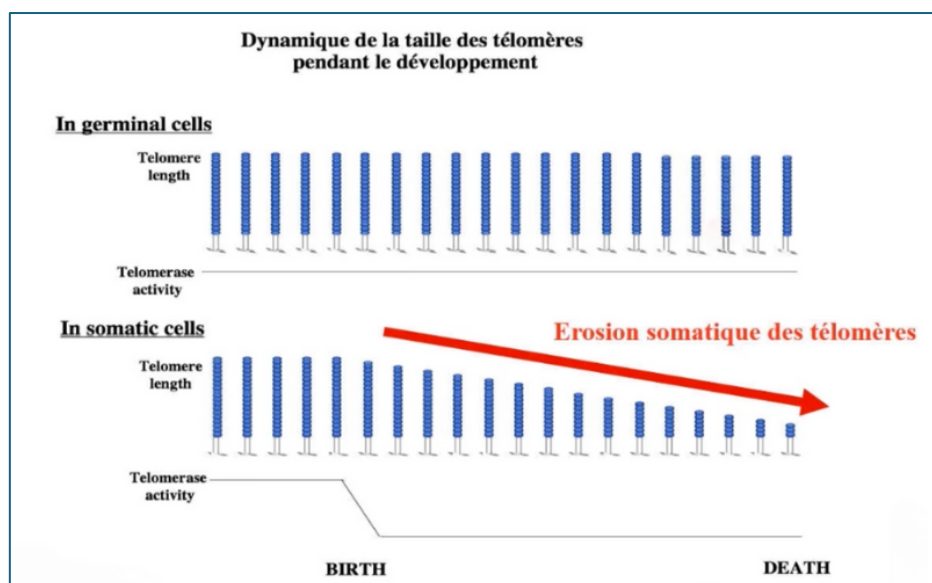
- La cellule est dotée d'une **horloge interne +++** qui compte le **nombre de divisions**.

- Les extrémités chromosomiques appelées **télomères** (représentées en rouge sur le schéma) s'**érodent** au fur et à mesure des **divisions**.

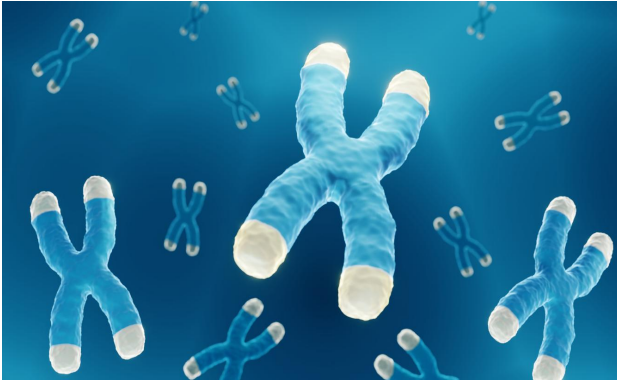


- Lorsqu'ils atteignent une **taille critique**, ils sont reconnus comme un **dommage à l'ADN** ce qui va déclencher **p53 +++** et mener la cellule soit vers l'**apoptose** soit vers la **sénescence répllicative**.
- À **chaque fois** que nous **répliquons notre ADN**, nous délaissions quelques nucléotides. C'est la **conséquence** d'un **processus moléculaire physiologique +++**.

Vous risquez de voir ça avec les tuteurs de biomol (cf module 1)



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.

