

# Ciblage thérapeutique de la reprogrammation métabolique des cancers

## *Treatment targeting the metabolic reprogramming of cancers*

Salim Khiati

MitoLab, Mitochondrial Medicine Research Centre, UMR CNRS 6015, INSERM U1083, Institut MitoVasc, Université d'Angers, CHU Bât IRIS/IBS Rue des Capucins 49933 Angers cedex 9 France <salim.khiati@univ-angers.fr>

### Remerciements et autres mentions :

Je remercie Olivier Baris pour la relecture de cette revue.

**Financement** : université d'Angers.

**Liens d'intérêts** : l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

## RÉSUMÉ

Au cœur des nombreuses adaptations des cellules cancéreuses à leur environnement se trouve la reprogrammation métabolique. En effet, les tissus cancéreux utilisent principalement la glycolyse pour produire de l'énergie, mécanisme 18 fois moins efficace que celui de la phosphorylation oxydative utilisée par les tissus « normaux ». Cette reprogrammation métabolique est mise en place pour soutenir les divisions anarchiques et ininterrompues des cellules cancéreuses. Un certain nombre de gènes orchestrent ce processus et présentent une expression anormale et souvent corrélée avec l'agressivité tumorale. Après un rappel sur les fonctions des mitochondries, cette revue présentera les différences métaboliques majeures entre tissus sains et cancéreux, ainsi que les nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques les exploitant au mieux. Considérer le cancer comme une entité avec son métabolisme propre pourrait nous aider à développer de nouvelles stratégies efficaces en association avec des thérapies existantes.

● **Mots clés** : mitochondries ; cancer ; reprogrammation métabolique ; glycolyse aérobie.

## ABSTRACT

*One of the adaptations that cancer cells make in response to their environment is metabolic reprogramming. Cancer cells mostly utilize cytosolic glycolysis to produce their energy rather than the oxidative phosphorylation pathway of mitochondria, despite the fact that glycolysis is 18-fold less efficient. This metabolic reprogramming is sustained by the increase in glucose uptake, which in turn increases aerobic glycolysis. Thus, the genes involved in glycolysis and lactate production and inhibition of mitochondrial function are up-regulated in cancer cells. In this review, we highlight the role of mitochondria and discuss the metabolic differences between differentiated cells and cancer tissues. Finally, we review the current knowledge on targeting metabolic reprogramming for cancer treatment.*

● **Key words**: mitochondria; cancer; metabolic reprogramming; aerobic glycolysis.

Contrairement aux tissus sains, dans lesquels les divisions cellulaires sont finement contrôlées, les tissus cancéreux ont une division cellulaire anarchique et ininterrompue. Ainsi, de nombreuses mutations au niveau des gènes responsables

des points de contrôle du cycle cellulaire ont été identifiées [1]. À côté de ces points de contrôle, il a été montré que des oncogènes et/ou des suppresseurs de tumeurs régulent le métabolisme cellulaire et que des mutations au niveau de gènes

Tirés à part : S. Khiati

Pour citer cet article : Khiati S. Ciblage thérapeutique de la reprogrammation métabolique des cancers. *Innov Ther Oncol* 2018 ; 4 : 261-269. doi : 10.1684/ito.2018.0137

impliqués dans le métabolisme augmentent l'agressivité tumorale [2]. De ce fait, afin de développer des thérapies anti-cancéreuses efficaces, il est indispensable de comprendre comment ces divisions anarchiques sont possibles du point de vue métabolique et du point de vue de la quantité de matériel nécessaire. En effet, les cellules cancéreuses évoluent dans un environnement particulier, souvent appauvri en oxygène (hypoxie) et présentant une présence accrue des formes toxiques de l'oxygène (ROS pour *reactive oxygen species*, espèces radicalaires de l'oxygène) et de lactate, nécessitant par conséquent une adaptation permanente. En outre, des métabolites tels que les acides aminés et des macromolécules telles que les protéines, l'ADN et les lipides sont indispensables pour produire deux cellules filles à partir d'une cellule mère (mitose). Enfin, ces divisions cellulaires ont besoin d'importantes quantités d'énergie afin de synthétiser et répartir les organites intracellulaires d'une façon égale entre les deux cellules filles. Pour toutes ces raisons, il n'est pas surprenant que les tissus cancéreux aient un métabolisme différent de celui des tissus sains, avec une forte utilisation du glucose, à la fois comme source d'énergie, mais aussi comme précurseur de macromolécules nécessaires aux multiples mitoses qui les caractérisent. L'acteur majeur de la régulation du métabolisme cellulaire et de la production d'énergie est la mitochondrie, siège des phosphorylations oxydatives *via* la chaîne respiratoire (respiration cellulaire). De ce fait, les mitochondries sont au cœur des adaptations métaboliques des cancers à leur environnement.

## Les mitochondries

Carl Benda a observé, en 1898, la présence de centaines de granules dans le cytoplasme des cellules eucaryotes et les a appelés « mitochondries », mot provenant du grec *mitos* (μίτος) pour filament et *chondrion* (χονδρίον) pour granule. Alors qu'elles ont longtemps été représentées comme des organites indépendants, des études de microscopie optique réalisées au cours des années 1990 ont montré que les mitochondries forment de grands réseaux interconnectés très dynamiques, car constamment en fusion et en fission [3]. Les images de microscopie électronique à haute résolution ont permis de montrer que les mitochondries sont entourées d'une double membrane qui rappelle celle des bactéries [4]. Ainsi, cette observation a conduit à la théorie endosymbiotique, qui propose que les mitochondries dérivent de procaryotes (bactéries) qui se sont établis au sein de cellules eucaryotes primitives [5]. De ce fait, il n'est pas surprenant que les mitochondries aient leur propre génome (ADNmt) qui est un ADN double brin, circulaire, constitué de 16 569 paires de bases chez l'homme [6]. L'ADNmt comporte 37 gènes dont 13 codent des protéines, 22 des ARN de transfert et deux des ARN ribosomiaux 12S et 16S. Les 13 protéines sont traduites par les ribosomes mitochondriaux et constituent exclusivement des protéines struc-

turales des complexes de la chaîne respiratoire. Par conséquent, les autres protéines présentes dans la mitochondrie (près de 1 200, dont celles indispensables à la réplication et la transcription de l'ADNmt) sont codées par l'ADN nucléaire, ce qui nécessite un dialogue actif entre mitochondries et noyau [7].

Aujourd'hui, on sait que les mitochondries sont les sources majeures d'énergie sous forme d'adénosine 5'-triphosphate (ATP) dans les cellules. Mais, outre la production de l'énergie indispensable aux activités biologiques essentielles des cellules telles que la croissance, la prolifération et l'intégration des signaux, les mitochondries sont aussi des organites impliqués dans de nombreux processus physiologiques et voies métaboliques tels que la  $\beta$ -oxydation des acides gras, la synthèse des hormones stéroïdes, la thermogénèse, l'homéostasie calcique et la production des ROS. Ainsi, au-delà de leurs fonctions de base, il n'est pas surprenant que les mitochondries soient impliquées au cours des adaptations métaboliques lors des phases d'initiation, de développement et de dissémination des cancers.

