

# Niacine et Cancer Comment la Vitamine B-3 protège et même, concourt à réparer l'ADN.

par W. Todd Penberthy, PhD, Andrew W. Saul et Robert G. Smith, PhD

(OMNS, le 23 janvier 2021) Bien que les séquences d'ADN d'un individu ne puissent être modifiées, l'expression des gènes peut être modifiée par l'alimentation, y compris par une supplémentation en niacine à forte dose pour augmenter les niveaux de NAD<sup>1</sup>.

Les cellules qui ont subi des dommages à l'ADN sont souvent transformées en cellules cancéreuses par mutation. Lorsque nos gènes suppresseurs de tumeurs sont mutés, ils ne peuvent plus fonctionner, et les cellules peuvent se développer sans régulation et devenir cancéreuses. Dans une situation saine, lorsqu'une cellule a subi une lésion de l'ADN, du poly-ADP ribose (PAR) est ajouté à l'ADN, et la cellule cesse de se diviser. Si l'ADN peut être réparé, la cellule peut continuer à se diviser normalement. Si les dommages sont trop importants, la cellule mourra par apoptose. Si les dommages à l'ADN sont trop extrêmes et trop graves, la cellule mourra par un processus incontrôlable et désordonné de nécrose, qui affectera ensuite les cellules voisines, leur causant probablement des dommages collatéraux plus importants. Lorsque le polymère PAR est formé, le NAD peut s'épuiser, et la mort cellulaire se produit parce que les cellules ne peuvent pas vivre plus d'une minute ou deux sans NAD.

## Niacine, PAR et les Sirtuines<sup>2</sup>

Le *Poly-ADP ribose* (PAR) est un polymère fabriqué à partir du NAD, qui est fabriqué à partir de la vitamine B3 (niacine, niacinamide) [1] Le PAR est produit en particulier en réponse à toute atteinte à l'ADN comme dans le cas des traitements de radio-oncologie, des rayons UV du soleil, de nombreuses chimiothérapies et d'autres toxines environnementales nuisibles à l'ADN. Lorsque les dommages à l'ADN sont extrêmes, à moins qu'il n'y ait suffisamment de vitamine B3 (niacine ou niacinamide), la NAD peut s'épuiser au point que les cellules meurent par apoptose (mort cellulaire programmée) ou, dans des cas plus extrêmes, par nécrose. La PARP-1 est l'enzyme responsable de cette activité enzymatique et les inhibiteurs de la PARP1 empêcheront également cette situation, ce qui maintiendra la cellule en vie, mais à un coût élevé.

---

<sup>1</sup> Le *nicotinamide adénine dinucléotide* (NAD) est une **coenzyme** présente dans toutes les **cellules vivantes**. Il s'agit d'un **dinucléotide**, dans la mesure où la molécule est constituée d'un premier nucléotide, dont la **base nucléique** est l'**adénine**, uni à un second nucléotide, dont la base est le **nicotinamide**. Le NAD existe sous une forme oxydée, notée **NAD+**, et une forme réduite, notée **NADH**.

Le NAD intervient dans le **métabolisme** comme transporteur d'**électrons** dans les **réactions d'oxydoréduction**, le NAD+ comme **oxydant** et le NADH comme **réducteur**. Le NAD intervient également dans quelques autres processus cellulaires, notamment certaines **modifications post-traductionnelles** — **ADP-ribosylation** — des **protéines** nouvellement **synthétisées**.

<sup>2</sup> **Les sirtuines** sont une classe d'**enzymes**, des **histones désacétylases** NAD-dépendantes, que l'on trouve à la fois chez les **procaryotes** (dont les bactéries) et les **eucaryotes** (végétaux et animaux). Elles affectent le **métabolisme** cellulaire en régulant l'expression de certains gènes (**épigénétique**) chez les eucaryotes. Le nom vient de *Silent mating type Information Regulation two*, le gène responsable de la régulation cellulaire chez les **levures**, et -*ine* la terminaison conventionnelle pour les **protéines**.

