

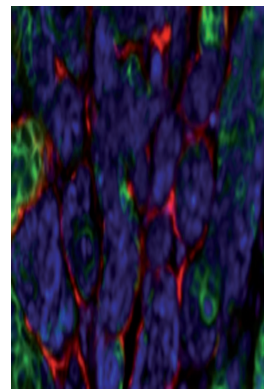
> L'énergie est le principal facteur déterminant de la viabilité neuronale. Dans cette synthèse, nous proposons l'hypothèse d'une activation anormale de la glycolyse aérobie par la stimulation de la voie de signalisation canonique WNT/ β -caténine dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). La stimulation de la voie canonique WNT induit en effet l'activation de la glycolyse aérobie, appelée aussi effet Warburg, *via* la stimulation des enzymes glycolytiques comme PKM2, PDK1, LDH-A et MCT-1 et les transporteurs de glucose Glut. La glycolyse aérobie consiste en la conversion de la majeure partie du glucose en lactate quelle que soit la teneur en oxygène. Une dérégulation du métabolisme énergétique cellulaire qui favorise la mort cellulaire participerait à la progression de la SLA. Contrôler l'expression de la voie de signalisation canonique WNT/ β -caténine pourrait ainsi apparaître comme une cible intéressante pour moduler la glycolyse aérobie et donc la progression de la SLA. <

L'âge est un des principaux facteurs de développement des maladies neurodégénératives. Les processus liés à l'âge peuvent perturber des voies moléculaires qui modulent l'homéostasie cellulaire. Les cellules neurodégénératives sont ainsi le site de nombreuses anomalies métaboliques et énergétiques [1]. La sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou maladie de Charcot du nom du neurologue français Jean-Martin Charcot qui l'a décrite en premier en 1869, est une maladie neurodégénérative fatale qui se caractérise par une inflammation, une dégénérescence chronique progressive des neurones moteurs supérieurs et inférieurs aboutissant à la paralysie, l'atrophie musculaire et finalement le décès. Sa prévalence est d'environ 5 pour 100 000 personnes [2]. Les processus neuro-inflammatoires jouent un rôle majeur dans la SLA. Ils sont à l'origine du dysfonction-

Activation de la glycolyse aérobie par la voie canonique WNT/ β -caténine

Une piste dans la sclérose latérale amyotrophique

Alexandre Vallée



Laboratoire de mathématiques et applications (LMA), UMR CNRS 7348, CHU de Poitiers, Université de Poitiers, 2, rue de la Milèterie, 86021 Poitiers, France. alexandre.vallee@univ-poitiers.fr

nement et d'une perte des neurones moteurs mais aussi des cellules non neuronales des systèmes nerveux central et périphérique, incluant également les cellules immunitaires [3]. Les formes sporadiques de SLA sont les plus nombreuses. Cinq à 10 % sont des formes familiales, appelées FALS (pour *familial amyotrophic lateral sclerosis*). Elles ont pour origine une mutation du gène codant l'enzyme SOD1 (Cu-Zn superoxyde dismutase), impliquée dans la prévention des lésions induites par les ROS (*oxygen reactive species*) [4], ou des gènes codant TDP-43 (*TAR DNA-binding protein 43*)¹ ou C9orf2 (également appelé *transmembrane protein with EGF-like and two follistatin-like domains 1*)², plus récemment identifiés et qui concerneraient un plus grand pourcentage de cas familiaux, à des taux proches de 30 % [5,6].

Les voies métaboliques des cellules altérées dans la SLA sont considérées comme des processus exergoniques. De nombreuses voies cellulaires peuvent être à l'origine de ces modifications du métabolisme énergétique et entraîner la dérégulation de la production d'énergie que l'on observe dans les maladies neurodégénératives [7]. L'une de ces voies, la voie de signalisation canonique WNT/ β -caténine, est un des facteurs potentiels de développement des maladies neurodégénératives ; elle est activée dans la SLA [8].

¹ TDP-43 est une protéine qui se fixe sur les ARN et les ADN. Elle module l'expression des gènes par séquestration de certains ARN. Des mutations dans le gène *TDP-43* ont été décrites dans la SLA familiale. Parallèlement, la présence d'agrégats de TDP-43 dans le cytoplasme des neurones a été mise en évidence dans la SLA sporadique.

