

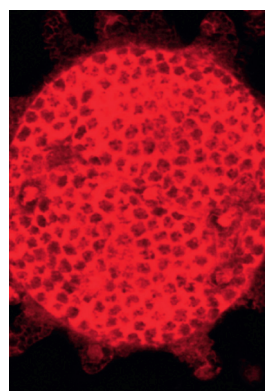
> La ferroptose est une forme de mort cellulaire nécrotique qui a été décrite récemment grâce à l'utilisation d'un composé chimique, l'érastine, sélectionné sur sa capacité à tuer les cellules cancéreuses porteuses de l'oncogène *Ras* activé. Dans les cellules exposées aux inducteurs de ferroptose, des perturbations majeures du métabolisme redox engendrent des altérations de la perméabilité membranaire et une perte de viabilité cellulaire. La peroxydation des lipides de la membrane plasmique est l'étape biochimique essentielle de la ferroptose. Nous présentons ici un résumé des connaissances acquises sur le sujet, et incluons nos observations récentes sur l'induction, par des médicaments antitumoraux comme le sorafénib, de ce type de mort cellulaire. Le concept de ferroptose met en lumière le rôle critique des adaptations du métabolisme des cellules cancéreuses, qui constituent peut-être un de leurs talons d'Achille. Une meilleure compréhension de la ferroptose pourrait permettre l'identification de nouveaux biomarqueurs et des traitements médicaux innovants contre les cancers. <

Les morts cellulaires induites par les traitements anticancéreux

La mort des cellules cancéreuses est une condition essentielle de la régression tumorale lors du traitement médical des cancers. Jusqu'à une époque récente, la majorité des travaux portant sur les médicaments utilisés dans le traitement des cancers se sont concentrés sur l'apoptose [1-3]. Ainsi, des recherches menées sur des lignées avaient révélé que les cellules cancéreuses exposées aux chimiothérapies, aux thérapies ciblées ou aux rayonnements ionisants mouraient essentiellement par apoptose [4]. Certaines résistances dues à des défauts d'apoptose, résultant par exemple de la surexpression de molécules anti-apoptotiques comme Bcl-xL

La ferroptose, une nouvelle forme de mort cellulaire applicable au traitement médical des cancers

Emma Lachaier^{1,2}, Christophe Louandre^{1,2}, Zakaria Ezzoukhry³, Corinne Godin^{1,2}, Jean-Claude Mazière², Bruno Chauffert^{1,4}, Antoine Galmiche^{1,2}



¹ EA 4666, université de Picardie Jules Verne, Amiens, France ;

² service de biochimie, centre de biologie humaine (CBH), CHU Amiens Sud, 80054 Salouel Cedex, France ;

³ Inserm U1053, université de Bordeaux Segalen, France ;

⁴ service d'oncologie médicale, CHU Amiens, France.

galmiche.antoine@chu-amiens.fr

(*B-cell lymphoma-extra large*), ont aussi été mises en évidence [5]. Plus récemment, des approches expérimentales mesurant l'engagement de la machinerie apoptotique mitochondriale ont montré que ce paramètre est associé à une meilleure efficacité clinique de certains traitements cytotoxiques [6].

L'étude de la mort cellulaire dans le cancer est pourtant récemment devenue complexe, parce que de multiples formes de morts cellulaires non apoptotiques ont été mises en évidence [1-3]. Deux parmi celles-ci sont bien connues à ce jour : la mort cellulaire par autophagie [1, 2] et la nécrose ; ces morts cellulaires sont généralement définies par la rupture de la perméabilité de la membrane plasmique, qui engendre un gonflement cellulaire et, de façon ultime, la libération du contenu cellulaire [1-3]. Dans une étude parue en 2004, il a été montré, pour la première fois, que des agents alkylants agissant sur l'ADN étaient susceptibles d'induire une nécrose des cellules cancéreuses [7]. Il existe en fait plusieurs formes de nécrose, selon l'implication prédominante d'un acteur moléculaire, comme par exemple les kinases RIPK1/3 (*receptor-interacting protein kinase-1/3*) dans la nécroptose, ou l'enzyme PARP (poly-ADP-ribose polymérase) dans le parthanatos [3] (Tableau 1).