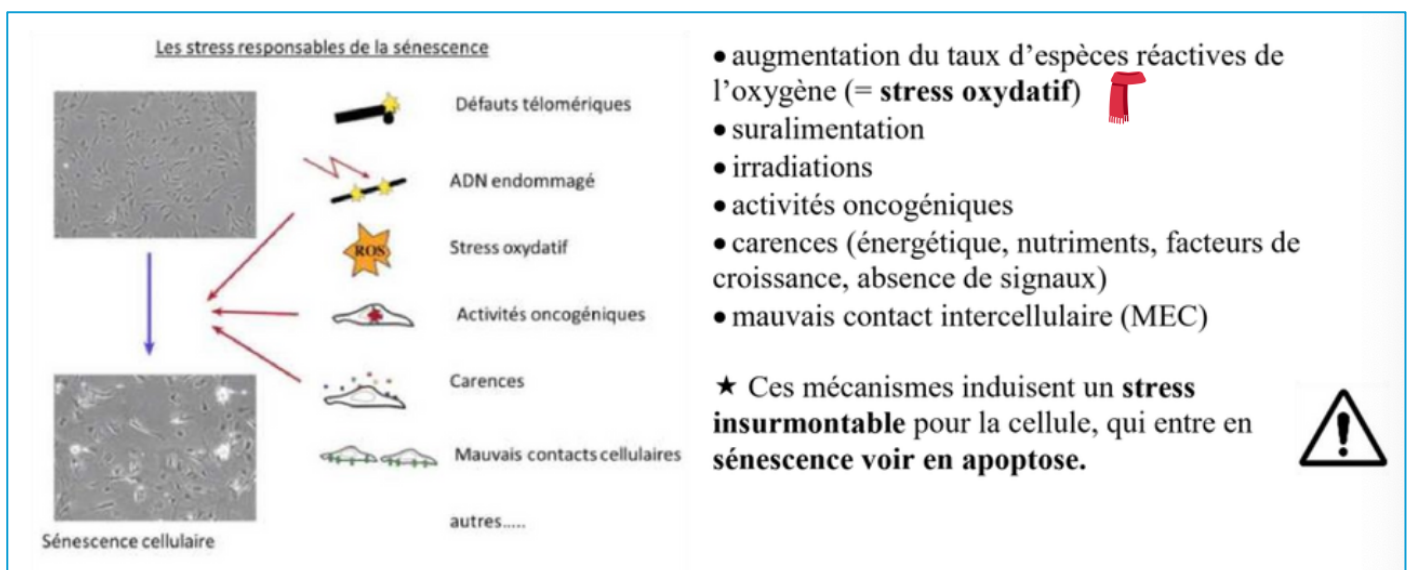


Cette distinction a été faite initialement par **August Weismann** entre le **germen immortel** et le **soma mortel**. Le germe transfère **l'information génétique** entre les **générations** et le soma permet la **transmission des gènes** en **supportant** le germe.

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 germe** 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** :



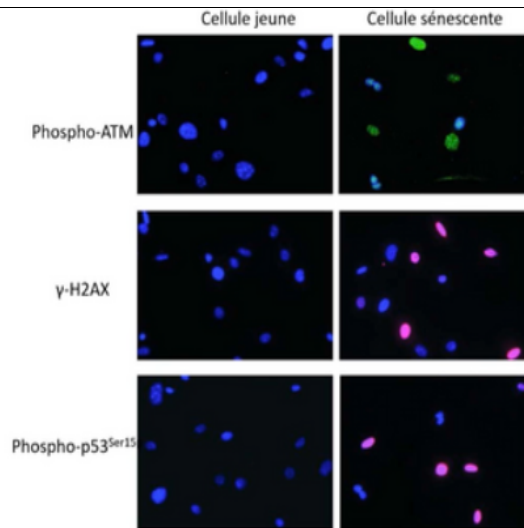
B) Caractéristiques de la sénescence

Pour finir, la **sénescence** n'est pas uniquement un **arrêt permanent de la prolifération**. En effet, d'un point de vue expérimental on peut retrouver des caractéristiques intrinsèques et extrinsèques :