² C9orf2 joue un rôle dans la réparation de l'ADN et dans l'organisation de la membrane mitochondriale.

Dans les cellules qui dégénèrent, le fonctionnement des enzymes métaboliques est modifié par la dérégulation de la voie de signalisation canonique WNT/ β -caténine. Son activation stimule en effet la PDK-1 (*pyruvate dehydrogenase kinase-1*) et le MCT-1 (*monocarboxylate lactate transporter-1*) et diminue l'activité de la PDH (*pyruvate dehydrogenase complex*). Ces modifications enzymatiques provoquent le blocage de la conversion du pyruvate en acétyl-coenzyme A (*acetyl-CoA*) dans la mitochondrie, et l'entrée du pyruvate dans le cycle des acides tricarboxyliques (TCA pour *tricarboxylic acid*), ou cycle de Szent - Györgyi - Krebs. À ce niveau, la majeure partie du pyruvate cytoplasmique est converti en lactate. Ce phénomène est appelé glycolyse aérobie, ou effet Warburg [9]. Dans la SLA, l'activation de la glycolyse aérobie, qui conduit à une production anormalement élevée de lactate, se traduit par un remodelage du métabolisme énergétique. Ces changements métaboliques ont été décrits dans un modèle de SLA fondé sur l'utilisation de la lignée de cellules neuronales motrices NSC-34, qui expriment de façon stable la forme sauvage de la SOD1 (wtSOD1), et de cellules de la lignée G93A qui expriment une forme mutée inactive de l'enzyme (G93ASOD1), soumises à un remodelage métabolique par privation de sérum, induisant ainsi une adaptation au stress oxydatif et métabolique. Une augmentation du métabolisme glycosidique a été observée dans les deux types de cellules. Cependant, si les cellules wtSOD1 ont présenté une augmentation de l'apport d'acides aminés pour la synthèse des protéines et du glutathion, ce remodelage métabolique dans les cellules G39SOD1 a été au contraire associé à l'activation d'une glycolyse aérobie, d'une dérégulation de l'homéostasie des acides aminés et, finalement, à la mort des cellules [10].

Dans cette revue, nous développerons l'hypothèse de l'existence dans la SLA d'un développement anormal d'une glycolyse aérobie à la suite de la stimulation de la voie de signalisation canonique WNT/ β -caténine.

La voie de signalisation canonique WNT/ β -caténine

La voie de signalisation *Wingless/Int* (WNT) est impliquée dans le développement neuronal et la synaptogenèse. À l'âge adulte, elle participe au maintien de l'homéostasie neuronale [11]. Les ligands de WNT, des glycoprotéines produites par les neurones et par les cellules immunitaires du système nerveux central, stimulent directement cette voie de signalisation [12]. Une dérégulation de la voie canonique WNT/ β -caténine semble être impliquée dans le développement de nombreuses maladies neurodégénératives, comme la SLA [13-15]. Les cellules G93ASOD1, dépourvues d'activité SOD, présentent une activation de la voie inflammatoire NF κ B [16], suggérant une relation entre modulation de la voie WNT/ β -caténine et inflammation dans la SLA [17].

En l'absence de ligand, la β -caténine s'associe au complexe de destruction constitué de l'APC (*adenomatous polyposis coli*) et de l'Axine. Ceci permet sa phosphorylation par la GSK-3 β (*glycogen synthase kinase-3 β*) au niveau de son domaine N-terminal conduisant à son ubiquitination et sa dégradation protéasomale [18].

