

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique
Université SAAD DAHLEB-BLIDA I



Faculté Science de la Nature et de la Vie
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention d'un Diplôme de master II

Option : Biologie Cellulaire et Moléculaire

Chef d'option : Pr SAADI. L

Jeûne/régime restrictif et cancer :
Aspect cellulaire et moléculaire

Réalisé par :

M^{elle} BELALEM Torkia Yasmine

M^{elle} GHIDA Romaïssa

Soutenu le 15-07-2021

Devant le jury composé de :

Madame CHALAL N.	MCB	USDB1	Présidente
Madame KANANE A.	MCB	USDB1	Examinatrice
Madame CHERRALLAH A.	MCB	USDB1	Promotrice

Remerciements

Nous remercions en premier lieu **ALLAH** le tout puissant de nous avoir illuminer et ouvert les pertes de savoir, et nous avoir donné la volonté et le courage d'élaborer ce travail.

Nous tenons à remercier profondément et sincèrement tous ceux qui ont participer à la réalisation de ce travail plus particulièrement nos profonds remerciements s'adressent en premier lieu.

A notre promotrice **DR. CHERRALLAH AMIRA**, d'avoir accepté de diriger ce mémoire, pour son aide, sa patience, sa confiance, ses précieux conseils, et ses encouragement...tout au long de la réalisation de ce mémoire. Pour tout cela nous tenons à vous exprimer nos sentiments de profonde gratitude.

Nous tenons d'exprimer notre respect aux membres de jury.

Nous commençons d'abord par le **DR. CHELAL N** qui a accepté de consacrer du temps a examiner et juger ce travail comme présidente de jury. Qu'elle soit assurée de notre respectueuse considération.

On remercie infiniment **DR. KANANE A** pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de juger ce master et d'être examinatrice.

Nous voulons témoigner notre profond respect à notre chef d'option **Pr. SAADI L** pour son professionnalisme et ses efforts.

Nos remerciements s'adressent également à tous nos professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles pendant les cinq années de notre parcours.

Dédicace

Je remercie le bon dieu, le tout puissant de m'avoir donné le courage, la volonté et la santé pour terminer ce modeste travail

Je dédie ce travail

A mes **chers parents**

Ma mère qui m'a toujours dirigé, guidé et encouragé afin de me voir affronter la vie avec sérénité et courage.

Mon père qui a sacrifié toute sa vie afin de me voir devenir ce que je suis pour m'avoir montré comment résoudre les problèmes et se tenir prête à toutes éventualité.

Avoir des parents comme vous à mes côtés fait de moi ce que je suis aujourd'hui

Merci beaucoup de m'avoir soutenu sans condition, de la confiance que vous m'avez accordée et de l'amour éternel dont vous m'avez bénie.

A ma famille

Mon petit frère adorable, **mes cher grand-mère, mes tentes et mes oncles**

Pour leurs encouragements et leurs prières pour moi tout le long de mes année d'études

A mon binôme **Romaissa**

Merci pour ton sérieux et tes sacrifices pour réaliser ce travail je te souhaite le bonheur dans toute ta vie personnelle et professionnelle.

Pour tous mes amies et surtout **Wafa, Leila, Lamia** et **Amira** qui mon soutenu et encouragé durant mon parcours universitaire.

Merci d'être toujours là pour moi.

Torkia Yasmine

Dédicace

Je dédie ce travail

A celle qui m'a donné à la vie qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à **ma chère Mère**.

A **mon père**, qui a été mon ombre durant toutes mes années d'études, qui a veillé à me donner l'aide, à m'encourager et me protéger,

A mon adorable sœur **Sarah** et ma belle-sœur **Ibtissem** qui m'ont beaucoup encouragé.

A mes frères **Akram** et **Aymen**.

A mes chères amies **Lynda**, **Marwa**, **Nada**, pour leurs aide et support dans les moments difficiles.

A ma chère binôme **Yasmine**, pour son soutien moral, sa patience et compréhension tout le long de ce travail.

A **ma famille** et mes cousines **Amina** et **Soumia**.

A tous ceux qui m'aime

A tous ceux que j'aime

Que dieu vous garde et vous protège.

Romaïssa.

Résumé

Les traitements contre la progression du cancer sont en permanente évolution et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques reste un challenge pour la communauté scientifique.

Dans ce travail théorique nous avons tenté d'évaluer une étude bibliographique réalisé en France sur les effets préventifs et thérapeutique du cancer ainsi qu'analyser deux articles, le premier traitant l'impact de la restriction en glucose imposée par les tumeurs sur la fonction des lymphocyte T ainsi que l'effet du traitement par les anticorps bloquant (anti-PD-1, anti-PDL-1 et anti-CTLA4) alors que le deuxième vise à prouver les effets de la privation en glucose sur les fonctions effectrices anti tumorales des cellules T et cherchent à démontrer que le métabolite phosphoenolpiruvate est un point de control clé de la réponse anti tumorale des cellules T.

Les résultats obtenus dans le bilan n'apportent pas de preuves suffisantes sur l'effet préventif ou thérapeutique du jeûne et des régimes restrictifs chez l'homme. Cependant, les résultats des deux autres travaux ont démontré que la consommation du glucose par les cellules tumorales restreint métaboliquement les cellules T en favorisant la progression tumorale ainsi que l'utilisation des anticorps bloquant les points de contrôle contre CTLA-4, PD-1 et PD-L1. D'un autre coté, l'activation de la production du phosphoenolpiruvate restaurent le glucose dans le microenvironnement tumoral, favorisant la glycolyse dans les lymphocytes T.

Mots clés : Jeûne, régimes restrictifs, cancer, glucose, microenvironnement tumoral, point de contrôle, anticorps, phosphoenolpiruvate.

Abstract

Treatments against cancer progression are constantly evolving and the identification of new therapeutic targets remains a challenge for the scientific community.

In this theoretical work we tried to evaluate a bibliographic study carried out in France on the preventive and therapeutic effects of cancer as well as to analyze two articles, the first dealing with the impact of the glucose restriction imposed by tumors on the function of T lymphocyte as well as the effect of treatment with blocking antibodies (anti-PD-1, anti-PDL-1 and anti-CTLA4) while the second aims to prove the effects of glucose deprivation on anti-tumor effector functions cells and seek to demonstrate that the phosphoenolpyruvate metabolite is a key checkpoint in the T cell anti-tumor response.

The results obtained in the assessment do not provide sufficient evidence on the preventive or therapeutic effect of fasting and restrictive diets in men. However, the results of the other two studies demonstrated that the consumption of glucose by tumor cells metabolically restricts T cells by promoting tumor progression as well as the use of antibodies blocking checkpoints against CTLA-4, PD-1 and PD-L1. On the other hand, activation of phosphoenolpyruvate production restores glucose in the tumor microenvironment, promoting glycolysis in T cells.

Key words : fasting, restrictive diets, cancer, glucose, tumor microenvironment, checkpoint, antibody, phosphoenolpyruvate.

المخلص

العلاجات ضد السرطان هي في تطور مستمر و تحديد أهداف علاجية جديدة لا يزال يمثل تحديًا للمجتمع العلمي. حاولنا في هذا العمل النظري تقييم دراسة ببيولوجرافية أجريت في فرنسا حول الآثار الوقائية والعلاجية للسرطان بالإضافة إلى تحليل مقالتين، الأولى تتناول تأثير تقييد الجلوكوز الذي تفرضه الأورام على وظيفة الخلايا للمفاوية التائية بالإضافة إلى تأثير العلاج بالأجسام المضادة على الخلايا المضادة للورم والسعي لإثبات ذلك بينما يهدف الثاني إلى إثبات تأثير الحرمان من الجلوكوز على الخلايا المؤثرة المضادة للورم والسعي لإثبات ذلك مستقلب الفوسفوينول بيروفات هو نقطة تفتيش رئيسية في استجابة الخلايا التائية المضادة للورم

النتائج التي تم الحصول عليها في التقييم لا تقدم أدلة كافية على التأثير الوقائي أو العلاجي للصيام والأنظمة الغذائية التقييدية ومع ذلك، أظهرت نتائج الدراستين الأخرين أن استهلاك الجلوكوز بواسطة الخلايا السرطانية يحد من فعالية نشاط الخلايا التائية من خلال تعزيز تطور الورم من ناحية أخرى، يؤدي تنشيط إنتاج الفوسفوينول بيروفات إلى استعادة الجلوكوز في البيئة الدقيقة للورم، مما يعزز تحلل الجلوكوز في الخلايا التائية.

الكلمات المفتاحية: الأنظمة غذائية، الصيام، سرطان، جلوكوز، بيئة الجزيئة للورم، حاجز، فوسفوينول بيروفات، جسم مضاد.

Abréviations

ACC1 : Acétyl-coenzyme A carboxylase.

ACC2 : Acetyl-CoA carboxylase 2.

AKT : Serine/threonine kinase (protéine kinase B).

AMPK : AMP-activated protein kinase.

Anti-CTLA4 : Anti cytotoxic T lymphocyte associated protein 4.

Anti-PD-1 : Anti programmed cell death protein 1.

Anti-PDL-1 : Anti programmed death-ligand 1.

ATG12 : Autophagy related 12.

ATG5 : Autophagy related 5.

ATGL16 : Autophagy related ligand 16.

ATP : Adenosine triphosphate.

Bcl-2 : B-cell lymphoma 2.

Braf/Pten : Melanoma model.

c-Myc : MYC proto-oncogene.

CTLA4 : cytotoxic T lymphocyte associated protein 4.

DSR : Differential stress resistance.

DSS : Differential stress sensitization.

ECAR : Extracellular acidification rate.

EIF2 α : Eukaryotic Initiation Factor 2.

FOXO : Forkhead box transcription factors of the class O.

GAPDH : Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase.

GH : growth hormone.

GLUT : Glucose Transporter.

HIF1 α : Hypoxia-inducible factor 1-alpha.

HK2 : Hexokinase 2.

HMG-CoA : Hydroxyméthylglutaryl-CoA synthase.

HO1 : Heme Oxygenase 1.

IGF1 : Insulin-like growth factor 1.

IGFBP1 : L' Insulin-like growth factor-binding protein 1.

INF γ : Interferon gamma.

IRE1 : Inositol-requiring enzyme 1.

JNK1 : c-Jun N-terminal kinases.

LC3 : Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3.

LDHA : Lactate dehydrogenase A.

LKB1 : Liver kinase B1.

MAPK : Mitogen-activated protein kinases.

MDSCs : Myeloid-derived suppressor cell.

mTOR : Mammalian target of rapamycin.

NAD⁺ : Nicotinamide adénine dinucléotide.

NFAT1/2 : Nuclear factor of activated T-cells.

NRF2 : The nuclear factor erythroid 2-related factor 2.

Nur 77 : Nuclear receptor 4A1.

OCT4 : Octamer-binding transcription factor 4.

PCK1 : Phosphoenolpyruvate Carboxykinase 1.

PD-1 : programmed cell death protein 1.

PK1 : 3- Phosphoinositide-dependent kinase-1.

PD-L1 : programmed death-ligand 1.

PEP : Phosphoénolpyruvate.

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase.

PPAR α : Peroxisome proliferator-activated receptor.

RC : Restriction calorique.

ROS : Reactive Oxygen species.

SERCA : Sarco / Réticulum Endoplasmique Ca²⁺-ATPase.

SIRT1 : La sirtuine 1.

SOD : Superoxyde dismutase.

Sommaire

Introduction	01
I Généralités	02
I.1 Jeûne et régimes restrictif	02
I.2 Effet du jeûne/régime restrictif sur l'organisme	03
I.3 Effet du jeûne sur le métabolisme et les hormones	04
I.4 Conséquences du jeûne/régime restrictif sur le stress oxydatif	05
I.5 Effet du jeûne/ régime restrictif sur l'autophagie	06
I.6 Cancer	09
I.6.1 Caractéristiques du cancer	09
I.6.2 Microenvironnement tumoral	12
I.6.3 Métabolisme des cellules cancéreuses	13
I.6.4 Relation cancer – jeûne – régime restrictif	16
II Analyse expérimentale	19
II.1 Impact du jeûne/régime restrictif sur le cancer	19
II.2 Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression	21
II.3 Approche expérimentale de l'article Phosphoenolpyruvate Is a Metabolic Checkpoint of Anti- tumor T Cell Responses	22
III Résultats	25
III.1 Analyse du rapport jeûne, régimes restrictifs et cancer : revu systématique des donné Scientifique et analyse socio-anthropologique sur la place du jeûne en France	25
III.2 Résultat de l'article Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression	26
III.3 Résultat de l'article Phosphoenolpyruvate Is a Metabolic Checkpoint of Anti-tumor T Cell Responses	27
IV Discussion	32
IV.1 Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression	32
IV.2 Phosphoenolpyruvate Is a Metabolic Checkpoint of Anti-tumor T Cell Responses	33
Conclusion	35

Introduction

Malgré le développement exponentiel qu'on vit au vingt et unième siècle, de nombreux problèmes de santé ont augmenté avec notre nouvelle hygiène et mode de vie. Ces changements sont toujours associés à de grands problèmes de santé ce qui a poussé l'Homme à chercher des solutions basées sur des interventions bio et naturelles.

Les régimes alimentaires comme la restriction calorique et le jeûne sont des pratiques connues pour être appliquées depuis longtemps et l'envie de retourner vers la nature a poussé les scientifiques à chercher à mieux comprendre l'effet de ces diètes sur le développement et le traitement des maladies du siècle comme le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives mais surtout le cancer.

Le cancer est l'une des principales causes de décès et un obstacle important à l'augmentation de l'espérance de vie dans tous les pays du monde car selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé en 2019, le cancer est la première ou la deuxième cause de décès avant l'âge de 70 ans dans 112 des 183. Dans le monde, on estime que 19,3 millions de nouveaux cas de cancer et près de 10,0 millions de décès par cancer se sont produits en 2020 (Sung et al., 2021). De ce fait, il faut penser à de nouvelles approches préventives et thérapeutiques non coûteuses et simples, autrement dit trouver le bon type de jeûne ou régime restrictif qui prévient en premier lieu le cancer et peut être utilisé en combinaison avec les traitements classiques pour améliorer la guérison.

L'altération du métabolisme est l'une des caractéristiques du cancer car il est connu que la cellule tumorale consomme beaucoup de glucose. De plus, les conditions du microenvironnement tumoral favorisent le développement de la tumeur en boostant sa croissance et en influençant négativement la réponse des cellules T du système immunitaire.

L'objectif de cette recherche bibliographique est de définir l'effet préventif et thérapeutique du jeûne/régime restrictif et comprendre l'impact de la restriction du glucose sur les lymphocytes T dans le microenvironnement tumoral.

Par ailleurs, dans ce travail, nous avons tenté de démontrer que la reprogrammation métabolique des cellules T pour augmenter la production de phosphoenolpyruvate (PEP) représente une stratégie prometteuse pour améliorer la réponse anti tumorale médiée par les cellules T et améliorer ainsi les résultats de l'immunothérapie car des altérations de la disponibilité des nutriments dans le microenvironnement tumoral peuvent limiter l'activité des lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL)

Pour relever ces défis, nous devons mieux comprendre ce qui cause l'épuisement des cellules T dans les tumeurs, et nous émettons l'hypothèse que les états métaboliques des lymphocytes infiltrant la tumeur et des cellules tumorales, ainsi que d'autres types de cellules dans le microenvironnement tumoral, sont des composants clés de ce processus.

I- Généralités

I. 1. Jeûne et régime restrictif

La restriction alimentaire est une approche durant laquelle la personne subit une privation volontaire de la consommation d'une composition nutritionnelle sélectionnée ou entière sans compromettre l'équilibre énergétique ou induire la malnutrition (Yong-Quan Ng et al., 2019).

Au fil des ans plusieurs types et variantes des régimes de restriction alimentaire sont apparus tel que :

Le Jeûne

Il est défini comme étant des périodes de privation calorique allant de quelques heures à quelques jours (varient généralement de 12 heures à 3 semaines). Il représente une intéressante alternative à la restriction calorique, car certains régimes de jeûne sont plus faciles à respecter et peuvent être mieux tolérés (Bose et al., 2020).

