



PDF

article de recherche

Les effets anti-prolifératifs d'un extrait d'encens dans une fenêtre d'opportunité d'essai clinique de phase Ia pour les patientes atteintes d'un cancer du sein

Ingrid V. Bonilla, Denise Garcia, Andrea Abbott, Laura Spruill, et 9 autres



Il s'agit d'une préimpression ; il n'a pas été évalué par des pairs dans une revue.



<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2050004/v1> _

Ce travail est sous licence CC BY 4.0

Statut: Under Review



Breast Cancer Research

Version 1

posted 15 Sep, 2022

3 ▾

You are reading this latest preprint version

Résumé



Arrière plan

Il a été démontré que les acides boswelliques, les composants actifs de l'encens, suppriment la prolifération tumorale et l'apoptose in vitro avec un profil d'innocuité solide chez les patients atteints de maladies inflammatoires. Nous avons réalisé un essai de fenêtre d'opportunité de phase Ia sur *Boswellia serrata* (*B. serrata*), la plante qui produit de l'encens, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein afin d'évaluer son activité biologique et son innocuité.

Méthodes

Il s'agissait d'un essai clinique de phase Ia sur des patientes atteintes d'un cancer du sein invasif traitées en préopératoire avec *B. Serrata* (2400 mg/jour PO) jusqu'à la veille de l'intervention chirurgicale. Des sections incluses dans la paraffine provenant de biopsies de diagnostic de prétraitement ont été évaluées à l'aide d'un test tunnel et d'une coloration immunohistochimique avec des anticorps Ki-67. Un bras de contrôle sans intervention composé d'échantillons de tissus centraux et chirurgicaux provenant

de patients non traités a été utilisé pour comparer les patients traités avec *B. Serrata* . La variation de la prolifération et de l'apoptose entre les échantillons de base de diagnostic et les échantillons obtenus lors de la chirurgie a été comparée entre les groupes de contrôle et de traitement à l'aide d'un test t apparié à deux queues.

Résultats

Il y avait une augmentation du changement en pourcentage de la prolifération entre la biopsie au trocart et l'excision chirurgicale dans le groupe témoin (n = 18) de $54,6 \pm 21,4$ %. Dans le groupe traité avec *B. serrata* , il y avait une réduction de la prolifération entre la biopsie au trocart et l'excision (n = 18) de $13,8 \pm 11,7$ %. La différence entre les carottes et les échantillons chirurgicaux était statistiquement significative entre le groupe témoin et le groupe traité avec *B. serrata* (p = 0,008). Il n'y avait pas de différence dans le changement de l'apoptose. Il n'y a eu aucun événement indésirable grave lié au médicament.

Conclusion

Boswellia serrata a inhibé la prolifération du cancer du sein in vivo dans un essai de phase la cliniquement bien toléré.

Enregistrement des essais : ClinicalTrials.gov. Identifiant NCT03149081, date d'enregistrement 11 mai 2017

Boswellia serrata **tumeur du sein** **produits naturels**

Les figures

Figure 1

Figure 2

figure 3

Figure 4

Figure 5

Arrière plan

Malgré les progrès des traitements du cancer du sein et des méthodes de détection précoce qui améliorent le pronostic du cancer du sein, de nombreux traitements actuels ont des effets secondaires indésirables à long terme, notamment la neuropathie [1], la neutropénie [2], l'alopécie [3], le lymphœdème [4], les troubles cardiovasculaires. maladie [5], et un risque accru de développer d'autres cancers [6]. De plus, la récurrence du cancer dans cette population de patients n'est pas inhabituelle, et le développement de thérapies efficaces et sûres est donc nécessaire. Une opportunité potentielle existe dans l'utilisation de thérapies complémentaires et alternatives, telles que les produits végétaux naturels. L'activité biologique des produits botaniques manque souvent d'une base solide dans les preuves scientifiques ou cliniques et des méthodologies efficaces sont nécessaires pour caractériser leur utilité et leur application.

Les anciennes entités chimiques uniques dérivées de plantes très efficaces utilisées en médecine comprennent la digitoxine [7], l'aspirine [8], la lovastatine [9], le topotécan [10], l'irinotécan [10] et

semblable à de la gomme (résine) qui provient du tronc d'arbres du genre *Boswellia*. La gomme résine de *B. serrata* contient au moins 12 types différents d'acides boswelliques (BA), mais parmi ceux-ci les six principaux acides identifiés sont les acides α et β -boswellique (BA), les acides α et β -boswelliques acétylés (ABA), les acides 11-céto- β -boswelliques (KBA) et l'acide 3-O-acétyl-11-céto- β -boswellique (AKBA) (Fig. 1) - Les acides boswelliques auraient des propriétés qui aident à supprimer l'activité tumorale et interagissent dans diverses voies de signalisation impliquées dans apoptose, prolifération cellulaire et angiogenèse [12 , 13]. Ils ont des propriétés anti-prolifératives et pro-apoptotiques dans plusieurs lignées cellulaires cancéreuses humaines in vitro, y compris le méningiome [14], la leucémie [15], le mélanome, le fibrosarcome [16] et les cancers du côlon [17], pancréas [18], cerveau [14] sein [19] et prostate [20]. L'administration orale d'AKBA dans un modèle de souris nude orthotopique de cancer du pancréas a provoqué une inhibition de la croissance tumorale et des métastases, avec une diminution de la prolifération et de l'angiogenèse [18]. L'AKBA oral a également inhibé la croissance des tumeurs de la prostate humaine chez les souris xénogreffes par inhibition de l'angiogenèse induite par les voies de signalisation VEGFR2 [20]. De plus, des essais cliniques ont montré que *B. serrata* est efficace dans des conditions inflammatoires telles que l'arthrite PMID: 32549135 [21], l'asthme bronchique [13 , 22] et la gingivite [23] avec un fort profil de sécurité.