L'activation de la voie canonique WNT par ses ligands induit l'augmentation de la concentration de β -caténine cytoplasmique et sa translocation nucléaire qui entraîne une activation de la transcription de ses gènes cibles. La liaison de WNT à FZD (*Frizzled*), après interaction avec ses ligands, active la phosphoprotéine DSH (*Dishevelled*). Phosphorylée, la DSH recrute à la membrane plasmique l'APC et l'Axine qui se lient aux corécepteurs de WNT, LRP (*low-density lipoprotein-related receptor*)-5 et -6. L'activation de DSH induit également l'inhibition de la GSK-3 β , réduisant alors la phosphorylation, et donc la dégradation de la β -caténine. La β -caténine non-phosphorylée sera alors transloquée vers le noyau de la cellule où elle se liera aux facteurs de transcription TCF/Lef (*T-cell factor/lymphoid enhancer factor*). Le complexe qui en résulte devient actif par le déplacement du co-répresseur Groucho, conduisant à l'activation, dans les neurones et les astrocytes, de nombreux gènes cibles, notamment ceux codant Axine-2, CD44, Cox2, MMP-7, PPAR β /delta, c-Myc et cycline D1³. GSK-3 β et Dkkopf-1 (DKK1) sont deux inhibiteurs de la voie de signalisation WNT/ β -caténine [19]. DKK1 est un antagoniste qui se lie aux corécepteurs LRP5/6 [20], dont la transcription peut être inhibée par le complexe β -caténine/TCF [21]. GSK-3 β agit, pour sa part, en inhibant la stabilisation cytoplasmique des niveaux de β -caténine, empêchant ainsi sa migration nucléaire. GSK-3 β intervient dans la régulation de nombreux signaux physiopathologiques comme ceux altérant la signalisation de la membrane cellulaire, la polarité neuronale ou encore l'inflammation [22].

Stimulation de la voie de signalisation canonique WNT/ β -caténine dans la SLA

De nombreuses études ont montré que la voie WNT/ β -caténine est stimulée dans la SLA [8, 13]. Dans le modèle SLA de souris transgéniques exprimant le gène humain muté de la SOD1, *SOD1G93A*, ou le gène sauvage, un génotypage a été réalisé en utilisant l'ADN génomique du tissu de la queue des animaux à différents stades de la maladie (95, 108 et 122 jours). L'analyse par PCR a montré une activation de la voie WNT à tous les stades de la maladie [23-25] dans les motoneurons des souris transgéniques SLA. À ces mêmes étapes de la pathologie, l'expression des ARN messagers et des protéines des ligands WNT2, WNT3 et WNT7a est induite dans les cordes spinales de ces animaux [23].

³ Axin-2 : *axis inhibition protein 2* ; CD44 : un récepteur d'ostéopontine et hyaluronique ; COX2 : cyclo-oxygénase 2 ; MMP-7 : *matrix metalloproteinase-2* ; PPAR : proliférateur de peroxyosomes.

