

Découvrez de nouvelles cibles thérapeutiques en vous basant sur le métabolisme cellulaire

Livre numérique sur les cibles thérapeutiques



Le métabolisme cellulaire : une nouvelle voie pour la découverte de médicaments

L'identification de cibles thérapeutiques est une étape clé dans la découverte et le développement de traitements sûrs et efficaces. Souvent considéré comme ayant simplement des fonctions d'entretien et de « ménage », le métabolisme énergétique commence à être vu comme un agent essentiel à de nombreuses fonctions cellulaires. En outre, les dysfonctions du métabolisme sont associées avec un nombre croissant de différents états pathologiques. Par conséquent, l'examen des gènes, des protéines et des voies qui modulent le métabolisme énergétique est une approche prometteuse pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques dans un large éventail de maladies.

Ce livre numérique de référence pratique contient des exemples de cibles métaboliques affectant certains domaines de recherche importants comme :

- le cancer ;
- l'immuno-oncologie/immunothérapie ;
- les maladies neurodégénératives ;
- le diabète, les maladies cardiovasculaires et autres troubles métaboliques acquis.

Nous espérons que ce livre numérique vous amènera à voir votre stratégie thérapeutique d'une nouvelle façon, sous l'angle du métabolisme énergétique. Pour apprendre comment intégrer des solutions Agilent de mesure du métabolisme énergétique dans vos procédures d'identification de cibles, rendez-vous sur :

www.agilent.com/chem/drugdiscovery-cellmetabolism

Thèmes abordés





Cancer

L'altération du métabolisme énergétique est reconnue comme une caractéristique du cancer¹. L'identification de cibles affectant les voies métaboliques donne donc des indications précieuses sur les traitements anticancéreux efficaces potentiels.

Des progrès importants ont été réalisés dans la détermination de cibles pharmacologiques potentielles dans les cellules cancéreuses et les intermédiaires métaboliques sont considérés comme des cibles essentielles dans la découverte de médicaments anticancéreux.

Cible : oncogènes, cibles moléculaires et voies métaboliques associées

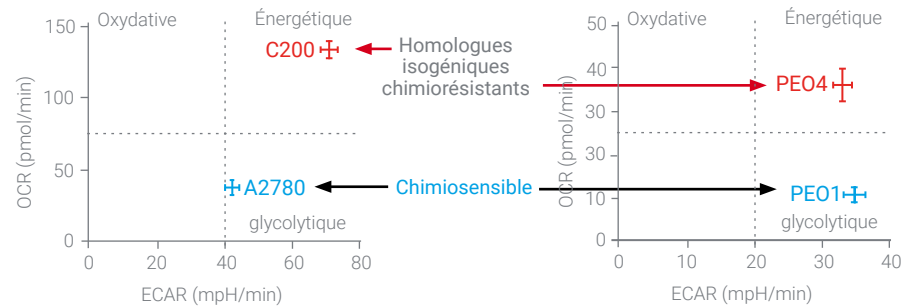
Les oncogènes sont responsables de la réorientation du métabolisme énergétique des cellules cancéreuses vers l'accumulation de biomasse et la production d'énergie glycolytique, aux dépens de la production énergétique mitochondriale qui s'effectue dans les cellules non proliférantes. Les intermédiaires des voies de signalisation des oncogènes (notamment gènes, protéines et enzymes) représentent des cibles prometteuses pour les traitements anticancéreux.

Cible : transport et utilisation des nutriments

Afin d'alimenter l'accumulation de biomasse, les cellules cancéreuses augmentent leur captation de substrats et de nutriments à partir du microenvironnement tumoral. Les cibles métaboliques potentielles peuvent porter sur l'inhibition ou l'activation des gènes, des protéines et des voies associés au transport ou à l'utilisation de substrats et de nutriments.

Phénogramme : mesures simultanées de la phosphorylation oxydative et de la glycolyse

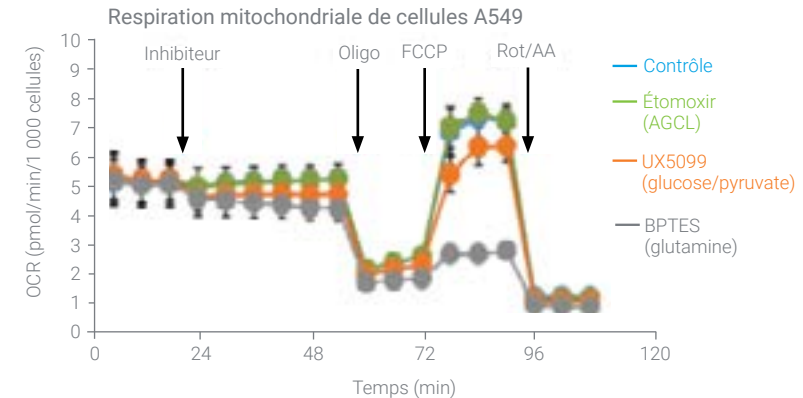
► En savoir plus



D'après Dar, S., et al. *Bioenergetic Adaptations in Chemoresistant Ovarian Cancer Cells. Sci Rep.* 2017. 7 (1): 8760.

Déterminez la dépendance au substrat des modèles de cellules cancéreuses

► En savoir plus



Le tableau 1 contient plusieurs cibles métaboliques prometteuses pour les traitements anticancéreux. Le stade de développement et l'efficacité de ces cibles métaboliques s'étendent de la phase préclinique à la phase clinique et postclinique et représentent des possibilités d'identification et de validation de cibles thérapeutiques.

ID de la cible	Voie/fonction	Description	Références
GLUT1	Glycolyse, transport du glucose	Transporteur de glucose	2
xCT	Glutamine, métabolisme du glutamate ; importation de la cystine pour la synthèse du GSH	Antiporteur cystine/glutamate codé par le gène SLC7A11	3
MCT1	Métabolisme du lactate	Transporteur de monocarboxylates codé par le gène SLC16A1	4–6
GAPDH	Glycolyse	Enzyme de la glycolyse	7
LDHA	Glycolyse, équilibre NAD/NADH	Enzyme de la glycolyse ; catalyse la conversion du lactate en pyruvate	8–13
GLS	Métabolisme de la glutamine	Amidohydrolase ; catalyse la conversion de la glutamine en glutamate	14–18
CPT1	Transport/oxydation des acides gras à chaîne longue	Enzyme mitochondriale ; catalyse le transfert du groupement acyle d'un acyl-CoA à chaîne longue du coenzyme A à la L-carnitine	19
PDK1	Métabolisme/oxydation du pyruvate	Protéine kinase régulant l'activité de la pyruvate déshydrogénase (PDH)	20
MGLL	Synthèse des acides gras	Monoacylglycérol lipase ; catalyse l'hydrolyse des monoacylglycérides en glycérol et en acides gras à chaîne longue	21
HIF1	Régule la réponse à l'hypoxie	Facteur de transcription induit par l'hypoxie	22
mTOR	Régule la prolifération, la transcription, la traduction et l'autophagie des cellules	Kinase codée par le gène MTOR	23–24

Tableau 1. Exemples de cibles métaboliques prometteuses pour les traitements anticancéreux.

