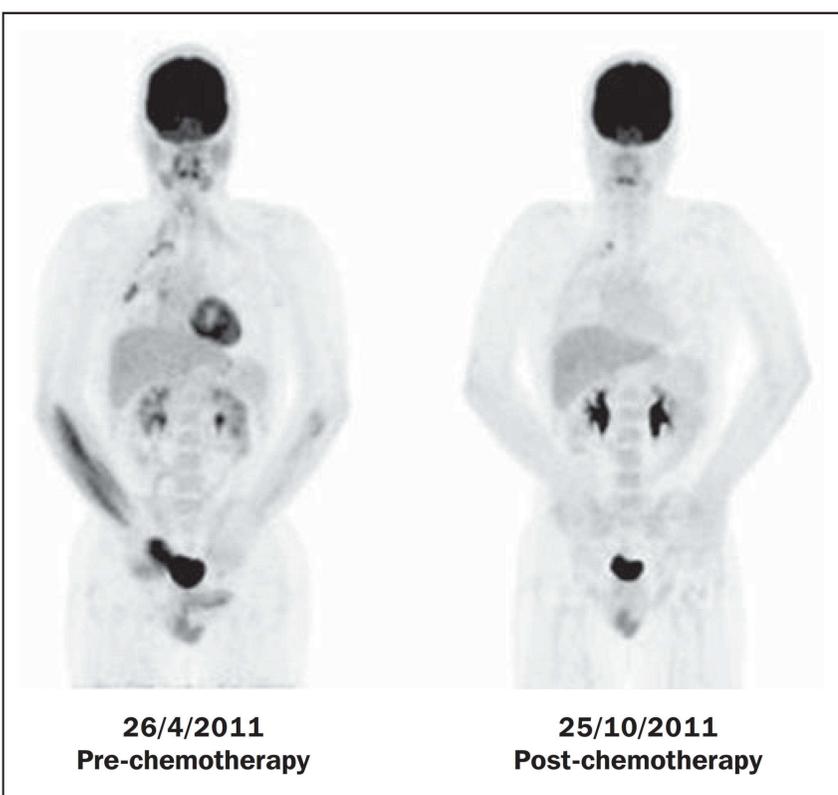


PET-SCAN ET EFFET WARBURG

Le PET-scan et le glucose

Le *PET-scan* est une méthode d'imagerie médicale qui utilise l'émission de positrons (anti-particule de l'électron) par des atomes radioactifs pour mettre en évidence les tissus qui consomment beaucoup de glucose.

Exemple de PET-scan



Ce *PET-scan* montre la diminution du nombre et de l'étendue des tumeurs (zones sombres, hors cerveau, cœur, reins et vessie) après une chimiothérapie, à six mois d'intervalle.

Le glucose et l'effet Warburg

Dans les années 1920, Otto Warburg (Prix Nobel de Physiologie et Médecine en 1931) observa que des cellules cancéreuses produisaient beaucoup d'acide lactique, issu de la fermentation du glucose en pyruvate :



Cette fermentation lactique malgré la présence d'oxygène est commune à tous les cancers et appelée l'effet Warburg.

Un siècle plus tard, conjugué aux progrès en biologie moléculaire, il redevient un sujet de recherche vers de nouvelles pistes thérapeutiques.

Otto Warburg (1883-1970)

Dans les années 1920, l'école allemande de biochimie était la plus renommée au monde. On lui doit la découverte des enzymes de la respiration cellulaire. Les travaux d'Otto Warburg sur le métabolisme ont mis en

