

[Vitamin B6 and cancer: from clinical data to molecularly mechanisms].

Guillaume Sujol, Aurélie Docquier, Abdelhay Boulahtouf, Audrey Castet-Nicolas, Vincent Cavaillès

▶ **To cite this version:**

Guillaume Sujol, Aurélie Docquier, Abdelhay Boulahtouf, Audrey Castet-Nicolas, Vincent Cavaillès. [Vitamin B6 and cancer: from clinical data to molecularly mechanisms].. Bulletin du Cancer, 2011, 98 (10), pp.1201-8. 10.1684/bdc.2011.1458 . inserm-00636035

HAL Id: inserm-00636035

https://inserm.hal.science/inserm-00636035

Submitted on 14 Oct 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Vitamine B6 et cancer :

des données cliniques aux mécanismes moléculaires

Vitamin B6 and cancer:

From clinical data to molecularly mechanisms

Guillaume SUJOL, Aurélie DOCQUIER, Abdelhay BOULAHTOUF,

Audrey CASTET-NICOLAS* et Vincent CAVAILLES

IRCM, Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier, Montpellier, F-34298, France ;

INSERM, U896, Montpellier, F-34298, France ; Université Montpellier1, Montpellier, F-34298,

France ; CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque, Montpellier, F-34298, France.

*Pharmacie Hôpital Lapeyronie, CHRU Montpellier, Montpellier, F-34295.

Contact: Dr V Cavaillès, INSERM U896, Parc Euromédecine Val d'Aurelle,

208 rue des Apothicaires, Montpellier, F-34298 France.

Téléphone: 33 4 67 61 24 05. Fax: 33 4 67 61 67 87

E-mail vincent.cavailles@inserm.fr

Titre court: Vitamine B6 et cancer

Nombre de pages: 12

Nombre d'illustrations: 4

RESUME

La vitamine B6 exerce un rôle de cofacteur dans de nombreuses réactions enzymatiques. Des études épidémiologiques récentes ont décrit son effet protecteur vis-à-vis de différents cancers, en particulier le cancer colorectal. Dans des études de tumorigenèse *in vivo,* la vitamine B6 diminue la prolifération cellulaire et renforçe la réponse immunitaire. Au niveau cellulaire, des effets antioxydants, pro-apoptotiques et anti-angiogéniques ont été mis en évidence. Au niveau moléculaire, la vitamine B6 est capable de moduler le potentiel de transactivation de différents récepteurs nucléaires. De manière intéressante, un article récent décrit la conjugaison de la vitamine B6 au corépresseur transcriptionnel RIP140 (*Receptor Interacting Protein of 140 kDa*). Cette modification post-traductionnelle augmente l'activité répressive de RIP140 en régulant sa localisation subcellulaire et sa capacité à interagir avec différents partenaires protéiques. Enfin, certaines des propriétés antitumorales de la vitamine B6 peuvent impliquer un effet indirect sur le niveau de méthylation de l'ADN ou des histones au travers de son rôle dans le cycle des donneurs de méthyles. L'ensemble de ces données mécanistiques et cliniques justifient la mise en place d'autres études visant à préciser le mécanisme d'action de la vitamine B6

et son intérêt thérapeutique éventuel en association avec les traitements conventionnels.

Mots-clés (3 à 6): vitamine B6, cancer, expression génique, modifications post-traductionnelles, épigénétique, transcription

ABSTRACT

Vitamin B6 is well known for its role as a cofactor in many enzymatic reactions and recently, several epidemiological studies have highlighted the importance of this vitamin as a protective agent against various cancers: elevated vitamin B6 plasma levels were associated with a lower risk of colorectal cancer development for example. In vivo studies have shown that vitamin B6 decreased cell proliferation and enhanced the immune response. At the cellular level, antioxidant, pro-apoptotic and anti-angiogenic effects have been identified. At the molecular level, vitamin B6 is able to inhibit the transactivation potential of various nuclear receptors. Interestingly, a recent paper has described the conjugation of vitamin B6 to RIP140 (Receptor Interacting Protein of 140 kDa) a protein that acts as a transcriptional corepressor of nuclear receptors. This post-translational modification increases the transcriptional repression of RIP140 and regulates its subcellular localization and its ability to interact with different protein partners. Vitamin B6 may also modulate the activity of other transcription factors such as E2F1 or NFκB identified as targets of RIP140. Finally, vitamin B6 is involved in the methyl donor cycle ant thus, some of the antitumor properties of vitamin B6 may involve an indirect effect on the level of DNA or histone

methylation. All of these mechanistic and clinical data justify further studies to decipher the mechanism of action of vitamin B6 and its clinical interest in combination with molecules typically used in chemotherapy or hormonal therapy.

Keywords (3 to 6): vitamin B6, cancer, gene expression, post-translational modification, epigenetics, transcription

Les facteurs environnementaux et en particulier l'alimentation jouent un rôle clé dans le processus de tumorigenèse [1]. Dans ce contexte, certaines vitamines (vitamines D, E ou B6 par exemple) jouent un rôle important et de nombreuses études épidémiologiques ont analysé les corrélations entre l'apport alimentaire en vitamines (sur un plan qualitatif et quantitatif) et la pathologie cancéreuse. Cet article a pour but de faire le point sur l'état des connaissances concernant l'importance de la vitamine B6 dans la prévention des cancers en s'appuyant sur des données récentes provenant d'études épidémiologiques et moléculaires.

