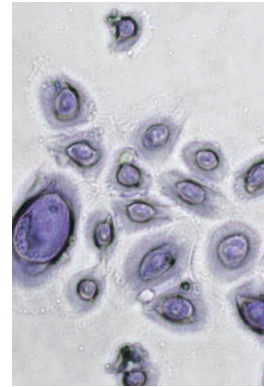


Sénescence et cancer

Double jeu

Erwan Goy, Corinne Abbadie

► Lorsqu'elles vieillissent, les cellules se reprogramment profondément pour entrer dans un état appelé sénescence. Si le lien entre sénescence et cancer ne fait plus de doute, la nature de ce lien reste ambiguë et controversée. Nous décrivons dans cette revue, les propriétés des cellules sénescents et examinerons en quoi elles pourraient favoriser ou, au contraire, défavoriser l'initiation des cancers et leur progression. Nous verrons également dans quelle mesure la sénescence intervient dans la réponse aux thérapies anti-cancéreuses classiques et comment en tirer parti pour augmenter l'efficacité de ces thérapies tout en diminuant leurs effets secondaires. ◀



Université de Lille, CNRS, Institut Pasteur de Lille, UMR 8161 - M3T - mécanismes de tumorigenèse et thérapies ciblées, F-59000 Lille, France. corinne.abbadie@ibl.cnrs.fr

cellulaire et nous discuterons leur impact potentiel à différents niveaux de l'histoire du cancer et de son traitement.

La sénescence cellulaire, ou comment se manifeste le vieillissement à l'échelle de nos cellules

Malgré des avancées très significatives dans la prise en charge des patients et dans l'efficacité des thérapies, la lutte contre le cancer fait encore aujourd'hui face à de nombreuses inconnues, tant en ce qui concerne les mécanismes fondamentaux de tumorigenèse, qu'en ce qui concerne les modes d'action précis des thérapies, les processus de résistance à ces thérapies ou les mécanismes de récurrence de la maladie.

Le corps humain est composé de plus de 200 types cellulaires différents, les plus communs étant les fibroblastes, encore appelés cellules stromales, et les cellules épithéliales. Ces dernières sont à l'origine des carcinomes et des adénocarcinomes, des cancers très fréquents dont l'incidence augmente fortement avec l'âge. En comparaison, les sarcomes, les cancers ayant pour origine les cellules stromales, sont beaucoup plus rares et leur incidence est indépendante de l'âge¹. Ces observations soulèvent la question d'un lien potentiel entre les mécanismes cellulaires et moléculaires du vieillissement et ceux de la tumorigenèse, avec d'éventuelles spécificités liées au type cellulaire. Dans cette revue, nous exposerons ce qui, aujourd'hui, est connu des mécanismes du vieillissement

La sénescence est un état cellulaire spécifique qui a été décrit pour la première fois par Leonard Hayflick au début des années 1960. Il avait observé que des fibroblastes humains normaux (non issus d'un cancer) ont une durée de vie limitée lorsqu'ils sont mis en culture *in vitro* : après une phase de croissance exponentielle, ces cellules entrent dans une phase d'arrêt de prolifération stable, voire irréversible [1] (Figure 1). Loin d'être une mort cellulaire, cet état sénescents est associé à de nombreux changements morphologiques, métaboliques, génétiques et épigénétiques. On peut considérer en fait que les cellules sénescents sont entièrement reprogrammées : leur taille et leur étalement sur le support de culture augmentent considérablement (Figure 1) ; leur métabolisme énergétique se modifie ; elles développent un stress du réticulum endoplasmique et augmentent leur activité autophagique ; elles deviennent résistantes à l'apoptose ; elles expriment un transcriptome, un protéome et surtout un sécrétome spécifiques ; elles présentent des modifications épigénétiques complexes [2-4] (→).

Dès ses premiers travaux, Hayflick avait proposé que cet état sénescents correspondait au vieillissement des cellules, et qu'une horloge biologique interne liée à la division cellulaire en fixait la survenue. En fait, ce qu'avait découvert Hayflick est ce que l'on appelle désormais la *sénescence répllicative* ; elle s'établit à la suite du raccourcissement des télomères à chaque réplication, ce qui constitue l'horloge biologique, jusqu'à ce qu'ils atteignent une taille critique qui initiera la sénescence. Ainsi, si l'on

(→) Voir la Synthèse de Jean-Marc Bron-dello *et al.*, *m/s* n° 3, mars 2012, page 383

Vignette (Photo : génération de cellules transformées par échappement de la sénescence. © Corinne Abbadie).

¹ Statistiques du *National cancer institute*, États-Unis.