La restriction calorique

C'est une technique ou un mode d'alimentation qui a pour but de réduire l'apport calorique quotidien de 15 à 40 % sur une longue période donc de façon chronique tout en maintenant la fréquence des repas (Yong-Quan Ng et al., 2019a; Zhang et al., 2020).

Le jeûne intermittent

Le jeûne intermittent consiste en l'arrêt complet de la prise alimentaire sans restriction hydrique, pendant une durée variable (de quelque heure à quelques jours), de manière répétée ou non (*Fiche-Repères-INCA-NACRe-Jeune_regimes_restrictifs_et_cancer_2017.pdf*, s. d.).

Le régime imitant le jeûne

C'est un régime diététique médicalement conçu à base de plantes conçu pour obtenir des effets similaires à ceux du jeûne. Il est caractérisé par une très faible teneur en calories, en sucres et en protéines qui recréent de nombreux effets du jeûne à l'eau uniquement, mais avec une meilleure observance du patient et une réduction nutritionnelle (Buono & Longo, 2018; Nencioni et al., 2018).

La restriction diététique

Elle peut également se référer à des restrictions de composants macromoléculaires particuliers du régime, sans affecter l'apport calorique quotidien (par exemple, une faible teneur en protéines compensée par une forte teneur en graisses) (Brandhorst & Longo, 2016).

Le jeûne périodique

Il se distingue du jeûne intermittent car la fréquence des repas est interrompue et l'apport calorique est réduit de manière drastique pendant des périodes allant généralement de 48 heures à 3 semaines (Brandhorst & Longo, 2016).

Le régime cétogène

Le régime cétogène est un régime alimentaire qui a une teneur normale en calories, riche en graisses et pauvre en glucides, il peut également réduire les niveaux d'IGF1 et d'insuline (de plus de 20 % par rapport aux valeurs de base), bien que ces effets sont affectés par les niveaux et les types de glucides et de protéines dans l'alimentation. Les régimes imitant le jeûne sont également cétogènes parce qu'ils ont une teneur élevée en graisses et ont la capacité d'induire des élévations substantielles dans les niveaux de corps cétoniques circulants (Nencioni et al., 2018).

Le régime hydrique

Le régime hydrique japonais consiste à boire plusieurs verres d'eau à température ambiante dès le matin. Cette diète suggère plusieurs bienfaits comme la perte du poids, détoxification, amélioration du métabolisme et règle les problèmes gastriques (Seth, 2019).

I. 2. Effet du jeûne/régime restrictif sur l'organisme

Tous d'abord, il faut savoir que l'état de jeûne est divisé en trois étapes : l'état de jeûne précoce, l'état de jeûne intermédiaire et l'état de jeûne prolongé. L'état de jeûne précoce est initié après la période post-absorptive et se poursuit pendant environ 24 à 48 h après le dernier repas (Patel & Harris, 2016).

Pendant le jeûne, plusieurs changements vont se produire sur l'activité des voies métaboliques car au cours de ce dernier, l'organisme génère l'énergie et les métabolites nécessaires principalement du tissu adipeux et des muscles. En parallèle, le jeûne induit le changement des niveaux d'hormones et des métabolites circulants ce qui se traduit par la réduction de la division cellulaire et de l'activité métabolique des cellules normales (Nencioni et al., 2018).

I- 3. Effet du jeûne sur le métabolisme et les hormones

Pendant le jeûne, des changements métaboliques et hormonaux ont lieu dans les tissus afin de maintenir l'homéostasie énergétique. La réponse à cet état est influencée par les taux circulants de glucose, d'insuline, de glucagon, d'hormone de croissance (GH), de facteur de croissance de l'insuline 1 (IGF-1), de glucocorticoïdes et d'adrénaline (Nencioni et al., 2018).

Au cours du régime restrictif ou du jeûne, l'état énergétique de l'organisme est réduit, ce qui entraîne des diminutions correspondantes de la glycémie, de l'insuline, de facteur de croissance de l'insuline 1 (IGF-1), des hormones de croissance, des hormones sexuelles et des hormones thyroïdiennes T3 (Patel & Harris, 2016a; Yong-Quan Ng et al., 2019).

Pendant la phase initiale du jeûne dite de post-absorption et qui dure généralement de 6 à 24 heures, les niveaux d'insuline commencent à baisser et les niveaux de glucagon augmentent, entraînant une réduction du rapport de l'insuline circulante/glucagon. Ceci favorise l'action du glucagon au niveau cellulaire et la dégradation des réserves de glycogène hépatique (épuisés généralement après environ 24 heures) afin de libérer le glucose qui sera utilisé pour produire de l'énergie (Nencioni et al., 2018; Patel & Harris, 2016).

L'activité biologique de l'IGF1 est en partie limitée par une augmentation des niveaux de protéine 1 de liaison au facteur de croissance analogue à l'insuline (IGFBP1), qui se lie à l'IGF1 circulant et empêche son interaction avec le récepteur de surface cellulaire correspondant (Nencioni et al., 2018).

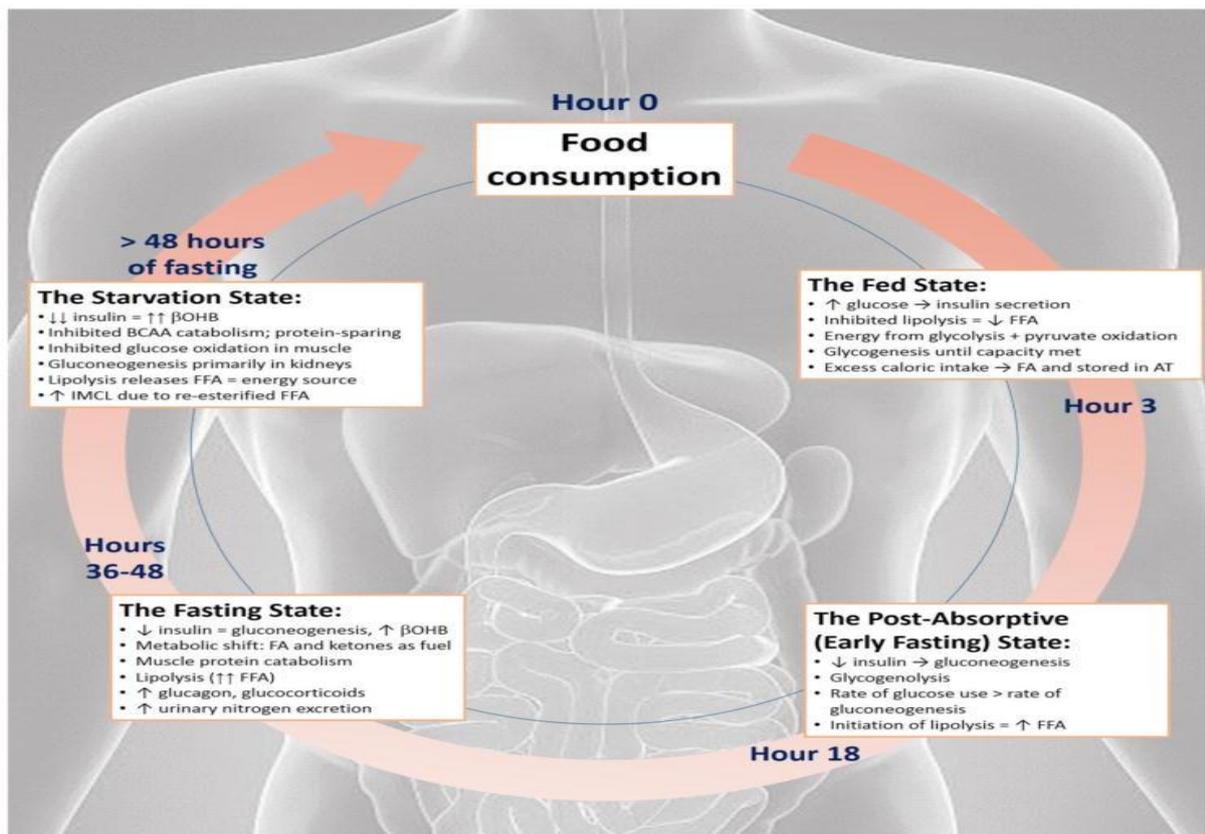


Figure 1 : Modifications métaboliques suite à un jeûne (Stockman et al., 2018).

Le glucagon et les faibles taux d'insuline ainsi que les glucocorticoïdes et l'adrénaline jouent un rôle très important dans l'adaptation métabolique au jeûne, en aidant à maintenir la glycémie et en stimulant la lipolyse qui induit la dégradation des triglycérides stockés principalement dans le tissu adipeux en glycérol et en acides gras libres (Nencioni et al., 2018).

Durant le jeûne, la plupart des tissus utilisent les acides gras pour produire de l'énergie, alors que le cerveau dépend du glucose et des corps cétoniques produits par les hépatocytes à partir de l'acétyl-CoA généré par la β-oxydation des acides gras ou à partir d'acides aminés cétonogènes (Nencioni et al., 2018).

De plus, le jeûne diminue les niveaux de la leptine circulante, une hormone inhibant la faim principalement fabriquée par les adipocytes, tout en augmentant les niveaux d'adiponectine, qui augmente la dégradation des acides gras, à savoir aussi que durant cette restriction les niveaux du cortisol augmentent (Nencioni et al., 2018) (Yong-Quan Ng et al., 2019).

Le statut énergétique cellulaire inférieur entraînera une réduction de l'activité mitochondriale et de la respiration aérobie, augmentant le rapport AMP : ATP et les niveaux de NAD⁺ (Yong-Quan Ng et al., 2019).

Les niveaux réduits d'insuline, de glucose et d'hormone de croissance régulent négativement les voies de signalisation de l'insuline et de l'IGF-R, inactivant l'axe RAS/MAPK, réprimant la croissance et la prolifération cellulaires et favorisant l'apoptose. La répression de la signalisation IGF-R inclura la voie PI3K et inhibera mTORC1 en aval, favorisant l'autophagie. L'inhibition de mTORC1 peut également se produire via l'AMPK activée en réponse au jeûne (Yong-Quan Ng et al., 2019).

Une fonction mTORC1 diminuée peut favoriser la cétogenèse et la lipolyse, et réprimer la glycolyse et la glutaminolyse. De plus, la fonction diminuée de mTORC1 inhibe également HIF-1 α , qui régule à la baisse les processus biologiques clés tels que le métabolisme du glucose, l'angiogenèse et la progression du cycle cellulaire (Yong-Quan Ng et al., 2019).

Durant le jeûne, deux principaux capteurs d'énergie seront activés, l'AMPK et SIRT1. L'AMPK activée inhibera la synthèse du glycogène, ACC1 (acétylcoenzyme A carboxylase1), ACC2 (acétylcoenzyme A carboxylase2) et HMG-CoA (3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A) pour entraîner une réduction de la synthèse des acides gras. Cependant, SIRT1 activé peut améliorer la cétogenèse et la lipolyse, et réguler négativement la glycolyse et la glutaminolyse. Ces effets peuvent également être dus à une activation de PPAR α (Yong-Quan Ng et al., 2019).

I- 4. Conséquences du jeûne/régime restrictif sur le stress oxydatif

Le jeûne, les niveaux d'IGF1 et la signalisation en aval diminuent, réduisant l'inhibition médiée par l'AKT des facteurs de transcription FOXO, permettant à ces derniers de transactiver les gènes, conduisant à l'activation d'enzymes antioxydantes à activité protectrice telles que l'hémoxygénase 1 (HO1), la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase (Nencioni et al., 2018).

La voie NRF2 est également déclenchée par le jeûne/régime restrictif, qui aide ainsi à augmenter la production d'enzymes antioxydantes protectrices et la biogenèse mitochondriale pour réduire l'activité des ROS. Avec des niveaux inférieurs de ROS, les altérations de l'ADN seront réduites et la stabilité du génome sera maintenue (Yong-Quan Ng et al., 2019).

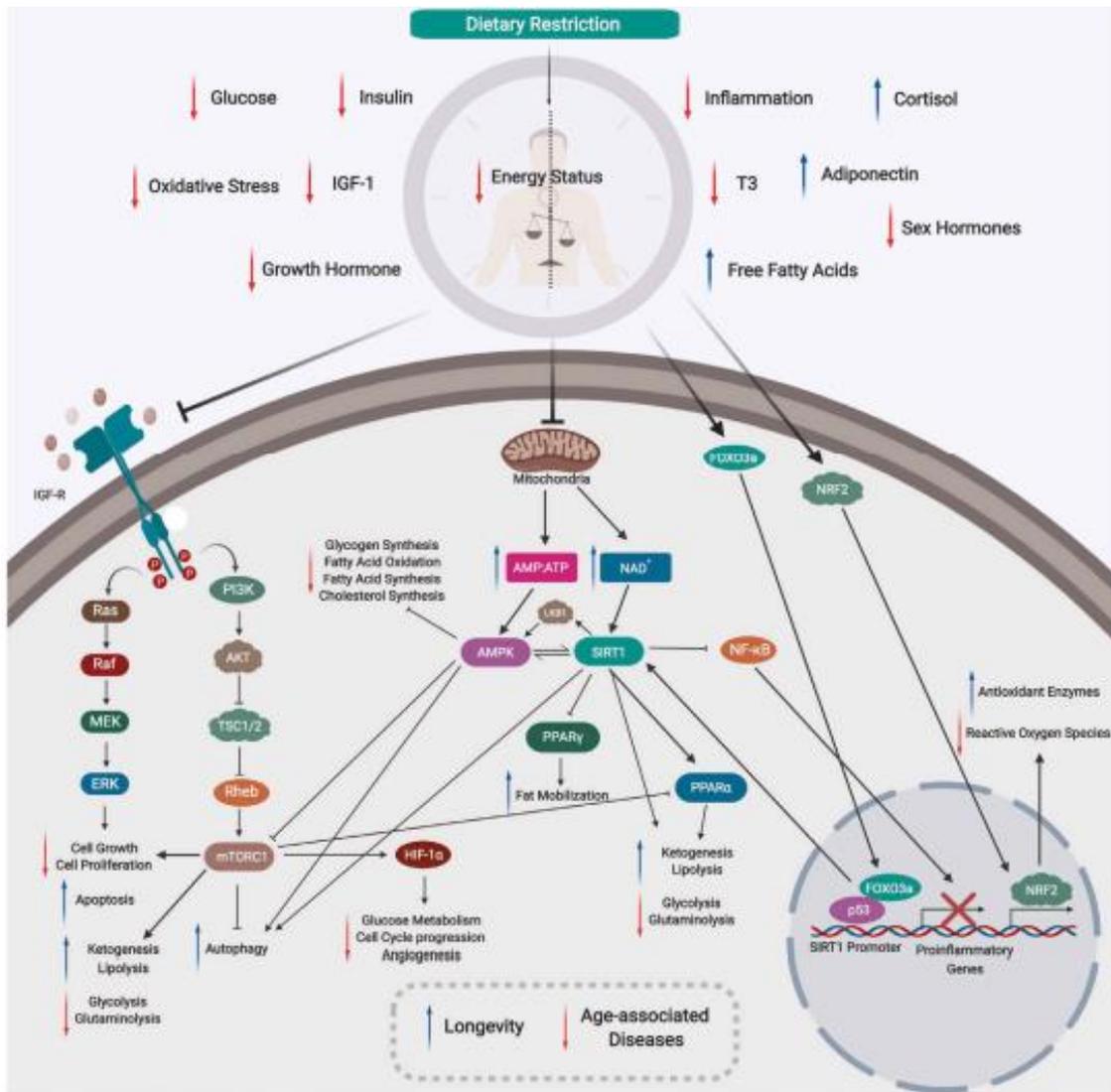


Figure 2 : Effets cellulaires du jeûne/régime restrictif (Yong-Quan Ng et al., 2019).

I- 5. Effet du jeûne/ régime restrictif sur l'autophagie

Dans des conditions de faible disponibilité des nutriments, telles que celles qui se produisent pendant le jeûne, le flux autophagique augmente dans les cellules normales et malignes, afin de libérer des substrats métaboliques par dégradation des structures intracellulaires telles que les protéines endommagées et les mitochondries. Par exemple, pendant les périodes de jeûne de 12- 24 heures, les souris subissent une induction de l'autophagie dans plusieurs tissus, y compris le foie, les reins, l'estomac, les intestins et les neurones. Plus précisément, le jeûne active puissamment l'AMPK dans de nombreux tissus, y compris les muscles squelettiques, les adipocytes et l'hypothalamus (Cozzo et al., 2020).

