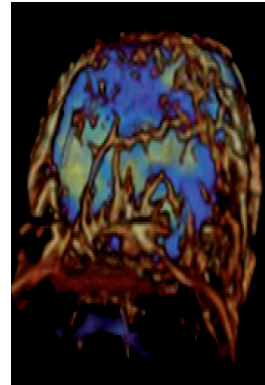


► La succinate déshydrogénase (SDH) est une enzyme mitochondriale qui participe au cycle de Krebs et à la chaîne respiratoire. Quand elles sont à l'origine de cancers, les mutations des gènes codant les différentes sous-unités de la SDH sont responsables d'une prédisposition aux phéochromocytomes et aux paragangliomes, et, plus rarement, aux tumeurs stromales gastro-intestinales ou au cancer du rein. Une diminution de l'activité de la SDH, non expliquée par la génétique, s'observe aussi dans certains cancers plus fréquents. Une des conséquences de l'inactivation de la SDH est la production excessive de son substrat, le succinate, qui joue un rôle d'oncométabolite en promouvant un statut pseudohypoxique et d'importants remaniements épigénétiques. La compréhension de l'oncogenèse liée à la succinate déshydrogénase permet aujourd'hui de développer des méthodes diagnostiques innovantes et d'envisager des thérapies ciblées pour la prise en charge des patients atteints. ◀

La succinate déshydrogénase (SDH) est une enzyme ancrée dans la membrane interne mitochondriale, qui catalyse l'oxydation du succinate en fumarate au cours du cycle de Krebs, tout en assurant le transfert d'électrons en tant que complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale. Elle est constituée de deux sous-unités d'ancrage (SDHC et SDHD) et de deux sous-unités catalytique (SDHA, SDHB), codées par quatre gènes nucléaires *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* (ou *SDHx*). La protéine SDHAF2 assure, quant à elle, l'assemblage du complexe. SDHA est une flavoprotéine au sein de laquelle le succinate est oxydé en fumarate tandis que les électrons produits par cette réaction sont transportés vers l'ubiquinone à travers les trois clusters Fer-Soufre de la sous-unité SDHB (Figure 1). Initialement, des mutations homozygotes de certains des gènes

## Rôle de la succinate déshydrogénase dans le cancer

Sophie Moog, Judith Favier

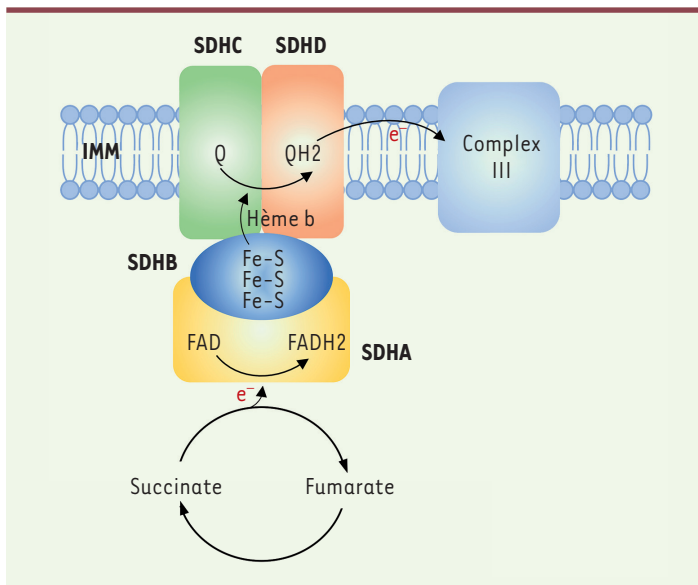


Université de Paris, PARCC, Inserm UMR970, Équipe labellisée par la Ligue contre le cancer, Paris, France.  
judith.favier@inserm.fr

codant la SDH furent décrites dans des encéphalopathies sévères (syndrome de Leigh) [1]. Près de 80 ans après l'hypothèse émise par Otto Warburg du lien entre dysfonction du métabolisme et cancer [2], l'identification, en 2000, des premières mutations du gène *SDHD* comme responsables de formes héréditaires de paragangliomes et de phéochromocytomes (PPGL), démontra pour la première fois qu'un défaut métabolique pouvait en effet être à l'origine du cancer [3]. Il fut par la suite démontré qu'une mutation constitutionnelle affectant chacun des gènes *SDHx* pouvait favoriser l'apparition de ces tumeurs neuroendocrines qui se développent aux dépens de la médullosurrénale pour les phéochromocytomes, ou des ganglions sympathiques (au niveau du thorax, de l'abdomen ou du pelvis) et parasympathiques (au niveau de la tête et du cou) pour les paragangliomes.

Les PPGL se caractérisent par une capacité à produire des catécholamines en excès ; ils sont marqués par un déterminisme génétique dans plus de 80 % des cas et une évolution métastatique dans 15 à 20 % des cas [4, 5]. Les patients porteurs de mutations *SDHx* peuvent, beaucoup plus rarement, développer d'autres tumeurs, telles que les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) ou les carcinomes rénaux à cellules claires (ccRCC). Quelques cas de tumeurs thyroïdiennes, de neuroblastomes, de ganglioneuromes, de tumeurs neuroendocrines pancréatiques ou d'adénomes hypophysaires ont également été rapportés dans la littérature [6-8]. Depuis quelques années, un nombre croissant de cancers (prostate, poumon, ovaire, mélanome, etc.) présentant une diminution de l'activité de la SDH et une accumulation de son substrat, le succinate, sans mutation constitutionnelle associée, a par ailleurs été décrit. Ces diminutions d'activité peuvent être liées à une hyperméthylation du promoteur des gènes *SDHC* [9] ou *SDHD* [10], ou à la surexpression du facteur TRAP1 (*tumor necrosis factor-associated protein 1*) qui inhibe l'activité de la

Vignette (© Bertrand Tavitian).



**Figure 1. Structure schématique de la succinate déshydrogénase (SDH), essentielle au fonctionnement du cycle de Krebs et du complexe II de la chaîne mitochondriale.** IMM : membrane mitochondriale interne ; Fe-S : cluster Fer-Soufre. FAD : flavine adénine dinucléotide ; FADH2 : flavine adénine dinucléotide réduite.

