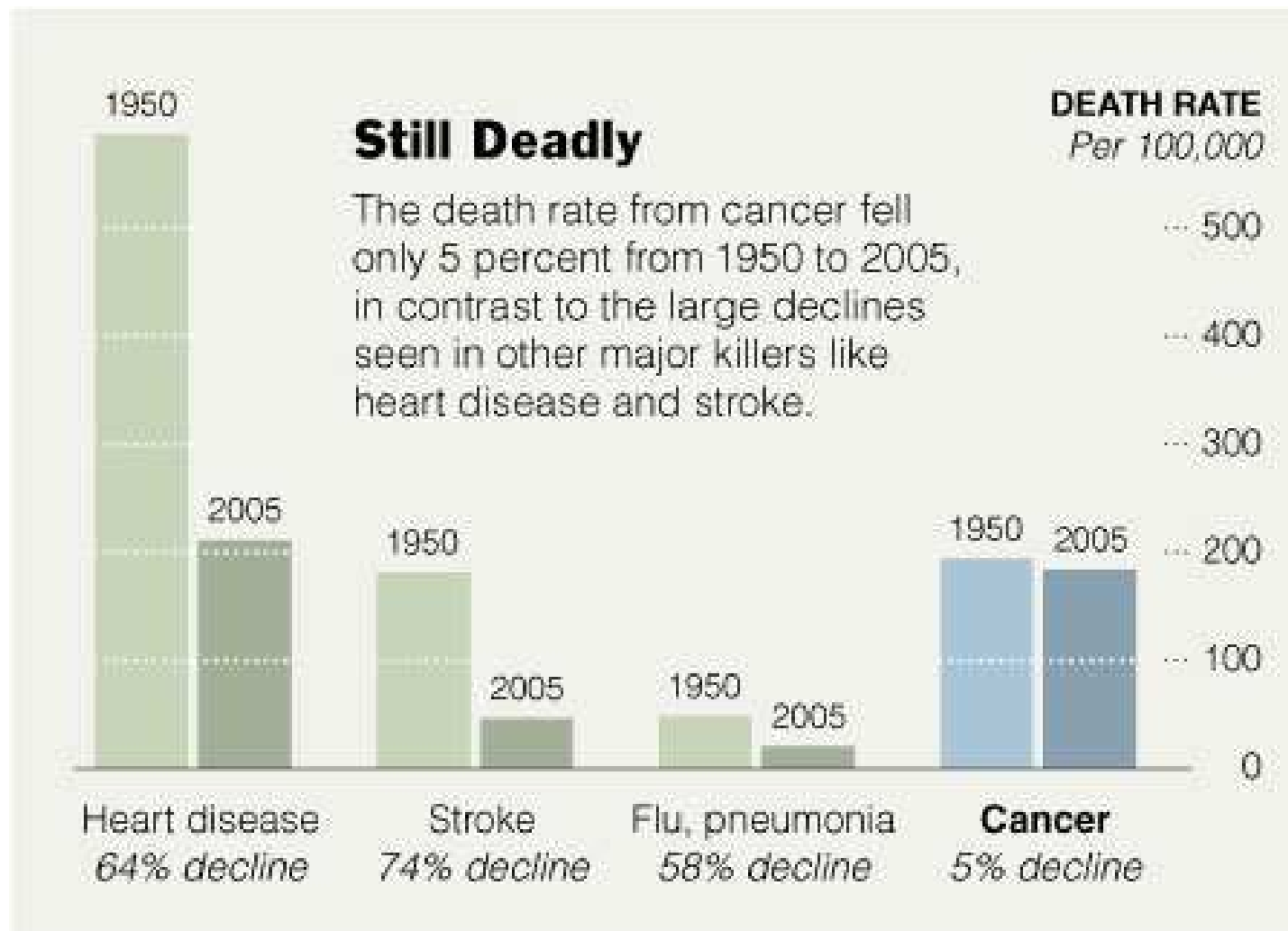


# Vieillessement et Cancer : les deux complices

Dr François Pein  
CLCC Nantes-Atlantique,  
Centre René Gauducheau  
1<sup>er</sup> février 2010

# Baisse de Mortalité par Pathologie



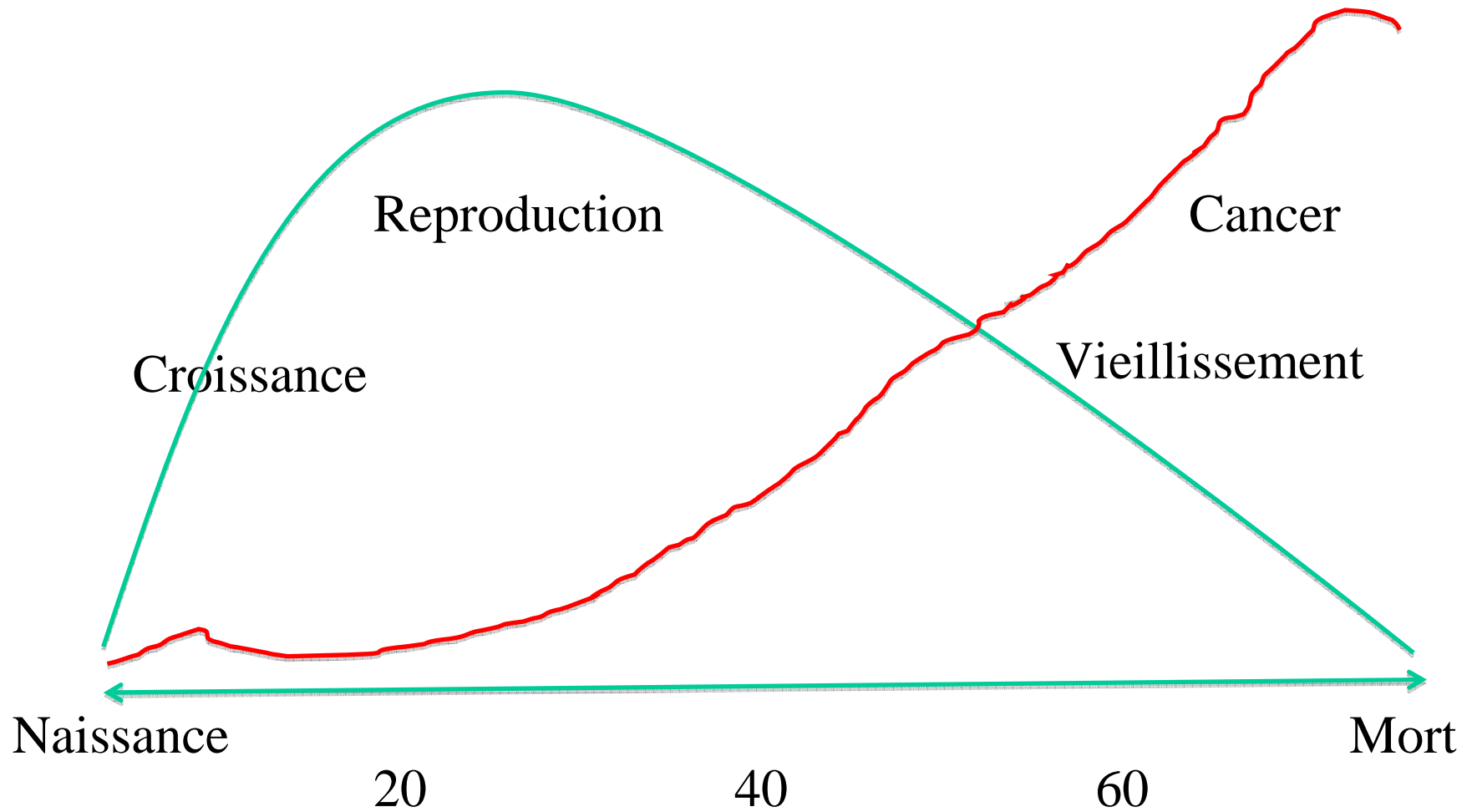
Source: National Center for Health Statistics

