

# Forcer les tumeurs à respirer. Et à mourir

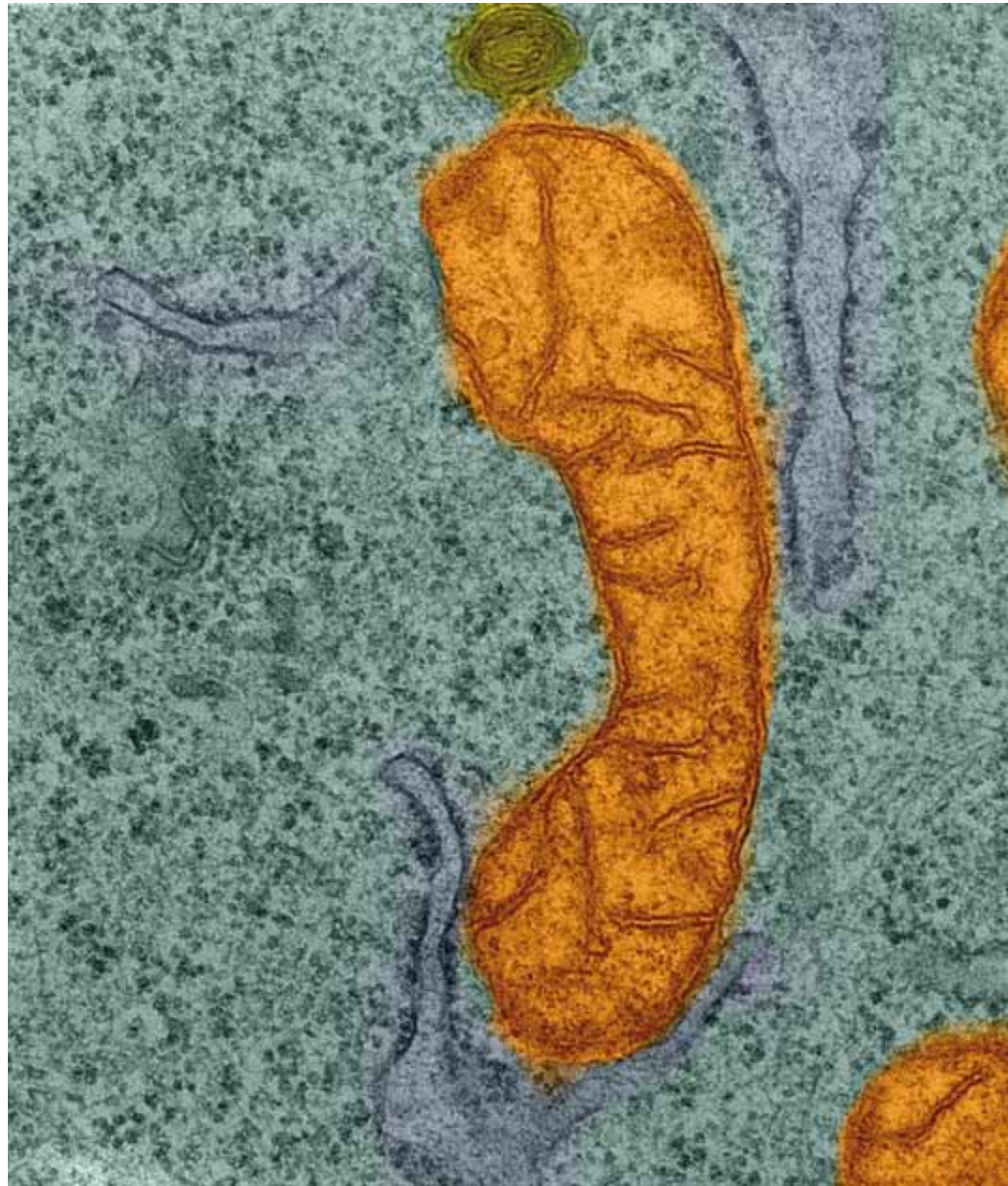
**La découverte d'un maillon manquant dans la chaîne de réactions qui caractérise la respiration cellulaire ouvre de nouvelles stratégies thérapeutiques contre le cancer et d'autres maladies**