SDH [11]. Enfin, *in vitro*, une diminution de l'activité de la SDH a été constatée en présence d'inhibiteurs de la SDH (SDHI), qui entrent dans la composition de pesticides utilisés à grande échelle comme antifongiques en agriculture, et dont les conséquences chez l'homme ne sont pas encore connues [12].

Le succinate accumulé en excès agit sur plusieurs voies d'oncogenèse en favorisant un état de « pseudo-hypoxie » et d'hyperméthylation, ainsi que des dérégulations de la réparation de l'ADN, du métabolisme énergétique et de la voie du stress oxydant : on dit alors qu'il joue un rôle « d'oncométabolite » [13].

### Mutations des gènes de la SDH et phénotype clinique

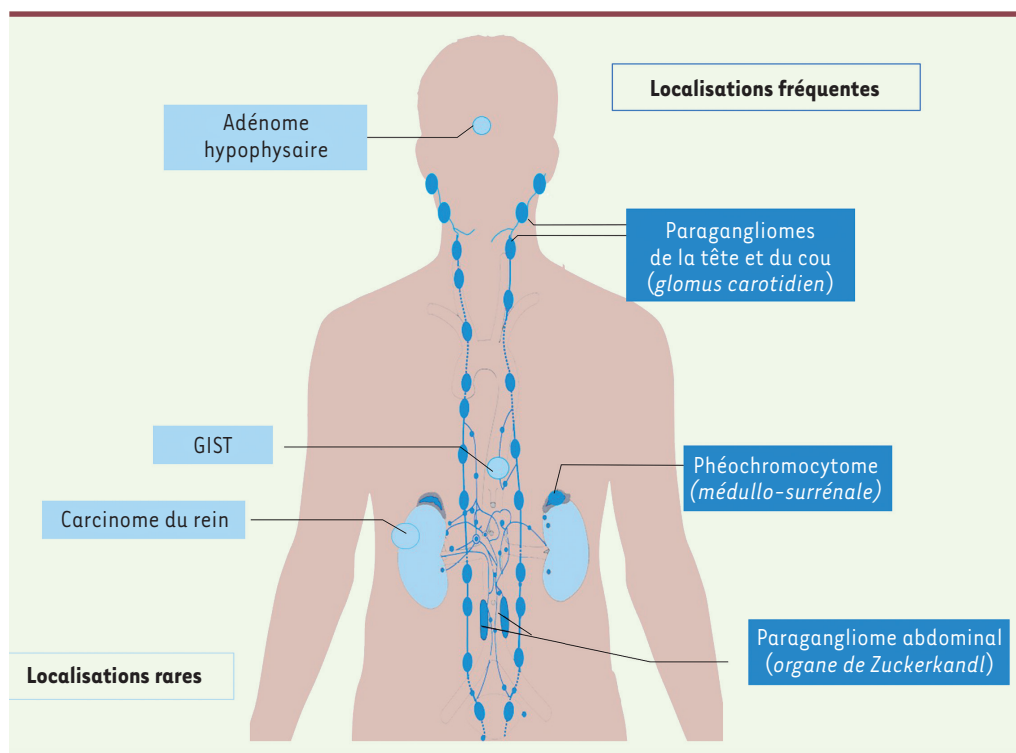
Les gènes *SDHx* sont des gènes suppresseurs de tumeur. Ils suivent donc le modèle de « *two hit* » décrit par Al Knudson en 1971<sup>1</sup>, avec une mutation constitutionnelle hétérozygote associée à une perte d'hétérozygotie conduisant à une suppression complète [14] ou fortement altérée de l'activité de la SDH [15], dont la spécificité tissulaire reste mal comprise. Dans les PPGL, ces mutations sont transmises de manière autosomique dominante, à l'exception des mutations touchant les gènes *SDHD* et *SDHAF2*, qui sont soumises à empreinte maternelle, avec uniquement quelques cas de transmission maternelle décrits pour les mutations du gène *SDHD* [16]. Les mutations des gènes *SDHx* sont associées à différents phénotypes, en fonction de leur pénétrance, de leurs manifestations cliniques et de

leur potentiel métastatique. Les PPGL présentant des mutations du gène *SDHB* ont une pénétrance estimée de 50 % à 50 ans, avec une évolution métastatique dans environ 50 % des cas. Ces PPGL représentent ainsi la très grande majorité des PPGL métastatiques [17, 18]. Les mutations du gène *SDHD* conduisent principalement à des paragangliomes multiples de la tête et du cou, avec une pénétrance plus élevée (jusqu'à 80 %) mais avec un très faible potentiel métastatique [19]. Les mutations des gènes *SDHA*, *SDHC* et *SDHAF2* sont plus rares et il existe peu de corrélations entre génotype et phénotype pour ces gènes. Les mutations *SDHx* prédisposent, plus rarement, à d'autres tumeurs, telles que des adénomes hypophysaires, des GIST et des ccRCC (Figure 2) [7, 20, 21]. Les GIST SDH-dépendants se développent chez des patients plus jeunes et sont le plus souvent résistants aux inhibiteurs de tyrosine kinase.

### Le succinate, un oncométabolite

L'inactivation de la SDH entraîne une accumulation importante de son substrat, le succinate, qui exerce un rôle d'oncométabolite (Figure 3). De la même façon, une mutation de la FH (fumarate hydratase), ou de l'IDH (isocitrate déshydrogénase), entraîne, dans le cycle de Krebs, un excès de fumarate, ou de 2-hydroxyglutarate, qui exercent ce même rôle d'oncométabolite [13]. L'excès de ces métabolites promeut le développement et la progression tumorale en inhibant plusieurs dioxygénases dépendantes du 2-oxoglutarate (2-OGDD) [22]. Les 2-OGDD forment une superfamille d'enzymes qui participent à de nombreux processus biologiques, dont l'adaptation à l'hypoxie, *via* les prolyl-hydroxylases (PHD), la reprogrammation épigénétique, *via* les enzymes TET (*Ten-eleven translocation*), des déméthylases de l'ADN, ou KDM (*histone lysine demethylase*), des déméthylases des histones, ou la maturation et la stabilité des fibres de collagène, *via* la prolyl-4-hydroxylase (P4H). Toutes les 2-OGDD partagent le même mécanisme d'action : elles utilisent l'oxygène, le fer à l'état réduit (Fe<sup>2+</sup>) et le 2-oxoglutarate (2-OG), bien que l'affinité de chacune des 2-OGDD pour ces molécules varie considérablement [22]. L'ascorbate joue un rôle de co-substrat indirectement en permettant à la réaction de se produire en empêchant l'oxydation du fer. Les oncométabolites, tels que le succinate, sont structurellement similaires au 2-OG. Leur accumulation (ou la diminution relative du 2-OG par rapport à ces analogues endogènes) empêche l'activation des 2-OGDD.

