BIOLOGIE

IMPLICATION EN CANCÉROLOGIE

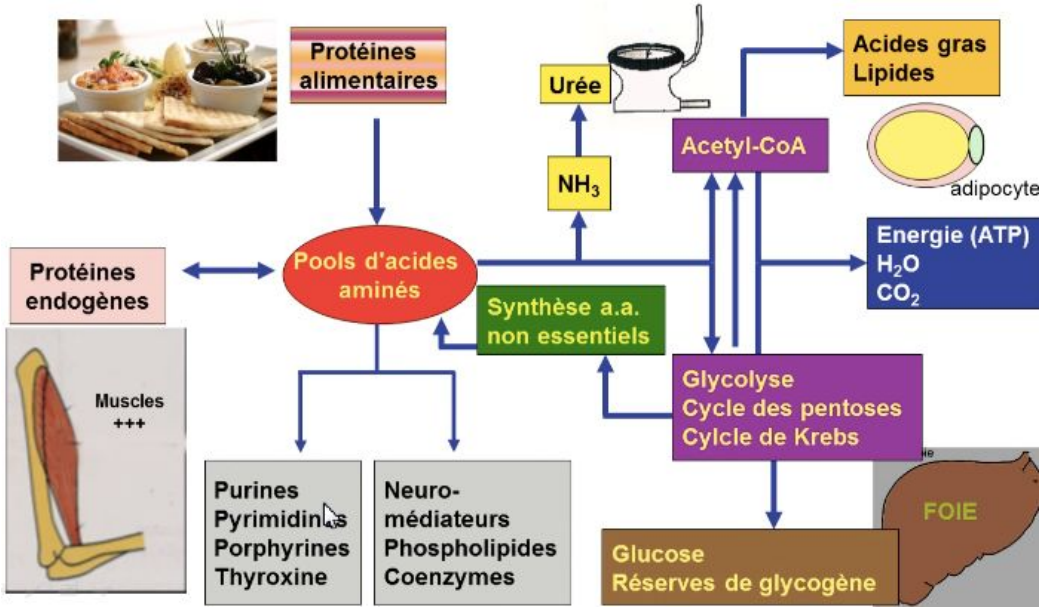
I) Introduction : le bilan azoté est équilibré. Définitions et généralités

A) Description

Le **métabolisme azoté** consiste en l'ensemble des métabolismes impliquant au moins un atome d'azote : les protéines, les AA, des purines, pyrimidines, les acides nucléiques, des porphyrines, les hormones peptidique ou dérivées d'AA, les phospholipides, des coenzymes et vitamines, les dérivés azotés des glycanes.

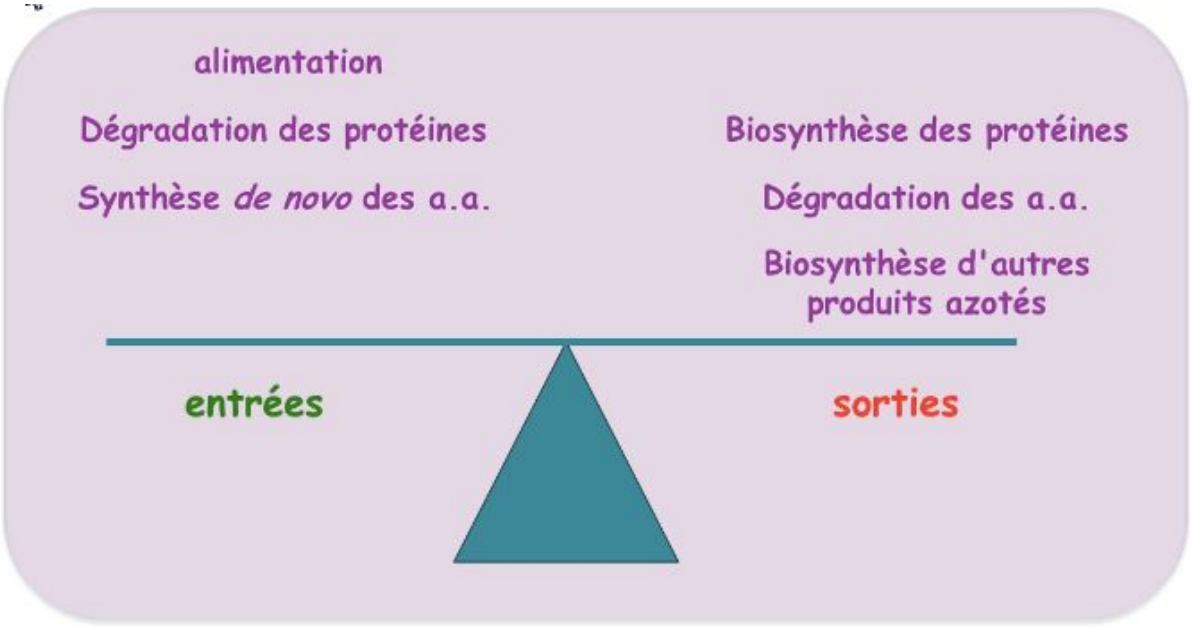
Problème : contrairement au organismes et aux végétaux, **l'homme ne sait pas incorporer l'azote de l'environnement (NH4+)** dans ses constituants biochimiques. Il est donc dépendant des apports de composés azotés par l'alimentation. Il existe une « économie » de l'azote.