Introduction

La vitamine B6 est une vitamine hydrosoluble isolée pour la première fois en 1934 et dont la structure a été déterminée en 1939. Elle existe sous trois formes: pyridoxine (PN), pyridoxal (PL) et pyridoxamine (PM) (Figure 1). L'apport en vitamine B6 à l'organisme a deux origines: la synthèse par les bactéries de la flore intestinale et l'alimentation qui représente l'apport majeur.

La biodisponibilité de la vitamine B6 par voie orale est presque complète, les différentes formes de vitamine B6 subissant une diffusion passive au niveau du jéjunum. La vitamine B6 (concentrations plasmatiques physiologiques comprises entre 20

et 150 nM) est métabolisée en pyridoxal-5'-phosphate (PLP), qui est la forme active. Les formes PN, PL et PM subissent ainsi une phosphorylation du groupe 5'-hydroxyméthyl puis une oxydation du groupe phosphate pour donner le PLP. La vitamine B6 est éliminée majoritairement par voie rénale sous forme d'acide pyridoxique inactif.

Plusieurs méthodes sont utilisées pour doser la vitamine B6 : test microbiologique, enzymatique, méthodes chromatographiques couplées à la détection par spectrofluorimétrie ou spectrométrie de masse. Une évaluation indirecte des réserves en vitamine B6 de l'organisme repose sur le dosage de métabolites du tryptophane tels que le kynurénate et le xanthurénate dont la synthèse nécessite le PLP [2].

Rôles biologiques de la vitamine B6

La vitamine B6 joue un rôle majeur dans le métabolisme *via* son rôle de cofacteur dans plus d'une centaine de réactions enzymatiques ([3] et http://bioinformatics.unipr.it/B6db) qui impliquent majoritairement des acides aminés (décarboxylations, transaminations, racémisations…). Le PLP forme des bases de Schiff avec les groupes ε-amino de résidus lysine spécifiques au niveau du site actif des enzymes et agit ensuite comme un attracteur d'électrons capable de stabiliser les

intermédiaires de réaction. La vitamine B6 est ainsi impliquée dans différentes voies métaboliques telles que la néoglucogenèse, la biosynthèse des sphingolipides, de l'histamine ou de neurotransmetteurs. La vitamine B6 est également reliée à l'inflammation, une diminution de la concentration plasmatique en vitamine B6 ayant été retrouvée dans différents états inflammatoires [4]. De plus, dans la lignée cellulaire colorectale HT-29, la vitamine B6 inhibe l'expression d'une molécule pro-inflammatoire, l'inhibiteur de la sérine protéase 3 (ou SPI-3) au travers de la diminution de l'activation de NF-κB induite par le TNF-α [5].

Utilisations thérapeutiques

La vitamine B6 étant présente dans de nombreux aliments, les carences alimentaires sont rares. Les déficits surviennent dans certaines pathologies (syndromes de malabsorption, éthylisme chronique, cirrhose…) ou au cours de traitements médicamenteux prolongés (isoniazide, hydralazine…). Par ailleurs, plusieurs maladies génétiques présentant un syndrome de dépendance à la pyridoxine ont également été identifiées et sont dues à des déficits enzymatiques ou des anomalies fonctionnelles enzymatiques qui sont corrigés par l'administration de vitamine B6. La vitamine B6 a également été

utilisée dans d'autres situations cliniques pour lesquelles les arguments et niveaux de preuve restent insuffisants (troubles autistiques, syndrome de West, protoporphyrie hématopoïétique, hyperoxalurie de type I, certaines neuropathies périphériques…).

Vitamine B6 et cancer

Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques sont issues d'études dans lesquelles sont souvent considérés plusieurs nutriments: vitamine B6, B9, B12, homocystéine, etc. Les statuts de ces différents nutriments sont évalués par des scores reflétant l'apport par l'alimentation et/ou par des dosages plasmatiques.

Cancer colorectal

C'est dans le cancer colorectal que les données épidémiologiques sont les plus nombreuses et les plus concordantes (Tableau 1). Une méta-analyse récente reprenant neuf études basées sur les apports en vitamine B6 et quatre études basées sur les concentrations sanguines conclut que de forts apports ou des taux plasmatiques élevés en vitamine B6 sont associés à des risques relatifs plus faibles de cancer colorectal et ce, de manière indépendante des autres vitamines [6]. Les résultats des études évaluant l'apport en vitamine B6 ne sont pas toujours concordants alors que cette association positive

est claire lorsque les études reposent sur des dosages plasmatiques. Le risque est diminué de 49% à chaque augmentation de la concentration sanguine de 100 nM de PLP. L'effet protecteur de la vitamine B6 est plus important chez les patients porteurs du polymorphisme C677T sur le gène de la méthylène tétrahydrofolate réductase [7]. Dans certaines études, l'effet protecteur de la vitamine B6 est apparu plus marqué en cas de consommation d'alcool [8, 9]. Enfin, chez des patients atteint d'un cancer colorectal, des apports en vitamine B6 supérieurs à 4,20 mg par jour sont également associés à un risque de rechute plus faible [10].

