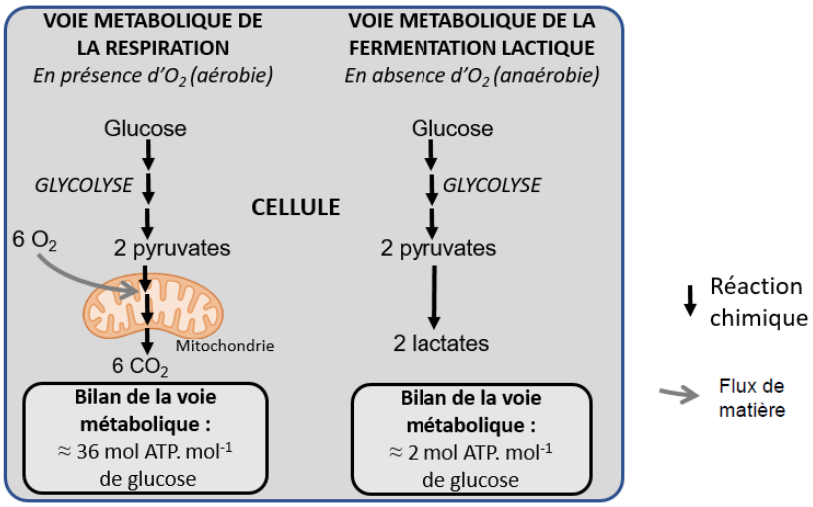
Exercice 2 - (9 points). Le mode d'action d'un traitement anti-cancéreux

Dans les tissus sains, les divisions cellulaires sont contrôlées. Au contraire, les cellules des tissus cancéreux se divisent de manière anarchique et ininterrompue. Le processus de division cellulaire nécessite de l'énergie. Le 2DG (2-désoxy-glucose) est une petite molécule utilisée comme traitement anticancéreux. L'un de ses modes d'action se situe au niveau du métabolisme des cellules cancéreuses.

Argumenter l'utilisation de la molécule 2DG dans le traitement de certains cancers.
Vous organiserez votre réponse selon une démarche de votre choix intégrant des données des documents et les connaissances utiles.

Document 1 : le métabolisme des cellules non cancéreuses



D'après Matthew G. Vander Heiden et al., Science, 2009

Document 2 : consommation de dioxygène et production de lactate par des cellules cancéreuses et par des cellules non cancéreuses

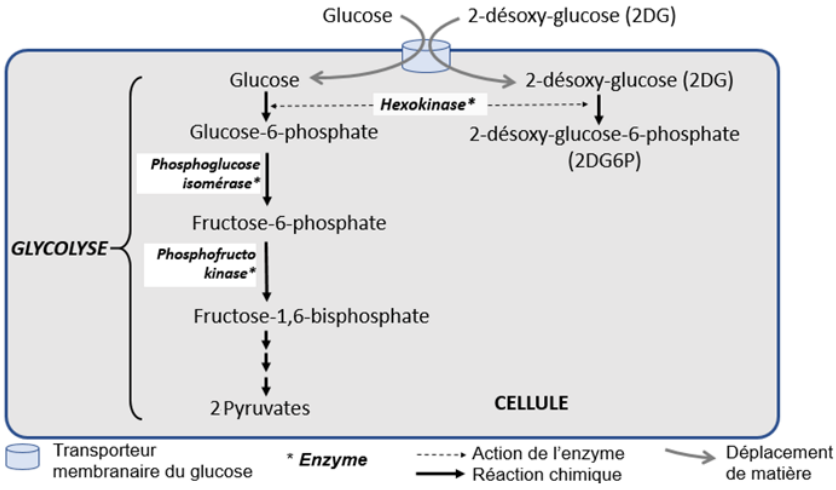
Afin de caractériser le métabolisme des cellules cancéreuses, des scientifiques ont cultivé in vitro plusieurs types de cellules de souris en division. Ils ont déterminé leur consommation de dioxygène en condition aérobie et leur production de lactate en conditions aérobie et anaérobie.
On précise que les mitochondries restent fonctionnelles dans les cellules cancéreuses étudiées.
Le métabolisme des cellules cancéreuses est le même pour toutes les populations de cellules cancéreuses de cet exercice.

	Condition aérobie		**Condition anaérobie**
	Consommation moyenne de dioxygène (mm^3 d'O_2.mg^{-1}.h^{-1})	Production moyenne de lactate (mm^3 de lactate.mg^{-1}.h^{-1})	Production moyenne de lactate (mm^3 de lactate.mg^{-1}.h^{-1})
Cellules cancéreuses	7	30	70
Cellules non cancéreuses	17	0	35

D'après Sidney Wein House et al., Science, 1956

Document 3 : la voie métabolique du glucose et du 2DG dans une cellule

Ces voies métaboliques existent chez les cellules non cancéreuses et cancéreuses.