THE NEW YORK TIMES

# **Vieillissement et cancer**

- **Lien Darwinien Chronologique ?**
- **Lien épidémiologique ?**
- **Liens biologiques ?**

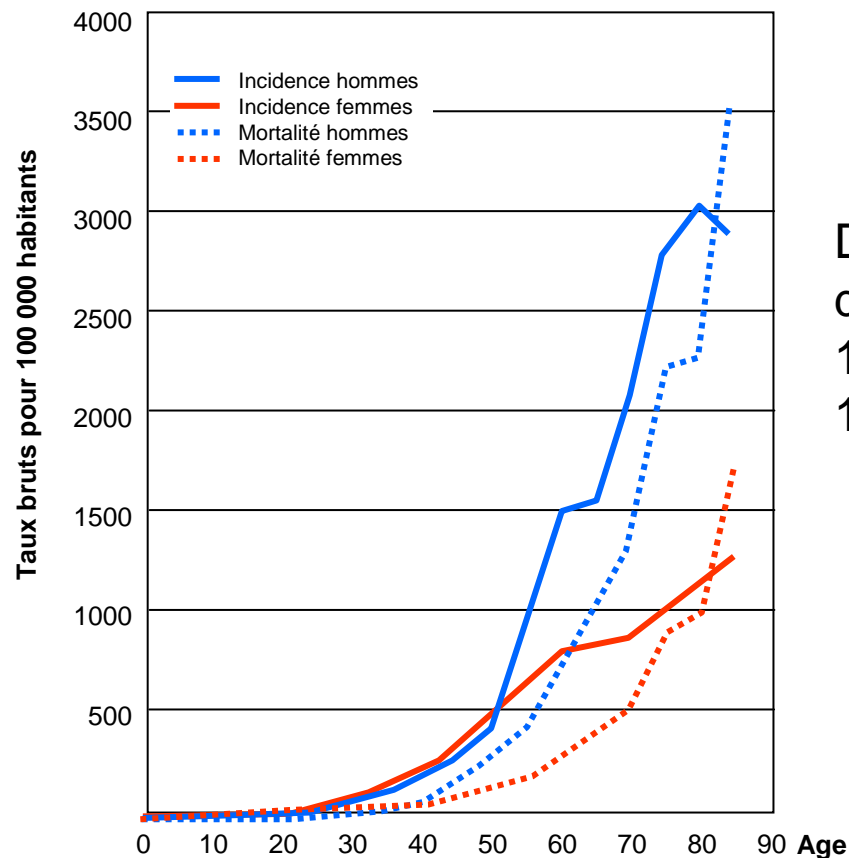
# Lien Darwinien Chronologique



# Vieillessement et cancer

- **Lien épidémiologique** : certain
  - Colon, prostate, sein, poumon
  - selon l'âge, la fréquence varie: 1% des cancers avant 15 ans; cancer du sein = 1/11 à 70 ans
  - selon l'âge, le type de tumeur est différent
    - Tumeurs embryonnaires chez l'enfant ( $\frac{1}{3}$  des cancers)
    - Les Cancers sont épithéliaux dans 98% cas chez l'adulte, 2% chez l'enfant
    - Selon l'organe: Hépatoblastome, Hépatocarcinome
    - Selon la lignée cellulaire: Prolifération lymphoïdes : LAL enfant, LLC sujet âgé

# « VIEILLIR N'EST PAS UNE MALADIE, MAIS LE CANCER EST UNE MALADIE DE L'ÂGE » (1)



Tous cancers, 1995  
en France  
Incidence et mortalité qui augmentent  
avec l'âge

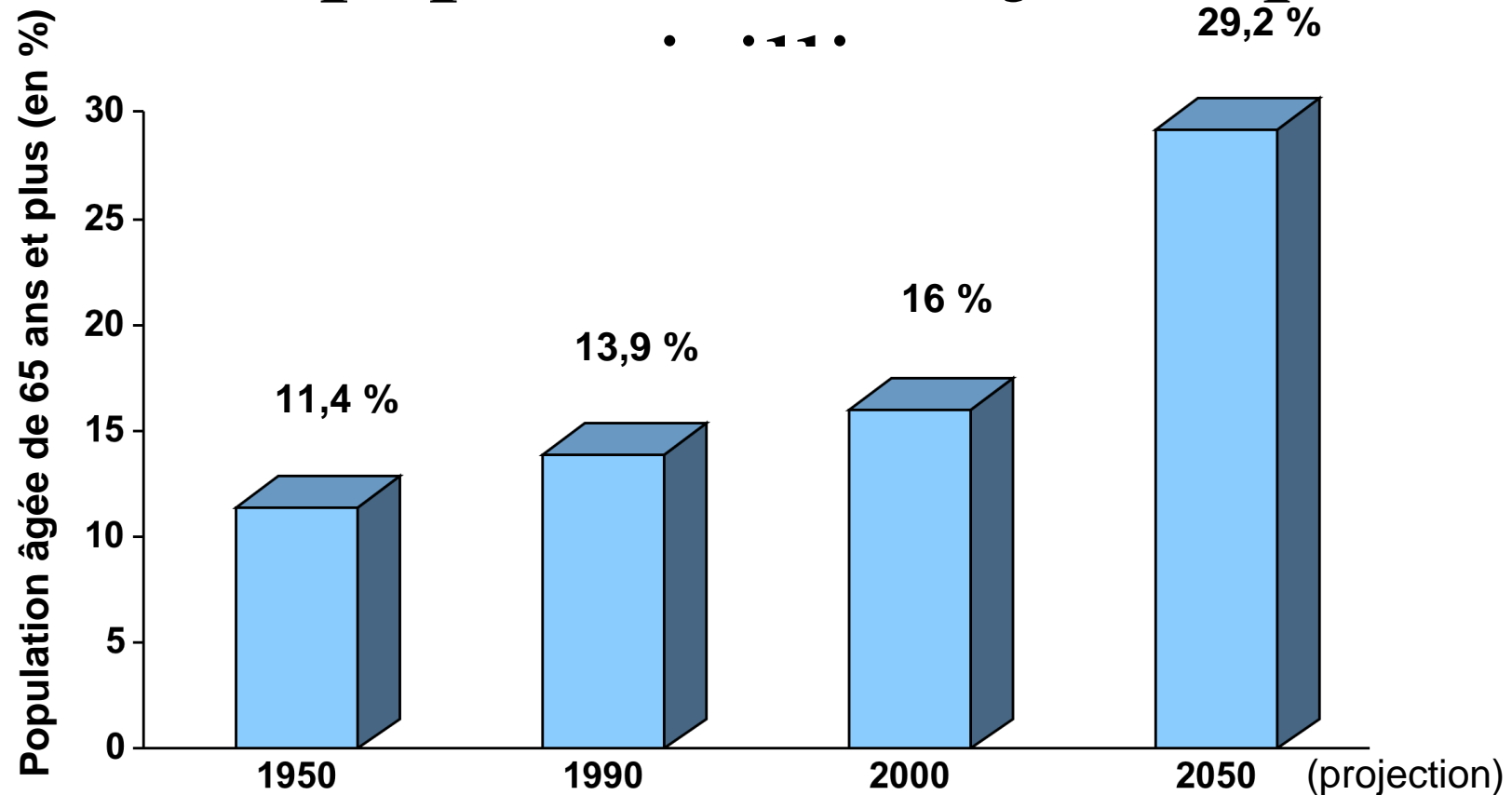
Données issues (2) de l'analyse  
de 12 registres couvrant  
10 départements et incluant  
10,2 % de la population française