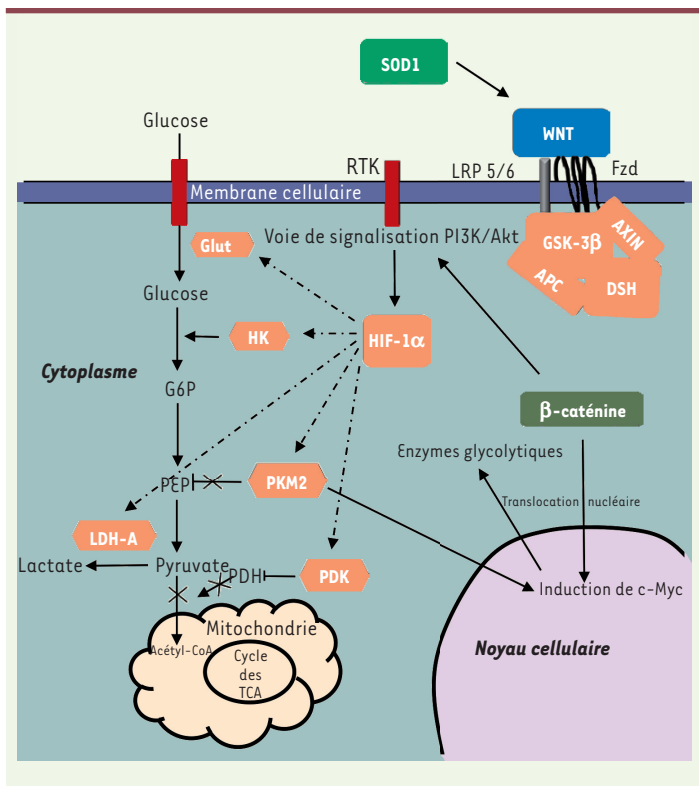


Figure 1. Interactions entre la voie WNT/ β -caténine et la glycolyse aérobie dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Dans la SLA, les mutations dans les gènes codant la SOD1 (superoxyde dismutase) activent la voie WNT. Ce mécanisme retrouvé dans les astrocytes et la microglie, l'est également dans les modèles de SLA C9orf2 [49] et TP-43 [50]. Les ligands WNT lient les récepteurs FZD et LRP-5, -6 (*low-density lipoprotein-related receptor-5, -6*) pour initier sa phosphorylation et l'activation du complexe Axine/APC (*adenomatous polyposis coli*)/GSK-3 beta (bêta glycogène synthase kinase 3). La phosphorylation de la β -caténine est ainsi inhibée et empêche sa dégradation dans le protéasome. La β -caténine s'accumule dans le cytosol puis est transloquée dans le noyau. La transcription des gènes contrôlant les enzymes glycolytiques (PDK, LDH-A, PKM2, MCT-1) est ainsi initiée. Le MCT-1 favorise l'élimination du lactate hors de la cellule. La voie WNT/ β -caténine stimule l'activation des récepteurs tyrosine kinase (RTK). L'activation de la voie PI3K/Akt augmente le métabolisme du glucose en induisant l'activation de HIF-1alpha, ce qui supprime l'entrée de glucose dans le cycle des TCA. L'augmentation de l'activité de HIF-1alpha accroît l'expression des enzymes glycolytiques (HK, PKM2, LDH-A) et des transporteurs de glucose Glut. Une glycolyse aérobie élevée est ainsi observée avec une augmentation de la production de lactate et une diminution

de la phosphorylation oxydative mitochondriale. L'activation de la LDH-A, induite par l'HIF-1alpha, entraîne la transformation du pyruvate cytoplasmique, puis la formation en lactate. La PDK inhibe le complexe PDH dans les mitochondries, de sorte que le pyruvate ne plus entrer dans le cycle des TCA et être converti en acétyl-CoA. La PKM2 activée est transportée vers le noyau, par l'action de Pin1, puis se lie à la β -caténine pour induire l'expression de c-Myc qui, à son tour, active l'expression de Glut, PKM2 et LDH-A, ce qui entretient la glycolyse aérobie. LDH-A : lactate déshydrogénase A ; PDK : pyruvate déshydrogénase kinase ; PKM2 : pyruvate kinase M2 ; MCT-1 : *mono-carboxylate transporter 1* ; PI3K/Akt : phosphatidylinositol 3 kinase/protéine kinase B ; HIF-1alpha : *hypoxic inducible factor* ; TCA : *tricarboxylic acid* ; Pin1 : peptidyl-prolyl isomérase 1.

Métabolisme énergétique cérébral

L'énergie est le principal déterminant de la viabilité neuronale. En conditions physiologiques, le métabolisme énergétique cérébral et celui de la moelle épinière consomment exclusivement du glucose [26]. Le glucose est métabolisé en CO_2 et en eau par la glycolyse, le cycle des TCA et la phosphorylation oxydative mitochondriale [27]. Le lactate cytoplasmique formé est expulsé de la cellule par les transporteur MCT-1 (*monocarboxylate transporter 1*) pour être oxydé et produire le pyruvate qui sera converti en de nombreux acides organiques par le cycle des TCA [28]. Le NAD^+ (forme oxydée du nicotinamide adénine dinucléotide) est ainsi réduit en NADH par phosphorylation oxydative en générant de l'ATP.

L'activité neuronale est, pour la majeure partie, alimentée par le processus de phosphorylation oxydative mitochondriale. La phosphorylation oxydative est en effet la principale voie métabolique cérébrale, même si la glycolyse aérobie prédomine durant l'embryogenèse [29]. Le cerveau a une capacité de stockage d'énergie très limitée. Les astrocytes peuvent mobiliser le glycogène, à la fois pour le métabolisme neuronal en conditions physiologiques, mais aussi lors d'une demande accrue d'énergie ou d'une défaillance des neurones [26].