Ciblage thérapeutique de la létalité synthétique métabolique dans la recherche en cancérologie



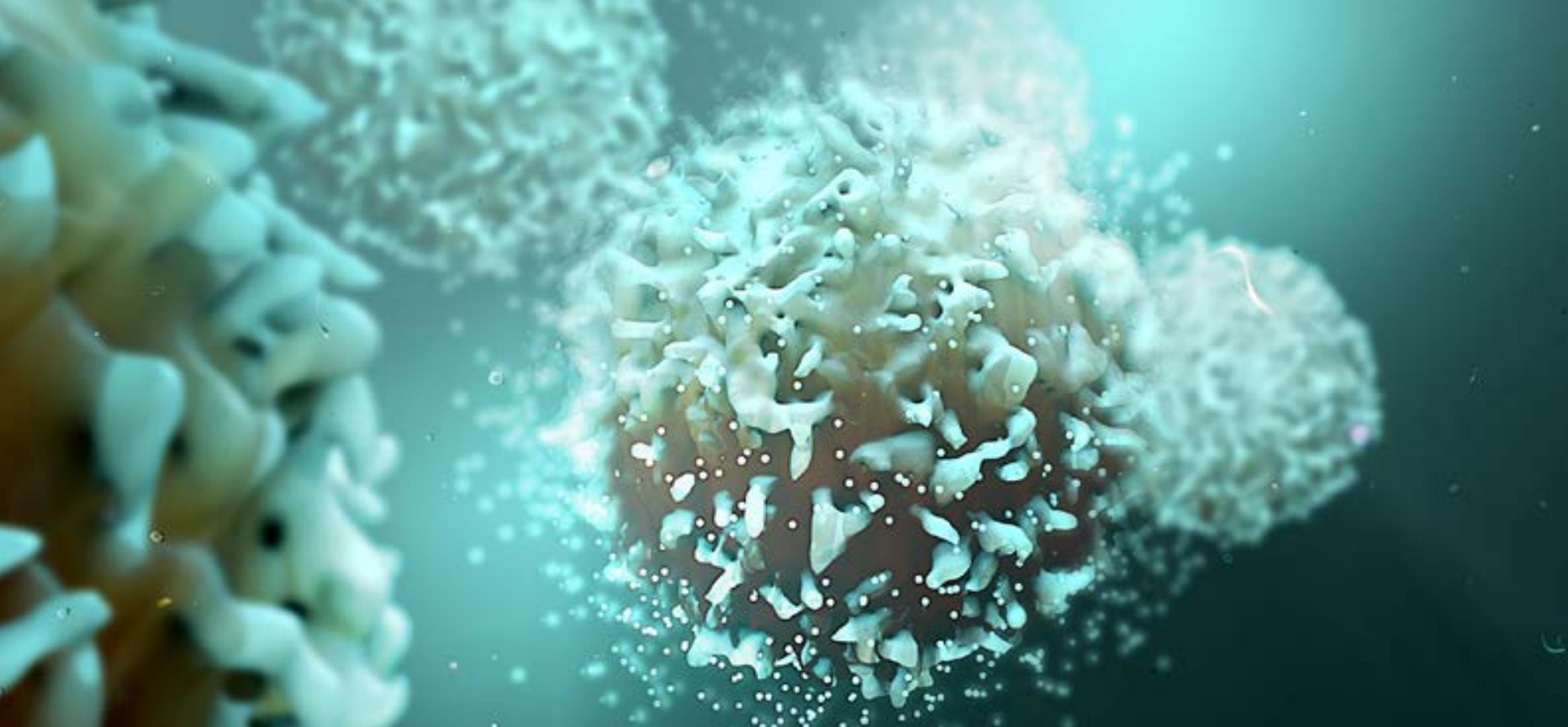
Regarder le séminaire en ligne



« La rapide prolifération des cellules cancéreuses nécessite un supplément d'énergie, d'ATP et de macromolécules. Pour répondre à ces demandes, les cellules doivent réorienter leur réseau métabolique. Cela ouvre de nombreuses possibilités pour cibler le métabolisme tumoral dans le traitement du cancer. »

