



Altérations du métabolisme énergétique mitochondrial en situation de dénutrition cancéreuse

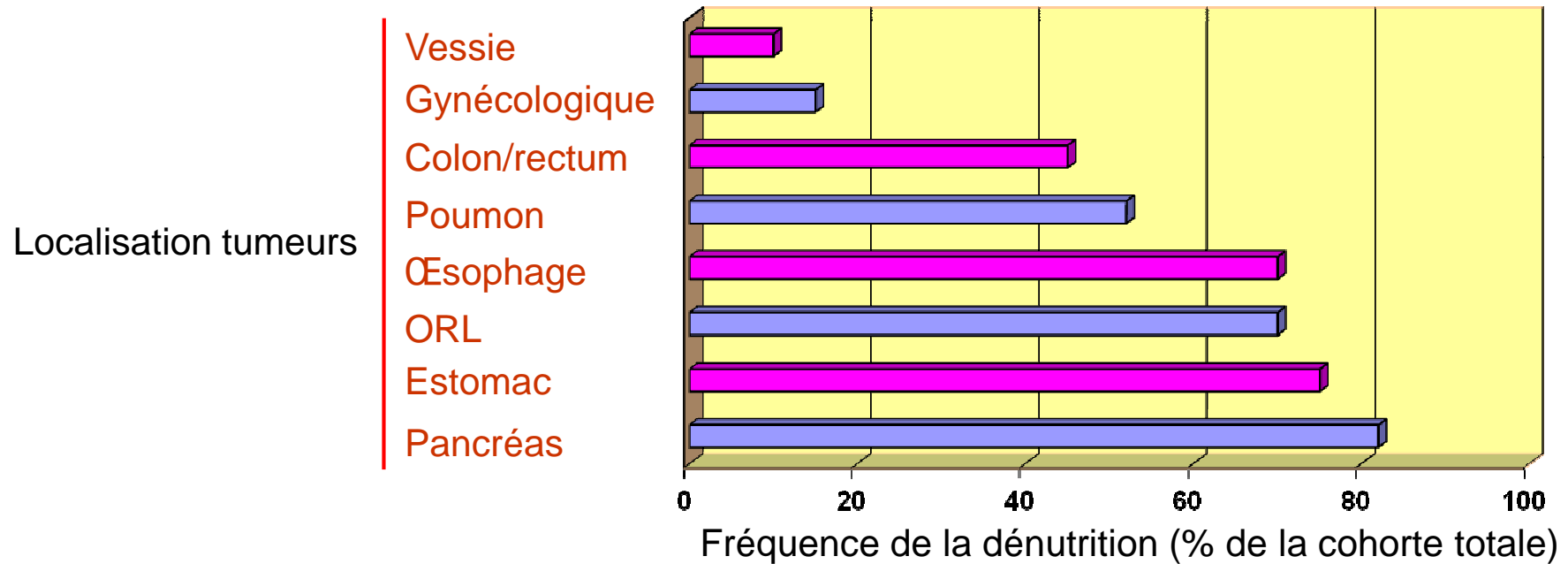
Jean-François Dumas

INSERM UMR1069, Nutrition, Croissance et Cancer

Université François-Rabelais, TOURS
UFR Sciences Pharmaceutiques

Introduction : dénutrition cancéreuse

(Maarten von Meyenfeldt, 2005)

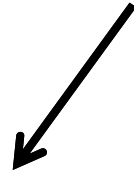


apparition d'une dénutrition chez 15 à 81% des patients souffrant de cancer

Introduction : dénutrition cancéreuse



dénutrition



20% des décès



altération des capacités fonctionnelles,
diminution de la qualité de vie



**diminution de la tolérance aux traitements
anticancéreux (chimiothérapie, radiothérapie...)**

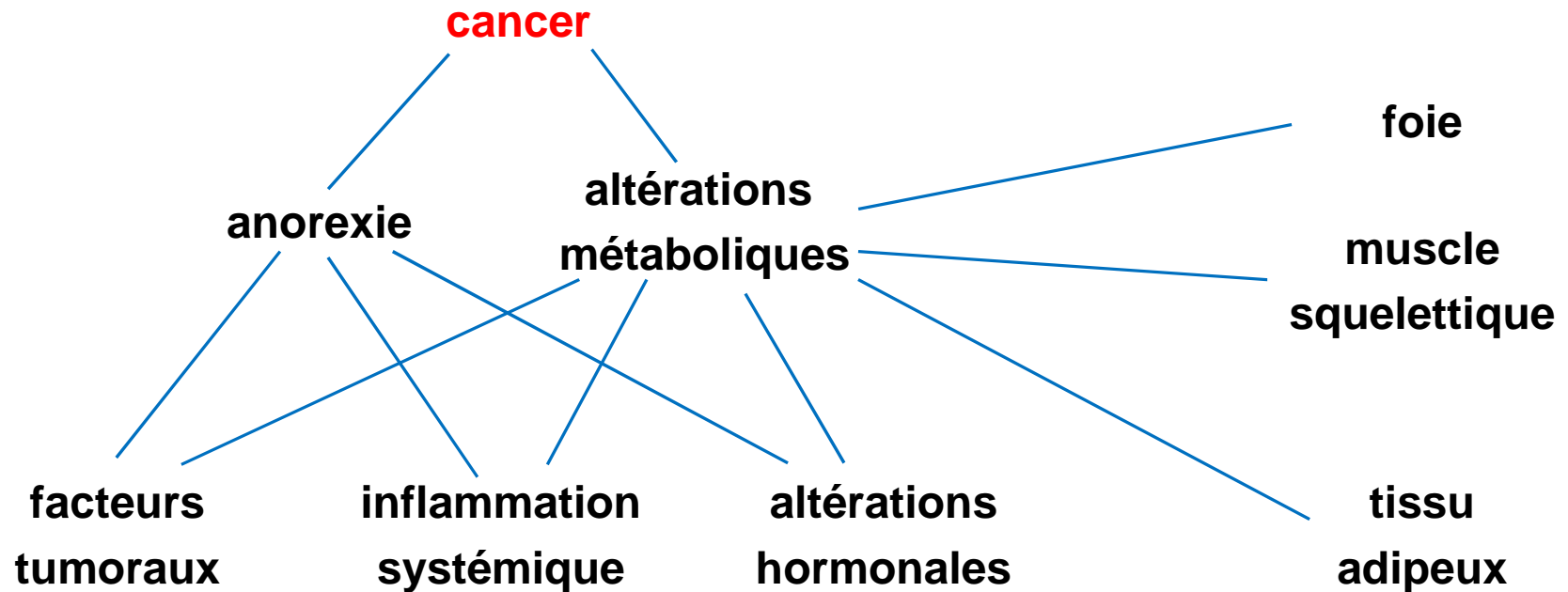


diminution des chances de guérison

- ✓ Degré de dénutrition inversement corrélé avec survie des patients et c'est toujours **un indice de mauvais pronostic**
- ✓ **Pas de réel traitement**

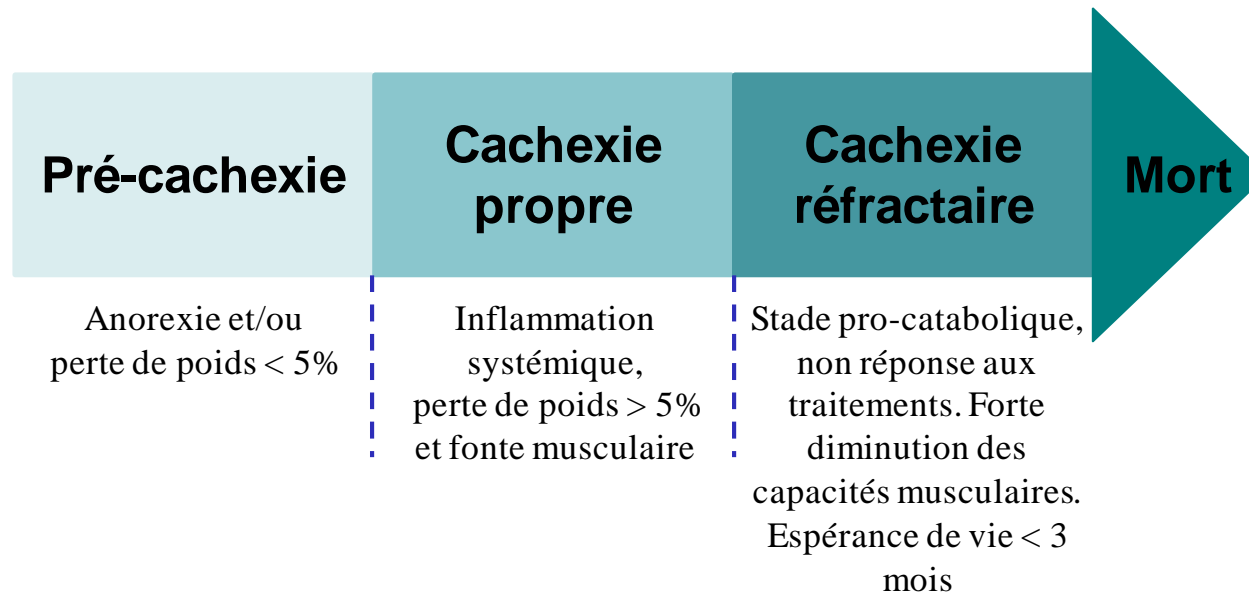
Introduction : dénutrition cancéreuse

syndrome multifactoriel, multi-organes, complexe



Introduction : dénutrition cancéreuse

syndrome évolutif



(Fearon et al, 2011)

Mécanismes ?



Dénutrition cancéreuse et mitochondrie

- ✓ Modèle rat avec carcinome mammaire
- ✓ 3 mois traitement (vitamines, ubiquinone...)

Dénutrition cancéreuse et mitochondrie

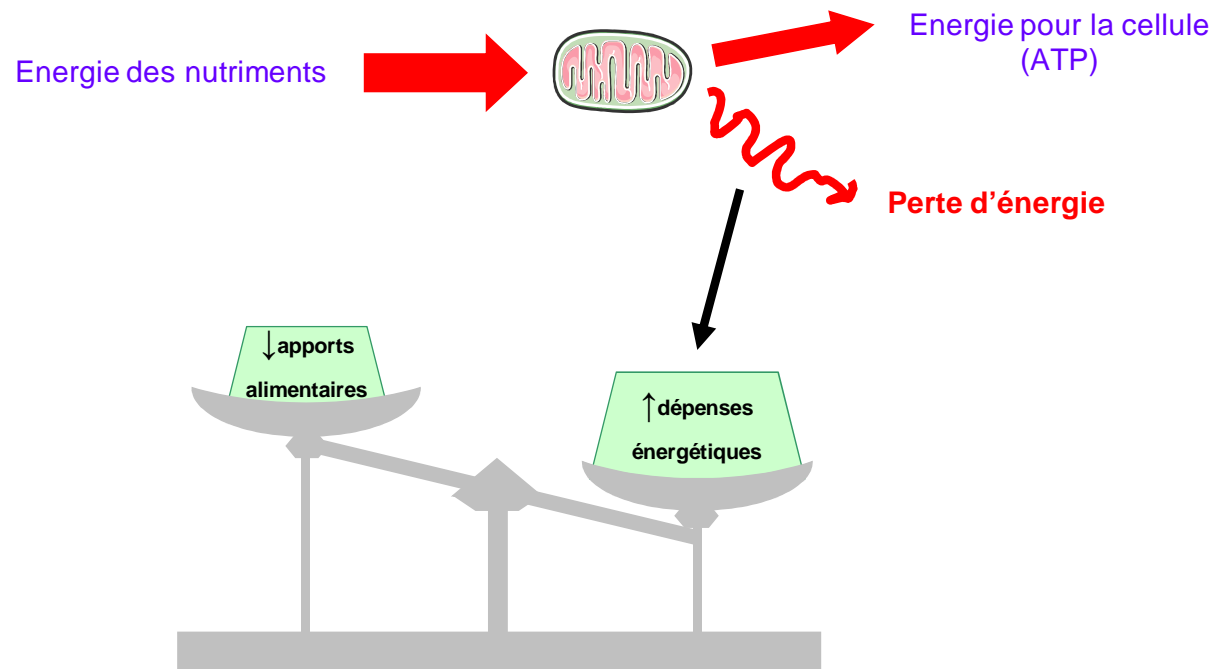
- ✓ Modèle rat avec carcinome mammaire
- ✓ 3 mois traitement (vitamines, ubiquinone...)

