

**RÉSUMÉ :** Le rôle d'une alimentation qualitativement et quantitativement altérée dans le développement d'affections tumorales malignes chez l'homme est largement reconnu. Alors que l'espérance de vie de l'espèce humaine ne cesse de croître et que l'Organisation Mondiale de la Santé publie des prévisions catastrophiques sur le nombre d'individus qui seront atteints et mourront du cancer dans les prochaines décennies, il est utile d'essayer de comprendre l'impact réel de l'alimentation au niveau des mécanismes de l'oncogenèse. Stress oxydatif, déficit de méthylation et déséquilibre de la balance des acides gras poly-insaturés Oméga-3 et Oméga-6 sont autant de situations directement liées à l'alimentation et contribuant à l'augmentation du risque de développement de cancers. La compréhension des mécanismes via lesquels la nutrition influence ces processus devrait sensibiliser les professionnels de la santé et les amener à se soucier de plus près de l'alimentation de leurs patients.

## INTRODUCTION

Richard Peto (Université d'Oxford) (1), un des grands épidémiologistes de notre époque, a observé qu'un tiers des décès liés aux cancers, tous cancers confondus, est associé à une alimentation inappropriée alors que le deuxième tiers est attribué au tabagisme et le tiers restant à des causes diverses comme la pollution, l'exposition aux agents cancérigènes, l'irradiation du soleil, des anomalies génétiques héréditaires... Clairement, si les estimations de Peto sont correctes, cela implique qu'en optimisant l'alimentation, il serait théoriquement possible de réduire d'un tiers la mortalité liée aux tumeurs malignes. Pour arriver à un tel objectif, un prérequis incontournable est l'identification des aliments dont la consommation augmente le risque de développer un cancer par rapport à ceux qui exerceraient une activité plutôt protectrice.

Le concept selon lequel l'alimentation et l'état nutritionnel interviennent dans la détermination du risque de développer un cancer n'est pas nouveau. Yong-He Yan, au temps de la dynastie Song (960 – 1279 AD), pensait déjà qu'une alimentation de mauvaise qualité était associée au développement du cancer de l'oesophage. Dans les traditions de la médecine grecque et latine, il est souvent fait allusion au rôle de la nutrition dans l'apparition de tumeurs. Il a fallu attendre l'émergence de la recherche en cancérologie, au début du vingtième siècle, pour voir apparaître les premières études visant à ex-

## NUTRITION AND CANCER

**SUMMARY :** The role of a qualitatively and quantitatively altered nutrition for the development of cancer in human is largely recognized. While the human life expectancy is continuously expanding and the World Health Organization is predicting a dramatic rise in the number of patients that will get cancer and die from it in the next decades, it is useful to attempt to understand the real impact of nutrition at the level of the oncogenesis mechanisms. Oxidative stress, methylation deficit and imbalance in the ratio of omega-3 and omega-6 fatty acids represents situations directly linked to nutrition and which contribute to an increased risk for cancer development. The understanding of the mechanisms by which nutrition affects these processes should better stimulate health professionals to consider with more attention what their patients are eating.

**KEYWORDS :** *Nutrition - Oxidative stress - Antioxydants methylation - Omega-3-polyunsaturated for fatty acids - Omega-6-polyunsaturated for fatty acids*

aminer l'influence de l'état nutritionnel sur le développement et la croissance des cancers. Aujourd'hui des milliers de publications et essais traitent de ce sujet. Il n'est pas possible dans le cadre de ce manuscrit de reprendre l'historique des observations réalisées sur le rôle de l'alimentation dans la survenue des cancers, ni de couvrir l'ensemble des études qui établissent un lien entre risque de cancer et nutrition. Plutôt, nous tenterons de résumer les données essentielles et certains principes qui se dégagent de la somme colossale d'informations accumulées dans ce domaine passionnant de la médecine (2).

## L'ALIMENTATION

Appartenant au règne animal, l'homme se positionne dans la biosphère en tant qu'hétérotrophe. Cette qualité nous contraint, pour survivre, à nous alimenter en ingérant les molécules organiques produites par d'autres organismes vivants. Notre alimentation comporte trois grandes catégories de molécules ou nutriments. La première inclut les polymères organiques que sont les protéines, les hydrates de carbone, les lipides et les acides nucléiques. Ce groupe, souvent qualifié de macronutriments, apporte les substrats indispensables à notre métabolisme énergétique et à notre métabolisme anabolique. Les monomères issus de la digestion des polymères ingérés seront utilisés soit pour la combustion, qui extrait leur énergie chimique potentielle et la convertit en ATP (adénosine triphosphate), soit pour la synthèse de nos propres polymères. Le deuxième groupe de nutriments représente un ensemble de petites molécules

(1) Biologie Générale et Cellulaire, Laboratoire de Recherche sur les Métastases, Centre de Recherche en Cancérologie Expérimentale, Université de Liège.

organiques que nos cellules ne sont pas capables de produire à partir de précurseurs et qui, pourtant, sont indispensables. Ce sont les vitamines. Ces molécules sont souvent des acteurs essentiels participant comme co-facteurs ou modulateurs de voies métaboliques de notre organisme. La troisième catégorie concerne les molécules inorganiques (les oligoéléments) dont la quantité chimique nécessaire est généralement faible, mais néanmoins indispensable. Les deuxième et troisième catégories de molécules représentent les micronutriments.

Pour que notre organisme puisse assurer les différentes fonctions indispensables à notre santé, il faut que l'alimentation apporte, dans les quantités et les proportions optimales, l'ensemble des molécules de ces trois catégories. En plus de ces substances, l'alimentation peut également fournir des molécules qui ne sont pas indispensables à notre métabolisme général mais qui apportent certains bénéfices grâce à leurs activités.