## Différences entre le métabolisme des tissus sains et les tissus cancéreux

Les connaissances sur le métabolisme cellulaire sont principalement acquises *via* des études réalisées dans les tissus différenciés et non prolifératifs. Les cellules dites « normales » dégradent le glucose *via* la glycolyse pour produire de l'énergie (*figure 1*). La glycolyse est la voie catabolique des glucides, plus particulièrement du glucose, et aboutit à la formation du pyruvate après 10 réactions enzymatiques selon la formule suivante :



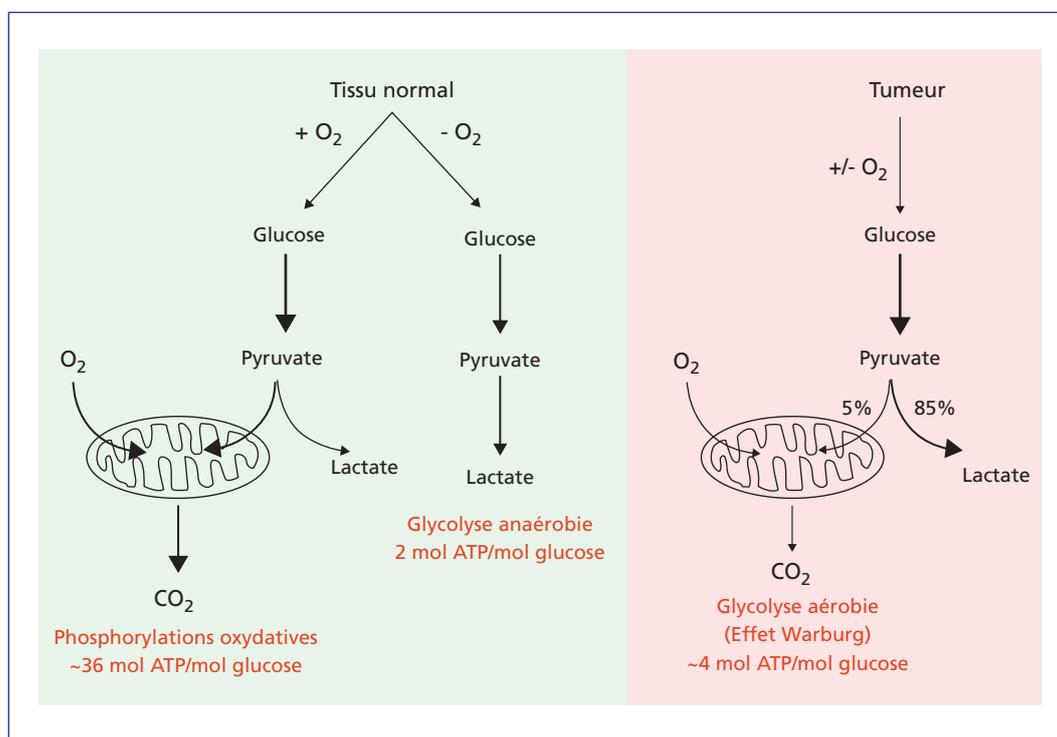
La glycolyse est finement régulée dans les tissus non prolifératifs. En effet, les métabolites des différentes réactions enzymatiques exercent un rétrocontrôle négatif ou positif sur l'activité de l'enzyme à l'origine de leur formation [8]. En présence d'oxygène ( $\text{O}_2$ ), le pyruvate, produit lors de la glycolyse, entre dans les mitochondries pour être transformé en acétyl-CoA, puis en huit molécules de NADH (nicotinamide adénine dinucléotide) et deux molécules de FADH<sub>2</sub> (flavine adénine dinucléotide) *via* le cycle de Krebs. Ces intermédiaires énergétiques, NADH et FADH<sub>2</sub>, sont ensuite oxydés par la chaîne respiratoire afin de fabriquer 30 molécules d'ATP, dans le cadre de ce que l'on appelle la phosphorylation oxydative (*figure 1*). C'est la voie la plus efficace pour produire le maximum d'énergie en dégradant le glucose. Ainsi, en présence d' $\text{O}_2$ , l'utilisation de glucose est diminuée, un phénomène connu sous le nom « d'effet Pasteur ». Louis Pasteur a en effet montré que l' $\text{O}_2$  réduisait l'utilisation du glucose par les cellules [9]. En revanche, en absence d' $\text{O}_2$ , le pyruvate reste dans le cytoplasme pour être transformé en lactate, permettant la poursuite de la glycolyse pour produire de l'ATP, mais cette voie reste

beaucoup moins efficace que la production mitochondriale (figure 1).

Contrairement aux tissus « normaux », les tissus cancéreux produisent de l'ATP principalement *via* la glycolyse, même en présence d'O<sub>2</sub>. En 1924, Otto Warburg a observé que les cellules cancéreuses consomment beaucoup de glucose et produisent un excès de lactate, mais présentent en même temps une consommation importante d'O<sub>2</sub> [10]. Ainsi, même en présence d'O<sub>2</sub>, les tumeurs reprogramment leur métabolisme vers la glycolyse aux dépens des phosphorylations oxydatives, et sécrètent dans l'environnement avoisinant l'excès de lactate produit (figure 1). Ce phénomène de « glycolyse aérobie » est connu sous le nom « d'effet Warburg ». Après cette observation, plusieurs travaux de recherche ont été entrepris pour déterminer si des dysfonctions mitochondriales étaient à l'origine de cette consommation

importante de glucose, mais ils furent infructueux car les mitochondries restent fonctionnelles dans la plupart des cellules cancéreuses [11]. Afin de compenser le manque de production énergétique, qui est 18 fois moins importante que *via* l'utilisation des mitochondries, les cellules cancéreuses consomment beaucoup plus de glucose, dont elles augmentent l'importation intracellulaire en surexprimant le transporteur du glucose, GLUT1. Cette dépendance au glucose est encore plus accentuée avec l'hypoxie, condition dans laquelle évolue la plupart des cancers. Néanmoins, il est à noter qu'une partie des cellules cancéreuses en périphérie des tumeurs utilise, *via* les mitochondries, le lactate sécrété par les cellules en hypoxie comme source d'énergie [12].

