

Anaïs Doderai
Bourse apprenti-chercheur
Dre Hélène Lemieux et Dre Roseline Godbout

Étude de la plasticité métabolique induite par FABP12 dans le cancer de la prostate métastatique

Résumé du projet

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes au Canada, et bien que la survie soit élevée aux premiers stades, elle diminue lorsque le cancer se métastase (Société canadienne du cancer, 2026). La métastase est un processus énergétiquement exigeant, nécessitant notamment la migration, la prolifération et l'invasion des cellules cancéreuses. Celles-ci peuvent produire leur énergie à partir de différents substrats, dont le glucose, les intermédiaires du cycle de Krebs, les acides gras, etc. qui convergent vers le système de transport des électrons. Ce projet vise à déterminer si l'expression de FABP12 (protéine de liaison aux acides gras 12), une protéine exprimée dans le cancer de la prostate métastatique (Liu et al., 2020), influence la fonction mitochondriale et la production d'énergie.

Hypothèse: L'expression de FABP12 confèrera une plasticité métabolique en augmentant préférentiellement la respiration mitochondriale spécifique au substrat.

Prostate cancer is the most frequently diagnosed cancer among men in Canada, and although survival rates are high in the early stages, they decrease once the cancer metastasizes (Canadian Cancer Society, 2026). Metastasis is an energetically demanding process that requires, among other things, the migration, proliferation, and invasion of cancer cells. These cells can generate energy from various substrates, including glucose, Krebs cycle intermediates, fatty acids, and others, which converge on the electron transport system. This project aims to determine whether the expression of FABP12 (fatty acid-binding protein 12), a protein expressed in metastatic prostate cancer (Liu et al., 2020), influences mitochondrial function and energy production.

Hypothesis: FABP12 expression will confer metabolic plasticity by preferentially increasing substrate-specific mitochondrial respiration.

Résumé des résultats du projet de recherche

Démarche suivie

La respirométrie à haute résolution permet d'évaluer la fonction mitochondriale de différents groupes expérimentaux. Dans notre expérience, trois groupes sont étudiés : les contrôles vecteurs vides ainsi que les clones 1 et 5, qui expriment la protéine FABP12.

Les cellules sont placées dans des chambres fermées de l'oxygraphe O2K (Oroboros), puis le substrat d'intérêt est ajouté. Les cellules sont ensuite perméabilisées afin de rendre leur membrane plasmique perméable, tout en préservant l'intégrité des mitochondries à l'intérieur des cellules. Les substrats deviennent ainsi accessibles aux mitochondries et peuvent être utilisés pour alimenter leur respiration, après avoir été transportés à travers la membrane mitochondriale interne lorsque cela est nécessaire. La consommation d'oxygène par les mitochondries est alors mesurée au cours de l'expérience grâce à la variation de la concentration d'O₂ dans les chambres.

Différents inhibiteurs sont ajoutés au cours de la procédure afin d'inhiber successivement certains complexes du système respiratoire. Cela permet notamment de déterminer la consommation d'oxygène qui ne dépend pas de la phosphorylation oxydative et de soustraire cette consommation de fond. Les mesures obtenues peuvent ainsi être normalisées afin d'évaluer plus précisément l'activité mitochondriale et le niveau de phosphorylation oxydative avec différents substrats métaboliques.

