

Résistance au vieillissement et aux cancers : *Heterocephalus glaber*, une énigme africaine

Resistance to aging and cancer: *Heterocephalus glaber*, African enigma

A. Ly

© Springer-Verlag France 2013

Le rat taupe nu ou *Heterocephalus glaber* est un animal exceptionnel à plus d'un titre. Cette espèce murine endémique de la corne de l'Afrique (Kenya, Ethiopie, Somalie, Tanzanie) a une apparence physique atypique avec une peau ridée, claire et sans pilosité (Figs 1, 2). Son adaptation à la vie dans les galeries obscures et souterraines des zones arides est-africaines date du début du Miocène, il y a 24 millions d'années, d'après les fossiles découverts. Elle s'est faite au détriment de son système visuel qui a fortement régressé (Fig. 3). Presque aveugle et mesurant 10 cm en moyenne, le rat nu taupe se nourrit de racines, de tubercules, de patates douces et pèse environ 35 g [1].

La particularité la plus surprenante de ses caractéristiques biologiques est sa longévité. En effet, ce rongeur glabre a, en captivité, une espérance de vie maximale qui peut atteindre 20 à 30 ans soit dix fois plus que celle des autres espèces de rats ou de souris [2,3] (Figs 4, 5). Il s'y ajoute que cette longévité prodigieuse en captivité se déroule sans une diminution notable de ses capacités et sans l'apparition de pathologies associées au vieillissement comme on le voit classi-

quement chez les mammifères ou chez d'autres espèces vivantes [1-3]. Le rat taupe nu, même à des âges très avancés, ignore les maladies cardiovasculaires et dégénératives qui sont une des premières causes de mortalité à l'échelle de la planète. À 28 ans, il n'est constaté qu'une fonte



Fig. 2 Régions d'Afrique de l'Est où vit le rat nu taupe



Fig. 1 Rat taupe nu (photo de Jessie Kolter)



Fig. 3 Rat nu taupe dans une galerie souterraine (habitat naturel)

A. Ly (✉)
Afrocancer, BP 60751, F-75827 Paris cedex 17, France
e-mail : adamaly@gmail.com[REMOVED HYPERLINK FIELD]

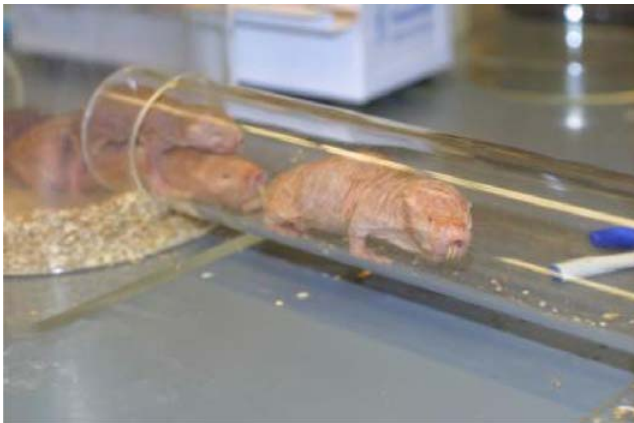


Fig. 4 Dans une galerie de substitution



Fig. 5 Vivant en groupe selon une organisation eusociale. Rats taupes nus au laboratoire (photos Jessie Kolter)

musculaire et une accumulation de lipofuscine, signes emblématiques qui marquent le vieillissement de l'animal [1–3].

Sa capacité la plus fascinante et énigmatique est sa formidable résistance aux maladies cancéreuses. En effet, le rat

taupe nu ne développe jamais de tumeurs spontanées. Les tumeurs greffées ne prolifèrent pas non plus, et demeurent inhibées puis disparaissent [4]. De la même manière, les tentatives d'induction de tumeurs par des agents physiques, chimiques ou biologiques ont été un échec. Buffenstein et al., à San Antonio, au Texas, ont expérimenté diverses méthodes comme l'irradiation aux rayons gamma et la transfection d'oncogènes SV40 Tag ou Ras en vain. L'association d'un produit mutagène et immunosuppresseur, le DMBA (12 diméthylbenz[α] anthracène) et d'un promoteur de tumeurs, le TPA (12-O-tétradécanoylphorbol-13-acétate) n'a pas donné les résultats escomptés alors qu'elle est fatale aux rats Black-6 (B6) [1,3].

