

# Sénescence cellulaire

Master II Immunologie

*HADJIDJ Zeyneb*

# La sénescence cellulaire

- Sénescence répllicative: Une capacité de réplication limitée des fibroblastes (HDFs Human Diploid Fibroblasts), qui conduit à un état d'arrêt permanent du cycle cellulaire (Hayflick 1965).
- Etat stable d'arrêt du cycle cellulaire en réponse à des facteurs de stress (Campisi and d'Adda di Fagagna 2007; Collado et al. 2007; Kuilman et al. 2010).
- Activité cellulaire non autonome médiée par les senescence-associated secretory phenotype (SASP) et d'autres mécanismes effecteurs. (Young 2013)
- Phénotype global de plusieurs mécanismes effecteurs qui forment un réseau de sénescence (Young 2013)

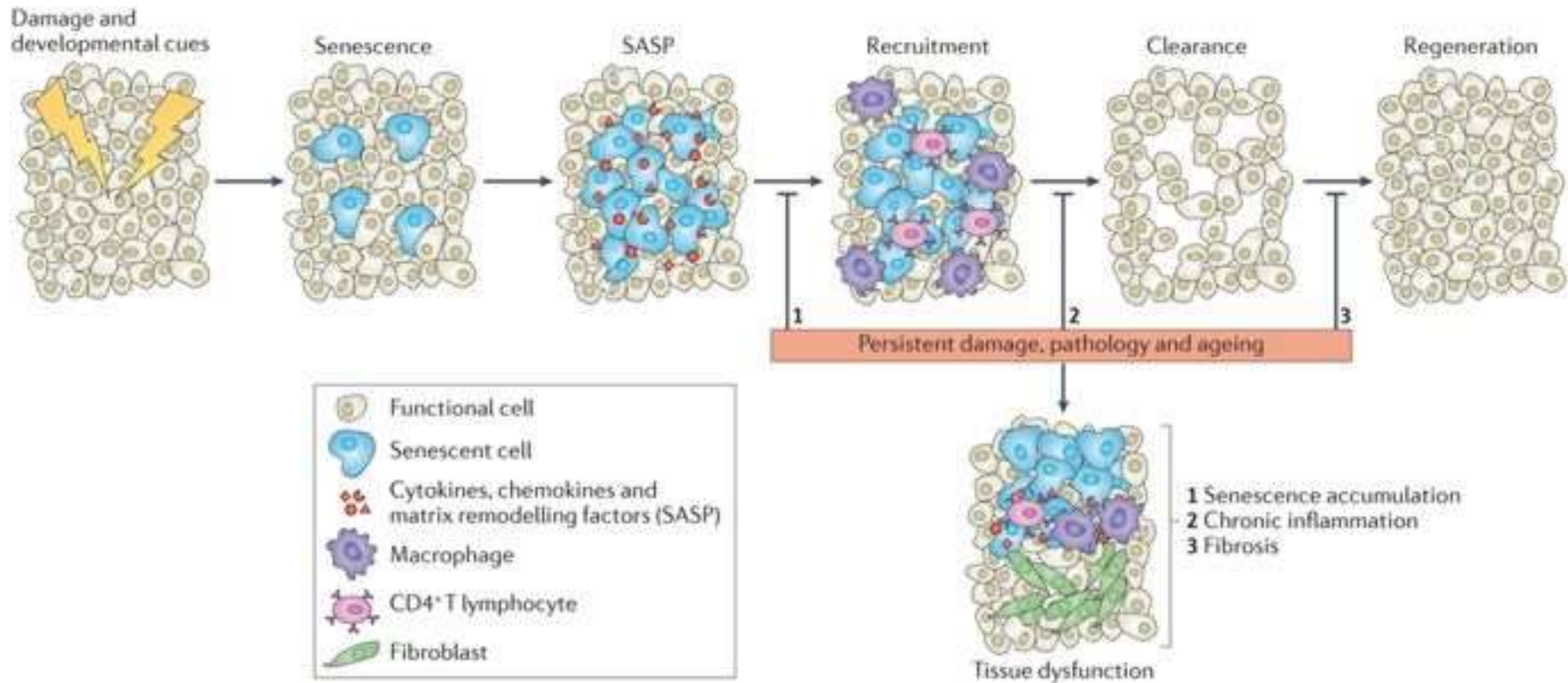
# La sénescence cellulaire

- Induit un arrêt irréversible du cycle cellulaire
- Responsable des changements importants (morphologiques et physiologiques) dans la cellule
- Pour échapper à la sénescence, les cellules doivent acquérir certaines caractéristiques des cellules cancéreuses
- L'accumulation de cellules sénescents contribue au vieillissement global de l'organisme

