

Vieillesse et cancer

Senescence and cancer

Mots clés : Âge, Cancer, Contrôle de la prolifération, télomérase.

Keywords : Senescence, Cancer, Proliferative control, Telomerase.

T. Maudelonde ⁽¹⁾

Il existe une relation évidente entre l'âge et l'incidence des cancers. Ces derniers surviennent à des périodes plus ou moins avancées de la vie. À titre d'exemple l'incidence des cancers du sein est maximale entre 65 et 70 ans. Dans le syndrome de Werner, les sujets présentent un vieillissement prématuré qui s'associe à une fréquence élevée de cancers épithéliaux [1]. Le profil des gènes qui s'expriment dans les cellules des sujets présentant ce syndrome montre une grande similitude avec celui des cellules sénescents [2]. Les connaissances progressivement acquises sur les mécanismes responsables de l'installation du vieillissement cellulaire et de ceux de la cancérogenèse permettent d'envisager des possibilités de synergie qui pourraient expliquer la fréquence accrue des cancers au-delà d'un certain âge. Nous proposons dans cet article de rappeler les principaux mécanismes qui pourraient expliquer cette apparente liaison entre ces deux phénomènes physiopathologiques.

Que savons-nous de la cancérogenèse ?

Définition

Les cancers surviennent dans des organismes dont les tissus se renouvellent constamment. Ils correspondent à l'acquisition de propriétés anormales représentant le phénotype tumoral et qui permettent aux cellules impliquées de former des tumeurs qui peuvent tuer l'organisme. Le phénotype malin acquis par les cellules cancéreuses comporte les caractéristiques suivantes :

- perte du contrôle de la croissance ;
- résistance à l'apoptose ou mort cellulaire programmée ;

1. CHU laboratoire de biologie cellulaire, 371, avenue Doyan-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier Cedex.

- une multiplication cellulaire à l’infini (immortalité) ;
- la faculté de créer un réseau vasculaire (angiogenèse tumorale) ;
- la faculté d’envahir les tissus voisins ;
- la propriété de pouvoir coloniser et de survivre dans un environnement ectopique (métastases).

Causes du cancer

Deux grandes familles de gènes sont à l’origine du cancer :

- les *oncogènes* qui sont normalement présents dans la cellule, mais dont l’expression est normalement réprimée ou régulée. L’apparition de mutations ou d’une dérégulation de leur expression induit des altérations cellulaires retrouvées dans les cellules cancéreuses ;
- le processus de développement du cancer est réprimé par le produit de gènes appelés *gènes suppresseurs* (**figure 1**).

On peut en définir deux grandes catégories :

- les protéines qui préviennent ou réparent les altérations génétiques (les *caretakers*) et protègent le génome des mutations acquises ;
- celles qui empêchent le développement des cellules potentiellement cancéreuses (*gatekeepers*) dans le cadre d’une régulation au niveau du tissu ou de l’organisme en bloquant la prolifération ou en induisant la mort cellulaire (apoptose).

