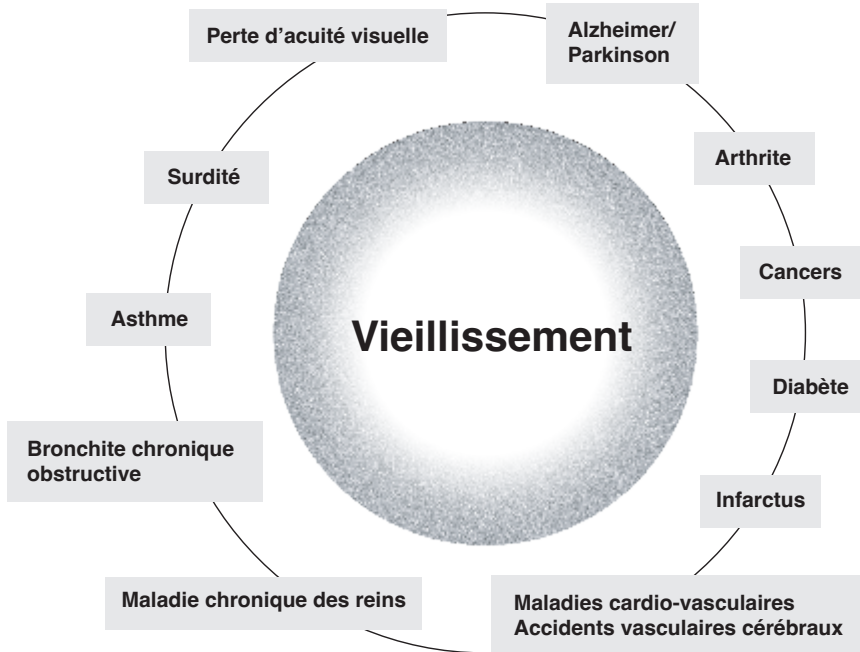


# Chapitre IX

## Vieillesse et cancer

Nous allons maintenant explorer certains **liens entre vieillissement et cancer**. Il y a un grand nombre de pathologies liées au vieillissement (**Fig. 1**). Le tiercé en tête des maladies mortelles dans nos sociétés vieillissantes est composé des cancers, des maladies cardiovasculaires et des maladies neurodégénératives. Des « **élixirs de jeunesse** » qui ciblent spécifiquement le vieillissement commencent à émerger sur une base rationnelle et semblent aussi affecter les processus à la base du développement des cancers. Le concept que des cellules souches sont à l'origine des tumeurs change notre vision du cancer et de sa prise en charge thérapeutique.

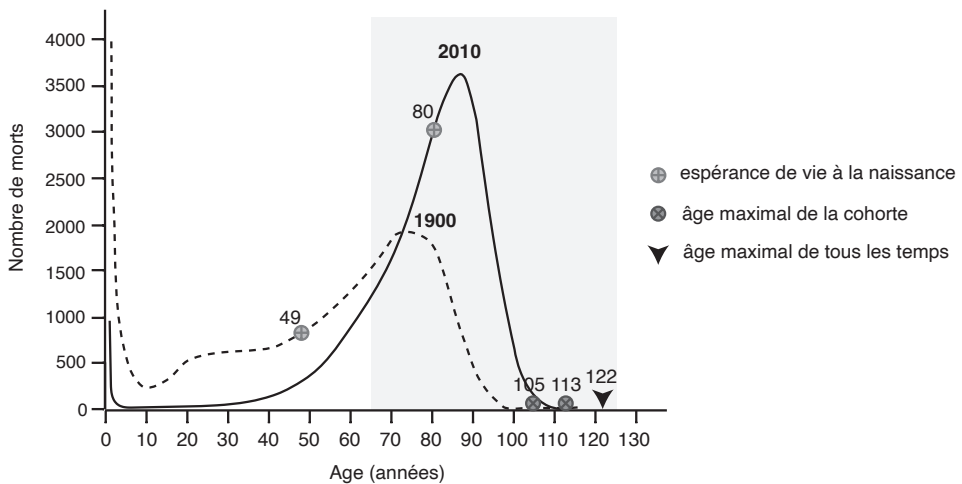


**Figure 1.** La constellation des pathologies liées au vieillissement. Puisque l'incidence de toutes ces maladies augmente avec l'âge, si on retardait le vieillissement, peut-être retarderait-on aussi l'apparition de toutes ces maladies?

