



# CANCER : LE GLUCOSE EN QUESTION

DR DJIKEUSSI ELEONORE

Traité à l'usage des Etudiants en Santé

# INTRODUCTION

Les processus par lesquels une cellule se cancérisse restent sujets à débat.

La théorie génétique comme base à l'explication de la cancérogénèse a prédominé ces dernières années. Elle affirme que les dysfonctionnements cellulaires au cours du cancer proviennent d'un processus initiateur qui est une mutation génique ou anomalie chromosomique.

Actuellement, l'hypothèse métabolique est de plus en plus au cœur de l'analyse de la carcinogénèse. Elle soutient que les dysfonctionnements cellulaires au cours de la cancérogénèse y compris certaines dérégulations géniques, ont pour origine un dysfonctionnement mitochondrial.

Cette théorie est étayée par un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques et expérimentaux.

L'élément clé de la théorie métabolique est un défaut de la respiration cellulaire avec la mitochondrie au centre de ce processus pathologique résumé sous l'expression « effet WARBURG ».

Les « visions génétique et métabolique » du cancer ne se contredisent pas, au contraire se complètent. En effet, l'intégrité du génome nucléaire est sous la dépendance de l'intégrité mitochondriale, de sa capacité à fournir l'énergie dont les cellules ont besoin pour maintenir leur viabilité. Les processus de réparation du génome mitochondrial dépendent aussi des systèmes de réparation non mitochondriaux.

L'intérêt de l'analyse du lien entre cancérogénèse et facteurs environnementaux, en particulier la nutrition qui est un des piliers du métabolisme cellulaire, peut permettre de développer des mesures d'accompagnement pour le traitement et la prévention des cancers.

Un focus est porté sur la place du glucose et autres hydrates de carbones devenus prépondérants dans l'alimentation moderne envahie par des glucides à index glycémique élevé, et que l'on sait déjà en rapport avec le syndrome métabolique, problème de santé publique à venir dans le monde « globalisé ».

# **MITOCHONDRIE-METABOLISME ENERGETIQUE RESPIRATION CELLULAIRE.**

Les cellules extraient l'énergie à partir des composés organiques, glucides, protéines, acides gras qu'elles transforment en molécules simples.

Ce procédé libère de l'ATP (adénosine triphosphate) : c'est une énergie universelle qui alimente le travail cellulaire chez les procaryotes et eucaryotes.

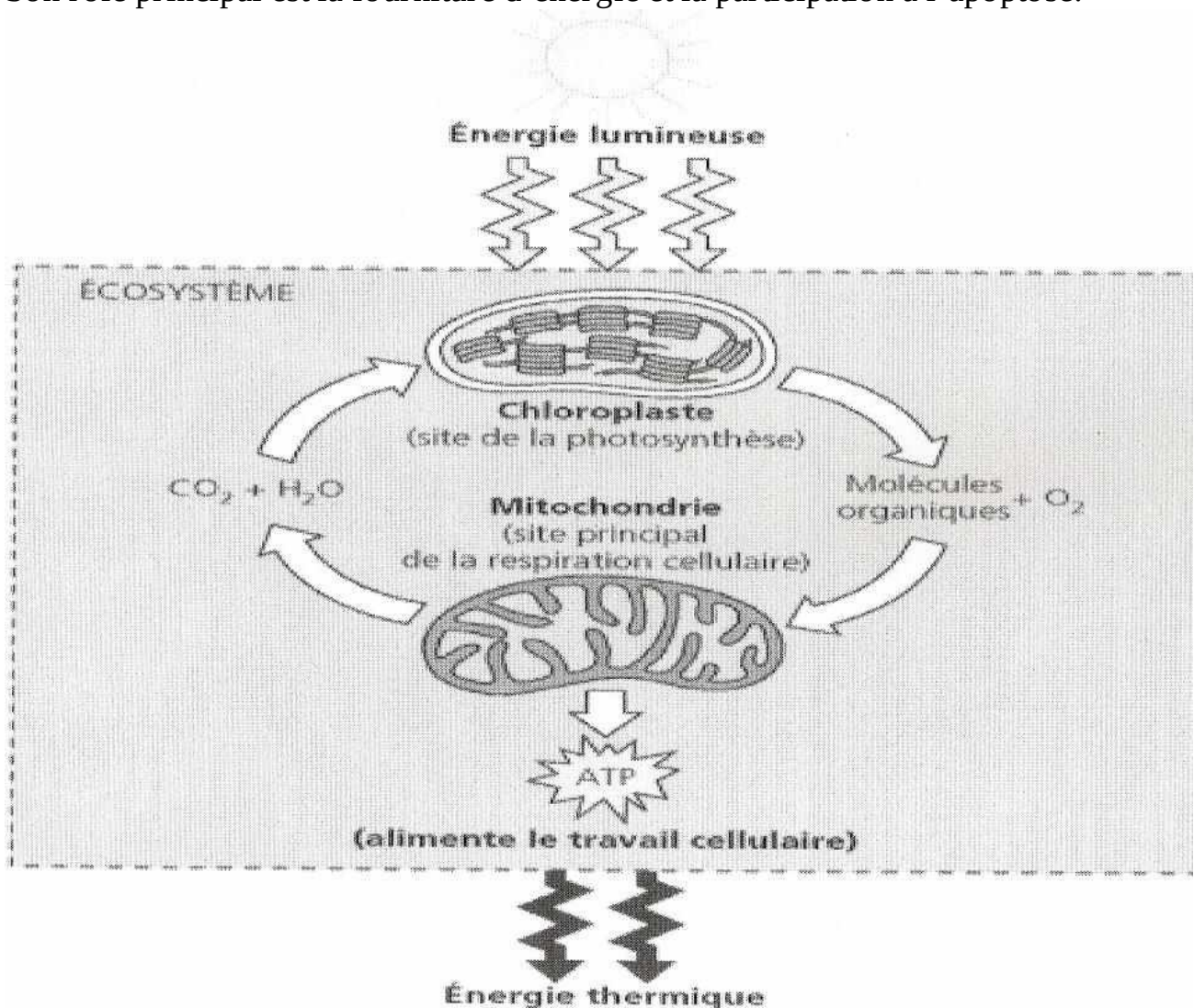
Respiration cellulaire = composé organique + dioxygène → dioxyde de carbone + eau + énergie. L'énergie est également libérée sous la forme de chaleur.



# La mitochondrie : centrale énergétique cellulaire

Les mitochondries dériveraient de cyanobactéries qui ont été intégrées à la cellule humaine par endosymbiose. Elles coopèrent de façon symbiotique avec leur « hôte ».

Son rôle principal est la fourniture d'énergie et la participation à l'apoptose.



# A-Description morphologique

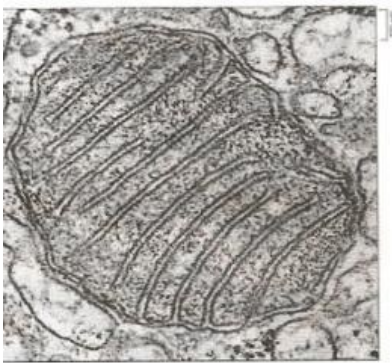
La découverte des mitochondries est attribuée à ALTMAN en 1840.

Leur organisation générale a été décrite par PALADE et SJOSTRAND en 1952.

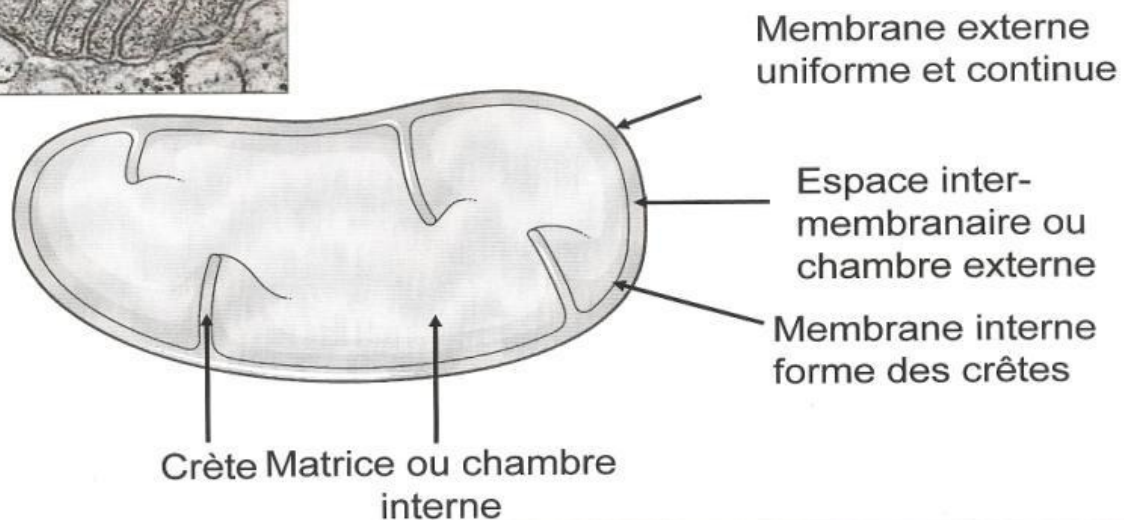
Ce sont des organites intra cytoplasmiques présents uniquement dans les cellules eucaryotes. Ils sont retrouvés dans tous les types cellulaires sauf le globule rouge.

Chaque cellule en contient entre 1000 et 5000 copies.

## Structure en microscopie électronique



De façon très schématique ...



*Structure générale d'une mitochondrie.*

Ces organites sont d'aspect globulaire ou filamenteux de taille variable selon le type cellulaire.

Ils sont constitués par :

**Une membrane externe :**

Bicouche lipidique dont la composition est proche de celle de la membrane plasmique, contenant à la fois des lipides et protéines. Elle est très riche en porines permettant le libre passage de petites molécules (<10kDa) comme le pyruvate, l'ATP, ADP....

***Un espace inter membranaire :***

Riche en protons, en molécules de petite taille, en cytochrome.

***Une membrane interne :***

Elle forme des invaginations ou crêtes. Elle est très différente de la membrane plasmique par sa richesse en protéines (80%), principalement des complexes enzymatiques, des transporteurs. Elle diffère par sa pauvreté en lipides 20%, constitués essentiellement de cardiolipines (phosphatidyl glycérol). Ces derniers jouent un rôle fondamental dans le fonctionnement de la membrane interne. S'ils sont oxydés, la perméabilité membranaire augmente et l'activité mitochondriale s'effondre (1).