Rappelons qu'il est imputé aux cancers 7,6 millions de perte de vies humaines chaque année dans le monde et que pour certains types de cancers les mécanismes physiopathologiques en jeux restent à élucider [1,4,5].

Ainsi, cette résistance aux cancers a fait l'objet de plusieurs travaux qui visent à appréhender les bases moléculaires et cellulaires impliquées. On peut mentionner le séquençage du génome du rat taupe nu par une équipe internationale qui a, assurément, permis des avancées majeures dans la compréhension de cette résistance anticancéreuse [6].

Les expériences conduites par Andrei Seluanov et Vera Gorbunova de l'université de Rochester (New York, États-Unis) montrent que les fibroblastes de rat taupe nu produisent de l'acide hyaluronique (AH) qui est une glycosaminoglycane non sulfatée et visqueuse qui s'accumule dans les tissus (Fig. 6). Cette accumulation est liée à la faible activité des enzymes chargées de sa destruction, les hyaluronidases (HYAL 2). L'AH du rat taupe nu a une masse moléculaire cinq fois plus élevée (6-12 MDa) que la forme humaine et celle des autres rongeurs. Un seul gène codant AH (AH synthase 2) a été retrouvé. L'homme et la souris en possèdent deux [4,7]. De plus, ces fibroblastes ont une très grande affinité pour l'AH et s'avèrent très réactives aux régulations via cette voie de signalisation. Il a été démontré que

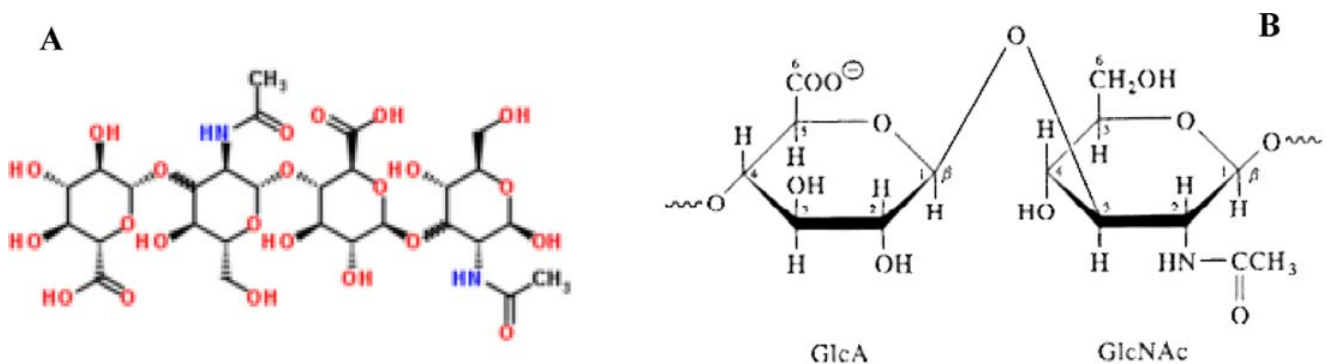


Fig. 6 L'acide hyaluronique (A) est un polymère gélatineux constitué de 5000 répétitions d'une unité disaccharidique composée de l'acide D-glucuronique et de la -D-N-acétylglucosamine (B).

A : acide hyaluronique ; B : l'acide D-glucuronique et de la -D-N-acétylglucosamine unies associées par des liaisons glycosidiques alternées: de types beta 1-4 et beta 1-3