L'autophagie est un processus de dégradation lysosomale qui sert à éliminer les organites dysfonctionnels et à maintenir la stabilité génomique en éliminant les fragments génomiques excisés. Il régule les réponses des cellules eucaryotes aux stress cellulaires (Buono & Longo, 2018).

Diverses voies de signalisation ont été impliquées dans la régulation positive ou négative de l'autophagie. Les voies de signalisation phosphatidylinositol 3-kinase/cible mammalienne de la rapamycine (PI3K/mTOR) et protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) sont apparues comme le conduit central de la régulation de l'autophagie (figure 3). mTOR peut être activé par des facteurs de croissance signalés par la voie PI3K/Akt de classe I, et inhibé par l'AMPK et p53. Une fois activé, mTOR exerce un effet négatif sur l'autophagie en phosphorylant un complexe de protéines d'autophagie (ULK1/2), ce qui inhibe la cascade d'autophagie en aval. En revanche, l'AMPK peut supprimer la signalisation de mTORC1 pour stimuler l'autophagie par la phosphorylation de TSC1/2. Plusieurs des gènes suppresseurs de tumeurs connus (p53, PTEN, TSC1/TSC2) et des gènes associés aux tumeurs (p21, AKT) stimulent ou inhibent également l'autophagie, respectivement (Sui et al., 2013).

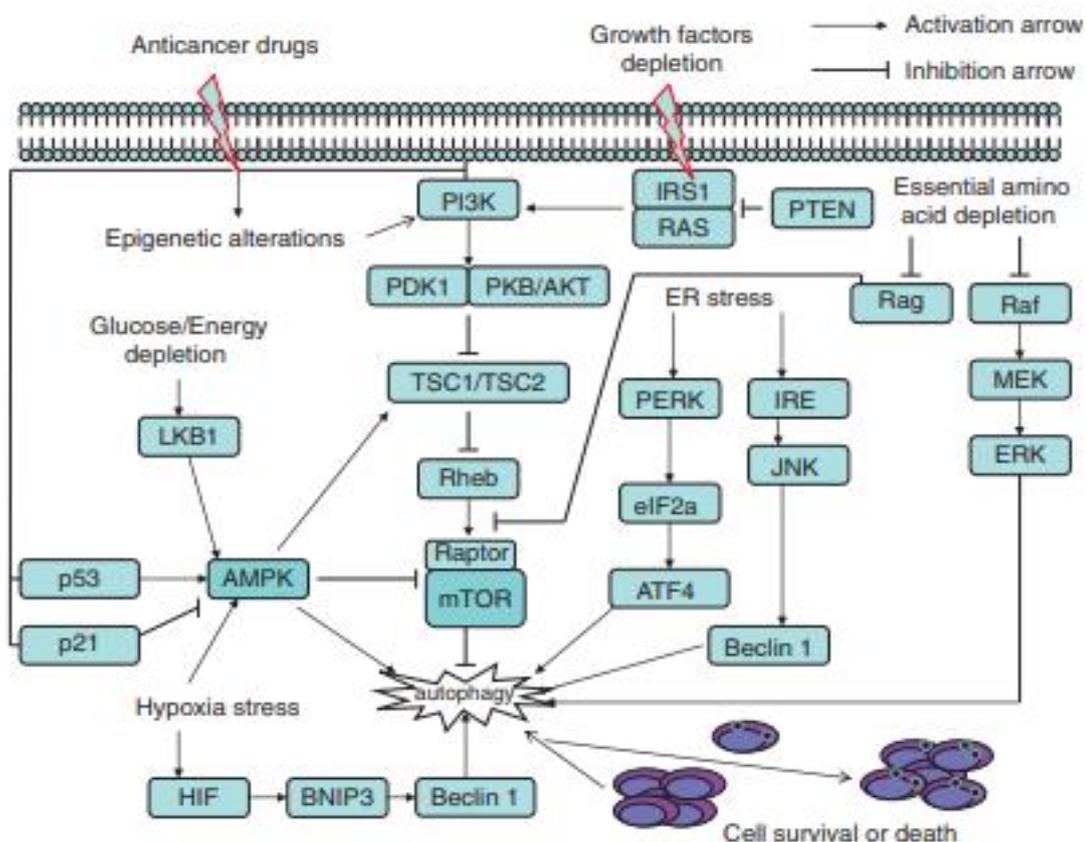


Figure 3 : Relations entre la signalisation liée à l'autophagie et le contrôle de la croissance cellulaire en réponse au stress (Sui et al., 2013).

L'autophagie a été impliquée dans les effets de la restriction calorique (RC) sur la longévité, et des modèles animaux ont également démontré que l'induction de l'autophagie est nécessaire à la survie pendant le jeûne, puisqu'elle est nécessaire pour prévenir l'hypoglycémie fatale et la perte de poids. Dans le contexte du cancer, la RC chronique a démontré des effets suppresseurs sur les cancers du sein, du côlon, de la prostate, et du pancréas dans des modèles animaux (Cozzo et al., 2020).

L'autophagie est également induite par une variété de stress métaboliques tels que le stress du réticulum endoplasmique (RE), l'hypoxie, le stress oxydatif, l'expression de protéines sujettes aux agrégats, la privation de glucose, etc. Le stress du RE stimule l'autophagie par le biais des voies PERK/facteur d'initiation eucaryote 2 α (eIF2 α) et IRE1/JNK1. L'activation d'IRE1/JNK favorise la phosphorylation de Bcl-2 et de p53, ce qui a pour effet d'interférer avec la liaison de Bcl-2 à Beclin 1 et de provoquer la mort cellulaire autophagique dans les cellules cancéreuses (Sui et al., 2013).

Les systèmes de conjugaison ATG12- ATG5- ATG16L et LC3 sont régulés par l'état d'acétylation des protéines, ce qui permet de lier davantage le flux autophagique à l'état énergétique et nutritif de la cellule. Des niveaux élevés d'acétyl CoA, caractéristiques d'un état d'alimentation et de haute énergie, répriment l'autophagie par l'acétylation d'ATG5, ATG7, ATG12 et LC3 par l'acétyltransférase (Cozzo et al., 2020). À l'inverse, Le jeûne et la restriction calorique entraînent une augmentation du rapport cellulaire NAD⁺/NADH, ce qui se traduit par des concentrations élevées de NAD⁺/NADH nécessaire à l'activité des sirtuines qui stimule l'autophagie par la désacétylation directe des mécanismes Atg et LC3 (Cozzo et al., 2020).

I- 6. Cancer

Le cancer est une croissance incontrôlée de cellules transformées qui ont subi des changements qui leur permettent de former des tumeurs (Pandya et al., 2016) ; (Parsa et al., 2016). Les cellules compriment les cellules normales, envahissent leurs limites et utilisent les nutriments comme carburant nécessaire à leur croissance accélérée (Parsa et al., 2016).

Le mot « tumeur » fait référence à l'accumulation d'un groupe de cellules cancéreuses dans le corps. En réalité, toutes les tumeurs ne sont pas cancéreuses car ils sont divisés en deux catégories, il existe des tumeurs dites bénignes et d'autres malignes. Les tumeurs bénignes ne mettent pas la vie en danger, sauf dans des circonstances particulières, telles que les tumeurs cérébrales, qui peuvent être dangereuses et mortelles même si elles sont histologiquement bénignes. Les tumeurs malignes ou cancéreuses sont toujours dangereuses et représentent une menace pour la vie de l'individu. De plus, elles peuvent envahir d'autres organes du corps par un phénomène appelé métastase (Parsa et al., 2016).

Chez l'homme, les trois cancers les plus courants sont le cancer de la prostate, le cancer du poumon et le cancer du côlon. Chez la femme, il s'agit du cancer du sein, du côlon et du poumon. Le cancer du poumon est la principale cause de décès chez les hommes atteints de cancer rectal, de cancer du côlon et de cancer de la prostate. Chez la femme par contre, le cancer du sein apparaît avant le cancer du poumon et du côlon (Obre, 2014).

Les tumeurs solides peuvent se développer dans n'importe quel type de tissu ; la peau, les muqueuses et les organes. Il en existe deux types, les carcinomes proviennent des cellules épithéliales comme le cancer du sein et les sarcomes provenant des cellules des tissus conjonctifs comme les cancers de l'os et du cartilage (Obre, 2014).

Pour les tumeurs liquides, il existe également deux types: les leucémies qui sont des cancers de sang ou de la moelle osseuse, les lymphomes qui représentent les cancers du système lymphatique (ganglions, rate .etc.) (Obre, 2014).

I- 6. 1. Caractéristiques du cancer

Les scientifiques ont pu déterminer six caractéristiques distinctes et complémentaires nécessaire à la tumeur pour croître et envahir l'organisme (Hanahan & Weinberg, 2011). Ces caractéristiques sont :

Maintien de la signalisation proliférative

C'est l'un des caractères les plus importants des cellules cancéreuses qui leur permet de maintenir une prolifération chronique. Les cellules cancéreuses dérégulent généralement les signaux qui favorisent la croissance et contrôlent l'entrée et la progression dans le cycle cellulaire, ce qui fait d'eux les maîtres de leurs destins (Hanahan & Weinberg, 2011).

Éviter les suppresseurs de croissance

Les cellules cancéreuses doivent ainsi bloquer et réprimer l'action des programmes qui permettent la régulation et le contrôle négative de la prolifération cellulaire. Cela dépend généralement de l'action des gènes suppresseurs de tumeurs qui agissent de diverses manières pour limiter la croissance et la prolifération cellulaire. Ces gènes suppresseurs de tumeurs sont réprimé dans les cellules tumorales (Hanahan & Weinberg, 2011).

Résister à la mort cellulaire

Les cellules cancéreuses échappent à la mort cellulaire programmée par apoptose. Il était observé que les cellules tumorales développent une variété de stratégies et mécanismes pour limiter ou contourner l'apoptose. Citons la perte de la fonction des suppresseurs de tumeur, l'augmentation de l'expression des régulateurs anti-apoptotiques et la régulation négative des facteurs pro-apoptotiques (Hanahan & Weinberg, 2011) (Sharma et al., 2019).

Permettre l'immortalité répllicative

Contrairement aux cellules saines qui obéissent aux régulateurs de la sénescence et l'apoptose, il est admis par tous les scientifiques que les cellules cancéreuses possèdent un potentiel de réplication illimité qui leur permet de générer les tumeurs (Hanahan & Weinberg, 2011). Les cellules cancéreuses contournent la barrière proliférative présentée par l'érosion des télomères et la catastrophe mitotique en activant un système de maintien et d'extension des télomères qui est normalement utilisé pour préserver la capacité de réplication des cellules souches embryonnaires (Bast, 2016).

Induire l'angiogenèse

L'angiogenèse est un terme qui décrit la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et lymphatiques à partir d'un système vasculaire préexistant. Cela permet aux cellules tumorales d'acquérir de la nourriture sous forme de nutriments et d'oxygène et la capacité d'évacuer les déchets métaboliques (Hanahan & Weinberg, 2011; Saman et al., 2020) . Dans le cancer, le passage à l'angiogenèse est probablement dû à un déséquilibre entre les facteurs stimulateurs et inhibiteurs conduisant à un état pro-angiogénique (Saman et al., 2020).

Activation de l'invasion et des métastases

La métastase est l'une des caractéristiques du cancer, c'est un processus séquentiel complexe et interdépendant conduisant à la formation de tumeurs secondaires distantes qui est loin du cancer primitif d'origine, collectivement appelées la cascade invasion-métastase. Le développement de métastases nécessite que les cellules cancéreuses quittent leur site primaire, circulent dans la circulation sanguine, subissent une pression dans les vaisseaux sanguins, s'acclimatent à un nouvel environnement cellulaire dans un site secondaire et échappent à un combat mortel avec les cellules immunitaires (Fares et al., 2020; Meirson et al., 2020).

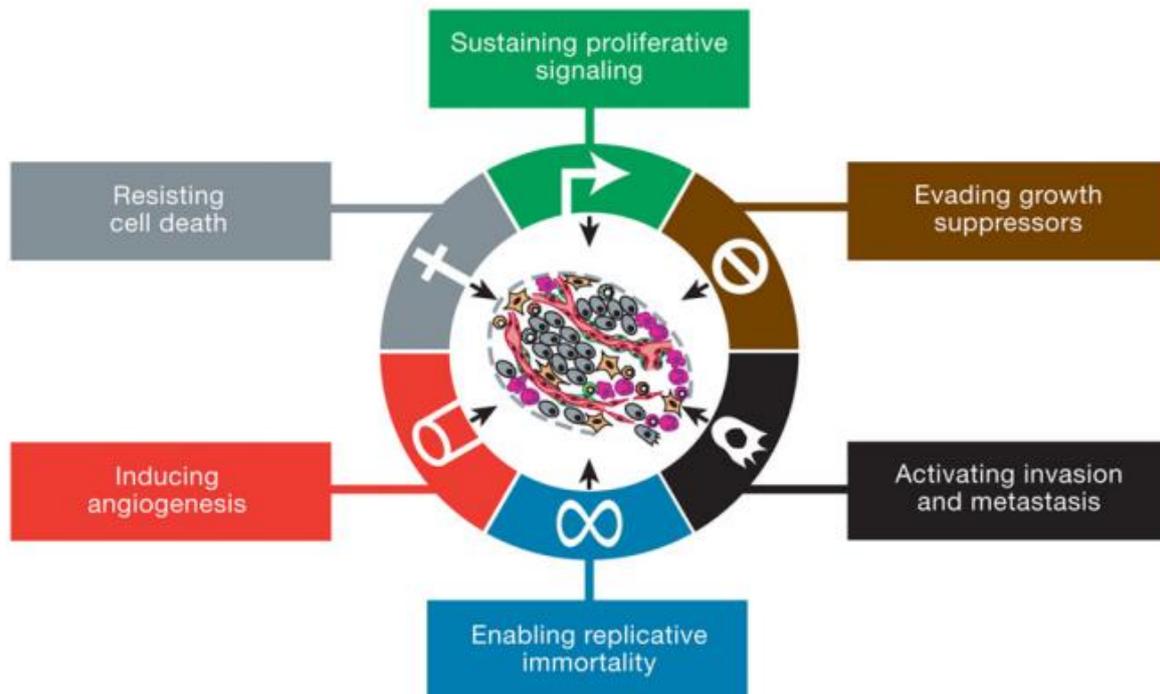


Figure 4 : Caractéristiques du cancer (Hanahan & Weinberg, 2011).

En 2011 Hanahan et Weinberg ont ajouté quatre autres caractéristiques à celles présentées au-dessus dont deux caractéristiques sont dites émergentes et les deux autres sont habilitantes (Hanahan & Weinberg, 2011).

Les deux caractéristiques émergentes sont la reprogrammation du métabolisme cellulaire et l'échappement au système immunitaire. Le premier permet de modifier ou de reproduire, le métabolisme cellulaire afin de soutenir le plus efficacement possible la prolifération néoplasique. Alors que le deuxième donne la capacité aux cellules cancéreuses d'échapper à leur élimination par les cellules du système immunitaire, notamment les lymphocytes T et B, les macrophages et les cellules tueuses naturelles NK (Hanahan & Weinberg, 2011). Cependant, les caractéristiques habilitantes incluent l'instabilité génomique et l'inflammation (Hanahan & Weinberg, 2011).

