

SAMEDI 19
DIMANCHE 20
MARS 2011
CITÉ DES SCIENCES
ET DE L'INDUSTRIE
PARIS

20^e anniversaire du groupe PiLeJe et 10^e symposium de micronutrition

2 jours de partage avec 13 intervenants scientifiques et médicaux...



Amandine Brochot PhD André Burckel Biologiste Docteur Didier Chos Audrey Dessouroux PhD Professeur Eric Fontaine Anne Gabory PhD Isabelle Guinobert PhD Vincent Cavallès PhD Sophie Holowacz PhD Professeur Norbert Latruffe Flore Lavillonnière PhD Docteur Christian Leclerc Paul-Antoine Miquel Philosophe

...pour comprendre les mécanismes fondamentaux de la longévité réussie

SAMEDI 19 MARS

INTRODUCTION

- ▶ Comprendre les mécanismes fondamentaux de la longévité réussie
- ▶ Expliquer le vieillissement selon deux sens de l'épigénétique
Paul-Antoine Miquel, philosophe
- ▶ Comment notre épigénome archive les impacts de l'environnement et programme les pathologies métaboliques
Anne Gabory, PhD
- ▶ Épigénétique et cancer du sein : des mécanismes moléculaires aux traitements
Vincent Cavaillès, PhD
- ▶ Modulation hormonale et longévité
André Burckel, Biologiste
- ▶ La mitochondrie : Dr Jekyll ou Mr Hyde ?
Pr Eric Fontaine
- ▶ Les rôles méconnus de la mitochondrie
Flore Bernard-Lavillonnière, PhD
- ▶ Une nouvelle voie d'action pour le resvératrol
Pr Norbert Latruffe
- ▶ Impact du resvératrol sur les mitochondries, le métabolisme et les modifications épigénétiques
Amandine Brochot, PhD
- ▶ L'anti-vieillesse de nouvelle génération
Dr Didier Chos

DIMANCHE 20 MARS

- ▶ L'activation des mitochondries par le TGR5 : un mécanisme clé pour la régulation de la dépense énergétique et de l'homéostasie glucidique
Flore Bernard Lavillonnière, PhD
- ▶ Modulation de l'homéostasie énergétique et glucidique par un agoniste du TGR5 isolé de l'olivier (*Olea europaea*)
Audrey Dessouroux, PhD
- ▶ Mécanismes et corrections phyto-micronutritionnelles des modifications épigénétiques déviantes
Isabelle Guinobert, PhD
- ▶ Anatomie et fonction des cellules β pancréatiques : modulation nutritionnelle par les fructo-oligosaccharides
Sophie Holowacz, PhD
- ▶ Évolution du microbiote intestinal avec l'âge
Sophie Holowacz, PhD

COMPRENDRE LES MÉCANISMES FONDAMENTAUX DE LA LONGÉVITÉ RÉUSSIE

Le laboratoire PiLeJe organise les **samedi 19 et dimanche 20** mars 2011 son 10^e Symposium de micronutrition. Ces deux jours sont l'occasion de comprendre **les mécanismes du vieillissement – et donc de la longévité et de sa réussite**. Intervenants scientifiques et médicaux dévoilent les résultats de leurs travaux dans ces domaines dans lesquels des progrès indéniables ont été réalisés.

Le vieillissement a depuis longtemps passionné les chercheurs, en biologie, en médecine, mais aussi en épistémologie. Différentes théories expliquant ce phénomène ont ainsi vu le jour, permettant d'en affiner la compréhension. On connaît depuis longtemps la théorie radicalaire où les mitochondries sont largement impliquées.

De plus, les mitochondries révèlent qu'elles ne sont pas uniquement les usines à énergie de la cellule. Elles interviennent aussi dans l'apoptose (la mort cellulaire), la modulation des mécanismes épigénétiques, et de ce fait sont plus que jamais directement impliquées dans le vieillissement.

L'influence des hormones de l'axe somatotrope (GHRH, GH et IGF-1) est également importante. Cet axe neuroendocrine est en effet impliqué dans le vieillissement, ainsi que dans des processus de cancérogenèse.

Fait de connaissance plus récente : le vieillissement s'accompagne régulièrement d'un dérèglement des mécanismes épigénétiques (diminution de la méthylation avec l'âge...). Le déséquilibre dans ces phénomènes peut être impliqué dans les processus de cancérogenèse, ou d'autres maladies de civilisation comme le diabète, le syndrome métabolique ou les maladies cardiovasculaires. Et ce déséquilibre peut remonter jusqu'à la périconception : avec des conséquences qui pourront parfois n'être observées qu'à l'âge adulte. D'où l'intérêt de mieux connaître ces mécanismes, pour mieux pouvoir les maîtriser.

Dans le même domaine, le resvératrol était connu jusqu'à présent comme étant impliqué dans la réduction du stress oxydant, dans l'apoptose, le métabolisme lipidique, et également dans des mécanismes anti-inflammatoires. Récemment, ce même resvératrol a également montré qu'il pouvait participer à des voies de signalisation mettant en jeu des microARN, ces ARN non codants dont l'activité dans l'oncogenèse a récemment été mise en évidence, ouvrant une voie de recherche supplémentaire dans le traitement et la prévention des cancers.

À partir de ces avancées scientifiques, des solutions pratiques et innovantes existent et sont présentées, lors de ce symposium.



Paul-Antoine
Miquel
Philosophe

EXPLIQUER LE VIEILLISSEMENT SELON DEUX SENS DE L'ÉPIGÉNÉTIQUE

Paul-Antoine Miquel est maître de conférences HDR en philosophie à l'université de Nice. Passionné par la question du 'nouveau' en biologie, il travaille aussi sur la thématique du vieillissement, sous un angle épistémologique.

Le terme « épigénétique » renvoie à au moins deux sens distincts.