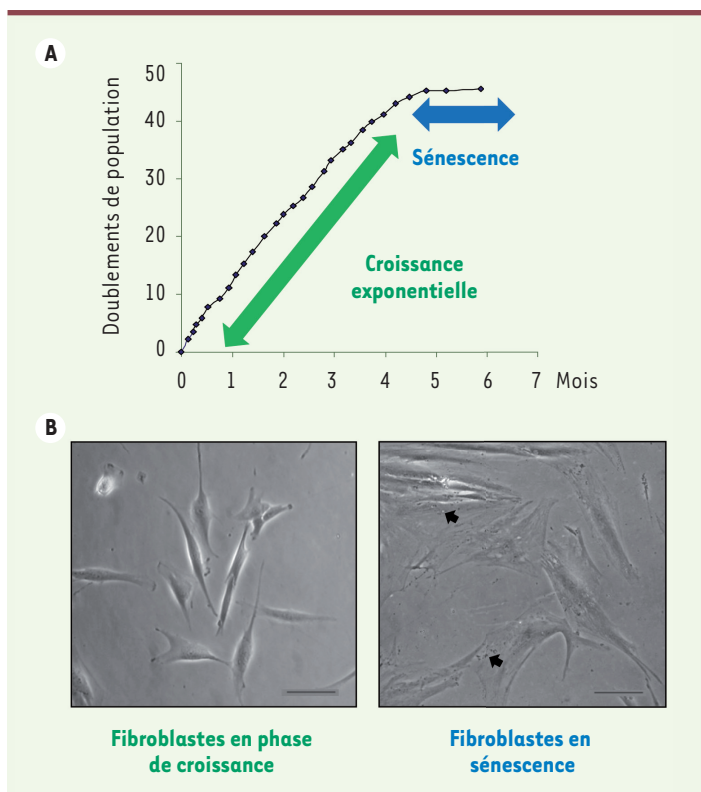


Figure 1. Définition de la sénescence cellulaire. **A.** En culture *in vitro*, des fibroblastes normaux (ici, isolés de derme humain) se divisent une cinquantaine de fois (phase de croissance exponentielle), et ceci durant environ 5 mois. Ils entrent ensuite en sénescence. Dans cet état, ils ne se divisent plus, comme on peut le voir sur la courbe de croissance qui atteint un plateau. Si on observe les cellules au microscope à contraste de phase (**B**), on constate qu'ils présentent une morphologie typique : ils sont beaucoup plus grands et étalés que des fibroblastes en phase de croissance et contiennent de nombreux éléments figurés (vésicules et agrégats, flèches noires) dans leur cytoplasme. La barre d'échelle représente 50 µm.

fait exprimer par les cellules la télomérase, une enzyme qui permet d'allonger les télomères, celles-ci n'entrent jamais en sénescence répliquative [5]. La sénescence peut cependant être induite prématurément, indépendamment d'un raccourcissement des télomères, par une variété de stress – c'est ce que l'on appelle la SIPS (*stress-induced premature senescence*, ou sénescence prématurée induite par le stress). Parmi ces stress, citons le stress oxydant, les stress génotoxiques comme ceux induits par la chimiothérapie et la radiothérapie anticancéreuse ou les radiations ultra-violettes (UV). De même, l'activation d'un oncogène, comme $BRAF^{V600E}$ ², ou l'inhibition d'un gène suppresseur de tumeur, comme *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog*), peuvent induire une sénescence appelée OIS (*oncogene-induced senescence* ou sénescence induite par les oncogènes).

² Le gène *BRAF* code la protéine oncogénique B-Raf. La mutation V600E correspond à un changement d'acide aminé en position 600 dans B-Raf, avec une valine (V) remplacée par un acide glutamique (E). Cette mutation se produit au sein du domaine kinase.

Dans tous ces contextes de sénescence, deux voies induisant l'arrêt du cycle cellulaire interviennent. L'une est la voie appelée DDR (*DNA damage response* ou voie de réponse aux dommages de l'ADN). Elle est activée en réponse à des dommages de l'ADN bien spécifiques : des télomères raccourcis, des cassures double-brin et des fourches de réplication bloquées. Elle aboutit à l'activation du gène suppresseur de tumeur *TP53* (codant p53), celui que l'on nomme souvent le gardien du génome, qui lui-même induit l'expression de p21³. L'autre voie est la voie dite p16/Rb (*retinoblastoma*) [4], connue pour être induite à la sénescence par le stress oxydant [6]. Néanmoins, les modalités précises de cette induction ne sont pas entièrement connues. Nous avons montré que, dans le cas des cellules épithéliales (notamment les kératinocytes d'épiderme et les cellules épithéliales mammaires), dont la sénescence est indépendante du raccourcissement des télomères, mais dépendante du stress oxydant, cette voie est induite par l'accumulation de cassures simple-brin de l'ADN [7] (Figure 2). p16, comme p21, inhibent l'activité de certains complexes cycline-cdk qui ont pour fonction de phosphoryler Rb, qui est, comme p53, un suppresseur de tumeur majeur. Lorsque ces complexes sont inhibés, Rb n'est pas phosphorylé. Il immobilise et inactive alors le facteur de transcription E2F dont l'expression des gènes cibles est nécessaire à la progression des cellules dans la phase S du cycle cellulaire. Ainsi la prolifération des cellules est arrêtée [8]. Le couple Rb/E2F, induit par l'expression de p16, est également impliqué dans la formation de foyers d'hétérochromatine (ou *senescence-associated heterochromatin foci* [SAHF]) préférentiellement au niveau des promoteurs des gènes cibles d'E2F, ce qui contribue à leur extinction et donc à l'arrêt du cycle cellulaire [9].

Une question longtemps débattue était de savoir si la sénescence était un artéfact dû à la prolifération extensive des cellules en culture *in vitro* ou si elle pouvait advenir *in vivo* en lien avec le vieillissement. Il est désormais établi que des cellules sénescents s'accumulent avec l'âge dans la quasi-totalité de nos organes. Plusieurs publications du groupe de Jan van Deursen (Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, États-Unis) ont par ailleurs montré chez la souris, que si l'on élimine, par un artifice transgénique, les cellules sénescents au fur et à mesure de leur apparition, la durée de vie des animaux pouvait être accrue de 20 à 25 % et l'incidence de nombreuses pathologies associées au

³ p53 induit l'expression de la protéine p21 qui inhibe les complexes cycline D/ Cdk (cyclin dependent kinase)4, cycline E-A / Cdk2, ce qui arrête le cycle.