<sup>1</sup> L'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur, telle que l'expose le modèle de Knudson, implique l'inactivation séquentielle des deux allèles. Le premier allèle serait inactivé par une mutation ponctuelle tandis que le second le serait par une délétion ou une insertion.



**Figure 2. Localisations tumorales rares et fréquentes chez les patients porteurs de mutations des gènes codant la succinate déshydrogénase.** GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales.

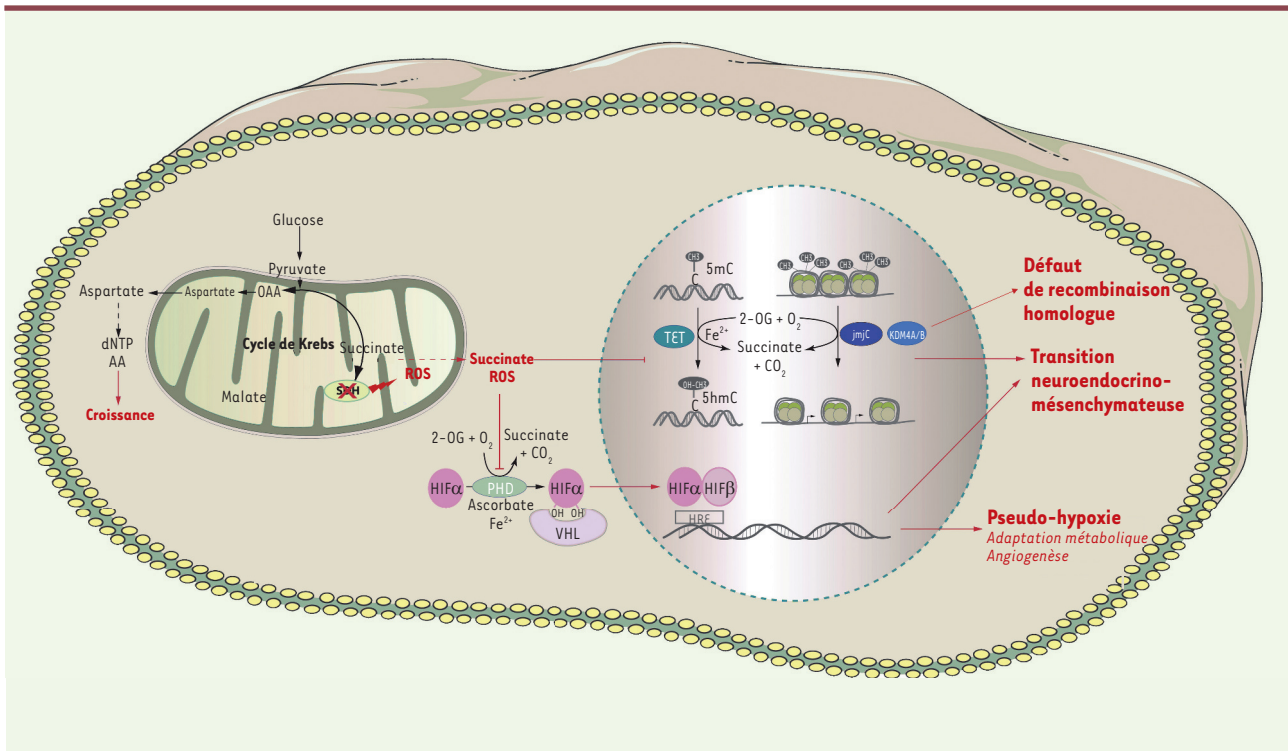
### Angiogenèse et pseudo-hypoxie dans les tumeurs SDH

L'angiogenèse fait partie des 10 « hallmarks » (caractéristiques) du cancer décrits par Hanahan et Weinberg [23] : elle est en effet indispensable au développement des cellules cancéreuses et à la dissémination métastatique. L'angiogenèse est finement régulée par le taux d'oxygène intracellulaire, via les facteurs de réponses à l'hypoxie, HIF1 et 2 (*hypoxia inducible factor 1 et 2*), et par une balance entre agents pro- et anti-angiogéniques, dont le VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Parmi les 2-OGDD inhibées par le succinate en excès ou par un déséquilibre de la balance succinate/2-OG, on retrouve les HIF prolyl-hydroxylases (PHD1, 2 ou 3). À l'état physiologique (dans des conditions normoxiques), la sous-unité  $\alpha$  des HIF est hydroxylée sur deux prolines spécifiques par l'une des PHD. Cette hydroxylation favorise la liaison des HIF $\alpha$  à pVHL (*von Hippel-Lindau protein*), qui est la sous-unité de reconnaissance de l'ubiquitine ligase qui ubiquitine les HIF $\alpha$  pour qu'ils soient dégradés [24, 25]. Comme cela avait été démontré dans le cas de la perte de pVHL, on observe, dans les cellules tumorales des PPGL, une activation inappropriée des voies de réponse à l'hypoxie, liée aux mutations de *SDHx*, expliquant notamment la vascularisation particulièrement importante de ces tumeurs [26, 27]. Ce phénomène appelé « pseudo-hypoxie » est désormais bien compris : il est lié à une stabilisation anormale des HIF $\alpha$  qui, même en présence d'une concentration normale d'oxygène, ne sont pas normalement hydroxylés, ubiquitinylés et dégradés par le protéasome, du fait de l'inhibition des PHD par le succinate en excès [28, 29]. Les HIF $\alpha$  ainsi stabilisés se dimérisent avec HIF1 $\beta$  dans le noyau et activent la transcription de leurs gènes cibles en se liant à leurs promoteurs au niveau de séquence HRE (*hypoxia responsive element*). Les gènes cibles des HIF sont impliqués dans