L'alimentation optimale peut être définie comme une alimentation qui, après digestion et absorption appropriées, procure aux cellules la quantité et la diversité des molécules nécessaires à leur fonctionnement optimal. Contrairement à ce qui se passe dans les pays en voie de développement, peu d'individus vivant dans les pays industrialisés présentent une malnutrition en ce qui concerne les macronutriments. Par contre, la malnutrition en micronutriments est très fréquente dans ces dernières populations (2).

## LE CANCER

Le cancer est une des causes principales de mortalité de la population vivant dans les pays industrialisés (2). Cette maladie est caractérisée par la prolifération incontrôlée d'une ou d'un groupe de cellules et leur dissémination destructrice à tout l'organisme par invasion locale et dissémination systémique. L'incroyable abondance de travaux de recherches en cancérologie a permis de lever le voile sur les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement et la progression des cancers. Ce sont des altérations génétiques et épigénétiques qui aboutissent à la genèse de cellules cancéreuses. Des mutations au niveau de gènes contrôlant le cycle cellulaire (prolifération, apoptose) ont clairement été impliquées dans l'apparition des néoplasies. Récemment, des modifications épigénétiques comme la méthylation de l'ADN ou l'acétylation et déacétylation des histones nucléosomiques ont été également incriminées comme événements moléculaires conduisant à la transformation cellulaire (3, 4). Pour qu'une cellule

transformée aboutisse à la formation d'un cancer détectable, il faut que le système immunitaire échoue dans sa mission d'élimination des cellules potentiellement dangereuses. Il est également indispensable que les cellules néoplasiques stimulent le développement de nouveaux capillaires sanguins apportant les nutriments et l'oxygène indispensables à leur développement au-delà d'une masse de quelques mm<sup>3</sup>. Ce processus, appelé angiogenèse tumorale, contribue de manière significative à la croissance et à la dissémination systémique des cellules cancéreuses (5). Dans les conditions normales, l'angiogenèse est un phénomène quiescent suite à un excès de facteurs inhibiteurs de l'angiogenèse par rapport aux facteurs angiogéniques.

## RELATIONS ENTRE ALIMENTATION ET CANCER

Le rôle joué par une alimentation inadéquate sur le risque d'un individu de développer un cancer est aujourd'hui reconnu par une large majorité de chercheurs et cliniciens (2). Dans cette revue, nous nous limiterons à la description du rôle des radicaux libres et des anti-oxydants, des altérations des réactions de méthylation et des déséquilibres de la balance en acides gras polyinsaturés oméga-3 et oméga-6.

## RADICAUX LIBRES, ANTI-OXYDANTS ET STRESS OXYDATIF

Les radicaux libres sont des entités moléculaires réactives caractérisées par la présence, au niveau d'un atome, d'un électron non apparié au niveau de son orbitale électronique périphérique (6, 7). Cet état confère à la molécule une grande instabilité. Les radicaux libres ont une durée de vie très limitée, de l'ordre de la microseconde. Ils sont chimiquement hyperactifs et sont capables d'extraire un électron des molécules voisines pour combler la vacance de leur orbitale. S'ils ne sont pas annihilés, ils entraînent des dommages souvent irréversibles à l'ADN, les protéines cellulaires essentielles et les lipides membranaires. Ils initient des réactions en cascade telle la peroxydation lipidique conduisant à l'altération des membranes cellulaires.

Nos cellules sont continuellement agressées par des radicaux libres, essentiellement des espèces oxygénées réactives, dont la formation est liée aussi bien à des facteurs exogènes qu'endogènes. Ainsi, les rayonnements électromagnétiques (radiations ionisantes, lumière ultraviolette), certains métaux de transition (fer), les fumées de combustion (de cigarette, de bois,

de matériaux de construction), les produits chimiques (antiseptiques, médicaments, pesticides, solvants), les poussières d'amiante et de silice sont autant de facteurs qui contribuent à la genèse de radicaux libres. Les cellules sont également une source de production de radicaux libres. Certaines cellules de notre système de défense immunitaire, en particulier les polynucléaires neutrophiles, produisent des radicaux libres via l'activation de l'enzyme myéloperoxydase. Les espèces réactives générées par ces cellules sont utilisées comme de véritables armes de destruction dirigées contre les microorganismes ayant fait intrusion dans nos tissus (8). Dans ces circonstances, la toxicité des radicaux libres est bienfaitrice. Néanmoins, ces entités moléculaires ne font pas la différence entre envahisseurs et cellules de l'hôte. Ainsi, toute réaction inflammatoire prolongée ou répétée occasionnera des dommages collatéraux significatifs aux tissus envahis. Les radicaux libres peuvent également s'accumuler lorsqu'il existe un dysfonctionnement au niveau des réactions de détoxification, principalement au niveau du foie (9). Deux groupes de réactions biochimiques en tandem permettent l'inactivation et l'excrétion de substances toxiques exogènes (xénobiotiques) ou endogènes (hormones stéroïdiennes). La première phase de la détoxification est assurée par les enzymes de la famille des cytochromes oxydases P450 et implique notamment des réactions d'oxydation. La deuxième phase consiste à la conjugaison des substrats oxydés avec des molécules comme l'acide glucuronique ou les groupements sulfate. Un découplage entre les réactions de la phase I et celles de la phase II aboutit à l'accumulation de radicaux libres. La source endogène prépondérante de radicaux libres par nos cellules est cependant liée à l'activité des mitochondries (9). Ces organites sont des experts performants pour la conversion de l'énergie chimique potentielle des molécules de pyruvate et des résidus acétyl en ATP. Les électrons à haute énergie extraits de ces combustibles au cours du cycle de Krebs sont pris en charge par la chaîne respiratoire où leur énergie est convertie en gradient de protons avant de servir à la phosphorylation de l'ADP en ATP. Après s'être vu débarrassés de leur énergie, les électrons sont captés par les molécules d'oxygène qui sont réduites en eau. Dans les conditions de fonctionnement optimal, entre 5 à 15 % des électrons à haute énergie tombent de la chaîne de transport prématurément. Ils sont directement captés par les molécules d'oxygène qui se transforment non pas en eau mais en radical superoxyde toxique. La cellule a développé des systèmes