– Yuting Sun, PhD

Chercheuse principale, MD Anderson Cancer Center



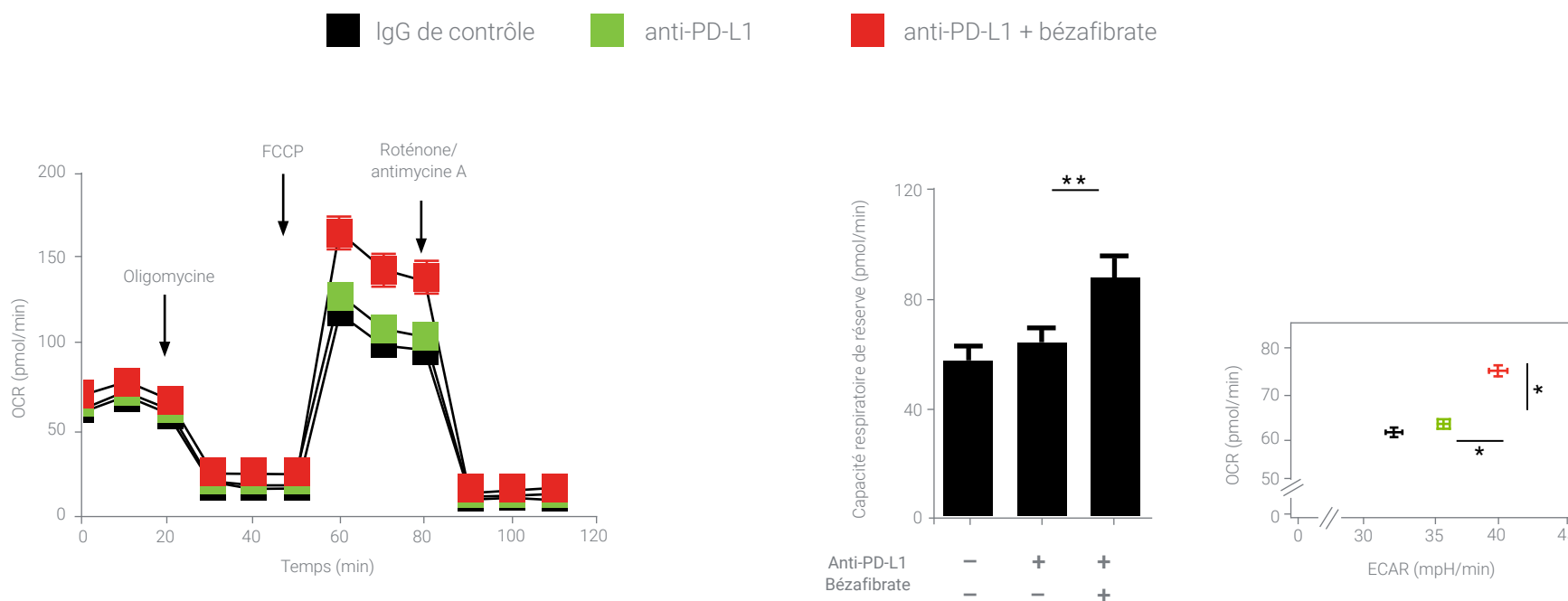
Immuno-oncologie/immunothérapie

La modulation de l'activité des cellules immunitaires pour le traitement de diverses pathologies telles que le cancer ou les maladies auto-immunes est l'un des domaines en pleine expansion de la découverte de médicaments. La reprogrammation métabolique joue un rôle essentiel dans la réponse immédiate des cellules immunitaires et détermine le devenir des cellules. Les différents types de cellules immunitaires doivent répondre à des besoins métaboliques spécifiques pour soutenir la demande en termes d'énergie et de biosynthèse.

L'équilibre entre les nutriments et les métabolites dans le microenvironnement tumoral peut affecter les programmes métaboliques de façon importante, altérant la réponse des cellules immunitaires. Le ciblage de voies métaboliques essentielles semble constituer une stratégie prometteuse pour réguler la fonction immunitaire. Sa forte influence sur l'efficacité des thérapies CAR-T adoptives et des traitements ciblant les points de contrôle immunitaires a été démontrée.

Suivez en temps réel les réponses des cellules immunitaires au blocage des points de contrôle

► [En savoir plus](#)

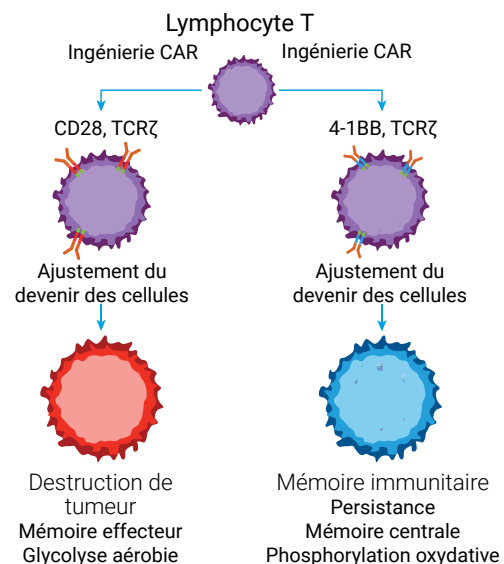


Le bézafibrate augmente l'efficacité du blocage de PD-L1 dans l'immunité antitumorale en activant la respiration mitochondriale des lymphocytes T cytotoxiques, afin de favoriser leur survie et leur prolifération et d'améliorer la fonction effectrice.

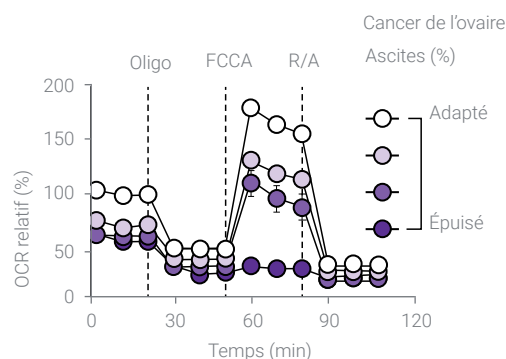
D'après Chowdhury, P. S. et al. PPAR-Induced Fatty Acid Oxidation in T Cells Increases the Number of Tumor-Reactive CD8(+) T Cells and Facilitates Anti-PD-1 Therapy. *Cancer Immunol Res.* 2018. 6 (11): 1375-1387.

Suivez la condition et la fonction des cellules immunitaires [▶ En savoir plus](#)

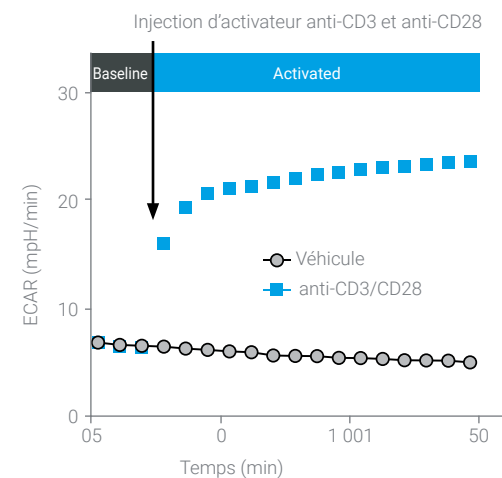
Devenir et persistance



Condition



Activation en temps réel



La bioénergétique cellulaire joue un rôle essentiel dans le devenir des cellules immunitaires modifiées.

