Éditorial / Editorial

J. MICHELS¹, J. HADOUX², E. DEUTSCH³

Métabolisme et cancer

Un numéro spécial coordonné par l'AERIO

Metabolism and cancer

A special issue coordinated by AERIO

¹Département d'oncologie médicale, Gustave Roussy, F-94805 Villejuif Cedex

²InsERM U935, « Modèles de cellules souches malignes et thérapeutiques », Campus CNRS, 7, rue Guy-Moquet, F-94800 Villejuif, France

³Département de radiothérapie, Gustave Roussy, F-94805 Villejuif Cedex

■ En 1931, Otto Heinrich Warburg se voyait attribuer le prix Nobel pour son travail sur la nature et le mode d'action de la respiration cellulaire. Ces travaux fondateurs ont mis en lumière l'importance de la dérégulation du métabolisme dans l'oncogenèse. Après avoir été quelque peu « éclipsé » par l'étude des oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs, le métabolisme cellulaire bénéficie depuis quelques années d'une cure de jouvence en ce qui concerne l'étude des altérations métaboliques de la cellule cancéreuse et l'élaboration de cibles thérapeutiques dans ce contexte. Ce regain d'intérêt pour le métabolisme du cancer est essentiellement dû à la modélisation des réseaux métaboliques à l'échelle du génome (GSM) et aux efforts bio-informatiques à traiter la quantité colossale de données générées.

C'est dans ce contexte bouillonnant que l'Association d'enseignement et de recherche des internes en oncologie (AERIO) vous présente un numéro spécial sur le *Métabolisme du cancer*.

La cellule cancéreuse a la capacité d'adapter son métabolisme afin de pallier les exigences énergétiques et d'éviter l'apoptose ainsi que la reconnaissance par le système immunitaire. Cette adaptation favorise la glycolyse et correspond à l'effet de Warburg décrit dans le premier article par D. Puyraimond. Certaines mutations activatrices (e.g. gène de l'isocitrate déshydrogénase IDH) ou inhibitrices (e.g. succinate déshydrogénase, fumarate hydratase) d'enzymes du cycle de Krebs prédisposent au cancer en provoquant une reprogrammation métabolique de la cellule qui devient tumorale, cela sera détaillé dans l'article de C. Thibault.

Des applications directes de l'étude du métabolisme du cancer sont actuellement utilisées en médecine nucléaire, par l'étude de l'absorption accrue du glucose (18F-F-déoxyglucose) mais aussi de la dopamine (18F-Dopa) ou de la choline (18F-Choline), ce qui sera détaillé dans l'article de Q. Gillebert. Cette application est également développée en imagerie diagnostique notamment dans les tumeurs cérébrales par la spectroscopie par résonance magnétique permettant de distinguer la nature tumorale, l'histologie, le grade et l'infiltration tumorale, voire l'existence de mutations (e.g. IDH) ; ces avancées importantes ouvrent la voie à une stratification tumorale non invasive et sont décrites plus précisément dans l'article de M. Wagner.

L'étude du métabolome fait partie des techniques de screening à haut débit, des *omics* permettant d'identifier par spectrométrie de masse les pics de métabolites par profilage à partir de larges bibliothèques

Correspondance : michelsjudith@gmail.com

existantes, ou de façon ciblée par traceurs isotopiques stables identifiés. L'étude du métabolome permet d'identifier un profil dynamique de l'état biologique de la cellule tumorale, dont les défis sont rapportés dans l'article de D. Cochereau. La modélisation du métabolisme cellulaire à travers le GSMM a pour but de détecter de potentielles cibles thérapeutiques ainsi que les biomarqueurs correspondants. Cibler le métabolisme par des agents pharmacologiques a deux intérêts :

- induire une létalité synthétique en cas de perte de fonction ;
- transformer, voire inverser le métabolisme du cancer afin de rendre inoffensif ce dernier.

Les défis sont doubles à savoir la toxicité en cas d'altération du métabolisme de la cellule normale et l'inefficacité en cas d'existence de plusieurs voies métaboliques alternatives. Ces applications thérapeutiques sont rapportées dans l'article de J. Hadoux.

Un élément essentiel de santé publique est la chimioprévention pour laquelle le métabolisme cellulaire a toute sa place. Plusieurs molécules sont actuellement étudiées dans ce contexte et sont décrites dans les articles de D. Lissa et J. Arrondeau. On peut citer le resvératrol qui est un constituant retrouvé dans le raisin rouge, mais également des médicaments bien connus comme l'aspirine et la metformine qui permettent de maintenir l'homéostasie cellulaire et de bloquer la glycolyse aérobie. Tout cela laisse à espérer que ces molécules permettraient une reprogrammation métabolique de la cellule cancéreuse.

Ainsi, l'étude du métabolisme du cancer s'inscrit dans une démarche de médecine personnalisée, et ce, par une approche de « System Biology », contribuant à explorer de nouvelles pistes thérapeutiques ou à réinvestir des voies déjà connues avec une nouvelle grille de lecture dans le cadre de la prise en charge moderne du cancer.

Nous souhaitons remercier la revue *Oncologie* pour la carte blanche donnée à l'AERIO pour ce numéro spécial ; cela nous a permis de choisir un thème qui nous paraissait important et de réunir des internes, des seniors et des relecteurs experts afin d'essayer de proposer un aperçu multidisciplinaire de la problématique du métabolisme tumoral. Nous remercions tout particulièrement les auteurs qui ont su donner forme et vie à ce premier numéro spécial de l'AERIO, les seniors qui les ont assistés dans la rédaction ainsi que les relecteurs qui ont travaillé dans l'ombre et qui ont contribué à la qualité de ce recueil. Nous espérons que vous trouverez autant d'intérêt à la lecture de ce numéro que nous en avons trouvé à y travailler.

Bonne lecture.