

JEUDI 13 MARS 2025

MAS Paris, 13e

10 rue des terres au curé



CANCERS ET TUMEURS RARES :
**PREDISPOSITIONS
OU EXPOSITIONS ?**

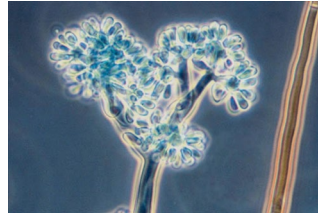
GROUPE CANCERS ET TUMEURS RARES

Les pesticides SDHi : des perturbateurs mitochondriaux à potentiel cancérigène

Sylvie Bortoli

INSERM UMRS 1124 – Université Paris Cité

Les SDHi sont des fongicides utilisés pour lutter contre les moisissures



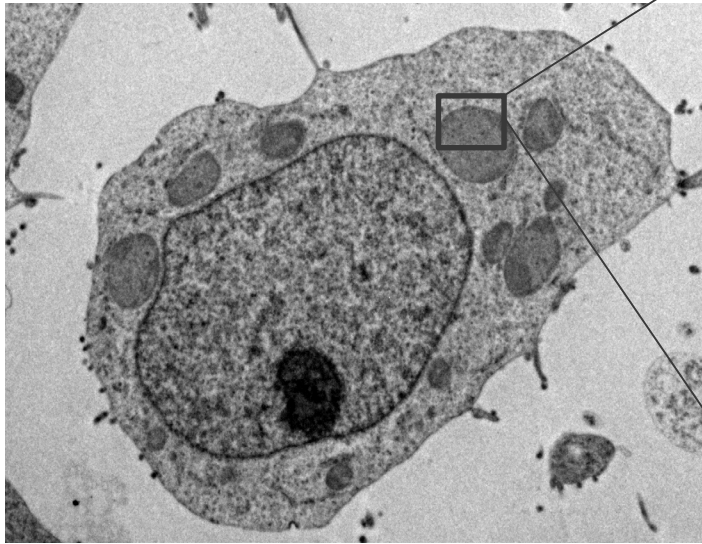
T

SDHi

- Fongicides
- Grande variété de cultures
- Utilisation accrue
- **Limiter la prolifération de champignons qui altèrent le rendement des cultures**

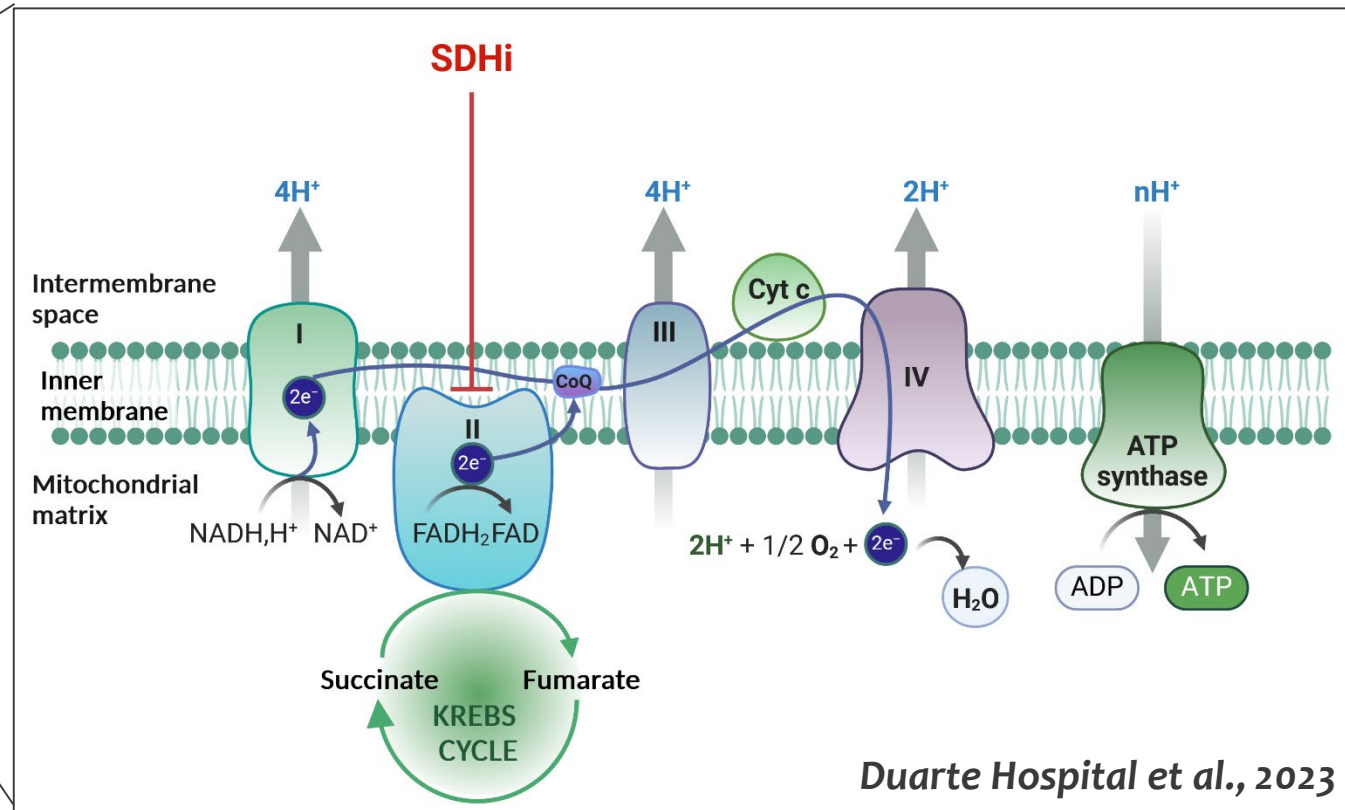


Les SDHi ciblent la succinate déshydrogénase, le complexe II de la CRM



Cible des SDHi
=
mitochondrie

- Respiration cellulaire
- Production d'ATP
- Métabolisme
- Mort cellulaire
- Production de ROS
- Métabolites & cofacteurs/épigénétique



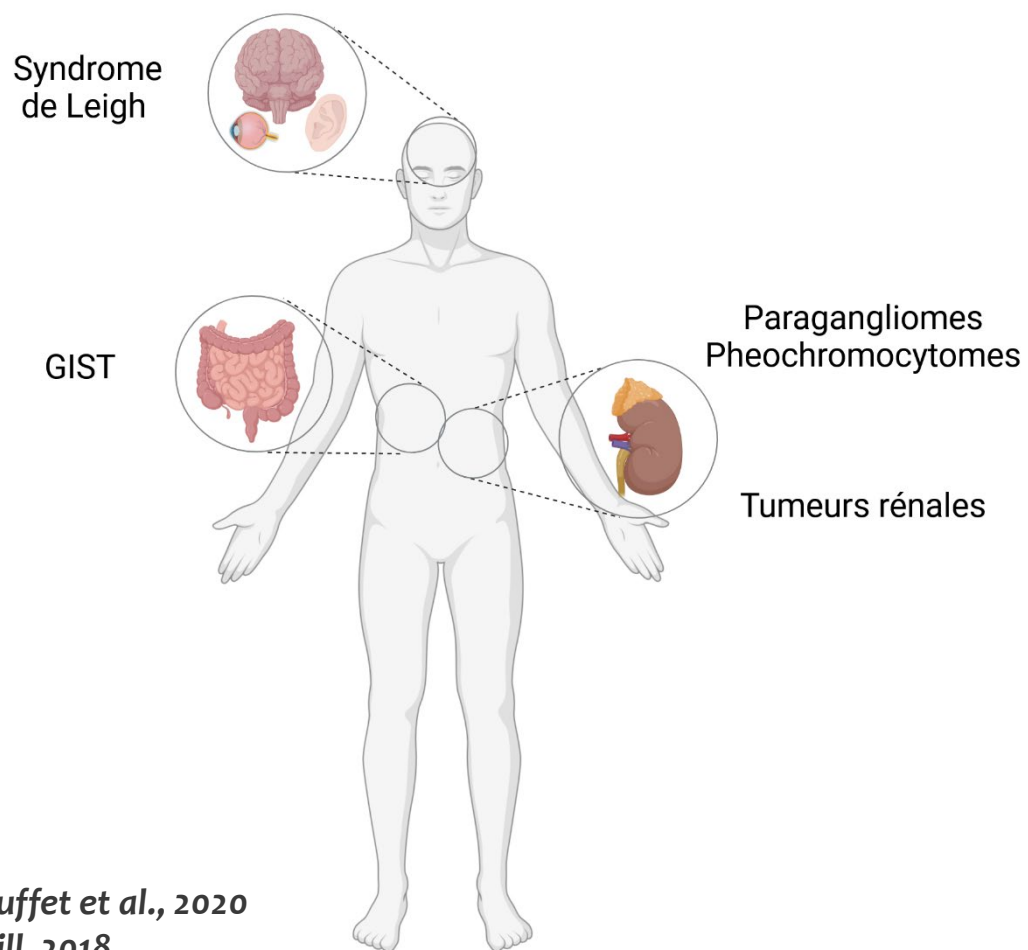
Mécanisme d'action des SDHi

= inhibition de la succinate déshydrogénase (SDH)

- Complexe II de la chaîne respiratoire des mitochondries
- 2 fonctions = transport d'électrons + cycle de Krebs