Le passage à travers cette membrane se fait par transport actif. Le transport du pyruvate qui est passif à travers la membrane externe, nécessite l'action d'une translocase avec co transport d'un proton.

***La matrice mitochondriale :***

Elle est riche :

- ⊗ En systèmes enzymatiques
- ⊗ En ribosomes (ou mitoribosomes)
- ⊗ En matériel génétique.

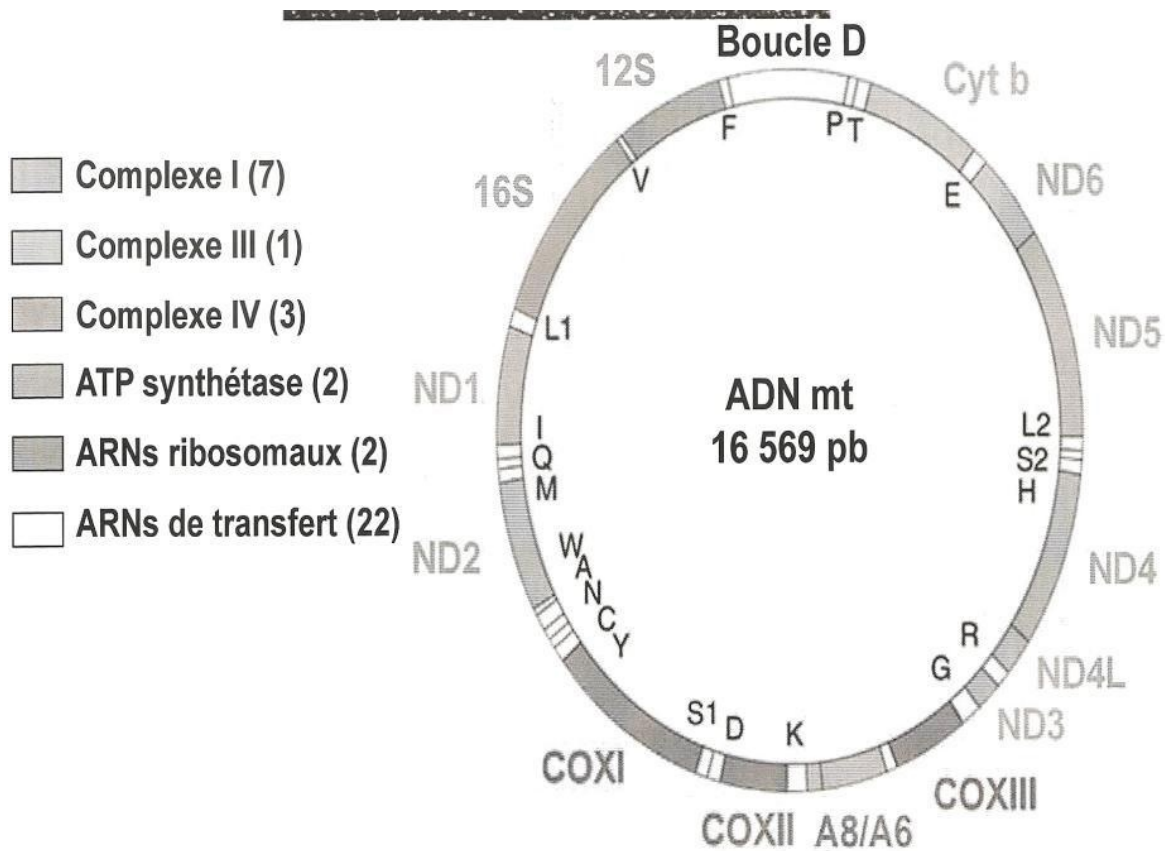
***Le génome mitochondrial :***

L'ADN mitochondrial : c'est un ADN circulaire, ne comportant pas d'introns. Il est présent en plusieurs copies dans chaque mitochondrie et représente 1% de l'ADN cellulaire total. Il contient 37 gènes. Il permet la production de certaines des protéines membranaires.

Il n'est pas protégé par des protéines histones et de plus, contient des systèmes de réparation incomplets. De ce fait, il dépend en partie des systèmes de réparation cellulaire. Il est d'autant plus fragile qu'il peut se trouver exposé dans la matrice, aux espèces oxygénées actives produites au niveau de la chaîne de transport des électrons.

Sa transmission est maternelle.

La mitochondrie contient aussi des ARN messagers et ARN de transfert.



### ADN Mitochondrial

ADN (acide desoxynucléique), ARN (acide ribonucléique)

## ***B-Mitochondrie et respiration cellulaire.***

Les mitochondries sont des organites intracellulaires avec une organisation propre. Comme les cyanobactéries dont elles dériveraient, elles ont conservé la capacité de multiplication : leur demie-vie est 6-10 jours, la capacité de fusionner et de synthétiser des molécules.

Cependant, elles dépendent pour une grande part des protéines et lipides cytoplasmiques.

Elles participent à la production d'énergie (cycle de Krebs, phosphorylation oxydative).

Elles sont impliquées dans la régulation du vieillissement (2)

Elles sont responsables de l'induction d'apoptose : Il existe une constance dans la production d'énergie nécessaire au maintien de l'homéostasie cellulaire. Les cellules qui ne peuvent maintenir ce rendement énergétique meurent par apoptose (3).

**Leur fonctionnement interfère de façon très étroite avec le fonctionnement cellulaire, le génome notamment :**

Elles interviennent dans les mécanismes de division cellulaire(4).

L'homéostasie du calcium dépend du fonctionnement mitochondrial(5). Or le calcium est essentiel pour la réalisation du processus mitotique (ségrégation chromosomique). De ce fait une anomalie dans l'homéostasie du calcium peut concourir à la survenue d'anomalies au cours de la ségrégation chromosomique (6).

Les mitochondries participent à la reprogrammation cellulaire par leur capacité d'activer et désactiver certains gènes cellulaires (5). *La réponse rétrograde (RTG) mitochondriale* a été étudiée aussi bien chez la levure que chez les mammifères.

Trois facteurs de transcription RTG mitochondriaux ont été identifiés : par RTG1, RTG2, RTG3. Ils influent sur l'expression des gènes nucléaires. Ce système est silencieux dans la cellule saine et s'active dès qu'il existe un dysfonctionnement mitochondrial avec diminution de la production d'ATP.

Le rôle de la réponse rétrograde semble être le maintien de l'homéostasie énergétique cellulaire, c'est-à-dire la coordination de la production d'ATP à partir de la glycolyse (et glutaminolyse) lorsque la respiration cellulaire fait défaut.



Cependant l'activation prolongée de ce système peut entraîner la vulnérabilité du génome pouvant induire instabilité et mutations (7).

Et de fait, l'expression de nombreux gènes contrôlant le métabolisme énergétique est altérée en cas de dysfonctionnement mitochondrial (8).

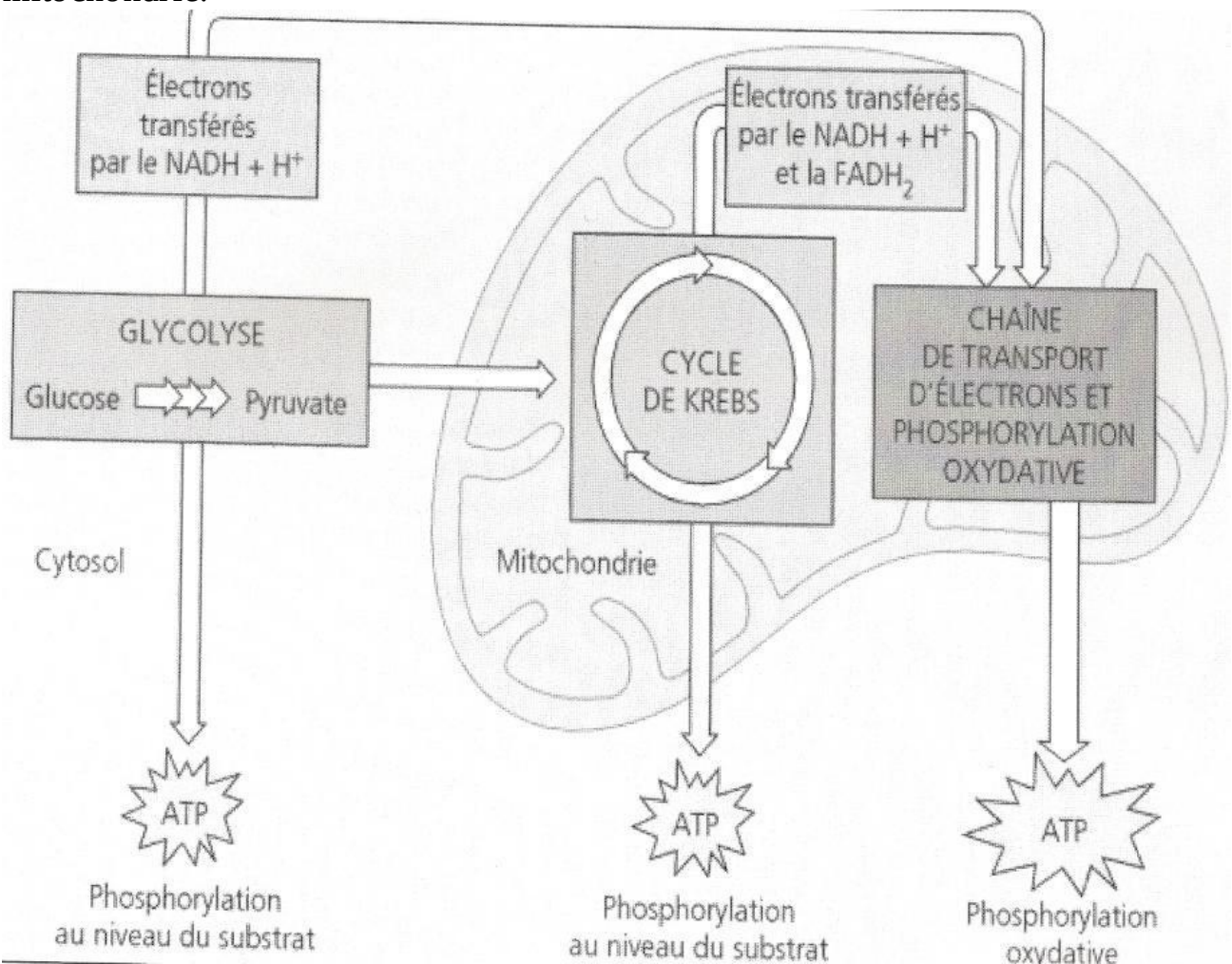
## ***Respiration cellulaire par combustion du glucose.***

Les réactions enzymatiques qui concourent à la respiration cellulaire sont des mécanismes d'oxydoréduction. Ces derniers correspondent à un va et vient de force électrique représentée par des échanges électroniques : un gain d'électron (réduction) ou une perte d'électron (oxydation).

