

Le métabolisme cellulaire : une nouvelle arme contre le cancer ?

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), un décès sur six, soit près de 10 millions de décès dans le monde en 2020, était dû au cancer (1). Dans notre corps, il y a des millions de cellules, certaines sont comme des soldats qui nous protègent contre un grand nombre de pathologies et notamment le développement des cancers. Parmi elles, les cellules T sont des super-héroïnes, prêtes à défendre notre corps contre les maladies. Les thérapies antitumorales actuellement développées en laboratoire visent à "booster" l'activité de ces cellules.

Des recherches récentes ont révélé l'importance du métabolisme du glucose dans l'activité des lymphocytes T. Le métabolisme cellulaire produit l'énergie et les molécules nécessaires à la vie des cellules. Pour assurer leur survie, les tumeurs développent des stratégies visant à inhiber l'activité métabolique des lymphocytes T. L'idée de manipuler le métabolisme cellulaire pour stimuler les réponses immunitaires contre les cancers est actuellement proposée comme voie complémentaire aux thérapies classiques. Curieux de savoir comment cette bataille se joue de l'intérieur ? Alors, plongez-vous dans cette recherche qui pourrait bien révolutionner le traitement du cancer !

1. Cancer, à la croisée du mystère biologique et des défis médicaux

Chaque jour, dans nos organes, diverses cellules remplacent celles qui sont vieillissantes ou endommagées, assurant ainsi le maintien des tissus. Dans les cellules saines, des mécanismes moléculaires spécifiques contrôlent leur division. Toutefois, dans le cas des cellules tumorales, ces mécanismes sont déficients et les cellules continuent de se multiplier (Figure 1) (2).

Nos cellules sont exposées à des pressions extérieures qui, parfois, peuvent provoquer des modifications génétiques (mutations). Lorsque certaines mutations s'accumulent, les cellules peuvent développer la capacité de se multiplier de façon incontrôlée. Elles deviennent également capables de résister aux signaux qui auraient normalement limité leur croissance ou déclenché leur mort programmée (apoptose). Ainsi, au fil du temps, une cellule anormale se multiplie et forme un amas, créant ainsi ce que l'on appelle une tumeur, comme le montre la Figure 1 (2).

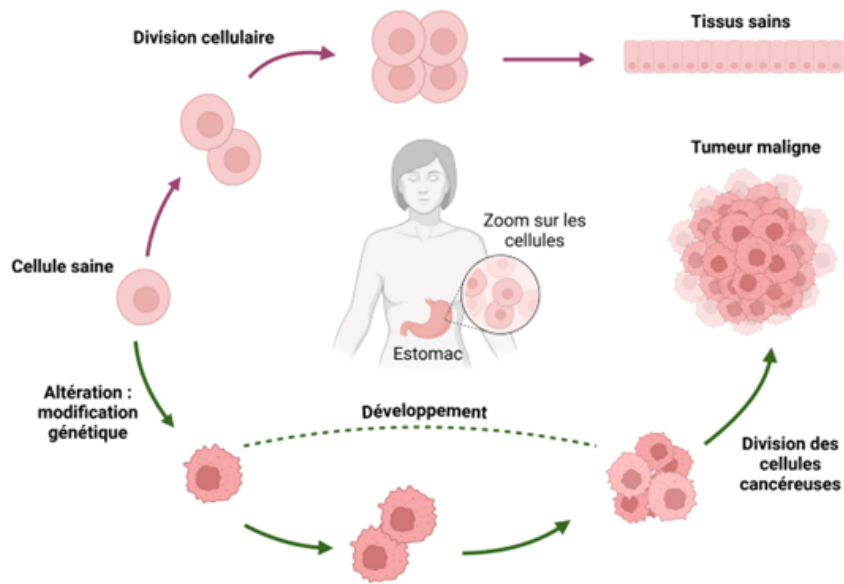


Figure 1 : Formation d'une tumeur solide à partir d'une cellule saine : Les cellules saines se divisent de manière cyclique pour former les tissus et les organes. Cependant, certaines mutations ou altérations peuvent les transformer et entraîner une prolifération incontrôlée, pouvant aboutir à la formation d'une tumeur. Figure créée avec BioRender.com

Dans un organe, les cellules tumorales entrent en compétition avec les cellules normales pour les ressources nécessaires à leur survie, comme l'oxygène et les nutriments. Ces ressources arrivent aux cellules via des vaisseaux. Selon leurs besoins et le contexte biologique des tissus, les cellules tumorales vont utiliser les vaisseaux pré-existants et elles vont créer de nouveaux vaisseaux nourriciers via un processus appelé angiogenèse (2).