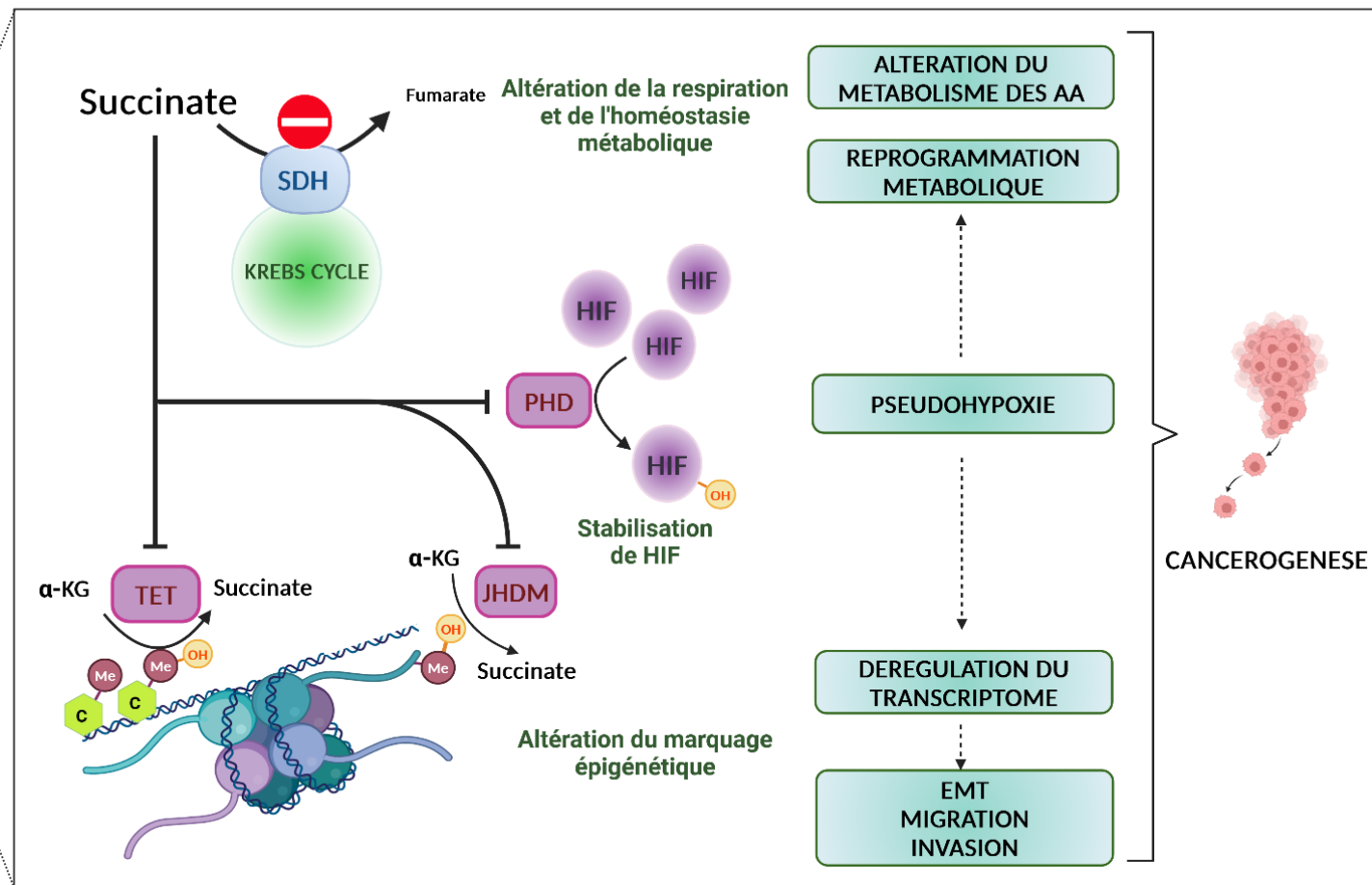
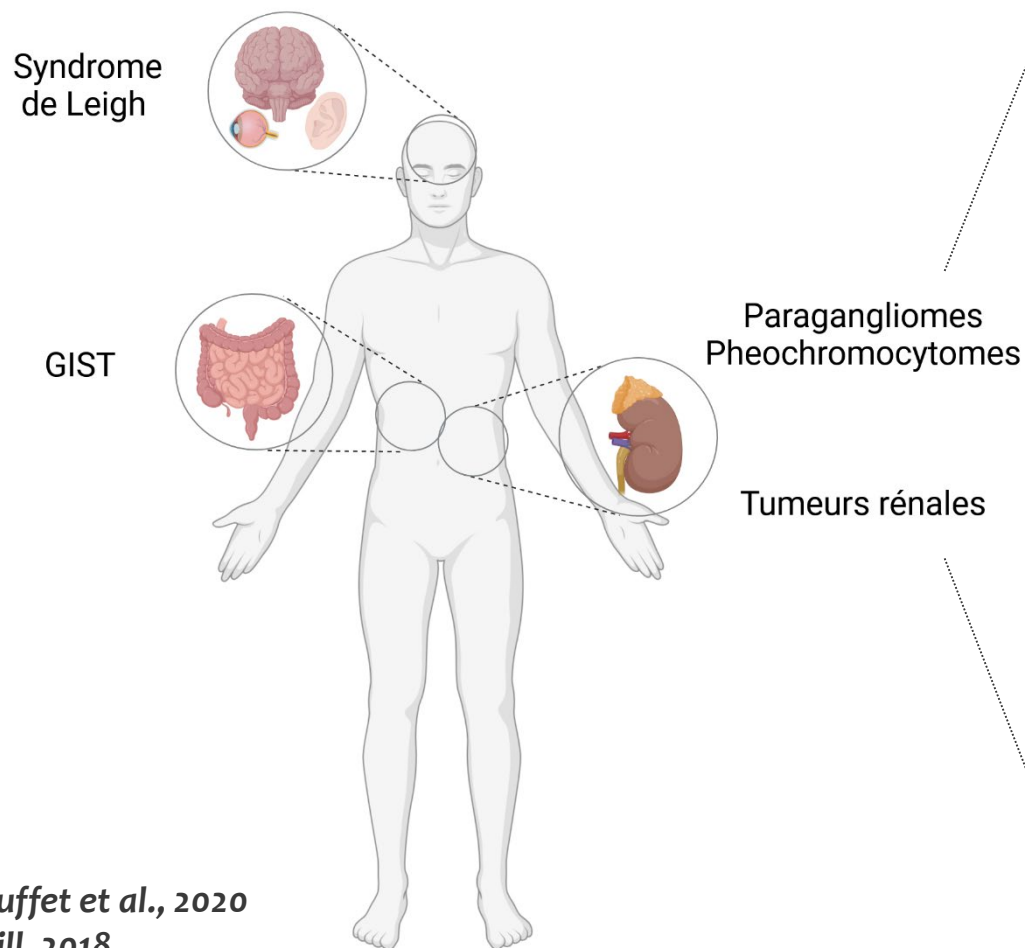
Certaines tumeurs rares sont liées à des mutations dans les gènes codant la SDH

Inactivation génétique de la SDH



Certaines tumeurs rares sont liées à des mutations dans les gènes codant la SDH

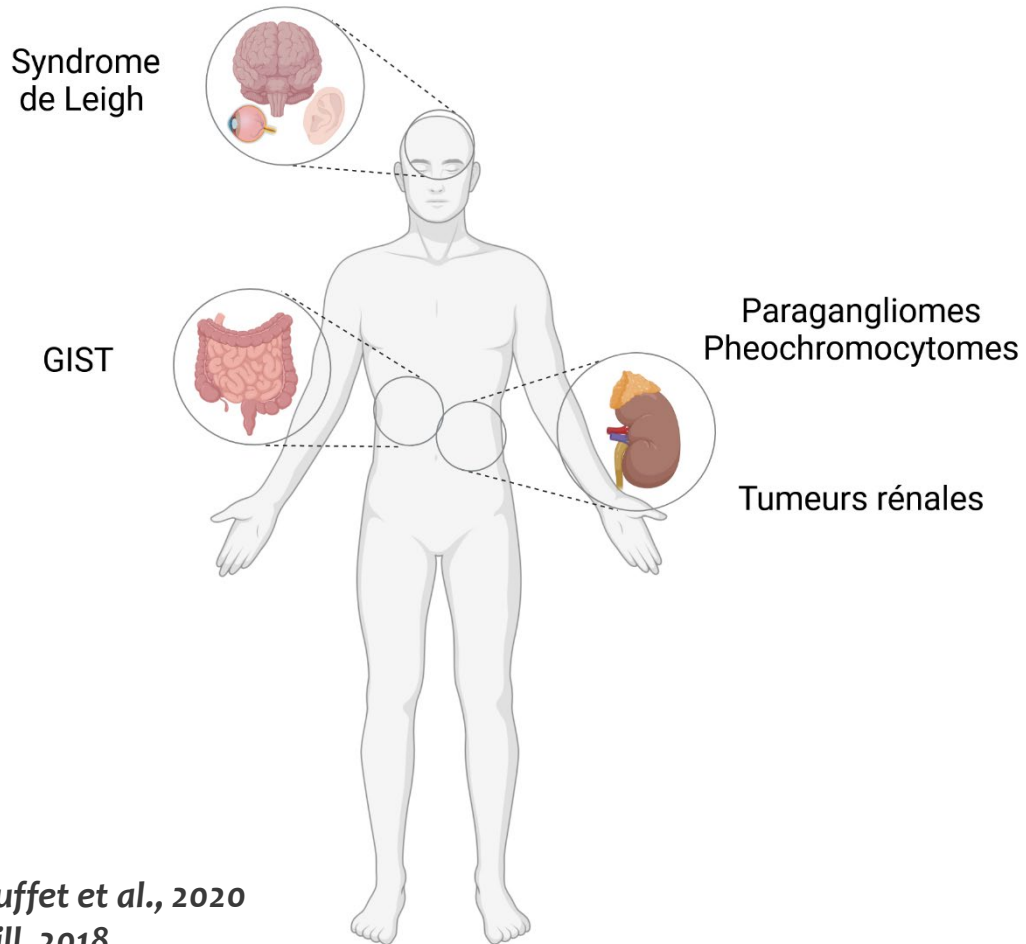
Inactivation génétique de la SDH



Letouzé et al. 2013; Lussey-Lepoutre et al. 2015; Morin et al. 2020; Moog et al. 2020

Certaines tumeurs rares sont liées à des mutations dans les gènes codant la SDH

Inactivation génétique de la SDH



Inactivation chimique de la SDH par les SDHi

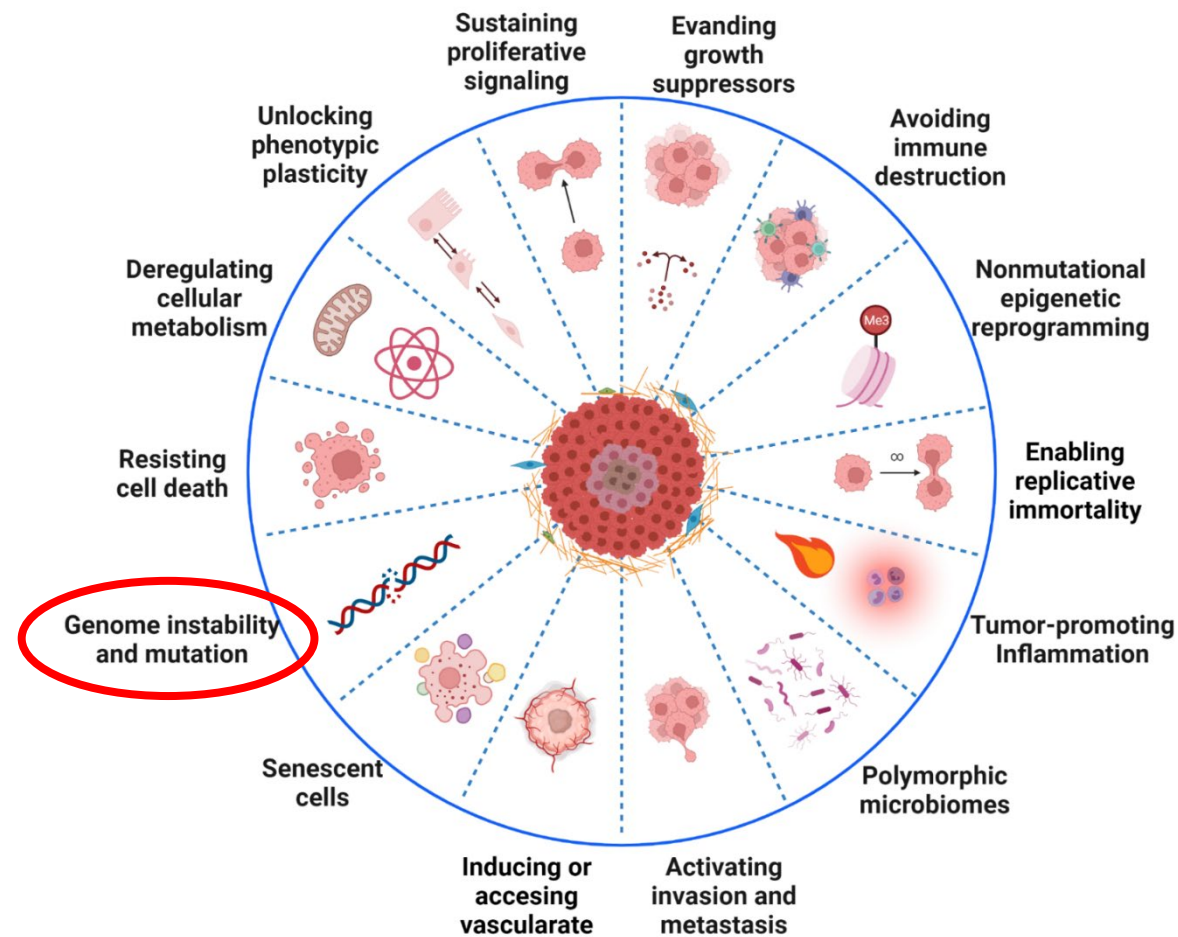


- Très peu de littérature scientifique
- Pas de données épidémiologiques

Pesticides SDHi et cancer : quelle problématique?