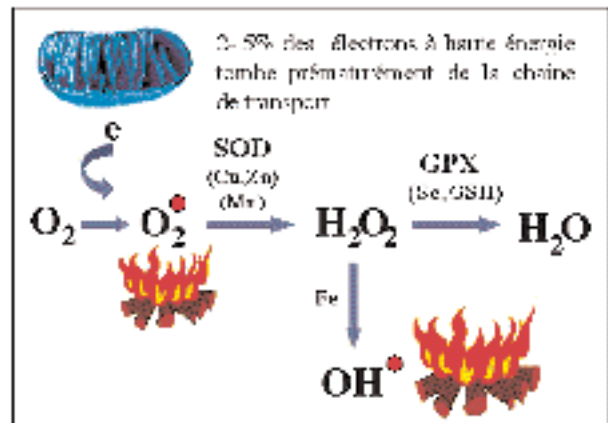


Fig. 1. Formation d'espèces oxygénées réactives à partir d'électrons à haute énergie tombés prématurément de la chaîne de transport des électrons et dégradation par les systèmes enzymatiques anti-oxydants de la cellule. SOD : superoxyde dismutase, GPX : glutathion peroxydase.

efficaces pour éliminer ces radicaux superoxydes (fig. 1). Il s'agit d'une famille d'enzymes, les superoxydes dismutases (SOD) (9), qui convertissent les radicaux superoxydes en peroxyde d'hydrogène ou eau oxygénée. Chez l'homme, il existe trois formes de SOD: la Cu/Zn-SOD-1 (cytosolique), la Mn-SOD-2 (mitochondriale) et une Cu/Zn SOD-3 extracellulaire produite en permanence. Le cuivre, le zinc et le manganèse doivent donc être fournis en quantité suffisante pour assurer le fonctionnement correct de ce système anti-oxydant. En cas de carences, les radicaux SOD s'accumulent et entraînent des lésions moléculaires dont l'oxydation de l'ADN (9).

L'eau oxygénée générée par les SOD est également une molécule instable. En présence d'ions de fer ou d'autres métaux, elle se transforme spontanément, par la réaction dite de Fenton (9), en radical hydroxyl, une des espèces oxygénées réactives les plus dévastatrices pour nos cellules. Afin d'éviter cette transformation, la cellule exprime un deuxième type d'enzyme anti-oxydante, la glutathion peroxydase. Celle-ci, en présence de sélénium comme cofacteur et de glutathion réduit comme réactif, transforme le peroxyde d'hydrogène en eau, ce qui écarte définitivement tout danger. En plus de ces systèmes enzymatiques, la cellule peut disposer de l'appui de molécules anti-oxydantes capables de capter et détruire ces molécules toxiques. Parmi celles-ci, certaines sont synthétisées par nos cellules, comme le coenzyme Q10, l'acide alpha-lipoïque (10). Beaucoup d'anti-oxydants sont cependant des vitamines qui doivent nécessairement être apportées par l'alimentation. Il s'agit, entre autres, de l'acide ascorbique (vitamine C) (11), de plusieurs isomères du tocophérol (vitamine E) (12), de bêta-carotènes (13), de la vitamine A

(14). En plus, les végétaux (fruits et légumes), foisonnent d'un grand nombre d'anti-oxydants puissants comme les anthocyanes, les lycopènes, les flavonoïdes, ... (15-18). Chacun de ces anti-oxydants présente une certaine spécificité d'action en terme de radical libre le plus efficacement capté et de territoire tissulaire protégé.

Dans les conditions normales, il existe un équilibre entre la production de radicaux libres et les défenses anti-oxydantes (9). Lorsqu'un déséquilibre survient, soit une production de radicaux libres augmentée par rapport aux capacités anti-oxydantes intactes, soit un état déficient de ces dernières, soit ces deux situations cumulées, alors les radicaux libres vont immédiatement réagir et altérer les molécules de la cellule avec des conséquences qui peuvent être dramatiques. Cette situation définit le stress oxydatif (9). Les acides gras poly-insaturés sont des cibles privilégiées des radicaux libres. La peroxydation de ces lipides déstabilise les membranes de la cellule et notamment la membrane interne des mitochondries, au niveau de laquelle s'organise le transport des électrons à haute énergie. La déstructuration de la bicouche phospholipidique des crêtes mitochondriales augmente la chute prématurée des électrons à haute énergie. Ce processus entraîne une production supplémentaire de radicaux libres (19). Un cercle vicieux peut ainsi s'initier. Il aboutira à la destruction de la cellule ou, pire, à la genèse de cellules dont l'ADN est muté et qui ont acquis des caractéristiques de cellules transformées.

En effet, les radicaux libres s'attaquent également aux protéines et à l'ADN (9). Ainsi, le radical hydroxyl réagit spontanément avec les bases guanine de l'ADN avec, comme conséquence, son hydroxylation (fig. 2). Cette lésion de l'ADN est potentiellement mutagène et augmente significativement le risque qu'un gène codant pour une protéine clé du cycle cellulaire (proto-oncogène ou gène suppresseur des tumeurs) soit modifié de manière permanente. Parallèlement à ces activités destructrices, des études récentes ont montré que le radical superoxyde est un intermédiaire de la voie de signalisation intracellulaire qui transmet l'information apportée par des facteurs de croissance au niveau de la membrane vers le noyau (20). Une augmentation de la concentration cytosolique de radical superoxyde stimule la prolifération des cellules en l'absence de facteurs de croissance, ce qui pourrait contribuer à la transformation cancéreuse.

