

[The Warburg effect: from theory to therapeutic applications in cancer].

Julie Razungles, Vincent Cavaillès, Stéphan Jalaguier, Catherine Teyssier

▶ **To cite this version:**

Julie Razungles, Vincent Cavaillès, Stéphan Jalaguier, Catherine Teyssier. [The Warburg effect: from theory to therapeutic applications in cancer].. Médecine/Sciences, 2013, 29 (11), pp.1026-33. 10.1051/medsci/20132911020 . inserm-00916778

HAL Id: inserm-00916778

https://inserm.hal.science/inserm-00916778

Submitted on 10 Dec 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Razungles J, Cavaillès V, Jalaguier S, Teyssier C.
I.R.C.M, Inserm U896, 208, rue des Apothicaires, 34298 Montpellier, France .

L'effet Warburg: de la théorie du canceraux applications thérapeutiques en cancérologie

The Warburg effect: fromtheory to therapeutic applications in cancer

I/ De la théorie à l'effet Warburg:

Dans les années 1930, lors de ses observations sur des cellules cancéreuses, O.H. Warburg (Figure 1) remarqua une concentration anormalement élevée d'ions lactate, l'un des sels de l'acide lactique. Or cet acide est typiquement le résultat d'une fermentation du glucose. Cette glycolyse accrue engendre une respiration cellulaire défectueuse illustrée notamment par une diminution de l'oxydation du succinate, de l'effet Pasteur et d'une respiration découplée. Ayant démontré que les cellules cancéreuses changent leur métabolisme pour passer à un métabolisme anaérobie, il a aussi formulé l'hypothèse que les cellules cancéreuses n'ont pas besoin d'un milieu riche en oxygène pour se développer. Warburg établit donc un postulat sur la formation en deux phases des cellules cancéreuses à partir des cellules normales: tout d'abord il se produit un dysfonctionnement irréversible de la respiration cellulaire dans les mitochondries qui entraîne une perte d'énergie fatale pour certaines cellules alors que d'autres cellules s'adaptent à cette diminution d'énergie, modifient leur morphologie pour se dédifférencier et croître de manière anarchique [1]. Fort de ses résultats, Warburg va plus loin et au cours de son exposé à Lindau en 1966 lors de la conférence des lauréats des prix Nobel, il recommande des régimes riches en groupes activateurs des enzymes de la respiration (fer, riboflavine, nicotinamide, etc…) comme prévention et même traitements des cancers. Son style percutant et ses déclarations déclencheront une polémique en Europe. Cependant, malgré l'avancée considérable des travaux de Warburg, des pièces manquent au puzzle. Il faudra attendre les progrès de la biologie moléculaire et de la génétique pour voir cette théorie devenir l'effet Warburg. Cependant, plusieurs travaux ont prouvé que les mitochondries fonctionnent normalement dans les cellules cancéreuses et que le blocage de la phosphorylation oxydative constitue un événement adaptatif [2;3].
En fait, Warburg n'avait pas démontré la cause principale du cancer mais il avait mis en avant une des caractéristiques majeures liée à la transformation maligne. Ce domaine de recherche est devenu un champ d'investigation vaste et prometteur dans la lutte contre le cancer.

II/ Les conséquences métaboliques de l'effet Warburg sur la prolifération tumorale

En présence d'oxygène, la plupart des cellules différenciées métabolisent 35 le glucose en pyruvate dans le cytoplasme puis en dioxyde de carbone au cours du cycle de Krebs dans le compartiment mitochondrial (Figure 2). Cette réaction permet une production maximale d'ATP et une production limitée de lactate (forme ionisée de l'acide lactique). Cette réaction n'est possible qu'en présence d'oxygène, c'est la glycolyse aérobie observée dans toutes les cellules saines. A l'inverse, la glycolyse anaérobie est utilisée par plusieurs types cellulaires afin d'approvisionner en lactate un autre type cellulaire à proximité, comme par exemple le couplage métabolique entre astrocytes et neurones. Cette réaction convertit le glucose en acide lactique en absence d'oxygène produisant ainsi de grandes quantités de lactate et peu d'ATP. La prolifération cellulaire a besoin de ressources énergétiques et organiques afin de reproduire les composants de la cellule (ADN, membranes, protéines). Le glucose est essentiel pour les cellules prolifératives car outre l'ATP, il fournit également les intermédiaires métaboliques qui participent aux réactions anaboliques. Dans le cas des cellules tumorales, la prise de glucose et sa dégradation

sont accrues, en absence ou en présence d'oxygène, pour permettre aux cellules de satisfaire les demandes en dérivés glycosylés afin de soutenir la prolifération rapide [4]. La conversion du pyruvate en lactate par la lactate déshydrogénase (LDHA) et l'expulsion du lactate par les transporteurs de monocarboxylate contribuent à l'acidification du milieu environnant la tumeur. De plus, la production de lactate génère le NAD^+, nécessaire au maintien de la glycolyse.

