
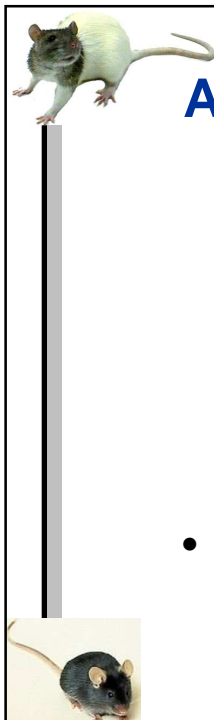


Colon cancer = N°1 Killer (in non-smokers)





Caravaggio (1573-1610)
The Sacrifice of Isaac



Animal models of colon carcinogenesis

Denis CORPET, ENVT & INRA

- **Mechanisms**
 - **Models**
- **Example of meat and cancer**





Animal models of colon carcinogenesis

Denis Corpet, ENVT & INRA
Online Lesson

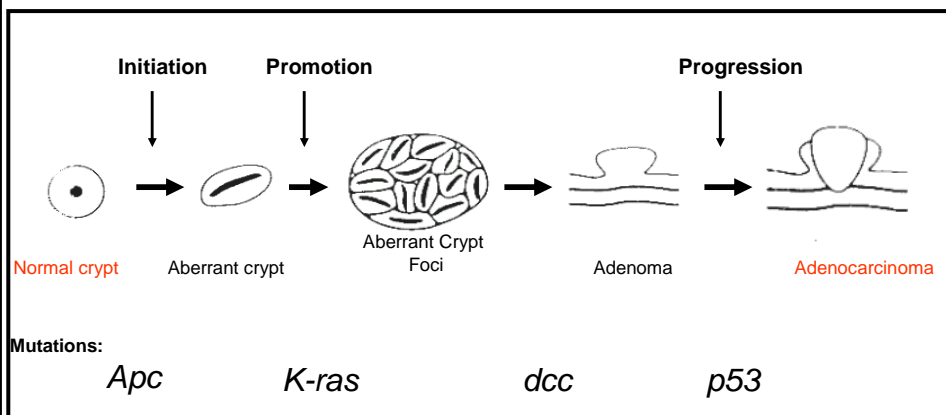
<http://Corpet.net/Denis>

Three aims in research :

- To **Cure** cancer
- To **Prevent** cancer
- To **Understand** cancer



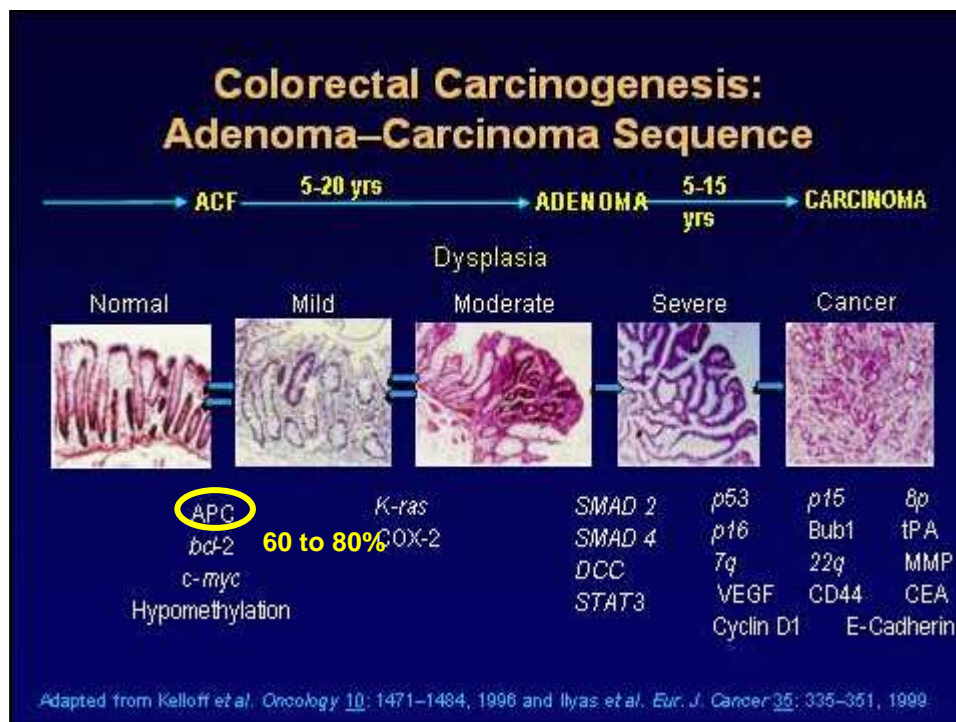
Colon cancer




=> Colorectal cancer is the third most common cause of cancer-related death in both men and women in the western hemisphere.

First in non-smokers

=> **Multiple steps and multiple mutations**









Modèles animaux d'étude du Cancer

Three types of animal cancer model:

- **Grafted** human tumors
(*Nude* mice without immunity)
- **Spontaneous** Tumors
(in mutated or transgenic mice)
- Chemically **induced** tumors
(in any kind of animal)

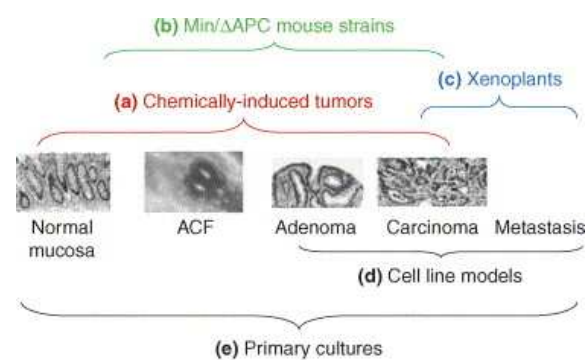







Colorectal cancer development and its models

(B. Marian, *Drug Disc.Today*, 2004)



In vivo animal models = distinct stages of CRC development



- (a) chemically induced tumors (AOM-rats)
- (b) Min mouse strains
- (c) **xenograft models** reflect tumor growth and **metastasis** (surgical implantation of human tumor in nude mice).

Modèles animaux d'étude du Cancer

Trois grands types de modèles animaux :

- Tumeur humaine **greffée** (chez souris *Nude*)
 - Tumeur **spontanée** (chez souris mutées ou transgéniques)
- Tumeur **induite** chimiquement ou physiquement (chez tout animal)

Tumeur humaine **greffée** (chez souris *Nude*),
=> tester in vivo l'effet des anticancéreux cytotoxiques

"It's an award for a cancer cure, but it only works on mice."

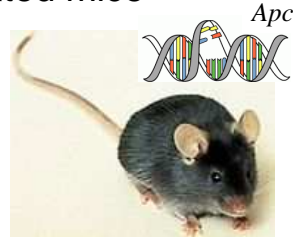
Modèles animaux d'étude du Cancer

Trois grands types de modèles animaux :

- Tumeur humaine **greffée** (chez souris *Nude*)
- Tumeur **spontanée** (chez souris mutées ou transgéniques)
- Tumeur **induite** chimiquement ou physiquement (chez tout animal)

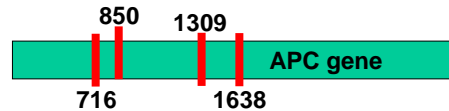
Min mice & *Apc* mutated mice

Mutation in the same *Apc* gene
(*adenomatous polyposis coli*)
that is mutated in FAP patients
& 60-80% human colon tumors



Polyp number in mice (50 d)

Min Mice	: 40 polyps
<i>Apc</i> Δ 716 Mice	: 250 polyps
<i>Apc</i> Δ 1309 Mice	: 30 polyps
<i>Apc</i> Δ 1638 Mice	: 3 polyps



Mice similar to humans: different mutations lead to different phenotypes
BUT in contrast with humans (no small intestinal tumor),
most mouse polyps are in the small intestine

Recent Models

Apc mutated mice: shift of tumors in the colon and rectum,
but still majority stands in the small intestine (Colnot 2004, Cooper 2005)
Apc mutated rats: Pirc polyp. in rat colon (Amos-Landgraf PNAS 2007)