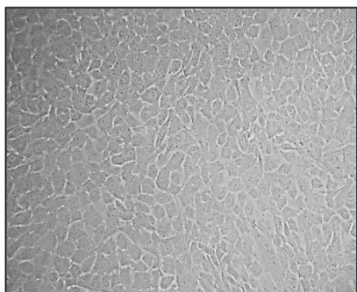
- **Mécanisme d'action connu** : inhibition de la SDH codée par des gènes considérés comme suppresseurs de tumeurs
- **Evidences cliniques** de la perte d'activité de la SDH chez l'être humain (*Buffet 2020*)
- **Absence de spécificité des SDHi** vis à vis des champignons (*Bénit et al., 2019; Sierotzki and Scalliet, 2013*)
- **Données disponibles sur les effets cancérogènes des SDHi**
 - ✓ Tests d'évaluation réglementaires /firmes
 - ✓ Tumeurs chez le rongeur
 - ✓ **MAIS** absence de génotoxicité
 - la plupart des SDHi (10/13) sont classés **NON CANCERIGENES**

➤ **Potentiel impact sur d'autres caractéristiques du cancer ?**



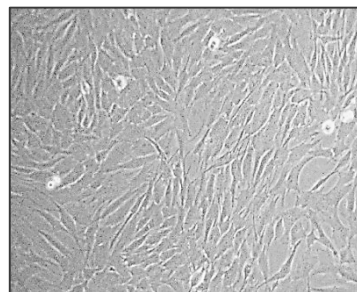
Impact d'une exposition aux SDHi dans des cellules humaines coliques ?

- **Voie d'exposition** de la population générale aux SDHi : alimentation
- **Organe cible** : côlon
- **Modèles cellulaires** :



HCEC-1CT

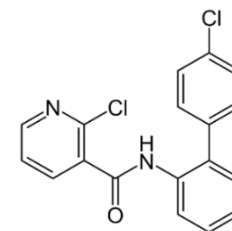
Immortalized human colon epithelial cell line derived from a biopsy of healthy colon



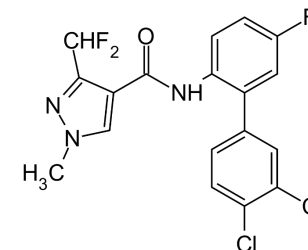
HCEC-1CTRPA

HCEC-1CT cells with driver mutations of CRC

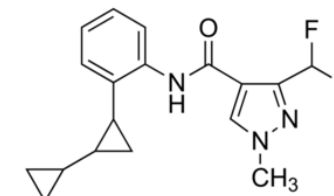
APC -/-
KRAS +++
TP53 -/-



Boscalid



Bixafen



Sedaxane

Doses

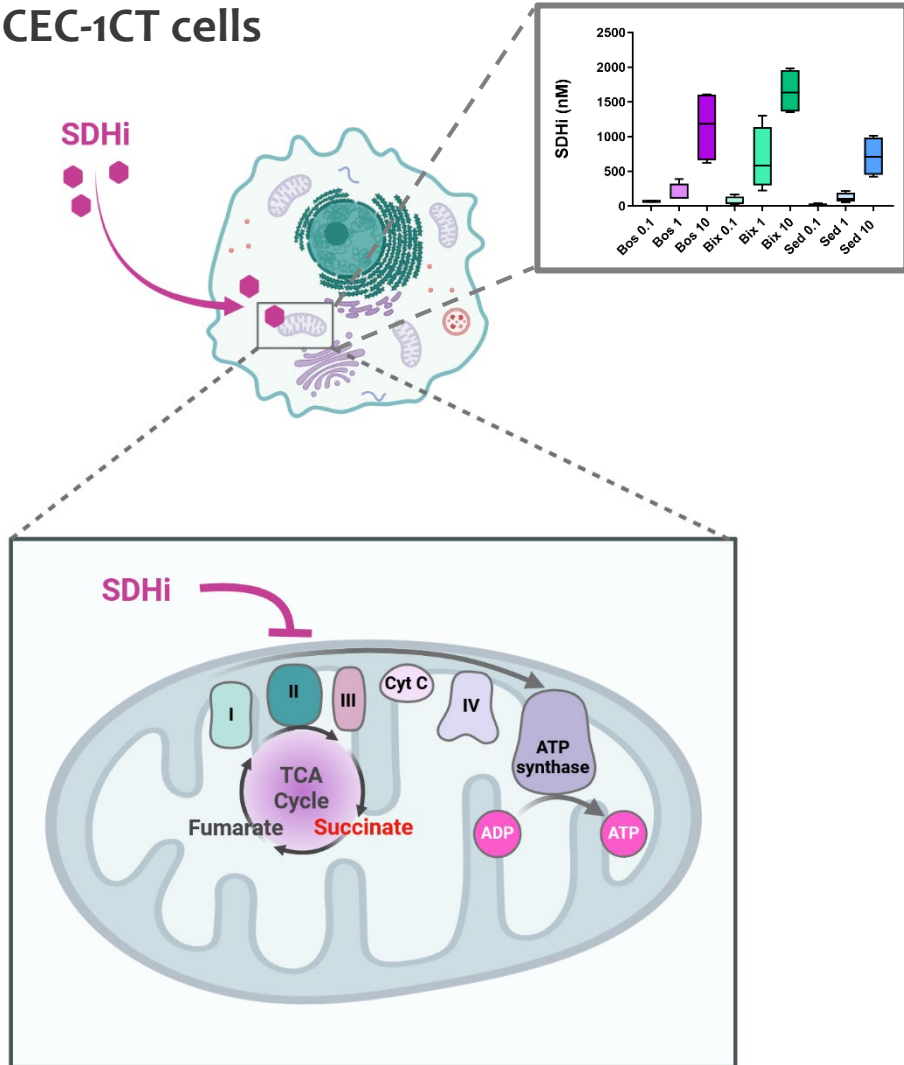
0.1, 1 and 10 μ M
(extrapolées à partir de la Dose Journalière Admissible)

Exposition

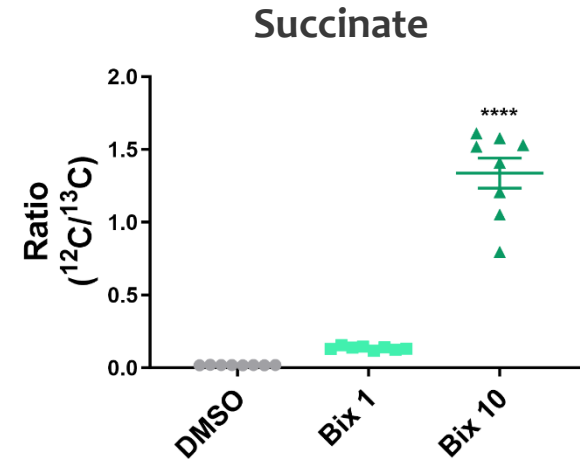
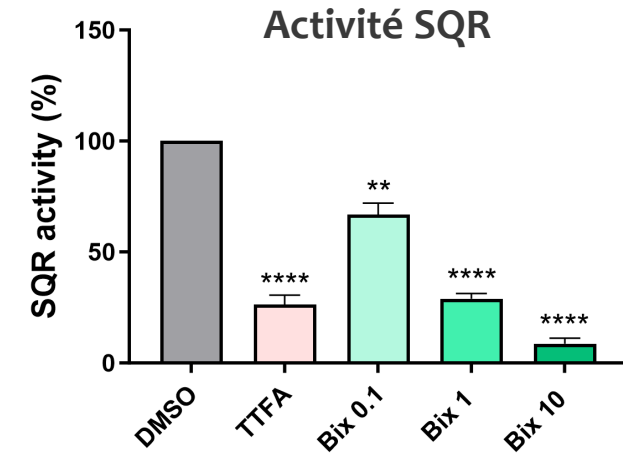
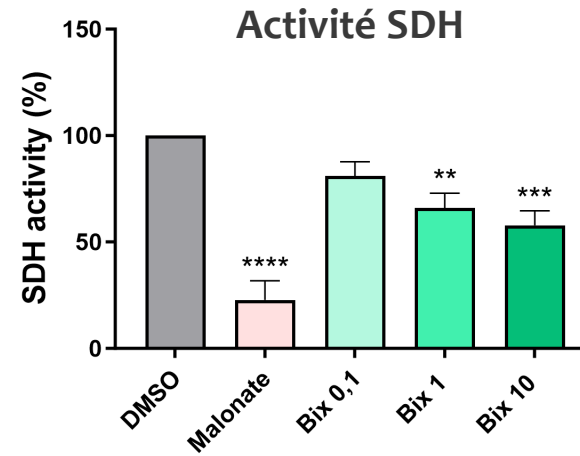
Courte → 48h
Sub-chronique → 3 semaines

Le bixafène inhibe les 2 fonctions du complexe SDH et entraine une accumulation de succinate

