

Effet Warburg et plasticité tumorale

Parmi les très nombreuses publications scientifiques issues des travaux des équipes de recherche du CSM – plus de 80 en 2017 –, puisons ce mois-ci dans les publications récentes du département de biologie médicale. Ce département héberge cinq équipes de recherche. Notre choix du mois concerne l'équipe « Hypoxie tumorale et métabolisme », dirigée par le Dr Jacques Pouyssegur, directeur de recherche émérite au CNRS et membre de l'Académie des Sciences.

Les chercheurs tentent d'utiliser le métabolisme particulier des cellules tumorales comme cible thérapeutique. En collaboration avec des équipes niçoises et une équipe brésilienne, ils viennent de publier dans la revue *Oncotarget*, un journal de cancérologie de très haut niveau, un article qui bat en brèche certaines hypothèses majeures. Voyons de quoi il s'agit.

métabolisme produit de l'acide lactique – dont l'accumulation dans nos muscles crée les crampes). Dans les années 1930, le physiologiste allemand, prix Nobel de médecine, Otto Heinrich Warburg, observe que les cellules tumorales ne suivent pas la même règle et transforment préférentiellement le sucre en acide lactique et ceci même en présence d'oxygène. Pour compenser la faible production d'énergie, les cellules cancéreuses de-

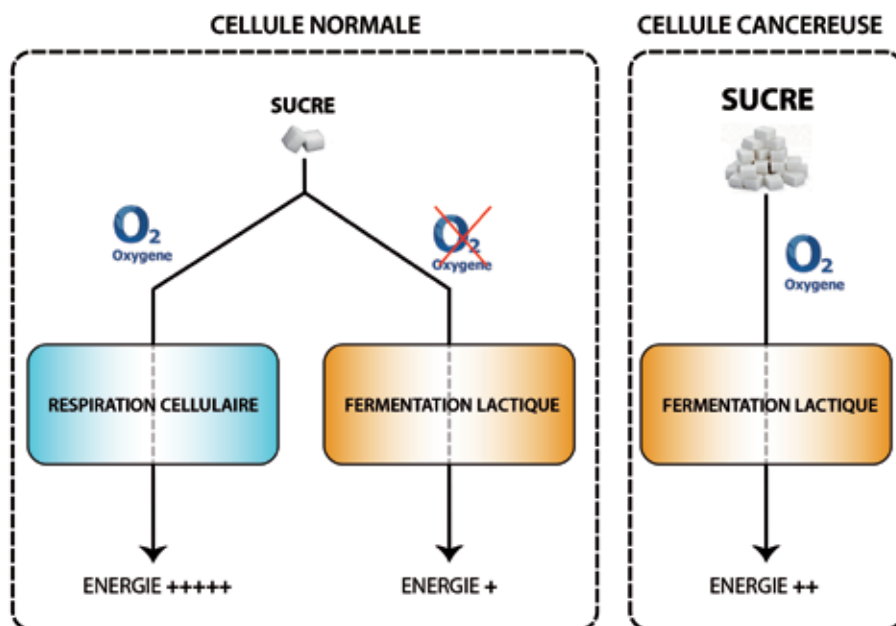
vaient en théorie inhiber la prolifération cellulaire, dépendante de l'effet Warburg. La difficulté est que les inhibiteurs de cette voie métabolique sont souvent toxiques, créant plus de dommages que de bénéfices.

Leur étonnante adaptation

Les chercheurs de l'équipe « Hypoxie Tumorale et Métabolisme » du CSM ont eu l'idée d'utiliser la nouvelle technique CRISPR-Cas9 pour supprimer l'une des enzymes impliquées dans la fermentation lactique. Cette technique très récente (cf. *La Gazette* 519) permet en effet de cibler spécifiquement une enzyme en altérant son gène. Le résultat obtenu était tout à fait celui attendu : la production d'acide lactique, témoin de l'effet Warburg, est totalement supprimée. Mais l'hypothèse de départ suggérait que la croissance tumorale serait arrêtée : ce ne fut pas le résultat obtenu, à peine une réduction de 50% ! Le résultat final n'était donc pas celui escompté. L'étude montre en fait une très grande capacité d'adaptation des cellules cancéreuses, supérieure à ce que les chercheurs imaginaient, un résultat qui complique sérieusement le développement d'un nouvel arsenal thérapeutique, mais d'autres pistes sont déjà à l'étude...

● Professeur Denis ALLEMAND

Directeur scientifique du Centre Scientifique de Monaco
Scientific Director of the Centre Scientifique de Monaco



■ Schéma illustrant le métabolisme d'une cellule normale et d'une cellule cancéreuse (Dessin A. Dias Mota CSM). A design illustrating the metabolism of a normal cell and that of a cancer cell (design by A. Dias Mota, CSM).