8 registres généraux des cancers  
4 registres spécialisés

(1) Kennedy BJ. *Aging and cancer. J Clin Oncol* 1998;6:1903-11.

(2) Ménégoz F, Chérié-Challine L. *Le cancer en France : incidence et mortalité. Situation en 1995*. Réseau Francim. La documentation française. Ed. 1998

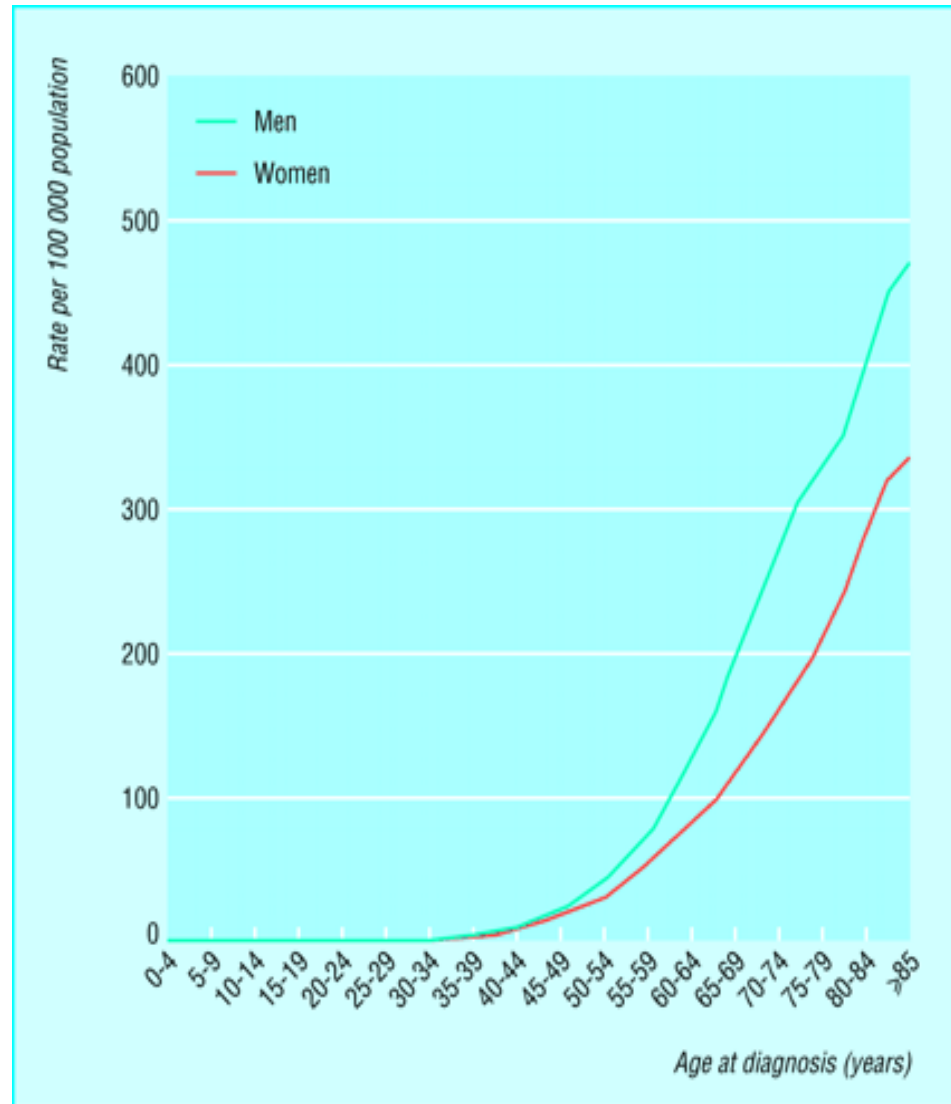
# Une population française qui



Évolution de la population française métropolitaine de 1950 à 2050

Brutel C. Projections de population à l'horizon 2050. Un vieillissement inéluctable. INSEE 2001(N°762-Mars)

