

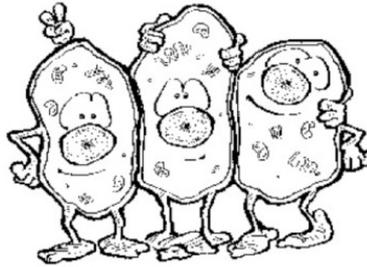
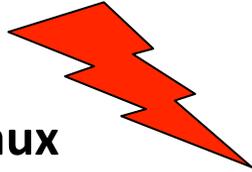
Titon et Eos, le mythe



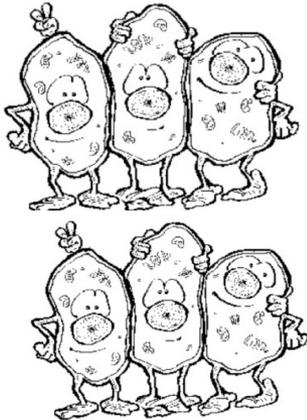
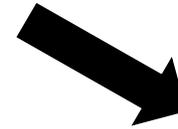
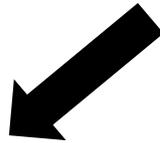
Kylix 5^{ème} siècle avant notre ère, British Museum

Vie et mort de la cellule

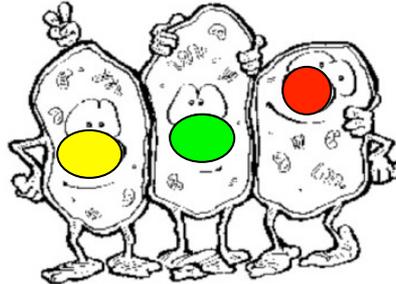
signaux



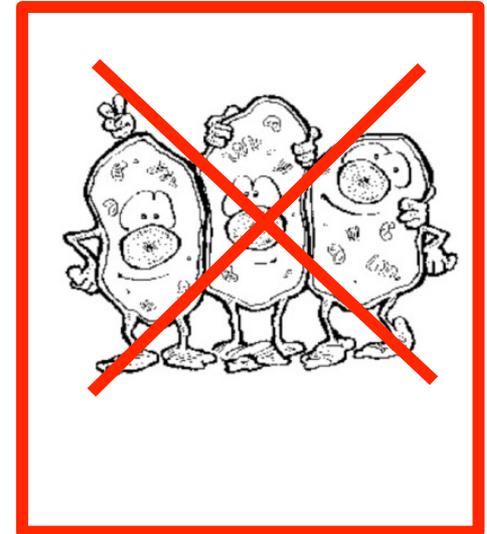
En fonction du contexte

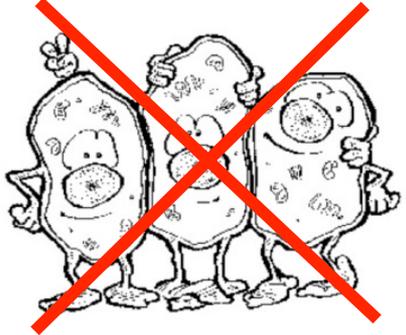


multiplication



Différenciation





Signaux



Selon le contexte cellulaire

**Vieillesse
sénescence**

**Mort
Cellulaire**

**Les deux mécanismes les plus importants
pour limiter le nombre de cellules**

La sénescence



La sénescence (Latin, senex), **réponse régulée au stress**, de tous les organismes multicellulaires végétaux et animaux

Processus **irréversible** affectant les cellules **qui se divisent**

Contribution importante aux **pathologies liées à l'âge** (cancers, athérosclérose...)

Des exceptions, la mort sans vieillissement



Krill

Une chauve-souris bourdon de Thaïlande.

Un vieillissement retardé, le rat taupe



Longévité élevée (35 ans)

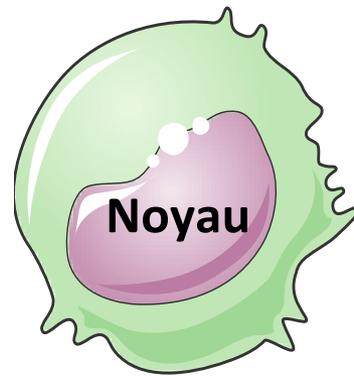
Résistance aux cancers et maladies chroniques

Activité importante anti-oxydante des mitochondries

Stress persistant
Rayonnements (UV),
Stress oxydant
chimiothérapie
Inflammation chronique...



**Arrêt de la multiplication
cellulaire**
(protéines anti-prolifératives,
Télomères non fonctionnels)



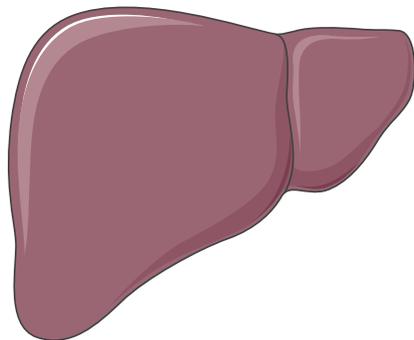
ADN endommagé
(télomères non fonctionnels)
Activation de l'inflammation
Sécrétion de molécules
Aux fonctions très variées



sénescence

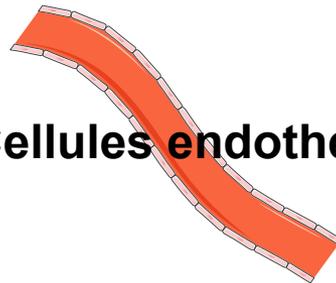
Des types cellulaires impactés par la sénescence