Une approche émergente hautement significative et innovante pour l'évaluation des plantes médicinales implique l'application d'essais cliniques de fenêtre d'opportunité (essais de fenêtre) [24]. Les essais de fenêtre d'opportunité étudient le traitement d'un médicament entre le diagnostic et le traitement standard prévu. Ces essais sont particulièrement adaptés à l'évaluation des plantes car ils peuvent fournir un aperçu précoce de l'activité biologique potentielle chez l'homme. Pendant ce temps, les chercheurs peuvent évaluer la modulation de la cible après l'exposition au médicament et comprendre l'effet biologique d'un agent au début de son développement. L'avantage des essais fenêtrés est qu'ils permettent une évaluation rapide de nouveaux agents chez les patients qui ont déjà une intervention chirurgicale prévue comme traitement principal. Dans ce contexte, les agents peuvent être testés chez des patients qui n'ont pas été exposés à d'autres formes de traitement [25]. Contrairement aux essais néoadjuvants plus traditionnels, les études corrélatives sont des critères d'évaluation principaux plutôt que des avantages thérapeutiques. Plusieurs essais de fenêtre ont utilisé le marqueur prolifératif Ki-67 comme critère d'évaluation principal approprié pour évaluer les résultats chez les patientes atteintes d'un cancer du sein après traitement et comme déterminant précoce potentiel du bénéfice à long terme de l'hormonothérapie [26 - 28]. - le niveau d'expression est le marqueur de substitution d'efficacité le plus largement utilisé sur la base de données qui montrent son association avec les résultats à long terme [25]. Avec un essai direct chez l'homme, les enquêteurs ont la possibilité de déterminer rapidement si un médicament mérite une enquête plus approfondie. Compte tenu des données précliniques d'efficacité tumorale et des données cliniques démontrant un profil d'innocuité favorable, nous avons émis l'hypothèse que *B. serrata* avait une efficacité in vivo dans le cancer du sein humain et avons donc poursuivi un essai de fenêtre d'opportunité de phase Ia.

Méthodes

Participants à l'étude et admissibilité. Il s'agissait d'un essai ouvert, monocentrique, à un seul bras,

de l'Université médicale de Caroline du Sud ont approuvé cette étude. Les critères d'éligibilité comprenaient : 1) confirmation histologique (par biopsie au trocart diagnostique) d'un cancer du sein invasif (stade I, II ou III) avec tumeur(s) primaire(s) $\geq 1,0$ cm à la mammographie, échographie, IRM du sein ou examen physique ; 2) patients devant subir une intervention chirurgicale au moins cinq jours après le début prévu du premier jour de *B. serrata* traitement et pas plus de 56 jours à compter du début prévu du premier jour ; 3) âge ≥ 18 ans ; 4) Statut 0 ou 1 du Eastern Cooperative Oncology Group; 5) les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception approuvée et avoir un test de grossesse négatif ; 6) fonction hématologique et des organes cibles adéquate, définie par ANC $\geq 1,5 \times 10^9$ /L, numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9$ /L, hémoglobine ≥ 9 g/dL, albumine $\geq 2,5$ g/dL, bilirubine $\leq 1,5 \times$ la valeur supérieure limite de la normale (LSN), AST, ALT et phosphatase alcaline $\leq 3 \times$ LSN, créatinine sérique $\leq 1,5 \times$ LSN ou clairance de la créatinine ≥ 40 mL/min ; et 7) au moins six sections de lames non colorées disponibles à partir de la biopsie au trocart à utiliser pour l'étude.

Les critères d'exclusion étaient : 1) les patients subissant une chimiothérapie néoadjuvante ou une hormonothérapie ; 2) sujets atteints d'insuffisance rénale terminale et/ou de dysfonctionnement hépatique de grade II ; 3) thrombose veineuse profonde active ou antécédent ; 4) antécédents de coagulopathies ou de troubles hématologiques ; 5) les patients prenant déjà des anticoagulants, des inhibiteurs plaquettaires, des inhibiteurs de la 5-lipoxygénase, des médicaments qui interagissent avec OATP1B3 (un transporteur d'anions), MRP2 (une protéine multirésistante) et/ou la glycoprotéine P n'étaient pas non plus éligibles à la participation à l'étude car ceux-ci interagissent avec *Boswellia* [29 , 30] [31] (Tableau 1 pour tous les médicaments prohibitifs). Un bras de contrôle sans intervention a été inclus, composé d'échantillons de tissus de base et chirurgicaux de 20 patients non traités obtenus du Hollings Cancer Center Biorepository pour comparer la biopsie au noyau et l'excision chirurgicale dans cet ensemble de patients non traités au bras de traitement. Ce groupe de patientes avait un cancer du sein invasif pathologique T1c-T2, récepteurs hormonaux positifs et Her2neu négatif, et n'avait pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante ni d'hormonothérapie. Aucune donnée clinique n'a été demandée et les échantillons ont été anonymisés.

Tableau 1
Médicaments interdits

Inhibiteurs de la 5-lipoxygénase	Anticoagulants ou Médicaments antiplaquettaires	Substrats OATP1B3, MRP2 et/ou PgP
zileuton	coumarines et indandiones Inhibiteurs du facteur Xa héparines inhibiteurs de la thrombine	amiodarone asunaprévir atazanavir l'atovarstatine benzylpénicilline bosentane carvédilol la cérivastatine

inhibiteurs de la 5-lipoxygénase	Anticoagulants ou Médicaments antiplaquettaires	Substrats OATP1B3, MRP2 et/ou PgP
		octapeptide de cholécystokinine (CCK-8) clarithomycine ciclosporine dabigatran danoprévir digoxine docétaxel dronédarone élacridar érythomycine estradiol-17 β -glucuronide estrone-3-sulfate fexofénadine gemfibrozil glyburide itraconazole kétoconazole lapatinib lopéramide le lopinavir méthotrexate 2-amino-1-méthyl-6-phénylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)