Toutefois, en raison de la faible teneur en glycogène cérébral, comparé aux muscles squelettiques ou au foie, le glycogène astrocytaire ne suffit pas pour pallier les situations d'hypoglycémie prolongées [30]. Néanmoins, les astrocytes jouent un rôle majeur dans la bioénergétique et le métabolisme biosynthétique cérébral, et le pyruvate, dérivé du glucose, est considéré comme le principal combustible des neurones [31]. De nombreux dysfonctionnements métaboliques astrocytaires ont été décrits dans les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, l'épilepsie ou les ischémies cérébrales, mais aussi dans la SLA [32]. L'implication des dérégulations mitochondriales dans les processus liés à l'âge a également été démontrée [33].

Glycolyse aérobie

La glycolyse aérobie (également appelée effet Warburg) consiste en la transformation du glucose en lactate quelle que soit la teneur en oxygène [9]. La PDK1 activée phosphoryle la PDH, bloquant ainsi la conversion

du pyruvate en acétyl-coA dans les mitochondries [34]. La réduction consécutive de l'entrée de l'acétyl-CoA dans les mitochondries et de l'activité du cycle des TCA diminue cette conversion proportionnellement. Le pyruvate cytoplasmique en excès est alors transformé en lactate et expulsé de la cellule par l'activation couplée de la LDH-A (lactate déshydrogénase A) et des transporteurs MCT-1. La production élevée de lactate favorise la production anabolique de biomasse et la synthèse nucléotidique [35]. La phosphorylation oxydative mitochondriale reste cependant plus efficace que la glycolyse aérobie pour la production d'ATP, en raison de l'inefficacité du cycle des TCA. La transcription de la PDK1, principal acteur de la glycolyse aérobie, est régulée par de nombreux facteurs comme l'insuline, les glucocorticoïdes, les acides gras ou encore les hormones thyroïdiennes [36].

Stimulation de la glycolyse aérobie par la voie canonique WNT/ β -caténine

De nombreuses études ont montré que la glycolyse aérobie est induite par la sur-activation de la voie de signalisation canonique WNT/ β -caténine via une stimulation directe de la PDK1 et des transporteurs MCT-1 [37-39] (Figure 1). Le β -caténine stimule également la voie de signalisation PI3K/Akt (phosphatidylinositol 3 kinase/protéine kinase B) [40], une voie associée au métabolisme du glucose. La PI3K/Akt active en effet le facteur HIF-1 α (*hypoxic inducible factor 1 alpha*) et, en aval, des enzymes glycolytiques comme LDH-A, PDK1, PKM2 (*pyruvate kinase M2*) [41], et les transporteurs Glut-1 et Glut-3 (*glucose transporter 1 and 3*) importants pour le maintien de l'homéostasie cellulaire puisque contrôlant le transport du glucose [42].

La dernière étape de la glycolyse, catalysée par la PK (pyruvate kinase), est la conversion du phospho-énol-pyruvate (PEP) et de l'ADP en pyruvate et en ATP. PK possède quatre isoformes (PKM1, M2, L et R). La forme dimérique de PKM2 a une faible affinité pour le PEP [43]. En présence d'une concentration élevée de glucose, PKM2 est acétylée et transportée au noyau de la cellule par l'action de la peptidyl-prolyl isomérase 1 (Pin1), ce qui provoque la réduction de son activité, augmentant ainsi la transformation du PEP en pyruvate [44]. Dans le noyau, PKM2 se lie à la β -caténine nucléaire. Elle induit l'expression, par l'intermédiaire de c-Myc, des enzymes glycolytiques LDH-A, PDK1 et de Glut, mais aussi de sa propre expression [45], et la glutaminolyse, qui favorise la synthèse nucléotidique [46]. Le pyruvate cytoplasmique non transformé en lactate cytoplasmique est converti en acétyl-CoA pour entrer dans le cycle des TCA et favoriser la synthèse protéique et lipidique.