Modèles animaux d'étude du Cancer

Trois grands types de modèles animaux :


- Tumeur humaine greffée
(chez souris *Nude*)
- Tumeur spontanée
(chez souris mutées ou transgéniques)
- Tumeur induite chimiquement
ou physiquement (chez tout animal)








Cancérogènes du Côlon

- **Hydrazines** (noix de cycas, champignons)
DMH (DiMéthylHydrazine), AOM, MAM
- **Nitrosamines** (charcuteries, bières, endogène)
MNU (MéthylNitrosoUrée), MNNG, ...
- **Amines hétérocycliques** (viande grillée)
PhIP, IQ, MeIQ
- **Ulcérisants non génotoxiques** (carraghénanes ?)
DSS (dextran sulfate sodium)







DMH metabolism and mutagenicity


$\text{CH}_3\text{-NH-NH-CH}_3$
dimethylhydrazine




$\text{CH}_3\text{-N=N-CH}_3$
azoxymethane




$\text{CH}_3\text{-NO=N-CH}_2\text{OH}$
methylazoxymethanol





$\text{CH}_3\text{-N}\equiv\text{N}^+(\text{OH}^-)$
methyldiazonium




CH_3^+
methylcarbonium



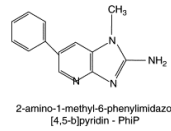
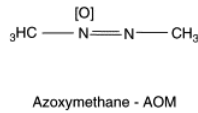
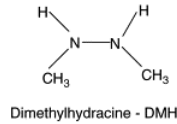
DNA mutation



Rats given a colon carcinogen

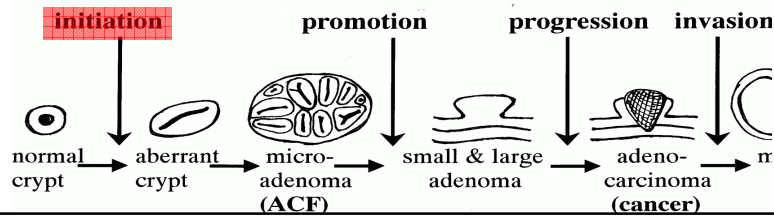
AOM, DMH, PhIP, MNU, MNNG...



No spontaneous colon cancer but
easy to induce ACF & cancers

Tumor development & pathology
similar in rats and in humans

K-ras mutations, but no Apc

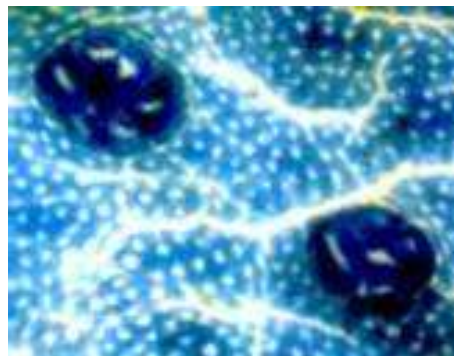


Preneoplastic lesions Aberrant Crypt Foci (ACF)

Visible under microscope,
15d after initiation

ACF were largely used since
1987

Six months => Macroscopic
Tumors, adenoma and
adenocarcinoma



But in some studies, discordances between ACF
incidence and tumor incidence: Are ACF good markers of
carcinogenesis?

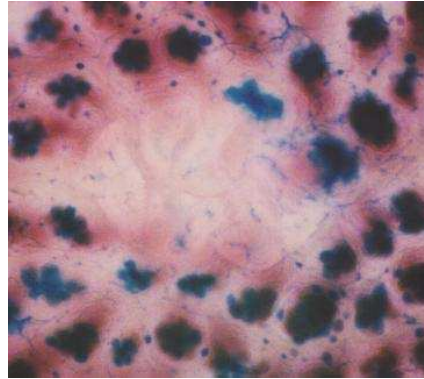
Preneoplastic lesions Mucin Depleted Foci (MDF)

New preneoplastic lesions :

- BCAC (*Yamada, 2000*) β -catenin accumulated crypt (histo)
- MDF (*Caderni, 2002*) Mucin Depleted Foci (sans coupe histo)

⇒ BCAC ~ MDF (*Yoshimi, 2004*)

⇒ Strong Correlation between
MDF and Tumeurs



Rodent models: Pros & Cons



Min mice

vs.

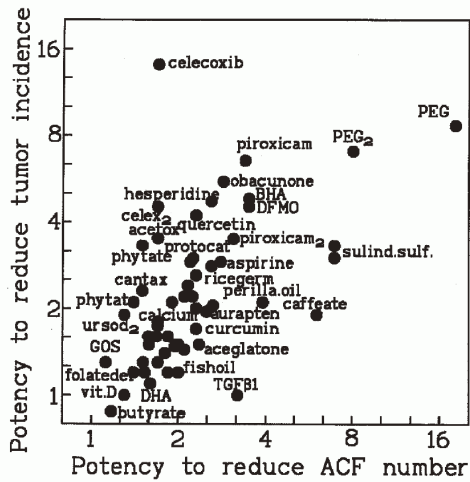
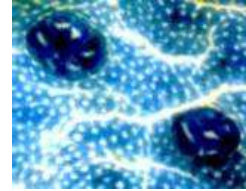
AOM rats



- | | |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| • + <i>Apc</i> mutations | • - Rare <i>Apc</i> mutations, but |
| • + β -catenin accumulation | • + β -catenin accumulation |
| • - Small intestinal tumors | • + Colorectal tumors |
| •+ Pathology ~ human | •+ Pathology ~ human |
| •- All body cells are mutated | •+ Starts from normal cells |
| •- No ACF, few carcinoma | •+ ACF-adenoma-carcinoma |
| •- Rare metastasis | •- Rare metastasis |
| •- No <i>K-ras</i> mutations | •+ <i>K-ras</i> mutations |
| •+ No use of carcinogen | •- High dose of carcinogen |
| •- Price 350€(2010) | •+ Price 21€(2010) |

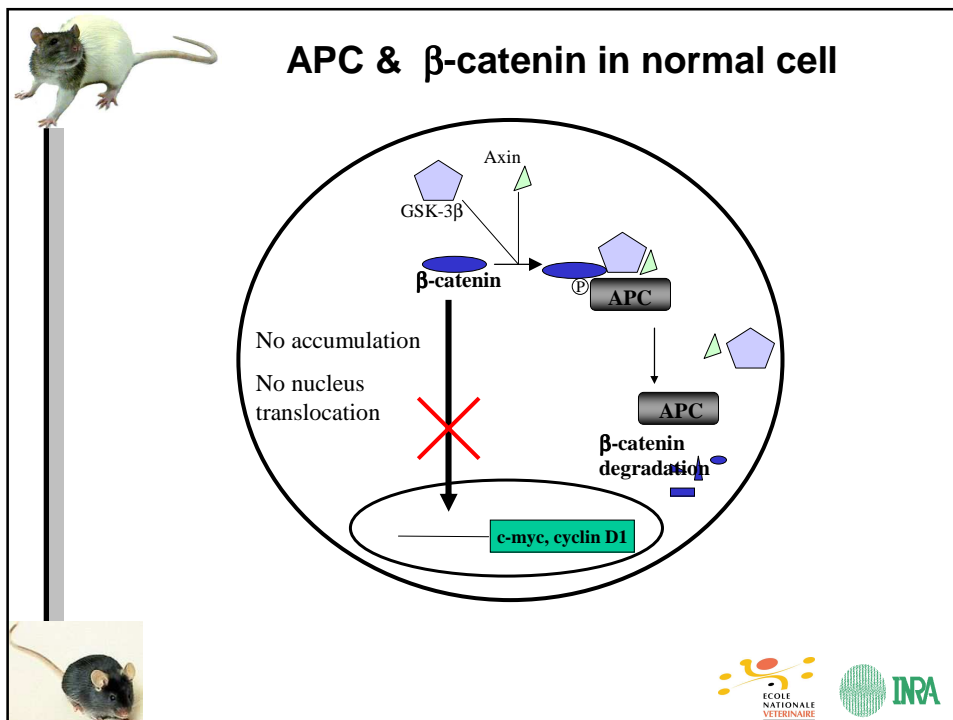
Best use of both models: identification of risk factors
and of chemopreventive agents.