	témoin		cancer avec cachexie		cancer sans cachexie			
	Group I (control)		Group II (DMBA induced)		Group III (DMBA induced + EMV)		Group IV (control + EMV)	
Parameters (Units/mg protein)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Liver								
NADH dehydrogenase†	27.59	1.72	14.03	1.01 ^{a*}	26.13	1.94 ^{b*}	28.09	1.96
Cytochrome c oxidase‡	7.02	0.34	3.22	0.30 ^{a*}	6.44	0.49 ^{b*}	7.15	0.51

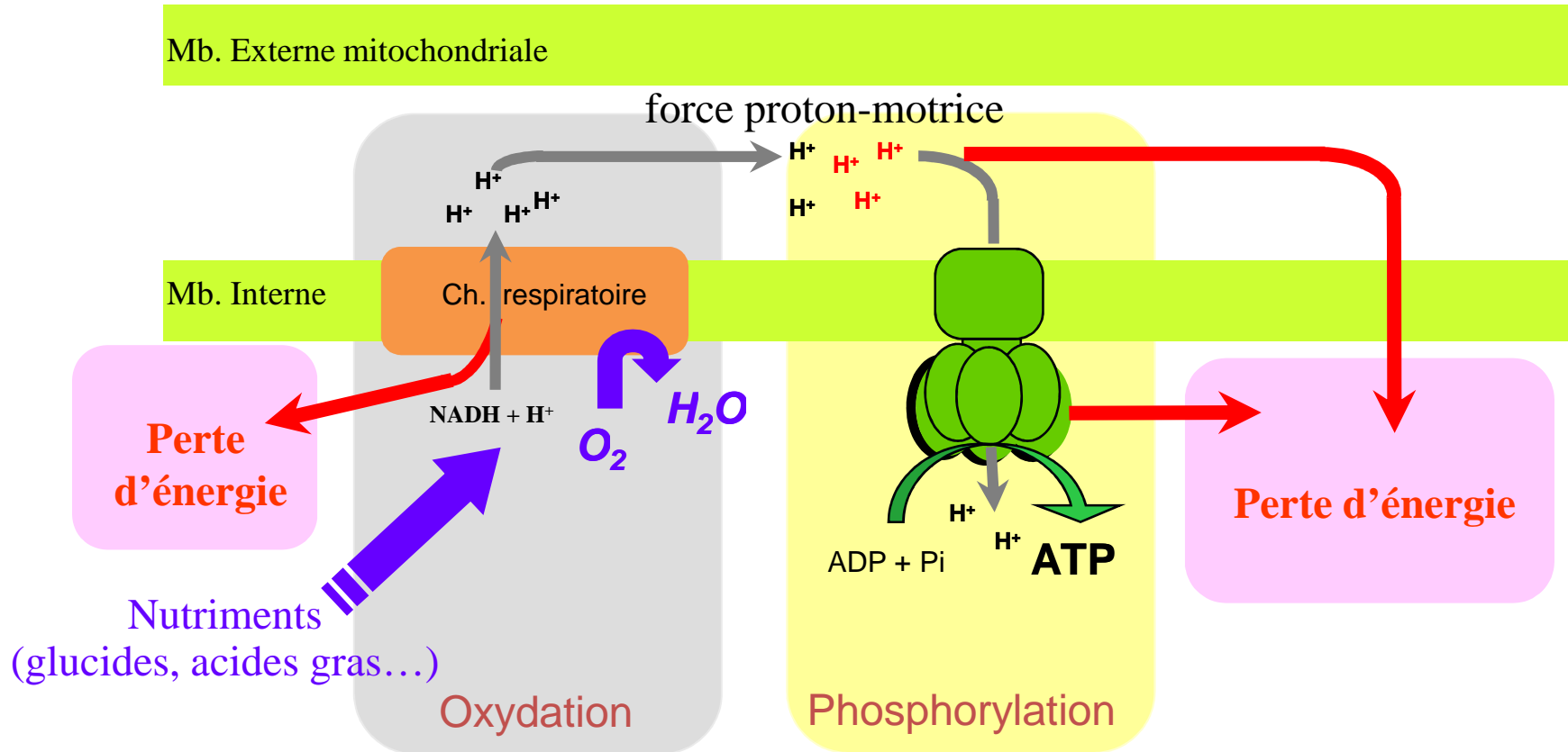
(Perumal et al, 2005)

→ relation entre fonctionnement mitochondrial et dénutrition cancéreuse

Hypothèse d'une diminution de la conversion énergétique



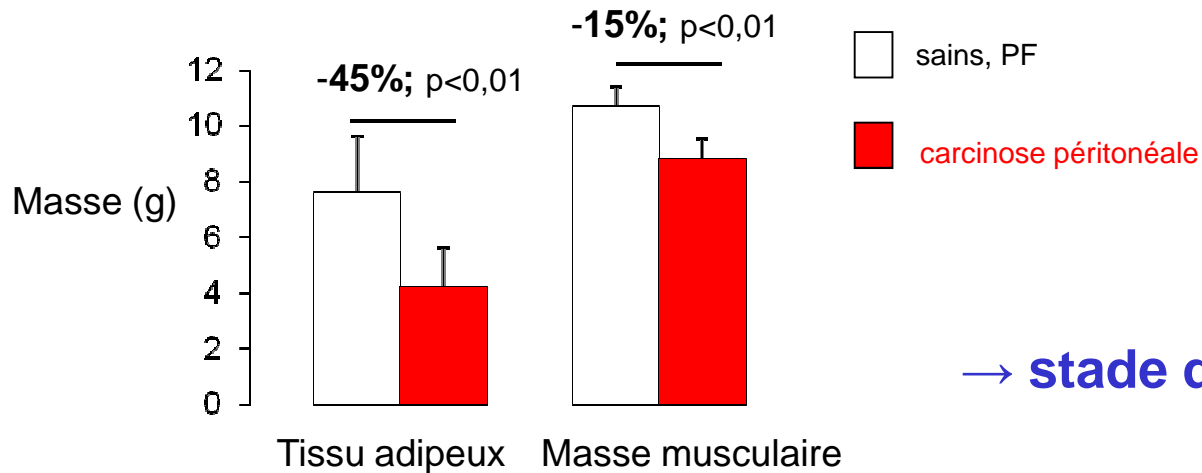
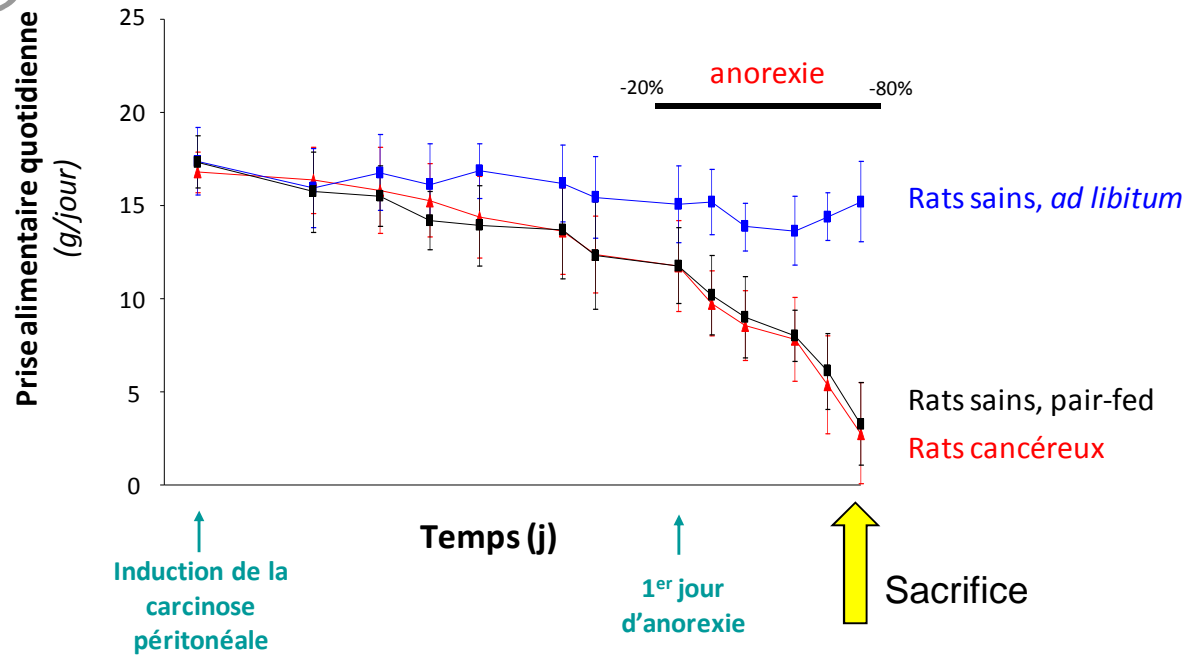
Dénutrition cancéreuse : hypermétabolisme mitochondrial



↑ **perte d'énergie** → **besoin accru en nutriments pour une même synthèse d'ATP**

Dénutrition cancéreuse: modèle animal : rat avec carcinose péritonéale

(Dumas et al, 2010)