Foie



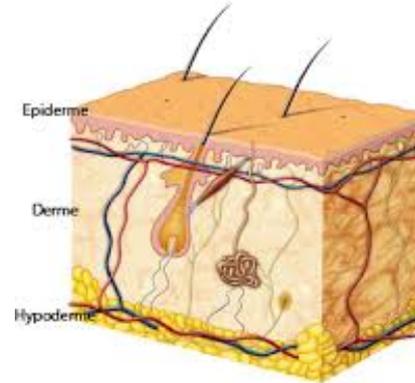
Cellules hépatiques

Le système vasculaire



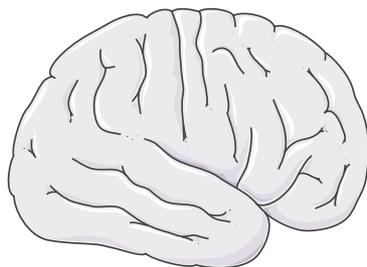
Cellules endothéliales

Peau



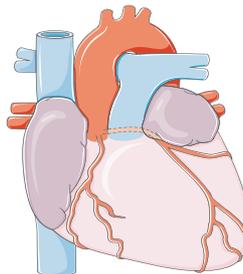
Fibroblastes

Cerveau



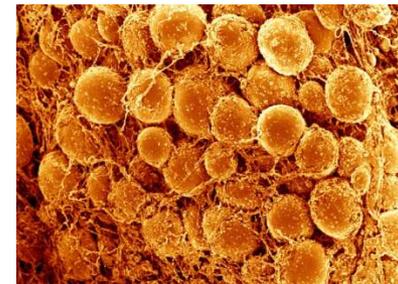
Astrocytes

Cœur/muscle



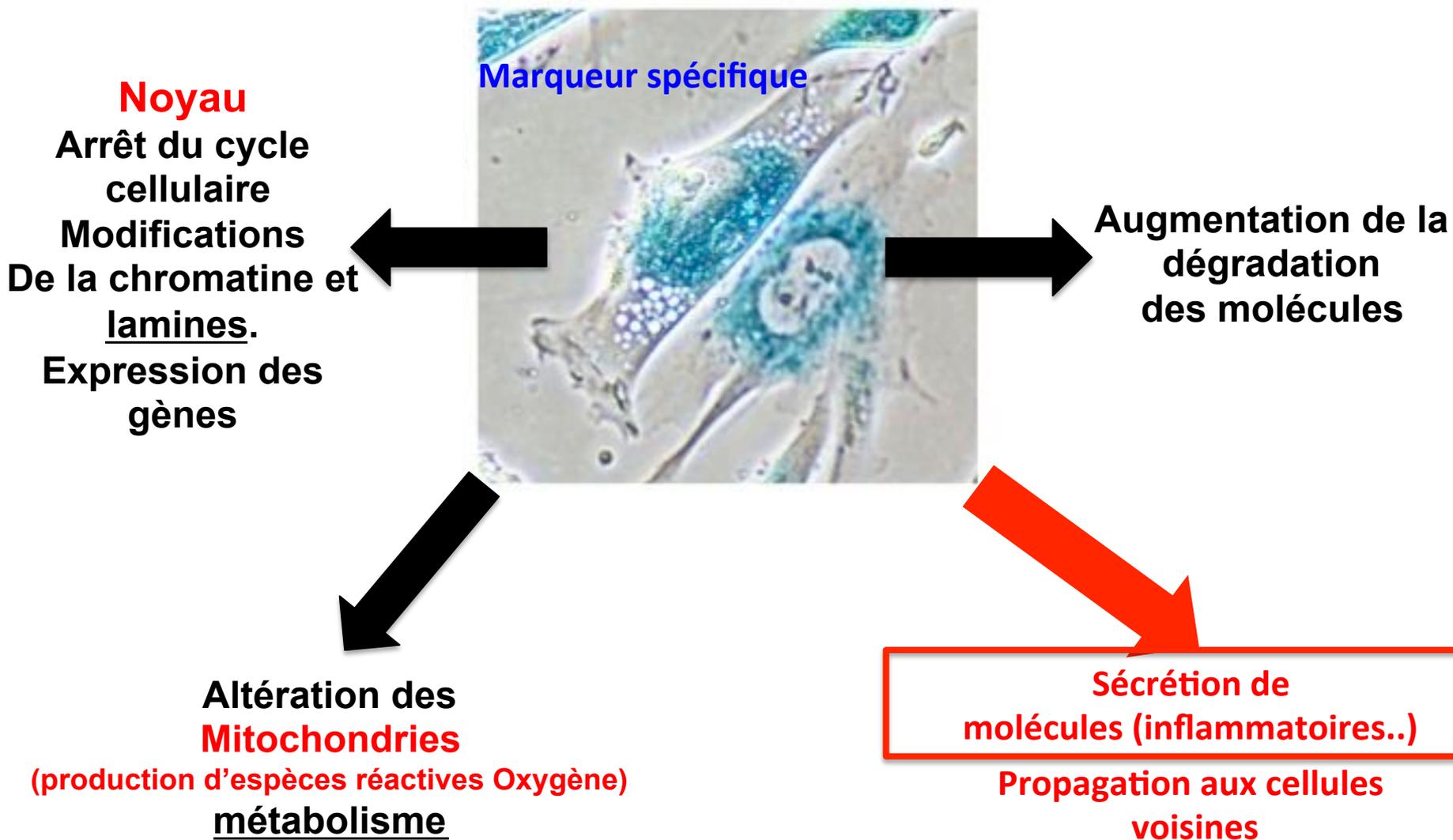
Les cellules souches

Tissu adipeux

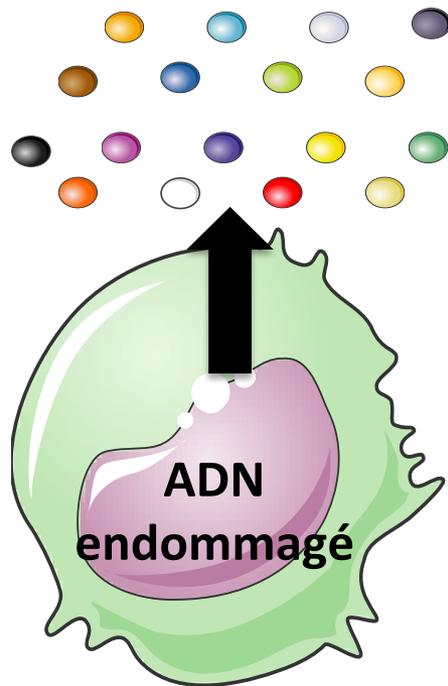


Les cellules souches

Les caractéristiques de la cellule sénescente



De multiples molécules sécrétées par les cellules sénescentes



Cellule
sénescence

Des facteurs de croissance (VEGF),

cytokines (TNF- α , IL-6),

chimiokines (IL-8, CCL2, CXCLs)

protéases (MMPs)

protéines vasculaires (PAI-1)

des espèces réactives de l'oxygène

Variation de la composition selon

Le type et le contexte cellulaires

Implication dans les pathologies liées à l'âge



ou



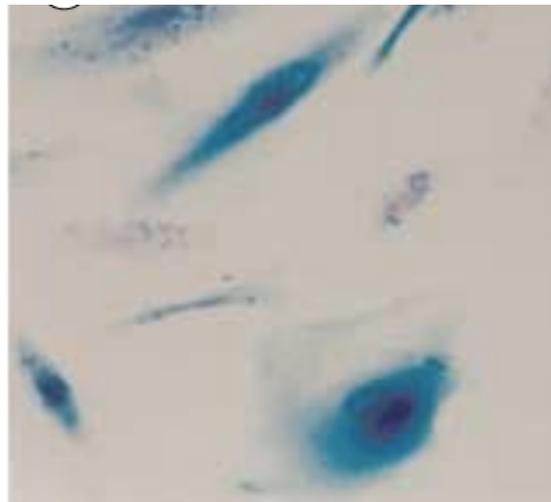
Impact physiologique de la sénescence

Peu de cellules sénescentes dans les tissus

1- Suppression des tumeurs

2- Développement embryonnaire

3- Limitation des lésions tissulaires



Fibroblastes sénescents
Réparation cellulaire

Impact **pathologique** de la sénescence

Accumulation de cellules sénescentes dans les tissus

- **Augmentation de la production de cellules sénescentes**
- **Diminution de l'élimination des cellules sénescentes**