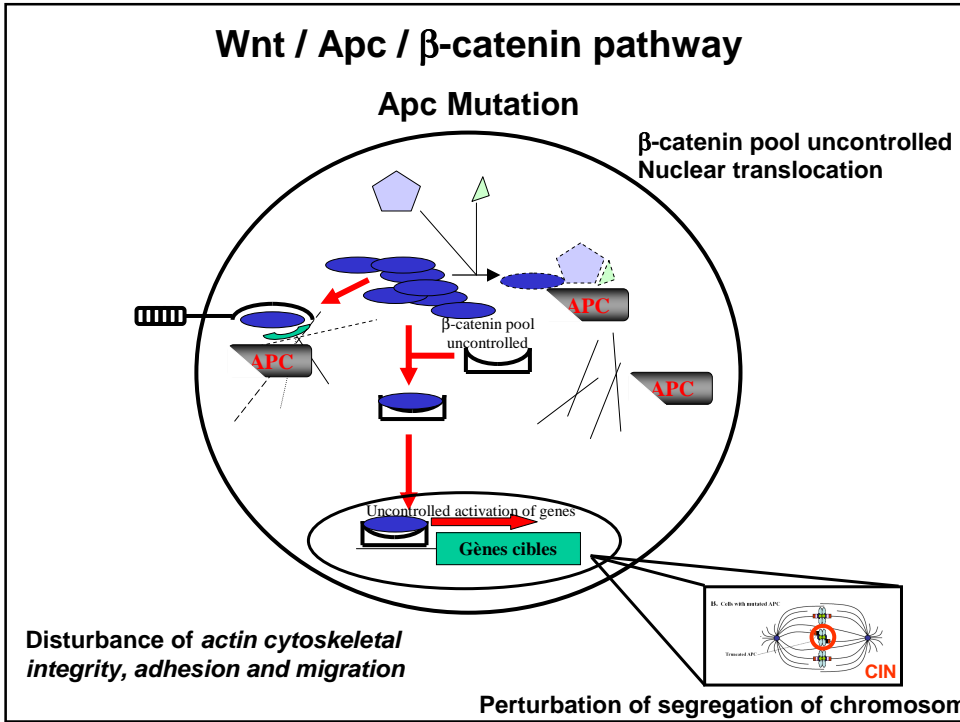
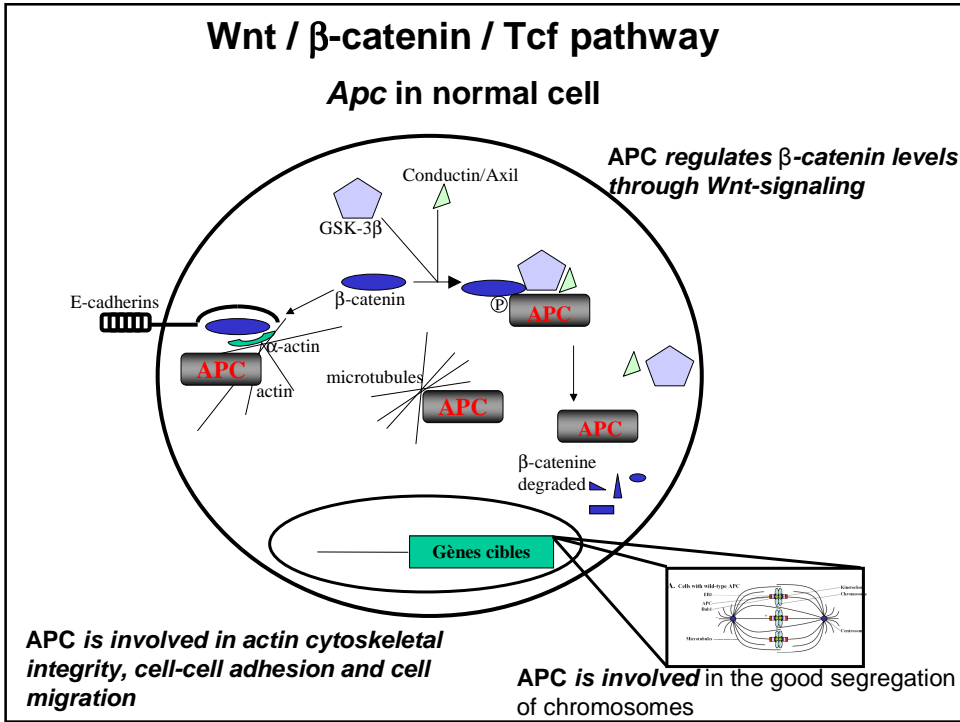
Marqueurs pré-néoplasiques colon Aberrant Crypt Foci (ACF)



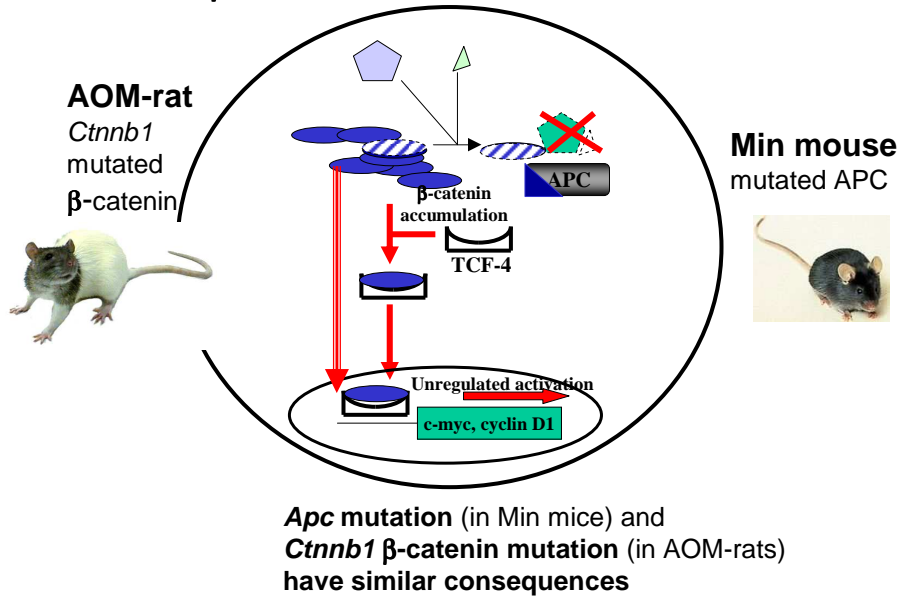
Corrélation entre
l'incidence ACF et
l'incidence tumorale
chez rats et souris

Rares discordances
(acide cholique,
symbiotique)

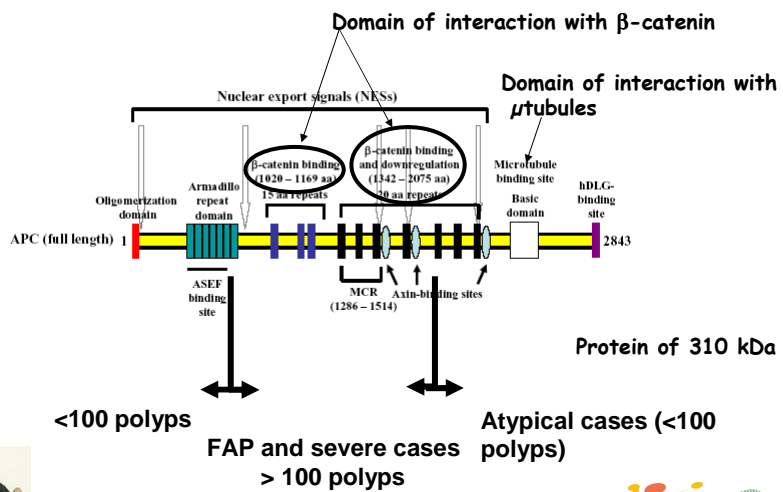




APC & β -catenin in Min mice & AOM-rats



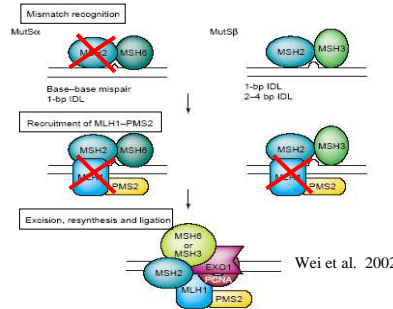
Correlation between *Apc* mutation and severity of pathology