La ferroptose est une nouvelle forme de mort cellulaire récemment individualisée, que l'on peut classer comme une nécrose [3, 8]. Elle a été décrite pour la première fois lors de l'utilisation d'un composé chimique, l'érastine (*eradicator of Ras and ST-expressing*



	Ferroptose	Nécroptose	Parthanatos	Pyroptose
Inducteur	Érastine, RSL3, glutamate, sulfasalazine, sorafénib	Ligands de mort cellulaire	Lésions génomiques (agents alkylants)	Infection à <i>Salmonella</i> ou <i>Shigella</i>
Mécanismes biochimiques essentiels	Blocage du transport de la cystéine (X _c ⁻), peroxydation des lipides de la membrane plasmique	Activation du nécrosome (RIPK1/3)	Activation du PARP, disparition du NAD ⁺ , arrêt de la glycolyse, catastrophe énergétique	Activation de la caspase-1, formation de conductances ioniques dans la membrane plasmique
Principaux inhibiteurs pharmacologiques	Déferoxamine, ferrostatine, anti-oxydants membranaires (α-tocophérol, β-carotènes)	Nécrostatine	Inhibiteurs de PARP	Inhibiteurs de la caspase-1 (Ac-YVAD-CHO, etc.)

Tableau 1. Comparatif des principales formes de nécroses.

cell), découvert à l'occasion d'un criblage cherchant à identifier des molécules létales vis-à-vis des cellules porteuses d'une mutation de l'oncogène *HRas* (*HRas* V12) [9]. L'érastine a donc été développée dans l'optique de traiter des cancers présentant une activation de la voie Ras-Raf-MEK (*mitogen-activated protein kinase kinase*)-ERK (*extracellular signal-regulated kinase*), une des voies de transduction les plus importantes dans l'oncogenèse chez l'homme [10]. L'érastine induit la perte de viabilité des cellules cancéreuses sans les manifestations morphologiques ou biochimiques caractéristiques de l'apoptose (Figure 1) [11]. En culture, les cellules exposées à l'érastine s'arrondissent et se décollent rapidement sans libération mitochondriale du cytochrome c, ni activation des caspases [11]. La ferroptose est prévenue par l'application d'un chélateur des ions fer, la déferoxamine (Dfx), une caractéristique qui est à l'origine de sa dénomination [8, 12]. Récemment, des progrès importants ont permis de mieux comprendre les étapes de la ferroptose et d'appréhender la singularité de cette forme de mort cellulaire.

Biochimie de la ferroptose

Contrairement à l'apoptose, la ferroptose se déroule sans induction de la perméabilisation de la membrane externe des mitochondries. Il n'est donc pas observé de libération cytosolique du cytochrome c ou d'activation des caspases. En revanche, un stress oxydant intense apparaît précocement et joue un rôle essentiel dans la perte de la viabilité cellulaire

[11]. Des molécules anti-oxydantes à tropisme membranaire, comme le β-carotène ou l'α-tocophérol (vitamine E), protègent les cellules cancéreuses de la ferroptose induite par l'érastine [11]. La déplétion des stocks intracellulaires en fer protège aussi efficacement les cellules de la mort induite par l'érastine [11]. La Dfx prévient non seulement la perte de viabilité, mais aussi la survenue du stress oxydant, évalué à l'aide de sondes reflétant la peroxydation lipidique [8]. Le rôle du fer dans la ferroptose est conforme aux connaissances concernant la biologie de cet élément. Dans les systèmes biologiques, le fer libre permet la transformation des espèces oxydantes faiblement actives (telles que le peroxyde d'hydrogène, H₂O₂) en des oxydants beaucoup plus puissants, comme le radical hydroxyle (OH[•]) (Figure 2) [13]. Ce dernier est capable d'oxyder la plupart des constituants cellulaires, protéines, acides nucléiques et lipides insaturés (notamment les acides gras polyéthyléniques) [13]. Le pool intracellulaire de fer libre joue donc un rôle essentiel dans les mécanismes redox de la ferroptose.

L'étude des interactions de l'érastine avec le protéome cellulaire a révélé que ce composé interagit directement avec la protéine SLC7A5 (*solute carrier family 7 member 5*), un membre de la famille des protéines membranaires de transport de solutés [8]. Du fait de



Figure 1. Morphologie comparée des morts cellulaires apoptotique et ferroptotique. Des cellules Huh7, dérivées d'un carcinome hépatocellulaire humain, ont été exposées en culture à l'érastine, un inducteur de ferroptose, ou à une combinaison chimiothérapique pro-apoptotique (incluant la doxorubicine). On note la morphologie des cellules ferroptotiques (gonflement cellulaire, pycnose) signalées par les flèches, distincte de celle des cellules apoptotiques (*blebbing*). Barre : 20 µm.