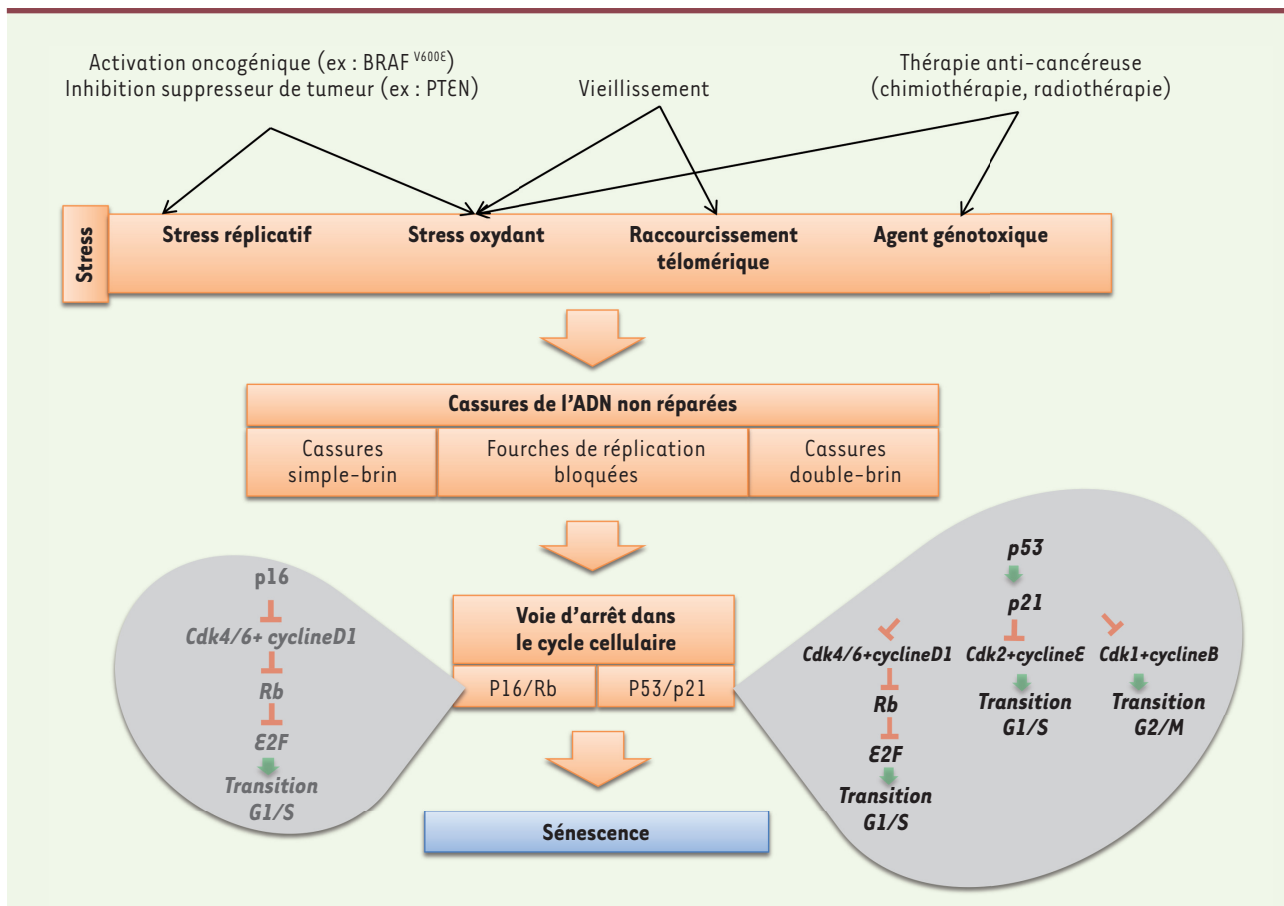


Figure 2. Mécanismes moléculaires d'induction de la sénescence. La sénescence est induite par différents stress à l'origine de dommages de l'ADN non réparés, responsables de l'activation des voies d'arrêt dans le cycle cellulaire p53/p21 et/ou p16/Rb. Les détails du mode d'action de ces deux voies sont indiqués dans les bulles. BRAF^{V600E} : forme activatrice du gène *BRAF* ; PTEN : *phosphatase and tensin homolog* ; Rb : rétinoblastome ; Cdk : *cyclin-dependent kinase*.

vieillesse diminuée [10, 11]. La sénescence cellulaire correspond donc bien au vieillissement cellulaire et contribue, au moins en partie, au vieillissement normal et pathologique de l'organisme.

Cancer et sénescence : l'évidence d'un lien, mais lequel ?

Chez l'homme, les cancers les plus fréquents, les carcinomes et les adénocarcinomes, sont clairement liés à l'âge et, chez la souris, l'élimination des cellules sénescents permet de retarder la survenue des cancers [12], suggérant que la sénescence serait pro-tumorale. Or, une des caractéristiques majeures des cellules sénescents est l'arrêt de leur cycle cellulaire, de façon très stable voire irréversible, par activation des deux gènes suppresseurs de tumeur, *TP53* et *RB*. Comment donc ces cellules pourraient-elles devenir cancéreuses, c'est-à-dire douées d'une capacité de prolifération non contrôlée alors qu'elles se trouvent en arrêt de leur cycle cellulaire ? Des marqueurs de sénescence sont retrouvés dans des hyperplasies ou des tumeurs bénignes, comme les *nævi* (ou grains de beauté) ou les hyperplasies bénignes de la prostate, mais ils ne sont plus détectés lorsque ces tumeurs

évoluent en tumeurs malignes [13]. Des marqueurs de sénescence ont cependant pu être détectés dans des tumeurs avancées, notamment des tumeurs mammaires exprimant l'oncogène *HER2* (*human epidermal growth factor receptor-2*) [14]. Par ailleurs, dans 90 % des cas, les cellules tumorales expriment de façon constitutive la télomérase, l'enzyme qui permet d'allonger les télomères, mais elles ont généralement des télomères très courts [15]. Une interprétation intégrée de l'ensemble de ces résultats n'est donc pas immédiatement évidente et reste, d'ailleurs, discutée : d'un côté, la corrélation positive entre présence de cellules sénescents et développement d'un cancer positionne la sénescence comme un mécanisme promoteur de tumeur, mais de nombreuses données de biologie expérimentale ou de biologie moléculaire l'identifient plutôt comme un mécanisme suppresseur de tumeur. Ce sont ces différentes facettes que nous allons explorer dans la suite de cette revue.

L'arrêt dans le cycle cellulaire associé à la sénescence : une barrière anti-tumorale ?