Même s'il est difficile de comprendre ce « choix » des cellules cancéreuses de ne pas utiliser les mitochondries



**Figure 1. Représentation schématique des différences métaboliques entre les cellules normales et les cellules cancéreuses** (schéma adapté de la revue de Vander Heiden *et al.* [5]). Représentation schématique des phosphorylations oxydatives, de la glycolyse anaérobie et de la glycolyse aérobie connue sous le nom d'« effet Warburg ». Dans le cas des tissus normaux (non prolifératifs), le glucose est métabolisé en pyruvate *via* la glycolyse et en présence d'O<sub>2</sub>, et le pyruvate est complètement oxydé en CO<sub>2</sub> dans les mitochondries pour produire de l'ATP. En revanche, en absence d'O<sub>2</sub>, le pyruvate est transformé en lactate, ce qui permet à la glycolyse de continuer, mais en produisant peu d'ATP. Dans le cas des tumeurs, le pyruvate produit lors de la glycolyse est transformé en lactate, et ce, indépendamment de la présence ou de l'absence d'O<sub>2</sub>, même si les mitochondries sont toujours fonctionnelles.

**Figure 1. Diagram of the metabolic differences between normal and cancer cells** (adapted from Vander Heiden *et al.* [5]). Oxidative phosphorylation and anaerobic and aerobic glycolysis is depicted, demonstrating the “Warburg effect”. In the case of normal (non-proliferative) tissues, glucose is metabolised to pyruvate through glycolysis, and in the presence of O<sub>2</sub>, pyruvate is completely oxidised to CO<sub>2</sub> in the mitochondria to produce ATP. In contrast, in the absence of O<sub>2</sub>, pyruvate is transformed into lactate, which enables glycolysis to continue, but produces little ATP. In the case of tumours, during glycolysis, the pyruvate produced is transformed into lactate and this occurs independently of the presence or absence of O<sub>2</sub>, even if mitochondria remain functional.

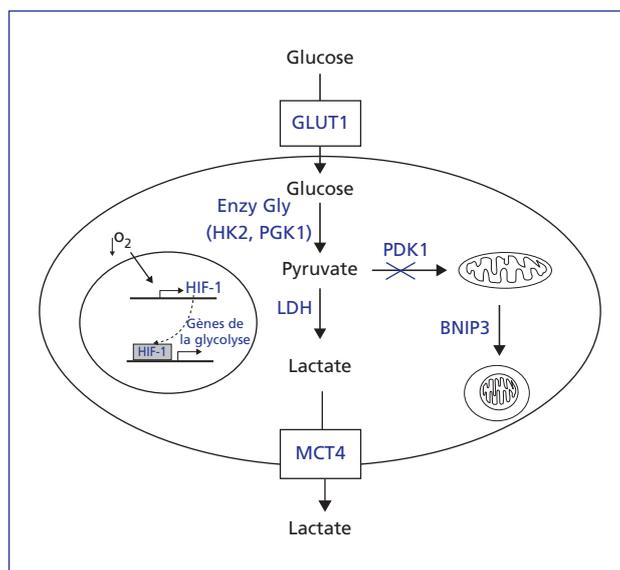
pour produire efficacement de l'énergie, une hypothèse a émergé ces dernières années. En effet, l'ultime but de ces cellules cancéreuses étant de se diviser indéfiniment, l'utilisation importante de la glycolyse permet de produire des métabolites intermédiaires, tels que glucose-6-phosphate et 3-phosphoglycérate, qui sont ensuite utilisés dans plusieurs voies de biosynthèse des nucléotides, des lipides et des acides aminés, qui serviront dans la synthèse des macromolécules et des organites nécessaires pour produire de nouvelles cellules filles.

## Régulation génétique de la reprogrammation métabolique des cancers

Il n'existe pas un mécanisme unique permettant la reprogrammation métabolique de tous les cancers, mais un certain nombre de gènes orchestrent cette augmentation de l'utilisation de la glycolyse. Certains oncogènes ou suppresseurs de tumeur peuvent affecter ce métabolisme de différentes façons, mais ces mécanismes sont chevauchants avec ceux induits par l'hypoxie, l'environnement où évoluent la plupart des cancers. En effet, l'hypoxie conduit à l'expression accrue de sous-unités des facteurs de transcription HIF-1 et HIF-2 (*hypoxia-inducible factor*) qui, à leur tour, induisent l'expression de gènes impliqués

dans l'utilisation du glucose [13]. Par conséquent, HIF-1 induit l'expression du récepteur GLUT1, facilitant l'entrée du glucose dans les cellules, ainsi que l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la glycolyse, tels que l'hexokinase 2 (HK2), première enzyme de la glycolyse qui permet la phosphorylation du glucose, et la phosphoglycérate kinase 1 (PGK1) (figure 2). HIF-1 stimule aussi l'expression de la lactate déshydrogénase A (LDHA) qui transforme le pyruvate en lactate, permettant ainsi le recyclage du NADH en NAD<sup>+</sup>, substrat nécessaire pour que la glycolyse puisse continuer (figure 2). Enfin, HIF-1 induit l'expression du transporteur MCT4 (*monocarboxylate transporter 4*), permettant le relargage du lactate dans l'environnement. De façon similaire, les oncogènes *KRAS*, *BRAF* et *AKT* (ces deux derniers étant des sérine/thréonine kinases), une fois activés, induisent l'expression de GLUT1 et sa localisation sur la membrane cytoplasmique [14, 15], et l'oncogène *MYC*, qui code le facteur de transcription *MYC*, induit l'expression de HK2, PGK1, LDHA et MCT4 (voir pour revue Stine *et al.* [16]).

Il a également été montré que HIF-1 réduit la quantité des mitochondries en induisant la mitophagie *via* une protéine appelée *BCL2 interacting protein 3* (BNIP3) et inhibe l'utilisation du pyruvate par les mitochondries en augmentant l'expression de la pyruvate déshydrogénase kinase 1 (PDK1), qui inhibe la pyruvate déshydrogénase par phosphorylation [17] (figure 2).