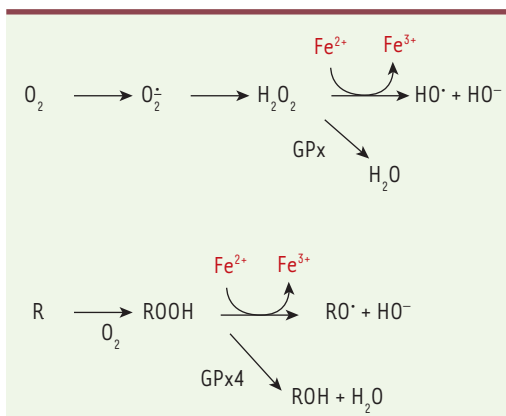


Figure 2. Rôle du fer dans le métabolisme des espèces activées de l'oxygène. Les principales espèces réactives de l'oxygène produites par le métabolisme cellulaire sont l'anion radical superoxyde (O_2^-) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). En présence de traces de fer libre, ces espèces réactives sont susceptibles d'être converties en radical hydroxyle (HO^\cdot), qui possède une forte réactivité vis-à-vis des macromolécules biologiques. Les réactions impliquant le fer et conduisant au radical hydroxyle ou alkoyle (RO^\cdot) sont traditionnellement appelées réactions de Fenton. Les enzymes de type glutathion peroxydase (GPx) utilisent le glutathion réduit (GSH) pour prévenir la formation de ces radicaux. L'isoforme GPx4 possède la particularité d'être la seule isoforme de GPx active sur les lipides hydroperoxydes au sein des membranes cellulaires.

cette interaction, l'érastine perturbe le transport des acides aminés dans la cellule et, en particulier, le fonctionnement du transporteur X_c^- (Figure 3) [8]. Le système X_c^- , constitué des sous-unités SLC3A2 et SLC7A11, est un antiporteur cystine/glutamate [14]. Il permet la captation cellulaire de la cystine, qui est le précurseur plasmatique de la cystéine, par échange avec l'acide aminé glutamate, selon un mode de transport indépendant du sodium [14]. La cystéine est un acide aminé nécessaire à la synthèse du glutathion (GSH), un des principaux systèmes régulateurs redox dans les cellules eucaryotes [15]. En bloquant indirectement le transporteur X_c^- , l'érastine inhibe la synthèse du glutathion et provoque un stress oxydant à l'origine de la ferroptose [8]. Récemment, l'exploration poussée du mode d'action d'un panel de molécules capables d'induire la ferroptose a permis de mieux préciser les molécules impliquées dans le contrôle de la ferroptose [16]. L'enzyme glutathion peroxydase 4 (GPx4) est apparue à la fois comme un régulateur essentiel de la ferroptose et une cible directe de certains inducteurs de cette mort cellulaire [16]. Comme les autres enzymes à activité glutathion peroxydase, la GPx4 est capable de catalyser la

réduction de l' H_2O_2 et des hydroperoxydes organiques, en les transformant respectivement en eau et en différents alcools [17]. Par rapport aux autres membres de la famille des GPx, la GPx4 possède la particularité d'être la seule capable de réduire les hydroperoxydes membranaires, et elle constitue donc une des défenses essentielles des cellules contre la peroxydation lipidique [17] (Figure 2). Des inducteurs de ferroptose distincts de l'érastine, comme par exemple la molécule RSL3 (*Ras-selective lethality protein 3*), agissent en bloquant directement l'activité de GPx4 sans altérer le métabolisme du GSH [16]. Au vu de ces données, une des caractéristiques biochimiques essentielles de la ferroptose est l'occurrence d'une peroxydation lipidique massive. L'importance des lipides comme cibles du stress oxydant est attestée par le fait que les niveaux d'expression de certains gènes régulent leur métabolisme, comme la citrate synthase (CS) ou l'acyl-CoA