Récemment, un intérêt grandissant a été porté sur l'ADN mitochondrial qui, bien que limité dans sa taille, semble jouer un rôle critique pour

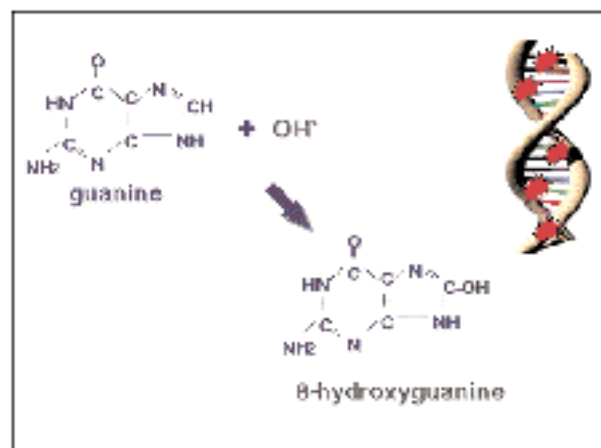


Fig. 2. Oxydation de la guanine par le radical hydroxyl. Cette réaction conduit à la formation de 8-OH-guanosine potentiellement mutagène.

la santé de la cellule (21). En effet, cet ADN est beaucoup plus fragile que l'ADN nucléaire alors qu'il se trouve à un niveau cellulaire où la concentration de radicaux libres est la plus importante: l'espace matriciel mitochondrial. Il a été montré que l'ADN mitochondrial mute environ dix fois plus facilement que l'ADN nucléaire. L'ADN mitochondrial renferme 17 gènes codant pour des protéines participant à la construction des pompes à protons de la chaîne de transporteurs. Les mutations de ces gènes aboutissent à la production de pompes défectueuses qui laissent s'échapper plus facilement les électrons. Cette situation crée également un cycle vicieux qui conduit à l'accumulation de radicaux libres. De nombreux auteurs s'accordent pour affirmer que les lésions de l'ADN mitochondrial sont un événement clé dans le processus de vieillissement prématuré et de cancérogenèse (22).

Les informations rapidement présentées ci-dessus indiquent combien il est important pour notre santé de mettre nos cellules à l'abri du stress oxydatif. Nous avons rappelé brièvement que les végétaux regorgent d'anti-oxydants. Cela explique certainement les conclusions de plusieurs études qui observent que, dans la population, les 25 % qui consomment le plus de fruits et légumes ont (tous facteurs confondus) un risque de développer un cancer diminué de moitié par rapport aux 25 % qui en consomment le moins (23). Le nombre de publications incriminant l'implication d'une carence en vitamines anti-oxydantes, en cofacteurs des systèmes enzymatiques anti-oxydants ou en anti-oxydants d'origine végétale ne cesse de croître. Par exemple, il a été observé qu'un homme qui a une carence en sélénium présente un risque 4 à 5 fois

plus élevé de développer un cancer de la prostate (24). D'autre part, la consommation régulière de tomate, un aliment riche en lycopène, réduit significativement le risque de développer ce type de tumeur maligne (25). Il n'est pas possible dans le cadre de cet article de résumer toutes les études publiées qui démontrent que la consommation d'aliments riches en anti-oxydants réduit de manière notable le risque de cancer. Il est important de noter que la prise excessive d'une molécule anti-oxydante ou d'un cofacteur d'enzyme anti-oxydante n'augmente pas nécessairement le niveau de défense et donc de protection, mais plutôt dans certain cas peut être à l'origine d'un stress oxydatif...

## MÉTHYLATION ET CANCER

La méthylation est une réaction biochimique fondamentale indispensable au bon fonctionnement de notre organisme (26). Son efficacité est largement dépendante de notre alimentation. La réaction de méthylation conduit au transfert d'un groupe méthyl depuis une molécule donneuse de méthyl (-CH<sub>3</sub>) au substrat devant être méthylé. La molécule donneuse universelle de méthyl est la S-adenosylméthionine (SAM) (27). Les réactions de méthylation sont catalysées par des enzymes spécifiques: les méthyltransférases. La méthylation joue un rôle prépondérant dans la régulation de l'expression des gènes. La méthylation de l'ADN est une modification de l'une des quatre bases azotées (thymine, adénine, guanine et cytosine) de l'ADN. Cette modification consiste en l'ajout d'un groupement méthyl à la place d'un atome d'hydrogène. Bien que les quatre bases puissent être méthylées, la cytosine est la plus fréquemment méthylée. En effet, de 2 % à 7 % de la quantité totale de cette base est méthylée. Dans la majorité des cas, les groupes méthyl sur l'ADN se retrouvent dans un couple CpG. La méthylation de l'ADN est considérée aujourd'hui comme un des mécanismes fondamentaux de la différenciation des cellules. Le modèle de la méthylation, qui a été élaboré par Riggs et Razin (28), est une théorie expliquant le rôle que pourrait avoir la méthylation dans la détermination du type cellulaire. Alors que chaque cellule humaine contient plusieurs dizaines de milliers de gènes, seulement un petit nombre est exprimé dans une cellule en fonction du stade du développement de l'organisme, du type cellulaire, de signaux extérieurs à l'organisme... Selon ce modèle, la méthylation serait en partie responsable de l'inactivation des gènes. En effet, puisque seulement une fraction des gènes d'une cellule s'exprime, les gènes restants

doivent être inactivés. Chaque type de cellule aurait donc un patron de méthylation qui déterminerait quels gènes sont activés. Ce patron serait transmis aux cellules filles après une division cellulaire. C'est pourquoi le type cellulaire reste généralement le même dans une même lignée de cellule. Il a également été observé que les patrons de méthylation sont spécifiques aux tissus, c'est-à-dire qu'ils sont différents pour chaque type cellulaire. Le modèle de la méthylation expliquerait également les différenciations cellulaires observées lors du développement. Selon Riggs, une méthylation large, *de novo*, se produirait en rendant l'ADN de l'embryon assez uniforme. Au fur et à mesure que les cellules se différencient, une déméthylation spécifique aurait lieu suivant les types cellulaires. De plus en plus d'études indiquent que des altérations de la méthylation de l'ADN sont impliquées de manière prépondérante dans le développement des cancers. Cela a particulièrement été mis en évidence pour le cancer du côlon (29), le cancer du sein (30) et celui du col de l'utérus (31).

