

Biologie de l'Enfant à la Personne Agée

Rachel Sherrard, UMR B2A
rachel.sherrard@upmc.fr



But et objectifs

- **De mieux comprendre comment les stades de notre vie sont différentes.**
 - un enfant ≠ un petit adulte ≠ une personne âgée
- **Ces différences influencent les interactions de nos patients avec leur santé/maladie et nous les soignants.**

Programme

- **Semaines 1-4**
 - **Stades de la vie y compris ceux de nos cellules**
 - » Développement et vieillissement cellulaire
 - » Développement de l'enfant tant biologique développemental que psychique à l'âge adolescente, adulte et vieillissement
 - » Vieillesse: physiologie et santé publique
- **Semaines 6-8, 10-11**
 - **Processus physiologiques qui changent au cours de la vie**
 - » Microbiote intestinal, nutrition et santé
 - » Sommeil: circuits et mécanismes
 - » La douleur
 - » La marche humaine

Programme

- **Semaines 10 et 12**
 - **L'effet des maladies d'un enfant chez des adultes**
 - » Conséquences de la séparation maternelle sur le comportement et santé mentale adulte
 - » Paralyse cérébrale et vieillissement
- **Semaines 5, 9 et 13**
 - **Séances de synthèse**
 - » Pas des questions de détail (je ne suis pas spécialiste)
 - » Une discussion pour montrer les liens entre les cours

Programme - pratique

- **Salles – variables!**

- **Aujourd’hui ici amphi 45B**
- **La semaine prochaine amphi 56A**
 - » Dessous tours 56 a coté gauche
- **Puis à l’Atrium RC37 jusqu’au Toussaint**

- **Planning sur** 

- **Entrez par MonUPMC - cours**
- **Certaines n’ont pas un identifiant de l’UPMC**
 - » Parlez avec Beatrice Margas-Graffet au Bureau du Master RIM

Programme

- **Contrôle**
 - **Examen écrit lors de la période d'examens**
 - » Normalement janvier

- **Questions?**

Biologie de l'Enfant à la Personne Agée

Développement et Vieillesse cellulaire

Rachel Sherrard, UMR B2A
rachel.sherrard@upmc.fr



Biologie de degrés des âges

DEGRÉS DES AGES.



Degrés des âges, image populaire gravée de Pellerin à Épinal, fin XVIII^e-début XIX^e siècle.

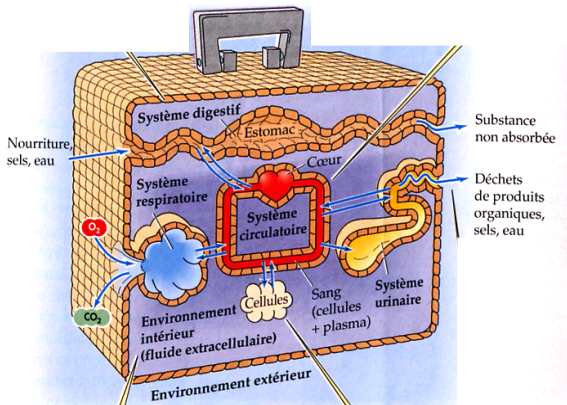
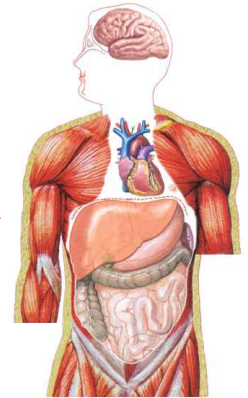
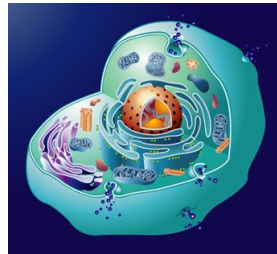
Vieillir n'est pas une question d'image

- Les enfants ne sont pas les petits adultes
- Les vieux ne sont pas des jeunes avec rides
- Des différences
 - Biologiques
 - Physiologiques
 - Psychosociales



La vie cellulaire: c'est quoi?

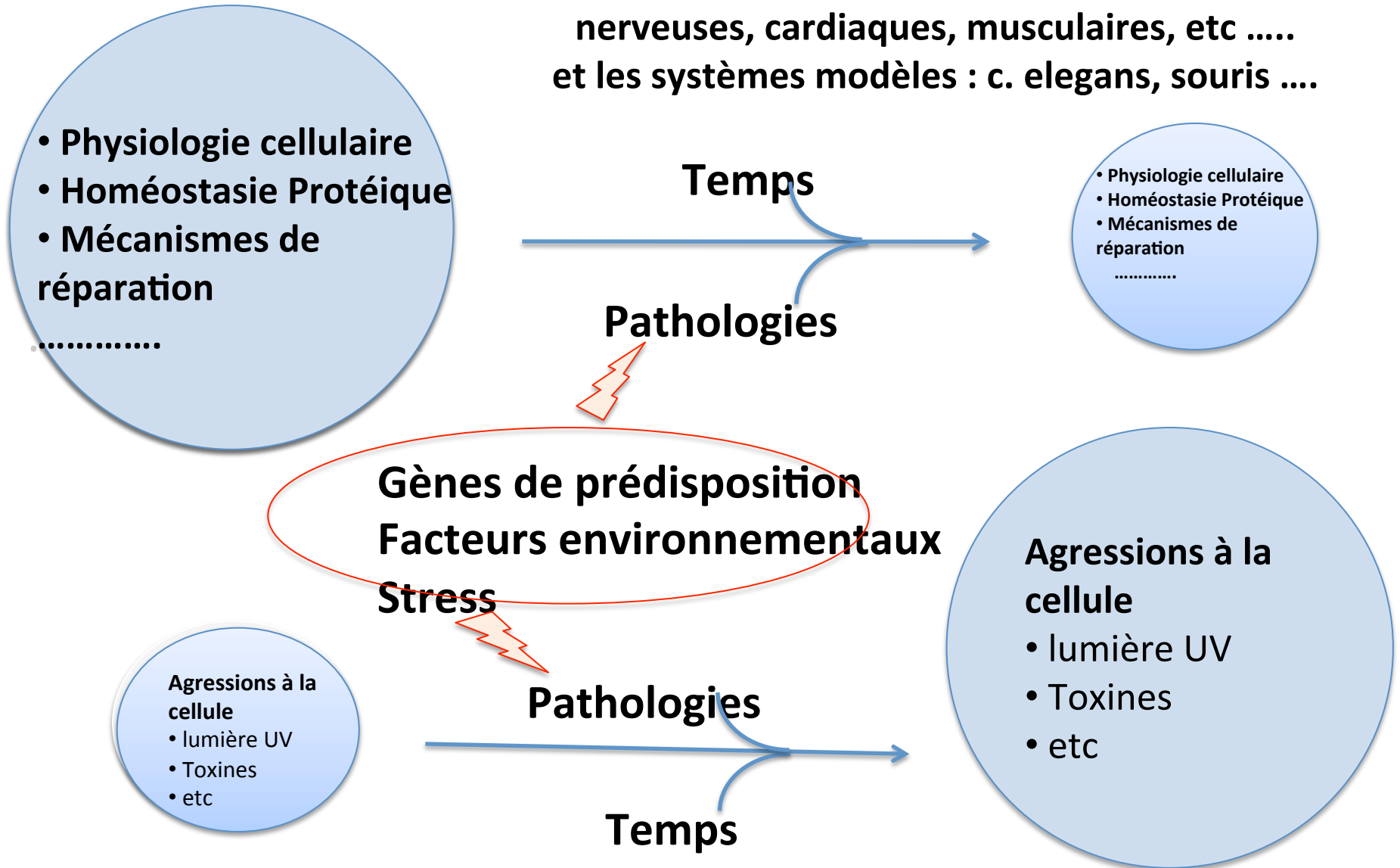
- Développement, maintient et déclin des performance/fonctions physiologiques
- Au niveaux différents
 - Cellules
 - Organes
 - Organismes



- **Groupes sociaux**
 - famille, tribus, sociétés
- **Expériences individuelles**
 - La vie vécue

Changements physiologiques avec l'âge

Quelque soit le type cellulaire : végétales, nerveuses, cardiaques, musculaires, etc et les systèmes modèles : c. elegans, souris



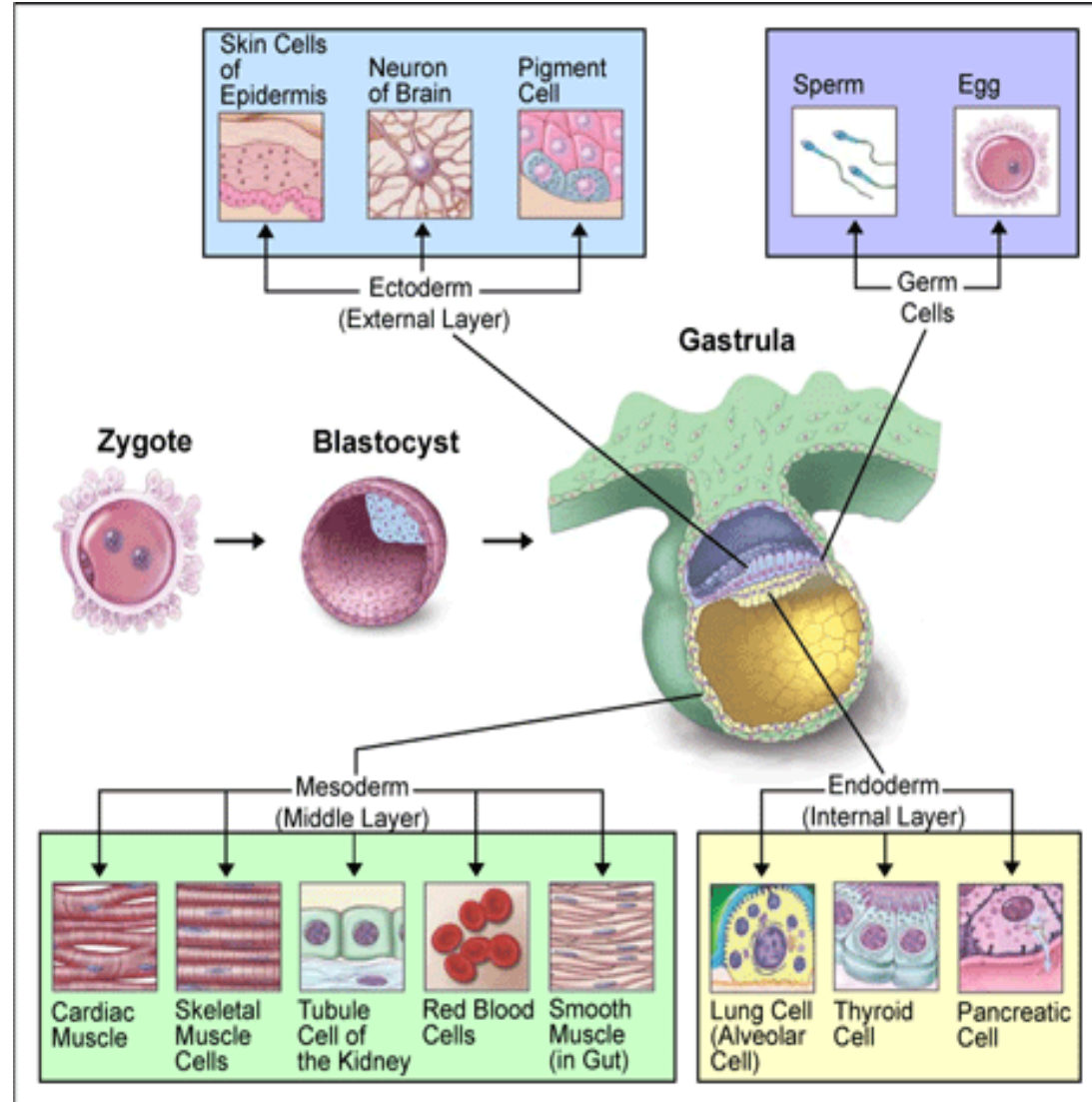
Le développement et la maturation cellulaire



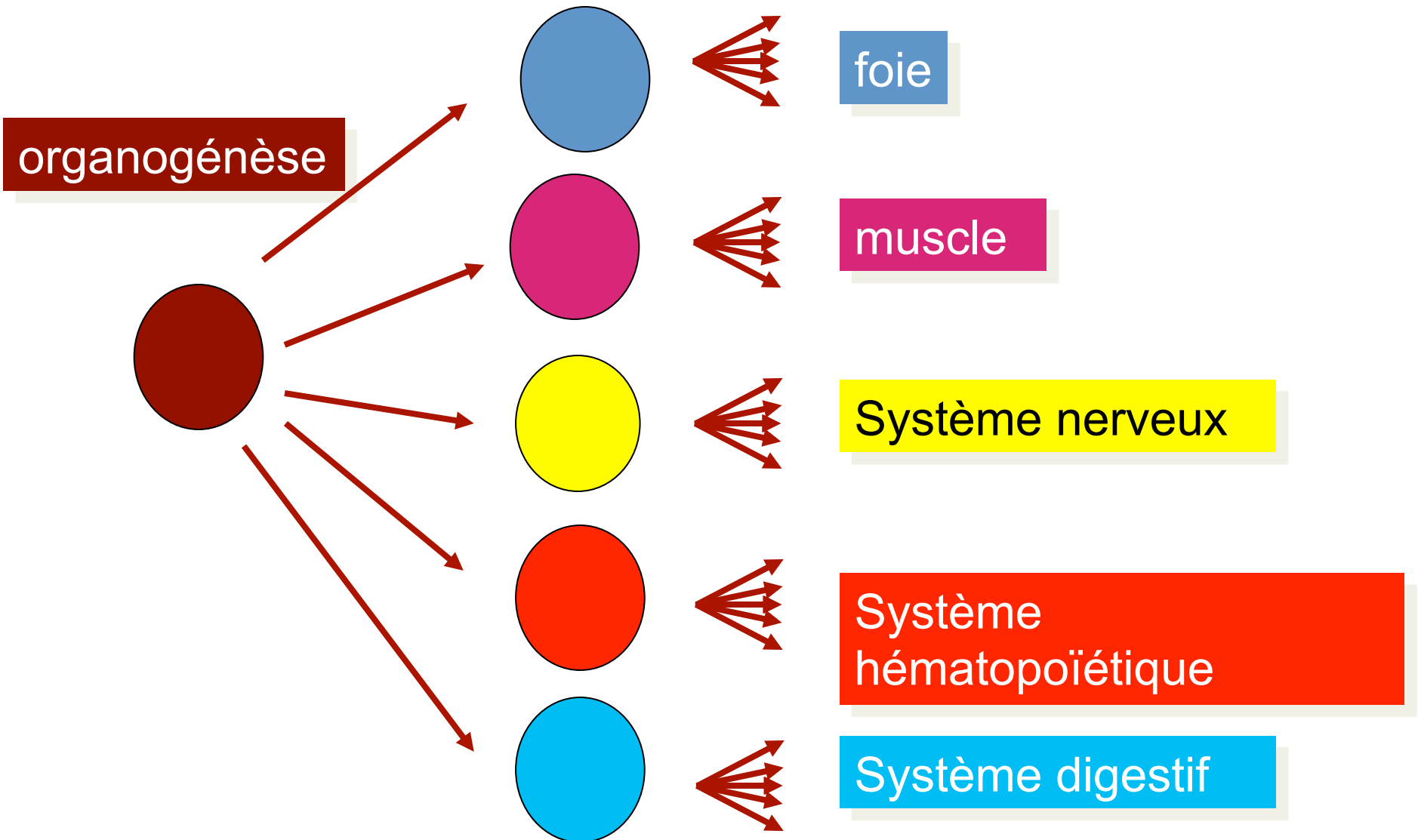
Développement: prolifération et différenciation



