

VIEILLISSEMENT ET CANCER : coïncidence ou relation étiologique ?

A. DURAY (1), S. DEMOULIN (2), J. PETERMANS (3), M. MOUTSCHEN (4), S. SAUSSEZ (5), G. JERUSALEM (6),
P. DELVENNE (7)

RÉSUMÉ : En Belgique, comme dans d'autres pays, les données du Registre du Cancer montrent une augmentation de l'incidence des néoplasies avec l'âge, la majorité des tumeurs étant diagnostiquées au-delà de 60 ans. Néanmoins, les mécanismes responsables de cette augmentation ne sont pas totalement élucidés. Le cancer pourrait être associé chronologiquement au vieillissement de par la longue période de latence entre l'exposition aux agents carcinogènes et l'apparition des signes cliniques. Le vieillissement pourrait aussi prédisposer directement au cancer par différents mécanismes (altération de la réponse immunitaire, augmentation du stress oxydant, raccourcissement des télomères, accumulation de cellules sénescents). Dans cet article, nous passons en revue différentes hypothèses qui pourraient expliquer l'augmentation d'incidence du cancer chez la personne âgée.

MOTS-CLÉS : *Vieillissement - Cancer - Immunosénescence*

INTRODUCTION

Le processus de vieillissement est causé par des dommages moléculaires qui s'accumulent au cours de la vie d'un individu. Ceux-ci se produisent à cause de la diminution des capacités de maintenance et de réparation de certains systèmes de l'organisme. Ce processus cause des changements de fonction et de structure tissulaires et se traduit par une vulnérabilité aux maladies liées à l'âge, qui incluent le cancer (1).

LE VIEILLISSEMENT ET LE CANCER

Actuellement, il est clairement établi que l'âge est le plus important facteur de risque du cancer, la majorité des tumeurs étant diagnos-

AGING AND CANCER: COINCIDENCE OR ETIOLOGIC RELATIONSHIP?

SUMMARY : In Belgium and in other countries, the Cancer Registry data show an increased incidence of cancers related to age, the majority of tumors being diagnosed beyond 60 years. However, the mechanisms responsible for this increase are not clear. Cancer could be chronologically associated with aging because of the long latency period between the exposure to carcinogenic agents and the appearance of clinical signs. Aging could also predispose directly to cancer by different mechanisms (impaired immune response, increased oxidative stress, shortening of telomeres, accumulation of senescent cells). In this review, we propose to describe different hypotheses which could explain the increased incidence of cancers in the elderly.

KEYWORDS : *Aging - Cancer - Immunosenesence*

tiquées chez les personnes âgées. Les données du Registre Belge du Cancer montrent qu'en Belgique, respectivement 75% et 63% des tumeurs chez l'homme et la femme sont diagnostiquées après 60 ans (fig. 1). Il est intéressant de constater qu'au début de la vie et ce jusque 50 ans, l'incidence du cancer est plus élevée chez la femme (fig. 1). Cette incidence élevée chez la femme avant 50 ans est principalement liée au nombre élevé de cancers gynécologiques, de mélanomes et de cancers du sein chez les femmes jeunes (fig. 2). Ensuite, après 50 ans, l'incidence du cancer chez les hommes augmente fortement, dépassant largement celle des femmes au fur et à mesure que l'âge avance (fig. 1). Cette observation s'explique principalement par l'apparition des cancers du poumon, de la sphère ORL et de la prostate (fig. 3). Dans notre pays, un homme sur trois et une femme sur quatre développeront un cancer avant leur 75^{ème} anniversaire. Malgré cette constatation, l'association entre le cancer et le vieillissement n'est pas claire. Une réelle controverse entoure les mécanismes responsables de l'augmentation de l'incidence des cancers chez les personnes âgées. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer la relation entre le vieillissement et le cancer. Une explication possible à cette observation est qu'une longue période de latence est nécessaire entre l'exposition à un agent cancérigène et le développement d'une tumeur avec une traduction clinique. En effet, la carcinogénèse est un processus multi-étapes (initiation, promotion, progression) accompagné de pertur-

(1) Docteur en Sciences biomédicales, Service d'Anatomie et de Biologie cellulaire, Université de Mons et Service de Pathologie Expérimentale, GIGA-Cancer, Université de Liège.