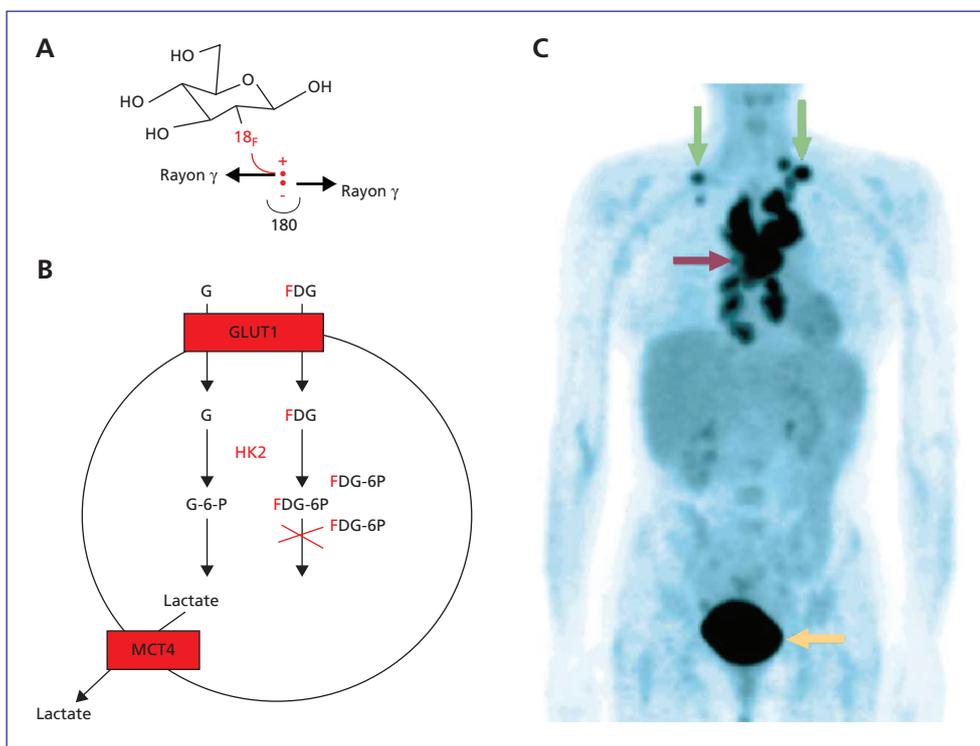
**Figure 2.** Le régulateur majeur de la reprogrammation métabolique des cancers est HIF-1. HIF-1 [18] induit l'expression de GLUT1 pour faciliter l'entrée de glucose, ainsi que les enzymes de la glycolyse HK2 et PGK1 pour augmenter la dégradation de glucose en pyruvate, la LDH pour produire le lactate et MCT4 pour évacuer ce lactate. En outre, HIF-1 induit l'expression de BNIP3 pour augmenter la mitophagie, et celle de PDK1 pour inhiber la pyruvate déshydrogénase, afin de réduire l'utilisation de pyruvate par les mitochondries.

**Figure 2.** The major regulator of metabolic reprogramming of cancers is HIF-1. HIF-1 [18] induces expression of GLUT1 to facilitate the entry of glucose, as well as glycolytic enzymes, HK2 and PGK1, which increases the degradation of glucose to pyruvate, LDH to produce lactate, and MCT4 to evacuate this lactate. Moreover, HIF-1 induces the expression of BNIP3 to increase mitophagia and PDK1 to inhibit pyruvate dehydrogenase, in order to reduce the use of pyruvate in mitochondria.

## Imagerie des cancers : mise à profit de l'utilisation accrue de la glycolyse

Cette réorientation métabolique des cancers vers une forte consommation du glucose est utilisée pour visualiser les tumeurs primaires et les métastases dans leurs environnements « naturels ». En effet, la tomographie par émission de positrons (PET), une technique d'imagerie fonctionnelle très performante [19], permet de « voir » les tumeurs (figure 3). La PET est une technique d'imagerie isotopique utilisant des traceurs, comme le glucose, marqués avec des radioéléments émetteurs de positrons ( $\beta^+$ ). Une fois émis, le positron entre en collision avec un électron du cortège, ce qui conduit à une réaction d'annihilation et à la production d'énergie sous forme de deux rayons gamma de 511 keV, émis à  $180^\circ$  l'un de l'autre (figure 3A). Les radioéléments couramment utilisés sont les isotopes  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  ou  $^{18}\text{F}$  qui sont introduits par

substitution d'un atome correspondant dans les traceurs. Ainsi, après l'injection de ces traceurs dans la circulation sanguine, leur accumulation dans les tumeurs permet de visualiser ces dernières. La résolution spatiale des images PET obtenues est de l'ordre de 5 à 10 mm, mais coupler le PET au scanner (PET-SCAN) permet d'améliorer la précision anatomique grâce à la réalisation d'images de fusion. Dans les années 1970, Sokoloff et al. [20] ont marqué le glucose avec du  $^{14}\text{C}$  et ils ont pu obtenir des images fonctionnelles de l'utilisation du glucose par le cerveau chez des rats, mais cela nécessitait de sacrifier les animaux. La synthèse de 2- $(^{18}\text{F})$ -fluoro-2-désoxy-D-glucose (FDG), qui présente une demi-vie de 110 min, a permis d'utiliser le PET d'une façon non invasive sur des sujets vivants. Comme le glucose, le FDG est transporté dans les cellules par le transporteur GLUT1 et phosphorylé par l'hexokinase, produisant ainsi le FDG-6-phosphate. En raison de l'absence du groupement hydroxyle OH en position 2, le



**Figure 3. Utilisation de la glycolyse en tomographie par émission de positrons.** (A) Structure chimique du 2- $(^{18}\text{F})$ -fluoro-2-désoxy-D-glucose (FDG). Le radioélément  $^{18}\text{F}$  émet des positrons ( $\beta^+$ ) qui produisent de l'énergie sous forme de deux rayons gamma à  $180^\circ$  l'un de l'autre. (B) Le FDG est transporté dans les cellules comme le glucose ; en revanche, après phosphorylation par les HK2, le FDG bloque la progression de la glycolyse, induisant son accumulation dans la cellule qui sera à l'origine du contraste sur l'imagerie. (C) Image en tomographie par émission de positrons après injection de FDG chez un patient atteint d'un lymphome. Les tumeurs médiastinales (flèche rouge) et sus-claviculaires (flèches vertes) montrent une forte accumulation de FDG. La vessie montre également un fort signal car le FDG est éliminé par le système urinaire entre 30 et 60 min après injection (flèche jaune).

**Figure 3. Utilisation of glycolysis in positron emission tomography.** (A) The chemical structure of 2- $(^{18}\text{F})$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG). The radio-element  $^{18}\text{F}$  emits positrons ( $\beta^+$ ) which produce energy in the form of two gamma rays at  $180^\circ$  from one another. (B) FDG is transported into cells like glucose, however, after phosphorylation by HK2, FDG blocks the progression of glycolysis, leading to its build-up in the cell which creates the contrast on imaging. (C) Positron emission tomography after injection of FDG in a patient with a lymphoma. The mediastinal tumours (red arrow) and sub-clavicular tumours (green arrows) show a strong build-up of FDG. The bladder also produces a high signal because the FDG is eliminated through the urinary tract between 30 and 60 minutes after injection (yellow arrow).

FDG inhibe la progression de FDG-6-phosphase dans la glycolyse, induisant ainsi sa rétention et son accumulation dans les tumeurs (*figure 3B*). Le FDG a été utilisé pour la première fois en 1980 pour le diagnostic et le pronostic en oncologie, où Di Chiro [21] a montré que plus les tumeurs étaient agressives plus elles accumulaient le FDG, et donc plus elles utilisaient le glucose. Aussi, son utilisation en clinique est possible car il est éliminé par le système urinaire après 30 à 60 min, permettant la prise des images en PET sans effets secondaires (*figure 3C*). Aujourd'hui, l'utilisation de FDG est généralisée dans l'imagerie avec le PET dans le diagnostic et le suivi des cancers [22].