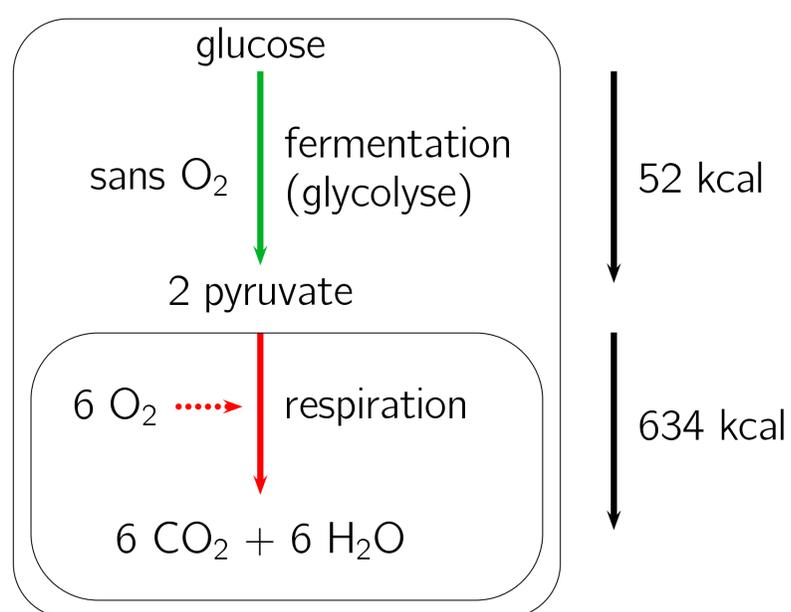


© Droits réservés

évidence une respiration défectueuse et une acidification du milieu extracellulaire des tumeurs. Selon lui, **le cancer a une cause primaire, l'altération de la respiration cellulaire, et de multiples causes secondaires, corrélées à cette altération** (expression des oncogènes, substances cancérogènes, etc.).

Otto Warburg étant resté à Berlin pendant la seconde guerre mondiale, son école n'a pas été transférée aux États-Unis. Après guerre, son approche métabolique du cancer tombe en désuétude, remplacée par l'analyse du génome, conséquence de la découverte de l'ADN et de la révolution informatique.

Fermentation et respiration

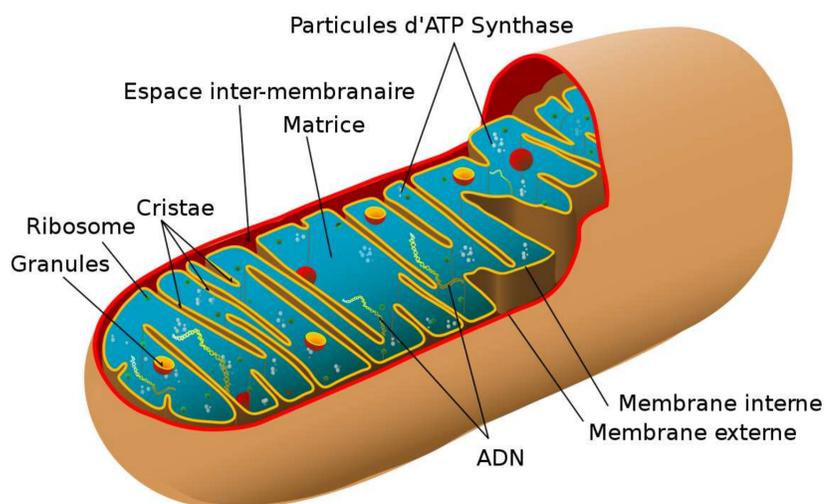


Dans le cytoplasme, la fermentation du glucose libère 52 kcal/mol. Dans les mitochondries, l'oxydation du pyruvate libère 634 kcal/mol, soit six fois plus d'énergie : **la respiration est bien plus efficace que la fermentation pour produire de l'énergie** (qui sera transférée par l'ATP).

LES MITOCHONDRIES : CENTRALES ÉNERGÉTIQUES

L'oxydation du pyruvate

Dans le cytoplasme de nos cellules, chaque molécule de glucose est d'abord décomposée en deux molécules de pyruvate.



© LadyofHats [Public domain] via Wikimedia Commons

Dans les mitochondries, le pyruvate est oxydé jusqu'au gaz carbonique à travers le **cycle de Krebs**. Cette oxydation conduit à un transfert d'électrons jusqu'à l'oxygène grâce à la **chaîne respiratoire**, suite d'enzymes situées dans la membrane interne des mitochondries. L'énergie libérée est **transférée sous forme d'ATP** à l'ensemble de la cellule.