La sénescence est associée à un arrêt du cycle cellulaire très robuste et très stable dans le temps, voire irréversible, qui devrait donc se comporter comme une barrière anti-tumorale. C'est principalement l'activation de la voie DDR et, en aval, de p53/p21, qui contribuerait à rendre cet arrêt dans le cycle cellulaire très robuste. Et c'est parce que les dommages de l'ADN qui l'initient demeureraient non réparés que l'arrêt dans le cycle serait irréversible. Pourquoi ces dommages ne sont-ils pas réparés ? La réponse aujourd'hui n'est pas complètement définitive. Les cellules sénescences conservent la capacité de réparer leurs dommages de l'ADN. Elles ne réparent cependant pas ceux qui se localisent dans des séquences répétées comme les télomères [16]. Ainsi, ce n'est que la persistance d'un nombre très limité de dommages par cellule qui induirait le phénotype sénescence.

Ces données sur l'activation de la voie DDR lors de la sénescence résultent essentiellement d'études menées *in vitro*. Pour rechercher l'implication de cette voie *in vivo*, Norman Sharpless *et al.* ont évalué l'expression de plusieurs inhibiteurs de cycline-cdk, dont p16 et p21, au cours du vieillissement chez le rat et la souris. Leurs résultats indiquent qu'au cours du vieillissement, p16 est la protéine dont l'expression est la plus augmentée (d'un facteur 10 environ), alors que celle de p21 n'est amplifiée que d'un facteur 1,4 [17]. Dans les expériences d'élimination des cellules sénescences au cours du vieillissement réalisées par van Deursen chez la souris, les cellules éliminées sont en fait des cellules qui expriment fortement p16 [12] (à notre connaissance, aucune expérience d'élimination de cellules a concerné les cellules exprimant p21 jusqu'à présent). Ces résultats suggèrent donc que la voie DDR et son effet anti-tumoral n'interviendrait que peu au cours du vieillissement *in vivo*. Néanmoins, l'utilisation du modèle murin pourrait ne pas refléter la situation chez l'homme. En effet, chez la souris, toutes les cellules somatiques adultes expriment la télomérase. Il n'y a donc pas de sénescence répliquative chez cet animal, ce qui pourrait expliquer le peu d'activation de la voie DDR. Chez l'homme, nous avons confirmé, en réalisant des analyses sur des biopsies de peau, la faible activation de la voie DDR au cours du vieillissement. En effet, nous n'avons détecté des foyers de dommages de l'ADN activant la voie DDR que dans une très faible proportion de fibroblastes de derme d'individus âgés, et aucun dans les cellules épithéliales constituant l'épiderme [7].

La sénescence, un état favorisant les premières étapes de tumorigenèse ?

L'arrêt dans le cycle cellulaire des cellules sénescences dépend également de l'activation de la voie p16/Rb. Cette voie peut intervenir secondairement, renforçant la voie DDR (c'est ce que l'on observe, par exemple, dans des fibroblastes en sénescence répliquative *in vitro*) ou opérer seule (c'est ce que l'on observe, par exemple, pour des cellules épithéliales), ce qui semble être le plus fréquent *in vivo*, chez la souris comme chez l'homme [7, 8, 17]. Dans le cas des cellules épithéliales,

la voie p16/Rb est activée en réponse à des cassures simple-brin de l'ADN induites par une augmentation de stress oxydant. Ce type de dommage de l'ADN n'induit pas la voie DDR, mais une voie spécifique, la voie SSBR (*single-strand break repair*). Ces cassures restent, là encore, non réparées mais, dans ce cas, à cause de la perte par les cellules sénescences de leur capacité à les réparer en raison d'une diminution d'expression de PARP1 (*poly[ADP-ribose] polymerase 1*), l'enzyme qui reconnaît ce type de dommages et initie leur réparation [7]. Tant que les cellules épithéliales sénescences sont arrêtées dans le cycle cellulaire, elles présentent un état suppresseur de tumeur. L'arrêt dans le cycle cellulaire ayant pour origine l'activation de la voie SSBR est cependant moins robuste que celui induit par la voie DDR. En effet, une cellule épithéliale sénescence sur 10 000 cellules environ peut de nouveau entrer dans le cycle cellulaire et générer un clone de petites cellules proliférantes ayant perdu les caractères de sénescence (Figure 3). Ces cellules sont transformées, ont effectué une transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), présentent des mutations, et sont à l'origine de la formation de carcinomes lorsqu'elles sont xénotransplantées sur des souris immunodéficientes [4, 7, 18-23]. Elles peuvent donc être considérées comme tumorales, ou pré-tumorales. Par différentes approches génétiques, nous avons montré que la présence de cassures simple-brin non réparées est non seulement indispensable pour l'établissement du phénotype sénescence des cellules épithéliales, mais également pour cette émergence néoplasique post-sénescence [7]. Ainsi, la présence de dommages de l'ADN non réparés dans les cellules sénescences favoriserait la formation de cellules mutées et, par conséquent, les premières étapes de cancérogenèse. Le mécanisme par lequel certaines cellules sénescences entrent de nouveau dans le cycle cellulaire n'est pas complètement établi. Il semblerait qu'une extinction épigénétique de l'expression de p16, par méthylation de son promoteur, puisse y participer [21, 24].

Une accumulation de cellules sénescences est observée dans de nombreuses lésions précancéreuses comme les nævi ou les hyperplasies bénignes de la prostate. Plusieurs de ces lésions pré-cancéreuses présentent des formes activées d'un oncogène de la voie Ras [25, 26]. Cette activation oncogénique augmente, dans un premier temps, la prolifération des cellules, ce qui mène à l'hyperplasie. Dans un deuxième temps, elle conduit à un accroissement du stress oxydant et du stress répliquatif (blocage des fourches de répllication à la suite de l'épuisement du réservoir de nucléotides) à l'origine de la sénescence [27]. Devenues sénescences, les cellules