## Thérapies visant la reprogrammation métabolique des cancers

L'ultime but de notre compréhension du métabolisme des cancers est de développer des thérapies efficaces. Sachant que les cancers ont un métabolisme différent de celui des tissus sains, et que plus le lactate est produit plus les tumeurs sont agressives et métastatiques, la glycolyse apparaît donc comme une bonne cible thérapeutique [23].

### Inhibiteurs de GLUT1

La première cible évidente de la glycolyse est GLUT1. En effet, inhiber l'import du glucose dans les tumeurs peut être une stratégie efficace. Certaines molécules naturelles inhibent GLUT1, telle que la caféine [24]. Aussi, il a été montré que la phlorétine, présente dans les feuilles de pommier, inhibait GLUT1 [25] et réduisait la viabilité des cellules cancéreuses [26, 27]. De la même façon, la fasantine [28], la forskoline et cytochalasine-D ont une forte affinité pour GLUT1 avec un effet inhibiteur sur la croissance cellulaire [29, 30]. Plus récemment, la structure cristallographique de GLUT1 [31] a permis de trouver des inhibiteurs avec de nouvelles propriétés chimiques, qui interagissent avec le transporteur en dehors du site de liaison du glucose [32]. Enfin, en plus de ces petites molécules, une immunothérapie ciblant GLUT1 et réduisant la prolifération des cellules cancéreuses de 50 % à 70 % pourrait être utilisée seule ou en association avec d'autres anticancéreux tels que le cisplatine ou le paclitaxel [33]. La difficulté de cette approche est de trouver un moyen de cibler les tumeurs spécifiquement, car GLUT1 est exprimé de façon ubiquitaire sur toutes les cellules de l'organisme.

### Inhibiteurs de HK2

Une autre approche consiste à inhiber HK2, première enzyme de la glycolyse, qui permet la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate (G6P), induisant ainsi sa rétention à l'intérieur des cellules. Il existe quatre isoformes d'hexokinases, mais plusieurs études ont montré que HK2 serait la clé de la reprogrammation métabolique des cancers avec une augmentation importante de son expression [34, 35]. En plus de sa présence

dans le cytoplasme sous forme libre, cette protéine se trouve aussi sur la membrane externe de la mitochondrie, lui donnant ainsi l'avantage d'être proche de la source d'ATP nécessaire à sa fonction [36]. Avec sa forte affinité pour le glucose, la HK2 facilite l'initiation de la glycolyse et, comme les HK1 et HK3, la HK2 est inhibée de façon allostérique par le produit de sa réaction, G6P. Ainsi, tel que FDG qui est utilisé en imagerie, un analogue de glucose, 2-deoxyglucose (2-DG), a montré dans plusieurs cancers hypoxiques une activité anti-tumorale [37], mais des cellules résistantes ont été rapidement observées après son utilisation [38]. En revanche, une étude en phase clinique I a été réalisée sur des patients avec des tumeurs solides et a suggéré l'utilisation de 2-DG à 63 mg/kg/jour en association avec le docétaxel [39]. D'autres études ont montré clairement sur des modèles animaux l'efficacité anti-tumorale du 2-DG en association avec doxorubicine, paclitaxel et metformine [40, 41]. Un autre inhibiteur de HK2 a été identifié : la lonidamine. La lonidamine est un inhibiteur puissant de la spermatogenèse [42] et les premières études ont montré son effet anti-cancéreux en inhibant la glycolyse par inhibition de HK2 à la surface des mitochondries [43]. D'une part, la lonidamine induit l'apoptose *via* l'ouverture du pore de transition mitochondrial libérant le cytochrome c [44] ; d'autre part, il a aussi été montré que la lonidamine entraîne une augmentation de l'acidification intracellulaire à la suite de l'accumulation de lactate, suggérant ainsi un effet inhibiteur sur le transporteur de lactate, MCT1 [45]. Enfin, il a été suggéré que la lonidamine inhibait la chaîne respiratoire [46] et ce mécanisme passerait *via* le complexe II [47]. Enfin, en clinique, la lonidamine a été utilisée, seule ou en combinaison [48], en essais cliniques de phase II-III dans le cas des cancers ovariens, du sein [49] et du poumon à petites cellules [50, 51]. Finalement, son utilisation clinique est limitée par sa toxicité pancréatique et hépatique [52]. Cependant, toutes ces études montrent, qu'en association, la lonidamine a un effet synergique non négligeable.

### Inhibiteurs de LDHA

La LDH permet de catalyser la réaction pyruvate-lactate dans les deux directions. Afin d'assurer cette fonction, la LDH forme un tétramère d'unités LDHA et LDHB. La LDH1 est formée uniquement de LDHB (quatre monomères) alors que la LDH5 est formée uniquement de LDHA (quatre monomères). Les autres LDH (LDH2, 3 et 4) sont formées à partir des deux types de monomères, LDHA et LDHB. La LDHA possède une forte affinité pour le pyruvate rendant ainsi le tétramère LDH5 l'enzyme qui catalyse le mieux le pyruvate en lactate en produisant le  $\text{NAD}^+$ , substrat indispensable de la glycolyse. Une augmentation du niveau de LDHA a été montrée dans plusieurs cancers agressifs et souvent associée à un mauvais pronostic [53]. Ainsi, LDHA est une cible de choix car elle est considérée sans risque pour l'organisme, car la perte totale de cette protéine, à la suite d'une délétion de 20 paires de bases dans le gène, ne provoque qu'une

bénigne myopathie [54]. Plusieurs inhibiteurs, tels que le gossypol, le FX-11, la galloflavine, l'acide hydroxy-indol-acétique et l'oxamate ont été testés pour leur éventuel effet anti-cancéreux. Le gossypol (AT-101), inhibiteur de toutes les LDH en réduisant la fixation de NADH, développé initialement contre la malaria [55], est entré en phase clinique I et II en oncologie [56, 57]. Toutefois, des études ont montré que le gossypol inhibe également d'autres enzymes dépendantes du NADH ainsi que de la GAPDH. Ainsi, un analogue, le FX-11, beaucoup plus spécifique des LDHA, a été développé avec un effet inhibiteur de la progression tumorale dans des modèles de xénogreffes de lymphome et de cancer du pancréas [58]. Enfin, grâce à un criblage basé sur la structure des LDH, une équipe italienne a identifié la galloflavine [59], un inhibiteur des deux LDHA et B, qui induit l'apoptose des cellules de carcinome hépatique et qui inhibe la prolifération des cellules du cancer du sein [60]. En outre, un analogue du pyruvate, l'oxamate, inhibiteur spécifique de LDHA, a montré un effet inhibiteur sur des cellules d'adénome hypophysaire et des cellules de cancer gastrique *in vitro* et *in vivo* [61, 62]. L'identification de tous ces inhibiteurs témoigne de l'importance de cette voie et la nécessité de trouver des composés encore plus spécifiques de LDHA afin d'arriver à les utiliser en clinique, ce qui fait défaut aujourd'hui.

