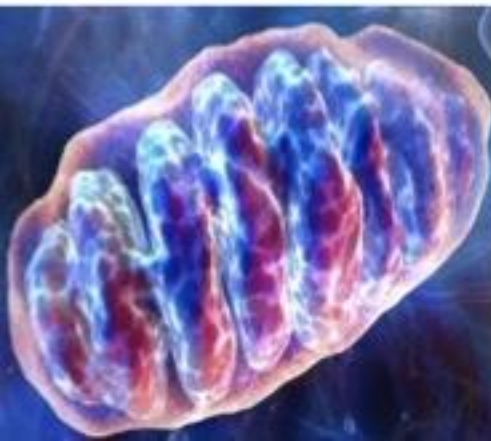


**Master : Biologie Cellulaire Physiologie et Pathologie**

M1 Santé

# Mitochondrie et Cancer



Claude HERCEND  
Biologiste/Doctorant GC2ID  
Service de Biochimie, Hôpital Lariboisière



# Plan du Cours

## **I- Rappels sur la mitochondrie**

- Organisation cellulaire et structurale
- Rôle métabolique (Cycle de Krebs, Respiration cellulaire)
- ROS et mitochondrie
- Rôle dans l'apoptose

## **II- Cancer: Altérations mitochondriales et implications métaboliques**

- Métabolisme des cellules cancéreuses
- L'Effet Warburg
- Acteurs de la reprogrammation métabolique
- Altérations génétiques (mutations germinales, rôle dans la tumorigénèse)

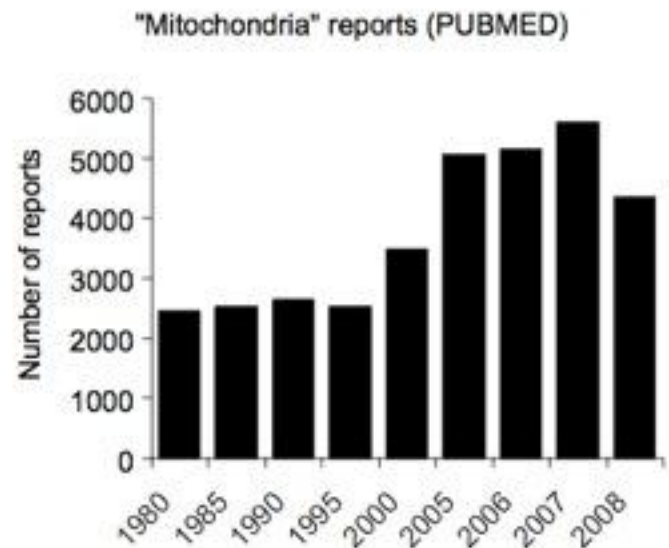
## **III- Perspectives diagnostiques et thérapeutiques**

- Application diagnostique: FDG-PET Scan
- Stratégie thérapeutique : Le dicloroacetate

# La mitochondrie explose



*From special issue:  
Science, March 1999*



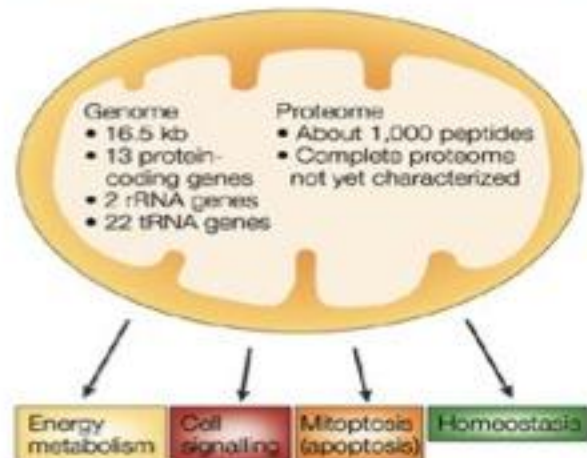
Rappel sur la  
mitochondrie

# Historique

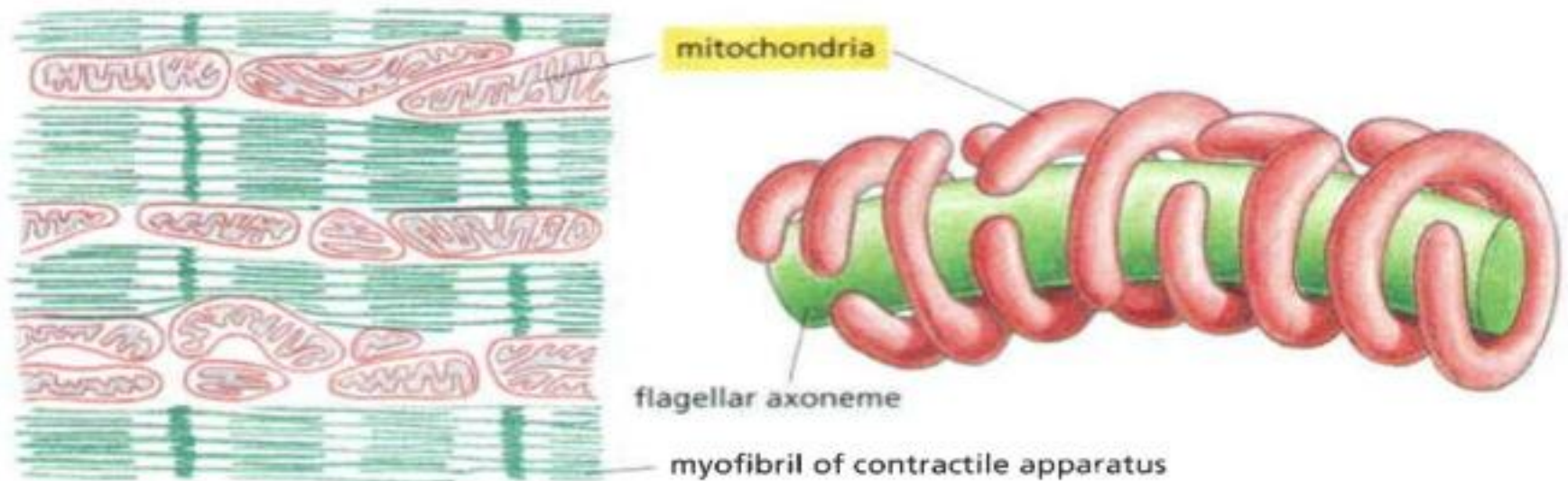
- **1890 Altman** : découvre dans les cellules des granules très semblables en dimensions et aspects à des bactéries. Il leur donne le nom de bioblastes
- **1932 Bensley**: isole les mitochondries à partir du foie de cobaye
- **1952-1953 Palade et Sjostrand**: décrivent l'organisation générale des mitochondries
- **1964-1965 Schatz/Nass** : mettent en évidence l'ADN mitochondrial
- **1996 Liu et al.** : décrivent le rôle des mitochondries dans l'apoptose

# La mitochondrie

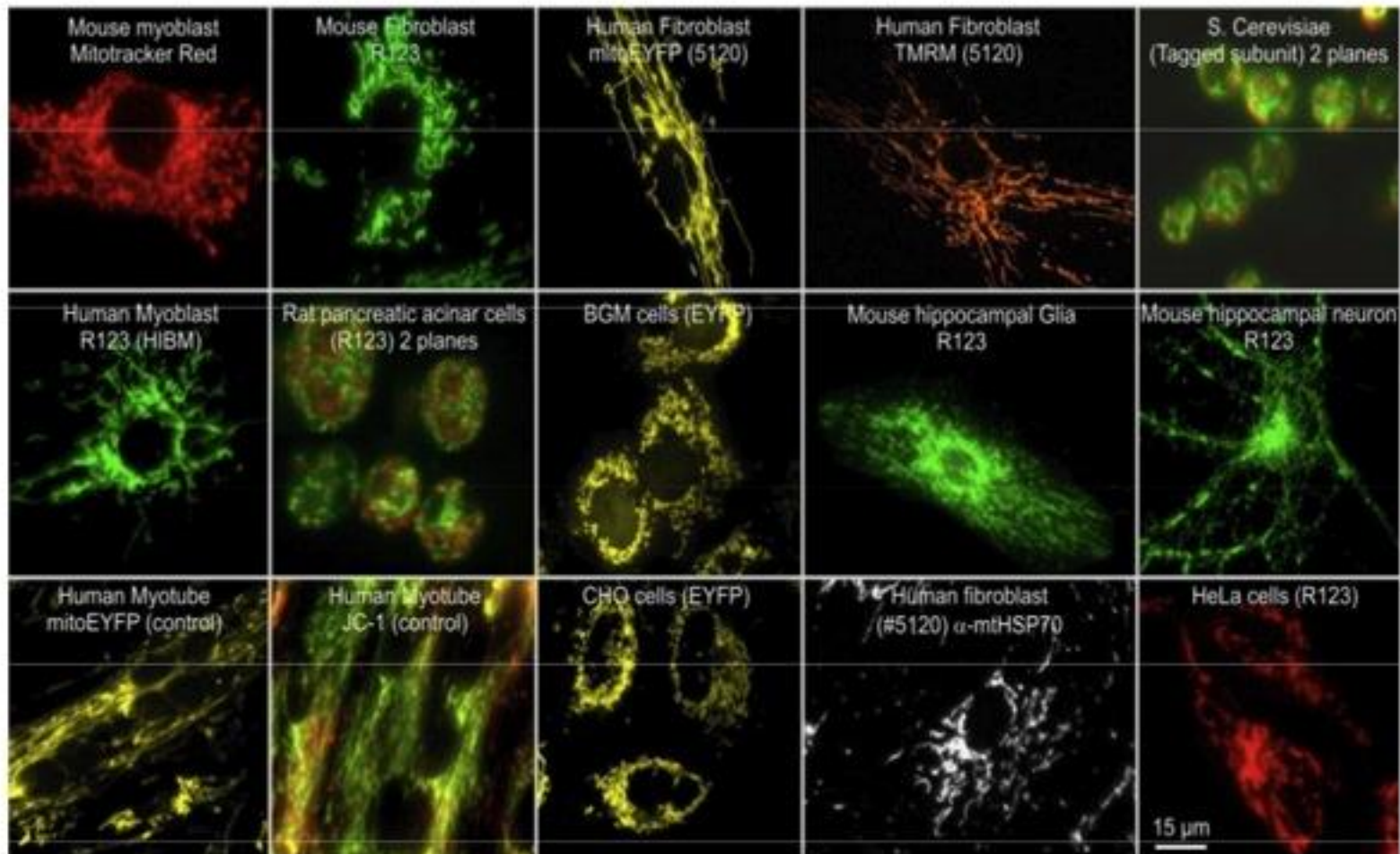
- Organite dynamique intracellulaire à double membrane
- Présent uniquement chez les eucaryotes dans tous les types cellulaires (sauf GR)
- Intervient dans de nombreux processus cellulaires (énergie, signaling, apoptose, homéostasie)
- Possède son propre génome (16 Kb)
- Origine endosymbiotique
- Héritage maternelle



- Organelle dynamique s'adaptant aux changements morphologiques de la cellule :
  - interaction microtubules et actine (moteurs moléculaire)
  - variable selon le type cellulaire (production ATP)
  - taille et nombres varient selon le type cellulaire:
    - globulaires: 0,5 à 1 $\mu$ m de diamètre
    - filamenteux: jusqu'à 10 $\mu$ m de long

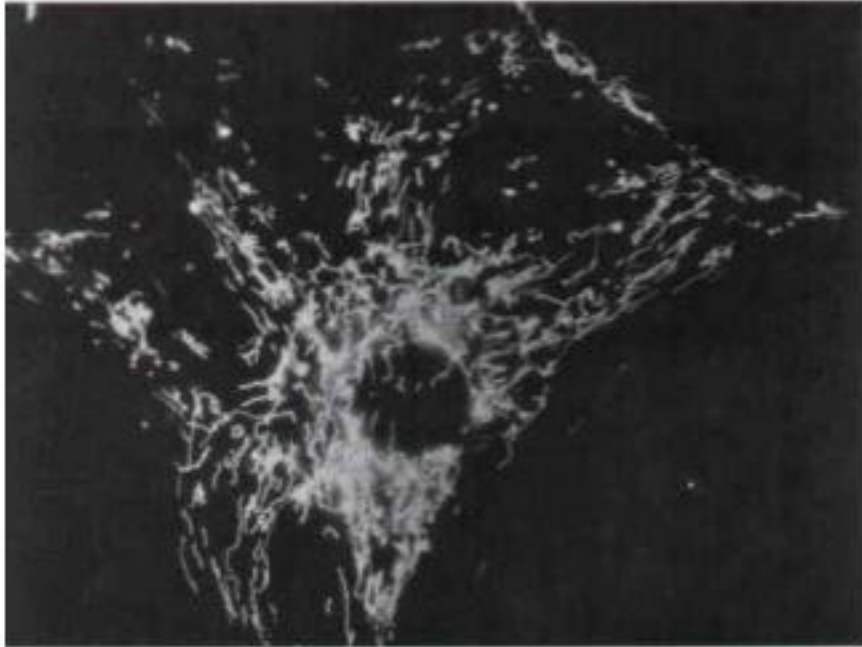


# Organisation mitochondriale dans différents types cellulaires

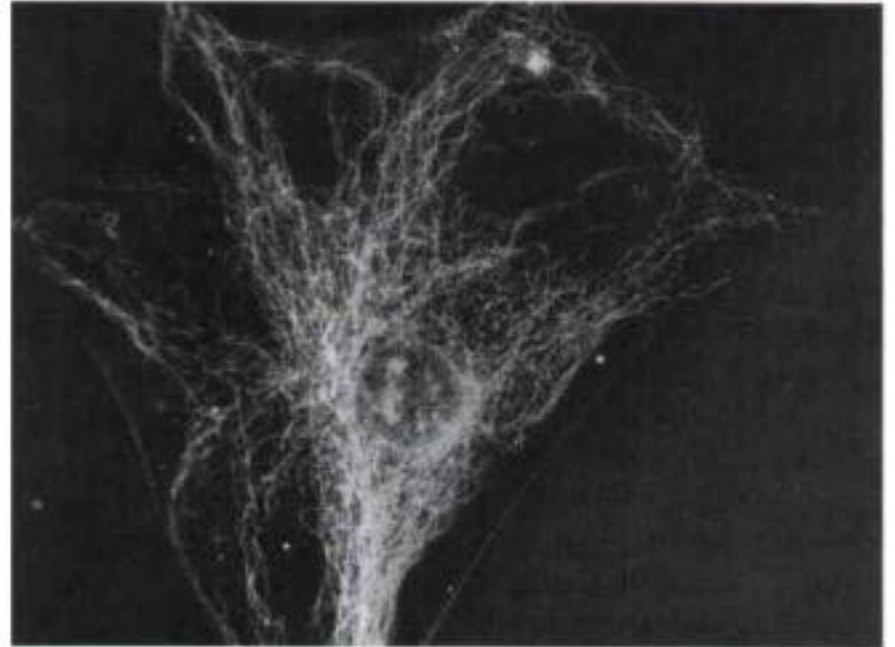




# Liaison mitochondrie/cytosquelette



coloration Rhodamine 123  
(mitochondries)



marquage Ac anti-tubuline

# Structure

## **Membrane externe**

perméable aux ions et aux petites molécules (< 500 Kd):

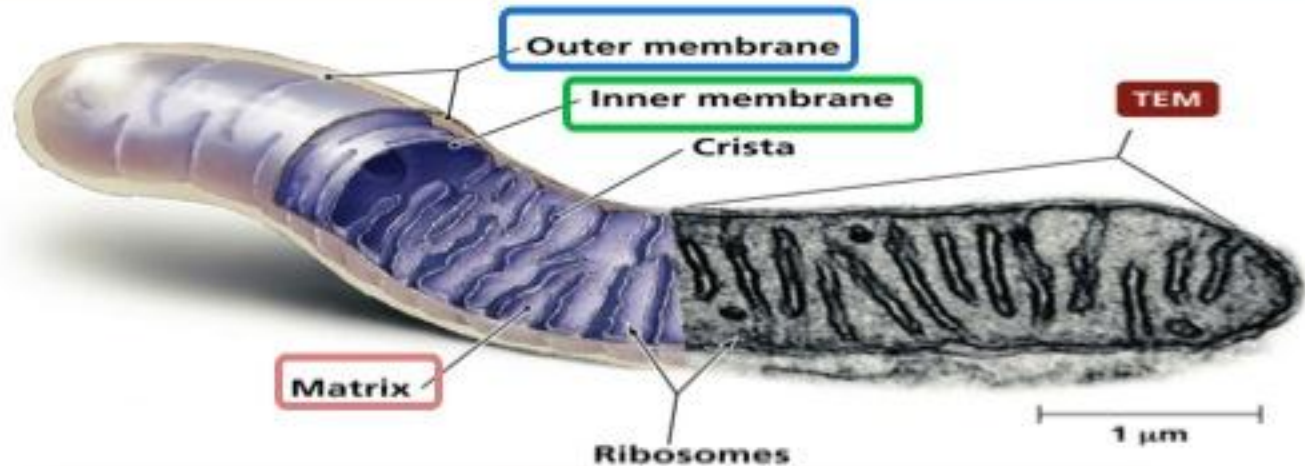
Porines (VDAC), métabolisme lipidique, translocases

## **Membrane interne**

impermeable

enzyme de la phosphorylation oxydative (chaîne respiratoire, ATP synthase...)

transporteurs métaboliques (ATP/ADP translocase, navette malate aspartate)



## **Matrice**

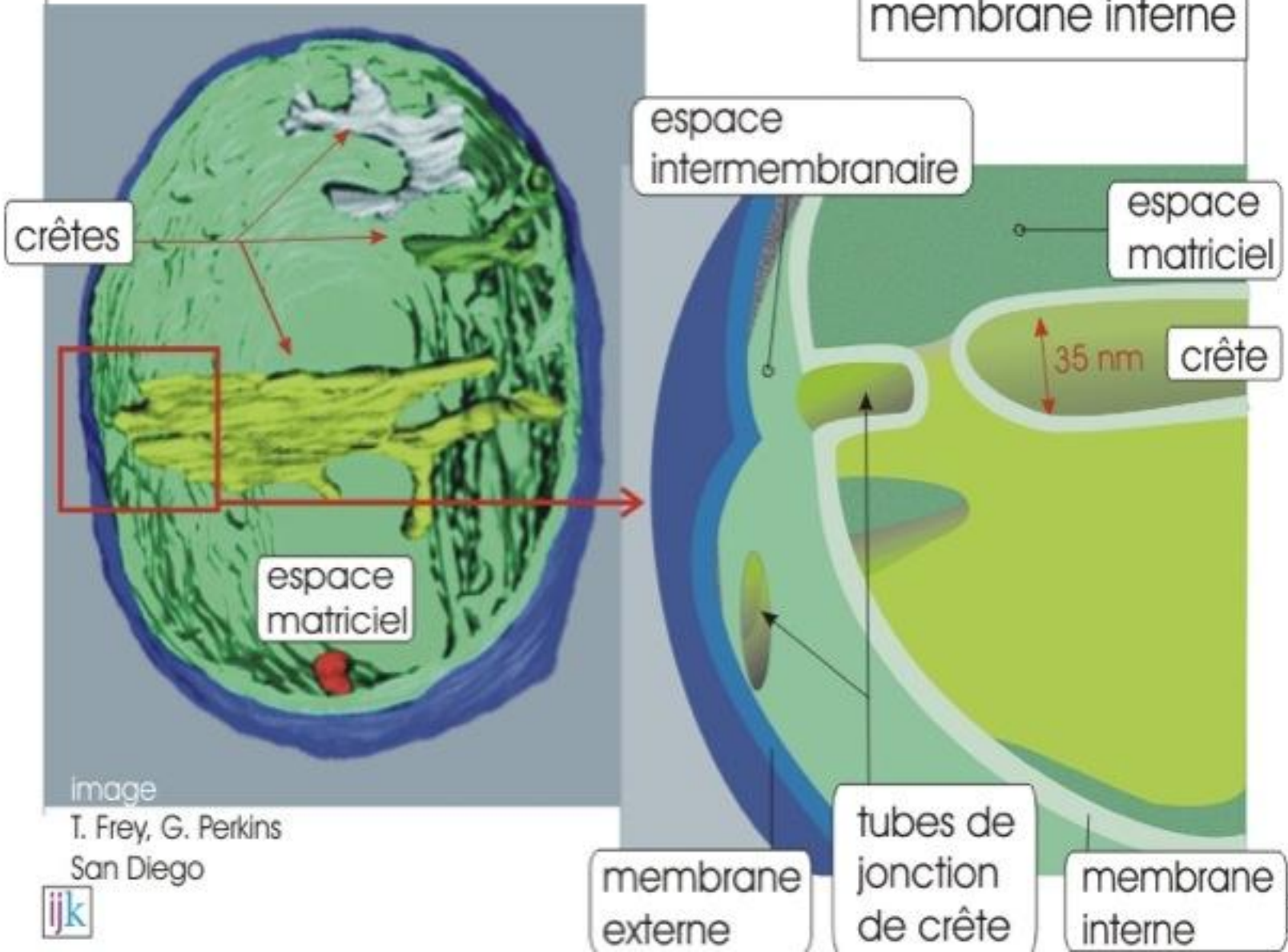
Complexe pyruvate deshydrogénase

Enzymes cycle de Krebs

Enzymes béta-oxydation des acides gras

# les crêtes de la mitochondrie

détail d'une crête,  
repli de la  
membrane interne



Image

T. Frey, G. Perkins  
San Diego



## Rôles de la mitochondrie

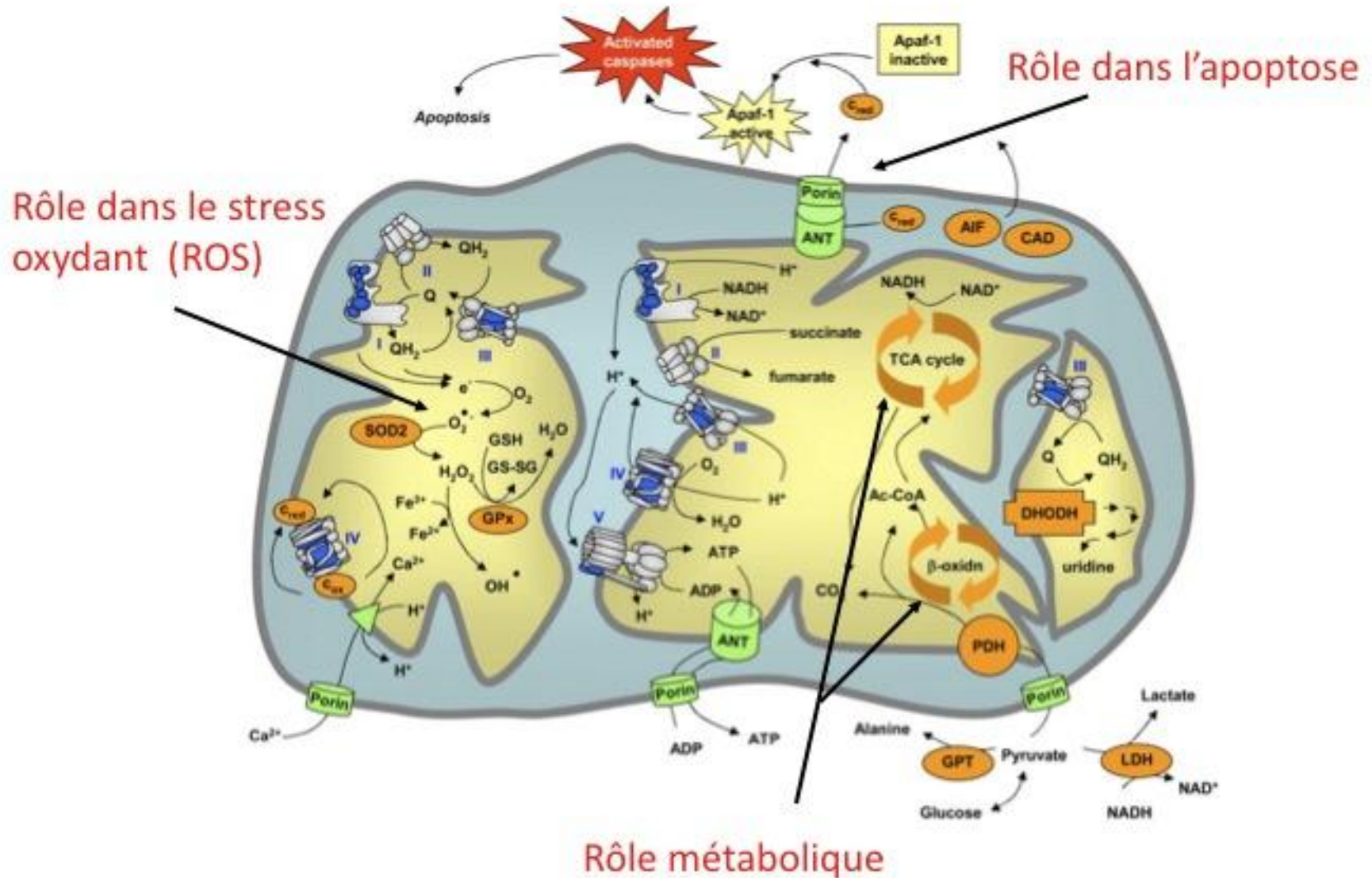
# Un carrefour cellulaire

- Rôle Métabolique +++ :