B) Le métabolisme azoté est intégré dans le métabolisme intermédiaire



Les **protéines alimentaires** apportent des AA qui fournissent du **NH3** pour la syntèse des **AA non essentiels** (qu'on peut fabriquer), les **protéines endogènes**, les **purines pyrimidines**...

C) Le “bilan azoté” est physiologiquement équilibré



II) Métabolisme azoté et alimentation

A) Les apports de l’azote : aspects qualitatifs et quantitatifs

L’apport d’azote est de l’ordre de **50 à 100g** par jour. La sortie est de l’ordre de **10g** par jour, le reste est absorbé. Il varie en fonction de l’état de la personne.

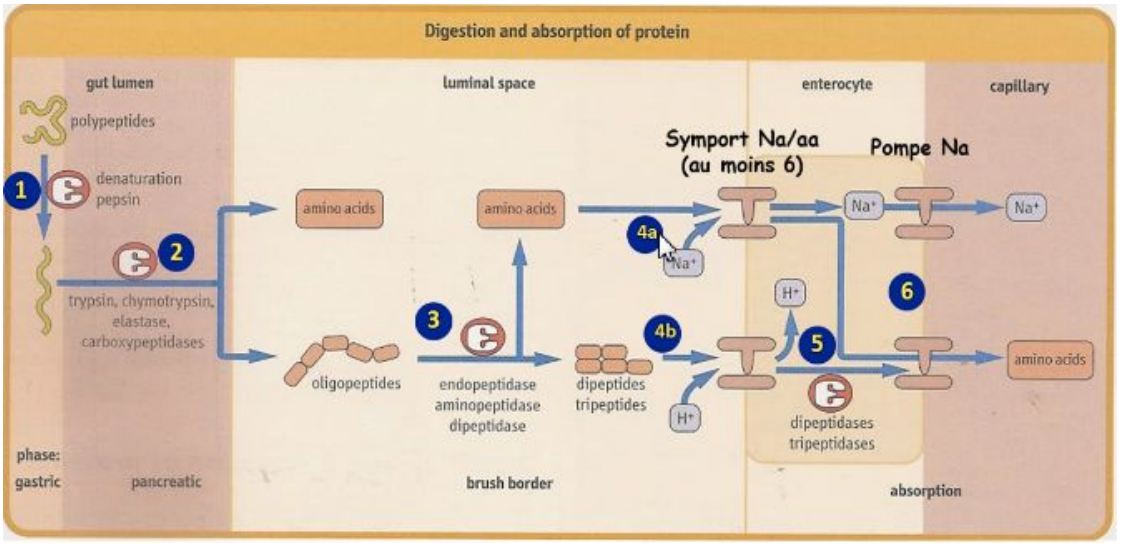
Les **protéines alimentaires** apportent des AA qui sont utilisés :
- pour la synthèse des protéines et d’autres composés azotés
- pour la production d’énergie

Il existe des **AA essentiels** (non synthétisables par un organisme donné : Leu, Thr, Lyr, Trp, Phe, Val, Met, Ileu + His et Arg si enfant) et des **AA non essentiels**.

Les protéines alimentaires sont de +/- bonne **qualité** en fonction de leur **contenu en AA essentiels**. Celles des oeufs, lait, viande animal sont de haute qualité. Celles des protéines végétales de moins bonne qualité.

Les besoins en protéines dépendent de l’apport énergétique par les autres nutriments, de l’âge, des l’activité physique des sujets : une forte activité physique favorise captation de l’azote à partir des protéines alimentaires.

B) Mécanismes d'entrée de l'azote : enzymes et transporteurs



Par la lumière intestinale, les protéines et les oligopeptides sont digérés en AA par des enzymes synthétisées dans le foie puis passent de l'entérocyte aux capillaires.