# La sénescence cellulaire

- Réponse au stress cellulaire
- Sortie stable du cycle cellulaire
- Implique les voie p53 et p16/Rb (action antitumorale)
- Transmission paracrine aux cellules voisines

# Modèle unifié de la sénescence



# Les Mécanismes effecteurs

- Mécanismes dépendants de
  - plusieurs facteurs activateurs/déclencheurs
  - Nature de la sénescence
  - Type cellulaire
- Diversité des mécanismes :
  - Non spécifiques à la sénescence
  - Non présents dans toutes les cellules sénescentes

# La sénescence répllicative (RS)

- L'érosion des télomères au fil des divisions est reconnue par les cellules comme de l'ADN endommagé
- La réponse au stress génotoxique (semblable à celle induite par les rayonnements ionisants) conduit à l'arrêt de la division cellulaire.

# La sénescence prématurée

- Déclenchée par des lésions irréparables de l'ADN
- Induite par le stress oxydatif qui survient dans des conditions de culture cellulaire non adaptées
- Survient lors du dysfonctionnement mitochondrial
- Causée par l'expression d'oncogènes activés comme Myc, Ras ou Raf (oncogene induced senescence: OIS)



# Les marqueurs de la sénescence

- Les marqueurs de la sénescence sont associés aux mécanismes effecteurs
- L'interprétation des marqueurs doit dépendre du contexte
- Les marqueurs doivent être considérés en combinaison

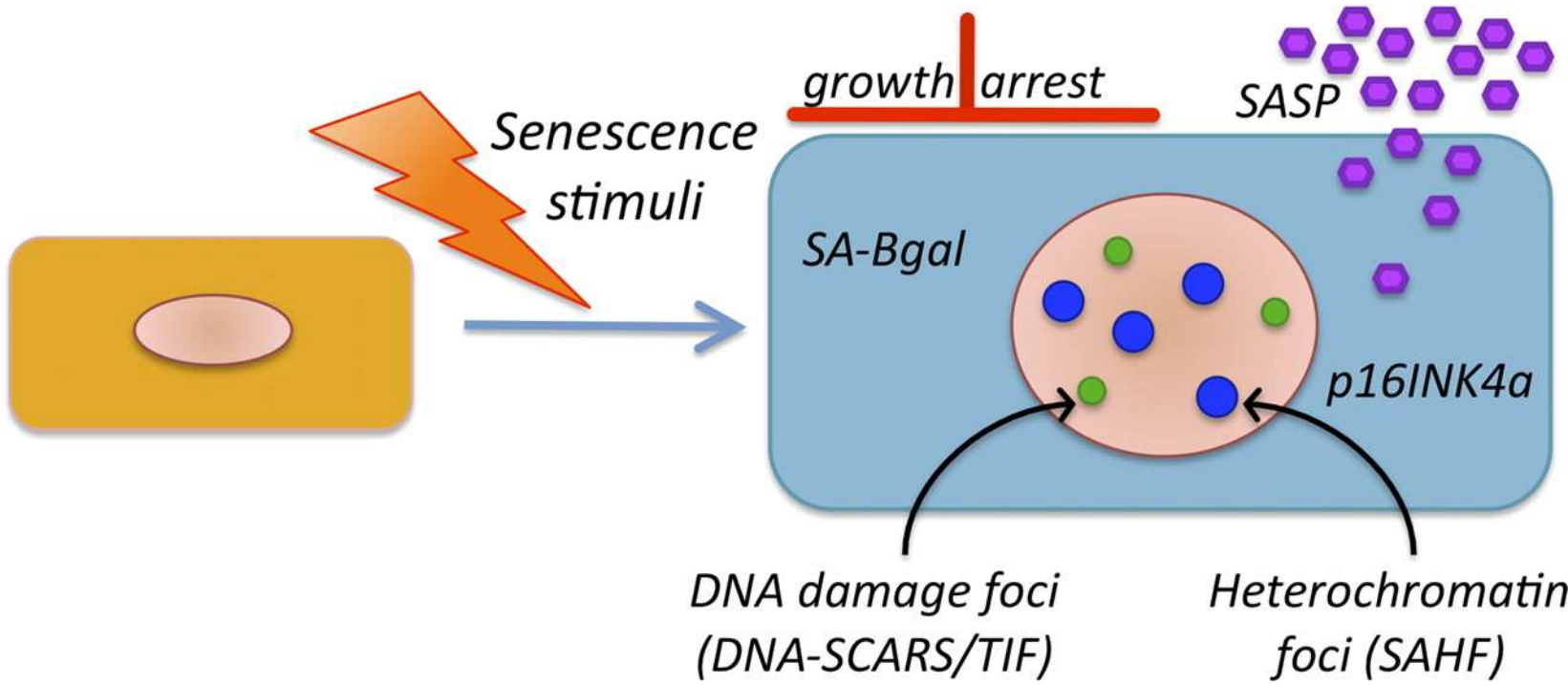
# Les marqueurs de la sénescence

- DNA damage response (DDR)
- Composants du (SASP) senescence-associated secretory phenotype
  - Variation qualitative du phénotype
  - concept de diversité des phenotypes
- senescence-associated b-galactosidase (SA-b-Gal) activity