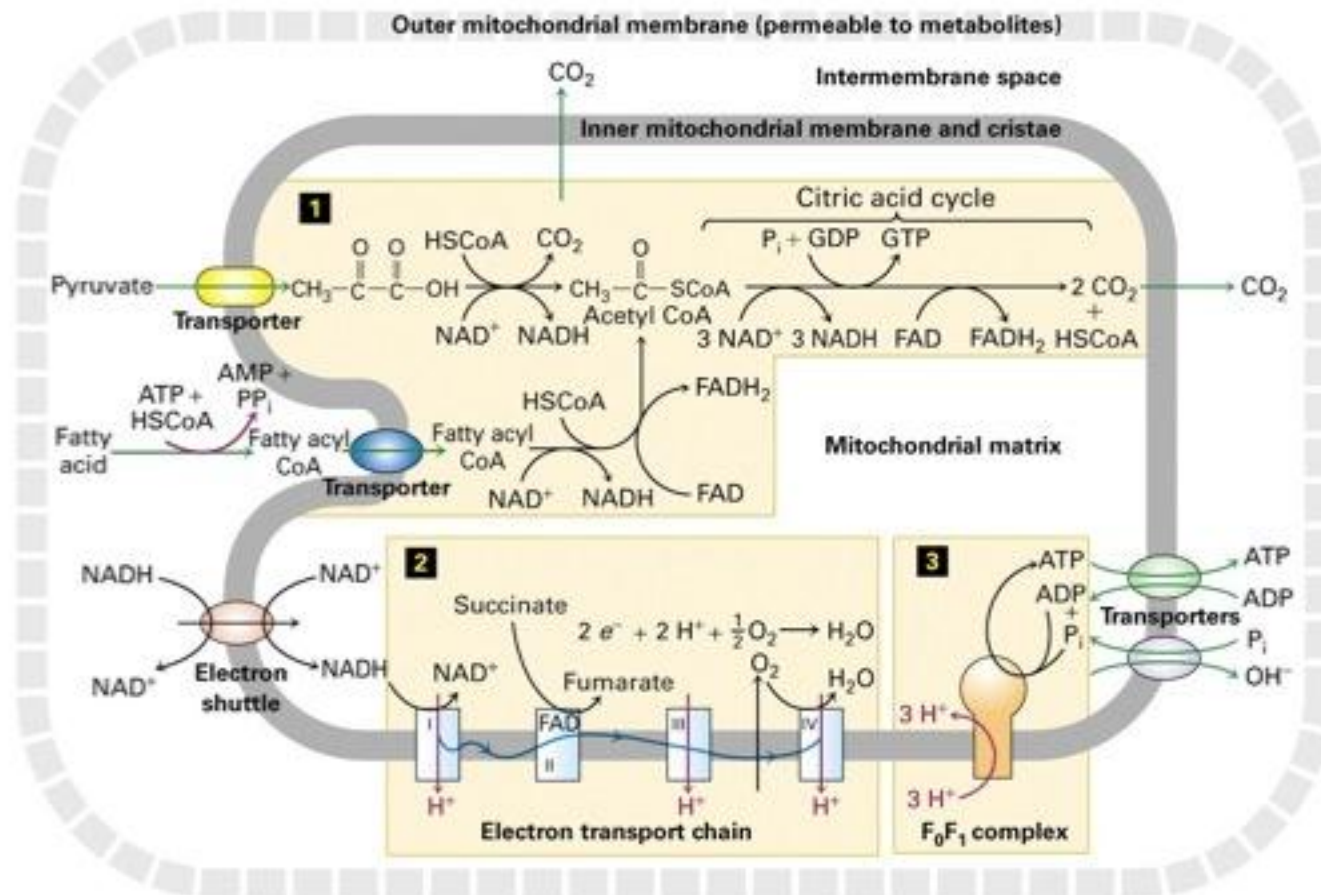
Production d'énergie via ATP et NADH (cycle de Krebs, Bêta-oxydation), de chaleur

- Principal source de ROS dans la cellule
- Synthèse de stéroïdes hormonaux
- Rôle dans la signalisation calcique
- Rôle dans l'apoptose

# Rôles de la mitochondrie

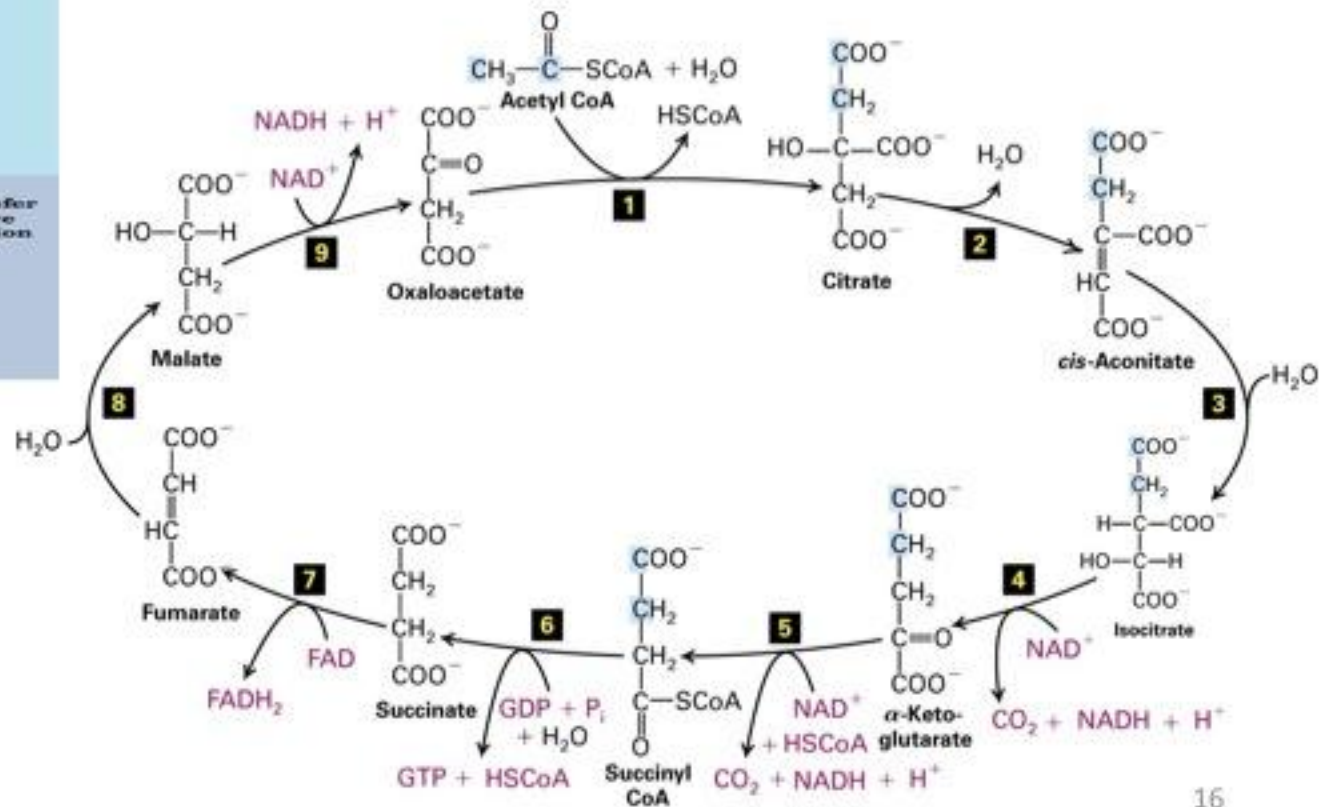
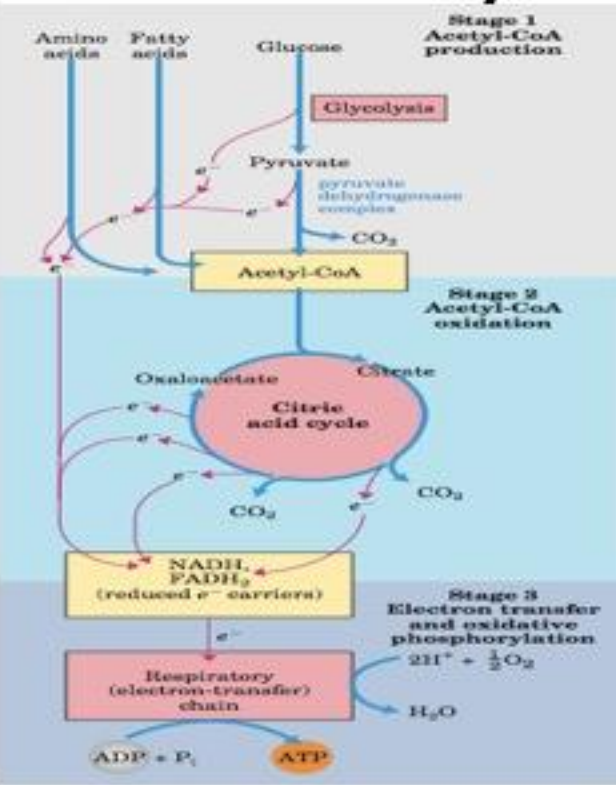


# Rôle dans le métabolisme



- 1** Pyruvate dehydrogenase, citric acid cycle, and fatty acid metabolism
- 2** Electron transport from NADH and FADH<sub>2</sub> to oxygen; generation of proton-motive force
- 3** ATP synthesis by F<sub>0</sub>F<sub>1</sub> using proton-motive force

# Cycle de Krebs (acide citrique)





# Mitochondrie et respiration cellulaire

- La chaîne respiratoire ou unité d'oxydation est un ensemble ordonné d'enzymes:

La NADH réductase (**complexe I**)

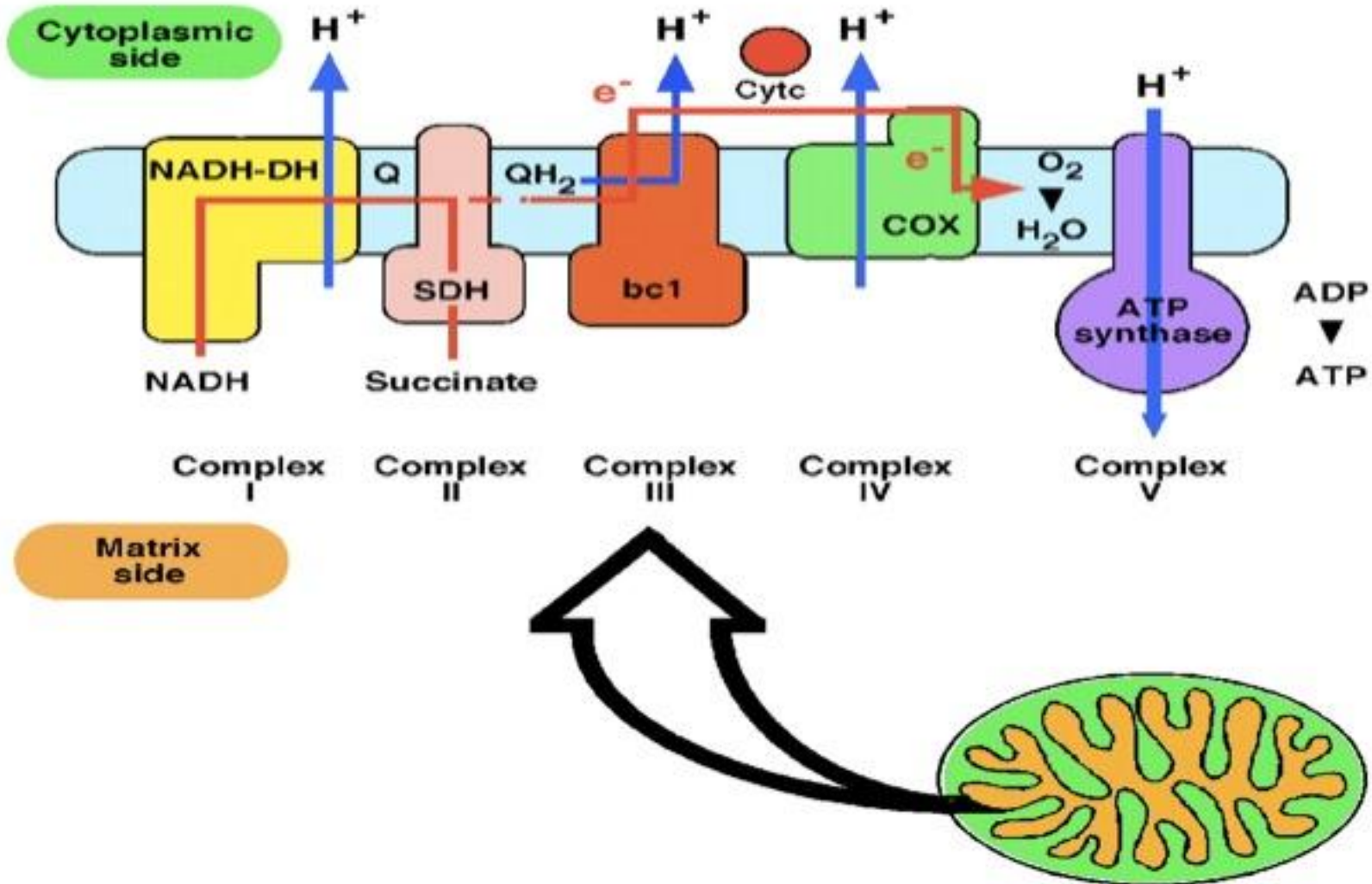
La succinate-Qréductase (**complexe II**)

La cytochrome c réductase (**complexe III**)

La cytochrome c oxydase (**complexe IV**)

L' ATP Synthase (F0-F1, **Complexe V**)

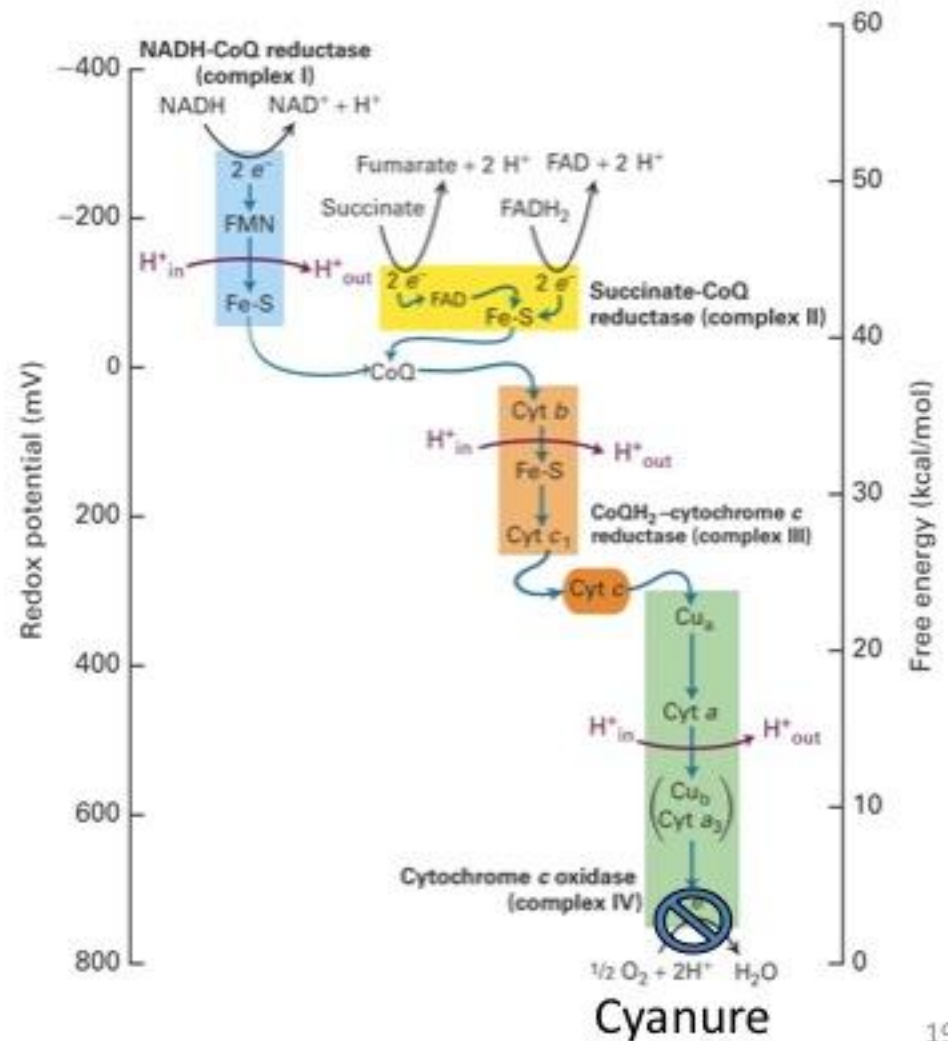
# Les Acteurs



# La respiration

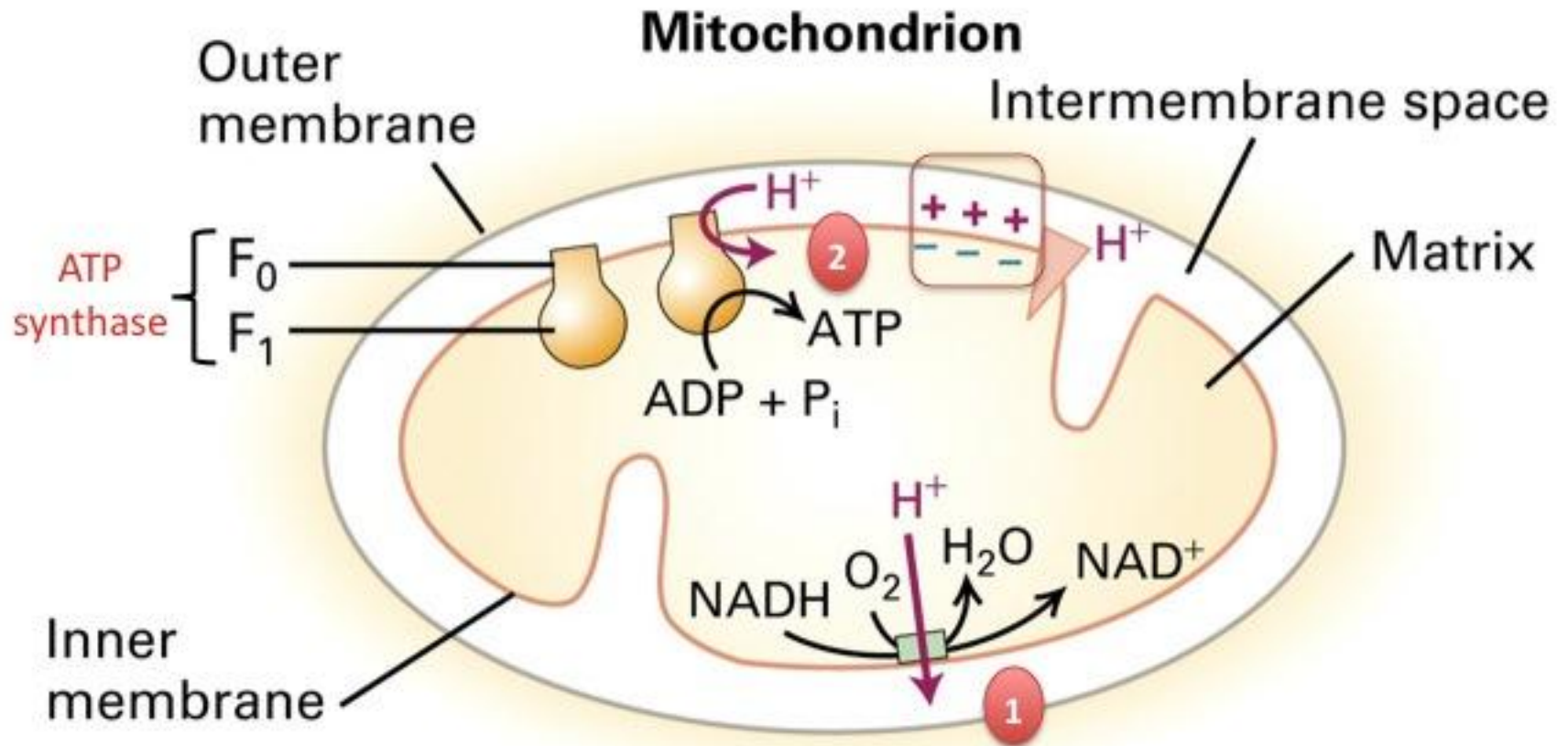
## Une cascade d'échange $H^+/e^-$

- NADH transfère ses électrons à plusieurs intermédiaires et finalement à l'oxygène
- Cyanure, monoxyde de carbone et roténones bloquent ce transfert



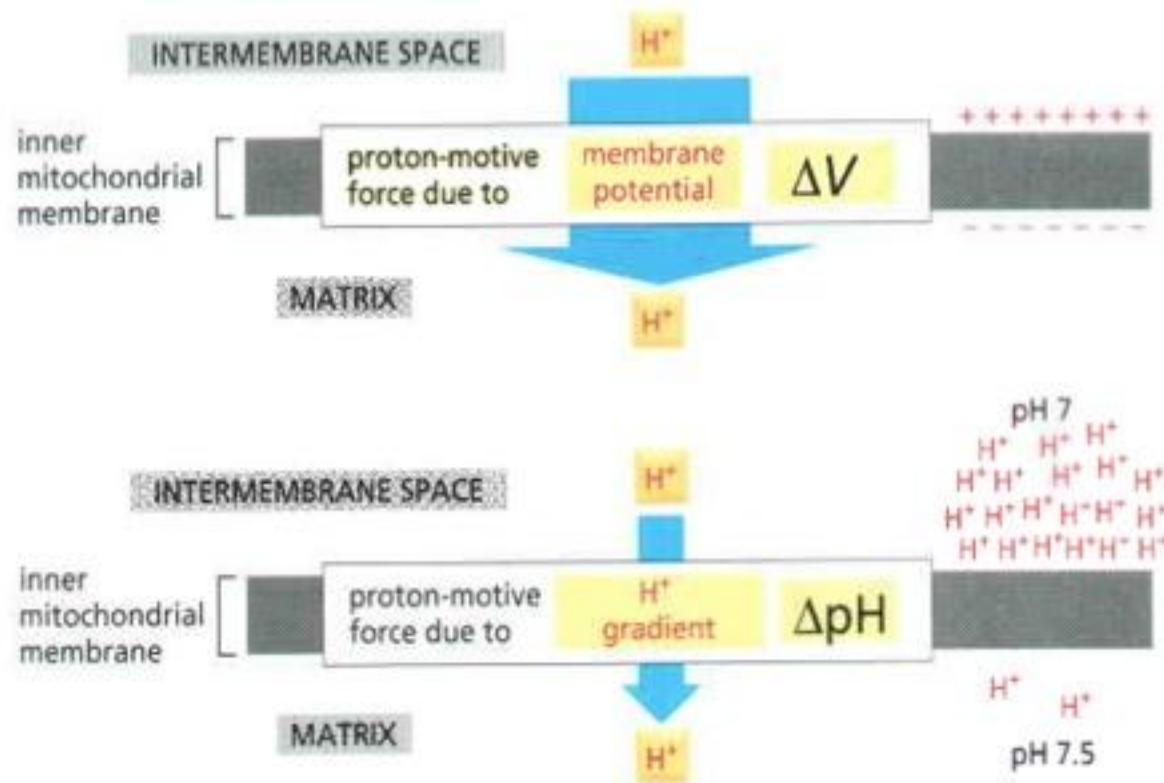
# Etape finale de la phosphorylation oxydative

## La production d'ATP



La respiration produit *in fine* un gradient de proton utilisé par l'ATP synthase pour produire de l'ATP

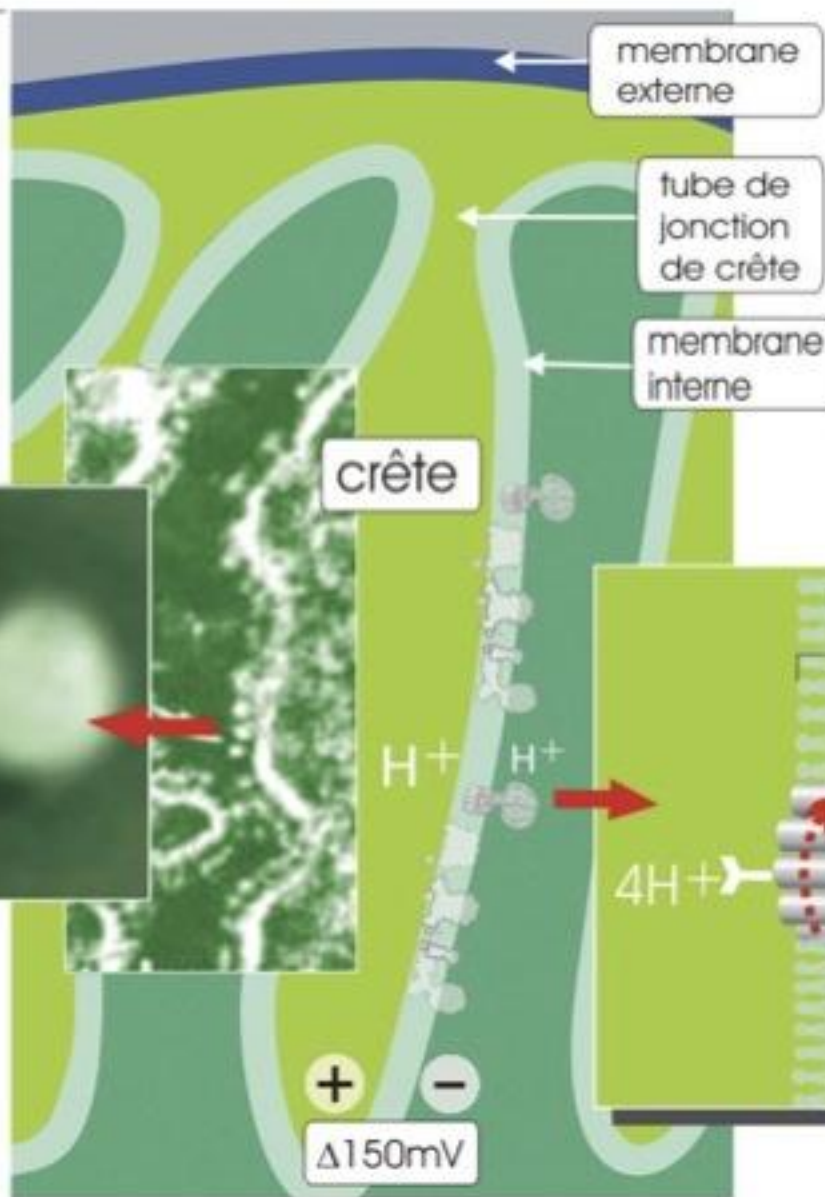
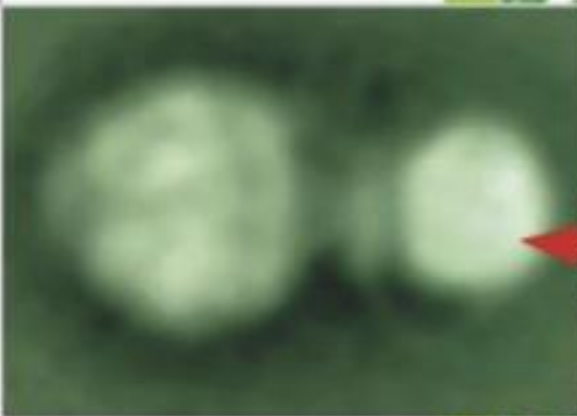
# La Force proton motrice