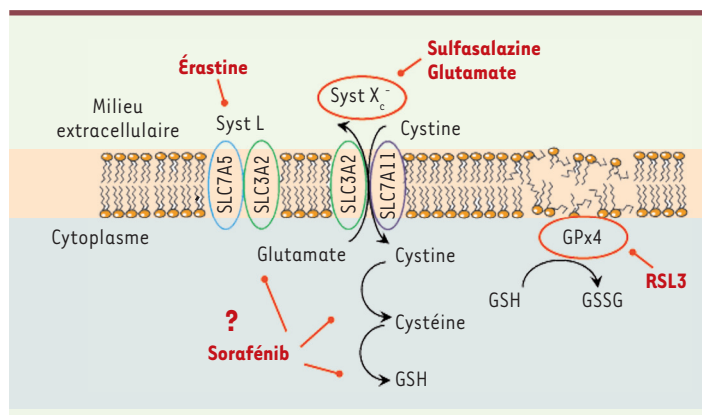


Figure 3. Mode d'action des molécules inductrices de ferroptose. Le glutathion (GSH) est un peptide essentiel pour le maintien du potentiel redox cellulaire. Il est synthétisé en continu à partir des acides aminés cystéine, glutamate et glycine. La disponibilité cellulaire en cystéine est une étape limitante de la synthèse du glutathion. Le transporteur X_c^- importe la cystine, qui est le précurseur sérique de la cystéine, en échange de la sortie du glutamate hors de la cellule. Il est constitué de deux sous-unités appartenant à la superfamille des transporteurs de solutés (SLC3A2 et SLC7A11). L'érastine interagit avec une autre sous-unité de cette famille (SLC7A5), qui est une composante du système L, un autre transporteur d'acide aminé. En bloquant SLC7A5, l'érastine interfère indirectement avec le transporteur X_c^- et l'entrée de la cystine dans la cellule. L'application de la sulfasalazine ou de glutamate en grandes quantités est susceptible d'induire le blocage du système X_c^- , et donc la synthèse du glutathion. Le sorafénib est également capable d'induire une déplétion de la cellule en glutathion, mais son mode d'action est encore inconnu. Le blocage de la synthèse du glutathion est à l'origine d'une inhibition de l'activité de l'enzyme glutathion peroxydase 4 (GPx4), qui est un élément clé des défenses de la cellule vis-à-vis de la peroxydation lipidique. Des composés bloquant directement GPx4, comme le composé RSL3, sont susceptibles d'induire la ferroptose sans dépléter la cellule en GSH. Au final, la peroxydation lipidique massive est la caractéristique biochimique essentielle de la ferroptose. Elle conduit à la perte de viabilité en altérant les propriétés de perméabilité sélective de la membrane plasmique. Syst : système.

indirectement avec le transporteur X_c^- et l'entrée de la cystine dans la cellule. L'application de la sulfasalazine ou de glutamate en grandes quantités est susceptible d'induire le blocage du système X_c^- , et donc la synthèse du glutathion. Le sorafénib est également capable d'induire une déplétion de la cellule en glutathion, mais son mode d'action est encore inconnu. Le blocage de la synthèse du glutathion est à l'origine d'une inhibition de l'activité de l'enzyme glutathion peroxydase 4 (GPx4), qui est un élément clé des défenses de la cellule vis-à-vis de la peroxydation lipidique. Des composés bloquant directement GPx4, comme le composé RSL3, sont susceptibles d'induire la ferroptose sans dépléter la cellule en GSH. Au final, la peroxydation lipidique massive est la caractéristique biochimique essentielle de la ferroptose. Elle conduit à la perte de viabilité en altérant les propriétés de perméabilité sélective de la membrane plasmique. Syst : système.

synthetase family member 2 (ACSF2), modulent la sensibilité des cellules à la ferroptose [8]. Au final, la survenue d'une peroxydation lipidique massive altérant la structure et la fonction de la membrane plasmique est probablement la caractéristique essentielle qui définit la ferroptose par rapport aux autres formes de morts cellulaires programmées (Tableau 1). Alors que le stress oxydant accompagne de multiples formes de morts cellulaires, et notamment certaines nécroses [3], la peroxydation lipidique est au premier plan dans la séquence ferroptotique.

Ferroptose et traitement du cancer

La ferroptose n'a jusqu'à présent été étudiée que dans un nombre limité de systèmes expérimentaux. Cependant, cette forme de mort cellulaire pourrait avoir un intérêt en clinique, et elle suscite donc une recherche importante. La conception de dérivés hydrosolubles de l'érastine, comme la piperazine érastine, permet d'envisager d'étudier la ferroptose dans des modèles animaux, et non plus seulement sur des lignées de cellules cancéreuses en culture [16]. À cet égard, le travail récent de Yang *et al.* montre que l'induction de la ferroptose est une stratégie thérapeutique envisageable dans un modèle de xénogreffe de tumeurs HT-1080 (fibrosarcome) chez la souris *nude* [16]. Par ailleurs, l'examen d'un large panel de lignées montre qu'il est possible d'induire la ferroptose dans les cellules cancéreuses issues de plusieurs tissus, comme par exemple certains lymphomes ou les cancers du rein [16].