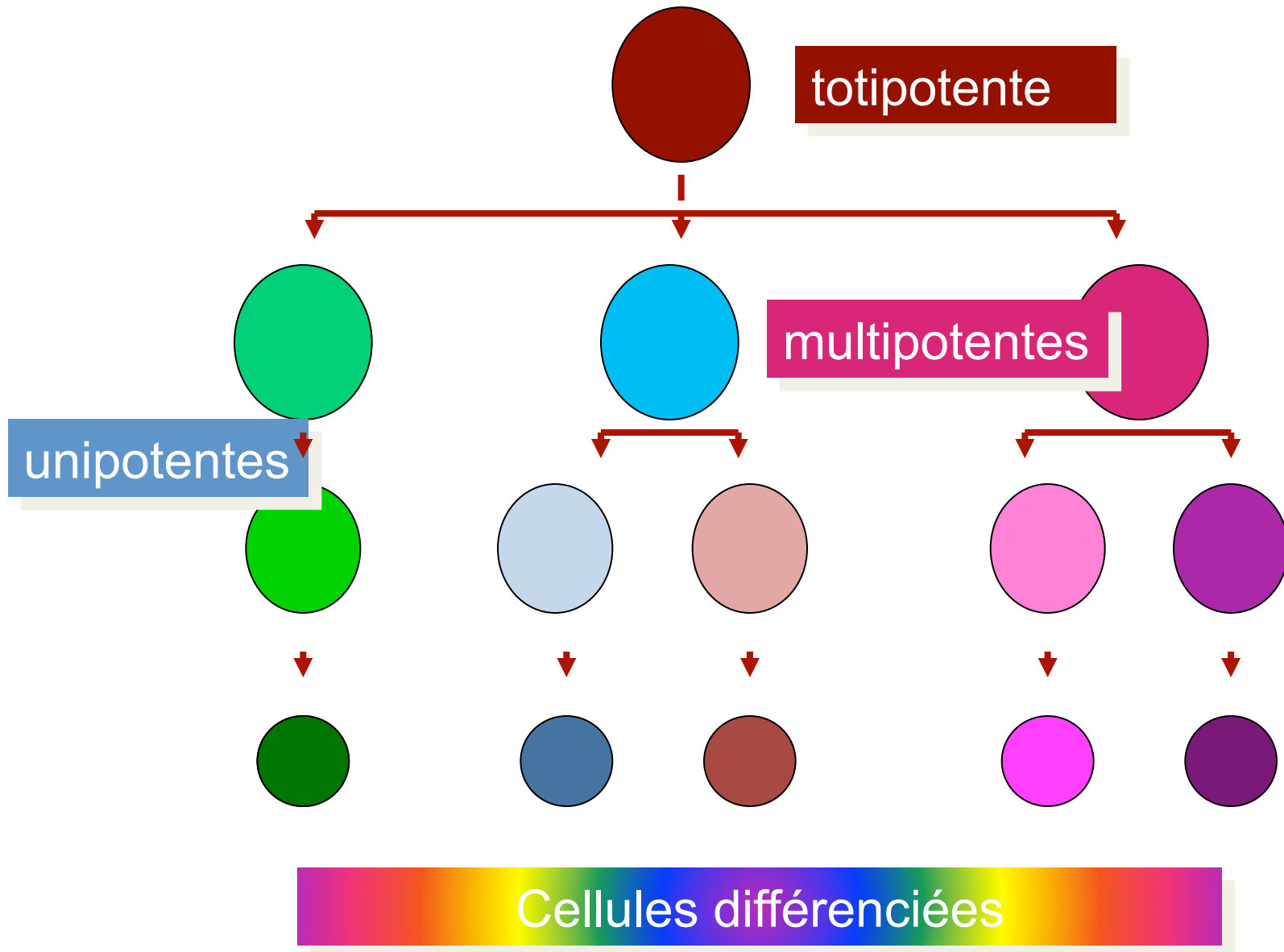
- **Développement**
 - Prolifération cellulaire
 - Différenciation
- **Processus active et vite**



Organogénèse: différenciation de cellules souches

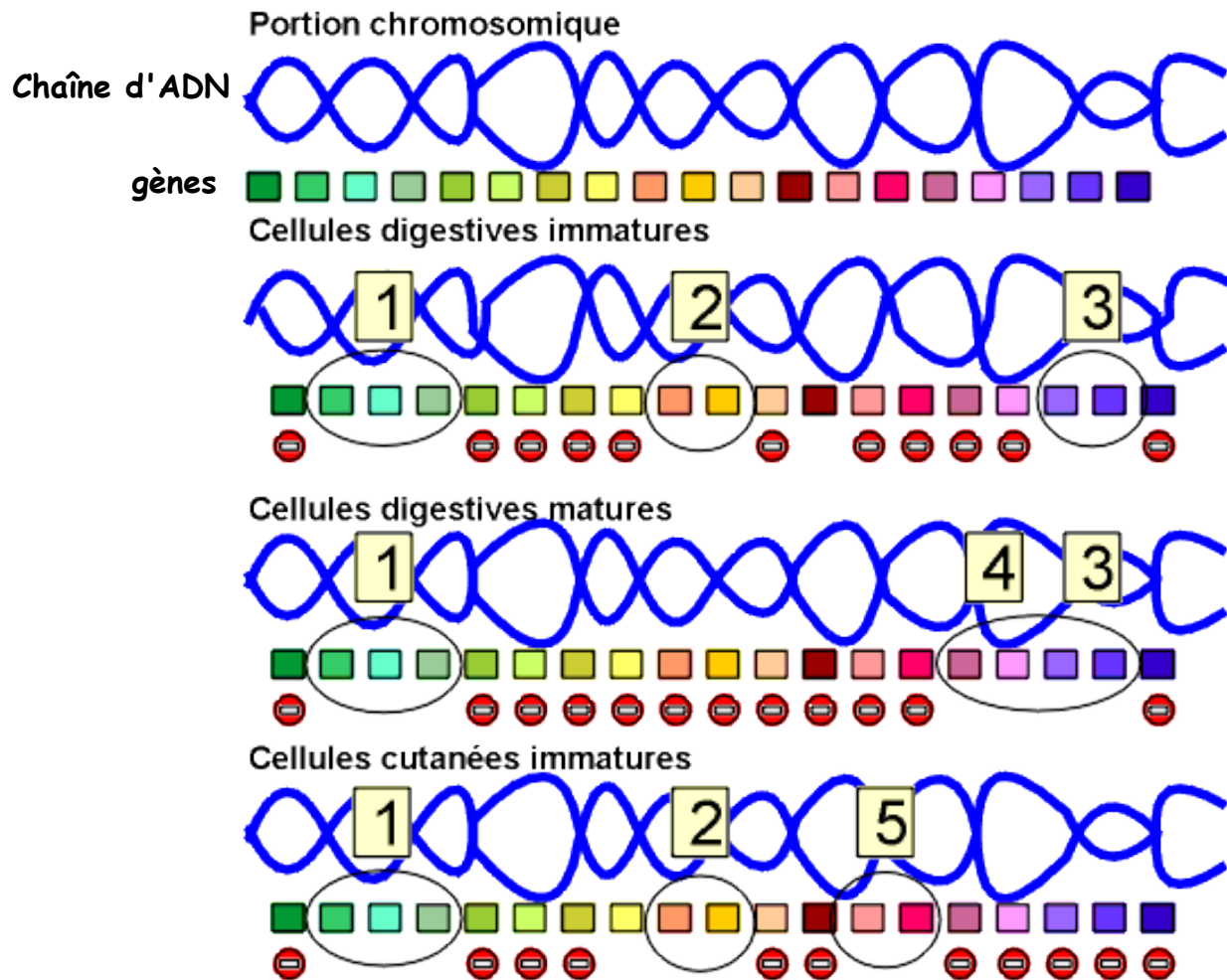


Cellules souches: types différentes



Différenciation cellulaire

La différenciation consiste en la **sélection d'un panel de gènes spécifiques**



1 = (house keeper) exprimés toutes les cellules.

2 = pour prolifération.

3 = gènes spécifiques des cellules intestinales différenciées.

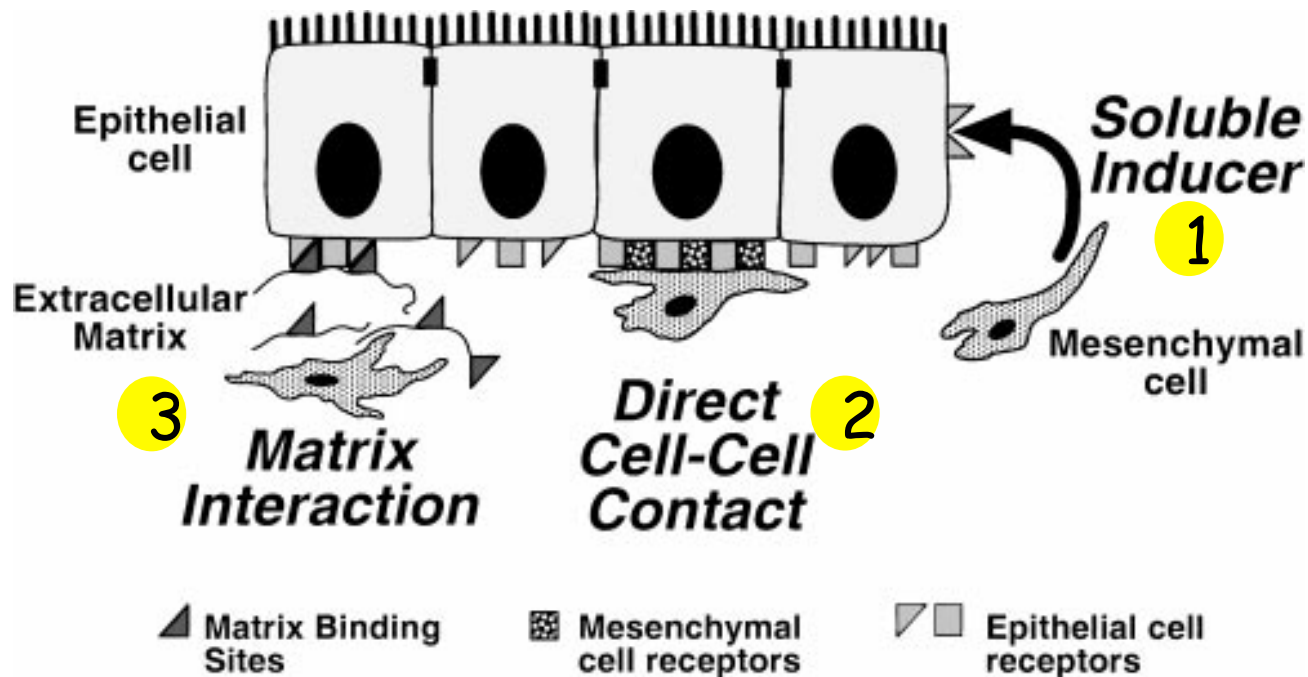
4 = gènes des cellules intestinales matures.

5 = gènes des cellules cutanées.

Contrôles moléculaires et cellulaires de la différenciation

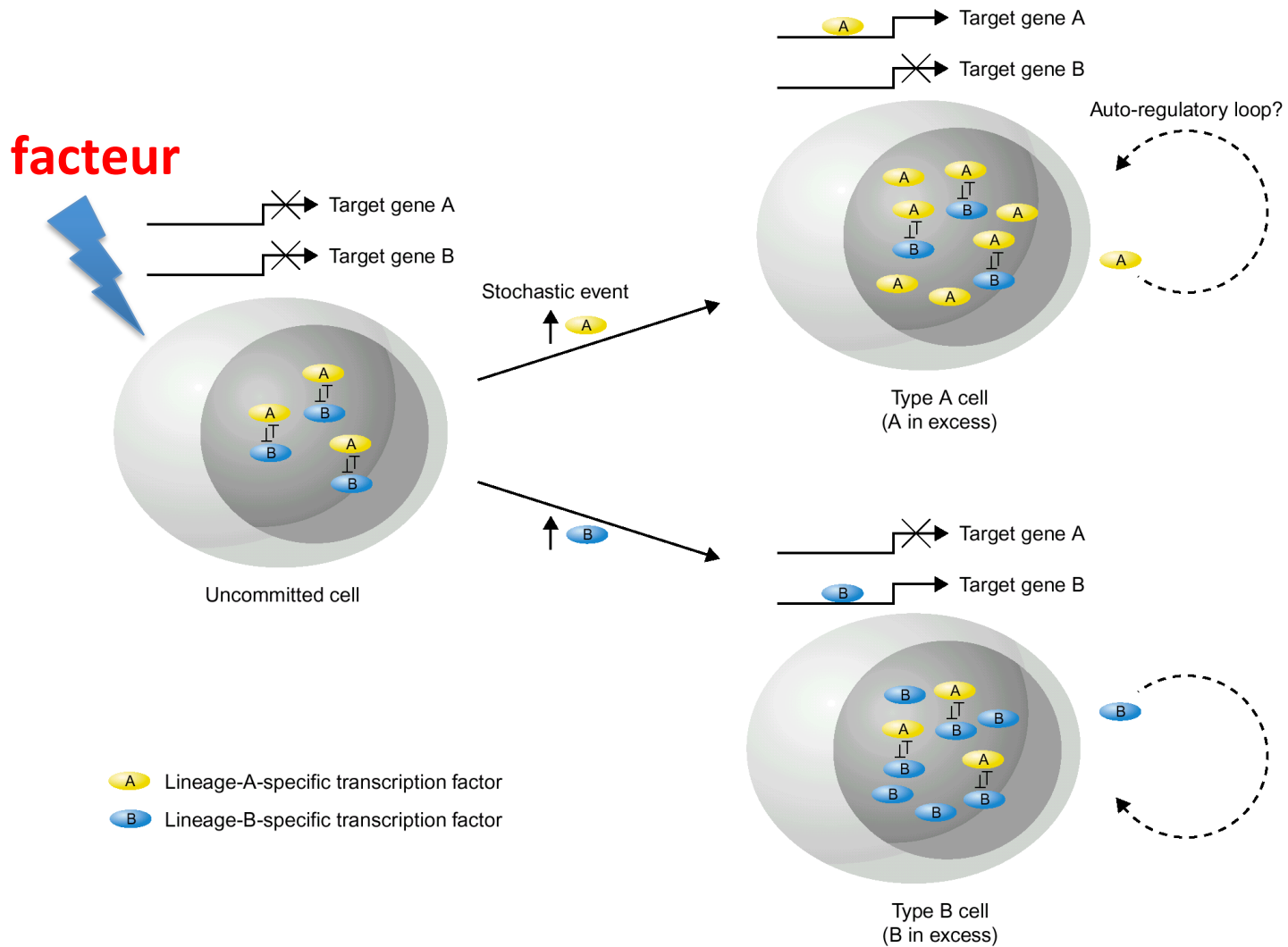
3 types de mécanismes

- 1- Facteurs diffusibles (hormones, facteur de transcription,...)
- 2- Contacts cellule-cellule (cadhérines)
- 3- Matrice extra-cellulaire (intégrines)

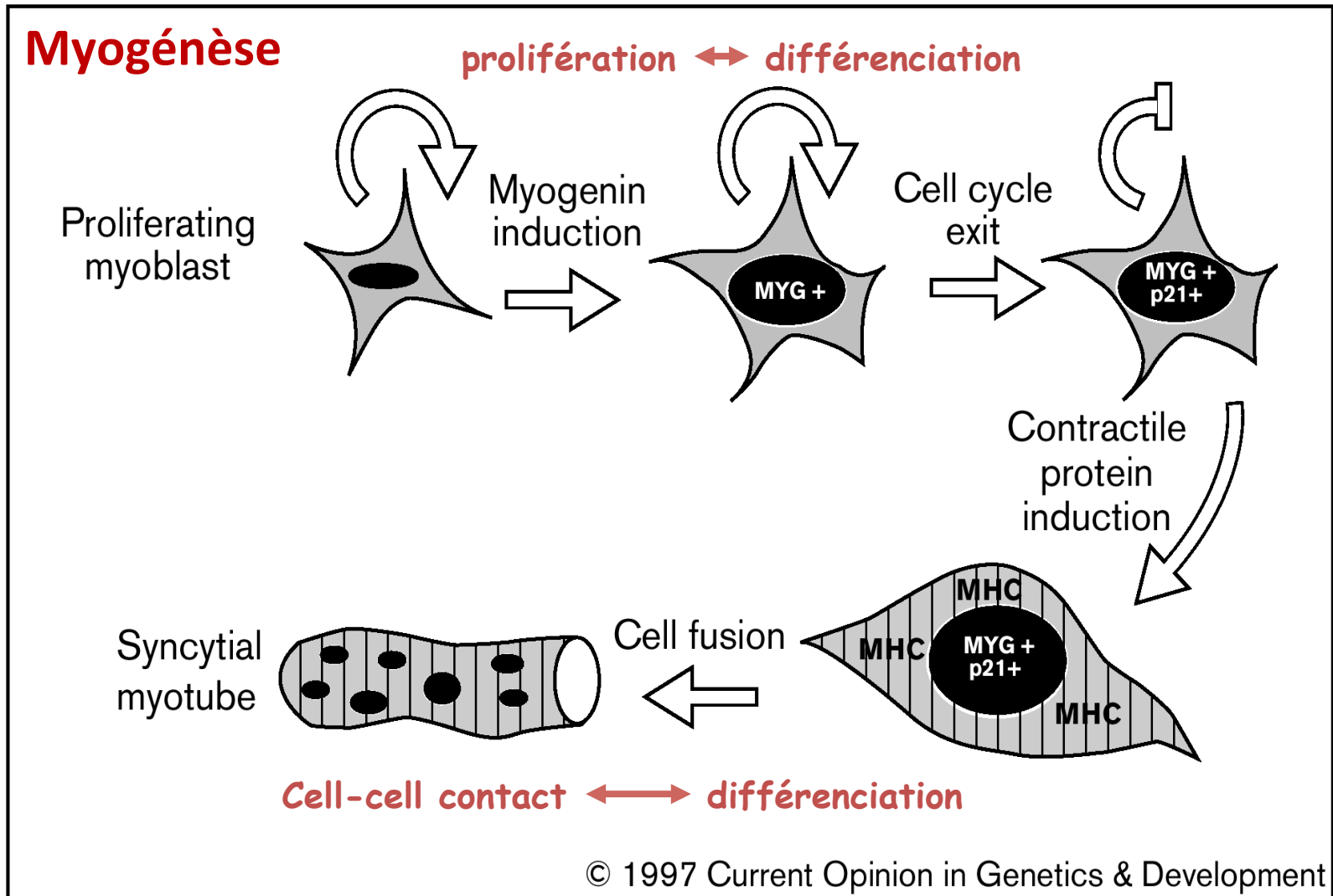


Contrôles moléculaires et cellulaires de la différenciation

Exemple = facteurs diffusibles (facteur de transcription)