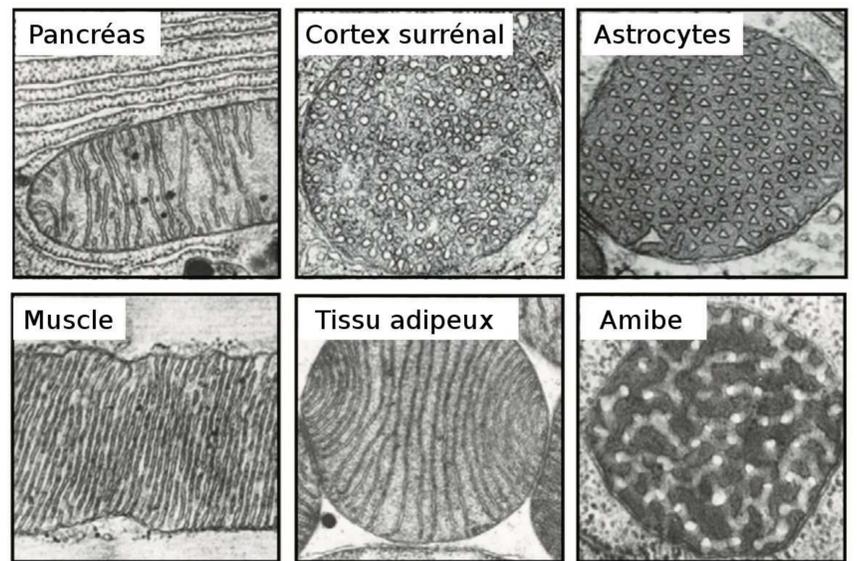
Respirer ou fermenter

Quand la mitochondrie ne fabrique plus assez d'ATP, elle envoie au noyau des signaux qui déclenchent la sécrétion d'enzymes permettant la fermentation du glucose. Cette fermentation acidifie le milieu extracellulaire, induit des mutations du génome et empêche une bonne communication entre cellules.

Si la cellule survit à ce stress (énergétique, oxydatif, protéique et génétique), elle se divise alors sans cesse (dans la limite des nutriments disponibles) comme nos ancêtres unicellulaires, avant que l'atmosphère terrestre ne se remplisse d'oxygène, il y a deux milliards d'années.

Mitochondries normales

Dans les mitochondries normales, les crêtes sont des plis très fins de sa membrane interne, qui augmente ainsi sa surface réactive. Leur forme et leur nombre varient selon l'organe et l'organisme.