l'angiogenèse, la prolifération cellulaire, les métastases, la reprogrammation métabolique, la transition épithélio-mésenchymateuse, la résistance à la radiothérapie et à la chimiothérapie, etc. Les études de transcriptomique réalisées sur de larges collections de PPGL ont démontré l'existence de cette signature associée à la pseudo-hypoxie dans les tumeurs mutées sur les gènes *SDHx* et *VHL* [30, 31]. Récemment, l'analyse plus fine de certains gènes cibles de HIF1 $\alpha$  et de HIF2 $\alpha$  a révélé une signature spécifique suggérant une activation préférentielle de HIF2 $\alpha$  dans les tumeurs dont les gènes *SDHx* sont mutés, alors que dans les tumeurs dont le gène *VHL* est muté, les deux facteurs de transcription seraient activés [32]. *In vitro*, différents travaux ont permis de démontrer l'importance de HIF2 $\alpha$  dans l'acquisition de capacités métastatiques et de résistance au traitement dans les PPGL en général [33, 34], et dans les cellules déficientes en *Sdhb* en particulier [35], dans lesquelles HIF2 $\alpha$  est nécessaire à la transition neuroendocrino-mésenchymateuse (NMT), un processus qui permet aux cellules de quitter leur tissu d'origine pour migrer vers d'autres organes [35, 36]. Ces résultats ouvrent la voie vers de nouvelles thérapies ciblant spécifiquement HIF2 $\alpha$  [37].

### Perte de la SDH et hyperméthylation de l'ADN et des histones

Parallèlement à cet état pseudo-hypoxique, il existe au sein des PPGL et des GIST SDH-dépendants, un état



**Figure 3. Mécanismes d'oncogénèse associés à la perte d'activité de la succinate déshydrogénase.** Seule la perte de la sous-unité SDHB est associée à une augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS).

d'hyperméthylation de l'ADN permettant de réguler l'activité de très nombreux gènes [38, 39]. Plusieurs 2-OGDD sont impliquées dans ce mécanisme : les TET, des dioxygénases qui hydroxylent les cytosines de l'ADN méthylé (5-méthylcytosine [5-mC]) en 5-hydroxyméthylcytosine (5-hmC), et les lysines déméthylases, des histones contenant le domaine JmjD (ou KDM). Contrairement aux mutations génétiques, la méthylation de l'ADN est un processus réversible ; il peut donc être ciblé pharmacologiquement. Dans une étude parue en 2013, nous avons mis en évidence, dans une collection de 145 PPGL issus du réseau COMETE, une méthylation anormalement élevée de plusieurs centaines de gènes entraînant leur répression transcriptionnelle dans les tumeurs dont les gènes *SDHx* sont mutés, et, de façon encore plus marquée, dans celles dont le gène *SDHB* est muté [38]. Ce phénotype hyperméthylateur a également été observé dans le modèle murin de cellules chromaffines<sup>2</sup> immortalisées (imCC) dont le gène *Sdhb* a été délété (*Sdhb*<sup>-/-</sup>). Parmi les gènes réprimés, on retrouve des gènes suppresseurs de tumeurs, tels que *RBPI* (*retinol-binding protein 1*), des gènes impliqués dans la synthèse des catécholamines, notamment *PNMT* (*phényléthanolamine N-méthyltransférase*), des gènes participant à la réparation de l'ADN, comme *MGMT* (*O(6)-méthylguanine-DNA-méthyltransférase*), ou encore des gènes associés à la transition neuroendocrino-mésenchymateuse, tels que *KRT19* (*kératine 19*) [36, 38]. La répression transcriptionnelle de la *PNMT*, qui transforme la noradrénaline en adrénaline, explique ainsi le phénotype noradrénergique

des tumeurs dont les gènes *SDHx* sont mutés [40]. Plus récemment, la quantification de 5-mC et de 5-hmC dans le génome des cellules tumorales, effectuée en utilisant la technique de séquençage haut-débit par RRBS (*reduced representation bisulfite sequencing*) oxydant, a permis de confirmer une diminution de l'hydroxyméthylation et une augmentation de 5-mC, suggérant que le phénotype hyperméthylateur était bien causé par une inhibition de la déméthylation oxydante plutôt que par un recrutement des méthyltransférases de l'ADN. Pour explorer cette hypothèse, nous avons établi une lignée de cellules imCC dans lesquelles les gènes codant les enzymes TET1 et TET2 ont été inactivés (imCC TET<sup>KD</sup>). Cette inactivation des enzymes reproduit le phénotype hyperméthylateur ainsi que les modifications fonctionnelles des cellules *Sdhb*<sup>-/-</sup>, telles que l'augmentation de leur adhérence et de leur migration, confirmant ainsi le rôle des TET dans l'oncogénèse des cellules déficientes en *SDHB* [32]. Par ailleurs, il existe une synergie entre pseudo-hypoxie et hyperméthylation, nécessaire à l'obtention du phénotype agressif des cellules *Sdhb*<sup>-/-</sup> : lorsque les cellules imCC TET<sup>KD</sup> sont soumises à une hypoxie chronique (plus de 72 h), leur morphologie s'oriente vers un phénotype mésenchymateux avec, en regard, une augmentation des marqueurs associés, tels que les facteurs de transcription SNAIL

<sup>2</sup> Les cellules chromaffines sont des cellules neuroendocrines contenues dans les glandes surrénales.

ou TWIST1 (*twist family basic helix-loop-helix transcription factor 1*). Cet effet de l'hypoxie n'est pas observé dans les cellules imCC natives, en l'absence d'hyperméthylation de l'ADN. Cette synergie permet également l'acquisition de traits particulièrement agressifs *in vivo*, avec une augmentation de la capacité des cellules TET<sup>KD</sup> exposées à une hypoxie chronique, à former des métastases pulmonaires. Ces nouvelles données ouvrent là encore la voie vers de futures combinaisons thérapeutiques ciblant à la fois l'hyperméthylation et la pseudo-hypoxie.

### Défaut de réparation de l'ADN dans les tumeurs SDH

Récemment, une corrélation entre un déficit en SDH ou en FH et l'augmentation des cassures doubles brins de l'ADN, par diminution de la recombinaison homologue, a été mise en évidence [41]. En effet, l'inhibition de KDM4B (*lysine déméthylase 4B*) par le succinate ou le fumarate en excès, entraîne un taux basal élevé de H3K9me3 (histone 3 lysine 9 triméthylée), ce qui ne permet pas le pic de triméthylation nécessaire au recrutement des facteurs de recombinaison homologue lorsqu'une cassure apparaît. Par ce mécanisme, les cellules déficientes en SDH ou en FH seraient ainsi plus sensibles aux inhibiteurs de PARP (poly(ADP-ribose) polymérase), une enzyme très conservée réparant les cassures simples brins de l'ADN.