La méthylation intervient également dans la synthèse des neuromédiateurs, de la mélatonine, de la L-carnitine, de la créatine ainsi que dans les réactions de détoxification hépatique et, notamment, dans la production de 2-méthoxyœstrogènes, une classe de métabolites des œstrogènes qui suscitent de plus en plus d'intérêt vu leurs importantes activités anti-cancéreuses (32-34).

Pour que toutes ces réactions de méthylation puissent se produire, il faut que la cellule dispose d'une source continue de SAM. C'est à ce niveau que l'alimentation intervient car la synthèse de SAM nécessite un apport suffisant de vitamine B12 (cyanocobalamine), vitamine B9 (acide folique), vitamine B6 (pyridoxine 5 phosphate), vitamine B2 (riboflavine) ainsi que de manganèse, de choline et bétaïne. Le rôle de ces molécules est illustré au niveau de la figure 3 qui reprend les voies de synthèse de SAM. Lorsque le SAM a donné son groupement méthyl, il se transforme en S-adenosyl-homocystéine et puis, en homocystéine. Ce métabolite intermédiaire peut alors être re-méthylé pour régénérer le pool de méthionine nécessaire à la production de SAM, soit à partir de méthyltétrahydrofolate, soit à partir de bétaïne. L'homocystéine peut également être transformée en cystéine par une troisième voie métabolique. Toute carence d'une ou de plusieurs des molécules et vitamines citées ci-dessus conduit à un blocage de cette voie métabolique avec, comme conséquence, une augmentation du taux sérique d'homocystéine (35). La détermination du taux d'homocystéine

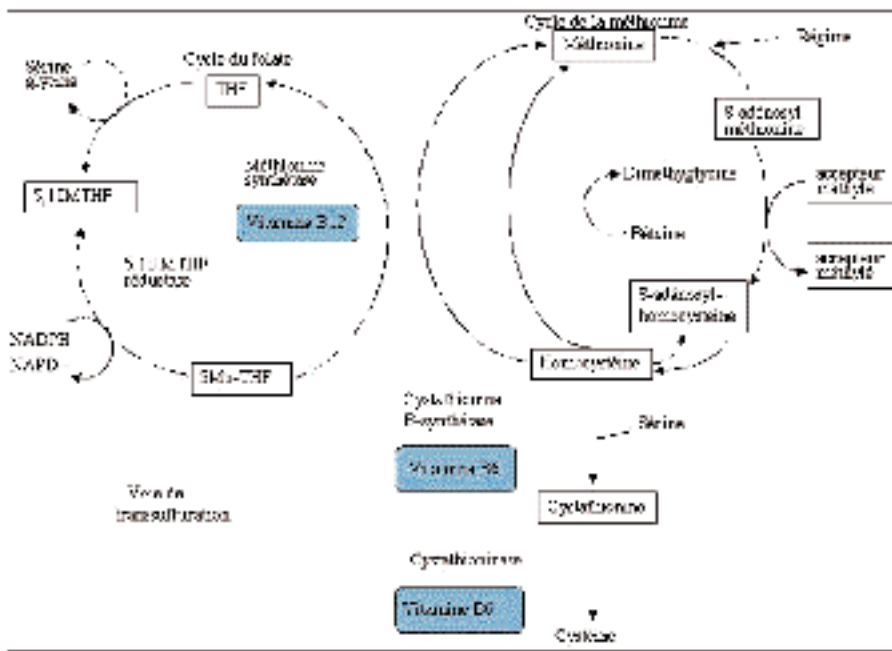


Fig. 3. Représentation schématique des voies métaboliques qui conduisent à la synthèse de S-Adénosyl-méthionine.

est donc intéressante car elle reflète l'état fonctionnel de la capacité de méthylation de l'organisme. L'hyperhomocystéinémie traduit un déficit de production de SAM et, donc, un déficit de méthylation. Ce dosage est plus informatif que le dosage de l'acide folique et des vitamines B6 et B12. Ceci est en partie lié à l'existence d'un polymorphisme au niveau de plusieurs enzymes impliquées dans la synthèse de SAM. L'enzyme la plus étudiée à ce niveau est la méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR) (36). Cette enzyme catalyse la conversion du 5', 10'-méthylène-tétrahydrofolate en 5'-méthyltétrahydrofolate. Il existe deux formes de l'enzyme qui se différencient par la simple substitution en position 677 du gène d'une base C par une base T. La MTHFR-677T est moins performante que la MTHFR-677C. Les individus qui ont hérité de la version moins efficace ont un besoin accru d'acide folique et de vitamine B12 pour produire une quantité équivalente de 5'-méthyltétrahydrofolate. Cette constatation revisite le concept des doses journalières recommandées pour certaines vitamines et met en évidence la grande diversité métabolique des individus, trop peu souvent prise en compte.

De nombreuses études, convaincantes pour la plupart, indiquent un lien clair entre des déficiences en vitamine B6, B9 et B12 et la survenue de cancers colorectaux (37), du sein (38), de la tête et du cou (39) et du col de l'utérus (40). A la lumière de ces données, il apparaît raisonnable, dans une stratégie de réduction de risque de cancer, de réaliser des dosages d'homocystéine et, en cas de valeurs élevées, de corriger

l'alimentation en vue d'un apport accru des vitamines et nutriments utiles à la synthèse de SAM.