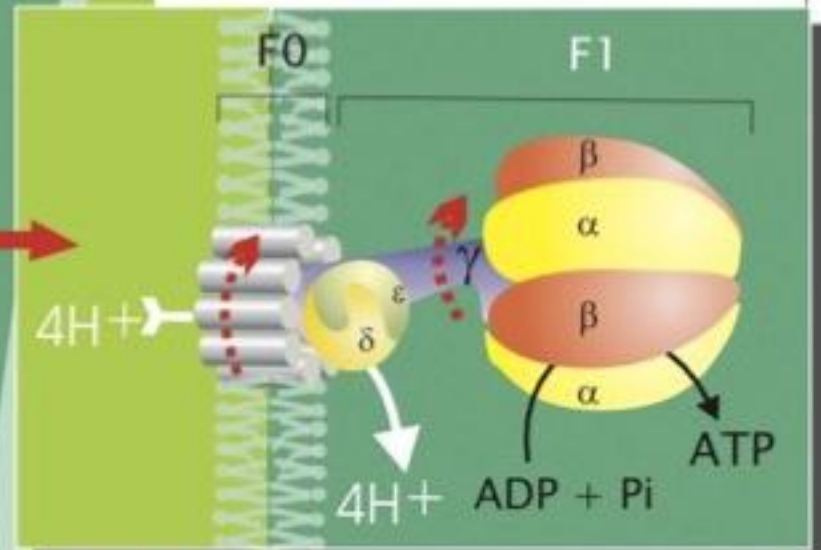
Les intermédiaires de la chaîne respiratoire pompent des ions  $H^+$  vers l'espace intermembranaire => création d'un gradient  
Passage via les pores de l'ATP synthase avec récolte d'énergie potentielle => formation d'ATP (chimiosmose)

# L'ATP synthase

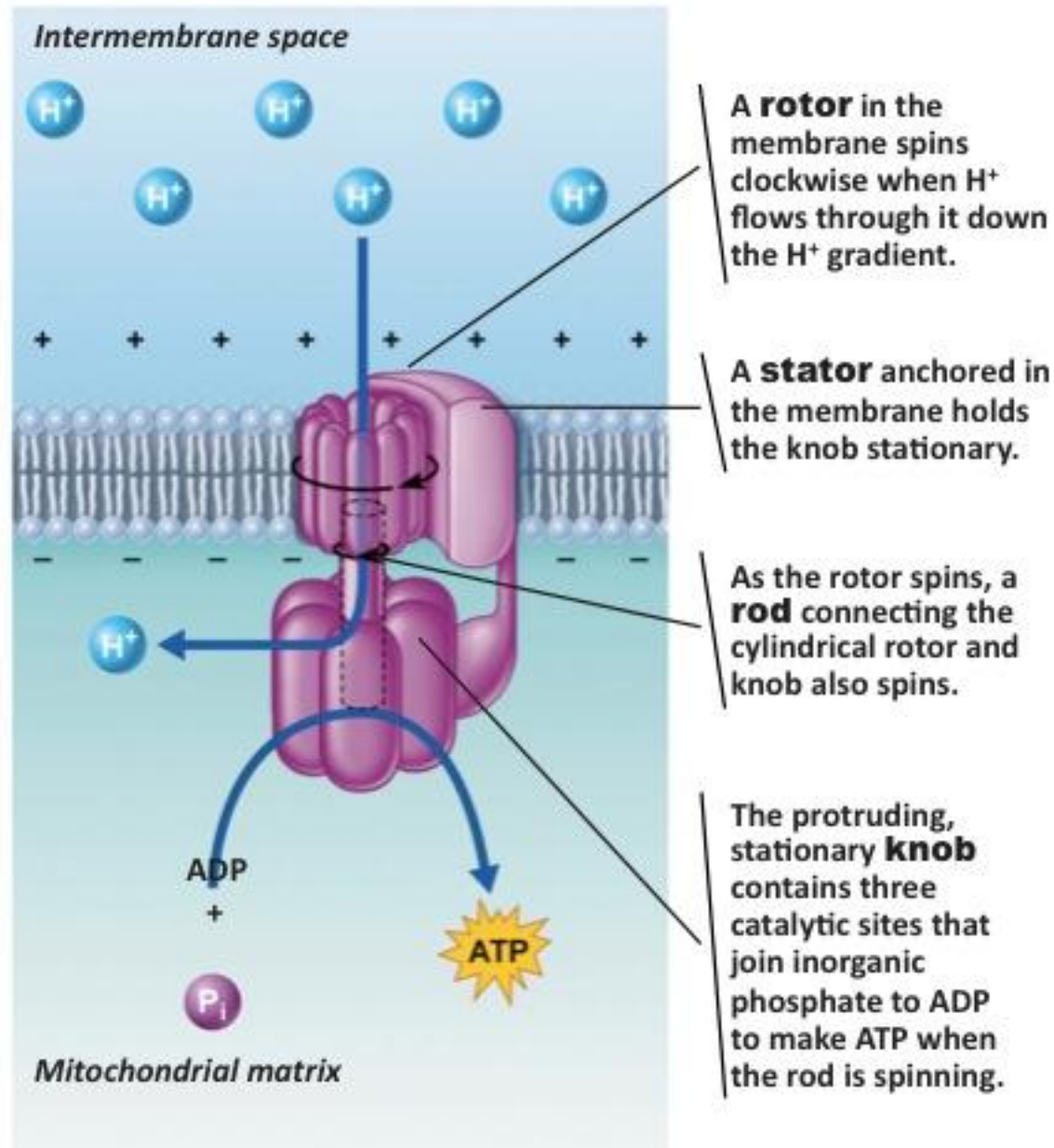
ATP synthase visualisée par microscopie électronique



le passage de protons au travers de l'ATP synthase permet la production d'ATP



# L'ATP synthase: Un moteur moléculaire



# Rendement en ATP

- Nettement meilleur en présence d'oxygène
- 1 mole de glucose=686 Kcal d'énergie
- 1 mole d'ATP=7.3 Kcal d'énergie

Fermentation	Respiration aérobie
2 ATP → 14.6 Kcal	38 ATP → 277.4 Kcal
Efficacité 2%	Efficacité 40 %
	18 X plus d'énergie !

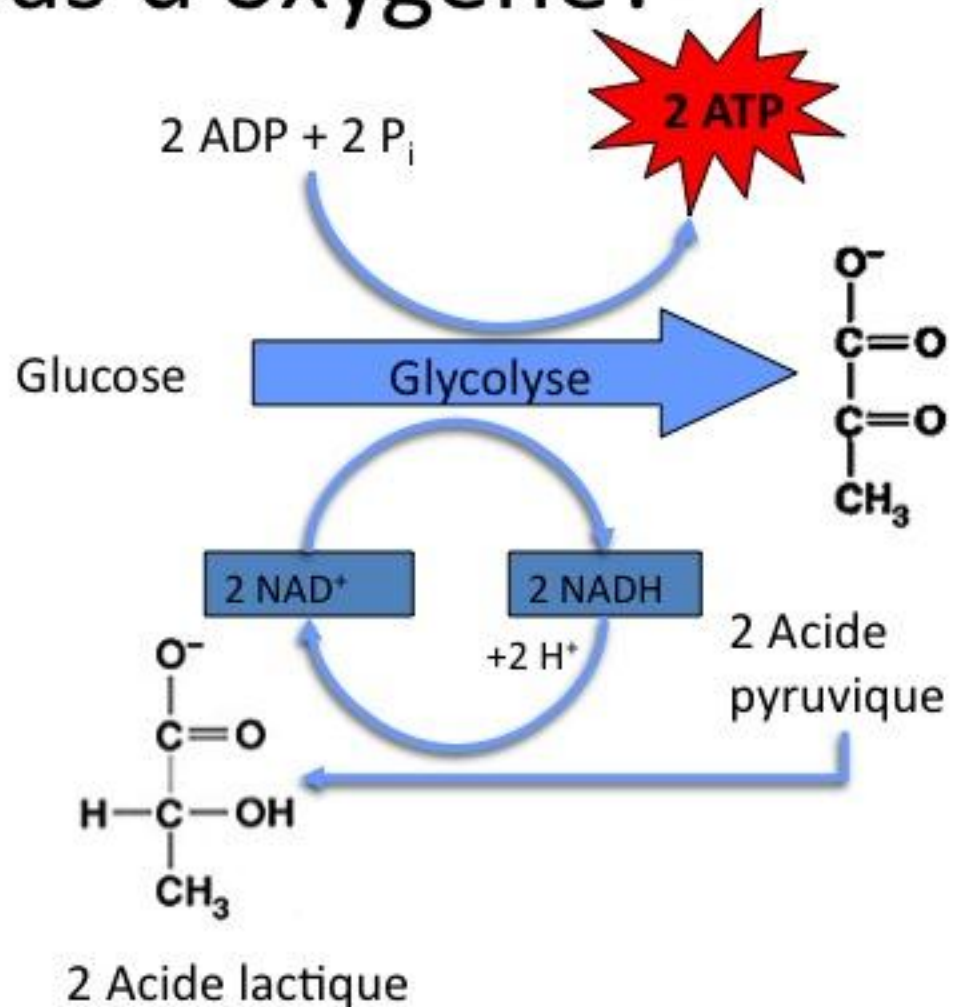


# Régulation de la phosphorylation oxydative

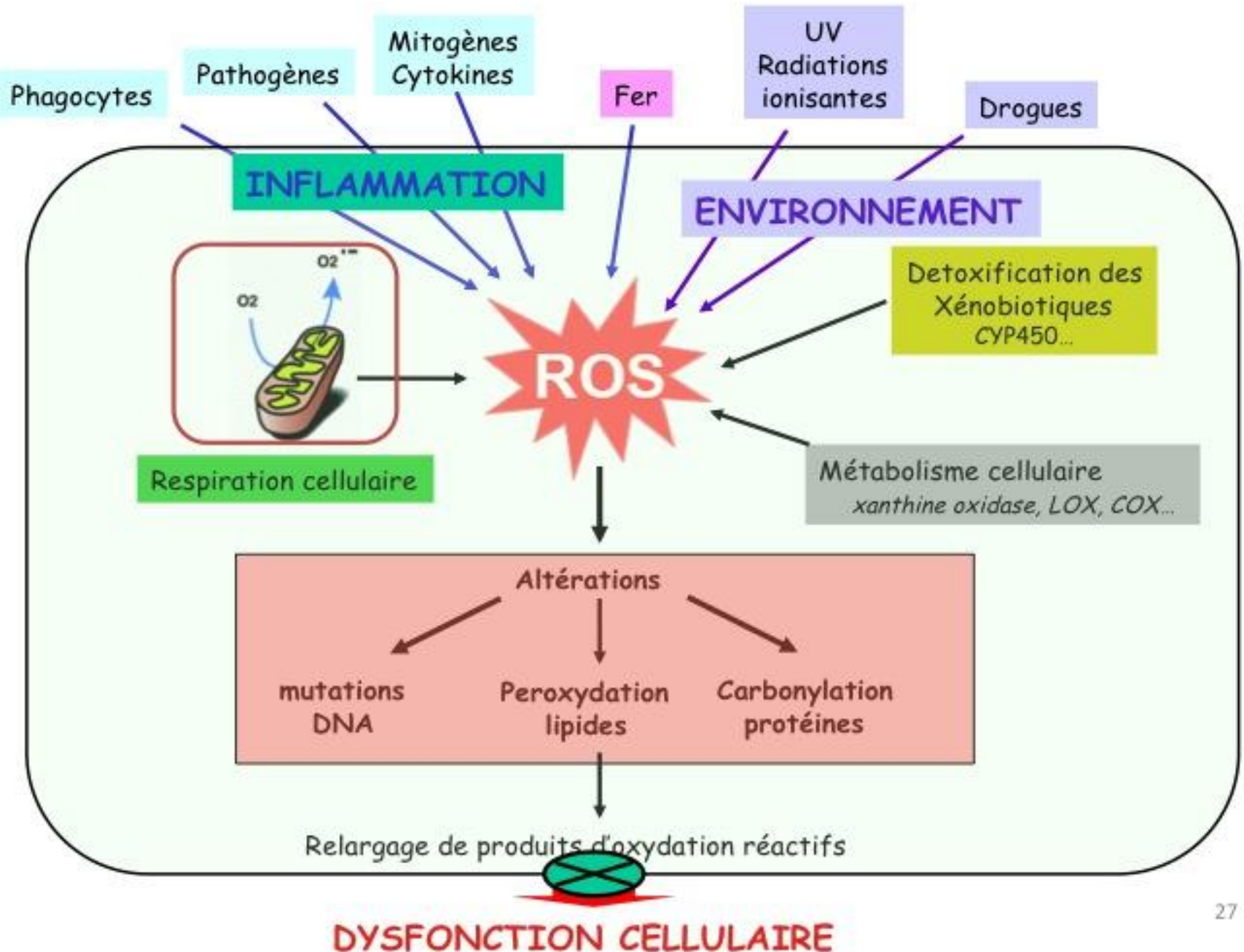
- Elle dépend de l'apport en NADH, en oxygène et surtout en ADP et  $P_i$
- **Au repos:** rapport  $[ATP]/[ADP]+[P_i]$  élevé => la phosphorylation tourne au ralenti
- **A l'effort:** rapport  $[ATP]/[ADP]+[P_i]$  s'abaisse du fait de la consommation d'ATP => la vitesse de la phosphorylation s'accélère

# Et si il n'y a pas d'oxygène?

- Mort pour la plupart des animaux
- Mais pour certains la respiration anaérobie permet d'obtenir de l'énergie
- Fermentation lactique: conversion de l'acide pyruvique en acide lactique (consomme 2 NADH: résultat net=2ATP)



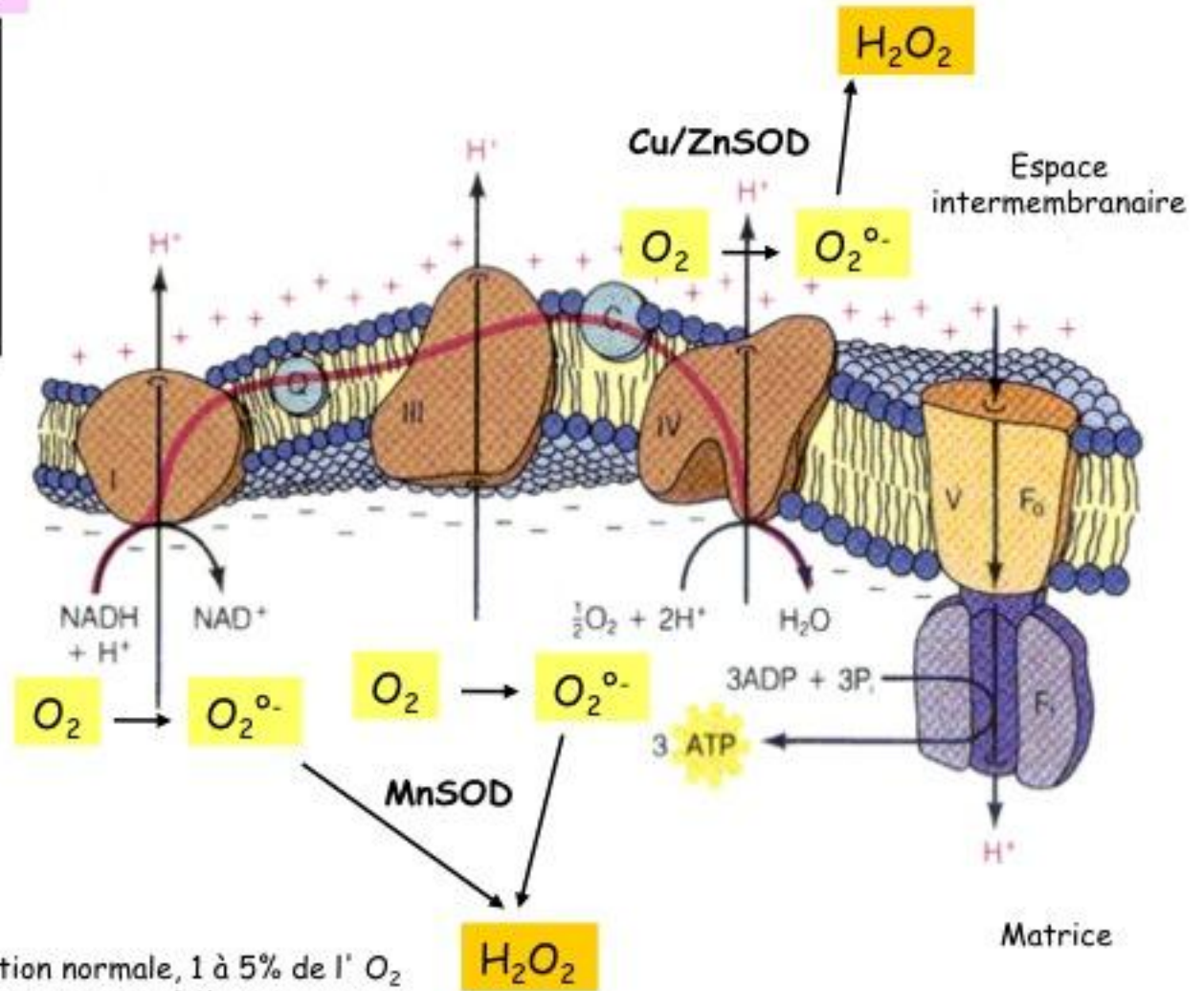
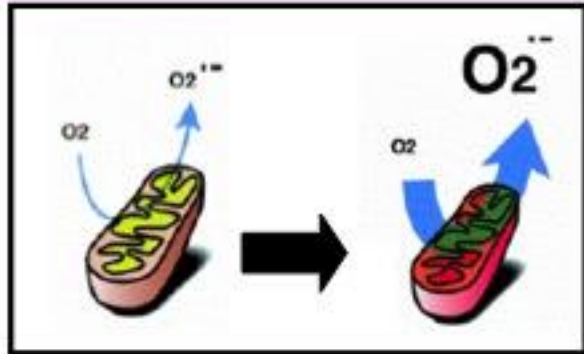
# ROS et Mitochondrie



# Notion de radicaux libres

# Production physiologique endogène de superoxydes

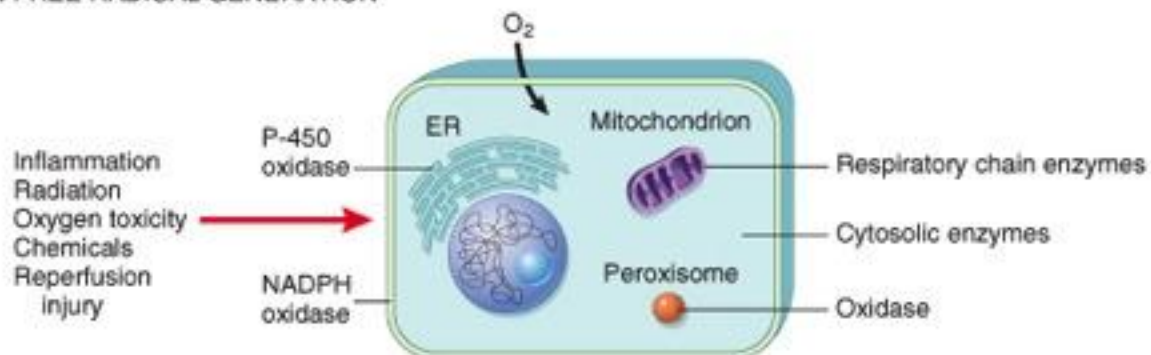
## Chaîne respiratoire mitochondriale



Même dans des conditions de respiration normale, 1 à 5% de l'  $O_2$  est réduit par un mécanisme univalent qui conduit à l'apparition de ROS.

# Réponse cellulaire

## A. FREE RADICAL GENERATION

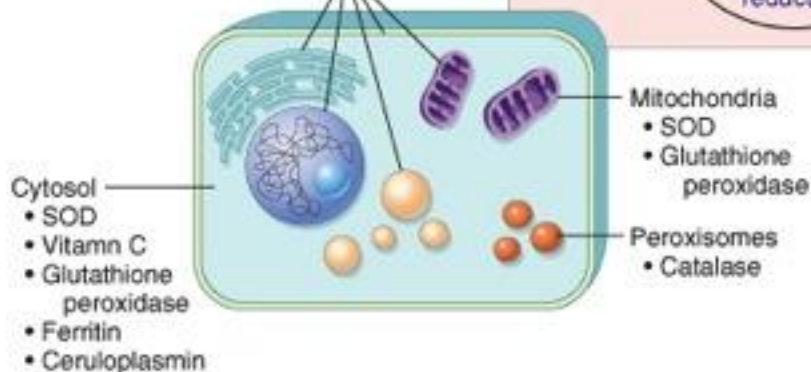
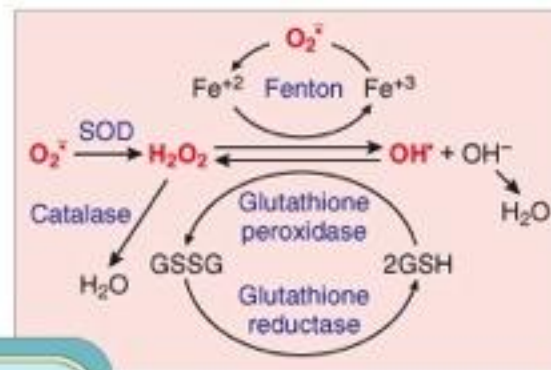
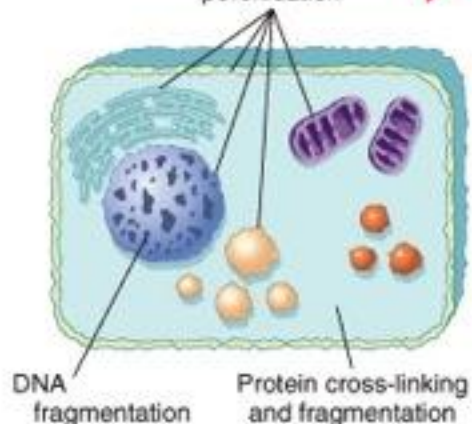


Reactive oxygen species:  
O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH<sup>-</sup>

Reactive oxygen species:  
O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH<sup>-</sup>

Membrane lipid peroxidation

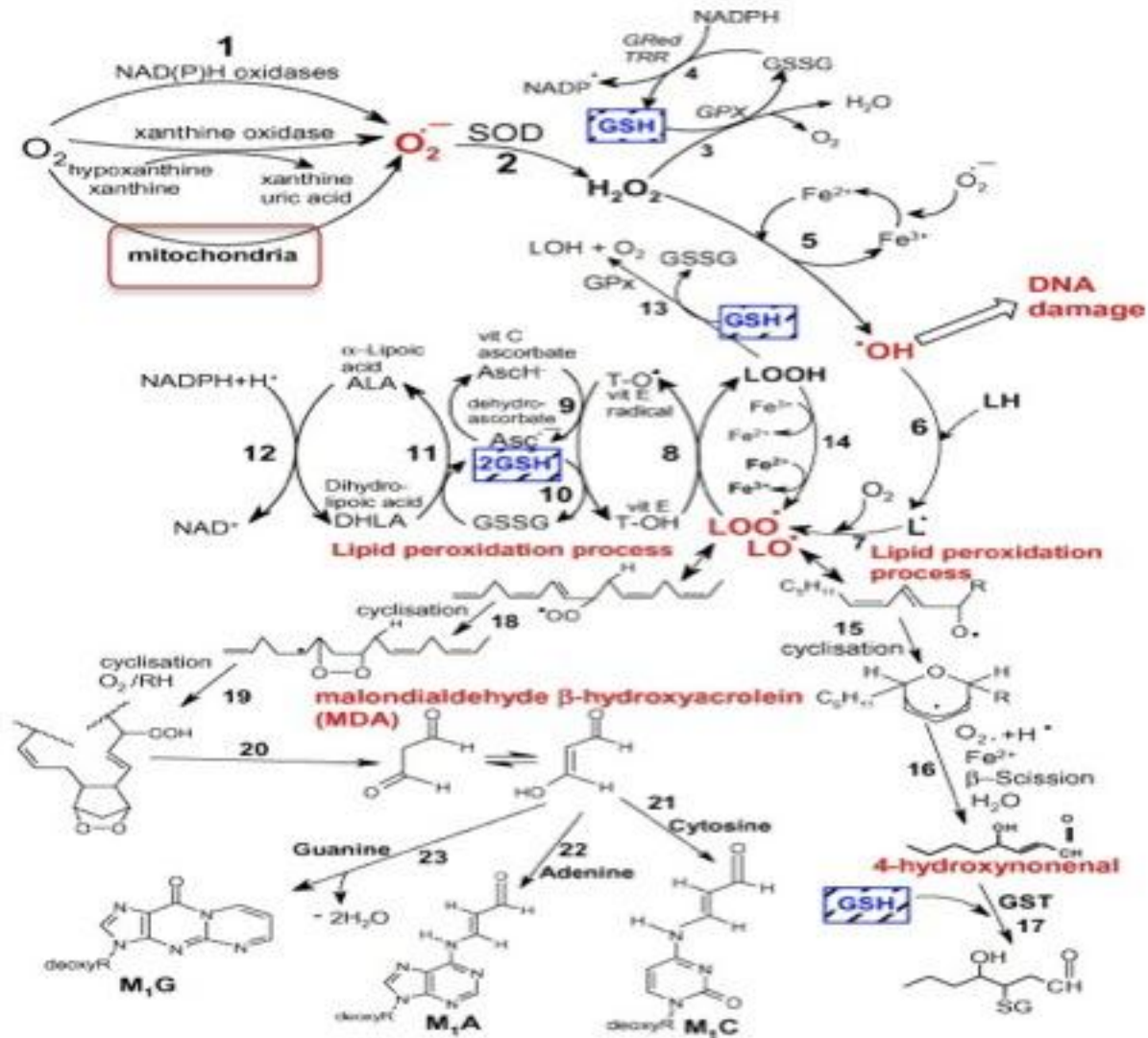
All membranes  
• Vitamins E and A  
• β-carotene