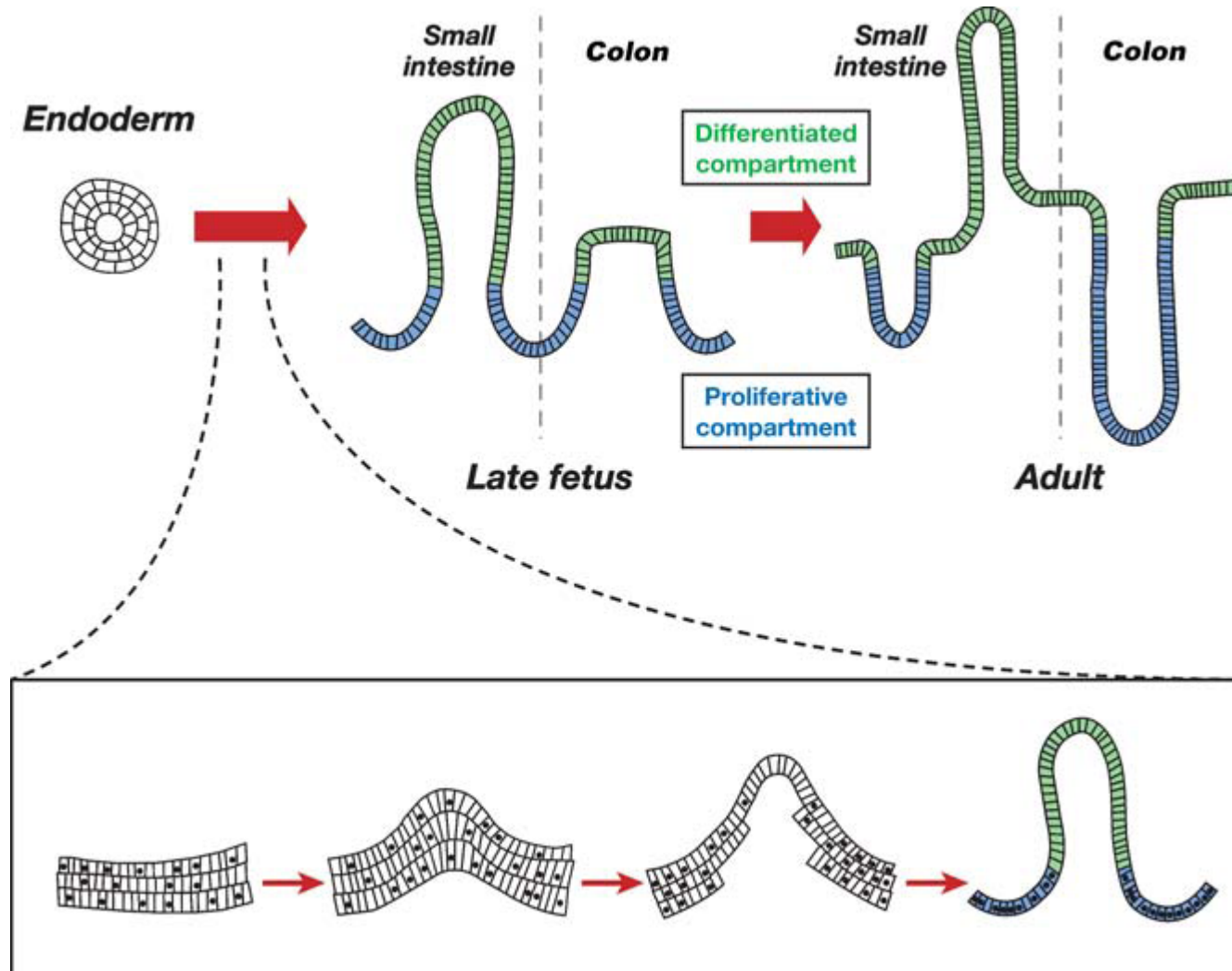


Exemple: différenciation des muscles



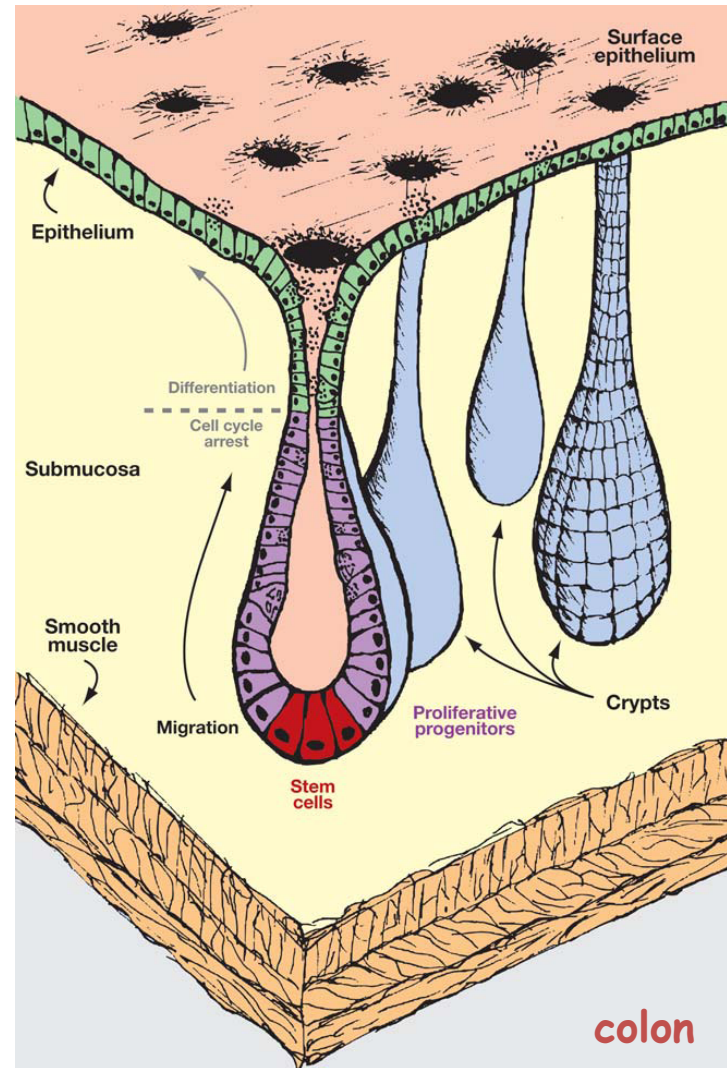
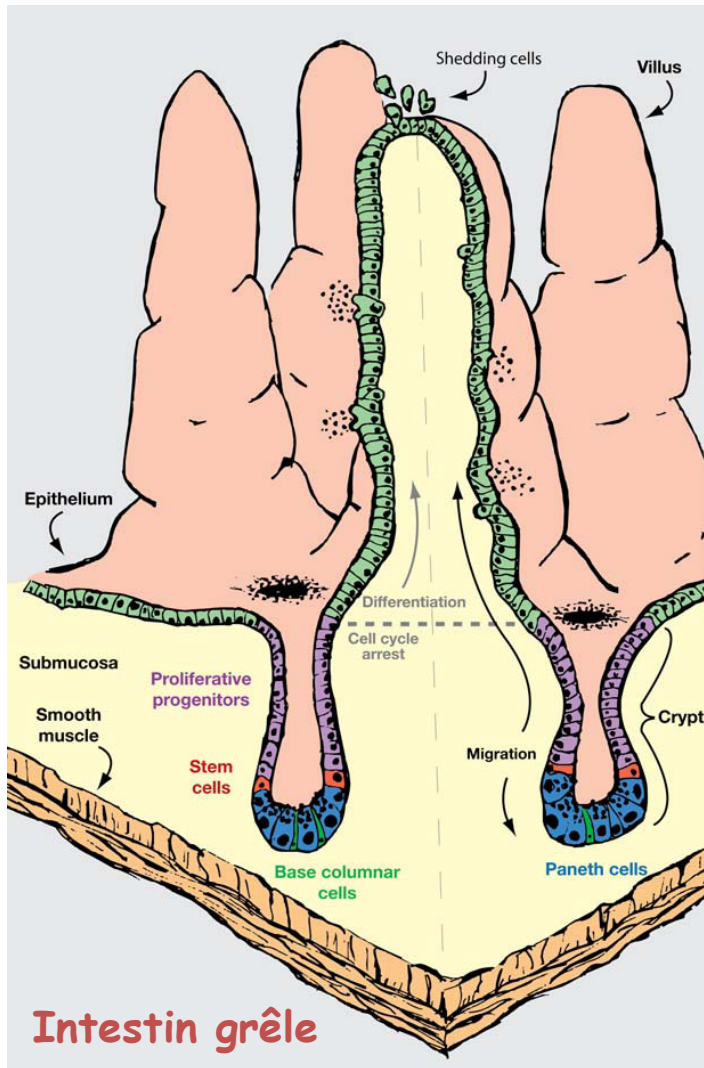
Exemple: différenciation de l'intestine

Origine endodermique



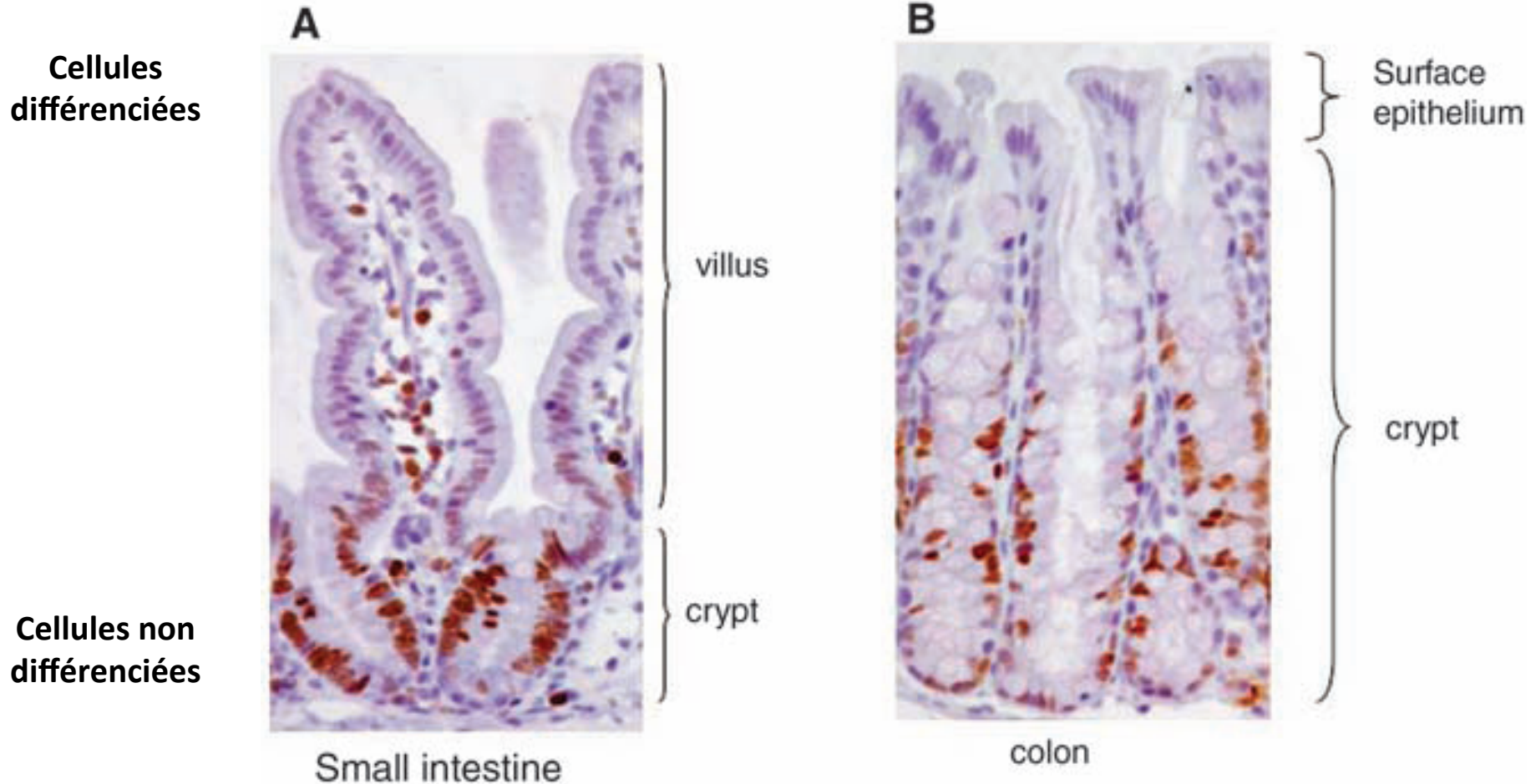
Exemple: différenciation de l'intestine

Différenciation grêle-colon (proximo-distale)



Exemple: différenciation de l'intestine

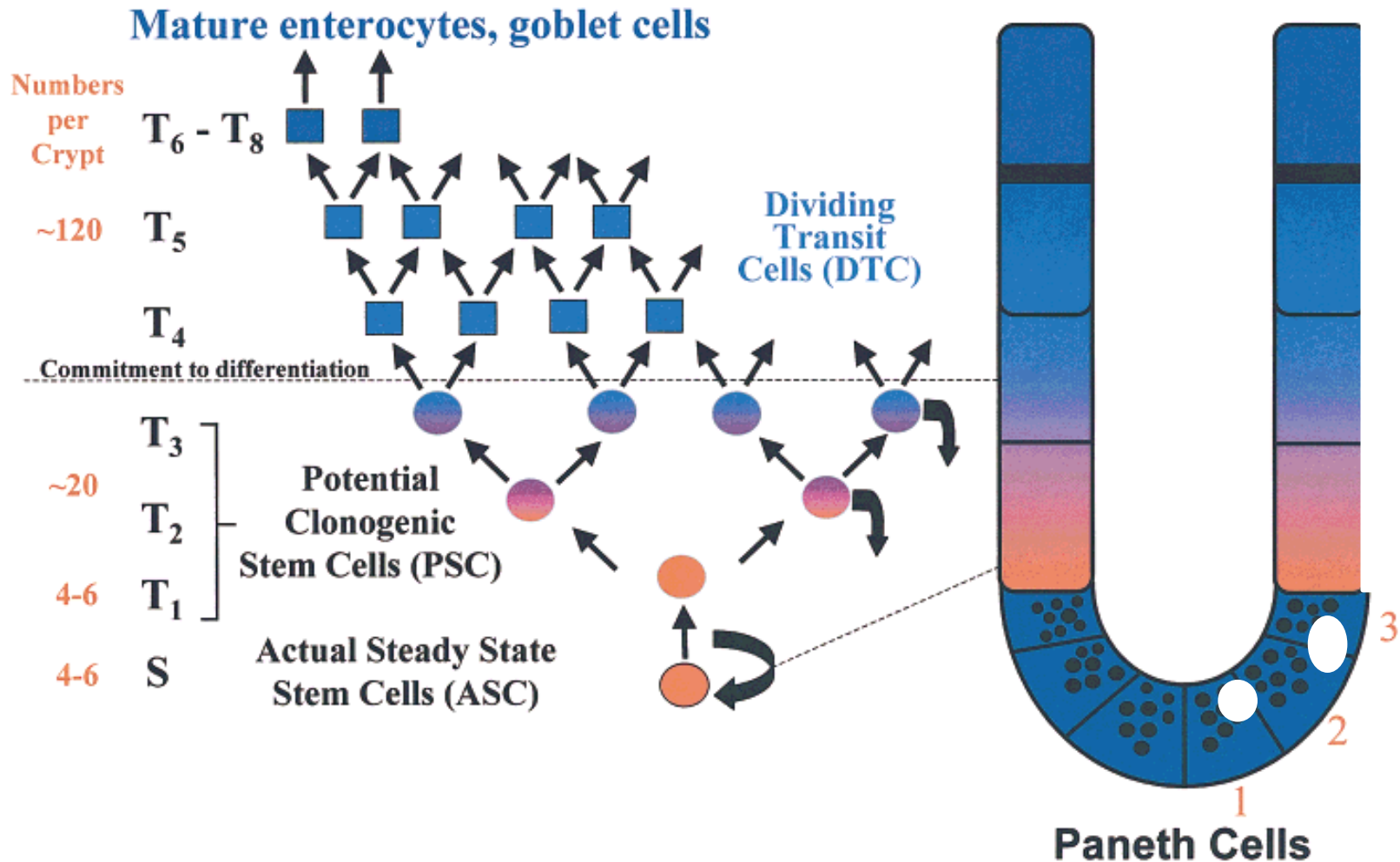
Relation différenciation-prolifération (inversé)