Le focus est porté sur l'utilisation du glucose pour la production énergétique car il s'agit de l'élément d'intérêt au cours de ce travail.

La respiration cellulaire se fait en 3 étapes :

1. glycolyse dans le cytoplasme
2. Cycle de Krebs dans la matrice mitochondriale
3. Phosphorylation oxydative au niveau de la membrane interne de la mitochondrie.



*Schéma général de la respiration aérobie*

### ***$\alpha$ -Glycolyse :***

La glycolyse aboutit à 2 molécules de pyruvate à partir d'une molécule de glucose.

Elle a lieu dans le cytoplasme où le glucose est entré grâce à une perméase. Elle oxyde le glucose en pyruvate. Cette réaction produit de l'énergie sans consommation d'oxygène. Elle consomme une mole d'ATP pour en générer 4.

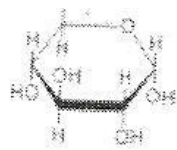
Son Rendement : 2 ATP

⊗ 2 NADH\*, H<sup>+</sup> qui participe à la phosphorylation oxydative comme donneur d'électron.

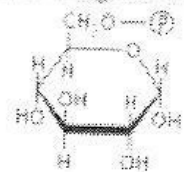
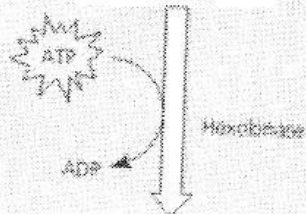
\*NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide. Le nicotinamide est dérivé de la vitamine B3. sa biosynthèse peut en partie faite à partir du tryptophane, acide aminé essentiel.

Le pyruvate ainsi formé entre dans la mitochondrie grâce à une translocase. Ce transport est associé à un cotransport de proton. Il est ensuite transformé en acétyl CoA\* sous l'action de la pyruvate déshydrogénase dont le coenzyme est la thiamine pyrophosphate (dérivée de la vitamine B1).

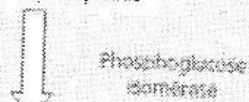
\*Le coenzyme A provient du panthotène ou vitamine B5.



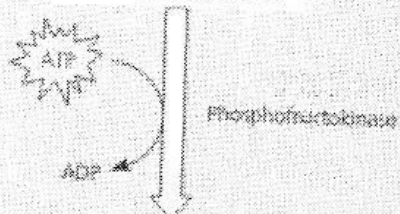
Glucose



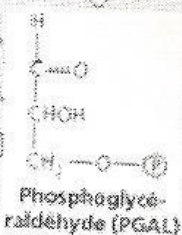
Glucose-6-phosphate



Fructose-6-phosphate

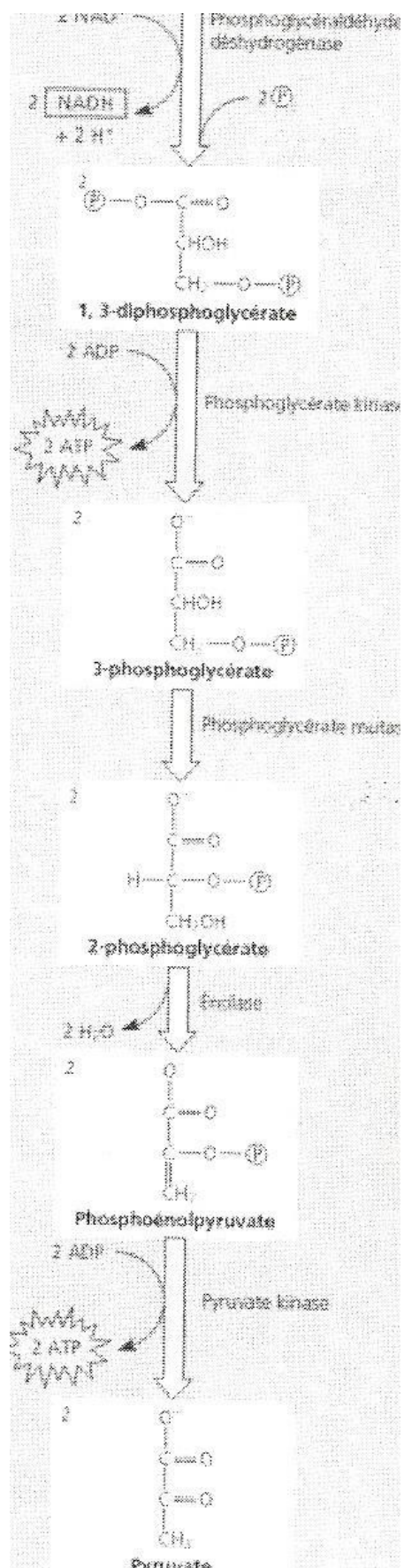


Fructose-1,6-diphosphate



*Glycolyse : phase d'investissement d'énergie (consommation d'ATP)*



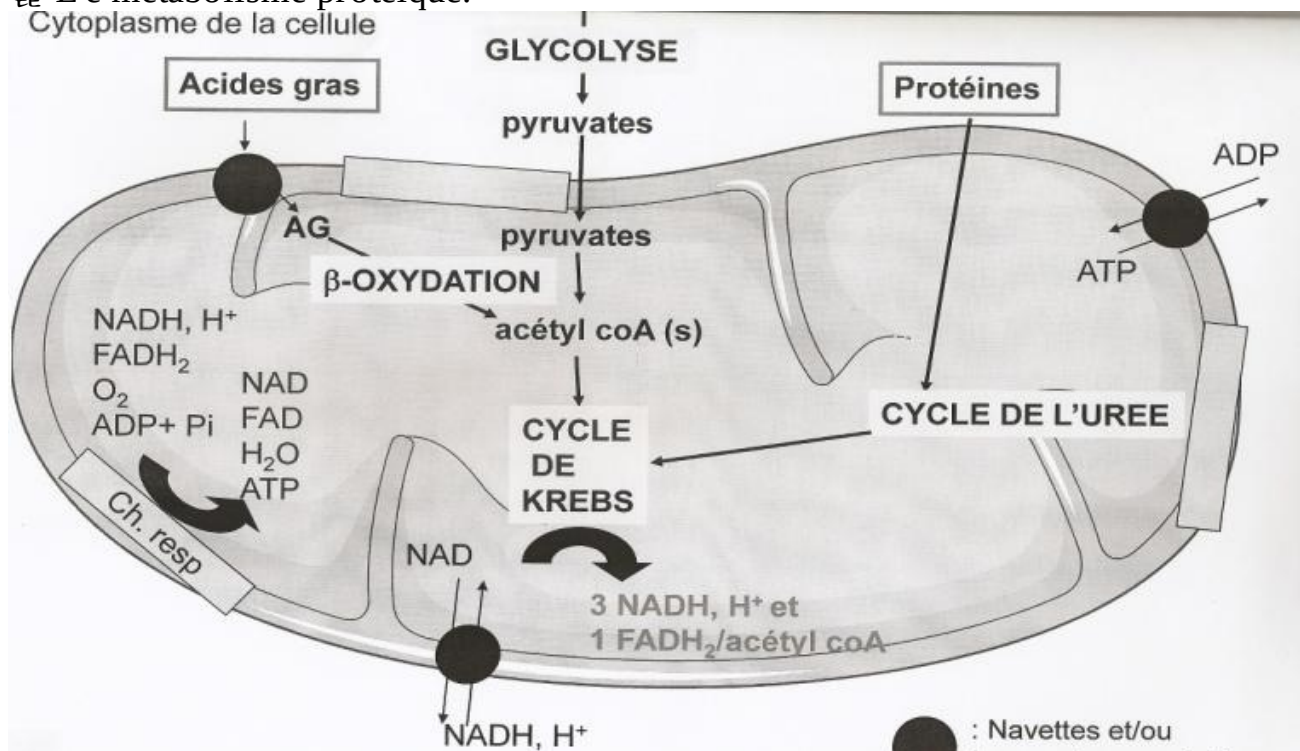


*Glycolyse : phase de production d'énergie aboutissant à la production de pyruvate*