Une fois établies dans un tissu, les cellules tumorales peuvent chercher à coloniser d'autres parties du corps en se propageant via la circulation sanguine. Elles s'installent alors dans de nouveaux organes, comme le foie, où elles forment des foyers secondaires appelés métastases. Ces métastases perturbent gravement le fonctionnement des organes atteints. Comme illustré dans la Figure 2, les cellules tumorales qui ont voyagé et colonisé le foie altèrent la fonction de cet organe (2). En raison de la propagation des cellules tumorales, le foie ne parvient plus à fonctionner correctement. De plus, ces cellules libèrent des substances telles que le transforming growth factor bêta (TGF- β), un facteur immunosuppresseur qui va aider à la prolifération des cellules tumorales, participant de ce fait à la suppression de la réponse immunitaire locale. Cette molécule va ainsi affaiblir davantage les défenses de l'organisme à long terme (2). Ces perturbations affaiblissent progressivement les organes et, à terme, l'organisme entier. Ainsi, chez les patients atteints de cancer, les métastases compliquent les traitements et augmentent significativement la mortalité (2).

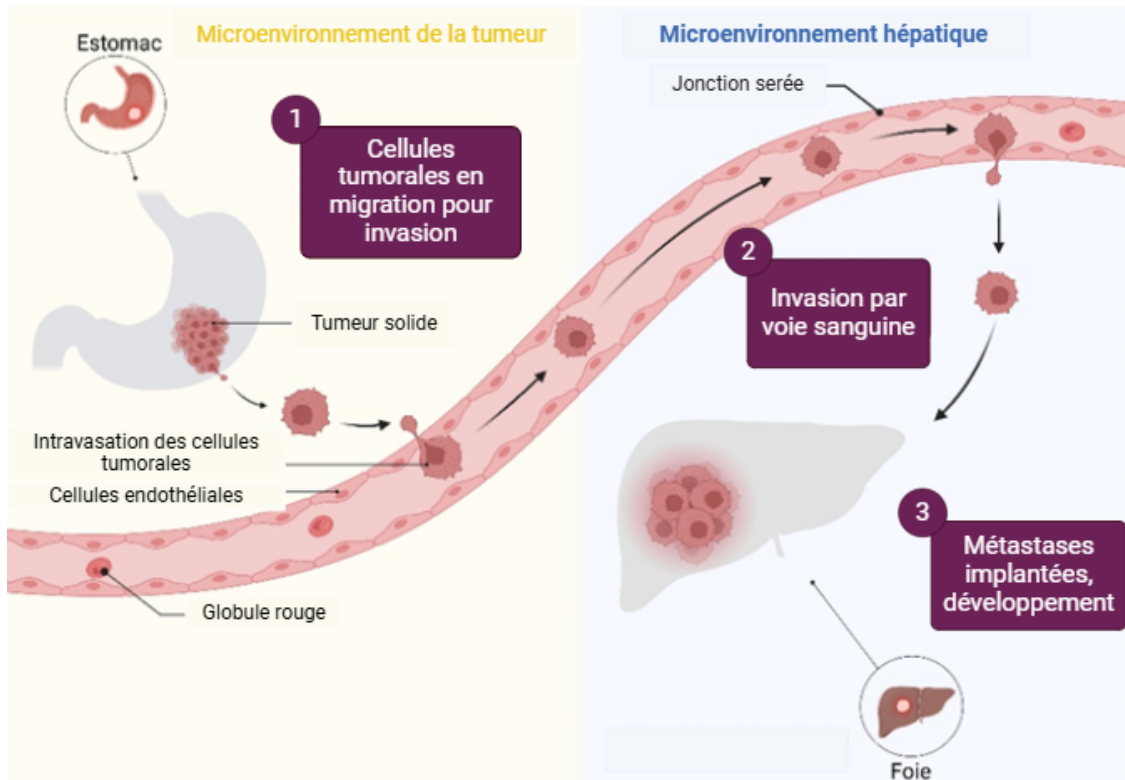


Figure 2 : Du cancer de l'estomac à des métastases hépatiques : Le développement de métastases se déroule en plusieurs étapes. 1. Les cellules tumorales se détachent de la tumeur principale au niveau de l'estomac pour rejoindre la circulation sanguine. 2. Elles voyagent ensuite dans l'organisme en suivant le flux sanguin et sortent du vaisseau sanguin afin de coloniser un nouvel organe (le foie). 3. Dans ce dernier, elles vont se multiplier et potentiellement développer des tumeurs secondaires, les métastases.

Figure créée avec BioRender.com

2. Le terrain de la tumeur : le microenvironnement tumoral (TME)

Le microenvironnement tumoral (TME) est formé par le métabolisme de la tumeur et par les substances qu'elle sécrète. Il est caractérisé par un ensemble complexe de différents facteurs incluant des cellules, des protéines et des molécules extracellulaires propres aux cellules tumorales. Par exemple, on retrouve des cytokines, des protéines facilitant la communication entre les cellules. Elles peuvent avoir des effets qui favorisent la croissance tumorale, mais elles peuvent aussi la limiter. Le TME est un acteur clé dans la progression du cancer, en soutenant la survie des cellules formant la tumeur et en favorisant leur propagation (3). Pour se développer, les tumeurs ont besoin d'un élément clé, l'énergie. Mais comment produisent-elles cette énergie ?

a. L'obtention de l'énergie par les cellules

Le métabolisme du glucose est un processus par lequel les cellules de notre corps transforment cette molécule en énergie. Celui-ci se déroule en plusieurs étapes qui, ensemble, assurent un approvisionnement continu en énergie (4).