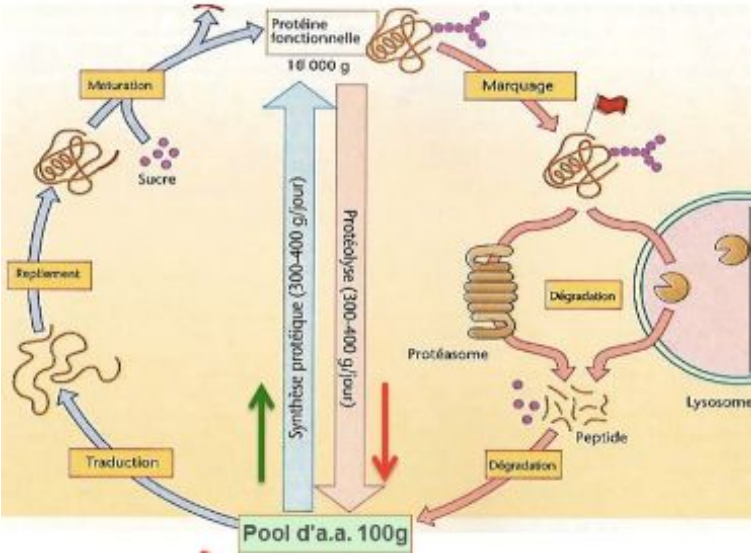
Déficit en transporteurs d'**AA neutre** → **Hartnup**
Déficit en transporteurs de **cys/arg/lys** → **Cystinurie, Maladie Coeliaque**

C) Pathologies associées

Marasme, Kwashiokor, Cachexie cancéreuse, Anorexie...

III) Métabolisme des protéines

A) Dynamique du métabolisme des protéines : turn over et steady state



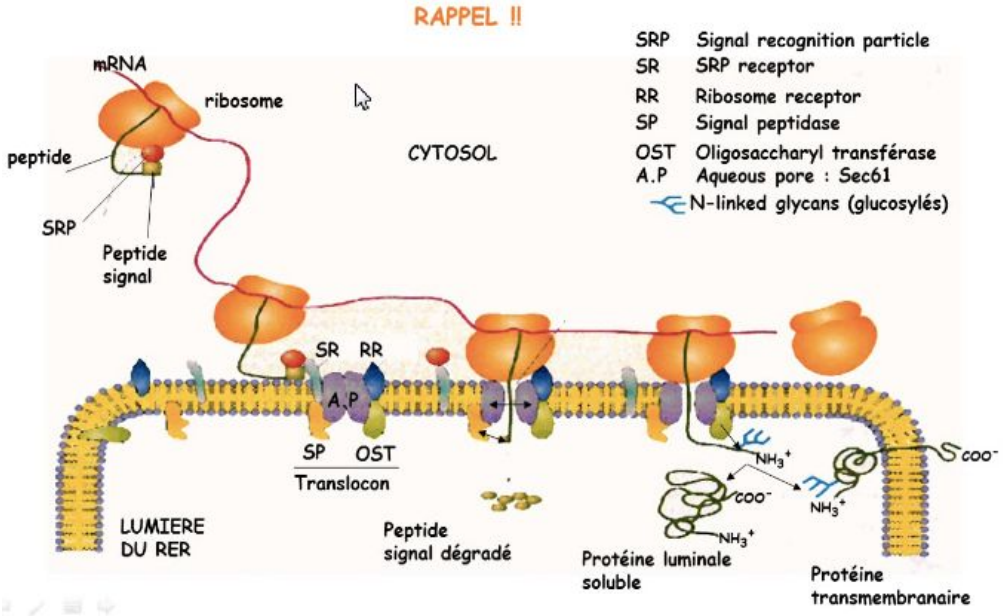
→ **300-400 g/j** soit 3 à 4% des 10kg de protéines endogènes totales de l'organismes sont **dégradées** chaque jour. Autant sont **resynthetisées**.

→ **75-80% des AA** libérés par la protéolyse sont utilisés pour **synthétiser** de nouvelles protéines.

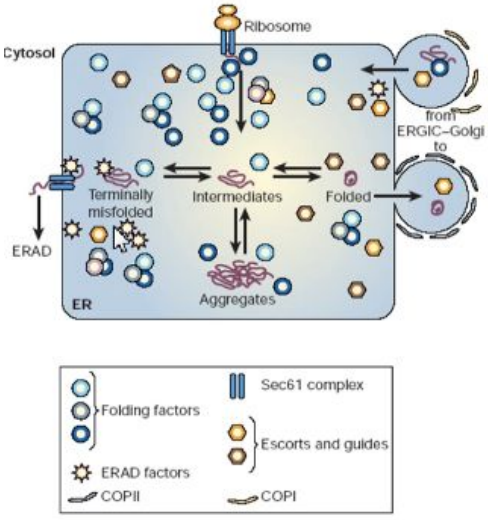
→ **20-25%** restants sont dégradés et utilisés pour la **production d'énergie** et la **formation d'urée** qui sera éliminée par les reins.