Les voies métaboliques principales déterminent l'activité et la persistance dans les thérapies par cellules T adoptives



Regarder le séminaire en ligne

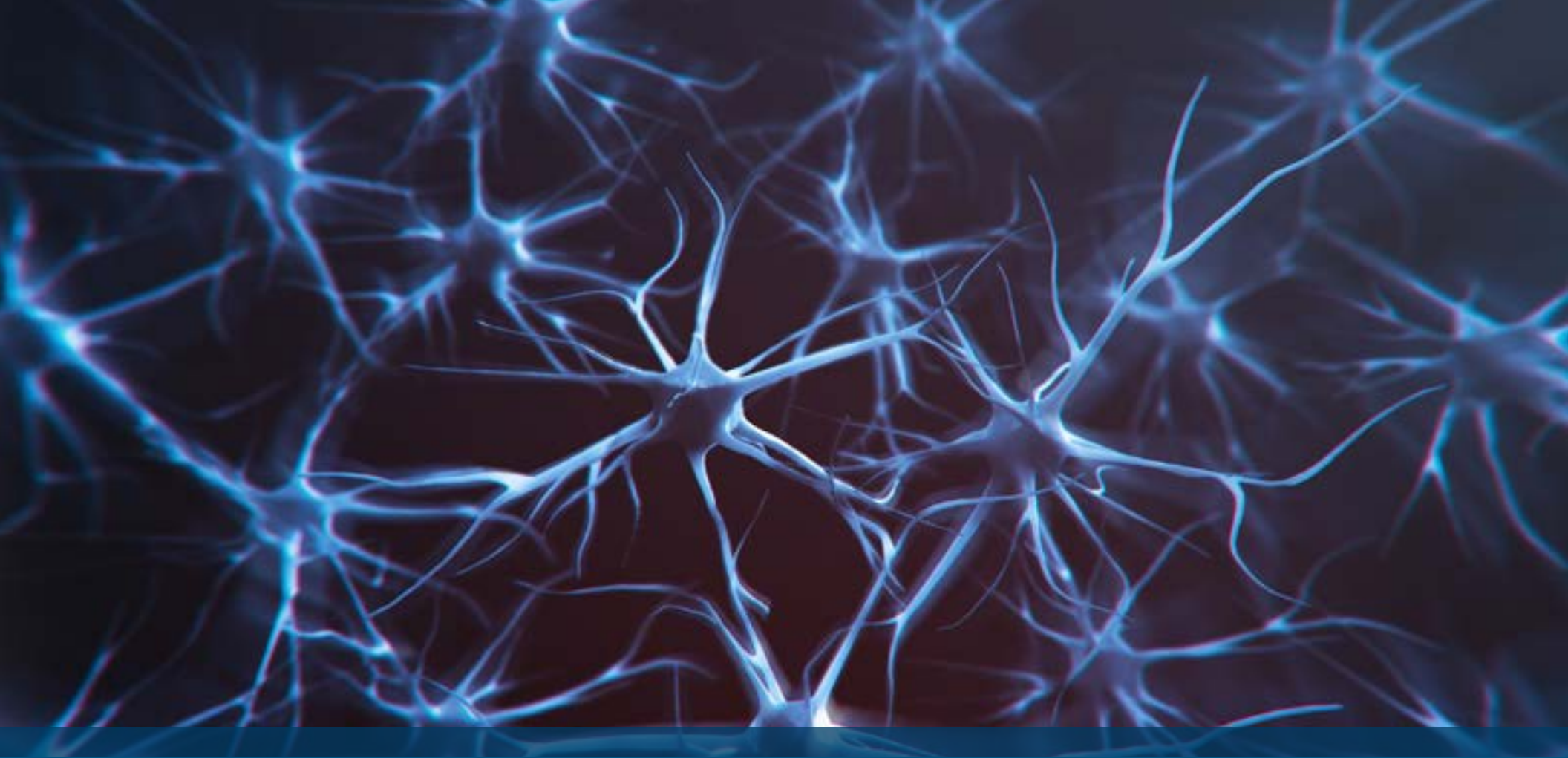


« La manière dont le métabolisme énergétique régule la réponse immunitaire centrale suscite un très vif intérêt. Les progrès sont issus en grande partie de notre compréhension et de nos études des lymphocytes T, en particulier la façon dont le métabolisme régule la différenciation et la fonction effectrice des lymphocytes T. »

– **John Connolly, PhD**

Directeur scientifique, Tessa Therapeutics Ltd

Directeur de recherche, Institut de biologie moléculaire et cellulaire (IMCB)



Maladies neurodégénératives

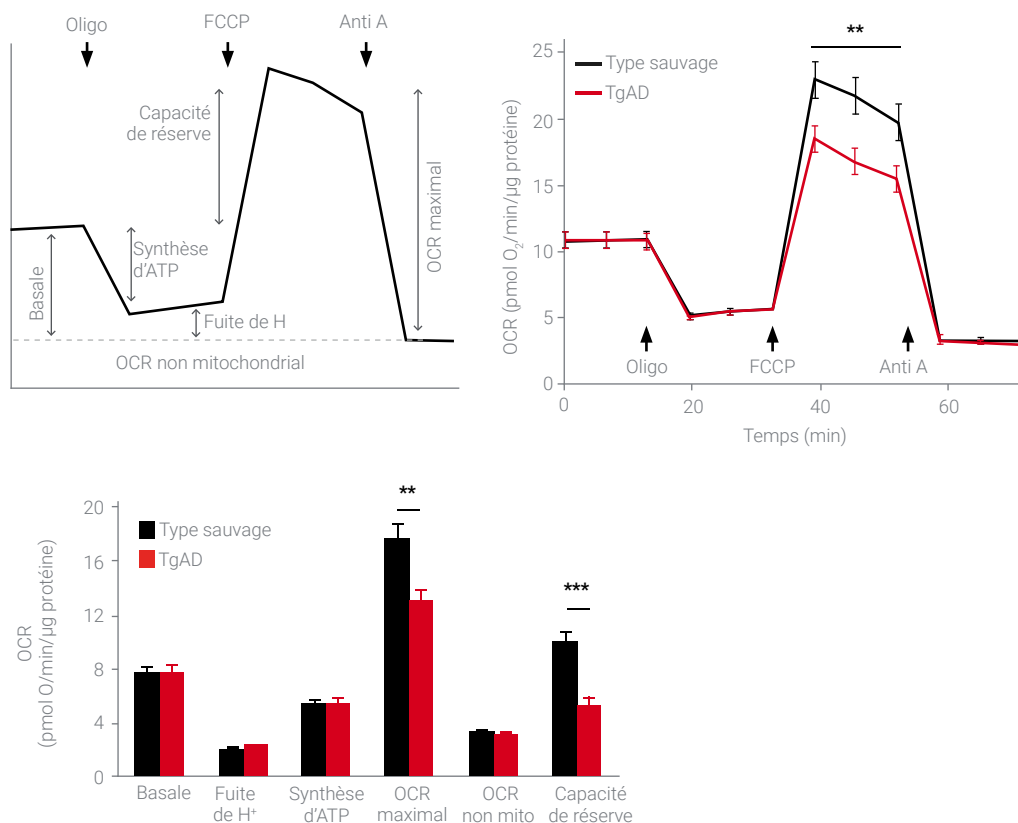
La dysfonction mitochondriale est considérée comme la cause la plus fréquente de maladie neurodégénérative, qui est principalement liée à une dysfonction de la chaîne respiratoire (OXPHOS), à une altération de l'homéostasie des intermédiaires métaboliques et au déclenchement de mécanismes de mort cellulaire²⁵. L'identification de protéines spécifiques affectant la fonction métabolique mitochondriale donne des indications précieuses sur les cibles thérapeutiques potentielles dans les maladies neurodégénératives.