Waddington le définit comme « les interactions causales entre les gènes et leurs produits, interactions qui donnent naissance au phénotype ». Dans cette première optique, ce sont les dérivés des gènes qui régulent l'action des gènes.

Et Holiday y voit « l'étude des changements dans la fonction des gènes qui sont héréditaires par la mitose ou la méiose et qui n'impliquent pas de changement dans la séquence d'ADN ». Ici, l'action des gènes est régulée en amont de la transcription.

Selon ces deux définitions, Paul-Antoine Miquel cherche à poser une typologie de deux modèles du vieillissement.

À travers la définition de Waddington se pose le problème des cercles vicieux moléculaires du vieillissement.

Ce problème apparaît déjà au niveau de l'organisme humain. Par exemple, l'atrophie digestive provoque-t-elle la dénutrition – ou l'inverse ? Le vieillissement entraîne-t-il la maladie, ou celle-ci nous fait-elle vieillir ?

Il apparaît également au niveau moléculaire, à travers la dégradation du processus de respiration cellulaire par exemple.

Mais le cercle vicieux n'est pas un cycle, ou une simple rétroaction contrôlée par un mécanisme de régulation. Il s'agit d'un phénomène irréversible, propre à un système agissant sur lui-même et dans un certain contexte.

Les processus de développement et de vieillissement ont clairement un caractère temporel. Mais à quelle condition pouvons-nous dire d'eux qu'ils sont auto-organisés ?

Dans la deuxième définition, le vieillissement ne peut se comprendre uniquement sur le mode de l'usure, ni sur celui du déterminisme génétique. Des processus stochastiques sont à l'œuvre, non pas comme de simples phénomènes aléatoires, mais comme des activités dynamiques régulées par certaines protéines. Ce système organisé comporte des propriétés constructives. Et son organisation est elle-même modifiée par ce qu'il produit.

Par exemple, la famille des sirtuines (protéines intervenant dans la régulation de certains gènes par des mécanismes épigénétiques) est responsable d'un retard du vieillissement et d'un allongement de la durée de vie chez certains modèles animaux (levure, nématode, souris).

Comme l'écrit Leonard Guarente, « la nature n'a pas créé un mécanisme pour causer le vieillissement, mais pour le ralentir et pour promouvoir la survie ». La distinction entre une vision du vieillissement comme « altération » ou comme « retard » n'a pas seulement un prolongement biologique mais aussi anthropologique. Car que faisons-nous d'autre par la médecine et depuis plus de deux siècles que de retarder le moment de mourir ?



Anne
Gabory
PhD

COMMENT NOTRE ÉPIGÉNOME ARCHIVE LES IMPACTS DE L'ENVIRONNEMENT ET PROGRAMME LES PATHOLOGIES MÉTABOLIQUES

Anne Gabory est chercheur en post-doctorat dans l'équipe du Pr Claudine Junien, au sein du département AlimH (alimentation humaine) de l'Inra. Elle s'intéresse particulièrement aux interactions entre l'épigénétique et la santé humaine.

Manque d'activité et nourriture trop riche n'expliquent pas à eux seuls l'épidémie des maladies dites de civilisation, comme le syndrome métabolique. L'hypothèse de l'origine développementale de la santé et des maladies de l'adulte est née au début des années 1990. Elle découle de la découverte d'une corrélation entre petit poids de naissance et prédisposition aux pathologies cardiovasculaires.

Selon ce postulat, l'environnement maternel et en particulier l'alimentation - pendant la grossesse puis l'allaitement - jouent un rôle dans le développement des pathologies du futur adulte.

Carence ou pléthore calorique à ces stades prédisposeraient les enfants à l'obésité en présence d'une nourriture grasse et sucrée. Comment deux causes opposées peuvent-elles aboutir au même effet ? Soit parce qu'elles induisent un même stress cellulaire, soit, de façon plus physiologique, parce qu'elles altèrent la fonction même des organes clés du métabolisme.

Les mécanismes par lesquels l'environnement prénatal prédispose l'individu aux pathologies est encore mal documenté. Plusieurs voies semblent toutefois se dégager.

Tout d'abord, **la période de la grossesse est particulièrement propice aux phénomènes épigénétiques** : le patrimoine génétique de la cellule unique issue de la fécondation d'un ovocyte par un spermatozoïde est copié à l'identique dans chacune des cellules de l'organisme. Les types cellulaires sont différenciés par leur épigénome, c'est-à-dire par des marques qui inhibent ou favorisent l'expression de certaines régions du génome. Les marques en question sont des modifications chimiques particulières : acétylation/déacétylation et méthylation/déméthylation. Ces modifications très précoces peuvent être conservées à long terme, et programmer ainsi les cellules pour toute la durée de la vie.

Le placenta est un autre acteur important de la programmation fœtale. Il gère l'apport des nutriments et l'évacuation des déchets et ses fonctions sont donc cruciales pour le développement du fœtus.

Une altération de sa forme et son poids est corrélée à l'apparition ultérieure de pathologies chez l'individu. L'environnement maternel peut affecter le développement du placenta et ainsi participer à la programmation.

Enfin, la réaction du fœtus à l'environnement in utero dépend du sexe du fœtus. Pour un même régime alimentaire de la mère, les modifications épigénétiques et donc biologiques sont différentes selon que le fœtus est un garçon ou une fille.

Des données récentes montrent également que l'alimentation de la mère n'est pas seule à intervenir : celle du père peut modifier l'épigénome des spermatozoïdes, tout aussi important que celui des ovocytes.

Ainsi, l'environnement avant et après la grossesse influence le fonctionnement des organes, le placenta et le développement des tissus fœtaux. Les marques épigénétiques peuvent induire des changements de l'expression des gènes, influençant à long terme la santé chez l'adulte et créant aussi des susceptibilités à des maladies. Ces découvertes scientifiques sont particulièrement utiles : en connaissant mieux ces différents paramètres, il sera plus facile de pouvoir agir sur eux, pour prévenir les maladies de l'adulte.