Nos travaux nous amènent à prolonger ces conclusions dans le contexte du carcinome hépatocellulaire (CHC), qui est la forme la plus fréquente de tumeurs primitives du foie [18]. Le sorafénib est, à ce jour, le traitement médical de référence du CHC [19]. Récemment, nous avons montré que le sorafénib est capable d'induire la ferroptose dans les cellules de CHC humain en culture [20]. Dans nos conditions expérimentales, les inhibiteurs de caspases ne préviennent que très partiellement la perte de viabilité cellulaire induite par le sorafénib, alors que la Dfx ou les anti-oxydants membranaires protègent efficacement les cellules de CHC de l'effet cytotoxique du sorafénib [20]. De façon notable, l'induction de ferroptose par le sorafénib ne semble pas liée à son principal mode d'action connu, consistant en l'inhibition des kinases oncogéniques Raf : l'inhibition de ces kinases n'est pas suffisante pour induire la ferroptose dans les cellules de CHC [20]. La ferroptose pourrait donc contribuer à l'efficacité thérapeutique du sorafénib, même s'il n'existe pas à l'heure actuelle de biomarqueurs reconnus pour ce type de mort cellulaire. De façon intéressante, les données fondamentales recueillies sur le mode d'action des inducteurs de ferroptose suggèrent que les marqueurs du stress oxydant pourraient permettre de mesurer la ferroptose en clinique. Un travail récent montre que des niveaux sériques élevés de produits d'oxydation avancée des protéines (AOPP, *advanced oxidation protein products*), un marqueur du stress oxydant, sont associés à une meilleure survie des patients présentant un CHC et traités par le sorafénib [21]. Il reste à valider l'utilisation des AOPP ou d'autres molécules reflétant le stress oxydant comme biomarqueurs de la ferroptose en clinique.

On peut malgré tout déjà penser que les marqueurs de stress oxydant pourraient n'être pas complètement spécifiques de la ferroptose. En effet, plusieurs formes de mort cellulaire distinctes de la ferroptose sont associées à un stress oxydant [3].

Au final, la ferroptose est en théorie une approche intéressante pour le traitement des cancers. On peut imaginer que certains inducteurs de ferroptose seront bientôt testés chez l'homme, en espérant que leur utilisation ne sera pas limitée par une éventuelle toxicité [16, 17]. Une analyse systématique permettra aussi peut-être d'identifier des médicaments ou des combinaisons thérapeutiques ferroptotiques dont l'utilisation est déjà validée en clinique. La prédiction de la sensibilité individuelle des tumeurs à la ferroptose ouvrirait la voie à un ciblage personnalisé de cette voie en clinique.

Perspectives

L'identification de la ferroptose offre de nouveaux angles de recherche en matière de traitement des cancers. Le métabolisme redox pourrait constituer un talon d'Achille des cellules cancéreuses [22]. Une meilleure compréhension des altérations du métabolisme redox offrirait de nouvelles cibles thérapeutiques, permettant peut-être d'induire plus efficacement la ferroptose. La carcinogenèse pancréatique est un modèle de carcinogenèse associée à l'activation de Ras, puisque les mutations activant *KRas* y sont presque toujours présentes [23]. Dans les cancers du pancréas, la présence d'un oncogène *Ras* activé rend les cellules cancéreuses dépendantes vis-à-vis d'une voie métabolique utilisant le catabolisme de la glutamine pour leur métabolisme redox [24, 25]. La glutaminolyse pourrait ainsi constituer une cible prometteuse pour induire la ferroptose. Au final, le concept de ferroptose fait du métabolisme redox une cible majeure des recherches en thérapeutique anticancéreuse. L'application des nouvelles techniques d'études intégrées (Omics) devrait permettre de mieux expliquer, et peut-être de mieux anticiper, les vulnérabilités du métabolisme redox des cellules cancéreuses. ♦

SUMMARY

Ferroptosis, a new form of cell death relevant to the medical treatment of cancer

Ferroptosis is a form of cell death that has recently been reported during exposure to erastin, a chemical compound identified in a screen for molecules able to kill cancer cells carrying an active Ras oncogene. In cells exposed to inducers of ferroptosis, a catastrophic alteration of the cellular redox metabolism occurs, resulting

in massive lipid peroxidation in the plasma membrane and loss of cell viability. We present our recent observations suggesting that sorafenib, the only medical treatment with proven efficacy against hepatocellular carcinoma, induces ferroptosis, a new anti-oncogenic mode of action of this drug. The discovery of ferroptosis sheds light on the critical adaptations of the redox metabolism in cancer cells. It might also foster the discovery of new biomarkers and innovative approaches for the treatment of cancer. ♦

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier le comité de la Somme de la Ligue contre le cancer ainsi que le CHU d'Amiens pour leur soutien aux recherches sur la ferroptose et le carcinome hépatocellulaire.