III/ Les facteurs responsables de l'effet Warburg (Figure 3):

III-A/ Le contrôle enzymatique (Tableau I):

Hexokinase (Hk)

Deux isoformes Hk1 et Hk2 sont décrites; Hk1 étant l'isoforme exprimé de manière dominante dans le tissu cérébral sain. L'expression de Hk2 augmente dans le glioblastome humain multiforme (GBM, tumeur cérébrale maligne la plus fréquente) et est associée à un mauvais pronostic [5]. En fait, la diminution de l'expression de Hk2 restaure le métabolisme oxydatif du glucose et augmente la sensibilité à des inducteurs de mort cellulaire. De plus, une inhibition de l'expression de Hk2 dans des xénogreffes intracrâniennes de cellules de GBM entraîne une diminution de la prolifération et de l'angiogenèse alors que leur capacité invasive augmente. A l'inverse, une surexpression de Hk2 dans les cellules de GBM induit une augmentation de la prolifération. Cette prolifération est dépendante de la phosphorylation du glucose induite par la voie de signalisation Akt-PI3K [6]. D'autres facteurs favorisent la croissance 69 des GBM, tels que l'insuline, myc, le glucagon et l'AMPc qui modulent l'expression et l'activité de Hk2 mais n'ont aucun effet sur l'expression de Hk1.

Phosphofructokinase-2 (PFK2)

L'ARNm de l'isoforme PFK-2 présente de nombreuses répétitions d'un motif instable: AUUUA au niveau de l'extrémité 3' non traduite du brin (ou 3'UTR) [7]. Ce motif est généralement retrouvé sur des gènes à réponse précoce qui codent des protéines comme des cytokines inflammatoires ou des proto-oncogènes, qui répondent à des stimuli extracellulaires comme des facteurs de croissance ou des neurotransmetteurs. En effet, l'expression de l'isoenzyme PFK-2 est induite par une réaction pro-inflammatoire. PFK-2 est exprimée dans plusieurs lignées de cellules cancéreuses et elle est nécessaire à la croissance des cellules tumorales in vitro et in vivo. Lorsque l'expression de l'isoenzyme PFK-2 est inhibée, le taux intracellulaire de 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate diminue (produit de la voie des pentoses et précurseur important pour la biosynthèse des bases puriques et pyrimidiques). En effet, le glucose est à la fois un substrat pour la production d'énergie et pour les précurseurs nécessaires à la synthèse des acides nucléiques via la voie des pentoses. L'isoforme PFK-2 semble donc établir un lien entre la glycolyse aérobie et la prolifération cellulaire accrue des cellules cancéreuses.

Pyruvate kinase isozyme type M2 (PKM2)

L'isoenzyme PKM2 est retrouvée dans les cellules indifférenciées et les cellules cancéreuses, contrairement à l'isoenzyme M1 (PKM1) normalement exprimé dans des cellules différenciées. Les deux isoformes résultent du même gène PKM, par l'intermédiaire de l'épissage alternatif. Ce gène PKM contient douze exons, le neuvième exon étant spécifique de l'isoforme PKM1 et le dixième de l'isoforme PKM2 [8]. Au cours de l'épissage alternatif dans les cellules cancéreuses, l'exon 9 est éliminé favorisant l'expression de l'isoforme PKM2, supprimant la production de l'isoforme PKM1 et permettant un gain d'énergie non plus par la respiration cellulaire mais via l'effet Warburg [9]. En effet, PKM2 contribue à la croissance des cellules tumorales par diminution du flux de carbone à travers la voie catabolique: la glycolyse, permettant l'accumulation d'intermédiaires en amont qui seront déviés vers les voies anaboliques pour faciliter la prolifération cellulaire [10].

III-B/ Les voies de signalisation impliquées

Akt

La sérine/thréonine kinase Akt, qui est un effecteur en aval de la 103 signalisation du phosphatidyl-inositol 3-kinase (PI3K), transmet les effets de facteurs de croissance sur la survie de cellules. L'activation d'Akt est observée fréquemment dans les cellules cancéreuses du fait des mutations du gène codant la PIP3 phosphatase PTEN dans un grand nombre de tumeurs humaines. Cependant, le maintien de l'activation de la kinase n'augmente pas la prolifération de cellules cancéreuses en culture mais affecte leur glycolyse en présence d'oxygène. En effet, Akt stimule la consommation de glucose sans modifier le taux de phosphorylation oxydative. De plus, les cellules exprimant Akt deviennent dépendantes du glucose pour proliférer [11]. Les effets d'Akt sur la croissance et la prolifération cellulaire sont étroitement liés à son impact sur le métabolisme énergétique, notamment à travers le contrôle de l'activation de mTORC1, un senseur d'ATP [12]. De plus, en réponse à des stimuli métaboliques (insuline) ou oncogéniques (Ras), Akt activée entraîne une augmentation de l'expression et de la distribution à la membrane du transporteur de glucose GLUT1 [13].