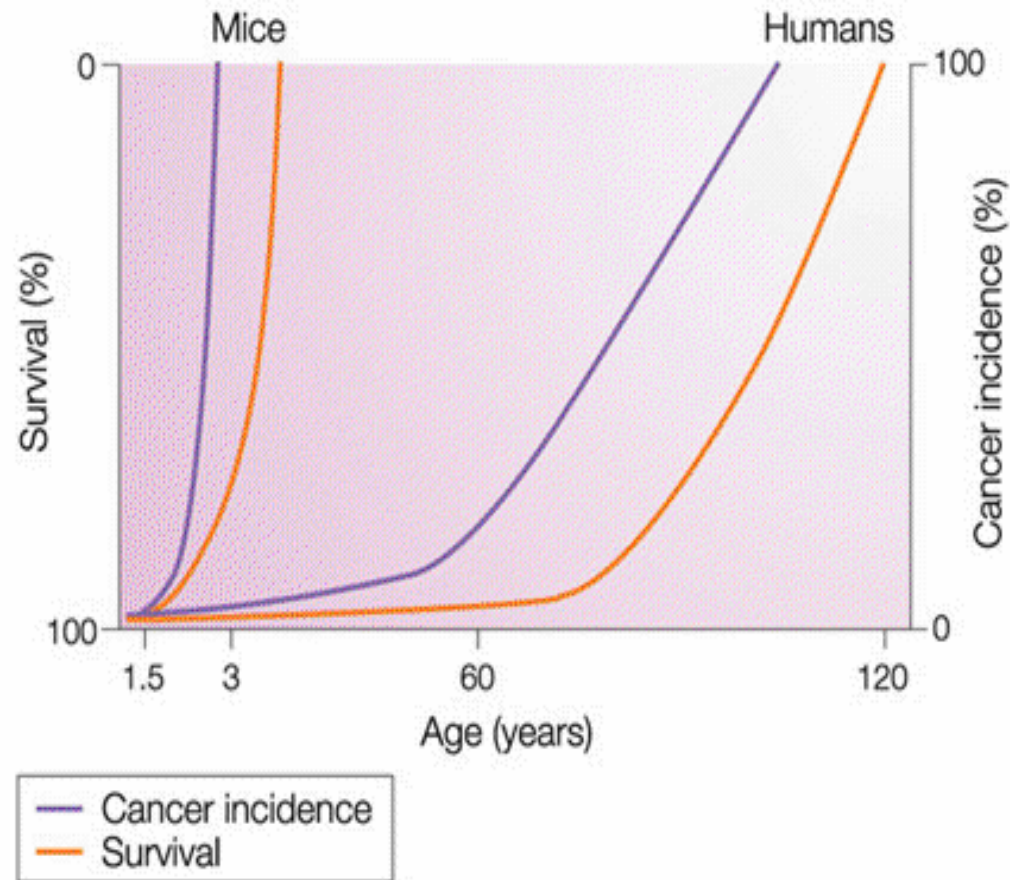
# Incidence des cancers du colon au Royaume Uni en fonction de l'âge (1995)



# LNH et sujet âgé

- Type histologique le plus fréquent :
  - Lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBL)
    - Augmentation significative avec l'âge ( $p < 0,001$ )
    - 54% des LNH  $\geq 75$  ans
- Lymphomes folliculaires
  - Diminution des grades 1 et 2 avec l'âge ( $p < 0,001$ )
- Lymphomes lymphocytaires
  - Augmentation significative avec l'âge ( $p = 0,023$ )

# Cancer et vieillissement : Epidémiologie ou biologie ?



# Biologie du cancer : Oncogénèse

**Cancer = Maladie du génome (expression des gènes)**

**Oncogénèse = Succession d'évènements moléculaires aboutissant au phénotype cancéreux.**

Modifications *génomiques* (altération de structure)

Mutation, délétion, endoréplication,  
translocation, gène de fusion

Modifications *épigénétiques* : Modifie l'expression des gènes de façon  
« héritable » et sans altération de structure :

Méthylation ADN,...

Modifications post-transcriptionnelles ou

Modifications post-traductionnelles.

# Temps / Espérance de vie

- Organisme Unicellulaire (levure):
  - Espérance de vie Répllicative:
    - Nombre de divisions
  - Espérance de vie Chronologique
    - Temps de survie de la levure en culture entre les (sans) divisions
- Organisme Pluricellulaire (Mam):
  - Âge avant la vie Reproductive:
    - Nombre d'années avant maturité sexuelle,  $\approx$  fin de croissance
  - Espérance de vie globale : croissance + vieillissement

# **Biologie du cancer : Phénotype cellulaire cancéreux**

## **6 grandes fonctions sont caractéristiques de ce phénotype cellulaire « cancéreux »:**

1. Indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance.
2. Résistance aux signaux « d'anti-croissance ».
3. Résistance à l'apoptose.
4. Néoangiogénèse.
5. Potentiel métastatique.
6. Immortalisation cellulaire (télomérase).

# Quels liens entre vieillissement et cancer ?

## **Lien épidémiologique :**

Exposition cumulée aux carcinogènes environnementaux plus importante et donc taux supérieur de mutations génomiques.

## **Lien épidémiologique : Effet cohorte**

Exposition d'une classe d'âge à des carcinogènes environnementaux expliquant une incidence élevée de cancers dans cette classe d'âge.

## **Lien biologique plus fort**

Syndromes de progérie - forte incidence de cancers (syndrome de Werner, Sd de Bloom, trisomie 21...).

# Les Radicaux Libres

(de l'Oxygène)

- *Définition*: un RL se définit comme tout atome, groupe d'atomes ou molécules possédant un électron non apparié (célibataire) sur leur orbitale externe.
- Il s'agit d'espèces chimiques très réactives (« ROS »: *reactive oxygen species*) qui cherchent dans leur environnement un électron pour s'apparier (c'est à dire pour former une liaison chimique stable).

# Différents RL

(de l'Oxygène)

- Radical (anion) superoxyde:  $O_2^{\circ-}$
- Peroxyde d'hydrogène:  $H_2O_2$
- Radical hydroxyle:  $OH^{\circ}$
- Oxygène singulet:  $O_2^*$
- Radical alcoxy:  $RO^{\circ}$
- Radical peroxy:  $ROO^{\circ}$

# Effets Biologiques des RL

produits constamment au cours de la vie

- Nécessaires:
  - Production eau oxygénée, hypochlorite
  - Phagocytose microbienne par les globules blancs
- Toxiques pour les tissus:
  - Lipides membranaires
  - Protéines
  - Acides nucléiques: ADN, ARN (gènes)

# Élimination des RL par l'organisme = les « anti-oxydants »

- Anti-oxydants enzymatiques:

- Superoxyde Dismutase
- Catalase
- Glutathion peroxydase
- Glutathion transférase

Oligoéléments des enzymes:

Selenium, cuivre, manganèse, zinc

- Anti-oxydants non enzymatiques:

- Réducteurs

Hydrosolubles:

- Vitamine C, glutathion réduit

- Réducteurs

Liposolubles:

- Vitamine E, caroténoïdes (A)

# Hypothèses Radicalaires

hypothèses de Pearl et Harman (1928 et 1958)

- Métabolisme cellulaire (le consommateur d'e<sup>-</sup>) et activité mitochondriale (le fournisseur d'e<sup>-</sup>) seraient déterminants dans l'espérance de vie
- Levures: diminution de la voie mTOR augmente l'activité mitochondriale (la respiration) et augmente l'espérance de vie (Bonawitz et al 2007) en partie par diminution de formation des ROS

# Hypothèses Radicalaires

- À l'origine de > 130 maladies du vieillissement
  - Vasculaire: athero- et artério-sclérose, coronarite...
  - Immunitaire
  - Cognitif, neurologique (maladies dégénératives: parkinson, ...)
  - Sensoriel (visuel, auditif)
  - Inflammatoire: digestives, rhumatismale (arthrose)
  - Cutané (rides)
- Cancers

# **Vieillessement et cancer**

**Lien épidémiologique certain**

**Liens biologiques ?**

Biologie de l'oncogénèse.