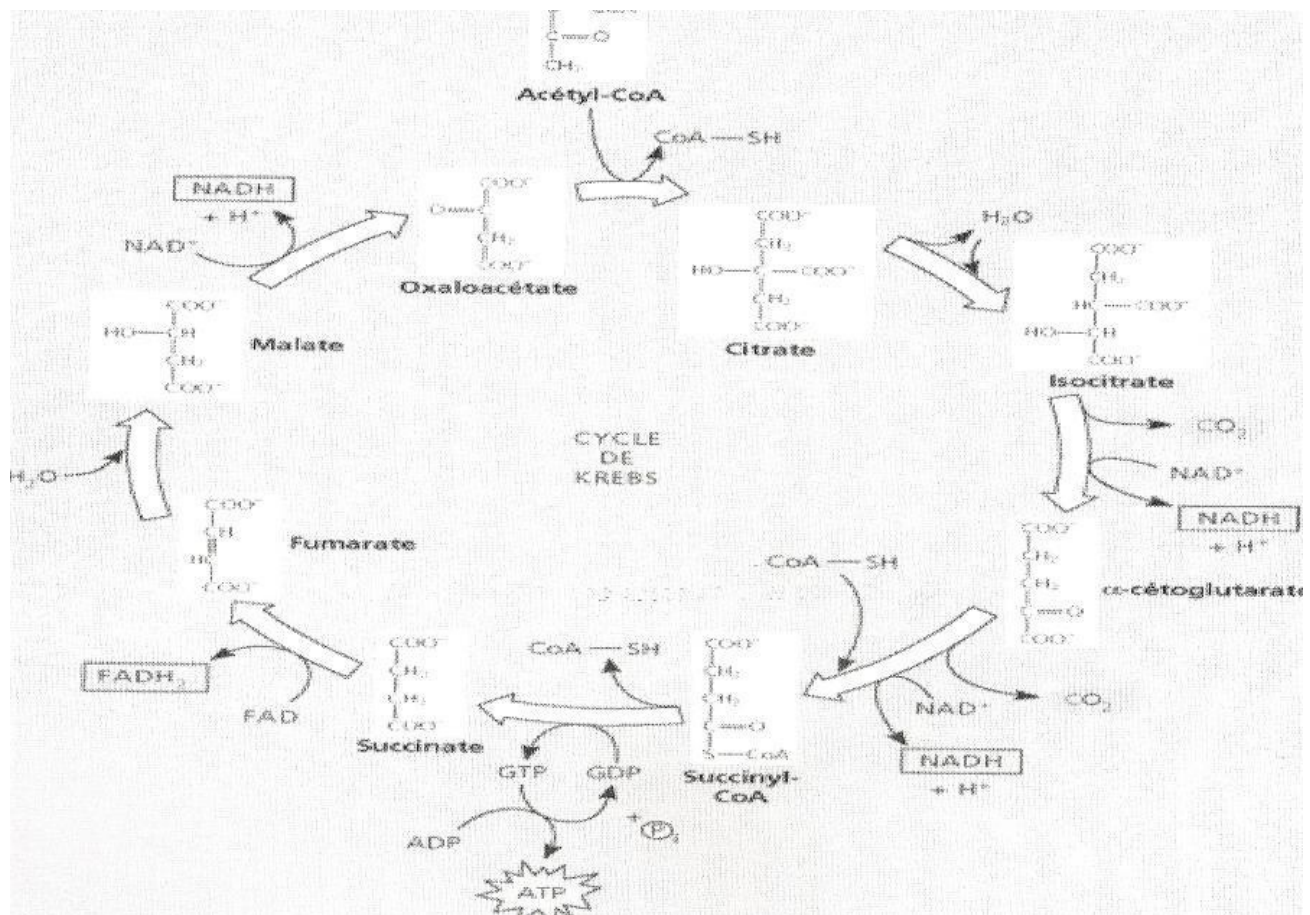
### ***b-Le cycle de Krebs***

Il a lieu dans la matrice mitochondriale. Il est alimenté par :

- ☞ Le pyruvate issu de l'oxydation du Glucose
- ☞ Par la bêta oxydation des acides gras
- ☞ Le métabolisme protéique.



## Cycle de Krebs : le glucose et les acides gras pourvoient en acétylCoA



### Déroulement du Cycle de Krebs

**La fourniture énergétique provient aussi du métabolisme lipidique et protéique.**

La  $\beta$  oxydation est la principale voie métabolique de dégradation des acides gras. Elle permet de produire de l'acétyl CoA qui alimente le cycle de Krebs et du NADH et FADH<sup>2</sup> transporteurs d'électrons qui seront fournis à la chaîne respiratoire. C'est un processus aérobie qui se déroule dans la matrice mitochondriale principalement.

Au cours du métabolisme protéique, le groupe  $\alpha$  amine de nombreux acides aminés (dont le plus important en termes de concentration sanguine est la glutamine) est transféré à l' $\alpha$ -cétoglutarate pour former le glutamate qui est ensuite désaminé oxydativement pour produire l'ion ammonium, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> qui sera transformé en urée avant son élimination. Cette réaction produit du NADH, H<sup>+</sup>.

### Le rendement du cycle de Krebs :

- ⊛ 2ATP
- ⊛ 8NADH, H<sup>+</sup>
- ⊛ 2 FAD\*H<sub>2</sub>
- ⊛ 6CO<sub>2</sub> \* Flavine adénine dinucléotide

### ***C-La phosphorylation oxydative :***

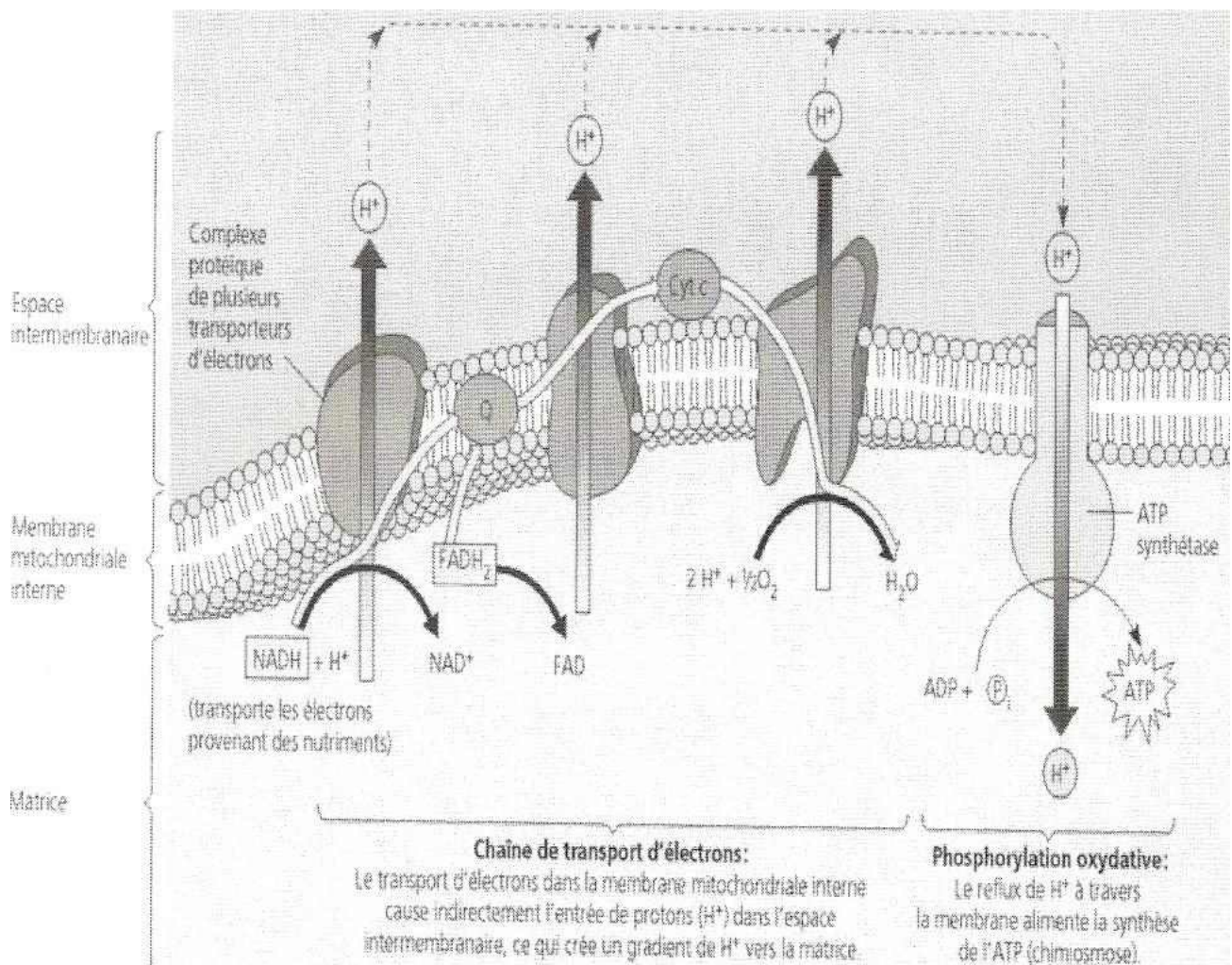
Elle se déroule au niveau de la membrane interne mitochondriale. Elle est médiée par un ensemble de complexes protéiques qui catalysent des réactions entretenant un flux d'électrons et de protons. Ces derniers ont été arrachés aux nutriments oxydés au cours de la glycolyse, la bêta oxydation. La phosphorylation oxydative réalise la combustion complète de ces nutriments donnant un rendement énergétique optimal.

Au niveau de la chaîne de transport des électrons située au sein de la membrane interne de la mitochondrie, les électrons libérés par le NADH,  $H^+$ , le FADH<sub>2</sub> vont circuler à travers 5 complexes protéiques, générant une force électro motrice qui active des pompes à protons. Il se crée un gradient de protons entre l'espace inter membranaire et la matrice qui génère une force proton motrice qui active l'ATP synthétase : celle-ci permet la production d'ATP en présence d'O<sub>2</sub>, accepteur final d'électron puis la production d'une molécule d'H<sub>2</sub>O en se liant à  $2H^+$  ( phosphorylation oxydative proprement dite).

Cette étape peut aboutir à un excès d'espèces oxygénées induisant un stress oxydatif qui peut endommager des molécules y compris l'ADN et déclencher des mutations voire l'apoptose (9, 10,11).

Le fonctionnement de ces pompes membranaires est influencé par le peroxynitrite et calcuim. Ces derniers agissent synergiquement pour inhiber l'activité du complexe I. Cette action entraîne le relargage du cytochrome c hors de la mitochondrie et le début de l'apoptose. Cette inhibition est réversible par exemple, par l'action de la super oxyde dismutase (68).





### **Schéma général de la phosphorylation oxydative**

Complexe 1 : NADH reductase, ubiquinone (coenzyme Q)

Complexe 2 : succinate Q reductase

Complexe 3 : ubiquinol/cytochrome C reductase.

Complexe 4 : cytochrome C oxydase

Complexe 5 : ATP synthétase

### **Rendement général du métabolisme glucidique :**

La combustion complète d'une mole de glucose c'est-à-dire comportant glycolyse, cycle de Krebs et phosphorylation oxydative produit 36 à 38 moles d'ATP à partir d'une mole de glucose.

Elle produit 88% de l'énergie cellulaire alors que la glycolyse et cycle de Krebs n'en génèrent que 12%.



# METABOLISME CELLULAIRE ET CANCER

La cancérisation implique un certain nombre de processus pathologiques aboutissant au phénotype cancéreux :

- ☞ Capacité de multiplication non contrôlée
- ☞ Perte des capacités apoptotiques
- ☞ Stimulation de la néoangiogénèse
- ☞ Possibilité d'invasion cellulaire et processus métastatique.

Pour réaliser ses objectifs de croissance, la cellule cancéreuse doit déployer des moyens pour la capture des nutriments, la production énergétique, et l'extension de sa biomasse. Ces moyens incluent un élément central : l'effet WARBURG, activité métabolique des cellules cancéreuses actuellement la plus documentée, décrite par Otto WARBURG en 1956 (12).

## ***A-L'effet "WARBURG"***

C'est l'activité métabolique la plus documentée au sein des cellules cancéreuses. Otto WARBURG au début du 20ème siècle démontre une haute activité glycolytique des cellules cancéreuses avec une importante production de lactate (13).