## I. Peut-on agir sur le vieillissement ?

À quoi sert de chercher intensément des remèdes contre le cancer ? Si d'un coup de baguette magique, on trouvait un remède miracle qui guérisse tous les cancers, y aurait-il une influence importante sur l'espérance de vie, sachant que l'on continuerait de mourir de maladies cardio-vasculaires et neurodégénératives ? Sur la base de ces questions provocatrices, de plus en plus de chercheurs cherchent à aborder **la question du vieillissement en lui-même**, et nous allons voir que ces recherches éclairent les processus physiopathologiques aboutissant aux cancers.

La première question qui se pose est de savoir si l'allongement spectaculaire de l'espérance de vie depuis 150 ans a atteint une limite. Les distributions de l'âge de mort dans les sociétés développées semblent indiquer qu'il n'est pas raisonnable d'attendre dans le futur des progrès aussi spectaculaires que par le passé, puisque **l'âge moyen de la mort se rapproche de l'âge maximal de notre espèce (Fig. 2)**. Et pourtant, de nombreux biologistes croient qu'il est possible de franchir un palier supplémentaire.



**Figure 2.** Distribution de l'âge de mort chez les femmes américaines en 1900 et 2010. Si l'allongement de l'espérance de vie à la naissance a été spectaculaire entre ces deux dates, il est certain que les progrès ne peuvent continuer au même rythme à cause de l'accumulation dans la zone grisée proche de l'espérance de vie maximale.

En effet, le vieillissement semble génétiquement contrôlé. Il existe une maladie génétique, la progéria, où les enfants vieillissent trop vite (**Fig. 3**). Cette maladie rare correspond à l'acquisition au cours du développement embryonnaire d'une mutation dans un gène identifié. Inversement, au laboratoire, on a pu isoler **des mutants où l'espérance de vie est significativement allongée** dans différentes espèces telles que la levure de bière, la drosophile, le ver *C. elegans*, ou même la souris. Les mutations touchent des gènes impliqués dans le cancer, notamment

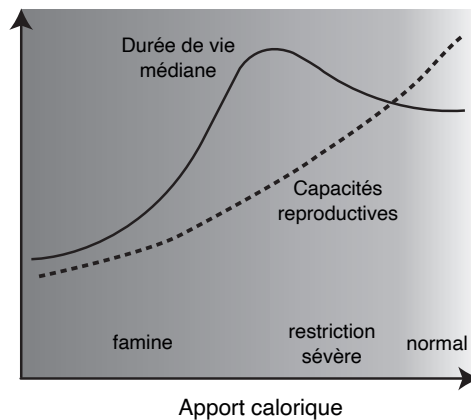
la voie PI3K – AKT1 – mTOR. D'habitude, les mutants sont déficients, invalides, malades... Pas améliorés, en tout cas. Alors la mort correspond-elle à un programme codé génétiquement? On peut comprendre que l'évolution n'exerce pas de pression sur la durée de vie des individus, mais seulement sur leurs capacités reproductives à l'âge adulte. Mais pourquoi alors des programmes conservés au cours de l'évolution imposeraient une barrière à la durée de vie?



**Figure 3.** Un enfant atteint de progéria a un aspect physique de vieillard, parce qu'il a vieilli à un rythme accéléré.

L'alimentation est la plus simple manière de contrôler la longévité des individus. Une simple restriction des apports alimentaires de 20 % par rapport à la limite inférieure d'un apport calorique normal – celui qui donne l'énergie de faire tout ce qu'un individu fait normalement – induit une augmentation frappante de l'espérance de vie de 2 à 3 fois chez la levure de bière, la drosophile, le ver *C. elegans*, et de 50 % chez la souris. Si cette **restriction calorique** fonctionnait de la même manière chez l'homme et chez la souris – ce qui n'a pas pu être formellement démontré pour des raisons évidentes – ça augmenterait l'âge maximal de l'homme à 180 ans! Les mutations qui augmentent l'espérance de vie sont cohérentes avec cet effet de la restric-

tion calorique, puisqu'elles touchent des gènes qui contrôlent l'utilisation de l'énergie provenant de l'alimentation, telles que la voie de l'insuline ou de l'IGF1 (Insulin-like Growth Factor) qui converge sur la voie de signalisation PI3K – AKT1 – mTOR. Pourquoi une simple restriction calorique augmente-t-elle l'espérance de vie? Tout se passe comme si les animaux étaient programmés pour utiliser une certaine quantité d'énergie. Une fois cette quantité consommée, la mort, d'une manière ou d'une autre, est inéluctable. Si l'énergie est répartie sur une plus longue durée par restriction calorique, la mort est repoussée. Il semble que le prix à payer de cette sobriété associée à une durée de vie allongée est une moindre efficacité de la reproduction sexuée (**Fig. 3**). Cette observation permet de comprendre pourquoi l'espérance de vie n'a pas été une fonction optimisée par l'évolution.