Maladies neurodégénératives

Les mitochondries, véritables centrales énergétiques, sont responsables de la production d'énergie (ATP) et de la régulation de plusieurs processus essentiels à l'homéostasie cellulaire. Les cellules neuronales possèdent des besoins énergétiques élevés et des capacités de régénération limitées. Elles dépendent donc très fortement de la fonction mitochondriale pour leur survie. En effet, il existe de plus en plus de preuves que les protéines mitochondriales et la dysfonction des mitochondries sont responsables de l'apparition des maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington et la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

La capacité respiratoire mitochondriale de réserve est un très bon indicateur des maladies neurodégénératives

► [En savoir plus](#)



D'après Theurey, P, et al. Systems biology identifies preserved integrity but impaired metabolism of mitochondria due to a glycolytic defect in Alzheimer's disease neurons. *Aging Cell*. 2019. 18 (3): e12924.

Cible : protéines mitochondriales et intermédiaires dans la dysfonction mitochondriale

Des études mesurant l'activité et les intermédiaires des voies métaboliques indiquent que la dysfonction mitochondriale est la cause principale des maladies neurodégénératives. Les cibles métaboliques et les principaux facteurs déclenchants sont attribués à des mutations héréditaires (mutations de l'ADNmt), à la perméabilité et à la perturbation du potentiel de la membrane mitochondriale, à l'altération de la fusion ou de la fission mitochondriale, à une homéostasie protéique ou ionique compromise, à des espèces réactives de l'oxygène ou à l'accumulation d'agrégats toxiques, ainsi qu'à une mitophagie dysfonctionnelle.

Maladies neurodégénératives

Le tableau 2 présente plusieurs protéines mitochondriales qui ont été étudiées comme cibles potentielles dans les troubles neurodégénératifs. Les protéines mitochondriales représentent une cible relativement nouvelle pour le développement de médicaments par rapport à d'autres cibles thérapeutiques dans les maladies neurodégénératives. Bien que peu de molécules ciblant des protéines mitochondriales aient atteint le stade des essais cliniques, elles constituent un domaine prometteur pour les nouvelles cibles.

ID de la cible	Voie/fonction	Description	Maladies	Références
CypD	Fonction/condition des mitochondries	Peptidylprolyl isomerase F ; s'associe avec la membrane mitochondriale interne pendant la transition de perméabilité mitochondriale (formation du PTPm)	Maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique (SLA)	26–28
PINK1	Voie Pink1/Parkin, mitophagie	Kinase spécifique des mitochondries (PTEN induced kinase 1)	Maladie de Parkinson	29
LRRK2	Activités GTPase et kinase cytoplasmiques	Membre de la famille des kinases à domaines répétés riches en leucine	Maladie de Parkinson	30–32
Drp-1	Mitophagie	GTPase ; régule la fission mitochondriale	Maladie de Parkinson	33–34
DJ-1	Réponse au stress oxydatif cellulaire	Protéine chaperon sensible aux conditions redox/détecteur du stress oxydatif, codé par le gène PARK7	Maladie de Parkinson	35
ABAD	Oxydation de l'isoleucine, des acides gras ramifiés, des xénobiotiques, des hormones sexuelles et des neurostéroïdes	Enzyme mitochondriale codée par le gène HSD17B10	Maladie d'Alzheimer	36–39
MPC	Oxydation du pyruvate	Transporteur de pyruvate mitochondrial	Neurodégénérescence due à une lésion excitotoxique	40
SOD1	Enzyme antioxydante ; détoxification des ERO dans les cellules	Isoforme de la superoxyde dismutase présente dans le cytoplasme et l'espace intermembranaire mitochondrial, codée par SOD1	Sclérose latérale amyotrophique (SLA)	41–42

Tableau 2. Exemples de cibles métaboliques prometteuses pour les troubles neurodégénératifs.

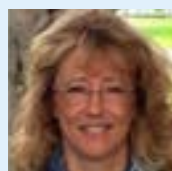
Le métabolisme mitochondrial du pyruvate contrôle la fonction et la mort excitotoxique neuronales

« Nous avons été très limités pendant des années, en fait jusqu'au développement de la respirométrie haut débit, quant à ce que nous pouvions apprendre et la vitesse à laquelle nous pouvions amasser des données. »