# Différence entre cellule sénescence et cellule quiescente

- Arrêt de croissance irréversible
- Expression de SA-Bgal et de P16INK4a
- Taille cellulaire
- SASP
- Sécrétion de nombreux facteurs de croissance (cytokines, protéases...)
- DDR
- SAHF

Hallmarks of senescent cells.

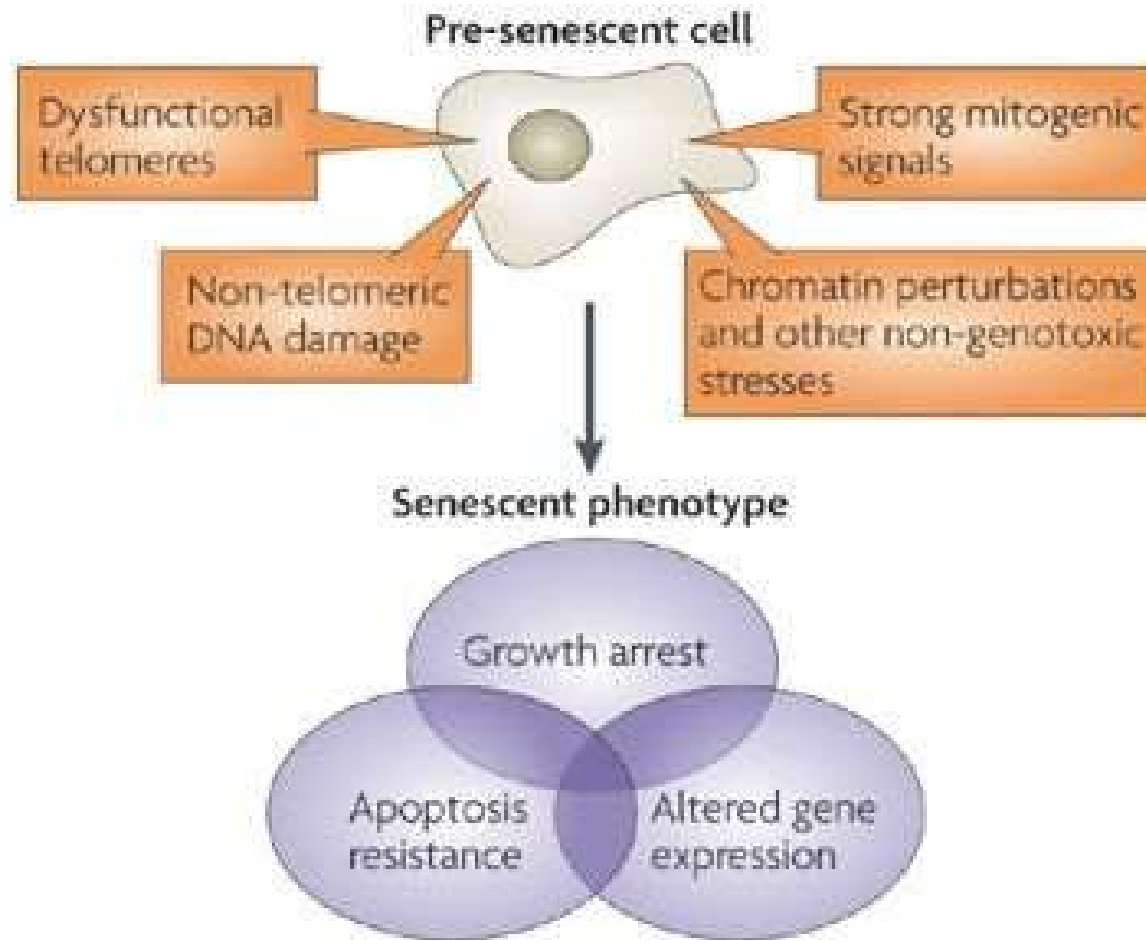


Francis Rodier, and Judith Campisi J Cell Biol  
2011;192:547-556

# Phénotype de la sénescence

- Chaque déclencheur moléculaires engage un réseau de voies effectrices aboutissant à :
  - un arrêt stable de la prolifération
  - l'expression du phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP)
  - un ensemble de chimiokines, cytokines, enzymes remodelant la matrice extracellulaire
  - autres facteurs solubles ou non secrétés exprimés par les cellules sénescents