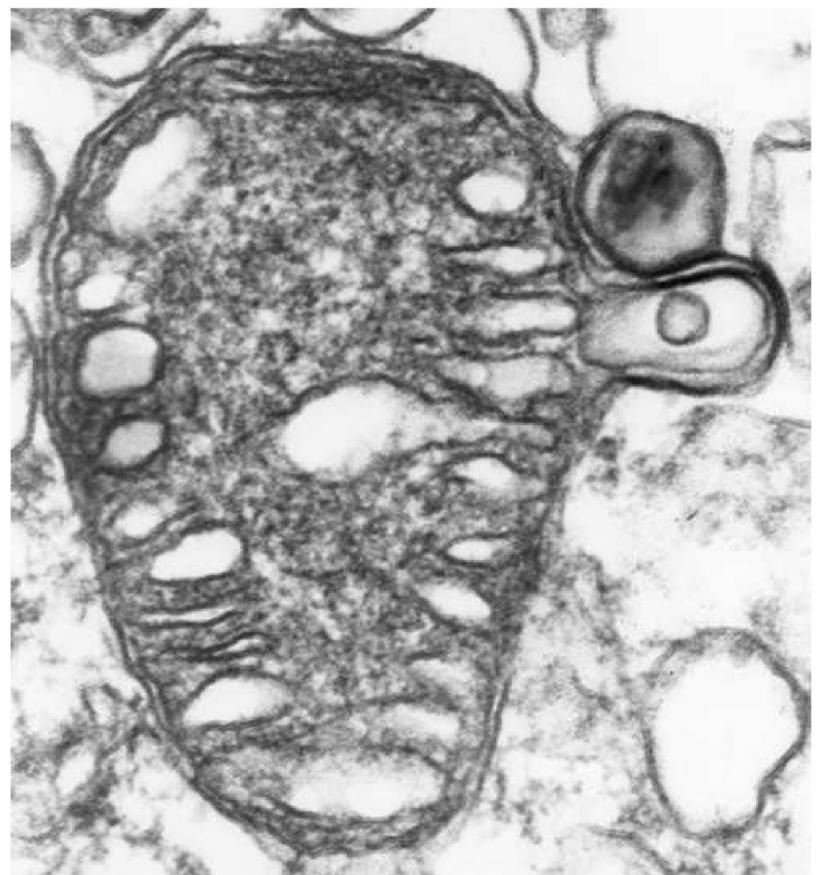


D.W. Fawcett, *Mitochondria* The Cell, 1981

Les mitochondries extraites de différents tissus présentent des crêtes fines et régulières.

Mitochondries tumorales

Dans les mitochondries des cellules tumorales, les crêtes sont globuleuses et peu nombreuses. Leur membrane interne est modifiée et ne maintient pas une tension électrique et une différence de pH suffisantes pour fabriquer assez d'ATP. La cellule augmente alors la fermentation pour synthétiser l'ATP manquant.



Mitochondrie issue d'une cellule de carcinome rénal à cellules claires.

© Santiago Montes Moreno et al.

TROIS THÉORIES DU CANCER

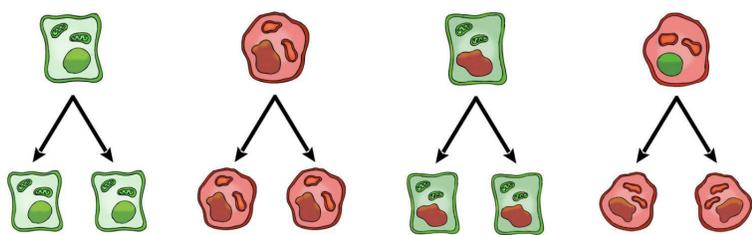
1. Mutations somatiques

Cette approche postule que le cancer apparaît **lorsqu'une cellule a accumulé assez de mutations** sur des gènes contrôlant le cycle cellulaire, pour passer de l'état de **quiescence** (normal) à l'état **prolifératif** (pathologique).

Oncogènes et suppresseurs

Les gènes qui induisent une prolifération cellulaire sont appelés des **oncogènes**. On en connaît des centaines et on en découvre régulièrement de nouveaux. Inversement, les gènes qui inhibent la multiplication cellulaire sont appelés des **gènes suppresseurs de tumeurs**.

Transfert de noyaux



En se divisant, une cellule saine (vert) donne deux cellules saines, et une cellule tumorale (rouge) donne deux cellules tumorales. Si la cause première du cancer est dans le noyau, une cellule saine munie d'un noyau de cellule tumorale devrait donner deux cellules tumorales, et une cellule tumorale munie du noyau d'une cellule saine devrait donner deux cellules saines. **Or on observe le contraire!** La théorie des mutations somatiques, où le génome est tout-puissant, n'explique pas ce phénomène.

