

Actualités sur le lien métabolisme et cancers, l'essentiel du Congrès international Métabolisme & Cancer 2019

Alice CARRIER, DR2 CNRS, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM)

Il s'agissait de la troisième édition de ce congrès organisé par des scientifiques français et les trois Cancéropôles du sud de la France (PACA, GSO et CLARA). Le congrès débute par un discours d'accueil de Sophie Vasseur du Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM) qui rappelle l'objectif de cet événement : rassembler sur le territoire national les experts internationaux du métabolisme tumoral afin de renforcer les discussions scientifiques entre chercheurs français et leurs homologues étrangers. Elle remercie ensuite au nom des organisateurs les conférenciers invités pour leur présence, ainsi que l'ensemble des partenaires et sponsors publics et privés, incluant la Société Française du Cancer (SFC) qui soutenait cet événement pour la première fois.

Les recherches portant sur le métabolisme tumoral ont explosé ces 15 dernières années, du fait de la prise de conscience par les chercheurs en cancérologie de l'importance inouïe de la reprogrammation du métabolisme au cours de la carcinogenèse ainsi que dans la résistance thérapeutique des tumeurs, que ce soit au sein des cellules tumorales elles-mêmes ou dans leur microenvironnement. En outre, ces recherches ont révélé des surprises : le glucose et la glutamine ne sont pas les seuls métabolites jouant un rôle majeur dans l'agressivité des cellules cancéreuses ; la dépendance des cellules tumorales envers les métabolites fluctue selon le contexte expérimental *in vitro* ou *in vivo* ; les mitochondries sont toujours fonctionnelles dans la plupart des cellules tumorales (invalidant l'hypothèse initiale de Warburg) et elles sont même impliquées dans la résistance thérapeutique ; les cellules souches cancéreuses présentent un métabolisme différent des cellules tumorales en prolifération, etc. Ces deux jours de conférences ont permis de poser des questions cruciales, tant en termes cognitifs pour une meilleure connaissance de la biologie des cancers qu'en termes d'applications cliniques pour le développement de nouvelles stratégies diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques au profit de la prise en charge des patients, et en amont pour la prévention qui reste un domaine de recherche à renforcer.

Cet article a pour objectif de faire ressortir les thématiques les plus marquantes dans ce domaine de recherche.

Influence de l'environnement sur le métabolisme tumoral

La reprogrammation métabolique qui soutient la croissance d'une tumeur est influencée par le dialogue entre les cellules tumorales et leur environnement : le microenvironnement tumoral et l'ensemble des organes de l'hôte. La première *keynote lecture* était donnée par

Paolo Sassone-Corsi (University of California, Irvine, USA) spécialiste du lien entre métabolisme et épigénétique, et auteur de nombreux articles dans des journaux scientifiques prestigieux sur le thème du contrôle du métabolisme par l'horloge circadienne synchronisée par l'alternance nuit/jour. Ce contrôle est central au niveau de l'hypothalamus dans le cerveau. La découverte que toutes les cellules des tissus périphériques contiennent une horloge circadienne intrinsèque, dévoilant ainsi une horloge périphérique, a révolutionné le domaine. L'horloge circadienne contrôle un large éventail de fonctions physiologiques et métaboliques, gouvernant une portion non négligeable du génome. Le pourcentage de métabolites contrôlés par le rythme circadien est estimé à 50 %. Ces connaissances donnent des pistes afin de mieux comprendre pourquoi le travail de nuit augmente le risque de cancers.

L'alimentation est aussi un facteur environnemental qui exerce un impact sur le métabolisme de tumeurs en croissance ainsi que sur la réponse thérapeutique des patients. Un exemple est donné par Jason Locasale (Duke University, Durham, USA) qui démontre qu'un régime alimentaire appauvri pour l'acide aminé essentiel qu'est la méthionine contribue à une meilleure réponse des tumeurs à la chimiothérapie dans des modèles précliniques. Des recherches du lien entre alimentation, métabolome plasmatique et risque de cancer sont aussi menées au niveau épidémiologique par l'équipe de Mathilde Touvier (EREN, Bobigny) qui présente des données montrant notamment un enrichissement en certains acides aminés chez des patients atteints de cancer du sein et de la prostate. Les aliments contiennent aussi des vitamines dont le rôle sur le métabolisme tumoral est considéré, comme dans l'exemple des travaux d'Esma Karkeni (CRCM, Marseille) qui montrent une limitation de la croissance et de l'inflammation tumorales par la vitamine D dans des modèles précliniques de cancer du sein. Enfin, les travaux exposés par Dominique Lagadic-Gossmann (IRSET, Rennes) montrent que les contaminants environnementaux, notamment chimiques, influencent le métabolisme énergétique des cellules et la reprogrammation métabolique dans les tumeurs, via l'altération des mitochondries.