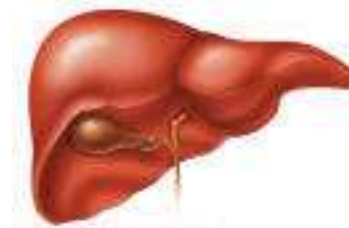
→ stade de dénutrition très sévère

Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie

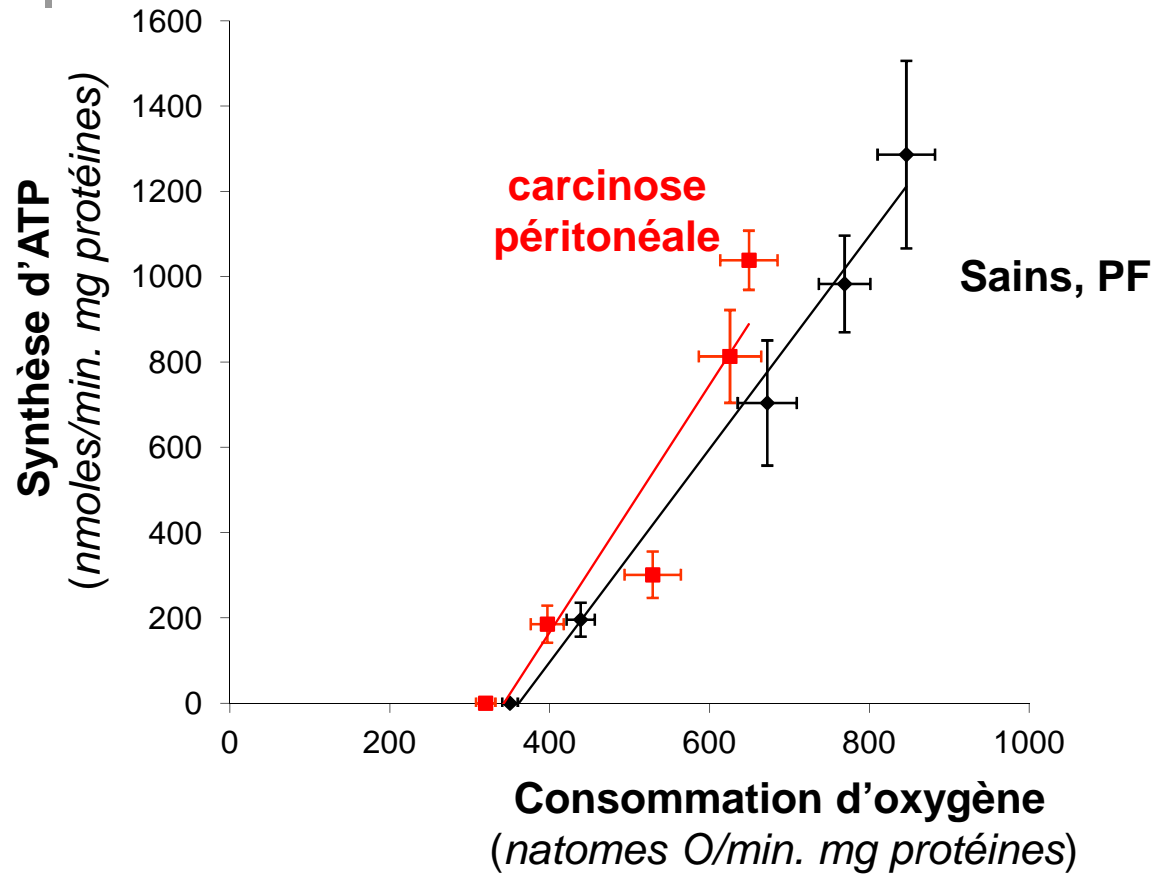
muscle squelettique (quadriceps)



foie



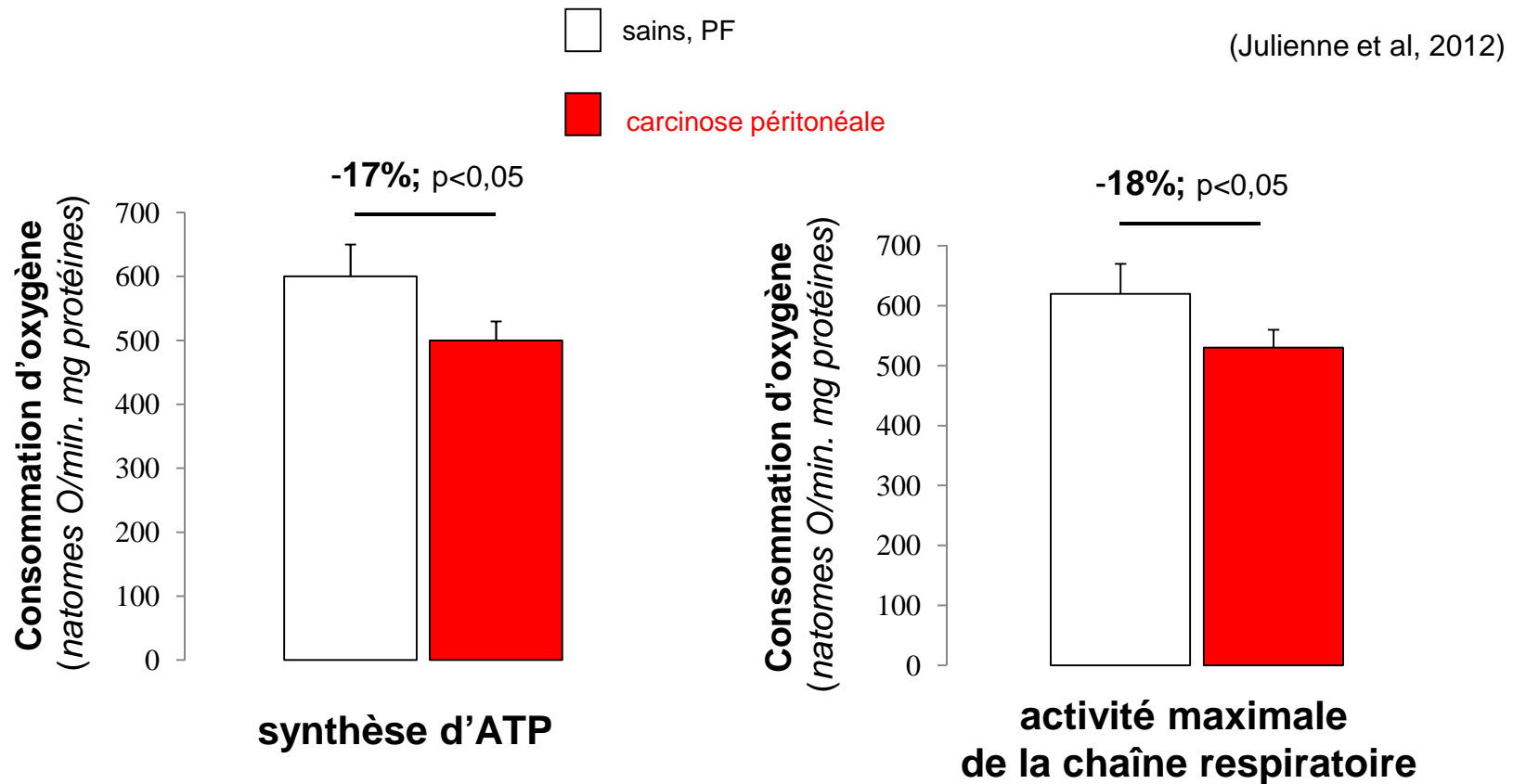
Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie musculaire



(Julienne et al, 2012)

→ pas d'anomalie de l'efficacité de la conversion énergétique dans les mitochondries musculaires des rats cancéreux cachectiques

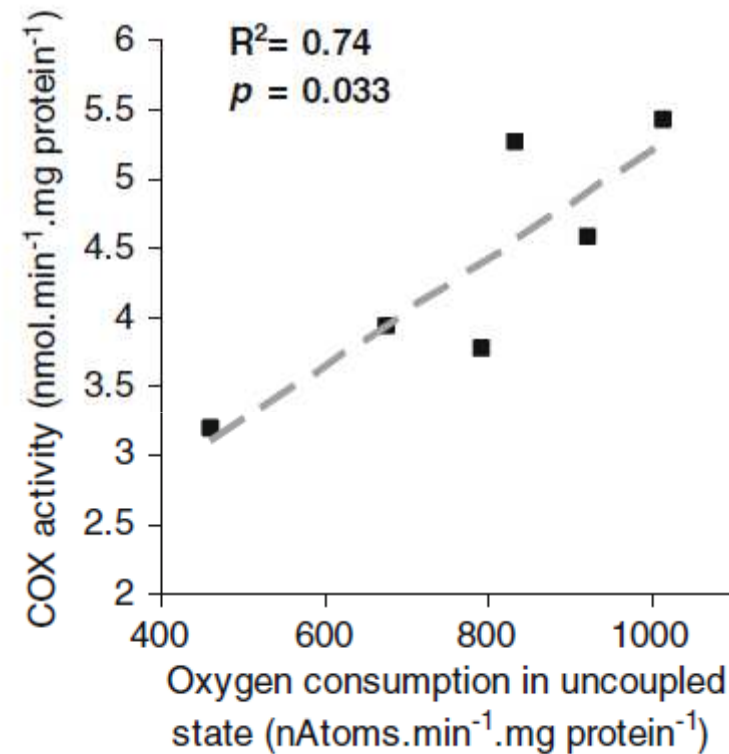
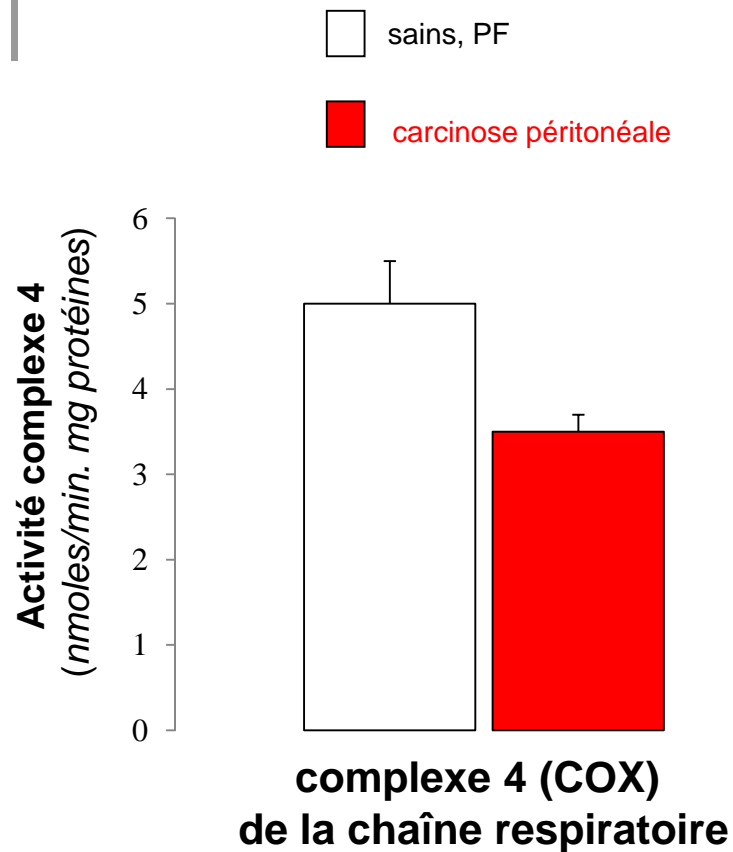
Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie musculaire



→ **diminution de la capacité maximale à synthétiser l'ATP dans les mitochondries musculaires des rats cancéreux cachectiques**