Dans les cellules saines, la glycolyse est une étape se déroulant dans le cytoplasme, qui est un gel remplissant la cellule où baignent des organelles comme les mitochondries. Ce processus, indépendant de la présence d'oxygène, dégrade une molécule de glucose en deux molécules de pyruvate, qui sont ensuite transformées en deux molécules de lactate (Figure

3). Cette réaction génère de l'énergie, sous forme de deux molécules d'adénosine triphosphate (ATP), que la cellule utilise pour son fonctionnement (4).

Toutefois, selon le type et l'activité de la cellule, les molécules de pyruvate peuvent suivre une autre voie : au lieu d'être converties en lactate, elles peuvent être converties en acétyl-CoA par l'enzyme pyruvate déshydrogénase (PDH). L'acétyl-CoA est une molécule intermédiaire essentielle pour débiter le cycle de Krebs (Figure 3). Ce processus a lieu dans les mitochondries, des organelles considérées comme des centrales énergétiques pour la cellule (4). Contrairement à la glycolyse, le cycle de Krebs va permettre de produire davantage d'énergie, sous forme d'ATP. Ce cycle est crucial pour les cellules en raison de la quantité importante d'énergie qu'il génère, leur permettant ainsi d'accomplir pleinement leurs fonctions (Figure 3). Dans les cellules à forte prolifération, la glycolyse joue également un rôle clé en fournissant des métabolites intermédiaires indispensables à la biosynthèse, en plus de produire de l'énergie (4).

b. Métabolisme dans les cellules tumorales/ effet de Warburg

Au fur et à mesure que les cellules tumorales se multiplient, deux types se distinguent. Celles qui sont proches des vaisseaux sanguins, étant de ce fait correctement oxygénées, dites normoxiques, et celles qui sont éloignées des vaisseaux sanguins et qui, par conséquent, manquent d'oxygène, dites hypoxiques (5). Dans ces conditions, certaines de ces cellules hypoxiques s'adaptent en utilisant principalement la glycolyse pour produire de l'énergie dans le cytoplasme à partir de glucose, plutôt qu'en l'oxydant dans les mitochondries via le cycle de Krebs. Ce phénomène, appelé effet Warburg, permet ainsi de remédier aux besoins accrus en énergie des cellules tumorales en division et de compenser le manque d'efficacité des voies classiques de dégradation du glucose. De plus, la glycolyse leur permet la production de molécules de base intermédiaires impliquées dans la synthèse de composés essentiels à la croissance et à la survie des cellules tumorales (2,4,5).

En effet, lorsqu'une cellule prolifère, elle utilise surtout la glycolyse pour produire de l'énergie. Les molécules de pyruvate formées ne sont alors plus oxydées par le cycle de Krebs. Elles sont, à la place, transformées en lactate par une enzyme spécifique, la lactate déshydrogénase (LDH). Cependant, les tumeurs tendent à accumuler de grandes quantités de lactate, qui acidifient leur cytoplasme, ce qui peut inhiber la croissance tumorale (6).

Pour éviter l'accumulation intracellulaire de lactate, les cellules tumorales l'exportent vers le TME via une protéine transmembranaire, le monocarboxylate transporter 1 (MCT1). Cette forte activité glycolytique provoque un bouleversement métabolique important qui permet aux cellules tumorales de s'adapter à un environnement riche en lactate et pauvre en glucose. Le MCT1 est un transporteur passif du lactate qui assure un transport bidirectionnel de part et d'autre de la membrane cellulaire en fonction de sa concentration. Il favorise ainsi l'évacuation du lactate des cellules tumorales vers une zone où sa concentration est plus faible (5).

Ensuite, en fonction de la disponibilité en glucose et en oxygène, les cellules tumorales peuvent également moduler leur métabolisme et, dans certains cas, arrêter la glycolyse. Ainsi lorsque le glucose est abondant certaines cellules tumorales ralentissent leur glycolyse. En revanche, celles qui en manquent vont adopter une stratégie alternative : la LDH inverse son activité enzymatique pour convertir le lactate extracellulaire, importé via MCT1, en pyruvate qui sera ensuite oxydé dans le cycle de Krebs afin de produire l'énergie nécessaire à la survie de la cellule tumorale (Figure 3). Ce recyclage métabolique crée une complémentarité au sein de la tumeur, où le lactate extracellulaire, considéré comme un déchet issu de la glycolyse de certaines cellules tumorales, devient une alternative énergétique précieuse pour d'autres cellules. Cela permet ainsi aux cellules à forte activité glycolytique de conserver leur apport en glucose (5,7). À long terme, les cellules tumorales s'adaptent donc à ce rejet de lactate, qui acidifie le TME, contrairement aux cellules immunitaires chez lesquelles il provoque

l'affaiblissement.