Autres cancers

Concernant le cancer du sein, les données sont moins nombreuses et surtout contradictoires. Cependant, plusieurs études rapportent une association inverse entre apports en vitamine B6 et cancer du sein [11-14] particulièrement chez les femmes ménopausées. Une étude cas témoins menée en Finlande sur le cancer du poumon a considéré les taux plasmatiques de plusieurs vitamines et d'homocystéine [15]. Les hommes dont le taux de vitamine B6 était dans le quintile le plus élevé avaient un risque de cancer du poumon diminué de moitié. Concernant le cancer du pancréas, une étude a rapporté une relation inverse entre les concentrations sanguines en PLP et le

risque de cancer [16] tandis qu'une autre étude ne retrouvait cette relation que chez les patients sans surpoids ou non fumeurs [17]. Concernant le cancer de l'ovaire, une seule étude portant sur plusieurs vitamines a pu mettre en évidence une corrélation inverse significative [18]. Enfin, chez des patients présentant un cancer de la prostate à un stade localisé, des apports plus élevés en vitamine B6 (2,2 à 2,9 mg par jour) sont associés à une augmentation de la survie [19].

Données *in vivo*

Afin de déterminer l'impact du niveau de vitamine B6 apporté par l'alimentation, une étude de tumorigenèse a été menée chez des rats ICR traités *per os* par l'azoxyméthane, un carcinogène chimique dérivé de la diméthylhydrazine classiquement utilisé pour induire des adénocarcinomes du côlon [20]. L'alimentation riche en vitamine B6 a diminué significativement l'incidence et le nombre de tumeurs. La vitamine B6 n'a eu aucune influence sur l'apoptose des cellules mais a diminué la prolifération cellulaire.

Dans une autre étude, des cellules H238 (fibroblastes embryonnaires transformés) ont été injectées à des souris BALB/cByJ nourries par des quantités croissantes de vitamine B6 pendant 4 semaines [21]. Les tumeurs induites avaient une incidence plus faible ou de plus petits volumes chez les souris

pour lesquelles l'apport en vitamine B6 était le plus important. Selon les auteurs, cet effet de la vitamine B6 pourrait résulter d'un renforcement de la réponse immunitaire (augmentation de la réponse proliférative des lymphocytes T après traitement par la concanavaline A ou la phytohémagglutinine).

Approches cellulaires et mécanismes moléculaires

Effets au niveau cellulaire

La vitamine B6 pourrait avoir un effet protecteur contre les cancers *via* différents mécanismes. Tout d'abord, elle exerce un effet anti-oxydant en diminuant la production de radicaux superoxydes ainsi que la peroxydation des acides gras et la glycosylation [22] et en supprimant la production d'oxyde nitrique [23]. Plus spécifiquement, la vitamine B6 est un inhibiteur d'enzymes telles que l'ARN polymérase [24] ou l'ADN polymérase [25] qui sont importantes dans les processus de division et d'homéostasie cellulaires. Le PLP a été décrit comme étant capable d'induire l'apoptose en diminuant l'expression du gène anti-apoptique Bcl-2 dans différentes lignées cellulaires hypophysaires [26]. Le mécanisme et les partenaires de ce processus restent cependant à découvrir. La vitamine B6 a également un rôle anti-angiogénique. *In vitro*, la prolifération de cellules HUVEC (cellules endothéliales

humaines de la veine ombilicale) est inhibée par la vitamine B6 alors que la différenciation ne semble pas affectée [27].

Régulations transcriptionnelles

Il a été montré que le traitement par la vitamine B6 diminuait la liaison à l'ADN du facteur de transcription HNF1 (inhibition d'environ 50% après traitement avec 100µM de vitamine B6) et pouvait ainsi participer à la régulation de l'expression du gène de l'albumine dans le foie de rat [28]. En utilisant le facteur de transcription purifié après expression dans *E. coli*, il a été montré que la vitamine B6 était conjuguée à la lysine 197 située dans l'homéodomaine de HNF1.

Plusieurs articles plus anciens du groupe de Cidlowski ont décrit les effets de la vitamine B6 sur le potentiel de transactivation de différents récepteurs nucléaires [29]. Il a ainsi été montré, dans des expériences de transfection transitoire, que l'activité transcriptionnelle des récepteurs des glucocorticoïdes (GR), des estrogènes (ERα), des androgènes et de la progestérone était réprimée après traitement des cellules par la vitamine B6 (concentrations de 1 ou 2 mM). Dans le cas de GR, l'implication du facteur NF1 a été évoquée. Il est important de mentionner que la dérégulation de l'expression de nombreux récepteurs nucléaires a été observée lors de la tumorigenèse intestinale et une partie des effets protecteurs de la vitamine B6 dans le cancer

colorectal pourrait passer par un effet sur cette famille de régulateurs transcriptionnels [30].