Il s'agit d'une fermentation (et non d'une combustion complète du glucose) qui se produit quelle que soit la pression en oxygène. Ce mécanisme a été qualifié de ***glycolyse aérobie***.

Cette glycolyse permanente n'est pas corrigée par la présence d'oxygène contrairement à ce qui se passe dans des cellules saines.

En effet, dans les cellules normales à l'exception du globule rouge, des cellules embryonnaires, des cellules lésées, la production énergétique passe par une combustion complète du pyruvate. En cas d'hypoxie, les cellules saines ne peuvent effectuer ce processus mitochondrial.

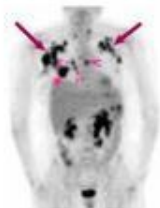
Elles fermentent. Et contrairement à ce qui se passe dans les cellules cancéreuses, cette fermentation disparaît dès qu'elles sont remises en présence d'oxygène (Effet « PASTEUR »).

Sur le plan biochimique l'effet WARBURG correspond à l'augmentation de la glycolyse en présence d'oxygène et la transformation du pyruvate en lactate sous l'effet de la lactate deshydrogénase A.

Pour maintenir un rendement énergétique constant nécessaire à l'homéostasie cellulaire, les cellules cancéreuses démontrent une avidité pour des nutriments tels que le glucose, elles en consomment 20 à 30 fois plus que les cellules saines ; ainsi que la glutamine (14).

Cette avidité pour le glucose est démontrée in vivo par les imageries de type TEP scanner\* qui utilise comme traceur le F-deoxyglucose.

Pour soutenir cette consommation excessive de glucose, la cellule cancéreuse démontre une haute l'activité glycolytique via la surexpression des gènes de la glycolyse(15).



*Pet scanner montrant une hyperfixation du radiotracteur au niveau des ganglions. TEP\* tomographie par émission de positrons*

## ***B-Avantage de la glycolyse aérobie pour la cellule cancéreuse.***

En plus de fournir de l'énergie avec la formation d'un minimum d'espèces oxygénées actives potentiellement responsable d'éventuelle apoptose, la glycolyse aérobie permet l'extension de la biomasse tumorale.

***Le métabolisme cellulaire est détourné afin de pourvoir la cellule cancéreuse en intermédiaires de la voie de la glycolyse :***

- ☞ Ribose phosphate pour la synthèse des nucléotides par la voie des pentoses phosphates.
- ☞ Glycérol pour la synthèse des lipides qui serviront à la constitution de nouvelles cellules.

Le cycle de Krebs reste fonctionnel. Il semble qu'une faible fraction du pyruvate continue à alimenter le cycle de Krebs dont les intermédiaires vont servir de précurseurs pour réaliser des synthèses lipidiques nécessaires aux membranes cellulaires, protéiques, conférant ainsi aux cellules prolifératives un avantage énergétique et biosynthétique. Il semble s'agir d'une adaptation métabolique pour favoriser la prolifération(14).

Au total, trois voies métaboliques coopèrent en vue de la production d'énergie et l'accroissement de la biomasse cancéreuse.

☞ La glycolyse aérobie et son lien avec la voie des pentoses où influe l'activité transcétole\*.

☞ La synthèse de novo des acides gras : ATP citrate, lipase, acetylCoA carboxylase, AG synthétase sont surexprimés dans plusieurs cancers et lignées cellulaires cancéreuses (16).

☞ La métabolisation de la glutamine® au niveau mitochondrial : la glutamine est l'acide aminé le plus abondant dans le plasma. Il participe à la synthèse protéique, production d'azote pour la synthèse des acides aminés essentiels des bases puriques et pyrimidiques. Les cellules cancéreuses en consomment à un haut degré. Cette dernière sert à la synthèse des lipides via le cycle de Krebs dans les cellules hypoxiques. La reprogrammation du cycle de Krebs maximise l'utilisation de glutamine pour la synthèse lipidique (17).

\*L'activité de la transcétole et voie des pentoses

La voie des pentoses phosphates (PPP) comporte deux branches : une branche non oxydative avec son enzyme

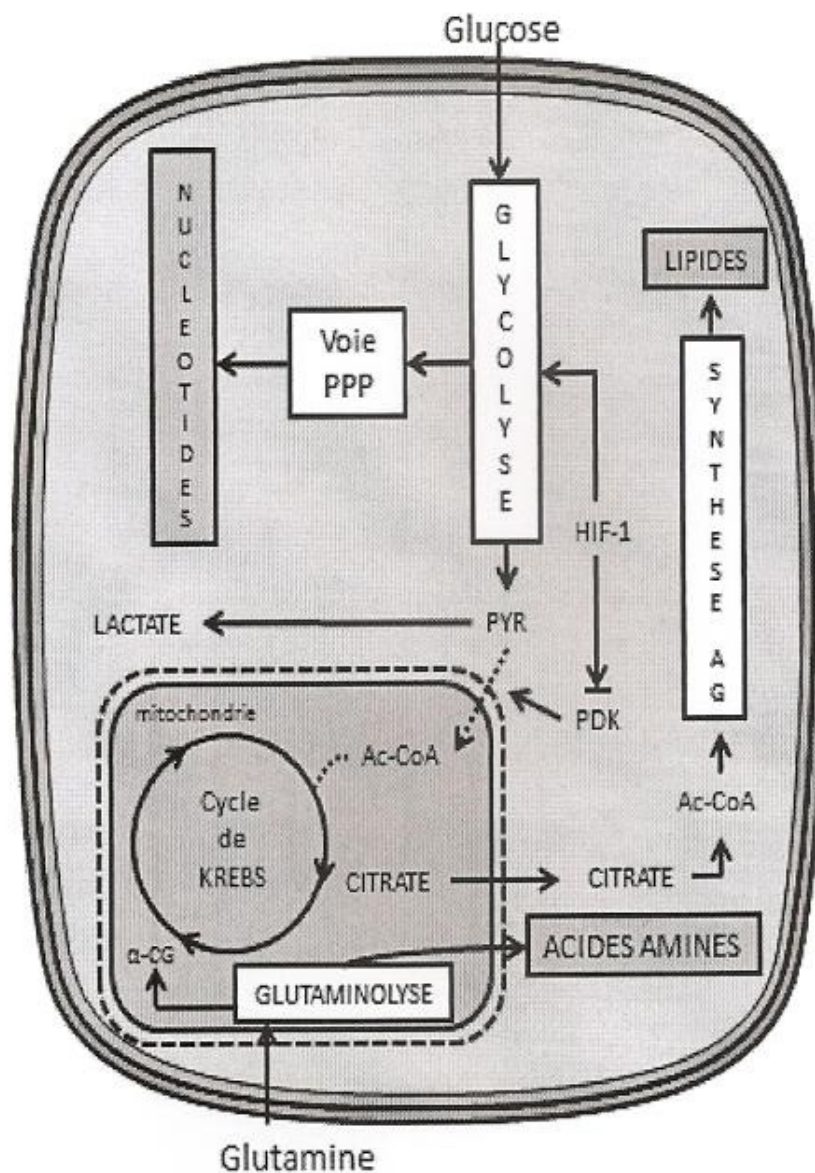
principale, la transcétole, une branche oxydative médiée par la Glucose 6 phosphate deshydrogénase. PPP est une voie importante pour la genèse des riboses constituant des acides nucléiques.

L'activité transcétole tient compte de l'action de 3 enzymes : transcétole TKT, et transcétole like TKTL 1 et 2. Son coenzyme est la thiamine ou vitamine B1.

TKTL1 participe au métabolisme du glucose dans les cellules cancéreuses. Son expression est également élevée dans certains tissus normalement hypoxiques comme le testicule. Son inhibition entraîne l'apoptose des cellules cancéreuses, l'arrêt du cycle en phase G1, et la réduction de l'activité enzymatique transcétole.

TKTL1 seule est surexprimée dans un grand nombre de tumeurs solides(18)

® la glutamine est une source importante pour la synthèse de Glutathion constitué de 3 acides aminés : acide glutamique, glycine, cystéine comportant un groupement sulhydryl -SH qui lui confère de puissantes propriétés antioxydantes.





*La glycolyse aérobie permet l'augmentation de la biomasse cancéreuse*

Au final, le cycle de Krebs dans la cellule cancéreuse est détourné vers la fourniture de métabolites pour effectuer des biosynthèses au lieu de produire des précurseurs pour la phosphorylation oxydative.

PARLO et al. 1984 démontre que le citrate exporté du cycle de krebs est proportionnel à la croissance cellulaire (19).

Des expériences utilisant des substrats radiomarqués ont montré que l'atome de carbone retrouvé dans l'acide lactique, les acide nucléiques, les acides gras de la cellule cancéreuse proviennent effectivement du glucose (20).

### ***Eviction de l'apoptose :***

Les cellules cancéreuses glycolytiques dépendent peu de la phosphorylation oxydative et peuvent échapper aux signaux apoptotiques liés à la fonction mitochondriale.

De plus les gènes régulant la glycolyse surexprimés dans la cellule cancéreuse, semblent avoir des activités anti apoptotiques(21).

### ***Intérêt de la production de lactate***

Le lactate est ré utilisé comme carburant : Il est utilisé par le foie, pour la synthèse de glucose (néoglucogénèse). Le foie génère 90% du glucose néoformé (10% par le rein) qui va de nouveau servir dans la voie de la glycolyse.

Le lactate favorise l'apparition des métastases (22). Il agit comme un chimio attractant dirigeant la migration des cellules métastatiques comme cela a été mis en évidence chez la souris.

L'acidification du milieu défavorable est aux cellules saines, car elle induit leur apoptose mesurée par l'augmentation de l'activité des caspases (23).

# ***C-Modifications génétiques au cours du cancer : lien avec le métabolisme.***

Certaines modifications génétiques observées au cours des cancers peuvent s'expliquer entre autres par des effets métaboliques.

Une étude in vivo montre que le taux de mutation croît avec les taux importants de glucose dans une lignée de cellules lymphoblastiques humaines. Cette analyse montre aussi que le taux de mutation génétique dans est réduit par l'usage de N acetyl-L- cystéine(24).

Il semble donc que l'hyperglycémie soit à même d'induire des mutations. Ce serait un mécanisme important de la carcinogénèse associée au diabète.

