

Résumé – Sénescence cellulaire

I. Définition

A. Sénescence ≠ quiescence

- **Sénescence** = **perte irréversible** de la capacité à proliférer, **maintien de l'activité métabolique**, maintien de la viabilité (≠ apoptose) ;
- **Quiescence** = arrêt **transitoire** de prolifération et **d'activité métabolique**.

B. 2 types de sénescence

- **Réplicative** : par épuisement de la capacité prolifératrice des cellules ;
- **Induite** : par activation oncogénique, stress.

II. Phénotype et marqueur de la sénescence cellulaire

A. Changements morphologiques

Cellules **élargies, aplaties**. Présence de **vacuoles**.

B. Bêta-galactosidase

Augmentation de l'activité de la bêta-galactosidase qui reflète **l'accroissement de la masse lysosomale** (test colorimétrique fréquent : bleu).

C. Modification du programme d'expression des gènes

- \nearrow de p16 (INK4A), ARF, p53, p21, p15, p27 (inhibiteur des cyclines) ;
- \searrow de : Ki67 (baisse de la prolifération).

D. Remaniement au niveau du noyau

SAHF : augmentation de l'hétérochromatine (≠ quiescence).

SDF : foyers de protéines associées aux dommages à l'ADN (DDR) : gammaH2AX et 53BP1.

E. Sécrétion de certains facteurs

- **Cytokines** (IL-1, IL-6, IL-8) ;
- Leurs **récepteurs** (TLR4) ;
- Facteurs **chimiotactiques** (= *chemokines*) ;
- **Facteurs de croissance** (VGEF, GM-CSF) ;
- **Métalloprotéines de la matrice** (MMPs).

III. Voies d'activation de la sénescence induite par un stress

Génotoxique : cassure d'ADN due à des radiations ou drogues génotoxique comme la desmécine.

Oxydatif radicaux libres.

Oncogénique : activation inadéquate d'oncogènes, ou perte de suppresseurs de tumeurs inhibiteur de ces oncogènes, stimulant une prolifération non contrôlée. Ils induisent des dommages à l'ADN.

A. Stress génotoxique : cassure de l'ADN

1. Système de réparation

Mésappariement lors de la réplication : **MMR**.

Modification de base :

- **BER**, seulement **simple brin**, pendant **G1**, **sans distorsion** de la double hélice ;
- **NER**, seulement **simple brin**, modifications plus importantes.

Interstrand-Cross-Link Repair (ICLR).

Cassure **double brin** :

- **NHEJ**, réparation **imparfaite**, à lieu **tout le temps** ;
- **HR**, réparation **exacte**, en **S-G2**.

2. Système de détection des dommages (DDR)

- **ATM** (kinase) : empêche le passage de G1 à S et le passage de G2 à M) ;
- **DNA-PK** : active NHEJ ;
- **ATR** : empêche le passage de G2 à M.

B. Stress oncogénique

Rb peut aussi former des **foyers d'hétérochromatine** en recrutant certains facteurs, ce qui permet la condensation de l'ADN sur des régions précises comme le promoteur du gène de la cycline A (cycline de la phase S).

C. Maintien de la sénescence (SAPS)

Les facteurs **IL-6** et **IL-8** jouent un rôle dans le blocage du cycle cellulaire et donc le maintien de la sénescence. Leur répression accélère au contraire la survenue de la sénescence cellulaire.

IV. Sénescence répllicative

A. Formation des télomères

La télomérase est présente dans les cellules à réplication illimitée (germinales/souches), est réprimée dans les cellules somatiques.

Dans **80 à 90 % des lignées cancéreuses** on observe une **réactivation des télomérases**.

Les télomères peuvent être reconnus par le système de détection des dommages à l'ADN ce qui entraîne :

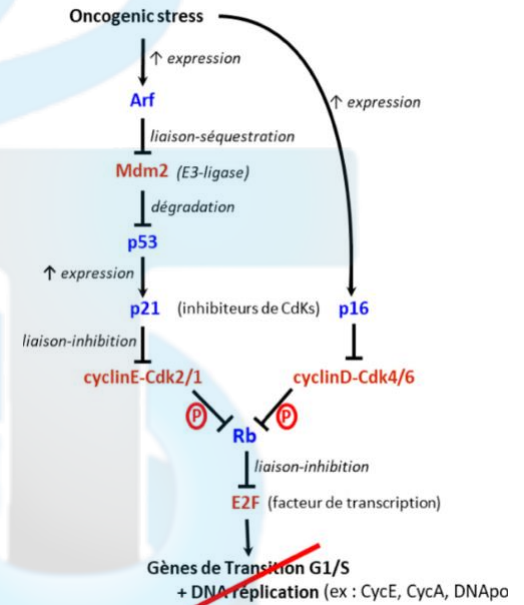
- Déclenchement de l'apoptose ;
- **Fusion des extrémités chromosomiques** entre elles par le **système NHEJ**.