## B. CELL INJURY BY FREE RADICALS

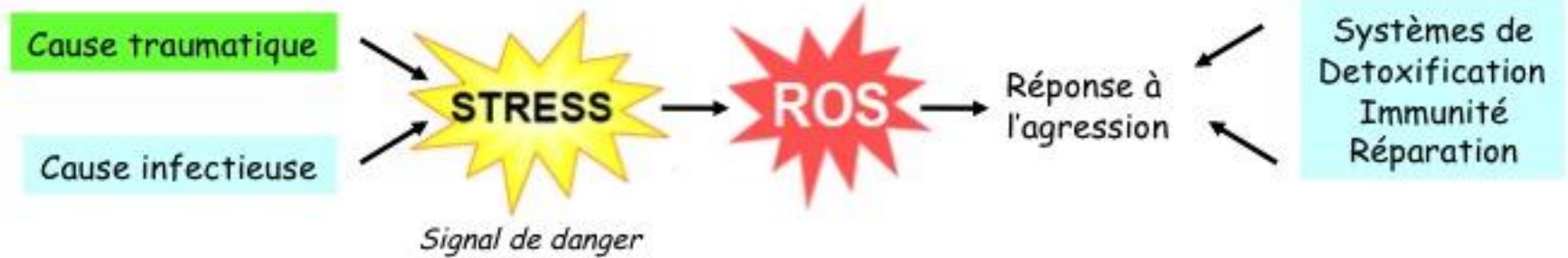
## C. NEUTRALIZATION OF FREE RADICALS – NO CELL INJURY

# Effet délétères des ROS



# ROS et homéostasie cellulaire

Réparation des tissus lésés



Défenses naturelles

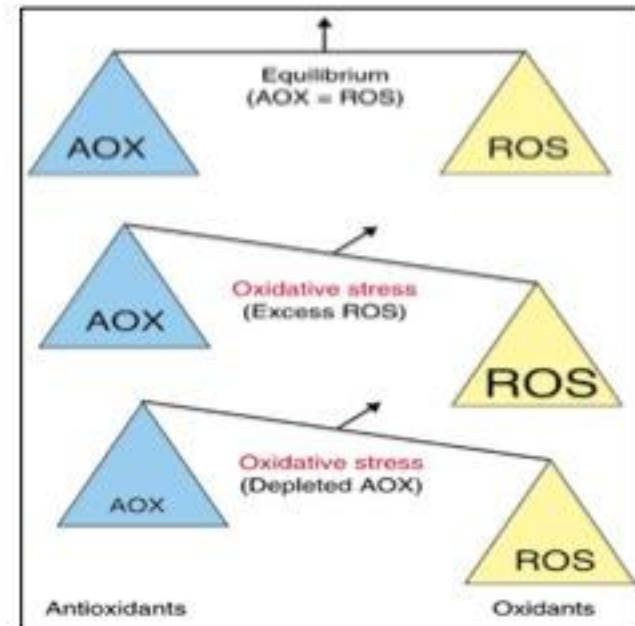
Plusieurs cas de figures existent:

- Production à haute dose de radicaux libres  
→ dommages cellulaires directs, mort cellulaire
- production à faible dose, ou surproduction chronique de produits prooxydants  
→ activation de voies de signalisation cellulaire  
→ stimulation de la prolifération cellulaire  
→ dommages aux protéines, DNA et lipides cellulaires

Tant que l'équilibre est maintenu entre ROS et défense antioxydante, le système fonctionne parfaitement

- une baisse des défenses antioxydantes
- une augmentation de production des ROS

vont entraîner la cellule dans un cycle délétère

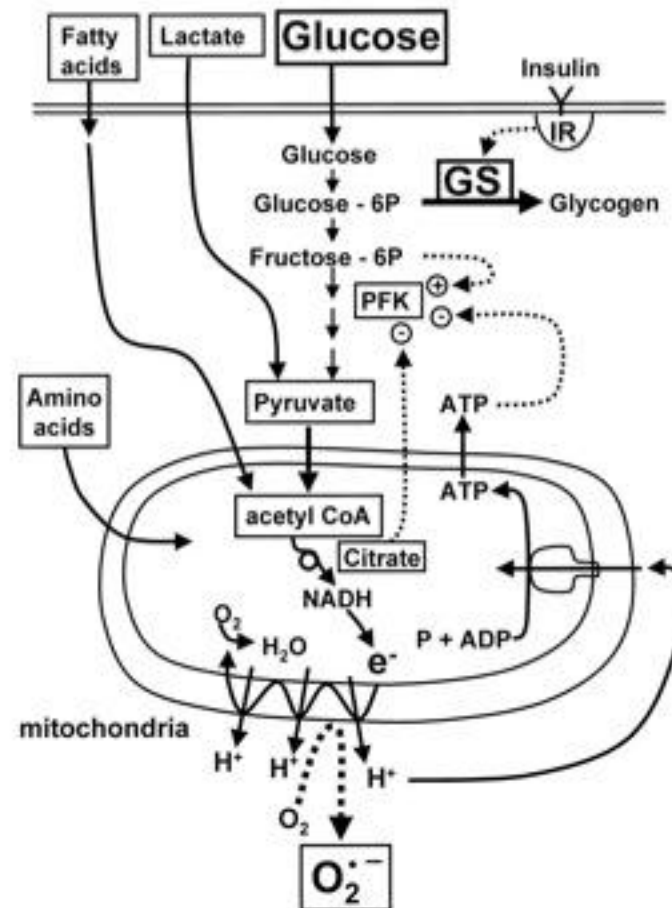


# Dépendance métabolique

La production des ROS dans la chaîne respiratoire dépend de l'abondance en substrat (glucose, lactate, acides gras)

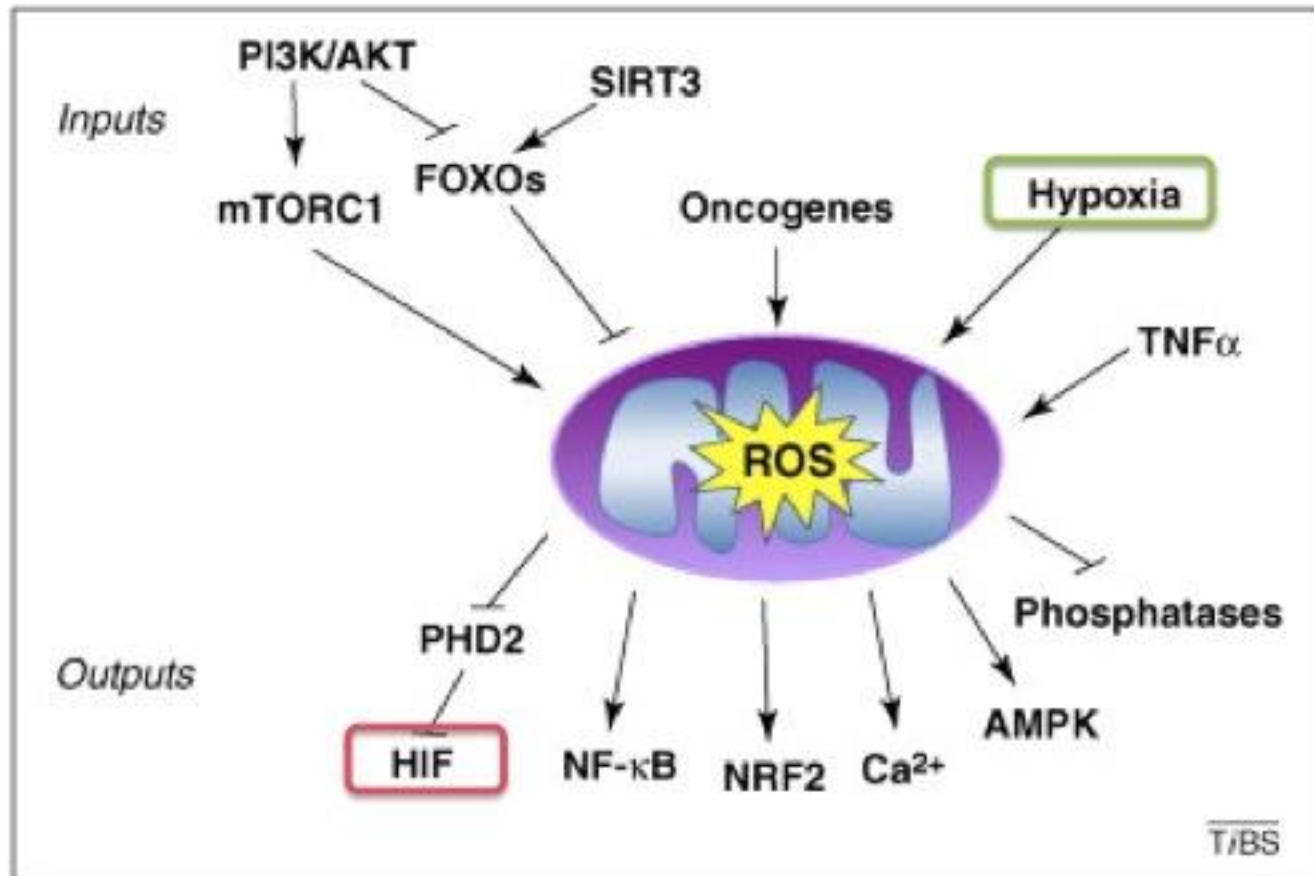
=> Relation ROS/Métabolisme

EFFECT OF SUBSTRATE AVAILABILITY ON ROS PRODUCTION





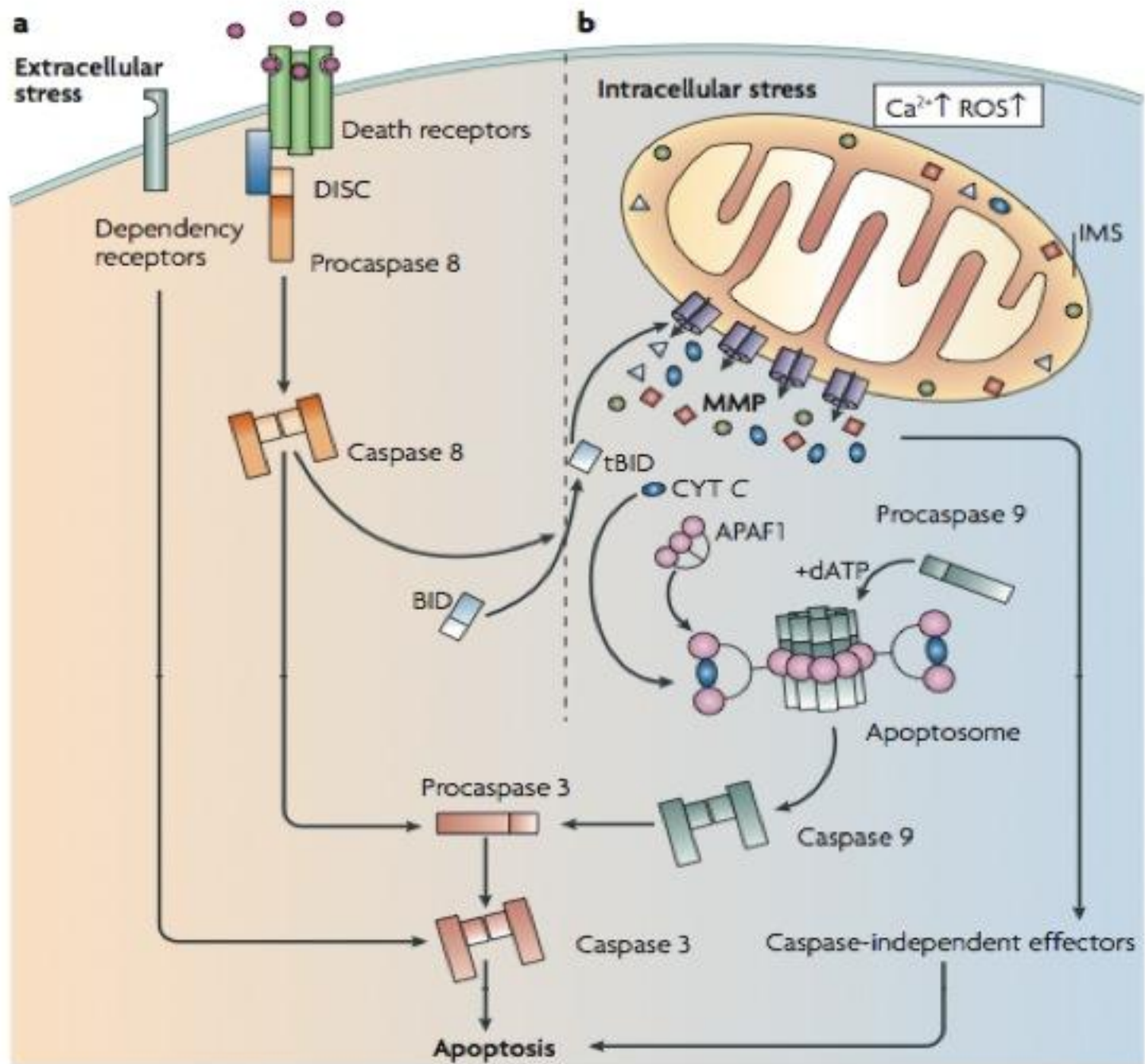
# Rôle des ROS dans la transduction du signal

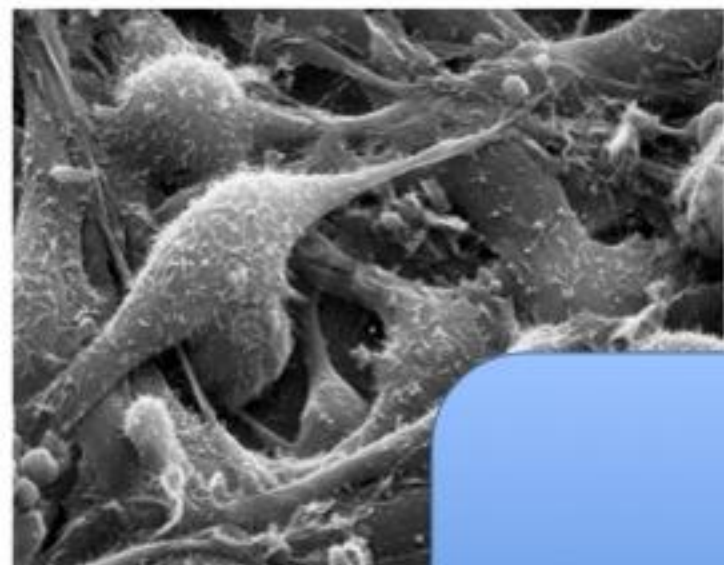


# Les mitochondries dans l'apoptose

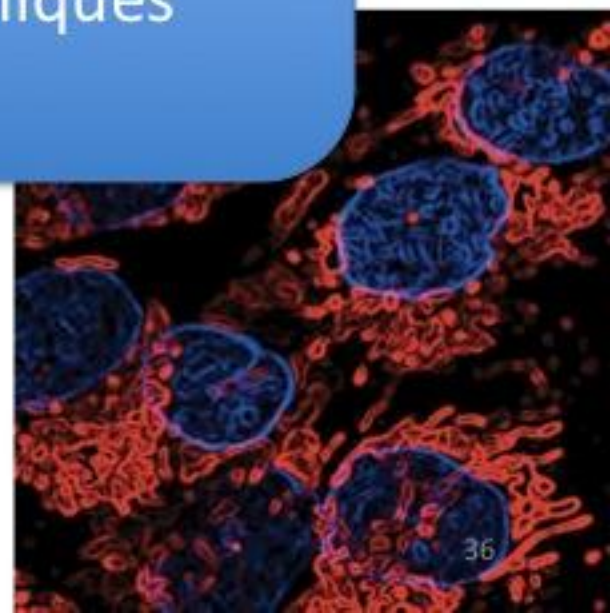
- La phase effectrice de l'apoptose se caractérise par l'ouverture des pores de transition de perméabilité des membranes mitochondriales:
  1. L'augmentation massive du calcium cytosolique par fuite du calcium
  2. La chute du potentiel transmembranaire mitochondrial
  3. La libération de cytochrome c de la mitochondrie dans le cytosol
  4. L'arrêt de la phosphorylation oxydative
  5. La libération des protéines apoptogènes mitochondriales comme le cytochrome c, les caspases 3 et 9 et le facteur AIF

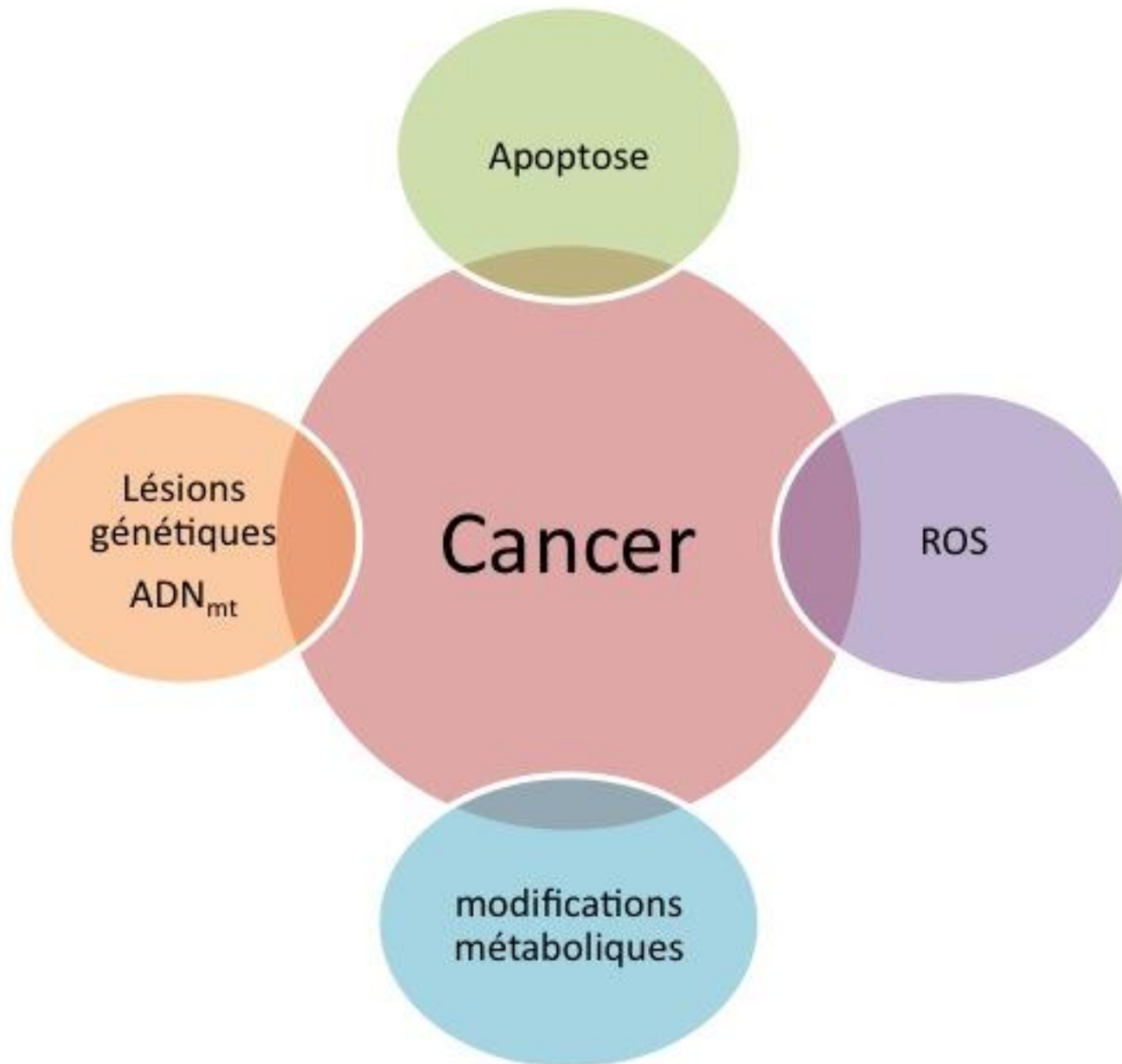
**La libération est sous le contrôle de la protéine anti-apoptotique bcl2 (famille de protéines régulatrices de l'apoptose)**