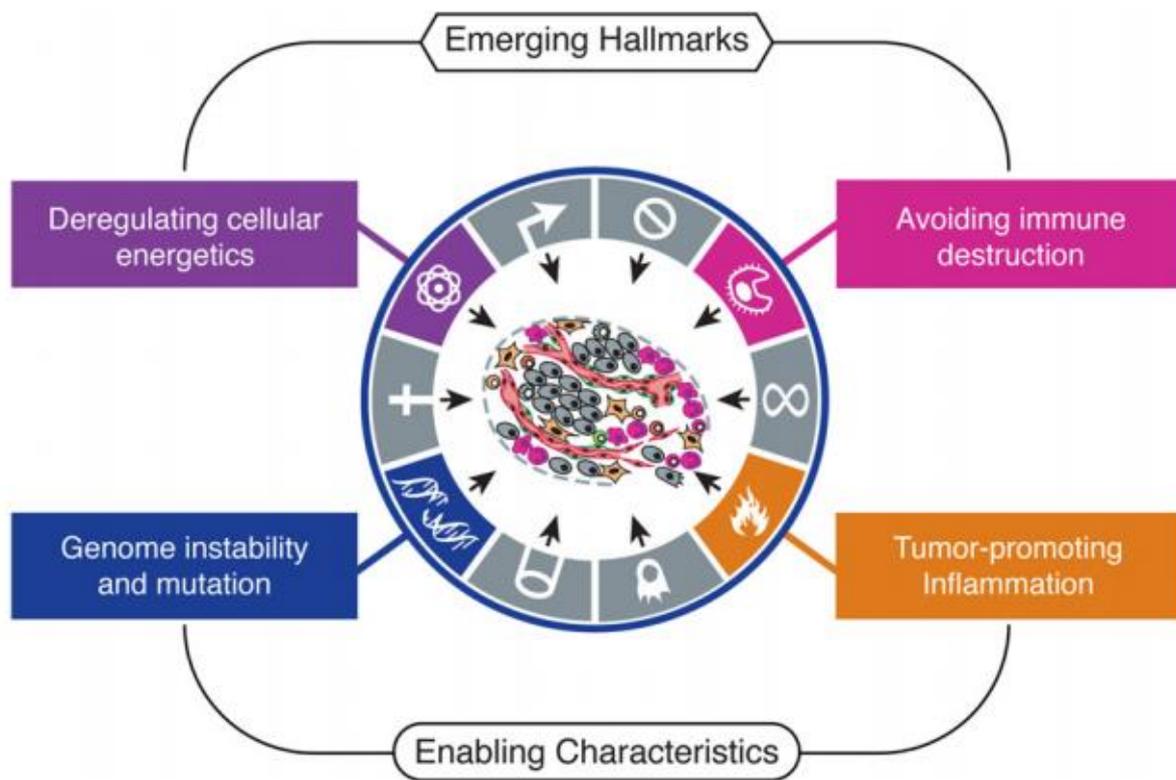


Figure 5 : Caractéristiques émergentes et habilitantes du cancer (Hanahan & Weinberg, 2011).

I- 6. 2. Microenvironnement tumoral

Dans les tissus sains, le microenvironnement participe principalement au maintien de l'homéostasie tissulaire avec les interactions cellulaires et l'échange continu de facteurs libérés par les différents compartiments cellulaires (Sonugür & Akbulut, 2019).

Contrairement à l'état sain, le microenvironnement tumoral diffère significativement par ses compositions et conditions cellulaires. Le microenvironnement tumoral est composé de différents types de cellules, notamment les cellules cancéreuses, les fibroblastes associés au cancer (CAF), les cellules endothéliales, les péricytes, les macrophages, les lymphocytes T, les cellules tueuses naturelles (NK), les cellules souches mésenchymateuses (CSM), les cellules suppressives dérivées des myéloïdes (MDSCs) et la matrice extracellulaire (ECM). Ces derniers constituent un microenvironnement unique qui favorise le maintien des propriétés malignes des cellules cancéreuses (Anderson & Simon, 2020; Sonugür & Akbulut, 2019).

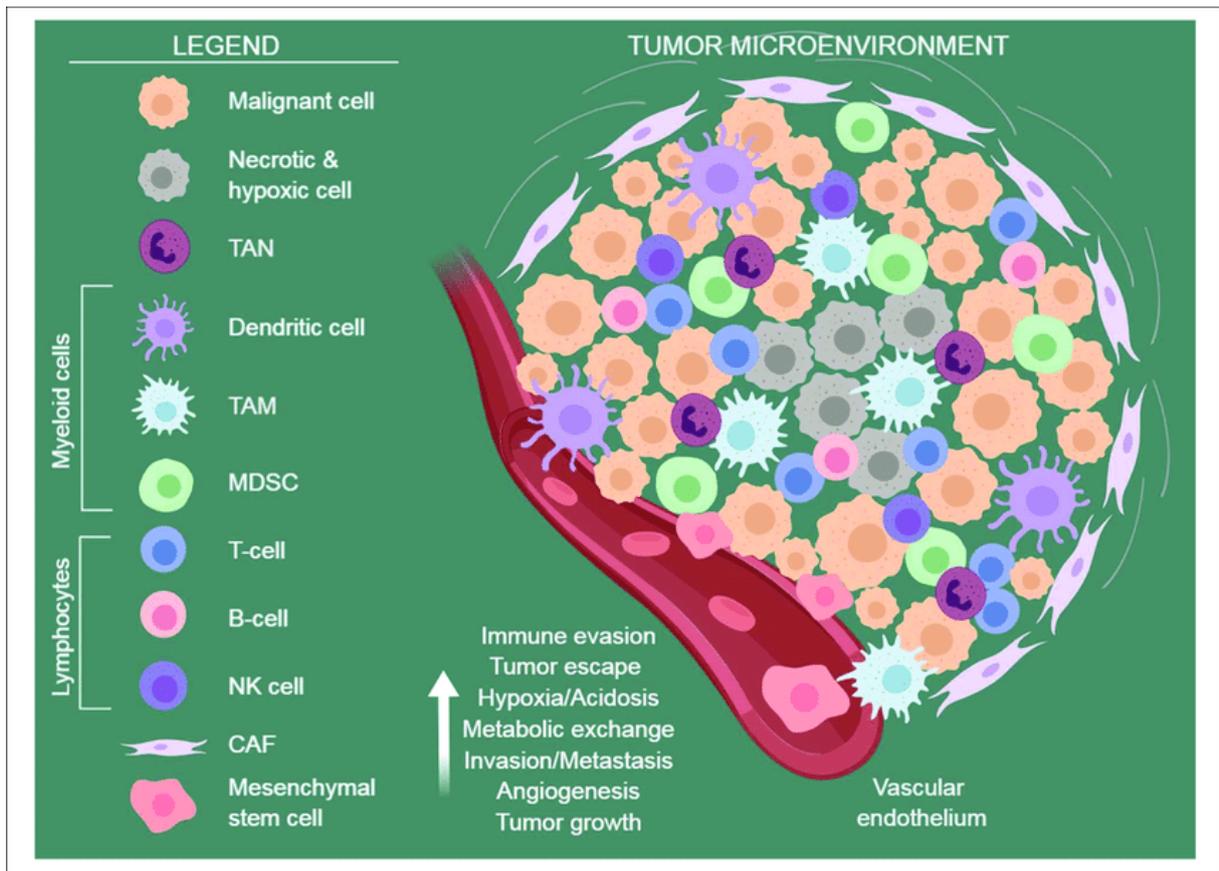


Figure 6 : Composants du microenvironnement tumoral (Audrito et al., 2019).

Le microenvironnement tumoral est principalement caractérisé par une hypoxie, un pH bas et une privation de nutriments par rapport au microenvironnement tissulaire normal (Sonugür & Akbulut, 2019).

Cet écosystème dynamique, multicellulaire et unique est essentiel pour la croissance tumorale, la dissémination métastatique et la résistance aux médicaments. De plus, les composants cellulaires et solubles du microenvironnement tumoral ont un rôle important dans la formation de la reprogrammation métabolique des cellules cancéreuses, une caractéristique établie du cancer, et dans la création d'un environnement immunosuppresseur (Audrito et al., 2019).

I- 6. 3. Métabolisme des cellules cancéreuses

Dans les années 1930, lors de ses observations sur des cellules cancéreuses, Otto H. Warburg remarqua une concentration anormalement élevée d'ions lactate, l'un des sels de l'acide lactique. Or, cet acide est typiquement le résultat d'une fermentation du glucose. Cette glycolyse accrue engendre une respiration cellulaire défectueuse illustrée notamment par une diminution de l'oxydation du succinate, de l'effet Pasteur et d'une respiration découplée. Ayant démontré que les cellules cancéreuses changent leur métabolisme pour adopter un métabolisme anaérobie, Otto Warburg a aussi formulé l'hypothèse selon laquelle les cellules cancéreuses n'ont pas besoin d'un milieu riche en oxygène pour se développer (Razungles et al., 2013).

À l'inverse, la glycolyse anaérobie est utilisée par plusieurs types cellulaires afin d'approvisionner en lactate un autre type cellulaire à proximité, comme dans l'exemple du couplage métabolique entre astrocytes et neurones. Cette réaction convertit le glucose en acide lactique en absence d'oxygène, produisant ainsi de grandes quantités de lactate et peu d'ATP. Les cellules en phase proliférative ont besoin de ressources énergétiques et organiques afin de reproduire les composants de la cellule (ADN, membranes, protéines). Le glucose est essentiel car, outre l'ATP, il fournit également les intermédiaires métaboliques qui participent aux réactions anaboliques. Dans le cas des cellules tumorales, la captation cellulaire de glucose et sa dégradation sont accrues, en l'absence ou en présence d'oxygène, pour permettre aux cellules de satisfaire la demande en dérivés glycosylés nécessaires à la prolifération cellulaire rapide. La conversion du pyruvate en lactate par la lactate déshydrogénase A (LDHA) et l'expulsion du lactate par les transporteurs de monocarboxylate contribuent à l'acidification du milieu environnant. De plus, la production de lactate génère le NAD^+ , nécessaire au maintien de la glycolyse (Razungles et al., 2013).

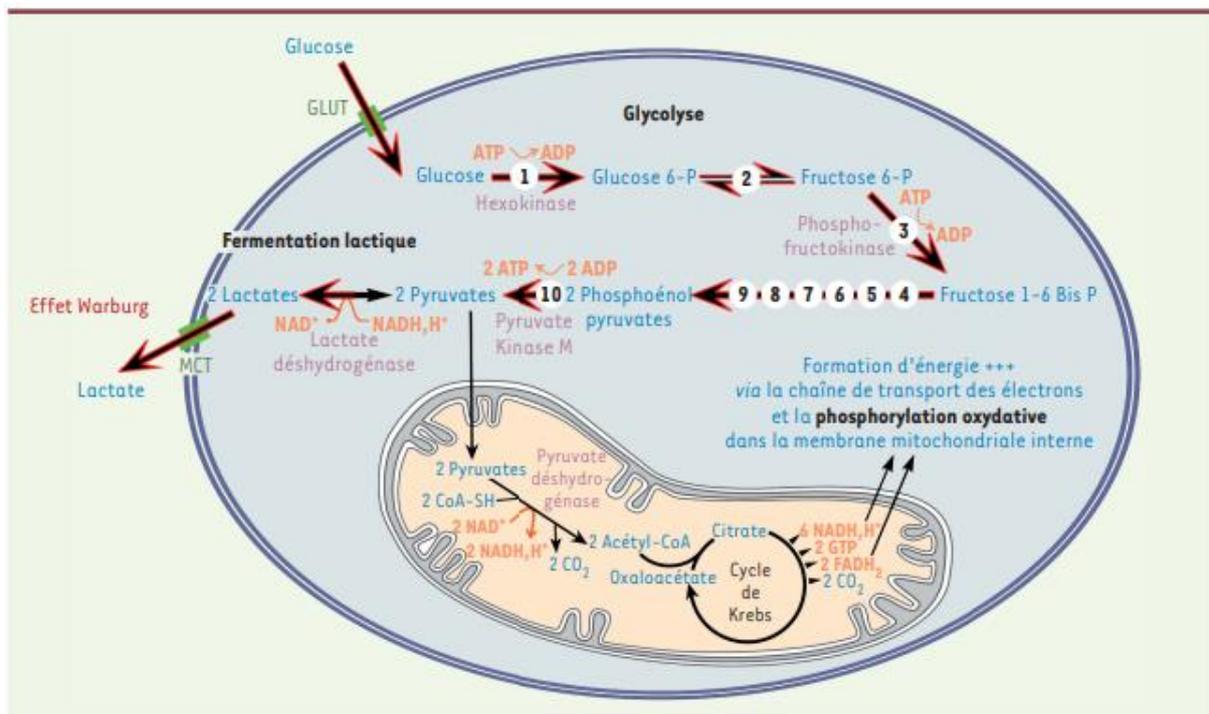


Figure 7 : Glycolyse anaérobie et effet Warburg (Razungles et al., 2013) .

Le glucose pénètre dans la cellule grâce aux transporteurs de glucose (GLUT). Il est ensuite métabolisé en pyruvate par une suite de réactions enzymatiques (étape 1 à 10). Les enzymes responsables des réactions irréversibles 1, 3, et 10. Lors de la phosphorylation oxydative, le pyruvate entre dans la mitochondrie où il est transformé en acétyl-CoA qui est dégradé dans le cycle de Krebs pour produire de l'énergie via la chaîne de transport des électrons de la membrane mitochondriale interne. Au cours de l'effet Warburg (flèches noires et rouges), le pyruvate est transformé en lactate qui est expulsé hors de la cellule par les transporteurs de monocarboxylate (MCT). Le lactate sécrété contribue alors à l'acidification extracellulaire locale (figure 7) (Razungles et al., 2013).

Les cellules cancéreuses sont caractérisées par l'accumulation de mutations des oncogènes [par exemple, l'IGF-1 récepteur (IGF-1R) ou ses effecteurs en aval tels que les protéines GTP RAS/RAF et protéine kinase activée par mitogène (MAPK), phosphatase suppresseur de tumeur et homologue de tensine (PTEN), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), la sérine/thréonine kinase AKT] qui entraîne l'activation constitutive des voies de prolifération indépendamment ou partiellement indépendamment des facteurs de croissance externes (Buono & Longo, 2018).

L'activation de PI3K–AKT améliore l'absorption du glucose en favorisant l'expression du transporteur de glucose GLUT1 et de la glycolyse. En aval de PI3K–AKT, la cible mammifère de la rapamycine (mTOR) joue un rôle important dans le métabolisme mitochondrial. Le mTOR améliore la synthèse des protéines et favorise la biogénèse mitochondriale et la lipogénèse. Le mTOR est également une cible en aval importante de la voie de la kinase dépendante de l'AMP (AMPK) (Buono & Longo, 2018).

La kinase hépatique B1 (LKB1) et l'AMPK contrôlent la croissance cellulaire en réponse aux changements de nutriments environnementaux et réduisent la régulation de la voie mTOR. Les mutations dans ces voies peuvent réduire l'incidence et la progression de diverses tumeurs (Buono & Longo, 2018).

C-Myc joue un rôle clé dans la régulation de la glycolyse aérobie car ce dernier active directement la transcription de presque tous les gènes glycolytiques (Dong et al., 2020). Parmi ces gènes, on trouve la LDHA, le transporteur de glucose GLUT1, HK2, la phosphofructokinase et l'énolase 1 (ENO1) (Razungles et al., 2013).

La dépendance des cellules cancéreuses à la glycolyse peut être encore accentuée par des conditions hypoxiques qui sont communes à de nombreuses cellules tumorales. Le système de réponse à l'hypoxie régule les transporteurs de glucose et les enzymes multiples de la voie glycolytique. L'hypoxie peut augmenter indépendamment les niveaux de facteurs de transcription de l'hypoxie inductible 1 α (HIF-1 α) et HIF-2 α , qui à leur tour régulent la glycolyse. Les HIFs sont également responsables d'une augmentation du nombre de cellules souches cancéreuses en induisant l'expression de gènes tels que OCT4, SOX2 et NANOG ou l'activation de la voie de signalisation Notch et de l'auto-renouvellement et de la différenciation. En outre, HIF-1 α augmente l'activité de la télomérase dans les cellules cancéreuses hypoxiques, maintenant la durée de vie immortelle de la masse tumorale (Buono & Longo, 2018).