D'après Clothilde Laussel et al., Biochemical Pharmacology, 2020

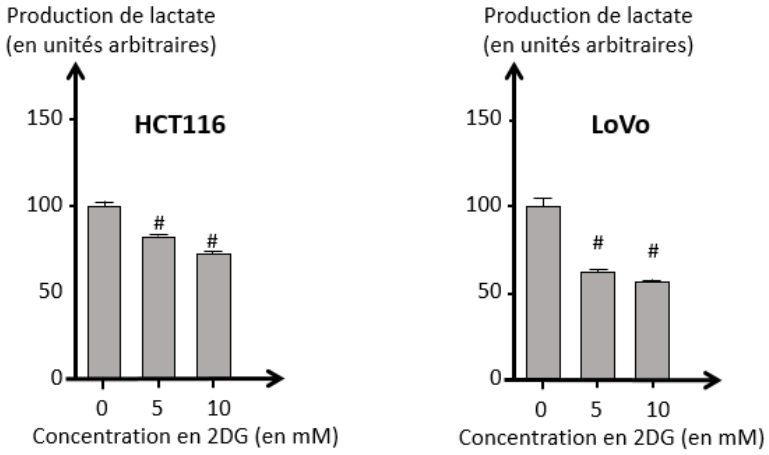
Document 4 : la production de lactate et d'ATP par des cellules cancéreuses

Deux lignées cellulaires (HCT116 et LoVo) issues d'une tumeur d'un cancer colorectal[1] sont cultivées 24 heures en absence ou en présence de 2DG (*2-desoxy-glucose*) à différentes concentrations exprimées en mmol.L^{-1} (mM). On détermine ensuite leur production de lactate et d'ATP.

[1]cancer affectant différentes parties du gros intestin.

Document 4a : l'effet du 2DG sur la production de lactate des 2 lignées

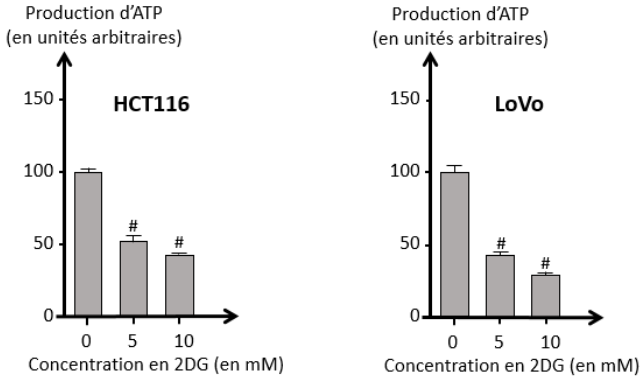
 # indique une différence significative par rapport à la situation en absence de 2DG.



D'après Dongsheng Zhang et al., PLoS ONE, 2016

Document 4b : l'effet du 2DG sur la production d'ATP des 2 lignées

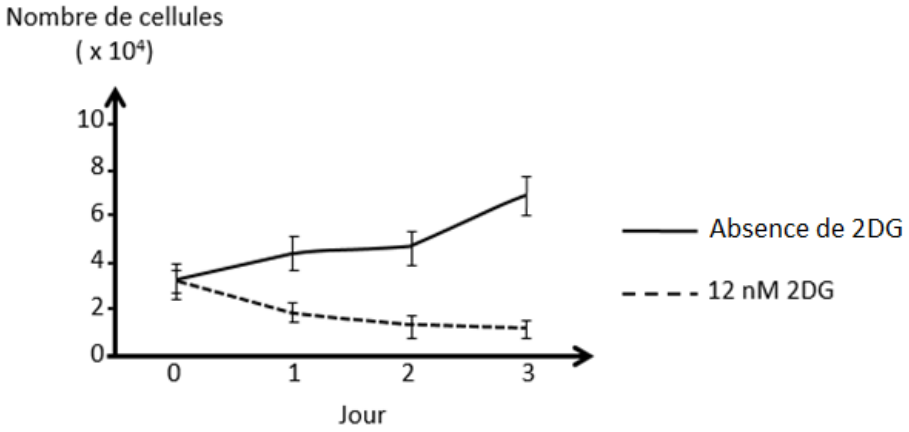
 # indique une différence significative par rapport à la situation en absence de 2DG.



D'après Dongsheng Zhang et al., PLoS ONE, 2016

<u>Document 5</u> : le 2DG et la multiplication cellulaire

Des cellules d'une lignée cellulaire issues d'une tumeur d'un cancer du sein sont cultivées in vitro en absence de 2DG (*2-desoxy-glucose*) ou en présence de 12 nmol.L^{-1} (12 nM) de 2DG.
Pendant les trois jours suivants, on dénombre les cellules en culture. Les barres verticales représentent la dispersion des valeurs.



D'après RL Aft et al., British Journal of cancer, 2002

<u>Document 6</u> : l'activité de l'hexokinase

On mesure *in vitro* l'activité de l'hexokinase en présence de glucose et d'ATP, dans deux conditions :
- **condition 1** : absence de 2DG6P (2-désoxy-glucose-6-phosphate) dans le milieu ;
- **condition 2** : 10 mM de 2DG6P dans le milieu.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Activité de l'enzyme hexokinase (en UA)
Condition 1	1,1 ± 20 %
Condition 2	0,37± 20 %

D'après W Chen et al., Biochimie, 1992