

HUILES ESSENTIELLES ET CANCER

Approche thérapeutique innovante et naturelle

COMPLÉMENT D'INFORMATION

Références bibliographiques

Chapitre : La recherche en cancérologie, innovation thérapeutique et brevets, recherche fondamentale sur les huiles essentielles

Page 145

La recherche fondamentale des huiles essentielles en cancérologie

Des travaux de recherche fondamentale pratiqués sur une formule d'huile essentielle, avec demande de brevet en 2000 par le Dr Anne-Marie Giraud, Brevet Français délivré en 2001 et brevet européen délivré en 2010¹.

En 2002, publication sur l'évaluation de l'activité antimutagène, antigénotoxique d'un mélange d'HE sur des mouches drosophiles².

Cette publication a été réalisée par un tiers à partir de la formule protégée par un brevet du Dr Anne-Marie Giraud, déposé antérieurement à cette publication, qui ne fait aucunement référence à ce brevet, ni par les auteurs, ni même dans la bibliographie...

1. Anne-Marie Giraud, *Association d'huiles essentielles et applications thérapeutiques*. Brevet Européen : EP1301194, FR2811899 (A1), 2000.

2. Idaomar M, Hamss R, Bakkali F, Mezzoug N, Zhiri A, Baudoux D, Muñoz-Serrano A, Liemans V, Alonso-Moraga A. Genotoxicity and antigenotoxicity of some essential oils evaluated by wing spot test of *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 2002 Jan 15; 513(1-2):61-8.

Pages 163-167

Activation de l'apoptose par les caspases

L'apoptose des cellules cancéreuses passe par l'activation de certaines protéines de la famille des caspases. Différentes caspases sont activées (caspases 3, 8, 9, 10) par les composés cités dans cette revue, et leur activation est systématiquement évaluée, en particulier dans les études cellulaires. Du point de vue biochimique, ceci passe par la phosphorylation et l'activation de protéines (p53, Bax, et p21/waf) impliquées dans la cascade d'événements qui conduit finalement à l'activation de ces caspases, qui vont donner le signal aux cellules cancéreuses de se détruire, enrayant ainsi la prolifération cellulaire propre au cancer. Ceci passe également par une baisse de l'expression des gènes bcl-2 et des protéines associées (anti-apoptotiques donc protectrices de l'activité cellulaire) dans les cellules cancéreuses. La variation de ces marqueurs évolue significativement notamment avec le géraniol à partir de 0,25 mM dans les cultures cellulaires et 60 mg/kg dans les tumeurs chez l'animal¹ (Kim SH et coll. 2011). L' α -bisabolol agit en particulier sur les protéines bcl-2 dans les leucémies par exemple² (Cavalieri E. et coll., 2011). Le β -élémane agit aussi sur la voie P53, bcl-2³ (Li X. et coll., 2005) ainsi que l'eugénol⁴ (Pal D. et coll., 2010). La plupart de ces phénomènes biochimiques se retrouvent clairement dans une étude chez des rats développant des carcinomes gastriques induits par le N-méthyl-N

1. Kim SH, Bae HC, Park EJ, Lee CR, Kim BJ, Lee S, Park HH, Kim SJ, So I, Kim TW, Jeon JH. Geraniol inhibits prostate cancer growth by targeting cell cycle and apoptosis pathways. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 Apr 1;407(1):129-3.

2. Cavalieri E, Rigo A, Bonifacio M, Carcereri de Prati A, Guardalben E, Bergamini C, Fato R, Pizzolo G, Suzuki H, Vinante F. Pro-apoptotic activity of α -bisabolol in preclinical models of primary human acute leukemia cells. *J Transl Med.* 2011 Apr 21; 9: 45.

3. Li X, Wang G, Zhao J, Ding H, Cunningham C, Chen F, Flynn DC, Reed E, Li QQ. Antiproliferative effect of beta-elemene in chemoresistant ovarian carcinoma cells is mediated through arrest of the cell cycle at the G2-M phase. *Cell Mol Life Sci.* 2005 Apr;62(7-8):894-904.

4. Pal D, Banerjee S, Mukherjee S, Roy A, Panda CK, Das S. Eugenol restricts DMBA croton oil induced skin carcinogenesis in mice: downregulation of c-Myc and H-ras, and activation of p53 dependent apoptotic pathway. *J Dermatol Sci.* 2010 Jul;59(1):31-9.