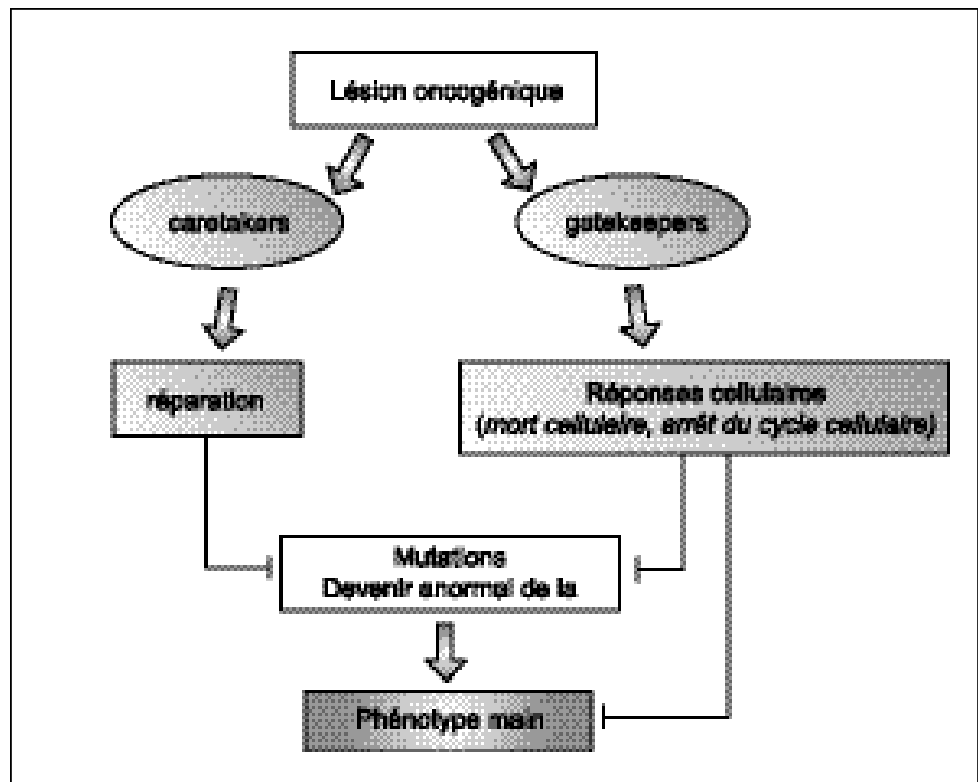


Figure 1. Mécanismes de suppression de tumeur d’après J. Campisi.

Les *caretakers* agissent donc en préservant l’intégrité cellulaire et la survie. Ils codent donc pour des protéines de maintien de l’intégrité du génome telles que celles qui sont impliquées dans le remplacement de l’ADN endommagé ou dans les erreurs de la réplication de l’ADN et aussi celles qui maintiennent les télomères. Ce sont des gènes qui ont été hautement conser-

vés dans la chaîne de l'évolution des organismes et ils sont, en général, présents aussi bien dans les organismes monocellulaires que dans les organismes multicellulaires.

En revanche, les *gatekeepers* entraînent la mort cellulaire ou la perte du potentiel de division cellulaire pour protéger l'organisme. Ce sont des gènes qui contrôlent les réponses cellulaires à l'apoptose ou au vieillissement et qui n'existent que dans les organismes multicellulaires dit évolués.

Gènes suppresseurs de tumeur et longévité

Parmi les gènes suppresseurs, les caretakers, en corrigeant les altérations géniques prolongeraient la survie et pourraient ralentir les processus de vieillissement. Dans les organismes normaux, ils promouvraient ainsi la santé et la survie des organismes adultes. De nombreux arguments ont été retrouvés chez les animaux de laboratoire et en pathologie humaine suggérant fortement cette relation entre certains gènes suppresseurs et la longévité. En particulier, le déficit des voies de réparation de l'ADN augmente l'incidence des cancers et la vitesse à laquelle le phénotype de vieillissement se développe [3]. Il est donc possible que l'altération des gènes suppresseurs puisse conduire au cancer, mais aussi au vieillissement. Les gènes caretakers pourraient ainsi agir comme des gènes de longévité indépendamment de leur rôle de suppresseur de tumeur [4].

Au contraire, il semblerait que certains *gatekeepers* pourraient promouvoir le vieillissement dans les organismes complexes. En effet, l'apoptose et le vieillissement semblent avoir des circuits très voisins et les *gatekeepers*, en favorisant l'apoptose pourraient induire le développement d'un phénotype sénescence [5].

Qu'est-ce que le vieillissement cellulaire ?

Le vieillissement cellulaire peut être défini comme un programme de transduction de signaux conduisant à l'arrêt irréversible de la prolifération cellulaire et s'accompagnant de modification du phénotype de la cellule (*figure 2*). Le vieillissement cellulaire est étroitement lié à la taille de l'ADN. À ses extrémités existent des structures ADN-protéines appelées télomères qui permettent aux enzymes de réparation de l'ADN de ne pas confondre l'extrémité de l'ADN avec des cassures anormales de l'ADN. La structure des télomères protège, de façon mal connue, la dégradation de l'extrémité terminale des chromosomes [6]. La longévité cellulaire semble liée à la taille des télomères. Dans bon nombre d'organismes, la taille de l'ADN est maintenue constante grâce à la télomérase qui permet, lors de la duplication de l'ADN (réplication), de reconnaître l'extrémité des télomères. Cette enzyme est présente dans les cellules germinales, mais elle ne s'exprime plus dans la plupart des cellules somatiques [7]. Au cours de la multiplication cellulaire, lorsque le chromosome se duplique (réplication), les systèmes de réplication ne peuvent alors aller jusqu'à l'extrémité du chromosome. En effet, l'ADN polymérase est unidirectionnelle et, en l'absence d'amorce ARN fournie par la télomérase, la taille du télomère se raccourcit à chaque multiplication cellulaire. Quand le télomère atteint une taille critique, la cellule arrête définitivement de se multiplier et acquiert des modifications morphologiques et une altération d'un certain nombre de fonctions biologiques que l'on appelle sénescence cellulaire. En culture cellulaire de fibroblastes, un tel pro-