Importance des mitochondries dans le métabolisme tumoral

L'étude du compartiment mitochondrial (centrale énergétique des cellules) dans les cancers est récente. Un métabolisme énergétique mitochondrial actif cohabite avec la glycolyse aérobie (effet Warburg) dans beaucoup de cancers et représente une cible thérapeutique, comme dans le cas du cancer de l'ovaire présenté par Géraldine Gentric (Institut Curie, Paris), du cancer du sein (Michela Menegollo, University of Padua, Italie) et dans celui de l'adénocarcinome pancréatique illustré par Rawand Masoud (CRCM, Marseille) et Audrey Frances (CRCT, Toulouse). Le ciblage du métabolisme lipidique mitochondrial (*Fatty Acid Oxidation*) est aussi un intense champ d'investigation, comme l'a montré Rodrigue Rossignol (MRGM, Bordeaux) dans le cancer du poumon et Shensi Shen (Institut Gustave

Roussy, Villejuif) dans les cellules résiduelles après thérapie du mélanome. En parallèle, des altérations mitochondriales peuvent soutenir un métabolisme protumoral, comme illustré par Christian Frezza (University of Cambridge, UK) dans le cas du cancer du rein causé par les mutations de la fumarate hydratase, une enzyme du cycle de Krebs.

Métabolisme du microenvironnement tumoral

Au-delà des cellules tumorales elles-mêmes, des travaux récents montrent l'importance des cellules non-tumorales composant une tumeur dans la reprogrammation tumorale. Les travaux de recherche de Valérie Dardhalon dans l'équipe de Naomi Taylor (IGMM, Montpellier) et de Johan Garaude (Inserm U1211, Bordeaux) concernent les mécanismes sous-tendant des changements métaboliques dans les cellules immunitaires, en particulier du métabolisme mitochondrial. L'étude des caractéristiques particulières du métabolisme de la niche métastatique est aussi un domaine de recherches intensives, comme l'ont illustré Camille Attané (IPBS, Toulouse) qui s'intéresse aux adipocytes de la moelle osseuse qui contribuent à l'établissement de métastases osseuses dans le cancer de la prostate, et Oriane Olivares (Beatson Institute, Glasgow, UK) dans le cas des métastases de cellules leucémiques dans le système nerveux central. Enfin les travaux de François Vallette (Inserm, Nantes) dans le glioblastome illustrent l'importance de la reprogrammation métabolique dans les cellules souches.

Mécanismes soutenant la reprogrammation métabolique tumorale

Plusieurs présentations étaient consacrées aux mécanismes cellulaires et moléculaires sur lesquels reposent la reprogrammation métabolique dans les cancers en général et dans différents types de cancer, en particulier l'autophagie (Carine Joffre, CRCT, Toulouse), la voie mTOR (Issam Ben-Sahra, Northwestern University, Chicago, USA), la formation du cil primaire (Nathalie Mazure, C3M, Nice), l'oncoprotéine MDM2 (Madi Cissé, IRCM, Montpellier), les suppresseurs de tumeur LKB1 (Pierre-Alexandre Just, Institut Cochin, Paris) et PTEN (Arkaiz Carracedo, CIC bioGUNE, Bilbao, Spain), les transaminases en aval de LKB1 (Marc Billaud, CRCL, Lyon), les acides aminés branchés (Sophie Vasseur, CRCM, Marseille), les transporteurs membranaires (Chloé Féral, IRCAN, Nice ; Daher Boutaina, Centre scientifique de Monaco), les récepteurs nucléaires comme les *Liver X Receptors* (Silvère Baron, GRED, Clermont-Ferrand), l'enzyme de la glycolyse GAPDH (Rana Mhaidly, C3M, Nice). Tous les acteurs moléculaires de l'adaptation métabolique des tumeurs représentent des vulnérabilités et donc des cibles potentielles de la thérapie anticancéreuse.

Ciblage du métabolisme tumoral

De nombreux travaux cliniques et précliniques se consacrent au ciblage des altérations

métaboliques des tumeurs. En plus des tentatives couplées aux approches cognitives développées par la plupart des orateurs, le congrès a mis en valeur l'intérêt des biguanides comme la metformine, connue pour diminuer le risque de cancer chez les patients diabétiques. Frédéric Bost (C3M, Nice) et Jenifer Gunter (Queensland University of Technology, Brisbane, Australia) ont illustré l'intérêt de l'utilisation des biguanides dans le cancer de la prostate. Stéphane Rocchi (C3M, Nice) propose de cibler le métabolisme du mélanome avec des dérivés de biguanides développés en collaboration avec des chimistes. À la fin du congrès, la seconde *keynote lecture* donnée par Bernard Gallez (UCL, Leuven, Belgique) a contribué à une meilleure prise de conscience (1) de la forte plasticité métabolique des tumeurs exposées à des traitements ciblant le métabolisme, et (2) des différences existant entre le métabolisme des cellules étudiées *in vitro* par rapport à la situation *in vivo*. Toutes ces connaissances sont à prendre en considération en recherche préclinique et clinique.

En **conclusion**, ces deux jours de congrès ont facilité des échanges scientifiques fructueux entre passionnés du métabolisme tumoral, jeunes et moins jeunes de différentes nationalités, ayant conduit à l'établissement de nouvelles collaborations, ce qui n'aurait pas pu se faire sans le soutien des partenaires comme la SFC.