Les cellules cancéreuses, dans leur grande majorité, ne «respirent» plus. C'est-à-dire qu'elles ont renoncé à la consommation d'oxygène pour produire l'énergie nécessaire à leur survie. Elles préfèrent se contenter d'une solution nettement moins efficace mais qui pourrait bien, paradoxalement, les aider à ne pas vieillir normalement et contribuer ainsi à leur laisser le temps de se développer anarchiquement et de commettre les forfaits dont elles sont coutumières. Dès lors, forcer les cellules tumorales à réactiver leur «respiration cellulaire» pourrait avoir comme conséquence de raccourcir significativement leur espérance de vie.

## TRANSPORT DE CARBURANT

C'est dans cette perspective qu'une découverte récente, réalisée par l'équipe de Jean-Claude Martinou, professeur au Département de biologie cellulaire de la Faculté des sciences, offre une nouvelle cible potentielle à la lutte contre le cancer. La trouvaille fait l'objet d'un article paru le 24 mai dernier dans la version électronique de la revue *Science*. Le papier décrit un complexe moléculaire qui représente un maillon essentiel dans le processus biochimique de la respiration cellulaire, un maillon que les biologistes cherchent à identifier depuis plus de trente ans. Sa fonction est celle d'un transporteur. Il permet à un carburant (une forme dégradée du sucre) de passer du liquide intracellulaire (le cytoplasme) à l'intérieur des mitochondries, de minuscules organites qui jouent le rôle de véritables centrales énergétiques au sein des cellules.

«La transformation des aliments que nous mangeons en énergie utilisable par les cellules passe par de nombreux stades, explique Jean-Claude Martinou. Le premier, la glycolyse, dégrade le glucose



Une mitochondrie vue au microscope électronique.

(sucre) en une substance appelée le pyruvate. Cette étape se déroule dans le cytoplasme. Elle n'utilise pas d'oxygène et fournit une faible quantité d'énergie utile aux cellules.»

Même si son rendement est médiocre, la production de pyruvate représente la source d'énergie utilisée par les nageurs du 50 mètres par exemple. En effet, ces athlètes ne respirent pas durant leur effort bref mais intense et leurs muscles travaillent essentiellement grâce à la glycolyse.

Dans des conditions normales, cependant, le pyruvate sert de combustible à la mitochondrie dont la fonction consiste essentiellement à produire des molécules d'ATP (adénosine triphosphate). Ces dernières, présentes chez tous les organismes vivants connus, conservent dans leurs liaisons chimiques une grande quantité d'énergie qu'elles relâchent à la demande pour faire fonctionner le métabolisme de l'organisme. Cette chaîne de réactions biochimiques qui se déroulent dans la mitochondrie, appelée respiration cellulaire, consomme de l'oxygène et est très efficace en termes de production d'énergie utile, contrairement à la glycolyse.

#### «PASSE-MURAILLE»

Il y a un hic cependant. Le pyruvate, qui est une molécule électriquement chargée, n'est pas capable de traverser seul la membrane mitochondriale. Il lui faut un «passe-muraille» pour l'aider. «Cela fait trente ans que l'on cherche à identifier ce transporteur, précise Jean-Claude Martinou. La génomique et l'analyse protéomique de la membrane mitochondriale ont récemment permis d'identifier de nombreuses protéines à la fonction inconnue. Le transporteur du pyruvate devait bien s'y cacher. Encore fallait-il l'identifier.»

L'un des étudiants du laboratoire de Jean-Claude Martinou,

Sébastien Herzig, aujourd'hui assistant et premier auteur de l'article de *Science*, s'est chargé d'étudier deux de ces protéines. En travaillant sur des levures et des bactéries, il a réussi à démontrer que ce sont ces deux molécules qui ouvrent le passage au pyruvate à travers la membrane de la mitochondrie.