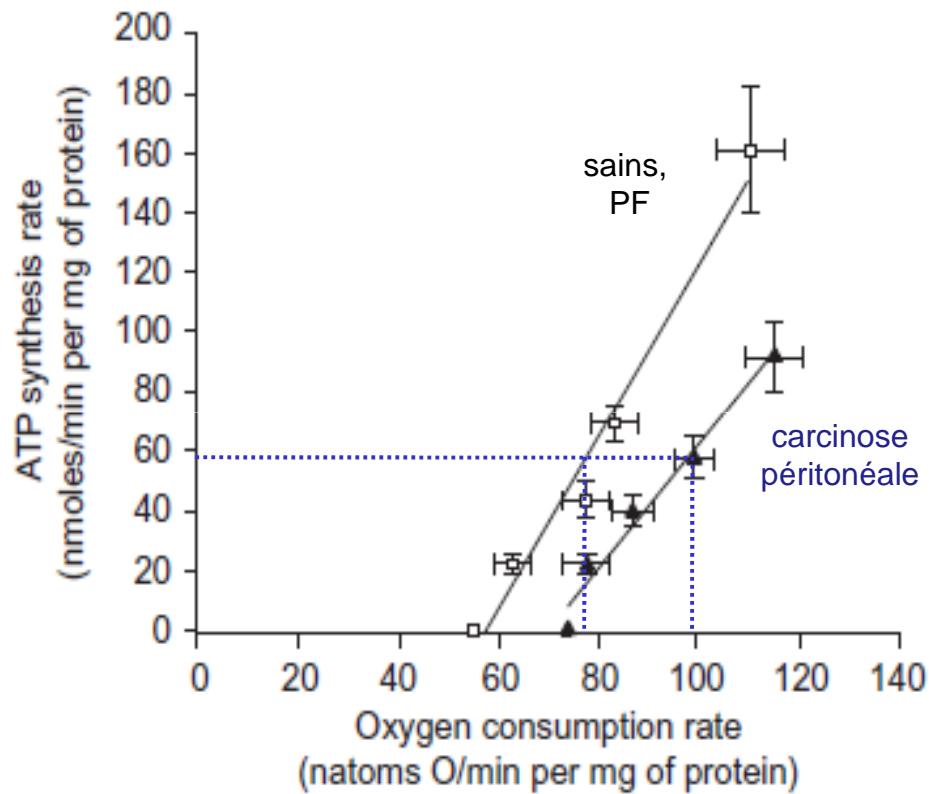
Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie musculaire

(Julienne et al, 2012)



→ **diminution de la capacité maximale à synthétiser l'ATP associée à une diminution du complexe 4 de la chaîne respiratoire**

Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie de foie

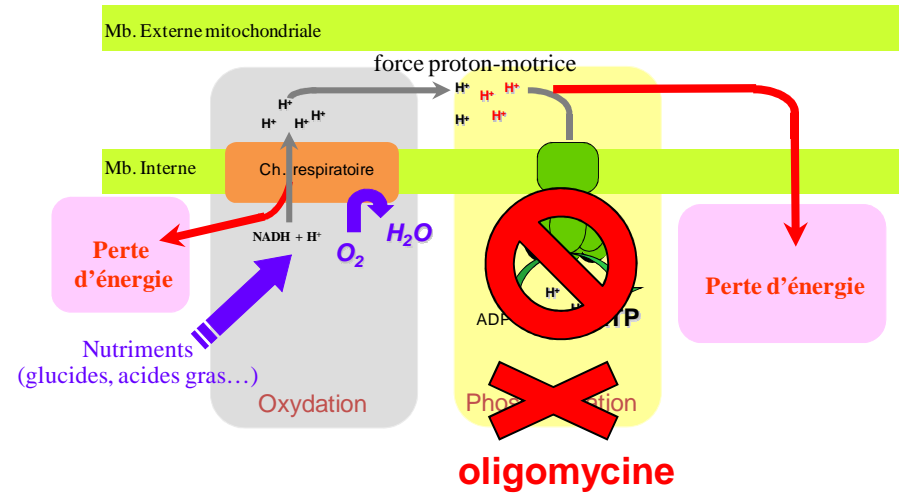
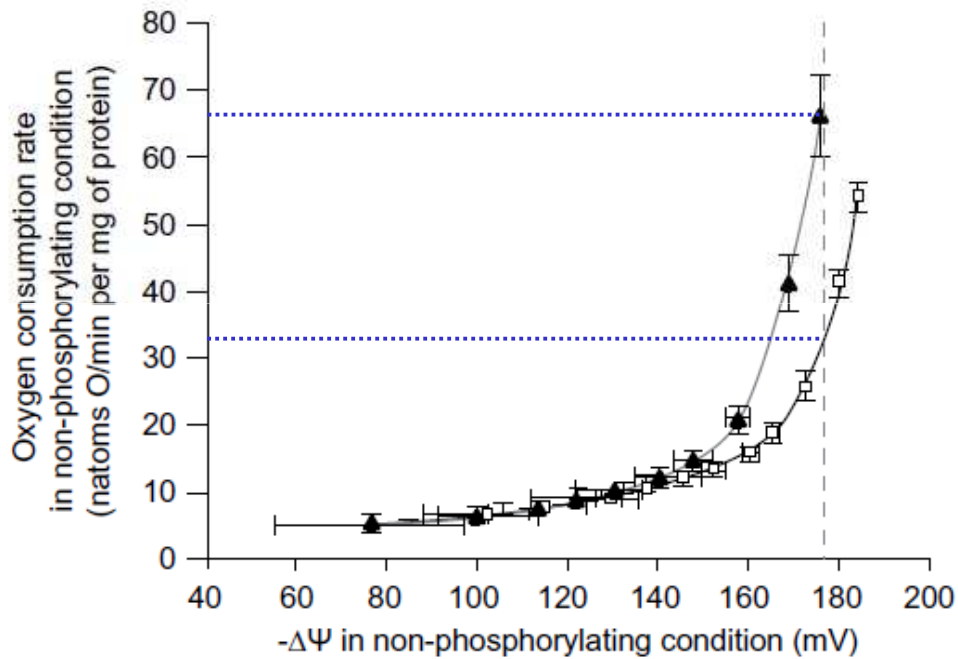


↓ ATP/O (-25%)
p<0,05

(Dumas et al, 2011)

↓ efficacité de la conversion énergétique dans les mitochondries de foie des rats cancéreux cachectiques

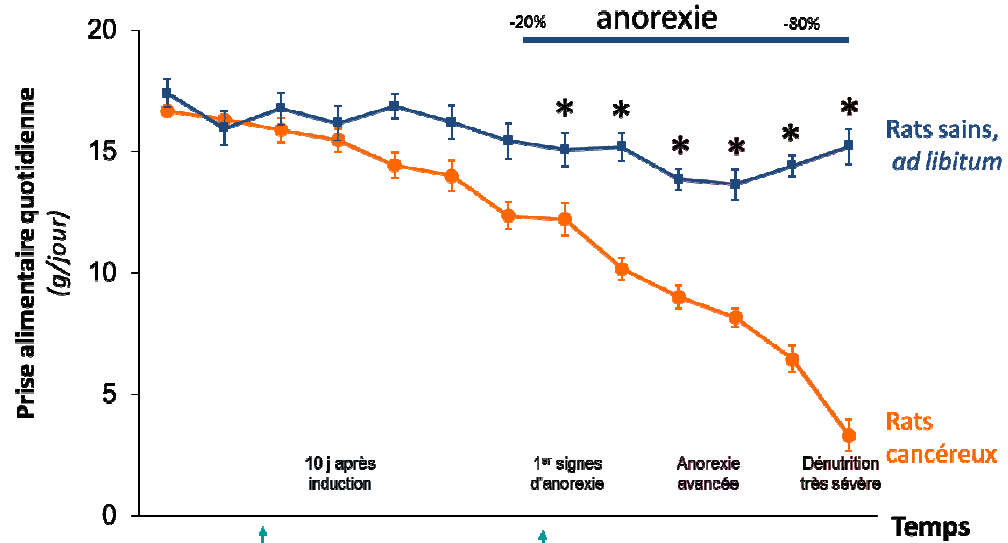
Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie de foie



(Dumas et al, 2011)

↑ gaspillage d'énergie non lié au système de phosphorylation dans les mitochondries de foie rats cancéreux cachectiques

Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie de foie



↑ Induction de la carcinose péritonéale

↑ 1^{er} jour d'anorexie

diminution de la masse musculaire

non

non

oui

oui

diminution de la masse adipeuse

non

non

non

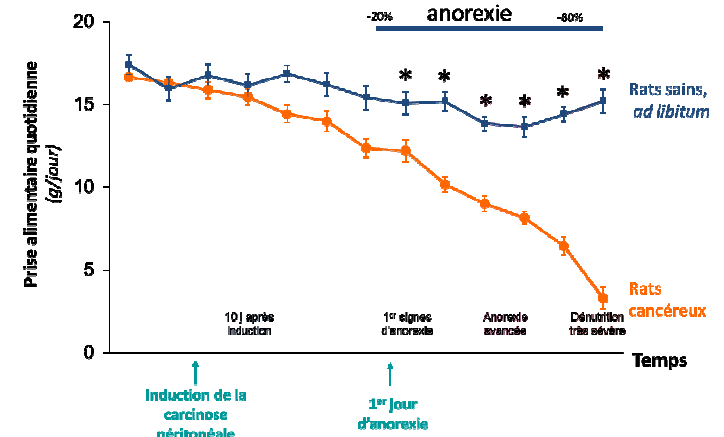
oui

(p/r pair-fed)

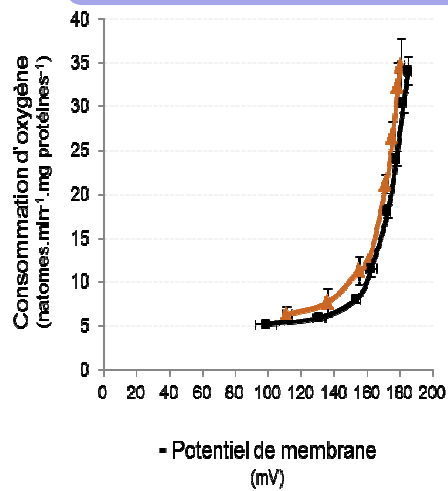
(p/r

pair-fed)

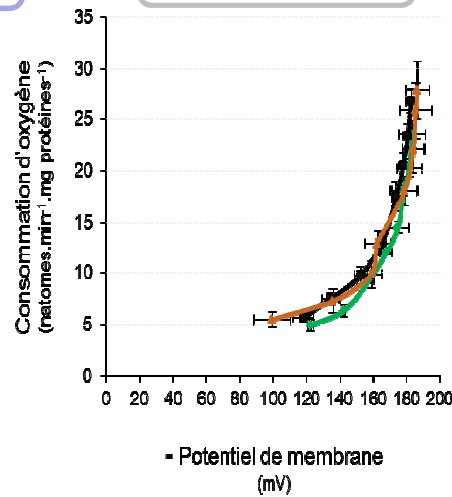
Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie de foie