(2) Doctorante en Sciences biomédicales, Service de Pathologie expérimentale, GIGA-Cancer, Université de Liège.

(3) Chef de Service, Service de Gériatrie, Site NDB, CHU de Liège.

(4) Chef de Service, Service des Maladies infectieuses-Médecine interne générale.

(5) Doyen de la Faculté de Médecine et Pharmacie, Service d'Anatomie et de Biologie cellulaire, Université de Mons.

(6) Chef de Service, Service d'Oncologie médicale, CHU de Liège.

(7) Chef de Service, Service d'Anatomie pathologique, CHU de Liège.

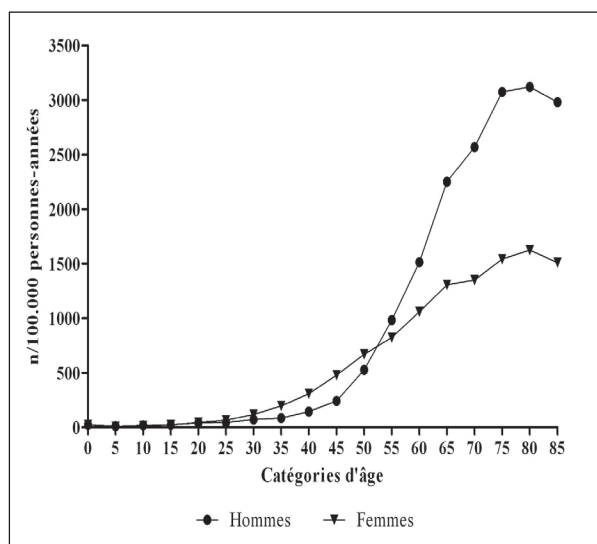


Figure 1. Incidence du cancer en fonction de l'âge et du sexe en Belgique. Taux d'incidence du cancer (par 100.000 personnes) par groupes d'âge pour toutes les tumeurs invasives (excl. cancers cutanés hors mélanome). Données du Registre Belge du Cancer (2011).

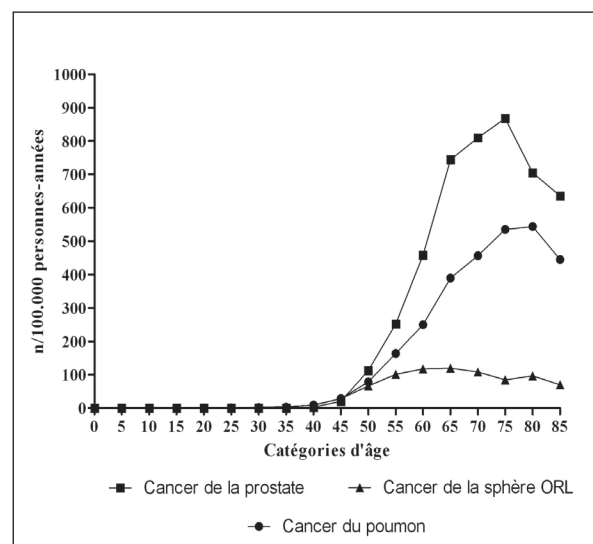


Figure 3. Incidence des cancers pulmonaires, prostatiques et de la sphère ORL chez l'homme en fonction de l'âge en Belgique. Cancers présentant les taux d'incidence les plus élevés chez l'homme après 50 ans (taux d'incidence par 100.000 personnes et par groupes d'âge). Données du Registre Belge du Cancer (2011).

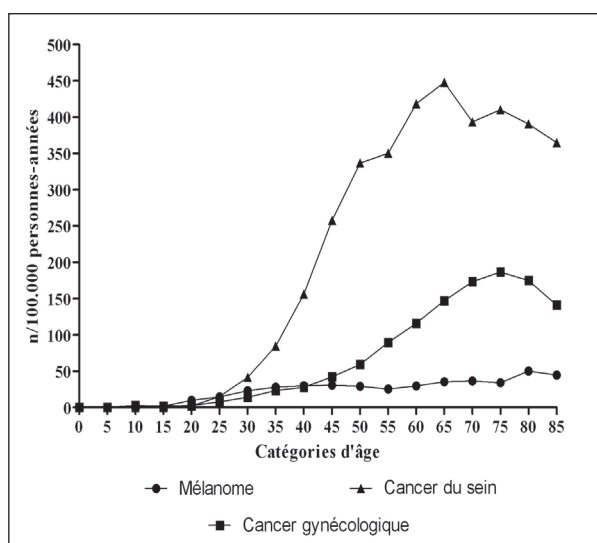


Figure 2. Incidence des cancers mammaires, gynécologiques et des mélanomes chez la femme en fonction de l'âge en Belgique. Cancers présentant les taux d'incidence les plus élevés chez la femme avant 50 ans (taux d'incidence par 100.000 personnes et par groupes d'âge). Données du Registre Belge du Cancer (2011).