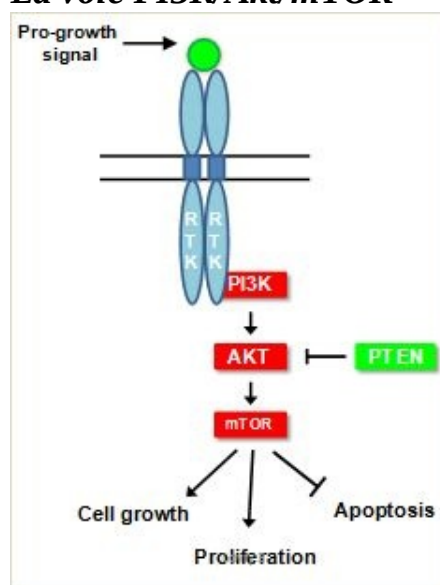
***HIF-1  $\alpha$  (hypoxia inducible factor):***

HIF-1 $\alpha$  est un facteur important pour l'adaptation à l'hypoxie. Il régule la pyruvate deshydrogénase kinase 1 qui limite l'activité de la pyruvate deshydrogénase (25).

L'hypoxie que l'on retrouve de façon quasi constante dans le tissu cancéreux favorise la transcription et stabilise HIF-1 $\alpha$ . Ce dernier induit une augmentation de la glycolyse par suppression de l'activité de la pyruvate deshydrogénase, empêchant l'entrée du pyruvate dans le cycle de Krebs.

Il stimule aussi l'expression gènes transporteurs du glucose et la néoangiogénèse (69).

***La voie PI3K/Akt/mTOR***



PI3K :Phospho inositol 3 kinase

Akt proteins serine threonine kinases

mTOR Mammalian target of rapamycin

PTEN : Phosphatase and TENsin homolog, inhibiteur de la voie PI3K/Akt/mTOR.

La voie PI3K/Akt/mTOR est une voie de signalisation intracellulaire qui joue un rôle majeur dans l'homéostasie cellulaire par son action régulatrice de l'apoptose, la croissance cellulaire, l'angiogénèse. Les protéines de cette voie sont issues de proto oncogènes.

PI3K est un hétérodimère. Il comporte 2 sous unités P85 et P110 qui participent à la formation d'un composé membranaire : le phosphatidyl inositol 3,4,5 triphosphate qui active lui même par phosphorylation la sérine thréonine kinase, Akt. Ce dernier va à son tour phosphoryler mTOR d'où son activation.

L'activation de cette voie :

- ☞ Supprime la  $\beta$  oxydation des acides gras et favorise la synthèse des lipides de novo dans le cytosol
- ☞ Active la traduction et synthèse protéique
- ☞ Réduit l'apoptose
- ☞ Permet la traduction de la cycline D1 qui dont l'action entraine la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à S.
- ☞ Favorise la traduction de HIF-1  $\alpha$  induisant l'angiogénèse entres autres
- ☞ Favorise l'expression des transporteurs en nutriments comme GLUT 1, transporteur du glucose(26).

Cette voie peut être activée par

- ☞ Des modifications nutritionnelles ou par l'hypoxie
- ☞ Par des récepteurs membranaires : liaison de Insuline, de l'insulin like growth factor à leurs récepteurs (voir page 22)....
- ☞ Par des mutations de PI3K, Akt. Il n'y a pas de mutation de mTOR connue à ce jour (26).

La voie de signalisation mTOR intègre aussi des signaux cellulaires en provenance du statut en oxygène, en ATP, en facteurs de croissance (27).

### ***Autres gènes***

#### **P53**

P53 est un gène suppresseur de tumeur que l'on trouve fréquemment muté dans les cancers . Lorsqu'il est altéré il n' ya plus de blocage du cycle cellulaire ni d'orientation vers l'apoptose. La cellule réplique son ADN sans contrôle.

On sait qu'il existe une association entre mode de vie, alimentation et le taux de mutation P53.

Une étude cas-témoin effectuée dans le cancer du colon évalue cette association positive entre le taux de mutation p53 et différents facteurs du mode de vie dont l'alimentation chez 1458 patients atteints de cancer du colon (28).

**Gène TKTL1 (transcétolase like 1)**

Il participe au phénotype glycolytique et l'effet WARBURG (voir ci-dessus chap. A-Effet « WARBURG »). Il est surexprimé dans une variété de tumeurs solides.

Il peut aussi être muté (29). Les mécanismes qui concourent à sa surexpression sont mal connus.

# CANCER : LE GLUCOSE EN QUESTION

De nombreux arguments à la fois épidémiologiques, expérimentaux démontrent l'implication du métabolisme des sucres dans la genèse des cancers.

L'incidence du syndrome métabolique qui inclue une obésité abdominale, hypertension artérielle, dyslipidémie, hyperglycémie et qui est lié à une insulino-résistance, est en augmentation dans les pays occidentaux. Sa cohérence avec les maladies civilisationnelles devient de plus en plus évidente (30).

Plusieurs études démontrent son association avec un risque plus élevé de développer certains cancers. Gallagher et al, relève le fait que l'obésité et diabète sont associés à un risque élevé de cancer du sein, de l'endomètre, colorectal, pancréas, foie, rein (31, 32,33).



## ***A-Enquêtes épidémiologiques***

De nombreuses enquêtes portant sur de large population montrent l'implication de l'hyperglycémie, hyperinsulinémie dans la cancérogénèse :

**1885** : Ernest FREUND rapporte des signes d'hyperglycémie chez 100% des patients atteints de cancer (34).

**1978** : L'insulinorésistance est décrite chez les patients atteints de cancer (35).

**2003** : Une étude montre que des patients atteints de leucémie aigue lymphoblastique (LAL) diabétiques ont une médiane de survie inférieure à celle des patients atteints de LAL non diabétiques (36).

**2004** : Publication des résultats d'une enquête aux USA : une large cohorte de 467922 hommes et 588321 femmes a été suivie pendant 16 ans. Les personnes échantillonnées n'avaient pas d'antécédent de cancer. Après ce suivi, l'étude rapporte que le diabète est un facteur de risque prédictif de mortalité par cancer pour le cancer du colon, pancréas, sein foie, vessie (37).

**2007** : Publication des constats du « Vasterbotten Intervention project of Northern Sweeden » : dans cette étude 33293 femmes et 31304 hommes ont été suivis par mesure régulière de la glycémie pré et post prandiale pendant 10 ans. Cette étude montre un lien entre hyper glycémie et le risque global de cancer chez les femmes et hommes pour plusieurs types de cancer indépendamment du taux d'obésité (38).

**2009** : Conclusions d'une étude prospective observationnelle portant sur un échantillon de 512 femmes atteintes de diabète et ayant un cancer localisé. Cette Enquête montre que la survie est d'autant plus faible que l'insulinémie à jeun est élevée (39).

**2012**: Résultat d'une étude de cohorte italienne réalisée entre 1993 et 1998. Au sein d'une population caractérisée par une alimentation riche en hydrates de carbones, l'étude démontre un risque plus élevé de cancer du sein indépendant du statut ménopausal (40).

On sait aussi que l'hyperglycémie, l'augmentation de l'HBA1C sont associées à un taux de rémission moins élevé. L'auteur de l'étude citée suppose que l'hyperglycémie dérégule l'action de l'acide ascorbique, d'où la diminution de la réponse immunitaire (41).

## ***B-Modèles expérimentaux***

Dans les modèles animaux, les conclusions sont les mêmes : un régime riche en hydrates de carbone entraîne l'augmentation de la taille tumorale chez des souris athymiques sur lesquelles sont greffées des cellules de cancer de prostate (42).

Des études chez l'animal et l'humain montrent que l'exérèse tumorale améliore la clearance du glucose. L'insulinorésistance serait favorisée par des cytokines produites par la tumeur elle-même (43,44).

Une autre étude d'un modèle animal de cancer du sein humain compare 3 groupes de souris transformées auxquels sont administrés trois types de régimes produisant des taux de glycémie différents. A 70 jours, on observe une mortalité d'autant plus élevée que le taux de glycémie est élevé(45).

# ***B- mécanismes supposés de la cancérogénèse induite par un excès de glucose.***

## ***Le rôle de l'insuline et IG/PI3K/Akt/mTOR***

Le système IGF\* est un système comprenant 3 peptides : insuline, IGF1 et IGF2 avec respectivement les récepteurs IR, IGF1R, IGF2R, et leurs protéines de liaison IGFBp.

\*IGF: insulin like growth factor, I-R : insulin receptor, IGF-R : Insulin like growth factor receptor, IGFBp : Insulin like growth factor binding protein.

IGF1 dont la source principale est le foie stimule la croissance des cellules fœtales et post natales.

Son activation inclut la stimulation de :

- ☞ La prolifération
- ☞ La différenciation
- ☞ La synthèse protéique

☞ La réduction de l'apoptose (46).

IR et IGF1R sont actifs après fixation de leur ligand et subissent une phosphorylation. Ils vont ensuite activer

☞ la voie PI3K /Akt/mTOR, anti apoptotique

☞ La voie MAPK\* qui joue un rôle dans la prolifération et la croissance cellulaire (47).

\*MAPK/ERK : mitogen activated protein kinase/extracellular regulated kinase : est une voie de signalisation protéique intracellulaire entre le récepteur de surface et l'ADN nucléaire. Après son activation, il y a déclenchement de la division cellulaire.

VENKATESWARAN démontre dans son modèle murin de cancer de prostate que l'hyperglycémie induit une augmentation de IGF1 et Akt et plus modestement du récepteur à l'insuline (48).

L'analyse du taux d'IGF binding protein (IGFBp) circulante (qui est inversement corrélé au taux d'insuline), chez 512 femmes atteintes de cancer du sein démontre que, plus ce taux est faible, plus le pronostic est défavorable (49).

Il est aussi démontré que des taux élevés de glycémie induisent l'expression des gènes de l'inflammation, responsable de l'inflammation chronique (50), lit des cancers.

# **EFFET DE LA RESTRICTION EN HYDRATES DE CARBONES SUR L'EVOLUTION DES CANCERS-LA DIETE CETOGENIQUE.**

L'ensemble de ces constats a incité plusieurs auteurs à réduire la part des hydrates de carbone dans des régimes alimentaires accompagnant le traitement de cancers.

Il a été démontré que la restriction calorique globale s'accompagne de résultats intéressants que ce soit au cours des traitements de radiothérapie (51), au cours des chimiothérapies lors d'études cliniques ou dans des modèles expérimentaux (52) .

Les cellules cancéreuses lorsqu'elles sont placées dans un milieu pauvre en glucose, perdent leur production d'ATP. La déplétion glucidique induit un stress oxydatif (53,54).