## Inhibiteurs de MCT

Il existe quatre isoformes principales de transporteurs MCT couplés au transport de protons ; MCT1 (SLC16A1), MCT2 (SLC16A7), MCT3 (SLC16A8) et MCT4 (SLC16A3), dont l'expression est distincte comme le sont les substrats transportés. En effet, MCT1 est exprimé dans presque tous les tissus mais à des niveaux très faibles, alors que MCT4 est fortement exprimé dans les fibres musculaires blanches et faiblement exprimé dans les autres tissus tels que les poumons, les testicules ou encore les cellules immunitaires (voir pour revue [63]). Dans le cas des cancers, en raison de l'affinité de CMT1 et CMT4 pour le lactate, ces deux transporteurs sont associés à l'efflux de lactate des cellules cancéreuses en hypoxie vers l'espace extracellulaire, réduisant ainsi le pH intracellulaire et libérant les cellules de l'excès de lactate produit par la glycolyse [64]. Il est à noter aussi que MCT1 est capable de faire entrer le lactate (influx) dans les cellules cancéreuses qui se trouvent en périphérie, en dehors des zones hypoxiques et qui utilisent le lactate comme source d'énergie [65]. Ces isoformes possèdent 12 hélices transmembranaires et nécessitent des protéines chaperonnes, comme CD147, afin de les transporter et de les stabiliser au niveau de la membrane cytoplasmique [66]. De ce fait, plusieurs cancers surexpriment MCT1 et MCT4 ainsi que CD147 [67-69]. Ainsi, les MCT et les protéines chaperonnes sont des cibles thérapeutiques dans le cas des cancers dont le principe est basé sur l'inhibition de l'influx ou de l'efflux de lactate, induisant une réorientation métabolique ou l'acidification du milieu intercellulaire et donc la mort cellulaire.

D'une part, il existe un inhibiteur de MCT1, l' $\alpha$ -cyano-4-hydroxy-cinnamate (CHC), qui a montré une forte inhibition de la prolifération et la migration des cellules de glioblastome et inhibe leur prolifération *in vivo* [70, 71]. D'autre part, un deuxième composé inhibiteur de MCT1, développé par AstraZeneca (AR-C155858), AZD3965, est en phase I d'essais clinique (ClinicalTrial.gov, NCT01791595) et a montré une activité anti-tumorale dans le cas des lymphomes diffus à grandes cellules B, des lymphomes de Burkitt et des cancers du poumon à petites cellules [72, 73]. Par contre, ces inhibiteurs ne peuvent pas se fixer sur MCT4 et sont donc inefficaces sur les cellules en hypoxie. Par conséquent, il est indispensable de développer des nouveaux inhibiteurs spécifiques des MCT4.

Une autre stratégie consiste à cibler la protéine chaperonne CD147, induisant ainsi la déstabilisation des deux MCT1 et 4. En effet, Wilson *et al.* [74] ont montré que l'inhibition des MCT1 et 4 par le *p*-chloromercuribenzène sulfonate (pCMB5) est en fait due à l'inhibition de CD147, provoquant un blocage important du transport de lactate dans des érythrocytes de lapin. Enfin, l'utilisation de l'immunothérapie avec l'anticorps monoclonal, anti-CD147 MEM-M6/1, a montré une inhibition de l'influx et de l'efflux du lactate, avec acidification et mort cellulaire [75]. Cette approche prometteuse nécessite des molécules encore plus spécifiques des cancers car CD147 est exprimé d'une façon ubiquitaire.

## Conclusion

La croissance anarchique des cellules cancéreuses nécessite une adaptation métabolique répondant aux contraintes de leur environnement, telle que l'hypoxie. De plus, une production importante des macromolécules nécessaires à la formation de deux cellules filles à partir d'une seule cellule mère est indispensable à la croissance tumorale. La reprogrammation métabolique vers la glycolyse aérobie a été observée il y a près d'un siècle. Compte tenu de la nécessité de trouver de nouvelles armes pour traiter les cancers, il apparaît indispensable de prendre en compte cette réorientation métabolique dans nos approches thérapeutiques futures. Les molécules ciblant cette reprogrammation ont toutes montré un effet inhibiteur sur la croissance tumorale ; par ailleurs, il a été observé un effet synergique de ces inhibiteurs en association avec les chimiothérapies existantes, telles que la cisplatine, la doxorubicine ou le paclitaxel, ainsi qu'avec la metformine. Il est donc indispensable de renforcer les collaborations entre les biochimistes (ciblant le métabolisme), les biologistes (ciblant le cycle cellulaire et la réplication de l'ADN) et les immunologistes (ciblant le système immunitaire) afin de proposer de nouveaux tests de criblage pour trouver les meilleures associations. Remettre le métabolisme des cancers au cœur des approches thérapeutiques pourrait ouvrir de nouvelles perspectives inexplorées à ce jour.

### Take home messages

- Contrairement aux tissus « normaux » qui utilisent les mitochondries, les tissus cancéreux produisent de l'ATP principalement via la glycolyse, même en présence d'O<sub>2</sub>. Cette reprogrammation métabolique, dite glycolyse aérobie, est connue sous le nom d'effet Warburg.
- Un certain nombre de protéines comme HIF-1, GLUT1, HK2, PGK1, LDH, MCT4 et PDK1 orchestrent cette reprogrammation métabolique et elles sont toutes, par conséquent, des cibles thérapeutiques potentielles.
- Les inhibiteurs développés à ce jour ont tous confirmé la pertinence de cibler le métabolisme des cancers et, en association, ces inhibiteurs ont montré des effets synergiques qui devraient être davantage explorés pour apporter à la clinique de nouvelles thérapies.