Propagation de la sénescence de cellule à cellule

**Rôle des facteurs sécrétés dans les pathologies liées à l'âge
(cancers, athérosclérose...)**

Impact **pathologique** de la sénescence

1- Dysfonction cellulaire

(Cellules hépatiques, bêta-pancréatiques...)

2- défaut de régénération des tissus

(cellules souches musculaires, hématopoïétiques..)

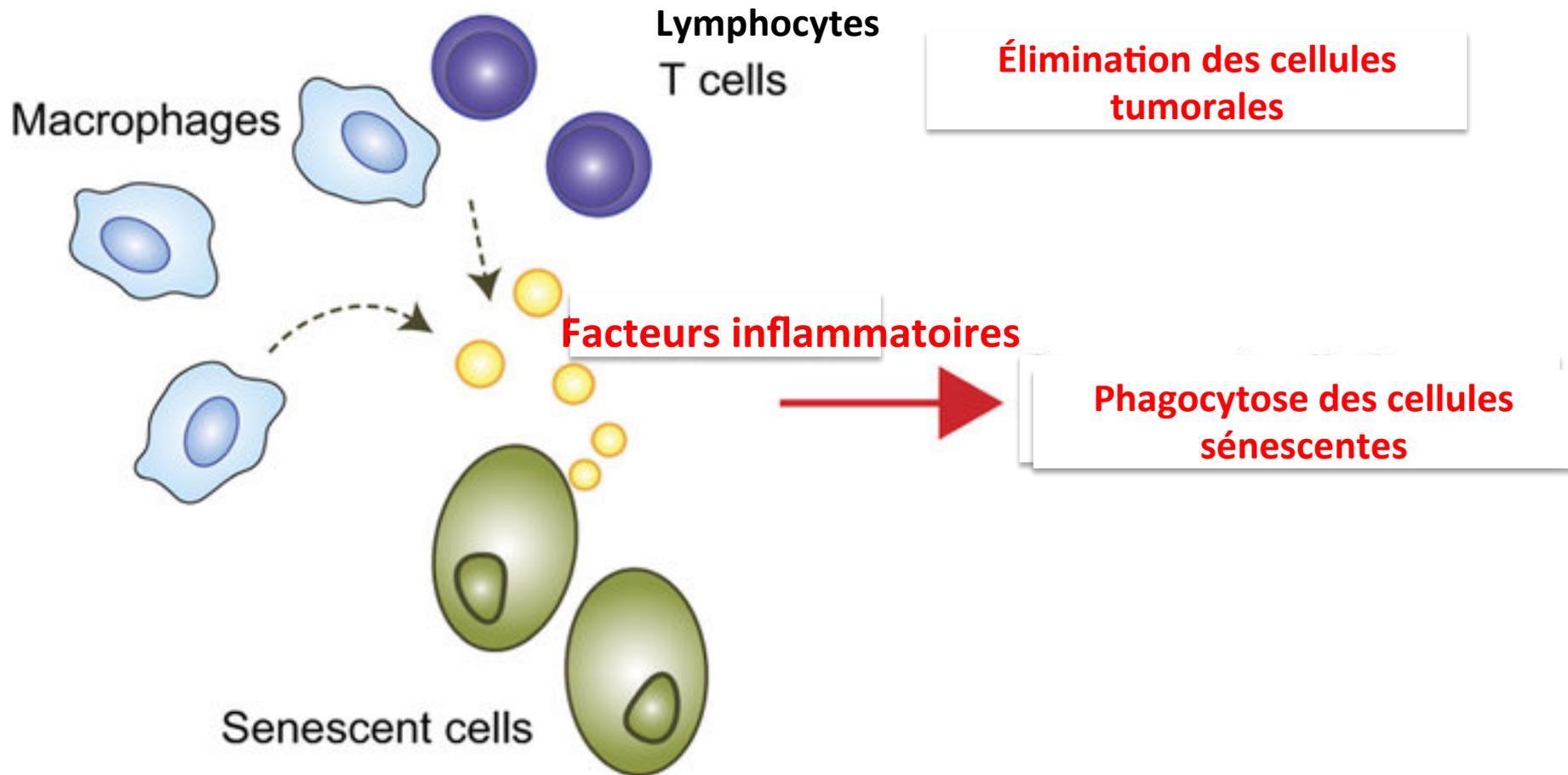
3- Perturbation du micro-environnement

(contact direct entre cellules)

4- promotion des tumeurs

(molécules sécrétées par les cellules sénescents)

Élimination des cellules sénescentes



Durée de vie très variable

Définir un « âge moléculaire »

- Nombre de cellules sénescentes dans les tissus,
 - Activité de la télomérase,
 - Molécules sécrétées (cytokine IL-6)
 - Perte de lamines (protéine du noyau)
 - Marques épigénétiques (à suivre)