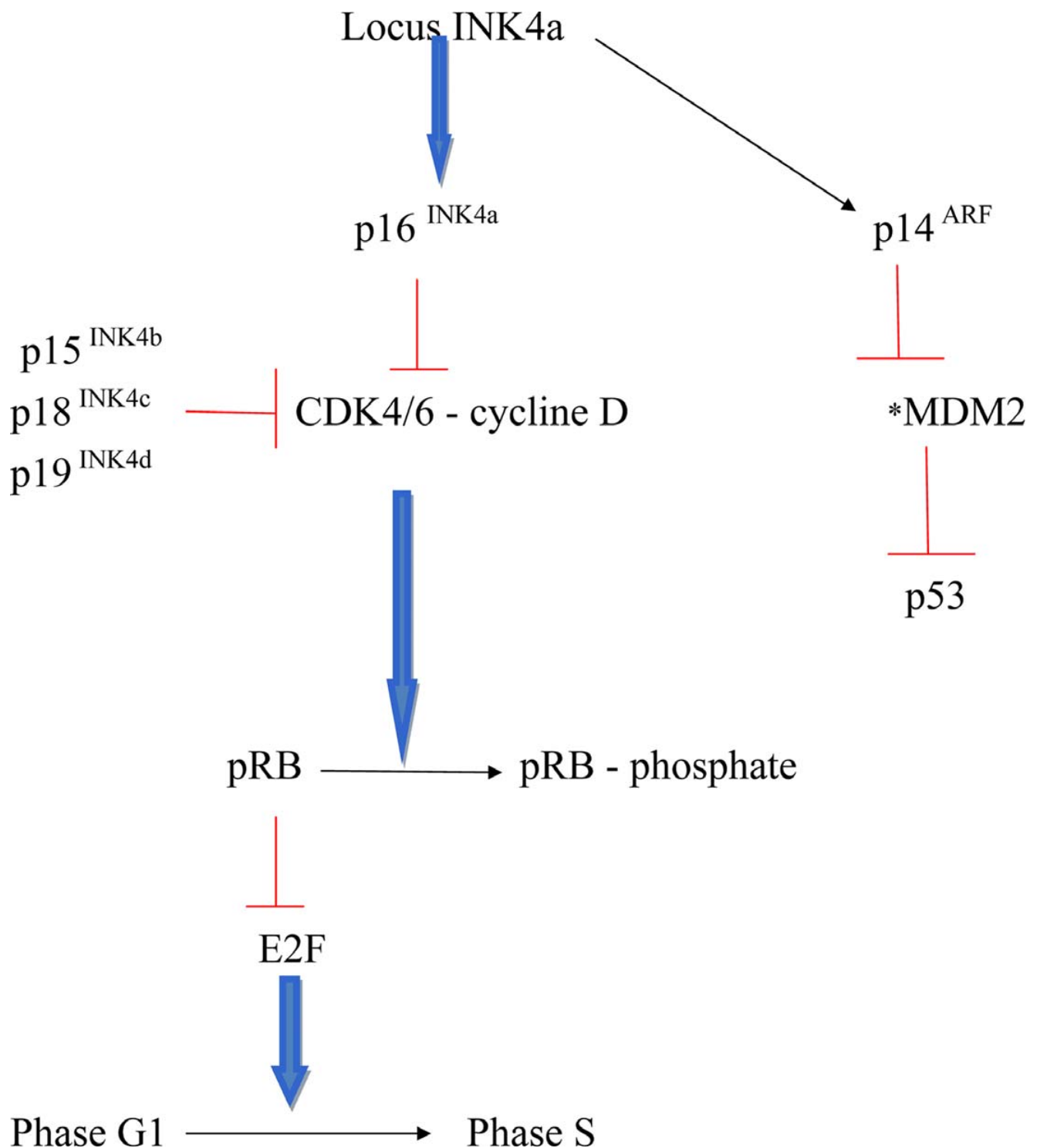


Fig. 7 Cascade de réactions aboutissant au blocage de la division cellulaire au stade G1 (inhibition de contact) d'après Li [16].

*MDM2 = Mouse double minute 2 homolog ou E3 ubiquitine ligase

l'inactivation du gène AH synthase 2, en bloquant la biosynthèse de AH, rend les cellules murines vulnérables aux cancers [7]. Une approche différente qui consiste en la surexpression de la hyaluronidase par génie génétique permet

d'arriver aux mêmes fins et de lever la résistance anticancéreuse de *Hétérocéphalus glaber* [7].