Cette restriction calorique dont l'effet nécessite plusieurs semaines se fait, au prix parfois, d'une perte de poids qui peut être problématique chez certains patients.

# *A-Qu'est ce que le régime cétogène*

Déjà utilisé avec succès dans le traitement des épilepsies réfractaires (55,56), le régime cétogène connaît un surcroît d'intérêt dans de nombreuses pathologies dont le cancer.

Lors qu'il y a absence de glucides, la sécrétion d'insuline se réduit conduisant à une diminution de la lipogénèse. Après un long jeûne complet ou régime pauvre en hydrate de carbones, les réserves de glucoses deviennent insuffisantes. En l'absence de glucose, le métabolisme des graisses induit de grandes quantités d'acétyl CoA qui excèdent les capacités du cycle de Krebs, conduisant à la synthèse de  $\beta$  hydroxybutyrate, acétone et acétoacétate dits corps cétoniques dans la mitochondrie hépatique avant leur relargage sanguin puis urinaire. Leur solubilité facilite leur transport. Ils passent facilement la barrière hématoencéphalique et peuvent être utilisés comme carburant par la majorité des tissus. Ils sont capables de libérer de l'acétyl CoA qui retourne dans le cycle de Krebs. C'est la cétogénèse physiologique. Le taux des corps cétoniques au cours de celle-ci ne dépasse pas 8mmol/l. Elle ne s'accompagne d'aucune modification de pH sanguin.

De plus, il a été mis en évidence que les cellules néoplasiques manquaient d'enzymes leur permettant de métaboliser les acides gras et corps cétoniques en énergie (57, 58).

Il semble également que la diète cétogène inhiberait la voie de signalisation mTOR (59).

Ce régime apparaît donc intéressant comme support des traitements en cancérologie car il permettrait de maintenir un métabolisme énergétique normal des cellules saines et entraînerait une privation énergétique des cellules cancéreuses.

## ***B-Etudes précliniques***

Dans un modèle murin de glioblastome, il a été démontré qu'un régime pauvre en hydrate de carbone à base de KETOCAL<sup>R</sup>, préparation riche en lipides, à basse teneur en glucides, enrichie en vitamines, minéraux et oligo-éléments améliore le contrôle tumoral en ayant des effets anti angiogéniques (60).

La seconde étude retrouve également une croissance tumorale significativement retardée dans un modèle murin de cancer gastrique humain après une diète cétogénique. Le groupe « contrôle » est nourri avec une nutrition standard (70).

Les modèles animaux de cancer du poumon démontrent que la diète cétogène induit un stress oxydatif et une réponse clinique à la radiochimiothérapie (61).

## ***C-Etudes de faisabilité et tolérance de la diète cétogène***

Dans cette première étude, cinq patients sont nourris par nutrition entérale par sonde nasogastrique, avec un régime cétogène. Cette diète montre un bon profil de tolérance et entraîne une réduction du glucose, pyruvate, lactate circulant sans altération de la synthèse protéique à sept jours (62).

Dans cette cohorte, les 16 patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé ne reçoivent pas de thérapie conventionnelle, en plus de la diète cétogène (70 grammes d'hydrates de carbone par jour). Pendant 3 mois, les paramètres de la qualité de vie sont mesurés grâce à une échelle standardisée, ainsi que différents paramètres sanguins et les corps cétoniques urinaires. Cette étude démontre que ce régime est faisable et ne montre pas d'effet secondaire et pourrait améliorer la qualité de vie (63).



## ***D-Etudes d'efficacité.***

Il n'y a pas d'études randomisées publiées à ce jour. Une raison pourrait être la difficulté de mise en place sur le plan pratique d'un régime cétogène standardisé et la difficulté pour s'assurer de l'observance des patients à un tel régime. Et de façon notoire, c'est la théorie génétique du cancer qui prédomine.

Les premières publications sont des cas anecdotiques, mais cependant intéressants : en 1995, 2 patients pédiatriques traités pour astrocytome bénéficient d'une diète cétogène. Après sept jours de ce régime, on observe la diminution du glucose sanguin et la diminution de la capture du glucose de 21% au TEP scanner. Un des patients a poursuivi le régime 12 mois sans signe de prolifération tumorale (64).

Dans cette étude observationnelle, 27 patients atteints de tumeurs gastriques sont nourris pendant 14 jours avec 3 types de régimes différents : deux groupes avec une nutrition parentérale dont une à base de glucides et l'autre comportant 80% d'acides gras. Le troisième groupe, reçoit une diète orale isocalorique « normale ». Le taux de prolifération au sein des tumeurs est mesuré par incorporation de thymidine tritiée sur les prélèvements biopsiques tumoraux. Le taux de prolifération tumoral le plus bas est observé dans le groupe recevant une nutrition riche en acides gras. Les résultats ne sont pas statistiquement significatifs sur ces petits échantillons (65).

La cohorte la plus récente explore l'effet de la diète cétogène plus ou moins associée à du Bevacizumab (thérapie anti-angiogénique) chez 20 patients atteints de glioblastome récidivant. Elle permet de démontrer que la tolérance est bonne. Les sept patients qui reçoivent le bevacizumab en plus de la diète montrent une réponse objective avec une médiane de survie de 20 mois et une survie sans progression à 6 mois de 43%. La médiane de survie pour l'ensemble de la cohorte est 32 semaines (66).

# CONCLUSION

La question est posée : le cancer est-il une maladie métabolique ?

De nombreux arguments se sont accumulés depuis Otto WARBURG prouvant que l'hyperglycémie, hyperinsulinémie constitueraient un avantage prolifératif pour les cellules cancéreuses et peut-être pour leur émergence.

L'utilisation du régime cétogène comme support au traitement des cancers rejoint l'affirmation d'HIPPOCRATE « que tes aliments soient ton médicament ».

Ces constats devraient inciter les praticiens à questionner leurs pratiques quotidiennes. Que ne pourrions nous réduire tous ces volumes de solutés glucosés utilisés comme « garde veine », ces hydratations avec des poches de glucosés au cours desquelles un malade peut recevoir jusqu'à 15 grammes de glucose intraveineux par jour en plus des apports alimentaires oraux, des chimiothérapies diluées dans du glucosé qui bien des fois pourraient être remplacé par du sérum physiologique.

La réflexion est de plus en plus menée pour exploiter les régimes appauvris en hydrates de carbones comme adjuvant aux chimiothérapies ou à la radiothérapie, en particulier la diète cétogène, d'autant qu'elle démontre une sécurité clinique même chez les patients cachectiques avec maladie avancée (67).

Les études se poursuivent, très peu nombreuses :

Dans le cancer du poumon non à petites cellules, KETOLUNG-NTC01419587, phase I est en cours. Elle évalue la sécurité et la survie sans progressions au cours d'une diète cétogénique associée à la radiochimiothérapie.

Ces régimes pauvres en hydrates de carbone méritent des études observationnelles renouvelées afin de déterminer les profils des malades chez lesquels ils seraient plus efficaces. Le Pet scanner qui démontre la captation de glucose par la tumeur, est-il un élément intéressant préalable à ce régime ? Les dosages de la glycémie, insulinémie HbA1C ?....

Parallèlement à cela, l'information sur le métabolisme des cellules cancéreuses dans nos facultés de médecine est importante à promouvoir.



## CITATIONS

- 1-SHINENGA MK, HAGEN TM, AMES BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Nat Acad Sci* 1994; 91(23): 10771.
- 2-QUERE V. relations entre métabolisme énergétique, cancer, vieillissement. Mémoire du Master Biologie Gestion. Université de Rennes 1. UFR SVE.
- 3-DONNELLY M, SCHEFFER IE. Energy metabolism in respiration deficient and wild type chinese hamster fibroblasts in culture. *J Cell. Physiol.* 1976; 89: 39-51.
- 4-FINKEL T, HWANG PM, The Krebs cycle meets cell cycle: mitochondria and G1/S transition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009 Jul 21; 106 (29): 11825-6.
- 5-BUTOW RA, AVADHANI NG. Mitochondrial signaling: the retrograde response. *Mol Cell* 2004; 14: 1-15.
- 6-WHITAKER M. Calcium microdomains and cell cycle control. *Cell Calcium* 2006 ; 40: 585-92.
- 7-MICELLI MV, JAZWINSKI SM. Common and cell type-specific responses of human cells to mitochondrial dysfunction. *Exp Cell Res* 2005; 302 : 270-80.
- 8-MICELLI MV, JAWINSKI SM. Common and cell type specific response of human cell to mitochondrial dysfunction. *Exp Cell Res* 2005 ; 302 : 270-80.
- 9-PRETOSILLA G, RUGGIERO FM, PISTOLESE M et al., Reactive oxygen species generated from the mitochondrial electron transport chain induced cytochrome C dissociation from beef –heart submitochondrial particles via cardiolipin peroxidation. Possible role in the apoptosis. *FEBS lettres* 2001; 59 (3) : 435-438
- 10-ZAMZAMI N, MARCHELLI P, CASTEDO M et al, Sequential reduction of mitochondrial transmembrane potential and generation of reactive oxygen species in early programmed cell death. *J exp Med* 1995; 182: 367-377.
- 11-DESAGHERS S, MARTINOUC JC. Mitochondria as the central control point of apoptosis. *Trends cell biol* 200; 10: 369-377.
- 12-WARBURG O. On the origin of cancer cells. *Pediatrics* 1956; 17 (5): 746.
- 13-MORENO-SANCHEZ R, RODRIGUEZ-ENRIQUEZ R, MARIN-HERNANDEZ A et al., Energy metabolism in tumor cells. *FEBS J* 2007 Mar ; 274(6) : 1393-1418.
- 14-NEWSHOLME EA, CRABTREE B, ARDAWI MS. The role of high rates of glycolysis and glutamine utilization in rapidly dividing cells. *Biosci. Rep.* 1985 May ; 5(5) : 393-400.
- 15-ZHA X, SUN Q, ZHANG H. mTOR upregulation of glycolytic enzymes promotes tumor development. *Cell Cycle* 2011; 10: 1015-16.
- 16-KUHADJA FP. Fatty acid synthetase and human cancer: new perspective on its role in tumor biology. *Nutrition* 2000 Mar ; 16 (3) : 202-8.
- 17-De BERARDINIS RJ, MANCUSO A, DAIKHIN E et al., Beyond aerobic glycolysis: transformed cells are engaged in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 dec 4; 104 (49): 193345-50. Epub 2007 nov 21.
- 18-WITTING R, COY JF. The role of glucose metabolism and glucose-associated signalling in cancer. *Perspective Med Chem* 2007; 1 : 64-82.
- 19-PARLO RA, COLEMAN PS. Enhanced rate of citrate export from cholesterol-rich hepatoma mitochondria.