bations de l'homéostasie tissulaire, de facteurs hormonaux et métaboliques pouvant affecter la résistance anti-tumorale. Durant l'étape d'initiation, le carcinogène interagit avec les acides nucléiques conduisant à l'apparition de mutations responsables de l'activation/dé-répression d'un oncogène ou de l'inhibition/répression d'un gène suppresseur de tumeurs. Ce phénomène est responsable de l'immortalisation des cellules touchées. Durant l'étape de promotion,

la cellule initiée acquiert des propriétés de cellules malignes et, sous l'influence des facteurs du microenvironnement, la cellule peut entrer dans la progression tumorale (2). Ces étapes sont associées à une longue période de latence sans apparition de signes cliniques pouvant parfois atteindre plusieurs dizaines d'années, ce qui pourrait expliquer pourquoi les cancers sont observés plus fréquemment chez les personnes âgées. D'autre part, les personnes âgées ont pu être exposées plus longtemps aux agents carcinogènes. Le cancer serait donc associé chronologiquement au vieillissement en raison de ces données.

Une autre explication possible est que le vieillissement lui-même pourrait prédisposer au cancer par plusieurs mécanismes tels qu'une diminution des systèmes de défense anti-tumorale, en particulier, une altération de la réponse immunitaire, une accumulation tissulaire de cellules sénescents, une instabilité télomérique reliant le vieillissement et le risque accru de cancer. Le cancer serait donc, selon cette dernière hypothèse, une pathologie qui dépendrait directement du vieillissement. Dans cette revue, nous proposons différentes altérations génomiques permettant d'expliquer la synergie entre ces deux phénomènes dans l'apparition du cancer.

RELATION ENTRE LE DYSFONCTIONNEMENT DES TÉLOMÈRES, LA SÉNESCENCE ET LE CANCER

Le vieillissement cellulaire ou sénescence est un processus qui limite la prolifération des cellules humaines normales. Les cellules sénescents sont viables, métaboliquement actives, mais arrêtées préférentiellement en phase G1 du cycle cellulaire et sont incapables d'initier la réplication de l'ADN en réponse à des agents mitogènes. Au cours de la sénescence, les systèmes p16INK4a/pRB et p53/p21WAF1 sont activés afin que leurs effets bloquent le cycle des divisions cellulaires. Dans une cellule sénescence, il existe une activation de la protéine p53, une hypophosphorylation de la protéine pRB et un niveau élevé d'expression de p21WAF1 et p16INK4a (pour revue, voir 3).

Une des causes principales de la sénescence est liée à la taille de l'ADN et au raccourcissement progressif des télomères. Les télomères sont des séquences répétitives de l'ADN qui se trouvent à ses extrémités et qui permettent de ne pas confondre l'extrémité de l'ADN avec des cassures anormales de celui-ci. La taille de l'ADN est maintenue constante grâce à la télomérase. Cependant, celle-ci n'est plus exprimée dans la majorité des cellules somatiques. Lors de chaque multiplication cellulaire, en l'absence d'amorces ARN fournie par la télomérase, la taille du télomère est raccourcie. Lorsque le télomère atteint une taille critique, la cellule entre en sénescence après avoir acquis des modifications morphologiques et une altération de certaines fonctions biologiques (pour revue, voir 3-6).