Résultats obtenus

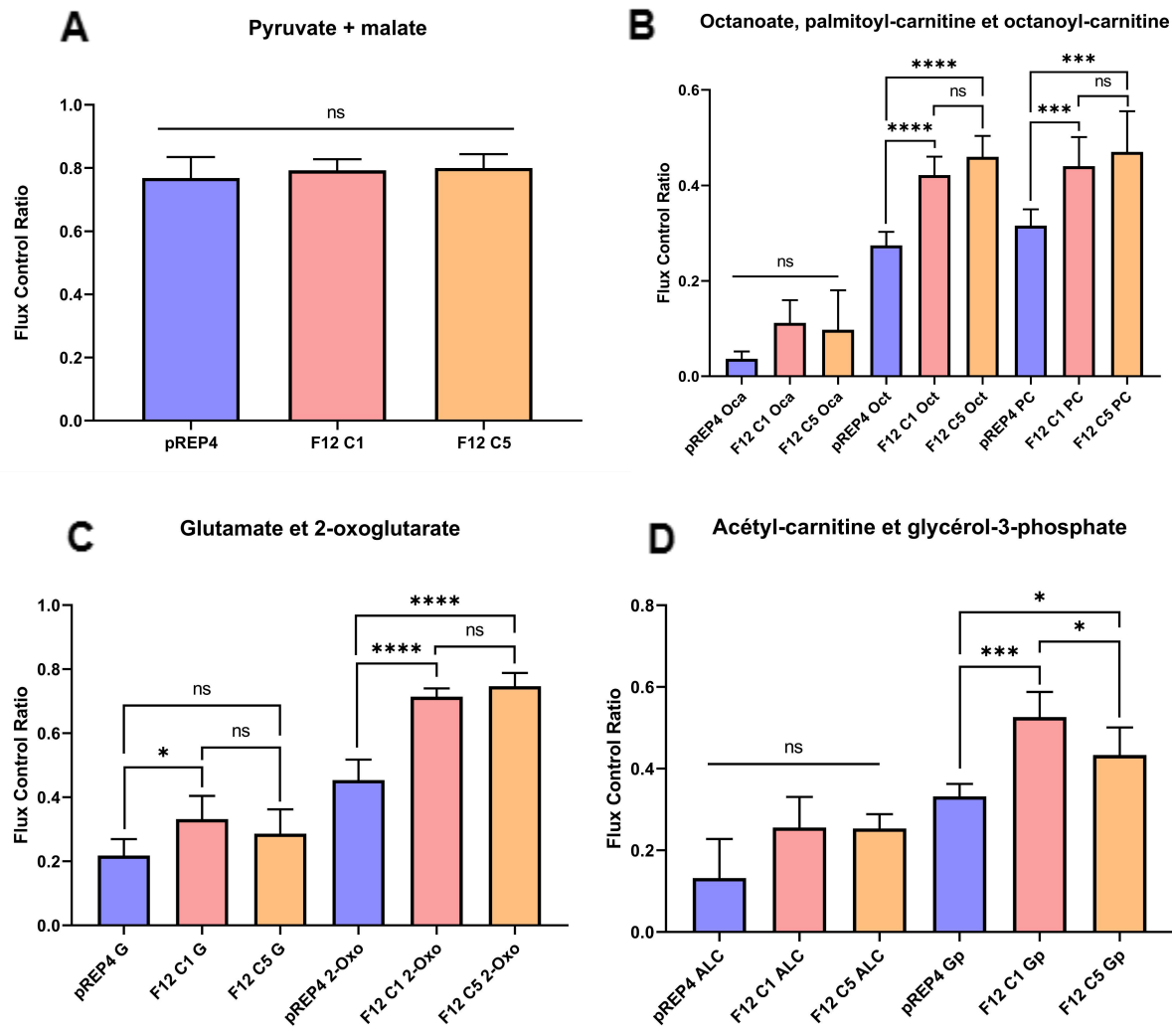


Figure 1: Évaluation du Flux Control Ratio mitochondrial à partir de divers substrats métaboliques. (A) Produit de la glycolyse (pyruvate). (B) Acides gras (octanoate, palmitoyl-carnitine et octanoyl-carnitine). (C) Substrats liés aux intermédiaires du cycle de Krebs (glutamate, 2-oxoglutarate). (D) Autres voies métaboliques (acétyl-carnitine, et glycérol-3-phosphate).

Les résultats montrent que l'expression de FABP12 est associée à des modifications de la respiration mitochondriale qui varient selon le substrat utilisé. Aucune différence significative n'est observée avec le pyruvate et malate, l'octanoate ou l'acétyl-carnitine. En revanche, une augmentation significative du Flux Control Ratio est observée avec le palmitoyl-carnitine et l'octanoyl-carnitine dans les cellules exprimant FABP12. Une augmentation est également

observée avec le 2-oxoglutarate dans les deux clones exprimant FABP12, ainsi qu'avec le glycérol-3-phosphate. Le glutamate présente quant à lui une augmentation significative uniquement dans le clone C1. Ces résultats suggèrent donc que FABP12 n'augmente pas uniformément la respiration mitochondriale, mais qu'elle pourrait favoriser la respiration associée à certains substrats métaboliques.