SLA et glycolyse aérobie

La réduction de l'activité du cycle des TCA neuronal est associée à une diminution de la glycolyse dans les modèles de SLA [47] avec, notamment, une nette diminution de la phosphorylation oxydative cellulaire et une forte baisse de la production d'ATP [48]. Les concentrations de lactate cytoplasmique sont en effet plus élevées dans les cellules SOD1G93A par rapport à celles mesurées dans les cellules wtSOD1

[10]. Dans les modèles de souris mutantes SOD1G93A, les niveaux de PDK1 et de LDH-A sont également accrus et sont associés à une diminution des taux de citrate et de flux d'acétyl-CoA [10]. La phosphorylation oxydative mitochondriale est diminuée par la stimulation de l'activité de PDK1 et de LDH-A, ce qui génère une production de ROS qui maintient le niveau d'ATP [10]. La survie des souris SOD1G93A est ainsi augmentée par l'administration d'inhibiteurs de la PDK1 : ils permettent l'activation de la PDH α (pyruvate déshydrogénase sous-unité alpha), stimulent la phosphorylation oxydative et inhibent la glycolyse aérobie [10]. Ainsi, le DCA (dichloro-acétate), un inhibiteur spécifique de la PDK, permet la réactivation de la phosphorylation oxydative, améliorant l'entrée de pyruvate dans le cycle des TCA, maintenant ainsi le métabolisme mitochondrial astrocytaire dans les modèles de souris SOD1G93A [47].

Conclusion

La voie de signalisation canonique WNT/ β -caténine, sur-activée dans la SLA, stimule des voies sous-jacentes comme la voie PI3K/Akt et active les enzymes glycolytiques que sont PDK1, LDH-A et MCT-1. Ceci entraîne la diminution de la transformation du pyruvate en acétyl-CoA, réduit l'activité du cycle mitochondrial des TCA, et stimule la formation de lactate cytoplasmique, expulsé hors des motoneurons par les MCT-1. Ce phénomène, appelé glycolyse aérobie ou effet Warburg, est observé dans la SLA. Cette dérégulation du métabolisme énergétique cellulaire qui favorise la mort cellulaire participerait ainsi à la progression de la SLA. Contrôler l'expression de la voie de signalisation canonique WNT/ β -caténine pourrait donc apparaître comme une piste intéressante pour développer des interventions thérapeutiques afin de moduler la glycolyse aérobie et ainsi, possiblement, la progression de la SLA. \diamond

SUMMARY

Aerobic glycolysis activation through canonical WNT/ β -catenin pathway in ALS

Energy is the major determinant of neuronal viability. We focus our synthesis on the hypothesis of the development of aerobic glycolysis by the stimulation of the canonical WNT/ β -catenin pathway in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). The stimulation of the canonical WNT/ β -catenin pathway induces the activation of aerobic glycolysis, also called Warburg effect, via the stimulation of glycolytic enzymes such as Glut (glucose transporter), PKM2 (pyruvate kinase M2), PDK1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1), LDH-A (lactate dehydrogenase A) and MCT-1 (monocarboxylate transporter

1). The aerobic glycolysis consists to a supply of a large part of glucose into lactate regardless of oxygen. Aerobic glycolysis is less efficient in terms of ATP production than oxidative phosphorylation due to the shunt of the TCA cycle. Dysregulation of cellular energy metabolism promotes cell death and participates to the progression of ALS. Controlling the expression of the canonical WNT/ β -catenin signaling pathway is an attractive strategy to regulate aerobic glycolysis initiation and the progression of ALS. \diamond