MMR / Microsatellite instability pathway

MMR system is critical for the maintenance of genomic stability, with the maintenance of the fidelity of DNA replication by identifying and excising single-base mismatches and insertion-deletion loops that may arise during DNA replication

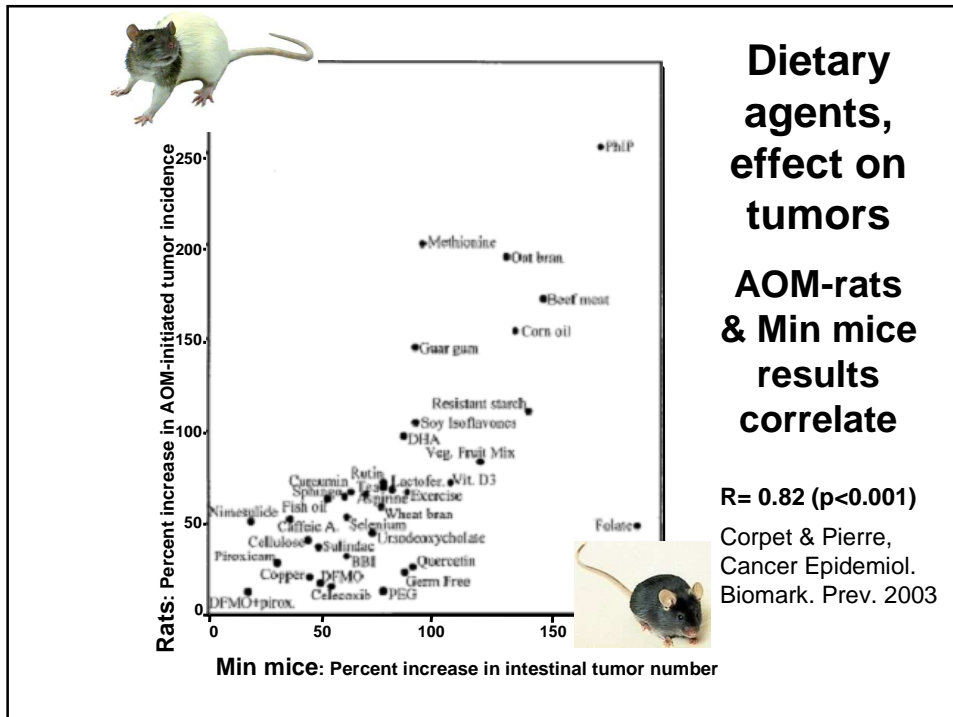
**Principals Mutations : Msh2, Mlh1
HNPCC**




=> Hypermutable phenotype

=>mutation on transforming growth factor-β receptor II :
modification of apoptosis

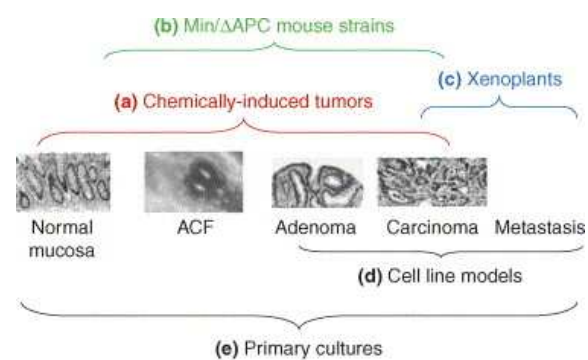
=>expression of IGF-RII increased: modification of
proliferation









Colorectal cancer development and its models

(B. Marian, *Drug Disc.Today*, 2004)






In vivo animal models = distinct stages of CRC development


- (a) chemically induced tumors (AOM-rats)
- (b) Min mouse strains
- (c) **xenograft models** reflect tumor growth and **metastasis** (surgical implantation of human tumor in nude mice).

Autres sites que le côlon

- **Prostate:** initiation / N-methyl-N-nitroso-urée et promotion / testostérone (12 mois), Rat Lobund-Wistar : 90% des animaux un adécarcinome prostatique à 11 mois. Modifications prénéoplasiques (type de PIN), visibles avant la détection clinique des tumeurs.
- **Sein:** Rates initiation: NMU ou DMBA à 49-50 j puis suivi de croissance par palpation des tumeurs.
- **Œsophage:** initiation: N-nitrosoMethylBenzylAmine (NMBA)
- **Foie :** initiation: DiEthylNitrosamine (DEN), sélection AAF, promotion Hépatectomie Partielle



Cancérogenèse Hépatique : protocoles

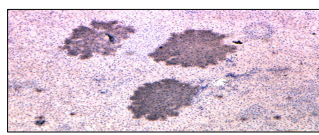
Solt et Farber (1976)

Initiation par le DEN
Di-Ethyl-Nitrosamine

Sélection par l'AAF
Acétyl-Amino-Fluorène

Promotion par l'
Hépatectomie partielle





Foyers prénéoplasiques GST-P
Glutathion S-Transférase Placentaire
positifs sur coupe de foie de rat



DEN 200 mg/kg Hépatectomie partielle




0 1 2 3 4 semaines

2-AAF 0,02%

In prevention, why animal models ?

- confirm hypothesis from epidemiology
- Confirm mechanistic hypothesis after in vitro studies
- Screen numerous agents, diets
- Investigate new markers for Human studies (in faeces and in urine)
- Understand biological mechanisms
- But transition from animal model to Human must be careful



En prévention, à quoi servent les modèles animaux ?

- Pourquoi faire la cuisine pour des rongeurs?
Pourquoi tuer des rats, des souris, des singes?
Pourquoi explorer enzymes et gènes murins?
- confirmer les hypothèses de l'épidémiologie
- valider *in vivo* ce qu'on trouve *in vitro*
- tester beaucoup de produits & de régimes
- explorer des marqueurs pour l'Homme
- comprendre les mécanismes biologiques
- limite évidente : la distance à l'Homme



Modèle animal sert à confirmer les hypothèses de l'épidémiologie

- L'épidémiologie ne peut **prouver** de relation causale: elle observe un lien entre une exposition et une maladie
- Expérimenter chez l'Homme c'est l'idéal, mais très peu "pratique".
- L'expérimentation animale est "faisable".





Viande & Cancer du Côlon


Viande rouge promotrice? Pourquoi ?

Peut-on empêcher cet effet? Comment?

