

## La synthèse d'androgène par le microbiote intestinal à l'origine de la résistance à la castration des cancers de la prostate.

**Commensal bacteria promote endocrine resistance in prostate cancer through androgen biosynthesis.** Pernigoni N *et al.* Science 2021;374:216–24.

Depuis plusieurs années, une attention particulière est portée au microbiote intestinal constitué de plus de mille milliards de microorganismes et le(s) rôle(s) qu'il peut jouer dans de multiples processus physiologiques. La modification de sa composition, souvent liée à des facteurs nutritionnels et/ou environnementaux, est connue pour entraîner de nombreux troubles allant de l'inflammation du tractus gastrointestinal aux maladies neuropsychiatriques en passant par l'obésité, le diabète, les maladies auto-immunes ou cardiovasculaires. Le microbiote a également été impliqué dans la réponse aux médicaments anticancéreux, notamment à certaines chimiothérapies [1,2] et aux immunothérapies de nouvelles générations [3–6]. En revanche, rien n'avait été publié sur son implication dans la résistance à la castration des cancers de la prostate. Cette étude récente, publiée dans le numéro d'octobre 2021 de la revue Science, vient combler cette lacune en montrant que la synthèse d'androgènes par certaines bactéries du microbiote intestinal contribue à la croissance des tumeurs de prostate résistantes à la castration [7].

Les auteurs montrent dans un premier temps que le traitement de plusieurs modèles de souris castrées avec un mélange d'antibiotiques à large spectre induit un retard de croissance des tumeurs et une survie prolongée des animaux sans perte de poids et sans altération de l'infiltrat immunitaire ou du niveau de cytokines circulantes. Ils notent également que la castration des souris s'accompagne d'un enrichissement des fèces des animaux en deux souches particulières : *Ruminococcus gnavus* et *Bacteroides acidifaciens*. Ils démontrent que la transplantation de fèces de souris intactes chez des souris castrées a un effet comparable aux antibiotiques sur la croissance des tumeurs résistantes à la castration, alors que la transplantation de fèces de souris castrées accélère la pousse des tumeurs. Le même type de résultat est obtenu en administrant oralement aux souris castrées la souche *Ruminococcus gnavus*, confirmant que les fèces de souris castrées, et cette souche en particulier favorise la croissance tumorale prostatique.

Par une étude métabolomique, les auteurs ont également mis en évidence une diminution de DHEA et de testostérone circulante chez les animaux dont le microbiote intestinal a été déplété, accompagnée d'une diminution concomitante de l'expression des gènes sous le contrôle du récepteur des androgènes. À ce stade, l'hypothèse était que les souches qui sont sélectivement enrichies par castration puissent être à l'origine d'une synthèse d'androgène, ce que les auteurs confirment en montrant que les souches *R. gnavus* and *B. acidifaciens* peuvent synthétiser de la DHEA et de la testostérone à partir d'un milieu contenant leurs précurseurs, alors que 7 autres souches du même microbiote ne le peuvent pas. En utilisant un précurseur marqué (pregnénolone deutérée) qui est injecté aux souris, les auteurs montrent qu'après diffusion au niveau intestinal par voie entéro-hépatique ce précurseur est bien transformé en DHEA et en testostérone marquée, et que cette transformation est moindre lorsque le microbiote des souris est déplété par traitement aux antibiotiques.

Sur un versant plus translationnel, les auteurs ont réalisé une analyse comparative des souches bactériennes présentes dans le microbiote intestinal de patients sensibles et résistants à la castration. Les résultats montrent un enrichissement en bactéries de l'espèce *Ruminococcus* et *Bacteroides* chez les patients dont la tumeur est résistante à la castration, renforçant ainsi les données obtenues dans les modèles animaux. Ils confirment également que, parmi les souches enrichies chez les patients

résistants à la castration, seule l'espèce *Ruminococcus* est capable de réaliser la synthèse d'androgènes à partir de précurseurs, l'enzyme responsable de cette synthèse restant à identifier. Les auteurs ont réalisé pour finir une expérimentation de transplantation chez la souris castrée à partir de fèces de patients sensibles ou résistants à la castration. Les résultats montrent que les fèces provenant de patients sensibles à la castration permettent une croissance limitée de la tumeur alors que les fèces de patients résistants à castration accélèrent cette pousse, ce qui est en adéquation avec les données obtenues initialement.

En conclusion, l'ensemble des données de cette étude particulièrement originale révèle que certaines espèces de bactéries du microbiote intestinal contribuent à la croissance des tumeurs de la prostate résistantes à la castration en constituant une source alternative d'androgènes.

## Références

- [1] Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillère R, Hannani D, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science* 2013;342:971–6
- [2] Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L, Bouladoux N, Weingarten RA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science* 2013;342:967–70.
- [3] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018;359:97–103.
- [4] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018;359:91–7.
- [5] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015;350:1079–84.
- [6] Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015;350:1084–9.
- [7] Pernigoni N, Zagato E, Calcinotto A, Troiani M, Mestre RP, Calì B, et al. Commensal bacteria promote endocrine resistance in prostate cancer through androgen biosynthesis. *Science* 2021;374:216–24.