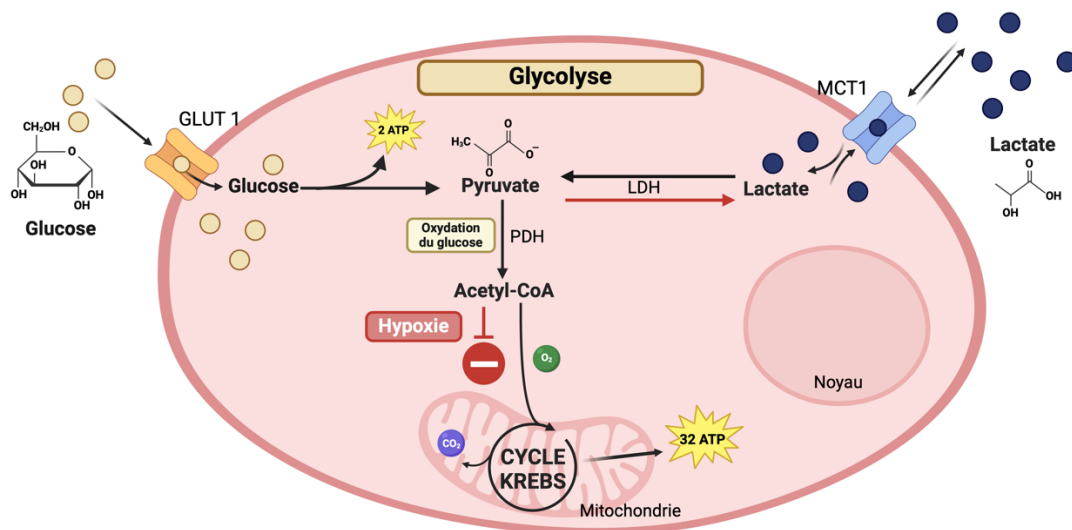


Figure 3 : Le métabolisme énergétique dans une cellule saine : Ce schéma met en évidence les différents chemins métaboliques du glucose et du pyruvate dans une cellule saine, adaptés aux disponibilités en oxygène pour répondre aux besoins énergétiques de la cellule.

Le glucose pénètre dans la cellule grâce au transporteur GLUT1, facilitant sa diffusion à travers la membrane cellulaire. Une fois dans le cytoplasme, le glucose est métabolisé par la glycolyse, un processus qui produit du lactate, par l'intermédiaire du pyruvate, et génère deux molécules d'ATP par molécule de glucose. Les molécules de pyruvate ont donc deux devenirs : soit elles sont transformées en acétyl-CoA par l'enzyme pyruvate déshydrogénase (PDH). L'acétyl-CoA entre alors dans le cycle de Krebs, qui se déroule dans les mitochondries, et permet la production de dioxyde de carbone (CO₂), ainsi que d'environ 32 molécules d'ATP via la chaîne respiratoire. Soit les deux molécules de pyruvate peuvent poursuivre la glycolyse, où elles sont converties en lactate par la lactate déshydrogénase (LDH). Le lactate produit peut être transporté hors de la cellule ou réutilisé grâce au transporteur MCT1 (monocarboxylate transporter 1), qui assure son échange avec le milieu environnant ou son retour à l'intérieur de la cellule. Figure créée avec BioRender.com

3. Le système immunitaire et sa lutte contre les tumeurs

Afin de combattre les menaces susceptibles de nuire à notre santé, notre organisme dispose d'un puissant mécanisme de défense : le système immunitaire (SI). Il se définit par la présence et les actions de diverses cellules : comme les lymphocytes T, les lymphocytes B, les cellules "natural killer" (NK) et les cellules présentatrices d'antigènes (APC) comme les macrophages et les cellules dendritiques. Les pathogènes (virus et bactéries) et autres cellules indésirables sont identifiés par le SI grâce à des marqueurs spécifiques présents à leur surface, appelés antigènes. Les antigènes permettent aussi de distinguer ce qui relève de l'organisme de ce qui lui est étranger (10,11,12).

a. Les cellules T qu'est-ce que c'est ?

Dans la famille des cellules T, nous retrouvons les lymphocytes T auxiliaires (LT CD4+), les lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8+) et les lymphocytes T régulateurs (Tregs) (10,11,12). Les LT CD4+ jouent un rôle crucial dans la coordination de la réponse immunitaire.

Ils produisent des protéines spécifiques au système immunitaire, appelées cytokines, ayant pour rôle d'activer des cellules immunitaires, comme les APC. Les APC englobent puis dégradent les cellules envahisseuses, les substances étrangères et les cellules trop vieilles ou endommagées.

Le second type de cellules T correspond aux LT CD8+, qui sont des cellules dites « tueuses ». Elles sont à la fois capables de tuer et de « se souvenir » des agents pathogènes et des cellules tumorales. Elles reconnaissent les cellules cibles via les antigènes présentés à la surface de ces cellules par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH I) (13). Ces lymphocytes jouent un rôle clé dans la réponse anti-tumorales en entrant dans la tumeur afin d'éliminer les cellules cancéreuses. Ils sécrètent de la perforine, une molécule qui crée un trou dans la cellule, permettant à d'autres molécules cytotoxiques, les granzymes, de pénétrer (figure 4). Celles-ci déclenchent une cascade de réactions au sein des cellules tumorales, ce qui conduit à leur mort (13).