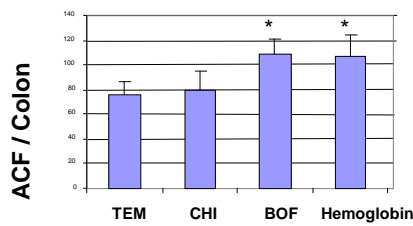
Etudes des mécanismes in vivo et in vitro

Fabrice Pierre & Denis Corpet



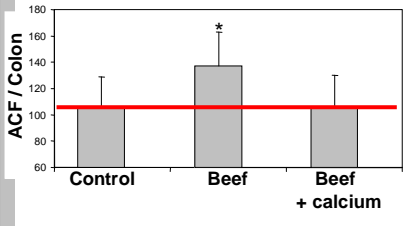



Meat and colon cancer: identification of an agent and of a mechanism and a preventive strategy

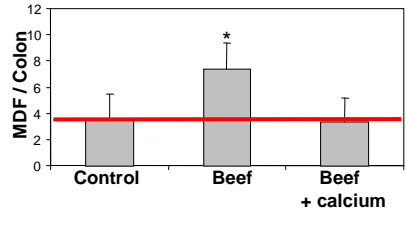


Meat Type	ACF / Colon
TEM	~75
CHI	~75
BOF	~110*
Hemoglobin	~105*

-Haem is the agent responsible of red meat promotion
-Lipid peroxidation induced by haem explain this effect






Treatment	ACF / Colon
Control	~105
Beef	~135*
Beef + calcium	~105



Treatment	MDF / Colon
Control	~3.5
Beef	~7.5*
Beef + calcium	~3.5

⇒ Calcium suppressed completely the promotion induced by beef
⇒ Calcium normalizes the beef-induced lipid peroxidation



Modèle animal sert à valider *in vivo* ce qu'on trouve *in vitro*

- Mutagène/Cancérogène: ex. IQ & PhIP
 - griller des sardines produit des amines hétérocycliques très mutagènes (test de Ames sur Salmonella).
 - On vérifie que ces amines sont cancérogènes (rat, singe)
- Apoptose: ex. sulforaphane & butyrate.
 - Sulforaphane des brocolis, Butyrate des fibres, induisent l'apoptose dans lignées cellules «cancéreuses» en culture.
 - Sulforaphane & butyrate ne diminuent pas croissance des tumeurs
- Du simple /cellules → complexe /animaux
 - molécule → aliment, jour → année, cellule → organisme
 - Ex.: régimes pauvre en graisses, riche en fibres; exercice physique



Modèle animal sert à faire du "screening" : vite & plein

- identifier des cancérogènes
(utilité la mieux établie des modèles)





Potentiel Cancérigène des Aliments (extrait)

Bruce Ames & Lois Gold (Science 1992, La Recherche 1999)

HE/RP: Human Exposure/Rodent Potency, TD₅₀: Tumor Dose 50%

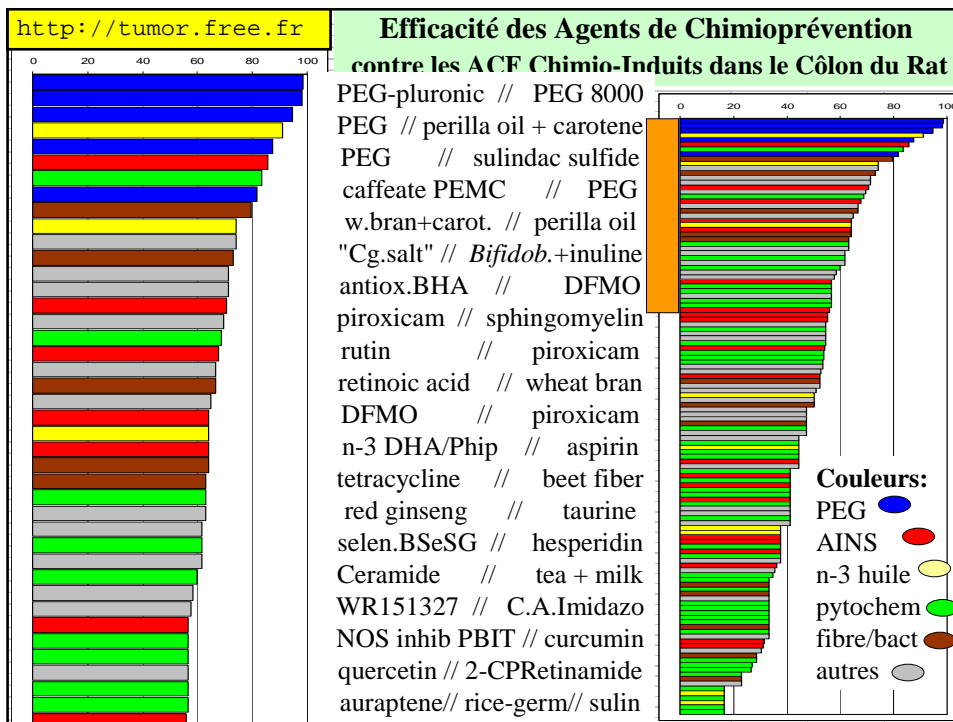
Risque relatif	Aliment	Cancérigène	TD ₅₀ mg/kg/j
HE/RP	consommé /jour	dose/jour	rat ou souris
4,7	Vin (250ml)	Alcool 30ml	9000
0,1	Champignon (15g)	Hydrazines 10mg	20000
0,1	Pomme (230g)	acide caféique 25mg	300
0,07	Moutarde (5g)	Isothiocyanate 4,6mg	100
0,03	Epices	Safrole 1.2mg	60
0,03	Beurre d'arachide(32g)	Aflatoxine 64ng	0,003
0,006	Lard grillé (85g)	diethyl Nitrosamine 85ng	0,02
0,005	Café (4g sec)	Furfural 630µg	200
0,002	AntiOxydant (<i>additif</i>)	BHA 700 µg	600
0,001	Eau du robinet (1l)	Chloroforme 83µg	90
0,0003	Carbaryl (<i>pesticide</i>)	Carbaryl 2,6µg	14
0,0001	Saumon grillé (85g)	Me IQ x 111ng	2
0,00008	DDE/DDT (<i>pesticide</i>)	DDE 659ng	12
0,00006	Hamburger frit (85g)	PhIP 176ng	4
0,000001	Lindane (<i>pesticide</i>)	Lindane 32ng	31



Modèle animal sert à "screener" vite & beaucoup

- identifier des cancérogènes
(utilité la mieux établie des modèles: cf. Ames & Gold)
- tester procédés & aliments nouveaux
(protecteurs ou promoteurs)
- explorer variants de molécules connues
(ex: nouveaux AINS qui relarguent du NO: NO-Aspirine)
- tester protocoles et mixtures variés
dans modèles précliniques (ex.: chimiothérapie, sur tumeurs humaines greffées à des souris Nudes)






Modèle animal sert à explorer des marqueurs

- identifier & valider marqueurs biologiques utilisables ensuite chez l'homme.
- ex.: foyers de cryptes aberrantes, **ACF**
 - découverts chez rats, et « validés » dans situations variées
 - puis trouvés sur muqueuse colon humain (*post mortem*),
 - et enfin chez l'homme anesthésié: effet « effaceur » du sulindac
- ex. (futur): biopuces à ADN : «signature», empreinte biologique due à un régime ou une molécule (du Rat à l'Homme ?).





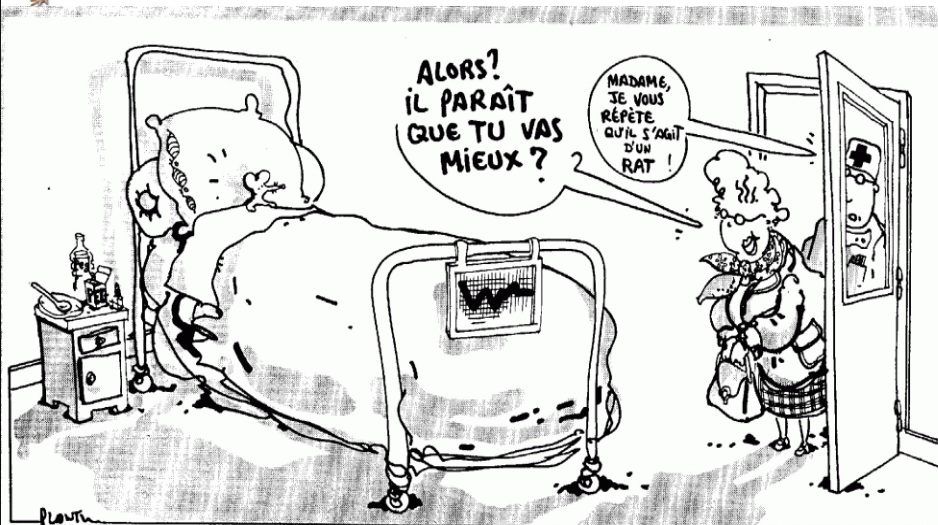

Modèle animal sert à comprendre les mécanismes

- Ex. souris KO pour un gène,
 - souris COX2 -/- et AINS (*Oshima 96*)
- Ex. rongeur hébergeant une flore spéciale
 - rats axéniques et cycasine (*Laqueur 81*)
- Ex. modulation des EMX, les enzymes de métabolisation des xénobiotiques
 - sulforaphane inhibe CYP450, induit GST & QR
- Ex. mutations spécifiques (taux mutations au site cII chez le rat Big Blue, augmente en fonction du taux de sucre du régime)



Une limite évidente...