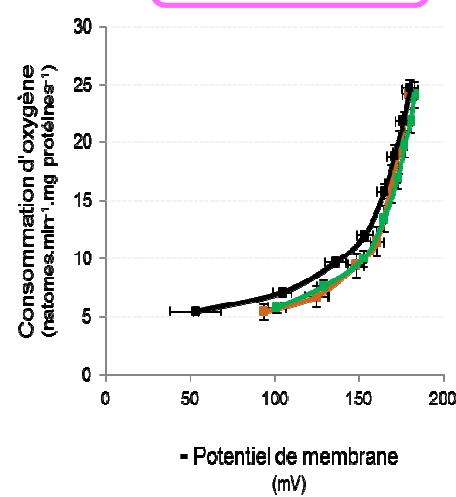
A 10 jour après induction du cancer



B 1^{er} signes d'anorexie



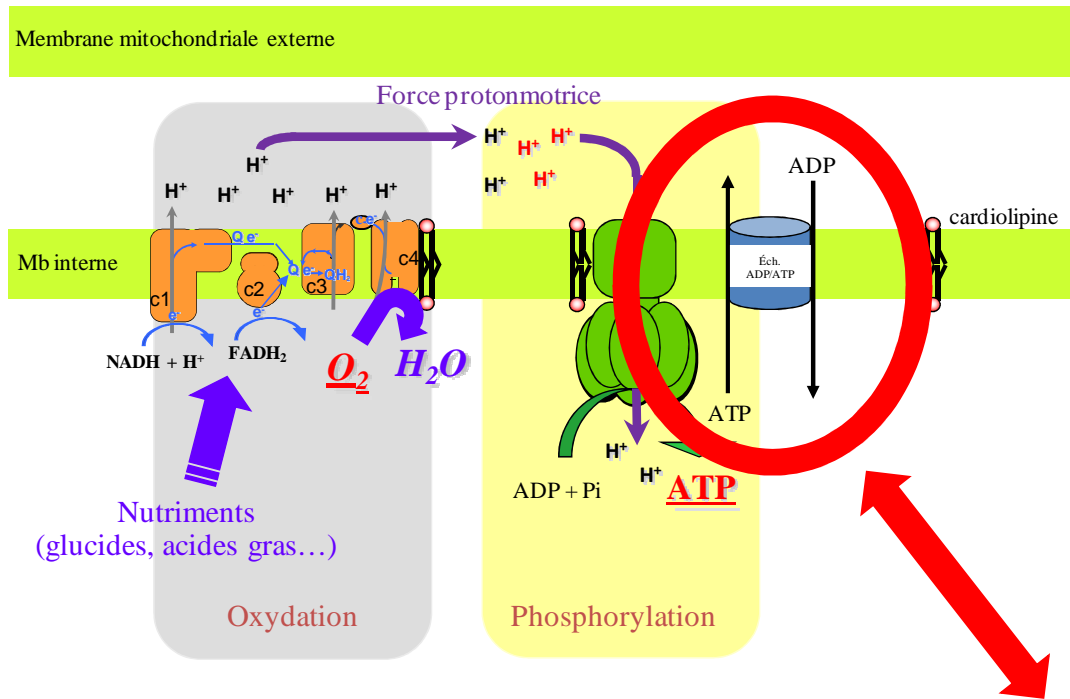
C Anorexie avancée



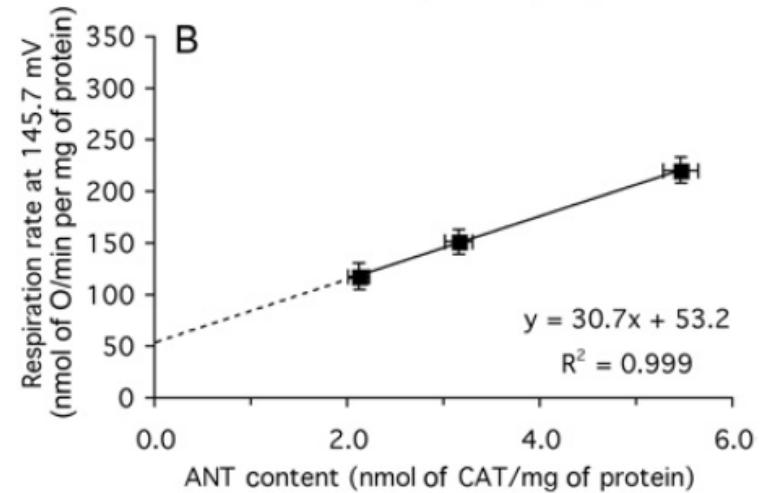
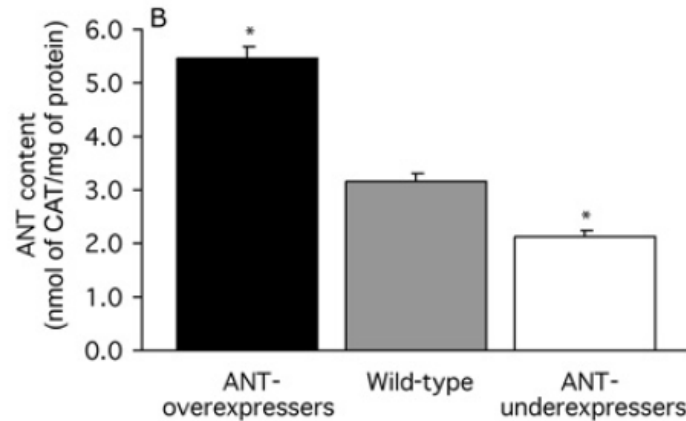
■ Rats sains ■ Rats pair-fed ■ Rats cancéreux

présence d'un gaspillage d'énergie mitochondrial uniquement en stade très sévère de dénutrition

↑ gaspillage d'énergie : quels mécanismes ?



↑ **gaspillage d'énergie : quels mécanismes ?**



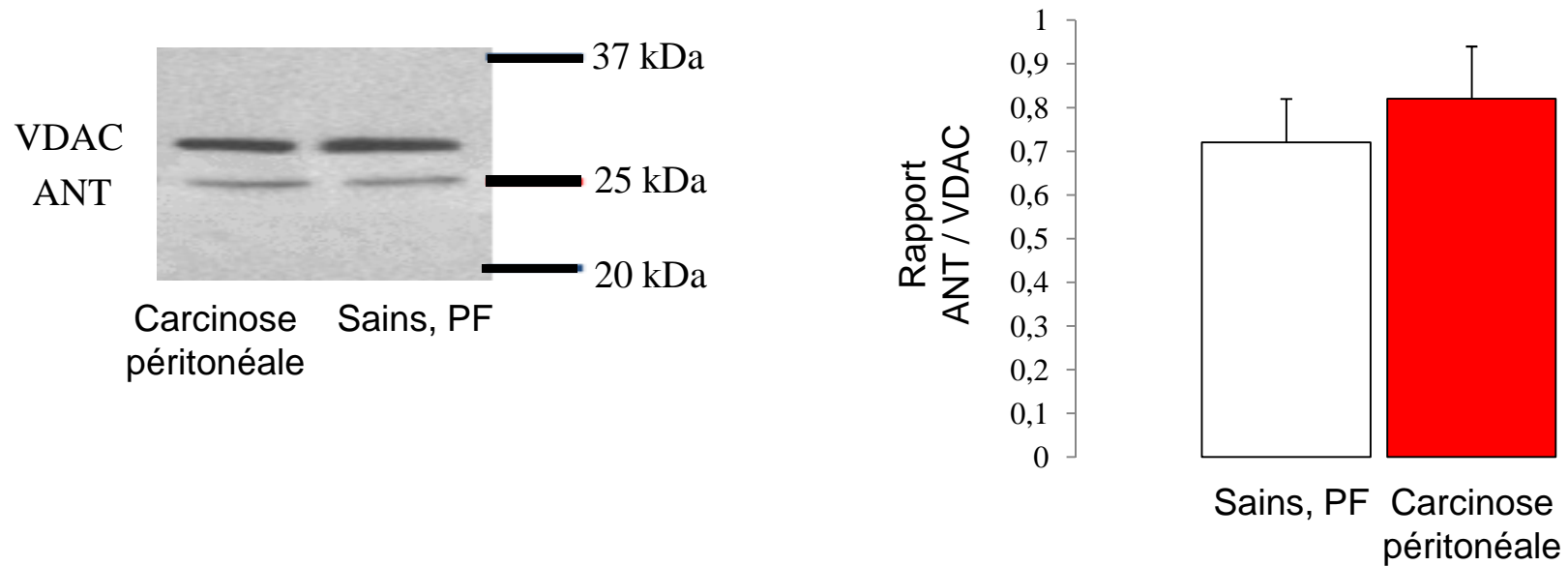
(Brand et al, 2005)

→ **gaspillage d'énergie mitochondrial dépend de la quantité d'ANT**

Augmentation de la quantité d'ANT dans les mitochondries hépatiques dans un modèle de dénutrition (rat traité par dexaméthasone)

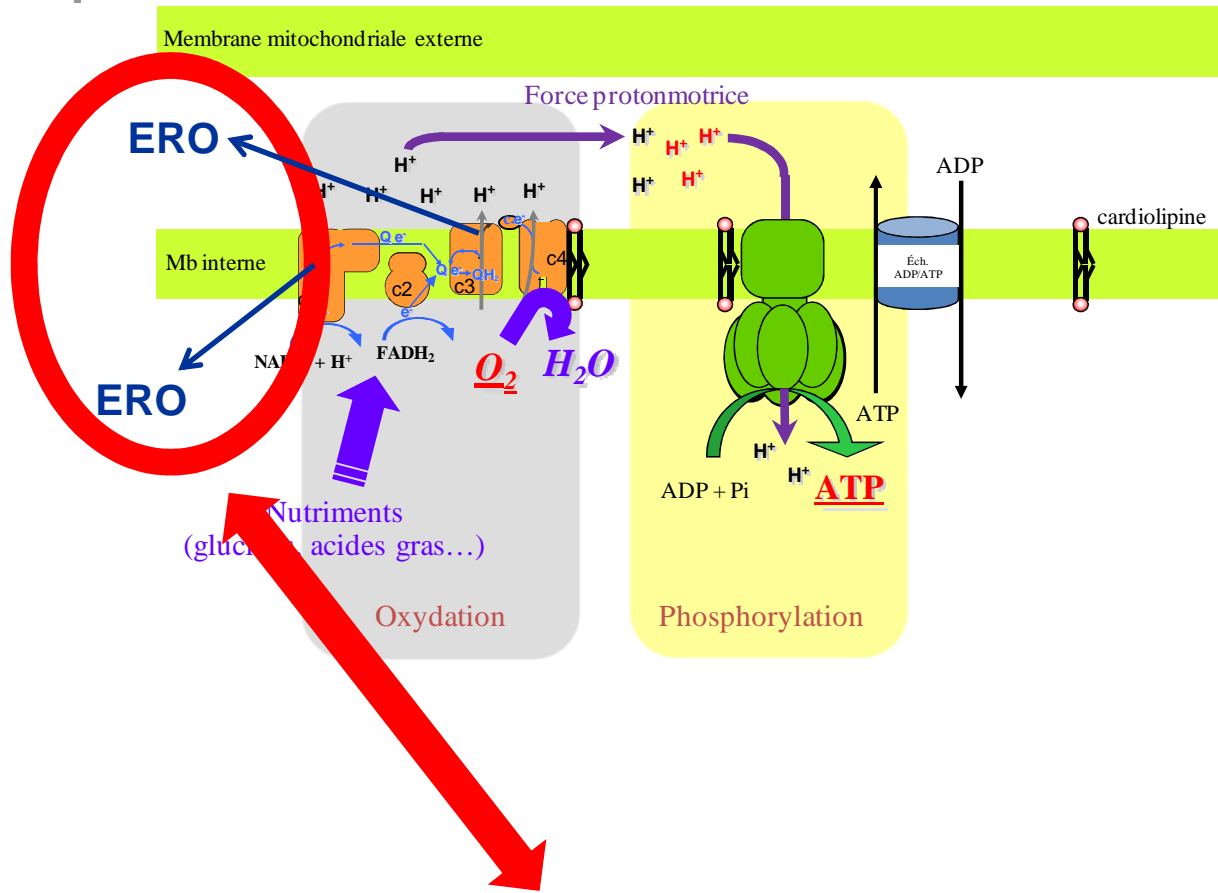
(Arvier et al, 2007)

Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie de foie: rôle de l'ANT ?



→ pas de variation de la quantité d'ANT dans les mitochondries hépatiques
des rats cancéreux cachectiques

↑ gaspillage d'énergie : quels mécanismes ?



Rôle des espèces réactives de l'oxygène (ERO) ?



↑ **gaspillage d'énergie : quels mécanismes ?**

Rôle des espèces réactives de l'oxygène (ERO) ?