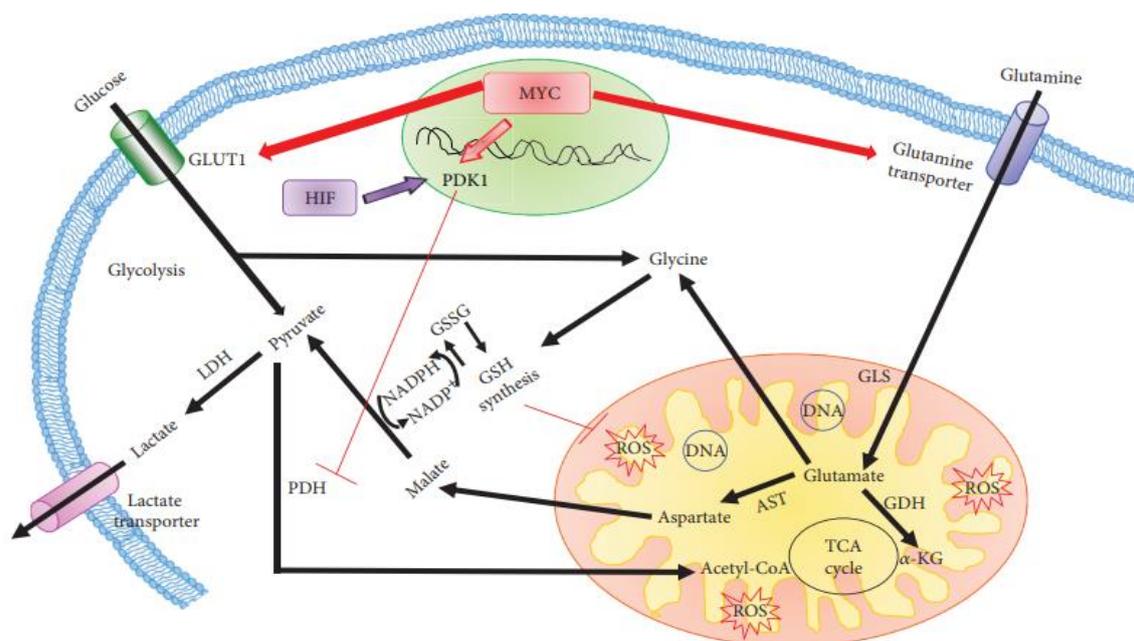


Figure 8 : Rôle de MYC dans la modulation de la reprogrammation métabolique du cancer (Marengo et al., 2019).

I- 6. 4. Relation cancer – jeûne – régime restrictif

La chimiothérapie agit à la fois sur les cellules cancéreuses et sur les cellules normales. Elle induit inévitablement des effets secondaires qui peuvent être graves, voire mortels, en raison des dommages causés à de nombreux tissus épithéliaux et non épithéliaux (Nencioni et al., 2018).

Pendant le jeûne, les cellules saines et les cellules cancéreuses réagissent différemment aux agents chimio thérapeutiques. De plus, cette restriction réduit les effets secondaires communs de la chimiothérapie comme les vomissements, diarrhée, fatigue et faiblesse (Ibrahim et al., 2021; Zhang et al., 2020).

Dans les cellules saines, la diminution des nutriments dû au jeûne induit l'inhibition des voies de croissance pour donner la priorité aux voies de maintenance et de réparation, ce qui augmente la protection et résistance des cellules aux contraintes multiples (Ibrahim et al., 2021).

Par contre, dans le cas des cellules cancéreuses, les signaux de croissance persistent et les voies restent suractivées et incapables d'activer la réponse protectrice, contribuant à moins de résistance au stress et plus de vulnérabilité aux agents chimio thérapeutiques ce qui provoque plus de dommages à l'ADN et d'apoptose dans les cellules tumorales tout en laissant les cellules saines indemnes lorsque la chimiothérapie est combinée avec le jeûne (Ibrahim et al., 2021).

On parle donc de la résistance différentielle au stress en réponse au jeûne (le jeûne a des effets protecteurs sur le stress oxydatif et les effets secondaires de la chimiothérapie dans les cellules saines DSR) et de la sensibilisation différentielle au stress au jeûne (Le DSS est un phénomène dans lequel les cellules cancéreuses sont plus sensibles à la chimiothérapie que les cellules saines dans un environnement extrême) (Zhang et al., 2020).

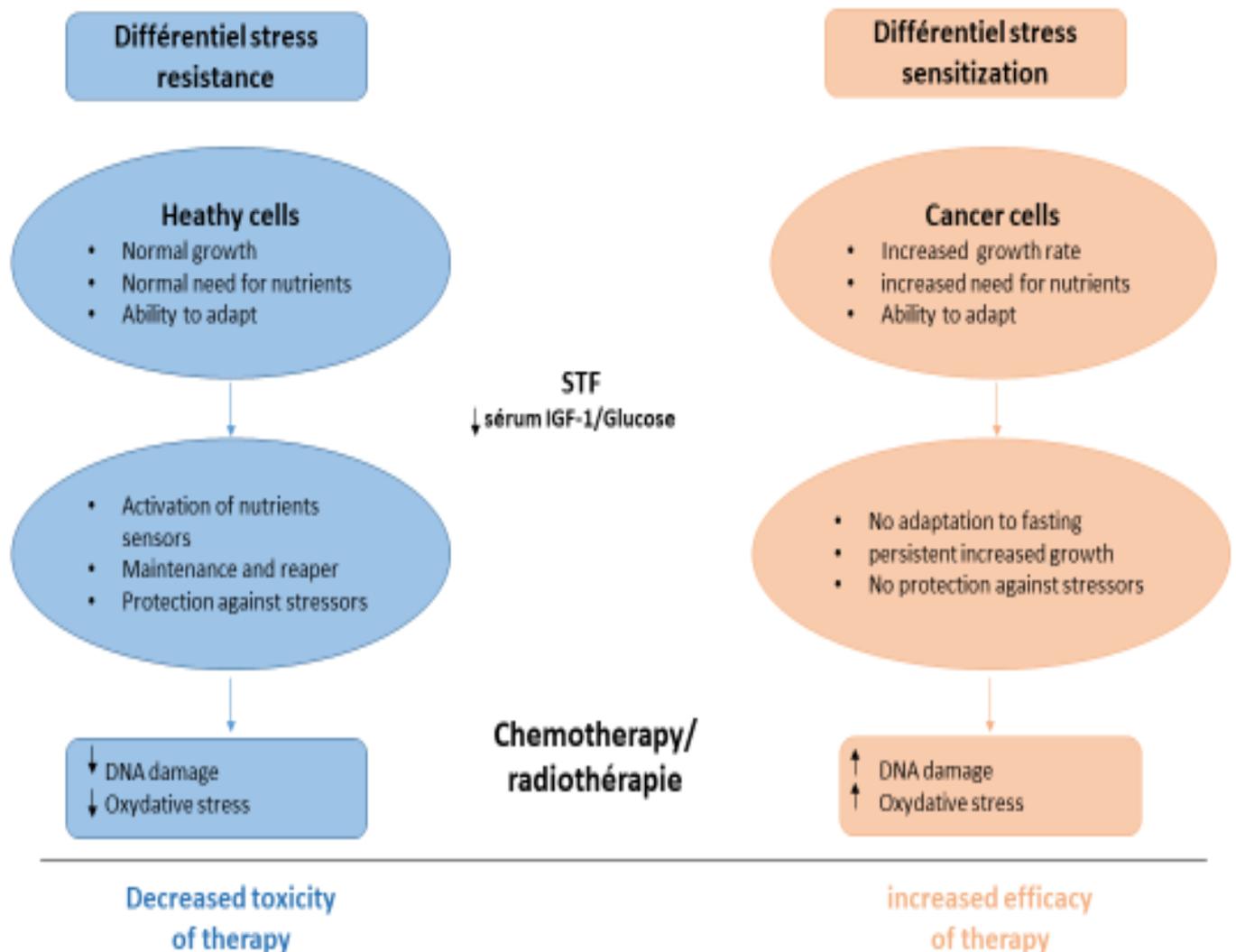


Figure 9 : L'effet du jeûne à court terme sur les cellules saines et les cellules cancéreuses (de Groot et al., 2019).

Tout comme son potentiel à induire la mort cellulaire ou à promouvoir la survie cellulaire, un nombre croissant de preuves implique un rôle paradoxal de l'autophagie après des traitements anticancéreux, la réponse augmentant ou diminuant leur activité anticancéreuse. D'une part, l'autophagie est activée comme un mécanisme de protection pour gérer le phénotype de résistance acquise de certaines cellules cancéreuses pendant la chimiothérapie. Ainsi, l'inhibition de l'autophagie peut re-sensibiliser les cellules cancéreuses précédemment résistantes et augmenter la cytotoxicité des agents chimio thérapeutiques. D'autre part, l'autophagie peut également jouer le rôle de bourreau de la mort pour induire la mort cellulaire autophagique, une forme de mort cellulaire physiologique qui est en contradiction avec la mort cellulaire programmée de type I (apoptose) (Sui et al., 2013) .

En activant l'autophagie, le jeûne peut réduire les niveaux de CD73 dans certaines cellules cancéreuses, ce qui atténue la production d'adénosine dans l'environnement extracellulaire et empêche le déplacement des macrophages vers un phénotype M2 immunosuppresseur (Nencioni et al., 2018).

Contrairement au rôle protecteur de l'autophagie dans le maintien de la fonction et de l'intégrité des cellules normales, après transformation, l'autophagie favorise la progression et les métastases dans plusieurs types de cancer, révélant ainsi le rôle "à double tranchant" de l'autophagie dans le cancer. Dans les tumeurs établies, l'autophagie peut également agir comme une réponse adaptative essentielle pour favoriser la croissance et surmonter les facteurs de stress cellulaires. Par exemple, une variété de cancers humains avec des mutations dans l'oncogène Ras - y compris l'adénocarcinome du canal pancréatique (PDAC), les cancers de la vessie, du poumon à grandes cellules, du côlon et de la prostate - ont des niveaux élevés d'autophagie basale in vivo, même dans des conditions de manque de nutriments, l'activation constitutive de la GTPase KRAS favorise la signalisation de la protéine kinase activée par des agents mitogènes (MAPK) ainsi qu'une dépendance accrue de l'autophagie (Cozzo et al., 2020).

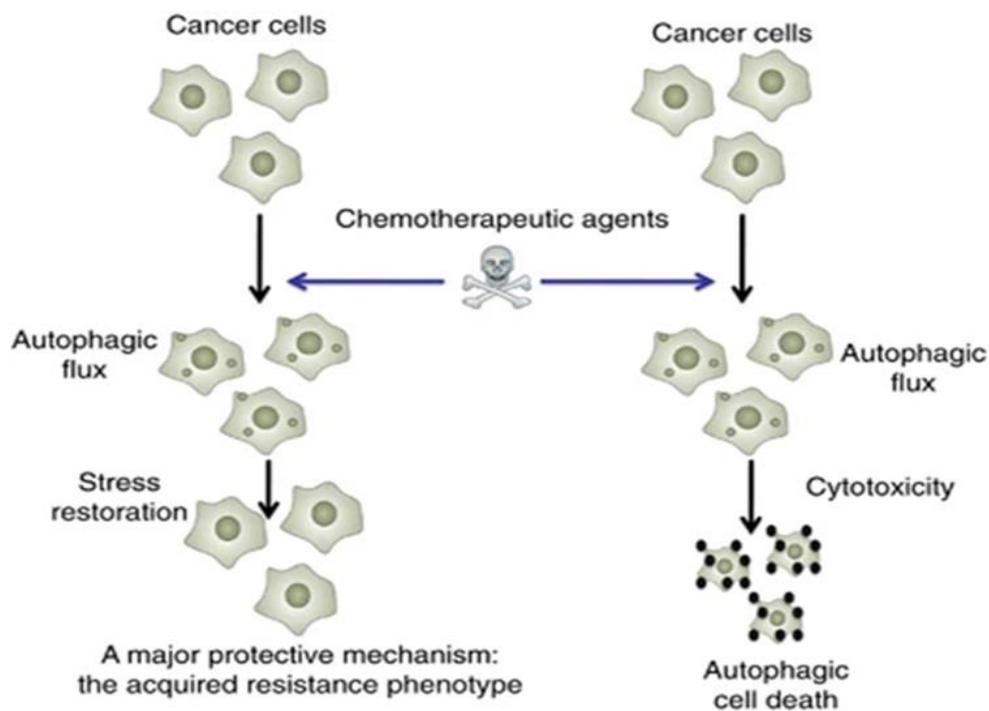


Figure 10 : Double rôle de l'autophagie à des fins thérapeutiques dans le cancer pendant la chimiothérapie (Sui et al., 2013).

II- Analyse expérimentale

Ce travail consiste exclusivement en une analyse bibliographique menée à l'université Saad Dahleb –Blida 01 entre Avril et Juin de l'année en cours.

L'objectif de cette analyse était de :

- Tenter de faire le point sur l'impact du jeûne/régime restrictif sur le cancer dans un premier temps.

Par ailleurs, les travaux réalisés à ce jour dans ce domaine ont permis une meilleure compréhension du métabolisme cellulaire normal ainsi que du métabolisme des cellules cancéreuses et ce, dans un contexte de jeûne/ régime restrictif ce qui a permis de mettre en évidence des points de contrôle qu'il serait intéressant de cibler en vue d'une thérapie ou en association à une thérapie.

- Nous avons donc dans un deuxième volet du travail tenté mieux comprendre ces aspects en ciblant deux études, la première portant sur :

Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression

Et la deuxième portant sur :

Phosphoenolpyruvate Is a Metabolic Checkpoint of Anti-tumor T Cell Responses

II-1 Impact du jeûne/ régime restrictif sur le cancer

Nous avons tenté à travers l'analyse de plusieurs travaux de recherches sur la question de faire le bilan et de répondre à certaines interrogations concernant une éventuelle thérapie ou prévention des cancers en appliquant une forme de jeûne ou une éventuelle restriction alimentaire.

Nous avons finalement concentré notre attention sur l'analyse du rapport jeûne, régimes restrictifs et cancer : revue systématique des données scientifiques et analyse socio-anthropologique sur la place du jeûne en France (*Rapport+NACRe-Jeûne-regimes-restrictifs-cancer-2017 (1) (2).pdf*, s. d.) et bien qu'il soit daté de novembre 2017 nous semblait assez riche et complet pour faire le point sur plusieurs informations et données sur le jeûne et les régimes restrictifs et leurs relation avec le cancer.

En effet, Ce travail vise à évaluer les connaissances existantes sur le jeûne, régimes restrictif et cancer et leurs effets sur la prévention de la maladie, la diminution de l'incidence du cancer chez l'homme ainsi que l'inhibition de la cancérogénèse chez l'animal. De plus, on y retrouve également une analyse sur l'effet du jeûne, régimes restrictif sur l'évolution et le traitement de cancer. Ce bilan a été réalisé en utilisant *PubMed* et *ClinicalTrials.gov*.

Le travail sur *PubMed* était divisé en deux parties, la première en écrivant « jeûne, régime restrictif et cancer » et la deuxième en écrivant « jeûne, régime restrictif et autre maladie que le cancer ». Dans la première recherche et pour faciliter le travail, la recherche était répartie en 11 sous-groupes dont dix correspondent aux articles originaux et aux revues. Alors que la deuxième recherche était réalisée pour identifier les revues au sens large et qui ont été réalisés au cours des 10 dernières années.

Pour cette partie, le rapport a englobé à lui seule plus de 5000 publications entre références, résumés et articles, publiés en langue anglaise et française jusqu'au 30-04-2016, ces derniers ont été triés pour arriver à 540 articles.

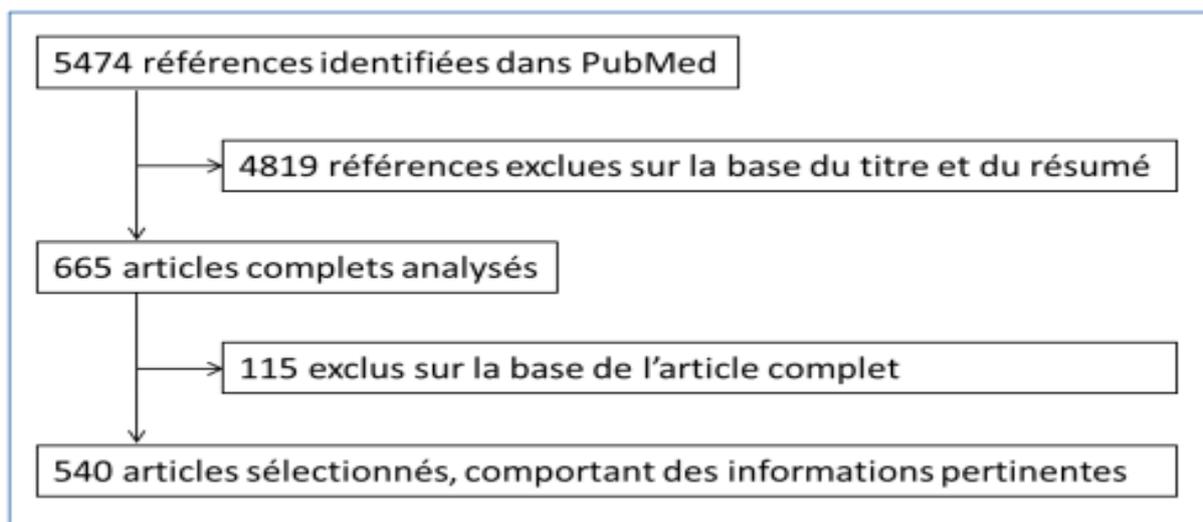


Figure 11 : Tri et sélection des références, résumé et article issues de la recherche sur *PubMed* (*Rapport+NACRe-Jeûne-regimes-restrictifs-cancer-2017 (1) (2).pdf*, s. d.).