Ras

L'oncogène Ras, muté dans plus de 35% des tumeurs, induit une expression accrue de plusieurs gènes impliqués dans l'effet Warburg, comme par exemple le gène de la lactate déhydrogénase A (LDHA), [14]. Les cellules transformées par le mutant K-Ras présentent plusieurs désordres métaboliques comme une augmentation de l'absorption du glucose, de la glycolyse et de la production d'acide lactique ainsi qu'un dysfonctionnement mitochondrial. De plus, le potentiel prolifératif des cellules transformées par K-Ras dépend d'une forte concentration en glucose et en glutamine dans le milieu de culture [15].

AMP-activatedprotein kinase (AMPK)

Le senseur métabolique AMPK est activé par phosphorylation par la serine-thréonine kinase LKB1 lors d'une diminution de la concentration intracellulaire d'ATP (augmentation du ratio AMP/ATP). L'activation de cascades de signalisation qui en résulte aboutit, entre autre, à la régulation du métabolisme mitochondrial via l'inhibition de mTOR. Dans certains cancers, l'AMPK participe également à la régulation de l'effet Warburg lorsqu'il existe des mutations de la kinase LBK1 qui bloquent les fonctions d'AMPK et de ses cibles en aval. En effet, son inactivation entraîne une augmentation de la glycolyse aérobie (l'effet Warburg), une augmentation de la croissance tumorale et la transformation du glucose en lipides. Ces effets nécessitent la stabilisation de HIF1a en conditions de normoxie et contribuent à la lymphogenèse induite par Myc [16].

III-C/ Les régulations transcriptionnelles

Hypoxiainducible factor 1α(HIF1α)

Les tumeurs solides présentent une déprivation en oxygène conduisant au phénomène d'hypoxie qui active le régulateur sensible à l'oxygène HIF1a. Ce régulateur est un facteur de transcription impliqué dans la régulation de l'expression de nombreux gènes qui contrôlent différentes fonctions cellulaires, comme l'angiogenèse, la survie et l'invasion cellulaire et le métabolisme. L'équipe de Jacques Pouysségur a décrit en détail l'implication de HIF1a dans la progression tumorale en réponse à l'hypoxie [17]. HIF1a augmente l'expression des enzymes de la glycolyse, comme la 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-3 (PFKFB3), l'aldolase A ou encore GLUT3. Cependant, l'expression de HIF1α peut être induite en conditions de normoxie par la glycolyse aérobie [18].

Myc

De nombreux gènes impliqués dans la dégradation du glucose en pyruvate et finalement en lactate sont des cibles directes de l'oncogène Myc. Parmi ces gènes on trouve la lactatedéhydrogénase A (LDHA), le transporteur de glucose GLUT1, Hk2, la phosphofructokinase, et l'énolase 1 (ENO1) [19]. Par ailleurs, Myc induit la dégradation de la glutamine en stimulant l'expression de la glutaminase, qui transforme la glutamine en glutamate. Ce dernier est soit excrété soit il entre dans le cycle de Krebs où il est transformé en a-ketoglutarate. Les cellules exprimant l'oncogène Myc deviennent dépendantes à la glutamine et entrent en apoptose quand le composé est retiré du milieu de culture [20]. Myc favorise donc la glycolyse et la dégradation de la glutamine des cellules cancéreuses, leur conférant ainsi une dépendance énergétique.

p53

Le facteur de transcription p53 connu en tant que «gardien du génome» contribue à la stabilité génomique en induisant l'arrêt du cycle cellulaire et la mort cellulaire après des dommages à l'ADN. En plus de cette fonction de gène suppresseur de tumeur, p53 participe à la régulation du métabolisme [21]. En effet, p53 contrôle négativement la glycolyse en activant l'expression de TIGAR (TP53-induced glycolysisregulator), qui réduit le niveau du fructose-2,6-bisphosphate intracellulaire [22]. De plus, p53 réduit le taux de glucose intracellulaire en inhibant l'expression des transporteurs du glucose GLUT1 et GLUT4 [23]. L'inactivation de p53 induit l'activation de la voie NF-κB, la surexpression de GLUT3 et donc l'accélération de la glycolyse aérobie [24]. Ces résultats suggèrent que les 170 mutations de p53 associées à un caractère malin favoriseraient la croissance tumorale par un apport constant d'énergie. La protéine p53 régule également 171 la respiration mitochondriale en induisant l'expression de SCO2 (synthesis of cytochrome c oxidase). Les cellules cancéreuses colorectales HCT116 $p53^{-/-}$ présentent un déficit respiratoire mitochondrial corrigé par la surexpression de SCO2 [25]. Par ailleurs, p53 est également capable d'inhiber l'expression de la pyruvate kinase déshydrogénase 2 (pdk2), impliquée dans la conversion du pyruvate en acetylcoA, favorisant ainsi la production d'acetylcoA [26]. L'inactivation de p53 pourrait promouvoir la tumorigenèse en diminuant la dépendance cellulaire à l'oxygène et en permettant la croissance dans des conditions d'hypoxie. Cependant, les effets de p53 dépendent de son niveau d'expression et/ou d'activation et résultent dans un contrôle complexe des différentes voies métaboliques.