Marquage des cellules par Ki67, marqueur de l'activation du cycle cellulaire

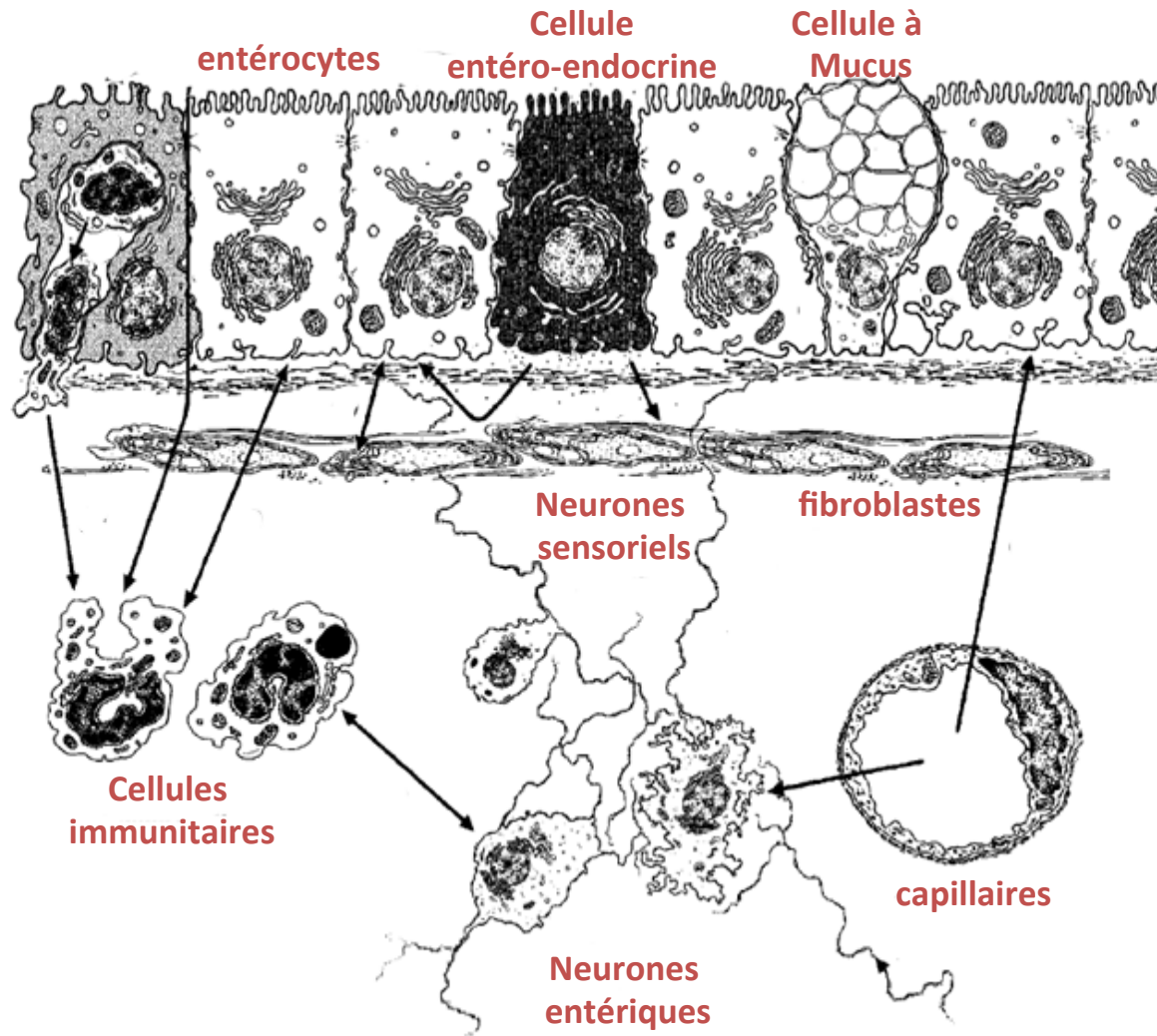
Exemple: différenciation de l'intestine

Différenciation à partir de cellules souches pluripotentes.....

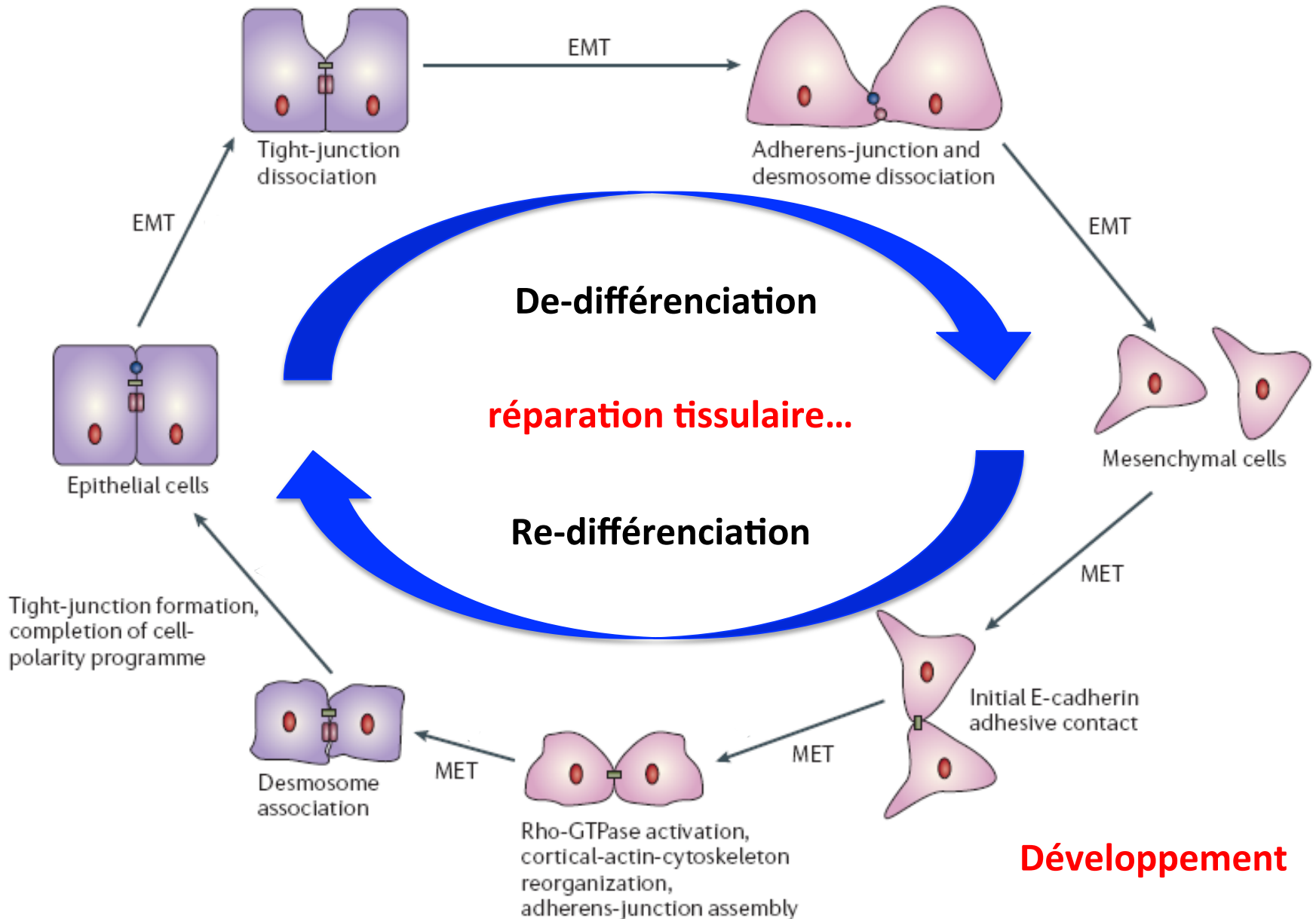


Exemple: différenciation de l'intestine

..... pour produire une différenciation morphologique et fonctionnelle



Différenciation et prolifération lors de la vie



C'est quoi le vieillissement cellulaire?



Vieillessement: Stigmates cellulaires communs

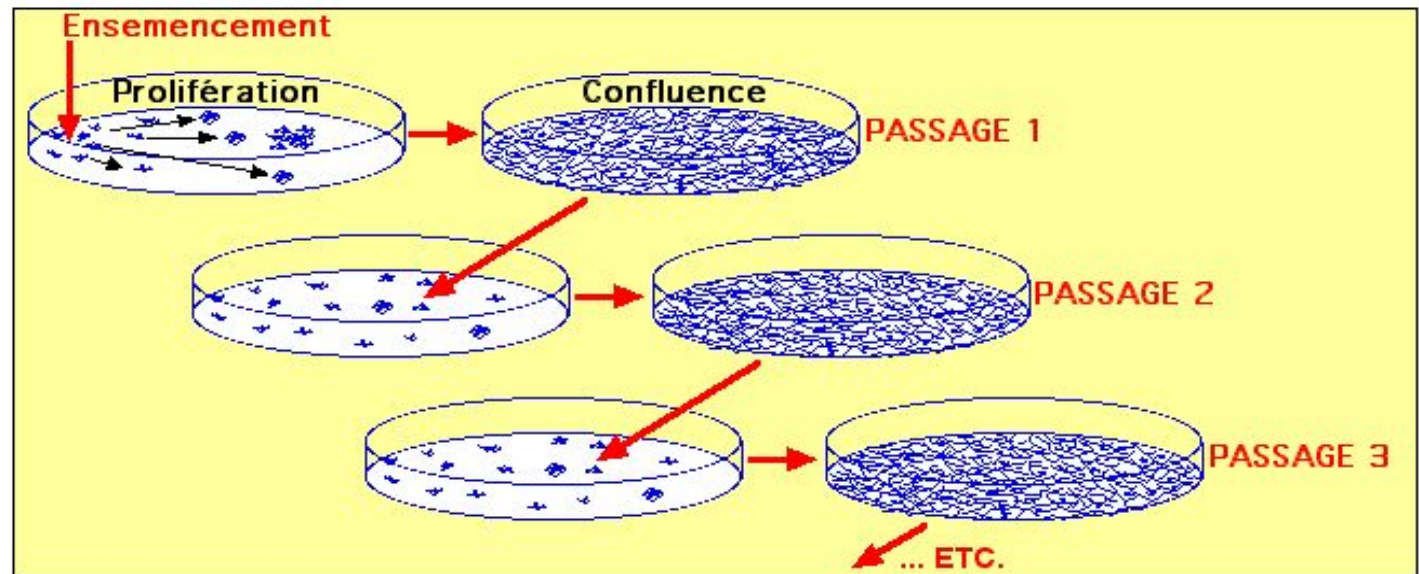
- Anomalies élémentaires
 - *Senescence répllicative*
 - *Stress oxydatif*
 - *Inflammation*
 - *Dégradation et élimination des protéines*
 - *Réparation de l'ADN*
- —→ souffrance puis de mort cellulaire

Il commence à partir de 25-30 ans!!



Senescence cellulaire

- **Horloge biologique cellulaire**
 - **Senescence répllicative**
 - » Limite de Hayflick (1959)
 - » Fibroblasts → 50 divisions



Senescence cellulaire

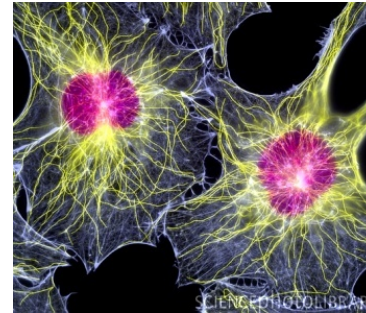
- **Horloge biologique cellulaire**

- # divisions varie avec l'âge; fibroblastes de

- » fœtus : 50 cycles

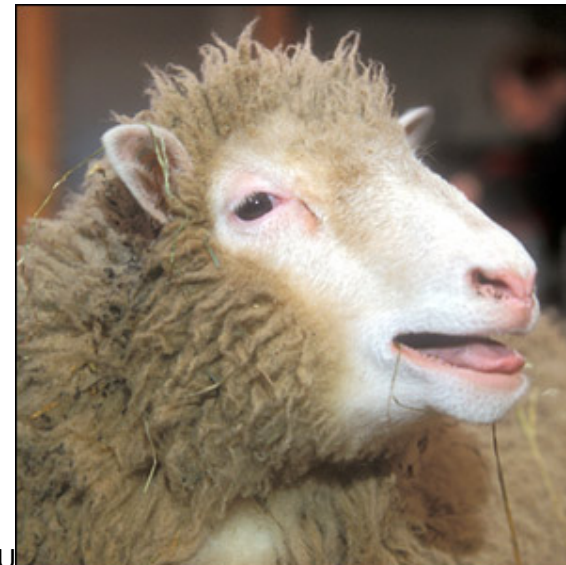
- » adulte : 40 cycles

- » homme de 80 ans : 30 cycles



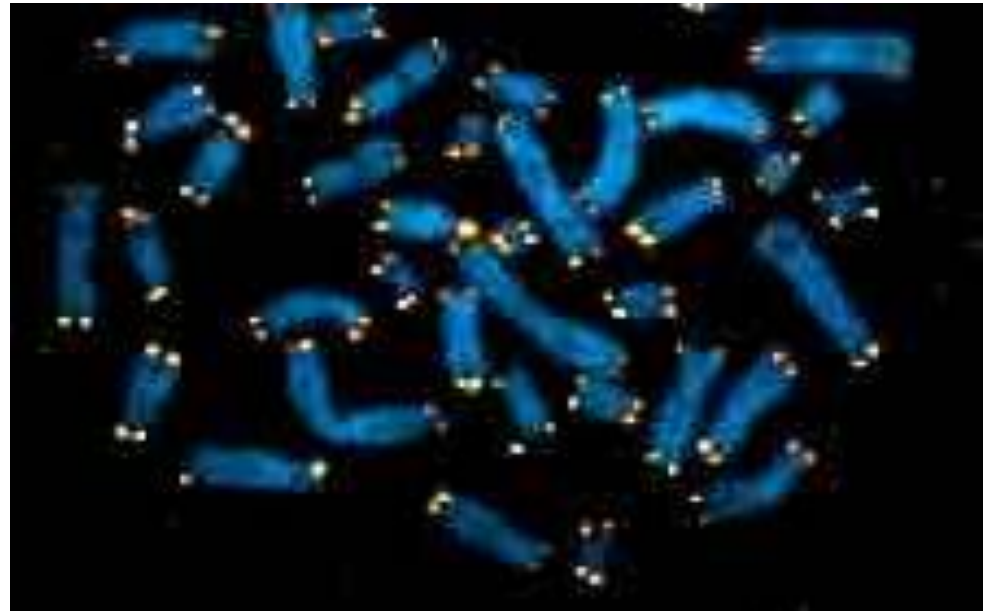
- **mouton Dolly**

- » Vieillessement précoce?