Contrôle épigénétique

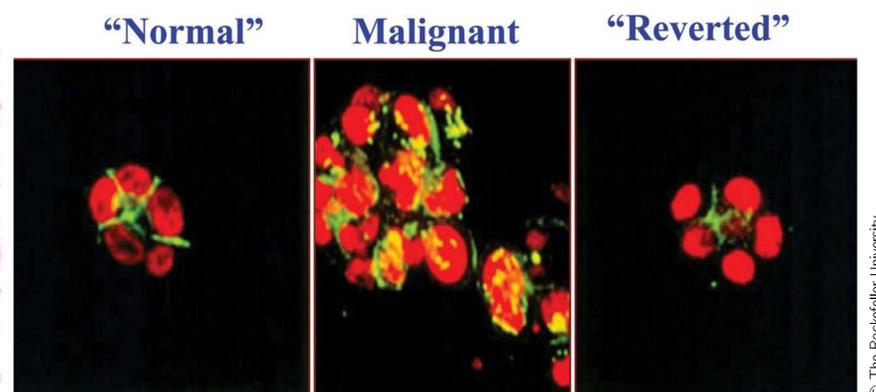
Un mécanisme non génétique qui contrôle l'expression d'un gène est dit **épigénétique**. Ainsi, l'enroulement de l'ADN rend certains gènes inaccessibles à la lecture. **Les mitochondries et la matrice extracellulaire exercent aussi un contrôle épigénétique** par les signaux qu'ils envoient au noyau pour réguler le métabolisme et l'architecture cellulaire.

2. Organisation tissulaire

Cette théorie postule que **(1) le micro-environnement détermine le phénotype** et **(2) l'état normal des cellules n'est pas la quiescence mais la prolifération**. La cancérogénèse devient un problème de communication entre cellules qui retrouvent leur individualisme, faute de bien recevoir ou interpréter les signaux extérieurs socialisants.

Dans un **micro-environnement altéré**, le contrôle négatif exercé par l'organisation tissulaire est relâché. Selon cette approche de la cancérogénèse, **le contrôle des gènes exercé par la matrice extracellulaire est défaillant**.

Reconstruire un tissu sain



En agissant sur certaines protéines transmembranaires, Mina Bissell (biologiste au Lawrence Berkeley National Laboratory) est parvenue à reformer un tissu sain (droite) à partir de cellules d'une tumeur mammaire de souris (milieu). Ses expériences confirment **l'importance de la matrice extracellulaire pour le contrôle de certains cancers**.

3. Théorie métabolique

Cette approche suppose que **les flux d'énergie contrôlent le génome** et que pour freiner une tumeur, **il faut la faire respirer à nouveau**. Thomas Seyfried (biochimiste au Boston College) a proposé une stratégie *press-pulse* : en privant la tumeur du glucose en continu (*press*) par un régime hypocalorique mais riche en lipides, et en bloquant périodiquement (*pulse*) la glutamine (un acide aminé), on peut **relancer la respiration cellulaire** (cycle de Krebs).