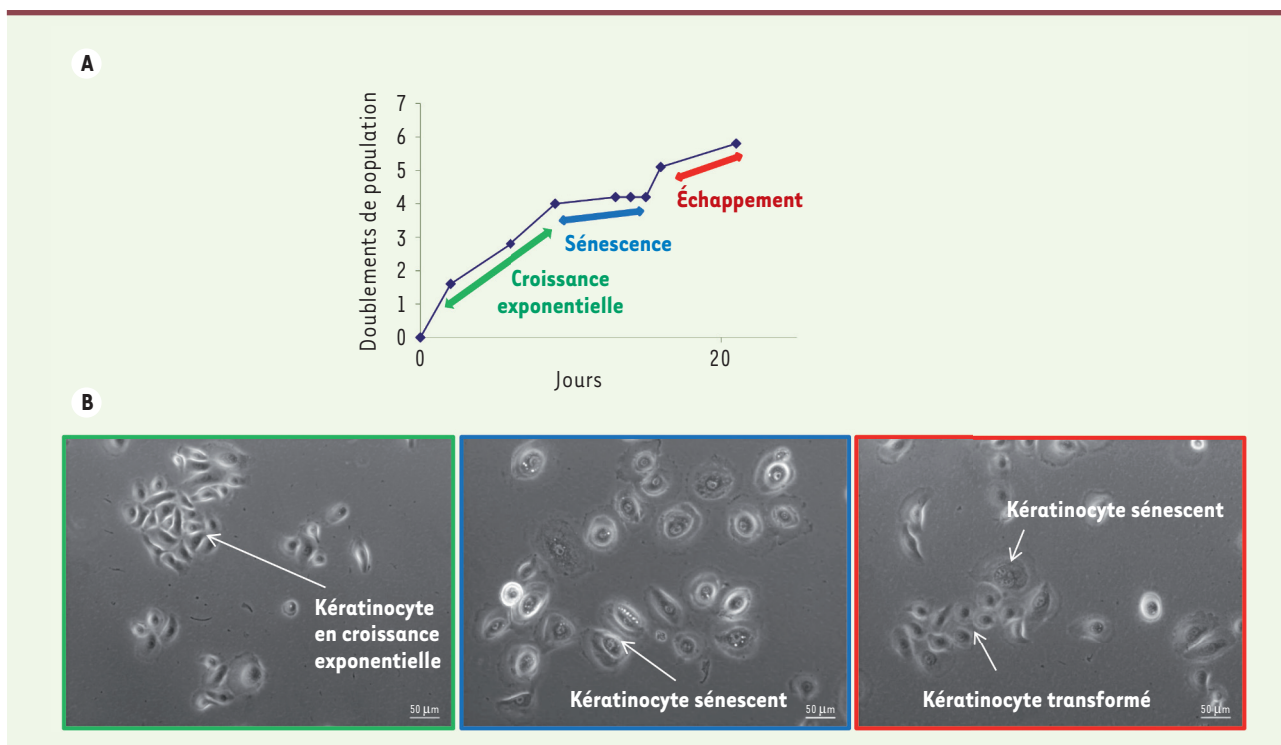


Figure 3. Génération de cellules transformées par échappement de la sénescence. **A.** Courbe de croissance de kératinocytes d'épiderme humain *in vitro*. Après une première phase de croissance exponentielle, les cellules entrent dans une phase de sénescence. Quelques très rares cellules sénescents entrent de nouveau dans le cycle cellulaire pour générer des cellules transformées. **B.** Image de microscopie photonique à contraste de phase montrant de gauche à droite : des kératinocytes en phase de croissance exponentielle, des kératinocytes sénescents de plus grande taille, et un clone de kératinocytes transformés, à proximité d'un kératinocyte sénescents. Les barres d'échelle représentent 50 µm.

arrêtent leur prolifération et l'hyperplasie demeure bénigne. À ce stade, la sénescence induite par les oncogènes (OIS) peut donc être considérée comme une protection anti-tumorale contre l'oncogène. Ces lésions pré-cancéreuses sont cependant des sites favorables au développement de tumeurs malignes. On peut donc penser que les cellules sénescents qui les constituent représentent un réservoir de cellules dont l'ADN est endommagé, à risque de générer des mutations cancérogènes.

Le sécrétome des cellules sénescents et ses effets sur la progression tumorale

La cellule sénescents présente un sécrétome⁴ particulier : il est enrichi en cytokines pro-inflammatoires, en facteurs de croissance, en protéases de remodelage de la matrice extracellulaire, en facteurs pro-angiogéniques, et appauvri en collagène [28, 29]. Ce sécrétome peut donc modifier considérablement le microenvironnement tissulaire, et ainsi influencer le développement tumoral. Généralement, le sécrétome des cellules sénescents permet le développement tumoral, en particulier en facilitant la prolifération de cellules pré-cancéreuses. Il favorise également la transition épithélio-mésen-

chymateuse et la chimiorésistance. Les modifications de la matrice extracellulaire qu'il induit, et son effet pro-angiogénique, peuvent créer une niche favorable à la progression de la tumeur [28]. Cependant, le sécrétome peut également présenter des effets anti-tumoraux en induisant la sénescence des cellules proches, en particulier des cellules cancéreuses, ce qui permet d'interrompre la progression tumorale au niveau tissulaire [30]. Ses effets sur la réponse immunitaire anti-tumorale restent ambigus : il peut se comporter comme un chimioattractant pour les cellules du système immunitaire permettant ainsi l'élimination des cellules tumorales, mais aussi pour des cellules qui favorisent l'immunotolérance de la tumeur [31, 32].

L'induction de sénescence comme thérapie anticancéreuse

Les thérapies anti-cancéreuses utilisant des agents génotoxiques comme certaines chimiothérapies et la radiothérapie peuvent induire l'apoptose ou la nécroptose des cellules cancéreuses (avec disparition de la tumeur), mais aussi leur sénescence prématurée (induisant ainsi la stabilisation de la tumeur) [33].

⁴ L'ensemble du matériel sécrété par la cellule.