# Le phénotype de la sénescence peut être induit par plusieurs facteurs déclencheurs



# Phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP)

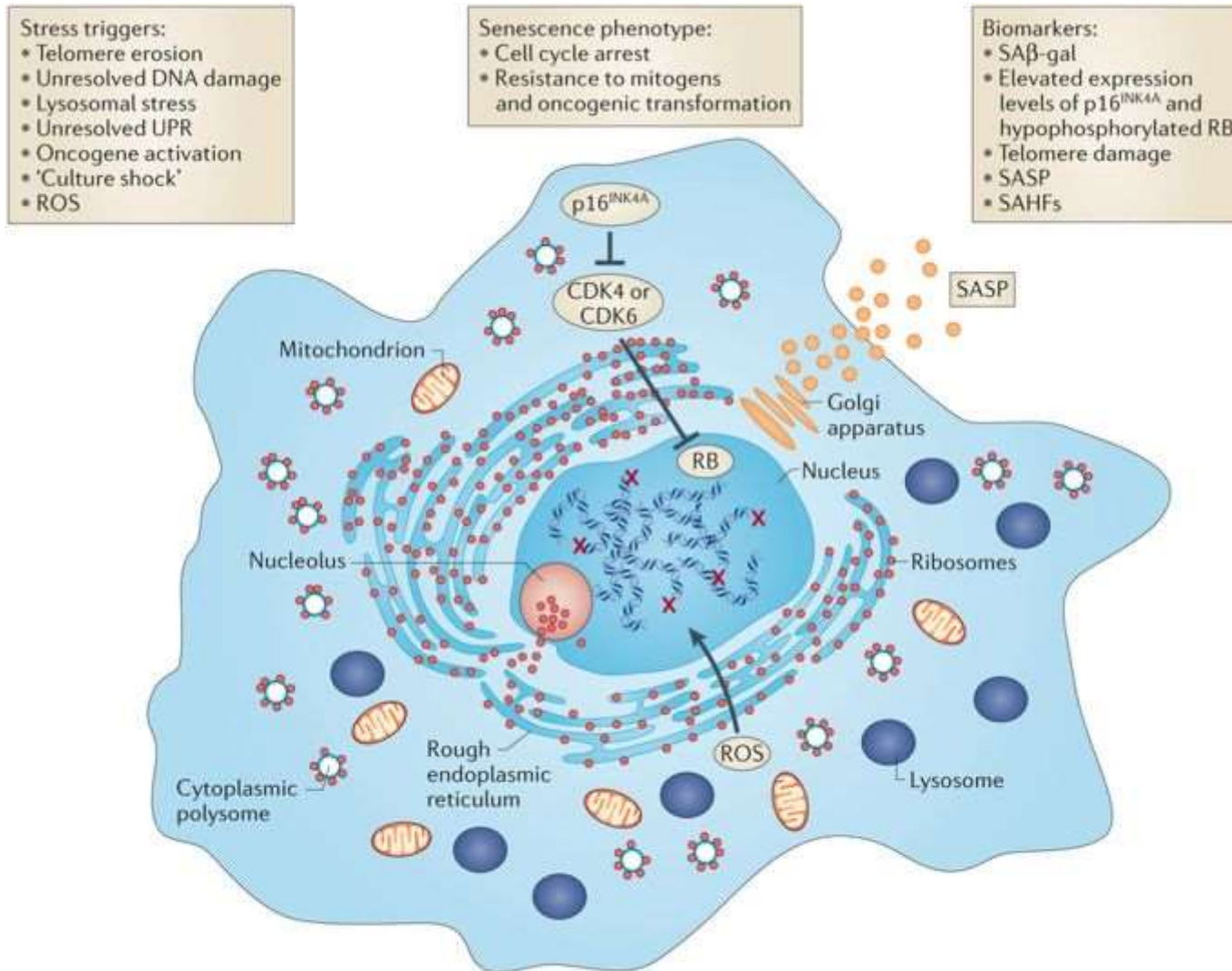
- Les alterations du secretome cellulaire contribuent considérablement au phénotype de la sénescence
- Secretome très complexe : large variété de cytokines, chemokines, et proteases
- Reflète les fonctionnalités non autonomes de la cellule > physiopathologie des problèmes liés au vieillissement
- Fonctions diverses :
  - Signaux autocrines et paracrines
  - Effet pro- et anti-tumoral
  - Signalisation pro- et anti-inflammatoire

# Phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP)

- Régulé par une persistante DDR ou autres facteurs
- Facteurs associés à l'inflammation, la prolifération, et la modulation de la matrice extracellulaire.
- **p16 et p21** (inhibiteurs de CDK)
  - Hors DDR et sans SASP proinflammatoires
- **IL6 et IL8** : composants principaux de SASP
- Les fibroblastes produisent des protéines sécrétoires incluant:
  - plasminogen activator inhibitor type-1 (**PAI-1**), marqueur fonctionnel de la sénescence



# Les facteurs déclencheurs et les marqueurs de la sénescence



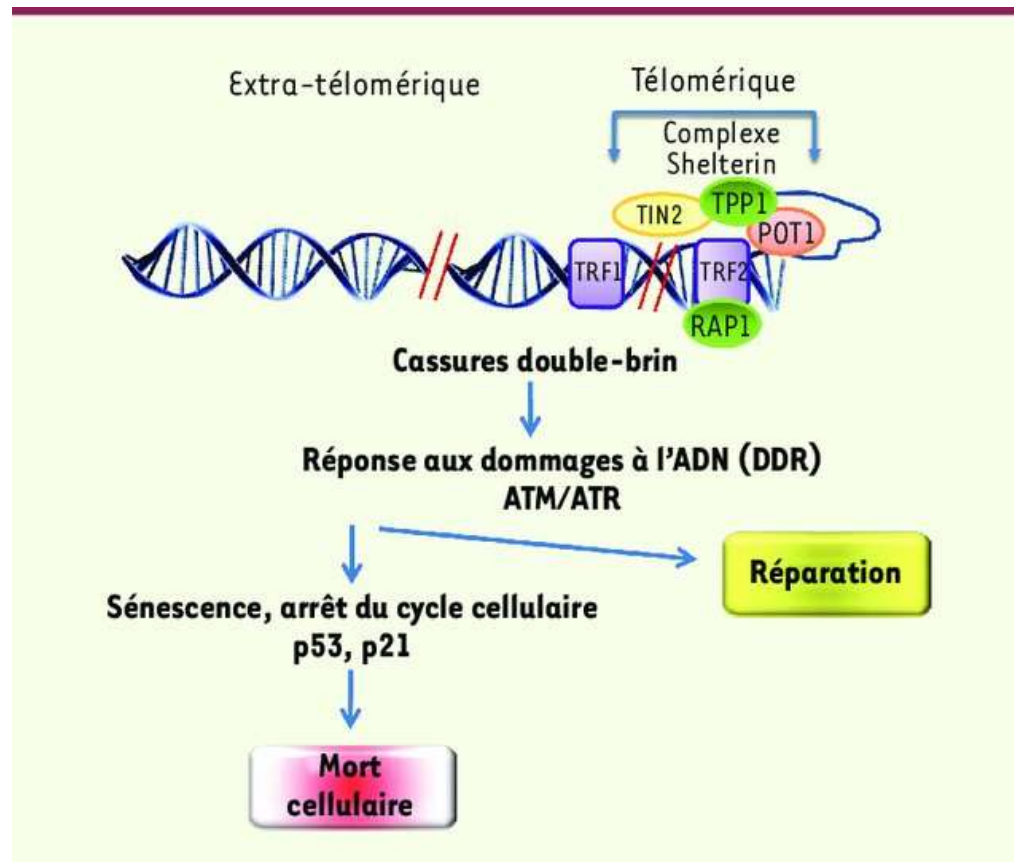
# Les télomères

- Complexe nucléoprotéique composé de séquences d'ADN répétées (5'-TTAGGG-3') et de multiprotéines associées (shelterin)
- Localisés à l'extrémité des chromosomes
- Protègent les extrémités d'ADN des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'ADN
- TRF2 (*shelterin protein*) protège les extrémités des chromosomes MAIS limite la réparation de l'ADN des télomères

# DNA damage response (DDR)

- Impliqué dans l'induction et le maintien de la sénescence
- La voie DDR est caractérisée par :
  - Les marqueurs des dommages d'ADN
  - L'amplification des activités en amont des ATM et ATR kinases
  - Transduction du signal en aval des Chk2 et Chk1 kinases
  - Protéines effectrices : p53 and Cdc25