Les facteurs E2Fs

Les facteurs E2F, apparaissent impliqués dans le contrôle de l'expression de nombreux gènes du métabolisme des adipocytes [27]. La phosphorylation des protéines à poche pRb induite par les Cdk libère les complexes transcriptionnels E2F qui peuvent alors induire l'expression de gènes nécessaires à la progression du cycle cellulaire. L'activité des facteurs E2F étant augmentée dans de nombreux cancers humains (Glioblastome, les cancers du poumon, de l'ovaire, du sein, de l'estomac et du côlon) [28], on peut imaginer que leur activité touche également le métabolisme des cellules cancéreuses. En effet, E2F1 peut activer l'expression de la luciferase sous le contrôle du promoteur pdk2, cette activation étant réprimée par p53 [26]. E2F1 est aussi capable de réguler l'expression du gène pdk4 [29]. Ces résultats suggèrent que les facteurs E2F1 favoriseraient la production de lactate en inhibant les pdk et en entraînant l'inhibition du complexe de la pyruvate déshydrogénase. On peut imaginer que les autres facteurs E2F participent également à la régulation du métabolisme des cellules cancéreuses.

Les récepteurs nucléaires ERRs

Les ERRs (Estrogenreceptor-RelatedReceptor) sont des récepteurs nucléaires orphelins qui contrôlent le métabolisme énergétique en orchestrant la biogenèse mitochondriale et l'oxydation des acides gras. ERRa et ERRg contrôlent l'expression de nombreuses enzymes de la glycolyse en se fixant sur leur promoteur. Les ERRs activent la transcription des gènes glycolytiques de manière synergique avec Myc. A l'inverse, l'inhibition de l'expression des ERRs dans les cellules cancéreuses réduit la prise de

glucose entraînant une diminution de l'effet Warburg et de la croissance cellulaire [30].

lesmiRNA

Les miRNAs sont des ARN non codants, courts et endogènes qui inhibent 204 la traduction de leurs transcrits cibles. Ils sont considérés comme des régulateurs essentiels de nombreux processus physiologiques et des dérégulations de leur expression participent à des processus pathologiques. Les miRNA participent à l'effet Warburg en régulant l'expression des facteurs, tels que HIF-1a, p53 ou Myc. Ainsi, miR-23a/b cible Myc dans la régulation de l'expression de la glutaminase mitochondriale dans des lymphomes humains et dans des cellules cancéreuses de la prostate [31]. Mais ils peuvent également contrôler directement l'expression des gènes du métabolisme. Le miR-378* inhibe l'expression des gènes cibles de ERRa, induisant une inhibition de la consommation d'oxygène et une augmentation de la production d'acide lactique et de la prolifération cellulaire dans des cellules cancéreuses mammaires [32]. Les miR-155 et miR-143 contrôlent l'expression de Hk2 dans des cellules cancéreuses mammaires [31].

IV/ Les applications thérapeutiques de l'effet Warburg:

Les caractéristiques métaboliques des cellules cancéreuses ont permis la mise au point de la détection des tumeurs par la technique de tomographie par émission de positons (TEP) au 2-(18)Fluoro-2-deoxyglucose (^{18}FDG). Le ^{18}F-FDG se comporte comme le glucose, mais contrairement à celui-ci, il n'est pas une source d'énergie utilisable par la cellule. Le ^{18}F-FDG est phosphorylée ce qui l'empêche de ressortir de la cellule. En accumulant le ^{18}F-FDG, la cellule émet des rayonnements qui peuvent être détectés à l'aide d'une caméra TEP. Le tissu cancéreux est ainsi localisé sous la forme d'une image d'hyperfixation [33]. Les impacts de l'effet Warburg sur la prolifération des cellules tumorales font de ce mécanisme une cible thérapeutique intéressante. Bloquer l'apport énergétique des cellules cancéreuses pourrait provoquer leur mort en inhibant leur reprogrammation métabolique [34]. Ainsi, différentes molécules ciblant le métabolisme induisent une inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses. Un inhibiteur de GLUT1 provoque l'arrêt du cycle cellulaire et inhibe la croissance des cellules cancéreuses en diminuant le taux d'ATP intracellulaire. Un inhibiteur de la PFKFB3 induisant la mort cellulaire ou des molécules activatrices de PKM2 qui diminuent la tumorigenèse constituent également des pistes thérapeutiques prometteuses. La toxicité de ces molécules sur le métabolisme des cellules prolifératives normales peut cependant limiter leur utilisation [35]. Des essais cliniques étudiant l'efficacité de la metformine dans le traitement de différents cancers sont en cours. La metformine est utilisée dans le traitement du diabète de type 2 pour son blocage de la gluconéogenèse via la voie LKB1/AMPK [36]. Par ailleurs, des analyses globales du métabolome 238 des cellules cancéreuses ont contribué à la caractérisation d'oncométabolites comme le 2-hydroxyglutarate et le fumarate qui pourraient être considérés comme des biomarqueurs diagnostiques et/ou pronostiques [2].