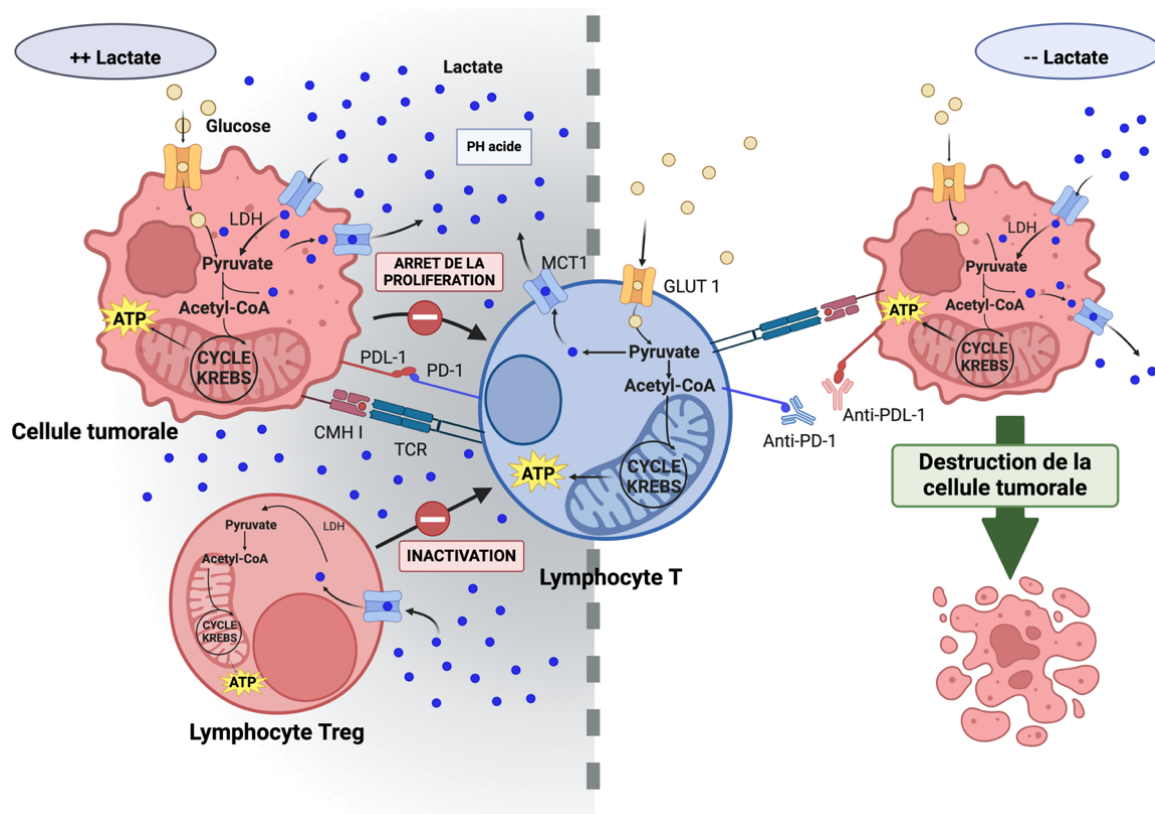


Figure 4 : Métabolisme et interactions immunitaires dans les environnements sains et tumoral : Dans l'environnement tumoral, les cellules cancéreuses adoptent un métabolisme intensif du glucose (effet Warburg), favorisé par le transporteur GLUT1, et produisent de grandes quantités de lactate. Ce lactate est exporté par le transporteur MCT1, ce qui entraîne une acidification du microenvironnement tumoral. Cette acidité perturbe plusieurs mécanismes immunitaires : elle inhibe l'activation des lymphocytes T et leur prolifération, tout en favorisant la prolifération ainsi que l'activité suppressive des lymphocytes T régulateurs (Tregs). De plus, les cellules tumorales surexpriment PDL-1, vont se lier à PD-1 sur les lymphocytes T et provoquer leur inactivation. Ces altérations immunitaires renforcent un état d'immunosuppression et favorisent la progression tumorale en limitant les capacités de défense de l'organisme. Dans un environnement pauvre en lactate, les cellules tumorales vont moins proliférer. De plus, l'utilisation d'anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1 permet de bloquer cette interaction et de restaurer l'activité des lymphocytes T. Ainsi, la réponse immunitaire est réactivée, conduisant à la destruction des cellules tumorales. Figure créée avec Biorender.com

b. Quand les lymphocytes rendent les armes.

Les tumeurs développent des stratégies visant à échapper à l'action des lymphocytes T anti-tumoraux. C'est le "phénomène d'évasion tumorale" (13). À cette fin, les cellules tumorales dévient de leur fonction première des mécanismes normalement utilisés pour le contrôle des réponses immunitaires, tels que l'anergie et l'exhaustion des lymphocytes T. L'anergie est un état de non-réponse des lymphocytes T (CD4 et CD8) qui découle de la rencontre du complexe CMH, peptide et récepteur des cellules T (TCR) en l'absence de molécules de costimulation (CD80,86). Cette absence empêche les lymphocytes CD8 de se multiplier et de tuer les cellules tumorales (13). Les cellules tumorales sont en grande partie responsables de ce phénomène, car elles ne possèdent pas ces molécules de costimulation (13).