Une autre hypothèse pour rendre compte des effets de la vitamine B6 sur la superfamille des récepteurs nucléaires a récemment été proposée par le groupe de Wei. En effet, les travaux de ce laboratoire montrent que la protéine RIP140 (*Receptor Interacting Protein of 140 kDa*) voit son activité de corépresseur transcriptionnel augmentée par la vitamine B6 [31]. Les auteurs démontrent par spectrométrie de masse que la vitamine B6 se lie au niveau d'un résidu lysine en position 613. Cette liaison considérée comme une modification post-traductionnelle de la protéine RIP140, augmente sa rétention nucléaire et facilite le recrutement de ses partenaires, notamment les histones désacétylases (HDAC) qui relaient l'activité répressive de RIP140. L'augmentation de l'activité répressive de RIP140 par la vitamine B6 a été démontrée dans des cellules COS-1 (système Gal4-BD–RIP140 et VP16-AD–HDAC3) où elle augmente l'interaction entre le corépresseur et l'enzyme alors qu'un antagoniste de la vitamine B6 l'inhibe.. L'utilisation d'une protéine RIP140 mutée au niveau de la lysine 613 implique la perte de la régulation par la vitamine B6, démontrant la spécificité de liaison de la vitamine B6 au niveau de la protéine.

De manière intéressante, le cofacteur RIP140, initialement caractérisé comme un régulateur de la signalisation de nombreux récepteurs nucléaires [32], est également capable de contrôler l'activité d'autres facteurs de transcription tels que les facteurs E2F1 [33] ou NFκB [34]. Il serait donc intéressant de rechercher si la vitamine B6 régule également son activité sur ces voies de signalisation. En outre, l'utilisation de modèles murins invalidés pour le gène RIP140 ayant mis en évidence l'implication de ce gène dans le contrôle du métabolisme et de l'inflammation (pour revue voir [35]), il est concevable que RIP140 relaie tout ou partie des effets de la vitamine B6 sur ces paramètres (Figure 3).

Régulations épigénétiques

Les régulations épigénétiques et leurs altérations sont depuis quelques années considérées comme des processus clés associés à la transformation cellulaire et au développement tumoral. Des thérapies épigénétiques principalement à base d'inhibiteurs enzymatiques sont actuellement proposées dans certains types de cancers tels que les lymphomes cutanés pour corriger ces dérégulations. Parmi ces modifications épigénétiques, la méthylation de l'ADN et des histones tient une place de choix [36].

De manière intéressante, le niveau global de méthylation est indirectement régulé par la vitamine B6 [37]. En effet, dans le

cycle des donneurs de méthyles (Figure 2), la méthionine, acide aminé essentiel, est convertie en S-adénosylméthionine (SAM) qui est la molécule donneuse de méthyles avant d'être transformée en S-adénosylhomocystéine (SAH) puis en homocystéine qui est, soit à nouveau méthylée (grâce à la vitamine B12 et aux folates), soit dégradée en cystéine grâce à la vitamine B6. Or, la dégradation de l'homocystéine est indispensable pour que l'hydrolyse du SAH ait lieu, car au niveau de la SAH hydrolase, l'équilibre favorise la synthèse de SAH. La vitamine B6 comme la vitamine B12 et les folates favorisent ainsi la formation de SAM et cette implication dans le cycle des donneurs de méthyle leur confère un rôle indirect sur l'activité des méthyltransférases. Ces enzymes ont pour différents substrats des protéines, l'ARN ou l'ADN d'où un rôle dans la cancérogenèse. Les méthyltransférases modifient des résidus arginine ou lysine de nombreux substrats. Concernant, les histones, la méthylation est associée à la formation d'euchromatine ou d'hétérochromatine en fonction des acides aminés modifiés et conduit à une activation ou une répression de l'expression génique. Par ailleurs, l'hypométhylation globale du génome ou l'hyperméthylation de séquences spécifiques de l'ADN sont connues pour être associées à des cancers [38]. Cette notion pourrait expliquer certains effets répresseurs de la

vitamine B6 sur la régulation de l'expression de gènes et rendre compte d'une partie de son activité antitumorale comme suggéré par des études sur la tumorigenèse hépatique chez le rat ([39]).

Conclusions et perspectives

De nombreuses données épidémiologiques et expérimentales montrent que la vitamine B6 joue un rôle protecteur vis-à-vis de la pathologie cancéreuse. Des pistes ont été évoquées aux niveaux cellulaires et moléculaires pour rendre compte de cet effet anti-tumoral mais beaucoup reste à faire pour décrypter les mécanismes moléculaires impliqués en particulier dans le contrôle de la prolifération cellulaire, du processus de mort cellulaire programmée ou de l'angiogenèse. La conjugaison de la vitamine B6 sur des cibles protéiques peut être considérée comme une nouvelle modification post-traductionnelle participant à un encodage global des protéines. De plus, la régulation indirecte du niveau de la méthylation de l'ADN ou des protéines renforce la complexité des mécanismes sous-jacents. Pour finir, il est également évident que d'autres études cliniques seront nécessaires pour définir l'intérêt de traitements éventuels par la vitamine B6, par exemple sous forme de combinaisons avec des molécules classiquement utilisées en chimio ou hormonothérapie.

FINANCEMENTS

Les travaux du laboratoire sur la vitamine B6 sont soutenus par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, l'Université de Montpellier 1, l'Association pour la Recherche sur le Cancer, l'Institut National du Cancer, l'Association Le cancer du sein, parlons-en !, la Ligue contre le Cancer.