V/ Les autres voies métaboliques dans la cancérogenèse:

L'effet Warburg apparaît maintenant comme la partie émergée de l'iceberg représentant les voies métaboliques dérégulées dans la cancérogenèse. En effet, d'autres voies sont impliquées comme notamment la voie des pentoses phosphates. Afin de répondre aux besoins élevés en biosynthèse de nucléotides, les cellules néoplasiques dérivent le flux glycolytique vers la branche non oxydative de la voie des pentoses phosphates pour produire le ribose-5-phosphate [37]. La synthèse de novo d'acides gras (AG) facilite la production de lipides qui régulent l'activité de différents oncogènes. Par exemple, la voie de signalisation des lipides tels que le phosphatidylinositol, la phosphatidylsérine ou la phosphatidylcholine activent les voies de prolifération et de survie, notamment les voies PI3K/Akt et Ras. La synthèse de novo d'AG dans les cellules cancéreuses est marquée

par l'expression et l'hyperactivité des enzymes lipogéniques tels que l'ATP citrate lyase (ACL), l'acétyl-CoA carboxylase (ACC), ou l'acide gras synthase (FAS). Des expériences utilisant des inhibiteurs chimiques de l'activité de FAS ont montré une diminution de la prolifération cellulaire et une augmentation de l'apoptose des cellules cancéreuses [38]. Le métabolisme de la glutamine, de la sérine et de la glycine sont aussi impliqués dans la prolifération tumorale et leurs effecteurs pourraient constituer des cibles thérapeutiques intéressantes [2]. D'autres voies métaboliques impliquées dans la cancérogenèse restent sans doute à identifier.

VI/ CONCLUSION : L'effet Warburg : cause ou conséquence de la carcinogenèse?

Les oncogènes sont responsables des changements métaboliques observés dans les cellules cancéreuses, et ces transformations métaboliques contribuent à une prolifération soutenue de ces cellules ainsi qu'au maintien de l'activité des oncogènes. Il existe donc une boucle de rétro-contrôle positif. Cependant, les enzymes métaboliques peuvent être elles-mêmes responsables de la croissance cellulaire tumorale. Par exemple, les mutations activatrices de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) dans des glioblastomes humains suggèrent que le contrôle métabolique est un élément clé de la carcinogenèse [3]. De même, PKM2 exerce un contrôle direct sur la progression du cycle cellulaire en activant la β-caténine et participe ainsi à l'activation de la tumorigenèse 272 induite par le facteur de croissance épidermique EGFR [39]..

Par ailleurs, les molécules métaboliques, telles que le NAD^+ et l'AcetylCoA, produits en excès par une glycolyse accrue, vont également influencer l'activité d'enzymes responsables de modifications épigénétiques de la chromatine. Ces enzymes vont participer à la régulation de l'expression des gènes et une modification de leur activité peut entraîner des désordres prolifératifs [40]. Ainsi, des liens entre composés métaboliques et régulations épigénétiques émergent de plus en plus. L'invalidation du gène codant la sirtuine SIRT6 induit un effet Warburg ainsi que la transformation des cellules, renforçant l'hypothèse d'un rôle causal de l'effet Warburg dans la tumorigenèse [41].

Les tumeurs présentent une hétérogénéité génétique et phénotypique qui implique des signatures métaboliques différentes des cellules au sein d'une même tumeur. Par exemple, 30 % des cancers ne sont pas détectés par la technique ^{18}FDG-PET, soit parce que leur utilisation du glucose se situe sous le seuil de détection, soit parce que ces tumeurs utilisent des voies métaboliques non glucidiques pour générer leur énergie. La réponse métabolique d'une cellule tumorale dépend à la fois de mutations d'oncogènes et/ou de suppresseurs de tumeurs ainsi que des conditions de son environnement. La caractérisation des différentes voies métaboliques mises en jeu lors du développement et de la progression tumorale est donc nécessaire à l'élaboration de thérapies efficaces.



Figure 1. Otto Warburg

Otto Heinrich Warburg est né le 8 octobre 1883, à Fribourg-en-Brisgau en Allemagne. Il a étudié la chimie sous la direction d'Emil Fischer, et a obtenu le diplôme de Docteur en chimie à Berlin en 1906. En 1911, il devient docteur en médecine à Heidelberg. Et en 1918, il est nommé professeur à l'Institut Kaiser Wilhelm à Berlin. En 298 1931, il devient directeur du département de Physiologie cellulaire de cet institut. O.H. Warburg était avant

tout un pionnier dans la création de nouveaux outils de recherche. Il mettra au point de nombreuses méthodes d'analyses spectrophotométriques d'identification des constituants cellulaires et des enzymes, des méthodes manométriques pour l'étude du métabolisme des cellules, et des méthodes pour la purification des constituants cellulaires et pour la cristallisation des enzymes. Ses travaux sur la caractérisation de l'enzyme responsable de la respiration cellulaire (aujourd'hui connue comme la cytochrome-oxydase) lui valurent le prix Nobel de Médecine en 1931. Sa carrière scientifique fut très prolifique et la liste de l'ensemble de ses découvertes est considérable. O.H. Warburg fut Membre Étranger de la Société royale de Londres (1934) et membre des Académies de Berlin, Halle, Copenhague, Rome, et d'Inde. Il fut décoré de l'Ordre du Mérite de la Grande Croix, et de l'étoile et du ruban d'épaule de la Bundesrepublik. En 1965, il est élu docteur honoris causa à l'Université d'Oxford. Il décède en 1970 à l'âge de 87 ans.