HCEC-1CT cells

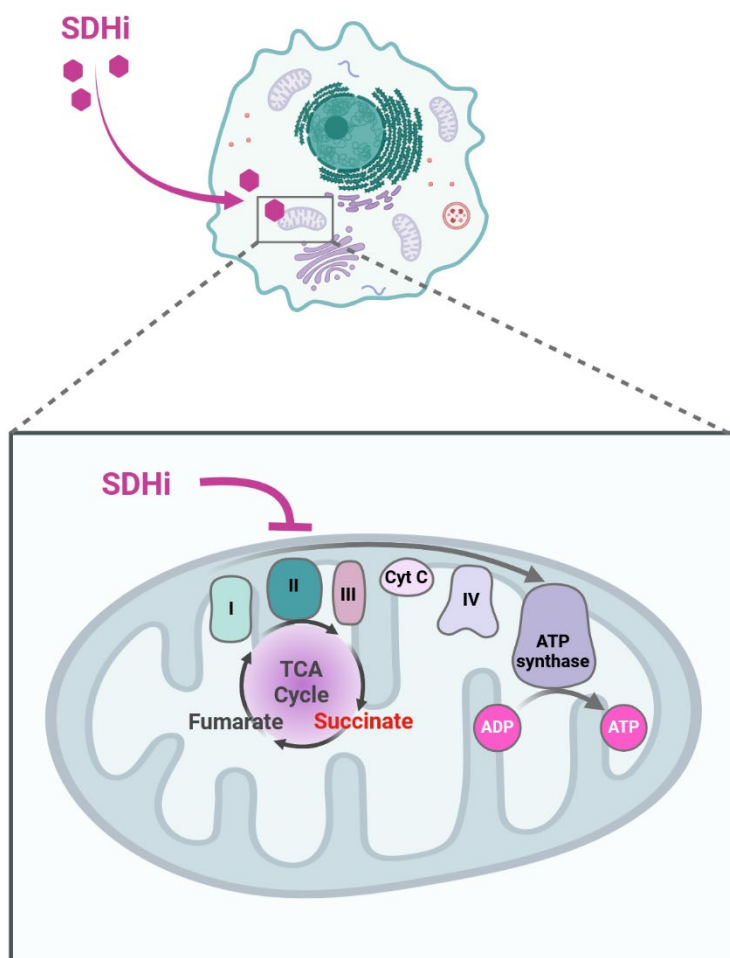


Activité du complexe II de la chaîne respiratoire des mitochondries

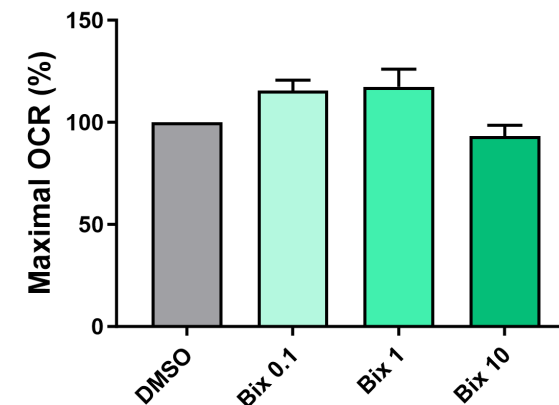
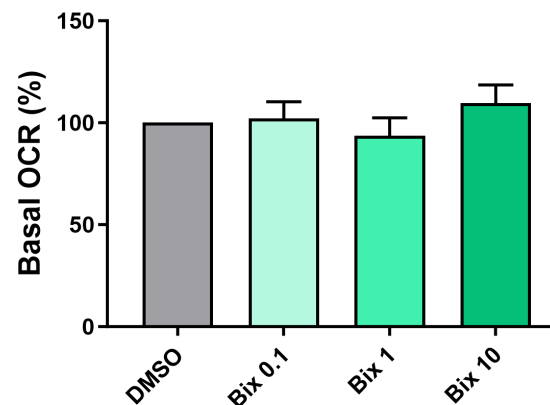


Le bixafène altère modérément la respiration cellulaire dans les cellules humaines, mais...

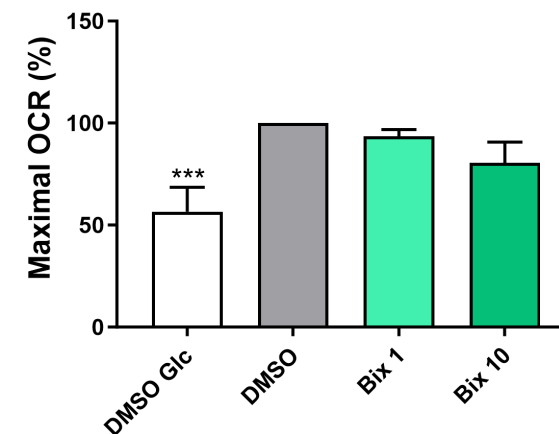
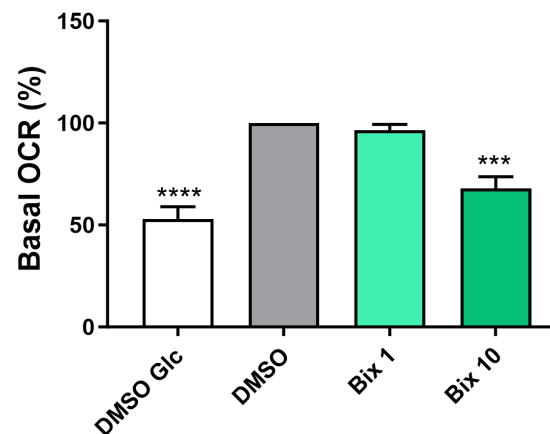
HCEC-1CT cells



Respiration dans milieu + GLUCOSE

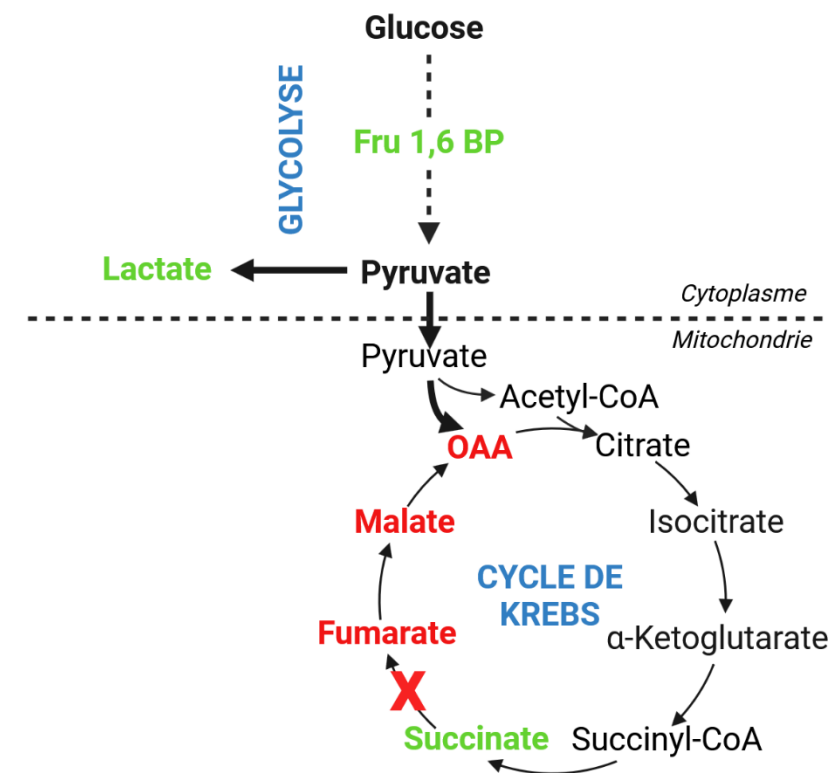
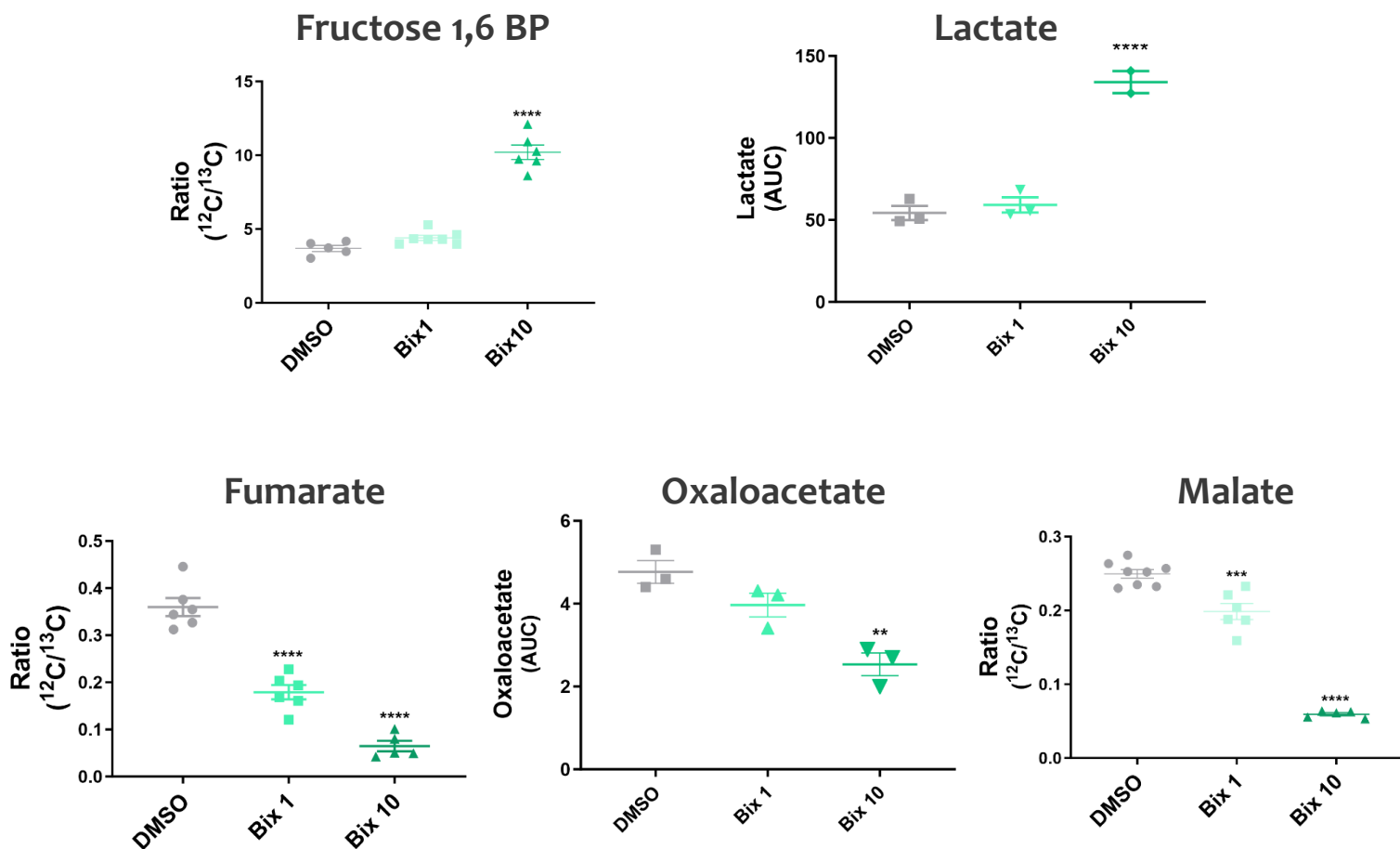


Respiration dans milieu - GLUCOSE/+ GALACTOSE



Le bixafène induit une reprogrammation métabolique...