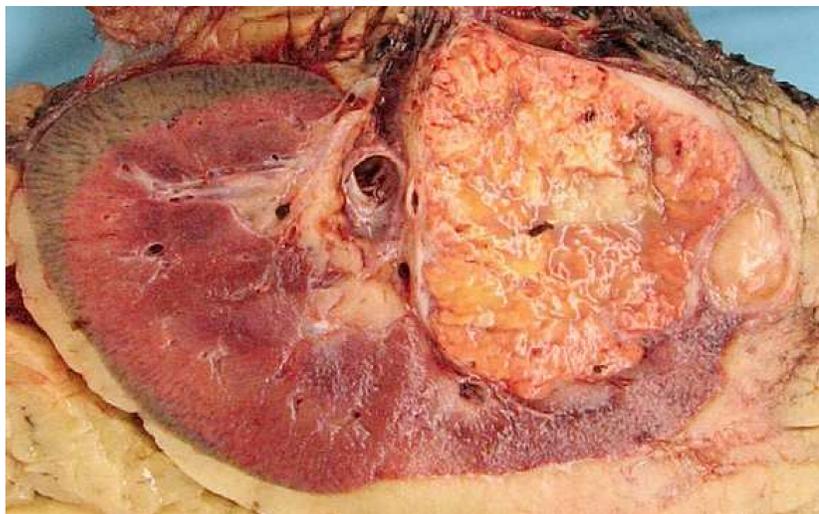
TRAITEMENTS CONVENTIONNELS

Chirurgie

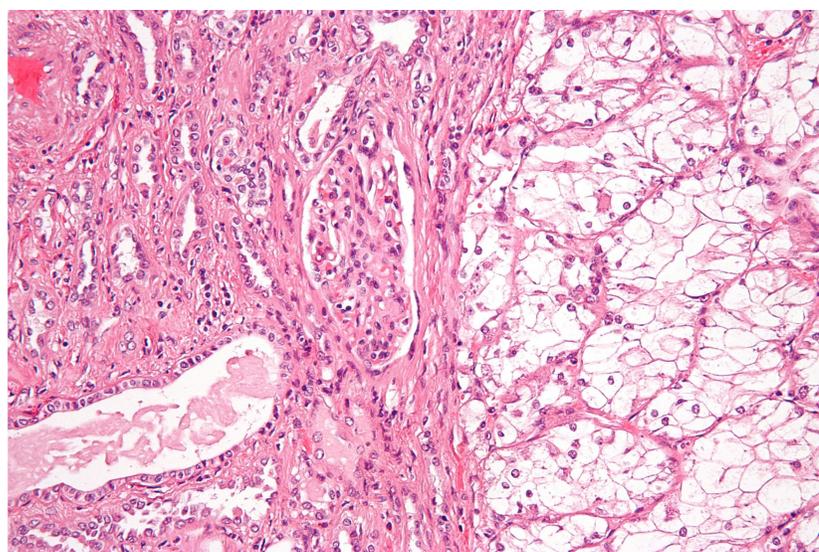
Face à une tumeur maligne envahissante, un premier geste envisageable est la résection. Or **une tumeur avancée est ramifiée, très vascularisée et mal délimitée**. Si cette opération est trop difficile, on prescrit d'abord une chimiothérapie ou une radiothérapie pour faciliter sa résection ultérieure.

Quand faut-il opérer ?

Ci-dessous, une tumeur occupe la moitié d'un rein et atteint la graisse périphérique.



© Emmanuëlm via Wikimedia Commons



© Nephron via Wikimedia Commons

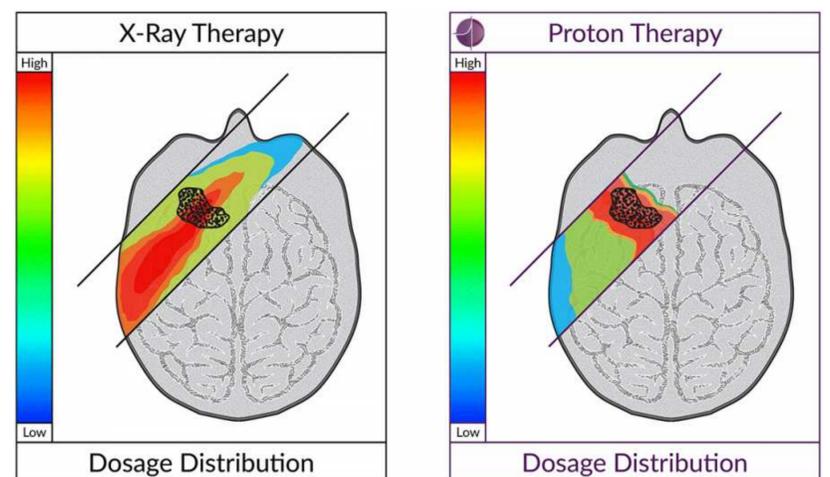
Au microscope, les cellules tumorales claires (droite) se distinguent bien des cellules saines (gauche), qui fixent mieux le colorant.

Ultrasons focalisés

Les ultrasons focalisés permettent de **détruire les tumeurs localisées en augmentant leur température**. Contrairement aux radiothérapies, ils n'induisent pas de mutations dans les tissus traversés, mais engendrent quand même une nécrose locale et une inflammation qui alimentent les cellules tumorales résiduelles.

Radiothérapie

La radiothérapie utilise des rayons X focalisés sur la tumeur pour tuer les cellules cancéreuses. Cependant, les tissus sains situés à l'avant et à l'arrière de la cible peuvent être touchés, et le dosage est essentiel au bon déroulement du traitement. **L'utilisation de protons, mieux focalisables que les rayons X, cause moins de lésions indésirables.**



© Proton

Chimiothérapie

Les premières chimiothérapies **ont permis de guérir des pathologies jusque là incurables**, (leucémies, lymphomes, cancers du testicule). Les molécules utilisées ciblent des fonctions vitales des cellules tumorales ou leur génome, mais elles ne sont pas spécifiques et ont de nombreux effets secondaires. On connaît leur action *in vitro*, moins bien dans le corps humain. Il se peut qu'elles lèvent l'effet Warburg en corrigeant les flux métaboliques.