cessus entraîne la sécrétion de protéines de la matrice extracellulaire, des enzymes de dégradation de la matrice, des cytokines inflammatoires et des facteurs de croissance [8]. Ce sont les gènes suppresseurs P53 et RB qui régulent les voies qui vont mener à l'arrêt du cycle cellulaire ou à l'apoptose [9]. L'instabilité génomique provoquée par le raccourcissement des télomères, peut entraîner des mutations de la P53 ou de RB qui peuvent supprimer la réponse "sénescence" au raccour-

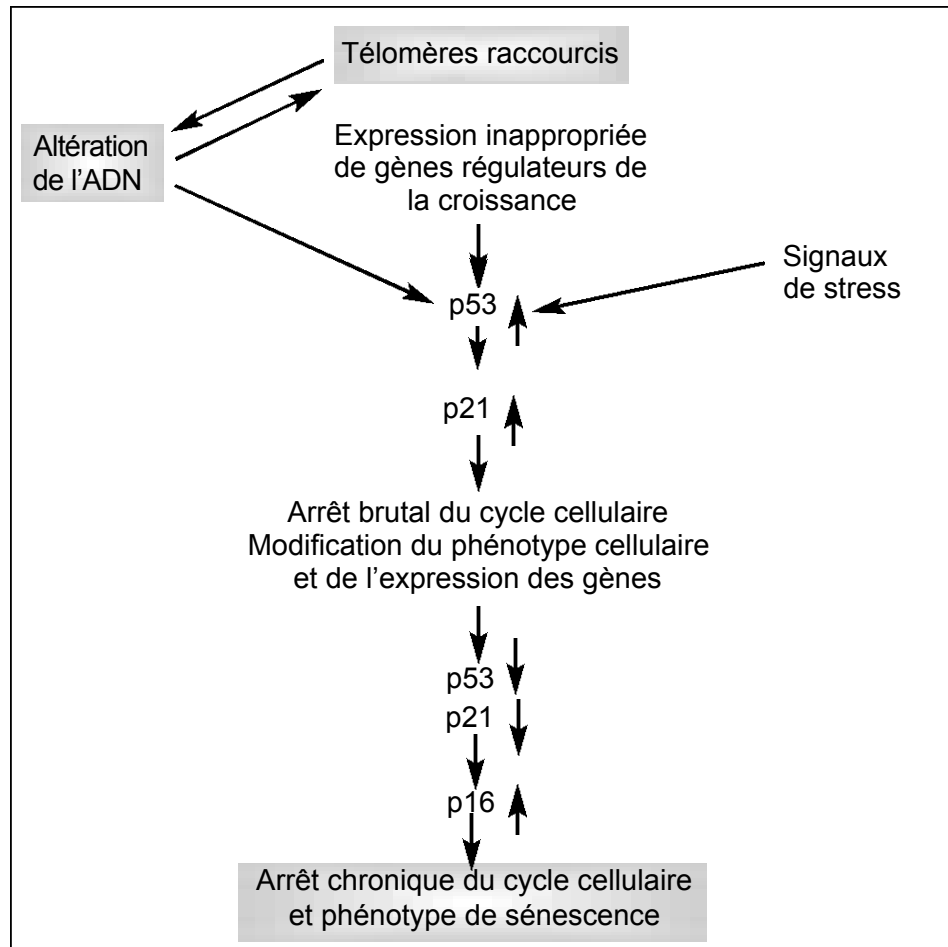


Figure 2. Induction de la sénescence dans la cellule normale [24].

cissement des télomères [10]. Si la voie RB est altérée mais que la P53 a un fonctionnement normal, la cellule va rentrer en apoptose. En revanche, si la P53 est aussi atteinte, l'instabilité génomique n'est plus sous contrôle et le risque de cancérogenèse devient élevé si la cellule ne meurt pas de ces anomalies génétiques accumulées. L'hyperactivité de la P53, chez le rongeur, entraîne une accélération du vieillissement avec une diminution de la fréquence des cancers soulignant le rôle important de la P53 dans le processus de vieillissement et le lien entre les mécanismes de la sénescence cellulaire et de la cancérogenèse [11]. D'autres mécanismes peuvent entraîner un phénomène de sénescence tel que le stress oxydatif [12].