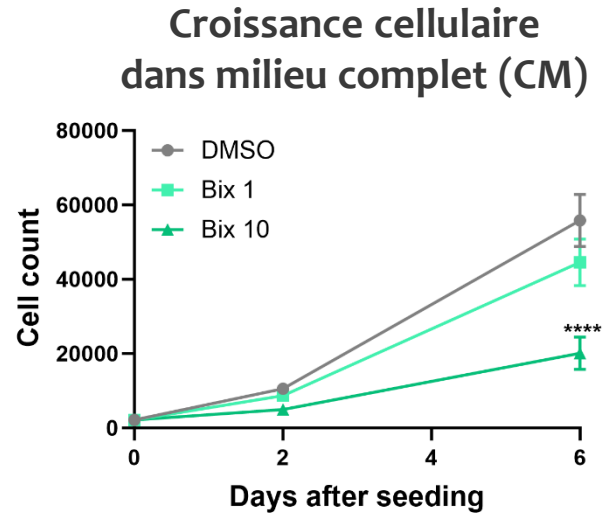
HCEC-1CT cells





... associée à un ralentissement de la prolifération cellulaire

HCEC-1CT cells

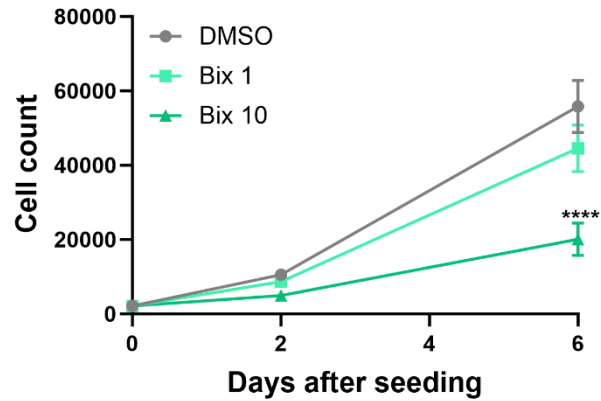




... associée à un ralentissement de la prolifération cellulaire

HCEC-1CT cells

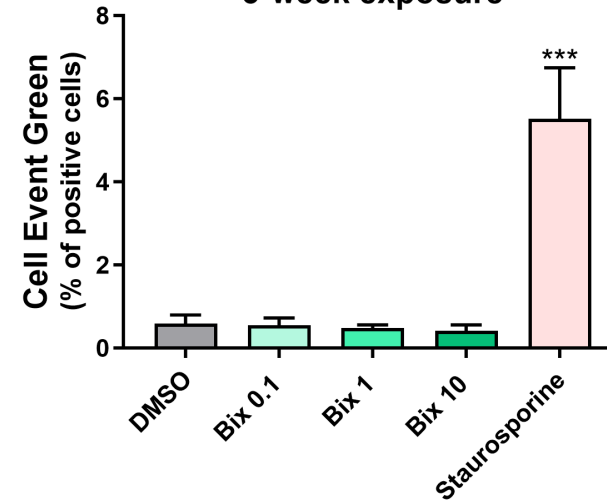
Croissance cellulaire dans milieu complet (CM)



Mort cellulaire?



3-week exposure

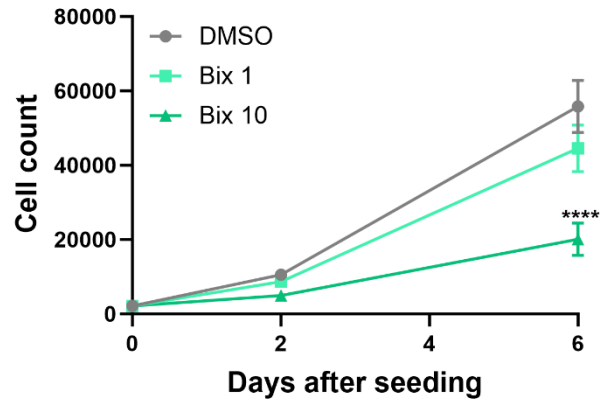




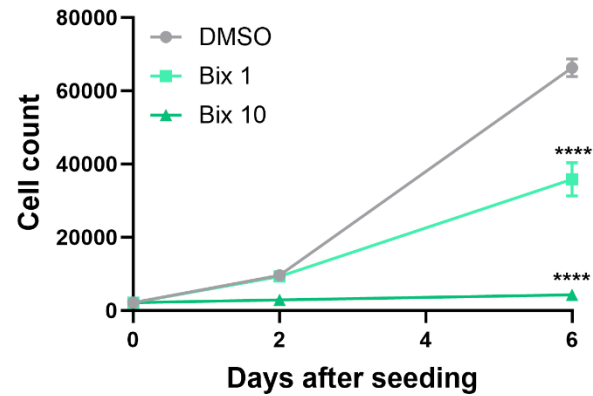
... associée à un ralentissement de la prolifération cellulaire

HCEC-1CT cells

Croissance cellulaire
dans milieu complet (CM)



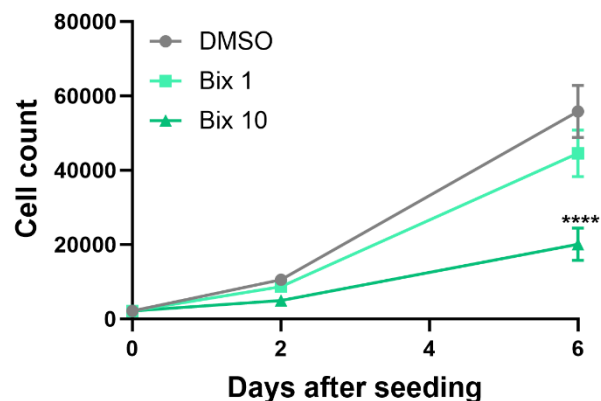
Croissance cellulaire
dans CM sans PYR



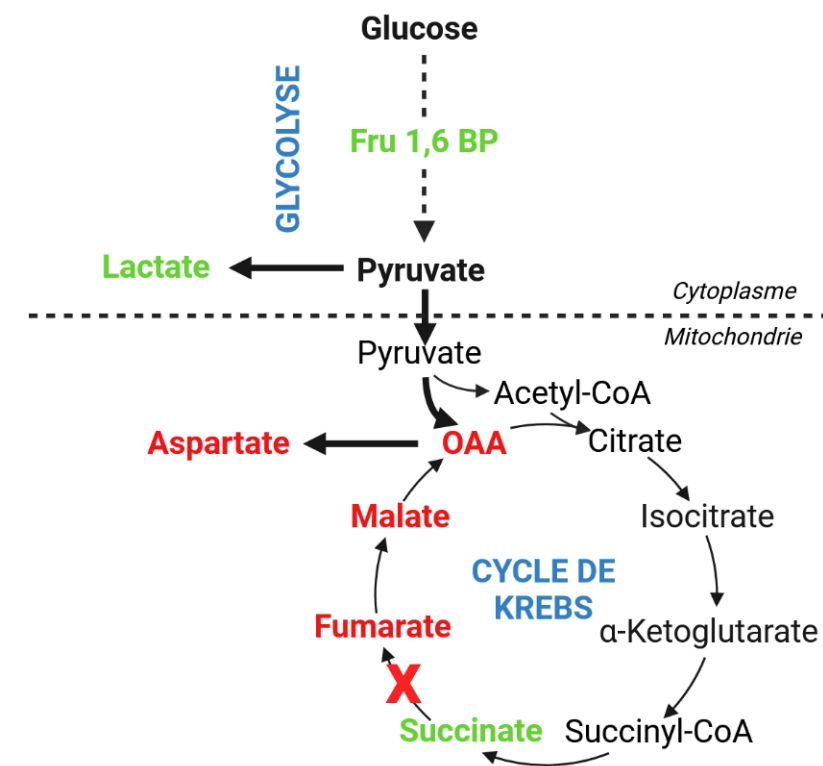
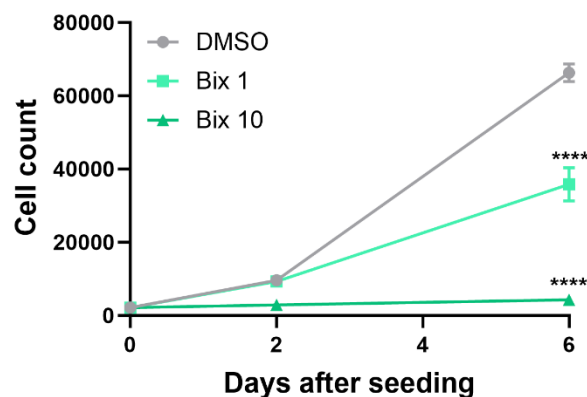
... associée à un ralentissement de la prolifération cellulaire

HCEC-1CT cells

Croissance cellulaire
dans milieu complet (CM)



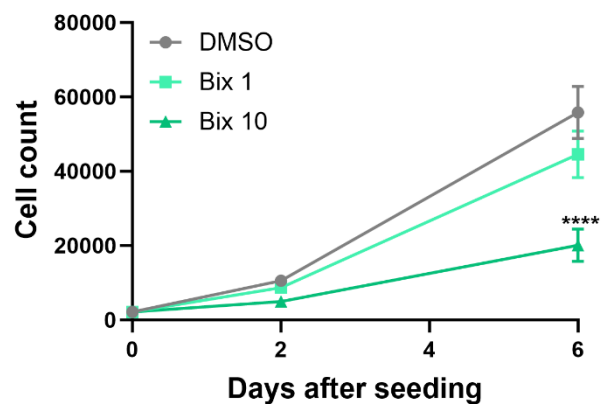
Croissance cellulaire
dans CM sans PYR



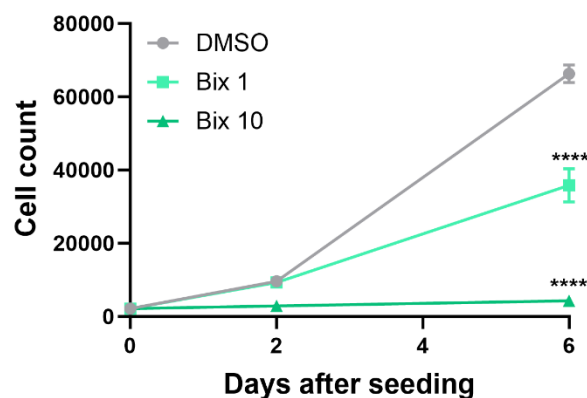
... associée à un ralentissement de la prolifération cellulaire