***Les deux principales voies sensibles à la concentration de niacine/niacinamide sont définies par la poly-ADP-ribose polymérase-1 et les sirtuines.***

Alors que la PARP1 est davantage étudiée dans le contexte de la réparation des dommages causés à l'ADN, de la stabilité du génome et de la recherche sur le cancer, l'autre voie épigénétique majeure de la NAD implique les sirtuines, dont il existe 7 gènes chez l'homme. Ces gènes sont surtout connus pour leur rôle dans la durée de vie dans tout le règne animal, même chez la levure. De manière générale, un nombre considérable de recherches ont été menées pour identifier les petites molécules activatrices des sirtuines pour de nombreux types de thérapies ainsi que les suppléments axés sur la longévité, dont le resvératrol, les ptérostilbènes et les polyphénols en général sont les molécules les plus connues.

Les *sirtuines* agissent sur l'ADN en éliminant une molécule à 2 carbones (désacétylation), de la structure d'ordre supérieur de l'ADN enroulé autour de structures de type solénoïde d'histone sur les chromosomes. Cette activité ressemble à celle que l'on observe dans la restriction calorique, la seule méthode dont on sait qu'elle augmente la durée de vie dans tous les modèles animaux. Les sirtuines utilisent le NAD comme substrat pour leur activité et l'activité des sirtuines est augmentée simplement en maintenant les niveaux de NAD à un niveau élevé - ce qui peut être accompli par des doses adéquates de niacine.

Voici où la niacine/niacinamide entre en jeu

***La vitamine B3 est le précurseur moléculaire essentiel du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD).*** Tous les chemins de la recherche sur la longévité soulignent l'importance du NAD dans le contrôle de la durée de vie, des processus les plus exigeants sur le plan bioénergétique (muscles et nerfs) et de la susceptibilité à toutes les maladies, y compris le cancer.

***La NAD est fabriquée à partir de niacine/niacinamide***

Les précurseurs de la NAD sont la niacine (ou, chimiquement, l'acide nicotinique), la niacinamide (nicotinamide), le riboside nicotinamide ou le mononucléotide nicotinamide. Ils sont tous disponibles dans le commerce sous forme de suppléments, la niacine ou la niacinamide étant les formes les moins chères, les plus anciennes et les plus étudiées.

La niacine ou la niacinamide a été la première forme de vitamine B3 à être découverte. Elles sont enrichies dans la farine depuis l'éradication, dans les années 1940, des épidémies de pellagre qui étaient endémiques pendant les premières décennies du XXe siècle aux États-Unis.

## **NAD**

Dans les cours de biologie de base, nous apprenons le rôle central que joue la NAD dans la bioénergétique, où la NAD est l'abréviation de ***nicotinamide (ou niacinamide) adénine dinucléotide***. Sa forme réduite, le NADH, est utilisée pour créer le gradient de tension pour les mitochondries qui génèrent de l'énergie pour les cellules, produisant finalement 3ATP par NADH avec conversion en NAD+.

Cependant, la recherche en génétique moléculaire révèle également que le NAD est nécessaire à la fonction de plus de 400 gènes, ce qui est bien plus que n'importe quelle autre vitamine.[2,3] De plus, la NAD est impliquée dans la plupart des 55 enzymes humaines du cytochrome P450 qui métabolisent les médicaments. Cette famille d'enzymes de détoxification de phase 1 est largement connue pour son rôle dans le métabolisme des médicaments, mais fonctionne aussi normalement dans la détoxification des produits chimiques de l'environnement ainsi que dans le métabolisme des stéroïdes, des prostaglandines et de certaines autres vitamines. Les recherches sur la NAD sont en

cours et complexes. Nous nous concentrons ici sur la transformation cellulaire liée à la NAD qui conduit au développement d'un cancer clinique.

## **Niacine, Cancer, ADN et Chimiothérapie**

L'implication de la niacine dans la prévention du cancer et des effets secondaires de la chimiothérapie n'est pas communément reconnue, mais des décennies de recherche ont établi que la carence en niacine est fréquente chez les patients cancéreux et que ces derniers ont besoin de quantités plus importantes de niacine pour corriger cette carence.[4]

En général, les études indiquent que la NAD fonctionne comme un conservateur protégeant l'ADN cellulaire contre la mutation et empêchant également les cellules cancéreuses mutées de survivre. La carence en niacine favorise le cancer en diminuant la stabilité génomique, ce qui augmente les chances de mutation et de survie des cellules cancéreuses mutées.