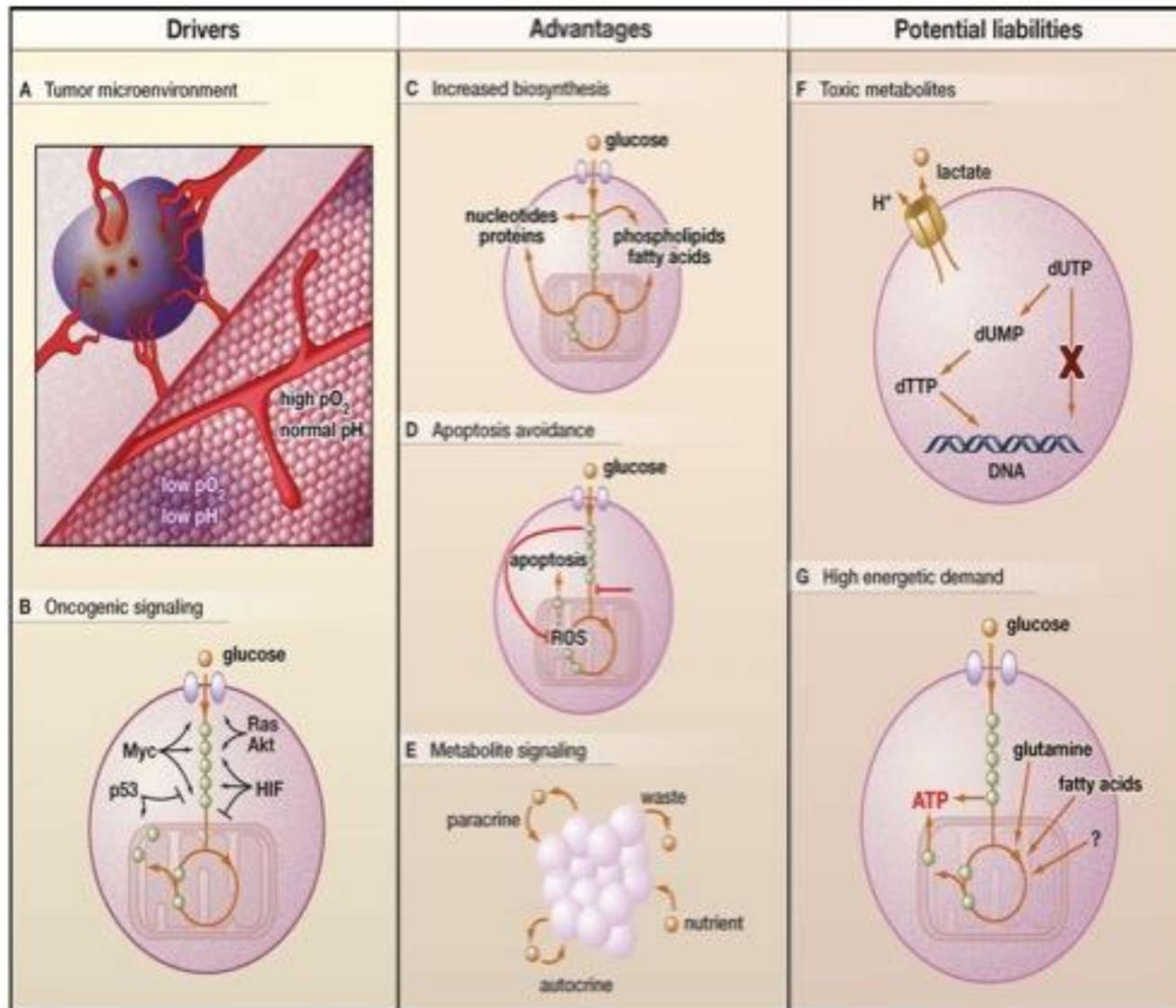


CANCER:  
Altérations mitochondriales  
et implications métaboliques

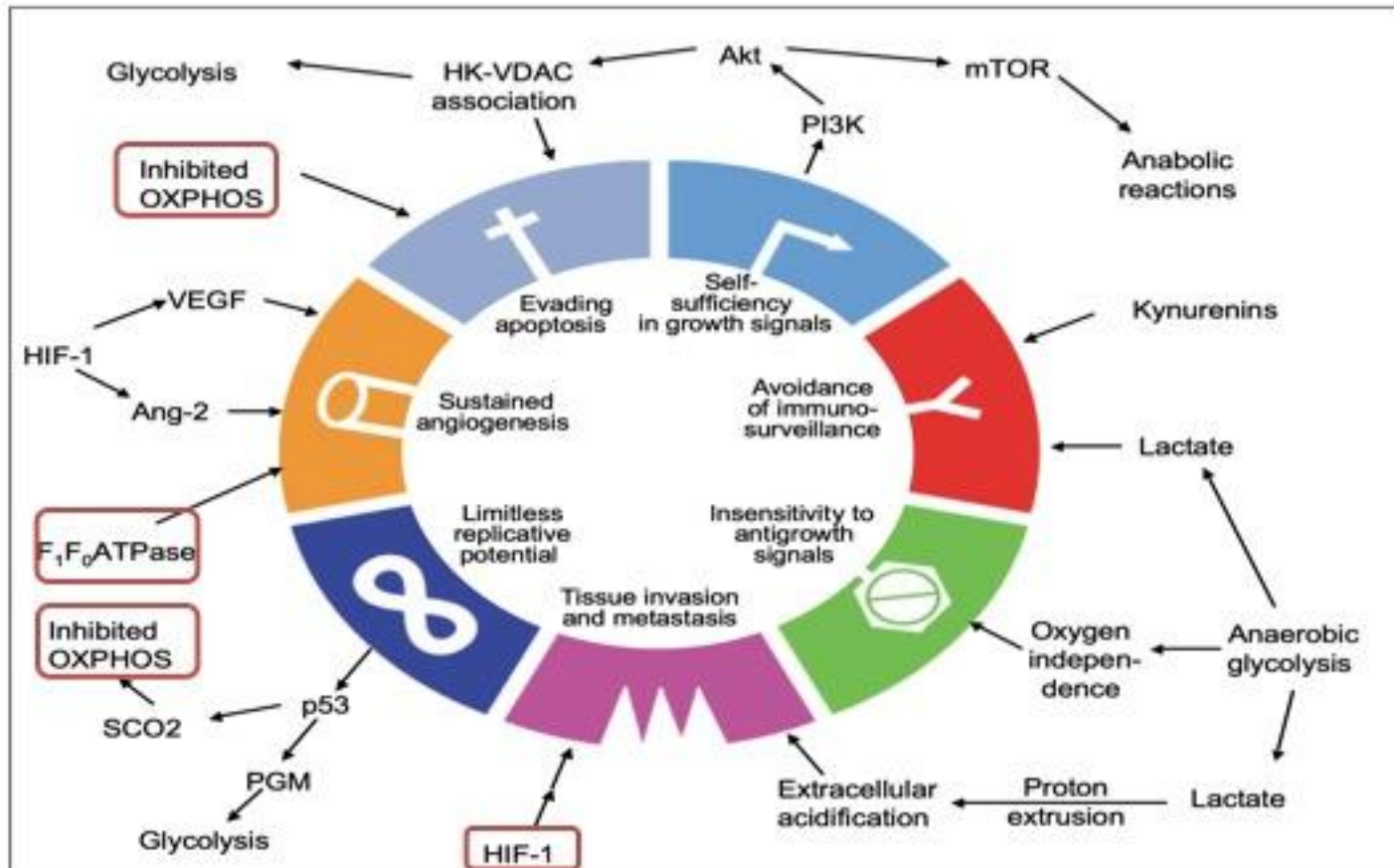




# Le cancer: Un phénotype particulier



# Cancer: Une vue globale du métabolisme



# Métabolisme des cellules cancéreuses

## But

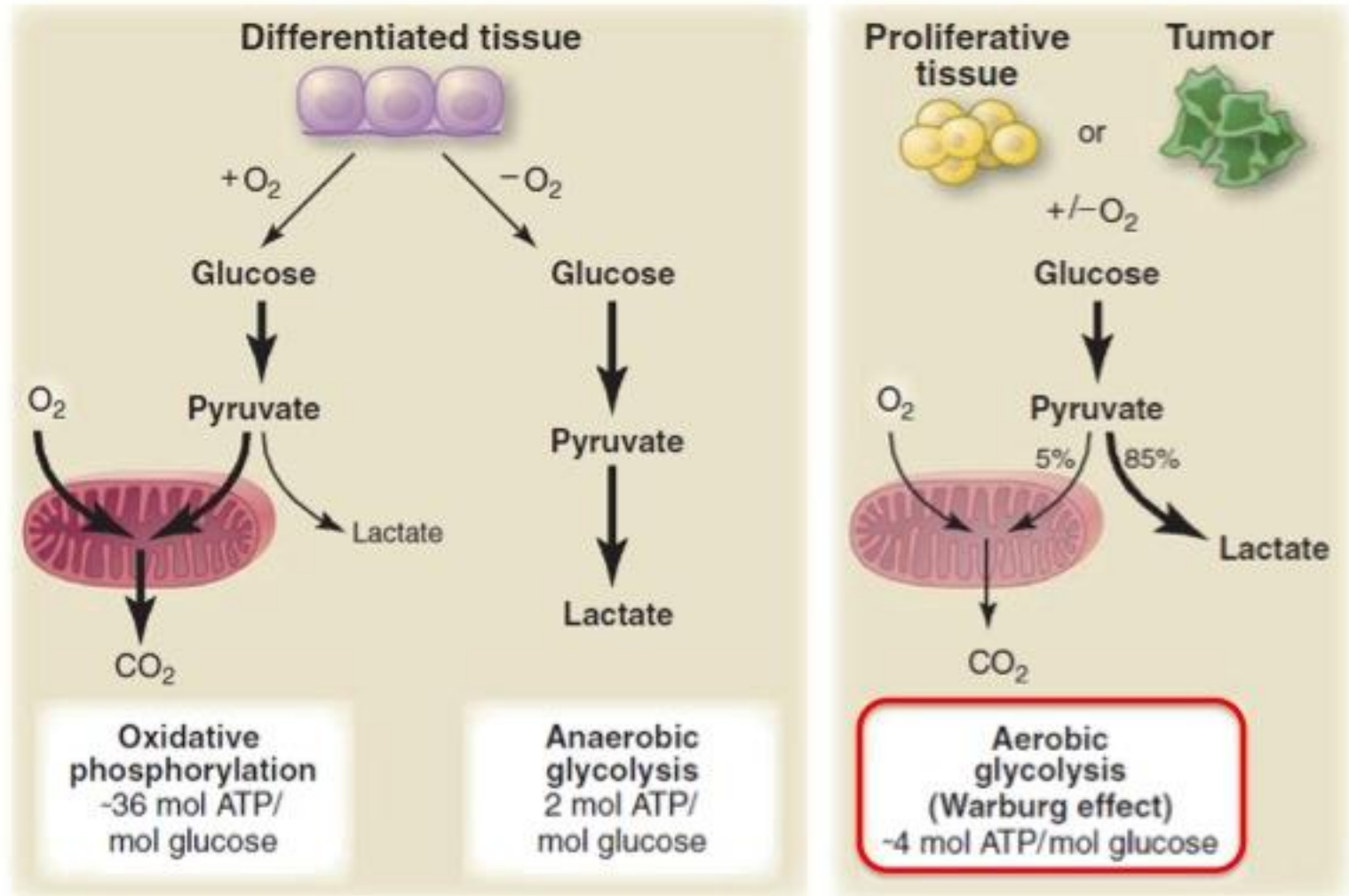
Fournir les composants nécessaires à la prolifération :

ATP, Equivalents réduits (NADPH), acides gras, acides nucléiques

- Modification du phénotypique métabolique pour soutenir la prolifération => ***Effet Warburg***
- Nombreuses voies de signalisation provoquant un shift métabolique (PI3K, MTOR, AMPK, MYC)
- Induction des enzymes du métabolisme glycolytique et glutaminergique
- Adaptation à l'hypoxie (HIF-1 $\alpha$ )



# Différence de métabolisme entre cellules différenciés et tumorales





# L'effet Warburg

1924: Découverte surprenante par O. Warburg => les cellules cancéreuses réalisent une fermentation aérobie en produisant du lactate

1931: Prix nobel de médecine pour son travail sur les enzymes respiratoires

1956: Hypothèse d'un défaut dans la respiratoire aérobie et donc mitochondriale et orientation vers les voies métaboliques glycolytiques

Il a travaillé tout au long de sa carrière sur le métabolisme des tumeurs

***"Cancer does not appear by accident, and consequently, I would not eat anything treated with chemicals in any way, that's why I mainly eat what we grow in our own organic garden."***

***"Cancer, above all other diseases, has countless secondary causes. But, even for cancer, there is only one prime cause. Summarized in a few words, the prime cause of cancer is the replacement of the respiration of oxygen in normal body cells by a fermentation of sugar"***

Dr. Otto H. Warburg in Lecture

***"This originally mysterious phenomenon has been explained...the respiratory grana are autonomous organisms...the respiration connected with the grana remains damaged; when it has once been damaged it is for the same reason that properties linked with genes remain damaged when genes have been damaged"***

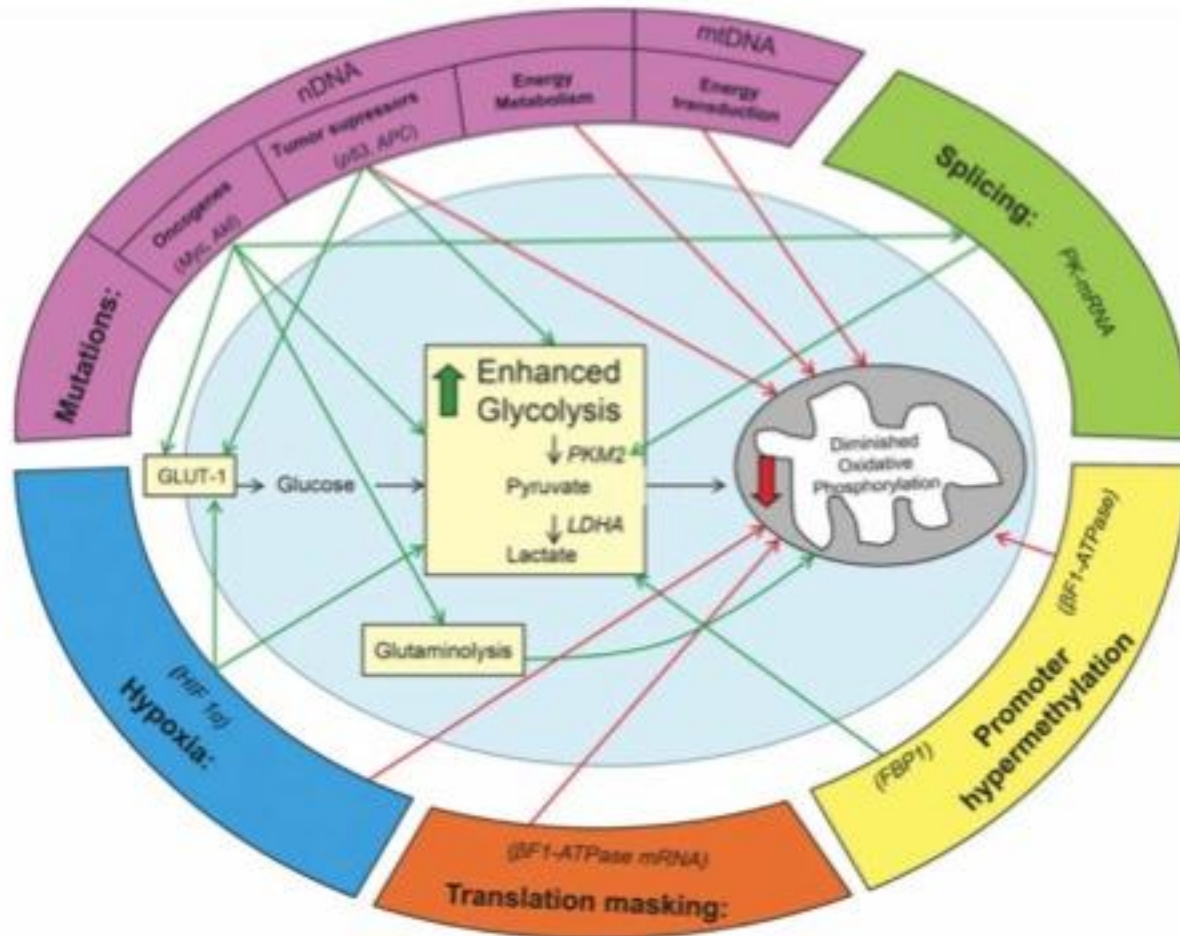
Dr. Otto H. Warburg, 1956

Otto Warburg a montré que les cellules cancéreuses préfèrent la glycolyse à la génération d'ATP via l'O<sub>2</sub> même en présence d'O<sub>2</sub> via une altération du fonctionnement mitochondrial (hypothèse)

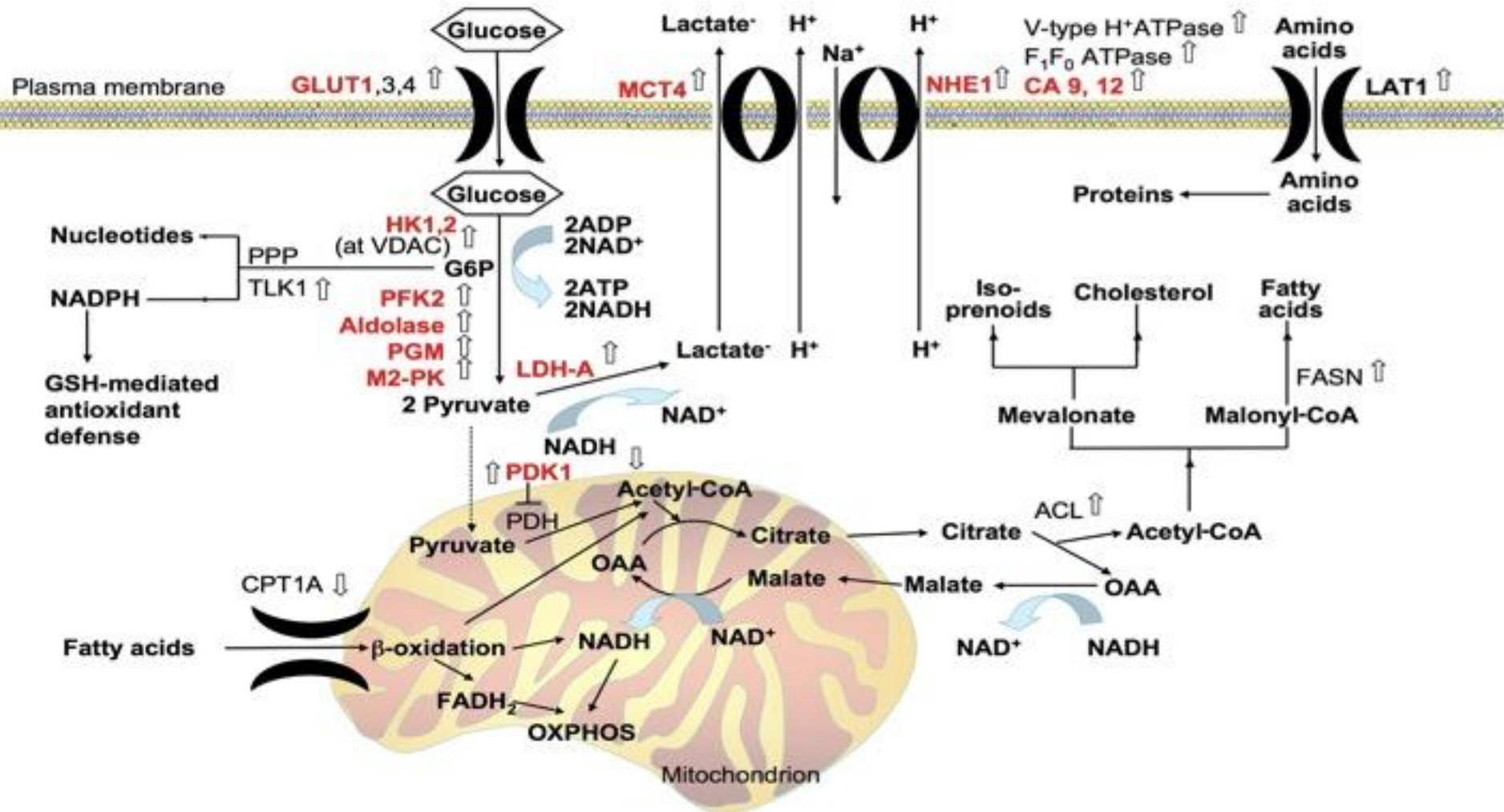
Alors que les cellules saines font l'inverse: O<sub>2</sub> dépendante ou autre production

Le rôle dans la cancérogénèse de ce phénomène comme **cause** ou **conséquence** de la progression tumorale reste à explorer

# Phenotype du WARBURG



# Les acteurs moléculaires



# Plus qu'une dysfonction, il s'agit d'une reprogrammation métabolique

Reprogrammation  
métabolique

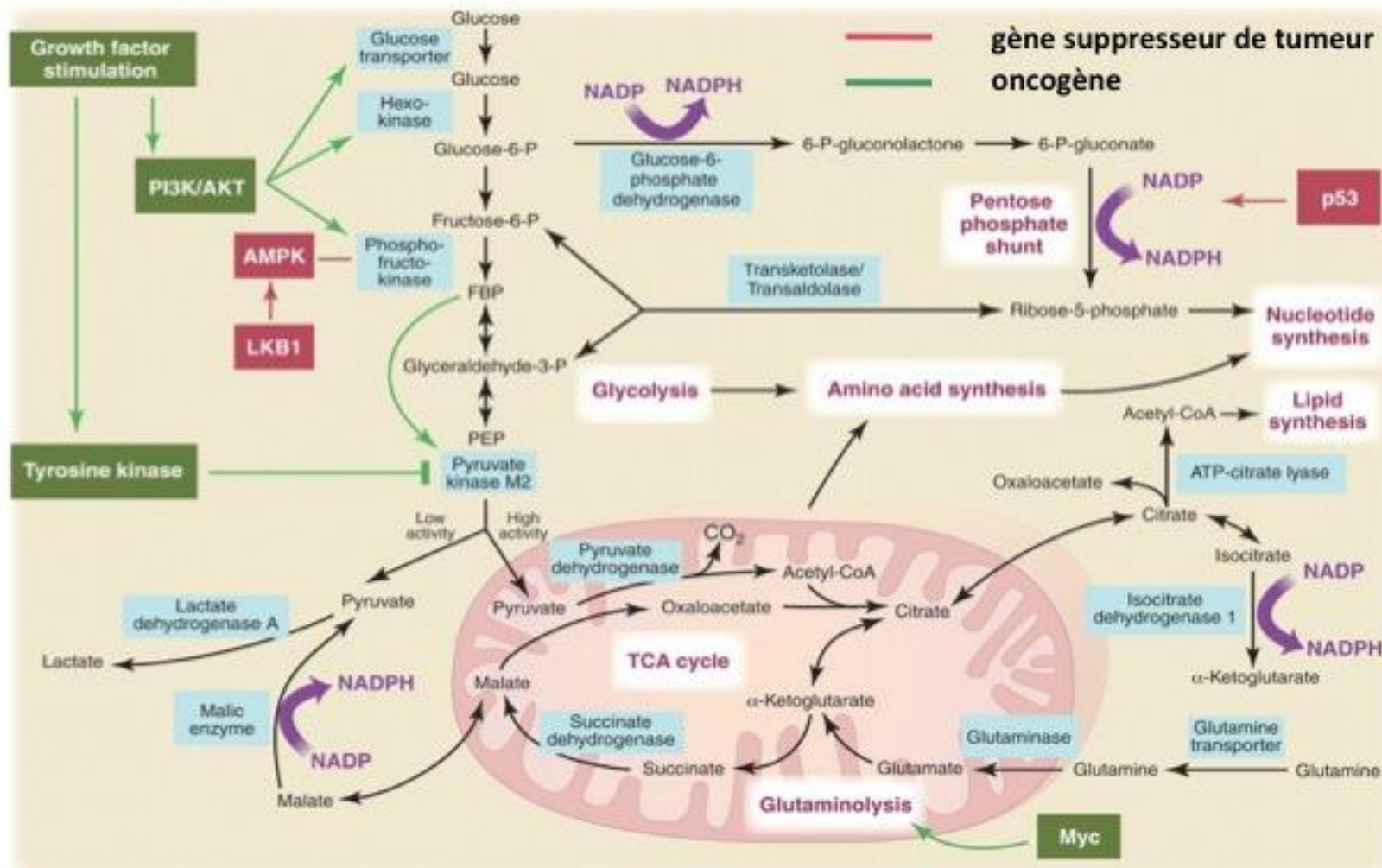
**CANCER**

oncogènes  
gènes suppresseurs

Hypoxie

Altérations génétiques

# Impact métabolique des principaux oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs

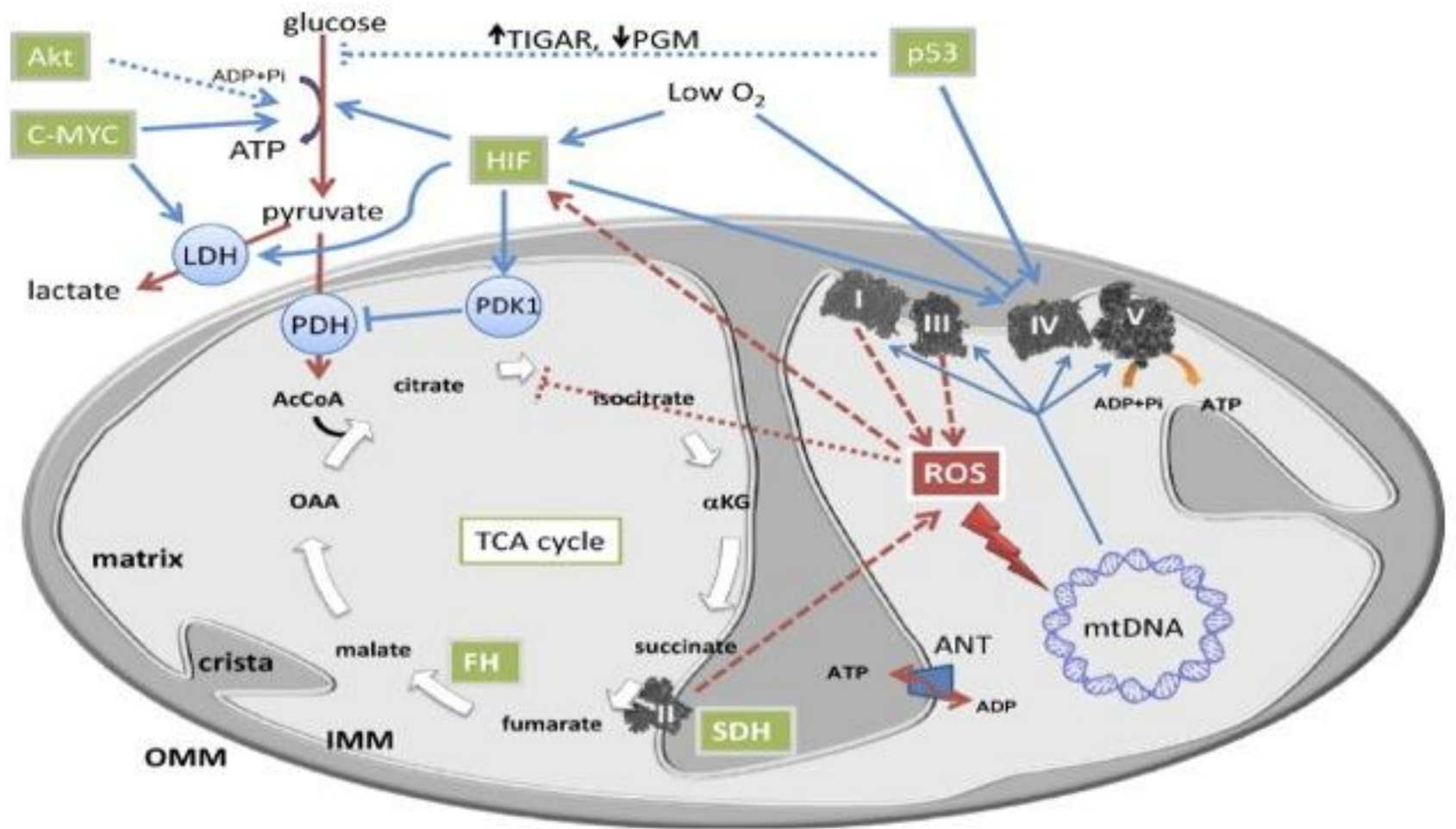


Metabolic pathways active in proliferating cells are directly controlled by signaling pathways involving known oncogenes and tumor suppressor genes.