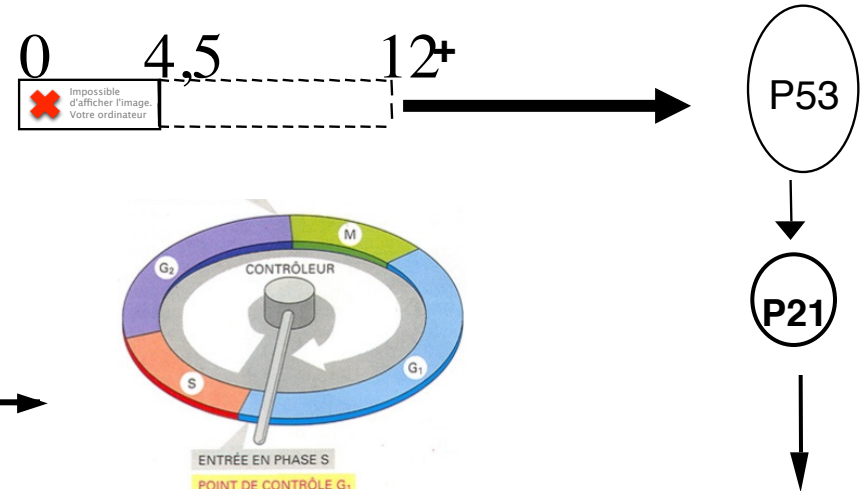
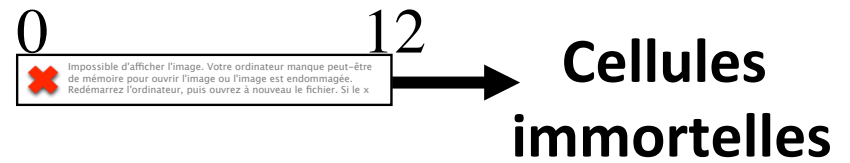
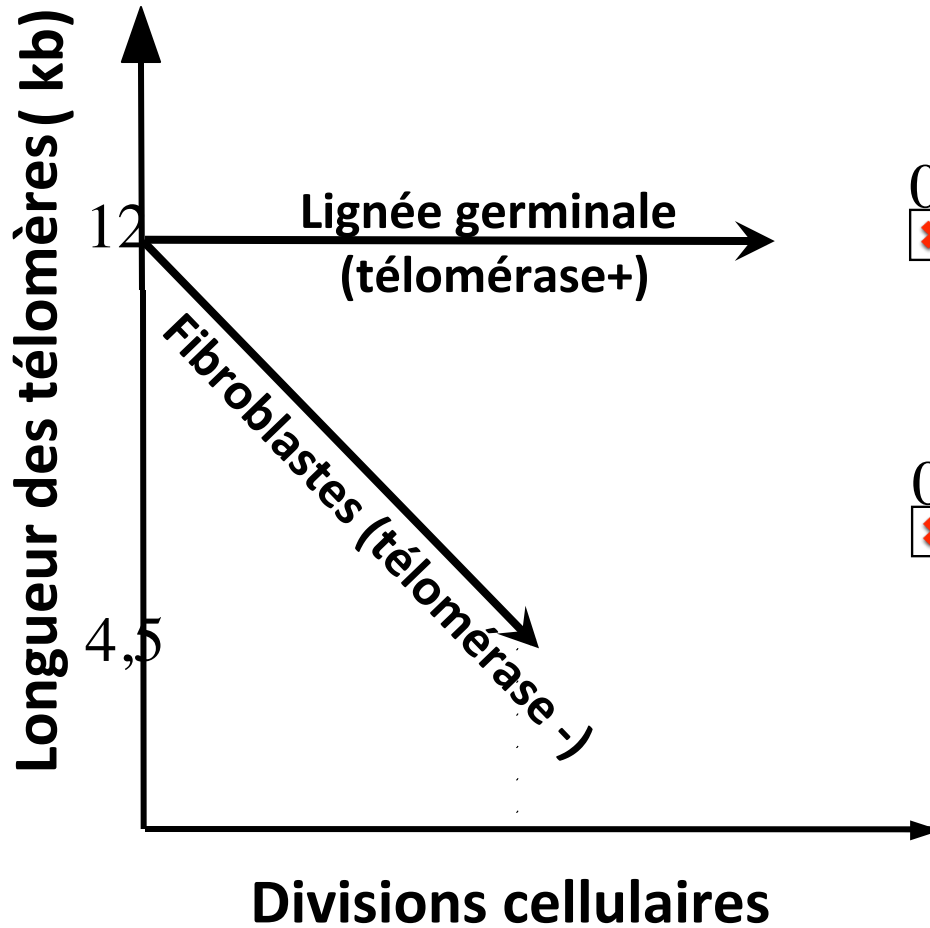


Mémoire de divisions cellulaire

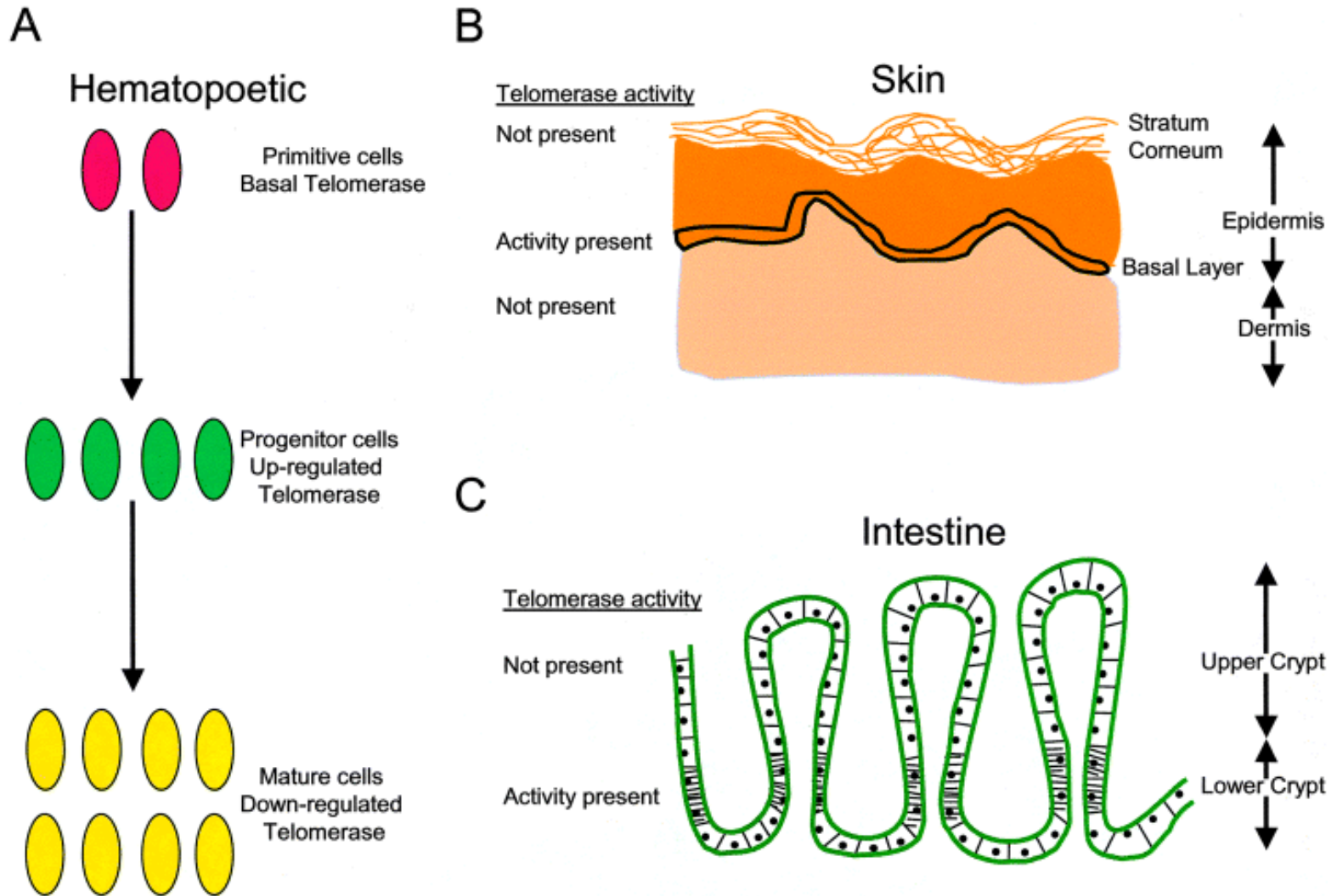
- **Duplication d'ADN chromosomique**
 - **Telomère**
 - » l'extrémité des chromosomes
 - » d'éléments nucléotidiques répétitifs
- **Sénescence cellulaire → réduction télomérique**
- **La longueur des télomères « décide »**
 - # de divisions
 - durée de vie de cellules



Signal de télomères?



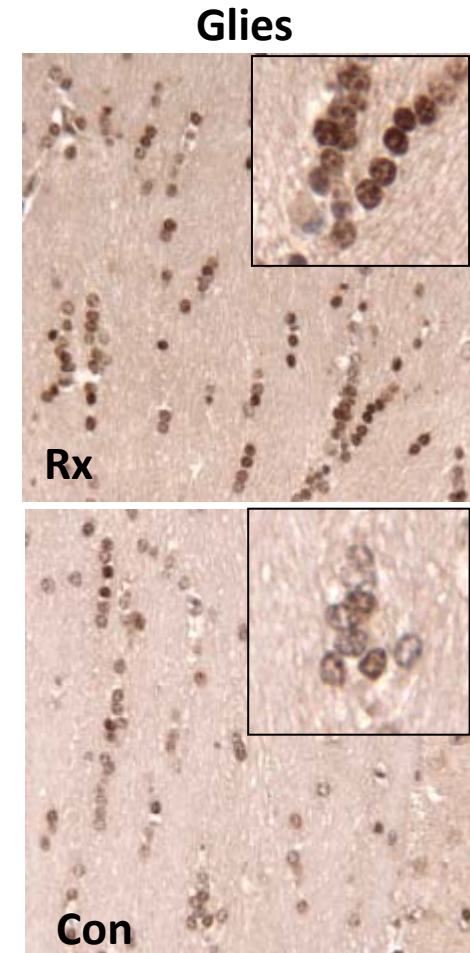
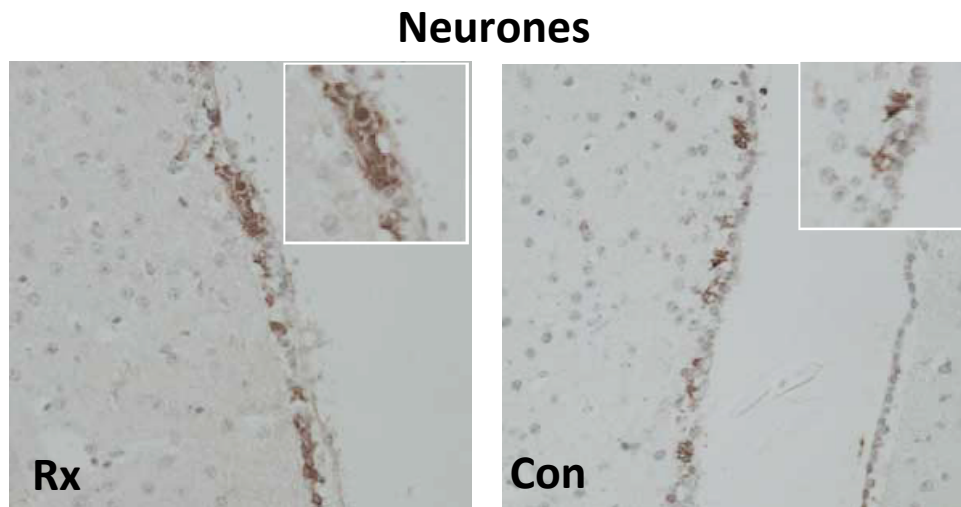
Activité télomérase dans les tissus



Téломérase activité renouvèle le SNC

Jaskelioff et al 2011 Nature

- **Souris âgée: télomérase réactivée**
 - Neurogénèse
 - Plus de glies
 - Comportement ↑
 - » apprentissage



Vieillessement: Stigmates cellulaires communs

- Anomalies élémentaires

- ✓ *Senescence répllicative*

- *Stress oxydatif*

- *Inflammation*

- *Dégradation et élimination des protéines*

- *Réparation de l'ADN*

- —→ souffrance puis de mort cellulaire



Stresse Oxydatif

- **Métabolisme cellulaire → radicaux libres**
 - ROS = reactive oxygen species = ERO
 - NB le métabolisme de neurones est très actif

- **Stresse oxydatif**
 - Synthèse >> detoxification

Origine et réponses cellulaires aux ROS

Sources endogènes

- Mitochondries
- Peroxysomes
- Lipoxygénases
- NADPH oxydase
- Cytochrome P450

Défenses antioxydantes

- Systèmes enzymatiques:
 - CAT, SOD, GPx
- Systèmes non-enzymatiques
 - Glutathion
 - vitamines (A, C et E)

Sources exogènes

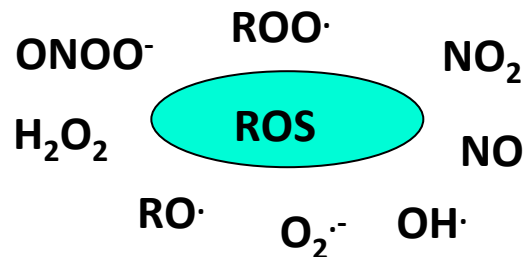
- UV
- Radiations ionisantes
- Toxines
- inflammation (cytokines)

Taux basal



Homéostasie

- Croissance normale
- métabolisme normal



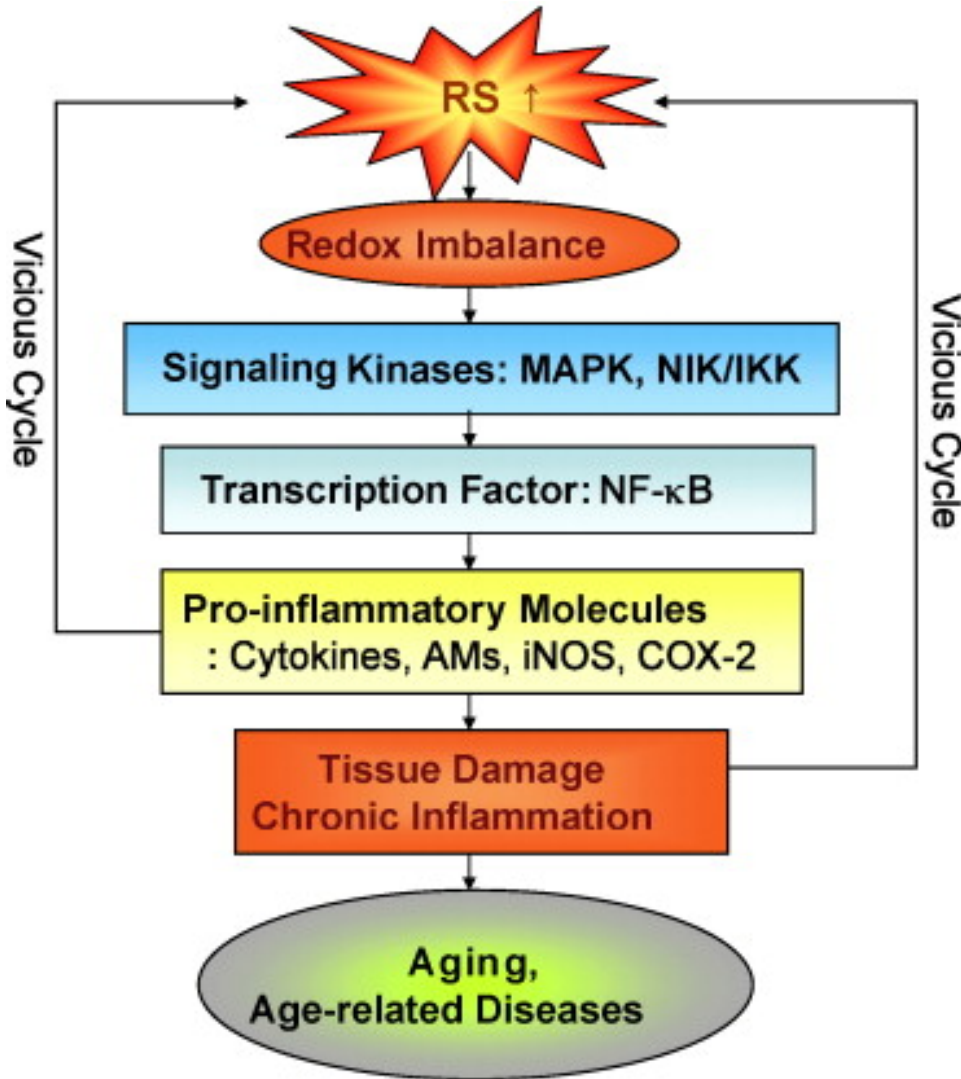
Taux élevé



Altération des fonctions physiologiques

- vieillissement
- maladie
- mort cellulaire

ROS induisent l'inflammation

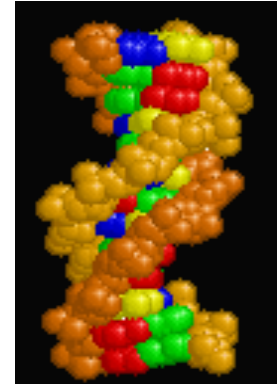


- **↑ ROS avec âge →**
 - plusieurs cytokines inflammatoire
 - IL-6
 - » effet délétère sur LTP
 - Cytokines stimule les astrocytes et microglie
 - » Cercle vicieux
- **Au cours de la vie:**
 - ↑ processus délétère aux cellules
 - ↓ renouvellement de cellules

Cibles des ROS dans la cellule

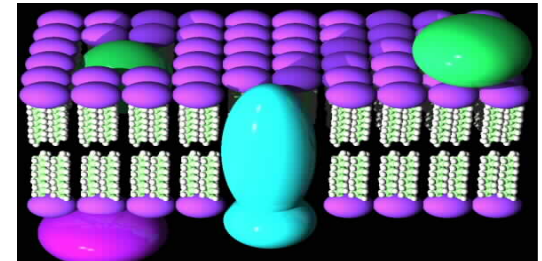
- Oxydation de l'ADN

- Mutations :
- Coupures
- Délétions ADN mitochondrial



- Oxydation des lipides

- Membranes → Peroxydes lipidiques

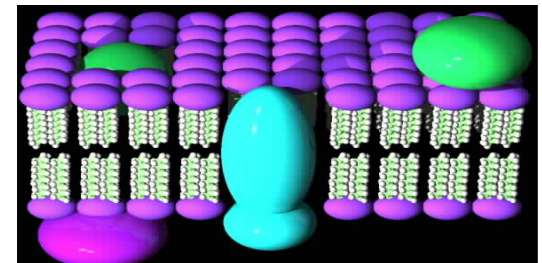


- Oxydation des protéines

- Modifications oxydatives multiples (carbonyles)