(⁺)-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG)¹ (Manikandan P. et coll., 2010). L'administration de 100 mg/kg d'eugénol (trois fois par semaine du début de l'exposition au MNNG jusqu'à la fin de l'étude, vingt-six semaines) induit l'apoptose dans les cellules tumorales et n'affecte pas les cellules saines (non traitées au MNNG).

Modification du potentiel de membrane de la cellule cancéreuse et des mitochondries

Nous savons que les pompes Na⁺/K⁺ entretiennent un potentiel de 70 mV (négatif à l'intérieur de la cellule), alors que les complexes mitochondriaux de la chaîne respiratoire réalisent un potentiel de 150 mV (négatif à l'intérieur de la mitochondrie).

De plus en plus de recherches montrent que l'effet bénéfique des terpènes efficaces contre le cancer est associé à un changement dans la polarisation de la membrane des cellules cancéreuses et en particulier de leurs mitochondries. Les terpènes sont en effet très liposolubles et ont une forte affinité pour les membranes cellulaires. L'induction de l'apoptose par le géraniol dans le cancer de la prostate est associée à une dépolarisation de la membrane des mitochondries dans les cellules cancéreuses de la prostate à partir de 0,25 mM pendant 24-48² heures (Kim S. H. et coll. 2011). Les cellules cancéreuses sont souvent hyperpolarisées et cette dépolarisation induite par les terpènes permet de rétablir les mécanismes normaux dans la cellule, y compris l'apoptose.

Les mitochondries des cellules cancéreuses sous l'action des terpènes libèrent des molécules comme le cytochrome C qui vont également activer les caspases. Une des voies mitochondriales provoquant cette mort cellulaire passe aussi par l'ouverture du « pore de transition de perméabilité mitochondriale » (PTP) qui permet un accroissement soudain de la perméabilité de la membrane mitochondriale interne pour l'eau et des molécules de taille inférieure à 1,5 kDa. Des terpènes comme l' α -bisabolol semblent avoir pour cible ce système³ (Darra E et coll, 2008).

Inhibition de l'inflammation et du stress oxydant

L'inflammation et le stress oxydant sont des phénomènes associés à la progression du cancer, mais sont aussi très probablement associés à sa genèse. De nombreuses études montrent que l'action anticancéreuse de certains composés des HE est associée à une diminution de l'inflammation et du stress oxydant. Le limonène, par exemple, restaure les taux de glutathion réduit (antioxydant central de l'organisme : GSH), de glutathion peroxydase (GPx), de catalase et de glutathion réductase⁴ (Chaudhary S. C. et coll., 2012). L'eugénol restaure aussi les taux de GSH dans la peau soumise à un agent carcinogène induisant des tumeurs chez des souris : le DBMA (7,12-diméthylbenz[α]anthracène)⁵ (Kaur et coll., 2010). Le géraniol inhibe la production du « nuclear factor-kappa B (NF- κ B) » qui est une protéine pro-inflammatoire clé de l'organisme⁶ (Ahmad S. T. et coll., 2011). Le lien est établi entre l'action inflammatoire de ce facteur NF- κ B et le développement du cancer, la résistance thérapeutique au cours du développement tumoral, l'angiogenèse, et les métastases du cancer et il est de mieux en mieux décrit⁷ (Brown M. et coll., 2008). L'eugénol agit également en diminuant le NF- κ B dans le traitement de carcinomes gastriques induits chez le rat (100 mg/kg, trois fois par semaine pendant toute l'étude)⁸ (Manikandan P. et coll., 2011). Les terpènes diminuent d'autres facteurs d'inflammation comme la cyclooxygénase 2 (COX2) ou les cytokines et facteurs inflammatoires comme l'IL-1 β , l'IL-6, le TNF-alpha et la PGE(2) : ex de l'eugénol⁹ (Hussain A. et coll., 2011).

1. Manikandan P, Murugan RS, Priyadarsini RV, Vinothini G, Nagini S. Eugenol induces apoptosis and inhibits invasion and angiogenesis in a rat model of gastric carcinogenesis induced by MNNG. Life Sci. (2010) 86: 936-41.

2. Kim SH, Bae HC, Park EJ, Lee CR, Kim BJ, Lee S, Park HH, Kim SJ, So I, Kim TW, Jeon JH. Geraniol inhibits prostate cancer growth by targeting cell cycle and apoptosis pathways. Biochem Biophys Res Commun. 2011 Apr 1;407(1):129-34.

3. Darra E, Abdel-Azeim S, Manara A, Shoji K, Maréchal JD, Mariotto S, Cavaliere E, Perbellini L, Pizza C, Perahia D, Crimi M, Suzuki H. Insight into the apoptosis-inducing action of alpha-bisabolol towards malignant tumor cells: involvement of lipid rafts and Bid. Arch Biochem Biophys. 2008 Aug 15; 476:113-23.

4. Chaudhary SC, Siddiqui MS, Athar M, Alam MS. D-Limonene modulates inflammation, oxidative stress and Ras-ERK pathway to inhibit murine skin tumorigenesis. Hum Exp Toxicol. 2012; 798-811.

5. Kaur G, Athar M, Alam MS. Eugenol precludes cutaneous chemical carcinogenesis in mouse by preventing oxidative stress and inflammation and by inducing apoptosis. Mol Carcinog. 2010 Mar; 49(3):290-301.

6. Ahmad ST, Arjumand W, Seth A, Nafees S, Rashid S, Ali N, Sultana S. Preclinical renal cancer chemopreventive efficacy of geraniol by modulation of multiple molecular pathways. Toxicology. 2011 Nov 28;290(1):69-81.

7. Brown, M., Cohen, J., Arun, P., Chen, Z., Van Waes, C., 2008. NF-kappaB in carcinoma therapy and prevention. Expert Opinion on Therapeutic Targets 12, 1109-1122.

8. Manikandan P, Vinothini G, Vidya Priyadarsini R, Prathiba D, Nagini S. Eugenol inhibits cell proliferation via NF- κ B suppression in a rat model of gastric carcinogenesis induced by MNNG. Invest New Drugs. 2011 Feb; 29(1):110-7.

9. Hussain A, Brahmabhatt K, Priyani A, Ahmed M, Rizvi TA, Sharma C. Eugenol enhances the chemotherapeutic potential of gemcitabine and induces anticarcinogenic and anti-inflammatory activity in human cervical cancer cells.

Production de radicaux libres dans la cellule cancéreuse

Le stress oxydant et l'inflammation sont néfastes à une échelle globale et incontrôlée dans l'organisme. Cependant une augmentation spécifique de radicaux libres et du stress oxydant dans la cellule cancéreuse a un effet antitumoral. Le thymol semble produire un intermédiaire radicalaire phénolxyle stable qui génère des radicaux libres et des dérivés oxydés de quinones qui est associé à la mort de cellules de mélanome (CI 50 atteinte pour 400 μM)¹ (Satooka H et coll., 2012) et dans des cellules d'ostéosarcome (200-400 μM)² (Chang H. T. et coll., 2011). Le thymol augmente en particulier la production de H2O2 dans la mitochondrie de cellules cancéreuses³ (Deb D. D. et coll., 2011). L'eugénol produit aussi un stress oxydant au sein de la cellule cancéreuse et diminue son taux de glutathion⁴ (Vidhya N. et coll., 2011) (Yoo C. B. et coll., 2005).

Effet anti-angiogénèse

De plus, on sait que les tumeurs sont irriguées par des capillaires sanguins (angiogénèse) qui leur apportent des nutriments ; les composés des HE comme les terpènes et certains polyphénols sont susceptibles de diminuer et d'empêcher la formation de ce réseau sanguin approvisionnant la tumeur. Une étude a été faite sur le limonène⁶ (Lu XG et coll, 2004) et montre que la densité des microvaisseaux est de (5,32 \pm 4,26) dans le groupe supplémenté avec du limonène contre (18,64 \pm 2,81) pour le groupe contrôle. L'expression du « *vascular endothelial growth factor* » (VEGF) était de (29,71 \pm 8,92) dans le groupe limonène contre (45,77 \pm 4,79) pour le groupe contrôle. Le beta-élémane (Chen W. et coll., 2011) réduit aussi significativement le VEGF à partir de 20 μM ⁷.

L'administration de 100 mg/kg d'eugénol (trois fois par semaine du début de l'exposition au MNNG jusqu'à la fin de l'étude, vingt-six semaines) induit l'apoptose dans les cellules tumorales et diminue significativement le VEGF ainsi que les *métalloprotéases* matricielles (MMPs), démontrant ainsi clairement un effet antiangiogénique⁸ (Manikandan P. et coll., 2010).

Histones

Les histones sont des protéines essentielles dans l'organisme, car l'ADN s'enroule autour pour former des structures appelées nucléosomes. La charge positive des histones basiques permet une interaction forte avec les groupements phosphate de l'ADN qui portent des charges négatives. L'inhibition de la croissance de cellules cancéreuses par certains terpènes comme le β -élémane, pourrait être associée avec l'augmentation de l'histone H1, considérée comme inhibiteur de la transcription⁹ (Bao F et coll., 2012).

Potentialisation de certaines chimiothérapies

Certaines chimiothérapies sont potentialisées par certains composés d'huiles essentielles. Le limonène augmente l'activité du Doxetacel¹⁰ (Yang et coll ; 2010), tout comme le géraniol¹¹ (Kim SH et coll ; 2011). Le bêta caryophyllène potentialise l'activité du Paclitaxel¹² (Legault J. et Pichette A., 2007) ainsi que le cisplatine qui est potentialisé par le beta-elemene¹³ (Li Q.Q. et coll ; 2009).

1. Satooka H, Kubo I. Effects of thymol on B16-F10 melanoma cells. J Agric Food Chem. 2012 Mar 14;60(10):2746-52.

2. Chang HT, Hsu SS, Chou CT, Cheng JS, Wang JL, Lin KL, Fang YC, Chen WC, Chien JM, Lu T, Pan CC, Cheng HH, Huang JK, Kuo CC, Chai KL, Jan CR. Effect of thymol on Ca²⁺ homeostasis and viability in MG63 human osteosarcoma cells. Pharmacology. 2011; 88(3-4):201-12.

3. Deb DD, Parimala G, Saravana Devi S, Chakraborty T. Effect of thymol on peripheral blood mononuclear cell PBMC and acute promyelotic cancer cell line HL-60. Chem Biol Interact. 2011 Aug 15;193: 97-106.

4. Vidhya N, Devaraj SN. Induction of apoptosis by eugenol in human breast cancer cells. Indian J Exp Biol. 2011 Nov; 49(11):871-8.

5. Yoo CB, Han K, Cho KS, Ha J, Park HJ, Nam JH, Kil UH, Lee KT. Eugenol isolated from the essential oil of *Eugenia caryophyllata* induces a reactive oxygen species-mediated apoptosis in HL-60 human promyelocytic leukemia cells. Cancer Lett. 2005; 225, 41-52.

6. Lu XG, Zhan LB, Feng BA, Qu MY, Yu LH, Xie JH. Inhibition of growth and metastasis of human gastric cancer implanted in nude mice by d-limonene. World J Gastroenterol. 2004 Jul 15; 10(14):2140-4.

7. Chen W, Lu Y, Wu J, Gao M, Wang A, Xu B. Beta-elemene inhibits melanoma growth and metastasis via suppressing vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis. Cancer Chemother Pharmacol. 2011 Apr; 67(4):799-808.

8. Manikandan P, Murugan RS, Priyadarsini RV, Vinothini G, Nagini S. Eugenol induces apoptosis and inhibits invasion and angiogenesis in a rat model of gastric carcinogenesis induced by MNNG. Life Sci. (2010) 86: 936-41.

9. Bao F, Qiu J, Zhang H. Potential role of β -elemene on histone H1 in the H22 ascites hepatoma cell line. Mol Med Report. 2012 Jul;6(1):185-90.

10. Yang H, Q.P. Dou. Targeting apoptosis pathway with natural terpenoids: implications for treatment of breast and prostate cancer. Curr. Drug Targets. 11 (2010)733-744.

11. Kim SH, Bae HC, Park EJ, Lee CR, Kim BJ, Lee S, Park HH, Kim SJ, So I, Kim TW, Jeon JH. Geraniol inhibits prostate cancer growth by targeting cell cycle and apoptosis pathways. Biochem Biophys Res Commun. 2011 Apr 1;407(1):129-34.

12. Legault J, Pichette A. Potentiating effect of beta-caryophyllene on anticancer activity of alpha-humulene, isocaryophyllene and paclitaxel. J Pharm Pharmacol. 2007 Dec;59(12):1643-7.

13. Li QQ, Wang G, Zhang M, Cuff CF, Huang L, Reed E. beta-Elemene, a novel plant-derived antineoplastic agent, increases cisplatin chemosensitivity of lung tumor cells by triggering apoptosis. Oncol Rep. 2009 Jul;22(1):161-70.