–Anne N. Murphy



Regarder le séminaire en ligne



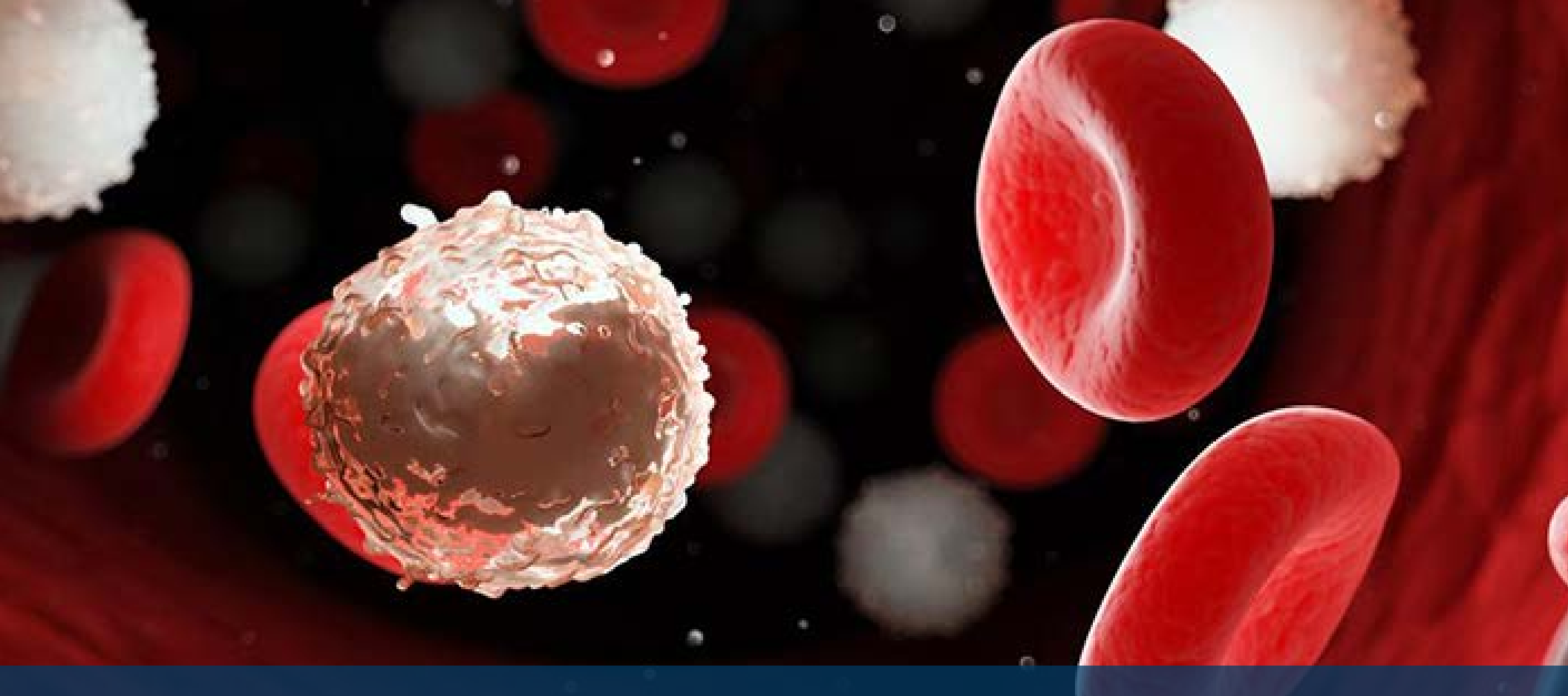
– Anne N. Murphy, PhD

Professeur de pharmacologie,
Université de Californie, San Diego



– Ajit S. Divakaruni, PhD

Maître de conférences, pharmacologie moléculaire et médicale,
Université de Californie, Los Angeles



Diabète, maladies cardiovasculaires et autres troubles métaboliques acquis

Les facteurs environnementaux liés à l'excès de nutriments et au stress sont les principaux responsables de l'obésité, entraînant des complications telles que le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires. La modulation de cibles thérapeutiques afin de restaurer l'équilibre de l'homéostasie énergétique représente une stratégie thérapeutique prometteuse pour inverser ou prévenir ces graves syndromes.

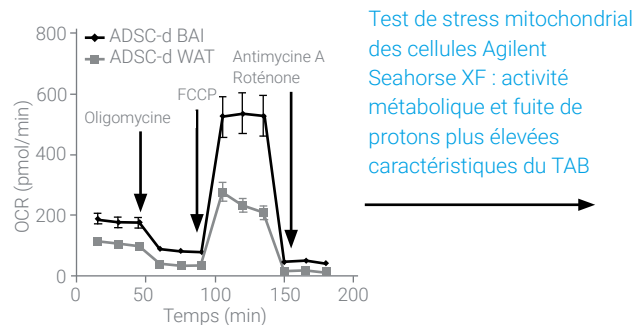
Les différents tissus sont conçus pour utiliser différents nutriments afin de répondre à leurs besoins énergétiques. Une disponibilité excessive de nutriments et de substrats, ou une exposition durable à la mauvaise combinaison de substrats, entraîne une série d'effets comprenant augmentation du tissu adipeux, inflammation et insulino-résistance. L'identification des protéines actives dans la captation et l'utilisation des substrats, y compris les voies et intermédiaires métaboliques, constitue une riche source de cibles thérapeutiques potentielles.

Cible : insulino-résistance et équilibre entre les métabolismes des lipides et du glucose

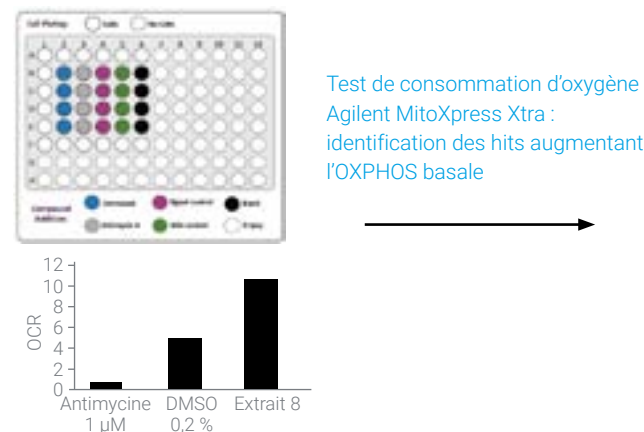
Il existe un rétrocontrôle négatif entre le métabolisme des lipides et celui du glucose comme source d'énergie. L'équilibre énergétique entre l'oxydation des acides gras et celle du glucose (y compris la réduction du découplage mitochondrial) est affecté par l'activité des protéines et enzymes impliquées dans la captation et l'utilisation des substrats.

Exemple de méthode pour la découverte de médicaments

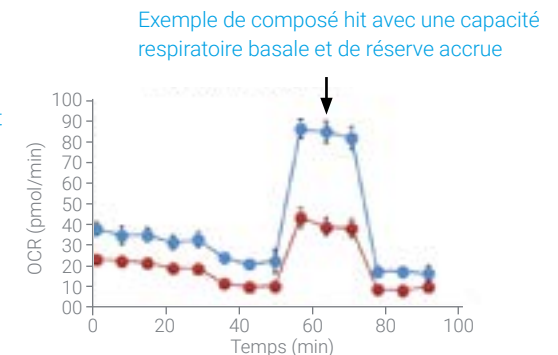
Étape 1 : validation du phénotype dans un modèle in vitro de tissu adipeux brun (TAB).



Étape 2 : screening des activateurs métaboliques du TAB.



Étape 3 : sélection et recharacterisation des leads pour le mécanisme d'action et le développement.



Produits naturels développant et induisant le tissu adipeux brun à l'aide de tests innovants sur le métabolisme des cellules souches.



– **Shahzad Ali, PhD,**
Chercheur, Plasticell Limited



Regarder le séminaire en ligne

Le tableau 3 présente des protéines qui ont été étudiées comme cibles potentielles dans les troubles métaboliques liés à l'obésité, au diabète et aux maladies cardiovasculaires.