Très semblables l'une à l'autre, les deux protéines (baptisées *Mitochondrial Pyruvate Carrier* ou MPC1 et 2) doivent être présentes pour que l'opération réussisse. Les gènes qui leur sont associés se sont très bien conservés à travers l'évolution puisqu'on en retrouve des variantes reconnaissables aussi bien chez les levures, que chez les animaux.

«Avec ce transporteur universel du pyruvate, nous avons non seulement amélioré notre connaissance fondamentale du processus de respiration

en œuvre des électrons qui, de temps en temps, s'échappent et s'en vont oxyder et endommager des protéines, de l'ADN ou encore des lipides qui sont à proximité. En d'autres termes, la respiration cellulaire fait vieillir les cellules.

«Notre idée, qui est peut-être naïve, c'est que les cellules tumorales évitent d'utiliser l'oxygène pour ne pas produire de radicaux libres et échapper ainsi au processus de vieillissement, poursuit Jean-Claude Martinou. On peut imaginer qu'en forçant ces cellules à réactiver leur mitochondrie, en jouant sur les protéines MPC1 et 2 par exemple, elles se remettraient à vieillir. Et à mourir.»

#### RÉSULTATS ENCOURAGEANTS

Il existe déjà une substance en phase de test clinique qui soutient cette vision. Une équipe de l'Université d'Alberta au Canada étudie en

«Les cellules tumorales évitent d'utiliser l'oxygène pour ne pas produire de radicaux libres et échapper au processus de vieillissement»

cellulaire mais également trouvé une cible thérapeutique potentiellement très importante, estime Jean-Claude Martinou. Nous aimerions en effet identifier des substances, naturelles et artificielles, qui soient capables de moduler à volonté l'activité des MPC1 et 2, c'est-à-dire de l'inhiber ou de la stimuler. La première maladie à traiter que nous avons à l'esprit est le cancer.»

Cela fait 90 ans, en effet, grâce aux travaux du chimiste et médecin allemand Otto Heinrich Warburg, que l'on sait que la plupart des cellules cancéreuses (il existe quelques exceptions) ne consomment pas d'oxygène, probablement en raison d'un dysfonctionnement des mitochondries. Elles tirent donc leur énergie de la glycolyse. Etant donné le faible rendement de cette réaction, elles sont obligées de pomper énormément de sucre pour répondre à leurs besoins.

«On ne sait pas pourquoi les tumeurs utilisent ce mode de fonctionnement, note Jean-Claude Martinou. Peut-être parce que la respiration cellulaire, en consommant de l'oxygène, produit aussi des radicaux libres.» La chaîne de réactions qui se déroulent dans la mitochondrie met en effet

effet l'action du dichloroacétate (DCA) sur une autre étape de la respiration cellulaire, représentée par l'enzyme mitochondriale appelée «pyruvate déshydrogénase». Les premiers résultats, obtenus sur cinq patients atteints d'une forme de cancer du cerveau, ont montré qu'un traitement au DCA, en plus d'être bien toléré, semble sensibiliser les cellules tumorales à l'apoptose, ou mort cellulaire programmée (l'article a paru dans la revue *Science Translational Medicine* du 12 mai 2010). Un essai clinique plus vaste, qui en est au stade du recrutement des patients, est en train d'être mis sur pied par l'Université de Floride.

«Au-delà du cancer, il est également envisageable qu'un dysfonctionnement des MPC1 et 2 soit impliqué dans d'autres maladies, comme le diabète, souligne Jean-Claude Martinou. On pourrait ainsi imaginer qu'un défaut de transport du pyruvate dans la mitochondrie serait responsable, chez cette dernière, d'une diminution de la production d'énergie nécessaire à la libération d'insuline, par exemple. Mais ce n'est pour l'instant qu'une hypothèse, bien sûr.» ■

Anton Vos