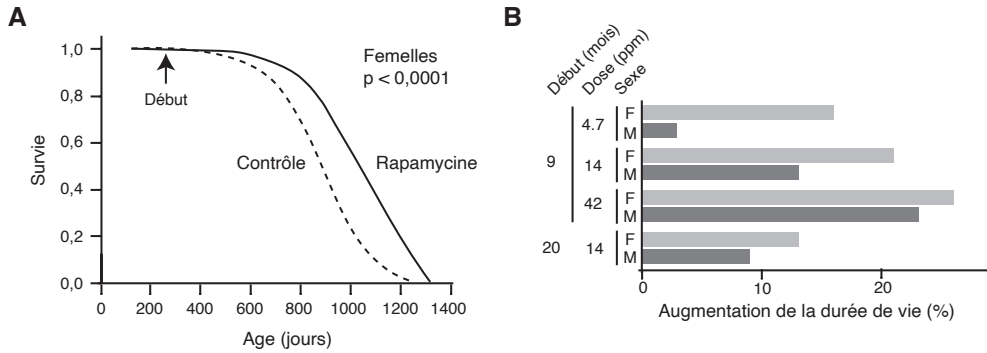


**Figure 4.** Représentation schématique du compromis entre capacités reproductives et durée de vie. L'optimum de la durée de vie est atteint à un niveau de restriction sévère qui a un coût sur l'énergie disponible pour mener sa vie quotidienne et notamment se reproduire.

L'homme arrivera-t-il à augmenter son espérance de vie? Par exemple, en restreignant l'apport calorique après sa période reproductive. Ou mieux encore, en prenant un médicament qui limiterait l'utilisation de l'énergie provenant de l'alimentation, tout en se faisant plaisir en continuant à manger trop, trop gras et trop sucré! Il semble que oui. Cela a déjà été démontré chez la souris. La kinase mTOR s'active en réponse à l'apport calorique de l'alimentation et la rapamycine, un inhibiteur de mTOR, augmente significativement l'espérance de vie de souris nourries à volonté (**Fig. 5**). Chez l'homme, on ne sait pas encore. L'expérience est difficile, surtout longue, car les volontaires pour tester un tel médicament ne doivent pas manquer...

**La voie PI 3-kinase – AKT1 – mTOR régule la longévité** que ce soit dans la restriction calorique ou chez ces mutants qui miment l'effet de la restriction calorique. Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, cette voie est aussi très souvent impliquée dans la progression cancéreuse. Un facteur de risque majeur de développer un cancer est le surpoids ou l'obésité, et ce dans la vaste majorité des cancers. C'est logique puisque l'abondance de nourriture est un

signal de croissance et fournir un signal de croissance à des cellules sur la voie de la cancérisation, qui ont déjà acquis quelques mutations, leur donne l'occasion de faire des divisions supplémentaires, et ainsi d'accumuler les mutations qui leur manquent pour devenir vraiment cancéreuses. Cet exemple de l'utilisation de l'apport calorique des aliments révèle donc une relation profonde entre vieillissement et cancer. Ce n'est pas la seule. Une autre relation profonde entre vieillissement et cancer est le rôle des télomères dans l'immortalisation cellulaire.



**Figure 5.** La rapamycine augmente l'espérance de vie chez les souris mâles et femelles. **A** Représentation de Kaplan-Meier de la survie chez des souris femelles traitées à partir de 9 mois. **B** L'effet est visible chez les mâles et les femelles, même si l'effet est systématiquement plus marqué chez les femelles. L'effet est proportionnel à la dose administrée. L'effet est aussi visible si l'administration commence tardivement, chez des souris âgées de 20 mois.

## II. Sénescence et télomères

Des cellules primaires mises en culture arrêtent de se diviser après un certain nombre de cycles. Le phénomène, appelé **sénescence**, est caractérisé par un étalement cellulaire (**Fig. 6**) et un blocage de la progression dans le cycle cellulaire dû à l'expression d'inhibiteurs endogènes des kinases dépendantes des cyclines. **L'érosion des télomères** donne le signal qui déclenche ce blocage du cycle cellulaire (**Fig. 7**).

Les **télomères** sont les extrémités des chromosomes. L'ADN télomérique est constitué de séquences répétées, qui sont difficiles à répliquer jusqu'au bout. Il en résulte que la taille des télomères diminue au fur et à mesure des divisions cellulaires. Quand les télomères sont trop érodés, les chromosomes deviennent instables. Leurs extrémités fusionnent. On imagine aisément que les chromosomes fusionnés deviennent impossibles à séparer en deux lots égaux. Il semble donc logique qu'il y ait un programme qui bloque les cellules dans leur cycle cellulaire pour empêcher la survenue de telles mitoses catastrophiques.