



Développement de traitements anticancéreux associant chimio-immunothérapie et composés mimétiques de la restriction calorique

Jonathan Pol

INSERM U1138 - Equipe « Métabolisme, Cancer et Immunité » du Pr. Guido Kroemer.

Centre de Recherche Biomédicale des Cordeliers, Paris, France.

Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France.

Université Sorbonne Paris Cité, Université Paris Descartes/Paris V, Paris, France.

Sorbonne Université, Université Pierre et Marie Curie/Paris VI, Paris, France.

Dans le cadre de la « Conférence de la Recherche » du comité 54 (Meurthe-et-Moselle) de la Ligue contre le Cancer, j'ai eu le plaisir de présenter nos derniers travaux de recherche préclinique concernant le bénéfice de la restriction calorique aux traitements des cancers.

La restriction calorique se définit par la réduction sans malnutrition de la fréquence et/ou de la quantité de l'apport calorique. Elle est communément réalisée soit de façon modérée mais prolongée dans le cadre des régimes hypocaloriques, soit de façon transitoire mais sévère dans le cadre du jeûne. La restriction calorique a été associée à une augmentation de la longévité et de l'espérance de vie en bonne santé, en ralentissant la neurodégénérescence et en réduisant l'incidence de nombreuses maladies, notamment cardiovasculaires, métaboliques, inflammatoires ainsi que les cancers [1, 2]. Ces observations effectuées dans des modèles expérimentaux restent à valider chez l'homme. Les résultats d'une première étude clinique destinée à challenger les théories du vieillissement ont été publiés en 2018 [3]. Ses auteurs ont quantifié le métabolisme énergétique, certains marqueurs du vieillissement et le stress oxydatif chez des patientes saines non-obèses (moyenne d'âge de 40 ans) soit nourries normalement (19 patientes) soit soumises à une réduction de leur apport calorique de 15 % pendant 2 ans (34 patientes). Les conclusions ont révélé un ralentissement du métabolisme énergétique accompagné d'une réduction du stress oxydatif dans la cohorte soumise à la restriction calorique. Considérant que le stress oxydatif est actuellement considéré comme le principal responsable du vieillissement, cette étude fournit de premiers indices quant à un ralentissement du vieillissement des tissus, et donc de l'incidence de maladies liées à l'âge, grâce à la restriction calorique chez l'humain [3].

En plus de son intérêt dans la prévention de maladies, la restriction calorique a également démontré des bienfaits dans le traitement de différentes maladies dans des modèles précliniques. Bon nombre d'études sont en cours pour évaluer leur bénéfice clinique chez des patients atteints de diverses pathologies. Plusieurs équipes, dont la nôtre, ont mis en évidence que le jeûne présentait un intérêt particulier pour le traitement des cancers. Plus exactement, chez la souris, le jeûne permettait d'augmenter l'efficacité de chimiothérapies contre différents modèles de tumeurs [4-6]. Toujours chez la souris, le jeûne présentait un second avantage : il protégeait les tissus sains, non cancéreux, des effets toxiques de la chimiothérapie, autrement dit de ses effets secondaires délétères [7]. Après avoir caractérisé la signature biochimique et physiologique du jeûne, nous avons recherché et identifié des composés capables de mimer le jeûne [8]. Parmi ces composés, appelés *caloric restriction mimetics* ou CRMs, figurent notamment l'hydroxycitrate (principe actif de la plante *Garcinia cambogia*) [9], la spermidine (une polyamine enrichie dans les légumes) [10] ou le resvératrol (un polyphénol enrichi dans le vin rouge) [11]. De façon remarquable, nous avons montré que ces CRMs étaient capables, comme le jeûne, d'améliorer l'efficacité de chimiothérapies anticancéreuses tels que l'anthracycline mitoxantrone (approuvée pour la prise en charge du cancer du sein, de leucémies et de lymphomes) ou le sel de platine oxaliplatine (appliqué pour le traitement du cancer du colon). Cette efficacité a été observée contre des modèles murins de fibrosarcome, de cancers colorectaux, pulmonaires et mammaires. L'activité antitumorale résultait de l'induction de l'autophagie (un processus cellulaire impliqué dans la dégradation et le recyclage des composants cellulaires) au sein des cellules malignes ainsi que de la stimulation du système immunitaire, et particulièrement des lymphocytes T CD8⁺. Plus récemment, nos travaux ont montré que les CRMs sensibilisaient les tumeurs traitées par chimiothérapie à l'immunothérapie aux anticorps anti-PD1. Cette tri-thérapie résultait en un taux remarquable (>70 %) de rémission complète dans le modèle de fibrosarcome [12]. Des études sont en cours pour déterminer si cette combinaison de CRMs + chimiothérapie + anti-PD1 est aussi efficace contre d'autres modèles tumoraux. Des essais cliniques sont envisagés. Enfin, nous évaluerons si les CRMs peuvent améliorer l'efficacité d'autres traitements anticancéreux comme la radiothérapie et la virothérapie oncolytique.



Références

1. Balasubramanian et al. EBioMedicine. 2017 Jul;21:37-44.
2. Colman et al. Science. 2009 Jul 10;325(5937):201-4.
3. Redman et al. Cell Metab 2018;27(4):805-815.e4.
4. Raffaghello et al. PNAS 2008;105(24):8215-20.
5. Lee et al. Sci Transl Med 2012;4(124):124ra27.
6. Pietrocola, Pol et al. Cancer Cell 2016;30(1):147-160.
7. Lee et al. Drug Resist Updat 2012;15(1-2):114-22.
8. Madeo et al. Nat Rev Drug Discov 2014;13(10):727-40.
9. Hu et al. Acta Crystallogr D Struct Biol 2017;73(Pt 8):660-671.
10. Atiya Ali et al. Food Nutr Res 2011;14:55.
11. Springer et al. Nutrients 2019;11(1). pii: E143.
12. Lévesque et al. Manuscrit en préparation.