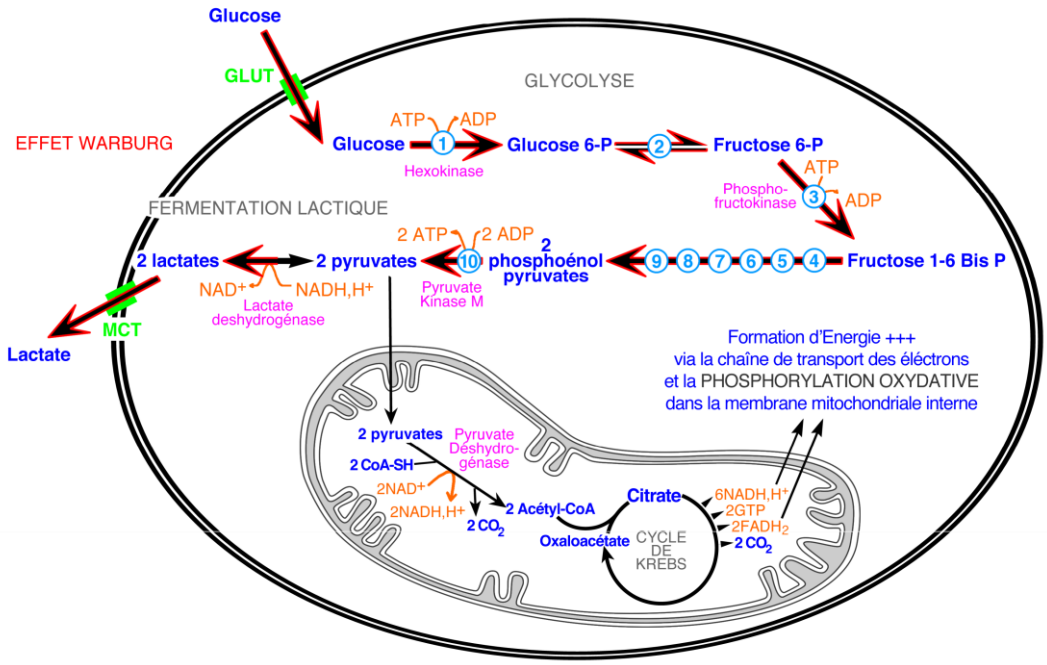


Figure 2. Glycolyse anaérobie et effet Warburg.
Le glucose pénètre dans la cellule grâce aux transporteurs de glucose (GLUT). Il est ensuite métabolisé par une suite de réactions enzymatiques en pyruvate (étape de 1 à 10). Les enzymes responsables des réactions irréversibles 1, 3, 10 sont 316 décrites Tableau I. Lors de la phosphorylation oxydative, le pyruvate entre dans la mitochondrie où il est transformé en AcétylCoA qui est dégradé dans le cycle de Krebs pour produire de l'énergie via la chaîne de transport des électrons de la membrane mitochondriale interne. Au cours de l'effet Warburg (flèches noires et rouges), le pyruvate est transformé en lactate qui est expulsé de la cellule par les transporteurs de monocarboxylate (MCT). Le lactate sécrété contribue alors à l'acidification extracellulaire locale.