Vincent
Cavallès
PhD

ÉPIGÉNÉTIQUE ET CANCER DU SEIN : DES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES AUX TRAITEMENTS

Le Dr Vincent Cavallès, chercheur à l'Inserm, est responsable de l'équipe Signalisation Hormonale et Cancer à l'Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM). Il explique dans son intervention le rôle de l'épigénétique dans le cancer du sein.

Le cancer du sein présente la particularité d'être hormono-dépendant ce qui, sur le plan thérapeutique, permet l'utilisation de thérapies hormonales. Le tamoxifène est ainsi utilisé depuis 30 ans dans le traitement adjuvant des tumeurs exprimant des récepteurs aux estrogènes. Plus récemment, des antiestrogènes purs ou des inhibiteurs de l'aromatase ont fait leur apparition.

Mais un phénomène de résistance apparaît – parfois dès le début du traitement – rendant primordiale la mise au point de nouvelles thérapeutiques.

Signalisation estrogénique et épigénétique

Les estrogènes exercent leur action via des récepteurs spécifiques (ER α et ER β). Ceux-ci régulent l'expression de gènes cibles, en agissant comme des facteurs de transcription. Ils recrutent à cet effet des corégulateurs transcriptionnels impliqués dans le contrôle épigénétique de l'expression des gènes.

Les modifications épigénétiques correspondent à des modulations de l'activité du génome, sans changement de sa séquence. Parmi elles, l'acétylation est l'une des plus étudiées. Le déséquilibre du niveau d'acétylation pourrait être impliqué dans la progression tumorale. Une hypo-acétylation des histones (des protéines associées à l'ADN) est ainsi observée dans de nombreuses tumeurs.

Et dans le cancer du sein ?

Ce niveau d'acétylation des histones dépend en particulier de l'équilibre entre deux types d'enzymes : les histones acetyltransférases (HATs) et les histones désacétylases (HDACs). Divers travaux, dont ceux menés à l'IRCM, ont mis en évidence l'impact des HDACs sur la signalisation estrogénique, et la réponse aux antiestrogènes dans les cellules cancéreuses mammaires humaines. L'expression de l'HDAC1 a même été identifiée comme un marqueur indépendant de bon pronostic dans les tumeurs mammaires.

Inhibiteurs des HDACs et traitement du cancer

De nombreux inhibiteurs des HDACs (HDIs) ont été identifiés et constituent une voie prometteuse pour de nouvelles approches thérapeutiques anti-tumorales. Leurs effets anti-prolifératifs, pro-apoptotiques, anti-angiogéniques... ont été mis en évidence aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*. Des HDIs sont actuellement testés dans une centaine d'essais cliniques, pour le traitement de tumeurs solides et d'hémopathies malignes et certains ont obtenu une AMM dans le traitement de lymphomes cutanés.

Plusieurs objectifs demeurent dans cette voie de recherche : obtenir des HDIs sélectifs pour certaines HDACs ; identifier des marqueurs prédictifs de la réponse à ce type de traitement ; et mettre en place des thérapies combinées associant les HDIs à d'autres thérapeutiques.



André
Burckel
Biologiste

MODULATION HORMONALE ET LONGÉVITÉ

André Burckel est pharmacien biologiste. Il s'intéresse particulièrement à la prévention des pathologies, surtout quand elles sont liées au vieillissement. Il se penche dans son intervention sur l'axe neuro-endocrinien, et les liens entre ses variations et la longévité des individus.

La recherche sur la longévité s'est intéressée et a identifié différents gènes influant sur la durée de vie. En 2002, l'équipe de Martin Holzenberg, chercheur à l'Inserm, a ainsi montré l'influence de l'IGF-1 (insulin-like growth factor 1). **En réduisant la capacité d'expression du gène codant pour cette hormone, les scientifiques ont en effet augmenté d'un tiers la durée de vie dans une lignée de souris femelles, et induit une résistance accrue au stress oxydatif.**

L'IGF-1, majoritairement sécrétée par le foie, fait partie de l'axe somatotrope, l'un des axes du système neuro-endocrinien constitué par l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes endocrines. Dans cet axe, l'hypothalamus sécrète la GHRH (growth hormone releasing hormone), l'hypophyse sécrète la GH (growth hormone, ou hormone de croissance). La GH, mais aussi l'insuline et l'état nutritionnel régulent la synthèse d'IGF-1.

Ces résultats obtenus chez la souris sont-ils applicables à l'Homme ?

D'abord, les gènes concernés sont identiques même dans des espèces éloignées, sans doute parce qu'ils contrôlent des régulations hautement conservées en terme d'évolution. En effet, ces régulations (métabolisme, homéostasie rédox, et survie) sont cruciales pour l'individu.

Ensuite, des mutations diminuant l'activité du récepteur à l'IGF-1 – et à l'insuline et donc des taux d'IGF-1 et d'insuline bas – ont été retrouvées chez des centenaires. Longévité et présence d'allèles impactant sur la signalisation IGF-1/insuline sont donc corrélés. À l'inverse, des taux d'IGF-1 augmentés sont associés à un risque accru de cancers, par l'intermédiaire du récepteur à l'IGF-1. On retrouve le même phénomène avec l'insuline et ses récepteurs, dont des taux élevés interviennent dans des processus de cancérogénèse.

L'axe somatotrope n'est sans doute pas le seul à intervenir dans les processus de vieillissement, mais il est le plus étudié, et celui qui a donné les plus nombreuses preuves, *in vitro* et *in vivo*, de son action.

L'extension de ces conclusions à l'Homme, sur le thème de la longévité, nécessite d'autres travaux pour être validée. Les connaissances acquises permettront à terme de moduler cet axe neuro-endocrinien à travers des interventions nutritionnelles et certaines règles de vie, et d'obtenir un impact positif en terme de morbi-mortalité.



