

Compte-rendu « Keystone Meeting : Metabolism X4 » pour la SBCF, par Johanna CHICHE

C'est à Keystone Resort, dans le Colorado (USA), à 3000 mètres d'altitude, sous la neige et par -17°C que s'est déroulé le « Keystone Meeting : Metabolism (X4) » au mois de février dernier. A l'occasion de ce « meeting report », je tiens tout d'abord à remercier les membres de la SBCF pour m'avoir accordé cette bourse de voyage qui m'a permis de me rendre à ce fabuleux congrès. C'est incontestablement le congrès le plus enrichissant professionnellement et personnellement, auquel j'ai pu assister jusqu'à présent.

Durant 5 jours, les plus grands « speakers » internationaux spécialisés dans le domaine du métabolisme tumoral se sont succédés pour dévoiler de nouveaux résultats et de nouvelles idées.

Depuis maintenant plus de 10 ans, l'identification des mécanismes de survie des cellules tumorales soumises au stress hypoxique (zones faiblement oxygénées), a relancé le débat passionné sur les observations du Dr. Otto Warburg faites en 1921, qui mettaient en évidence l'avidité des cellules tumorales pour le glucose et la glycolyse anaérobie, même en présence d'oxygène. En effet, de nombreux groupes, comme par exemple l'équipe du Dr. Semenza, du Dr. Thompson, du Dr. Dang et du Dr. Amato, ont mis en évidence un lien entre certains oncogènes, suppresseurs de tumeurs et l'induction d'enzymes et transporteurs impliqués dans le métabolisme glycolytique. Au cœur de ce congrès, nombreuses problématiques communes à tous étaient bien mises en évidence : Peut-on cibler l'avidité des cellules tumorales pour le glucose ? L'inhibition de la glycolyse est-elle suffisante pour compromettre la progression tumorale ? L'inhibition du métabolisme glycolytique conduit-elle à un mécanisme de résistance des cellules tumorales ? Quelles sont les autres voies métaboliques (autres que la glycolyse) exacerbées dans les cancers ? La restriction calorique permet-elle d'augmenter la survie des patients ? De nombreux représentants des industries pharmaceutiques (Astrazeneca, Sanofi-Aventis, Pfizer...) étaient présents pour participer activement au débat.

Plusieurs enzymes de la voie glycolytique, transporteurs de glucose, transporteurs d'acide lactique, semblent être des candidats potentiels pour bloquer la production d'ATP des cellules tumorales et compromettre leur prolifération *in vitro* et *in vivo*. Cependant, très souvent l'inhibition de ces cibles conduit à une adaptation et un « shift » métabolique des cellules tumorales vers d'autres voies métaboliques, comme la voie des pentoses-phosphate, ou l'activation du cycle de Krebs par l'incorporation rapide de glutamine dans la mitochondrie. Des travaux récents ont également démontré que la voie de signalisation de survie augmentée dans les cancers, PI3K/Akt/mTORC1, déjà montrée comme impliquée dans l'augmentation de consommation de glucose, participe également à l'augmentation de la voie des pentoses-phosphate, à l'augmentation de la synthèse des lipides, et des nucléotides. Il est donc évident que les cellules tumorales ont mis en place un programme de résistance complexe qui met en réseau les voies de signalisation avec les toutes voies métaboliques.

Parmi les travaux de recherche appliquée les plus aboutis sont ceux de l'équipe du Dr. Amato Giaccia, qui mettent en évidence un inhibiteur spécifique du transporteur

de glucose (GLUT1). Ce dernier est capable d'induire la mort des cellules tumorales issues de cancers du rein possédant la mutation sur *vhl* (mutation retrouvée dans plus de 90 % des cancers du rein) et n'a aucun effet que les cellules exprimant la forme sauvage de *vhl*. De plus, dans un modèle de cancer de l'ovaire métastatique et plus résistant aux traitements à base de sels de platine, cet inhibiteur a montré une forte activité anti-tumorale. Les travaux du Dr. Pouysségur, du Dr. Schulze et des laboratoires d'Astrazeneca, mettent en évidence l'impact de l'inhibition spécifique des transporteurs d'acide lactique (MCTs) dans des tumeurs solides et hématologiques. Ces composés développés par Astrazeneca sont actuellement en phase I chez des patients atteints de lymphomes. Une combinaison de ces molécules avec l'inhibiteur du complexe I (de la mitochondrie), la metformine, déjà utilisée en clinique comme anti-diabétique, est envisagée dans les études futures pour lutter contre le « shift métabolique » lié à l'inhibition des MCTs.

Il en ressort également que toutes les études fondamentales menées dans le domaine du métabolisme tumoral ont au moins pour but d'améliorer les techniques de diagnostic non invasif comme les méthodes de détection d'activité métabolique des tumeurs par PET-SCAN ^{13}C -pyruvate ou encore 4- ^{18}F -Glutamate, dans certains cas (comme les cancers du poumon par exemple) plus précis que les méthodes actuelles de détection par ^{18}F FDG.

Enfin je souhaiterais conclure ce compte-rendu en apportant le message suivant : tirer profit du fort métabolisme tumoral est une opportunité thérapeutique intéressante pour inhiber la production énergétique des cellules tumorales. Ce congrès a cependant clairement mis en évidence la plasticité des cellules tumorales pour toutes les voies métaboliques existantes. Pour ces raisons et pour toutes les discussions enrichissantes que j'ai pu partager lors des sessions de posters, ce congrès est un tournant essentiel pour mener à bien la suite de mon projet de post-doctorat actuel.