En apparence, la sénescence a des effets bénéfiques à court terme en raison de la suppression tumorale chez les organismes jeunes où les cellules sénescents sont rares. Néanmoins, à long terme, ce processus contribue aux pathologies liées à l'âge. En effet, les cellules sénescents s'accumulent avec l'âge et les facteurs qu'elles sécrètent peuvent avoir un impact négatif sur la fonction et l'intégrité du tissu et, donc, contribuer aux pathologies liées à l'âge. L'accumulation des cellules sénescents avec l'âge est due à différents facteurs incluant le dysfonctionnement des télomères, la perte d'hétérochromatine, l'activation de voies mitogènes inappropriées, l'accumulation de dommages à l'ADN provenant de différents stress tels que les rayons UV, l'irradiation, le stress oxydatif, la surexpression d'oncogènes. Plusieurs facteurs sont responsables de l'activité délétère des cellules sénescents tels que

leur résistance à l'apoptose, la sécrétion d'enzymes de dégradation, la sécrétion de cytokines inflammatoires et de facteurs de croissance qui peuvent créer un microenvironnement autour des cellules mutantes qui se sont également accumulées avec l'âge et stimuler leur prolifération ou leur migration (pour revue, voir 4, 5).

La réponse de la plupart des cellules au dysfonctionnement des télomères est la sénescence qui requiert les gènes suppresseurs p53 et pRB. Lorsque cette réponse est compromise à cause de mutations ou d'événements épigénétiques, p53 déclenche la réponse d'apoptose. Cependant, en l'absence d'une fonction optimale de p53 et pRB, les cellules ayant des télomères dysfonctionnels continuent de proliférer. Ces cellules instables tentent de réparer les télomères par fusion avec d'autres télomères ou avec des cassures de l'ADN créant une instabilité génomique qui augmente le risque de développer un cancer (pour revue, voir 4-6).

STRESS OXYDANT

Un grand nombre de pathologies liées au processus de vieillissement, parmi lesquelles on retrouve le cancer, seraient favorisées par l'état de stress oxydant qui survient lorsque la cellule ne contrôle plus la production excessive de radicaux libres et que celle-ci dépasse les capacités de défense anti-oxydantes. Le déséquilibre entre anti- et pro-oxydants peut avoir plusieurs origines : intoxications aux métaux lourds, irradiation, ischémies/reperfusion, carence en vitamines et en oligo-éléments, défaillance nutritionnelle. En situation normale, des radicaux libres sont produits en permanence en faible quantité et interviennent dans de nombreuses fonctions telles que la phagocytose, la transduction de signaux intra-cellulaires, la destruction par apoptose des cellules tumorales, la différenciation cellulaire,...

De nombreuses stratégies sont utilisées par la cellule pour contrôler le niveau d'espèces réactives de l'oxygène telles que l'utilisation des vitamines E, C et Q apportées par l'alimentation et l'intervention des réactions enzymatiques comme celles médiées par des superoxydes dismutases, la catalase et la glutathion peroxydase (7, 8). Lors du vieillissement apparaît une augmentation des marqueurs du stress oxydant et de la production d'espèces radicalaires, associée à une diminution des défenses anti-radicalaires de l'organisme qui, ensemble, conduiraient à une rupture de l'équilibre entre les systèmes pro- et anti-oxydants

et qui favoriseraient la sénescence. Chez la personne âgée, le dysfonctionnement de la mitochondrie (dont la production de radicaux libres augmente) est probablement responsable de l'altération des systèmes de défenses enzymatiques (9). De plus, chez la personne âgée, un état nutritionnel altéré, dû à une carence en micronutriments anti-oxydants, pourrait aggraver ce stress oxydant. En effet, il a été montré qu'un apport optimal en vitamines et oligo-éléments combat les effets délétères des radicaux libres et, donc, le vieillissement cellulaire (10). Les altérations de l'appétit et du goût, et la diminution des apports et de la densité nutritionnelle en micronutriments pourraient être à l'origine de ces déficits (7). Plusieurs études montrent également une corrélation entre les espèces réactives de l'oxygène et la mutagenèse/carcinogenèse. En effet, les cellules cancéreuses montrent un taux de production élevé d'espèces réactives de l'oxygène induisant des lésions de l'ADN qui conduisent à une instabilité génomique et à la progression cancéreuse, instaurant une boucle de rétro-contrôle positif (11, 12). Au niveau de l'ADN, cinq classes de dommages oxydatifs peuvent être induites: les bases oxygénées, les sites abasiques, des adduits intra-caténaux, des cassures de brins et des pontages ADN-protéines. Il est également important de noter que les agents carcinogènes tels que les radiations ionisantes, UV, fumée de cigarettes, alcool, fibres d'amiantes, métaux carcinogènes, hydrocarbures polycycliques sont de puissants générateurs de radicaux libres. Il a été proposé que le déséquilibre observé dans la balance entre les pro- et les anti-oxydants en relation avec une baisse des défenses anti-oxydantes au cours du vieillissement entraînerait une incidence accrue des cancers chez les sujets âgés (pour revue, voir 7, 13).