Les **pathologies tumorales** sont le plus souvent associées à une **accélération** du turn over de l'azote protéique.

B) Biosynthèse du repliement : notion de stress du RE



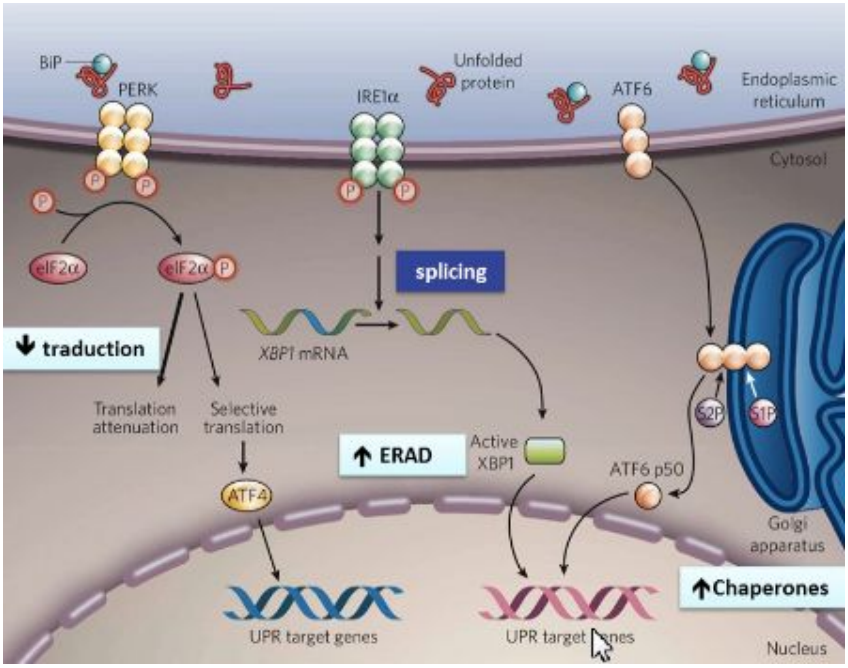
Les **protéines chaperones** évoluent vers le repliement correct ou le recyclage, qui peut après être replié correctement ou dégradé.



Il y a une **formation d'aggrégats** si il y a trop de protéines à dégrader pour la capacité du protéasome.

→ Maladie d'Alzheimer
→ Maladie de Parkinson
→ Maladie de Huntington
→ Sclérose latérale amyotrophique

Le mécanisme pour limiter l'accumulation de protéines mal repliées au niveau du RE déclenche le **stress du RE** et ordonne une réponse UPR (Unfold protein response) par stimulation de **3 voies de signalisation** qui régulent la transcription.



PERK : PKR like : endoplasmic réticulum Kinase	**IRE1** : inositol requiring enzyme 1	**ATF6** : activating transcription factor
Protéine de EIF2 qui **bloque la traduction**	Coupe dans le cytosol les ARNm de protéines actives plus petites comme FT. → rôle dans **transcription des gènes** de protéines qui permettent la **dégradation par ERAD**	Dans la **mb du RE** → migre vers le golgi pour être clivée. Récup FT = version courte de ATF6 → va au noyau : rôle de FR et **transcription des gènes** des protéines chaperonnes.