Le critère d'évaluation principal de cette étude était de déterminer si l'administration orale de *B. serrata* provoque des changements biologiques liés à la prolifération cellulaire (Ki-67) et à l'apoptose (fragmentation de l'ADN) dans les tumeurs primaires des patientes atteintes d'un cancer du sein. Le critère d'évaluation secondaire était de déterminer l'innocuité et la toxicité de *B. serrata* par voie orale chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

Informations sur les médicaments

BosPure® 400 mg a été fourni pour l'étude par Arjuna Natural Pvt. Ltd (Aluva, Inde). Il s'agit d'un extrait oral non OGM de la résine de *B. serrata* qui est standardisé pour contenir pas moins de 70 % d'acides boswelliques triterpéniques. Selon le fabricant, chaque capsule végétarienne contient jusqu'à 35 % d'acides boswelliques et 40 % d'acides organiques totaux, et les acides boswelliques qui composent 35 % du médicament sont : l'acide acétyl-alpha boswellique (8-14 %), l'acétyl-bêta - acide boswellique (17-25 %) et acide acétyl-11-céto-bêta boswellique (AKBA, au moins 10 %).

Dans des études cliniques antérieures, les principaux effets toxiques de *B. serrata* à dose limitée étaient gastro-intestinaux [32 , 33]. Les patients ont été invités à contacter l'équipe de l'étude s'ils ressentaient

un effet secondaire intolérable, et la dose a été suspendue jusqu'à trois jours jusqu'à ce que l'événement indésirable s'améliore ou soit résolu. Si les symptômes de l'événement ne s'amélioraient pas ou ne disparaissaient pas dans les trois jours, le patient était retiré de l'étude.

Administration et observance du traitement

Toutes les patientes potentielles de l'étude atteintes d'un cancer du sein invasif confirmé par biopsie au trocart ont été évaluées lors de la consultation initiale par l'un des quatre chirurgiens du sein (AA, DJC, ML, NKD) conformément à la conception de l'étude (Fig. 2). Le chirurgien a décidé si le patient était éligible en fonction de la taille de la tumeur et du plan de chirurgie en premier. Les patients qui ont été dépistés et jugés potentiellement éligibles ont eu un pathologiste (LS) pour évaluer les tissus adéquats sur la biopsie au trocart diagnostique. Après consentement éclairé, les patients ont reçu BosPure® 400 mg et ont reçu l'instruction de prendre deux gélules par voie orale trois fois par jour (matin, midi et soir) avec de la nourriture. Le médicament a été pris à environ 6 à 8 heures d'intervalle pour une dose totale de 2400 mg/jour. Les patients devaient suivre les doses quotidiennes des médicaments à l'étude en tenant un journal quotidien des médicaments et en signalant tout effet secondaire. Au cours de la première semaine d'administration du médicament, les patients ont été contactés par un membre de l'équipe de l'étude qui a évalué l'observance et la toxicité des médicaments. Si des pilules ont été oubliées, les patients étaient autorisés à les prendre tant que la prochaine dose était due dans plus de quatre heures. La dose omise et la raison de l'oubli ont été consignées dans le journal des médicaments. Les doses manquées n'ont pas été remplacées. La dernière dose de BosPure® a été prise la veille de la chirurgie.

Immunohistochimie

Des sections de sein fixées au formol et incluses en paraffine ont été déparaffinées deux fois pendant dix minutes dans du xylène et hydratées deux fois dans de l'éthanol absolu, deux fois dans de l'éthanol à 95 %, puis de l'eau du robinet. Les lames ont été incubées dans du peroxyde d'hydrogène à 3 % pendant dix minutes à température ambiante, suivi de deux lavages dans une solution saline tamponnée au phosphate (PBS, Corning, Manassas, VA, cat # 46-013-CM). Une étape de récupération de l'antigène du tampon citrate a été réalisée dans un cuiseur vapeur végétal en utilisant le kit Vector Antigen Retrieval Citrate Buffer pH6 (Vector Labs, Newark, CA, cat # H-3300) pendant 40 minutes avec 10 minutes pour refroidir. Les lames ont été incubées dans du sérum de blocage fourni dans le kit Vector Rabbit IMPRESS HRP (Vector Labs, Newark, CA cat # MP-4100) dans une chambre de lames humidifiée à température ambiante pendant une heure. Le sérum de blocage a ensuite été vidangé, et les lames ont été incubées pendant une nuit à 4°C avec la dilution 1:40 de l'anticorps Ki-67 (Biocare Medical, Pacheco, CA, cat # PA1-21520). Le lendemain, les lames ont été rincées trois fois avec du PBS 1X pendant cinq minutes par lavage. L'anticorps secondaire du kit Vector Rabbit IMPRESS HRP a été ajouté et les lames ont été incubées pendant 30 minutes à température ambiante, puis rincées trois fois avec du PBS pendant cinq minutes par lavage. Une solution de 3,3'-diaminobenzidine (DAB) a été préparée et ajoutée aux lames comme indiqué dans le kit Vector DAB (Vector Labs, Newark, CA, cat # SK-4100) pendant cinq minutes, rincée dans du PBS et contre-colorée avec de l'hématoxyline (Vector Labs, Newark, CA, cat # H-3401) pendant 30 secondes. Les lames ont ensuite été lavées à l'eau distillée, puis à l'alcool ammoniacal, déshydratées deux fois dans de l'éthanol à 95%, deux fois dans de l'éthanol à 100%, deux fois dans du xylène, puis la couverture a glissé. Les lames ont été examinées à 20x indépendamment pour la coloration au Ki-67 par deux pathologistes certifiés (LS, JF), en aveugle à la modalité de traitement ainsi

qu'au moment où un échantillon particulier a été obtenu. Les zones représentatives de la tumeur remplissant l'oculaire ont été évaluées pour la positivité du Ki-67. Le Ki-67 a été compté dans quatre champs de tumeurs représentatives, lorsqu'ils étaient disponibles, et des comptages bruts ont été fournis pour une évaluation statistique. Cette technique a été appliquée à la fois au noyau et aux spécimens de résection. Le Ki-67 a été compté dans quatre champs de tumeurs représentatives, lorsqu'ils étaient disponibles, et des comptages bruts ont été fournis pour une évaluation statistique. Cette technique a été appliquée à la fois au noyau et aux spécimens de résection. Le Ki-67 a été compté dans quatre champs de tumeurs représentatives, lorsqu'ils étaient disponibles, et des comptages bruts ont été fournis pour une évaluation statistique. Cette technique a été appliquée à la fois au noyau et aux spécimens de résection.