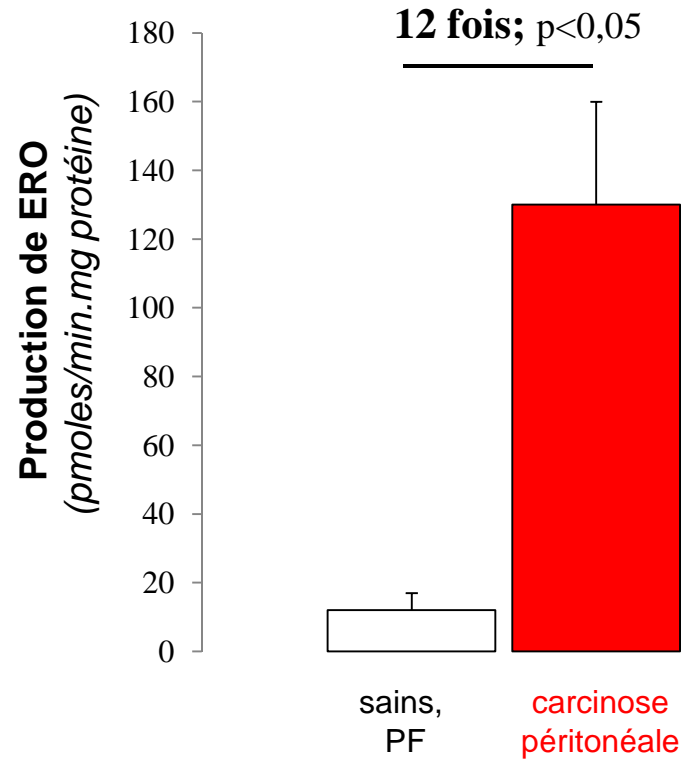
Mitochondries musculaires incubés avec des ERO → diminution de l'efficacité de la conversion énergétique mitochondriale

(Tonkonogi et al, 2000)

Augmentation de la production d'ERO dans des homogénats de foie de rats cancéreux dénutris

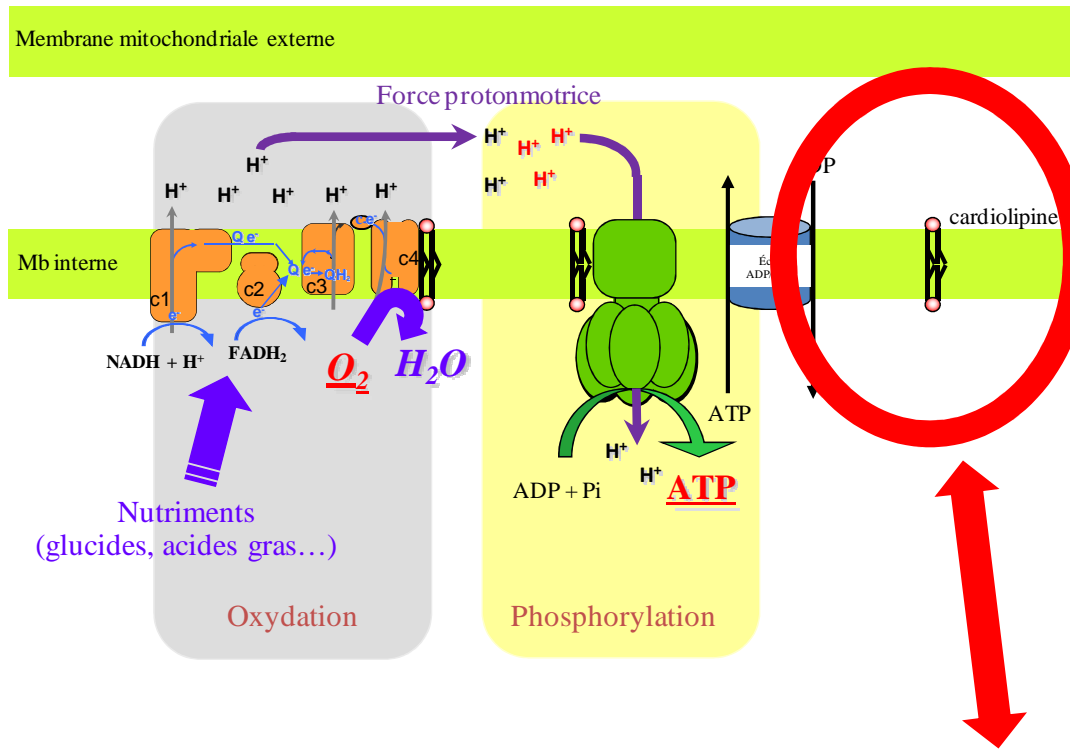
(Springer et al, 2010)

Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie de foie: rôle des ERO



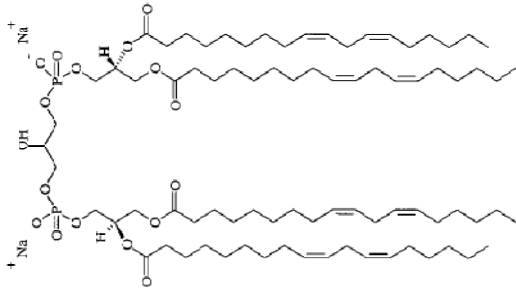
→ augmentation de la production de ERO dans les mitochondries hépatiques des rats cancéreux cachectiques

↑ gaspillage d'énergie : quels mécanismes ?

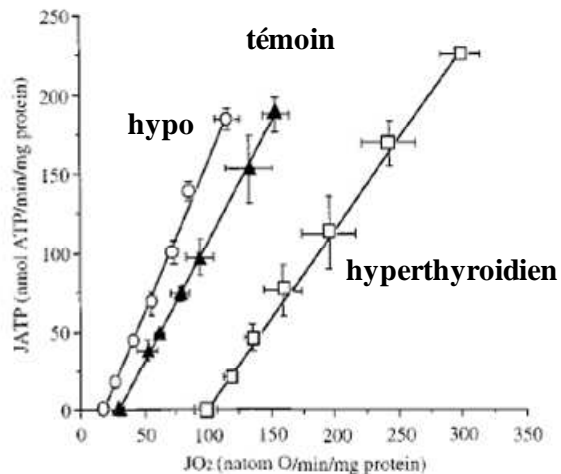


Rôle des cardiolipines ?

↑ gaspillage d'énergie : quels mécanismes ?



- ✓ phospholipides spécifiques des mitochondries
- ✓ 4 chaînes d'acides gras
- ✓ stabilisation des supercomplexes de la chaîne respiratoire



dans mitochondries de foie rats hyperthyroïdiens: ↑ contenu en cardiolipines et ↓ ATP/O

(Ruggiero et al, 1984; Nogueira et al, 2002)

→ quantité de cardiolipines influence intensité gaspillage énergétique mitochondrial

↑ gaspillage d'énergie : quels mécanismes ?

Intensité du gaspillage d'énergie mitochondrial dépend aussi de la composition en AG des cardiolipines

(Pehowich et al, 1999)

Table 3. Fatty acid composition in cardiolipins of brown adipose tissue from tumor-bearing and control rats.

Fatty acids	Controls	Tumor bearing
Saturated		
14:0	2.4±0.2	2.5±0.5
16:0	20.5±1.2	24.5±0.9*
18:0	6.7±0.4	7.8±0.4
<i>n-9</i>		
16:1	0.3±0.2	0.6±0.3
18:1	16.7±0.7	12.5±0.9*
20:1	0.5±0.1	1.3±0.2**
<i>n-7</i>		
16:1	2.8±0.4	1.7±0.2
18:1	3.7±0.1	4.6±0.4
20:1	0.5±0.1	0.3±0.1
<i>n-6</i>		
18:2	41.2±1.9	39.5±1.4
20:2	0.5±0.1	0.7±0.1*
20:3	0.7±0.1	1.0±0.2
20:4	1.0±0.2	0.9±0.1
<i>n-3</i>		
18:3	0.8±0.2	0.9±0.1
22:5	0.6±0.1	0.3±0.2
22:6	0.9±0.1	1.0±0.1

Modification de la composition en AG des cardiolipines dans les mitochondries de TAB de rats cancéreux dénutris

(Oudart et al, 1995)

Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie de foie: rôle des cardiolipines ?

Supplementary Table S1. Fatty acid composition of cardiolipin and correlation with non-phosphorylating oxygen consumption in liver mitochondria from peritoneal carcinosis (PC) and control rats.

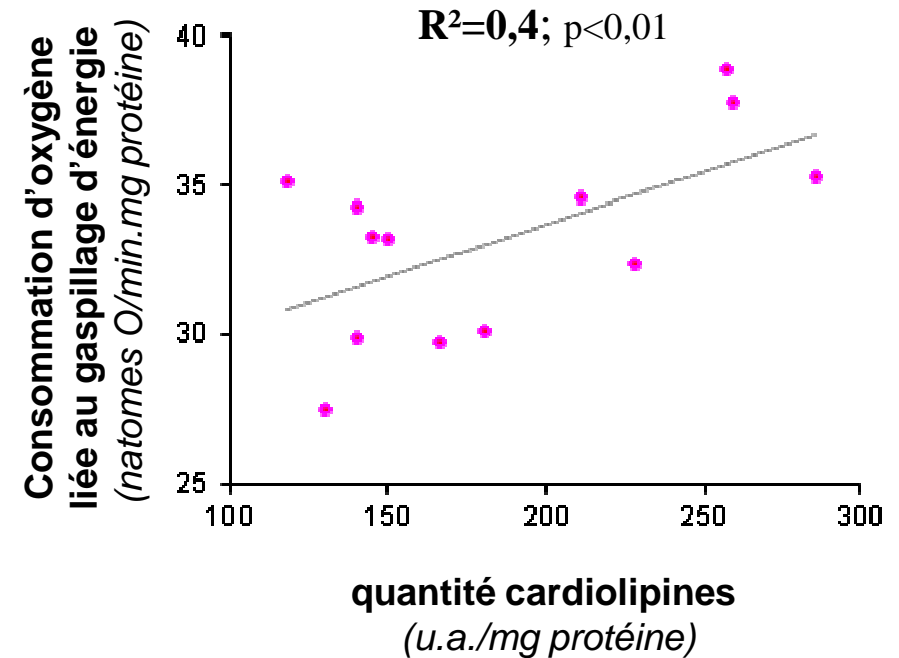
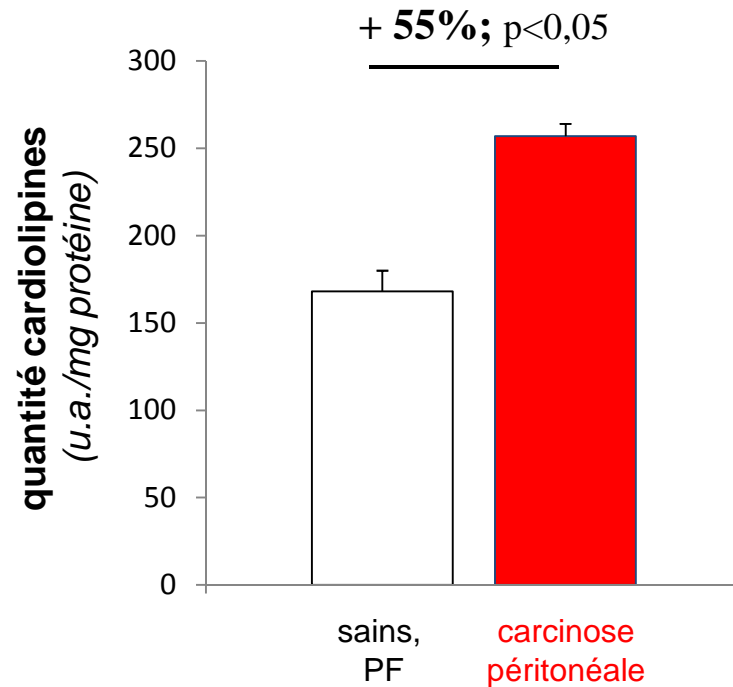
Parameter	PC	Control	*R ²
Saturated (%)	9.1 ± 0.7	11.2 ± 1.4	NS
Monounsaturated (%)	31.7 ± 0.7	35.1 ± 2.0	NS
Saturated + Monounsaturated (%)	40.8 ± 1.0	46.3 ± 1.7	NS
Polyunsaturated (%)	45.4 ± 1.7	44.9 ± 2.3	NS
n-6 (%)	43.6 ± 1.6	43.9 ± 2.2	NS
n-3 (%)	1.8 ± 0.2 #	1.0 ± 0.1	NS
n-6/n-3 (%)	24.4 ± 2.8 #	44.8 ± 6.4	-0.21 ^a
14:0 (%)	0.38 ± 0.03	0.51 ± 0.06	-0.26 ^a
15:0 (%)	0.09 ± 0.01	0.14 ± 0.03	NS
16:0 (%)	5.7 ± 0.6	6.9 ± 0.9	NS
17:0 (%)	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.02	NS
18:0 (%)	2.7 ± 0.2	3.4 ± 0.5	-0.22 ^a
20:0 (%)	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.01	NS
22:0 (%)	0.05 ± 0.01 #	0.02 ± 0.01	NS
24:0 (%)	0.03 ± 0.01	0.04 ± 0.01	NS