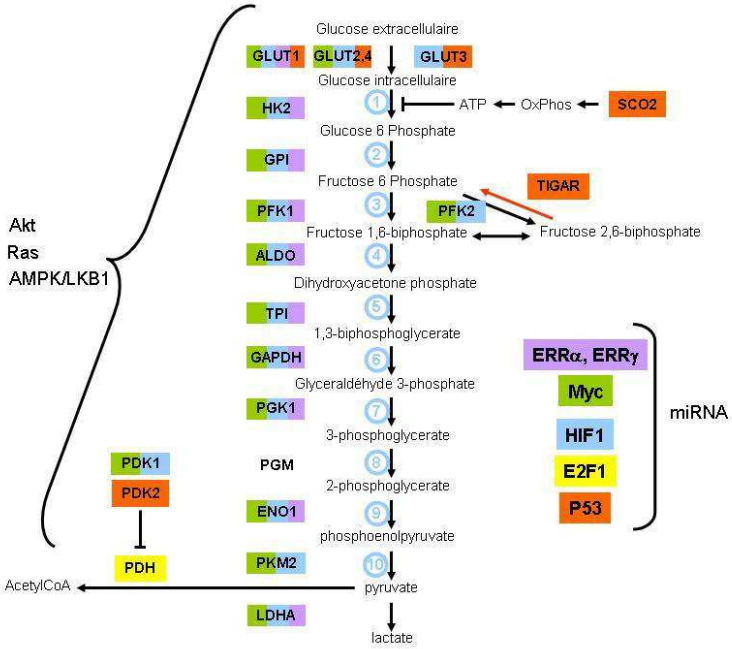


Figure 3. Les multiples points de contrôle de l'effet Warburg
De nombreux effecteurs vont contrôler la cascade de la glycolyse. Les oncogènes Akt, Ras et Myc vont favoriser cette voie métabolique, tout comme la kinase AMPK et les récepteurs nucléaires orphelins ERRa et ERRg, le facteur HIF1a et les facteurs E2F. De nombreuses synergies existent, par exemple entre Myc et HIF1a, ou entre ERR et Myc, ou encore entre HIF1a et p53, ajoutant une complexité supplémentaire à la régulation de l'effet Warburg. A l'inverse, le gène suppresseur de tumeur p53 inhibe la voie en agissant de manière indirecte via le contrôle de l'expression de GLUT3 par la voie NF-KB, via le contrôle de la respiration mitochondriale (SCO2) ou encore via le contrôle de l'expression de TIGAR, un inhibiteur de la fructose-2,6-bisphosphate. De plus, 333 différents miRNA participent également à la régulation de la glycolyse en interagissant avec les différents facteurs de transcription impliqués. Les étapes 1, 3 et 10 sont irréversibles
HK: Hexokinase; GPI: Glucose Phosphoisomérase; PFK: Phosphofructokinase; ALD: Aldolase; TPI: TriosePhosphoisomérase; DH: Déshydrogénase; PGK: Phosphoglycérate Kinase; PGM: PhosphoglycérateMutase; ENO: Enolase; PK: Pyruvate Kinase; PDH: Pyruvate Déshydrogénase; LDH: Lactate Déshydrogénase; SCO: Synthesis of Cytochrome C Oxidase; TIGAR: TP53-induced glycolysisregulator; HIF1α: Hypoxia inducible factor 1 α; PDK: Pyruvate Déshydrogénase Kinase; AMPK: AMP-activated protein kinase.

Tableau I. Les enzymes importantes de la glycolyse

Enzyme	Réaction	Caractéristiques
Hexokinase (Hk)	1 :transformation d'un hexose en hexose 6 phosphate	enzyme allostérique avec une forte affinité (saturation rapide quand la glycémie augmente) et une faible spécificité (plusieurs substrats possibles)
Phosphofructokinase-2 (PFK-2) ou fructose-bisphosphatase-2 (FBPase-2)	3 :transformation du fructose 6 phosphate (F6P) en fructose 2,6 bisphosphate (F2,6BP) et réaction inverse (phosphatase)	double activité enzymatique antagoniste
pyruvate kinase (PK)	10 :transformation de deux molécules de phosphoénol-pyruvate (PEP) en deux molécules de pyruvate	enzyme allostérique

Bibliographie

1. Warburg O On the origin of cancer cells. Science 1956; 123: 309-14.
2. Ward PS and Thompson CB Metabolicreprogramming: a cancer hallmark 350 evenwarburg did not anticipate. Cancer Cell 2012; 21: 297-308.
3. Dang CV Links betweenmetabolism and cancer. GenesDev 2012; 26: 877-90.
4. Vander Heiden MG, Cantley LC and Thompson CB Understanding the Warburg effect: themetabolicrequirements of cellproliferation. Science 2009; 324: 1029-33.
5. Wolf A, Agnihotri S, Micallef J, et al. Hexokinase 2 is a keymediator of aerobic glycolysis and promotestumorgrowth in humanglioblastoma multiforme. J Exp Med 2011; 208: 313-26.
6. Gottlob K, Majewski N, Kennedy S, et al. Inhibition of earlyapoptoticevents by Akt/PKB isdependent on the first committedstep of glycolysis and mitochondrial hexokinase. GenesDev 2001; 15: 1406-18.
7. Chesney J, Mitchell R, Benigni F, et al. An induciblegeneproduct for 6-phosphofructo-2-kinase with an AU-richinstabilityelement: role in tumorcellglycolysis and the Warburg effect. Proc NatlAcadSci U S A 1999; 96: 3047-52.
8. Christofk HR, Vander Heiden MG, Harris MH, et al. The M2 spliceisoform of pyruvate kinaseis important for cancer metabolism and tumourgrowth. Nature 2008; 452: 230-3.
9. David CJ, Chen M, Assanah M, et al. HnRNPproteinscontrolled by c-Mycderegulate pyruvate kinase mRNAsplicing in cancer. Nature 2010; 463: 364-8.
10. Wang Z, Jeon HY, Rigo F, et al. Manipulation of PK-M mutually exclusive alternative splicing by antisenseoligonucleotides. Open Biol 2012; 2: 120133.
11. Elstrom RL, Bauer DE, Buzzai M, et al. Aktstimulatesaerobicglycolysis in cancer cells. Cancer Res 2004; 64: 3892-9.