REMERCIEMENTS

Nous remercions Sandrine Bonnet pour son aide technique et les Dr Stéphan Jalaguier et Catherine Teyssier pour la relecture critique de ce manuscrit.

REFERENCES

1. Milner JA Nutrition and cancer: essential elements for a roadmap. *Cancer Lett* 2008 ; 269 : 189-98.

2. Yeh JK, Brown RR. Effects of vitamin B-6 deficiency and tryptophan loading on urinary excretion of tryptophan metabolites in mammals. *J Nutr* 1977 ; 107 : 261-71.

3. Percudani R, Peracchi A. The B6 database: a tool for the description and classification of vitamin B6-dependent enzymatic activities and of the corresponding protein families. *BMC Bioinformatics* 2009 ; 10 : 273.

4. Morris MS, Sakakeeny L, Jacques PF, Picciano MF, Selhub J. Vitamin B-6 intake is inversely related to, and the requirement is affected by, inflammation status. *J Nutr* 2010 ; 140 : 103-10.

5. Yanaka N, Ohata T, Toya K, Kanda M, Hirata A, Kato N. Vitamin B6 suppresses serine protease inhibitor 3 expression in the colon of rats and in TNF-alpha-stimulated HT-29 cells. *Mol Nutr Food Res* 2011 ; 55 : 635-43.

6. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 2010 ; 303 : 1077-83.

7. Le Marchand L, Donlon T, Hankin JH, Kolonel LN, Wilkens LR, Seifried A. B-vitamin intake, metabolic genes, and colorectal cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2002 ; 13 : 239-48.

8. Le Marchand L, White KK, Nomura AM, Wilkens LR, Selhub JS, Tiirikainen M *et al.* Plasma levels of B vitamins and colorectal cancer risk: the multiethnic cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 ; 18 : 2195-201.

9. Wei EK, Giovannucci E, Selhub J, Fuchs CS, Hankinson SE, Ma J. Plasma vitamin B6 and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 684-92.

10. Martinez ME, Henning SM, Alberts DS. Folate and colorectal neoplasia: relation between plasma and dietary markers of folate and adenoma recurrence. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 79 : 691-7.

11. Lajous M, Romieu I, Sabia S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Folate, vitamin B12 and postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Cancer Causes Control* 2006 ; 17 : 1209-13.

12. Lajous M, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M, Willett W, Romieu I. Folate, vitamin B(6), and vitamin B(12) intake and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 ; 15 : 443-8.

13. Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk. *Int J Cancer* 2001 ; 91 : 260-3.

14. Zhang SM, Willett WC, Selhub J, Hunter DJ, Giovannucci EL, Holmes MD *et al.* Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 373-80.

15. Hartman TJ, Woodson K, Stolzenberg-Solomon R, Virtamo J, Selhub J, Barrett MJ *et al.* Association of the B-vitamins pyridoxal 5'-phosphate (B(6)), B(12), and folate with lung cancer risk in older men. *Am J Epidemiol* 2001 ; 153 : 688-94.

16. Stolzenberg-Solomon RZ, Albanes D, Nieto FJ, Hartman TJ, Tangrea JA, Rautalahti M *et al.* Pancreatic cancer risk and nutrition-related methyl-group availability indicators in male smokers. *J Natl Cancer Inst* 1999 ; 91 : 535-41.

17. Schernhammer E, Wolpin B, Rifai N, Cochrane B, Manson JA, Ma J *et al.* Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, and homocysteine and pancreatic cancer risk in four large cohorts. *Cancer Res* 2007 ; 67 : 5553-60.

18. Kotsopoulos J, Hecht JL, Marotti JD, Kelemen LE, Tworoger SS. Relationship between dietary and supplemental intake of folate, methionine, vitamin B6 and folate receptor alpha expression in ovarian tumors. *Int J Cancer* 2010 ; 126 : 2191-8.

19. Kasperzyk JL, Fall K, Mucci LA, Hakansson N, Wolk A, Johansson JE *et al.* One-carbon metabolism-related nutrients and prostate cancer survival. *Am J Clin Nutr* 2009 ; 90 : 561-9.

20. Komatsu SI, Watanabe H, Oka T, Tsuge H, Nii H, Kato N. Vitamin B-6-supplemented diets compared with a low vitamin B-6 diet suppress azoxymethane-induced colon tumorigenesis in mice by reducing cell proliferation. *J Nutr* 2001 ; 131 : 2204-7.

21. Gridley DS, Stickney DR, Nutter RL, Slater JM, Shultz TD. Suppression of tumor growth and enhancement of immune status with high levels of dietary vitamin B6 in BALB/c mice. *J Natl Cancer Inst* 1987 ; 78 : 951-9.

22. Jain SK, Lim G. Pyridoxine and pyridoxamine inhibits superoxide radicals and prevents lipid peroxidation, protein glycosylation, and (Na+ + K+)-ATPase activity reduction in high glucose-treated human erythrocytes. *Free Radic Biol Med* 2001 ; 30 : 232-7.

23. Komatsu S, Watanabe H, Oka T, Tsuge H, Kat N. Dietary vitamin B6 suppresses colon tumorigenesis, 8-hydroxyguanosine, 4-hydroxynonenal, and inducible nitric oxide synthase protein in azoxymethane-treated mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2002 ; 48 : 65-8.