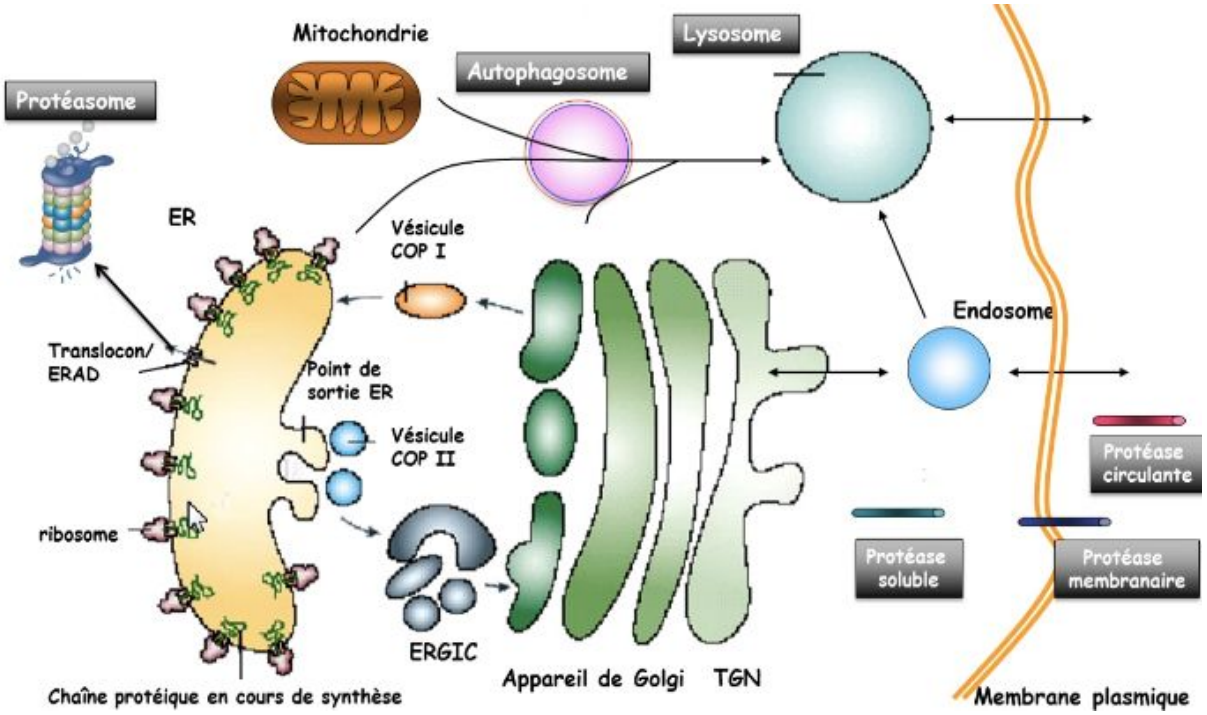
Dans les conditions générales : les 3 types de senseurs du stress sont fixés par des **protéines chaperones** : ils sont bloqués inactivés.

Augmentation de **protéines mal repliées** → augmentation du recrutement de **protéines chaperonnes** qui défixent les senseurs qui s'activent et induisent des régulations transcriptionnelles qui entrainent des **dérégulations transcriptionnelles**, une **inflammation**, **autophagie**, **apoptose** tuant ainsi les cellules qui ont pas pu régler le problème.

L'augmentation du turn over et l'instabilité génétique dans les cancers accroissent les **défauts de repliement** des protéines.

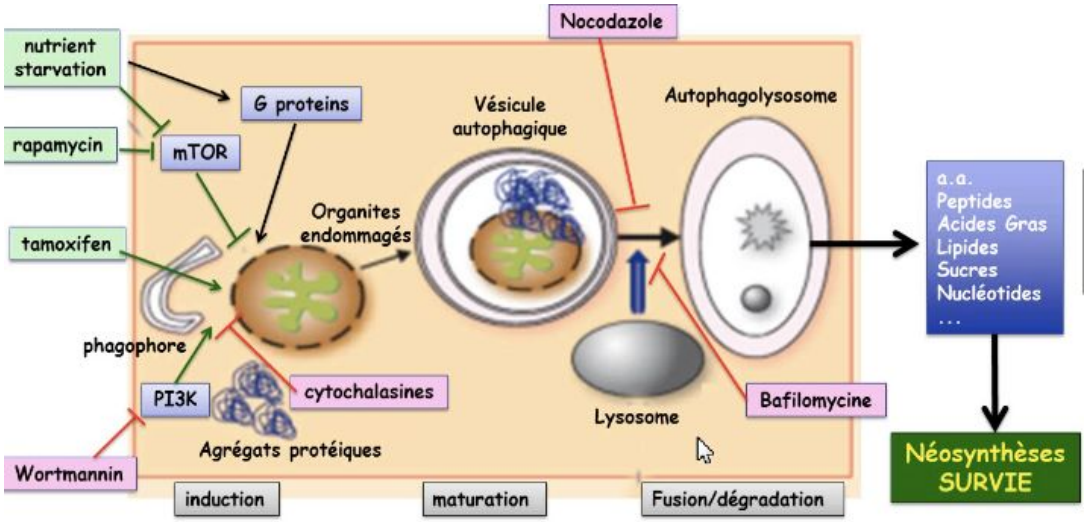
C) Plusieurs voies de dégradations des protéines dont l'autophagie

Les voies de dégradation des protéines sont multiples



L'autophagie est un phénomène complexe d'**auto-cannibalisme** hautement contrôlé qui dépend des **tubules** et c'est une **fonction de survie**.