### Modification du métabolisme énergétique en absence d'activité SDH

Les mutations des gènes *SDHx* conduisent à la perte de l'activité enzymatique de la protéine, et donc, à l'interruption du cycle de Krebs, entraînant une reprogrammation du métabolisme cellulaire. Dans ce contexte métaboliquement compromis, les cellules déficientes en SDH consomment du pyruvate extracellulaire et suractivent la carboxylation du pyruvate (qui catalyse le pyruvate en oxaloacétate) pour se réapprovisionner en aspartate. L'aspartate est en effet un précurseur important pour la biosynthèse des protéines et des acides nucléiques, et l'inactivation de la pyruvate carboxylase par siARN dans les cellules dont le gène *Sdhb* est muté, entraîne un blocage de la prolifération cellulaire [42, 43].

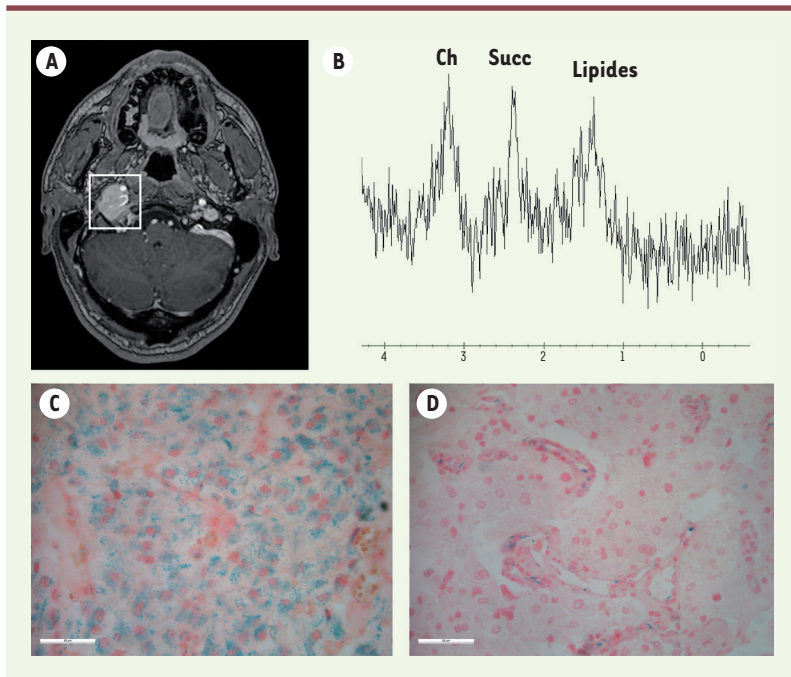
### Perte de SDHB, dérégulation de la balance fer/cuivre et stress oxydant

Bien que l'ensemble des données que nous avons décrites représente une avancée majeure dans la compréhension de l'oncogenèse liée à un déficit en SDH, il n'explique cependant pas la cause exacte du phénotype métastatique spécifiquement associé aux mutations touchant *SDHB*. Pour répondre à cette question, nous avons récemment généré un nouveau modèle de cellules chromaffines dépourvues du gène *SDHD* par la technique de CRISPR-Cas9 (cellules *Sdhd*<sup>-/-</sup>), que nous avons comparées aux cellules imCC *Sdhb*<sup>-/-</sup> [44]. Cette étude a révélé que les cellules *Sdhd*<sup>-/-</sup> et les cellules *Sdhb*<sup>-/-</sup> sont toutes deux caractérisées par une accumulation similaire de succinate, mais que les cellules

*Sdhb*<sup>-/-</sup> présentent une transition neuroendocrinomésenchymateuse ainsi qu'un phénotype hyperméthylateur et pseudo-hypoxique bien plus important que les cellules n'exprimant pas *Sdhb*, suggérant une inhibition plus importante des dioxygénases 2-OGDD dans ces cellules. En effet, seule la perte de la sous-unité SDHB (qui possède les clusters fer-soufre) entraîne une dérégulation de l'homéostasie du cuivre et du fer, avec une augmentation du cuivre mitochondrial et une augmentation du Fe<sup>2+</sup> cytosolique, engendrant un stress oxydant et la génération importante d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) mitochondriales qui participent à l'inhibition plus importante des 2-OGDD [44]. Ces données réfutent l'idée que seul l'excès de succinate inhiberait les 2-OGDD dans ces tumeurs. Ainsi, dans les tumeurs dont le gène *SDHB* est muté, la combinaison de l'excès de succinate et de ROS inhiberait les différentes 2-OGDD, faisant de ces tumeurs des tumeurs particulièrement agressives. Il faut souligner qu'un traitement par fortes doses d'ascorbate ou de Mito-tempo, qui sont des anti-oxydants à faibles doses mais pro-oxydants à ces posologies, entraîne une exacerbation de ce stress oxydant mitochondrial menant à la mort cellulaire spécifique des cellules *Sdhb*<sup>-/-</sup> [44, 45]. L'ascorbate à forte dose étant bien toléré chez l'homme, son utilisation, seul ou probablement en combinaison avec d'autres thérapies, devrait être explorée dans ce type de cancer, comme c'est déjà le cas pour d'autres tumeurs [46].