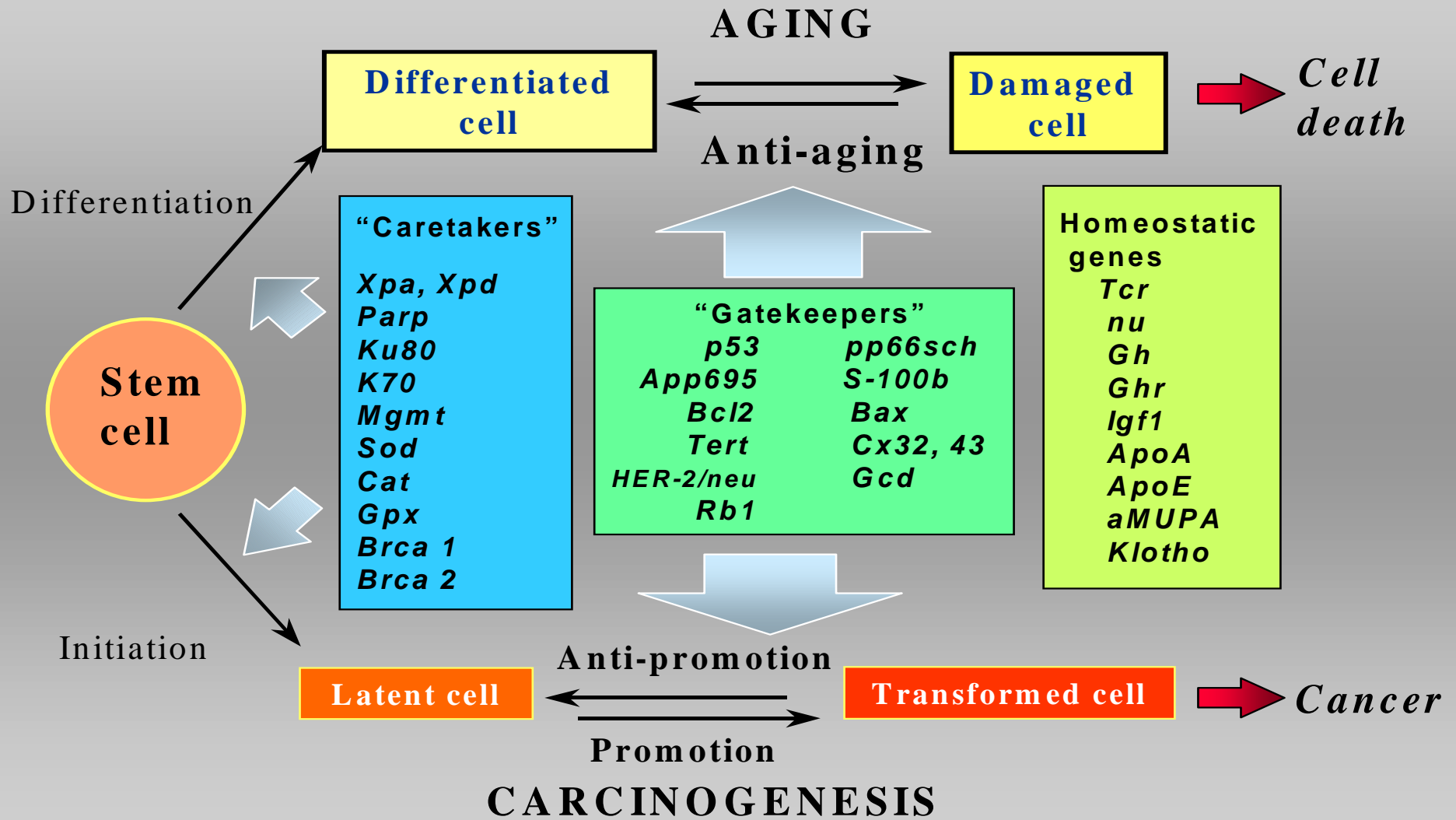
Biologie du vieillissement cellulaire.

**Phénomènes**

communs

concomitants

concurrents



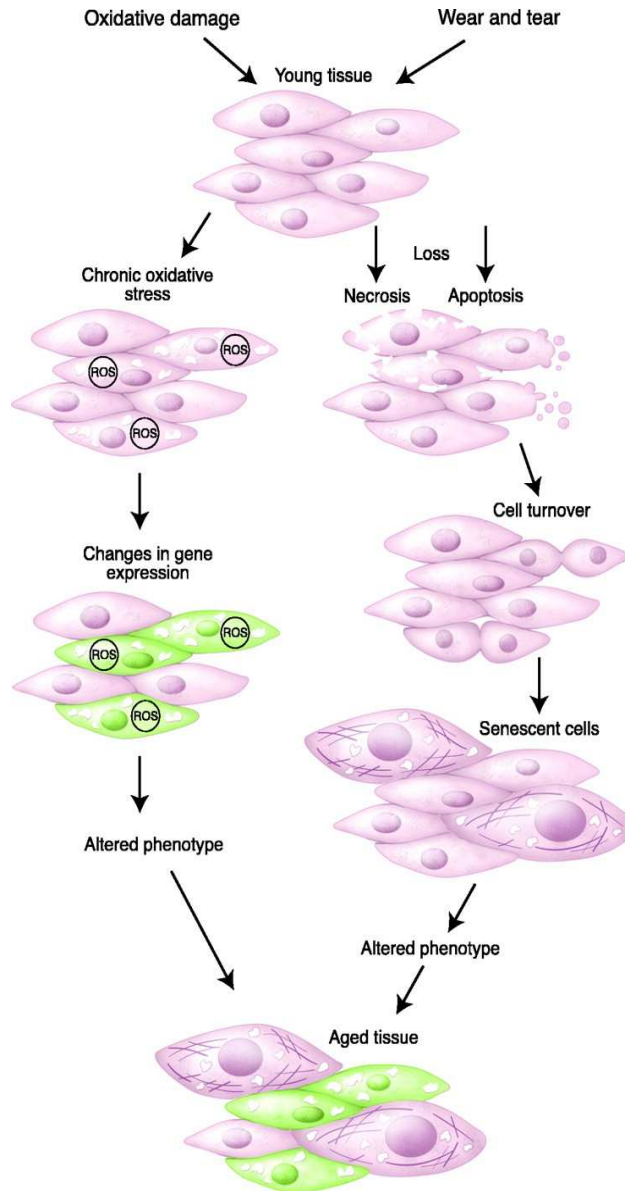
**Cellular targets of gene effects on aging and carcinogenesis**