HCEC-1CT cells

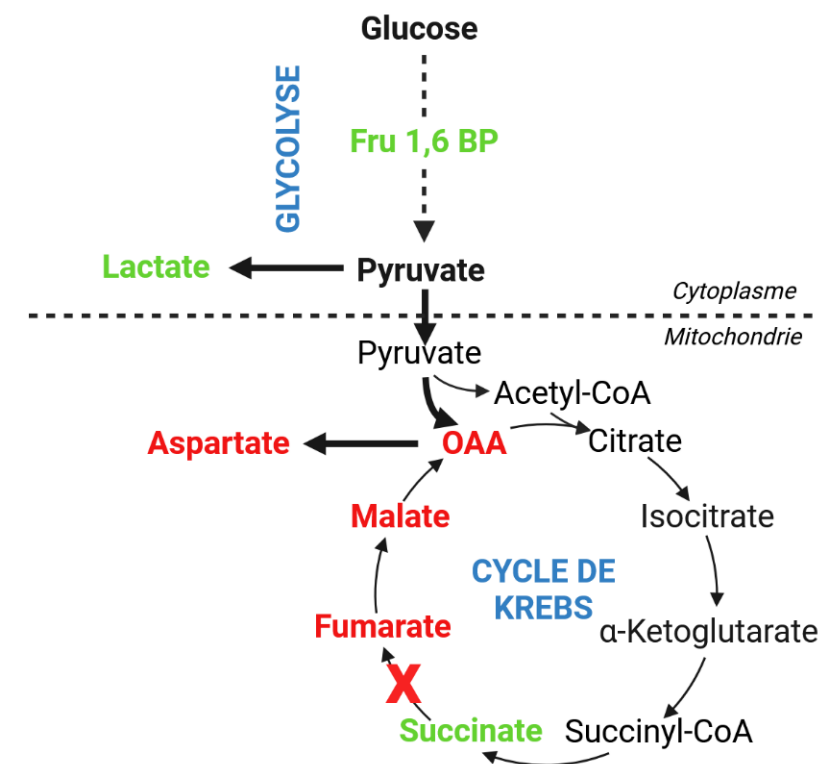
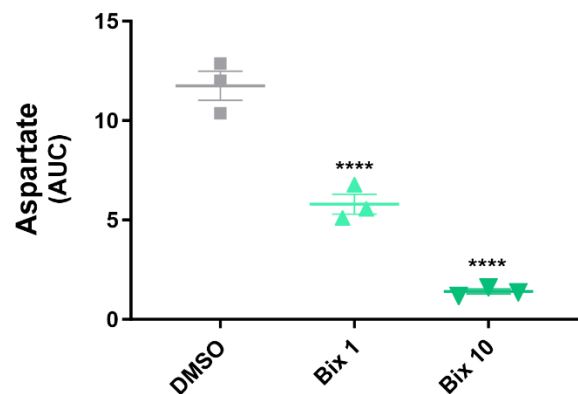
Croissance cellulaire
dans milieu complet (CM)



Croissance cellulaire
dans CM sans PYR



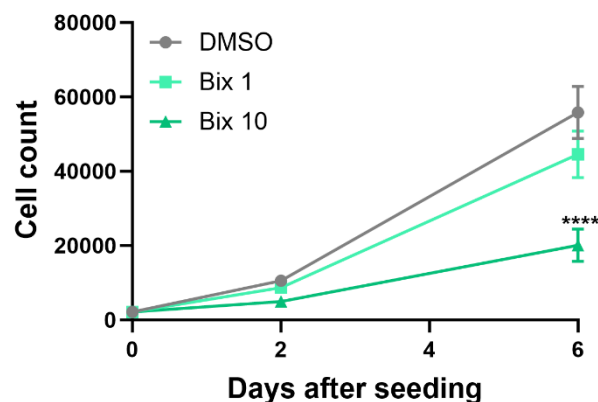
Aspartate



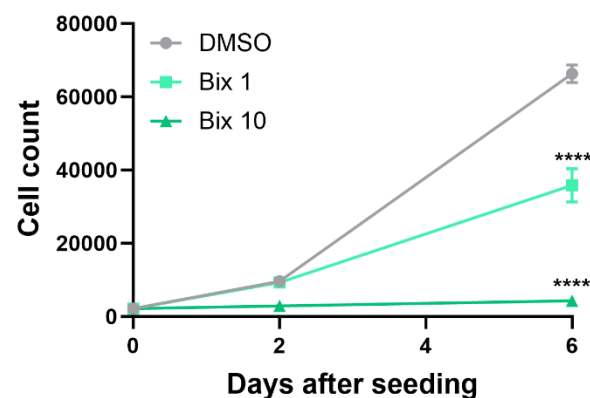
... associée à un ralentissement de la prolifération cellulaire

HCEC-1CT cells

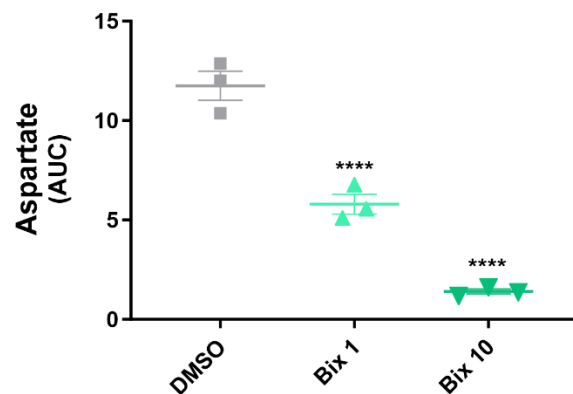
Croissance cellulaire dans milieu complet (CM)



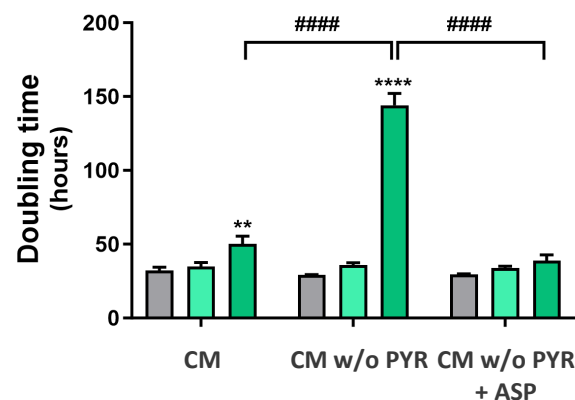
Croissance cellulaire dans CM sans PYR



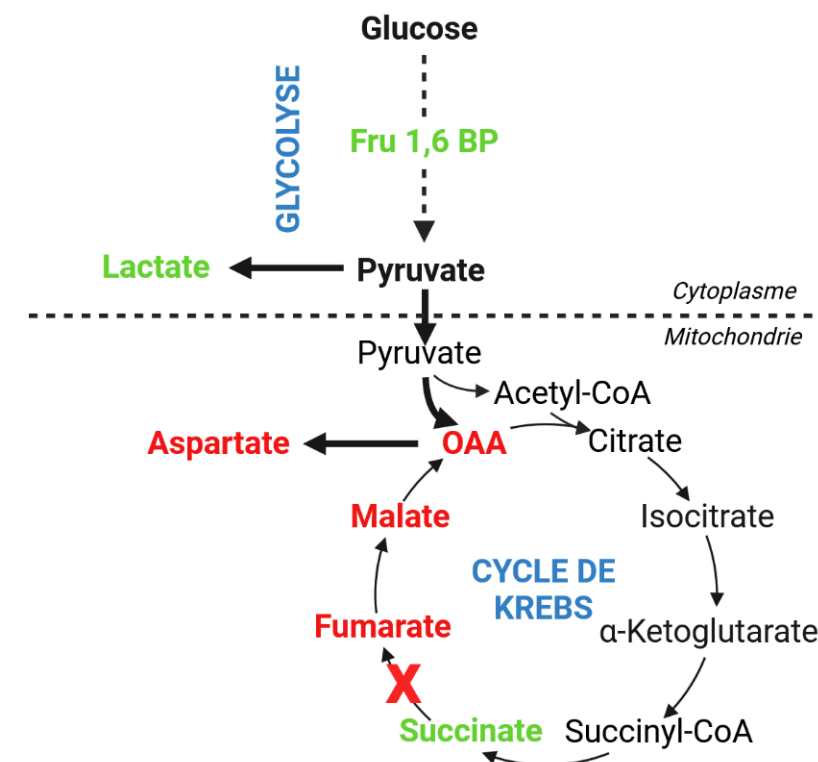
Aspartate



Tps de doublement



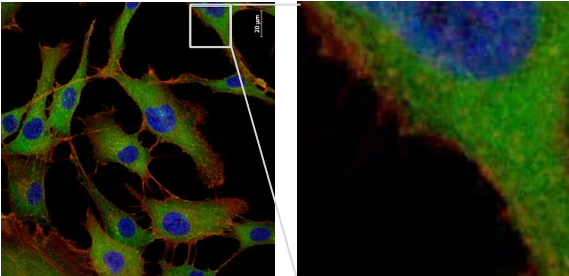
+ ASP



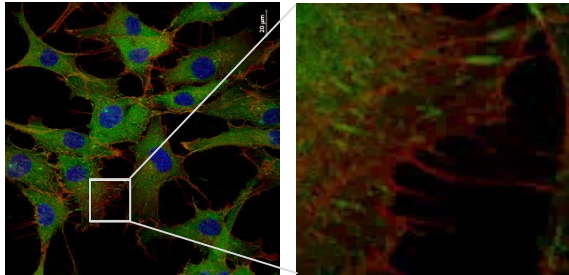
Le bixafène induit des modifications morphologiques typiques d'une EMT