24. Martial J, Zaldivar J, Bull P, Venegas A, Valenzuela P. Inactivation of rat liver RNA polymerases I and II and yeast RNA polymerase I by pyrodixal 5'-phosphate. Evidence for the participation of lysyl residues at the active site. *Biochemistry* 1975 ; 14 : 4907-11.

25. Matsubara K, Matsumoto H, Mizushina Y, Lee JS, Kato N. Inhibitory effect of pyridoxal 5'-phosphate on endothelial cell proliferation, replicative DNA polymerase and DNA topoisomerase. *Int J Mol Med* 2003 ; 12 : 51-5.

26. Ren SG, Melmed S. Pyridoxal phosphate inhibits pituitary cell proliferation and hormone secretion. *Endocrinology* 2006 ; 147 : 3936-42.

27. Matsubara K, Mori M, Akagi R, Kato N. Anti-angiogenic effect of pyridoxal 5'-phosphate, pyridoxal and pyridoxamine on embryoid bodies derived from mouse embryonic stem cells. *Int J Mol Med* 2004 ; 14 : 819-23.

28. Oka T, Sugitatsu H, Nordin H, Thakur MK, Aoyama M, Sasagawa T *et al.* Pyridoxal 5'-phosphate inhibits DNA binding of HNF1. *Biochim Biophys Acta* 2001 ; 1568 : 189-96.

29. Allgood VE, Cidlowski JA. Vitamin B6 modulates transcriptional activation by multiple members of the steroid hormone receptor superfamily. *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 3819-24.

30. D'Errico I, Moschetta A. Nuclear receptors, intestinal architecture and colon cancer: an intriguing link. *Cell Mol Life Sci* 2008 ; 65 : 1523-43.

31. Huq MD, Tsai NP, Lin YP, Higgins L, Wei LN. Vitamin B6 conjugation to nuclear corepressor RIP140 and its role in gene regulation. *Nat Chem Biol* 2007 ; 3 : 161-5.

32. Augereau P, Badia E, Carascossa S, Castet A, Fritsch S, Harmand PO *et al.* The nuclear receptor transcriptional coregulator RIP140. *Nucl Recept Signal* 2006 ; 4 : e024.

33. Docquier A, Harmand PO, Fritsch S, Chanrion M, Darbon JM, Cavailles V. The transcriptional coregulator RIP140 represses E2F1 activity and discriminates breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2010 ; 16 : 2959-70.

34. Zschiedrich I, Hardeland U, Krones-Herzig A, Berriel DM, Vegiopoulos A, Muggenburg J *et al.* Co-activator function of RIP140 for NF{kappa}B/RelA-dependent cytokine gene expression. *Blood* 2008 ;

35. Fritah A, Christian M, Parker MG. The metabolic coregulator RIP140: an update. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010 ; 299 : E335-E340.

36. Esteller M Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1148-59.

37. Huang S Histone methyltransferases, diet nutrients and tumour suppressors. *Nat Rev Cancer* 2002 ; 2 : 469-76.

38. Daniel FI, Cherubini K, Yurgel LS, de Figueiredo MA, Salum FG. The role of epigenetic transcription repression and DNA methyltransferases in cancer. *Cancer* 2011 ; 117 : 677-87.

39. Christman JK, Sheikhnejad G, Dizik M, Abileah S, Wainfan E. Reversibility of changes in nucleic acid methylation and gene expression induced in rat liver by severe dietary methyl deficiency. *Carcinogenesis* 1993 ; 14 : 551-7.

40. Eussen SJ, Vollset SE, Hustad S, Midttun O, Meyer K, Fredriksen A *et al.* Plasma vitamins B2, B6, and B12, and related genetic variants as predictors of colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 ; 19 : 2549-61.

41. Figueiredo JC, Levine AJ, Grau MV, Midttun O, Ueland PM, Ahnen DJ *et al.* Vitamins B2, B6, and B12 and risk of new colorectal adenomas in a randomized trial of aspirin use and folic acid supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 ; 17 : 2136-45.

42. Lee JE, Li H, Giovannucci E, Lee IM, Selhub J, Stampfer M *et al.* Prospective study of plasma vitamin B6 and risk of colorectal cancer in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 ; 18 : 1197-202.

43. Weinstein SJ, Albanes D, Selhub J, Graubard B, Lim U, Taylor PR *et al.* One-carbon metabolism biomarkers and risk of colon and rectal cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 ; 17 : 3233-40.

44. Le Marchand L, Wang H, Selhub J, Vogt TM, Yokochi L, Decker R. Association of plasma vitamin B6 with risk of colorectal adenoma in a multiethnic case-control study. *Cancer Causes Control* 2011 ;

45. Lin J, Lee IM, Cook NR, Selhub J, Manson JE, Buring JE *et al.* Plasma folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and risk of breast cancer in women. *Am J Clin Nutr* 2008 ; 87 : 734-43.

46. Wu K, Helzlsouer KJ, Comstock GW, Hoffman SC, Nadeau MR, Selhub J. A prospective study on folate, B12, and pyridoxal 5'-phosphate (B6) and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 ; 8 : 209-17.