Professeur
Eric
Fontaine

LA MITOCHONDRIE : DR JEKYLL OU MR HYDE ?

Le Pr Eric Fontaine, nutritionniste, est responsable de l'équipe « Mitochondrie et mort cellulaire », dans l'unité Inserm « Bioénergétique fondamentale et appliquée », à l'université Joseph Fourier de Grenoble. Il présente les deux facettes de la mitochondrie, organe intracellulaire possédant le double rôle de fournir de l'ATP (c'est-à-dire de l'énergie) à la cellule, mais aussi de déclencher la mort cellulaire.

Quelle est l'origine des mitochondries ?

Elles pourraient être les descendantes d'une bactérie ayant parasité des cellules. Avant que l'oxygène ne soit nécessaire à la vie sur terre, les organismes vivaient grâce à des systèmes énergétiques anaérobies, c'est-à-dire sans oxygène. Celui-ci constituait un toxique et les mitochondries – capables de le consommer – présentaient l'intérêt majeur de faire diminuer la concentration intracellulaire d'oxygène et donc sa toxicité. En utilisant l'oxygène, la mitochondrie créait un potentiel de membrane lui permettant d'échanger des molécules avec la cellule, et de synthétiser de l'ATP. C'est toujours le cas aujourd'hui.

Symbiose parfaite, donc, dans l'échange oxygène/énergie entre la cellule et la mitochondrie. Mais cette dernière a aussi permis aux cellules de dégrader totalement les aliments – ce qui n'est pas le cas des systèmes anaérobies – et de récupérer ainsi plus d'énergie. Cet avantage a occasionné le développement de la vie en aérobie telle que nous la connaissons aujourd'hui, même si la problématique du stress oxydatif persiste.

Le côté obscur de la mitochondrie

Est-ce parce qu'il s'agit d'une ancienne bactérie ? La mitochondrie peut aussi devenir 'pathogène'. Elle renferme des protéines tueuses, qui, en sortant dans la cellule, peuvent déclencher des cascades réactionnelles aboutissant à la mort de cette dernière. Ce processus, découvert il y a une quinzaine d'années, n'est cependant pas toujours pathologique : il est en effet nécessaire à l'embryogénèse et permet d'éliminer les cellules malades. D'où vient cependant la décision de mettre à mort une cellule ? Des signaux que reçoit la mitochondrie de son état de souffrance. Si ces signaux sont incompatibles avec le maintien en vie de la cellule, la mitochondrie déclenche le processus de destruction.

Tout dérèglement pouvant devenir rapidement pathologique, les mécanismes de la mort cellulaire programmée font l'objet d'intenses recherches. Son inhibition serait impliquée dans le processus de cancérisation, sa stimulation est probablement à l'origine de maladies dégénératives. Certains médicaments agissant au niveau de la mitochondrie pour moduler le déclenchement de la mort cellulaire existent déjà, mais beaucoup reste encore à faire, dans la recherche comme dans la prise en charge.



Flore
Bernard
Lavillonnière

LES RÔLES MÉCONNUS DE LA MITOCHONDRIE

Flore Bernard-Lavillonnière est docteur en sciences de la vie et nutritionniste. Elle présente dans son intervention le rôle des mitochondries dans l'homéostasie de la cellule, et la façon dont le vieillissement participe à son altération.

Les mitochondries sont présentes dans le cytoplasme des cellules et produisent de l'énergie au sein de leur matrice avant de la transférer à la cellule. Elles sont également indispensables au bon fonctionnement des cellules et de l'organisme de par leur intervention dans des voies de signalisation complexes.

En effet, ces organites produisent des EORs (espèces oxygénées réactives, plus communément appelées radicaux libres) dont la quantité varie en fonction des changements de l'environnement. On parle de messages rédox – pour réduction/oxydation. En fonction de ces messages, transmis au noyau de la cellule, celui-ci génère des réponses adaptées.

Ainsi, une faible concentration d'oxygène (hypoxie) entraîne la production d'H₂O₂ par la mitochondrie, induisant les réponses de la cellule à ce stress hypoxique : réduction de la consommation d'oxygène et d'énergie, augmentation de la glycolyse par l'activation des gènes et des enzymes dirigeant ces réactions.

De son côté, la prise d'un repas augmente aussi la production d'EORs par la mitochondrie. Celles-ci activent les récepteurs à l'insuline – jusqu'à ce que cette dernière dépasse une valeur seuil, auquel cas la cascade insulinaire est inhibée.

Mais les liens entre mitochondries et cellules ne s'arrêtent pas là : le terme de mitoconnexion est ainsi employé pour décrire comment la mitochondrie transmet des informations sous forme de produits d'acétylation et de phosphorylation, et influe ainsi sur l'épigénome. Par exemple, pour exploiter efficacement les calories de l'environnement, il faut tenir compte de leur disponibilité et des besoins de l'organisme, ce qui nécessite une expression coordonnée des gènes de l'énergétique. La mitochondrie est au cœur des procédures de régulation des gènes en question. En cas d'abondance, elle favorise les réactions d'acétylation et de phosphorylation, ce qui module l'expression et la répression des gènes impliqués dans l'utilisation des substrats énergétiques, et *in fine* favorise la glycolyse. En cas de pénurie, c'est la phosphorylation oxydative qui est favorisée par la mitochondrie.

Avec le vieillissement, les défenses antioxydantes se réduisent.

Qu'en est-il du rôle central des mitochondries ? Elles produisent davantage d'EORs, leur ADN est altéré, et leurs capacités d'oxydation des substrats sont modifiées. La conséquence de cette crise mitochondriale touche à l'intégrité de tous les messages émis par la mitochondrie vers la cellule, messages qui deviennent alors erronés. Ceci influe sur l'ensemble des voies de signalisations en jeu, et remet en question toute l'homéostasie de la cellule. De proche en proche, tous les grands systèmes physiologiques sont touchés, participant au déclin fonctionnel que représente le vieillissement.