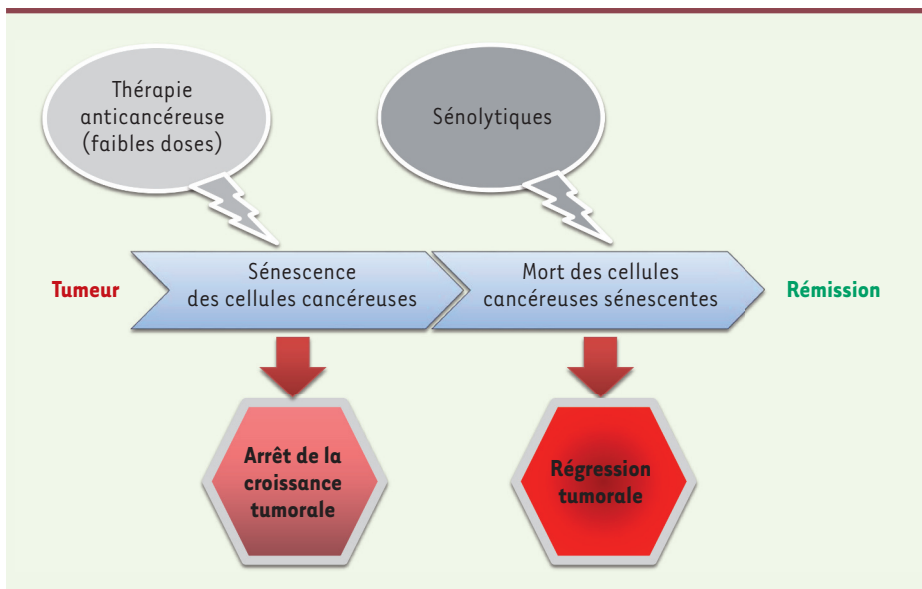


Figure 4. Principe d'une thérapie anti-cancéreuse à deux étapes. Les chimiothérapies anticancéreuses utilisant des agents endommageant l'ADN ainsi que la radiothérapie agissent, aux doses classiques, en induisant la mort des cellules cancéreuses et donc la régression tumorale. À doses plus faibles, ces mêmes thérapies induisent la sénescence des cellules cancéreuses. Un tel traitement ne permet pas d'éliminer les cellules cancéreuses, mais il limite la croissance tumorale, tout en générant peu d'effets secondaires. Néanmoins, les cellules tumorales étant toujours présentes, la maladie peut récidiver. Une stratégie pour éviter

cette récurrence serait d'ajouter une deuxième étape de traitement par des drogues pharmacologiques sénolytiques capables de tuer spécifiquement les cellules sénescents, y compris les cellules cancéreuses sénescents.

Paradoxalement, cette sénescence induite par les thérapies anti-cancéreuses peut également être à l'origine d'une certaine résistance au traitement, l'état sénescents étant associé à une résistance à l'apoptose [34]. Les mécanismes privilégiant l'orientation dans la voie de sénescence plutôt que dans celle de mort cellulaire en réponse au traitement sont peu connus et mal maîtrisés. Un paramètre important pourrait être la dose thérapeutique utilisée, c'est-à-dire la quantité et le type de dommages générés par le traitement, la sénescence étant préférentiellement induite par des doses faibles [33]. Il s'agit là d'un avantage puisque l'induction de sénescence pourrait se révéler être une stratégie thérapeutique entraînant peu d'effets secondaires. Malheureusement, la sénescence induite par les thérapies anticancéreuses est peu stable. En effet, des cellules cancéreuses traitées à la doxorubicine ou à l'irinotecan, par exemple, entrent en sénescence mais, au cours du temps, certaines d'entre elles échappent à cet état [35-38]. Pour une raison inconnue, les cellules cancéreuses deviennent plus invasives et transformées après s'être échappées de la sénescence induite par la thérapie par rapport aux mêmes cellules cancéreuses avant traitement [37]. Ce processus pourrait donc être l'un des mécanismes de récurrence et d'évolution de la maladie. Le sécrétome des cellules cancéreuses sénescents pourrait également promouvoir la croissance des cellules cancéreuses ayant résisté au traitement, leur transition épithélio-mésenchymateuse et leur capacité d'invasion [39, 40].

Malgré ces réserves, l'induction de sénescence comme thérapie anticancéreuse demeure d'actualité. Deux approches peuvent être envisagées. L'une consiste à cibler la télomérase, ou les protéines shelterine⁵ protectrices des télomères, afin d'induire un raccourcissement ou une

déstabilisation des télomères et donc l'activation de la voie DDR et une sénescence rélicative très stable [41, 42] (→).

(→) Voir la Synthèse de A. Londoño-Vallejo et al., m/s n° 4, avril 2008, page 383

Un tel traitement n'éliminera pas la tumeur, mais il pourrait la stabiliser durablement. La deuxième approche repose sur un traitement en deux étapes : l'induction initiale des cellules cancéreuses en sénescence, soit par des traitements classiques utilisés à faible dose, soit comme précédemment, en agissant sur les télomères, et, secondairement, l'élimination des cellules cancéreuses sénescents (Figure 4). La piste principale d'élimination des cellules sénescents actuellement envisagée consiste dans le ciblage de l'une de leur caractéristique majeure, négligée jusqu'à présent : leur résistance à l'apoptose. Le mécanisme de cette résistance a été identifié récemment : il repose notamment sur la surexpression par les cellules sénescents de protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) [43]. Plusieurs inhibiteurs de cette famille de molécules existent déjà, d'autres sont en cours de développement. Un intérêt supplémentaire de cette approche est aussi la possibilité d'éliminer les cellules sénescents normales du microenvironnement tumoral et ainsi de supprimer l'effet promoteur de tumeur de leur sécrétome.