# Impact sur la mitochondrie

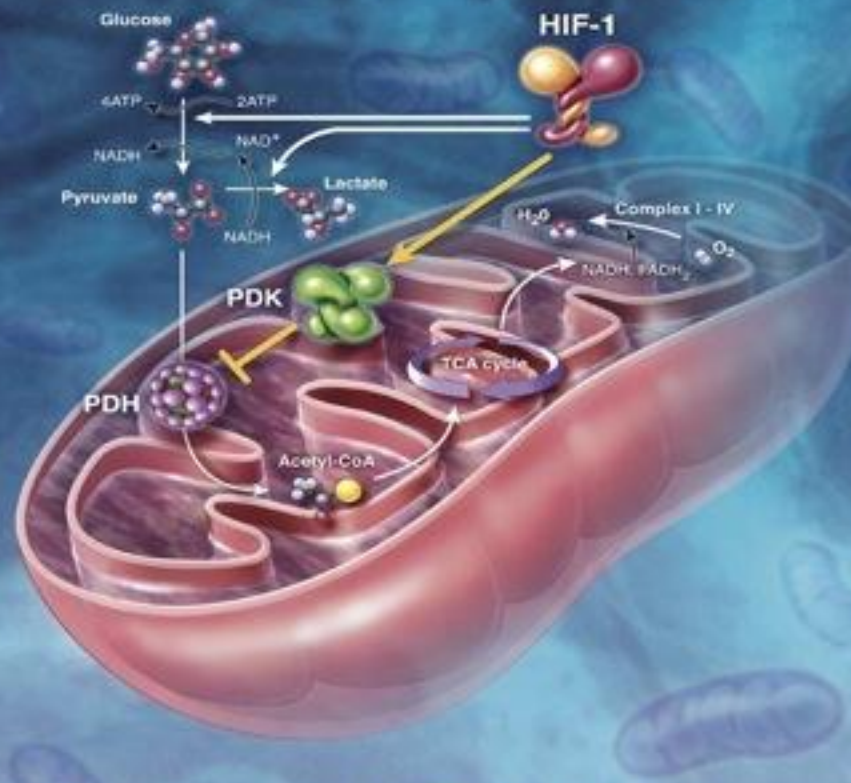
- Silencing métabolique par HIF-1 (adaptation à l'hypoxie)
- Alterations génétiques (mutations)
- Altération du Cycle de Krebs (Succinate deshydrogénase et fumarate hydratase)
- Chaîne respiratoire (Production de Ros)



# Hypoxie :Inhibition mitochondriale

## Cell Metabolism

Volume 3 Number 3 • March 2006

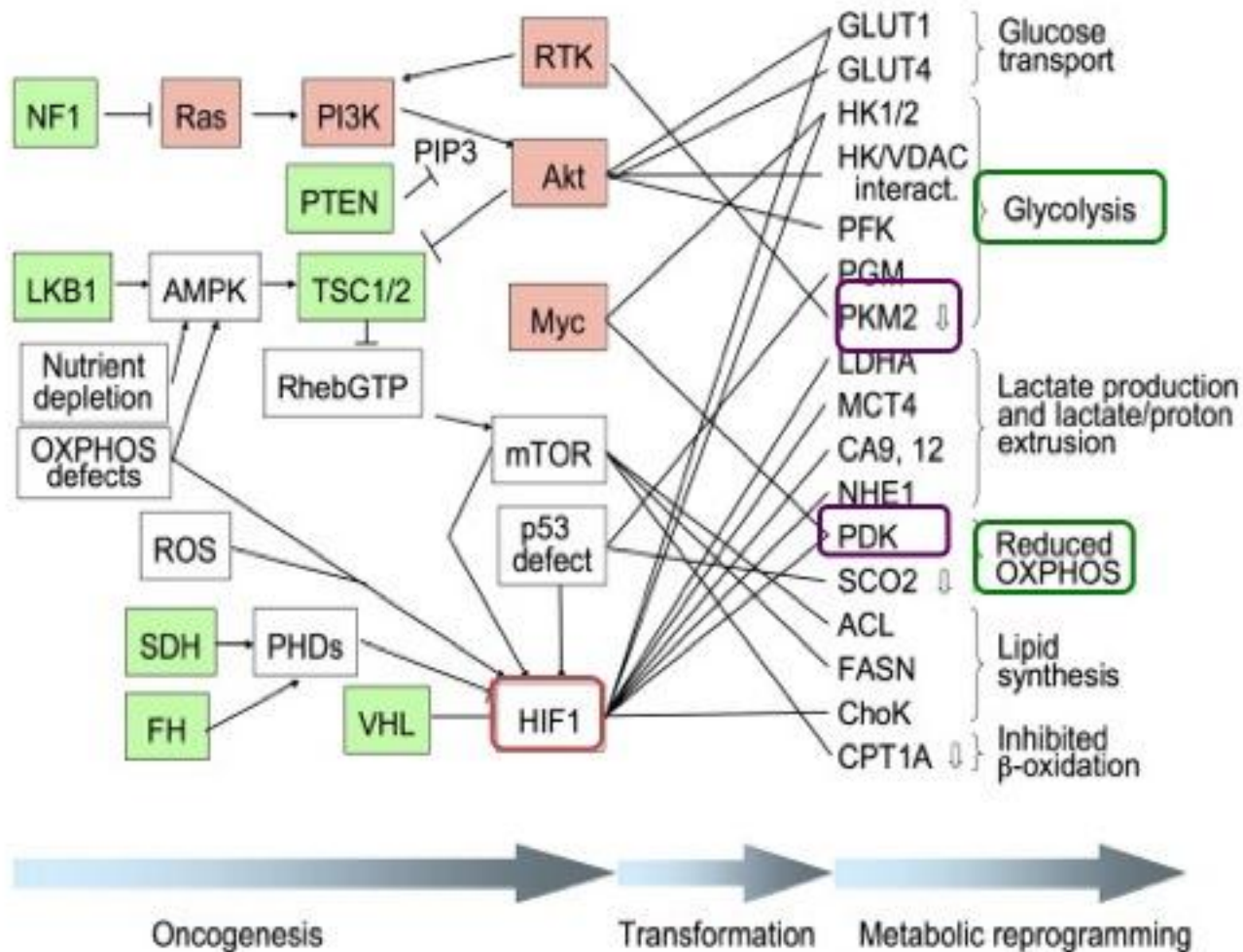


HIF-1 suppresses mitochondrial function

HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenasekinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia  
Jung-whan Kim et al Cell Metabolism, (2006)

HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption

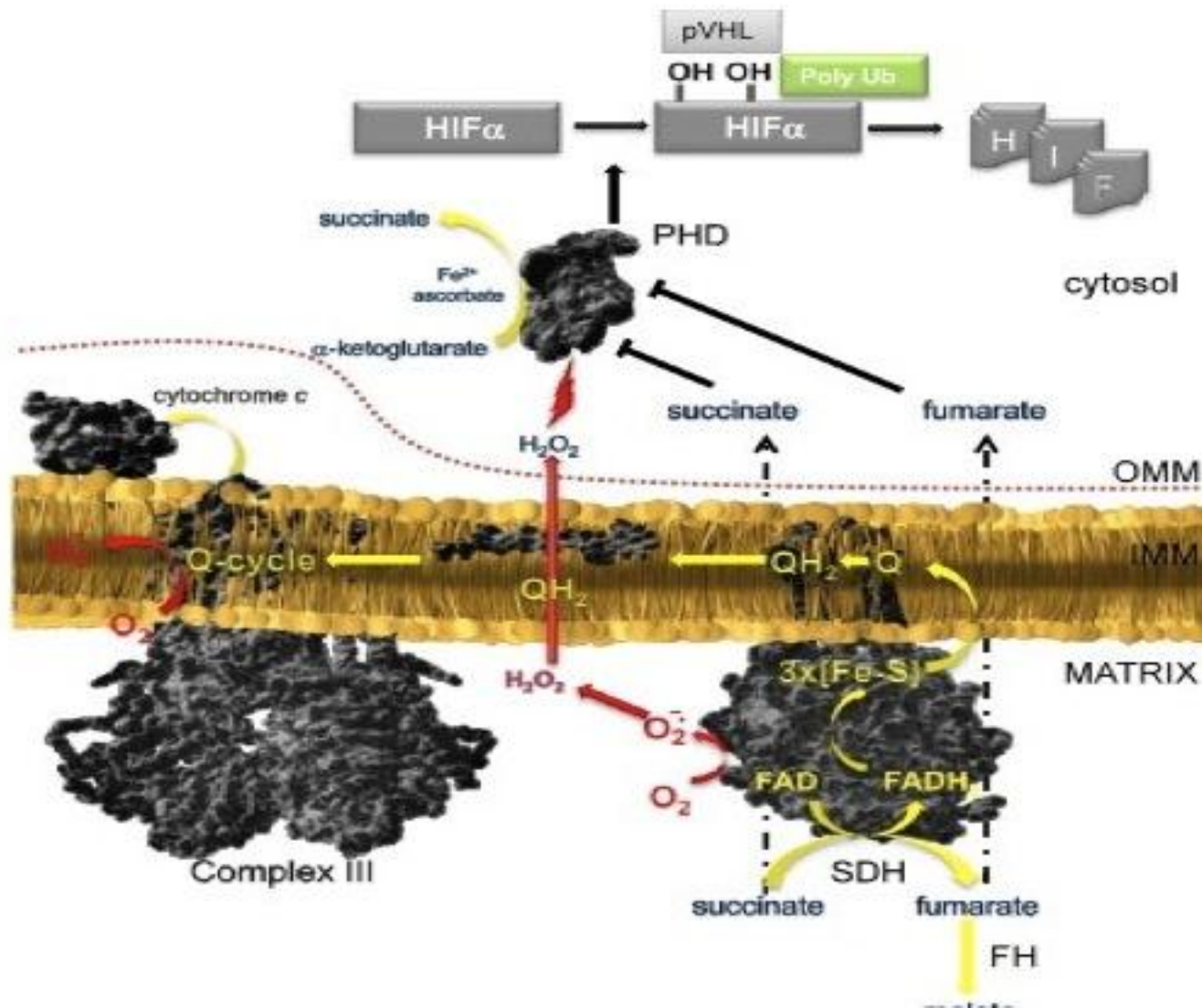
Ioanna Papandreou, R., et al Cell Metabolism (2006)



# Rôle de HIF dans le métabolisme

Effect of HIF-1 on metabolism	HIF-1 target gene product	Role in metabolism
Increase in glycolysis	Glucose transporters Glut1 and Glut3	Glucose uptake in cells
	Hexokinase 2	Phosphorylation of glucose
	Phosphoglucose isomerase (autocrine motility factor)	Conversion of glucose-6-phosphate to fructose-6-phosphate; motility of cancer cells
	Phosphofructokinase 1	Converts fructose-6-phosphate into fructose-1,6-bisphosphate
	Aldolase	Catalyses conversion of fructose-1,6-bisphosphate to dihydroxy acetone phosphate (DHAP) and glyceraldehydes-3-phosphate
	Triosephosphate isomerase	Isomeric conversion of DHAP and glyceraldehydes-3-phosphate
	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Converts glyceraldehydes-3-phosphate into 1,3-bisphosphoglycerate
	Phosphoglycerate kinase	Transfers a phosphate group from 1,3-bisphosphoglycerate onto ADP and generates ATP and 3-phosphoglycerate
	Phosphoglycerate mutase	Converts 3-phosphoglycerate into 2-phosphoglycerate
	Enolase	Causes dehydration of 2-phosphoglycerate into phosphoenol pyruvate
Decrease rate of TCA cycle and oxidative phosphorylation	Pyruvate kinase	Leads to reversible transfer of phosphate from phosphoenol pyruvate to ADP and produces ATP and pyruvate
	6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 1-4	Reversible conversion of fructose-6-phosphate and fructose-2,6 bisphosphate
	Lactate dehydrogenase A	Conversion of pyruvate to lactate
	Monocarboxylate transporter4	Removal of lactate from the cell
	Pyruvate dehydrogenase kinase 1	Decreases the entry of pyruvate into TCA CYCLE
	Max interactor 1	Decrease mitochondrial activity
	Cytochrome oxidase isoform2 (COX4/2)	Increased oxygen consumption in hypoxia
	LON protease	Increased oxygen consumption in hypoxia

# Régulation



# Rôle de HIF-1 $\alpha$ : Résumé

- Régulé par l'hypoxie: Tumeur +++
- Switch vers glycolyse aérobie au dépend du cycle de Krebs
- Inhibition PDH via la PDK => lactate (LDHA)
- Diminution de la consommation en O<sub>2</sub>: Switch COX4-1/COX4-2

# Altérations génétiques

- Rôle dans la tumorigénèse ?
- Nombreuses mutations  $ADN_{mt}$  décrites (tumeurs solides, lymphomes et leucémies)
- Susceptibilité du développement d'un cancer (prostate, cancers ORL et colorectaux)
- Nature homoplasmique des mutations +++



# A Critical Reassessment of the Role of Mitochondria in Tumorigenesis

*The role of mitochondria in tumorigenesis remains unclarified. Our findings of laboratory errors in many contributions would represent only the tip of the iceberg since most published studies do not provide the raw sequence data for inspection, thus hindering a posteriori evaluation of the results. There is no precedent for such a concatenation of errors and misconceptions affecting a whole subfield of medical research.*

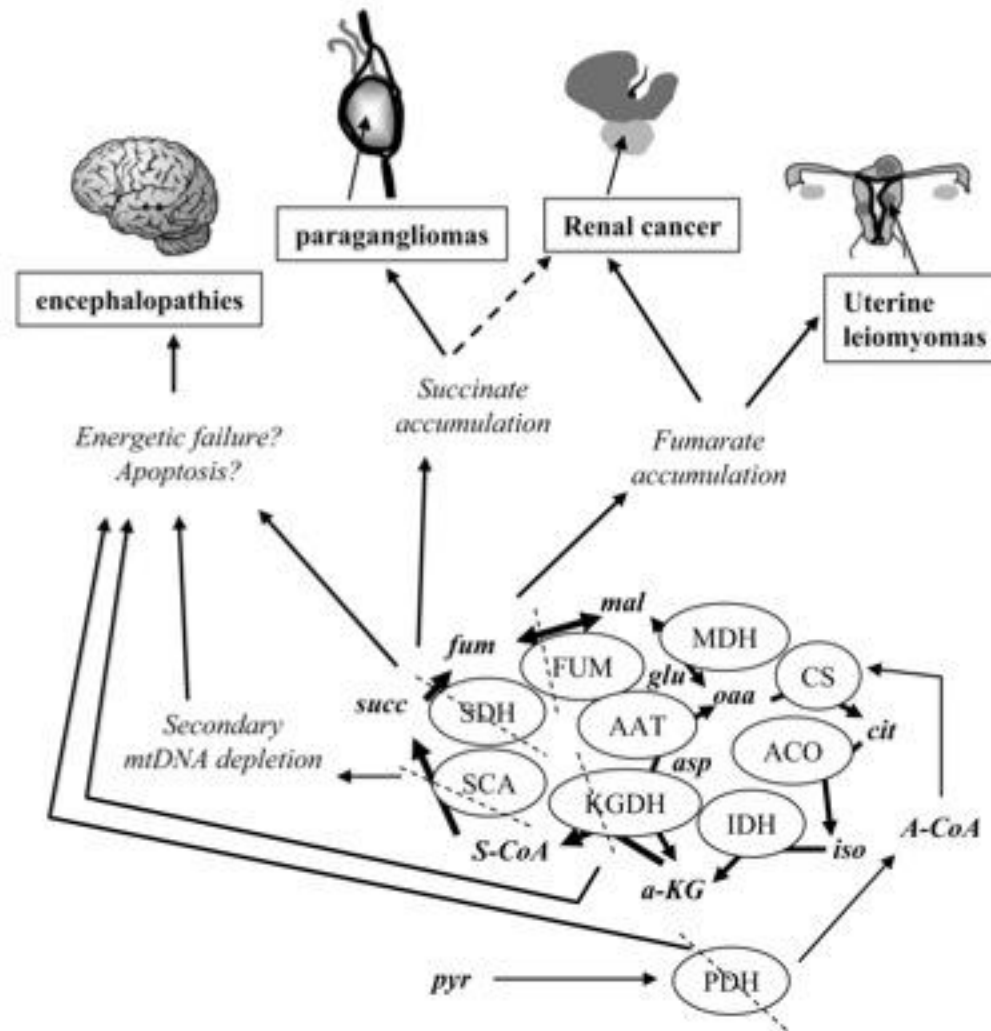
A, Yao YG, Macaulay V, Vega A, Carracedo A, Bandelt HJ  
PLoS Med. 2005 Nov;2(11):e296. 2005

# Rôle dans les cancers héréditaires

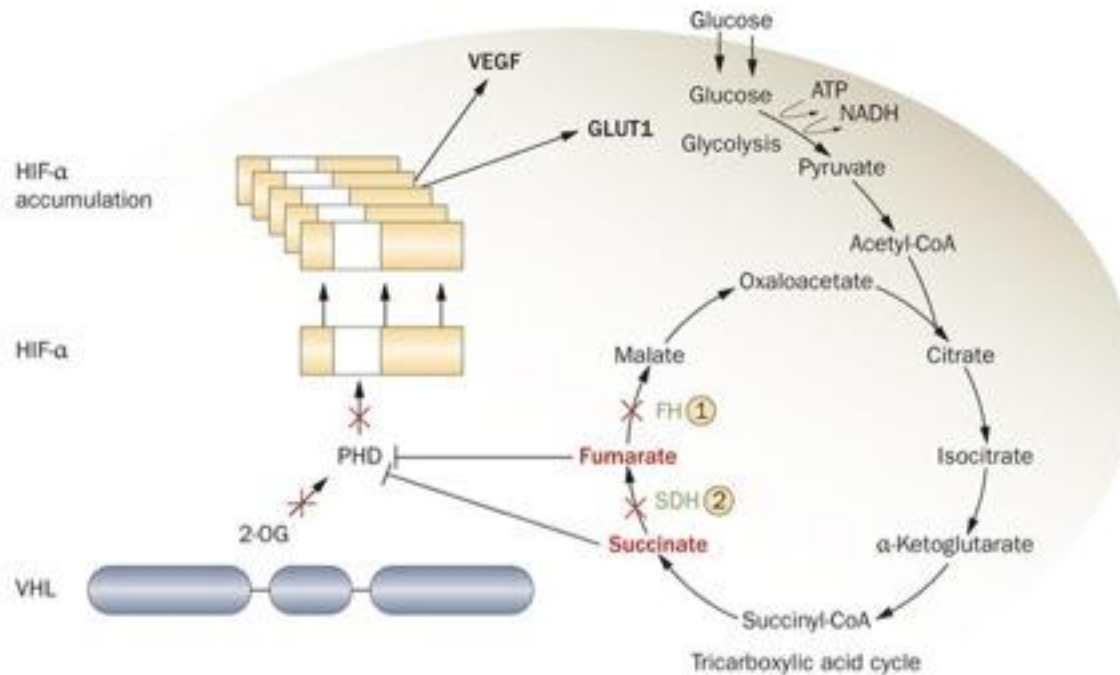
- Mutations germinales +++:
  - Succinate dehydrogenase (SDH) dans les phéochromocytomes héréditaires et les paragangliomes
  - Fumarate hydratase (FH) : dans les léiomyome cutané et utérin, les cancers papillaires rénaux

Démonstration du lien de causalité entre cancer et dysfonction mitochondriale ???

# Mutations sur les gènes du cycle de Krebs



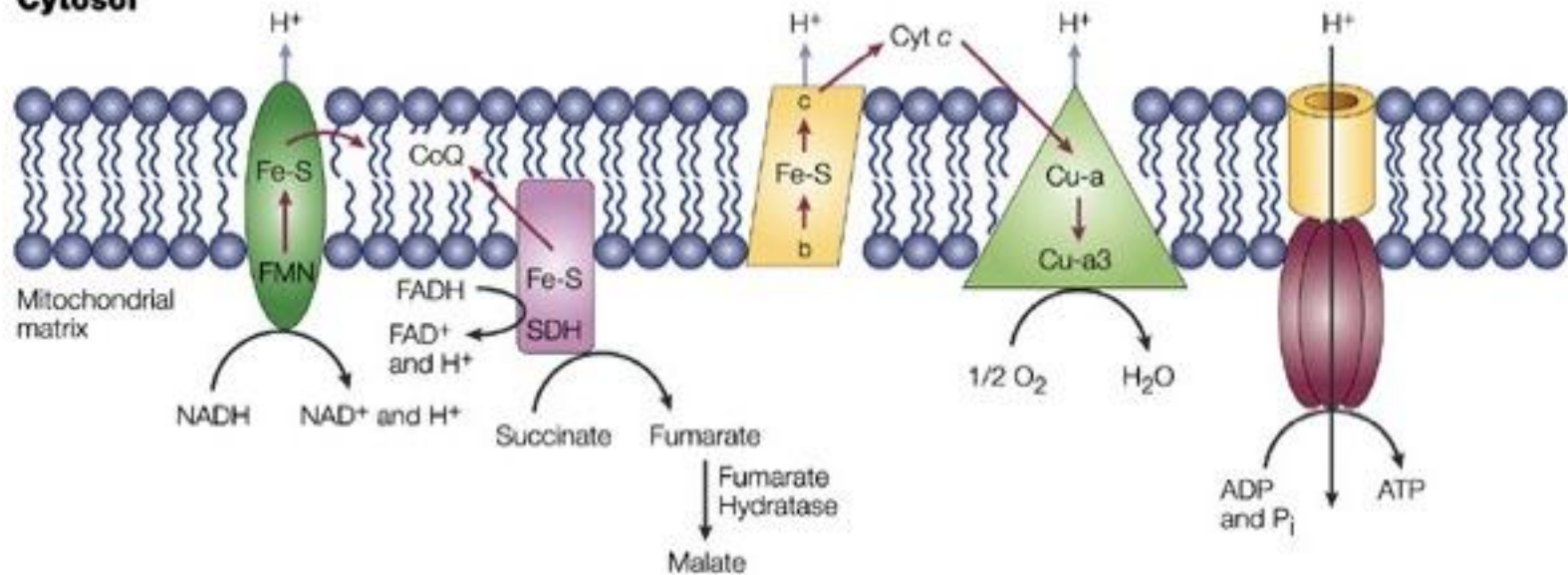
# Exemple : Le cancer du Rein



FH-deficient and SDH-deficient kidney cancer: the Warburg effect

# Rares mutations pour les autres gènes codant pour le complexe respiratoire

**Cytosol**



Complex	I	II	III	IV	V
<b>Nuclear gene mutations</b>	<i>NDUFS1, 2, 4, 7, 8</i> <i>NDUFV1</i>	<i>SDHA, B, C, D</i>	<i>BCS1L</i>	<i>SURF1, SCO1, SCO2, COX10</i>	
<b>Phenotype</b>	Leigh syndrome Leukodystrophy Epilepsy Cardioencephalomyopathy	Leigh syndrome Paraganglioma Pheochromocytoma	Hepatopathy Encephalopathy	Leigh syndrome Cardioencephalomyopathy Hepatopathy	Cardioencephalomyopathy Hepatopathy

# Données récentes concernant l'implication de l'ADN<sub>mt</sub>

## ROS-Generating Mitochondrial DNA Mutations Can Regulate Tumor Cell Metastasis

Kaori Ishikawa,<sup>1,2,3\*</sup> Keizo Takenaga,<sup>4,5\*</sup> Miho Akimoto,<sup>5</sup> Nobuko Koshikawa,<sup>4</sup> Aya Yamaguchi,<sup>1</sup>  
Hirotake Imanishi,<sup>1</sup> Kazuto Nakada,<sup>1,2</sup> Yoshio Honma,<sup>5</sup> Jun-ichi Hayashi<sup>1†</sup>

Mutations in mitochondrial DNA (mtDNA) occur at high frequency in human tumors, but whether these mutations alter tumor cell behavior has been unclear. We used cytoplasmic hybrid (cybrid) technology to replace the endogenous mtDNA in a mouse tumor cell line that was poorly metastatic with mtDNA from a cell line that was highly metastatic, and vice versa. Using assays of metastasis in mice, we found that the recipient tumor cells acquired the metastatic potential of the transferred mtDNA. The mtDNA conferring high metastatic potential contained G13997A and 13885insC mutations in the gene encoding NADH (reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide) dehydrogenase subunit 6 (ND6). These mutations produced a deficiency in respiratory complex I activity and were associated with overproduction of reactive oxygen species (ROS). Pretreatment of the highly metastatic tumor cells with ROS scavengers suppressed their metastatic potential in mice. These results indicate that mtDNA mutations can contribute to tumor progression by enhancing the metastatic potential of tumor cells.

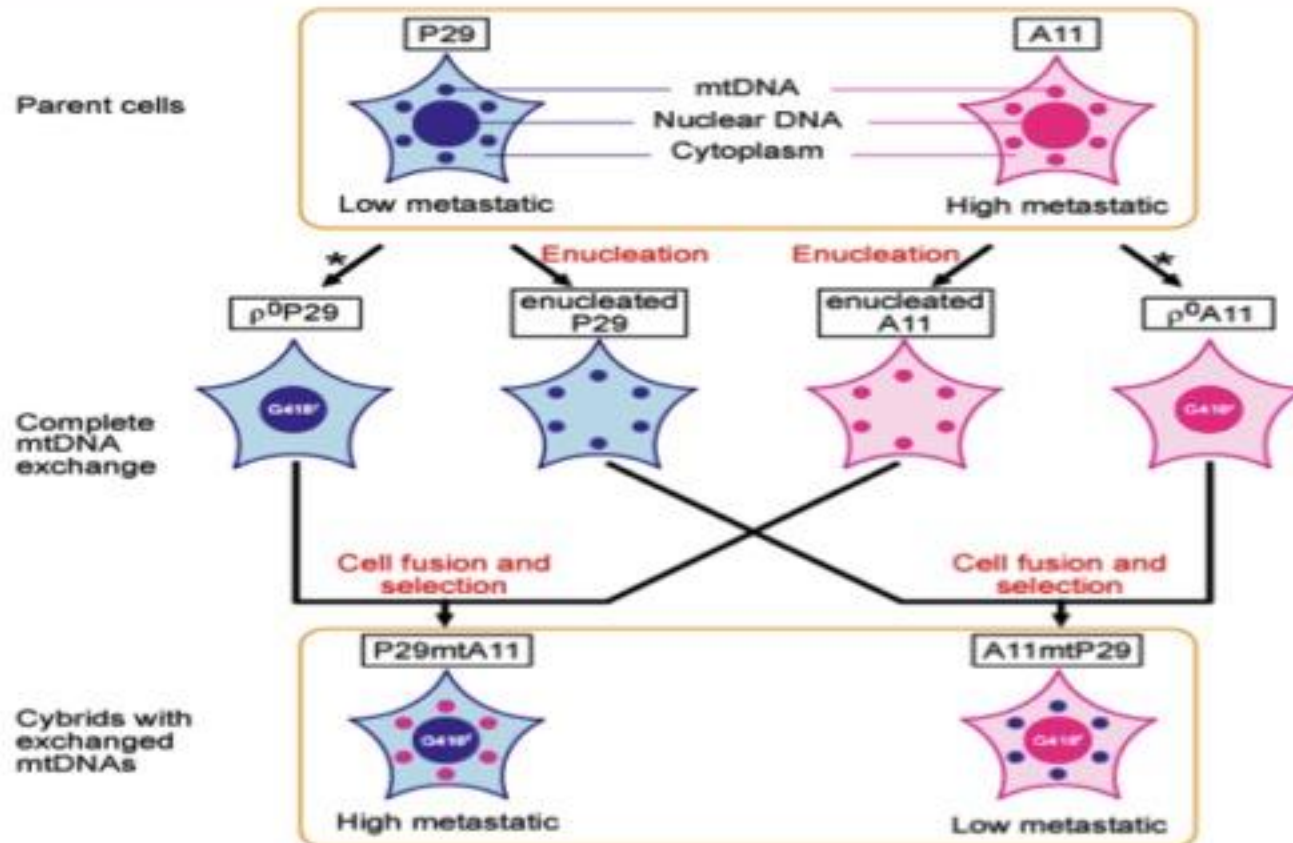
**K Ishikawa et al. Science 2008;320:661-664**

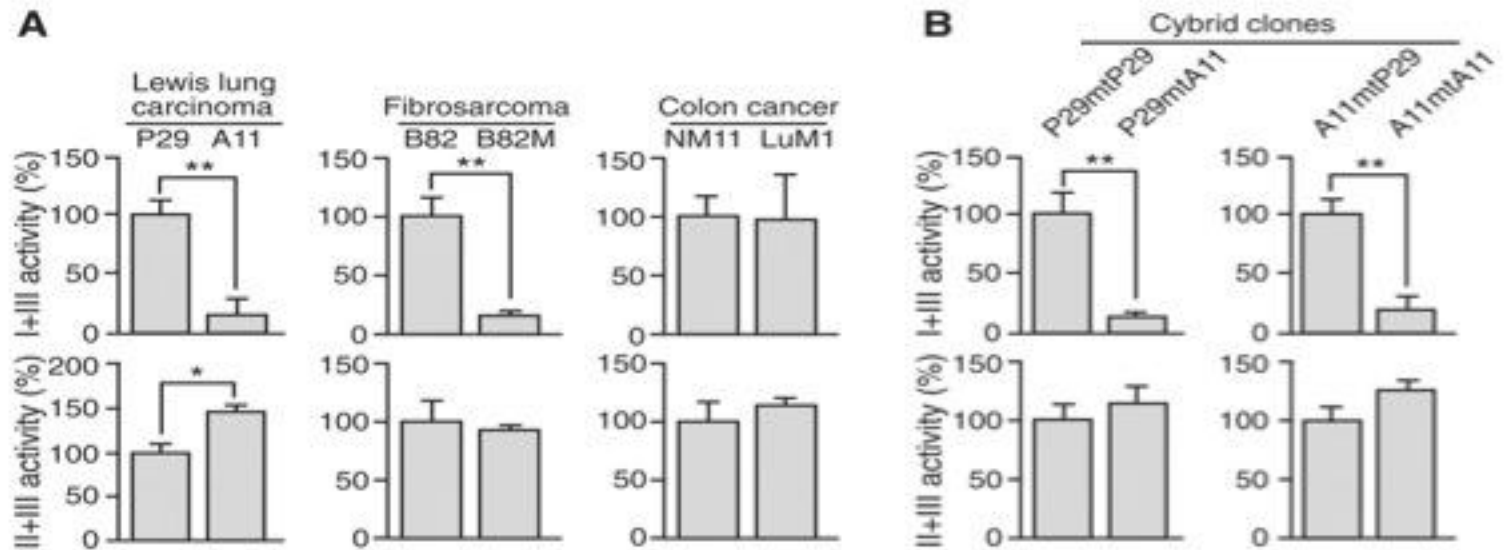
Mutation dans sous-unité du  
Complexe I (ND6, ADN<sub>mt</sub>)  
responsable du pouvoir  
métastatique causé par une  
diminution d'activité et une  
surproduction de ROS