# DNA damage response (DDR)



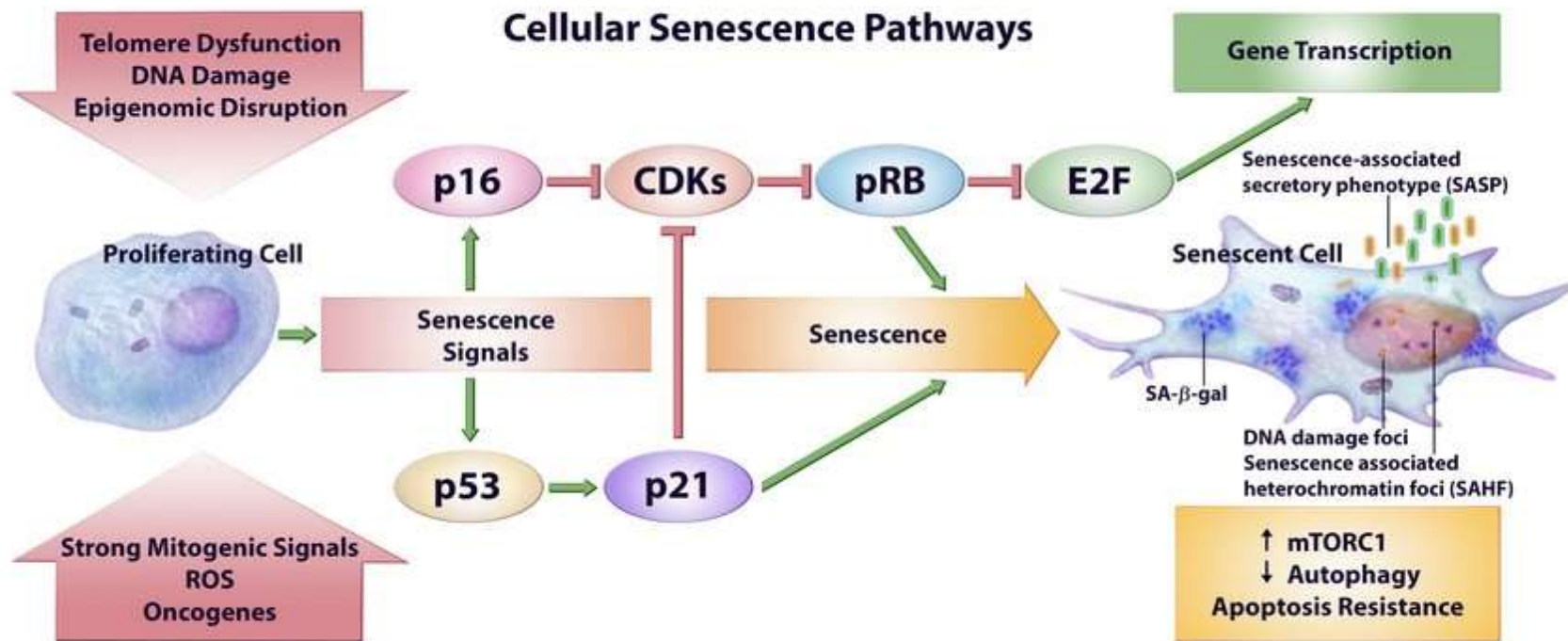
# La voie DDR persistante

La voie DDR est maintenu par :

- La segmentation d'ADN et l'altération de la chromatine :
  - DNA segments with chromatin alterations reinforcing senescence (DNA-SCAR)
- Activation du p53
- Activation de DDR kinase qui conduit au rétrécissement des télomères:
  - L'inhibition des ATM/ATR ou CHK2/CHK1 pourrait retarder le déclanchement de la sénescence