The truncated Krebs cycle and other metabolic ramifications of mitochondrial membrane cholesterol. *J Biol Chem* 1984 Aug 25 ; 259 (16) : 9997-10003.

20-BOROS LG, CASCANTE M, LEE WN. Metabolic profiling of cell growth and death in cancer: applications in drugs discovery. *Drug Discov Today* 2002; 7(6): 364-72.

21-VESELEY ED, HEILING CW, BROSIUS FC et al., GLUT1-induced cFLIP expression promotes proliferation and prevents apoptosis in vascular smooth muscle cells *Am J Physiol Cell Physiol*. Sep 2009; 297(3): C759–C765.

22-BONNUCELLI G, TSIRIGOS A, WHITAKER-MENEZES D et al., ketones and lactate « fuel » tumor growth and metastasis: evidence that the epithelial cancer cells use oxydative mitochondrial metabolism. *Cell Cycle* 2010; 9: 93506-14.

23-PARK HJ, LYONS JC, OHTSUBO T et al., Acidic environment causes apoptosis by increasing caspase activity. *Br J Cancer* 1999; 80: 1892-97.

24-ZHANG Y, ZHOU J, WANG T, et al., High level Glucose increases mutagenesis in human lymphoblastoids cells. *Int J Biol Sci* 2007 sep 4 ; 3 (6) : 375-9.

25-KIM JW, TCHERNYSHYOV I, SEMENZA GL et al., HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab* 2006 Mar ; 3 (3) : 177- 85.

a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab* 2006 Mar ; 3 (3) : 177- 85. 9.

27-LAPLANTE M, SABATINI DM. mTOR signaling at a glance. *J Cell Sci* 2009 ; 122 : 3589 -94.

28-Diet activity, and life style association with p53 mutation in colon tumors. SLATTERY ML, CURLIN K, MA K, et al., *Cancer Epidemiol Biomarkers prev* 2002 jun; 11 (6) : 541-8.

29-COY JF, DRESSLER D, WILDE J et al. Mutations in the transketolase like gene (TKTL1). Clinical implications for neurodegenerative disorders, diabetes and cancer. *Clin Lab* 2005; 51 (5-6): 257-73.

30-BRAUN S, BITTON-WORMS K, Le ROITH D. The link between the metabolic syndrome and cancer. *Int J Biol Sci* 2011; 7(7): 1003-15 Epub 2011 Eug 16.

31-GALLAGHER EJ NR, YAKAR S. The increased risk of cancer in obesity type 2 diabetes: potential mechanism. *Principles of Diabetes mellitus 2<sup>nd</sup> Ed.* New York, USA Springer 2010. 576-99.

32-JAGGERS JR, SUI X, HOOKER SP et al., Metabolic syndrome and risk of cancer mortality in men. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1831-8.

33-POTHIWALA P, JAIN SK, YATURUS et al., Métabolic syndrome and cancer. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7: 279-88.

34-FREUND E Zur. Diagnose das carcinomes. *Wien med Bl* 1885, 1 : 268-269.

34-FREUND E Zur. Diagnose das carcinomes. *Wien med Bl* 1885, 1 : 268-269. 4670.

36-WEISER MA, Maria E. CABAMILLAS, et al., Relation between the duration of remission and hyperglycemia during chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with fractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine and dexamethason/ methotrexate-cytarabine regimen. Presented at the 2003 Meeting of the American Society of Oncology, Chicago, Illinois, May 31-june 3.

37-COUGHILIN SS, CALLE EE, TERAS LR, et al., Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adult. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1160-7.

39-STATTIN P, BJOR O, FERRARI P et al., Diabetes care. 2007 Mar ; 30(3) : 561-7.

GOODWIN PJ, ENNIS M, PRITCHARD KI, et al., Fasting insulin and outcome in early stage breast cancer: result of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002 jan 1; 20 (1): 42-51.

40-SERRI S, PALAV, BRIGHENTI F et al., High glycemic diet and breast cancer occurrence in the Italian Epic Cohort Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013 jul ; 23 (7) : 628-34.

41-KRONE CA, ELY JT. Controlling hyperglycemia as an adjunct to cancer therapy. *Integr Cancer Ther* 2005 Mar; 4(1): 25-31.

42- VENKATESWARAN V, HADDAD AQ, FLESHNER NE et al., association of diet induced hyperinsulinemia with accelerated growth of prostate cancer (LNCaP) xenografts. J Natl Cancer Inst 2007 dec5; 99 (23): 1793-800-Epub 2007 nov27.

43-McCALL JL, TUCKEY JA, PARRY BR. Serum tumor necrosis factor alpha and insulin resistance in gastro intestinal cancer. Br J Surg 1992; 79 : 1361-1363.

44-YOSHIKAWA T, NOGUCHI Y, MATSUMOTO A. Effects of tumor removal and body weight loss on insulin resistance in patient with cancer. Surgery 1994; 116: 62-66.

45-SANTISEBAN GA, ELY JT, HAMEL EE et al., Glycémie modulation of tumor tolerance in a mouse model of breast cancer. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1985 Nov 15; 132 (3): 1174-9.

46-KOOIJMAN R. Regulation of apoptosis by insulin like growth factor (IGF1) – Cytokine. Growth Factor Rev 2006; 17:305-23.

47-REMACLE ,BONNET MM, GARROUSTE FL et al., Insulin like growth factor I protects colon cancer cell from death factor induced apoptosis by potentiating tumor necrosis factor alpha- induced mitogen activated protein kinase and nuclear factor kappa signaling pathway. Cancer res 2000 apr 1;60(7): 2007-17.

48- VENKATESWARAN V, HADDAD AQ, FLESHNER NE et al., association of diet induced hyperinsulinemia with

48- VENKATESWARAN V, HADDAD AQ, FLESHNER NE et al., association of diet induced hyperinsulinemia with Epub 2007 nov27.

49-GOODWIN PJ, ENNIS M, PRITCHARD KI et al., Insulin like growth factor binding proteins 1 and 3 and breast cancer outcome. Breast Cancer Res Treat 2002 jul ; 74 (1) : 65-76.

50-SHANMUGAM N, REDDY MA, GUHA M et al, High Glucose-induced expression of pro inflammatory cytokine and chemokine genes in monocytic cells. Diabetes 2003 may; 52(5): 1256-64.

51-CHAMP CE, BASERGA R, MISHRA MV et al., Nutrient restriction and radiation therapy for cancer treatment: when less is more. The Oncologist; 19: 97-103.

52-LEE C, LONGO VD. Fasting versus dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from the model organism to patients. Oncogene 2011 Jul 28; 30 (30) : 3305-16.doi : 10.1038 :onc.2011.91 Epub 2011 Apr 25.

53-KRITCHESKY D. Caloric restriction and experimental mammary carcinogenesis. Breast Cancer Res Treat 1997; 46:161-7.

54-AYKIN-BURNS N, AHMAD IM, ZHU Y et al., Increased levels of superoxide and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mediate the differential susceptibility of cancer cells versus normal cells to glucose deprivation. Bioch J 2009; 418: 29-37.

55-Ketogenic diet in seizure control and neurologic disorders by Eric KOSSOFF, MD, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland.

56-The art and Science of low carbohydrate living by Jeff S. VOLEK, PhD, RD and Stephen Phinney, MD, PhD. Beyond Obesity, LLC, 2011.

57-TISDALE MJ, BRENNAN RA. Loss of acetoacetylCoA transferase activity in tumor of peripheral tissue. Br J cancer 1983; 47: 293-97.

58-KLEMENT RJ, KAMMERER U. Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer Nutr Met 2011; 8 : 75.

59-Mc DANIEL SS, RENSING NR, THIO LL et al., The ketogenic diets inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. Epilepsia 2011; 52: e7-e11.

60-WEIHUA Z, MURKHERJEE P, KEBISH MA et al., The calorically restricted ketogenic diet , an effective alternative therapy for malignant brain cancer. Nutr. Metab 2007; 4: 5.

61-ALLEN BG, BHATIA SK, BUATTI JM. The ketogenic diets enhance oxidative stress and radio-chemo-therapy response in lung cancer xenografts. Clin cancer Res 2013; 19: 3905-13.

62-FEARON KC, BORLAND W, PRESTON T et al., Cancer cachexia: influence of systemic ketosis on substrate level and nitrogen metabolism. Am J Clin Nutr 1988; 47: 42-8.

63-SCHMIDT M, PFETZER N , SCHWAB M et al., Effets of a k togenic diet on the quality of live of 16

patients with advanced cancer : a pilot trial. *Nutr Metab* 2011; 8 : 54.

64-NEBELING LC, MIRALDI F, SHURIN SB et al., Effects of a ketogenic diet on tumor metabolism and nutritional status in pediatric oncology patients: two case-reports. *J. Am. Coll. Nutr.* 1995; 14: 202-8.

65-ROSSI-FANELLI F, FRANCH F, MULIERI M et al., Effect of energy substrate manipulation on tumor cell proliferation in parenterally fed cancer patients. *Clin Nutr* 1991; 10: 228- 32.

66-RIERGER J, BAHR O, MAURER GD et al., ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol* 2014 jun; 44(6): 1843-52.doi: 10.3892/ijo.2014.2382. Epub. 2014 apr 11.

67-KLEMENT RJ, CHAMP CE. Calories, carbohydrates, and cancer therapy with radiation: exploiting the five R's through dietary manipulation. *Cancer Met. Rev.* 2014; 33 : 217-29.

68-Jekabsone A, Ivanoviene L, Brown GC et al., Nitric oxide and calcium together inactivate mitochondrial complex I and induce cytochrome c release. *J Mol Cell Cardiol.* 2003 Jul;35(7):803-9.

69-OZBUDAK OZBUDAK IH, KARAVELI S, SIMSEK T et al., Neoangiogenesis and expression of hypoxia-inducible factor 1alpha, vascular endothelial growth factor, and glucose transporter1 in endometrioid type endometrium adenocarcinomas.. 8. doi: 10.1016/j.jygyno.2007.11.028. Epub 2008 Jan 11.

70-OTTO C, KAMMERER U, ILLERT B et al., Growth of human gastric cancer cells in nude mice is delayed by a ketogenic diet supplemented with omega-3 fatty acids and medium chain triglycerides. *BMC cancer* 2008; 8: 122.