# Biologie du vieillissement et cancer

- 1) Théories biologiques du vieillissement
- 2) Modifications du système immunitaire au cours du vieillissement : Réponse de tolérance immunitaire Th2 et Th17, maladies autoimmunes
- 3) Intégrité génomique, sénescence et oncogénèse.
- 4) Sénescence cellulaire et oncogénèse.
- 5) Modifications épigénétiques, oncogénèse et vieillissement

# Théories biologiques du vieillissement

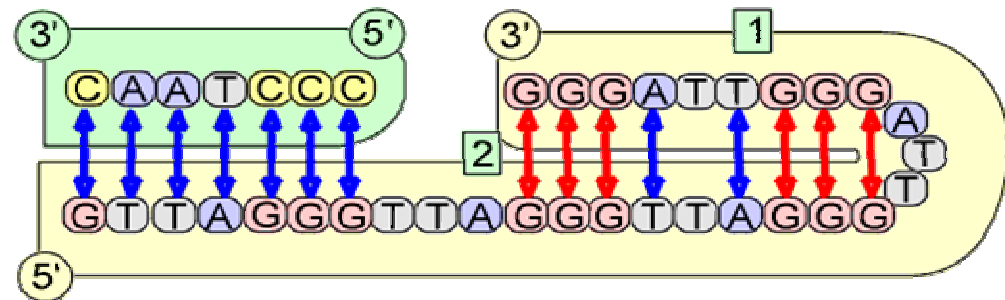
**Stress oxydatif**  
(« ROS » = Reactive Oxygen Species)



**Modèle**  
**d'Hayflick**  
**Sénescence**  
**répllicative**

# Schéma d'un télomère en épingle (extrémité d'un chromosome).

- L'ADN télomérique est formé par des répétitions très régulières, en tandem, d'un motif simple de 5 à 8 paires de bases riches en guanine. □ Le fragment 5' se termine normalement.
- En [1], le fragment 3' se recourbe en épingle.
- Les guanines [2] se combinent entre elles par une modification de leur configuration des sucres associés. L'extrémité est ainsi protégée de la dégradation par les DNAses.



# Attrition télomérique vieillesse et cancer

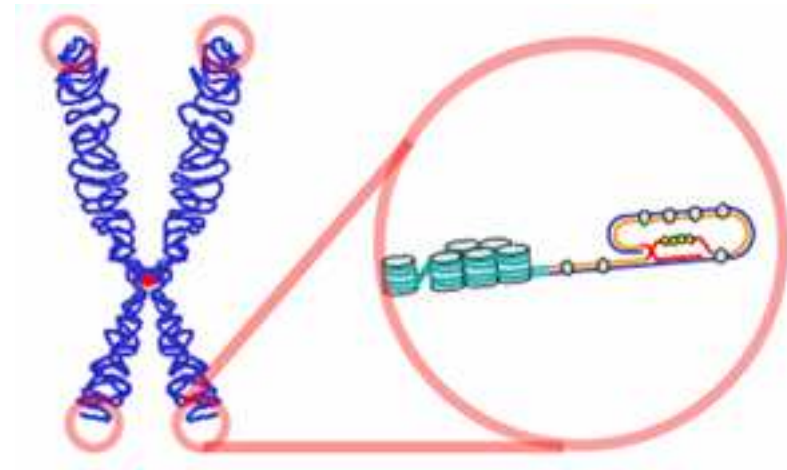
Les télomères, ou extrémités des chromosomes, sont indispensables pour préserver l'intégrité du matériel génétique au cours du cycle cellulaire.

La perte du télomère ou son absence de réparation entraîne une instabilité du chromosome qui se perd dans les cellules survivantes.

La division se poursuit, mais les chromosomes se raccourcissent un peu plus à chaque mitose ( $\pm 100$  Kb), ce qui aboutit, au bout d'un certain nombre de divisions, à une absence de répétition télomérique.

Si elle n'est pas réparée, cette dégradation aboutit à l'arrêt du cycle cellulaire et à la mort de la cellule.

Il n'y a pas d'activité télomérase dans les cellules somatiques dont le potentiel mitotique est ainsi de 40 à 100 divisions maximum.



# Sénescence ≠ Mort cellulaire

- La sénescence cellulaire correspond à
  - Perte capacité prolifération.
  - Modifications morphologiques.
  - Modifications fonctionnelles.
- La mort Cellulaire est de 3 sortes
  - Apoptose (programmée, Mb Intacte): pycnose
  - Autophagie (programmée, Mb Intacte):  
digestion des organites cellulaires
  - Nécrose (accidentelle): ouverture de Mb, lyse

# Inactivation des TSG

(Tumor Suppressor Genes)

Signaux sénescence cellulaire

TSG: gènes suppresseurs de tumeur: les gardiens du génome = p 53, Rb, ...)

- 50% des cancers associés à perte ou altération de gènes suppresseurs de tumeur, type p 53 ou Rb

# Vieillesse, immunité et cancer:

Les données sont complexes et contradictoires

- Les réserves médullaires sont diminuées, le thymus a quasi disparu entre 20 et 60 ans
- Le vieillissement immunitaire n'est pas un « déficit » mais une évolution, un déséquilibre réponse innée/spécifique : Plus de cellules mémoire, moins de naïves
- Une « évolution » vers un réponse anticorps mais non prédominante (switch Th1-Th2), diminution de certaines réponses cellulaires, et augmentation de la « tolérance »
- Plus d'auto-anticorps et d'AC anti-idiotypes (autoimmunité)
- Stimulation macrophagique et de production de cytokines (processus inflammatoires, IL6)
- La reconnaissance des cellules tumorales est altérée sans que cela soit aussi simple

# Intégrité Génomique (Mutations) - Vieillesse et Cancer

Syndrome de Werner. Autosom.  
récessif.

Mutation chromosome 8. Gène de  
l'hélicase.