### Succinate et microenvironnement tumoral

Bien que son rôle dans le microenvironnement tumoral des PPGL ne soit encore que très peu connu, il est devenu évident ces dernières années que le succinate fonctionne également comme un métabolite de la signalisation extracellulaire et joue un rôle dans le microenvironnement tumoral *via* son récepteur SUCNR1 (également appelé GRP91, pour *G-protein-coupled receptor 91*) dans de nombreux autres types de cancers (poumon, ORL, prostate, ovaire, gastrique [47]). Cette production de succinate accompagne une baisse de l'activité de la SDH dans ces tumeurs sans mutation associée. Dans des modèles de cancers du poumon, le succinate agit à la fois de manière autocrine et paracrine sur les cellules du microenvironnement tumoral par la voie de signalisation PI3K (*phosphoinositide 3-kinase*)/HIF1 $\alpha$ . Il affecte notamment les macrophages en les polarisant en macrophages associés aux tumeurs (TAM), ce qui favorise la progression tumorale et la dissémination métastatique. D'autres études ont démontré que le succinate promouvait l'angiogenèse tumorale *via* une surexpression du VEGF [48] et que



**Figure 4. Biomarqueurs de tumeurs SDHx.** **A.** Imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique et **B.** Spectroscopie par résonance magnétique (1H-MRS) chez un patient porteur d'un PGL dont un gène *SDHx* est muté. Le pic de succinate (Succ) est mesuré à 2,44 particules par minute. L'immunohistochimie spécifique de SDHB dans une tumeur sporadique (**C**) révèle un marquage granulaire mitochondrial dans les cellules tumorales alors que dans une tumeur *SDHx* (**D**), seules les cellules endothéliales sont positives. Ch : pic de choline. Succ : succinate.

l'expression de son récepteur SUCNR1 était liée à l'infiltrat lymphocytaire de la tumeur.

## Apports diagnostiques et thérapeutiques

### Diagnostic

Depuis quelques années, il existe des marqueurs immunohistochemiques (IHC) permettant d'orienter l'analyse génétique dans les PPGL (et, par similitude, dans les autres tumeurs dont le gène *SDHx* est muté), avec, en particulier, le développement des analyses IHC spécifiques de la SDHB et de la SDHA. Ainsi, en cas de mutations sur l'un des gènes *SDHx*, le marquage immunohistochemique granulaire mitochondrial de SDHB est négatif, de manière reproductible et fiable (Figure 4). Le marquage de la SDHA est, quant à lui, négatif dans les tumeurs dont le gène *SDHA* est muté, mais positif dans les autres tumeurs *SDHx*. L'analyse IHC de SDHD peut être utilisée en cas de difficulté d'interprétation des résultats de l'analyse IHC de SDHB [49]. D'autres marqueurs de méthylation de l'ADN, tels que la 5-hmC ou la méthylation d'histones (H3K9me3), peuvent également être utilisés à des fins de recherche [38, 50].

Dans les tumeurs *SDHx*, l'accumulation massive de succinate constitue un biomarqueur spécifique *in vitro* [51] mais aussi *in vivo*. Ainsi, la spectroscopie par résonance magnétique (<sup>1</sup>H-MRS), optimisée pour la détection de succinate, a été utilisée *in vivo* dans un modèle d'allogreffes de cellules imCC *Sdhb*<sup>-/-</sup>, et en clinique chez les patients atteints de PPGL [52, 53]. Dans une étude prospective récente portant sur 49 patients dont 20 présentaient des mutations de *SDHx*, la sensibilité et la spécificité de cette technique ont été évaluées respectivement à 87 % et à 100 %, ce qui en fait un excellent biomarqueur de prédiction de mutations *SDHx* [54]. D'autres études sont actuellement en cours pour savoir si ce biomarqueur pourrait être utile dans

la réponse au traitement, notamment après radiothérapie de PPGL non opérables.

Enfin, le dosage plasmatique du succinate n'est pas encore disponible en routine clinique mais certaines données laissent penser qu'il pourrait s'agir d'un marqueur diagnostique (voire pronostique) de cancer, évidemment

chez les patients porteurs de mutations constitutionnelles dans les gènes *SDHx*, mais aussi chez les patients présentant un cancer du poumon, chez lesquels une augmentation de la concentration de succinate circulant a été récemment décrite [47].

### Apports thérapeutiques

Les connaissances acquises sur l'oncogenèse dépendante de la SDH permettent d'envisager une médecine de précision *via* l'utilisation de thérapies ciblées. Ainsi, les inhibiteurs de tyrosine kinase, dont le sunitinib qui cible les récepteurs du VEGF, du PDGF (*platelet-derived growth factor*) et RET<sup>3</sup>, qui a une action antiangiogénique, semble particulièrement intéressant dans les PPGL métastatiques. Les résultats d'une étude de phase II (FIRSTMAPP, NCT01371201) seront connus prochainement. Conséquence directe du phénotype hyperméthylateur, le témozolomide, un agent alkylant, a une efficacité plus importante sur les tumeurs mutées *SDHB*, du fait de l'inhibition épigénétique de la méthylguanine méthyltransférase MGMT qui répare les cassures de l'ADN induites par ce traitement [55].

Finalement, cibler les conséquences de l'accumulation massive de succinate (et de ROS) dans les cellules cancéreuses est maintenant envisageable à l'aide des inhibiteurs d'HIF2 $\alpha$  récemment développés pour le

<sup>3</sup> Récepteur à activité tyrosine kinase des ligands de la famille du GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic factor*).

traitement du cancer du rein, d'agents déméthylants, d'inhibiteurs de PARP, ou encore d'agents pro-oxydants [56].

## Conclusion

Depuis la découverte dans les années 2000 de la première mutation du gène *SDHD* dans les PPGL [3], les vingt années de recherche translationnelle passées ont permis de mieux appréhender toute la complexité de ces tumeurs et, en particulier, le rôle central des oncométabolites. Elles ont permis la mise en place d'une prise en charge personnalisée engendrant un meilleur pronostic chez ces patients [57]. De nombreuses stratégies diagnostiques et thérapeutiques innovantes découlent de ces découvertes ; elles sont ou seront bientôt testées en recherche clinique et permettront, espérons-le, d'accroître la survie des patients présentant des tumeurs métastatiques. ♦

## SUMMARY

### Succinate dehydrogenase in cancer

Succinate dehydrogenase (SDH) is a mitochondrial enzyme that participates in both the tricarboxylic acid cycle and the electron transport chain. Mutations in genes encoding SDH are responsible for a predisposition to pheochromocytomas and paragangliomas, and more rarely, to gastrointestinal stromal tumors or renal cell carcinomas. A decrease in SDH activity, not explained by genetics, has also been observed in more common cancers. One of the consequences of the inactivation of SDH is the excessive production of its substrate, succinate, which acts as an oncometabolite by promoting a pseudohypoxic status and an extensive epigenetic rearrangement. Understanding SDH-related oncogenesis now makes it possible to develop innovative diagnostic methods and to consider targeted therapies for the management of affected patients. ♦