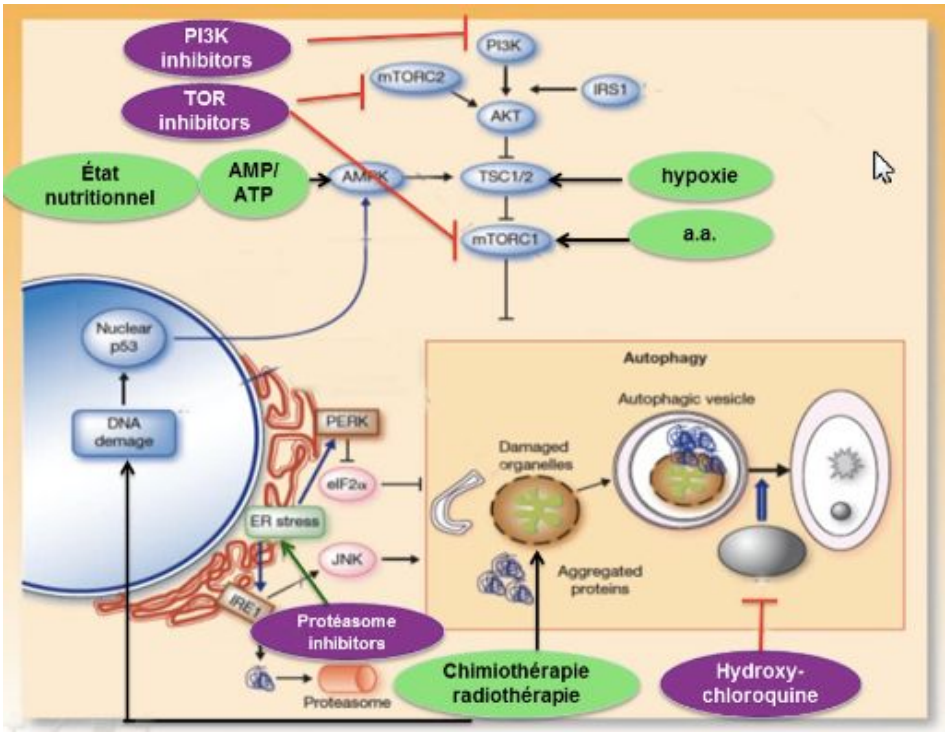
1) **Induction** : présence d'organites endommagés
2) **Maturation** : le phagophore est une mb qui vient entourer des organites endommagés + agrégats protéiques qui se referme en vésicule autophagique.
3) **Fusion** : avec un lysosome donne naissance à un autophagolysosome
4) **Dégradation** : désagrégation des molécules englobées, protéines donne peptide qui donne AA



mTOR est un **régulateur central** des voies métabolisation et de signalisation
→ inhibition constitutive de l'autophagie.

D) Métabolisme des protéines et cancer

L'**autophagie** et le **stress du RE** sont des **mécanismes cellulaires centraux** intégrant l'ensemble des modifs induites par la **tumorigénèse**. Ce sont donc des **cibles thérapeutiques** antitumorales prometteuses.



Une **autophagie** soutenue conduit in fine à l'**apoptose**.

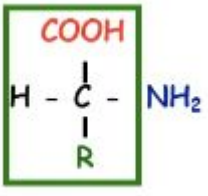
IV) Métabolisme des acides aminés

A) Synthèse *de novo* des AA

Le squelette carboné est apporté par **3 chaines métaboliques majeures** :

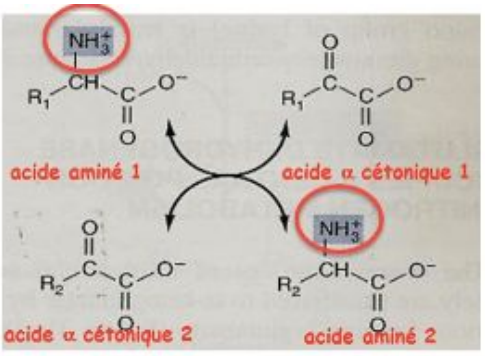
- glycolyse
- voie des pentoses
- cycles de Krebs

On distingue **6 voies métaboliques** pour la synthèse des AA.



Le groupe **amine** provient du **glutamate** ou de la **glutamine** par une réaction de **transmination**.