ID de la cible	Voie/fonction	Description	Références
PPAR α	Contrôle l'expression de gènes (hépatiques) impliqués dans la captation et le transport intracellulaire des acides gras, l'oxydation des acides gras, la lipogenèse, la cétoxydation et le métabolisme des lipoprotéines et du cholestérol (dans les adipocytes)	Récepteur nucléaire activé par un ligand/facteur de transcription	43
PPAR γ	Régulation de la fonction des ADD, de la sensibilité à l'insuline, de la lipogenèse, du stockage des lipides et du métabolisme du glucose	Récepteur nucléaire activé par un ligand/facteur de transcription	44
AMPK	L'activation de l'AMPK entraîne la stimulation de l'oxydation des acides gras du foie et des muscles squelettiques, de la cétoxydation et de la captation du glucose, l'inhibition de la synthèse des acides gras, la lipogenèse et la modulation de la sécrétion d'insuline	Protéine kinase activée par l'ADP ; enzyme essentielle à l'homéostasie énergétique cellulaire	45
GLUT4	Glycolyse/oxydation du glucose	Transporteur de glucose insulinosensible	46, 47
CPT1	Transport/oxydation des acides gras à chaîne longue	Enzyme mitochondriale ; catalyse le transfert du groupement acyle d'un acyl-CoA à chaîne longue du coenzyme A à la L-carnitine	45
MPC	Oxydation du pyruvate	Transporteur de pyruvate mitochondrial ; cible thérapeutique pour la modulation de l'équilibre énergétique et du profil métabolique	48
UCP	CTE/OXPHOS	Famille de protéines mitochondriales surtout présentes dans le tissu adipeux brun ; découplent la CTE de l'OXPHOS	49

Tableau 3. Exemples de cibles métaboliques prometteuses pour le diabète, les maladies cardiovasculaires et d'autres troubles métaboliques acquis.

Altération de la β -oxydation mitochondriale dans les cardiomyocytes : rôle du système rénine-angiotensine cardiaque et de miR-208



Regarder le séminaire en ligne



« Les mécanismes pathogènes de la cardiomyopathie diabétique sont complexes. Dans le cœur diabétique, ce qui est déterminant, ce sont les changements dans le métabolisme et l'utilisation des substrats énergétiques. »

– Margriet Ouwens, PhD

Centre allemand du diabète (DDZ),

Institut de biochimie clinique et de biochimie pathologique, Düsseldorf

Ressources utiles

- ▶ **Examinez** les possibilités d'intégrer des solutions Agilent de mesure du métabolisme énergétique dans vos procédures de découverte de médicaments.
- ▶ **Découvrez** les publications d'Agilent sur l'analyse des cellules.
- ▶ **Rendez-vous** sur la page des séminaires en ligne pour regarder d'anciens webinaires sur demande.
- ▶ **Apprenez** comment utiliser nos tests.
- ▶ **Rencontrez** un expert.

Références

1. Hanahan, D., & Weinberg, RA. (2011) Hallmarks of Cancer. The Next Generation. *Cell*. 144(5), 646-674.
2. Chan, D. A. et al. (2011) Targeting GLUT1 and the Warburg effect in renal cell carcinoma by chemical synthetic lethality. *Sci. Transl. Med.* 3, 94ra70.
3. Timmerman, L. A. et al. (2013) Glutamine sensitivity analysis identifies the xCT antiporter as a common triple-negative breast tumor therapeutic target. *Cancer Cell*. 24, 450–465.
4. Polanski, R. et al. (2014) Activity of the monocarboxylate transporter 1 inhibitor AZD3965 in small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 20, 926-937.
5. Birsoy, K et al. (2013) MCT1-mediated transport of a toxic molecule is an effective strategy for targeting glycolytic tumors. *Nature Genet.* 45, 104-108.
6. Sonveaux, P. et al. (2008) Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *J. Clin. Invest.* 118, 3930-3942.
7. Ganapathy-Kanniappan, S. et al. (2013) Anticancer efficacy of the metabolic blocker 3-bromopyruvate: specific molecular targeting. *Anticancer Res.* 33, 13–20.
8. Boudreau, A. et al. (2016) Metabolic plasticity underpins innate and acquired resistance to LDHA inhibition. *Nat. Chem. Biol.* 12, 779-786.
9. Cui, W. et al. (2016) Discovery of 2-((3-cyanopyridin-2-yl) thio) acetamides as human lactate dehydrogenase A inhibitors to reduce the growth of MG-63 osteosarcoma cells: virtual screening and biological validation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26, 3984-3987.
10. Billiard, J. et al. (2013) Quinoline 3-sulfonamides inhibit lactate dehydrogenase A and reverse aerobic glycolysis in cancer cells. *Cancer Metab.* 1, 1-19.
11. Rai, G. et al. (2017) Discovery and optimization of potent, cell active pyrazole-based inhibitors of lactate dehydrogenase (LDH). *J. Med. Chem.* 55, 3285-3306.
12. Ward, R.A. et al. (2012) Design and synthesis of novel lactate dehydrogenase A inhibitors by fragment-based lead generation. *J. Med. Chem.* 55, 3285-3306.
13. Le, A. et al. (2010) Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 2037-2042.
14. Xiang, Y. et al. (2015) Targeted inhibition of tumor-specific glutaminase diminishes cell-autonomous tumorigenesis. *J. Clin. Invest.* 125, 2293-2306.
15. Shroff, E. H. et al. (2015) MYC oncogene overexpression drives renal cell carcinoma in a mouse model through glutamine metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 112, 6539-6544.
16. Gross, M.I. et al. (2014) Antitumor activity of the glutaminase inhibitor CB-839 in triple-negative breast cancer. *Mol. Cancer Ther.* 13, 890-901.
17. Wang, J. B. et al. (2010) Targeting mitochondrial glutaminase activity inhibits oncogenic transformation. *Cancer Cell* 18, 207–219.
18. Seltzer, M. J. et al. (2010) Inhibition of glutaminase preferentially slows growth of glioma cells with mutant IDH1. *Cancer Res.* 70, 8981-8987.
19. Pike, L. S. et al. (2011) Inhibition of fatty acid oxidation by etomoxir impairs NADPH production and increases reactive oxygen species resulting in ATP depletion and cell death in human glioblastoma cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1807, 726–734.
20. Michelakis, E. D., Webster, L. & Mackey, J. R. (2008) Dichloroacetate (DCA) as a potential metabolic-targeting therapy for cancer *Br. J. Cancer* 99, 989–994.
21. Nomura, D. K. et al. (2010) Monoacylglycerol lipase regulates a fatty acid network that promotes cancer pathogenesis *Cell* 140, 49–61.
22. Wilson, W. R. & Hay, M. P. (2011) Targeting hypoxia in cancer therapy. *Nature Rev. Cancer* 11, 393–410.
23. Sabatini, D. M. (2006) mTOR and cancer, insights into a complex relationship. *Nature rev. Cancer* 6, 729–734.
24. Benjamin, D. et al. (2011) Rapamycin passes the torch a new generation of mTOR inhibitors. *Nature Rev. Drug Discov.* 10, 868-880.
25. Lee, J. (2016) Mitochondrial drug targets in neurodegenerative diseases. *Bioorganic & Medical Chemistry Letters.* 26, 714-720.