# Méthodes

Réalisation de Cybrides trans-mitochondriaux:

Echange ADNmt entre lignées tumorales au potentiel métastatique différent



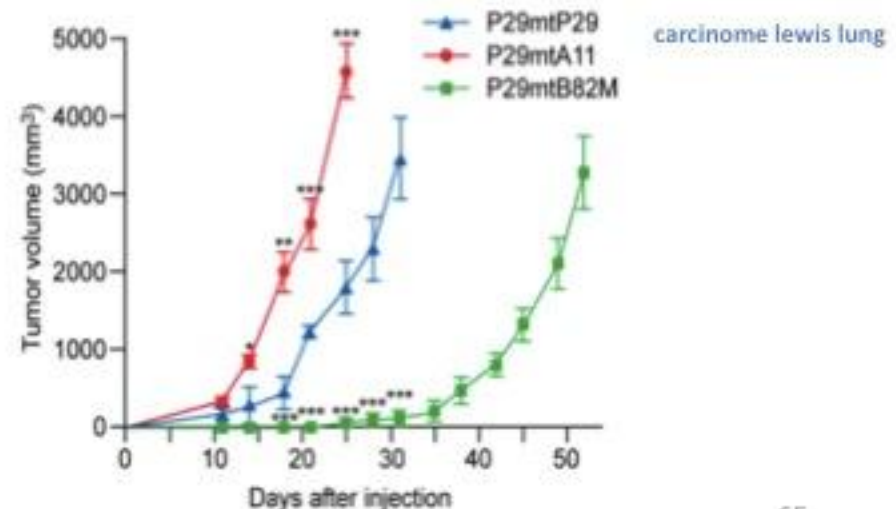
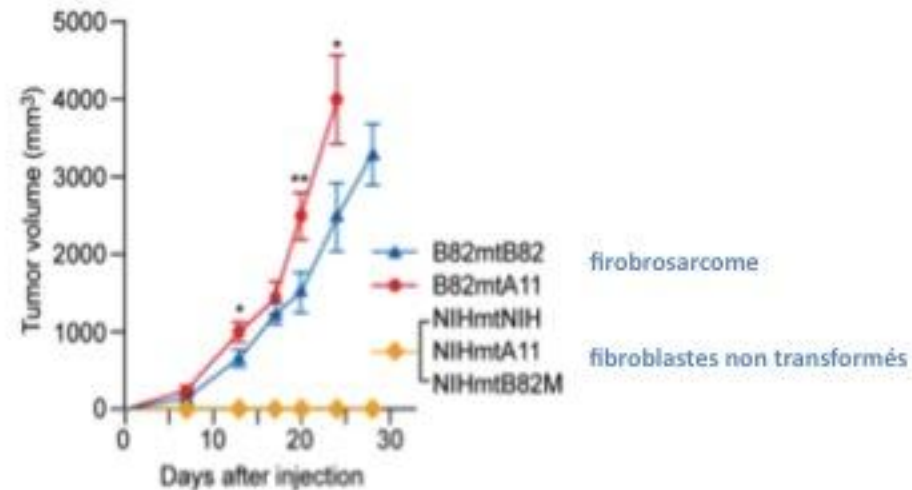


↓ de l'activité du complexe I  
des cellules métastatiques  
sous la dépendance de  
l'ADN<sub>mt</sub>



# Pouvoir métastatique in vivo

Croissance tumorale dépendant du pouvoir métastatique de l'ADN<sub>mt</sub>  
 (👉 transformation tumorale)



Supporting Table 1 Characteristics of mouse cell lines used for mtDNA replacement

12

Mouse cell lines <sup>1</sup>	Cell type	Mouse strain	Drug resistance <sup>2</sup>	mtDNA	Metastatic potential
P29	Lewis lung carcinoma	C57BL/6	-	+	Low
A11	Lewis lung carcinoma	C57BL/6	-	+	High
B82	Fibrosarcoma	C3H/An	BrdU <sup>+</sup> =HAT <sup>+</sup>	+	Low
B82M	Fibrosarcoma	C3H/An	BrdU <sup>+</sup> =HAT <sup>+</sup>	+	High
NM11	Colon cancer	BALB/c	-	+	Low
LuM1	Colon cancer	BALB/c	-	+	High
NIH3T3	Non-transformed fibroblasts	NIH/Swiss	-	+	-
ρ <sup>h</sup> P29	Lewis lung carcinoma	C57BL/6	G418 <sup>r</sup> , UP <sup>r</sup>	-	-
ρ <sup>h</sup> A11	Lewis lung carcinoma	C57BL/6	G418 <sup>r</sup> , UP <sup>r</sup>	-	-
ρ <sup>h</sup> B82	Fibrosarcoma	C3H/An	BrdU <sup>+</sup> =HAT <sup>+</sup> , UP <sup>r</sup>	-	-
ρ <sup>h</sup> NIH3T3	Non-transformed fibroblasts	NIH/Swiss	UP <sup>r</sup>	-	-

# Background génétique ADNmt

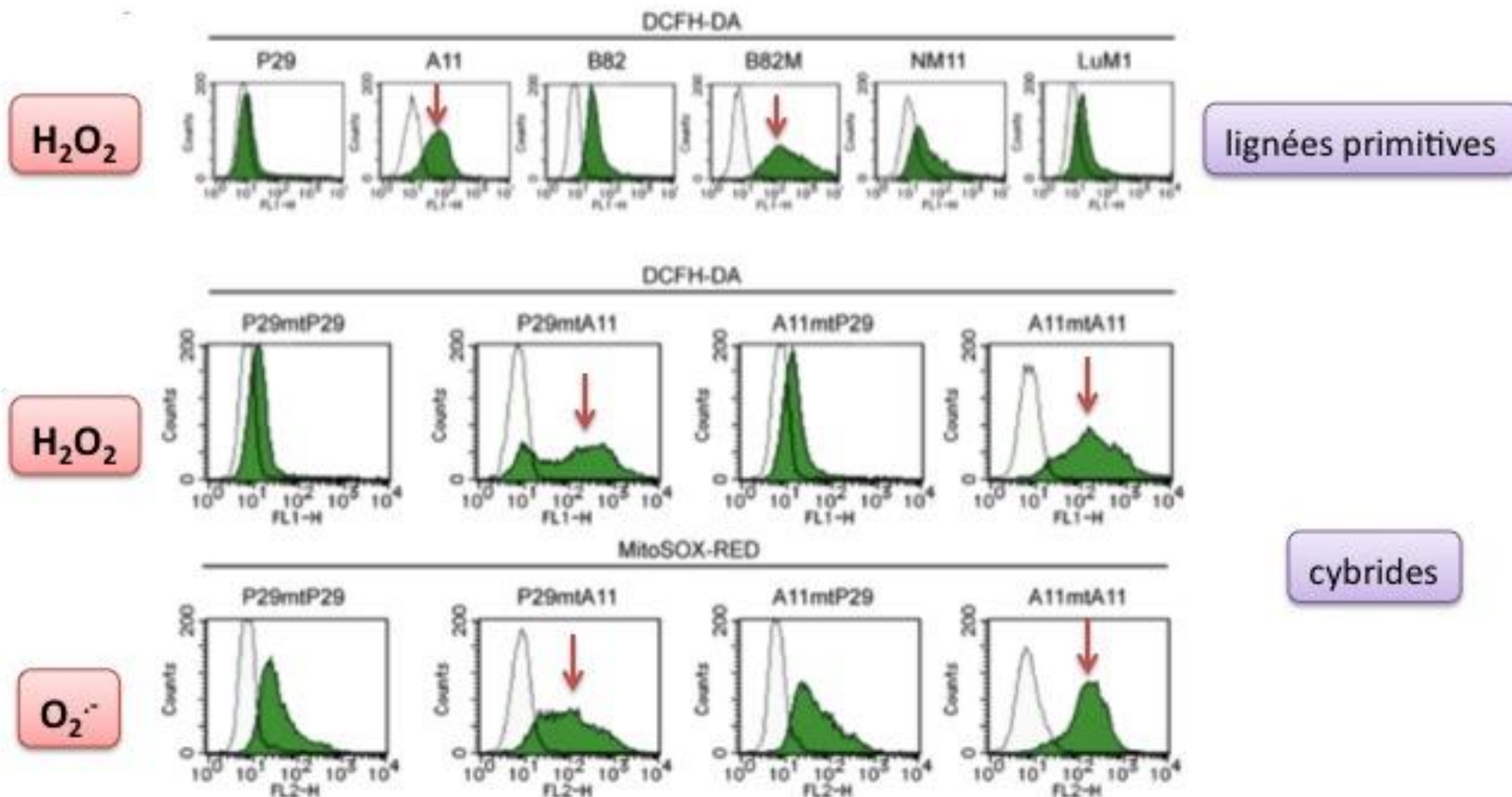
**Table 1.** Identification of pathogenic mutations by comparison of mtDNA sequences between low- and high-metastatic mouse tumor cells.

Position	Gene	Amino acid change	Mouse strain	Cell lines					
			C57BL/6	P29	A11	L929	B82	B82M	NIH3T3
T6589C	<i>COI</i>	V421A	T	T	T	C	C	C	T
G9348A	<i>COIII</i>	V248I	G	G	G	A	A	A	G
T9461C	<i>ND3</i>	Silent	T	C	C	C	C	C	C
9821-PolyA	<i>tRNA<sup>Arg</sup></i>	–	8A	9A	9A	10A	10A	10A	10A
C11493A	<i>ND4</i>	P443T	C	A	A	C	C	C	C
A13672T	<i>ND6</i>	Silent	A	T	T	A	A	A	A
13885insC	<i>ND6</i>	Frame-shift	–	–	–	–	–	C*	–
G13997A	<i>ND6</i>	P25L	G	G	A*	G	G	G	G
Accession No.			AY172335	EU312160	EU312161	AJ489607	EU315229	EU315228	AY999076

\*The G13997A mutation in *ND6* is a missense mutation that changes the amino acid proline to leucine at a site that is highly conserved throughout vertebrates. The 13885insC mutation in *ND6* is a frame-shift mutation that has been previously reported as a pathogenic mutation that induces substantial complex I defects in some sublines of an L929 fibroblast cell line and A9 cells (23).

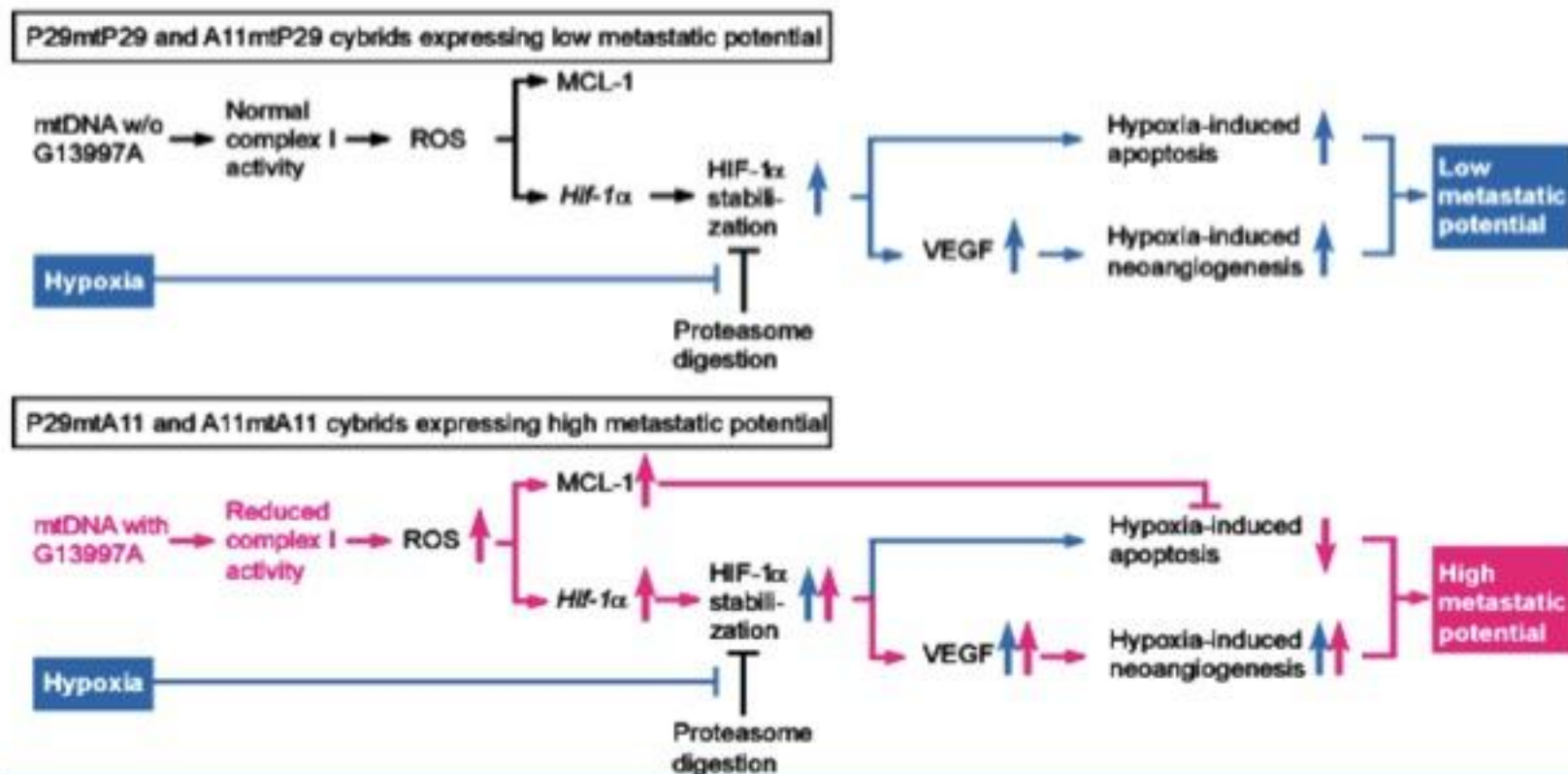
Mutations dans lignées à fort pouvoir métastatique:  
Sous Unité 6 de la NADH deshydrogénase (ND6,CPI)

# Mesure Stress oxydant



Surproduction de ROS dans les lignées métastatiques (primitives ou hybrides)

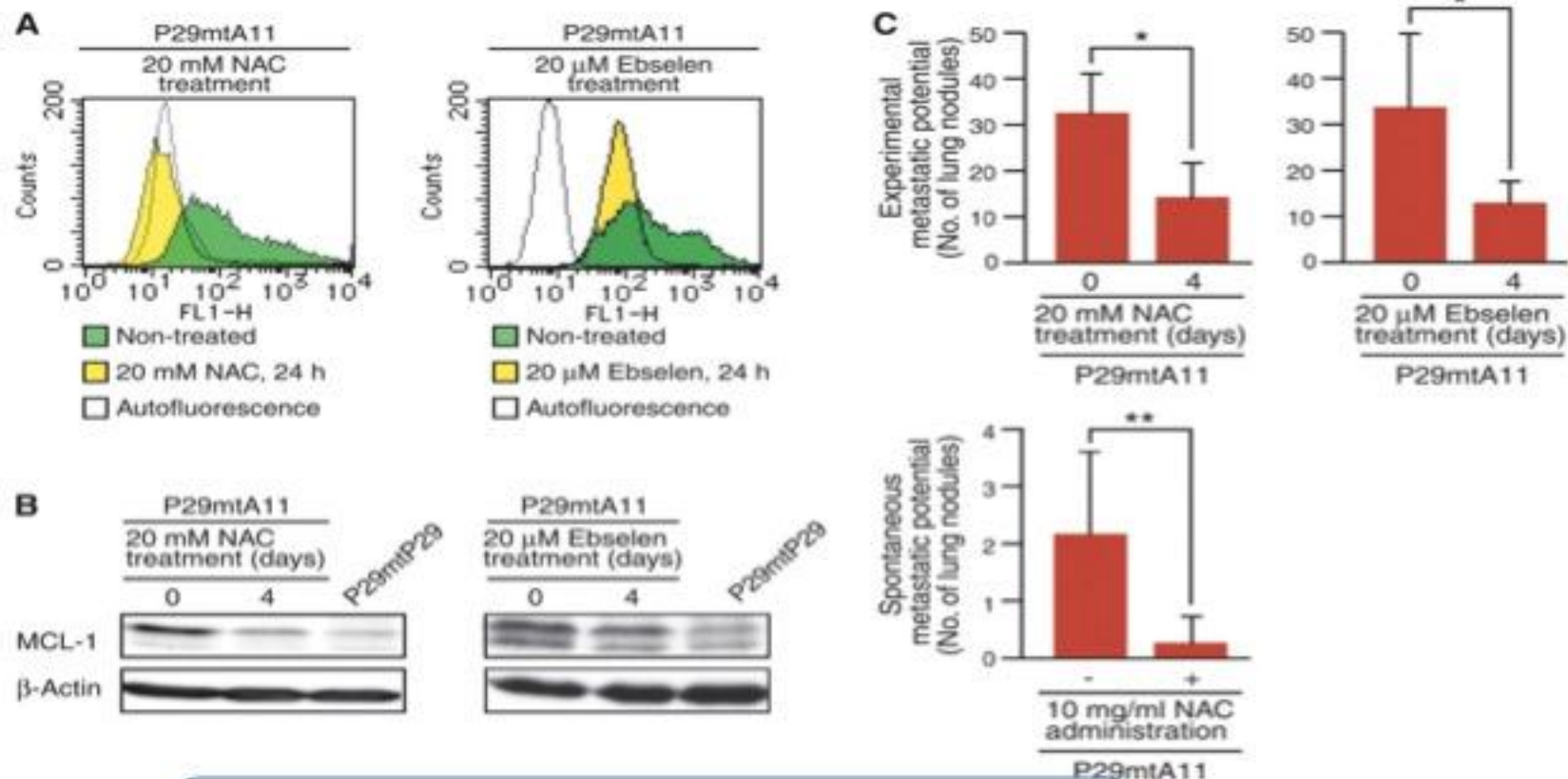
# Régulation moléculaire



Surexpression:

- MCL-1 => *proapoptotique*
- HIF1 $\alpha$  => *Réponse hypoxique*
- VEGF => *angiogène*

# Rôle des ROS dans le processus métastatique



Diminution du pouvoir métastatique par inhibition de la production de ROS par des antioxydants

Perspectives diagnostiques  
et  
thérapeutiques

# Application diagnostique: LE FD-PET Scan



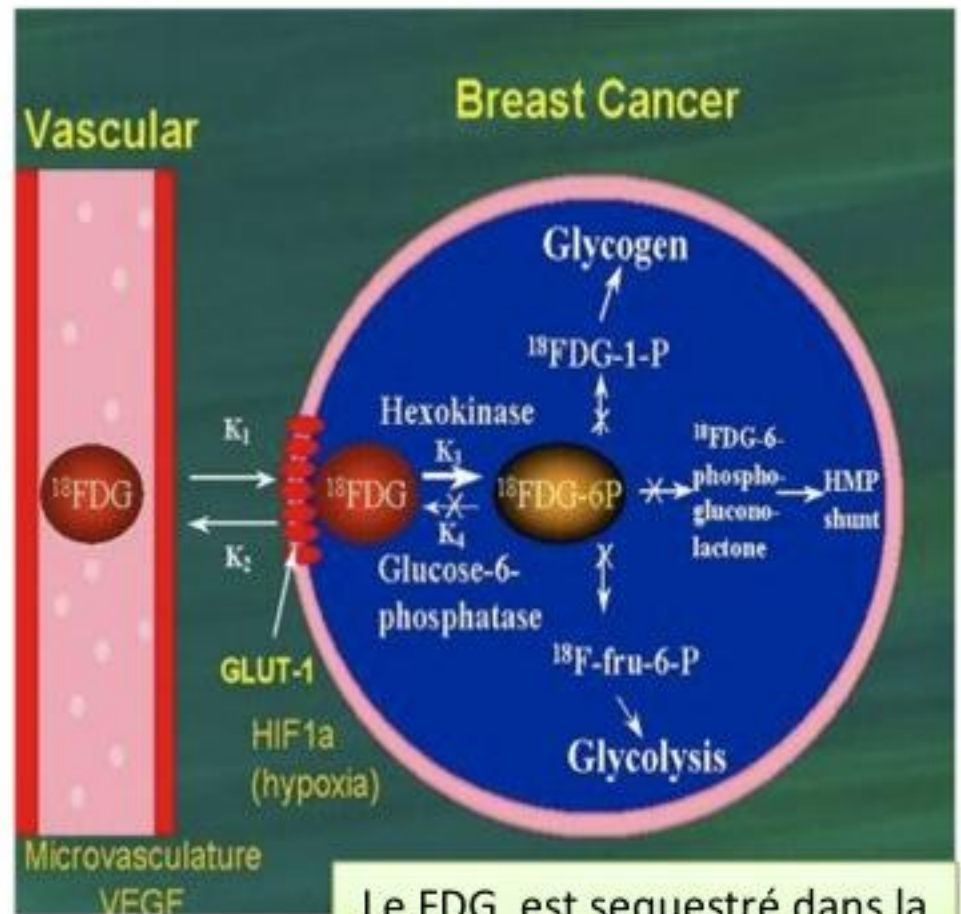
## Principe

- Association d'une molécule active (ciblage) et d'un traceur radioactif (émetteur de positron)
- Application métabolique avec un dérivé marqué du glucose:  $^{18}\text{F}$ Fluoro-DéoxyGlucose (FDG)
- Fixation sur les tissus en hyper métabolisme cellulaire (cancéreux ou inflammatoires) permettant d'obtenir une imagerie métabolique (cartographie biochimique)

## Rationnel en Oncologie

- Mesure de l'hypercaptation de glucose dans les tumeurs ( Effet Warburg)
- Sensibilité et Spécificité élevée (90 %)
- Corrélée à l'évolution clinique et à l'efficacité du traitement

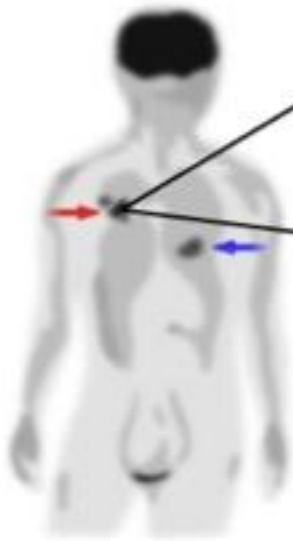
Ne distingue pas le mécanisme hypoxique ou glycolyse aérobie provoquant l'hypercaptation du glucose



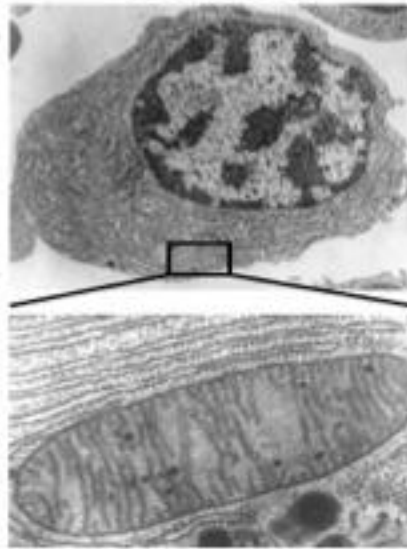
Le FDG est sequestré dans la cellule



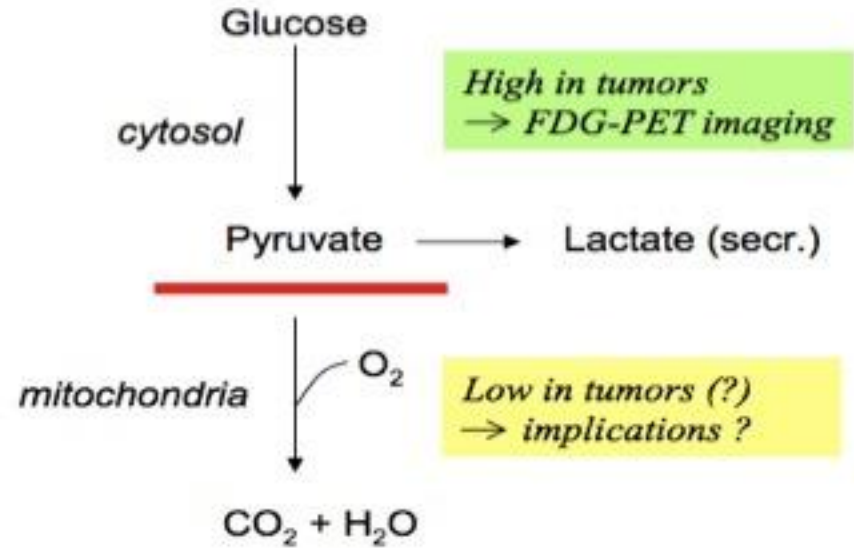
**Tumor (FDG-PET)**



**Tumor cell**



**Tumor cell energy metabolism**

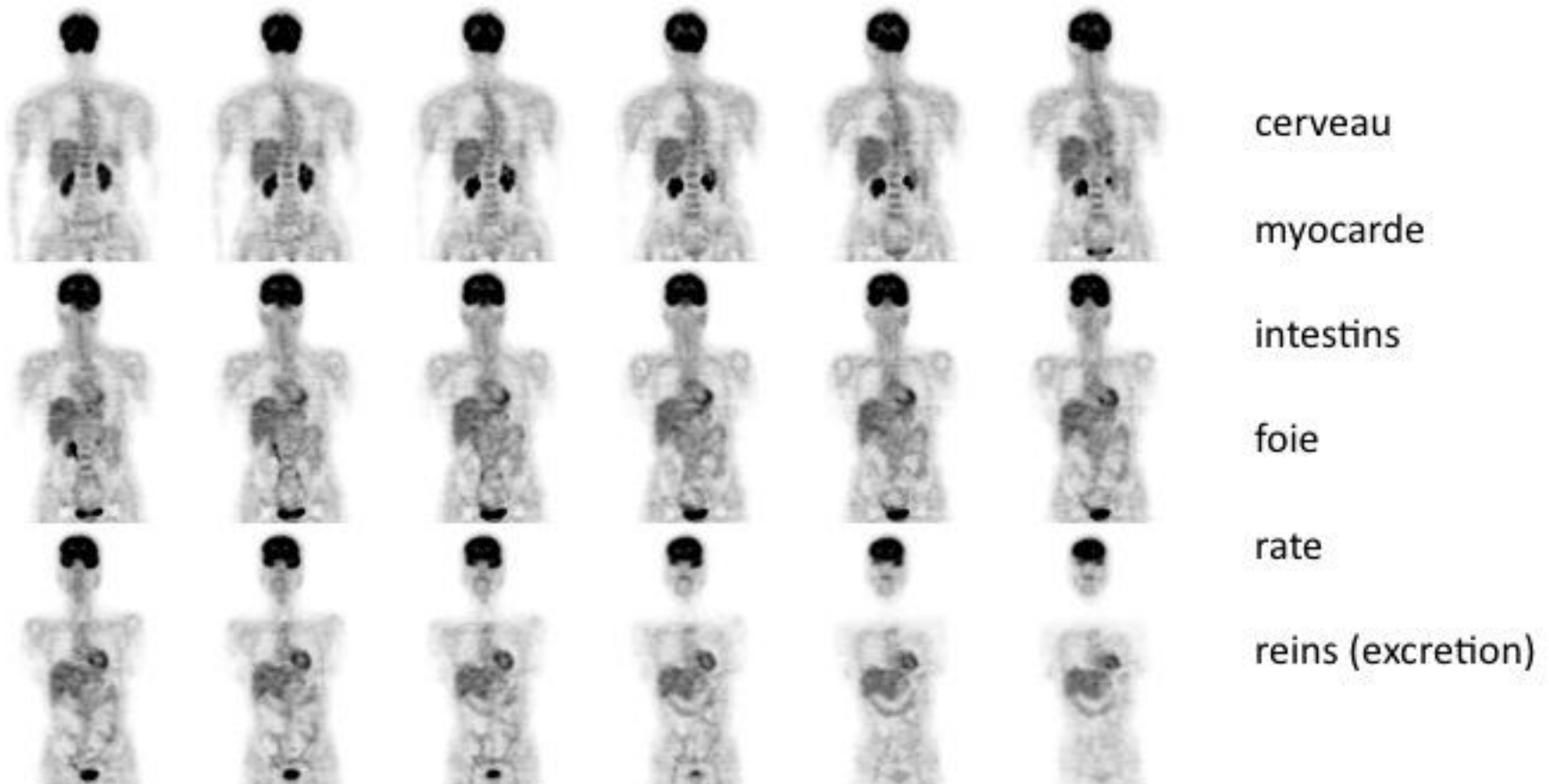


L'efficacité est dépendante de la [Glc], taille du tissu, réponse inflammatoire.