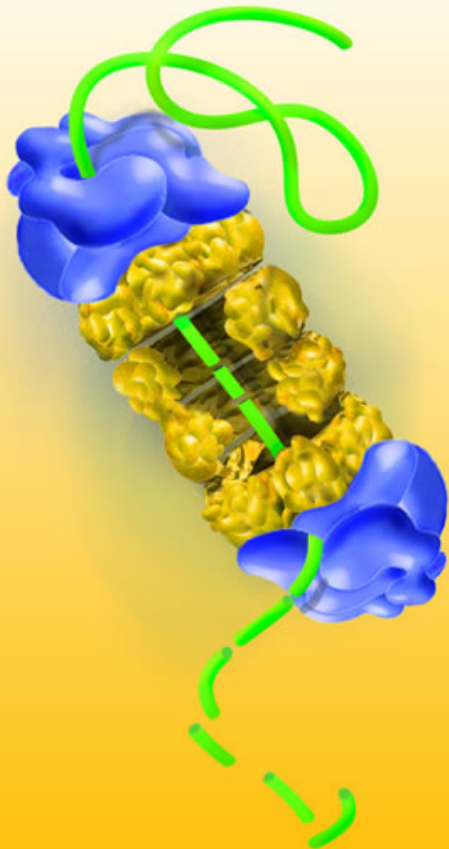
Cibles des ROS dans la cellule

- *Oxydation de l'ADN*
 - Cancer
 - Récepteurs et transmetteurs
 - Protéines structuraux
- *Oxydation des lipides*
 - Transmission potentiel d'action
- *Oxydation des protéines*
 - Modifications du protéasome
 - Accumulation dans la cellule

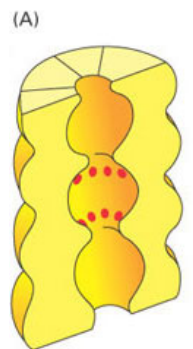


Protéasome: protéines endommagées

PROTEASOME



- Complexes enzymatiques
- Dégrader les protéines
 - mal repliées
 - dénaturées



19S caps have 16-18 subunits: 6 with ATPase activity

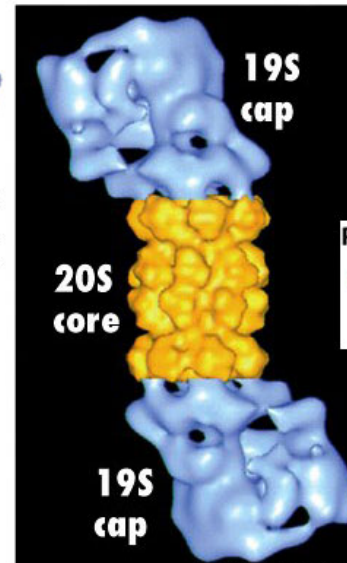
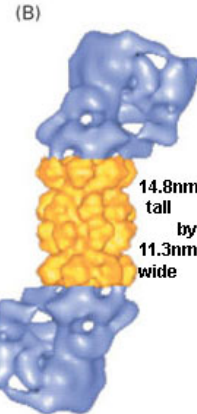


Figure 7-36 Essential Cell Biology, 2/e. (© 2004 Garland Science)

26S proteasome mcb6e - fig 3.29

Vieillessement: Stigmates cellulaires communs

- Anomalies élémentaires
 - ✓ *Senescence réplivative*
 - ✓ *Stress oxydatif*
 - ✓ *Inflammation*
 - ✓ *Dégradation et élimination des protéines*
 - *Réparation de l'ADN*
- —→ souffrance puis de mort cellulaire



Réparation de l'ADN

Maladies du vieillissement



Progéria

XPD TTD (5' → 3' helicase)



15 ans

48 ans

Syndrome de Werner
Wrn (DNA helicase)

Vieillesse: Stigmates cellulaires communs

- Anomalies élémentaires
 - ✓ *Senescence réplivative*
 - ✓ *Stress oxydatif*
 - ✓ *Inflammation*
 - ✓ *Dégradation et élimination des protéines*
 - ✓ *Réparation de l'ADN*
- —→ souffrance puis de mort cellulaire

et les contrôles de ces processus sont.....?



Gènes: programme de vieillissement?

Différente selon les espèces

Quelques exemples...

Mouche 2-3 semaines



Homo sapiens 100 ans



Souris 2 ans



Tortue

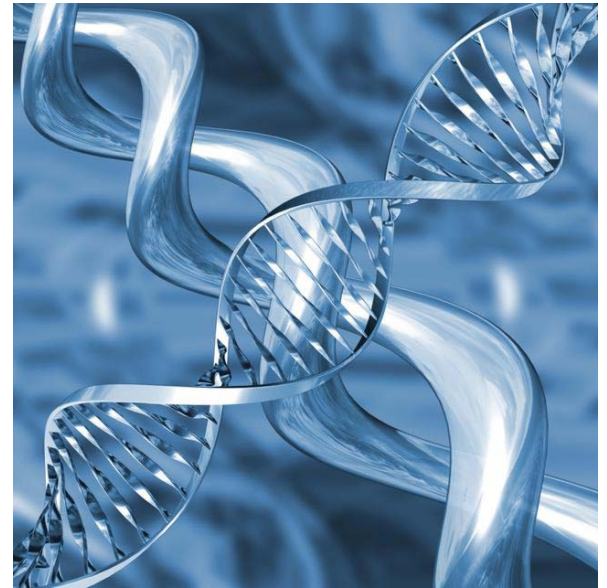


C. Elegans 1 mois



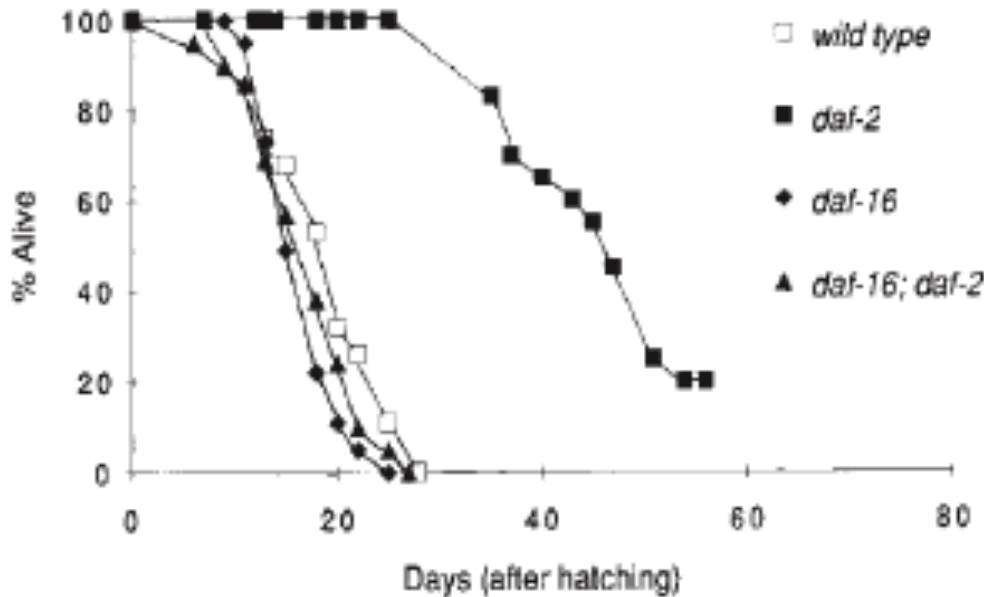
Des gènes peuvent diriger le vieillissement

- **Beaucoup**
 - Liés au cancer/↓ de la longévité
- **Thioredoxin sur-expression**
 - Gène anti-oxydant
 - Allonge la durée de vie de 22-35%
- **Klotho (-/-)**
 - Accélère le vieillissement
 - Inhibe l'insuline et sa signalisation



Le premier gène identifié daf-2

C. elegans muté pour daf-2 vit deux fois plus longtemps que la souche non mutée

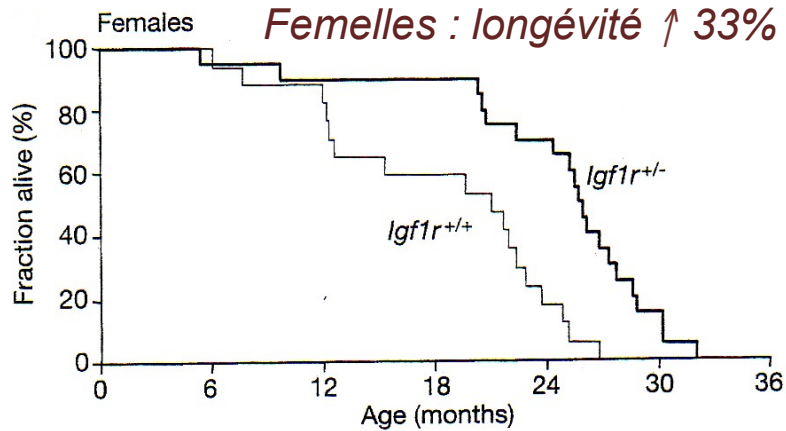


Le gène daf-2 code pour le récepteur à l'insuline de *C. elegans*

Kenyon 1993

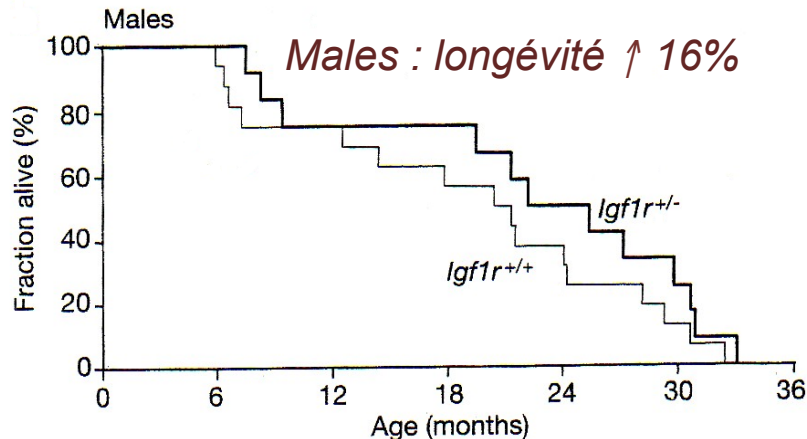
Durée de vie augmentée chez des souris mutées pour IGF-1R

IGF-1R pour insulin-like growth factor type 1 receptor



Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Genetics

Les souris mutées sont plus petites



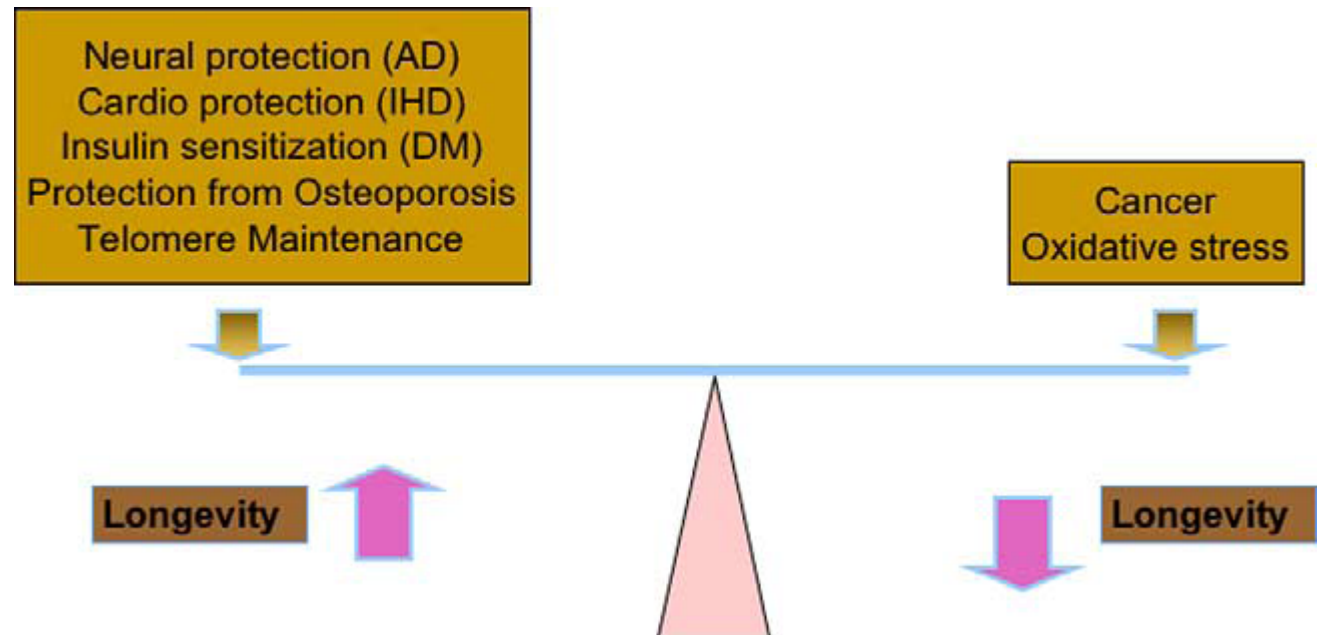
Pourquoi?

- Voie de IGF-1 → gènes
- stress oxydatif

Holzenberger et al, 2003 - Nature

Et chez l'Homme?

- **Chez les centenaires**
 - mutations ↓ l'activité de l'IGF-1R
 - Suh et al PNAS 2008
- **Comment?**



Mais.....

Plasma IGF-I levels and cognitive performance in older women

Olivia Okereke^{a,b,*}, Jae Hee Kang^b, Jing Ma^b, Susan E. Hankinson^{b,c},
Michael N. Pollak^d, Francine Grodstein^{a,b,c}

Neurobiology of Aging 28 (2007) 135–142

- **Les meilleures performances cognitives seraient associées à des taux d'IGF-1 élevés!**

Et.....

Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signalling

Aileen M. Moloney^a, Rebecca J. Griffin^{a,1}, Suzanne Timmons^a,
Rosemary O'Connor^a, Rivka Ravid^b, Cora O'Neill^{a,*}

Neurobiology of Aging 31 (2010) 224–243

- **La MA est fortement liée avec des dysfonctionnements de l'insuline et de l'IGF-1**

Le vieillissement cellulaire: son effet sur l'organe (exemple du système nerveux)?



Déclin neurologique: Atrophie cérébrale



- **Atrophie du cerveau**
 - neurones
 - ↓ matière blanche
 - » myéline
 - » neurites



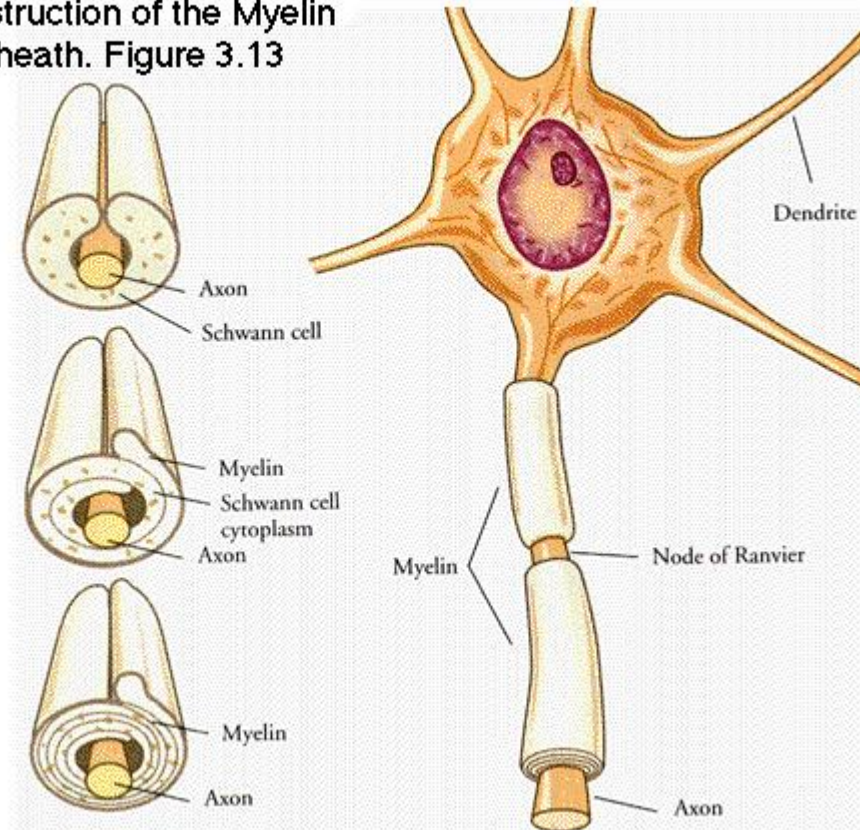
Atrophie: matière blanche

- ↓ matière blanche chez les âgés
 - Myéline
 - Axones : Connectivité

- **Myéline**

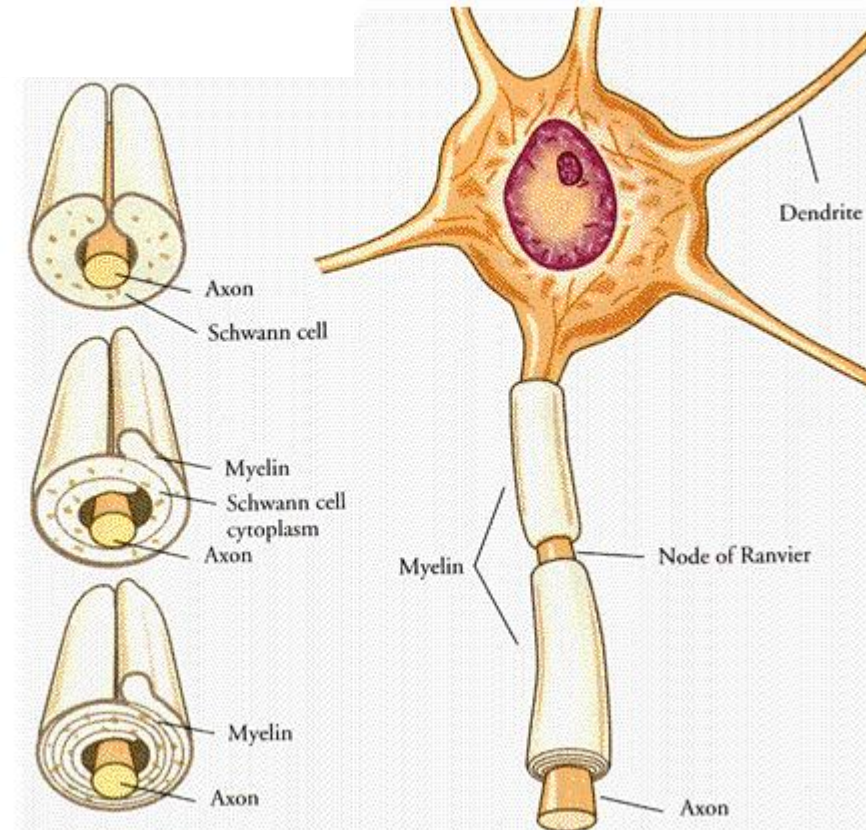
- ↑ vitesse d'PA
- Gaine de myéline
 - » Membrane des oligodendrocytes