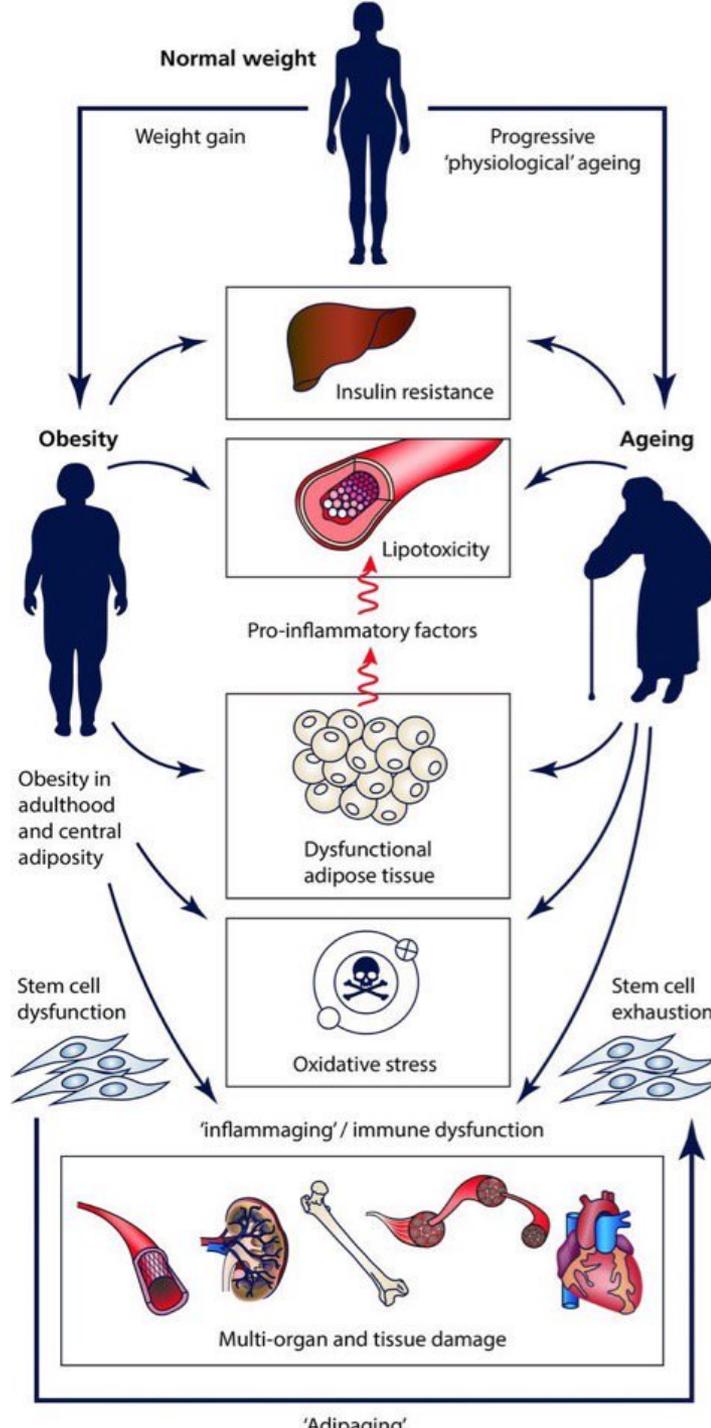
Facteurs pro-sénescence: tabac et inactivité physique

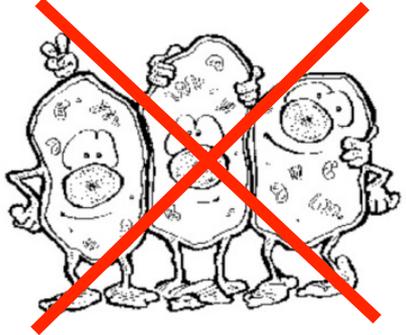


Age et obésité

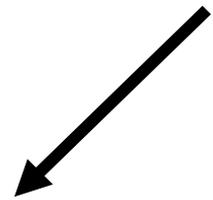
Des pathologies communes

Inflammation chronique

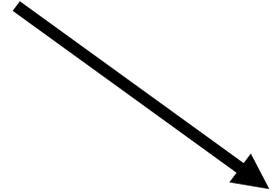




Signaux

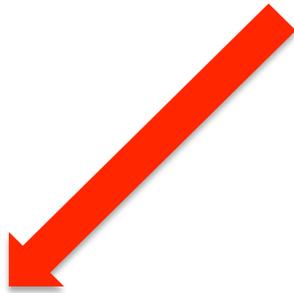


**Vieillesse
sénescence**



**Mort
Cellulaire**

Mort cellulaire

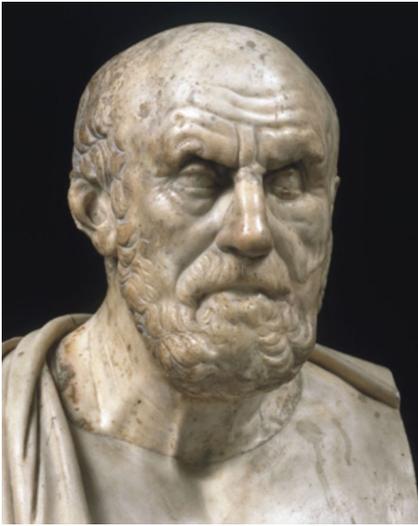


Nécrose
(éclatement des cellules)

Apoptose
Mort programmée
(démolition contrôlée)

L'apoptose

Un peu d'histoire



Hippocrate (-460 à -377) : gangrène

Gallien (129 à 201) : cicatrisation



Caenorhabditis elegans

**Description en 1972
Modèle du vers plat
Découverte des mécanismes
De l'apoptose**

Prix Nobel en 2002

L'apoptose, la mort cellulaire programmée

Processus présent dans les organismes animaux multicellulaires (vers plats, drosophile, éponges, mammifères...)

Réponse aux pathogènes uniquement chez les végétaux



L'apoptose, la mort cellulaire programmée

L'apoptose permet le maintien, en conditions normales,
du nombre de cellules dans les tissus

Chez l'humain : $1 \cdot 10^{10}$ cellules formées
 $1 \cdot 10^9$ cellules apoptotiques par jour