26. Guo, H. X. et al. (2005) Novel cyclophilin D inhibitors derived from quinoxaline exhibit highly inhibitory activity against rat mitochondrial swelling and Ca²⁺ uptake/release *Acta Pharmacol. Sin.* 26, 1201-1211.
27. Valasani, K. R. et al. (2014) Design, synthesis, in silico and in vitro studies of novel 4-methylthiazole-5-carboxylic acid derivatives as potent anti-cancer agents *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24(18), 4580-4585.
28. Elkamhawy, A. et al. (2014) Novel quinazoline-urea analogues as modulators for A β -induced mitochondrial dysfunction: design, synthesis, and molecular docking study. *Med. Chem.* 84, 466-475.
29. Hertz, N. T. et al. (2013) A neo-substrate that amplifies catalytic activity of parkinson's-disease-related kinase PINK1. *Cell.* 154, 737-747.
30. Li, T. et al. (2015) A Novel GTP-Binding Inhibitor, FX2149, Attenuates LRRK2 Toxicity in Parkinson's Disease Models. *PLoS One.* 10, e0122461.
31. Li, T. & Yang, D. et al. (2014) Discovery of highly potent, selective, and brain-penetrant aminopyrazole leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) small molecule inhibitors. *Med. Chem.* 57, 921-936.
32. Estrada, A. A. et al. (2014) Discovery of highly potent, selective, and brain-penetrant aminopyrazole leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) small molecule inhibitors. *Med. Chem.* 57, 921-936.
33. Qi, X. et al. (2013) A novel Drp 1 inhibitor diminishes aberrant mitochondrial fission and neurotoxicity. *Cell. Sci.* 126, 789-802.
34. Lackner, L. L. & Nunnari, J. (2010) Small molecule inhibitors of mitochondrial divisions: tools that translate basic biological research into medicine. *Chem. Biol.* 17, 578-583.
35. Kitamura, Y. et al. (2011) Neuroprotective effect of a new DJ-1-binding compound against neurodegeneration in Parkinson's disease and stroke model rats. *Mol. Neurodegener.* 6(48), 1-19.
36. Kissinger, C. R. et al. (2004) Molecular dynamics simulations of the amyloid-beta binding alcohol dehydrogenase (ABAD) enzyme. *Mol. Biol.* 16(21), 9511-9518.
37. Lim, Y.T. et al. (2011) Inhibition of the mitochondrial enzyme ABAD restores the amyloid- β -mediated deregulation of estradiol. *PLoS One.* 6, e28887.
38. Valasani, K.R. et al. (2014) Identification of human ABAD inhibitors for rescuing A β -mediated mitochondrial dysfunction. *Curr. Alzheimer Res.* 11, 128-136.
39. Ayan, D., Maltais, R., & Prior, D. (2012) Identification of a 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 10 steroidal inhibitor: a tool to investigate the role of type 10 in Alzheimer's disease and prostate cancer. *ChemMedChem.* 7, 1181-1184.
40. Divakaruni, A. S. et al. (2019) Inhibition of the mitochondrial pyruvate carrier protects from excitotoxic neuronal death. *J Cell Biol.* 4, 1091-1105.
41. Kalmar, B. et al. (2008) Cellular toxicity of mutant SOD1 protein is linked to an easily soluble, non-aggregated form in vitro. *Neurobiol Dis.* 49, 49-56.
42. Lange, D. J. et al. (2013) Pyrimethamine decreases levels of SOD1 in leukocytes and cerebrospinal fluids of ALS patients: a phase I pilot study. *Am J Trop Med Hyg.* 14(3) 199-204.
43. Han et al. (2017) PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part I: PPAR- α *Future Cardiol.* 13(3), 259-278.
44. Han, L. et al. (2017) PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- β/δ and PPAR- γ . *Future Cardiol.* 13(3), 279-296.
45. Fukushima, A. et al. (2015) Myocardial Energy Substrate Metabolism in Heart Failure: from Pathways to Therapeutic Targets. *Current Pharmaceutical Design.* 21,3654-3664.
46. Schreiber, I, et al. (2017) BMPs as new insulin sensitizers: enhanced glucose uptake in mature 3T3-L1 adipocytes via PPAR gamma and GLUT4 upregulation. *Sci Rep.* 7 (1), 17192.
47. Bhowmik, A. & Banu, S. (2017) Therapeutic targets of type 2 diabetes: an overview. *MOJ Drug Des Develop Ther.* 1(3), 00011.
48. Divakaruni, A.S. et al. (2013) Thiazolidinediones are acute, specific inhibitors of the mitochondrial pyruvate carrier. *PNAS.* 110(14), 5422-5427.
49. Samudio, I. et al. (2019) Mitochondrial Uncoupling and the Warburg Effect. Molecular basis for the Reprogramming of Cancer Cell Metabolism. *Cancer Res* 69(6), 2163-2166.

En savoir plus

www.agilent.com/chem/drugdiscovery-cellmetabolism

Conversation en ligne

www.agilent.com/chem/discoverXF

France

0810 446 446

customercare_france@agilent.com

États-Unis et Canada

agilent_inquiries@agilent.com

Europe

Royaume-Uni **0800 096**

Danemark **45 8830 5083**

Allemagne **0800 180 66 78**

Pays-Bas **0800 022 7243**

Autres pays de l'UE **45 3136 9878**

info_agilent@agilent.com

Asie et Pacifique

Chine **800 820 3278**

Singapour **65 6571 0888**

inquiry_lsca@agilent.com

Destiné à la recherche uniquement.
Ne pas utiliser à des fins de diagnostic.

DE.619166667

Ces informations peuvent être modifiées sans préavis.

© Agilent Technologies, Inc. 2020
Publié aux États-Unis, le 27 juin 2020
5994-2059FR