Professeur
Norbert
Latruffe

UNE NOUVELLE VOIE D'ACTION POUR LE RESVÉRATROL

Le resvératrol est bien connu pour ses propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires. Il est aussi impliqué dans un partenariat avec des structures inconnues encore il y a quelques années : les microARN. **Le Pr Norbert Latruffe, chercheur à l'unité Inserm 866 «lipides, nutrition, cancer», et professeur de biochimie à l'université de Bourgogne, est l'instigateur d'études innovantes sur le sujet, en collaboration avec l'université de Columbus, Ohio.**

Le resvératrol est un polyphénol présent dans certains fruits comme la peau des raisins, mais aussi dans les sarments de vigne ou les graines d'arachide. Il intervient en inhibant ou en activant diverses molécules pro ou anti-inflammatoires (cyclines, cyclo-oxygénase, sirtuines...). Tous les mécanismes de son action sont cependant loin d'être élucidés.

Des études récentes montrent aussi que le resvératrol agit dans une voie de signalisation impliquant les microARN. On ignorait encore tout il y a dix ans de cette voie impliquée dans les mécanismes de l'inflammation et de la cancérogénèse.

Mais que sont les microARN ? Il s'agit de séquences d'ARN (acide ribonucléique) non codantes, ce qui signifie qu'elles ne sont pas traduites en protéines. Découverts en 1993, les microARN sont des éléments de signalisation cellulaire fondamentaux. Ils peuvent bloquer la traduction des ARN messagers, codants cette fois-ci, en s'appariant spécifiquement à eux ou en induisant leur protéolyse.

Il existerait un millier de microARN. Le Pr Norbert Latruffe et son équipe se sont intéressés à deux d'entre eux en particulier : le miR-155 et le miR-663, et à leurs interactions avec le resvératrol.

Dans une lignée de monocytes humains, le resvératrol augmente l'expression du miR-663, qui inhibe le complexe AP-1 et l'expression du miR-155, lesquels ont tous deux une activité pro-inflammatoire.

Par ailleurs, dans une lignée de cellules tumorales colorectales, le resvératrol réprime le gène codant pour le TGF β , une protéine impliquée dans une voie de signalisation souvent altérée dans les cancers. La répression de ce gène entraîne une surexpression de miR-663. L'expression du TGF β varie cependant en fonction du grade de la tumeur et l'effet du resvératrol n'est donc pas systématique.

Les propriétés protectrices du resvératrol peuvent donc être dues en partie à sa capacité de modifier la composition en microARN de type oncogènes ou suppresseurs de tumeurs des cellules. Ce qui met le resvératrol en position de candidat comme adjuvant dans certains cancers, en fonction du grade de la tumeur.



Amandine
Brochot
PhD

IMPACT DU RESVÉRATROL DANS LES MALADIES DE SOCIÉTÉ

Amandine Brochot, docteur en biologie, est spécialisée en nutrition. Elle s'intéresse en particulier au resvératrol et à son intérêt dans une alimentation équilibrée et saine.

Le resvératrol (RSV) est un composé polyphénolique connu pour son activité antioxydante. Il est présent dans des plantes comme la vigne, le raisin, les arachides, les mûres, la rhubarbe et dans d'autres plantes très résistantes comme le *Polygonum cuspidatum* (renouée du Japon) ou le *Veratrum album* (vétrate blanc).

Il fait partie de la sous-classe de polyphénols appelée phytoalexines. Ces substances antibiotiques sont produites par la plante lors d'un stress, pour se défendre contre les agresseurs bactériens ou fongiques (mildiou, oïdium ou botrytis) ou contre certains produits phytosanitaires.

La prévalence des maladies cardiovasculaires, mais aussi des maladies dites inflammatoires, du diabète et de l'insulino-résistance (associés ou non à un syndrome métabolique) et également de certains cancers augmente avec l'âge. **L'alimentation joue un rôle majeur dans la prévention du développement de ces pathologies. Cependant, elle ne suffit pas toujours à s'opposer à une maladie déjà présente.** Le RSV pourrait constituer un allié complémentaire de choix dans cette lutte.

De nombreuses études ont en effet montré que le RSV était capable de moduler certaines voies impliquées dans la réduction du stress oxydatif, en augmentant l'expression d'enzymes piégeant les espèces réactives de l'oxygène par exemple. Il intervient aussi dans le déclenchement de l'apoptose (mort cellulaire), soit en la limitant dans les neurones, soit en l'induisant dans les cellules tumorales.

Il est par ailleurs impliqué dans le métabolisme lipidique et présente la capacité de réduire la production de formes oxydées, ce qui lui confère des propriétés cardioprotectrices intéressantes. Enfin, il améliorerait la sensibilité à l'insuline, luttant ainsi contre le syndrome métabolique.

De par ces multiples propriétés, le RSV fait l'objet de nombreuses recherches. Amandine Brochot présente ainsi les voies de signalisation (AMPK, PGC1- α , sirtuines par exemple) qu'il module et quels bénéfices (cardioprotection, augmentation du métabolisme énergétique) leur activation apporte. Elle aborde la place de la mitochondrie dans la protection cellulaire et métabolique en réponse au RSV, ainsi que le rôle de l'épigénétique dans ces phénomènes de régulation et de signalisation.



Docteur
Didier
Chos

L'ANTIVIEILLISSEMENT DE NOUVELLE GÉNÉRATION

Le Dr Didier Chos est le président de l'Institut Européen de Diététique et Micronutrition (IEDM) et l'un des fondateurs de cette discipline.