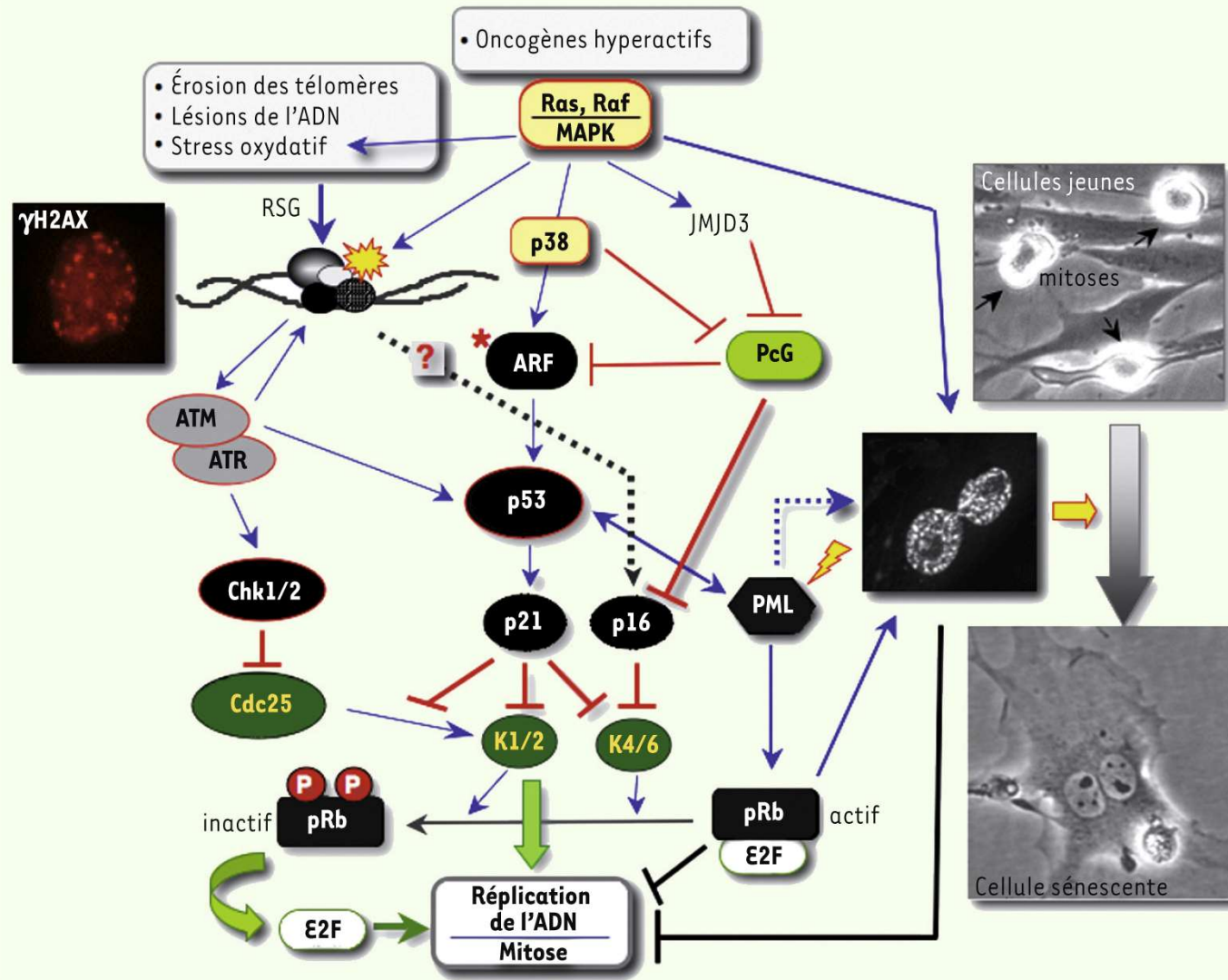
# Les réarrangements de la chromatine

- Médiateur important de la sénescence
- Formation de structures hétérochromatines facultatives: senescence associated heterochromatin foci (SAHF)
- Bien que SAHF reflète probablement un état hétérochromatique, les domaines hétérochromatine péricentriques et télomériques sont généralement exclus de SAHF.