#### ACIDES GRAS ET CANCERS

Les acides gras appartiennent à la famille des lipides. Ils sont constitués d'une chaîne hydrogène-carbonée hydrophobe terminée par un groupe carboxyl hydrophile. Les acides gras peuvent être saturés, mono-insaturés ou poly-insaturés. Les acides gras saturés et mono-insaturés peuvent être synthétisés par nos cellules à partir de précurseurs. Ce n'est pas le cas pour les poly-insaturés qui entrent dans deux groupes distincts : les poly-insaturés de type oméga-3 ou de type oméga-6 (41). Ces derniers sont dits essentiels: ils doivent nécessairement être apportés par l'alimentation. La désignation oméga-3 ou oméga-6 se rapporte au premier carbone de la chaîne hydrogène-carbonée qui porte une double liaison. Les acides gras sont des molécules multi-fonctionnelles. Ils sont utilisés comme réserve d'énergie chimique potentielle stockée au niveau des triglycérides qui s'accumulent dans les adipocytes. Les acides gras jouent également un rôle structurel majeur puisqu'ils participent à la formation des membranes cellulaires en entrant dans la composition des phospholipides. Enfin, certains acides gras ont des rôles fonctionnels très importants, car ils sont les précurseurs des molécules médiatrices pléiotropiques : les prostaglandines, les thromboxanes, les prostacyclines et les leucotriènes. Ce sont les acides gras poly-insaturés qui assurent ce type de fonction. Les véritables acides gras essentiels chez l'individu adulte sont

l'acide linoléique (le chef de ligne des oméga-6) et l'acide alpha-linolénique (le chef de ligne des oméga-3). Ces deux acides gras insaturés longs de 18 atomes de carbones, sont transformés par une voie métabolique unique qui va les allonger (jusqu'à 22 atomes de carbone) et y introduire de nouvelles doubles liaisons via l'intervention d'enzymes, les désaturases (fig. 4). Parmi ces acides gras polyinsaturés modifiés par nos cellules (essentiellement au niveau du foie), l'acide arachidonique (oméga-6) et l'acide éicosapentaénoïque (oméga-3) sont particulièrement importants. En effet, ils sont respectivement les précurseurs des prostaglandines et tromboxanes de la série 2 et de la série 3 (42). Ces molécules ont des effets antagonistes et leur subtil équilibre permet de contrôler un grand nombre de processus comme, notamment, la réaction inflammatoire et l'agrégation plaquettaire. Récemment, plusieurs études ont montré que ces médiateurs participent au contrôle de l'angiogenèse : ceux dérivés de l'acide arachidonique étant pro-angiogéniques alors que ceux produits à partir de l'acide éicosapentaénoïque exercent une activité anti-angiogénique.

Pour fonctionner de manière optimale, le rapport des acides gras oméga-6 et oméga-3 fourni par l'alimentation devrait être de 4 oméga-6 pour 1 oméga-3 (43). Malheureusement, les populations vivant dans les pays industrialisés consomment le plus souvent un excès d'acides gras oméga-6 par rapport aux oméga-3. Ceci entraîne un déséquilibre dans la balance des prostaglandines et autres médiateurs dérivés.

De nombreuses études ont observé une association entre l'incidence de plusieurs types de

cancer chez l'homme et une consommation déficiente en acide gras poly-insaturés de type oméga-3 (44-48). Dans le cas du cancer du sein, il a même été montré que les patientes opérées d'une tumeur mammaire maligne dont les tissus contiennent des ratios équilibrés en acides gras oméga 3/oméga 6 présentent un risque significativement diminué de récurrence et progression par rapport aux patientes pour lesquelles ce rapport est déséquilibré en faveur des acides gras oméga-3 (49).

L'ensemble de ces données permet raisonnablement de proposer aux patients souhaitant de réduire leur risque de développer un cancer de consommer une alimentation contenant des quantités suffisantes d'acides gras poly-insaturés et, surtout, de veiller à ce que la proportion des acides gras oméga-3 par rapport aux oméga-6 soit optimale. Les acides gras oméga-3 sont présents en grandes quantités au niveau de certaines huiles végétales comme l'huile de noix ou de noisette, l'huile de colza et surtout au niveau de la chair des poissons gras (saumon, sardine, hareng,...).

## CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Que la qualité de l'alimentation ait un impact déterminant sur notre santé et notre risque de développer des maladies apparaît comme une vérité évidente. Des études par milliers ont par ailleurs démontré qu'une alimentation qualitativement et quantitativement inadéquate conduit au dysfonctionnement de nos cellules et entraîne notre organisme vers la maladie. Dans cet article, nous nous sommes limité à décrire de manière

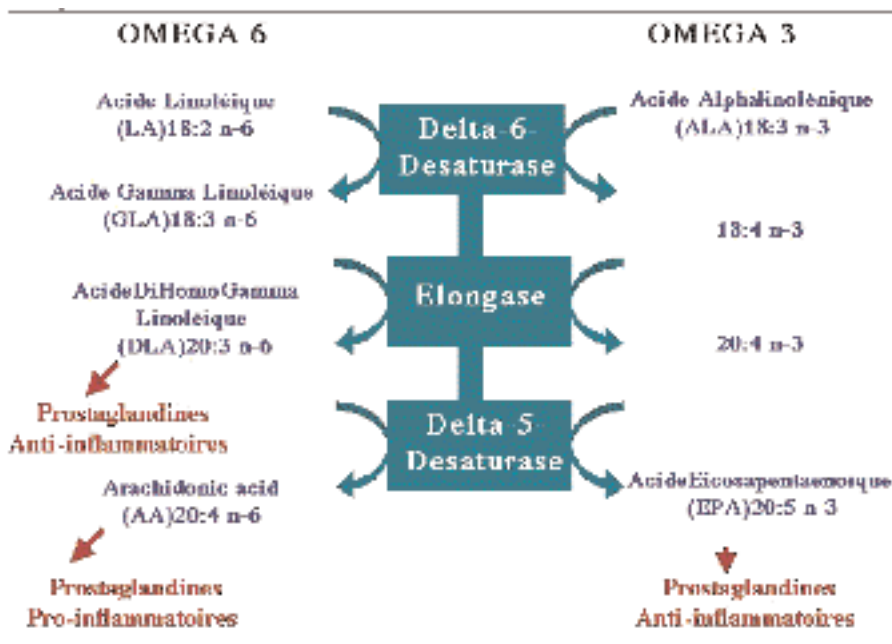


Fig. 4. Représentation schématique des voies métaboliques de transformation des acides gras polyinsaturés oméga-3 et oméga-6.