### RÉFÉRENCES

1. Malumbres M, Barbacid M. To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer. *Nat Rev Cancer* 2001 ; 1 : 222-31.
2. Mullen AR, DeBerardinis RJ. Genetically-defined metabolic reprogramming in cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2012 ; 23 : 552-9.
3. Bereiter-Hahn J. Behavior of mitochondria in the living cell. *Int Rev Cytol* 1990 ; 122 : 1-63.
4. Palade GE. An electron microscope study of the mitochondrial structure. *J Histochem Cytochem* 1953 ; 1 : 188-211.
5. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009 ; 324 : 1029-33.
6. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981 ; 290 : 457-65.
7. Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet* 2005 ; 39 : 359-407.
8. Lenzen S. A fresh view of glycolysis and glucokinase regulation: history and current status. *J Biol Chem* 2014 ; 289 : 12189-94.
9. Racker E. History of the Pasteur effect and its pathobiology. *Mol Cell Biochem* 1974 ; 5 : 17-23.
10. Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. *Science* 1956 ; 124 : 269-70.
11. Fantin VR, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology and tumor maintenance. *Cancer Cell* 2006 ; 9 : 425-34.
12. Sonveaux P, Végran F, Schroeder T, et al. Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 3930-42.
13. Keith B, Johnson RS, Simon MC. HIF1 $\alpha$  and HIF2 $\alpha$ : sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat Rev Cancer* 2011 ; 12 : 9-22.
14. von der Crone S, Deppe C, Barthel A, Sasson S, Joost HG, Schürmann A. Glucose deprivation induces Akt-dependent synthesis and incorporation of GLUT1, but not of GLUT4, into the plasma membrane of 3T3-L1 adipocytes. *Eur J Cell Biol* 2000 ; 79 : 943-9.
15. Yun J, Rago C, Cheong I, et al. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science* 2009 ; 325 : 1555-9.
16. Stine ZE, Walton ZE, Altman BJ, Hsieh AL, Dang CV. MYC, metabolism, and cancer. *Cancer Discov* 2015 ; 5 : 1024-39.
17. Hay N. Reprogramming glucose metabolism in cancer: can it be exploited for cancer therapy? *Nat Rev Cancer* 2016 ; 16 : 635-49.
18. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: master regulator of O<sub>2</sub> homeostasis. *Curr Opin Genet Dev* 1998 ; 8 : 588-94.
19. Gambhir SS. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nat Rev Cancer* 2002 ; 2 : 683-93.
20. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. The [<sup>14</sup>C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977 ; 28 : 897-916.
21. Di Chiro G. Positron emission tomography using [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose in brain tumors. A powerful diagnostic and prognostic tool. *Invest Radiol* 1987 ; 22 : 360-71.
22. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001 ; 42 (5 Suppl) : 1S-93S.
23. Walenta S, Wetterling M, Lehrke M, et al. High lactate levels predict likelihood of metastases, tumor recurrence and restricted patient survival in human cervical cancers. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 916-21.
24. Sage JM, Cura AJ, Lloyd KP, Carruthers A. Caffeine inhibits glucose transport by binding at the GLUT1 nucleotide-binding site. *Am J Physiol Cell Physiol* 2015 ; 308 : C827-34.
25. Krupka RM. Asymmetrical binding of phloretin to the glucose transport system of human erythrocytes. *J Membr Biol* 1985 ; 83 : 71-80.
26. Nelson JA, Falk RE. Phloretin and phloretin inhibition of 2-deoxy-D-glucose uptake by tumor cells *in vitro* and *in vivo*. *Anticancer Res* 1993 ; 13 : 2293-9.
27. Kobori M, Shinmoto H, Tshushida T, Shinohara K. Phloretin-induced apoptosis in B16 melanoma 4A5 cells by inhibition of glucose transmembrane transport. *Cancer Lett* 1997 ; 119 : 207-12.
28. Wood TE, Dalili S, Simpson CD, et al. A novel inhibitor of glucose uptake sensitizes cells to FAS-induced cell death. *Mol Cancer Ther* 2008 ; 7 : 3546-55.
29. Lu L, Lundqvist A, Zeng CM, Lagerquist C, Lundahl P. D-Glucose, forskolin and cytochalasin B affinities for the glucose transporter GLUT1. Study of pH and reconstitution effects by biomembrane affinity chromatography. *J Chromatogr A* 1997 ; 776 : 81-6.
30. Hellwig B, Joost HG. Differentiation of erythrocyte-(GLUT1), liver-(GLUT2), and adipocyte-type (GLUT4) glucose transporters by binding of the inhibitory ligands cytochalasin B, forskolin, dipyrindamole and isobutylmethylxanthine. *Mol Pharmacol* 1991 ; 40 : 383-9.
31. Deng D, Xu C, Sun P, et al. Crystal structure of the human glucose transporter GLUT1. *Nature* 2014 ; 510 : 121-5.
32. Ung PM-U, Song W, Cheng L, et al. Inhibitor discovery for the human GLUT1 from homology modeling and virtual screening. *ACS Chem Biol* 2016 ; 11 : 1908-16.
33. Rastogi S, Banerjee S, Chellappan S, Simon GR. Glut-1 antibodies induce growth arrest and apoptosis in human cancer cell lines. *Cancer Lett* 2007 ; 257 : 244-51.
34. Patra KC, Wang Q, Bhaskar PT, et al. Hexokinase 2 is required for tumor initiation and maintenance and its systemic deletion is therapeutic in mouse models of cancer. *Cancer Cell* 2013 ; 24 : 213-28.
35. Wolf A, Agnihotri S, Micallef J, et al. Hexokinase 2 is a key mediator of aerobic glycolysis and promotes tumor growth in human glioblastoma multiforme. *J Exp Med* 2011 ; 208 : 313-26.
36. Mathupala SP, Ko YH, Pedersen PL. Hexokinase II: cancer's double-edged sword acting as both facilitator and gatekeeper of malignancy when bound to mitochondria. *Oncogene* 2006 ; 25 : 4777-86.
37. Liu H, Savaraj N, Priebe W, Lampidis TJ. Hypoxia increases tumor cell sensitivity to glycolytic inhibitors: a strategy for solid tumor therapy (Model C). *Biochem Pharmacol* 2002 ; 64 : 1745-51.
38. Zhong D, Xiong L, Liu T, et al. The glycolytic inhibitor 2-deoxyglucose activates multiple prosurvival pathways through IGF1R. *J Biol Chem* 2009 ; 284 : 23225-33.
39. Raez LE, Papadopoulos K, Ricart AD, et al. A phase I dose-escalation trial of 2-deoxy-D-glucose alone or combined with docetaxel in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013 ; 71 : 523-30.