Zakia Sultana *et al.* 2017

# Les Voies Moléculaires de la Sénescence

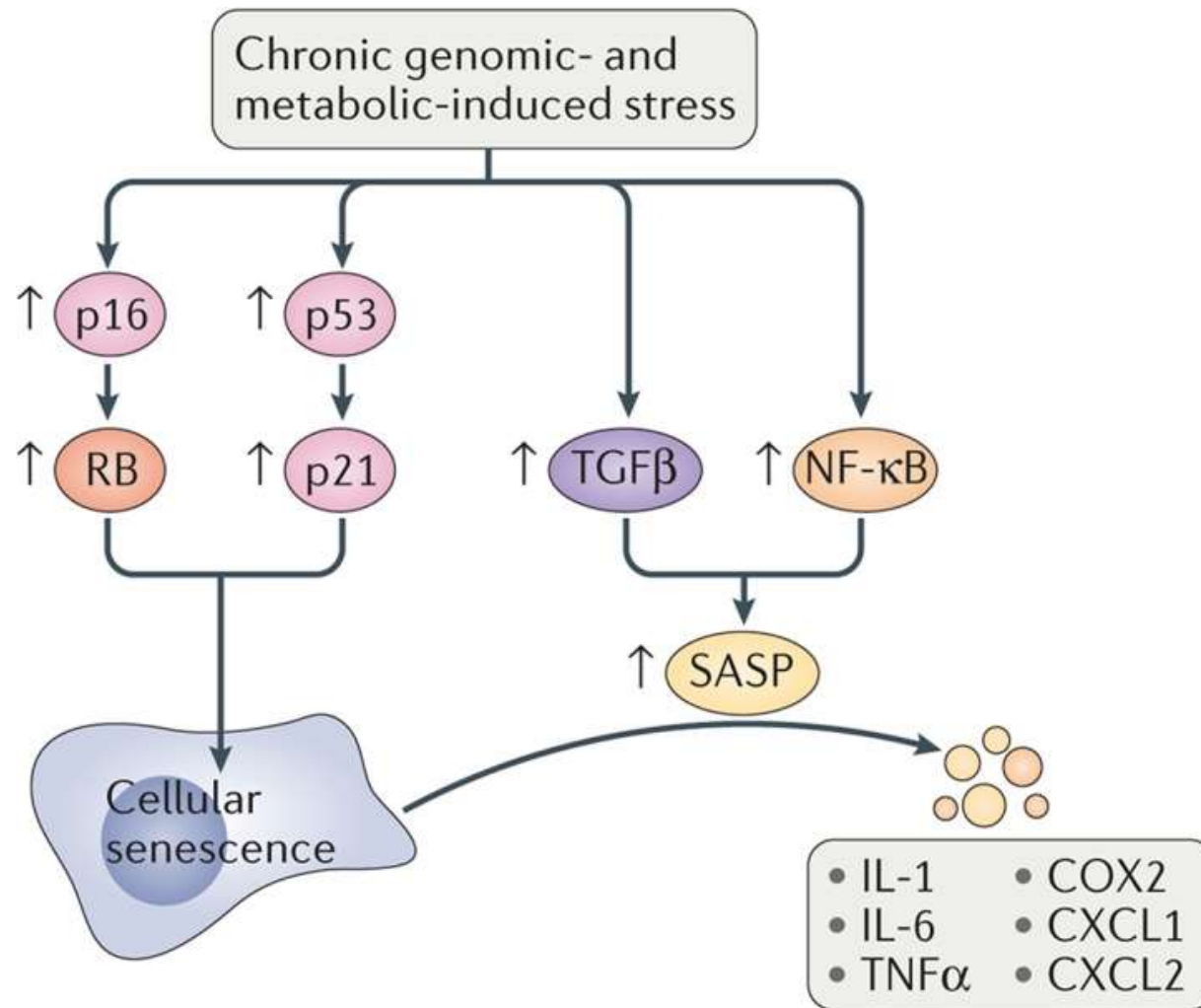


Jean-Marc Brondello *et al.* 2012



## **P53-P16-pRb**

- Les principaux régulateurs de la sénescence
- Servent à initier un état d'arrêt de prolifération stable
- Le contournement de la sénescence dans les cellules humaines primaires nécessite l'inactivation la voie p53 et p16INK4a-pRb



## p53

- Suppresseurs de tumeurs: ses voies moléculaires sont altérées dans les cellules cancéreuses
- Acteurs clés dans la réponse au stress génotoxique et l'arrêt de prolifération cellulaire

# p16

- Inactif dans les cellules en prolifération
- Responsable de l'activation de pRb.
- Inhibiteur des kinases CDK4/6.
- Marqueur de la sénescence *in vitro* et *in vivo*.
- Important pour la barrière antitumorale : La voie p16-CDK4/6 est dérégulée dans un grand nombre de cancers.
- Impliquée dans la sénescence répllicative et induite
- Impliqué dans la formation des SAHF

# **pRb (protéine de rétinoblastome)**

- Réprime les gènes contrôlant la division cellulaire
- Séquestre les facteurs de transcription de la famille E2F
- Responsable de l'arrêt irréversible du cycle cellulaire en phase G1 mais également en phase G2
- Son absence conduit à une instabilité génétique

# CDK : kinases dépendantes des cyclines

- Inactivées par le stress génotoxique (En présence de lésions de l'ADN ou en réponse à l'hyperactivation oncogénique)
- Principaux régulateurs du cycle cellulaire
- Orchestrent le bon déroulement de la réplication de l'ADN et de la mitose
- Maintiennent les pRb dans un état inactif (phosphorylé).

## **CKI (inhibiteur de CDK): p21**

- Assure l'irréversibilité de l'inactivation des CDK
- Son expression est régulée par p53
- prévient l'inactivation (par phosphorylation) de pRb.

# ARF

- Suppresseur de tumeur
- inactif dans les cellules en prolifération
- Impliqué dans la sénescence prématurée chez la souris
- Des résultats récents montrent que le stress oncogénique lève la répression épigénétique de ce locus par les protéines du groupe Polycomb (PcG) dont BMI1



# **PML (promyelocytic leukemia protein)**

- la protéine PML contribue de façon importante à l'arrêt du cycle cellulaire
- La protéine PML s'associe à pRb/E2F pour renforcer l'inactivation de E2F

# Les Voies Moléculaires de la Sénescence