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Yin F, Boveris A, Cadenas E. Mitochondrial energy metabolism and redox signaling in brain aging and neurodegeneration. *Antioxid Redox Signal* 2014 ; 20 : 353-71.
- Blackhall LJ. Amyotrophic lateral sclerosis and palliative care: where we are, and the road ahead. *Muscle Nerve* 2012 ; 45 : 311-8.
- Tortarolo M, Lo Coco D, Veglianesi P, et al. Amyotrophic lateral sclerosis, a multisystem pathology: insights into the role of TNF α . *Mediators Inflamm* 2017 ; 2017 : 2985051.
- Kaur SJ, McKeown SR, Rashid S. Mutant SOD1 mediated pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Gene* 2016 ; 577 : 109-18.
- Blitterswijk M van, DeJesus-Hernandez M, Rademakers R. How do C9orf72 repeat expansions cause amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: can we learn from other noncoding repeat expansion disorders? *Curr Opin Neurol* 2012 ; 25 : 689-700.
- Scotter EL, Chen HJ, Shaw CE. TDP-43 Proteinopathy and ALS: Insights into disease mechanisms and therapeutic targets. *Neurother J Am Soc Exp Neurother* 2015 ; 12 : 352-63.
- Riggs JE. Aging, increasing genomic entropy, and neurodegenerative disease. *Neurol Clin* 1998 ; 16 : 757-70.
- Libro R, Bramanti P, Mazzon E. The role of the Wnt canonical signaling in neurodegenerative diseases. *Life Sci* 2016 ; 158 : 78-88.
- Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956 ; 123 : 309-14.
- Valbuena GN, Rizzardini M, Cimini S, et al. Metabolomic analysis reveals increased aerobic glycolysis and amino acid deficit in a cellular model of amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Neurobiol* 2016 ; 53 : 2222-40.
- Salinas PC. Wnt signaling in the vertebrate central nervous system: From axon guidance to synaptic function. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012 ; 4.
- Marchetti B, Pluchino S. Wnt your brain be inflamed? Yes, it Wnt! *Trends Mol Med* 2013 ; 19 : 144-56.
- Lecarpentier Y, Vallée A. Opposite interplay between PPAR gamma and canonical Wnt/ β -catenin pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurol* 2016 ; 7 : 100.
- Vallée A, Vallée J-N, Guillemin R, et al. Interactions between the canonical Wnt/ β -catenin pathway and PPAR gamma on neuroinflammation, demyelination, and remyelination in multiple sclerosis. *Cell Mol Neurobiol* 2017 ; doi: 10.1007/s10571-017-0550-9.
- Vallée A, Lecarpentier Y. Alzheimer disease: Crosstalk between the canonical Wnt/ β -catenin pathway and PPARs alpha and gamma. *Front Neurosci* 2016 ; 10 : 459.
- Li Q, Spencer NY, Pantazis NJ, et al. Alsln and SOD1(G93A) proteins regulate endosomal reactive oxygen species production by glial cells and proinflammatory pathways responsible for neurotoxicity. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 40151-62.
- Ma B, Hottiger MO. Crosstalk between Wnt/ β -catenin and NF- κ B signaling pathway during inflammation. *Front Immunol* 2016 ; 7 : 378.
- Angers S, Moon RT. Proximal events in Wnt signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009 ; 10 : 468-77.
- Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell* 2012 ; 149 : 1192-205.
- Seménov MV, Zhang X, He X. DKK1 antagonizes Wnt signaling without promotion of LRP6 internalization and degradation. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 21427-32.
- Niida A, Hiroko T, Kasai M, et al. DKK1, a negative regulator of Wnt signaling, is a target of the β -catenin/TCF pathway. *Oncogene* 2004 ; 23 : 8520-6.
- Ambacher KK, Pitzul KB, Karajgikar M, et al. The JNK- and AKT/GSK3 β - signaling pathways converge to regulate puma induction and neuronal apoptosis induced by trophic factor deprivation. *PLoS One* 2012 ; 7 : e46885.
- Chen Y, Guan Y, Liu H, et al. Activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway is associated with glial proliferation in the adult spinal cord of ALS transgenic mice. *Biochem. Biophys. Res Commun* 2012 ; 420 : 397-403.
- Chen Y, Guan Y, Zhang Z, et al. Wnt signaling pathway is involved in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis in adult transgenic mice. *Neurol Res* 2012 ; 34 : 390-9.
- Wang S, Guan Y, Chen Y, et al. Role of Wnt1 and Fzd1 in the spinal cord pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis-transgenic mice. *Biotechnol Lett* 2013 ; 35 : 1199-1207.