Questions soulevées et réponses apportées

Les résultats obtenus montrent des différences entre les différents substrats utilisés. Plus particulièrement, l'expression de FABP12 semble augmenter les niveaux d'énergie produits dans certaines conditions, mais cet effet n'est pas observé avec tous les substrats. Ces résultats soulèvent donc une nouvelle question : pourquoi l'effet de FABP12 est-il observable avec certains substrats, mais pas avec d'autres? Il serait notamment intéressant de déterminer quelles étapes ou quels processus de la fonction mitochondriale pourraient être responsables de ces différences.

Pour le moment, les résultats permettent de formuler certaines hypothèses, notamment que les substrats pourraient être impliqués dans différentes étapes du métabolisme mitochondrial ou que certaines étapes limitantes pourraient expliquer les différences observées. Cependant, les données recueillies ne permettent pas encore de déterminer précisément la cause de ces variations. Des recherches supplémentaires seraient donc nécessaires pour identifier les mécanismes responsables et mieux comprendre le lien entre l'expression de FABP12 et la production d'énergie.

Pistes pour de futures recherches et impact sur les collectivités

Une prochaine étape pourrait être d'augmenter le nombre de groupes expérimentaux afin de mieux valider les différences observées. Il serait aussi intéressant d'étudier plus précisément les voies métaboliques associées aux différents substrats pour voir s'il existe des différences dans l'activité des enzymes ou dans l'expression de certaines protéines. Cela pourrait aider à mieux comprendre pourquoi FABP12 semble avoir un effet avec certains substrats, mais pas avec d'autres.

Ce projet fait partie d'un projet de recherche plus vaste sur le cancer de la prostate. Cette étude permet d'examiner plus précisément l'aspect métabolique de la maladie, notamment la quantité d'énergie produite avec les différents substrats. Une meilleure compréhension de ces mécanismes qui transforme l'énergie pourrait éventuellement contribuer à trouver de nouvelles pistes pour mieux comprendre la progression du cancer et développer de futurs traitements.

Formation professionnelle

Cette expérience de recherche a enrichi ma compréhension du milieu scientifique et m'a permis de développer plusieurs compétences professionnelles. Comme il s'agissait de ma première expérience de recherche au premier cycle, j'ai appris à aborder des concepts complexes avec curiosité et persévérance. J'ai surtout travaillé en oncologie et en respirométrie à haute résolution ce qui m'a permis de découvrir différentes approches de la recherche et de comprendre l'importance de constamment poser des questions pour interpréter les résultats et mieux comprendre les mécanismes sous-jacents.

La recherche m'a également permis de développer ma pensée critique et mes habiletés de résolution de problèmes. Pour interpréter mes résultats, j'ai dû approfondir ma compréhension des différents substrats métaboliques utilisés ce qui m'a appris à reconnaître les limites de mes connaissances et, surtout, à chercher activement l'information dont j'avais besoin pour mieux comprendre.

La préparation d'une présentation dans le cadre de la série de présentations du Cross Cancer Institute m'a particulièrement aidée à développer mes compétences en communication scientifique. Avec les commentaires détaillés de mon mentor et de mon équipe, j'ai appris à mieux structurer une présentation, et à expliquer des concepts complexes de façon claire.

Enfin, le travail quotidien au laboratoire m'a permis de développer mes habiletés techniques ainsi que ma littératie scientifique et numérique, notamment grâce à l'utilisation de méthodes comme la respirométrie et la PCR. J'ai aussi compris davantage l'importance de la collaboration en recherche. Le partage des connaissances, la rétroaction et le travail d'équipe sont essentiels pour faire progresser un projet scientifique. Cette expérience m'a donc non seulement permis d'acquérir de nouvelles connaissances, mais aussi de devenir plus autonome, curieuse et à l'aise face à des problèmes pour lesquels je n'ai pas immédiatement la réponse.

Dissémination des résultats

Les résultats discutés dans ce rapport ne font qu'une seule partie d'un travail scientifique collaboratif majeur.

Références bibliographiques

Liu, R.-Z., Choi, W.-S., Jain, S., Dinakaran, D., Xu, X., Han, W.H., Yang, X.-H., Glubrecht, D.D., Moore, R.B., Lemieux, H. and Godbout, R. (2020), The FABP12/PPAR γ pathway promotes metastatic transformation by inducing epithelial-to-mesenchymal transition and lipid-derived energy production in prostate cancer cells. Mol. Oncol., 14: 3100-3120.

<https://doi.org/10.1002/1878-0261.12818>

Société canadienne du cancer. (2026). Prostate cancer statistics.

<https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/prostate/statistics>