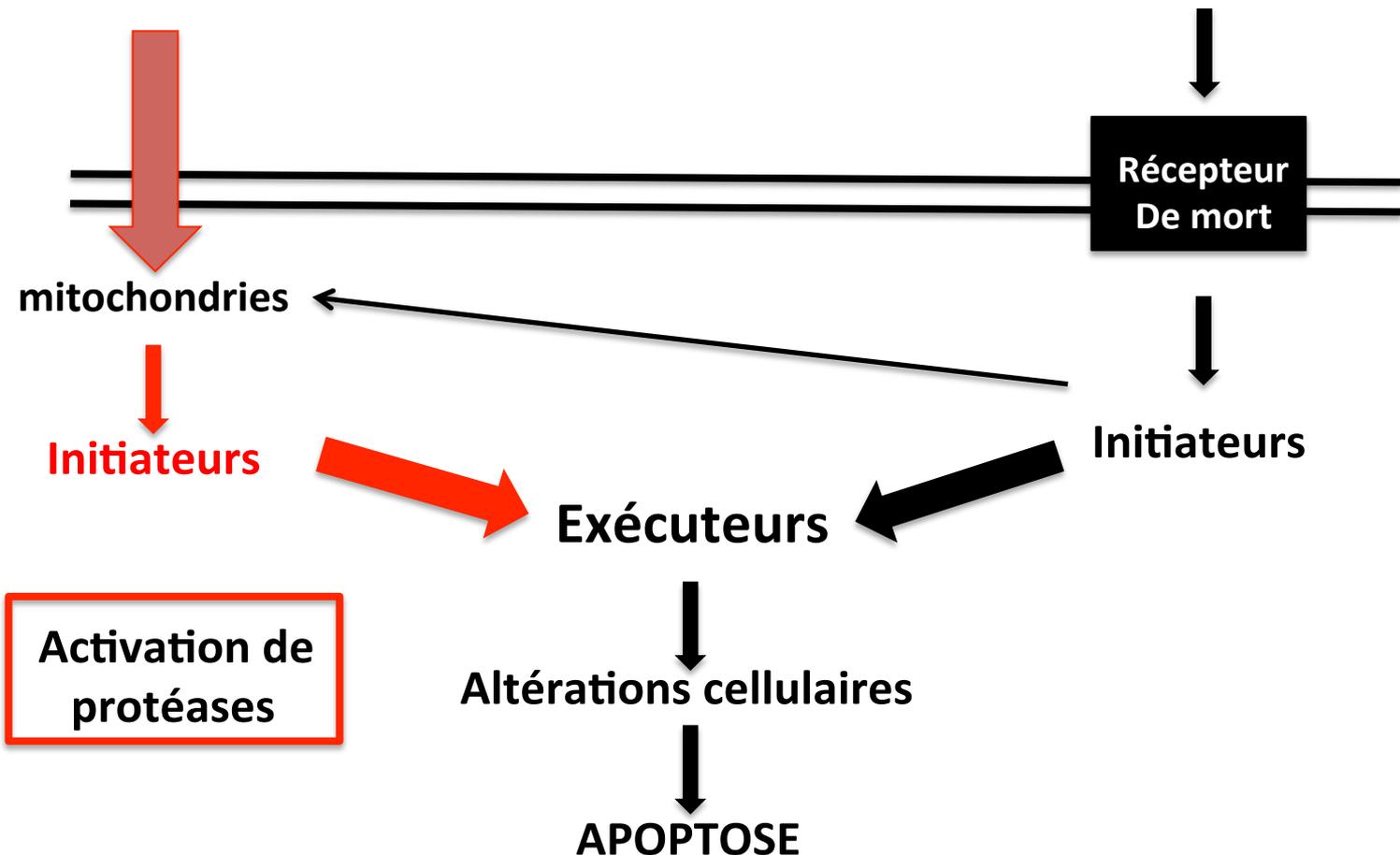
C'est aussi un **mécanisme de défense** pour éliminer
des cellules abimées

Processus irréversible, contrôlé et énergie-dépendant
qui concerne un nombre limité de cellules

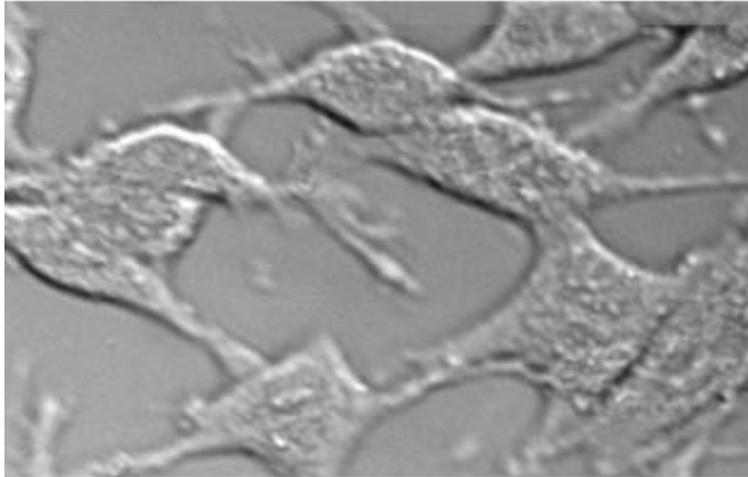
l'apoptose, la mort cellulaire programmée

Voie intrinsèque
(Radiations, toxines
Hypoxie, virus
Chaleur)

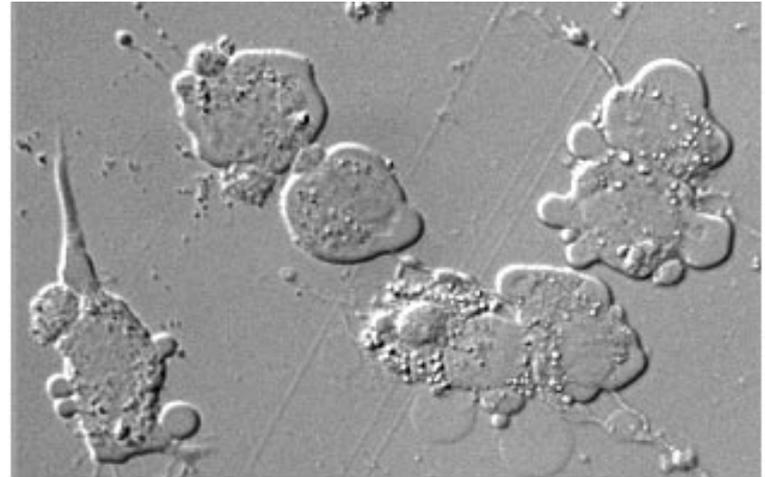
Voie extrinsèque
Activée par les cellules
Immunitaires
(ligand de mort, TNF)



L'apoptose, les altérations cellulaires



Cellules normales



Cellules en apoptose

altération des mitochondries et des membranes

Atteinte des noyaux (ADN, protéines)