Le test TUNEL a été effectué pour l'analyse de l'apoptose sur des coupes de tumeur mammaire conformément au manuel du kit de détection de l'apoptose Apoptag® Peroxydase In Situ (EMD Millipore, Burlington MA, cat #S7100). Toutes les coupes ont été déparaffinées avec HistoClear (National Diagnostics, Atlanta, GA, cat # HS-200). Les matériaux suivants n'ont pas été fournis avec le kit TUNEL et ont été achetés séparément : peroxyde d'hydrogène à 30 % (JT Baker, Radnor, PA, cat# 5155-01), protéinase K (Millipore, Burlington MA, cat# 21627), métal amélioré DAB kit de substrat (Thermo Scientific, Rockford, IL, cat # 34065), tampon de substrat de peroxydase stable 1X (Thermo Scientific, Rockford, IL, cat # 1855910) et 1-butanol (Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ, cat # B7908). Les images ont été acquises à l'aide du microscope EVOS FLc (Life Technologies, Carlsbad, CA). L'apoptose tumorale a été quantifiée en aveugle par le nombre de noyaux apoptotiques / noyaux tumoraux totaux (40x) comptant quatre par NKD dans quatre champs de tumeurs représentatives, et des nombres bruts ont été fournis pour une évaluation statistique. Cette technique a été appliquée à la fois au noyau et aux spécimens de résection.

Analyses statistiques

Pour l'analyse Ki-67, les scores de chaque évaluateur pour les échantillons correspondants ont été examinés pour la variabilité inter-évaluateurs à l'aide de tests de corrélation intraclasse. La variation de la coloration au Ki-67 des échantillons de carottes à l'excision de la carotte a été déterminée en pourcentage et comparée entre les groupes de contrôle et de traitement à l'aide d'un test t apparié à deux queues. Les différences de coloration TUNEL entre les groupes de contrôle et de traitement ont été testées pour leur signification statistique à l'aide d'un test t bilatéral. Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne \pm erreur standard de la moyenne (SEM). Les tests statistiques ont été effectués à l'aide du package STATA (v16.1, College Station, TX). Les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

Prolifération du cancer du sein in vitro

Les cellules MCF7 ont été cultivées dans du milieu essentiel minimum d'Eagle (Corning #10-009-CV) avec 10 % de sérum bovin fœtal (FBS) (Biofluid #BT-201-500-D), 10 ng/mL d'insuline (Sigma #I0516), et solution antibiotique antimycotique (Corning 30-004-CI). Les cellules MDA-MB-231 ont été cultivées dans le milieu d'Eagle modifié de Dulbecco (Corning # 10-013-CV), 10% de FBS et une solution antibiotique antimycotique. Pour l'étude de prolifération, les cellules MCF7 et MDA-MB-231 ont été étalées dans une plaque à 96 puits à 3 000 et 2 500 cellules/puits, respectivement. Une fois que les cellules se sont déposées pendant la nuit, elles ont été traitées avec une courbe de concentration de BosPure® (dans du DMSO, 1 μ M à 20 μ M) ou du véhicule seul (DMSO 1:250). Après 48 heures de traitement, le nombre de

cellules saines dans chaque puits a été évalué à l'aide du test de prolifération cellulaire directe Cyquant (Life Technologies Corporation, Eugene, OR, Cat # C35011). Une méthode ANOVA a été utilisée pour déterminer la signification statistique entre les groupes de traitement. La CE₅₀ a été déterminé à l'aide d'un calculateur en ligne (<https://www.aatbio.com/tools/ec50-calculator>).

Résultats

Population et caractéristiques de l'étude.

Vingt-deux sujets atteints d'un cancer du sein invasif ont été recrutés entre août 2017 et mars 2019. Deux patients n'ont pas reçu le médicament à l'étude, pour un total de 20 patients évaluables (un sujet a été jugé inéligible après l'inscription et un sujet s'est retiré de l'étude). Les données démographiques et les caractéristiques des 20 patients qui ont commencé *B. serrata* et ont terminé l'étude sont présentées dans le tableau 2. L'âge médian était de 60 ans (extrêmes 46–81) ; 15 % des patients étaient afro-américains, 80 % caucasiens, 5 % autres. La durée moyenne de la prise médicamenteuse était de 11 jours (ET 6 jours ; extrêmes : 5–23 jours). Tous les patients étaient au stade pathologique I ou II. Bien que l'étude ne se soit pas limitée aux tumeurs des récepteurs endocriniens, toutes les patientes de l'étude avaient un cancer du sein positif aux récepteurs des œstrogènes (ER) ou à la progestérone (PR), et 17 sur 20 étaient Her2neu négatifs. Dans le groupe témoin, tous les patients étaient positifs pour les récepteurs endocriniens, négatifs pour Her2neu et de stade pathologique I ou II.