générale l'impact de la nutrition sur trois aspects biochimiques précis importants pour nos cellules : la gestion des radicaux libres, les réactions de méthylation et l'équilibre des acides gras polyinsaturés oméga-3 et oméga-6. Bien d'autres aspects n'ont pas été couverts, non pas parce qu'ils ne sont pas importants, mais surtout pour que cet article ne se transforme pas en un catalogue de nutriments influençant le développement des cancers. De nombreux travaux indiquent que le risque de cancer peut être influencé par les fibres alimentaires (50), le bio-équilibre de la microflore intestinale (51), des molécules spécifiques présentes dans des aliments, comme par exemple, les phytoestrogènes (52), l'épigallocatechine (53) ou l'indol-3-carbinol (54). Cette dernière molécule modifie le profil de détoxification des œstrogènes et est le centre d'un intérêt grandissant en ce qui concerne la prévention des cancers hormono-dépendants.

Théoriquement, il est très probable que l'optimisation de l'alimentation de la population ait un impact significatif sur l'incidence des pathologies tumorales malignes. Malheureusement, l'application d'une telle stratégie est très difficile, car elle implique trop de changement à trop de niveaux. Idéalement, il faudrait que le pouvoir organisateur soit plus vigilant vis-à-vis de l'industrie agro-alimentaire et de ses campagnes publicitaires. Il est indispensable que les professionnels de la santé soient sensibilisés et formés dans le domaine de la nutrition préventive, notamment par l'organisation de cours comme cela est fait à l'école de médecine de l'Université de Harvard. Il faudrait également sensibiliser la population dès le plus jeune âge.

Depuis quelques années sont apparus sur le marché des compléments alimentaires dont le but est de combler les déficiences de l'alimentation. Ces compléments ou nutriments, s'ils sont utiles dans certaines situations spécifiques, ne doivent en aucun cas être utilisés à la légère. En effet, s'il est tout à fait démontré, par exemple, qu'une déficience en zinc compromet le bon fonctionnement de l'organisme et en particulier celui du système immunitaire, l'excès de ce même élément a un impact tout à fait négatif. Les compléments doivent être utilisés pour combler des déficiences démontrées et qui ne peuvent pas être rapidement corrigées par l'alimentation. Les médecins disposent aujourd'hui de bilans nutritionnels qui permettent d'évaluer chez un patient un grand nombre de paramètres biologiques liés à la nutrition comme l'état des défenses anti-oxydantes, le profil en acides gras, et les capacités fonctionnelles de méthylation. Ce n'est qu'en se basant sur de tels bilans, qu'il sera possible d'op-

timiser l'environnement nutritionnel d'un individu et, *in fine*, d'augmenter ses chances de rester en bonne santé.

## RÉFÉRENCES

1. Doll R, Peto R.— The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*, 1981, **66**, 1191-308.
2. Food, nutrition and the prevention of cancer : a global perspective. World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research, 1997. Library of congress Catalog card N° 97-61549
3. Jaenisch R, Bird A.— Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*, 2003, **33**, Suppl 245-54.
4. Verma M, Srivastava S.— Epigenetics in cancer: implications for early detection and prevention. *Lancet Oncol*, 2002, **3**, 755-63
5. Folkman J.— Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol*, 2002, **29**, (6 Suppl 16), 15-8.
6. Kohen R, Nyska A.— Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol*, 2002, **30**, 620-50.
7. Klein JA, Ackerman SL.— Oxidative stress, cell cycle, and neurodegeneration. *J Clin Invest*, 2003, **111**, 785-93.
8. Splettstoesser WD, Schuff-Werner P.— Oxidative stress in phagocytes--"the enemy within". *Microsc Res Tech*, 2002, **57**, 441-55.
9. Oxidative Stress and Antioxidant Defenses In Biology Sami Ahmad, Kluwer Academic Publishers, Boston Hardbound, (1995).
10. Hagen TM, Moreau R, Suh JH, Visioli F.— Mitochondrial decay in the aging rat heart: evidence for improvement by dietary supplementation with acetyl-L-carnitine and/or lipoic acid. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, **959**, 491-507.
11. Birlouez-Aragon I, Tessier FJ.— Antioxidant vitamins and degenerative pathologies. A review of Vitamin C. *J Nutr Health Aging*, 2003, **7**, 103-9.
12. Brigelius-Flohe R, Kelly FJ, Salonen JT, et al.— The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. *Am J Clin Nutr*, 2002, **76**, 703-16.
13. Johnson EJ.— The role of carotenoids in human health. *Nutr Clin Care*, 2002, **5**, 56-65.
14. Fang YZ, Yang S, Wu G.— Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*, 2002, **18**, 872-9.
15. Minorsky PV.— Lycopene and human health. *Plant Physiol*, 2002, **130**, 1077-8.
16. Hadley CW, Miller EC, Schwartz SJ, Clinton SK.— Tomatoes, lycopene, and prostate cancer: progress and promise. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2002, **227**, 869-80.
17. Lopez-Lazaro M, Akiyama M.— Flavonoids as anticancer agents: structure-activity relationship study. *Curr Med Chem Anti-Canc Agents*, 2002, **2**, 691-714.
18. Kuo SM.— Dietary flavonoid and cancer prevention: evidence and potential mechanism. *Crit Rev Oncog*, 1997, **8**, 47-69.
19. Kalous M, Drahota Z.— The role of mitochondria in aging. *Physiol Res*, 1996, **45**, 351-9.