L'AH est une composante de la matrice extracellulaire des cellules qui rend les tissus souples et donne à la peau son



Fig. 8 Rat taupe aveugle (*Spalax judaei*) vivant au Moyen-orient (Égypte, Libye, Irak, Israël, les territoires palestiniens, Jordanie, Liban, Syrie et Turquie) possède un pelage fourni contrairement à son congénère d'Afrique Orientale le rat taupe nu

élasticité [1,3]. Ce qui constitue un avantage adaptatif pour la vie dans les galeries souterraines exigües. Il confère aux cellules une sensibilité accrue à l'inhibition de contact. C'est un des moyens développés pour contrôler, avec l'efficacité que l'on connaît, la prolifération cellulaire anarchique. Cette hypersensibilité à l'inhibition de contact est médiée par deux protéines, p16Ink4 et p27Kip1, qui sont des inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines D Cdk4 et Cdk6 [7,10]. L'action biologique de p16Ink4 et p27Kip1 est d'arrêter les cellules en phase G1 du cycle cellulaire. En comparaison, l'inhibition de contact chez l'homme n'implique que la protéine p27Kip1 [7,8] (Fig. 7). Sur le plan fonctionnel, AH se fixe sur son récepteur, le CD44, une glycoprotéine exprimée à la surface des cellules et déclenche une cascade de réactions dont la biosynthèse de p16 qui initie rapidement l'inhibition de contact [8,9]. Les protéines p16 et p27 étaient identifiées également dans la suppression de tumeurs et dans le contrôle de la sénescence cellulaire. Or, la sénescence cellulaire induite après 50 divisions environ chez le rat ou la souris serait inexistante chez le rat taupe nu [7,8].

De même, la voie de signalisation sélectionnée chez le rat taupe nu et le type de contrôle de la prolifération cellulaire différent de ceux découverts chez deux espèces de rats taupes aveugles du Moyen Orient (*Spalax judaei* et *Spalax golani*) qui lui sont semblables quant aux conditions de vie ainsi que pour bien d'autres aspects notamment la longévité (21 ans) et la résistance aux néoplasies [10] (Fig. 8).

En culture *in vitro*, les cellules de ces deux rongeurs se multiplient normalement pendant trois jours (7-20 cycles de multiplications) puis relarguent de l'interféron Béta (IFN- β) et s'autodétruisent. L'IFN- β induit une mort cellulaire de type nécrotique passant par la voie de signalisation p53 et pRB (protéine 53 et protéine du rétinoblastome). Par mutations adaptatives, les cellules des rats taupes du Moyen

Orient qui vivent dans des milieux faibles en teneur en oxygène sont incapables de subir l'apoptose. Ce système permet donc la régulation du nombre de divisions cellulaires et d'éviter les surpopulations et les cancers [10].

À bien des égards, la prévention des cancers par la bioaccumulation d'acide hyaluronique est une innovation rencontrée, à ce jour, nulle part ailleurs dans la nature et qui, en plus d'être performante, n'implique pas de mort cellulaire. En cela, elle est économe des ressources d'un organisme vivant en milieu hostile.

Chez l'homme, l'AH est présent dans les tissus conjonctifs, épithéliaux et nerveux. La peau, le liquide synovial et l'humeur vitrée, par exemple, en contiennent. Ce produit est utilisé notamment en rhumatologie dans le traitement de l'arthrose ou dans la chirurgie esthétique [11]. En conséquence, la découverte de son implication dans la résistance contre le cancer du rat taupe nu ouvre des perspectives nouvelles à la thérapie antitumorale chez l'homme.

Mais certains travaux de recherche attribuent à l'acide hyaluronique un rôle déterminant dans la progression et la migration des cellules tumorales humaines [12–15].

Par ailleurs, ce rongeur recèle bien d'autres curiosités : insensibilité à certains types de douleur, organisation eusociale, poïkilothermie, absence de pilosité, résistance à l'obscurité et aux basses concentrations en oxygène (8 % O₂ et 20 % CO₂) [1,3,17]. Ces adaptations à des conditions de vie extrêmes sont autant d'éléments constitutifs de la spécificité du rat taupe nu qui expliquent, ensemble, sa remarquable longévité et en font un modèle inespéré pour de nombreuses disciplines scientifiques [1,3,4,16,17].