Destruction du cytosquelette

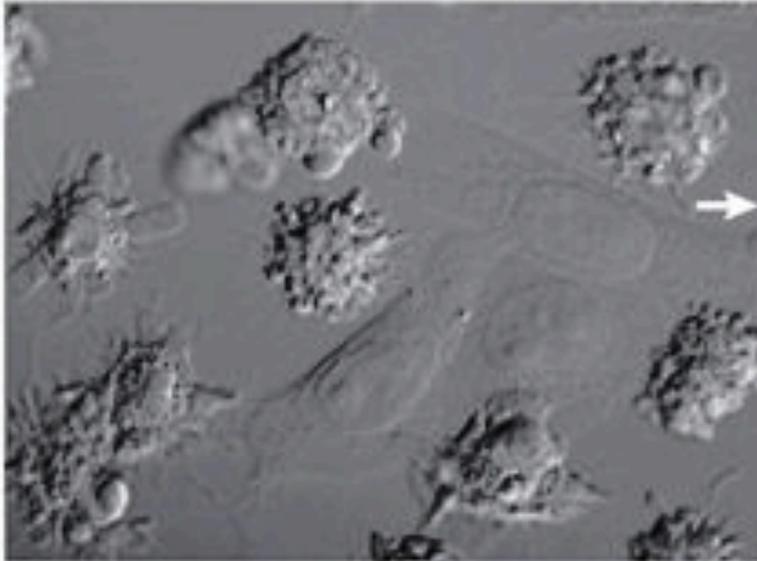
**Perte des liens avec la Matrice Extracellulaire
(décollement des cellules)**

Altérations morphologiques

Les noyaux

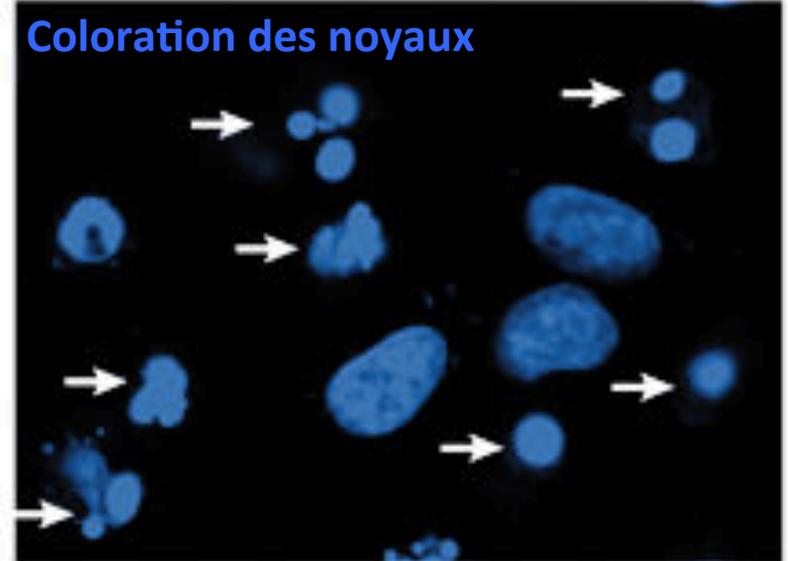
Cellules apoptotiques

Phase contrast



Hoechst

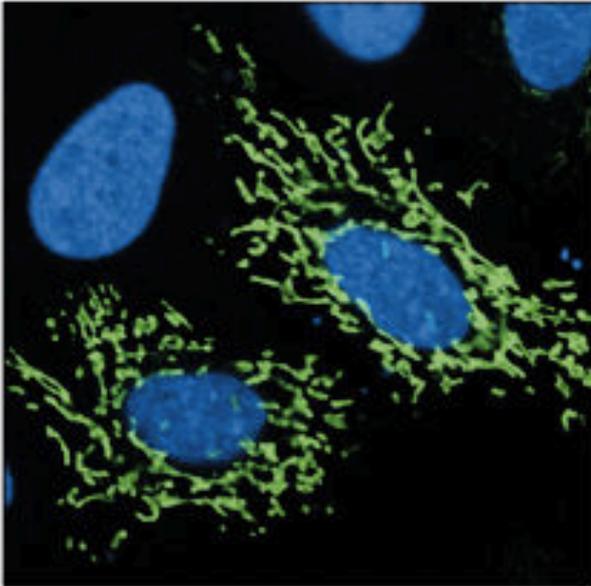
Coloration des noyaux



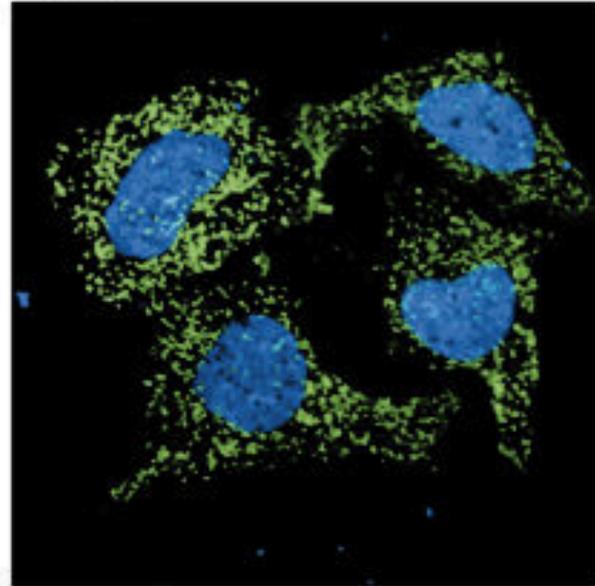
Noyaux condensés et fragmentés
Modification de la chromatine
Coupures des **lamines**
Et de l'ADN (élimination de l'ADN de virus)

Altérations morphologiques Les mitochondries

c Viable



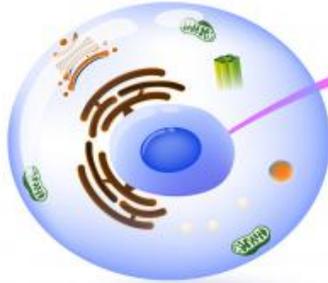
Apoptotic



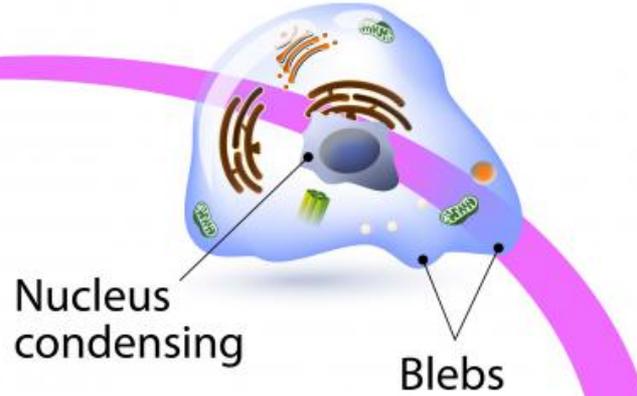
**Réseau mitochondrial déconnecté
Mitochondries très fragmentées
Destruction du cytosquelette**