Tableau 2

Caractéristiques démographiques des patients et caractéristiques tumorales

ÂGE	N	%
Moyenne	60,8	-
Intervalle	46–81	-
COURSE	N	%
Noir/Afro-américain	3	15
Blanc	16	85
Autre	1	5
ETHNICITÉ	N	%
Non hispanique	19	95
hispanique	0	-
Inconnue	1	5
Urgences ou RP	N	%
Positif	20	100
Négatif	0	

ÂGE	N	%
Her2 nouveau	N	%
Positif	3	15
Négatif	17	85
TUMEUR PRIMAIRE	N	%
pT1	14	70
pT2	6	30
Ganglions lymphatiques régionaux	N	%
pN0	20	100
pN1	0	
GRADE TUMEUR	N	%
G1	11	55
G2	8	40
G3	1	5

Principaux critères de jugement

Modification de la tumeur Ki-67 et apoptose

Deux des vingt patients des groupes contrôle et traité ont été exclus en raison de difficultés techniques avec l'immunohistochimie (IHC) dans la biopsie au trocart, laissant 18 patients pour les analyses. La prolifération a été déterminée en fonction de l'immunocoloration Ki-67 dans les échantillons histologiques. La notation de l'immunocoloration Ki-67 a été réalisée indépendamment par deux pathologistes qui étaient aveuglés par rapport au traitement. Les mesures des deux pathologistes avaient une corrélation intraclasse $r = 0,63$, $p < 0,01$, et il y avait une corrélation significative entre les observateurs ($r = 0,68$, $p < 0,01$). Modifications de la prolifération avant et après traitement par *B. serrata* ont été mesurées comme la différence appariée entre la coloration IHC Ki-67 dans la biopsie au trocart et les échantillons chirurgicaux et comparées aux valeurs obtenues à partir de l'ensemble témoin de patients (Fig. 3). Le changement en pourcentage de la prolifération de la biopsie au trocart à la biopsie excisionnelle dans le groupe témoin ($n = 18$) était une augmentation de $54,6 \pm 21,4$ %. Dans le groupe *B. serrata*, il y avait une réduction de la prolifération entre la biopsie au trocart et l'excision ($n = 18$) de $13,8 \pm 11,7$ %. La différence de coloration au Ki-67 entre le noyau et les échantillons chirurgicaux était statistiquement significative entre les groupes témoin et *B. serrata* ($p = 0,008$). Il n'y a pas eu d'interaction significative entre *B. serrata* effet du traitement et durée du traitement (cœur vs excision ; $p = 0,80$). Les modifications de l'apoptose cellulaire, déterminées par coloration TUNEL / HPF, entre le noyau et les échantillons chirurgicaux étaient similaires dans les groupes témoin et *B. serrata* ($81,4 \pm 57,3$ contre $73,0 \pm 66,6$ %, respectivement, $p = 0,92$).

Événements indésirables

Un événement indésirable de grade 3 a été signalé au cours de l'essai (hypotension peropératoire - non liée au médicament à l'étude) ; cependant, la majorité des toxicités rapportées étaient de grade 1. Les événements indésirables (EI) les plus fréquents sont rapportés à la Fig. 4. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé.

Modifications de la prolifération tumorale in vitro

Puisque l'essai clinique a montré une réduction de la prolifération tumorale chez l'homme, nous avons voulu déterminer si *B. serrata* a un effet direct sur la prolifération des cellules cancéreuses du sein *in vitro*. Les cellules MCF7 (ER positives) et MDA-MB-231 (triple négatives) ont été traitées avec 1, 5, 10 et 20 μ M de *B. serrata* remis en suspension dans du DMSO. *B. serrata* a inhibé à la fois MCF7 et MDA-MB-231 la prolifération des cellules cancéreuses du sein (Fig. 5), n = 12 par groupe, démontrant un effet anti-prolifératif direct de *B. serrata* sur les cellules tumorales.

Discussion

Bien que l'utilisation clinique de la médecine complémentaire avec des produits naturels végétaux se développe chez les patients, il reste encore très peu de preuves d'efficacité et de sécurité pour cette classe de médicaments potentiels chez l'homme. Cependant, l'encens est l'un des rares produits à base de plantes avec plusieurs études précliniques et cliniques publiées montrant une efficacité prometteuse pour diverses maladies inflammatoires et le cancer [18 , 20 , 34 - 36]. Dans cette étude de fenêtre d'opportunité de phase Ia, *B. serrata* a significativement réduit la prolifération des cellules tumorales chez les humains atteints d'un cancer du sein, et *in vitro* dans les cellules cancéreuses du sein endocrines ER positives et les cellules cancéreuses du sein triple négatives. *B. serrata* a été bien toléré chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, aucun EIG n'ayant été signalé en raison du médicament à l'étude. La diminution de la prolifération tumorale par rapport au contrôle observée dans cette étude est cohérente avec plusieurs études précliniques qui ont montré un effet anti-prolifératif des acides de *Boswellia* sur le cancer du pancréas [18], le méningiome [14] et la leucémie [15]. Plusieurs études précliniques ont également montré des effets pro-apoptotiques sur les cellules cancéreuses (cancer du sein et du côlon, mélanome et fibrosarcome) avec le traitement *Boswellia* [16 , 17 , 19], cependant *B. serrata* n'a pas affecté l'apoptose tumorale chez l'homme dans cet essai. L'absence d'effet apoptotique observé *in vivo* dans cette étude peut être fonction du temps de traitement ou de la biologie de la tumeur traitée.

La diminution de la prolifération observée dans le groupe de traitement contrastait avec l'augmentation de la prolifération observée entre la biopsie au trocart et l'excision chirurgicale dans le groupe témoin. Cet effet a déjà été observé dans d'autres essais de fenêtre d'opportunité et s'explique par un effet cicatrisant [37]. Morrogh et al. ont constaté que les patients témoins présentaient des gènes exprimés de manière différentielle entre les tumeurs de base et d'excision, y compris les gènes impliqués dans la prolifération cellulaire. Leur analyse IHC a confirmé des changements parallèles dans la prolifération [37]. Dans cette étude, *B. serrata* non seulement empêché cette augmentation de la prolifération tumorale, mais il a diminué le caractère prolifératif de base de la tumeur, qui a été réduit par rapport au groupe témoin. Des études précliniques sur des modèles murins ont également montré une diminution de la prolifération tumorale avec un traitement aux acides boswelliques pour différents cancers [18 , 38].