L'une des premières théories scientifiques du vieillissement est en relation avec les radicaux libres – ou espèces oxygénées réactives (EORs) – générés par le métabolisme aérobie. Cette première hypothèse était encore parcellaire, et s'est depuis beaucoup affinée, pointant en particulier le rôle des mitochondries – mais pas uniquement. Dans cette théorie, l'environnement, des maladies ou le simple fait d'avancer en âge entraînent la formation des radicaux libres. Ces derniers, en endommageant les cellules, sont à l'origine de l'aspect pathologique du vieillissement. C'est sur ces critères que se basent la plupart des protocoles de supplémentation en vitamines et autres éléments à visée antioxydante.

Sur quoi repose le concept d'antioxydant ?

Sur l'idée que le stress oxydant résulte d'un déséquilibre entre la production de radicaux libres et la neutralisation de ceux-ci. De ce fait, les complexes antioxydants « de 1^{re} génération » sont habituellement composés de cofacteurs (zinc, sélénium) des enzymes anti-radicalaires. Il contiennent aussi des micronutriments provenant des fruits et légumes qui agissent comme des « piègeurs » de radicaux libres.

Le Groupe PiLeJe a récemment innové en introduisant des ingrédients modulateurs des protéines de stress, comme le porphyrin HSP®, qui a montré *in vitro* des propriétés antioxydantes complémentaires. L'idée d'ingrédients multi-facettes voyait ainsi le jour.

Place de la mitochondrie

L'étude des mitochondries a ouvert de nouvelles perspectives. Celles-ci sont d'une part spécialisées dans l'homéostasie énergétique, mais aussi à l'origine de la production d'une grande quantité de radicaux libres. Le coenzyme Q10 a ainsi été proposé en complémentation. Il possède des propriétés antioxydantes, mais intervient aussi, comme cofacteur de la respiration mitochondriale, dans l'homéostasie énergétique de la cellule.

Jouer sur les mécanismes épigénétiques

La toute récente théorie du vieillissement de Jones et Brewer (2010) insiste sur l'importance d'agir sur tous les processus cellulaires qui entretiennent le stress oxydant (inflammation de bas grade, stress du réticulum endoplasmique, détoxification cellulaire...). Les facteurs de contrôle de la transcription des systèmes enzymatiques impliqués sont également en jeu, au travers des processus épigénétiques modulant leur expression. Or, l'environnement, et en particulier l'alimentation et la nutrition, est impliqué directement dans les mécanismes épigénétiques.

Une réponse par la micronutrition

Dans cette optique, le service scientifique du Groupe PiLeJe a sélectionné les éléments possédant une action significative sur les processus épigénétiques de méthylation et acétylation, déacétylation et inhibition de la déacétylation, et présentant des propriétés anti-radicalaires, anti-inflammatoires et détoxifiantes.

Le complexe « anti-vieillessement de nouvelle génération », développé sur ces bases, est majeur pour une longévité réussie. Ses effets attendus intéressent la prévention secondaire et tertiaire, en particulier dans les maladies dites de civilisation.

GENERACTIVE Resvératrol + contient ainsi, outre du resvératrol, de la quercétine, de la curcumine, de la N Acétyl-Cystéine, et l'ensemble des donneurs de méthyle et leurs cofacteurs.

SOMMAIRE

DIMANCHE 20 MARS

- ▶ L'activation des mitochondries par le TGR5 : un mécanisme clé pour la régulation de la dépense énergétique et de l'homéostasie glucidique
Flore Bernard Lavillonnière, PhD
- ▶ Modulation de l'homéostasie énergétique et glucidique par un agoniste du TGR5 isolé de l'olivier (*Olea europaea*)
Audrey Dessouroux, PhD
- ▶ Mécanismes et corrections phyto-micronutritionnelles des modifications épigénétiques déviantes
Isabelle Guinobert, PhD
- ▶ Anatomie et fonction des cellules pancréatiques : modulation nutritionnelle par les fructo-oligosaccharides
Sophie Holowacz, PhD
- ▶ Évolution du microbiote intestinal avec l'âge
Sophie Holowacz, PhD



Flore
Bernard
Lavillonnère

L'ACTIVATION DES MITOCHONDRIES PAR LE TGR5 : UN MÉCANISME CLÉ POUR LA RÉGULATION DE LA DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE ET DE L'HOMÉOSTASIE GLUCIDIQUE

*Par Flore Bernard Lavillonnère,
Docteur en sciences de la vie et nutritionniste*

TGR5 est un récepteur couplé à une protéine G originellement classé dans les récepteurs couplés à une protéine G répondant aux acides biliaires. Il est ubiquitairement exprimé dans les tissus humains. Les propriétés de TGR5 sont multiples : lorsqu'il est activé par les acides biliaires, TGR5 induit une augmentation intracellulaire d'AMPc dont les répercussions portent sur une grande variété d'activités physiologiques cellulaires. Il est désormais reconnu que l'activation de TGR5 permet de réguler plusieurs aspects de l'homéostasie métabolique, que ce soit la composante énergétique ou la composante glucidique, en collaboration avec la mitochondrie.

L'activation de TGR5 induit une augmentation de l'AMPc qui va enclencher différentes voies de signalisation aboutissant d'une part à une augmentation de la dépense énergétique et d'autre part à une amélioration de l'insulinosensibilité. La dépense énergétique voit ses composantes principales augmenter : dissipation de l'énergie (via les protéines découplantes des mitochondries) et oxydation phosphorylante (par activation de l'expression des gènes la gouvernant). L'activation de la mitochondrie, et notamment la synthèse accrue d'ATP, modulerait par ailleurs l'activité de canaux ioniques calcium-dépendants, dont ceux intervenant dans la sécrétion de GLP-1 (Glucagon-like peptide 1), un neuropeptide améliorant l'insulinosensibilité.