Caractéristiques intracellulaire/intrinsèques

<p><u>Arrêt de la croissance</u></p>		<p>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.</p> <p>À gauche, on voit le pic de cellules en G1 et G2 et entre les deux des cellules en S (réplication). (cf mitose)</p> <p>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.</p>
<p><u>Modification de la morphologie</u></p>		<p>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.</p>
<p><u>Noyau</u></p>		<p>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).</p>
<p><u>Activité βGalactosidase très forte</u></p>		<p>Normalement, on ne détecte pas cette activité lysosomiale, SAUF si la cellule est en sénescence et on observe alors une augmentation de cette activité.</p> <p>A droite, le marquage nous indique une forte augmentation de l'activité lysosomiale.</p>

Dommages de l'ADN + apoptose



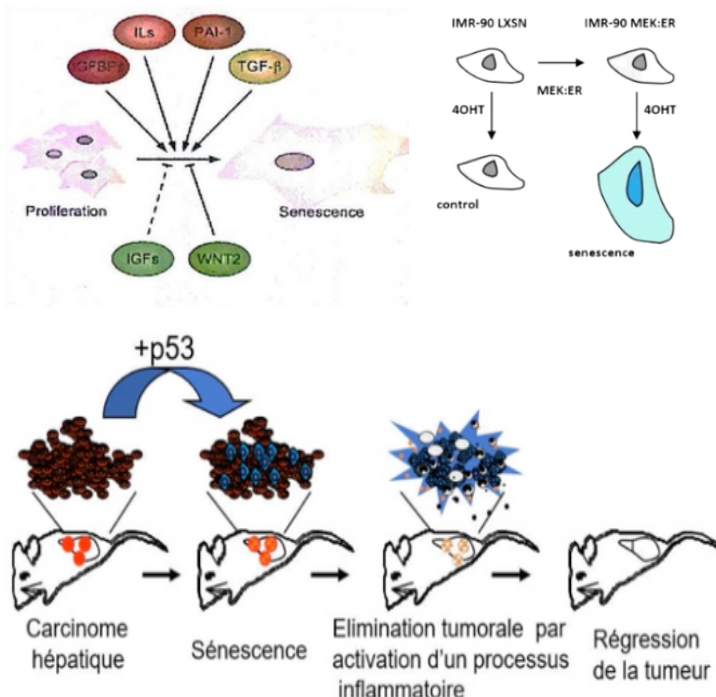
Dans la plupart des cas, la **sénescence** est causée par une **activation de la réponse aux dommages de l'ADN +++**

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



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)

C) Devenir des cellules sénescentes

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



Parfois, le **système immunitaire** est **débordé** ou **altéré** ce qui peut provoquer une **accumulation anormale** de cellule sénescence et donc un **processus pathologique** et/ou un phénomène de vieillissement.

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. Ce sont ces dommages qui sont responsables d'un **phénomène de vieillissement**.

→ Le vieillissement normal/physiologique est marqué par une augmentation des facteurs de l'inflammation *(et c'est tout à fait ce qui se passe en temps normal)*

Et voilà c'est fini pour la sénescence, le cours est normalement complet pour la TTR. Comme vous pouvez le voir il n'est pas très long. Donc s'il y a des incompréhensions on n'hésite pas et on me pose des questions sur le fofo 😊. Place aux dédis...

→ **INSTANT DÉDIS** :

Dédis à Élisabeth qui répond toujours présente mdr

Dédis à mon papi m'a appris à toujours prendre la vie du bon côté même quand c'est dur

Dédis au sport qui m'a permis de décompresser assez régulièrement au cours de l'année

Dédis au tutorat qui ne cesse d'être incroyable et que je ne remerciais jamais assez pour l'aide que j'ai pu recevoir quand j'étais à votre place

Dédis à mes vieux Houcine, JP et Hugo qui vous nous passer le flambeau de la dynastie biocell amen

Dédis à GIGI qui on espère restera fidèle à lui-même cette année 🧑

Dédis à Marine pour son aide et ses conseils précieux

Dédis à Tom et Ewan ces goats qui sont souvent **#brouncha** ptdrr

Et pour finir dédis à Winnie l'ourson *paix à ton âme***Erreur ! Signet non défini.**