47. Thurnham DI, Singkamani R, Situnayake RD, Davis M. Vitamin B6 concentrations in patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986 ; 293 : 695.

FIGURES

Figure 1 : Structures des différentes formes de vitamine B6

La vitamine B6 existe sous 3 formes (pyridoxine, pyridoxamine et pyridoxal) dont le métabolisme *in vivo* conduit à la forme active qui est le pyridoxal-5'-phosphate.

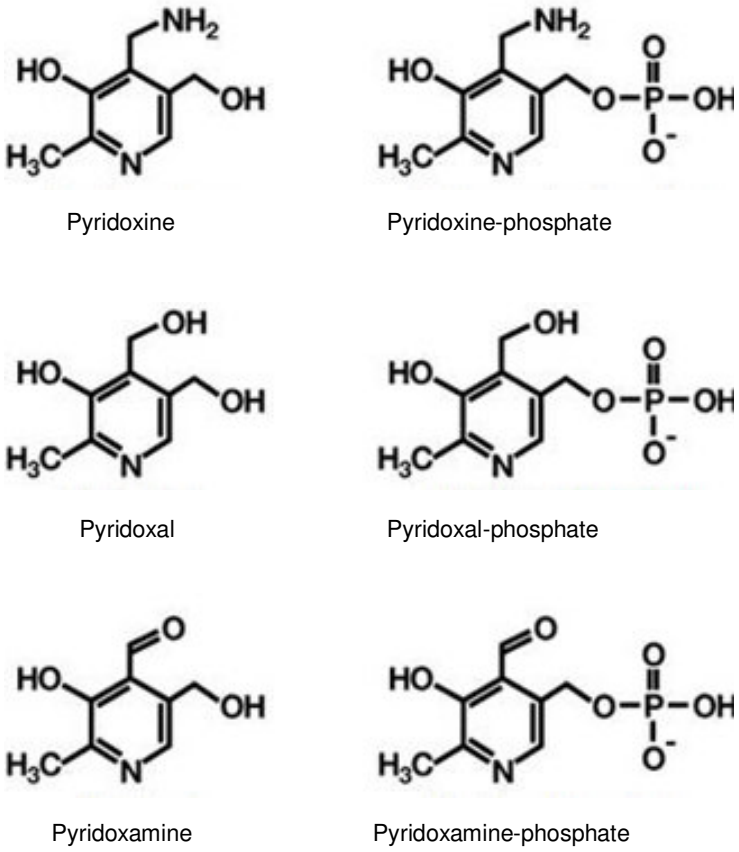


Figure 2 : Le cycle des donneurs de méthyles

Comme les vitamines B9 et B12, la vitamine B6 intervient comme cofacteur de certaines réactions enzymatiques impliquées dans le cycle des donneurs de groupes méthyles. La S-adénosyl-méthionine (SAM) est la molécule donneuse de méthyles nécessaires aux différentes méthyltransférases qui jouent un rôle dans les régulations épigénétiques de l'expression des gènes (méthylation de l'ADN ou de l'ARN ou modifications post-traductionnelles de protéines).