Plantu, le Monde, 7 mai 1998





Une limite évidente : la distance à l'Homme.

- ? (Animal = Homme) ? mêmes effets ? mêmes mécanismes ?
Tentatives de modèles "humanisés": génétique, aliments, flore, mais ?
- ex. son de blé
 - protecteur contre cancer colon induit chez le rat, mécanismes+
 - mais essais cliniques : aucun effet du son /polypes humains
 - Rat: anatomie, microflore, mâcher, coprophagie, ou niveau cellulaire ?
- ex. acide folique, anti-inflammatoires, PEG
 - protecteurs chez rat /AOM, mais promoteur dans **côlon** souris Min:
 - qu'en est-il chez l'homme ? (interventions en cours: folate, AINS)
- ex. carotène & poumon /ATBC: **aucune étude animale**

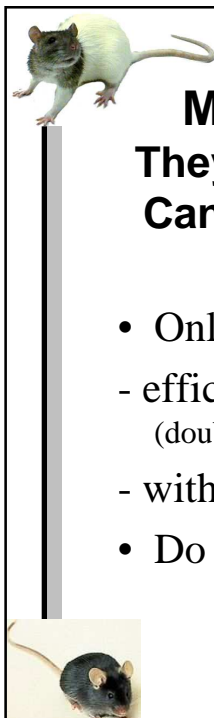


Valeur prédictive des modèles animaux pour la prévention du cancer du côlon chez l'Homme

Denis Corpet & Fabrice Pierre


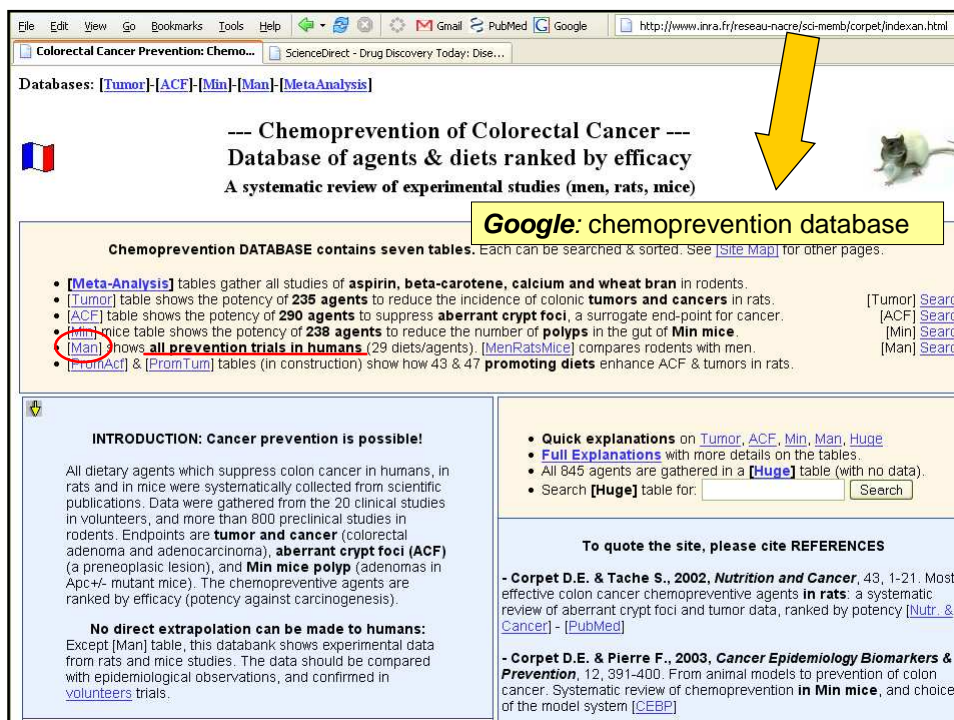
UMR Xénobiotiques ENVT-INRA
Institut National Recherche Agronomique,
Ecole Nationale Vétérinaire TOULOUSE





Min mouse and AOM-rat models: They seem close to human pathology. Can they predict efficacy in humans?

- Only one way to prove it: to compare
 - efficacy in human volunteers trials
(double-blinded placebo-controlled randomized trials)
 - with efficacy in rodent models.
- Do they fit or do they disagree?

File Edit View Go Bookmarks Tools Help ScienceDirect - Drug Discovery Today: Dise... http://www.inra.fr/reseau-nacre/sci-memb/corpet/indexan.html

Databases: [Tumor]-[ACF]-[Min]-[Man]-[MetaAnalysis]

--- Chemoprevention of Colorectal Cancer ---
Database of agents & diets ranked by efficacy
A systematic review of experimental studies (men, rats, mice)

Google: chemoprevention database

Chemoprevention DATABASE contains seven tables. Each can be searched & sorted. See [Site Map] for other pages.

- [Meta-Analysis] tables gather all studies of **aspirin, beta-carotene, calcium and wheat bran** in rodents.
- [Tumor] table shows the potency of **235 agents** to reduce the incidence of colonic **tumors and cancers** in rats. [Tumor] Search
- [ACF] table shows the potency of **290 agents** to suppress **aberrant crypt foci**, a surrogate end-point for cancer. [ACF] Search
- [Min] mice table shows the potency of **238 agents** to reduce the number of **polyps** in the gut of **Min mice**. [Min] Search
- [Man] shows **all prevention trials in humans** (29 diets/agents). [MenRatsMice] compares rodents with men. [Man] Search
- [PromAct] & [PromTum] tables (in construction) show how 43 & 47 **promoting diets** enhance ACF & tumors in rats.

INTRODUCTION: Cancer prevention is possible!

All dietary agents which suppress colon cancer in humans, in rats and in mice were systematically collected from scientific publications. Data were gathered from the 20 clinical studies in volunteers, and more than 800 preclinical studies in rodents. Endpoints are **tumor and cancer** (colorectal adenoma and adenocarcinoma), **aberrant crypt foci (ACF)** (a preneoplastic lesion), and **Min mice polyp** (adenomas in Apc+/- mutant mice). The chemopreventive agents are ranked by efficacy (potency against carcinogenesis).

No direct extrapolation can be made to humans:
Except [Man] table, this databank shows experimental data from rats and mice studies. The data should be compared with epidemiological observations, and confirmed in [volunteers trials](#).

- **Quick explanations** on [Tumor](#), [ACF](#), [Min](#), [Man](#), [Huge](#)
- **Full Explanations** with more details on the tables.
- All 845 agents are gathered in a [\[Huge\]](#) table (with no data).
- Search [\[Huge\]](#) table for: Search


To quote the site, please cite REFERENCES

- Corpet D.E. & Tache S., 2002, *Nutrition and Cancer*, 43, 1-21. Most effective colon cancer chemopreventive agents in rats: a systematic review of aberrant crypt foci and tumor data, ranked by potency [[Nutr. & Cancer](#)] - [[PubMed](#)]

- Corpet D.E. & Pierre F., 2003, *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 12, 391-400. From animal models to prevention of colon cancer. Systematic review of chemoprevention in **Min mice**, and choice of the model system [[CEBP](#)]