Bien qu'un effet anti-prolifératif direct ait également été observé sur les cellules cancéreuses du sein ER positives et triples négatives *in vitro*, les patientes inscrites à cet essai étaient toutes positives pour les récepteurs endocriniens et seules trois patientes étaient positives pour Her2neu. Bien que nous n'ayons pas limité le type d'éligibilité, les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ont été exclus. La majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif et Her2neu positif reçoivent une chimiothérapie néoadjuvante [39], et la chimiothérapie néoadjuvante était un critère d'exclusion pour la participation à cet essai, ce qui explique pourquoi ces patientes n'étaient pas représentées dans cet essai. De futures études sont nécessaires avec une conception d'essai clinique différente pour évaluer si *B. serrata* réduit la prolifération du cancer du sein chez les humains atteints d'un cancer du sein triple négatif ou Her2neu positif.

Il y a eu au moins quatre essais cliniques publiés utilisant *B. serrata* chez des patients atteints de cancer. Les patients atteints d'astrocytome [40], de tumeurs cérébrales malignes [41], de tumeurs cérébrales pédiatriques progressives ou récidivantes [42] et de glioblastome multiforme [43] ont montré une réduction de l'œdème cérébral. La présente étude est la première preuve à notre connaissance d'un effet anti-tumoral *in vivo* d'un extrait d'encens dans le cancer du sein chez l'homme.

conclusion

Dans l'ensemble, cet essai a démontré que l'administration orale de *B. serrata* à une dose de 2400 mg par jour pendant 5 à 56 jours a un bon profil d'innocuité et réduit la prolifération des cellules tumorales mammaires chez l'homme dans un essai de fenêtre d'opportunité de phase Ia et a été bien toléré. Le but des essais de fenêtre d'opportunité est de fournir un moyen relativement peu coûteux et rapide de déterminer si un nouveau médicament a une activité biologique chez l'homme. L'activité biologique de *B. serrata* chez l'homme a été démontrée dans cette étude. Des recherches supplémentaires sont maintenant nécessaires pour déterminer les métabolites les plus actifs de *B. serrata* pour augmenter la puissance, ce qui sera l'objectif d'études futures, et pour évaluer si *B. serrata* réduit la récurrence locale ou améliore la survie sont justifiées.

Abréviations

événements indésirables (EI)

Boswellia serrata (*B. serrata*)

3,3'-diaminobenzidine (DAB)

récepteur des œstrogènes (ER)

sérum bovin foetal (FBS)

immunohistochimie (IHC)

Acide 3-O-acétyl-11-céto-β-boswellique (AKBA)

récepteur de la progestérone (PR)

erreur standard de la moyenne (SEM)

récepteur de croissance endothélial vasculaire 2 (VEGFR2)

Déclarations

Approbation éthique et consentement à participer :

Tous les sujets ont signé un formulaire de consentement éclairé avant l'inscription à l'étude. La recherche a été effectuée conformément à la Déclaration d'Helsinki et a été approuvée par l'IRB de l'Université médicale de Caroline du Sud, Office of Research Integrity, 1 South Park Circle, Building 1, Suite 401, Charleston, SC 29407.

Consentement à la publication :

N'est pas applicable.

Disponibilité des données et des matériaux :

Les ensembles de données utilisés et/ou analysés au cours de la présente étude sont disponibles auprès de l'auteur correspondant sur demande raisonnable.

Intérêts concurrents :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun intérêt concurrent.

Financement :

Cet essai clinique a été financé par Hollings Cancer Center. Cet essai clinique a été soutenu en partie par le Bureau des essais cliniques, Hollings Cancer Center, Medical University of South Carolina (P30 CA138313).

Contributions de l'auteur :

NKD et IVB étaient responsables de la conception et du design. AA, NKD, ML et DJC étaient responsables du recrutement et de la prise en charge des patients, et IVB, DG, JL, GH et EH étaient responsables de l'acquisition des données (études corrélatives sur échantillons cliniques et dosages cellulaires). LS, JF et NKD, MH et RM étaient responsables de l'analyse et de l'interprétation des données. Tous les auteurs ont lu et approuvé le manuscrit final.

Remerciements :

N'est pas applicable.

Références

1. Personnel NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ : **Neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie : une revue en cours** . Ann Neurol 2017, **81** (6):772–781.
2. Lyman GH, Abella E, Pettengell R : **Facteurs de risque de neutropénie fébrile chez les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie : une revue systématique** . Crit Rev Oncol Hematol 2014, **90** (3):190–199.
3. Niklasson A, Paty J, Ryden A : **Parler du cancer du sein : quels symptômes et effets secondaires du traitement sont importants pour les patientes atteintes d'une maladie avancée ?** *Patient* 2017, **10** (6):719–727.
4. Merchant SJ, Chen SL : **Prévention et prise en charge du lymphœdème après le traitement du**

cancer du sein . Breast J 2015, **21** (3):276–284.

5. Jerusalem G, Lancellotti P, Kim SB : **traitement du cancer du sein HER2+ et cardiotoxicité : suivi et prise en charge** . Breast Cancer Res Treat 2019, **177** (2):237–250.

6. Chen P, Yang CC, Chen YJ, Wang PH : **Cancer de l'endomètre induit par le tamoxifène** . Eur J Gynaecol Oncol 2003, **24** (2):135–137.

7. Whhayne TF, Jr. : **Utilisation clinique de la digitaline : une revue de l'état de l'art** . Am J Cardiovasc Drugs 2018, **18** (6):427–440.