Le fonctionnement des cellules tumorales

Nos cellules, comme toutes les cellules vivantes, tirent leur énergie de l'utilisation des sucres. La quantité d'énergie produite par unité de sucre est beaucoup plus importante en présence d'oxygène (+O₂, on parle de respiration cellulaire) qu'en son absence (on parle alors de fermentation lactique, car ce

viennent alors « accro » au sucre qu'elles dévorent pour proliférer.

Cette particularité des cellules tumorales, appelée depuis « effet Warburg », est utilisée à la fois comme outil diagnostique des tumeurs (des cellules avides de glucose sont des cellules cancéreuses) et comme cible thérapeutique. Pour cela, le but est d'inhiber l'une des étapes de cette fermentation lactique, ce qui

Retrouvez la Chronique du CSM et d'autres informations sur www.centrescientifique.mc

Référence de l'article : Cunha de Padua M, Delodi G, Vucetic M, Durivault J, Vial V, Bayer P, Rodrigues Noleto G, Mazure N, Ždravlevic M, Pouyssegur J. (2017) Disrupting glucose-6-phosphate isomerase fully suppresses the "Warburg effect" and activates OXPHOS with minimal impact on tumor growth except in hypoxia. *Oncotarget* 8(50): 87623-87637

Les auteurs dont le nom est en gras sont affiliés au CSM. Ce travail a bénéficié d'un financement de la Principauté de Monaco et du Groupement des Entreprises Monégasques dans la Lutte contre le Cancer (GEMLUCC).

The Warburg effect and cancer cell plasticity

Out of the very many scientific publications by the CSM's research teams as a result of their work – more than 80 in 2017 – we are looking at the recent publications by the Medical Biology Department this month. The Department has five research teams, and our choice this month is the Hypoxia and Tumour Metabolism team directed by Dr Jacques Pouyssegur, Emeritus Director of Research at the CNRS and a Member of the French Académie des Sciences.

These researchers are attempting to use the particular metabolism of cancer cells as a therapeutic target. Working with teams from Nice and one from Brazil, they have just published an article in *Oncotarget*, a very high-level oncology journal, which flies in the face of certain major hypotheses. Let us see what it is all about.

How cancer cells work

Like all living cells, ours derive their energy from sugars. The amount of energy produced per unit of sugar is far more significant when oxygen (+O₂ - we are referring to cellular respiration here) is present than when it is not (in which case the reference is to lactic fermentation, because the metabolism produces lactic acid, an accumulation of which in our muscles causes cramps). In the 1930s, the German physiologist Otto Heinrich Warburg, a winner of the Nobel Prize for Medicine, observed that cancer cells do not follow the same rules, preferring to transform sugar into lactic acid even where oxygen is present. To compensate for the weak production of energy, cancer cells therefore become "addicted" to the sugar, which they devour in order to proliferate.

This particular aspect of cancer cells, which later came to be known as the "Warburg effect", is sometimes used as a tool for diagnosing tumours (cells that are hungry for glucose are cancer cells) and as a therapeutic target. The aim here is to inhibit one of the stages of this lactic fermentation, which in theory should inhibit the cell proliferation that is dependent on the Warburg effect. The problem is that the inhibitors of this metabolic pathway are often toxic, and cause more damage than they do benefits.

Their astonishing ability to adapt

The researchers from the CSM's Hypoxia and Tumour Metabolism team had the idea of using the new CRISPR-Cas9 technique to suppress one of the enzymes involved in lactic fermentation. This recent technique (see *La Gazette* 519) allows an enzyme to be specifically targeted by altering its gene. The result obtained was absolutely as expected: the production of lactic acid, which is evidence of the Warburg effect, was totally suppressed. The initial hypothesis had suggested that tumour growth would be halted, however, and was not the result that was obtained: the reduction barely reached 50%! The final result was not therefore the one that had been anticipated. The study shows that cancer cells have an enormous capacity to adapt above and beyond what the researchers had imagined. They now rely exclusively on respiration with growth restriction in hypoxia. This is a result that seriously complicates the development of a new therapeutic arsenal, but other approaches are already being studied. ●

You can find the CSM Chronicle and other information at www.centrescientifique.mc

Article reference: Cunha de Padua M, Delodi G, Vucetic M, Durivault J, Vial V, Bayer P, Rodrigues Noleto G, Mazure N, Zdravcic M, Pouyssegur J. (2017) Disrupting glucose-6-phosphate isomerase fully suppresses the "Warburg effect" and activates OXPHOS with minimal impact on tumor growth except in hypoxia. *Oncotarget* 8(50): 87623-87637

The authors whose names are in bold are affiliated with the CSM. This work receives funding from the Principality of Monaco and the *Groupement des Entreprises Monégasques dans la Lutte contre le Cancer* (GEMLUC).

SERVICE TRANSPORT PLUS MONACO



www.serviceplus.mc info@serviceplus.mc tél. 06 06 906 906
30, bd Princesse Charlotte 98000 Monaco