Mécanismes communs au vieillissement et au cancer

Le raccourcissement des télomères

Il existe des arguments *in vitro* et en pathologie (figure 3). En culture de cellules humaines on assiste à un raccourcissement progressif des télomères [13]. Lors de l'analyse de tissus donnés pour des greffes par des donneurs âgés, on remarque une grande fréquence de télomères raccourcis ainsi que des caractéristiques cellulaires de sénescence [14]. Au contraire, un raccourcissement des télomères n'est pas observé dans les cultures de cellules murines et

in vivo chez le rongeur [15]. Cependant, si on inactive la télomérase chez la souris, on assiste en quelques générations à un raccourcissement des télomères. Lorsque leur taille se rapproche de celle des cellules humaines, les souris développent des cancers très semblables à ceux des humains [16]. Certaines pathologies humaines, comme la dyskératose congénitale qui présente un déficit en un des composants de la

télomérase, sont partiellement déficitaires en télomérase et ont une fréquence augmentée de cancers [18]. D'un autre côté, les personnes souffrant de cette pathologie ont des anomalies biologiques normalement associées avec l'âge (vieillesse immunitaire, cheveux grisonnants et rares, retard à la cicatrisation [19]).

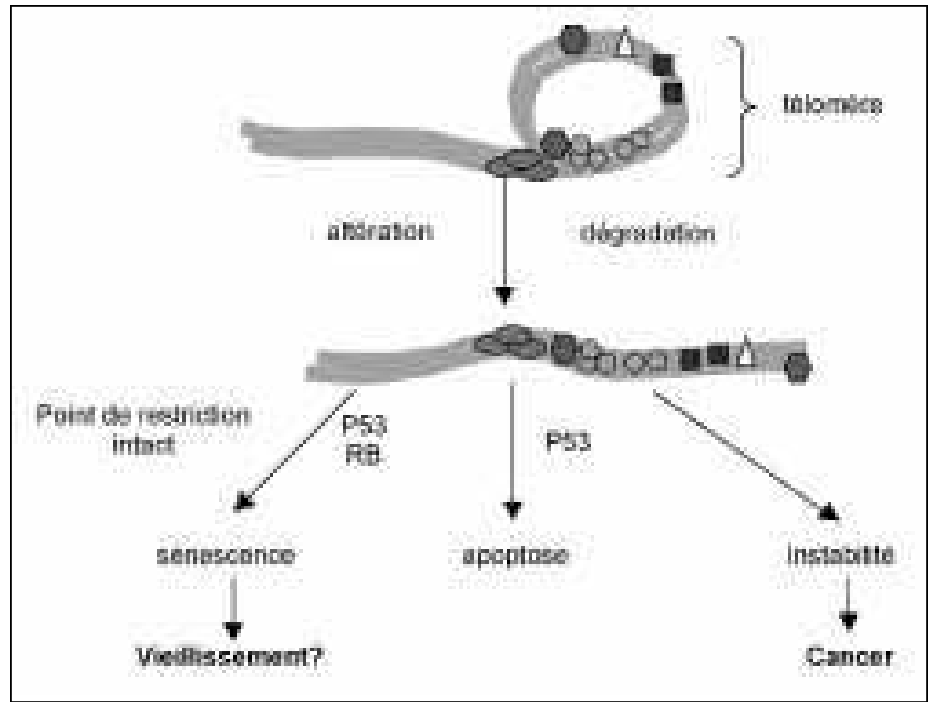


Figure 3. Conséquence cellulaire du dysfonctionnement des télomères [17].

Le dysfonctionnement de P53 et de RB

La réponse "vieillesse" nécessite un fonctionnement correct de la P53 et RB au niveau de la régulation du cycle cellulaire et de la réparation de l'ADN endommagé. La cellule peut alors mourir. En cas d'altération des régulations assurées par ces deux gènes suppresseurs le dysfonctionnement télomérique peut entraîner une instabilité génomique [8]. Le génome très souvent instable amène à la mort cellulaire. Mais dans quelque cas, la cellule peut, par un événement épigénétique ou mutationnel, stabiliser ses télomères (le plus souvent en réexprimant la télomérase) et alors devenir cancéreuse. Le moyen le plus courant pour stabiliser est d'exprimer la télomérase et plus spécifiquement sa composante catalytique [7]. La cellule devient alors immortelle en maintenant la taille de ces télomères. Cela a été parfaitement démontré chez la souris transgénique pour la sous-unité catalytique de la télomérase qui présente en vieillissant une fréquence plus élevée de cancers du sein que chez les souris contrôles [20]. L'instabilité génomique aidant, la cellule devient rapidement cancéreuse. Ainsi l'association d'anomalies de gènes suppresseurs et de la réexpression de la télomérase pourrait permettre la transformation cancéreuse d'une cellule. La télomérase est retrouvée dans presque toutes les tumeurs humaines mais pas dans les cellules normales adjacentes [21].