IMMUNOSÉNESCENCE

L'immunosénescence est le nom donné aux dysfonctionnements immunitaires liés à l'âge qui se manifestent par une sensibilité accrue aux infections avec une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Dans cette partie, nous résumons les connaissances actuelles des effets du vieillissement sur les cellules du système immunitaire inné et adaptatif, en mettant l'accent sur les cellules dendritiques (DC) et les lymphocytes T, étant donné que ces cellules sont fortement impliquées dans la réponse immunitaire anti-tumorale.

Les DC sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) professionnelles dont la fonction est de capturer, traiter et présenter les antigènes aux lymphocytes T. Les DC sont les plus efficaces des CPA car, contrairement aux autres cellules présentatrices qui activent uniquement les cellules T mémoires, les DC sont capables d'activer à la fois les lymphocytes T naïfs et mémoires (14). Ces leucocytes provenant de la moelle osseuse peuvent être divisés en plusieurs sous-populations dont les principales sont les cellules dendritiques myéloïdes (mDC) et les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC). Les mDC, issues de précurseurs monocytaires, empruntent la circulation et se dispersent dans les tissus périphériques alors que les pDC, issues de précurseurs lymphocytaires, migrent majoritairement dans les zones riches en cellules T des tissus lymphoïdes secondaires (14). Une corrélation entre le vieillissement et une réduction du nombre de DC a été observée. De plus, ces cellules ont également, avec l'âge, une capacité réduite à produire de l'IL-12 et à activer les cellules T CD4⁺ naïves. En raison de l'altération de la voie des PI3 kinases (PI3K) dans les mDC, leur fonction d'endocytose, de macropinocytose et de sécrétion de cytokines sont compromises. De plus, chez les personnes âgées, les mDCs montrent une capacité réduite de présentation antigénique en association avec une altération de l'expression et de la fonction de leurs molécules de co-stimulation. Concernant les pDC, une diminution de leur production d'IFN- α , agent anti-tumoral reconnu, a été constatée (pour revue, voir 15, 16).

Lorsque les cellules T reconnaissent un antigène endogène présenté par une CPA, une réponse immunitaire adaptative est déclenchée. Le succès de cette réponse dépend de la variété du répertoire de cellules T existantes. Une fois activés, les lymphocytes T se développent en cellules effectrices ou mémoire. Les cellules effectrices comprennent : i) les lymphocytes T CD4⁺ (auxiliaires) qui amorcent et amplifient l'activation des autres cellules du système immunitaire telles que les lymphocytes B et les phagocytes et, ii) les lymphocytes T CD8⁺ (cytotoxiques, CTL) qui sont capables d'induire la mort cellulaire. Le répertoire des cellules T naïves est très diversifié, ce qui permet de reconnaître l'entière variété des antigènes potentiellement néfastes pour l'organisme. Par opposition, la cellule T mémoire est activée par l'exposition antérieure à l'antigène. Chaque clone est présent en grande quantité, garantissant une réponse plus rapide lors d'une réex-