40. Zhang D, Lu Y, Ravoori M. Dual inhibition of tumor energy pathway by 2-deoxyglucose and metformin is effective against a broad spectrum of preclinical cancer models. *Molecular cancer therapeutics* 2011 ; 10 (12) : 2350-62.
41. Maschek G, Savaraj N, Priebe W, et al. 2-deoxy-D-glucose increases the efficacy of adriamycin and paclitaxel in human osteosarcoma and non-small cell lung cancers *in vivo*. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 31-4.
42. Maranghi F, Mantovani A, Macri C, et al. Long-term effects of lonidamine on mouse testes. *Contraception* 2005 ; 72 : 268-72.
43. Floridi A, Paggi MG, Marcante ML, Silvestrini B, Caputo A, De Martino C. Lonidamine, a selective inhibitor of aerobic glycolysis of murine tumor cells. *J Natl Cancer Inst* 1981 ; 66 : 497-9.
44. Ravagnan L, Marzo I, Costantini P, et al. Lonidamine triggers apoptosis via a direct, Bcl-2-inhibited effect on the mitochondrial permeability transition pore. *Oncogene* 1999 ; 18 : 2537-46.
45. Ben-Yoseph O, Lyons JC, Song CW, Ross BD. Mechanism of action of lonidamine in the 9L brain tumor model involves inhibition of lactate efflux and intracellular acidification. *J Neurooncol* 1998 ; 36 : 149-57.
46. Floridi A, Lehninger AL. Action of the antitumor and antispermatic agent lonidamine on electron transport in Ehrlich ascites tumor mitochondria. *Arch Biochem Biophys* 1983 ; 226 : 73-83.
47. Guo L, Shestov AA, Worth AJ, et al. Inhibition of mitochondrial complex II by the anticancer agent lonidamine. *J Biol Chem* 2016 ; 291 : 42-57.
48. De Lena M, Lorusso V, Latorre A, et al. Paclitaxel, cisplatin and lonidamine in advanced ovarian cancer. A phase II study. *Eur J Cancer* 2001 ; 37 : 364-8.
49. Mansi JL, de Graeff A, Newell DR, et al. A phase II clinical and pharmacokinetic study of Lonidamine in patients with advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1991 ; 64 : 593-7.
50. Gatzemeier U, Cavalli F, Häussinger K, et al. Phase III trial with and without lonidamine in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1991 ; 18 (2 Suppl 4) : 42-8.
51. Di Cosimo S, Ferretti G, Papaldo P, Carlini P, Fabi A, Cognetti F. Lonidamine: efficacy and safety in clinical trials for the treatment of solid tumors. *Drugs Today* 2003 ; 39 : 157-74.
52. Price GS, Page RL, Riviere JE, Cline JM, Thrall DE. Pharmacokinetics and toxicity of oral and intravenous lonidamine in dogs. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996 ; 38 : 129-35.
53. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, et al. Lactate dehydrogenase-5 (LDH-5) overexpression in non-small-cell lung cancer tissues is linked to tumour hypoxia, angiogenic factor production and poor prognosis. *Br J Cancer* 2003 ; 89 : 877-85.
54. Maekawa M, Sudo K, Kanno T, Li SS-L. Molecular characterization of genetic mutation in human lactate dehydrogenase-A (M) deficiency. *Biochem Biophys Res Commun* 1990 ; 168 : 677-82.
55. Keshmiri-Neghab H, Goliaei B. Therapeutic potential of gossypol: an overview. *Pharm Biol* 2014 ; 52 : 124-8.
56. Bagstrom MQ, Qi Y, Koczywas M, et al. A phase II study of AT-101 (Gossypol) in chemotherapy-sensitive recurrent extensive-stage small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 1757-60.
57. Liu G, Kelly WK, Wilding G, Leopold L, Brill K, Somer B. An open-label, multicenter, phase III study of single-agent AT-101 in men with castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009 ; 15 : 3172-6.
58. Le A, Cooper CR, Gouw AM, et al. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 2037-42.
59. Manerba M, Vettrano M, Fiume L, et al. Galloflavin (CAS 568-80-9): a novel inhibitor of lactate dehydrogenase. *Chem Med Chem* 2012 ; 7 : 311-7.
60. Farabegoli F, Vettrano M, Manerba M, Fiume L, Roberti M, Di Stefano G. Galloflavin, a new lactate dehydrogenase inhibitor, induces the death of human breast cancer cells with different glycolytic attitude by affecting distinct signaling pathways. *Eur J Pharm Sci* 2012 ; 47 : 729-38.
61. Zhao Z, Han F, Yang S, Wu J, Zhan W. Oxamate-mediated inhibition of lactate dehydrogenase induces protective autophagy in gastric cancer cells: involvement of the Akt-mTOR signaling pathway. *Cancer Lett* 2015 ; 358 : 17-26.
62. An J, Zhang Y, He J, et al. Lactate dehydrogenase A promotes the invasion and proliferation of pituitary adenoma. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 4734.
63. Halestrap AP. The monocarboxylate transporter family-Structure and functional characterization. *IUBMB Life* 2012 ; 64 : 1-9.
64. Pinheiro C, Longatto-Filho A, Azevedo-Silva J, Casal M, Schmitt FC, Baltazar F. Role of monocarboxylate transporters in human cancers: state of the art. *J Bioenerg Biomembr* 2012 ; 44 : 127-39.
65. Feron O. Pyruvate into lactate and back: from the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells. *Radiother Oncol* 2009 ; 92 : 329-33.
66. Kirk P, Wilson MC, Heddle C, Brown MH, Barclay AN, Halestrap AP. CD147 is tightly associated with lactate transporters MCT1 and MCT4 and facilitates their cell surface expression. *EMBO J* 2000 ; 19 : 3896-904.
67. Miranda-Gonçalves V, Honavar M, Pinheiro C, et al. Monocarboxylate transporters (MCTs) in gliomas: expression and exploitation as therapeutic targets. *Neuro Oncol* 2013 ; 15 : 172-88.
68. Pinheiro C, Longatto-Filho A, Ferreira L, et al. Increasing expression of monocarboxylate transporters 1 and 4 along progression to invasive cervical carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2008 ; 27 : 568-74.
69. Pinheiro C, Longatto-Filho A, Simões K, et al. The prognostic value of CD147/EMMPRIN is associated with monocarboxylate transporter 1 co-expression in gastric cancer. *Eur J Cancer* 2009 ; 45 : 2418-24.
70. Mathupala SP, Parajuli P, Sloan AE. Silencing of monocarboxylate transporters via small interfering ribonucleic acid inhibits glycolysis and induces cell death in malignant glioma: an *in vitro* study. *Neurosurgery* 2004 ; 55 : 1410-9.
71. Colen CB, Shen Y, Ghoddoussi F, et al. Metabolic targeting of lactate efflux by malignant glioma inhibits invasiveness and induces necrosis: an *in vivo* study. *Neoplasia* 2011 ; 13 : 620-32.
72. Bola BM, Chadwick AL, Michopoulos F, et al. Inhibition of monocarboxylate transporter-1 (MCT1) by AZD3965 enhances radiosensitivity by reducing lactate transport. *Mol Cancer Ther* 2014 ; 13 : 2805-16.
73. Polański R, Hodgkinson CL, Fusi A, et al. Activity of the monocarboxylate transporter 1 inhibitor AZD3965 in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2014 ; 20 : 926-37.
74. Wilson MC, Meredith D, Fox JEM, Manoharan C, Davies AJ, Halestrap AP. Basigin (CD147) is the target for organomercurial inhibition of monocarboxylate transporter isoforms 1 and 4: the ancillary protein for the insensitive MCT2 is EMBIGIN (gp70). *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 27213-21.
75. Baba M, Inoue M, Itoh K, Nishizawa Y. Blocking CD147 induces cell death in cancer cells through impairment of glycolytic energy metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 2008 ; 374 : 111-6.