Immunothérapies

Leur principe est de stimuler le système immunitaire pour éliminer les cellules cancéreuses. Elles peuvent **tenir compte des mutations de chaque patient** pour induire une réponse immunitaire adaptée à sa tumeur.

En cas de métastase, **cette stimulation est une arme à double tranchant**, car les cellules métastatiques résultent probablement de fusions avec des cellules immunitaires (macrophages). Chez certains patients, le remède s'est ainsi révélé pire que le mal. Enfin, ces traitements sont encore très coûteux (~ 100 000 euros par an).

TRAITEMENTS MÉTABOLIQUES

Principes

Les traitements métaboliques visent non pas à tuer la cellule tumorale mais à en **bloquer la multiplication en limitant la fermentation**. Ils utilisent des molécules simples et peu coûteuses, à des doses non toxiques.

Anabolisme et catabolisme

L'**anabolisme** est l'ensemble des réactions chimiques qui synthétisent des molécules complexes à partir de molécules simples. Inversement, le **catabolisme** est l'ensemble des réactions chimiques qui décomposent les molécules complexes en molécules simples.

métabolisme = anabolisme + catabolisme

Quelques molécules testées

Les molécules suivantes **favorisent le catabolisme des cellules tumorales** :

- L'**acide lipoïque**, cible la pyruvate deshydrogénase et permet d'oxyder le pyruvate. La voie anabolique des pentoses phosphates est inhibée.
- L'**hydroxycitrate** inhibe la citrate lyase, enzyme nécessaire à la synthèse des lipides membranaires.
- Le **bleu de méthylène** stimule la respiration cellulaire (phosphorylation oxydative).
- Le **dichloroacétate**, le **2-désoxyglucose** et le **3-bromopyruvate** inhibent la glycolyse.
- Le **phénylbutyrate** et le **6-diazo-5-oxo-L-norleucine** inhibent la fermentation de la glutamine dans les cellules tumorales.

D'autres molécules sont en cours d'essai pour lever l'effet Warburg (mannoheptulose, dioxyde de chlore, vitamine C, ...).

L'oxygène hyperbare

Dominic D'Agostino (physiologiste, University of South Florida) a démontré que l'oxygène hyperbare inhibait la formation des vaisseaux sanguins qui irriguent la tumeur, et détruisait les mitochondries des cellules tumorales *in vitro*.

Régime cétogène

Le régime cétogène diminue l'apport en glucose et augmente l'apport en lipides. L'objectif est de **diminuer le taux d'insuline** et l'activité des facteurs de croissance associés à l'insuline. Les cellules tumorales ont un besoin accru en glucose mais ne peuvent pas utiliser les cétones (issus des lipides) dont les cellules saines savent se contenter.