position à ce même antigène. Il semblerait que les cellules T CD8⁺ CTL perdent leur compartiment de cellules naïves plus rapidement que les cellules T CD4⁺. En effet, le pourcentage de cellules T CD4⁺ naïves est maintenu jusqu'à l'âge de 65-75 ans et diminue brusquement par la suite. En revanche, le nombre de cellules T CD8⁺ naïves montre une diminution plus rapide à partir de 65 ans (pour revue, voir 17). Une diminution des cellules T naïves conduit de manière irréversible à une diminution des réponses immunitaires à médiation cellulaire. Par contre, une accumulation de cellules T mémoires est observée dans les tissus. Cette polarisation peut être attribuée à la stimulation antigénique chronique et à l'involution du thymus qui est le site de différenciation et de maturation des cellules T. Les cellules T des personnes âgées montrent une diminution du signal transmembranaire accompagné d'une diminution des facteurs de transcription tels que NF- κ B qui régule l'expression de nombreuses cytokines et NFAT qui est responsable de l'inductibilité des cellules T par IL-2. Même si la fonction des cellules T semble altérée, un état inflammatoire chronique accompagné d'une surexpression de cytokines pro-inflammatoires est souvent retrouvé chez les personnes âgées (voir paragraphe sur «Inflamm-aging»). Une altération de la capacité des cellules T CD4⁺ naïves à se différencier en cellules T effectrices de type 1 (Th1, favorisant la réponse à médiation cellulaire) et de type 2 (Th2, favorisant la réponse humorale) est également observée. Cette anomalie se traduit par une polarisation de la réponse de type Th1 en faveur d'une réponse de type Th2, pro-tumorale, associée à une augmentation du niveau d'expression d'IL-4, -5, -6, -10 (pour revue, voir 17-19).

Il existe une autre sous-population de cellules T CD4⁺, les lymphocytes T régulateurs (Treg). Les cellules Treg jouent un rôle essentiel dans le contrôle de l'auto-immunité et dans l'établissement de la tolérance fœto-maternelle (20, 21). Néanmoins, de nombreuses études ont mis en évidence une augmentation du nombre de cellules Treg dans les tumeurs solides ainsi que dans les cancers hématologiques (pour revue, voir 22). La diminution des réponses anti-tumorales induite par les cellules Treg serait expliquée par différents mécanismes tels que : i) l'induction de la sénescence des lymphocytes T naïfs et mémoire, ii) la production de cytokines immunorégulatrices (IL-10 et TGF- β), iii) la destruction des cellules effectrices et des CPA, iv) l'expression de la molécule de surface CTLA-4 qui sup-

prime l'activité des cellules T (pour revue, voir 23). De manière intéressante, une accumulation de cellules Treg a été observée dans la peau et les organes lymphoïdes des personnes âgées, ce qui pourrait conférer un risque plus élevé de cancer par la réduction des réponses immunitaires anti-tumorales locales (pour revue, 23).

«INFLAMM-AGING»

Actuellement, il est reconnu que l'inflammation joue un rôle dans l'étiologie de 20 à 25% des cancers. En effet, le microenvironnement tumoral inflammatoire peut jouer un rôle important dans les étapes d'initiation, de promotion et de progression tumorales en augmentant le taux de mutations, en favorisant la production de radicaux libres, en stimulant l'angiogenèse et le remodelage tissulaire, en induisant une résistance à l'apoptose et en altérant les réponses immunitaires. Les cellules inflammatoires produisent des espèces réactives de l'oxygène responsables de dommages à l'ADN au niveau des cellules en prolifération. De plus, la production de cytokines par ces cellules permet l'activation de facteurs de transcription tels que NF- κ B ou STAT3 qui stimulent la prolifération et la survie cellulaires (pour revue, voir 24, 25). Diverses études ont montré qu'un état inflammatoire chronique, appelé «inflamm-aging» accompagne le processus de vieillissement. Ceci peut être illustré par des taux circulants élevés de médiateurs pro-inflammatoires incluant l'IL-6, IL-1 β , TNF- α , et PGE2 chez les personnes âgées. Ces niveaux élevés de cytokines inflammatoires sont également associés à la masse grasseuse et à l'obésité, contribuant à l'augmentation de l'incidence des cancers chez les personnes obèses. De plus, le pourcentage de graisse corporelle augmente avec l'âge (pour revue, voir 16, 26-28).

CONCLUSION

La relation entre vieillissement et cancer est bien admise, mais les mécanismes ne sont pas encore entièrement élucidés. Même si l'accumulation de mutations de l'ADN au cours de la vie joue un rôle important, il a été suggéré que l'instabilité des télomères, l'augmentation du stress oxydant, l'accumulation de cellules sénescents et l'altération du répertoire immunitaire augmentent aussi le risque de cancer chez les personnes âgées. Une meilleure compréhension de la relation exacte entre l'apparition des néoplasies et le vieillissement pourrait réduire considérablement la morbidité et la mortalité dans la population.