Des études indiquent que la carence en niacine retarde la réparation de l'ADN, favorise l'accumulation de cassures de brins d'ADN, les translocations chromosomiques, l'érosion des télomères typique du vieillissement et favorise le cancer. Des études sur des modèles de rats indiquent que la plupart de ces aspects de l'instabilité génomique sont tous minimisés par les niveaux de niacine recommandés.[5] La carence en niacine augmente également les niveaux du suppresseur de tumeur p53.[6] Des études sur les souris indiquent qu'une légère carence en niacine peut entraîner une augmentation de l'incidence des cancers de la peau induits par les ultraviolets B.[7]

Après des décennies de recherche sur le cancer par carence en niacine, Kirkland a conclu qu'avec une exposition à des facteurs de stress, comme la chimiothérapie ou un excès de soleil, des doses supraphysiologiques [importantes] de niacine peuvent être bénéfiques".[4]

Des études ont montré que pratiquement tous les patients cancéreux présentent une carence en niacine au premier diagnostic, et que près de la moitié d'entre eux en présentent encore après avoir reçu une supplémentation en niacine aux niveaux de l'AJR.[5] Cela plaide fortement en faveur d'une supplémentation avec un précurseur de la NAD à forte dose (par exemple, la niacinamide 3x 500mg/j). Un dosage adéquat est susceptible d'être bénéfique pour la santé de tous les patients cancéreux.

## **Niacine et chimiothérapies**

La plupart des chimiothérapies anticancéreuses agissent en endommageant l'ADN des cellules qui se divisent rapidement. Comme la plupart des chimiothérapies anticancéreuses, des études menées sur des rats ont montré qu'une carence en niacine provoque à elle seule l'anémie [7]. La niacine peut également augmenter la gravité de l'anémie provoquée par les mutagènes et le développement du cancer.

Des chimiothérapies ciblant l'enzyme biosynthétique NAD NAMT (NAMPTi) sont actuellement en cours d'essais cliniques.[8,9] Tous les essais cliniques de NAMPTi réalisés à ce jour ont montré des présentations de toxicité limitant la dose, ressemblant à une grave carence en niacine, ou pellagre . La pellagre a tué plus de 100 000 personnes dans le sud des États-Unis entre 1900 et 1920, et a été à l'origine de la découverte de la niacine.[9] De plus, aucun essai de NAMPTi n'a démontré une

réduction de la charge tumorale. Ainsi, les résultats des essais cliniques de NAMPTi ne soutiennent pas l'idée du ciblage NAMPT comme approche bénéfique pour le traitement du cancer.

L'acide aminé glutamine joue un rôle intéressant dans le cancer car il existe des tumeurs dépendantes de la glutamine, et la glutamine est nécessaire dans l'étape finale de la biosynthèse de la NAD à partir de la niacine ou du tryptophane, mais pas de la niacinamide (nicotinamide).

Ainsi, la niacinamide ou la supplémentation en niacine est d'une importance capitale pour les patients cancéreux. L'effet bénéfique d'une supplémentation adéquate en niacine a été prouvé par des études montrant que la supplémentation en niacine peut protéger les cellules de la moelle osseuse d'un patient cancéreux contre les effets secondaires des médicaments de chimiothérapie génotoxiques.

Le rôle de la NAD dans la bioénergétique du cancer est énorme. Les cellules cancéreuses effectuent la glycolyse à un rythme exceptionnellement élevé, exigeant et prenant du glucose au détriment des cellules saines. Il existe des avantages et des différences distinctes dans les voies des précurseurs de la NAD en ce qui concerne le cancer. La niacinamide semble être la plus intéressante dans la perspective bioénergétique du cancer. Il est prévu de le présenter brièvement dans un futur communiqué de l'OMNS, mais une suggestion pratique et cohérente de prise en charge qui prend en compte cette conclusion est incluse ci-dessous.