Conclusion

La sénescence joue donc un double, voire un triple jeu, vis-à-vis du cancer. D'un côté, elle pourrait être anti-

⁵ Le complexe shelterine est composé de six sous-unités dont certaines interagissent avec les séquences répétées de l'ADN télomérique.

tumorale parce qu'associée à un arrêt très robuste et très stable du cycle cellulaire induit par la voie DDR. Cependant, cet état semble peu présent *in vivo*, dans les tissus âgés. D'un autre côté, elle serait pro-tumorale, à deux niveaux du développement de la tumeur : aux toutes premières étapes de l'initiation cancéreuse, en étant un réservoir de dommages de l'ADN non réparés, et donc potentiellement mutagènes. Cela concernerait les cellules sénescences dont l'arrêt dans le cycle cellulaire dépend de p16 et n'implique pas la voie DDR, comme cela semble être le plus souvent le cas pour les cellules épithéliales ; la sénescence pourrait également promouvoir les étapes suivantes du développement tumoral, en modifiant le microenvironnement tissulaire et en stimulant la prolifération des cellules cancéreuses. La meilleure preuve du rôle globalement pro-tumoral de la sénescence a été apportée récemment par des expériences d'élimination de cellules sénescences qui retarde, chez la souris, le développement tumoral. Enfin et paradoxalement, induire de nouveau les cellules cancéreuses en sénescence pourrait représenter une stratégie anti-cancéreuse très efficace, si elle est couplée à une élimination secondaire des cellules sénescences en réactivant leur sensibilité à l'apoptose. Plus généralement, les drogues pharmacologiques permettant d'induire la mort des cellules sénescences, appelées désormais sénolytiques, pourraient diminuer l'incidence de nombreuses pathologies liées à l'âge. Il reste néanmoins à démontrer que ces drogues sont bien spécifiques des cellules sénescences, et qu'elles ne présentent pas d'effets secondaires majeurs. ♦

SUMMARY

Senescence and cancer: double-dealing

When ageing, cells profoundly reprogram to enter a state called senescence. Although the link between senescence and cancer is well established, the nature of this link remains unclear and debated. We will describe in this article the properties of senescent cells and make clear on how they could promote or oppose to cancer initiation and progression. We will also consider senescence as a response to classical anti-cancer therapies and discuss how to take advantage of senescence to improve the efficacy of these therapies while decreasing their toxicity. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

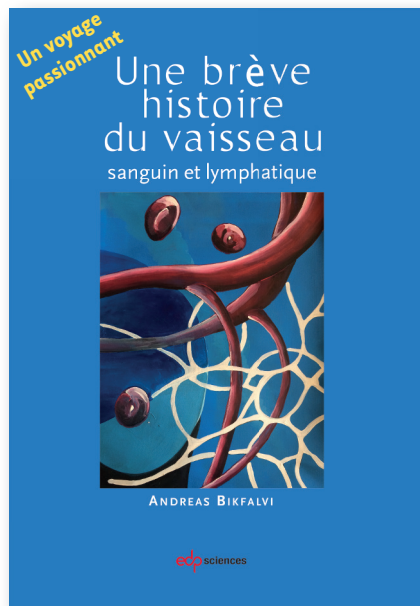
RÉFÉRENCES

- Hayflick L. The limited *in vitro* lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1965 ; 37 : 614-36.
- Brondello JM, Prieur A, Philipot D, et al. La sénescence cellulaire : un nouveau mythe de Janus ? *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 288-96.
- Pluquet O, Pourtier A, Abbadie C. The unfolded protein response and cellular senescence. A review in the theme: cellular mechanisms of endoplasmic reticulum stress signaling in health and disease. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014 ; 308 : C415-25.
- Abbadie C, Pluquet O, Pourtier A. Epithelial cell senescence: an adaptive response to pro-carcinogenic stresses? *Cell Mol Life Sci* 2017 ; 74 : 4471-509.
- Yang Q. Cellular senescence, telomere recombination and maintenance. *Cytogenet Genome Res* 2008 ; 122 : 211-8.
- Vurusaner B, Poli G, Basaga H. Tumor suppressor genes and ROS: complex networks of interactions. *Free Radic Biol Med* 2012 ; 52 : 7-18.
- Nassour J, Martien S, Martin N, et al. Defective DNA single-strand break repair is responsible for senescence and neoplastic escape of epithelial cells. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 10399.
- Ben-Porath I, Weinberg RA. The signals and pathways activating cellular senescence. *Int J Biochem Cell Biol* 2005 ; 37 : 961-76.
- Narita M, Nunez S, Heard E, et al. Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence. *Cell* 2003 ; 113 : 703-16.
- Childs BG, Durik M, Baker DJ, van Deursen JM. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy. *Nat Med* 2015 ; 21 : 1424-35.
- He S, Sharpless NE. Senescence in Health and Disease. *Cell* 2017 ; 169 : 1000-11.
- Baker DJ, Childs BG, Durik M, et al. Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature* 2016 ; 530 : 184-9.
- Michaloglou C, Vredeveld LC, Mooi WJ, Peepers DS. BRAF(E600) in benign and malignant human tumours. *Oncogene* 2008 ; 27 : 877-95.
- Zacarias-Fluck MF, Moranchó B, Vicario R, et al. Effect of cellular senescence on the growth of HER2-positive breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 2015 ; 105-7.
- Ouellette MM, Wright WE, Shay JW. Targeting telomerase-expressing cancer cells. *J Cell Mol Med* 2011 ; 15 : 1433-42.
- Rossello F, Herbig U, Longhese MP, et al. Irreparable telomeric DNA damage and persistent DDR signalling as a shared causative mechanism of cellular senescence and ageing. *Curr Opin Genet Dev* 2014 ; 26 : 89-95.
- Krishnamurthy J, Torrice C, Ramsey MR, et al. Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 1299-307.
- Gosselin K, Martien S, Pourtier A, et al. Senescence-associated oxidative DNA damage promotes the generation of neoplastic cells. *Cancer Res* 2009 ; 69 : 7917-25.
- Martin N, Salazar-Cardozo C, Vercamer C, et al. Identification of a gene signature of a pre-transformation process by senescence evasion in normal human epidermal keratinocytes. *Mol Cancer* 2014 ; 13 : 151.
- Malaquin N, Vercamer C, Bouali F, et al. Senescent fibroblasts enhance early skin carcinogenic events via a paracrine MMP-PAR-1 axis. *PLoS One* 2013 ; 8 : e63607.
- Romanov SR, Kozakiewicz BK, Holst CR, et al. Normal human mammary epithelial cells spontaneously escape senescence and acquire genomic changes. *Nature* 2001 ; 409 : 633-7.
- Deruy E, Nassour J, Martin N, et al. Level of macroautophagy drives senescent keratinocytes into cell death or neoplastic evasion. *Cell Death Dis* 2014 ; 5 : e1577.
- De Carne Trecesson S, Guillemin Y, Belanger A, et al. Escape from p21-mediated oncogene-induced senescence leads to cell dedifferentiation and dependence on anti-apoptotic Bcl-xL and MCL1 proteins. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 12825-38.
- Feijoo P, Terradas M, Soler D, et al. Breast primary epithelial cells that escape p16-dependent stasis enter a telomere-driven crisis state. *Breast Cancer Res* 2016 ; 18 : 7.
- Michaloglou C, Vredeveld LC, Soengas MS, et al. BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature* 2005 ; 436 : 720-4.
- Choi J, Shendrik I, Peacocke M, et al. Expression of senescence-associated beta-galactosidase in enlarged prostates from men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2000 ; 56 : 160-6.
- Di Micco R, Fumagalli M, Cicalese A, et al. Oncogene-induced senescence is a DNA damage response triggered by DNA hyper-replication. *Nature* 2006 ; 444 : 638-42.
- Malaquin N, Martinez A, Rodier F. Keeping the senescence secretome under control: Molecular reins on the senescence-associated secretory phenotype. *Exp Gerontol* 2016 ; 82 : 39-49.
- Mavrogatou E, Pratsinis H, Papadopoulou A, et al. Extracellular matrix alterations in senescent cells and their significance in tissue homeostasis. *Matrix Biol* 2017. Oct 21. pii: S0945-053X(17)30296-2. doi: 10.1016/j.matbio.2017.10.004.
- Kuilman T, Peepers DS. Senescence-messaging secretome: SMS-ing cellular stress. *Nat Rev Cancer* 2009 ; 9 : 81-94.
- Ruhland MK, Loza AJ, Capietto AH, et al. Stromal senescence establishes an immunosuppressive microenvironment that drives tumorigenesis. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 11762.
- Toso A, Di Mitri D, Alimonti A. Enhancing chemotherapy efficacy by reprogramming the senescence-associated secretory phenotype of prostate tumors: a way to reactivate the antitumor immunity. *Oncimmunology* 2015 ; 4 : e994380.
- Ewald JA, Desotelle JA, Wilding G, Jarrard DF. Therapy-induced senescence in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010 ; 102 : 1536-46.