APOPTOSIS

Cell begin apoptosis

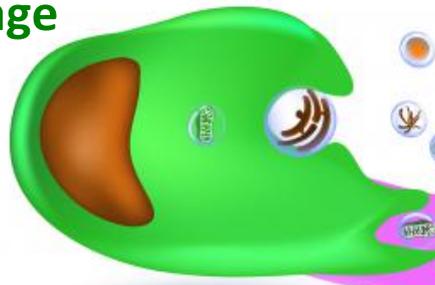


Formation of blebbing



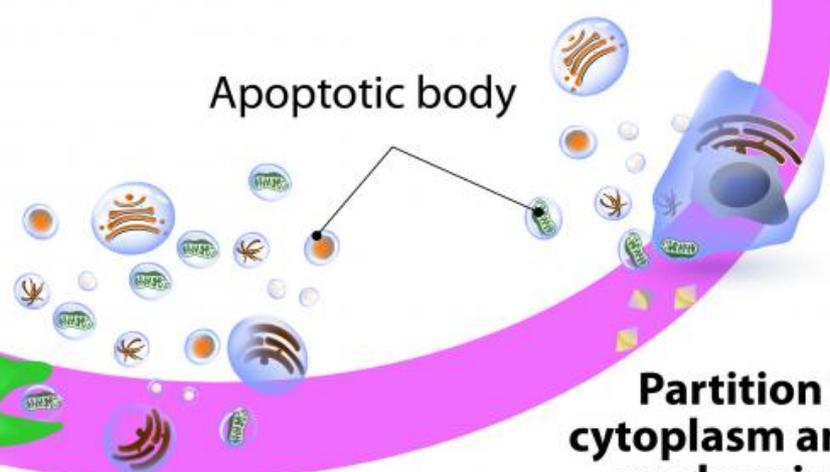
Absence d'inflammation

Reconnaissance par
Le macrophage



Phagocytose
rapide

Apoptotic body



Partition of
cytoplasm and
nucleus into
apoptotic bodies

Apoptose physiologique

Développement de l'embryon

**Systeme immunitaire
(apoptose des leucocytes)**

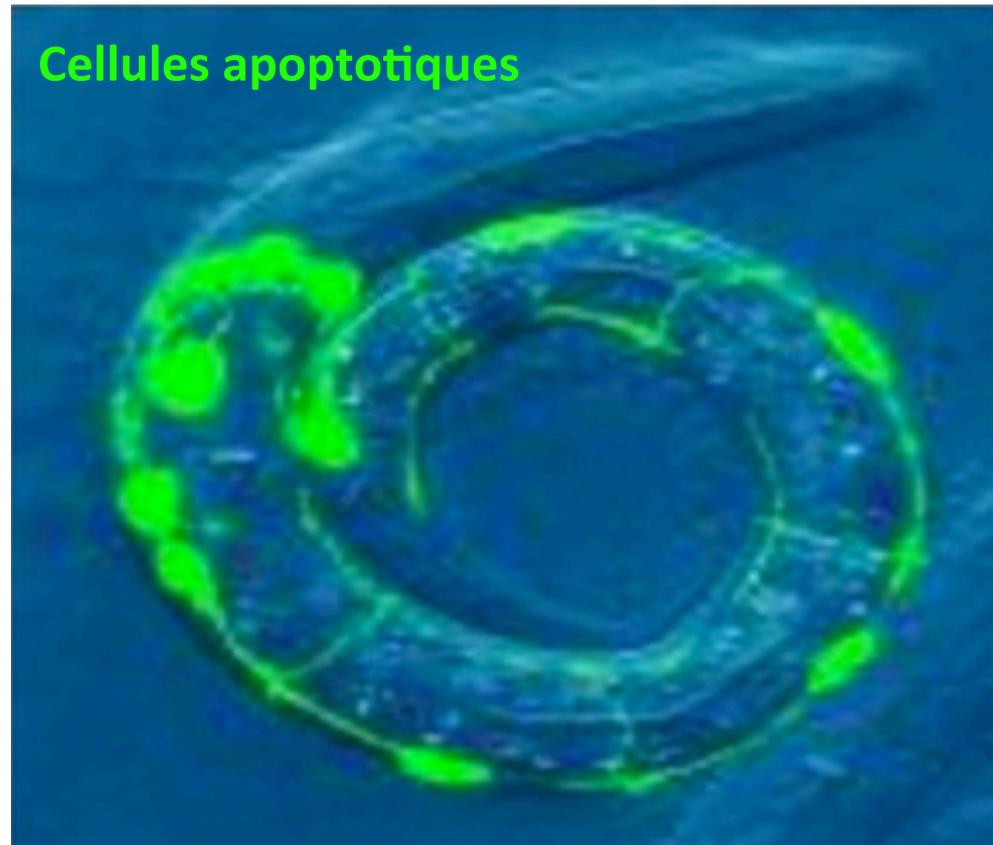
**Menstruations
(apoptose des cellules utérines)**