Construction of the Myelin Sheath. Figure 3.13



Atrophie: matière blanche

- ↓ **Myéline**
 - ↓ vitesse de conduction de la PA
 - Changement de séquence d'activité synaptique
 - » ↓ Efficacité fonctionnelle
- ↓ **axones**
 - ↓ connectivité neuronal
 - » Déclin neurologique



Atrophie: mort neuronal

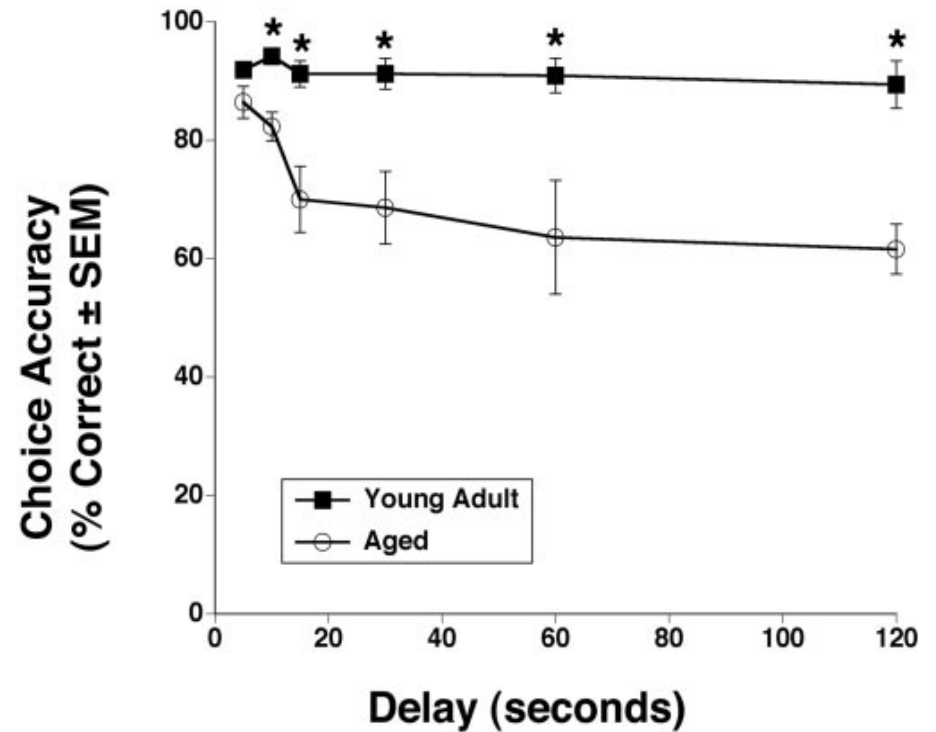
- **Vieillessement normal?**
- **Perte neuronale pas uniforme dans le SNC, mais c'est lié au déficit cognitif**
 - Singes, chiens, souris
 - et probablement chez l'Homme!

Mort neuronal cortical : pas uniforme

Smith et al (2004) J Neuroscience

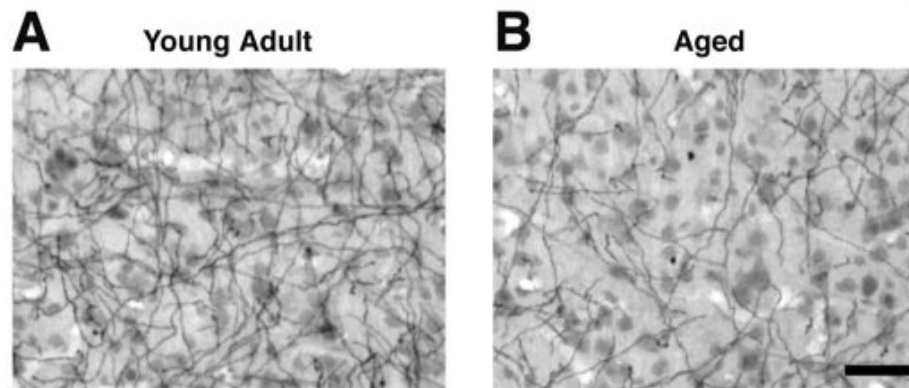
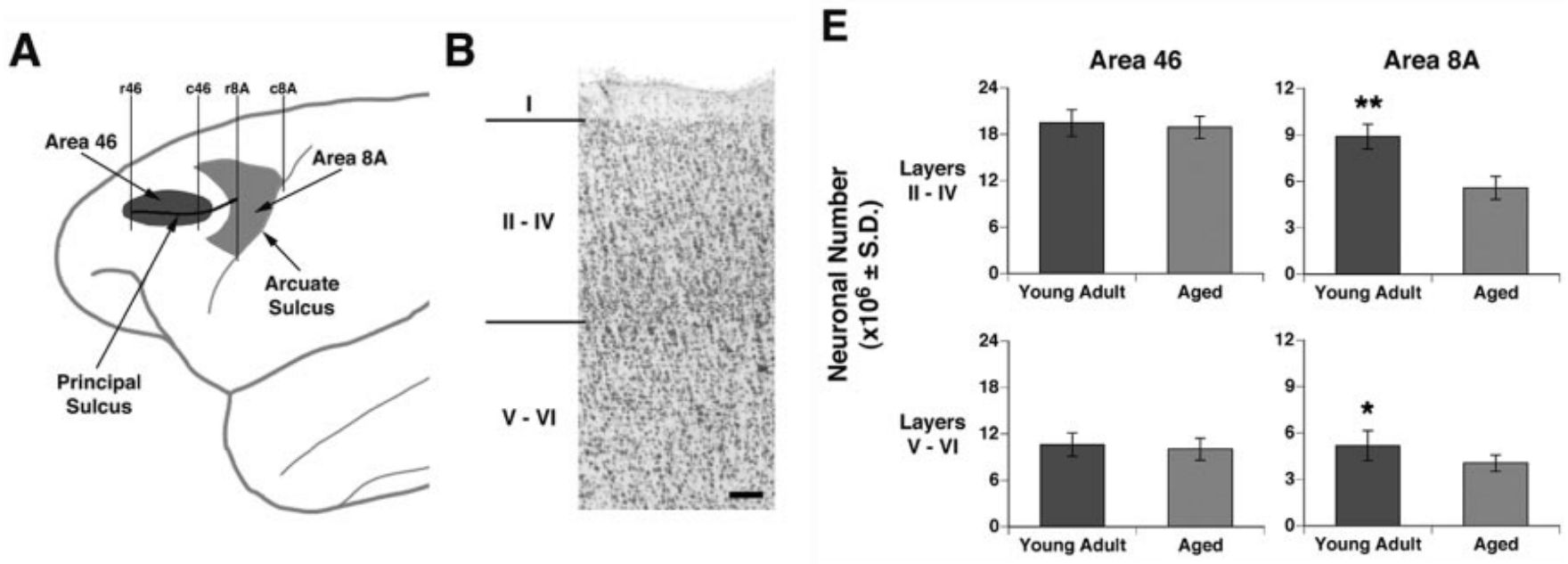


**Bonbon est caché dessous
1 pot**



Mort neuronal cortical : pas uniforme

Smith et al (2004) J Neuroscience



↓ **Fibres neuronales**
= ↓ connexions entre
les neurones

Atrophie: mort neuronal

- **Pourquoi?**

- **Accumulation de dégâts cellulaires**

- → apoptose

- » ↑ ROS → ↓ fonctionnement mitochondrial

- » ↓ facteurs de croissances (hormones, BDNF, IGF-1)

- **+ problèmes de pathologie**

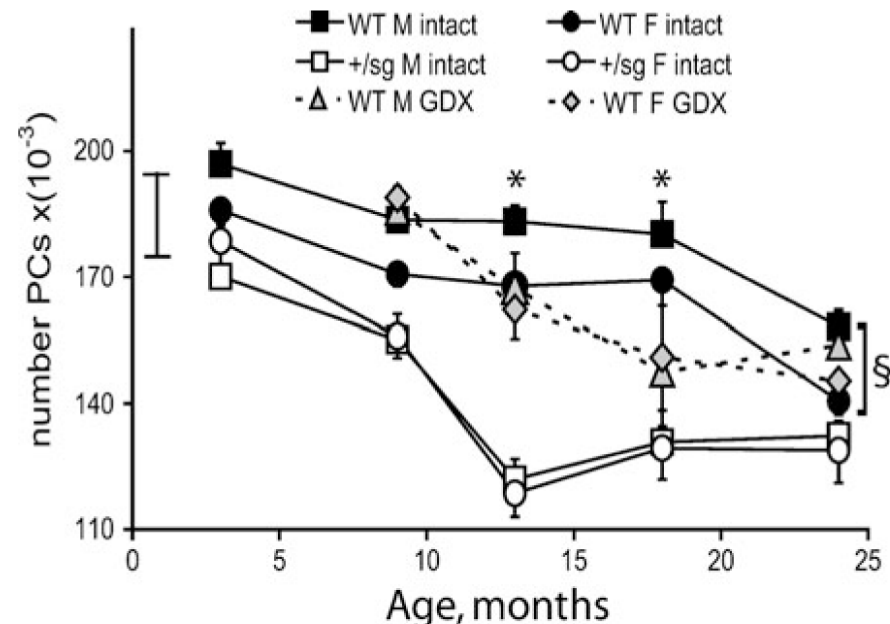
- **accumulation protéique**

- » mal conformée

- » Dépôts, inclusions

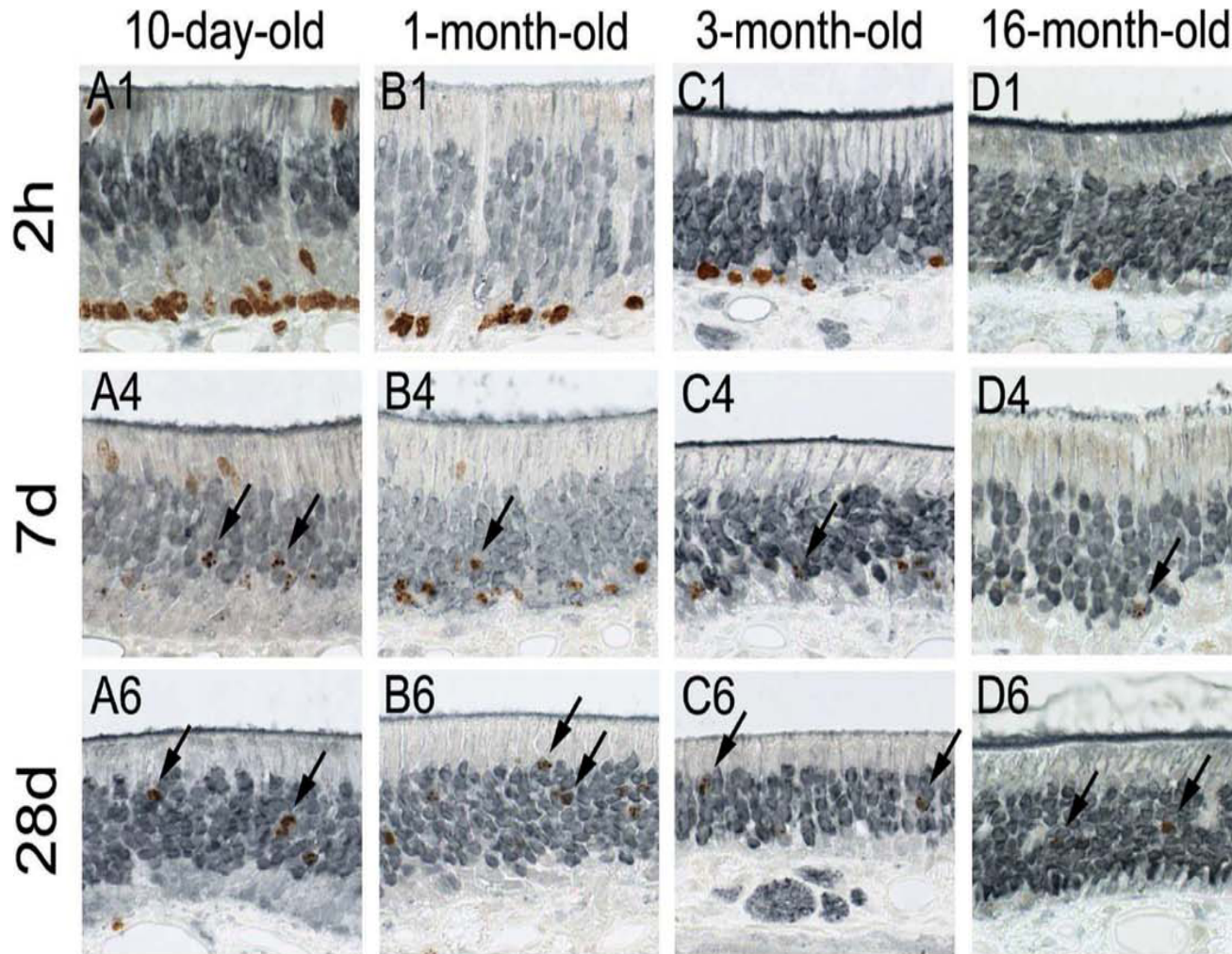
- **accidents vasculaires**

- » ischémie



Moins de neurones: ↓ Neurogenèse avec l'âge

Kondo et al (2010) J Comp Neurol



↓ **Neurogenèse**

- ↓ BrdU (marron)

↓ **maturation et intégration**

- ↓ BrdU (marron) dans la couche gris

Mort neuronal

- OMP disparaît également

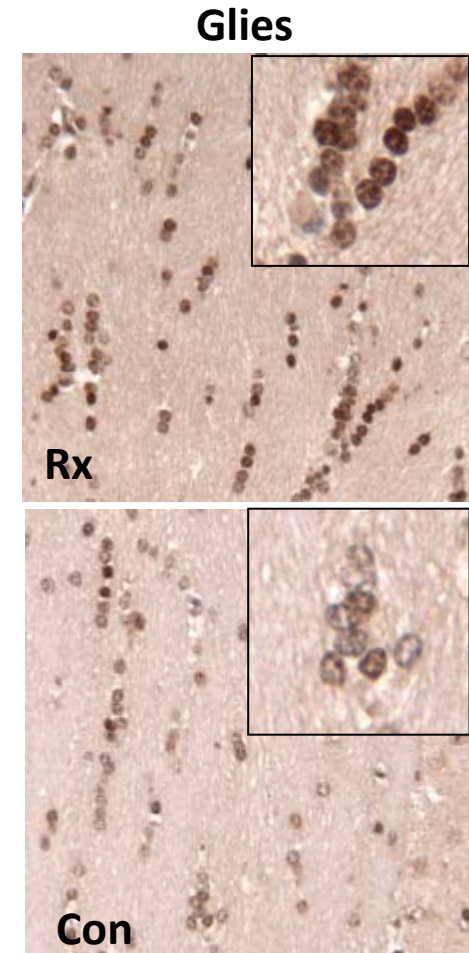
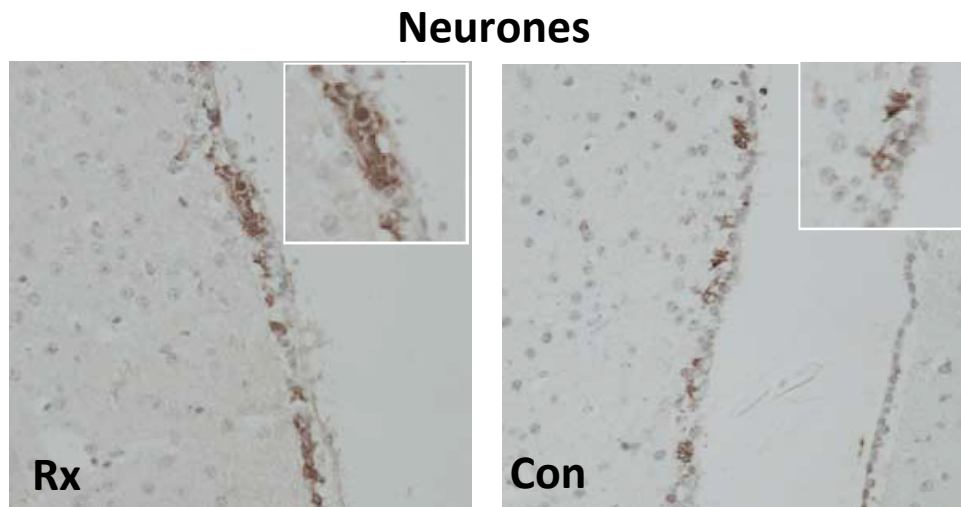
Moins de neurones: ↓ de neurogenèse