HCEC-1CT cells

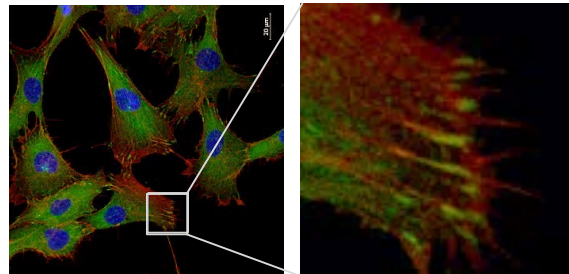
DMSO



BIX 1



BIX 10



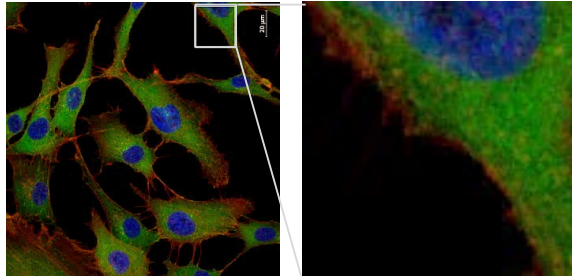
DAPI/Actin/Paxilin

Le bixafène induit des modifications morphologiques typiques d'une EMT

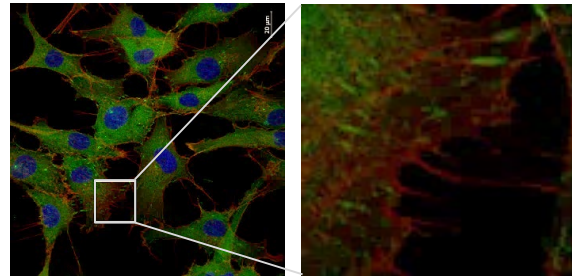
HCEC-1CT cells

GSEA analysis

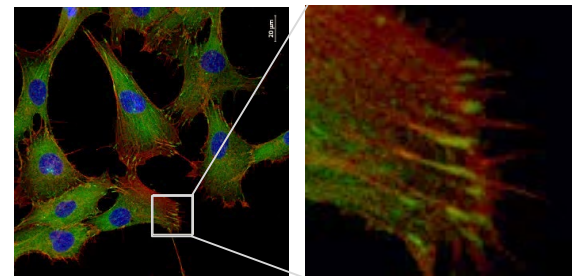
DMSO



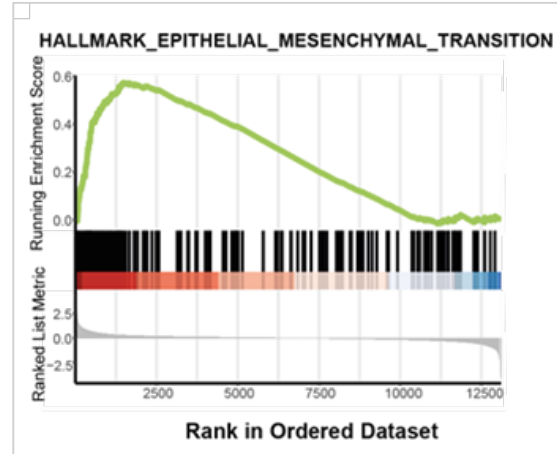
BIX 1



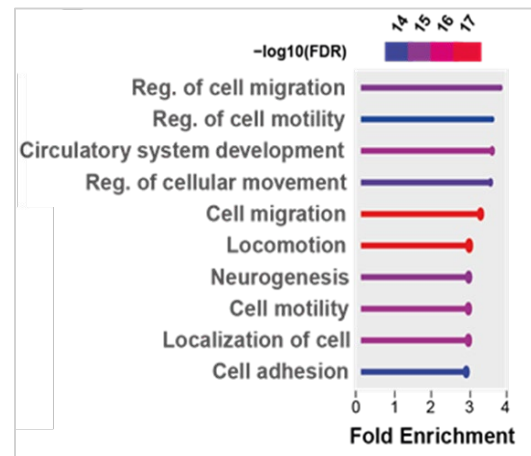
BIX 10



DAPI/Actin/Paxilin



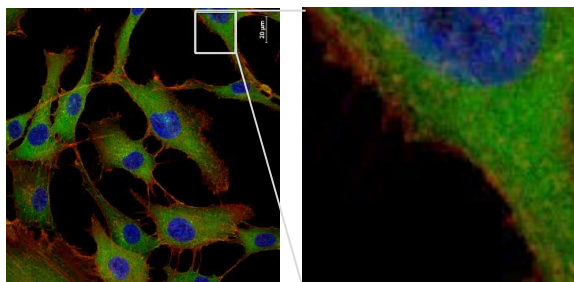
Pathway enrichment



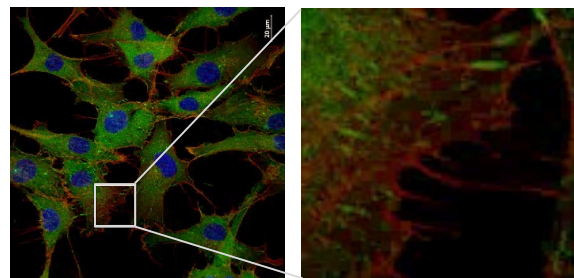
Le bixafène augmente les capacités de migration, d'invasion et d'adhésion

HCEC-1CT cells

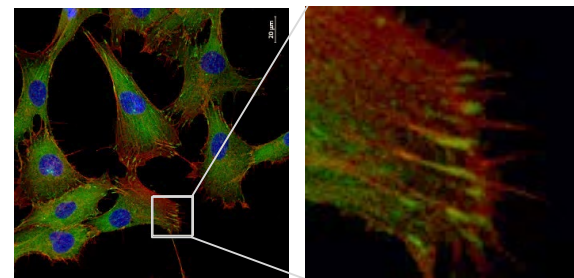
DMSO



BIX 1

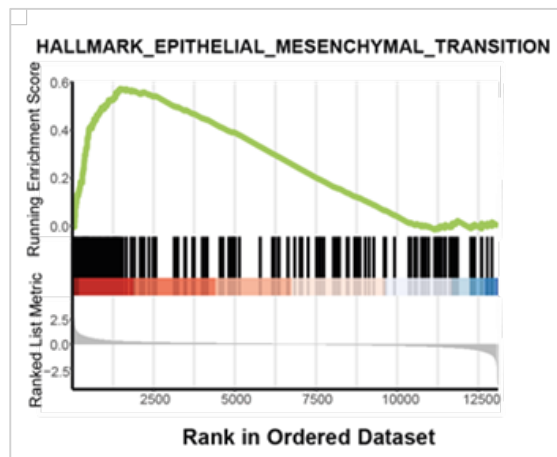


BIX 10

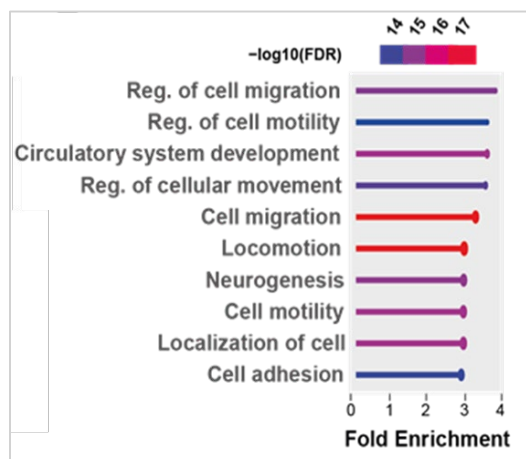


DAPI/Actin/Paxilin

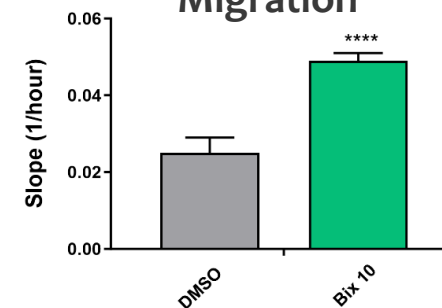
GSEA analysis



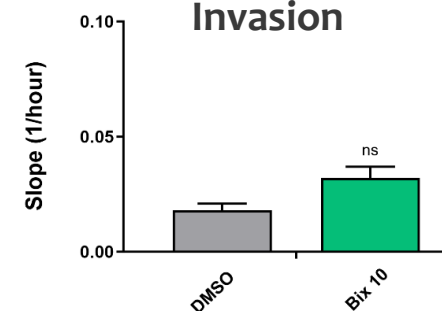
Pathway enrichment



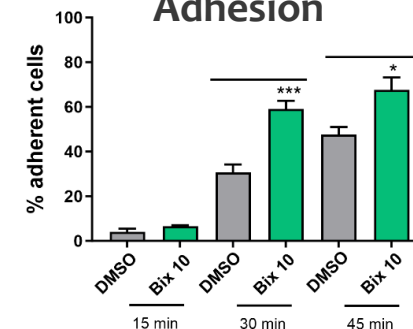
Migration



Invasion



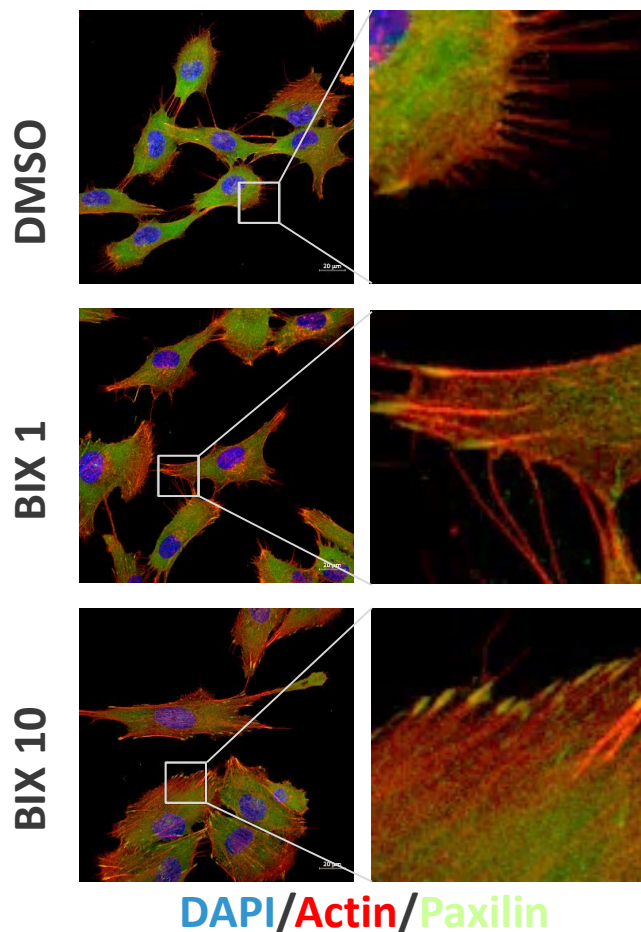
Adhésion



Les effets du bixafène sont majorés dans des cellules coliques transformées

HCEC-1CTRPA cells

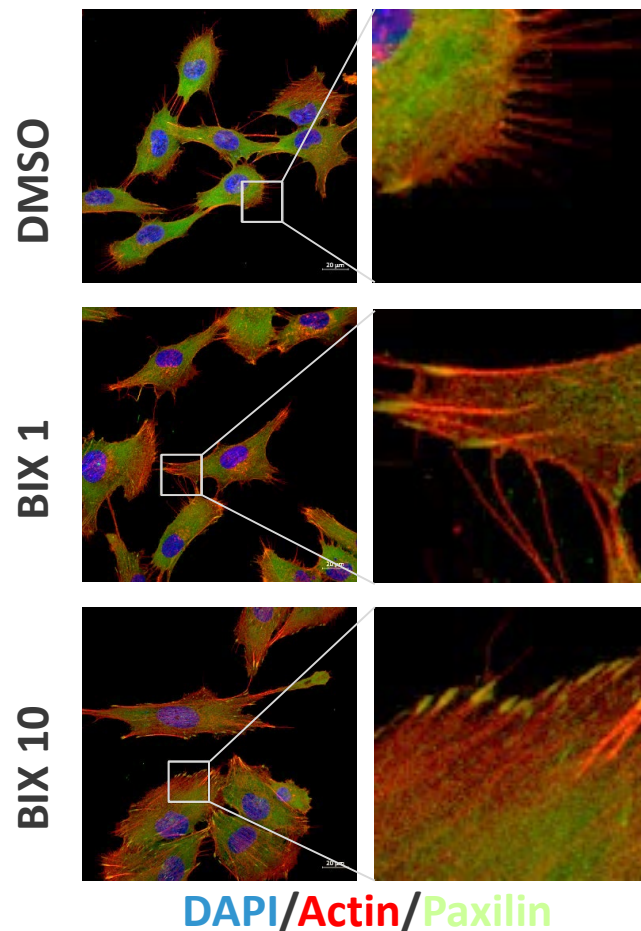
MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES



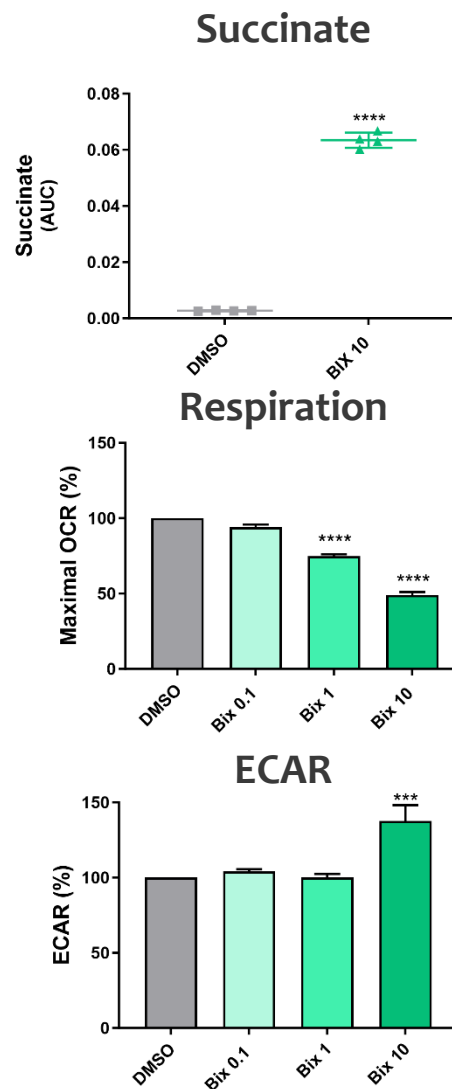
Les effets du bixafène sont majorés dans des cellules coliques transformées

HCEC-1CTRPA cells

MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES



REPROGRAMMATION METABOLIQUE

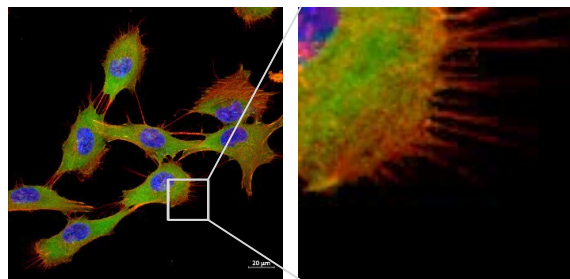


Les effets du bixafène sont majorés dans des cellules coliques transformées

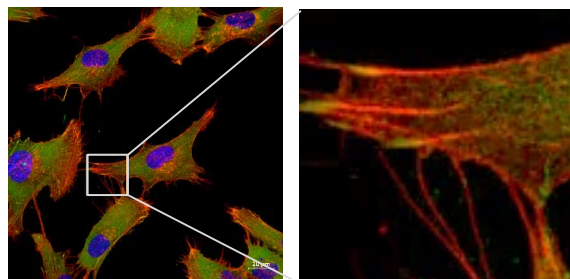
HCEC-1CTRPA cells

MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES

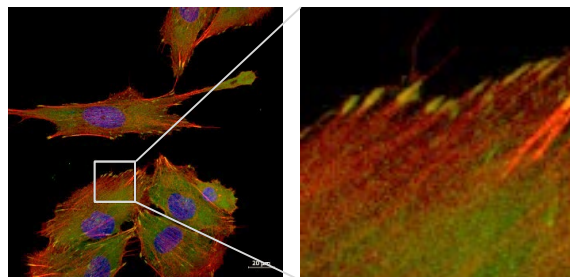
DMSO



BIX 1



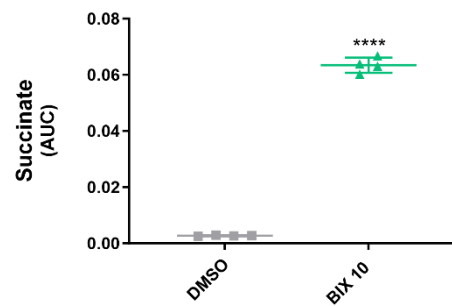
BIX 10



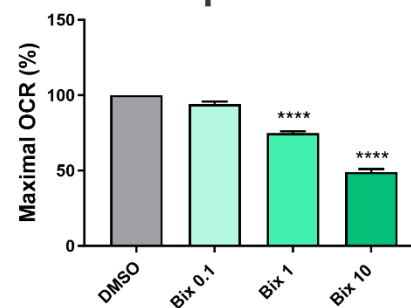
DAPI/Actin/Paxilin

REPROGRAMMATION METABOLIQUE

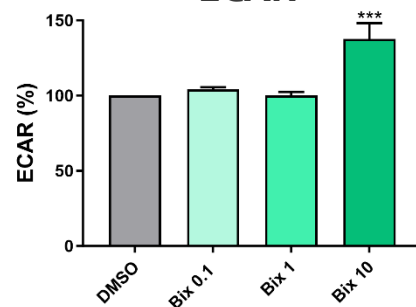
Succinate



Respiration

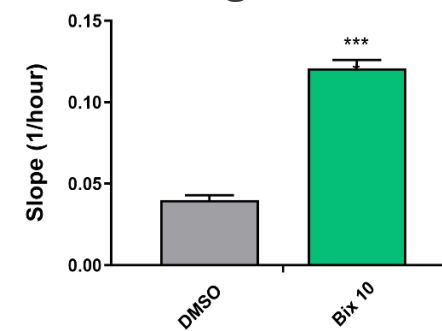


ECAR

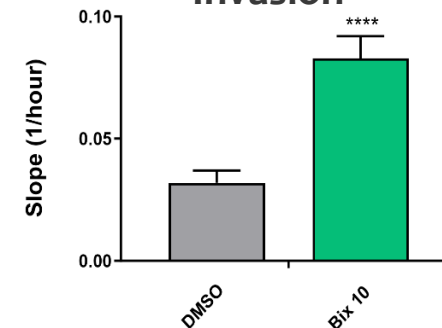


CAPACITES DE MIGRATION, INVASION & ADHESION

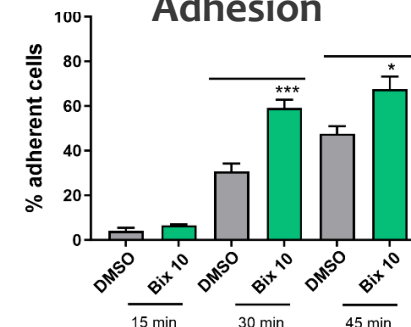
Migration



Invasion

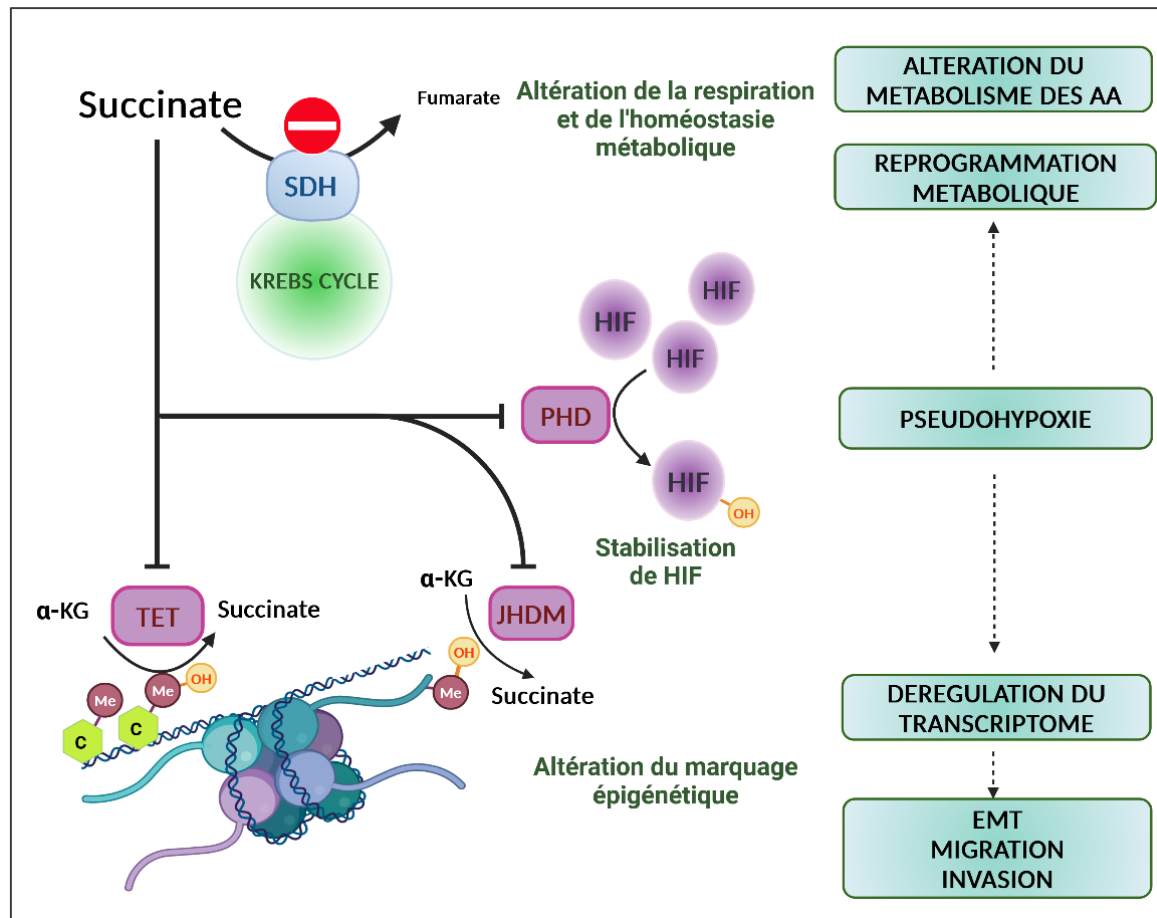


Adhésion



L'exposition aux SDHi reproduit certains effets observés dans les tumeurs SDH^{-/-}

Inactivation génétique de la SDH



Inactivation chimique de la SDH par les SDHi

- ✓ Accumulation de succinate
- ✓ Dépendance au pyruvate et à l'aspartate
- ✓ Switch métabolique OXPHOS → glycolyse
- ✓ Reprogrammation transcriptionnelle
- ✓ Migration, invasion, adhésion



L'exposition aux SDHi reproduit certains effets observés dans les tumeurs SDH^{-/-}

TAKE HOME MESSAGE

- ✓ L'inactivation chimique de la SDH par le bixafen imite plusieurs événements clés observés lors de l'inactivation génétique dans les cancers déficients en SDHx
- ✓ Ces effets pourraient être impliqués dans le développement de tumeurs chez les rongeurs en réponse à une exposition chronique aux SDHi mais ils ne sont pas spécifiquement explorés par les tests d'évaluation réglementaires
- ✓ L'exposition aux SDHi pourrait induire une progression vers un phénotype plus agressif chez les patients atteints de cancers liés à des mutations SDHx
- ✓ Autres populations sensibles ?

Un grand merci à...

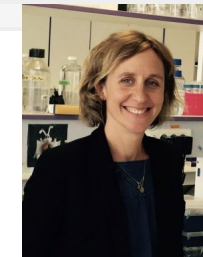


Metabogroup

Arnaud Tête
Carolina Duarte
Hospital
Kloé Debizet
Jules Imler
Xavier Coumoul



Céline Tomkiewicz
Etienne Blanc
Meriem Koual
Caroline Chauvet
... et toute la team



Collaborateurs

Dr Judith Favier
Dr Fatima Djouadi
Dr Sandrine Ellero-Simatos
Dr Anthony Lemarié
Dr Julien Dairou
Dr Florian Bellvert



Platform Cyto2BM
Dr Stéphanie Dupuy