8. Yeasmin F, Choi HW : **les salicylates naturels et leurs rôles dans la santé humaine** . Int J Mol Sci 2020, **21** (23).

9. Boruta T, Bizukojc M : **Production de lovastatine et d'acide itaconique par Aspergillus terreus : une perspective comparative** . Monde J Microbiol Biotechnol 2017, **33** (2):34.

10. Wachtel-Galor S, Benzie IFF : **phytothérapie : une introduction à son histoire , son utilisation , sa réglementation , ses tendances actuelles et ses besoins de recherche** . Dans : *Phytothérapie : Aspects biomoléculaires et cliniques*. éd. Edité par nd, Benzie IFF, Wachtel-Galor S. Boca Raton (FL) ; 2011.

11. Howat S, Park B, Oh IS, Jin YW, Lee EK, Loake GJ : **Paclitaxel : biosynthèse, production et perspectives d'avenir** . N Biotechnol 2014, **31** (3):242–245.

12. Encens – **propriétés thérapeutiques** [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27117114>]

13. Abdel-Tawab M, Werz O, Schubert-Zsilavec M : **Boswellia serrata : une évaluation globale des données in vitro, précliniques, pharmacocinétiques et cliniques** . Clin Pharmacokinet 2011, **50** (6):349–369.

14. Park YS, Lee JH, Harwalkar JA, Bondar J, Safayhi H, Golubic M : **L'acide acétyl-11-céto- β -boswellique (AKBA) est cytotoxique pour les cellules de méningiome et inhibe la phosphorylation des kinases 1 et 2 régulées par le signal extracellulaire** . Adv Exp Med Biol 2002, **507** : 387–393.

15. Shao Y, Ho CT, Chin CK, Badmaev V, Ma W, Huang MT : **Activité inhibitrice des acides boswelliques de Boswellia serrata contre les cellules de leucémie humaine HL-60 en culture** . Planta Med 1998, **64** (4):328–331.

16. Zhao W, Entschladen F, Liu H, Niggemann B, Fang Q, Zaenker KS, Han R : **L'acétate d'acide boswellique induit la différenciation et l'apoptose dans les cellules de mélanome et de fibrosarcome hautement métastatiques** . Cancer Detect Prev 2003, **27** (1):67–75.

17. Liu JJ, Nilsson A, Oredsson S, Badmaev V, Zhao WZ, Duan RD : **Les acides boswelliques déclenchent l'apoptose via une voie dépendante de l'activation de la caspase-8 mais indépendante de l'interaction Fas/Fas ligand dans les cellules HT-29 du cancer du côlon** . Carcinogénèse 2002, **23** (12):2087–2093.

18. Park B, Prasad S, Yadav V, Sung B, Aggarwal BB : **L'acide boswellique supprime la croissance et les métastases des tumeurs pancréatiques humaines dans un modèle de souris nue orthotopique grâce à la modulation de plusieurs cibles** . PLoS One 2011, **6** (10):e26943.

19. Suhail MM, Wu W, Cao A, Mondalek FG, Fung KM, Shih PT, Fang YT, Woolley C, Young G, Lin HK : **L'huile**

essentielle de Boswellia sacra induit l'apoptose spécifique des cellules tumorales et supprime l'agressivité tumorale dans les cellules cancéreuses du sein humaines cultivées . Complément BMC Altern Med 2011, **11** :129. À pr

20. Pang X, Yi Z, Zhang X, Sung B, Qu W, Lian X, Aggarwal BB, Liu M : **L'acide acétyl-11-céto-béta-boswellique inhibe la croissance tumorale de la prostate en supprimant l'angiogenèse médiée par le récepteur 2 du facteur de croissance endothélial vasculaire** . Cancer Res 2009, **69** (14):5893–5900.

21. Belcaro G, Dugall M, Luzzi R, Ledda A, Pellegrini L, Hu S, Ippolito E : **Gestion de l'arthrose (OA) avec le supplément pharmaceutique standard FlexiQule (Boswellia) : un registre de 12 semaines** . Minerva Gastroenterol Dietol 2015.

22. Gupta I, Gupta V, Parihar A, Gupta S, Ludtke R, Safayhi H, Ammon HP : **Effets de la résine de gomme de Boswellia serrata chez les patients souffrant d'asthme bronchique : résultats d'une étude clinique en double aveugle, contrôlée par placebo, de 6 semaines** . Eur J Med Res 1998, **3** (11):511–514.

23. Khosravi Samani M, Mahmoodian H, Moghadamnia A, Poorsattar Bejeh Mir A, Chitsazan M : **L'effet de l'encens dans le traitement de la gingivite induite par la plaque modérée : un essai clinique randomisé en double aveugle** . Daru 2011, **19** (4):288–294.

24. Srinivasan VM, Ene C, Kerrigan BP, Lang FF : **Fenêtre d'opportunité Essais cliniques pour évaluer de nouvelles thérapies pour les tumeurs cérébrales** . Neurosurg Clin N Am 2021, **32** (1):93–104.

25. Arnedos M, Roulleaux Dugage M, Perez-Garcia J, Cortes J : **Essais de fenêtre d'opportunité pour la découverte de biomarqueurs dans le cancer du sein** . Curr Opin Oncol 2019, **31** (6):486–492.

26. Kalinsky K, Hershman DL : **ouvrir une fenêtre d'essais d'opportunité** . J Clin Oncol 2012, **30** (21):2573–2575.

27. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, A'Hern R, Salter J, Detre S, Hills M, Walsh G *et al* : **Valeur pronostique de l'expression de Ki67 après une hormonothérapie préchirurgicale à court terme pour le cancer du sein primaire** . J Natl Cancer Institute 2007, **99** (2):167–170.