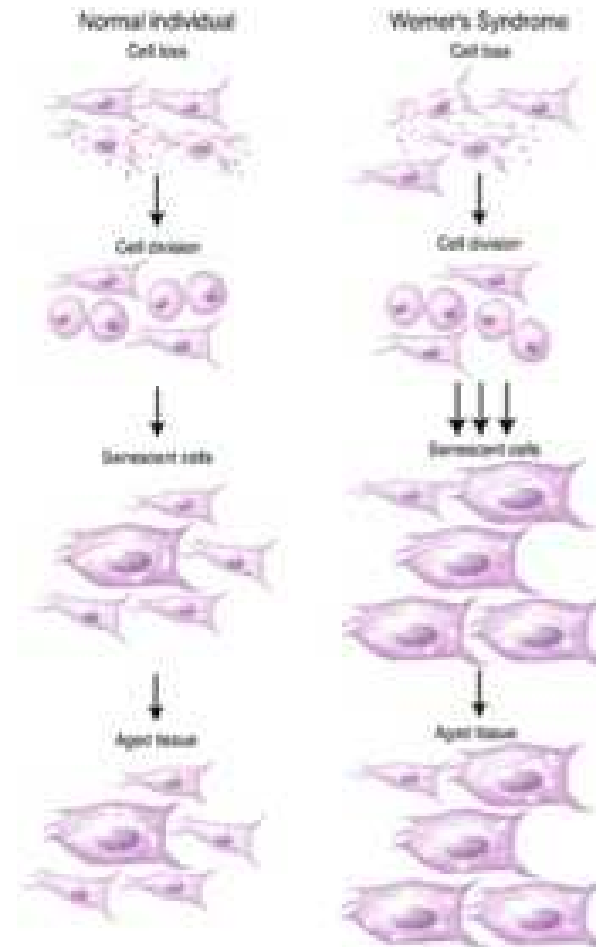
Espérance de vie moyenne 47 ans.

Vieillesse accélérée

- Osseux, cutané.
- Paroi artérielle.
- Cristallin.

Accroissement de l'incidence des  
cancers

(en particulier épithéliaux).



# Intégrité Génomique

## Vieillesse et Cancer

Cellules prélevées chez des individus âgés pour cultures *In vitro* de fibroblastes humains de Donneurs d'âge croissant.

Taux plus élevés d'anomalies chromosomiques.

- Aneuploïdie, translocations, chromosomes dicentriques.

Taux de réparation de l'ADN diminue quand l'âge du donneur augmente.

Diminution des taux intra-cellulaires des protéines en jeu dans la réparation de l'ADN : PCA, ERCC3 ...

Exposition aux UV : Lésions ADN.

Xeroderma pigmentosum: cancers cutanés dès âge 10 ans

# Oncogénèse et stroma tumoral

Au cours de l'oncogénèse, interactions essentielles entre :

- Cellules cancéreuses.
- Cellules du stroma tumoral.

Co-cultures cellules carcinome prostatique avec des fibroblastes tumoraux ou des fibroblastes sains.

Les cellules de cancer de prostate cultivées avec des fibroblastes sains perdent leur phénotype cancéreux.

Pas d'effet transformant des fibroblastes tumoraux sur des cellules épithéliales prostatiques normales.

# Oncogenèse et stroma tumoral: Stroma sénescents

Cocultures avec fibroblastes jeunes ou avec fibroblastes sénescents

- Cellules cancer du sein.
- Cellules mammaires précancéreuses (p53 inactivé).
- Cellules épithéliales normales.

Avec les fibroblastes sénescents :

- Prolifération plus marquée des cellules cancéreuses et précancéreuses
- Cocultures identiques pour les cellules épithéliales normales.

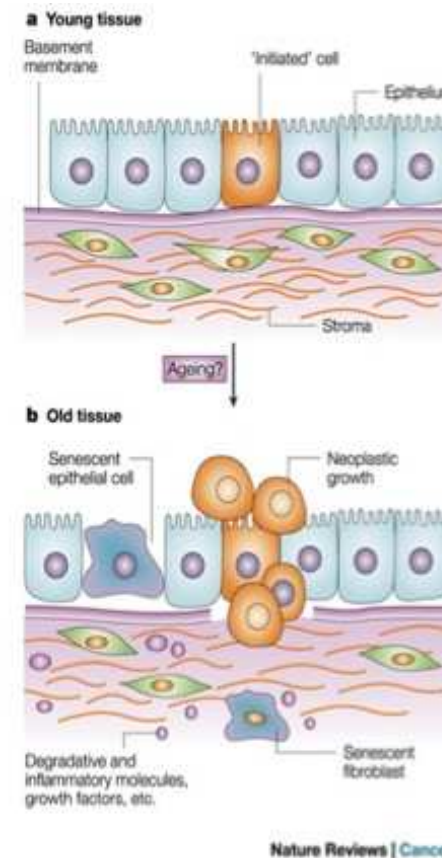
# Oncogenèse et stroma tumoral: Stroma sénescents

Systèmes de coculture avec  
membrane séparant les 2  
phases :

Pas d'abolition de l'effet des  
fibroblastes sénescents sur  
la prolifération

Sécrétion des fibroblastes  
sénescents

- Métalloprotéases matricielles  
MMP9 et MMP3 surexprimées  
par fibroblastes sénescents
- également surexprimées par  
fibroblastes des stromas  
tumoraux



# Vieillesse, Cancer et Méthylation

- Les dinucléotides symétriques « CpG » sont des sites majeurs de **Méthylation** (en position C5 de la Cytosine).
- Les cytosines méthylées sont hypermutables (100 fois supérieur à la normale). Elles jouent un rôle clé dans l'état de compaction de la chromatine et donc du niveau d'expression des gènes, mais également dans les mécanismes de réparation de l'ADN.
- Chez les mammifères les CpG ont été progressivement perdus, sauf dans des séquences courtes enrichies en CpG, appelés **îlots CpG**.
- Environ la moitié des gènes humains contiennent des îlots CpG dans la région des **promoteurs**, le niveau de Méthylation étant un élément régulateur majeur de leur expression.
- La Méthylation aberrante des îlots CpG est l'un des mécanismes d'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs (TSG) et donc à l'origine de cancers: exemple Rétinoblastome sporadique.

# Modifications épigénétiques au cours de l'oncogénèse et de la sénescence

## **Cellules normales**

- Méthylation CpG en dehors des gènes : Stabilisation de l'ADN
- Dans gènes et promoteurs, îlots CpG non méthylés

## **Cellules cancéreuses**

- Hypométhylation globale de l'ADN : Instabilité génomique
- Hyperméthylation îlots CpG promoteurs gènes suppresseurs de tumeur (Rb, p16) : Répression de l'expression de ces gènes