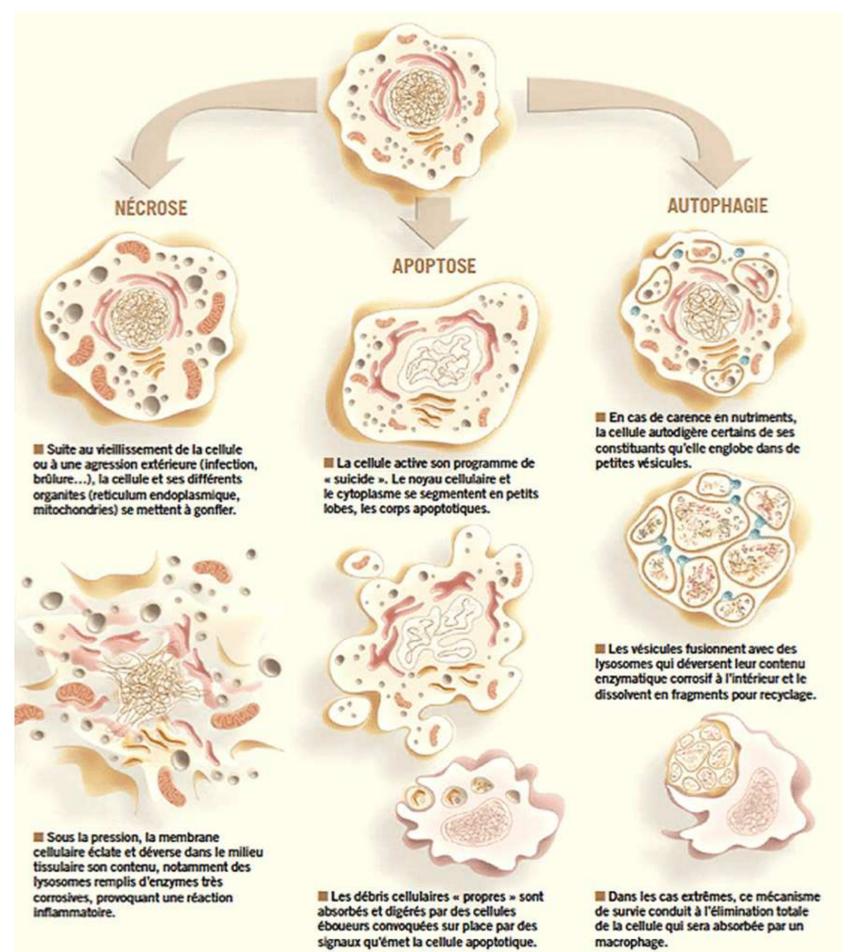
L'effet anticancéreux de la cétose débute lorsque l'**Indice Glucose/Cétones** est inférieur à 1 :

$$\text{IGC} = \frac{[\text{Glucose}] \text{ (mol/L)}}{[\text{Cétones}] \text{ (mol/L)}} \leq 1$$



Autophagie et apoptose

Le régime cétogène hypocalorique favorise l'**apoptose et l'autophagie**. Contrairement à la nécrose, ces deux mécanismes cataboliques ne génèrent pas d'inflammation.



CARACTÉRISTIQUES DU CANCER

Signaux internes de prolifération

Les cellules tumorales émettent elles-mêmes des molécules qui **induisent la division cellulaire**.

Immortalité cellulaire

Le processus normal de décomposition des cellules (**apoptose**) ne fonctionne plus.

Insensibilité aux stoppeurs de croissance

Malgré la présence d'oxygène, qui devrait stopper la croissance des tissus matures, **les cellules cancéreuses restent sourdes aux signaux inhibiteurs de croissance**.

Réplication illimitée

La plupart de nos cellules ne se divisent qu'un nombre fini de fois pour former nos organes. Les cellules cancéreuses **se répliquent sans limite, comme des cellules indifférenciées** (tant qu'il leur reste de la place).

Croissance vasculaire

De nouveaux vaisseaux sanguins sont fabriqués pour alimenter les tumeurs (**angiogénèse**).

Invasion et métastases

Les cellules cancéreuses **envahissent le tissu environnant**, formant une masse dure et sous pression. En **fusionnant avec des macrophages**, elles **migrent vers d'autres organes** et créent des **métastases**.

Echapper au système immunitaire

L'**inflammation de l'environnement tumoral** attire des macrophages qui empêchent **notre système immunitaire de nous débarrasser des cellules anormales**.

Mitochondries défectueuses

Dans les cellules cancéreuses, **les mitochondries ne fabriquent pas assez d'ATP par oxydation**. Elles signalent au noyau de **reprogrammer le métabolisme** et de compléter la production d'ATP par la **fermentation**.

Stress cellulaire

Ces dysfonctionnements déforment les protéines (**stress protéotoxique**), modifient l'ADN (**mutations**) et dérèglent la répartition des chromosomes lors de la mitose (**aneuploïdie**).

Douze aspects du cancer