Le lien entre l'activation de TGR5 et l'amélioration de l'homéostasie du glucose ainsi observée a été confronté à des observations chez l'humain. Il est établi que les niveaux d'acides biliaires et l'insulinosensibilité sont corrélés. La relation inverse entre la concentration en acides biliaires et la glycémie 2h après le repas, la corrélation positive entre pic d'acides biliaires et pic de GLP-1 suggèrent fortement que chez l'humain, comme dans les modèles *in vivo* et *in vitro* les acides biliaires, via TGR5, soient largement impliqués dans le maintien de l'homéostasie glucidique. Une des possibles causes de pérennisation et d'aggravation de l'obésité est pour certains auteurs la saturation en cholestérol de la bile, qui par conséquent est appauvrie en acides biliaires, ce qui limite la dépense énergétique et perturbe alors l'homéostasie énergétique et toutes ses corollaires. L'activation de la voie de TGR5 chez ces patients serait donc d'une très grande utilité métabolique, de même que chez tous les patients dont l'insulinosensibilité est altérée.



Audrey
Dessouroux
PhD

MODULATION DE L'HOMÉOSTASIE ÉNERGÉTIQUE ET GLUCIDIQUE PAR UN AGONISTE DU TGR5 ISOLÉ DE L'OLIVIER (*Olea europaea*)

Audrey Dessouroux - PhD
Biologie cellulaire et biochimie

Les feuilles de l'olivier (*Olea europaea*) sont connues pour être utilisées en médecine traditionnelle pour ses propriétés anti-diabétique et anti-hypertensive. Ses propriétés ont pendant longtemps été attribuées en majeure partie à l'oleuropéine, le séco-iridoïde majeur des feuilles d'olivier.

Récemment une équipe de chercheurs a recherché des molécules végétales d'intérêt, ayant la particularité d'activer TGR5. En effet ce récepteur couplé à la protéine G, est activé par les acides biliaires, ce qui induit une augmentation de la dépense énergétique et une amélioration de la résistance à l'insuline, tout cela en collaboration avec la mitochondrie. Le récepteur TGR5 devient une cible thérapeutique de choix qui a été utilisée pour cribler de nouvelles molécules végétales dont l'acide oléanolique, l'un des triterpènes de l'olivier. Les résultats révèlent que l'acide oléanique est un agoniste de TGR5. Il diminue la concentration en glucose sérique et le niveau d'insuline chez des souris ayant eu un régime alimentaire riche en graisses et induit aussi une meilleure tolérance au glucose. Ces résultats *in vivo* nous offrent un rationnel permettant d'envisager de nouvelles indications des feuilles d'olivier, pour traiter les troubles métaboliques perturbant l'homéostasie énergétique et glucidique.

MÉCANISMES ET CORRECTIONS PHYTO-MICRONUTRITIONNELLES DES MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES DÉVIANTES



Isabelle
Guinobert

Isabelle Guinobert,
PhD – Physiologie du développement

L'épigénétique a permis d'analyser les pathologies sous un nouvel angle et d'aboutir à de nouvelles approches aussi bien dans leur traitement que leur prévention. En effet, de plus en plus d'arguments suggèrent que les altérations épigénétiques héréditaires, liées à l'âge ou aux facteurs de l'environnement peuvent contribuer à l'apparition de pathologies. Ainsi, on a pu mettre en évidence des associations entre des profils épigénétiques modifiés et des pathologies, comme le cancer, l'obésité et les maladies cardiovasculaires, ou bien au cours de processus physiologiques comme le vieillissement.

Contrairement aux mutations, l'épigénétique est un processus potentiellement réversible. Ces dernières années, la recherche s'est focalisée sur l'identification de molécules pouvant moduler les mécanismes épigénétiques afin de rétablir des profils modifiés ou de prévenir leur altération. Une approche a consisté à sélectionner des molécules pour lesquelles des données épidémiologiques et expérimentales montrent un lien dans la prévention ou un effet dans les mécanismes de pathologies multifactorielles (cancer, diabète de type 2, maladies cardiovasculaires...). Ces molécules proviennent essentiellement d'aliments d'origine végétale et sont en majorité des polyphénols.

Leurs capacités à moduler les différents mécanismes épigénétiques ont été évaluées dans des modèles *in vitro* et parfois *in vivo*. Parmi ces molécules, on retrouve la quercétine présente dans les agrumes, la curcumine qui est en grande quantité dans le rhizome de curcuma et le resvératrol contenu dans la peau de raisin ou la rhubarbe. Ces trois molécules sont capables d'inhiber la méthylation de l'ADN par inhibition de l'activité DNA-méthyltransférase (DNMT). Elles exercent également une influence au niveau de l'acétylation des histones. En effet, selon les modèles utilisés, elles sont capables de moduler l'activité des enzymes qui acétylent (HAT) ou déacétylent (HDAC) les histones, par exemple en inhibant les HDAC. Enfin, la curcumine et le resvératrol ont la particularité d'agir également sur l'expression de micro-ARN spécifiques.

D'autre part, des micronutriments sont importants pour les différentes réactions enzymatiques impliquées dans les mécanismes épigénétiques : les vitamines B2, B6, B9, B12 et le zinc qui permettent la synthèse de S-adenosyl-méthionine qui est le donneur de méthyle. Pour les réactions d'acétylation, la N-acétylcystéine contribue à alimenter les cellules en radical acétyle tandis que le zinc et la vitamine B3 sont les cofacteurs respectifs des enzymes HDAC de classe I, classe II et HDAC de classe III.

Enfin, le manganèse est un cofacteur de la superoxyde dismutase mitochondriale dont l'activité est augmentée par le resvératrol.

Généraliste Resvératrol Plus contient ces trois polyphénols et ces micronutriments afin de maintenir un état de santé optimal notamment via le bon fonctionnement des mécanismes épigénétiques.