## Résumé

Une supplémentation en vitamine B3 (niacine), le précurseur de la NAD, peut réduire le risque de cancer. Des carences en NAD sont observées chez presque tous les patients cancéreux, probablement en raison de la composante drainante d'énergie que représente la souffrance des cellules hyperprolifératives. Les produits chimiothérapeutiques provoquent couramment des carences en NAD supplémentaires. Des efforts concertés et des réflexions ont été menés pour cibler les voies de biosynthèse de la NAD en tant que nouvelle approche brevetable pour le développement des chimiothérapies, mais les résultats obtenus à ce jour ne sont en aucun cas encourageants ou exceptionnels, les toxicités limitant la dose ressemblant à celle de la pellagre, maladie mortelle due à une déficience en NAD. Plusieurs décennies de recherche axées sur l'utilisation des précurseurs de la NAD pour modifier favorablement l'épigénétique via la PARP1 et maintenant les voies des sirtuines indiquent que des doses supraphysiologiques de niacine préserveront l'intégrité du génome, empêcheront la mutation et contribueront à prévenir la survie et la prolifération des cellules cancéreuses transformées. En bref, la niacine prévient le cancer et les métastases. La recherche sur les NAD est à la fois complexe et probablement très enrichissante, et nous avons encore beaucoup à apprendre sur les précurseurs des NAD qui sont les meilleurs pour lutter contre le cancer. Néanmoins, les études soutiennent fortement la supplémentation à forte dose des précurseurs de la NAD. Cela signifie qu'il faut prendre de la niacine, en commençant par de faibles doses, 100-200 mg de niacine, pour s'habituer à la chasse d'eau, et en travaillant jusqu'à 500 mg trois fois par jour (1 500 mg au total). Cependant, lors du traitement du cancer, la niacinamide peut être la forme préférée car elle ne dépend pas de la glutamine pour la synthèse de la NAD et la restriction de la glutamine est utile dans le traitement du cancer. Les auteurs recommandent cette mesure comme potentiellement très bénéfique pour sauver la santé de tous les patients cancéreux.

1. La carence en NAD est associée à un risque accru de mutagenèse avec cancer et il est probablement préférable d'éviter cette situation en utilisant la niacine quotidiennement, par

exemple en commençant par 3x100-200mg/j pour connaître la chasse d'eau, puis en travaillant jusqu'à 3x500-1 000mg/j.

2. Pour les patients cancéreux, la chimiothérapie provoque généralement une carence en NAD, qui est le mieux traitée par la niacinamide ; par exemple 3x500mg/j.
3. Pertinence alimentaire, restriction de la glutamine avec la niacinamide ; une restriction du glucose et un régime cétogène sont recommandés.[10,11]

## **Références:**

1. *D'autres formes de niacine incluent le nicotinamide riboside et le nicotinamide mononucléotide. Cet article s'intéresse au couple niacine/nicotinamide (ou niacinamide).*
2. Penberthy WT, Kirkland JB. Niacin [Internet]. In: Present Knowledge in Nutrition. John Wiley & Sons, Ltd, [cited 2021 Jan 1] ; 293-306. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119946045.ch19>
3. Penberthy WT (2021) Vitamin B1, B2, & B3 Functions [cited 2021 Jan 1] <https://www.phrs-usa.com/vitamin-b1-b2-b3-functions>
4. Kirkland JB. (2012) Niacin requirements for genomic stability. *Mutation Research*, 733: 14-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22138132>
5. Spronck JC, Nickerson JL, Kirkland JB. (2007) Niacin deficiency alters p53 expression and impairs etoposide-induced cell cycle arrest and apoptosis in rat bone marrow cells. *Nutrition and Cancer*, 57: 88-99. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17516866>
6. Koshland DE. (1993) Molecule of the year. *Science*, 262: 1953. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8266084/>
7. Boyonoski AC, Gallacher LM, ApSimon MM, et al. (1999) Niacin deficiency increases the sensitivity of rats to the short and long term effects of ethylnitrosourea treatment. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 193: 83-87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10331642>
8. Galli U, Colombo G, Travelli C, Tron GC, Genazzani AA, Grolla AA. (2020) Recent Advances in NAMPT Inhibitors: A Novel Immunotherapeutic Strategy. *Frontiers in Pharmacology*, 11:656. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32477131>
9. Heske CM. (2019) Beyond Energy Metabolism: Exploiting the Additional Roles of NAMPT for Cancer Therapy. *Frontiers in Oncology*, 9:1514. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010616>
10. Mukherjee P, Augur ZM, Li M, et al. (2019) Therapeutic benefit of combining calorie-restricted ketogenic diet and glutamine targeting in late-stage experimental glioblastoma. *Communications Biology*, 2:200. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31149644>
11. Seyfried TN, Mukherjee P, Iyikesici MS, et al. (2020) Consideration of Ketogenic Metabolic Therapy as a Complementary or Alternative Approach for Managing Breast Cancer. *Frontiers in Nutrition*, 7:21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219096>