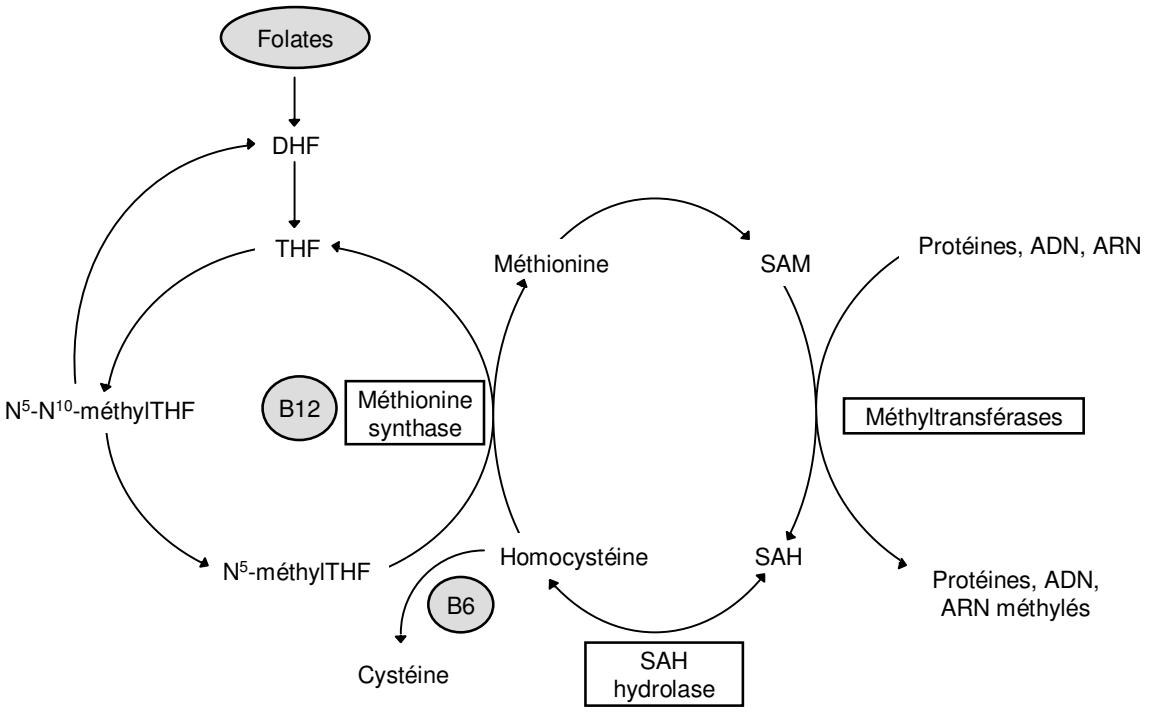


Figure 3 : Vitamine B6 et activité biologique du corégulateur RIP140

Le corégulateur transcriptionnel RIP140 joue différents rôles biologiques (métabolisme, inflammation, cancérogenèse) au travers de ses interactions avec de nombreux partenaires protéiques. La conjugaison à la vitamine B6 module l'activité de RIP140 et notamment, augmente son effet répresseur sur la signalisation impliquant les récepteurs nucléaires aux estrogènes (données non publiées). L'activité d'autres facteurs de transcription (E2F1 ou NFκB) pourrait également être modulée par la vitamine B6.

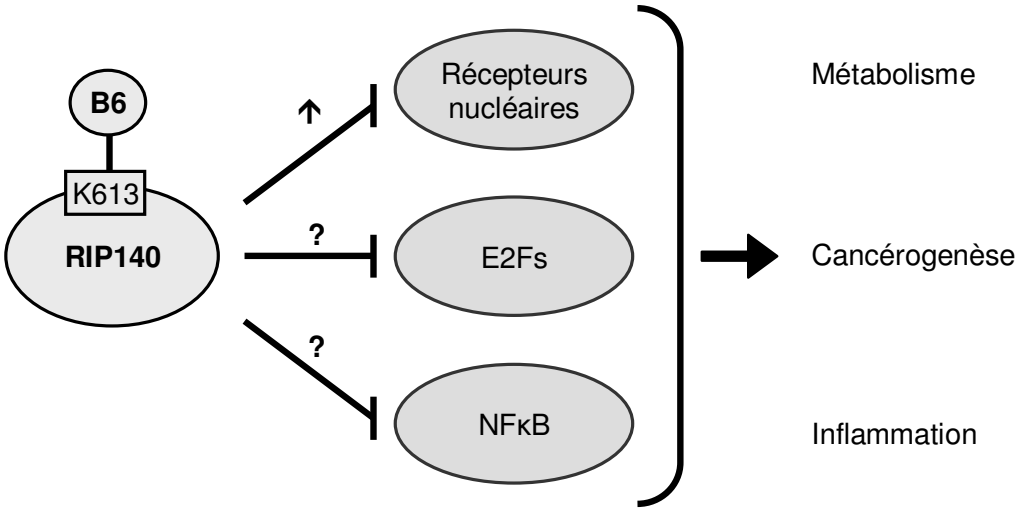


Tableau 1 : Données épidémiologiques sur le rôle de la vitamine B6 dans différents cancers

Ces études évaluent le risque de développer différents cancers en fonction des concentrations plasmatiques en vitamine B6.

Cancer	Nombre de patients		Conclusions	Références
	Cas	Témoins		
Colorectal	224	411	Association inverse entre taux plasmatique de vitamine B6 et risque de cancer.	[8]
	194	385	Association inverse entre taux plasmatique de vitamine B6 et risque de cancer colorectal mais aussi colique, d'adénome colorectal distal notamment ceux à un stade avancé	[9]
	1365	2319	Association inverse entre taux plasmatique de vitamine B6 et risque d'adénome sauf d'adénomes avancés.	[40]
	471	613	Association inverse entre taux plasmatique de vitamine B6 et risque de cancer.	[41]
	197	371	Association inverse entre taux plasmatique de vitamine B6 et risque de cancer, indépendamment des autres métabolites du cycle des donneurs de méthyles et des marqueurs inflammatoires.	[42]
	278	278	Association inverse entre taux plasmatique de vitamine B6 et risque de cancer du colon mais pas d'association concernant le cancer du rectum.	[43]
	241	280	Association inverse entre taux plasmatique de vitamine B6 et risque de cancer.	[44]
Sein	712	712	Le risque diminue avec des taux plasmatiques élevés en vitamine B6. Cette association inverse est plus marquée chez les femmes ménopausées.	[14]
	848	848	La vitamine B6 n'est pas associée avec le risque global de cancer du sein mais est inversement associée avec le risque de cancer chez les femmes ménopausées	[45] [46]
	243	243	Pas d'association	
Foie	14	?	Concentrations plasmatiques de vitamine B6 au moins 1,5 fois plus élevées chez les sujets sains	[47]
Poumon	300	300	Association inverse entre vitamine B6 et cancer du poumon	[15]
Pancréas	126	247	Risque réduit chez les sujets avec un statut en vitamine B6 adéquat	[16]
	208	623	Pas d'association claire mais possible association inverse chez les sujets pour lesquels la vitamine B6 est apportée exclusivement par l'alimentation et non par des compléments vitaminiques.	[17]