En dépit de certaines disparités, le vieillissement de la population est une tendance planétaire et suscite des questions sociales et économiques de prise en charge. À ces préoccupations sociétales se greffent des enjeux biomédicaux [18]. Existerait-il une tension biologique entre « vieillesse » et « bonne santé » ? Pour ce qui paraît antinomique aux sens humains et difficilement conciliable, le rongeur glabre a admirablement trouvé une solution en réunissant ces deux exigences. Sa stratégie de résistance, une des meilleures réponses, est une ligne de force qui a permis de repousser durablement les frontières et la fatalité des pathologies chroniques et tumorales. Néanmoins, des études additionnelles restent nécessaires pour décrypter l'ensemble des réactions physiologiques et biochimiques qui confèrent cette ténacité tout azimut contre les cancers au rat taupe nu. En effet, plusieurs théories et mécanismes explicatifs du vieillissement ou de l'oncogenèse sont inappropriés pour ce fouisseur d'Afrique Orientale [1,18].

En tout état de cause, le rat taupe nu est un modèle exceptionnel d'études de la longévité, du vieillissement et des cancers qui pourrait permettre de relever ces défis contemporains et aigus de santé publique mondialement partagés [19].

Références

1. Edrey YH, Hanes M, Pinto M, et al (2011) Successful aging and sustained good health in the naked mole rat: a long-lived mammalian model for biogerontology and biomedical research. *ILAR* 52:41–53
2. Buffenstein R, Jarvis JU (2002) The naked mole rat—a new record for the oldest living rodent. *Sci Aging Knowledge Environ* (21): pe7
3. Buffenstein R (2005) The naked mole-rat: a new long-living model for human aging research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60:1369–77
4. Azpurua J, Seluanov S (2013) Long-lived cancer resistant rodents as new model species for cancer research. *Frontiers in Genetics* 3:1–4
5. Ly A (2012) Cancers et autres maladies non transmissibles : vers une approche intégrée de santé publique. *J Afr Cancer* 4:137–9
6. Kim EA, Fang X, Fushan AA, et al (2011) Genome sequencing reveals insights into physiology and longevity of the naked mole rat. *Nature* 479:223–7
7. Tian X, Azpurua J, Hine C, et al (2013) High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat. *Nature* [Published online]
8. Ohtani N, Yamakoshi K, Takahashi A (2004) The p16INK4a-RB pathway: molecular link between cellular senescence and tumor suppression. *Med Invest* 51:146–53
9. Volpi N, Schiller J, Stern R, Soltés L (2009) Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. *Curr Med Chem* 16:1718–45
10. Gorbunova V, Hine C [REMOVED HYPERLINK FIELD], [REMOVED HYPERLINK FIELD] Tian X (2012) Cancer resistance in the blind mole rat is mediated by concerted necrotic cell death mechanism. *PNAS* 47:19392–6
11. Fakhari A, Berkland C (2013) Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as dermal filler and in osteoarthritis treatment. *Acta Biomater* 9:7081–92
12. Auvinen P, Tammi R, Parkkinen J, et al (2000) Hyaluronan in Peritumoral Stroma and Malignant Cells Associates with Breast Cancer Spreading and Predicts Survival. *Am J Pathol* 156:529–36
13. Pirinen R, Tammi R, Tammi M, et al (2001) Prognostic value of hyaluronan expression in non small cell lung cancer: increased stromal expression indicates unfavorable outcome in patients with adenocarcinoma. *Int J Cancer* 95:12–7
14. Auvinen P, Tammi R, Kosma VM, et al (2013) Increased hyaluronan content and stromal cell CD44 associate with HER2 positivity and poor prognosis in human breast cancer. *Int J Cancer* 132:531–9
15. Orian-Rousseau V (2003) CD44, un régulateur de la croissance et de l'invasion cellulaire. *M/S* 19:405–7
16. Darzynkiewicz Z, Balazs EA (2012) Genome integrity, stem cells and hyaluronan. *Aging* 4:78–88
17. Buffenstein R (2008) Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole-rat: insights from a successfully aging species. *J Comp Physiol B* 178:439–45
18. Ly A, Shevelev A, Christian A, et al (2013) Mécanismes et pathologies du vieillissement *J Afr Cancer* 5:103–13
19. Li MH, Bouffet E, Hawkins CE, et al (2005) Molecular genetics of supratentorial primitive neuroectodermal tumors and pineoblastoma. *Neurosurg Focus* 19:E3