14:1 (%)	0.02 ± 0.01 #	0.11 ± 0.01	-0.39 ^a
15:1 (%)	0.07 ± 0.01 #	0.10 ± 0.01	NS
16:1 (%)	0.54 ± 0.02 #	1.67 ± 0.14	-0.40 ^a
17:1 (%)	0.05 ± 0.01 #	0.11 ± 0.03	NS
18:1 (%)	30.6 ± 0.7	30.4 ± 2.3	NS
20:1 (%)	0.36 ± 0.02	0.61 ± 0.22	NS
22:1 (%)	0.09 ± 0.02	1.10 ± 0.98	NS
24:1 (%)	0.01 ± 0.01 #	1.01 ± 0.94	NS
18:2 n-6 (%)	38.1 ± 1.6	38.5 ± 2.2	NS
18:3 n-6 (%)	0.16 ± 0.01	0.14 ± 0.02	NS
20:2 n-6 (%)	2.22 ± 0.15 #	1.57 ± 0.21	+0.24 ^a
20:3 n-6 (%)	1.16 ± 0.09 #	1.61 ± 0.14	NS
20:4 n-6 (%)	1.82 ± 0.18	1.99 ± 0.44	NS
22:2 n-6 (%)	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01	NS
22:4 n-6 (%)	0.08 ± 0.01	0.09 ± 0.02	NS
18:3 n-3 (%)	0.11 ± 0.01	0.14 ± 0.02	NS
20:3 n-3 (%)	0.10 ± 0.01 #	0.03 ± 0.01	+0.45 ^b
20:5 n-3 (%)	0.01 ± 0.01 #	0.02 ± 0.01	NS
22:5 n-3 (%)	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.01	NS
22:6 n-3 (%)	1.52 ± 0.18 #	0.76 ± 0.11	+0.23 ^a

→ modifications de la composition en acides gras des cardiolipines dans les mitochondries hépatiques de rats cancéreux dénutris

Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie de foie: rôle des cardiolipines ?

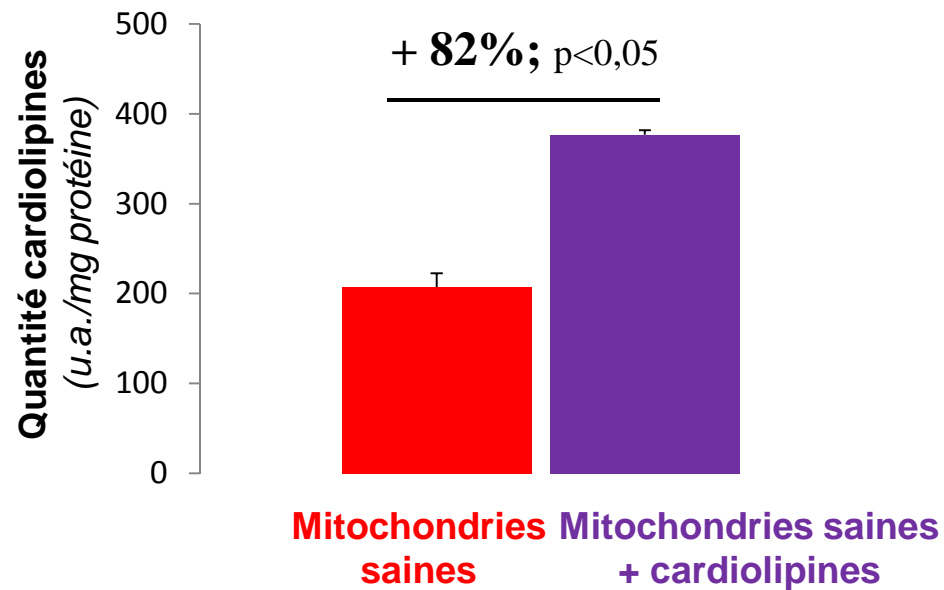
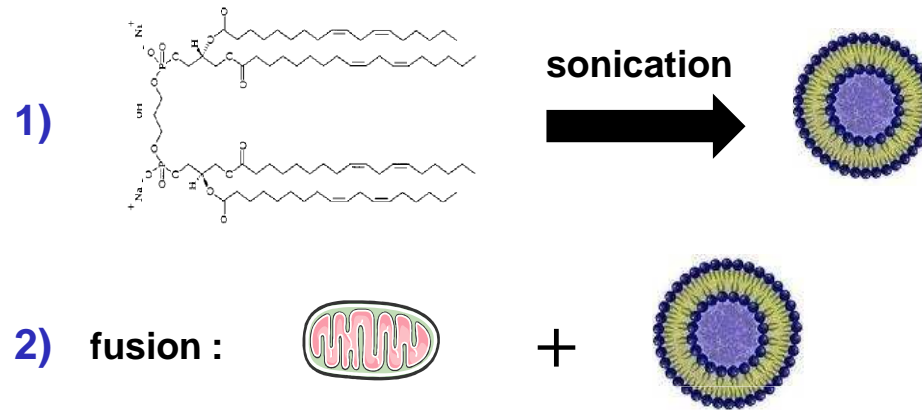
(Dumas et al, 2011)



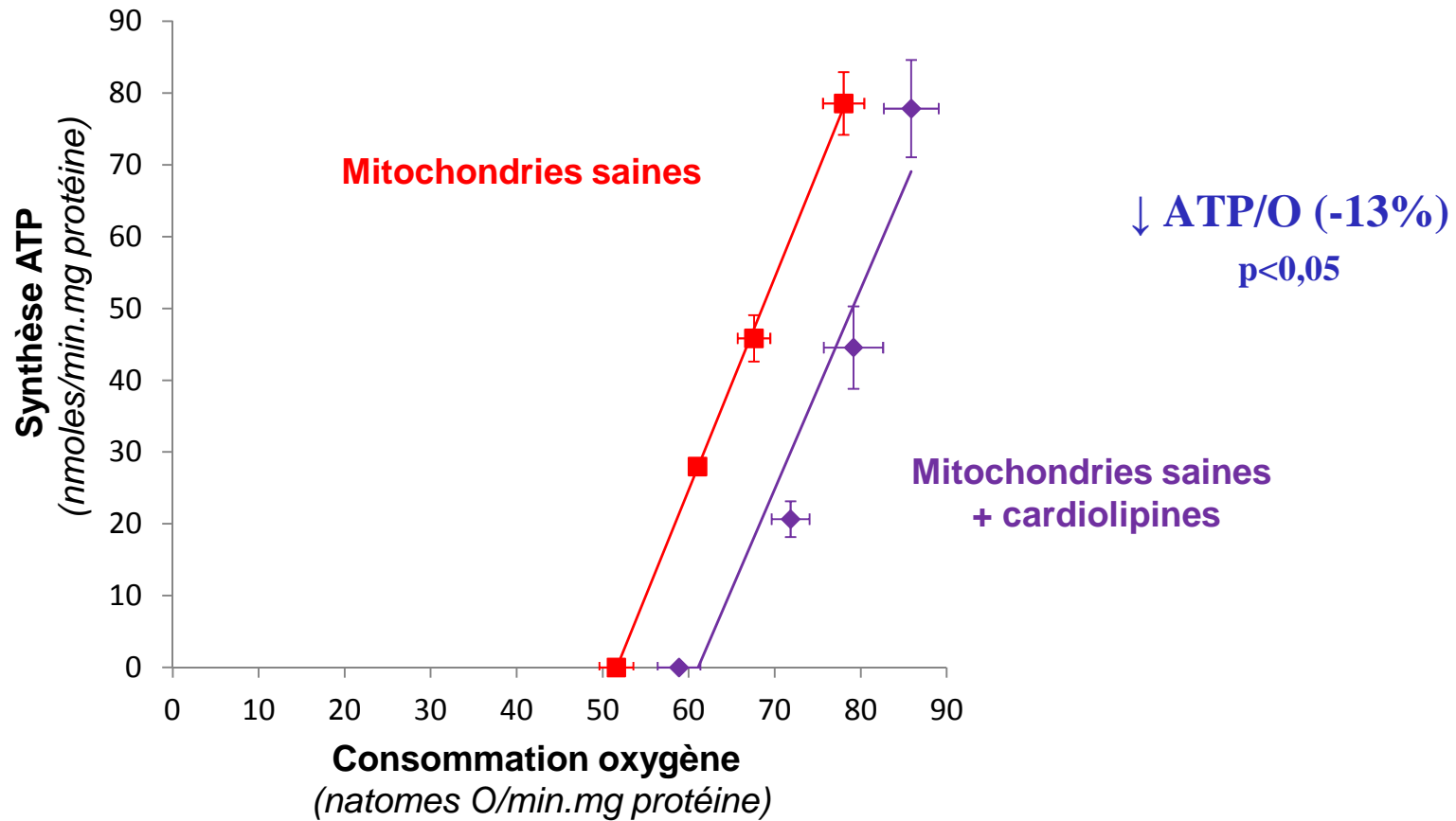
→ **augmentation de la quantité de cardiolipines dans les mitochondries hépatiques de rats cancéreux dénutris qui corrèle positivement avec l'intensité du gaspillage d'énergie mitochondrial**

Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie de foie: rôle des cardiolipines ?