Agent or Diet	Reference (click name for abstract)	Relative Risk (95% conf.int.)	size: treated no.	Length, months	Daily dose	Colon endpoint
Selenium (?)	Clark 96	0.42 (0.18-0.95)	653	54	200 µg	Cancer inc.
VitC,vitE,Bcar,Se,Zn	Hercberg 04	0.71 (0.39-1.31)	2520	90	176 mg	Cancer inc.
Celecoxib (?)	Steinbach 00	0.72 polyp/patient	30FAP	6	800 mg	Polyp no.
Calcium	Bonithon 00	0.66 (0.38-1.17)	176	36	2 g	Polyp rec.
Calcium	Baron 99	0.85 (0.74-0.98)	464	18	1.2 g	Polyp rec.
Calcium +Mlx	Hofstad 98	0.71 (0.5-1.0)	42	36	1.6 g	Polyp rec.
Sulindac (?)	Giardiello 02	0.78 (0.4-1.5)	21FAP	48	300 mg	Polyp no.
Aspirin	Benamouzig 03	0.61 (0.37-0.99)	60	12	300 mg	Polyp rec.
Aspirin	Sandler 03	0.65 (0.46-0.91)	317	31	325 mg	Polyp rec.
Aspirin	Baron 03	0.81 (0.69-0.96)	377	33	81 mg	Polyp rec.
Aspirin	Benamouzig 03	0.85 (0.57-1.26)	66	12	160 mg	Polyp rec.
Aspirin	Gann 93	0.86 (0.68-1.10)	11035	60	162 mg	Polyp inc.
Aspirin	Baron 03	0.96 (0.81-1.13)	372	33	325 mg	Polyp rec.
Ursodeoxycholic	Alberts 05	0.88 (0.73-1.05)	661	32	750 mg /BW	Adeno. rec.
Wheat bran	Alberts 00	0.88 (0.7-1.1)	719	35	+11 g	Polyp rec.
Wheat bran	Mckeown 94	1.2 (0.6-2.2)	99	24	+15 g	Polyp rec.
Wheat bran	MacLennan 95	1.2 (0.8-2.0)	150	48	+25 g	Polyp rec.
Caloric reduction (?)	MacLennan 95	0.9 (0.6-1.5)	151	48	-9%	Polyp rec.
Caloric reduction (?)	Schatzkin 00	1.00 (0.90-1.12)	958	36	-5%	Polyp rec.
Caloric reduction (?)	Mckeown 94	1.2 (0.6-2.2)	99	25	-17%	Polyp rec.
Low fat	MacLennan 95	0.9 (0.6-1.5)	151	48	-7%	Polyp rec.
Low fat	Schatzkin 00	1.00 (0.90-1.12)	958	36	-10%	Polyp rec.
Low fat	Mckeown 94	1.2 (0.6-2.2)	99	24	-9%	Polyp rec.
Beta-carotene	Greenberg 94	1.01 (0.85-1.20)	359	48	25 mg	Polyp rec.
Beta-carotene	MacLennan 95	1.5 (0.9-2.5)	156	48	20 mg	Polyp rec.
Beta-carotene (?)	Mallia 99	0.98 (0.71-1.35)	7761	78	20 mg	Polyp inc.
Beta-carotene (?)	Hennekens 96	1 NS	11035	144	25 mg	All cancer
Fruits & veg.	Schatzkin 00	1.00 (0.90-1.12)	958	36	+2serv	Polyp rec.
Vit. C + vit. E	Mckeown 88	0.86 (0.51-1.45)	70	24	0.4+0.4 g	Polyp rec.
Vit. C + vit. E	Greenberg 94	1.08 (0.91-1.29)	380	48	1+0.4 g	Polyp rec.
Vit. E (?)	Mallia 99	1.66 (1.19-2.32)	7768	78	50 mg	Polyp inc.
Psyllium (?)	Bonithon 00	1.67 (1.01-2.76)	198	36	3.5 g	Polyp rec.

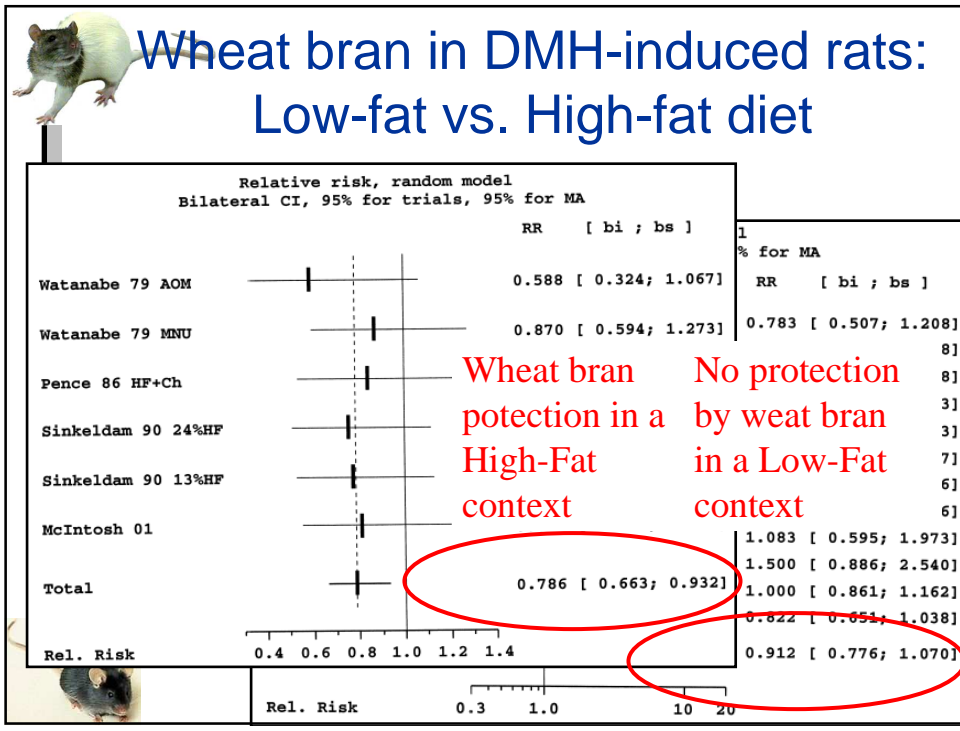
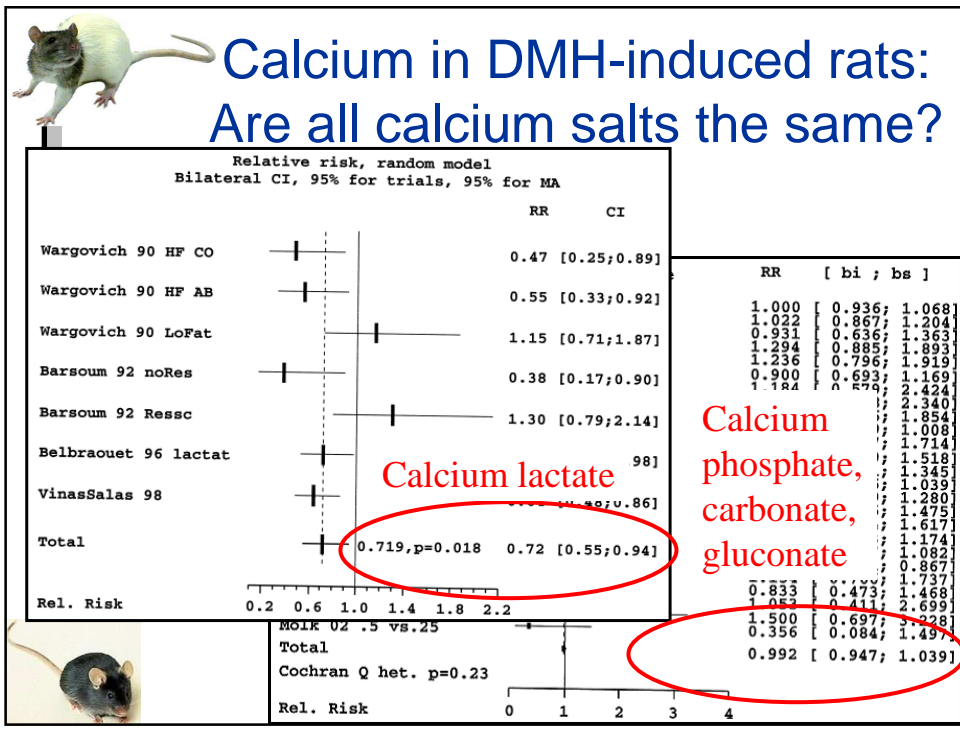
Randomised Double-blind Placebo-controlled
Clinical Trials in Human Volunteers