- Yang S-H, Li W, Sumien N, et al. Alternative mitochondrial electron transfer for the treatment of neurodegenerative diseases and cancers: Methylene blue connects the dots. *Prog Neurobiol* 2017 ; 157 : 273-91.
- Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab* 2011 ; 14 : 724-38.
- Schurr A. Cerebral glycolysis: a century of persistent misunderstanding and misconception. *Front Neurosci* 2014 ; 8 : 360.
- Bauernfeind AL, Barks SK, Duka T, et al. Aerobic glycolysis in the primate brain: reconsidering the implications for growth and maintenance. *Brain Struct Funct* 2014 ; 219 : 1149-1167.
- Obel LF, Müller MS, Walls AB, et al. Brain glycogen-new perspectives on its metabolic function and regulation at the subcellular level. *Front Neuroenergetics* 2012 ; 4 : 3.
- Patel AB, Lai JCK, Chowdhury GM, et al. Direct evidence for activity-dependent glucose phosphorylation in neurons with implications for the astrocyte-to-neuron lactate shuttle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014 ; 111 : 5385-90.
- Stobart JL, Anderson CM. Multifunctional role of astrocytes as gatekeepers of neuronal energy supply. *Front Cell Neurosci* 2013 ; 7 : 38.
- Bratic A, Larsson N-G. The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest* 2013 ; 123 : 951-7.
- Roche TE, Baker JC, Yan X, et al. Distinct regulatory properties of pyruvate dehydrogenase kinase and phosphatase isoforms. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2001 ; 70 : 33-75.
- Zhang S, Hulver MW, McMillan RP, et al. The pivotal role of pyruvate dehydrogenase kinases in metabolic flexibility. *Nutr Metab* 2014 ; 11 : 10.
- Lee I-K. The role of pyruvate dehydrogenase kinase in diabetes and obesity. *Diabetes Metab J* 2014 ; 38 : 181-6.
- Vallée A, Lecarpentier Y, Guillemin R, et al. Aerobic glycolysis hypothesis through Wnt/ β -catenin pathway in exudative age-related macular degeneration. *J Mol Neurosci MN* 2017 ; 62 : 368-79.
- Vallée A, Lecarpentier Y, Guillemin R, et al. Thermodynamics in gliomas: Interactions between the canonical Wnt/ β -catenin pathway and PPAR gamma. *Front Physiol* 2017 ; 8 : 352.
- Vallée A, Guillemin R, Vallée J-N. Vasculogenesis and angiogenesis initiation under normoxic conditions through Wnt/ β -catenin pathway in gliomas. *Rev Neurosci* 2017 ; 29 : 71-91.
- Yue X, Lan F, Yang W, et al. Interruption of β -catenin suppresses the EGFR pathway by blocking multiple oncogenic targets in human glioma cells. *Brain Res* 2010 ; 1366 : 27-37.
- Semenza GL. Regulation of metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2011 ; 76 : 347-53.
- McEwen BS, Reagan LP. Glucose transporter expression in the central nervous system: relationship to synaptic function. *Eur J Pharmacol* 2004 ; 490 : 13-24.
- Christofk HR, Vander Heiden MG, Harris MH, et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth. *Nature* 2008 ; 452 : 230-3.
- Lu L, Li D, Zhao D, et al. Acetylation targets the M2 isoform of pyruvate kinase for degradation through chaperone-mediated autophagy and promotes tumor growth. *Mol Cell* 2011 ; 42 : 719-30.
- Yang W, Xia Y, Hawke D, et al. PKM2 phosphorylates histone H3 and promotes gene transcription and tumorigenesis. *Cell* 2012 ; 150 : 685-96.
- Wise DR, DeBerardinis RJ, Mancuso A, et al. Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 18782-7.
- Tefera TW, Tan KN, McDonald TS, et al. Alternative Fuels in Epilepsy and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurochem Res* 2017 ; 42 : 1610-20.
- Browne SE, Yang L, DiMauro J-P, et al. Bioenergetic abnormalities in discrete cerebral motor pathways presage spinal cord pathology in the G93A SOD1 mouse model of ALS. *Neurobiol Dis* 2006 ; 22 : 599-610.
- Xie T, Deng L, Mei P, et al. Genome-wide association study combining pathway analysis for typical sporadic amyotrophic lateral sclerosis in Chinese Han populations. *Neurobiol. Aging* 2014 ; 35 : 1778.e9-1778.e23.
- Kim JE, Hong YH, Kim JY, et al. Altered nucleocytoplasmic proteome and transcriptome distributions in an in vitro model of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0176462.

TIRÉS À PART
A. Vallée