Les 540 publications identifiées sur la base de données *PubMed* ont été réparties comme suit :

- Pour le thème « jeûne, régime restrictif et cancer », il y avait 240 articles originaux et 123 revues sans limite de date inférieure.
- Pour le thème « jeûne, régime restrictif et autres maladies que le cancer » il y avait 177 revues de moins de dix ans.

La recherche des essais cliniques sur *ClinicalTrials.gov* a été réalisée en utilisant la thématique « jeûne et cancer ». Cette recherche a été relancée tous les deux mois jusqu'au 14-09-2017 et elle a permis de sélectionner 44 essais cliniques sur cette base.

Enfin, des alertes ont été mises en place afin de détecter et reconnaître les dernières publications en relation avec leur thème. En effet, la dernière mise à jour fut réalisée le 14-09-2017 sauf que pour le thème « jeûne, régime restrictif et cancer » la dernière actualisation fut faite le 24-07-2017.

II-2 Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression

Dans cette étude, les scientifiques ont étudié l'impact de la restriction en glucose imposé par les tumeurs sur la fonction des lymphocyte T ainsi que l'effet du traitement par les anticorps bloquant (anti-PD-1, anti-PDL-1 et anti-CTLA4).

Souris

Les souris 129S6 de Taconic Farms et les souris C57BL/6 des Laboratoire Jackson ont été utilisées pour la réalisation de ce travail.

Induction de tumeurs et modulations

Ces souris ont subi une injection sous cutané de cellules tumorales d'environ $1-2 \times 10^6$ de types R et P dans 150 μ L de PBS stérile au niveau de leurs flancs droits.

Aux jours 3, 6 et 9 après la transplantation tumorale, les souris porteuses de la tumeur ont reçu une injection intrapéritonéale de 200 μ g de α CTLA4 (9H10) ou α PD-1 (RMP1-14) ou α PD-L1 (10F.9G2).

Après 12 jours (10-13 jours) de la transplantation, les tumeurs du sarcome ont été enlevées, hachées et dégradées par une collagénase (de types IA) et une DNase à une température de 37°C.

Analyse métabolique

Les cellules ont été étalées dans un milieu RPMI 1640 non tamponné avec 25 mM de glucose afin d'analyser le métabolisme. Les taux de consommation d'oxygène en temps réel (OCR) et le taux d'acidification extracellulaire (ECAR) a été analysé sur un analyseur de flux extracellulaire XF96 et les mesures ont été obtenues en conditions basales et après addition d'oligomycine 1 mM.

La transduction

Les cellules tumorales ont subi une transduction avec un virus présentant (déclarant) la GFP exprimant un petite RNA en épingle à cheveux contre la luciférase (Ctrl hp) ou un petit RNA en épingle à cheveux contre CD274 (PD-L1 hp) dans un milieu contenant 8 mg/ml de Polybrene et 20 mM d'HEPES pendant 5 heures suivi d'une transduction supplémentaire avec le même virus pendant la nuit.

Les cellules tumorales transduites ont été triées par expression de GFP. Les cellules tumorales R ont été transduites avec un rétrovirus exprimant c-Myc, PDK1, Glut1 ou HK2, ou avec un vecteur vide.

Dosage du glucose

Le dosage du glucose dans le surnageant a été mesuré par le Glucose Assay Kit (Eton Bioscience). Pour les niveaux de glucose ex vivo, les tumeurs récoltées ont été pesées et hachées dans des quantités fixes de PBS. La concentration de glucose a été quantifiée en fonction du poids des tumeurs et du volume de surnageant collecté, et normalisées avec les concentrations de glucose dans les tumeurs R.

Analyses statistiques

Les comparaisons pour deux groupes ont été calculées en utilisant un test t Student non apparié et bilatéral.

Les comparaisons pour plus de deux groupes ont été calculées à l'aide de l'ANOVA à une voie suivie des tests de comparaisons multiples de Bonferroni.

II-3 Phosphoenolpyruvate Is a Metabolic Checkpoint of Anti-tumor T Cell Responses

Dans cet article de recherche, les chercheurs essaient de prouver les effets de la privation en glucose sur les fonctions effectrices antitumorales des cellules T et cherchent à démontrer que le métabolite phosphoenolpyruvate PEP est un point de control de la réponse anti tumorale des cellules T.

Souris, greffe de tumeur et induction de la tumeur

Le modèle de souris inductible de mélanome a été décrit précédemment et les souris transgéniques Trp-1 TCR ont été achetées au Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME).

Pour la prise de greffe de cellules de mélanome, 2×10^5 cellules de mélanome B16 ou Braf/Pten ont été mises en suspension dans 50 ml de PBS, puis injectées par voie sous-cutanée à des souris C57BL/6 de type sauvage (Jackson Laboratory).

Toutes les expériences sur les souris ont été réalisées conformément aux procédures approuvées par le *Yale institutional Animal Care and Use Committee*.

Pour mesurer les taux de croissance tumorale des cellules de mélanome Braf/Pten témoins et HK2-OE Braf/Pten in vivo, La souris Rag1-KO a été reconstituée avec 4×10^6 cellules T CD4+.

Deux jours plus tard, 2×10^5 cellules de mélanome Braf/Pten contrôlées ou HK2-OE Braf/Pten ont été mises en suspension dans 50 μ l de PBS, puis injectées par voie sous-cutanée dans les flancs gauche et droit de la souris Rag1-KO reconstituée, respectivement.

Les tumeurs ont été isolées et analysées deux semaines après la prise de greffe.

Digestion de la tumeur et isolement du liquide interstitiel de la tumeur

Les mélanomes Braf/Pten et B16 ont été hachés dans du HBSS contenant de la collagénase IV (Sigma-Aldrich, St.Louis, MO) et de la DNase (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) et digérés à 37°C pendant 1 heure.

Les tumeurs digérées ont ensuite été filtrées et les suspensions de cellules uniques ont été incubées avec le tampon de lyse ACK (Invitrogen, Grand Island, NY) pendant 2 minutes pour lyser les globules rouges.

Les cellules ont ensuite été remises en suspension dans du RPMI pour les analyses ultérieures. L'isolement du liquide interstitiel tumoral a été réalisé et les taux de glucose ont été déterminés à l'aide de glucomètres (Accu-Chek).

Coloration intracellulaire des cytokines, phosphocoloration et cytométrie de flux

Pour la coloration de surface, les cellules ont été colorées avec des anticorps dans un tampon FACS (PBS avec 1% de FBS et de l'azide de sodium).

Pour la coloration intracellulaire des cytokines, les cellules T ont été stimulées avec un anticorps anti-CD3 lié à une plaque et un anticorps anti-CD28 soluble en présence de Brefeldin A (eBiosciences, San Diego, CA).

Après fixation et perméabilisation, les cellules ont été colorées pour les cytokines intracellulaires. Pour la phosphatation, les cellules ont été stimulées par un anticorps anti-CD3 lié à une plaque et un anticorps anti-CD28 soluble. Les cellules ont été fixées dans 4% de paraformaldéhyde et incubées dans du méthanol froid pendant 30 minutes.

Après lavage, les cellules ont été colorées avec des anticorps pour les phosphoprotéines indiquées (Cell Signaling) et des anticorps pour la coloration de surface.

Les anticorps pour la coloration de surface et la coloration des cytokines intracellulaires ont été achetés auprès de BD Biosciences (San Jose, CA) et eBiosciences (San Diego, CA).

Toutes les expériences ont été réalisées sur un cytomètre en flux BD LSRII et analysées avec le logiciel Flow et analysées avec le logiciel FlowJo.

Test du flux calcique

Les cellules T CD4+ ont été chargées avec du Fluo-4AM (1 μ M) et du Fura-Red (1 μ M) (Molecular Probe, Grand Island, NY) en présence d'anticorps qui reconnaissent CD4, CD44 ou PSGL1 à 37°C pendant 15 minutes.

Après un lavage avec du PBS, les cellules ont été remises en suspension dans des milieux de culture en présence des inhibiteurs glycolytiques indiqués. Le flux calcique a été déterminé comme le rapport entre l'intensité de la fluorescence du Fura-4AM et du Fura-Red.

Pour l'efflux de calcium à partir du RE, les cellules ont été remises en suspension dans un milieu de culture contenant de l'EGTA (2mM) pour chélater le calcium extracellulaire.

Isolation des vésicules du RE et test d'absorption de calcium

Les cellules Jurkat ont été cultivées dans du RPMI sans glucose avec 10% de FBS dialysé dans les conditions indiquées pendant 30 minutes.

Les vésicules ER ont ensuite été analysées avec du $^{45}\text{CaCl}_2$ comme traceur de l'absorption de calcium, comme décrit précédemment.

Pour l'analyse de l'effet de la PEP sur l'absorption du calcium par le RE, le test d'absorption du calcium a été effectué en présence de 6 mM PEP.

Marquage par fluorescence des groupes thiol du SERCA

Des fractions microsomales du RE ont ensuite été isolées à partir de cellules Jurkat cultivées dans du RPMI sans glucose avec 10 % de FBS dialysé dans du glucose 10 mM ou 0,1 mM de glucose pendant 30 minutes.

Deux cents microgrammes de fraction microsomale ER ont été remis en suspension dans un tampon de phosphate de sodium 20 mM (pH 7,4), puis incubés avec le véhicule de contrôle, 1 mg/ml de PEP, 1 mg/ml de fosphomycine, 5 mM de H_2O_2 ou 1 mM de b-mercaptoéthanol pendant 10 min à 37C.

200 mM Sonde thiol-fluorescente IV (EMD Millipore, Billerica, MA) en présence de 1% de SDS pendant 30 min à 37°C. Puis le mélange réactionnel a été soumis à une immunoprécipitation de SERCA ou de IgG de contrôle. L'intensité de la fluorescence des immunoprécipiats a été déterminée.

III- Résultats

III-1 Analyse du rapport jeûne, régimes restrictifs et cancer : revu systématique des données scientifiques et analyse socio-anthropologique sur la place du jeûne en France

Pendant la réalisation de ce travail, nous avons réussi à mettre la main sur le rapport français du rapport jeûne, régimes restrictifs et cancer : revu systématique des données scientifiques et analyse socio-anthropologique sur la place du jeûne en France Publié en 2017 qui rassemblait à lui seul les conclusions de 540 articles sur la problématique de jeûne/ régime restrictif et cancer. Nous nous sommes donc focalisé sur ce travail et avons tenté de résumer les principales conclusions de ce travail.

III-1-1 Analyse des résultats « jeûne, régime restrictif et cancer »

III-1-1-1 Prévention primaire

Effet du jeûne intermittent ou non répétée sur l'animal : le bilan a révélé que le jeûne avait un effet favorable pour certains et ne présente aucun effet dans d'autres cas. Les données sont en conséquent insuffisantes pour dire qu'il a un effet sur la prévention des cancers chez l'homme.

Effet de la restriction calorique : les études chez les rongeurs n'étaient pas homogènes suggérant des effets favorables, absence d'effet, sélectif, conditionnel, transitoire ou ambivalente. Les données dans ce cas étaient insuffisantes pour dire que la restriction calorique présente un effet préventif chez l'homme.

Effet de la restriction glucidique/ régimes cétogènes : les travaux réalisés sur les souris ont révélé soit un effet favorable, soit aucun effet. Il n'est donc pas possible encore une fois de dire que cette restriction présente un effet préventif.

III-1-1-2 Interaction avec les traitements du cancer / effet pendant la maladie

Effet du jeûne intermittent sur la toxicité des traitements anti tumorale : les études expérimentales ne sont pas homogènes, certaines suggèrent une potentialisation de l'effet des chimiothérapies cytotoxiques par le jeûne intermittent ou non répété, d'autres ne présentent aucun effet, alors que quelques études suggèrent l'amélioration de la tolérance des traitements. En conclusion, ces résultats ne suffisent pas pour dire que le jeûne intermittent a une efficacité sur les traitements anti tumoraux ou le pronostic du cancer.

Effet de la restriction calorique : les résultats chez l'animal sont peu nombreux et hétérogènes. Certains indiquent que la restriction calorique induit la potentialisation de l'effet du traitement anticancéreux, et pour d'autres l'absence d'effet. En conclusion, ces résultats ne suffisent pas pour dire que la restriction calorique a un effet sur les traitements anti tumoraux ou le pronostic du cancer.

Effet de la restriction glucidique/ régime cétogène : les résultats des études sont peu nombreux et hétérogènes. Certains présentent des effets favorables, effets partiels ou absences d'effets sur les traitements anti tumoraux. Ceci fait que les données disponibles sont insuffisantes pour dire qu'un régime cétogène présente une efficacité sur les traitements ou le pronostic du cancer.

Conclusion de ce bilan

L'ensemble des données scientifiques n'apportent pas de preuves d'un effet chez l'homme en prévention primaire ou pendant la maladie.

III-2 Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression

Dans ce travail, les chercheurs ont voulu savoir si la compétition envers le glucose dans le microenvironnement tumoral peut influencer la progression tumorale et ce, en régulant l'alimentation en nutriments des TILs et par conséquent leur fonction.

Les résultats obtenus ont montré que la culture cellulaire des cellules T C3 toutes seules ont produit plus d'INF- γ que lorsqu'elles étaient cultivées avec les cellules tumorales P/R (les cellules T C3 ont produit moins d'INF- γ lorsqu'elles étaient cultivées avec les tumeurs P qu'avec les tumeurs R) (figure 12A).

Par ailleurs, l'addition du glucose aux différentes cultures a influencé positivement :

- La production d'INF- γ par les cellules T C3
- Le dosage de la quantité de glucose dans le milieu de culture. Ce paramètre était variable en fonction du type de la tumeur cultivée (figure 12A, 12B).

D'un autre côté, la culture des tumeurs de type R et R-1% a montré que les cellules tumorales R-1% ont présenté une augmentation au niveau de l'ECAR (le taux d'acidification extracellulaire) et du glucose absorbé par rapport aux cellules tumorales R originales. De plus, lors de leurs transplantations a des souris, la majorité des tumeurs R ont régressé, tandis que seulement 4 des 14 tumeurs R-1 % avaient complètement régressé ce qui prouve que la compétition métabolique influence la progression tumorale (figure 12C, 12D).

Concernant le traitement, la transplantation des tumeurs P à des souris et leurs traitements avec des anticorps de contrôle isotypique ou des anticorps bloquant les points de contrôle a démontré une régression de la tumeur P alors que l'isotype n'a eu aucun effet sur le résultat de la croissance tumorale de P ou R. Le dosage du glucose extracellulaire et de l'ECAR des lymphocytes infiltrant la tumeur isoler à partir des souris traitées ont révélé une augmentation de leurs taux indiquant que la glycolyse dans les lymphocytes été améliorée (figure 12E, 12F, 12G).

Enfin, les cellules tumorales R ont subi une transduction rétrovirale pour générer des clones tumoraux qui expriment différents niveaux de PD-L1 (élevés et faibles). Les tumeurs R exprimant PD-L1 d'une manière élevée présentaient un ECAR supérieur à celui des tumeurs possédant une expression faible de PD-L1 suggérant que l'expression de PDL-1 influence le taux de l'ECAR ce qui signifie que la signalisation PD-1/PDL-1 est impliquée dans la glycolyse (figure 12H).