**Réparation des tissus
(apoptose des cellules réparatrices)**

Apoptose physiologique

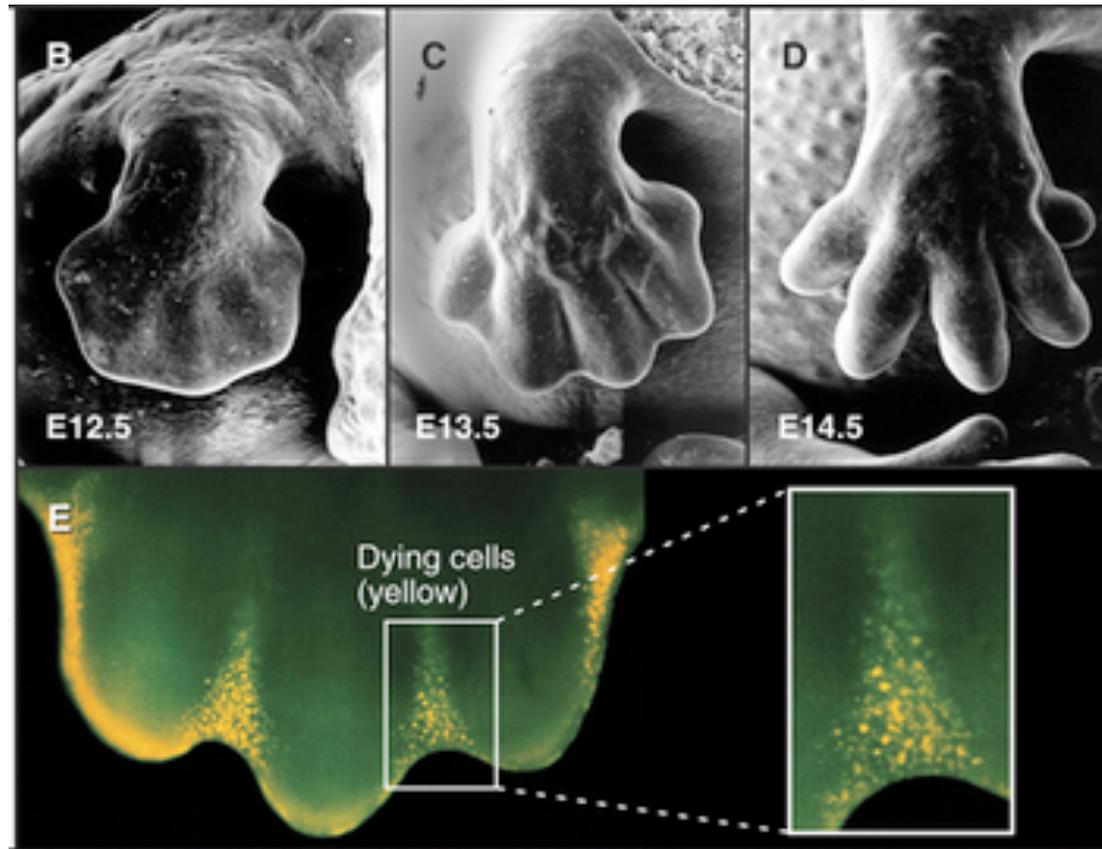
Caenorhabditis elegans

**Le modèle expérimental de choix: Développement en 3 jours
1090 cellules dont 302 neurones et 131 cellules apoptotiques**



Apoptose physiologique

Développement de l'embryon
(Réduction de la palmure des doigts)



Pattes de souris à différents stades embryonnaires

Apoptose pathologique

1- diminution de l'apoptose

Cellules cancéreuses

2- augmentation de l'apoptose

**Maladies virales
(Virus VIH lymphocytes CD4
Virus hépatite) parasites**

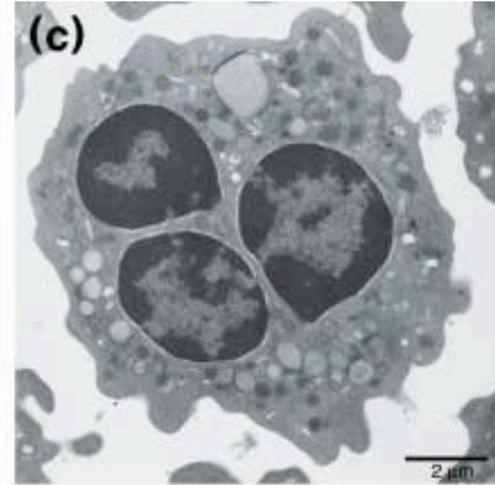
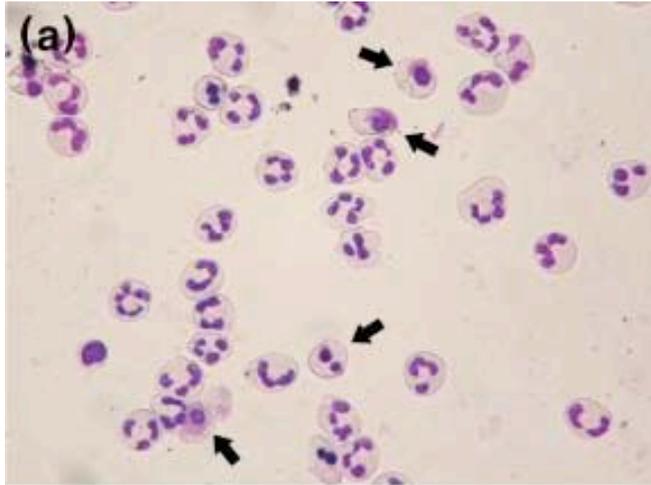
**Maladies neurodégénératives
(maladie Alzheimer)**

Maladies cardiaques

Apoptose pathologique

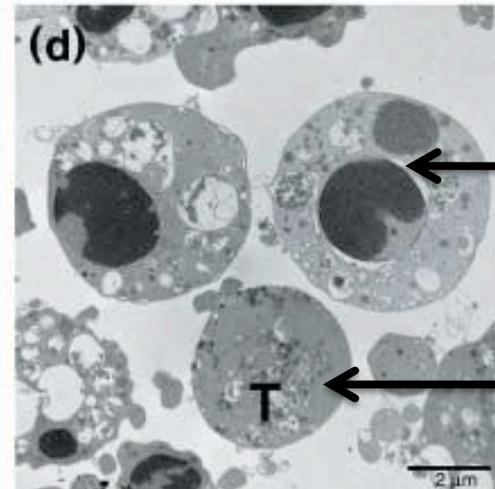
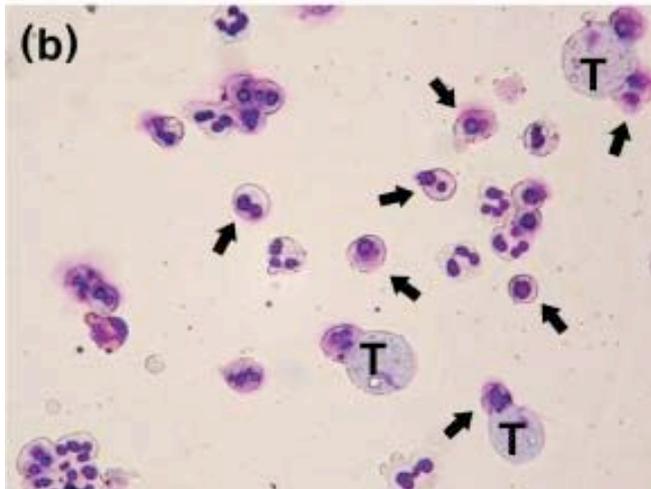
Apoptose des leucocytes après infection parasitaire

contrôle



Microscopie
électronique

Infection



Leucocyte
apoptotique

Parasite

Pour conclure, sénescence et apoptose:

- des processus physiologiques et pathologiques
 - **antagonistes**

SENESCENCE	APOPTOSE
Peu de cellules: bénéfique Beaucoup de cellules délétère	Nombre limité de cellules Destruction contrôlée Défaut ou excès d'apoptose délétère
Inflammation	Pas d'inflammation
Durée de vie variable Métabolisme maintenu	Élimination rapide

Merci pour votre attention



**Cellule apoptotique (microscopie électronique à balayage)
Photothèque INSERM**