RÉFÉRENCES

34. Kirkland JL, Tchkonja T. Cellular senescence: a translational perspective. *EBioMedicine* 2017 ; 21 : 21-8.
35. Mosieniak G, Sliwinski MA, Alster O, et al. Polyploidy formation in doxorubicin-treated cancer cells can favor escape from senescence. *Neoplasia* 2015 ; 17 : 882-93.
36. Wang Q, Wu PC, Dong DZ, et al. Polyploidy road to therapy-induced cellular senescence and escape. *Int J Cancer* 2013 ; 132 : 1505-15.
37. Jonchere B, Vetillard A, Toutain B, et al. Irinotecan treatment and senescence failure promote the emergence of more transformed and invasive cells that depend on anti-apoptotic Mcl-1. *Oncotarget* 2015 ; 6 : 409-26.
38. Achuthan S, Santhoshkumar TR, Prabhakar J, et al. Drug-induced senescence generates chemoresistant stemlike cells with low reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 37813-29.
39. Simova J, Sapaga O, Imrichova T, et al. Tumor growth accelerated by chemotherapy-induced senescent cells is suppressed by treatment with IL-12 producing cellular vaccines. *Oncotarget* 2016 ; 7 : 54952-64.
40. Tato-Costa J, Casimiro S, Pacheco T, et al. Therapy-induced cellular senescence induces epithelial-to-mesenchymal transition and increases invasiveness in rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2016 ; 15 : 170-8-e3.
41. Londono-Vallejo A, Lenain C, Gilson E. Cibler les télomères pour forcer les cellules cancéreuses à rentrer en sénescence. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 383-9.
42. Bilsland AE, Cairney CJ, Keith WN. Targeting the telomere and shelterin complex for cancer therapy: current views and future perspectives. *J Cell Mol Med* 2011 ; 15 : 179-86.
43. Zhu Y, Tchkonja T, Pirtskhalava T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell* 2015 ; 14 : 644-58.

TIRÉS À PART
C. Abbadie



ISBN : 978-2-7598-1863-1

202 pages

25 €

Ce livre, intéressant et lisible à la fois pour le spécialiste et le grand public, apporte des observations originales et nouvelles concernant l'angiogenèse, et notamment l'histoire des différentes découvertes, et discute les aspects et les concepts plus généraux en les plaçant dans le contexte de la philosophie des sciences.

Facile à lire, bien illustré, cet ouvrage cherche à comprendre et à faire comprendre les enjeux de la recherche sur l'arbre vasculaire en développement et en pathologie. Il intéressera non seulement les étudiants et post-doctorants en biologie, mais aussi les chercheurs actifs dans ce domaine de recherche ainsi que toute personne intéressée par la biologie et la médecine et par l'histoire des sciences. Un voyage passionnant à travers l'histoire et les concepts les plus actuels concernant les recherches sur le vaisseau sanguin.

Andreas Bikfalvi est Professeur à l'université de Bordeaux et Directeur d'une unité de recherche Inserm sur le cancer et la biologie vasculaire. Il est, par ailleurs, membre senior de l'Institut Universitaire de France (IUF) et reconnu internationalement pour ses recherches dans le domaine de l'angiogenèse tumorale.

BON DE COMMANDE

À retourner à EDP Sciences, 109, avenue Aristide Briand, 92541 Montrouge Cedex, France
Tél. : 01 49 85 60 69 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : françois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir

Une brève histoire de vaisseau : 25 € + 3 € de port = 28 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | Signature :