BIBLIOGRAPHIE

1. Miller RA.— The biology of aging and longevity. In: Hazzard WR, editor. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. New York : McGraw-Hill, 1993, 3-18.
2. Anisimov VN.— Age as a factor of risk in multistage carcinogenesis. In : Balducci L, Lyman GH, Ershler WB, editors. *Comprehensive geriatric oncology*. Amsterdam : Harwood Academic Publishers, 1998, 157-178.
3. Ouellette MM, Savre-Train I.— Les télomères et le vieillissement des cellules. *M/S*, 2000, **16**, 473-480.
4. Campisi J, Kim S-H, Lim C-S et al.— Cellular senescence, cancer and aging: the telomere connection. *Exp Gerontol*, 2001, **36**, 1619-1637.
5. Krtolica A, Campisi J.— Cancer and aging: a model for the cancer promoting effects of the aging stroma. *Int J Biochem Cell Biol*, 2002, **34**, 1401-1414.
6. Maudelonde T.— *Vieillesse et cancer*. 26es journées de la SFSPM, Nancy, 2004.
7. Roussel A-M, Ferry M.— Stress oxydant et vieillissement. *Nutr Clin Metab*, 2002, **16**, 285-291.
8. Kinsky N.— Antioxydants function of carotenoids. *Free Rad Biol Med*, 1989, **7**, 617.
9. Wei YH, Lu CY, Wei CY, et al.— Oxidative stress in human aging and mitochondrial respiration and impaired anti-oxidant enzyme system. *Chin J Physiol*, 2001, **44**, 1-11.
10. Harman D.— Role of anti-oxidant nutrient in aging. *Age*, 1995, **18**, 51-62.
11. Benhar M, Engelberg D, Levitzki A.— ROS, stress-activated kinases and stress signaling in cancer. *EMBO Rep*, 2002, **3**, 420-425.
12. Jackson AL, Loeb LA.— The contribution of endogenous sources of DNA damage to the multiple mutations in cancer. *Mutat Res*, 2001, **477**, 7-21.
13. Bassi P, Sacco E.— Cancer and aging: the molecular pathways. *Urol Oncol*, 2009, **27**, 620-627.
14. Banchereau J, Briere F, Caux C, et al.— Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol*, 2000, **18**, 767-811.
15. Larbi A, Franceschi C, Mazzati D, et al.— Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity. *Physiology*, 2008, **23**, 64-74.
16. Fulop T, Larbi A, Kotb R, et al.— Aging, immunity, and cancer. *Discov Med*, 2011, **11**, 537-550.
17. Goronzy JJ, Lee WW, Weyand CM.— Aging and T-cell diversity. *Exp Gerontol*, 2007, **42**, 400-406.
18. Boren E, Gershwin ME.— Inflamm-aging: autoimmunity, and the immune-risk phenotype. *Autoimmun Rev*, 2004, **3**, 401-406.
19. Hasler P, Zouali M.— Immune receptor signaling, aging, and autoimmunity. *Cell Immunol*, 2005, **233**, 102-108.
20. Bergmann C, Strauss L, Zeidler R, et al.— Expansion of human T regulatory type 1 cells in the microenvironment of cyclooxygenase 2 overexpressing head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res*, 2007, **67**, 8865-8873.
21. Alhamarneh O, Amarnath SM, Stafford ND, et al.— Regulator T cells: what role do they play in antitumor immunity in patients with head and neck cancer. *Head Neck*, 2008, **30**, 251-261.
22. Beyer M, Schultze JL.— Regulatory T cells in cancer. *Blood*, 2006, **108**, 804-811.
23. Fessler J, Ficjan A, Duftner C, et al.— The impact of aging on regulatory T-cells. *Front Immunol*, 2013, **4**, 1-6.
24. Eiro N, Vizoso FJ.— Inflammation and cancer. *World J Gastrointest Surg*, 2012, **4**, 62-72.
25. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M.— Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 2010, **140**, 883-899.
26. Gomez CR, Boehmer ED, Kovacs EJ.— The aging innate immune system. *Curr Opin Immunol*, 2005, **17**, 457-462.
27. De Magalhães JP.— How ageing processes influence cancer. *Nat Rev Cancer*, 2013, **13**, 357-365.
28. Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, et al.— Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Healthspan*, 2013, **2**, 1-8.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Dr P. Delvenne, Service d'Anatomie Pathologique,
CHU de Liège, Belgique.
Email : P. Delvenne@ulg.ac.be