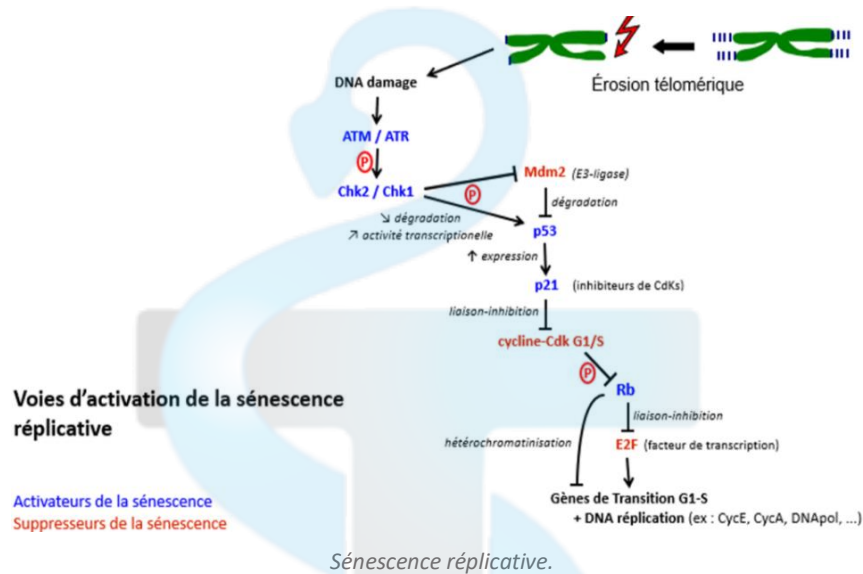
Pour prévenir ce problème il existe des systèmes comme :

- Les **boucles T** ;
- Le **complexe protéique Shelterin**, qui fait en sorte que le système de détection ne soit pas activé.

B. Implications pour la sénescence répllicative

La sénescence répllicative est caractérisée, après un certain nombre de cycles de réplication, par une **activation importante des systèmes de réparation de l'ADN**.





À retenir : dans cellules somatiques = inactivation des télomérases
 → érosion des télomères → activation système de réparation des dommages à l'ADN → activation du système de réparation des dommages à l'ADN.

V. Rôle de la sénescence cellulaire in vivo

A. Processus suppresseur de tumeur

OIS (Oncogene Induced Senescence) : il y a des marqueurs de sénescence dans les tumeurs pré-cancéreuses mais pas dans les tumeurs cancéreuses. La progression vers une tumeur maligne se fait par l'activation des processus de sénescence et donc probablement par des mutations au niveau de certains des gènes qui activent la sénescence (ex : p53/p16).

Sénescence répllicative :

- Plus les télomères sont **longs**, plus il y'a un **risque accru** de cancer ;
- Une **inactivation de la télomérase** limite donc la survenue de cancers.

B. Vieillessement de l'organisme

1. Érosion télomérique

Vieillessement → télomères de plus en plus courts.

On observe des **mutations** de :

- La **transcriptase inverse** (ou portion d'ARN de la télomérase) ce qui induit des **fibroses pulmonaires** ;
- La **dyskérine** ce qui induit la **dyskératose congénitale**.

2. Sénescence cellulaire

On observe une **augmentation de cellules sénescentes** dans les **tissus âgés**, via un marquage SABG dans les cellules cutanées et un marquage de p16 dans les cellules sanguines mononuclées.

Une **augmentation de bêta-galactosidase** dans les **cellules souches** avec l'âge.

La sénescence n'est pas la cause majeure du vieillissement des organismes, même si elle y joue probablement un rôle.

3. Rôle dans la cicatrisation cellulaire

Blessure → apparition de cellule sénescence.

KO p16/p21 → retard de cicatrisation.

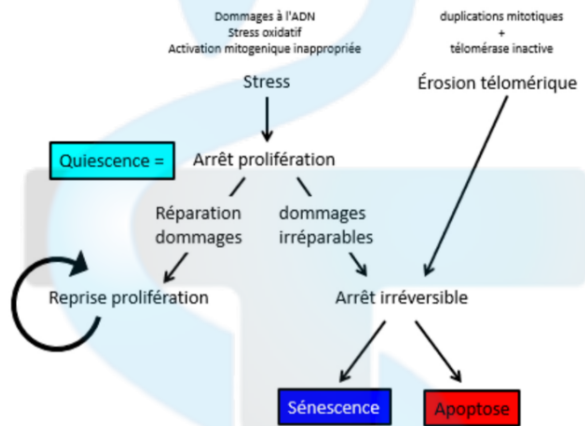
4. Conclusion sur les rôles de la sénescence

Peut être **favorable à la survie** : cicatrisation, suppresseur de tumeur.

Peut aussi **défavorable** : vieillissement et dégénération des tissus.

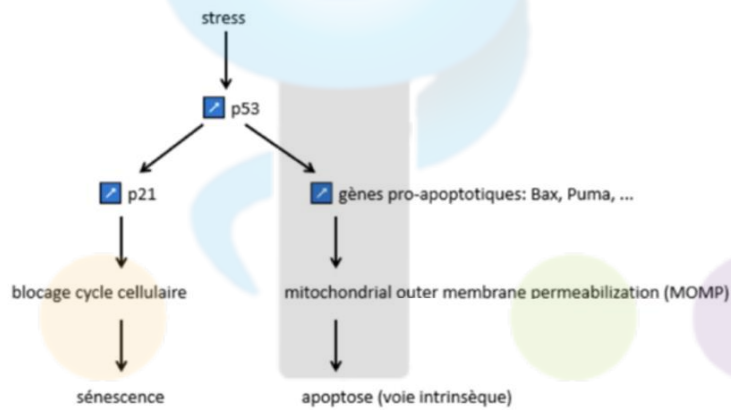
→ Concept de **pléiotropie antagoniste** : Elle augmente la capacité d'adaptation de l'organisme jeune et reproductif mais elle est délétère chez les organismes âgés.

VI. Rapports entre quiescence, apoptose et sénescence



Voies d'activation de l'apoptose et de la sénescence.

Le choix entre sénescence et apoptose se fait en fonction de la **quantité de p53** (il faut une grande quantité pour lancer l'apoptose).



Voies d'activation de la sénescence et de l'apoptose par p53.