Meta-analyses of aspirin, calcium wheat bran and beta-carotene, studies in men, mice and rats

- 6714 volunteers (polyp recurrence)
- 3911 carcinogen-induced rats
- 458 Min mice (or other *Apc* mutation)
- Published: *European Journal of Cancer*, 2005.
- Full data in the Chemoprevention Database












Humans & Rodents Comparison


Results from the meta-analysis approach

Prevention in Mice and Men

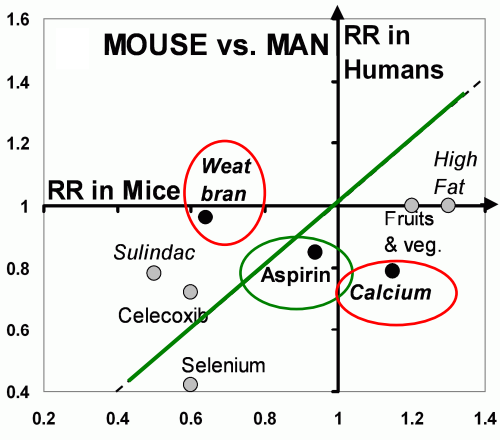
Results from the meta-analysis approach

- RR, risk ratio. PR, polyp ratio
- Black points, ● meta-analysis data
- Grey points, ○ tentative values from previous review (not solid data)
- *Italics*, RR discordant in humans and rodents:
- Calcium and wheat bran RR in humans was outside of mice PI 95% confidence intervals





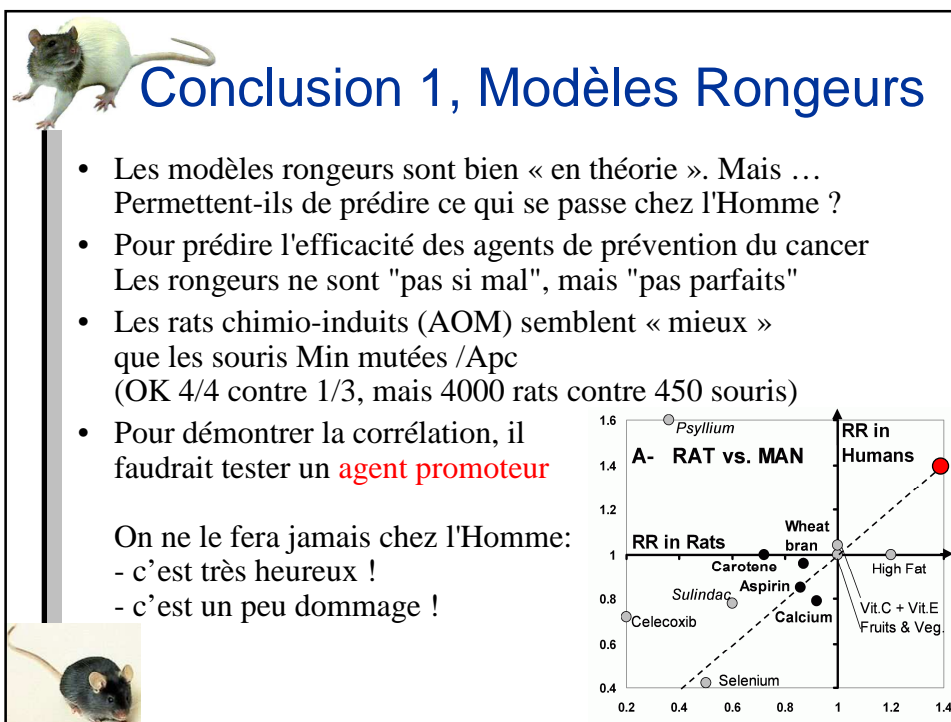
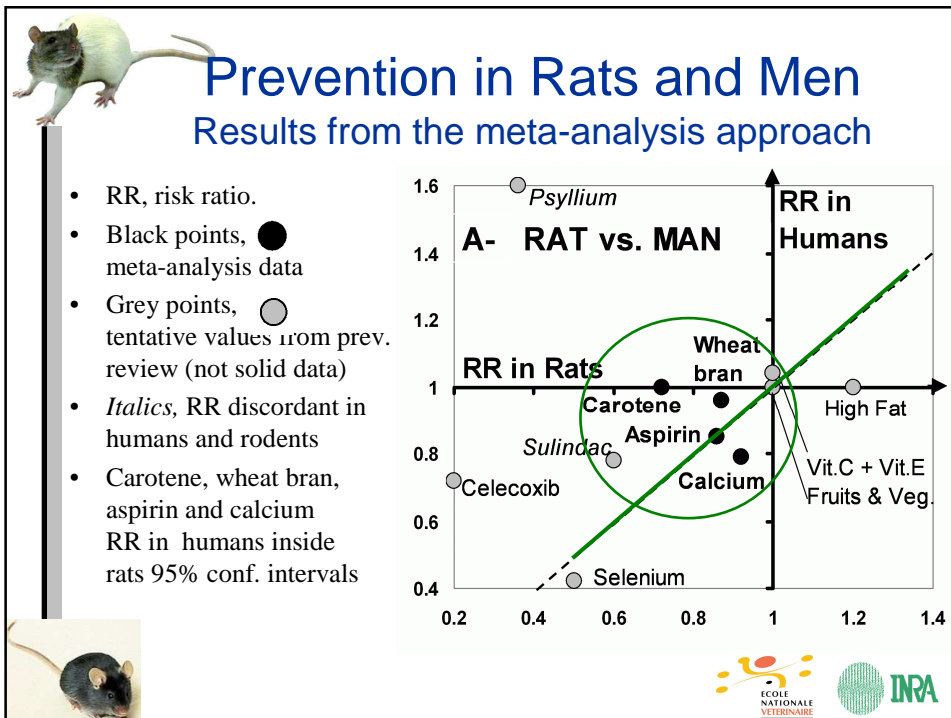
MOUSE vs. MAN


RR in Mice (left axis) | **RR in Humans** (right axis)



Substance	RR in Mice (X-axis)	RR in Humans (Y-axis)
Sulindac	~0.5	~0.8
Celecoxib	~0.6	~0.7
Selenium	~0.6	~0.5
Wheat bran	~0.7	~1.1
Aspirin	~0.9	~0.8
Calcium	~1.1	~0.8
Fruits & veg.	~1.2	~1.0
High Fat	~1.3	~1.0






Conclusion 2



"politiquement incorrecte"


- Hursting => (NCI, 2005):

"Un des but majeur de la recherche en prévention du cancer c'est le développement de stratégies basées sur **les mécanismes**"

- Mais les meilleurs produits connus à ce jour ont été trouvés **par chance** ou en faisant du **screening** systématique:
Chance: aspirine, ursodiol, R-flubiprofen, PEG... ..souris
Screening: resvératrol, curcumine, ...
- Nbx mécanismes expliquent comment le **son de blé** inhibe le cancer => En fait, le son n'a **aucun** effet protecteur /Homme
- Plein d'explications sur la protection par **β-carotène** => Mais carotène à forte dose = plus de cancer du poumon /fumeurs !
- Alors, à quoi servent toutes les études mécanistiques ?
 Mieux vaut des essais de prévention chez l'homme. Oui mais





Que nous disent les rats et les souris, finalement ?

- Continuez les recherches: chez nous, les rats et les souris, on arrive à empêcher 100% des cancers.
 La prévention doit être possible aussi pour vous!
- Certains agents sont très efficaces chez nous:
 Faut les tester dans des **essais d'intervention**
- Mais comme nous ne sommes pas des modèles "parfaits", c'est sage de continuer à chercher d'autres agents, à les tester dans plusieurs modèles
 ... et même à **comprendre les mécanismes** !

