

SULFORAPHANE et CANCER de PROSTATE

Dr. B. Cipolla, Service d'Urologie

Centre Hospitalier de Mont de Marsan

Le cancer de la prostate est l'un des cancers les plus fréquents chez l'homme.

Outre des facteurs de risque bien établis, tels que l'âge, l'origine ethnique et l'hérédité, des études épidémiologiques ont suggéré que l'alimentation et le mode de vie ont également un rôle déterminant.

L'obésité, la consommation de graisses saturées et un style de vie sédentaire (1) sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer de la prostate.

A l'inverse, une activité physique régulière (1) et la consommation de fruits et légumes, en particulier ceux appartenant à la famille des crucifères (choux, brocolis, radis) peuvent réduire ce risque (2).

Une équipe de l'université John Hopkins à Baltimore, USA, dirigée par Paul Talalay, a permis d'identifier et d'isoler la molécule qui serait en partie responsable de cet effet protecteur : le sulforaphane (3).

A l'état naturel, le sulforaphane existe dans la plante sous forme d'un précurseur : la glucoraphanine. Ce précurseur libère le sulforaphane sous l'effet d'une enzyme spécifique, la myrosinase, également contenue dans la plante. La myrosinase est activée par la mastication de la plante crue. Elle est par contre détruite par la chaleur et la cuisson prolongée, ce qui empêche ainsi la libération du sulforaphane actif (4,5).

Chez certaines personnes, le sulforaphane peut éventuellement être disponible sous l'effet d'enzymes contenues dans la flore intestinale, mais tout le monde ne dispose pas de ces enzymes et à l'heure actuelle il n'est pas possible de déterminer les personnes qui en disposent ou non.

De nombreuses études expérimentales in vitro (en cultures cellulaires) ou chez l'animal ont permis de commencer à comprendre les mécanismes d'action potentiels du sulforaphane :

- effet détoxifiant cellulaire par stimulation des enzymes de phases II et élimination des exobiotiques (toxiques extérieurs) (6).
- action anti-oxydante par combinaison avec le glutathion, tri-peptide qui permet une régulation des radicaux libres qui sont susceptibles d'endommager le bon fonctionnement des protéines et des gènes.
- induction de certains mécanismes de mort cellulaire (apoptose).
- répression du récepteur des androgènes impliqués dans les cellules tumorales de la prostate (7).

Plus récemment, les études ont souligné l'intérêt du sulforaphane comme facteur de protection du génome en intervenant dans la régulation épigénétique. En effet, l'ADN contenu dans nos gènes est soumis de façon permanente aux « agressions », qu'elles soient physiques (rayons X ou Ultra Violets), chimiques (toxiques, tabac) ou alimentaires (alcool, perturbateurs endocriniens) (8).

Ces agressions conduisent entre autres mécanismes, à l'hyperméthylation des sites promoteurs (sites qui déclenchent la mise en route) des gènes et à l'acétylation des histones (protéines localisées dans le noyau cellulaire qui participent à la compaction de l'ADN).

Ceci conduit en conséquence à l'inactivation de certains gènes protecteurs « anti-cancers », laissant ainsi la voie libre aux gènes devenus « cancéreux » (oncogènes) et incontrôlés suite à des mutations ou autre mécanismes de dysfonctionnement.

Par exemple, l'hyperméthylation de la glutathion-S-transférase pi 1 (GSTP1) conduit à l'inhibition de ce gène impliqué dans la régulation cellulaire du glutathion (voir plus haut) (9). Chez les patients, l'hyperméthylation du promoteur du GSTP1 est présente dans plus de 90 % des cancers de la prostate et n'est que rarement présente dans les tissus sains de la prostate (10).

Expérimentalement, le sulforaphane semble inhiber l'hyperméthylation de certains gènes impliqués dans le cancer de prostate (11), conduire à une inactivation de l'activité histone désacétylase (HDAC). Dans le cancer de la prostate, les HDAC 1.2 et 3 sont fortement exprimées et seraient responsables de la déstabilisation récepteur aux androgènes (12).

Par ailleurs, il semble que l'expression de l'HDAC 2 soit corrélée à un risque de récurrence biochimique plus rapide après prostatectomie totale (13).

In vivo, l'activité HDAC leucocytaire peut être utilisée comme marqueur d'exposition à des inhibiteurs HDAC alimentaires : la prise per os d'une dose de 150 mg de sulforaphane inhibe significativement l'activité HDAC leucocytaire mesurée 3 heures et 6 heures après la prise (14).

Le sulforaphane est donc une molécule naturelle extrêmement intéressante. Cependant, le sulforaphane n'agit que sous forme libre qui est très instable, le rendant très difficile à utiliser dans un contexte thérapeutique préventif ou thérapeutique.

Une équipe française dirigée par Théodore Efstathiou de la société Nutrinov à Noyal sur Vilaine, a mis au point des méthodes brevetées de stabilisation du sulforaphane, extrait des graines de brocoli, permettant ainsi des prises alimentaires actives et reproductibles, indépendantes de l'action de la myrosinase.

Ce sulforaphane stabilisé et actif est exclusivement commercialisé par la société Nutrinov sous forme de complément alimentaire en comprimés de 10 mg. Un comprimé de 10 mg de sulforaphane actif stabilisé équivaut à la consommation de 200 grammes de brocolis crus.

Une étude clinique en double aveugle (ni le médecin, ni le patient ne connaissent la composition des comprimés) réalisée en France, a montré que la consommation quotidienne de 60 mg de sulforaphane stabilisé (6 comprimés) pendant six mois pourrait aider à ralentir la progression de la récurrence biochimique (stabilisation du PSA) après traitement du cancer de la prostate par prostatectomie totale ± radiothérapie complémentaire ou de rattrapage chez les patients sous traitement par rapport aux patients sous placebo (15). Les effets secondaires rapportés sont minimes et il n'existe pas de retentissement sur les constantes sanguines ou la testostérone soulignant son mode d'action non-hormonal.

Les études montrent également que contrairement à certaines molécules comme la curcumine, la biodisponibilité (passage dans la circulation sanguine) chez l'homme du sulforaphane est importante (16) et que le sérum humain collecté après 5 jours de prise de sulforaphane à la dose de 60 mg/j réduit l'expression d'oncogènes associés à la progression tumorale dans différentes lignées cellulaires de cancers de la prostate (17).

L'apport thérapeutique potentiel du sulforaphane chez les patients en situation de récurrence biologique après prostatectomie totale pourrait être extrapolé aux patients en situation de

surveillance active pour cancer de prostate localisé de bas grade (à valider par des essais cliniques).

Ces patients, dans de tels contextes d'abstention ou d'attente thérapeutique, sont souvent très demandeurs de solutions thérapeutiques douces qu'ils vont rechercher parmi les multiples compléments alimentaires disponibles sur le marché et qui pour la plupart n'ont apporté soit très peu soit aucune preuve d'efficacité thérapeutique.

Le sulforaphane actif et stabilisé ainsi disponible semble une molécule naturelle dont le potentiel thérapeutique est extrêmement intéressant mais qui nécessite confirmation par d'autres études cliniques.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Rebillard A, Lefeuvre-Orfila L, Gueritat J, Cillard J (2013) Prostate cancer and physical activity: adaptive response to oxidative stress. *Free Radic Bio Med* 60:115–24
- 2- Kolonel LN, Hankin JH, Whittemore AS, et al (2000) Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case — control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:795–804
- 3- Zhang Y, Talalay P, Cho CG, Posner GH (1992) A major inducer of anticarcinogenic protective enzymes from broccoli: isolation and elucidation of structure. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:2399–403
- 4- Fimognari C, Hreli P (2007) Sulforaphane as a promising molecule for fighting cancer. *Muta Res* 635:90–104
- 5- Fahey JW, Zhang Y, Talalay P (1997) Broccoli sprouts: an exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:10367–72
- 6- Talalay P, Fahey JW, Holtzclaw WD, et al (1995) Chemoprotection against cancer by phase 2 enzyme induction. *Toxicol Let* 82–83:173–9
- 7- Su-Hyeong Kim, D,L-Sulforaphane causes transcriptional repression of androgen receptor in human prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2009, 8 (7) 1946-1954
- 8- Ho E, Beaver LM, Williams DE, Dashwood RH (2011) Dietary factors and epigenetic regulation for prostate cancer prevention. *Adv Nutr* 2:497–510
- 9- Chen R, Ren S, Meng T, et al (2013) Impact of glutathione-S-transferases (GST) polymorphisms and hypermethylation of relevant genes on risk of prostate cancer biochemical recurrence a meta-analysis. *PLoS One* 8:e74775
- 10- Phe V, Cussenot O, Roupret M (2010) Methylated genes as potential biomarkers in prostate cancer. *BJU Int* 105:1364–70
- 11- Wong CP, Hsu A, Buchanan A, et al (2014) Effects of sulforaphane and 3,30-diindolylmethane on genome-wide promoter methylation in normal prostate epithelial cells and prostate cancer cells. *PLoS One* 9:e86787
- 12- Gibbs A et al. Sulforaphane destabilizes the androgen receptor in prostate cancer cells by inactivating histone deacetylase 6. *Proc Natl Acad Sci* 2009 Sep 29; 106 (39):16663-8.

- 13- Weichert W. et al Histone deacetylases 1, 2 and 3 are highly expressed in prostate cancer and HDAC2 expression is associated with shorter PSA relapse time after radical prostatectomy. *Br J Cancer*. 2008 Feb 12; 98(3): 604-10
- 14- Myzak MC et al. Sulforaphane retards the growth of human PC-3 xenografts and inhibits HDAC activity in human subjects. *Exp Biol Med*. 2007 Feb; 232 (2): 227-34
- 15- Cipolla BG et al Effect of Sulforaphane in Men with Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy *Cancer Prev Res*. 2015 Aug;8(8):712-9.
- 16- Fahey et al : Stabilized sulforaphane for clinical use: Phytochemical delivery efficiency. *Mol Nutr Food Res*. **2017** Apr;61(4)
- 17- Cancel-Tassin. Effets pharmacogénomique du Prostaphane(®) sur des cellules cancéreuses de prostate. *Prog Urol*. 2015 Nov; 25 (13): 837-9