La **transamination** consiste à tranferer un **groupement amine** d'un AA vers un autre AA selon réaction générique :

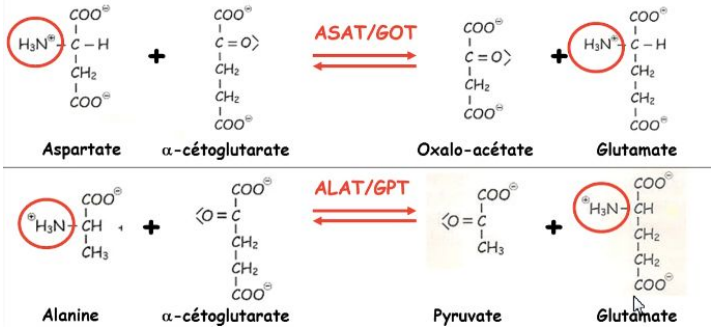


Elles sont **réversibles**, et utilisées pour la biosynthèse et la dégradation des AA.

Elles utilisent la même coenzyme, le **phosphate de pyridoxal**, **dérivé de B6**, qui est indispensable.

Les **AA essentiels** sont synthétisés par d'autres espèces animales ou végétales.

Deux réactions de transamination sont de loin les plus fréquentes: **ASAT et ALAT,** qui fonctionnent principalement comme marqueurs de l'intégrité génétique.



B) Dégradation des AA → Cycle de l'Urée

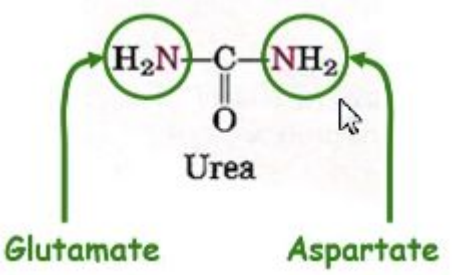
Elimination de l'azote. Formation de l'Urée

La perte de la fonction amine lors de la dégradation des AA conduit à la **formations de NH4+** qui donne l'**ammonium** → toxique.

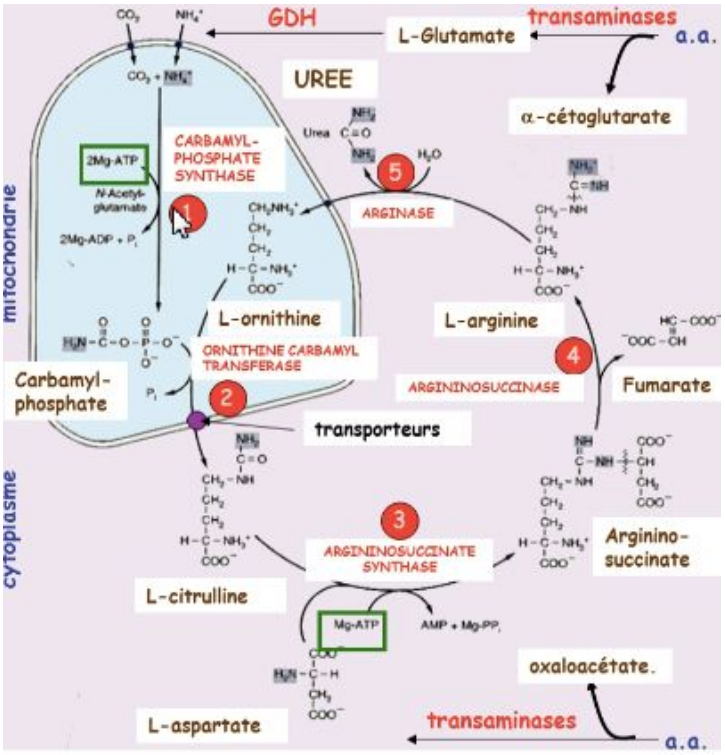
Chez l'homme et les vertébrés terrestres, l'ion ammonium toxique est transformé en **urée** → **métabolisme uréotélique**.

Chez les **vertébrés marins** et les **invertébrés**, l'ion ammonium est **éliminé** comme tel → **métabolisme ammoniotélique**.

Chez les **oiseaux** et les **reptiles**, l'ion ammonium est transformé en **acide urique** puis éliminé → **métabolisme uricotélique**.



Le cycle de l'urée permet l'élimination de 2 azotes. Il fait appel à des **réactions cytoplasmiques et mitochondriales** et se déroule **exclusivement dans le foie**.



L'enzyme clé est la **carbamyl-phosphate synthase I** (voir la CPS II dans la biosynthèse des pyrimidines)

Le cycle de l'urée consomme **3 molécules d'ATP**.

En pathologie, des **déficits** de chacun des **enzymes** du cycle ont été décrits (surtout OCT) et conduisent à des tableaux d'**hyper-ammoniémie** plus ou moins sévères dont le retentissement clinique principal est **au niveau du SNC** (mécanismes discutés).

Pratiquement tous les AA conduisent à des composés impliqués dans le **cycle de Krebs**. La plupart des AA sont considérés comme **glucogéniques**. Seules **Lys** et **Leu** sont **cétoniques** et quelques AA sont **mixtes**.