L'exhaustion, quant à elle, résulte d'une stimulation prolongée par un antigène. Elle se caractérise également par une perte de la capacité des cellules T à tuer les cellules tumorales. Néanmoins, de nombreux éléments du TME aggravent cet état en favorisant l'expression de molécules inhibitrices à la surface des LT, notamment la protéine de la mort programmée-1 (PD-1), limitant ainsi leur fonction effectrice (13). Normalement, l'interaction entre PD1, exprimée à la surface des lymphocytes T, et ses ligands PD-L1 ou PD-L2 joue un rôle central dans la régulation de la réponse immunitaire. Cette interaction déclenche une cascade de signaux négatifs qui inhibe la prolifération des lymphocytes T, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et leur activité cytotoxique. Ce mécanisme, qui limite temporairement la réponse immunitaire, prévient une inflammation excessive et protège les tissus normaux après l'élimination d'un pathogène. Par ailleurs, PD1/PD-L1 contribue également à maintenir la tolérance immunitaire en empêchant les lymphocytes T auto-réactifs d'attaquer les tissus sains (13).

Toutefois, dans le contexte tumoral, ce mécanisme initialement protecteur est détourné par les cellules cancéreuses. Celles-ci ainsi que d'autres cellules du TME surexpriment PD-L1, ce qui inhibe l'activité des lymphocytes T CD8 infiltrant la tumeur. Ces lymphocytes, essentiels pour éliminer les cellules tumorales, entrent alors dans un état d'anergie où ils deviennent incapables de proliférer ou de produire des cytokines effectrices (13). L'interaction de cette protéine avec son ligand (PD-L1) exprimé par les cellules tumorales inhibe également la glycolyse des LT CD8+ (11). Cette inhibition réduit leur activité tout en favorisant la progression tumorale. En conséquence, le système immunitaire s'affaiblit, en réduisant notamment les fonctions effectrices des LT CD8+ au sein du TME (13). Ce dernier, riche en cellules immunosuppressives telles que les lymphocytes T régulateurs, contribue également à ce processus (13).

Une fois activées, les cellules T CD8+ dépendent principalement de la glycolyse, tandis qu'à leur état naïf, elles privilégient le cycle de Krebs pour produire de l'énergie (18). Or, la consommation excessive de glucose par les cellules tumorales les prive de ce nutriment essentiel, ce qui limite ainsi leur fonction cytotoxique et leur capacité à produire des cytokines nécessaires à une réponse antitumorale efficace. Parallèlement, le lactate exporté par les cellules tumorales et présent en large excès dans le TME par rapport au lactate à l'intérieur des LT CD8+ empêche son exportation par les lymphocytes T via MCT1. Cela inhibe leur activité tout en conférant aux cellules tumorales un avantage compétitif énergétique ainsi qu'un milieu favorable à leur survie et à leur prolifération (14).

c. Les lymphocytes T regs jouent un double jeu

Les lymphocytes T régulateurs (Tregs) jouent un rôle majeur dans la prévention des maladies auto-immunitaires en contrôlant l'activité des lymphocytes auto-réactifs responsables de l'auto-immunité. Cependant, dans un contexte tumoral, les cellules cancéreuses recrutent spécifiquement les Tregs pour réduire la réponse immunitaire contre la tumeur (11). Une fois dans le TME, les Tregs s'adaptent pour survivre en utilisant le lactate comme source d'énergie alternative grâce à l'expression de MCT1. Cette capacité à utiliser

le lactate leur confère un avantage dans un milieu où la concentration en lactate est nettement supérieure à celle du glucose (11, 14). Cette acclimatation métabolique favorise leur prolifération, contrastant avec les cellules T CD8+ qui présentent une capacité d'adaptation limitée au lactate, restreignant ainsi leurs capacités anti-tumorales (9).

Dans les environnements riches en lactate, les Tregs utilisent divers moyens pour inhiber l'activité des lymphocytes anti-tumoraux. Ils vont, par exemple, consommer des cytokines essentielles à la survie et à la prolifération des lymphocytes T CD8, empêcher l'activation des cellules présentatrices d'antigène et bloquer directement leur activité grâce à la sécrétion de cytokines immunosuppressives telles que IL10 et le TGF- β (9). Ces processus permettent dès lors aux cellules tumorales de contourner les défenses immunitaires et de maintenir un environnement favorable à leur survie et à leur croissance (9).

4. Immunothérapie anti-PD-1 : un espoir contre le cancer, mais à quel prix ?

L'immunothérapie est devenue une approche essentielle et complémentaire dans le traitement des cancers. Elle repose sur l'inhibition du point de contrôle immunitaire PD-1, souvent surexprimé sur les lymphocytes T effecteurs dans les cancers, tels que les mélanomes et certains carcinomes pulmonaires. Les anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1 sont utilisés pour interrompre l'interaction PD-1/PD-L1, ce qui rétablit l'activité des lymphocytes T CD8+ et leur capacité à tuer les cellules tumorales (Figure 5) (12,14, 15, 16). Cependant, ces traitements ne sont pas sans risques : une suractivation du système immunitaire peut provoquer des maladies auto-immunitaires, impliquant la destruction de nos tissus par nos propres mécanismes de défense. Malgré certaines limites, cette approche offre actuellement des perspectives prometteuses dans la lutte contre le cancer (12).