28. Wolff AC, Berry D, Carey LA, Colleoni M, Dowsett M, Ellis M, Garber JE, Mankoff D, Paik S, Pusztai L *et al* : **Problèmes de recherche affectant la thérapie systémique préopératoire pour le cancer du sein opérable** . J Clin Oncol 2008, **26** (5):806–813.

29. Kruger P, Kanzer J, Hummel J, Fricker G, Schubert-Zsilavec M, Abdel-Tawab M : **Perméation de l'extrait de Boswellia dans le modèle Caco-2 et interactions possibles de ses constituants KBA et AKBA avec OATP1B3 et MRP2** . Eur J Pharm Sci 2009, **36** (2–3):275–284.

30. Weber CC, Reising K, Muller WE, Schubert-Zsilavec M, Abdel-Tawab M : **Modulation de la fonction Pgp par les acides boswelliques** . Planta Med 2006, **72** (6):507–513.

31. **Développement de médicaments et interactions médicamenteuses : Tableau des substrats, inhibiteurs et inducteurs** [<https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm#table1>]

32. Skarke C, Kuczka K, Tausch L, Werz O, Rossmanith T, Barrett JS, Harder S, Holtmeier W, Schwarz JA : **Augmentation de la biodisponibilité de l'acide 11-céto-béta-boswellique après administration d'une**

médicaments . J Clin Pharmacol 2012, **52** (10):1592–1600.

33. Sterk V, Buchele B, Simmet T : **Effet de la prise alimentaire sur la biodisponibilité des acides boswelliques d'une préparation à base de plantes chez des volontaires sains** . Planta Med 2004, **70** (12):1155–1160.

34. Kunnumakkara AB, Nair AS, Sung B, Pandey MK, Aggarwal BB : **L'acide boswellique bloque les transducteurs de signal et les activateurs de la signalisation de la transcription 3, de la prolifération et de la survie du myélome multiple via la protéine tyrosine phosphatase SHP-1** . Mol Cancer Res 2009, **7** (1):118–128.

35. Glaser T, Winter S, Groscurth P, Safayhi H, Sailer ER, Ammon HP, Schabet M, Weller M : **Acides boswelliques et gliome malin : induction de l'apoptose mais pas de modulation de la sensibilité aux médicaments** . Br J Cancer 1999, **80** (5–6):756–765.

36. Takahashi M, Sung B, Shen Y, Hur K, Link A, Boland CR, Aggarwal BB, Goel A : **L'acide boswellique exerce des effets antitumoraux dans les cellules cancéreuses colorectales en modulant l'expression de la famille des microARN let - 7 et miR - 200** . Carcinogène 2012, **33** (12):2441–2449.

37. Morrogh M, Andrade VP, Patil AJ, Qin LX, Mo Q, Sakr R, Arroyo CD, Brogi E, Morrow M, King TA : **Les gènes exprimés de manière différentielle dans les essais de fenêtrage sont influencés par le processus de cicatrisation : enseignements tirés d'un projet pilote étudiant avec l'anastrozole** . J Surg Res 2012, **176** (1):121–132.

38. Yadav VR, Prasad S, Sung B, Gelovani JG, Guha S, Krishnan S, Aggarwal BB : **L'acide boswellique inhibe la croissance et les métastases du cancer colorectal humain dans un modèle de souris orthotopique en régulant à la baisse les biomarqueurs inflammatoires, prolifératifs, invasifs et angiogéniques** . Int J Cancer 2012, **130** (9):2176–2184.

39. Harbeck N, Gluz O : **Thérapie néoadjuvante pour le cancer du sein précoce triple négatif et HER2 positif** . Sein 2017, **34 Suppl 1** :S99-S103.

40. Heldt M WM, Simmet T : **Cysteinyl-leucotriènes en tant que médiateurs potentiels de l'œdème cérébral pérítumoral chez les patients atteints d'astrocytome** . Neurooncologie 1996, **30** (2).


41. Kirste S, Treier M, Wehrle SJ, Becker G, Abdel-Tawab M, Gerbeth K, Hug MJ, Lubrich B, Grosu AL, Momm F : **Boswellia serrata agit sur l'œdème cérébral chez les patients irradiés pour des tumeurs cérébrales** : étude prospective, randomisée, Essai pilote en double aveugle contrôlé par placebo . Cancer 2011, **117** (16):3788–3795.

42. Janssen G, Bode U, Breu H, Dohrn B, Engelbrecht V, Gobel U : **Acides boswelliques dans le traitement palliatif des enfants atteints de tumeurs cérébrales progressives ou récidivantes** .

Research Square vous permet de partager votre travail tôt, d'obtenir les commentaires de la communauté et de commencer à apporter des modifications à votre manuscrit avant l'examen par les pairs dans une revue.

En tant que division de Research Square Company, nous nous engageons à rendre la communication de la recherche plus rapide, plus juste et plus utile. Pour ce faire, nous développons des logiciels innovants et des services de haute qualité pour la communauté mondiale de la recherche. Notre équipe grandissante est composée de chercheurs et de professionnels de l'industrie travaillant ensemble pour résoudre les problèmes les plus critiques auxquels est confrontée l'édition scientifique.



A découvrir également sur  **Researcher**

PLATEFORME

[À propos de](#)

[Notre équipe](#)

[En revue](#)

[Politiques éditoriales](#)

[Conseil consultatif](#)

[Nous contacter](#)

RESSOURCES

[Services aux auteurs](#)

[Blog](#)

[Accessibilité](#)

[Accès API](#)

[flux RSS](#)

COMPAGNIE

[À propos de nous](#)

[Carrières](#)

[Partenaire avec nous](#)

Responsabilité

Presse

✉ **OBTENIR LES MISES À JOUR**

Prénom

Nom de famille

E-mail

S'ABONNER

© Carré de la recherche 2022 | ISSN 2693-5015 (en ligne)

[Politique de confidentialité](#)

[Conditions d'utilisation](#)

[Ne vendez pas mes informations personnelles](#)