Elle varie selon le type de cancer:

- **Absorption modérée à élevée** : poumons, colon, œsophage, estomac, ORL, cervical, ovaire, sein, mélanome et la plupart des lymphomes
- **Variable** : Thyroïdes, testiculaire, hépatocellulaire, rénal, vessie, sarcomes et tumeurs neuroendocrines
- **Faible et imprévisible**: Prostate

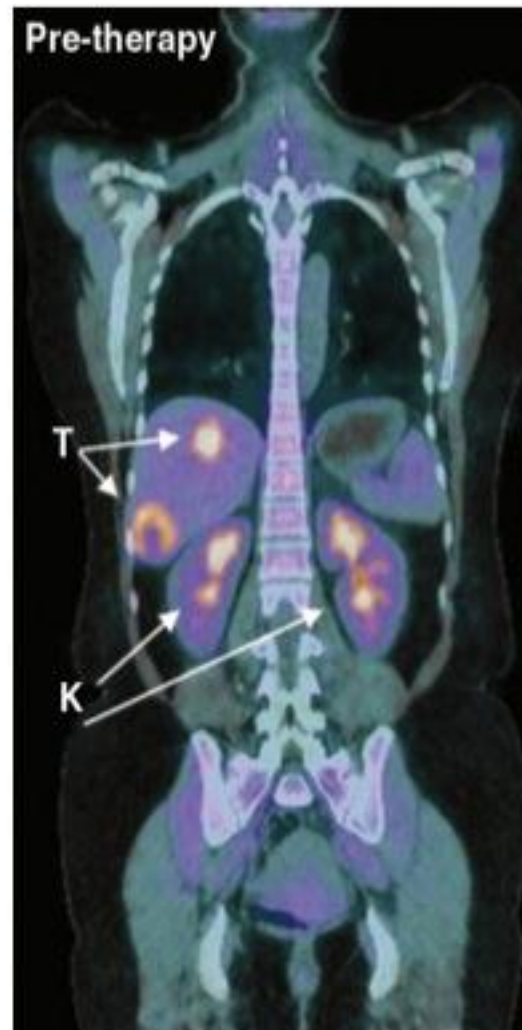
# Distribution Physiologique du $^{18}\text{F}$ FDG



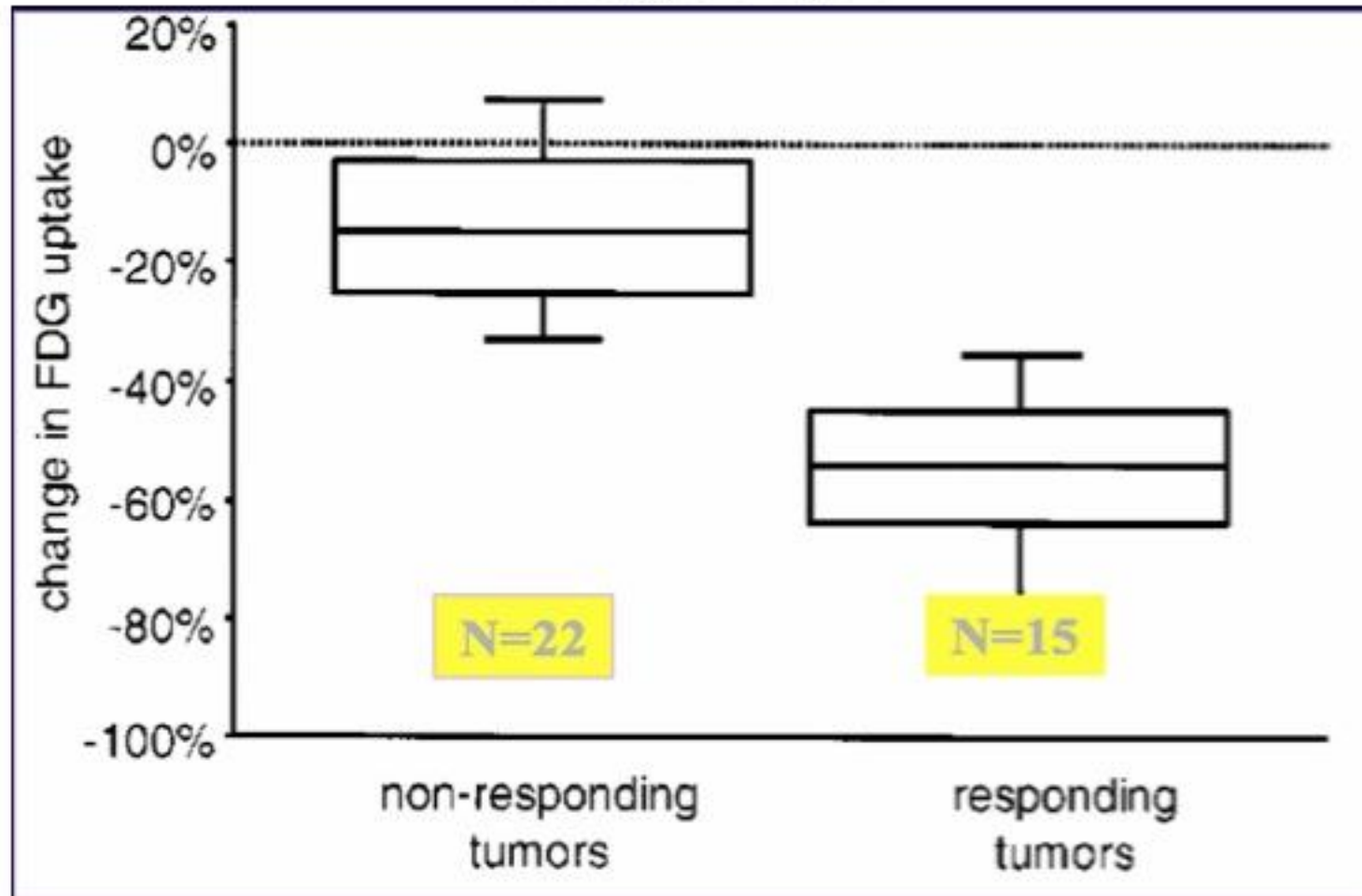
Absorption non spécifiques: Inflammation, cellules immatures (moelles)

# Evaluation de la réponse au traitement

- Réponse précoce après le début du traitement
- Précède la diminution clinique de la masse tumorale
- Précède la détection tumorale objectivable en RX, Scanner, IRM
- Permet d'envisager un éventuel changement de traitement



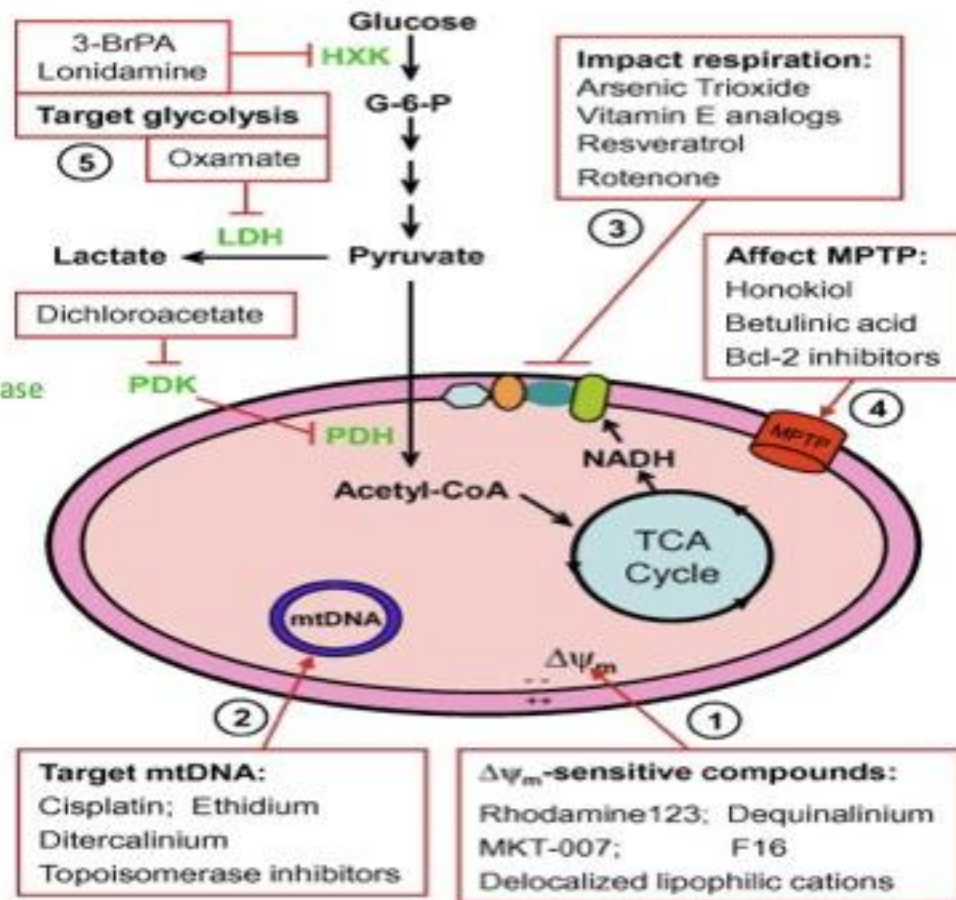
# Exemple: Prédiction de la réponse au traitement pré-opératoire dans l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique



# Rationnel de la thérapeutique anti-cancéreuse

- Cibler le métabolisme est une nouvelle approche en thérapeutique
- Interrelation entre les cycles métabolique (glycolyse/Krebs)
- Reprogrammation spécifique dans les cellules cancéreuses

# Stratégie pour la thérapie



PDK: Pyruvate deshydrogenase kinase  
 PDH: Pyruvate dehydrogenase

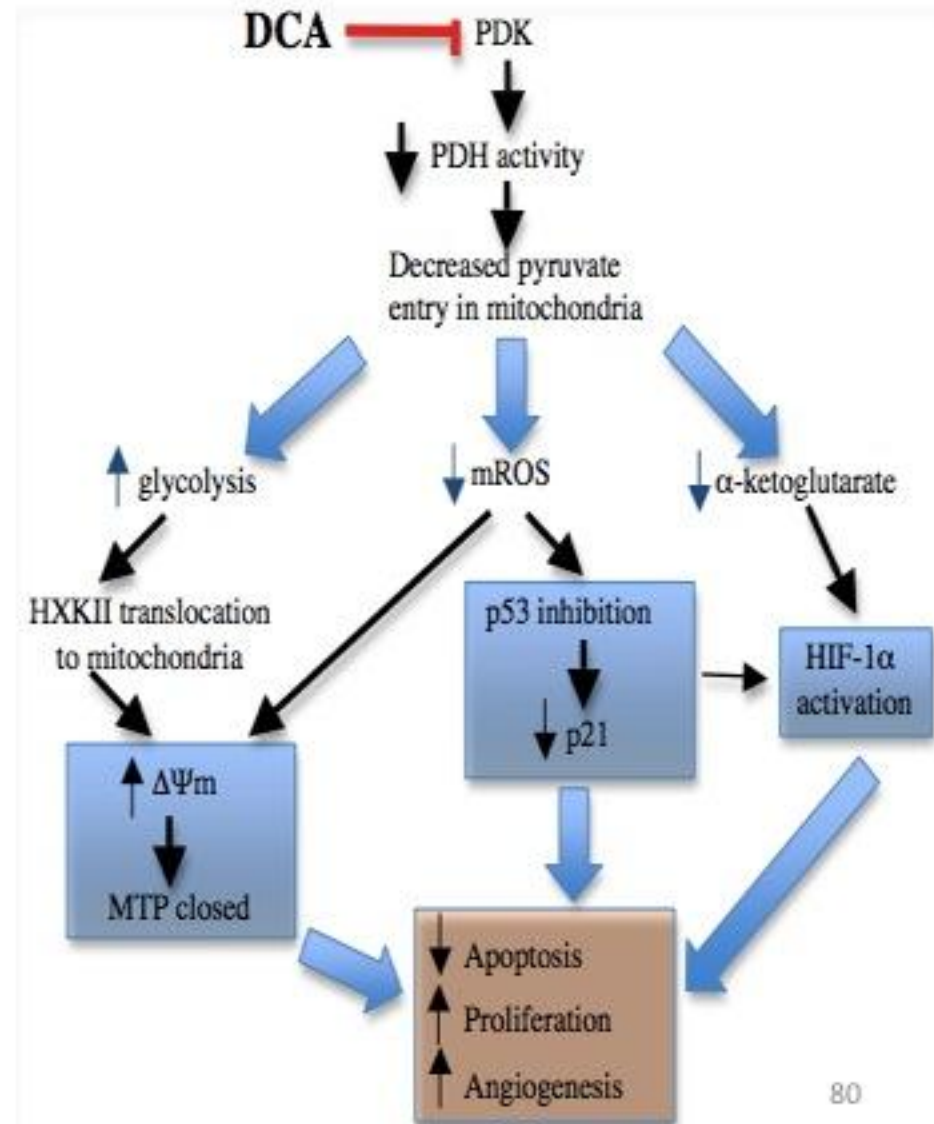
Choix d'une thérapeutique spécifique:  
 Le métabolisme

# Etudes cliniques

Class	Compound name	Status	Cancer type
<i>Targeting mitochondria transmembrane potential</i>			
	Rhodamine123	Phase I clinical trial	Prostate cancer
	MKT-077	Phase I clinical trial	Solid tumors
	F16	Pre-clinical testing	Breast cancer, fibrosarcoma, intestinal cancer
	Dequalinium	Pre-clinical testing	Colon cancer, meloma, bladder cancer
<i>Targeting cancer mitochondrial respiration</i>			
	Arsenic trioxide	In clinical use and clinical trials in various cancer types	APL, liver cancer, melanoma, AML, glioma, CLL, lymphoma, breast cancer, non-small-cell lung cancer, pancreatic cancer
	Vitamin E analogue	Phase II study	Melanoma, prostate cancer, colorectal cancer, mesothelioma, breast cancer
	Resveratrol	Phase II clinical trials	Colorectal cancer, myeloma, follicular lymphoma
	Rotenone	Experimental tool	
<i>Targeting mitochondrial membrane permeability</i>			
	Honokiol	Pre-clinical testing	Esophagus cancer
	Betulinic acid	Pre-clinical testing	Brain tumor, colon cancer, melanoma
	Bcl-2 inhibitors (gossypol)	Phase III clinical trial	Small-cell lung cancer, prostate cancer, breast cancer, lymphoma, leukemia
<i>Targeting mtDNA</i>			
	Cisplatin	In clinical use	Lung cancer, breast cancer, ovarian cancer, germ cell tumor, sarcoma
	Topoisomerase inhibitors (etoposide)	In clinical use	Lymphoma, lung cancer, brain tumor, germ cell tumor
	Ditercalinium	Pre-clinical testing	Fibrosarcoma, cervical cancer
	Vitamin K3	Pre-clinical testing	Pancreatic cancer
<i>Targeting metabolic alterations</i>			
	3-Bromopyruvate	Pre-clinical testing	Hepatoma, colon cancer, lymphoma
	Dichloroacetate	Phase II clinical trial	Brain tumor, some solid tumor,
	Lonidamine	Phase III clinical trial	Non-small-cell lung cancer, breast cancer
	Oxamate	Pre-clinical testing	Cervical cancer

# Exemple: Le Dichloroacétate

- Rationnel
    - Analogue du pyruvate
    - Utilisé à l'origine dans les acidoses lactiques sévères
    - Inhibition voie PDH/PDK
- ⇒ Switch métabolique glycolyse aérobie/cycle de Krebs





# Contexte clinique

- Gliomes (Phase 2)

Cancer agressif

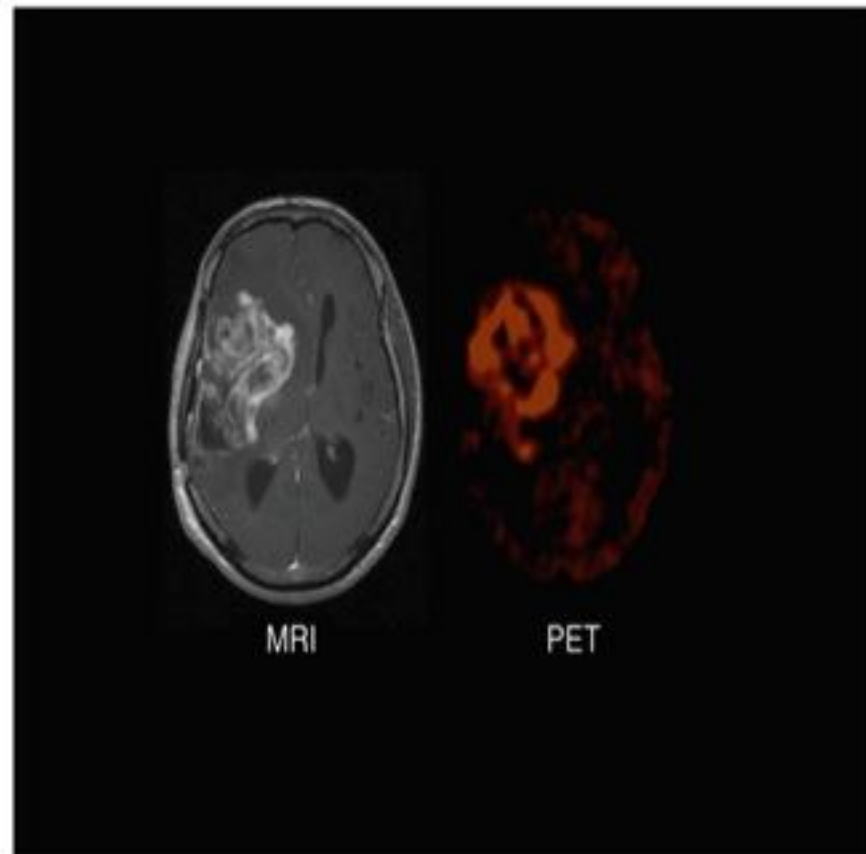
Forte mortalité (40% survie 1 an)

Peu d'alternative thérapeutique

Résistances +++

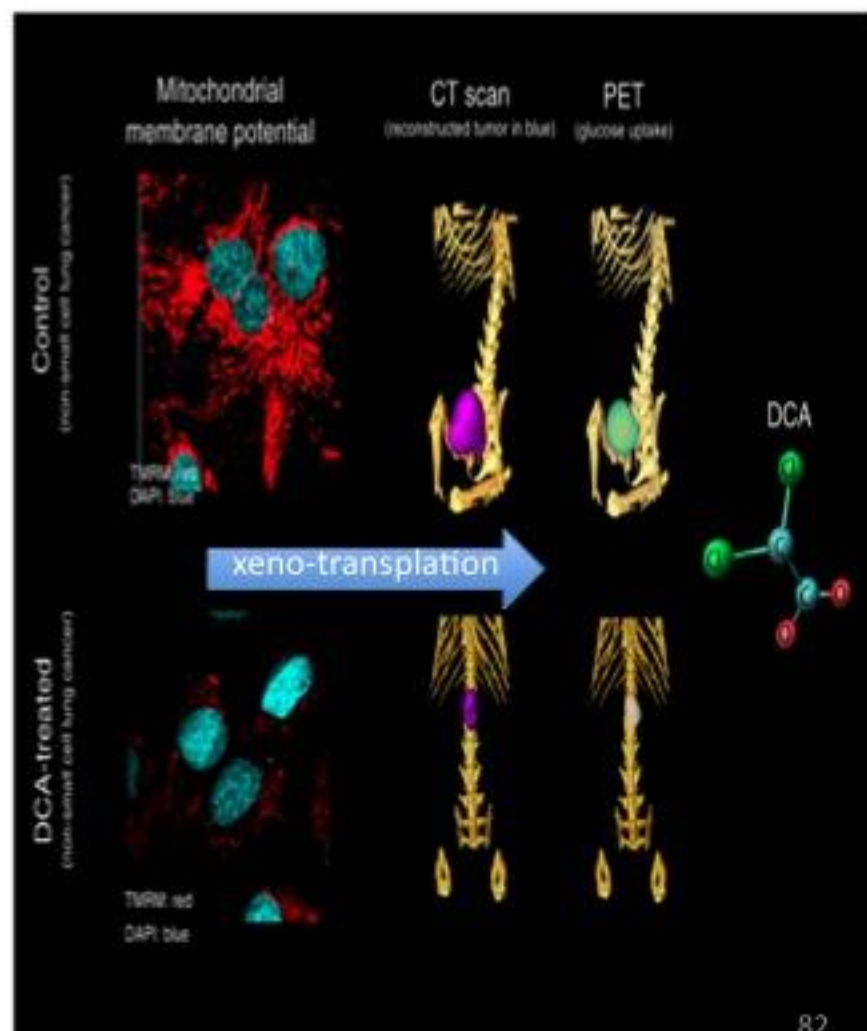
- Données encourageantes pour autres cancers:

CPNPC, K sein, cancer de la prostate de l'endomètre



# Résultats

- Suppression de l'hyperpolarisation membranaire mitochondriale
- Induction de l'apoptose
- Réduction des tumeurs *in vitro* et *in vivo*
- Pas d'effet sur les mitochondries saines



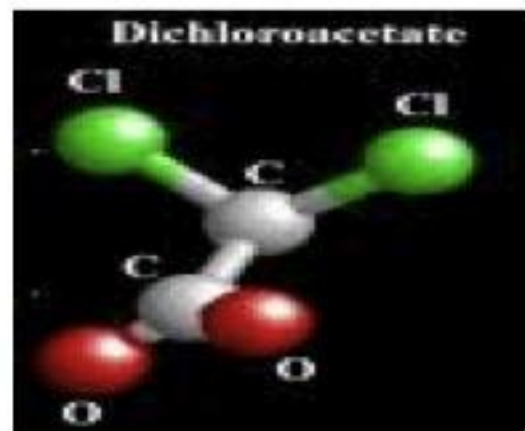
# Propriétés

## Pharmaceutiques

- Utilisé dans les acidoses lactiques sévères (MELAS)
- Prise Orale
- Biodisponibilité +++
- Effets secondaires faibles (Neuropathie périphérique non demyélinisante et réversible)

## Pharmacologiques

- Inhibition des 4 isoformes de la PDK (PDK2+++, ubiquitaire)



# DCA et problématique éthique

nature

Vol 446 29 March 2007

## NEWS

### Cancer patients opt for unapproved drug



Utilisé en automédication aux USA (Vente libre)  
Aucune industrie pharmaceutique n'a voulu investir  
Compromet l'avenir de cette molécule et la réalisation  
d'essais cliniques

Essais cliniques nécessaires  
Approfondir étude pour le choix  
des cancers

### Sodium dichloroacetate (DCA) reduces apoptosis in colorectal tumor hypoxia

Siranoush Shahrzad, Kristen Lacombe, Una Adamcic, Kanwal Minhas, Brenda L. Coomber\*

*Department of Biomedical Sciences, University of Guelph, Guelph, ON, Canada N1G 2W1*