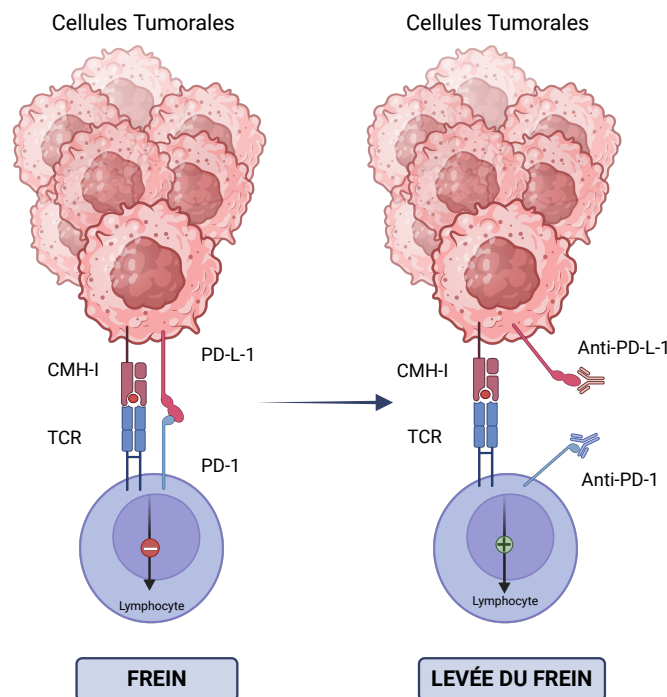


Figure 5 : Levée de l'inhibition immunitaire par les anticorps anti-PD-1/PD-L1 : Ce schéma illustre le rôle du checkpoint immunitaire PD-1/PD-L1 et l'effet des thérapies anti-PD-1 et anti-PD-L1 pour lever l'inhibition de l'activation des lymphocytes T via l'interaction entre TCR et la molécule du CMH-1, et réactiver leur capacité à tuer les cellules tumorales. Figure créée avec BioRender.com

5. MCT1 : Le double jeu dans les cellules CD8+ et Tregs, dans le développement des tumeurs

L'association des anticorps anti-PD-1 et des inhibiteurs de MCT1 pourrait renforcer l'efficacité de l'immunothérapie contre les tumeurs. Cette approche combinée pourrait ralentir la progression de la maladie et améliorer l'efficacité des immunothérapies. (14). MCT1 joue un rôle clé dans le métabolisme et l'immunité du microenvironnement tumoral, ce qui en fait une cible thérapeutique intéressante. Les inhibiteurs de MCT1, comme l'AR-C155858, bloquent l'absorption du lactate, affaiblissant ainsi les cellules tumorales et diminuant l'activité des cellules Tregs, connues pour leur rôle dans l'immunosuppression (8, 9, 17). En bloquant l'activité de MCT1, il devient possible de perturber le transport du lactate, ce qui réduira l'acidification du TME, et ainsi de restaurer la fonction des cellules immunitaires, essentielles à la réponse antitumorale, notamment les cellules TCD8+ (4,8).

Cette hypothèse est soutenue par plusieurs études. Par exemple, une recherche utilisant des modèles de xéno greffes a montré que l'inhibition de MCT1 ralentissait la progression des tumeurs et augmentait la sensibilité des cellules cancéreuses aux traitements anti-cancéreux. De plus, des expériences menées sur des cellules humaines cultivées en laboratoire ont confirmé que bloquer MCT1 pouvait conduire à une destruction plus efficace des cellules cancéreuses, notamment dans des cancers comme les lymphomes (4,8).

Cependant, l'inhibition de MCT1 pourrait également avoir des effets négatifs sur les cellules T CD8+. En limitant le rejet du lactate, il est possible que l'on perturbe le métabolisme énergétique des cellules T CD8+. Cette perturbation pourrait entraîner une accumulation de lactate au sein de leur cytoplasme, celui-ci ne pouvant plus être exporté via MCT1, ce qui pourrait limiter leur capacité à maintenir une activité anti-tumorale prolongée. Cela pourrait également compromettre l'efficacité des réponses contre les infections, réduisant ainsi leur potentiel de défense.

Ainsi, bien que l'inhibition de MCT1 perturbe le métabolisme des cellules tumorales, ralentissant leur prolifération et les rendant plus sensibles aux traitements, elle pourrait nuire au bon fonctionnement des cellules T CD8+ en empêchant la glycolyse nécessaire à leur activation. Elle risquerait donc de les rendre moins aptes à répondre efficacement face à une tumeur. Par conséquent, il est crucial d'évaluer son impact global sur la réponse immunitaire en tenant compte non seulement des cellules T CD8+, mais aussi d'autres types cellulaires clés impliqués dans la défense de l'organisme (4, 8, 17).