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

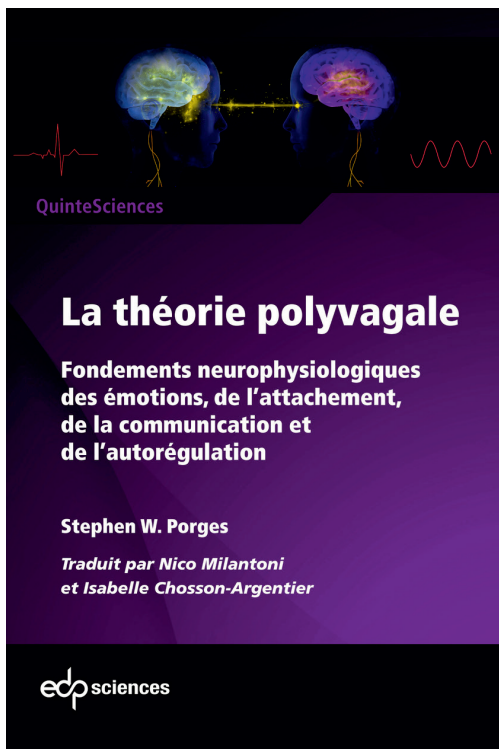
- Bourgeron T, Rustin P, Chretien D, et al. Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. *Nat Genet* 1995 ; 11 : 144-9.
- Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956 ; 123 : 309-14.
- Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, et al. Mutations in *SDHD*, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000 ; 287 : 848-51.
- Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2020 ; 38 : 1443-56.
- Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol* 2015 ; 11 : 101-11.
- Ni Y, Seballos S, Ganapathi S, et al. Germline and somatic SDHx alterations in apparently sporadic differentiated thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015 ; 22 : 121-30.
- Niemeijer ND, Papathomas TG, Korpershoek E, et al. Succinate Dehydrogenase (SDH)-Deficient Pancreatic Neuroendocrine Tumor Expands the SDH-Related Tumor Spectrum. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 ; 100 : E1386-93.
- Xekouki P, Pacak K, Almeida M, et al. Succinate dehydrogenase (SDH) D subunit (SDHD) inactivation in a growth-hormone-producing pituitary tumor: a new association for SDH? *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97 : E357-66.
- Haller F, Moskalev EA, Fauz FR, et al. Aberrant DNA hypermethylation of *SDHC*: a novel mechanism of tumor development in Carney triad. *Endocr Relat Cancer* 2014 ; 21 : 567-77.
- Weinhold N, Jacobsen A, Schultz N, et al. Genome-wide analysis of noncoding regulatory mutations in cancer. *Nat Genet* 2014 ; 46 : 1160-5.
- Sciacovelli M, Guzzo G, Morello V, et al. The mitochondrial chaperone TRAP1 promotes neoplastic growth by inhibiting succinate dehydrogenase. *Cell Metab* 2013 ; 17 : 988-99.
- Bénil P, Kahn A, Chretien D, et al. Evolutionarily conserved susceptibility of the mitochondrial respiratory chain to SDHI pesticides and its consequence on the impact of SDHs on human cultured cells. *PLoS One* 2019 ; 14 : e0224132.
- Morin A, Letouze E, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Oncometabolites-driven tumorigenesis: From genetics to targeted therapy. *Int J Cancer* 2014 ; 135 : 2237-48.
- Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, et al. The R22X mutation of the *SDHD* gene in hereditary paraganglioma abolishes the enzymatic activity of complex II in the mitochondrial respiratory chain and activates the hypoxia pathway. *Am J Hum Genet* 2001 ; 69 : 1186-97.
- Kim E, Rath EM, Tsang VHM, et al. Structural and functional consequences of succinate dehydrogenase subunit B mutations. *Endocr Relat Cancer* 2015 ; 22 : 387-97.
- Burnichon N, Mazzella J-M, Drui D, et al. Risk assessment of maternally inherited *SDHD* paraganglioma and pheochromocytoma. *J Med Genet* 2017 ; 54 : 125-33.
- Amar L, Baudin E, Burnichon N, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 3822-8.
- Hescot S, Curras-Freixes M, Deutschbein T, et al. Prognosis of Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma (MAPP-Prone Study): A European Network for the Study of Adrenal Tumors Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019 ; 104 : 2367-74.
- Burnichon N, Rohmer V, Amar L, et al. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 2817-27.
- Janeway KA, Kim SY, Lodish M, et al. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011 ; 108 : 314-8.
- Ricketts C, Woodward ER, Killick P, et al. Germline *SDHB* mutations and familial renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 1260-2.
- Losman J-A, Koivunen P, Kaelin WG. 2-Oxoglutarate-dependent dioxygenases in cancer. *Nat Rev Cancer* 2020 ; 20 : 710-26.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011 ; 144 : 646-74.
- Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, et al. Targeting of HIF- $\alpha$  to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O<sub>2</sub>-regulated prolyl hydroxylation. *Science* 2001 ; 292 : 468-72.
- Ivan M, Kondo K, Yang H, et al. HIF $\alpha$  targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O<sub>2</sub> sensing. *Science* 2001 ; 292 : 464-8.
- Favier J, Brière JJ, Burnichon N, et al. The Warburg effect is genetically determined in inherited pheochromocytomas. *PLoS ONE* 2009 ; 4(9) : e7094.
- Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, et al. The R22X mutation of the *SDHD* gene in hereditary paraganglioma abolishes the enzymatic activity of complex II in the mitochondrial respiratory chain and activates the hypoxia pathway. *Am J Hum Genet* 2001 ; 69 : 1186-97.
- Brière JJ, Favier J, Benit P, et al. Mitochondrial succinate is instrumental for HIF1 $\alpha$  nuclear translocation in *SDHA*-mutant fibroblasts under normoxic conditions. *Hum Mol Genet* 2005 ; 14 : 3263-9.
- Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- $\alpha$  prolyl hydroxylase. *Cancer Cell* 2005 ; 7 : 77-85.
- Dahia PL, Ross KN, Wright ME, et al. A HIF1 $\alpha$  regulatory loop links hypoxia and mitochondrial signals in pheochromocytomas. *PLoS Genet* 2005 ; 1 : 72-80.
- Burnichon N, Brière JJ, Libe R, et al. *SDHA* is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet* 2010 ; 19 : 3011-20.
- Morin A, Goncalves J, Moog S, et al. TET-Mediated Hypermethylation Primes SDH-Deficient Cells for HIF2 $\alpha$ -Driven Mesenchymal Transition. *Cell Rep* 2020 ; 30 : 4551-66.e7.
- Bechmann N, Moskopp ML, Ullrich M, et al. HIF2 $\alpha$  supports pro-metastatic behavior in pheochromocytomas/paragangliomas. *Endocr Relat Cancer* 2020 ; 27 : 625-40.
- Seifert V, Richter S, Bechmann N, et al. HIF2 $\alpha$ -Associated Pseudohypoxia Promotes Radioresistance in Pheochromocytoma: Insights from 3D Models. *Cancers (Basel)* 2021 ; 13 : 385.