# Modifications épigénétiques au cours de l'oncogénèse et de la sénescence

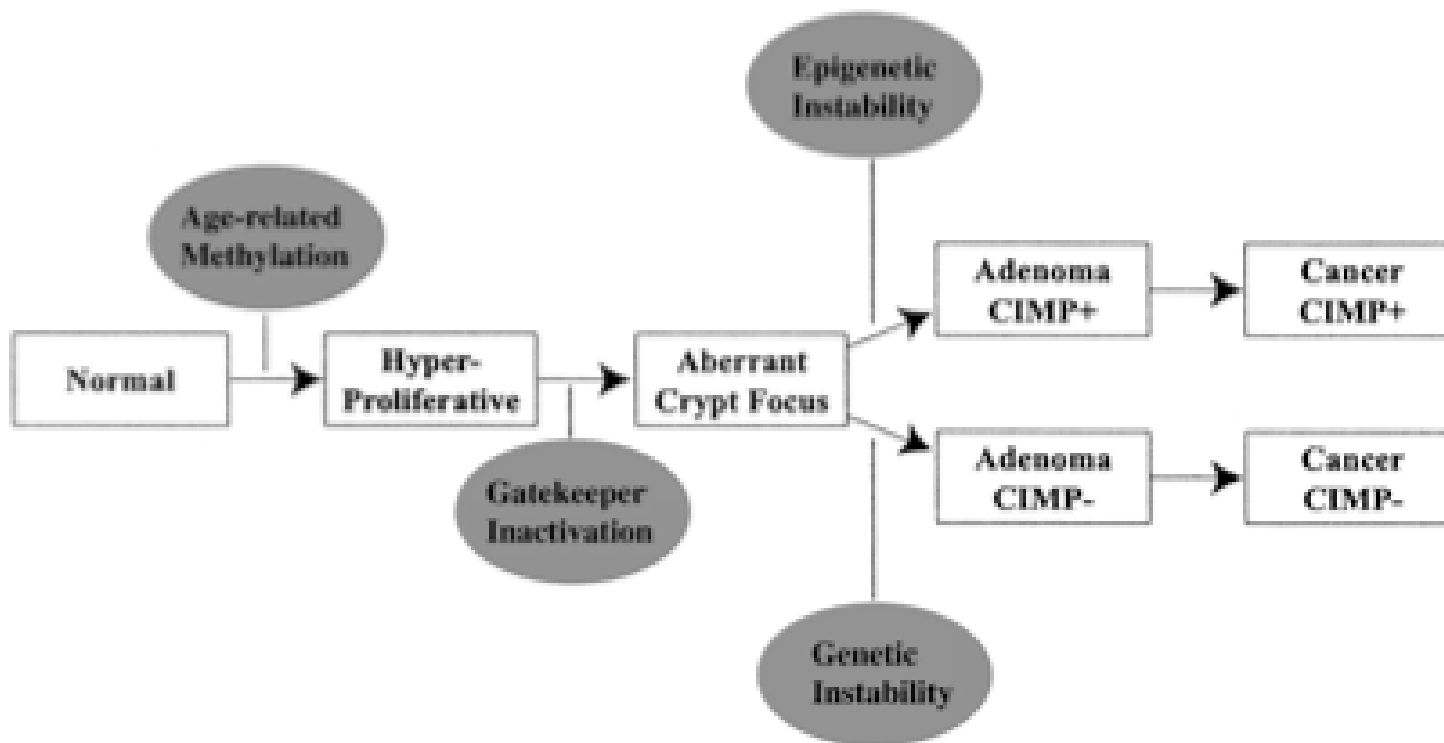
- Cellules Senescentes
  - Hypométhylation globale de l'ADN : Instabilité génomique
  - Hyperméthylation îlots CpG promoteurs certains gènes (récepteur œstrogène) dans certains types cellulaires (épithélium colique et prostatique)
- Etudes murines de cellules cryptiques coliques, provenant d'animaux jeunes ou âgés :
  - Mesure activité proliférative (PCNA) : > 50 à 80 % chez animaux âgés
  - Diminution apoptose dans les cellules d'épithélium colique, par mesure des protéines contrôlant apoptose
- Liens spécifiques entre le vieillissement épithélium colique – et le K colon

# Vieillesse, Cancer et Méthylation: le cancer colo-rectal

Deux sortes de Méthylations associés à la progression de la maladie:

- Type A (âge) : initialement, prédisposition avant la formation de tumeur
- Type C (cancer) : uniquement si phénotype de méthylation des CpG : « CIMP », nouvelle voie d'instabilité moléculaire, responsable de la plupart des méthylations de TSG (ex p-53) : cancers du colon « sporadiques »

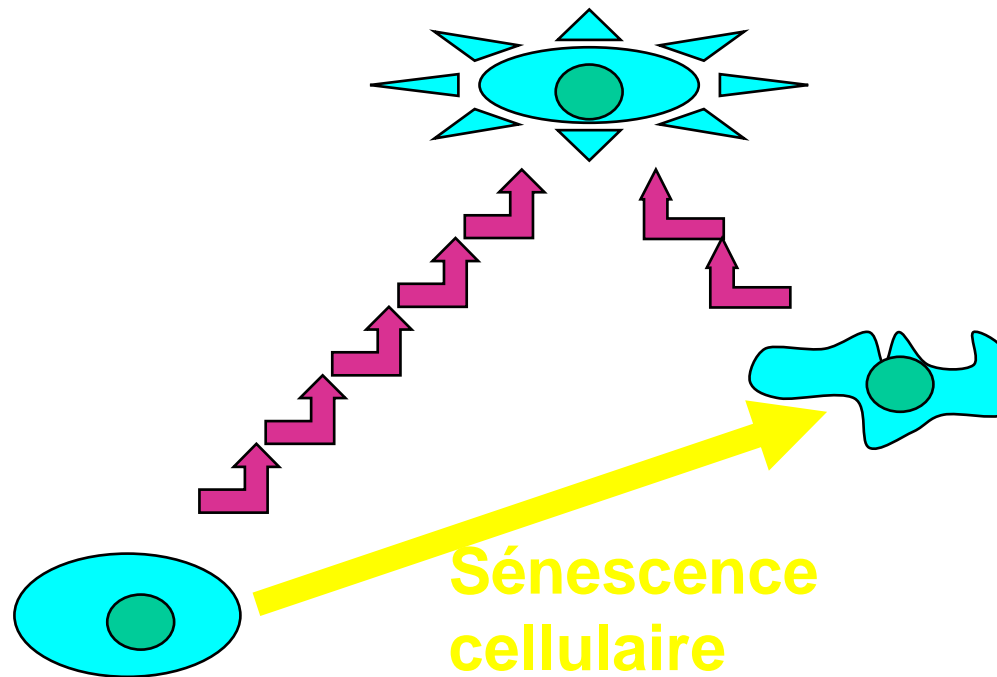
# Oncogénèse des CCR et épigenèse: CpG island methylator phenotype : « CIMP »



## CONCLUSION

Le cancer n'est ni une fatalité, ni une alternative au vieillissement mais plutôt un complice

Certaines des modifications associées au vieillissement participent à l'oncogénèse.



# Perspectives

- Le vieillissement s'accompagne de modifications biologiques qui, pour certaines, peuvent initier, favoriser ou aggraver le processus d'oncogénèse
- Biologie du cancer et biologie du vieillissement deux domaines qui s'enrichissent mutuellement
- Meilleure connaissance biologie oncogénèse thérapeutiques anti-cancéreuses plus ciblées et mieux tolérées

# Philosophie de comptoir (d'étain) !

- « On a beau avoir une santé de fer, on finit toujours par rouiller ».  
(Jacques PRÉVERT)
- Le cancer, la « cloque » de la rouille ??