Scénario en fonction de l'âge

L'arrêt de la croissance associé à un vieillissement cellulaire peut être un mécanisme de protection dans un organisme jeune. Isolés au milieu de cellules jeunes, il est probable que ces effets sont négligeables. Par ailleurs, dans un organisme âgé, les cellules sénescents sont nombreuses et leurs sécrétions anormales peuvent perturber la physiologie et l'intégrité des tissus [22]. Les cellules vieilles vont peut-être créer un micro environnement autour des cellules cancéreuses favorisant leur prolifération et leur migration [23]. L'âge pourrait ainsi favoriser l'émergence de cancer par deux mécanismes : l'accumulation de mutations qui peuvent aboutir à l'inactivation de gènes suppresseurs et la diminution des contrôles normalement assurés par le micro environnement tissulaire provoquée par le vieillissement des cellules.

Au total, les mécanismes de la sénescence cellulaire et de la cancérogenèse sont étroitement liés et la détermination du profil d'expression des gènes des cellules vieillissantes devrait conduire à la conception de nouveaux traitements des cancers. 

Références bibliographiques

- [1] Martin G, Sprague CA, Epstein CJ. *Lab Invest* 1970;23:86-92.
- [2] Kyng KJ, May A et al. *Gene expression profiling in Werner syndrome closely resembles that of normal aging. Proc Natl Acad Sci USA*2003;100:12259-64.
- [3] Hasty P, Campisi J et al. *Aging and genome maintenance lessons from the mouse? Science* 2003;299:1355-9.
- [4] Vijg J, Dolle ME. *Large genome rearrangements as a primary cause of aging. Mech Ageing Dev* 2000;123:907-15.
- [5] Kirkwood TB, Austed SN. *Why do we age? Nature* 2002;408:233-8.
- [6] Makarov VL, Hirose Y, Langmore JP. *Cell* 1997;88:657-66.
- [7] Kim NW, Platyszek M et al. *Science* 1994;266:2011-5.
- [8] Campisi J, Dmiri GP, Hara E. *Handbook of the Biology of Aging. E Schneider, J. Rowe (eds), Academic Press: New York, 1996:121-49.*
- [9] Kohn KW. *Mol Biol Cell* 1999;10:2703-34.
- [10] Zhang X, Mar Vet al. *Genes Dev* 1999;13:2388-99.
- [11] Campisi J. *Fragile fugue: p53 in aging, cancer and IGF signaling. Nature Med* 2004;10:231-2.
- [12] Venable ME, Obeid LM. *Phospholipase D in cellular senescence. Biochem Biophys Acta* 1999;1439:291-8.
- [13] Allsopp RC, Chang E et al. *Exp Cell Res* 1995;220:194-200.
- [14] Dimri GP, Lee X et al. *Proc Natl Acad Sci USA*1995;92:9663-367.
- [15] Shay JW, Bacchetti S. *Eur J Cancer* 1997;33:787-91.
- [16] Artandi SE, Chang S et al. *Nature* 2000;406:641-5.
- [17] Kim SH, Kaminker P, Campisi J. *Telomeres, aging and cancer: in search of a happy end. Oncogene* 2002;21:503-II.
- [18] Mitchell JR, Wood E, Collins K. *Nature* 1999;402:551-5.
- [19] Rudolph KL, Chang S et al. *Cell* 1999;96:701-12.
- [20] Artandi SE, Alson S et al. *Constitutive telomerase expression promotes mammary carcinomas in aging mice. Proc Natl Acad Sci USA*2002;99:8191-6.
- [21] Sherr CJ, DePinho RA. *Cell* 2000;102:407-10.
- [22] Krtolica A, Parrinello S et al. *Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: a link between cancer and aging. Proc Natl Acad Sci USA*2001;98:12072-7.
- [23] Park CC, Bissel MJ, Barcellos-Hoff MH. *Molec Med Today* 2000;6:324-9.