12. Robey RB and Hay N Is Akt the "Warburg kinase"?-Akt-energymetabolism interactions and oncogenesis. Semin Cancer Biol 2009; 19: 25-31.
13. Wofford JA, Wieman HL, Jacobs SR, et al. IL-7 promotes Glut1 trafficking and glucose uptake via STAT5-mediated activation of Akt to support T-cellsurvival. Blood 2008; 111: 2101-11.
14. Chiaradonna F, Sacco E, Manzoni R, et al. Ras-dependentcarbonmetabolism and transformation in mouse fibroblasts. Oncogene 2006; 25: 5391-404.
15. Yun J, Rago C, Cheong I, et al. Glucose deprivationcontributes to the development of KRAS pathway mutations in tumorcells. Science 2009; 325: 1555-9.
16. Faubert B, Boily G, Izreig S, et al. AMPK is a negativeregulator of the Warburg effect andsuppressestumorgrowth in vivo. CellMetab 2013; 17: 113-24.
17. Brahimi-Horn C and Pouyssegur J The role of the hypoxia-inducible factor in tumor metabolismgrowth and invasion. Bull Cancer 2006; 93: E73-80.
18. Lu H, Forbes RA and Verma A Hypoxia-inducible factor 1 activation by aerobic glycolysisimplicates the Warburg effect in carcinogenesis. J BiolChem 2002; 277: 23111-5.
19. Dang CV, Le A and Gao P MYC-induced cancer cellenergymetabolism and therapeuticopportunities. Clin Cancer Res 2009; 15: 6479-83.
20. Yuneva M, Zamboni N, Oefner P, et al. Deficiency in glutamine but not glucose induces MYC-dependentapoptosis in humancells. J CellBiol 2007; 178: 93-105.
21. Shen L, Sun X, Fu Z, et al. The fundamentalrole of the p53 pathway in tumor metabolism and its implication in tumortherapy. Clin Cancer Res 2012; 18: 1561-7.
22. Bensaad K, Tsuruta A, Selak MA, et al. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis andapoptosis. Cell 2006; 126: 107-20.
23. Schwartzenberg-Bar-Yoseph F, Armoni M and Karnieli E The tumorsuppressor p53 down-regulates glucose transporters GLUT1 and GLUT4 gene expression. Cancer Res 2004; 64: 2627-33.
24. Kawauchi K, Araki K, Tobiume K, et al. p53regulates glucose metabolismthrough an IKK-NF-kappaBpathway and inhibitscell transformation. Nat CellBiol 2008; 10: 611-8.
25. Matoba S, Kang JG, Patino WD, et al. p53regulates mitochondrial 401 respiration. Science 2006; 312: 1650-3.
26. Contractor T and Harris CR p53 negativelyregulates transcription of the pyruvate dehydrogenase kinase Pdk2. Cancer Res 2012; 72: 560-7.
27. Lagarrigue S, Blanchet E, Annicotte JS, et al. [Emergingkeyrole of cell cycle regulators in cellmetabolism]. Med Sci (Paris) 2011; 27: 508-13.
28. Chen HZ, Tsai SY and Leone G Emergingroles of E2Fs in cancer: an exit fromcell cycle control. Nat Rev Cancer 2009; 9: 785-97.
29. Hsieh MC, Das D, Sambandam N, et al. Regulation of the PDK4 isozyme by the Rb-E2F1 complex. J BiolChem 2008; 283: 27410-7.
30. Cai Q, Lin T, Kamarajugadda S, et al. Regulation of glycolysis and the Warburg effect byestrogen-relatedreceptors. Oncogene 2012: 1-8.
31. Gao P, Sun L, He X, et al. MicroRNAs and the Warburg Effect: New Players in an Old Arena. Curr Gene Ther 2012; 12: 285-91.
32. Eichner LJ, Perry MC, Dufour CR, et al. miR-378(*) mediatesmetabolic shift in breast cancercells via the PGC-1beta/ERRgammatranscriptionalpathway. CellMetab 2010; 12: 352-61.
33. Gatenby RA and Gillies RJ Why do cancers have highaerobicglycolysis? Nat Rev Cancer 2004; 4: 891-9.
34. Terret C and Solari F [Metabolichomeostasis as the cornerstone of aging]. Med Sci (Paris) 2012; 28: 311-5.
35. Vander Heiden MG Targeting cancer metabolism: a therapeuticwindow opens. Nat Rev Drug Discov 2011; 10: 671-84.

36. Foretz M and Viollet B [Mechanism of inhibition of hepatic glucose production by metformin: a new concept for an oldremedy]. Med Sci (Paris) 2010; 26: 663-6.
37. Tong X, Zhao F and Thompson CB The moleculardeterminants of de novo nucleotide biosynthesis in cancer cells. CurrOpin Genet Dev 2009; 19: 32-7.
38. Kuhajda FP Fatty-acidsynthase and human cancer: new perspectives on itsrole in tumorbiology. Nutrition 2000; 16: 202-8.
39. Yang W, Xia Y, Ji H, et al. Nuclear PKM2 regulates beta-catenintransactivationupon EGFR activation. Nature 2011; 480: 118-22.
40. Lu C and Thompson CB Metabolicregulation of epigenetics. CellMetab 2012; 16: 9-17.
41. Sebastian C, Zwaans BM, Silberman DM, et al. The histone deacetylase SIRT6 is a tumorsuppressorthatcontrols cancer metabolism. Cell 2012; 151: 1185-99.