ANATOMIE ET FONCTION DES CELLULES β PANCRÉATIQUES : MODULATION NUTRITIONNELLE PAR LES FRUCTO-OLIGOSACCHARIDES

Sophie Holowacz
PhD – Sciences alimentaires



Sophie
Holowacz
PhD

Le diabète de type 2 progresse de manière spectaculaire et touche à présent des populations de plus en plus jeunes. L'hyperglycémie à jeun et post-prandiale du patient présentant un diabète de type 2 est la résultante de deux anomalies interdépendantes, la diminution de la sensibilité des tissus cibles à l'insuline (insulino-résistance) et l'altération de la capacité des cellules β pancréatiques à sécréter l'hormone.

Chez l'adulte, les cellules β pancréatiques bénéficient d'une capacité d'adaptation anatomique et fonctionnelle impressionnante aux besoins en insuline de notre organisme. Cette adaptation permet de garantir un contrôle optimal de l'homéostasie glucidique aussi bien dans des situations physiologiques particulières telles que la grossesse que dans des situations pathologiques peu favorables telles que l'obésité. La plasticité des cellules β est déterminée par un équilibre dynamique entre croissance (par prolifération/néogenèse) et mort (essentiellement par apoptose) cellulaires. Une rupture de cet équilibre peut conduire à des changements rapides et marqués de la masse des cellules β et à une diminution de la production d'insuline. Ainsi, chez les sujets présentant un diabète de type 2, l'équipement en cellules β fonctionnelles est altéré et se dégrade au cours de l'évolution de la maladie. Ce concept a pris une importance considérable dans l'optique du développement de nouvelles stratégies nutritionnelles visant à préserver et/ou régénérer la masse fonctionnelle de cellules β . Dans ce domaine, les données récentes concernant le Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) et les fructo-oligosaccharides (FOS) restent très certainement les plus prometteuses. Le GLP-1 est une hormone intestinale dérivée du proglucagon. Il est produit et sécrété par les cellules endocriniennes L situées dans la partie distale de l'intestin en réponse à une prise alimentaire. Le GLP-1 exerce un effet insulino-trope, non seulement en stimulant la sécrétion d'insuline de manière dépendante du glucose mais également en participant au contrôle de l'homéostasie de la masse des cellules β avec un effet trophique à présent très largement documenté. Cet effet s'exerce à la fois via la stimulation de la prolifération, l'augmentation de la néogenèse de cellules β ainsi que de l'inhibition du processus d'apoptose. Plusieurs études ont mis en évidence que la complémentation du régime alimentaire avec des FOS permet de stimuler la différenciation des cellules L entraînant ainsi une augmentation significative de la production de GLP-1. Chez l'animal diabétique, la consommation de FOS s'accompagne également au niveau pancréatique d'une augmentation significative des concentrations en insuline ainsi que de la masse des cellules β avec pour conséquence une amélioration de la glycémie consécutive à une élévation de l'insulinémie.

Les FOS, via la production de GLP-1, jouent donc un rôle avéré dans le mécanisme de l'homéostasie glucidique, notamment dans la potentialisation de la sécrétion d'insuline induite par le glucose et le maintien de la fonction différenciée des cellules β pancréatiques.



Sophie
Holowacz
PhD

ÉVOLUTION DU MICROBIOTE INTESTINAL AVEC L'ÂGE

Sophie Holowacz
PhD – Sciences alimentaires

Le microbiote intestinal, autrefois appelé microflore intestinale, correspond à l'ensemble des microorganismes qui vivent dans le tractus digestif. Il est composé de 100 000 milliards de bactéries soit 10 à 100 fois le nombre de cellules de notre organisme. On estime aujourd'hui que 800 à 1000 espèces bactériennes constituent le microbiote intestinal dominant d'un individu adulte. La majorité des espèces bactériennes fécales appartiennent à 3 phyla : les Bacteroidetes, les Firmicutes et les Actinobactéries.

Si la diversité d'espèces de ce microbiote intestinal est très stable dans le temps chez l'adulte sain, il n'en est pas de même aux âges extrêmes de la vie, à savoir chez le nouveau-né et la personne âgée. Ainsi, nous naissons stériles du point de vue microbien et nous sommes dans la première semaine de vie colonisés par un premier groupe de bactéries provenant des contacts humains. Puis le microbiote se diversifie, surtout au moment où l'alimentation n'est plus exclusivement à base de lait. On considère, avec les techniques dont on dispose, que le microbiote n'atteint pas sa « maturité » avant l'âge de 2 ans.

Avec l'âge, à partir de 65 ans, de nouvelles modifications du microbiote intestinal s'opèrent. Le microbiote des personnes âgées (au-delà de 65 ans) perd principalement en stabilité et augmente en complexité par rapport à celui de l'adulte (20-50 ans). Les proportions des grands phyla bactériens évoluent également ; l'utilisation de techniques d'analyses modernes a notamment permis d'observer, au niveau fécal, une diminution du ratio Firmicutes/ Bacteroidetes chez la personne âgée comparativement à l'adulte, ainsi qu'une réduction de la proportion des Actinobactéries (phylum auquel appartiennent les bifidobactéries). En termes de genres bactériens, des modifications, variables selon les études, ont également été rapportées. Ainsi, les concentrations fécales en bifidobactéries diminuent chez la personne âgée. Ce déclin quantitatif s'accompagne de modifications en termes de diversité, certaines espèces de bifidobactéries semblent disparaître du microbiote fécal. Un changement dans les capacités d'adhésion des bifidobactéries isolées chez le sujet âgé ainsi que des altérations dans la composition chimique du mucus avec l'âge ont également été soulignés et pourraient expliquer la réduction des bifidobactéries chez le sujet âgé.

Les conséquences de telles modifications chez le sujet âgé restent à démontrer mais le déclin de bactéries aussi importantes que les bifidobactéries pourrait jouer un rôle non négligeable dans l'altération des fonctions gastro-intestinales et immunitaires.