Nous pouvons donc dire, qu'à travers ces expérimentations, il a été démontré que :

- La consommation de glucose par les tumeurs restreint métaboliquement les cellules T ce qui réduit leurs capacités glycolytiques et leurs production d'IFN- γ .
- La compétition métabolique peut entraîner la progression du cancer quand elle est en faveur de la tumeur.
- Les anticorps bloquant les points de contrôle contre CTLA-4, PD-1 et PD-L1 restaurent le glucose dans le microenvironnement tumoral, permettant la glycolyse dans les lymphocytes T et la production d'IFN- γ .
- PD-L1 régule directement le métabolisme tumoral.

III-3 Phosphoenolpyruvate Is a Metabolic Checkpoint of Anti-tumor T Cell Responses

L'objectif de ce travail était de démontrer qu'un microenvironnement tumoral pauvre en glucose limite la glycolyse aérobie des cellules T infiltrant la tumeur ce qui supprime la fonction effectrice tumoricide.

Les principaux résultats obtenus ont montré que les cellules T CD4 intratumorales présentaient des signes de privation de glucose et une diminution des fonctions effectrices anti-tumorales, ce qui suggère qu'un microenvironnement tumoral pauvre en glucose pourrait contribuer à l'épuisement des TILs. De plus, la Co-culture de cellules T CD4+ TH1 avec des cellules de mélanome Braf/Pten a montré que la présence de cellules tumorales pouvait réduire l'absorption de glucose par les cellules TH1 (figure 13A), ce qui suggère que les cellules tumorales peuvent directement restreindre la disponibilité du glucose pour les TILs.

Pour tester plus directement si les taux glycolytiques des cellules tumorales affectent l'immunosurveillance des tumeurs par les cellules T CD4, ils ont établi des clones stables de la lignée cellulaire de mélanome Braf/Pten qui exprimaient soit un vecteur témoin, soit un vecteur surexprimant HK2 (HK2-OE). Les résultats ont montré que les cellules tumorales HK2-OE présentaient des taux de glycolyse aérobie supérieurs à ceux des cellules témoins (figure 13B).

Ils ont ensuite greffé des lignées cellulaires de mélanome de contrôle et HK2-OE dans les flancs gauche et droit de la souris C57BL/6 de type sauvage. Deux semaines plus tard, la production de CD40L et d'IFN- γ par les cellules TIL CD4+ restimulées directement ex vivo a été évaluée et, comparées aux cellules T CD4+ isolées des mélanomes témoins, celles isolées des tumeurs HK2-OE présentaient une production plus faible de CD40L et d'IFN- γ (figure 13 B, C, D, E).

Par ailleurs, le déficit d'induction de Nur77 incite à la surveillance du flux de calcium cytoplasmique en utilisant des colorants ratiométriques sensibles au Ca²⁺ (Fluo-4 et Fura-Red) et la cytométrie en flux. La privation en glucose réprime profondément le flux de Ca²⁺ induit par le TCR dans les cellules TH1 activées (figure 13F). La réduction de la signalisation du Ca²⁺ dans les cellules T CD8 anergiques altère la localisation nucléaire de NFAT1, mais pas celle de NFAT2, indiquant une sensibilité différentielle aux niveaux de Ca²⁺ cytoplasmiques entre ces deux facteurs de transcription. Ce résultat démontre que la glycolyse est essentielle au maintien de quantités élevées de signaux Ca²⁺-NFAT dans les cellules TH1 et que la privation en glucose entraîne un dysfonctionnement des cellules T CD4.

Pour ce qui du test d'absorption de Ca²⁺ par le RE, il a été démontré que la privation en glucose favorisait la capacité d'absorption de Ca²⁺ par le RE. De plus, l'addition du PEP à la fraction de vésicules du RE a conduit à la suppression de l'absorption de Ca²⁺ par le RE, ce qui indique que le PEP peut inhiber l'activité de SERCA (Figure 13G).

Étant donné que l'oxydation de SERCA sur les résidus cystéine (Cys674 et Cys675) réduit son activité, ils ont examiné l'état redox de SERCA en absence de glucose et ce, en utilisant des sondes thiol fluorescentes. Les cellules T Jurkat ont été cultivées dans des conditions d'enrichissement ou d'appauvrissement en glucose, et les vésicules du RE ont été isolées et marquées avec des sondes fluorescentes qui se lient de manière covalente aux thiols libres. L'immunoprécipitation de SERCA des vésicules RE et la quantité de fluorescence de l'échantillon indiquent l'abondance de cystéines réduits dans SERCA.

Les vésicules du RE provenant de cellules privées de glucose et traitées par H₂O₂ ou b-mercaptoéthanol (b-ME) ont servi de témoins positifs pour l'oxydation et la réduction maximales des cystéines. Ensuite, ils ont ajouté le PEP aux vésicules du RE ce qui a conduit à la diminution de l'abondance des thiols sur SERCA de façon similaire aux quantités observées avec H₂O₂. Ce résultat montre bien que le PEP nuit probablement à l'activité de SERCA en favorisant l'oxydation de la cystéine (Figure 13H)

Ces résultats mettent en avant rôle clé du métabolite PEP dans le contrôle de la signalisation du Ca²⁺ par l'inhibition, et probablement l'oxydation, du SERCA dans les cellules T.

Comme les données indiquent que le PEP est un métabolite critique contrôlant la fonction des cellules T, les chercheurs ont supposé que la surexpression de la phosphoenolpyruvate carboxykinase 1 (PCK1), qui convertit l'oxaloacétate en PEP, pourrait renforcer l'activité tumoricide des TILs. PCK1 (PCK1-OE) a été surexprimé dans des cellules T CD4⁺ Trp-1 spécifiques de l'antigène de mélanome gp75/protéine 1 liée à la tyrosinase (TRP-1) :

- La PCK1-OE a augmenté spécifiquement les niveaux de PEP dans les cellules T cultivées dans des conditions pauvres en glucose (Figure 13I).
- La surexpression de -PCK1 a également inversé les effets de la privation en glucose sur le flux de Ca²⁺ et la localisation nucléaire de NFAT1 dans les cellules T CD4⁺.
- La surexpression de PCK1 a restauré le flux de Ca²⁺ dans les cellules T CD8⁺ privées de glucose.
- PCK1-OE a réduit la dépendance des cellules T CD4 et CD8 vis-à-vis du glucose pour la signalisation Ca²⁺-NFAT1 dans des conditions pauvres en glucose.

Enfin, ils ont examiné si le PCK1-OE pouvait améliorer les réponses anti tumorales des cellules T CD4⁺ Trp-1 infiltrant les tumeurs. Il a été constaté que PCK-OE a augmenté la production d'IFN- γ et de CD40L des cellules T CD4⁺ Trp-1 par rapport à celle des cellules témoins dans les tumeurs. De plus, le transfert des cellules T CD4⁺ PCK1-OE Trp-1 a supprimé la croissance du mélanome et prolongé la survie des souris porteuses de mélanome B16 (Figure 13J) par rapport aux cellules T témoins.

Ces résultats fournissent donc des preuves solides que la reprogrammation métabolique des cellules T CD4 et CD8 est une stratégie prometteuse pour renforcer les fonctions effectrices des cellules T spécifiques dans des conditions de stress nutritionnel.

Nous pouvons donc dire qu'à travers ces expérimentations, il a été démontré que :

- La privation en glucose supprime les fonctions effectrices des cellules T anti-tumorales.
- Le métabolite glycolytique PEP maintient la signalisation du Ca²⁺ et du NFAT en bloquant le SERCA
- La signalisation Ca²⁺ est un intégrateur de l'activité glycolytique et de la signalisation TCR
- La reprogrammation métabolique des lymphocytes T renforce les fonctions effectrices anti tumorales.

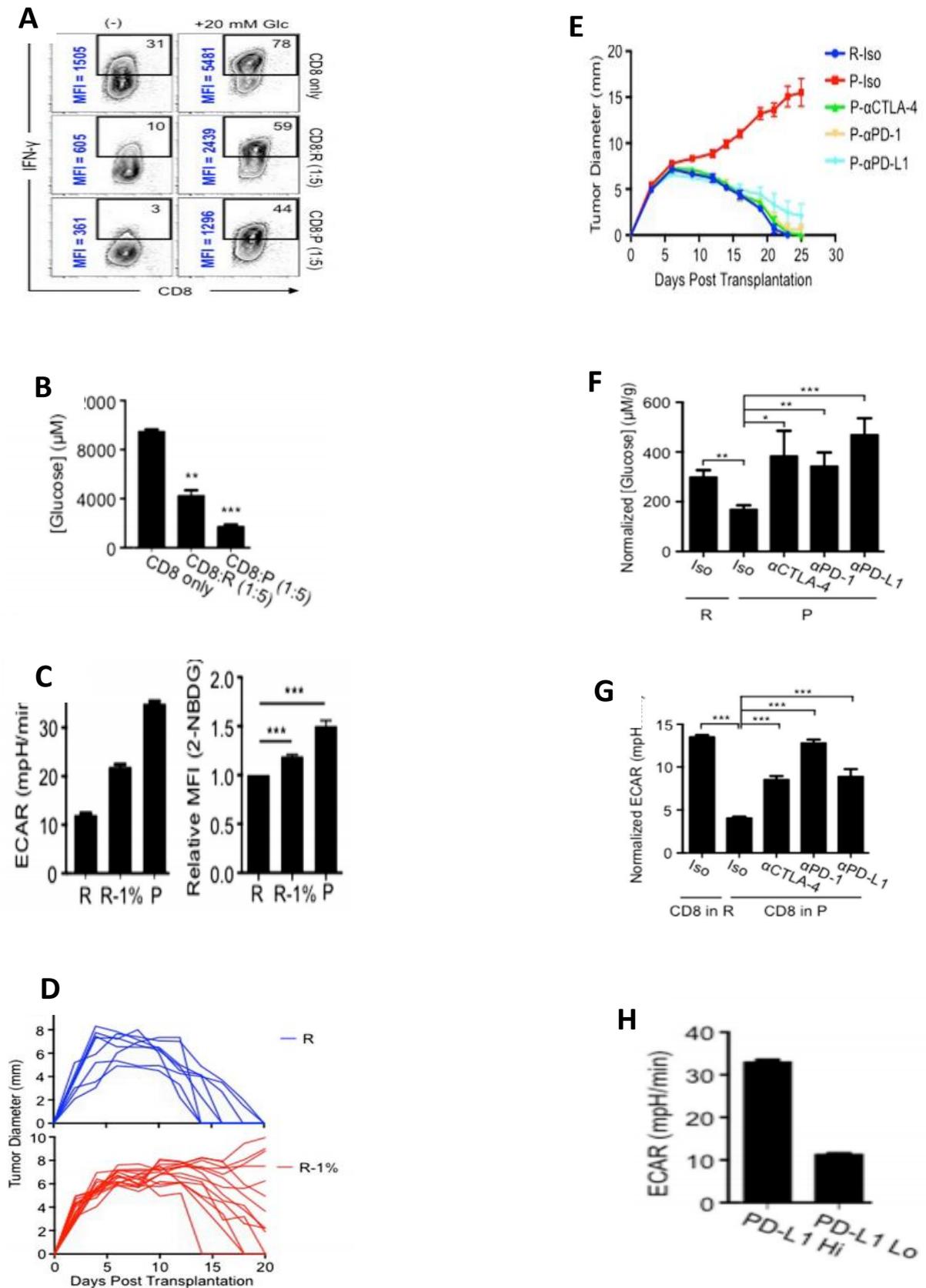


Figure 12 : Principaux résultats des travaux sur la compétition métabolique dans le microenvironnement tumoral.

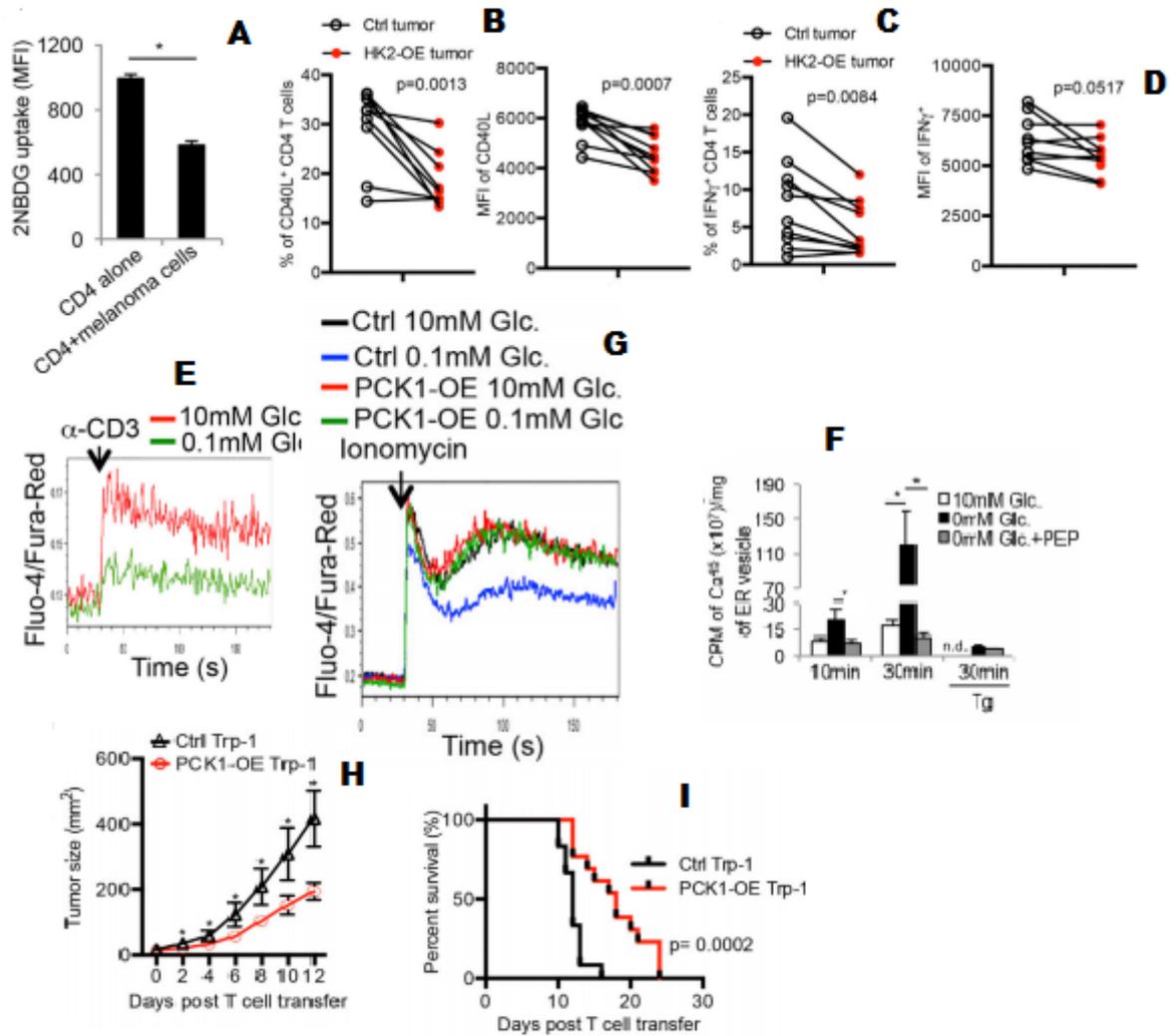


Figure 13 : Principaux résultats de l'article Phosphoenolpyruvate est un point de contrôle métabolique de la réponse anti tumorale des lymphocytes T.

IV- Discussion

L'ensemble des résultats apportés par le bilan...n'apporte pas de preuves concrètes sur l'effet direct du jeûne/régime restrictif sur le cancer que ce soit en préventif ou en curatif. Par ailleurs, ce bilan rassemble les résultats des travaux de recherche réalisés jusqu'en 2016. Il serait donc intéressant d'approfondir ces recherches afin d'actualiser les données rapportées par ce bilan.

D'un autre point de vue, les avancées réalisées à ce jour concernant le métabolisme cellulaire comme élément déterminant de la viabilité et de la bonne fonction des cellules cancéreuses et du système immunitaire nous ont poussé à approfondir nos recherches et à nous concentrer sur deux travaux :

IV-1 Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression

La reconnaissance des antigènes par les cellules T est essentielle pour l'élimination de la tumeur , pour cela les cellules T doivent capter les nutriments adéquats pour engager le métabolisme qui soutient leur fonction (Chang et al., 2015).