20. Irani K, Xia Y, Zweier JL, et al.— Mitogenic signaling mediated by oxidants in Ras-transformed fibroblasts. *Science*, 1997, **275**, 1649-52.
21. Hochhauser D.— Relevance of mitochondrial DNA in cancer. *Lancet*, 2000, **356**, 181-2.
22. Wei YH, Lu CY, Lee HC, et al.— Oxidative damage and mutation to mitochondrial DNA and age-dependent decline of mitochondrial respiratory function. *Ann N Y Acad Sci*, 1998, **854**, 155-70.
23. Ames BN.— Micronutrients prevent cancer and delay aging. *Toxicol Lett*, 1998, *102-103*, 5-18.
24. Brooks JD, Metter EJ, Chan DW, et al.— Plasma selenium level before diagnosis and the risk of prostate cancer development. *J Urol*, 2001, **166**, 2034-8.
25. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, et al.— A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 2002, **94**, 391-8.
26. Costello JF, Plass C.— Methylation matters. *J Med Genet*, 2001, **38**, 285-303.
27. Bottiglieri T.— S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside—molecular basis of a pleiotrophic molecule. *Am J Clin Nutr*, 2002, **76**, 1151S-7S.
28. Razin A, Riggs AD.— DNA methylation and gene function. *Science*, 1980, **210**, 604-10.
29. Haydon AM, Jass JR.— Emerging pathways in colorectal-cancer development. *Lancet Oncol*, 2002, **3**, 83-8.
30. Widschwendter M, Jones PA.— DNA methylation and breast carcinogenesis. *Oncogene*, 2002, **21**, 5462-82.
31. Sedjo RL, Inserra P, Abrahamsen M, et al.— Human papillomavirus persistence and nutrients involved in the methylation pathway among a cohort of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, **11**, 353-9.
32. Singh A, Purohit A, Hejaz HA, et al.— Inhibition of deoxyglucose uptake in MCF-7 breast cancer cells by 2-methoxyestrone and 2-methoxyestrone-3-O-sulfamate. *Mol Cell Endocrinol*, 2000, **160**, 61-6.
33. Purohit A, Hejaz HA, Walden L, et al.— The effect of 2-methoxyestrone-3-O-sulphamate on the growth of breast cancer cells and induced mammary tumours. *Int J Cancer*, 2000, **85**, 584-9.
34. Purohit A, Singh A, Ghilchik MW, Reed MJ.— Inhibition of tumor necrosis factor alpha-stimulated aromatase activity by microtubule-stabilizing agents, paclitaxel and 2-methoxyestradiol. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **261**, 214-7.
35. Wu LL, Wu JT.— Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cancer and a new potential tumor marker. *Clin Chim Acta*, 2002, **322**, 21-8.
36. Schwahn B, Rozen R.— Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: clinical consequences. *Am J Pharmacogenomics*, 2001, **1**, 189-201.
37. Harnack L, Jacobs DR Jr, Nicodemus K, et al.— Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutr Cancer*, 2002, **43**, 152-8.
38. Frick B, Schrocksnadel K, Fuchs D.— Serum folate and homocysteine levels in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*, 2002, **95**, 2252-3.
39. Eichholzer M, Luthy J, Moser U, Fowler B.— Folate and the risk of colorectal, breast and cervix cancer: the epidemiological evidence. *Swiss Med Wkly*, 2001, **131**, 339-49.
40. Shrubsole MJ, Jin F, Dai Q, et al.— Dietary folate intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Res*, 2001, **61**, 7136-41.
41. Contreras MA, Rapoport SI.— Recent studies on interactions between n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in brain and other tissues. *Curr Opin Lipidol*, 2002, **13**, 267-72.
42. Calder PC, Grimble RF.— Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr*, 2002, **56**, Suppl 3, S14-9.
43. Simopoulos AP.— The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*, 2002, **56**, 365-79.
44. Nkondjock A, Shatenstein B, Maisonneuve P, Ghadirian P.— Specific fatty acids and human colorectal cancer: an overview. *Cancer Detect Prev*, 2003, **27**, 55-66.
45. Bagga D, Anders KH, Wang HJ, Glaspy JA.— Long-chain n-3-to-n-6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer. *Nutr Cancer*, 2002, **42**, 180-5.
46. Zuijdgeest-van Leeuwen SD, van der Heijden MS, Rietveld T, et al.— Fatty acid composition of plasma lipids in patients with pancreatic, lung and oesophageal cancer in comparison with healthy subjects. *Clin Nutr*, 2002, **21**, 225-30.
47. Mamalakis G, Kafatos A, Kalogeropoulos N, et al.— Prostate cancer vs hyperplasia: relationships with prostatic and adipose tissue fatty acid composition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2002, **66**, 467-77.
48. Wirfalt E, Mattisson I, Gullberg B, et al.— Postmenopausal breast cancer is associated with high intakes of omega6 fatty acids (Sweden). *Cancer Causes Control*, 2002, **13**, 883-93.
49. Bounoux P, Koscielny S, Chajes V, et al.— Alpha-Linolenic acid content of adipose breast tissue: a host determinant of the risk of early metastasis in breast cancer. *Br J Cancer*, 1994, **70**, 330-4.
50. Lupton JR, Turner ND.— Potential protective mechanisms of wheat bran fiber. *Am J Med*, 1999, **106** (1A): 24S-27S.
51. Guarner F, Malagelada JR.— Gut flora in health and disease. *Lancet*, 2003, **361**, 512-9.
52. Morrissey C, Watson RW.— Phytoestrogens and prostate cancer. *Curr Drug Targets*, 2003, **4**, 231-41.
53. Fujiki H, Suganuma M, Imai K, Nakachi K.— Green tea: cancer preventive beverage and/or drug. *Cancer Lett*, 2002, **188**, 9-13.
54. Bradlow HL, Sepkovic DW, Telang NT, Osborne MP.— Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, **889**, 204-13.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr V. Castronovo, Biologie Générale et Cellulaire, Laboratoire de Recherche sur les Métastases, Centre de Recherche en Cancérologie Expérimentale, Tour de Pathologie, -1, Bat B23, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège.  
Email : vcastronovo@ulg.ac.be