- **Pourquoi?**
 - ↓ télomères

Téломérase activité renouvèle le SNC

Jaskelioff et al 2011 Nature

- **Souris âgée: télomérase réactivée**
 - Neurogénèse
 - Plus de glies
 - Comportement ↑



Moins de neurones: ↓ de neurogenèse

- **Pourquoi?**

- ↓ telomères

- ↑ l'inflammation → activer les microglies

- » ROS + cytokines

- ↓ fonctionnement mitochondrial

- » ↑ ROS

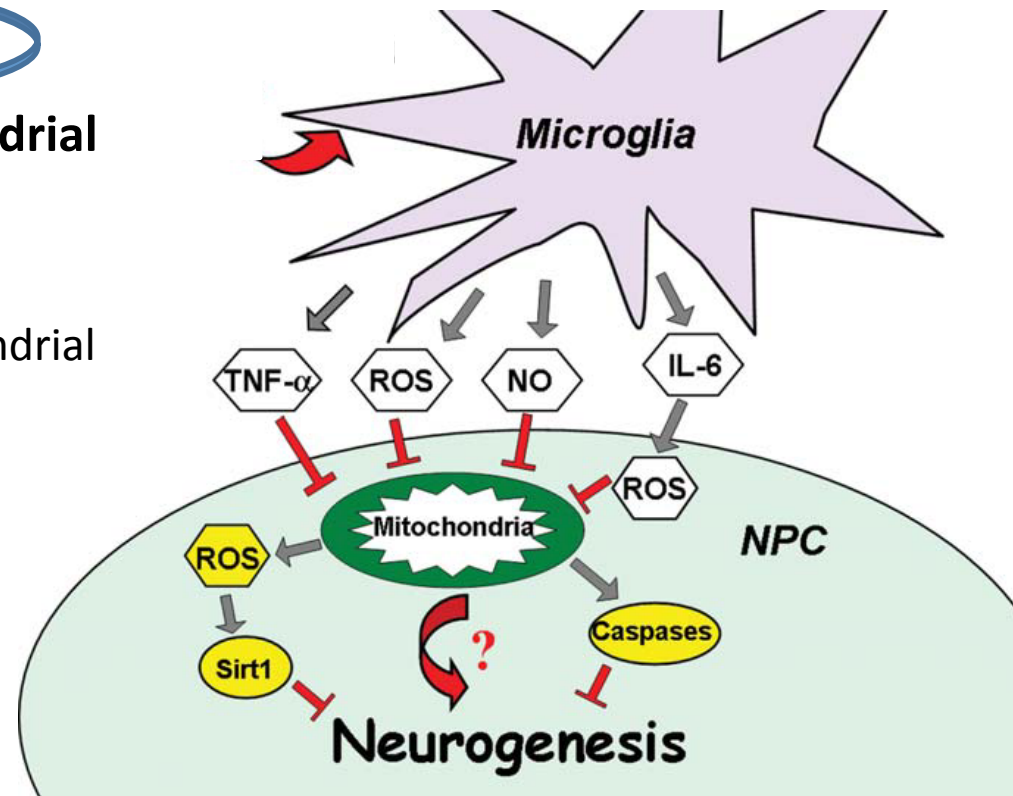
- » ↓ fonctionnement mitochondrial

- ↑ ROS

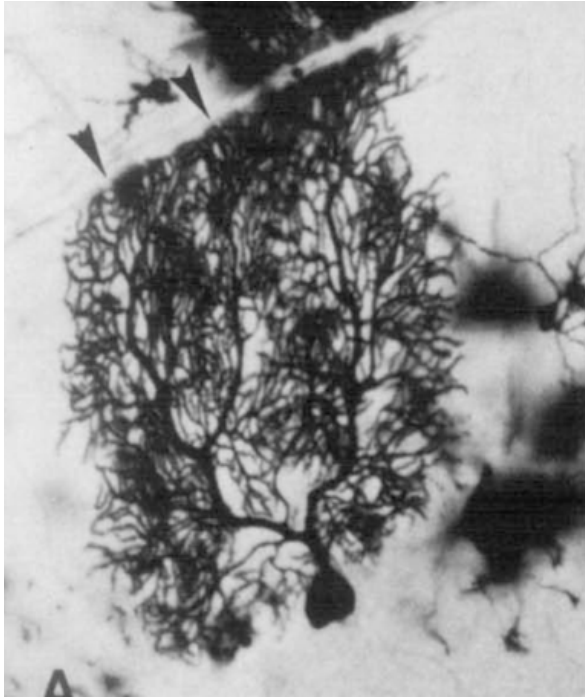
- Etc

- **Sirtuin 1 = deacétylase**

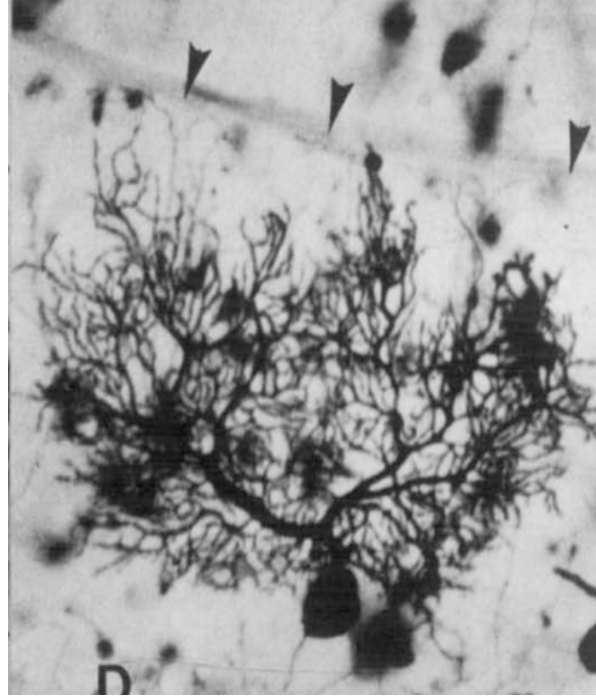
- » ↓ recombinaison d'ADN



Avant le mort: atrophie neuronale

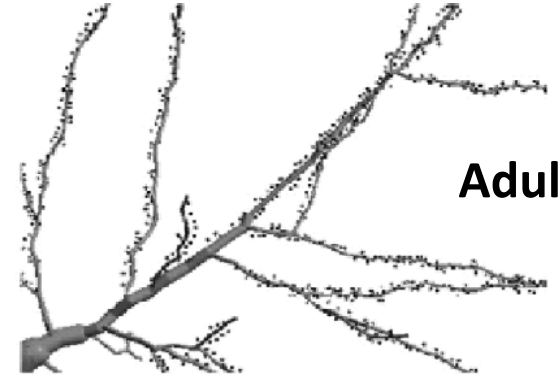


Jeune adulte



Vieux (27m)

Cellules de Purkinje, cervelet



Adulte



Vieux

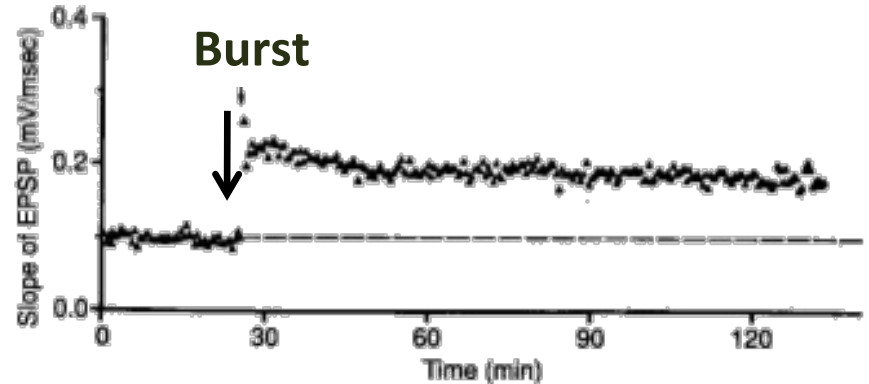
Cortex cérébral

Quel est le premier évènement? La perte d'une épine ou le mal fonctionnement d'afférence?

Déclin cognitif: Plasticité Synaptique

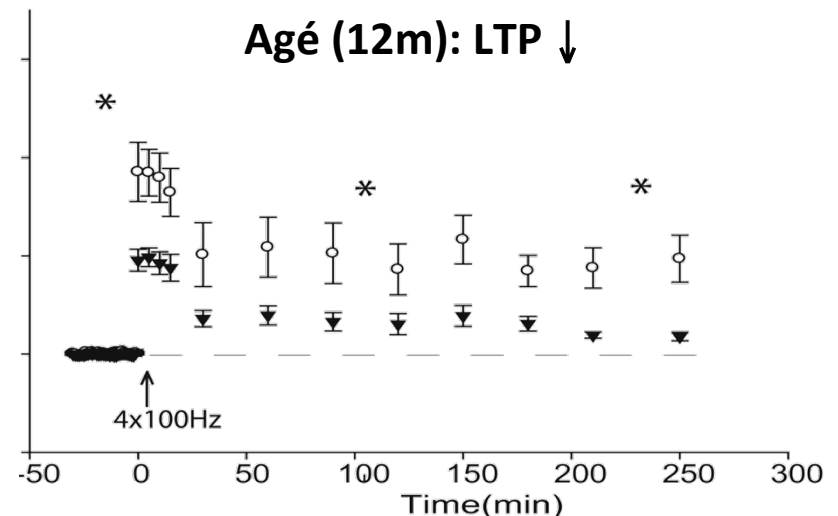
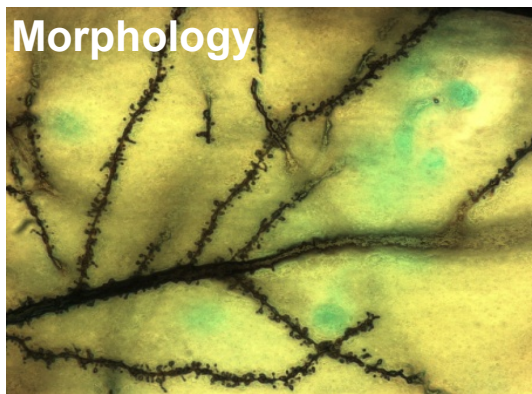
- **Mémoire: plasticité synaptique**

- Potentiation long terme (LTP)
- ↓ en vieillissement normal et Maladie d'Alzheimer (MA)



- **Hippocampe âgé**

- ↓ Potentiation long terme (LTP)
- Perte d'épines dendritique



Plasticité synaptique lors de vieillissement?

- **Neurons vieux moins actifs**

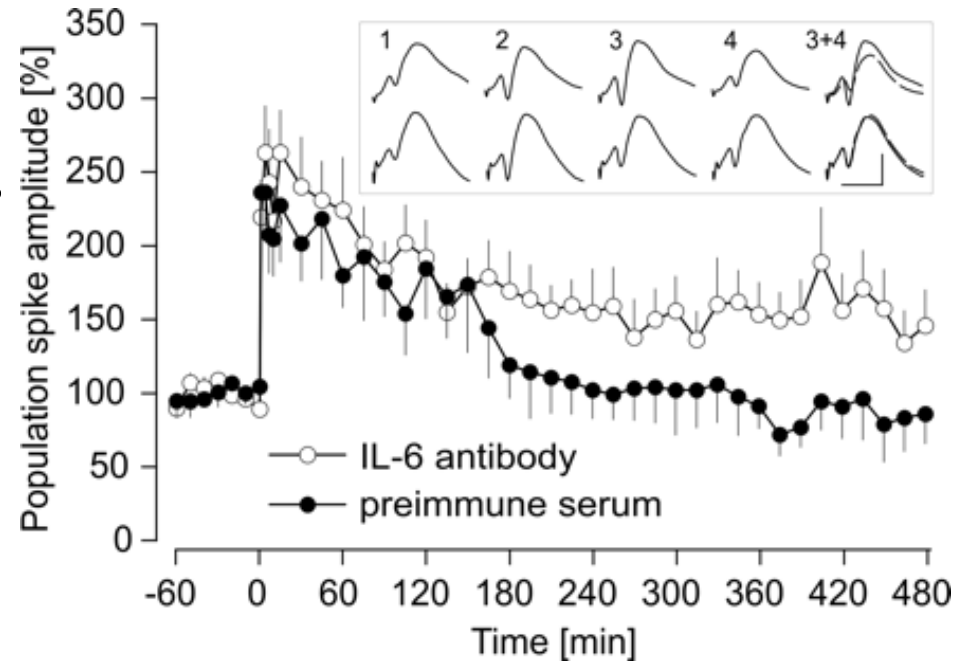
- **LTP diminué par:**

- **Stimulation bas Hz**

- » ↓ vitesse de PA chez les âgés

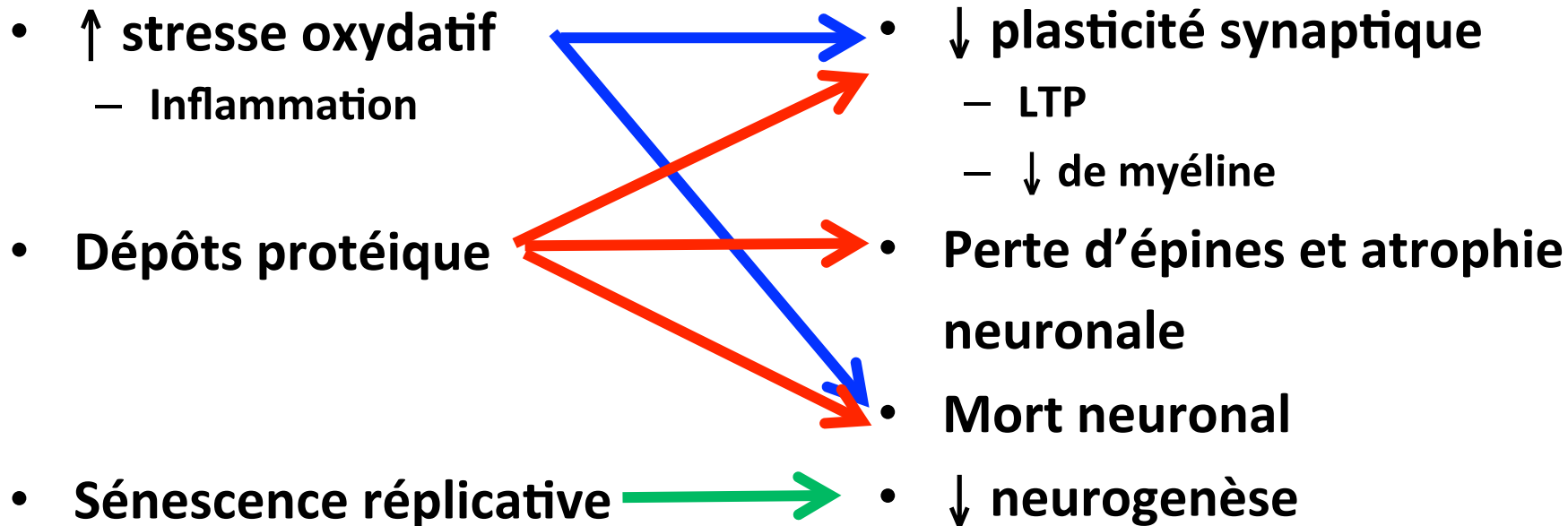
- **IL-6**

- » Microglia & ↑ chez les âgés



Jaskelioff et al 2011 Nature

Vieillesse neuronale: effet neurologique.....



Tous empêchent la
fonctionnement cognitif



La vie cellulaire

- **Changement lors de la vie**
 - Prolifération et différenciation
 - De- et re- différenciation
 - Dysfonctionnements du vieillissement
- **↑ activité est efficace**
 - Ralentit le vieillissement cellulaire