C) Métabolisme des AA et cancer : glutaminolyse

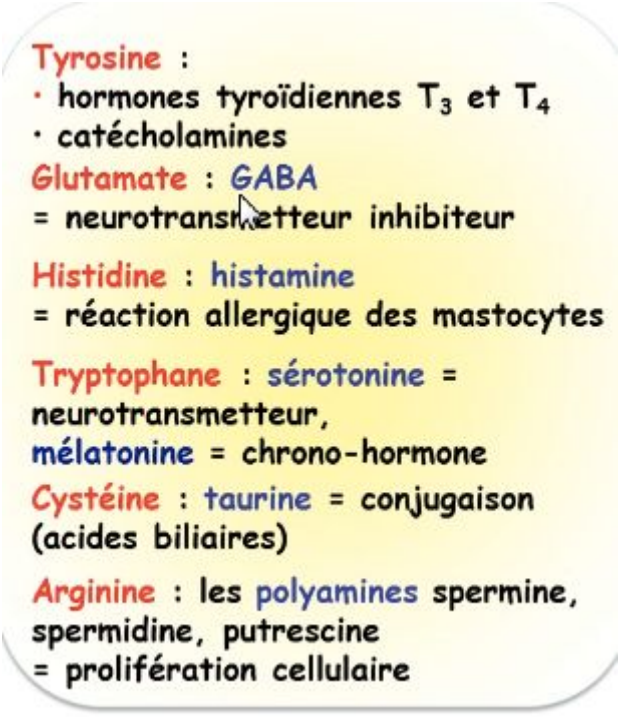
La **glutamine** est l'AA le plus abondant de l'organisme. Son métabolisme est une cible privilégiée en cancérogénèse.

Myc (oncogène) stimule les transporteurs de **glutamine** et de **glutamate**.
P53 (anti-oncogène) stimule la **glutamine synthétase** et une **glutamate synthétase**.

Le **glutamate** est nécessaire pour production de **glutathion GSH** qui est un puissant anti-oxydant endogène.

V) Métabolisme d'autres produits azotés

A) Généralités



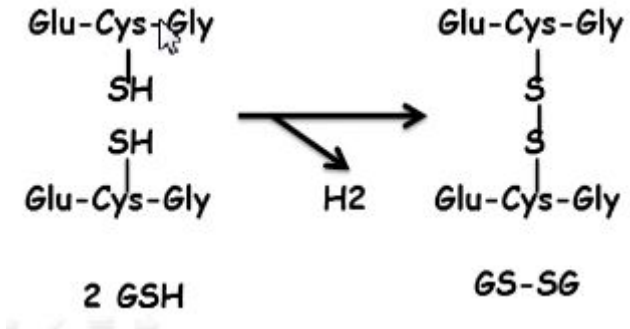
Les acides aminés peuvent servir directement de **neuromédiateurs** (Gly, Glu, Asp).

Ils peuvent aussi servir de **précurseurs** pour de nombreux neuromédiateurs et hormones.

Glutathion → acteur majeur des réactions Redox cellulaires

B) Produits azotés, stress oxydant et cancer

Le **glutathion** est un puissant **antioxydant** endogène dérivé de la glutamines. C'est un **tripeptide** qui agit selon la réaction :



Les **espèces réactives de l'oxygène** (ROS) sont normalement détruites par des réactions enzymatiques (superoxyde dismutase et catalase).

VI) En pratique : évaluation bio-clinique du bilan azoté et des approches thérapeutiques

Des **paramètres cliniques courants** renseignent sur le métabolisme des protéines : la masse corporelle, la masse musculaire, l'évaluation des fonctions rénales, hépatiques, digestives, neuro-psychiatriques, hormonales...

Des **examens de laboratoire courants** renseignent sur le métabolisme des protéines : protidémie, albuminémie et électrophorèse des protéines sériques, urémie, ammoniémie, créatininémie, amino- acidémie, urée et créatinine urinaire, ASAT, ALAT...

Des **examens de laboratoire plus spécialisés** : dosages individuels des AA (glutamine+++), d'hormones et de neuromédiateurs, des intermédiaires métaboliques (p.ex : ornithine, citrulline), des activités enzymatiques spécifiques, analyses génétiques, etc...

En **cancérologie**, des essais thérapeutiques sont actuellement menés en exploitant les différentes cibles identifiées au sein du métabolisme azoté :

- Autophagie
- Stress du RE
- Apoptose
- Protéasome
- Complémentation alimentaire (glutamine)
- Antioxydants