LIENS D'INTÉRÊT

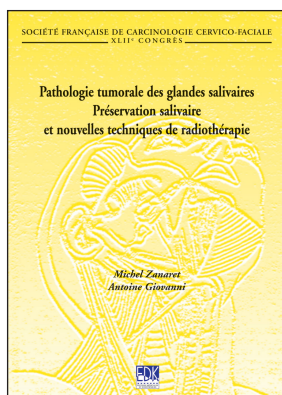
Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Cabon L, Martinez-Torres AC, Susin SA. La mort cellulaire programmée ne manque pas de vocabulaire. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 1117-24.
- Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ* 2012 ; 19 : 107-20.
- Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, et al. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014 ; 15 : 135-47.
- Zhang L, Yu J, Park BH, et al. Role of BAX in the apoptotic response to anticancer agents. *Science* 2000 ; 290 : 989-92.
- Amundson SA, Myers TG, Scudiero D, et al. An informatics approach identifying markers of chemosensitivity in human cancer cell lines. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 6101-10.
- Ni Chonghaile T, Sarosiek KA, Vo TT, et al. Pretreatment mitochondrial priming correlates with clinical response to cytotoxic chemotherapy. *Science* 2011 ; 334 : 1129-33.
- Zong WX, Ditsworth D, Bauer DE, et al. Alkylating DNA damage stimulates a regulated form of necrotic cell death. *Genes Dev* 2004 ; 18 : 1272-82.
- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012 ; 149 : 1060-72.
- Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, Stockwell BR. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell* 2003 ; 3 : 285-96.
- Wellbrock C, Karasarides M, Marais R. The RAF proteins take centre stage. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004 ; 5 : 875-85.
- Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature* 2007 ; 447 : 864-8.
- Wolpaw AJ, Shimada K, Skouta R, et al. Modulatory profiling identifies mechanisms of small molecule-induced cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : E771-80.
- Dixon SJ, Stockwell BR. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. *Nat Chem Biol* 2014 ; 10 : 9-17.
- Lo M, Wang YZ, Gout PW. The X(c)-cystine/glutamate antiporter: a potential target for therapy of cancer and other diseases. *J Cell Physiol* 2008 ; 215 : 593-602.
- Lu SC. Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta* 2013 ; 1830 : 3143-53.
- Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell* 2014 ; 156 : 317-31.
- Brigelius-Flohé R, Maiorino M. Glutathione peroxidases. *Biochim Biophys Acta* 2013 ; 1830 : 3289-303.
- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012 ; 379 : 1245-55.
- Galmiche A, Chauffert B, Barbare JC. New biological perspectives for the improvement of the efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2014 ; 346 : 159-62.
- Louandre C, Ezzoukry Z, Godin C, et al. Iron-dependent cell death of hepatocellular carcinoma cells exposed to sorafenib. *Int J Cancer* 2013 ; 133 : 1732-42.
- Coriat R, Nicco C, Chéreau C, et al. Sorafenib-induced hepatocellular carcinoma cell death depends on reactive oxygen species production *in vitro* and *in vivo*. *Mol Cancer Ther* 2012 ; 11 : 2284-93.
- Shaw AT, Winslow MM, Magendantz M, et al. Selective killing of K-Ras mutant cancer cells by small molecule inducers of oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 8773-8.
- Bournet B, Dufresne M, Selves J, et al. Oncogène *Kras* et cancer du pancréas : trente ans plus tard. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 991-7.
- Son J, Lyssiotis CA, Ying H, et al. Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway. *Nature* 2013 ; 496 : 101-5.
- Lyssiotis CA, Son J, Cantley LC, et al. Pancreatic cancers rely on a novel glutamine metabolism pathway to maintain redox balance. *Cell Cycle* 2013 ; 12 : 1987-8.

TIRÉS À PART

A. Galmiche



Bon de commande à retourner à EDK, 109, avenue Aristide Briand - 92541 Montrouge Cedex
Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Pathologie tumorale des glandes salivaires** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**
 en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |