

## Article de Nature :

« La réalimentation post-jeûne à court terme améliore la fonction intestinale grâce aux polyamines. »

<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07840-z>

### Résumé :

Les régimes de jeûne améliorent la santé, la durée de vie et la régénération tissulaire chez divers organismes, dont les humains. La manière dont le jeûne et la réalimentation après le jeûne affectent les cellules souches adultes et la formation de tumeurs n'a pas encore été explorée en détails. Les auteurs montrent dans cet article que la réalimentation après le jeûne augmente la prolifération des cellules souches intestinales (CSI) et la formation de tumeurs ; la réalimentation après le jeûne augmente la capacité de régénération des CSI *Lgr5*<sup>+1</sup>, et la perte du gène suppresseur de tumeur *Apc*<sup>2</sup> dans les CSI après le jeûne conduit à une incidence tumorale plus élevée dans l'intestin grêle et le côlon que dans les états de jeûne ou d'alimentation *ad libitum*, démontrant que la réalimentation après le jeûne est un état distinct. D'un point de vue mécanistique, les auteurs ont découvert qu'une induction robuste de mTORC1 dans les cellules souches embryonnaires -après une alimentation rapide- augmente la synthèse des protéines via le métabolisme des polyamines induisant ces changements, car les inhibitions de mTORC1, de la production de métabolites de polyamines ou de la synthèse des protéines annulent les effets régénératifs ou tumorigènes de la réalimentation après une alimentation rapide. Compte tenu des résultats, les cycles de réalimentation rapide doivent être soigneusement étudiés et testés lors de la planification de stratégies basées sur l'alimentation pour la régénération sans augmenter le risque de cancer, car la réalimentation -après une alimentation rapide- entraîne une forte augmentation de la régénération et de la tumorigénicité induites par les cellules souches.

<sup>1</sup>Le gène *Lgr5* (leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5) code pour un récepteur orphelin à sept domaines transmembranaires. C'est un marqueur qui trace les cellules souches intestinales capables de donner naissance aux différents types cellulaires.

<sup>2</sup>Le gène *Apc* (*Adenomatous polyposis coli*) est un gène suppresseur de tumeur. Les mutations de ce gène peuvent induire le développement de polypes dans le côlon, puis un cancer colo-rectal.

*L'enzyme mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin) est une (sérine/thréonine) kinase qui régule toute l'activité et le devenir de la cellule, à savoir la multiplication, la croissance, la survie et la mobilité cellulaires. Elle régule la transcription des gènes et la production des protéines. La perturbation de la voie mTOR est associée au cancer et à la tumorigénèse, en accord avec son action sur l'activité cellulaire. mTOR intègre les informations de diverses voies de signalisation : insuline, facteurs de*

croissance (dont IGF-1 dont l'inhibition initie l'autophagie lors du jeûne et IGF-2), et mitogènes. mTOR est un indicateur de la quantité de nutriments disponibles, des statuts énergétique et oxydo-réducteur des cellules.

mTOR peut former deux complexes dans la cellule : mTORC1 et mTORC2.

Le complexe mTORC1 désigne l'association de la protéine mTOR et des protéines régulatrices : raptor, mLST8 (mammalian lethal with sec13 protein 8), dector (DEP domain-containing mTOR-interacting protein) et PRAS40 (proline-rich Akt substrate of 40-kDa).

Ce complexe intègre les signaux de disponibilité nutriments/énergie/potentiel redox, et gère la production (biosynthèse) des protéines de la cellule. La traduction des ARNm dépend de la présence de mTORC1.

mTORC1 est stimulé par l'insuline, les facteurs de croissance, les acides aminés (notamment la leucine qui est un acide aminé cétogène), et autres.

**mTOR est inhibé par le stress oxydatif et la privation énergétique (jeûne).**

Le complexe mTORC2 est composé de mTOR, Rictor (protéine associée à mTOR et insensible à la rapamycine), GβL, et de mSIN1 (protéine kinase activée par le stress). mTORC2 régule le cytosquelette.

**Le jeûne et la restriction calorique présentent de nombreux bénéfices pour la santé, et peuvent retarder les maladies liées à la vieillesse et augmenter la longévité chez l'homme (et autres organismes) à travers de multiples mécanismes cellulaires.**

L'un des effets du jeûne est de stimuler la régénération des cellules souches intestinales, aidant l'intestin à réparer de potentiels dégâts (blessure, inflammation, etc.).

Dans une étude chez la souris (cet article), les chercheurs ont identifié une voie permettant cette régénération. La voie est activée lors de la réalimentation des souris, à l'issue le jeûne. Les auteurs soulèvent un potentiel effet néfaste associé à cette régénération : des mutations cancéreuses pourraient ainsi survenir et les souris seraient davantage susceptibles de développer des tumeurs intestinales précoces.

Selon le Dr. Omer Yilmaz (qui a dirigé cette étude du MIT), une activité accrue des cellules souches est bénéfique pour la régénération, mais une trop grande quantité d'une bonne chose au fil du temps peut avoir des conséquences moins favorables. **Il ajoute que des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si le jeûne a un effet similaire chez les humains.**

Il mentionne que l'état de jeûne ou de réalimentation lors de l'exposition au mutagène peut avoir un impact déterminant sur le développement potentiel d'un cancer chez ces souris.

L'équipe du Dr. Yilmaz avait rapporté que lors d'un jeûne, les cellules souches intestinales commencent à utiliser les lipides comme source d'énergie (formation de corps cétoniques) au lieu des glucides. Le jeûne augmente la régénération des cellules souches.

Est-ce que le jeûne lui-même favorise la régénération, ou le fait de manger après le jeûne ?

Dans cette étude, les chercheurs du MIT ont mis en évidence que la régénération des cellules souches est inhibée pendant le jeûne, tandis qu'elle augmente durant la période de réalimentation.

Les chercheurs ont suivi trois groupes de souris : (i) un groupe qui a jeûné pendant 24 heures, (ii) un groupe qui a jeûné pendant 24 heures puis s'est alimenté pendant une période de réalimentation de 24 heures, et (iii) un groupe témoin qui s'est alimenté lors de l'expérimentation.

Les chercheurs ont découvert que les cellules souches présentaient la prolifération la plus élevée à la fin de la période de réalimentation de 24 heures. Ces cellules étaient également plus prolifératives que les cellules souches intestinales des souris qui n'avaient pas jeûné.

Ainsi, le jeûne et la réalimentation présenteraient deux états : (1) lors du jeûne, les cellules utilisent les lipides (notamment les acides gras) comme source d'énergie, ce qui leur permet de survivre lorsque l'apport en nutriments est nul, (2) la réalimentation post-jeûne stimule la régénération cellulaire et permet de redensifier la paroi intestinale.

Ainsi, les cellules intestinales ont activé la voie de signalisation mTOR qui contrôle la croissance, le métabolisme et la survie des cellules. L'activation de la voie mTOR (mTORC1) a augmenté la traduction des ARN messagers en protéines (les cellules produisent davantage de protéines). Cette biosynthèse des protéines est indispensable à la prolifération des cellules souches intestinales.

L'activation de mTOR dans ces cellules souches intestinales conduit également à la production de grandes quantités de polyamines (molécules qui aident à la croissance et à la multiplication des cellules). Les cellules souches vont pouvoir se différencier et conduire aux cellules intestinales spécialisées de l'intestin.

Lorsque les cellules souches intestinales sont dans cet état fortement « régénératif », elles sont davantage susceptibles de devenir tumorales/cancéreuses. Les cellules souches intestinales sont parmi les cellules qui se divisent le plus activement dans l'organisme, car elles aident la paroi intestinale à se renouveler totalement tous les cinq à dix jours. Du fait de leur division très active, ces cellules souches intestinales sont la source la plus courante de cellules pré-cancéreuses dans l'intestin.

Lors de l'étude, si un gène cancérogène des cellules souches est activé « artificiellement » chez les souris pendant la phase de réalimentation, ces cellules

étaient plus susceptibles de développer des polypes précancéreux que si le gène était activé pendant la phase de jeûne. Les mutations liées au cancer qui se produisaient pendant la phase de réalimentation étaient également beaucoup plus susceptibles de produire des polypes que les mutations qui se produisaient chez les souris qui n'avaient pas subi le cycle de jeûne et de réalimentation.

**Le Dr. Yilmaz a précisé que les expérimentations de cette étude ont été faites chez la souris en utilisant des mutations cancéreuses bien spécifiques ; chez l'homme, la situation serait bien plus complexe. Il note également que les avantages régénérateurs du jeûne pourraient être importants pour les personnes qui souffrent de lésions des intestins, ou subissent une radiothérapie qui peut endommager la muqueuse intestinale.**

Ainsi, bien le jeûne soit une pratique très saine, si vous êtes malchanceux et que vous vous réalimentez après un jeûne, et que vous êtes exposé à un mutagène (par exemple, un steak carbonisé), vous pourriez en réalité augmenter les risques de développer un cancer.

**Cette étude met en lumière la complexité des relations entre l'alimentation, le métabolisme des cellules souches intestinales, et le cancer. Elle met également en évidence le rôle central des polyamines dans la réparation intestinale, mais aussi dans le développement (potentiel) d'un cancer.**

## **Les polyamines : effets bénéfiques et/ou néfastes ?**

Contre le cancer, il semble qu'il faudrait réduire les polyamines de l'alimentation. Les polyamines peuvent être des métabolites des bactéries de l'intestin, qui aident les bactéries à former des biofilms. Les cellules humaines utilisent des polyamines pour réguler la prolifération cellulaire. Les polyamines ont des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Elles promeuvent l'autophagie et le fonctionnement des mitochondries.

Des études précliniques ont montré qu'une réduction de la consommation en polyamines entraînait une réduction de la progression tumorale : chez l'animal, les polyamines sont indispensables à la multiplication et à la dissémination des cellules cancéreuses.

Les principales polyamines rencontrées chez les humains sont : la spermine, la spermidine, la putrescine et la cadavérine.

Les polyamines sont basiques et interagissent avec les molécules acides, comme l'ADN et l'ARN et certaines protéines. Les polyamines régulent l'expression génique, la croissance et la différenciation cellulaire, et le phénomène d'autophagie. La quantité de polyamines de l'organisme humain diminue avec le temps et le vieillissement.

Les polyamines (exemple : spermidine, spermine) augmentent la longévité (gain de 5,7 ans dans une étude de 20 ans chez l'humain) et s'oppose au vieillissement

cérébral.

Les polyamines de notre organisme proviennent de 3 sources :

- Synthèse à partir des acides aminés : Arginine, Lysine et Méthionine ;
- Alimentation ;
- Synthèse par les bactéries du microbiote intestinal (par exemple, bifidobactéries du côlon, avec un transfert de la muqueuse du côlon vers la circulation sanguine).