## RÉFÉRENCES

35. Lorient C, Burnichon N, Gadessaud N, et al. Epithelial to Mesenchymal Transition Is Activated in Metastatic Pheochromocytomas and Paragangliomas Caused by SDHB Gene Mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97 : E954-62.
36. Lorient C, Domingues M, Berger A, et al. Deciphering the molecular basis of invasiveness in Sdhb-deficient cells. *Oncotarget* 2015 ; 6 : 32955-65.
37. Toledo RA. New HIF2alpha inhibitors: potential implications as therapeutics for advanced pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer* 2017 ; 24 : C9-19.
38. Letouze E, Martinelli C, Lorient C, et al. SDH Mutations Establish a Hypermethylator Phenotype in Paraganglioma. *Cancer Cell* 2013 ; 23 : 739-52.
39. Killian JK, Kim SY, Miettinen M, et al. Succinate dehydrogenase mutation underlies global epigenomic divergence in gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Discov* 2013 ; 3 : 648-57.
40. Eisenhofer G, Pacak K, Huynh TT, et al. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer* 2011 ; 18 : 97-111.
41. Sulkowski PL, Sundaram RK, Oeck S, et al. Krebs-cycle-deficient hereditary cancer syndromes are defined by defects in homologous-recombination DNA repair. *Nat Genet* 2018 ; 50 : 1086-92.
42. Cardaci S, Zheng L, MacKay G, et al. Pyruvate carboxylation enables growth of SDH-deficient cells by supporting aspartate biosynthesis. *Nat Cell Biol* 2015 ; 17 : 1317-26.
43. Lussey-Lepoutre C, Hollinshead KE, Ludwig C, et al. Loss of succinate dehydrogenase activity results in dependency on pyruvate carboxylation for cellular anabolism. *Nat Commun* 2015 ; 6 : 8784.
44. Goncalves J, Moog S, Morin A, et al. Loss of SDHB Promotes Dysregulated Iron Homeostasis, Oxidative Stress, and Sensitivity to Ascorbate. *Cancer Res* 2021 ; 81 : 3480-94.
45. Liu Y, Pang Y, Zhu B, et al. Therapeutic Targeting of SDHB-Mutated Pheochromocytoma/Paraganglioma with Pharmacologic Ascorbic Acid. *Clin Cancer Res* 2020 ; 26 : 3868-80.
46. Ngo B, Van Riper JM, Cantley LC, et al. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *Nat Rev Cancer* 2019 ; 19 : 271-82.
47. Wu J-Y, Huang T-W, Hsieh Y-T, et al. Cancer-Derived Succinate Promotes Macrophage Polarization and Cancer Metastasis via Succinate Receptor. *Mol Cell* 2020 ; 77 : 213-27.e5.
48. Mu X, Zhao T, Xu C, et al. Oncometabolite succinate promotes angiogenesis by upregulating VEGF expression through GPR91-mediated STAT3 and ERK activation. *Oncotarget* 2017 ; 8 : 13174-85.
49. Broudin C, Favier J, Verkarre V, et al. [Pathologist contribution in the diagnosis of hereditary predisposition to paraganglioma and pheochromocytoma]. *Ann Pathol* 2020 ; 40 : 134-41.
50. Hoekstra AS, Graaff MA de, Briaire-de Bruijn IH, et al. Inactivation of SDH and FH cause loss of 5hmC and increased H3K9me3 in paraganglioma/pheochromocytoma and smooth muscle tumors. *Oncotarget* 2015 ; 6 : 38777-88.
51. Richter S, Peitzsch M, Rapizzi E, et al. Krebs cycle metabolite profiling for identification and stratification of pheochromocytomas/paragangliomas due to succinate dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 99 : 3903-11.
52. Lussey-Lepoutre C, Bellucci A, Morin A, et al. In Vivo Detection of Succinate by Magnetic Resonance Spectroscopy as a Hallmark of SDHx Mutations in Paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2016 ; 22 : 1120-9.
53. Varoquaux A, Fur Y le, Imperiale A, et al. Magnetic resonance spectroscopy of paragangliomas: new insights into in vivo metabolomics. *Endocr Relat Cancer* 2015 ; 22 : M1-8.
54. Lussey-Lepoutre C, Bellucci A, Burnichon N, et al. Succinate detection using in vivo 1H-MR spectroscopy identifies germline and somatic SDHx mutations in paragangliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020 ; 47 : 1510-7.
55. Hadoux J, Favier J, Scoazec JY, et al. SDHB mutations are associated with response to temozolamide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. *Int J Cancer* 2014 ; 135 : 2711-20.
56. Moog S, Lussey-Lepoutre C, Favier J. Epigenetic and metabolic reprogramming of SDH-deficient paragangliomas. *Endocr Relat Cancer* 2020 ; 27 : R451-63.
57. Buffet A, Ben Aim L, Leboulleux S, et al. Positive impact of genetic test on the management and outcome of patients with paraganglioma and/or pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2019 ; 104 : 1109-18.

TIRÉS À PART

J. Favier



Enfin disponible en français

## L'ouvrage de référence de S.W.Porges

S.W.Porges est le spécialiste mondial du lien unissant le système nerveux autonome au comportement social. Il nous offre de passionnantes perspectives sur la façon dont notre système nerveux autonome gère inconsciemment notre engagement social, la confiance, l'intimité.

La traduction a été réalisée par des experts : Nico Milantoni est psychologue, praticien et formateur de la méthode Hipérion. Isabelle Chosson-Argentier est Docteur en pharmacie, conseil en nutrition, micronutritionniste, phyto- et aromathérapeute, praticienne de la méthode Hipérion.

ISBN : 978-2-7598-2498-4      373 pages - 69 € TTC

En vente sur la boutique.edpsciences.org