Pour répondre aux importantes demandes bioénergétiques et biosynthétiques de la prolifération clonale et de la fonction effectrice des cellules T après la reconnaissance de l'antigène, les cellules T activées doivent passer par une reprogrammation métabolique majeure, passant de la phosphorylation oxydative et de l'oxydation des acides gras qui caractérisent les cellules T naïfs à la glycolyse et à la glutaminolyse qui caractérisent les cellules T effectrices (Sugiura & Rathmell, 2018).

Les scientifiques sont arrivés à démontrer que les tumeurs peuvent atténuer et affaiblir la fonction des lymphocytes infiltrant la tumeur en rivalisant pour le glucose malgré la présence d'antigènes tumoraux robustes reconnus par les cellules T, démontrant ainsi que la compétition métabolique, en tant que mécanisme distinct, peut conduire à l'hypo réactivité des cellules T (Chang et al., 2015).

Il est a noté aussi que les chercheurs dans cette étude ont bien ciblé la restriction en glucose mais il existe d'autres éléments (acides aminés, acides gras et d'autres métabolites et facteurs de croissance) dont la disponibilité est nécessaire au fonctionnement des cellules T des tumeurs (Chang et al., 2015).

Selon cette recherche, l'utilisation des traitements bloquant les points de contrôle comme les anti-PD-1, anti PDL-1 et anti CTLA4 a donné de très bon résultats in vitro et sur le modèle murin (Chang et al., 2015).

L'expression de PD-1 est considéré comme une caractéristique de l'épuisement des cellules T et qui est bien défini dans de nombreux types de cancers car le PD-1 est exprimé sur une grande proportion de lymphocytes infiltrant les tumeurs (Jiang et al., 2019).

Dans le cas des lymphocytes T CD8⁺, une expression accrue de PD-1 peut refléter un état anergique ou épuisé des cellules T, indiquant une perte de leur fonction. PD-L1 est couramment régulé positivement dans les cellules tumorales, à la fois dans les tumeurs solides et les hémangiomes (Jiang et al., 2019).

Les données suggèrent que les anticorps bloquant les points de contrôle qui affectent le métabolisme du glucose pourraient être les plus efficaces contre les tumeurs avec des taux glycolytiques plus élevés. Il est probable que les tumeurs qui reposent davantage sur la phosphorylation oxydative et utilisent divers substrats pour le carburant pourraient ne pas affamer le microenvironnement de glucose et seraient donc moins touchés par ces thérapies (Chang et al., 2015).

Il a été démontré également que les lymphocytes spécifiques de la tumeur P infiltrent le sarcome avant le blocage du point de contrôle ; cependant, ces cellules ne produisent l'IFN- γ qu'après le traitement, ce qui suggère que les conditions du microenvironnement, même lorsque l'antigène est reconnu, peuvent atténuer la fonction des cellules T (Chang et al., 2015).

La glycolyse aérobie nécessaire aux cellules T pour atteindre le statut effecteur complet, est régulée par l'enzyme bi-fonctionnelle GAPDH, quand le glucose est présent, la GAPDH s'engage dans sa fonction enzymatique et lorsque les cellules sont restreintes en glucose, la GAPDH se lie au 3' UTR de l'ARNm d'IFN- γ , empêchant sa traduction (Chang et al., 2015; Sugiura & Rathmell, 2018).

IV-2 Phosphoenolpyruvate Is a Metabolic Checkpoint of Anti-tumor T Cell Responses

On sait que la dérégulation du métabolisme est à l'origine de la croissance des cellules tumorales, mais on ignore encore comment elle affecte les états métaboliques ou fonctionnels des cellules qui infiltrent les tumeurs.

Ces travaux suggèrent que les tumeurs présentant des taux élevés d'activité glycolytique permettent même d'échapper à l'immunosurveillance des lymphocytes T.

Les TILs présentaient des signes de privation de glucose, notamment une production réduite d'IFN- γ et de CD40L.

Ces résultats ont conduit à la découverte que la glycolyse contrôle la signalisation et les fonctions effectrices des cellules T Ca²⁺-NFAT via le métabolite glycolytique PEP. Il est important de noter que la manipulation de cette voie en reprogrammant métaboliquement les TILs pour augmenter la production de PEP a permis d'obtenir des réponses anti-tumorales plus fortes.

Ce travail révèle qu'un microenvironnement tumoral pauvre en glucose peut imposer des propriétés immunosuppressives sur les TILs et fournit une preuve de concept que la reprogrammation métabolique des cellules T spécifiques de la tumeur peut être une forme adjointe d'immunothérapie.

Il est clair que certaines voies métaboliques servent de " points de contrôle métaboliques " pour contrôler l'activation et la fonction des cellules T, mais la façon dont cela se produit n'est pas bien comprise sur le plan mécanique.

Cette étude met en évidence un mécanisme par lequel l'intermédiaire glycolytique PEP régule l'amplitude du flux de Ca^{2+} et l'activation de NFAT pour régler avec précision la fonction effectrice des lymphocytes T. Bien que la PEP puisse inhiber l'activité de SERCA et augmenter son état oxydatif, le ou les mécanismes moléculaires précis par lesquels cela se produit restent inconnus.

Il est possible que le PEP se conjugue directement aux résidus de cystéine sur SERCA ou l'oxyde, ou encore que le PEP serve de donneur de phosphate à haute énergie pour phosphoryler SERCA ou d'autres protéines qui inhibent son activité. De futures études biochimiques sont nécessaires pour caractériser précisément quels résidus de SERCA, le cas échéant, sont modifiés par le PEP.

Dans l'ensemble, ces résultats décrivent un point de contrôle métabolique pour l'activité des cellules dans les tumeurs, dans lequel un métabolite glycolytique, le PEP, sert de capteur intracellulaire de la disponibilité du glucose dans l'environnement pour réguler l'activation des cellules T et la production de molécules effectrices.

D'un point de vue thérapeutique, une meilleure délimitation des voies métaboliques ou des enzymes utilisées de manière différentielle par les cellules cancéreuses et les cellules T spécifiques du cancer pourrait révéler des cibles médicamenteuses vulnérables dans les cellules cancéreuses. En outre, le remodelage de l'activité métabolique des cellules TILs, tel que démontré pourrait constituer une nouvelle stratégie pour améliorer la puissance et la durabilité des thérapies cellulaires adoptives ACT.

Conclusion

A travers ce travail, nous avons traité les effets du jeûne/régime restrictif sur la prévention et les traitements du cancer. L'ensemble des résultats obtenus était insuffisant pour apporter une preuve concrète de l'effet positif du jeûne/régime restrictif sur les cancers en préventif ou en curatif.

En outre, les recherches réalisées sur le microenvironnement tumoral indiquent que la restriction des nutriments et plus précisément la restriction en glucose affecte les fonctions des lymphocytes T. Ce qui a poussé les chercheuses à reprogrammer le métabolisme des cellules en modulant les points de contrôles PDL-1 et PEP, pour rétablir les fonctions des cellules T et même améliorer la réponse immunitaire anti tumorale.

Enfin, nous ne prétendons pas avoir résolu la problématique posée dans son intégralité mais nous sommes par ailleurs convaincues que ce travail n'est qu'une étape primaire qui pourrait permettre de définir un type de régime qui donnera des meilleurs résultats sur la prévention et/ou la guérison dans certains cancers. Ainsi qu'il serait intéressant de poursuivre la recherche sur la reprogrammation métabolique, qui est une approche prometteuse en immunothérapie.

Bibliographie

- Anderson, N. M., & Simon, M. C. (2020). The tumor microenvironment. *Current Biology*, 30(16), R921-R925. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.081>
- Audrito, V., Managò, A., Gaudino, F., Sorci, L., Messina, V. G., Raffaelli, N., & Deaglio, S. (2019). NAD-Biosynthetic and Consuming Enzymes as Central Players of Metabolic Regulation of Innate and Adaptive Immune Responses in Cancer. *Frontiers in Immunology*, 10, 1720. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01720>
- Bast, R. C. (Éd.). (2016). *Holland-Frei cancer medicine* (9th edition). John Wiley & Sons, Inc.
- Bose, S., Allen, A. E., & Locasale, J. W. (2020). The Molecular Link from Diet to Cancer Cell Metabolism. *Molecular Cell*, 78(6), 1034-1044. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.05.018>
- Brandhorst, S., & Longo, V. D. (2016). Fasting and Caloric Restriction in Cancer Prevention and Treatment. In T. Cramer & C. A. Schmitt (Éds.), *Metabolism in Cancer* (Vol. 207, p. 241-266). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-42118-6_12
- Bueno, R., & Longo, V. D. (2018). Starvation, Stress Resistance, and Cancer. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 29(4), 271-280. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.01.008>
- Chang, C.-H., Qiu, J., O'Sullivan, D., Buck, M. D., Noguchi, T., Curtis, J. D., Chen, Q., Gindin, M., Gubin, M. M., van der Windt, G. J. W., Tonc, E., Schreiber, R. D., Pearce, E. J., & Pearce, E. L. (2015). Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression. *Cell*, 162(6), 1229-1241. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.016>
- Cozzo, A. J., Coleman, M. F., Pearce, J. B., Pfeil, A. J., Etigunta, S. K., & Hursting, S. D. (2020). Dietary Energy Modulation and Autophagy : Exploiting Metabolic Vulnerabilities to Starve Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.590192>
- de Groot, S., Pijl, H., van der Hoeven, J. J. M., & Kroep, J. R. (2019). Effects of short-term fasting on cancer treatment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 38(1), 209. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1189-9>
- Dong, Y., Tu, R., Liu, H., & Qing, G. (2020). Regulation of cancer cell metabolism : Oncogenic MYC in the driver's seat. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 124. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00235-2>
- Fares, J., Fares, M. Y., Khachfe, H. H., Salhab, H. A., & Fares, Y. (2020). Molecular principles of metastasis : A hallmark of cancer revisited. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 28. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0134-x>

- *Fiche-Repères-INCA-NACRe-Jeune_regimes_restrictifs_et_cancer_2017.pdf*. (s. d.). Consulté 27 mai 2021, à l'adresse https://www6.inrae.fr/nacre/content/download/5449/46457/version/1/file/Fiche-Rep%C3%A8res-INCA-NACRe-Jeune_regimes_restrictifs_et_cancer_2017.pdf
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011a). Hallmarks of Cancer : The Next Generation. *Cell*, *144*(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011b). Hallmarks of Cancer : The Next Generation. *Cell*, *144*(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Ibrahim, E. M., Al-Foheidi, M. H., & Al-Mansour, M. M. (2021). Energy and caloric restriction, and fasting and cancer : A narrative review. *Supportive Care in Cancer*, *29*(5), 2299-2304. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05879-y>
- Jiang, Y., Chen, M., Nie, H., & Yuan, Y. (2019). PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy : Clinical implications and future considerations. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, *15*(5), 1111-1122. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1571892>
- Marengo, B., Garbarino, O., Speciale, A., Monteleone, L., Traverso, N., & Domenicotti, C. (2019). MYC Expression and Metabolic Redox Changes in Cancer Cells : A Synergy Able to Induce Chemoresistance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2019*, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2019/7346492>
- Meirson, T., Gil-Henn, H., & Samson, A. O. (2020). Invasion and metastasis : The elusive hallmark of cancer. *Oncogene*, *39*(9), 2024-2026. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-1110-1>
- Nencioni, A., Caffa, I., Cortellino, S., & Longo, V. D. (2018a). Fasting and cancer : Molecular mechanisms and clinical application. *Nature Reviews Cancer*, *18*(11), 707-719. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0061-0>
- Nencioni, A., Caffa, I., Cortellino, S., & Longo, V. D. (2018b). Fasting and cancer : Molecular mechanisms and clinical application. *Nature Reviews Cancer*, *18*(11), 707-719. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0061-0>
- Obre, E. (2014). *Régulation du métabolisme énergétique : Étude du remodelage bioénergétique du cancer* [Phdthesis, Université de Bordeaux]. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01350869>
- Pandya, P. H., Murray, M. E., Pollok, K. E., & Renbarger, J. L. (2016). The Immune System in Cancer Pathogenesis : Potential Therapeutic Approaches. *Journal of Immunology Research*, *2016*, 1-13. <https://doi.org/10.1155/2016/4273943>
- Parsa, Y., Mirmalek, S. A., Kani, F. E., Aidun, A., Salimi-Tabatabaee, S. A., Yadollah-Damavandi, S., Jangholi, E., Parsa, T., & Shahverdi, E. (2016). A Review of the Clinical Implications of Breast Cancer Biology. *Electronic Physician*, *8*(5), 2416-2424. <https://doi.org/10.19082/2416>

- Patel, M. S., & Harris, R. A. (2016a). Metabolic Regulation. In *Encyclopedia of Cell Biology* (p. 288-297). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394447-4.10034-3>
- Patel, M. S., & Harris, R. A. (2016b). Metabolic Regulation. In *Encyclopedia of Cell Biology* (p. 288-297). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394447-4.10034-3>
- *Rapport+NACRe-Jeûne-regimes-restrictifs-cancer-2017 (1) (2).pdf*. (s. d.).
- Razungles, J., Cavaillès, V., Jalaguier, S., & Teyssier, C. (2013). L'effet Warburg : De la théorie du cancer aux applications thérapeutiques en cancérologie. *médecine/sciences*, 29(11), 1026-1033. <https://doi.org/10.1051/medsci/20132911020>
- Saman, H., Raza, S. S., Uddin, S., & Rasul, K. (2020a). Inducing Angiogenesis, a Key Step in Cancer Vascularization, and Treatment Approaches. *Cancers*, 12(5), 1172. <https://doi.org/10.3390/cancers12051172>
- Saman, H., Raza, S. S., Uddin, S., & Rasul, K. (2020b). Inducing Angiogenesis, a Key Step in Cancer Vascularization, and Treatment Approaches. *Cancers*, 12(5), 1172. <https://doi.org/10.3390/cancers12051172>
- Seth, M. (2019, décembre 22). Japanese Water Therapy : Method, Benefits, and More. *TheMindFool - Perfect Medium for Self-Development & Mental Health. Explorer of Lifestyle Choices & Seeker of the Spiritual Journey*. <https://themindfool.com/japanese-water-therapy/>
- Sharma, A., Boise, L. H., & Shanmugam, M. (2019). Cancer Metabolism and the Evasion of Apoptotic Cell Death. *Cancers*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/cancers11081144>
- Sonugür, F. G., & Akbulut, H. (2019a). The Role of Tumor Microenvironment in Genomic Instability of Malignant Tumors. *Frontiers in Genetics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01063>
- Sonugür, F. G., & Akbulut, H. (2019b). The Role of Tumor Microenvironment in Genomic Instability of Malignant Tumors. *Frontiers in Genetics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01063>
- Stockman, M.-C., Thomas, D., Burke, J., & Apovian, C. M. (2018). Intermittent Fasting : Is the Wait Worth the Weight? *Current obesity reports*, 7(2), 172-185. <https://doi.org/10.1007/s13679-018-0308-9>
- Sugiura, A., & Rathmell, J. C. (2018). Metabolic Barriers to T Cell Function in Tumors. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 200(2), 400-407. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701041>
- Sui, X., Chen, R., Wang, Z., Huang, Z., Kong, N., Zhang, M., Han, W., Lou, F., Yang, J., Zhang, Q., Wang, X., He, C., & Pan, H. (2013). Autophagy and chemotherapy resistance : A promising therapeutic target for cancer treatment. *Cell Death & Disease*, 4(10), e838-e838. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.350>

- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Yong-Quan Ng, G., Yang-Wei Fann, D., Jo, D.-G., Sobey, C. G., & Arumugam, T. V. (2019a). Dietary Restriction and Epigenetics : Part I. *Conditioning medicine*, 2(6), 284-299.
- Yong-Quan Ng, G., Yang-Wei Fann, D., Jo, D.-G., Sobey, C. G., & Arumugam, T. V. (2019b). Dietary Restriction and Epigenetics : Part I. *Conditioning medicine*, 2(6), 284-299.
- Zhang, J., Deng, Y., & Khoo, B. L. (2020). Fasting to enhance Cancer treatment in models : The next steps. *Journal of Biomedical Science*, 27(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00651-0>