6. L'avenir de la lutte contre le cancer

La progression tumorale s'appuie sur la domination métabolique des cellules tumorales, privant les cellules T de glucose et modifiant l'environnement via le lactate. Combiner l'inhibition de MCT1, qui cible le métabolisme tumoral, et l'immunothérapie anti-PD1, qui restaure les fonctions des lymphocytes T, pourrait renforcer l'immunité anticancéreuse et, à la fois, réduire l'activité des cellules T régulatrices recrutées par la tumeur (14). Cependant, les cellules Tregs ne soutenant pas la tumeur pourraient également être affectées par cette combinaison, perturbant ainsi la suppression de lymphocytes T auto-réactifs et de réponses immunitaires excessives. Par ailleurs, bloquer MCT1 peut aussi affecter négativement les cellules T CD8+ en altérant leur métabolisme énergétique, essentiel à leur fonction. À l'avenir, il faudra affiner ces stratégies pour préserver au maximum la fonctionnalité des CD8+ et des Tregs, tout en ciblant le métabolisme tumoral. Cela ouvre donc la voie à des traitements plus efficaces et spécifiques (17).

BIBLIOGRAPHIE :

- (1) Cancer [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- (2) Lemaire J, Larrue R, Perrais M, Cauffiez C, Pottier N. Aspects fondamentaux du développement tumoral [Fundamental aspects of oncogenesis]. *Bull Cancer*. 2020 Nov;107(11):1148-1159. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2020.08.004. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33039132.
- (3) Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment. *Current Biology*. 17 août 2020;30(16):R921-5.
- (4) Ye L, Jiang Y, Zhang M. Crosstalk between glucose metabolism, lactate production and immune response modulation. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2022;68:81-82.
- (5) Sonveaux P, Végran F, Verrax J, et al. Feron O. Cancer : lorsque recycler devient une faiblesse [Cancer: when recycling becomes a weakness]. *Med Sci (Paris)*. 2009 Apr;25(4):327-9. French. doi: 10.1051/medsci/2009254327. PMID: 19409177.
- (6) Harmon C, Robinson MW, Hand F, Almuaili D, Mentor K, Houlihan DD, et al. Lactate-Mediated Acidification of Tumor Microenvironment Induces Apoptosis of Liver-Resident NK Cells in Colorectal Liver Metastasis. *Cancer Immunol Res*. févr 2019;7(2):335-46.
- (7) Icard P, Lincet H. La tumeur cancéreuse : un parasite métabolique ? *Bull Cancer* 2013 ; 100 : 427-33. doi : 10.1684/bdc.2013.1742.
- (8) Seka DJ, Schulz AK, Thaker TM, Tomasiak TM. The N-terminal signature motif on the transporter MCT1 is critical for CD147-mediated trafficking. *Journal of Biological Chemistry*. 1 juin 2024;300(6):107333.
- (9) Kumagai S, Koyama S, Itahashi K, et al. Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments. *Cancer Cell*. 2022;40(2):201-218.e9. doi:10.1016/j.ccell.2022.01.001
- (10) Watson MJ, Vignali PDA, Mullett SJ, Overacre-Delgoffe AE, Peralta RM, Grebinoski S, et al. Metabolic support of tumour-infiltrating regulatory T cells by lactic acid. *Nature*. mars 2021;591(7851):64551
- (11) Braun MY. The Natural History of T Cell Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2021;22(13):6779.
- (12) Tay C, Tanaka A, Sakaguchi S. Tumor-infiltrating regulatory T cells as targets of cancer immunotherapy. *Cancer Cell*. mars 2023;41(3):45065.
- (13) Terme M, Tanchot C. Système immunitaire et tumeurs [Système immunitaire et tumeurs]. *Ann Pathol*. 2017 Fév;37(1):11-17. Français. doi : 10.1016/j.annpat.2016.12.004. Epub janv 2017 . PMID : 28159405.
- (14) Payen VL, Mina E, Van Hée VF, et al. Monocarboxylate transporters in cancer. *Mol Metab*. 2020 Mar;33:48-66. doi: 10.1016/j.molmet.2019.07.006. Epub 2019 Jul 27. PMID: 31395464; PMCID: PMC7056923.
- (15) Bettonville M, d'Aria S, Weatherly K, Porporato PE, Zhang J, Bousbata S, et al. Long-term antigen exposure irreversibly modifies metabolic requirements for T cell function. *Germain RN, éditeur. eLife*. juin 2018;7:e30938.
- (16) Wilkinson AM. L'immunothérapie. *Can Fam Physician*. 2021 Jul;67(7):e174-e177. French. doi: 10.46747/cfp.6707e174. PMID: 34261725; PMCID: PMC8279681.
- (17) D'Aria S, Maquet C, Li S, Dhup S, Lepez A, Kohler A, et al. Expression of the monocarboxylate transporter MCT1 is required for virus-specific mouse CD8+ T cell memory development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. mars 2024;121(13):e2306763121.