Mitochondries isolées de rats sains enrichies en cardiolipines commerciales (86% 18:2 n-6) par fusion avec liposomes

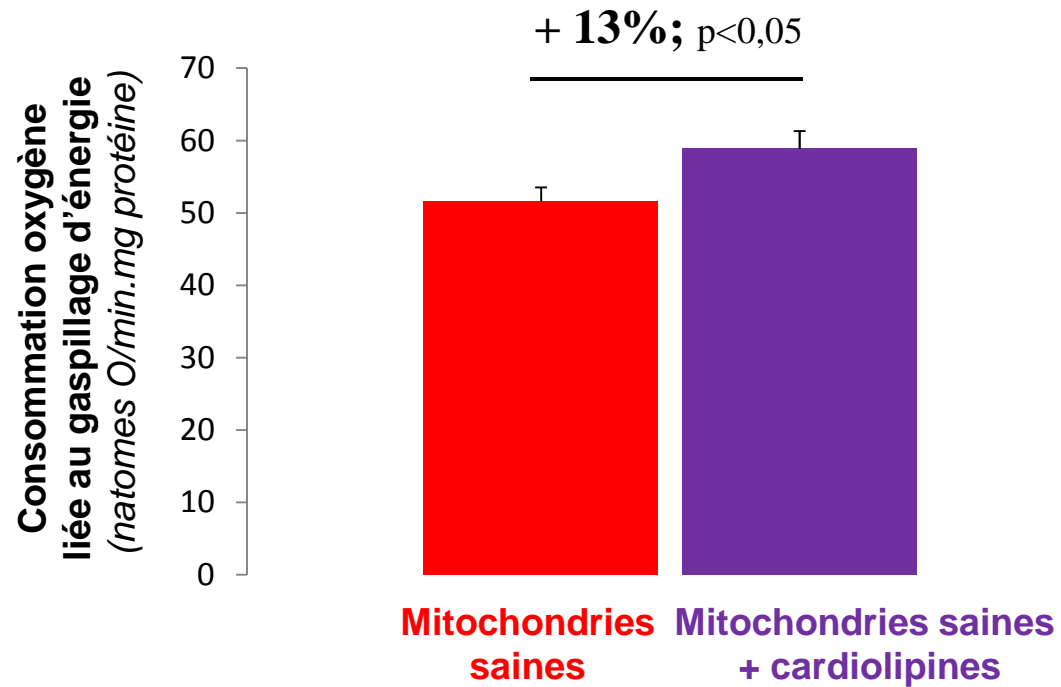


Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie de foie: rôle des cardiolipines ?



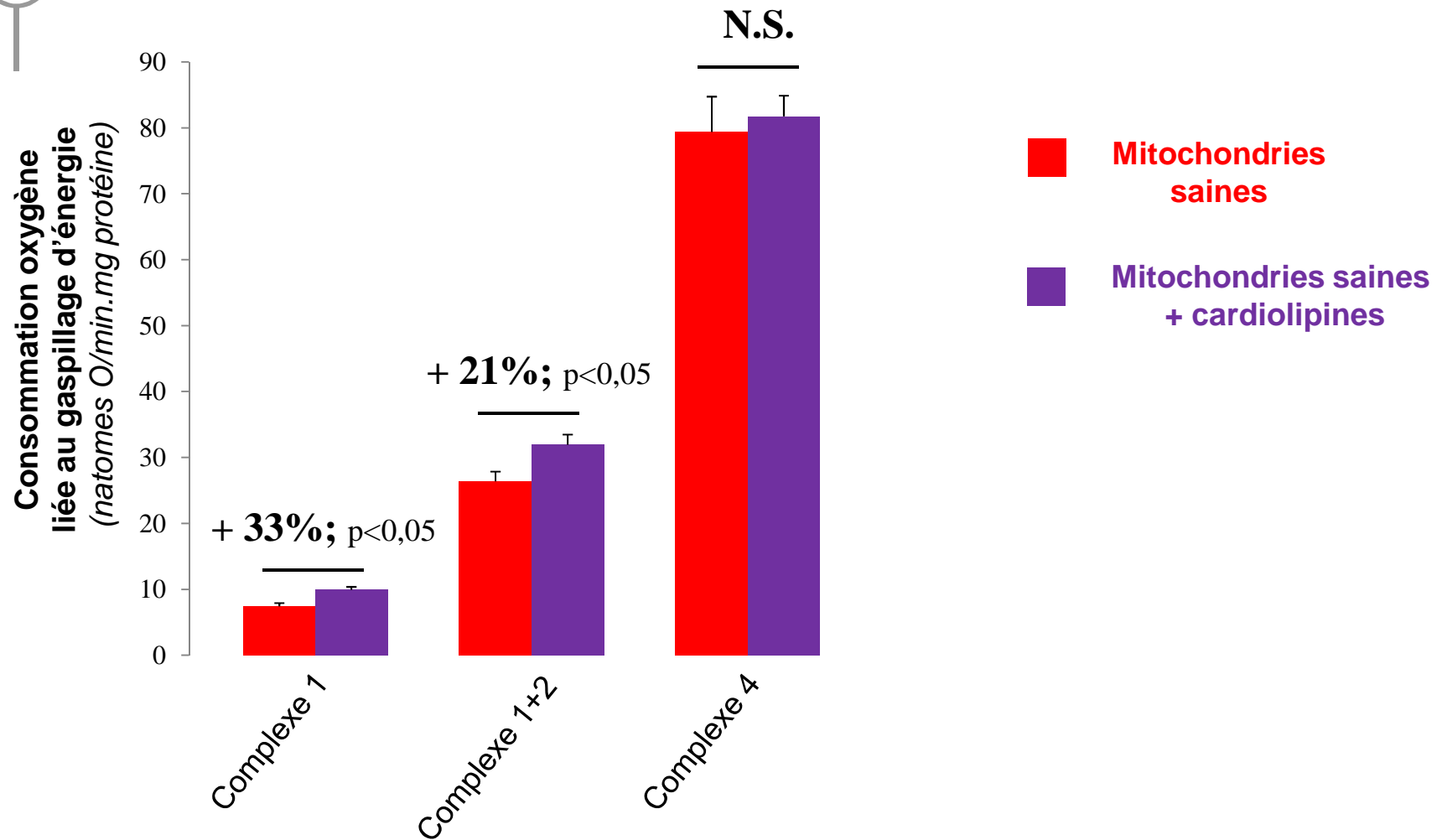
Enrichissement en cardiolipines entraîne ↓ efficacité conversion énergétique dans mitochondries de foie

Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie de foie: rôle des cardiolipines ?



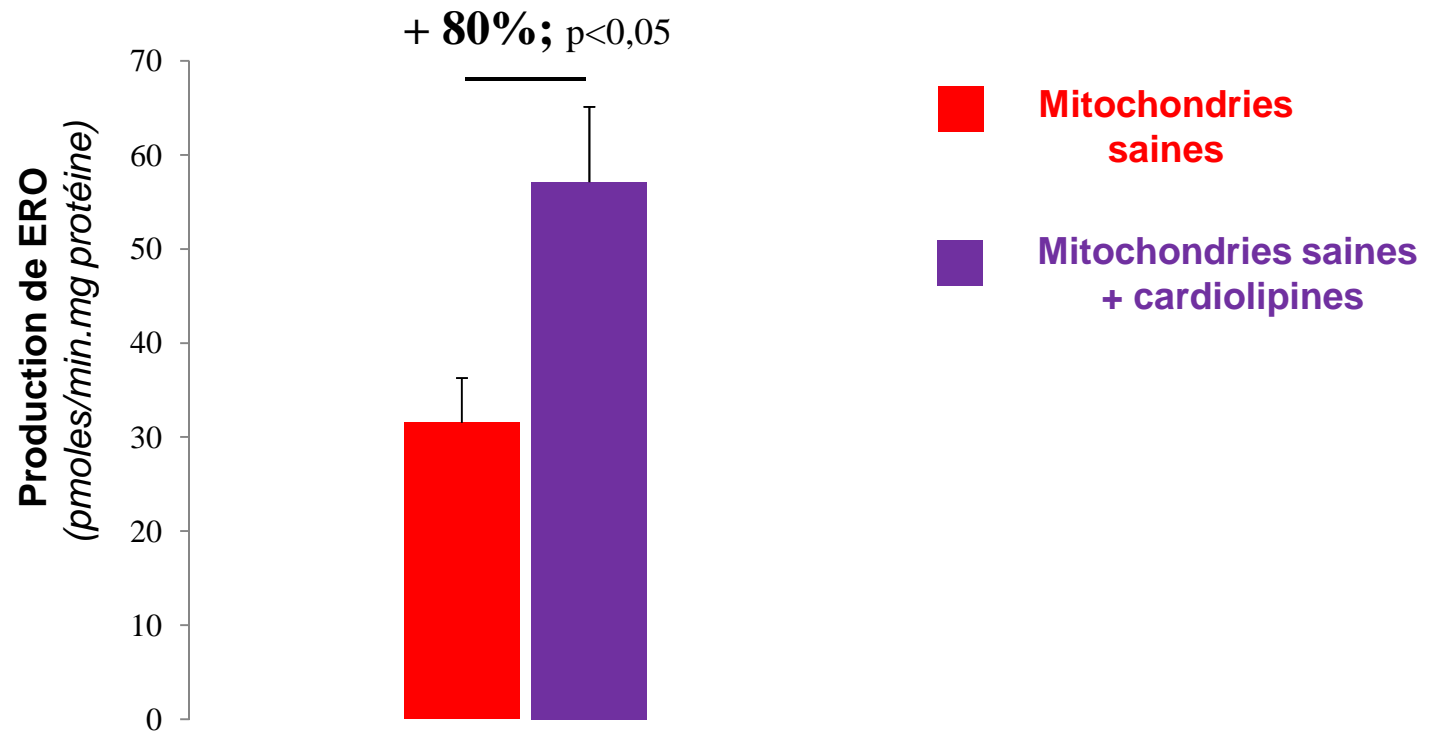
Enrichissement en cardiolipines entraîne \uparrow gaspillage d'énergie non lié au système de phosphorylation dans les mitochondries de foie

Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie de foie: rôle des cardiolipines ?



↑ **gaspillage d'énergie non lié au système de phosphorylation serait dépend du substrat respiratoire**

Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie de foie: rôle des cardiolipines ?



enrichissement en cardiolipines entraine une augmentation de la production d'ERO



Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie: conclusion

la dénutrition cancéreuse s'accompagne:

- ✓ diminution de la capacité maximale à synthétiser l'ATP dans les mitochondries musculaires

rôle ?



Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie: conclusion

la dénutrition cancéreuse s'accompagne:

- ✓ diminution de la capacité maximale à synthétiser l'ATP dans les mitochondries musculaires

rôle ?

- ✓ diminution de l'efficacité de la conversion énergétique dans les mitochondries de foie

stade tardif de la maladie ?



Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie: conclusion

la dénutrition cancéreuse s'accompagne:

- ✓ diminution de la capacité maximale à synthétiser l'ATP dans les mitochondries musculaires

rôle ?

- ✓ diminution de l'efficacité de la conversion énergétique dans les mitochondries de foie

stade tardif de la maladie ?

- ✓ augmentation du gaspillage d'énergie non lié au système de phosphorylation



Dénutrition cancéreuse et Mitochondrie: conclusion

la dénutrition cancéreuse s'accompagne:

- ✓ diminution de la capacité maximale à synthétiser l'ATP dans les mitochondries musculaires

rôle ?

- ✓ diminution de l'efficacité de la conversion énergétique dans les mitochondries de foie

stade tardif de la maladie ?

- ✓ augmentation du gaspillage d'énergie non lié au système de phosphorylation

- ✓ augmentation de la quantité de cardiolipines

origine de cet augmentation ?

rôle des modification de composition en AG ?

Merci de votre attention

INSERM UMR 1069

Charles Couet

Philippe Bougnoux

Stéphan Chevalier

Mimsy Julienne

Caroline Goupille

Michelle Pinault

Stéphane Servais



Axe de Valorisation des produits de la mer