



- **Déclaration d'intérêts en rapport avec la présentation**

- **Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion**
Oui *Contexte : ANR Agruvasc...*



Polyphénols et voies de signalisation, données récentes

C. Bennetau – Pelissero,
Université de Bordeaux,

U862 Inserm, Equipe Physiopathologie de la Mémoire Déclarative,
Bordeaux Sciences Agro / Département Nutrition Santé & Filières Agricoles.

Plan

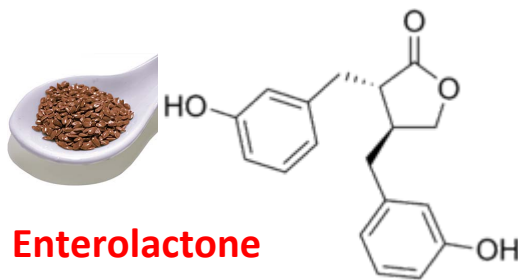
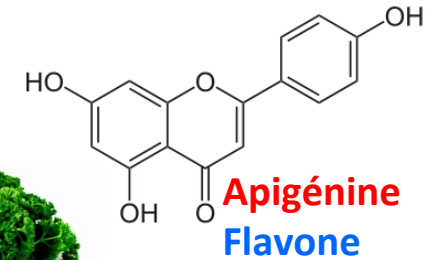
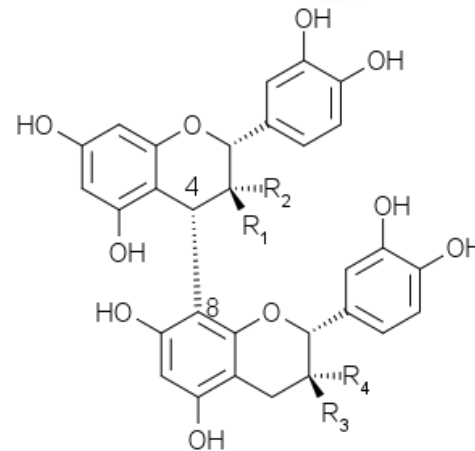
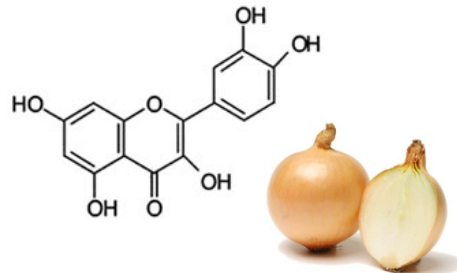
- **Introduction**
 - Polyphénols : Qu'est-ce c'est ?
 - Les effets antioxydants : Qu'est-ce c'est ?
- **Quelques exemples d'autres effets possibles**
 - La voie TrK β
 - La voie de signalisation des estrogènes
 - L'expression des gènes
 - Les effets épigénétiques
- **Conclusions**



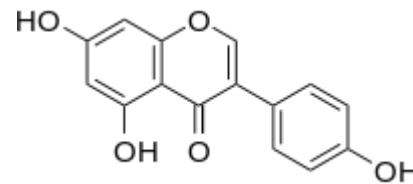
Introduction

Polyphénols

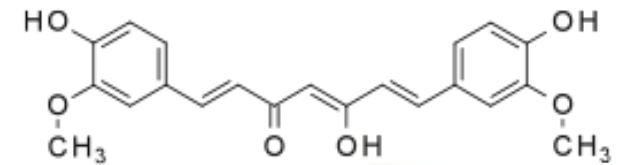
Procyanidine
Tanins



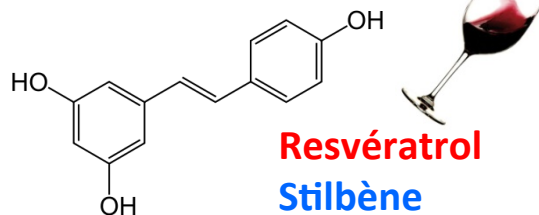
Enterolactone
Lignanes



Génistéine
Isoflavones



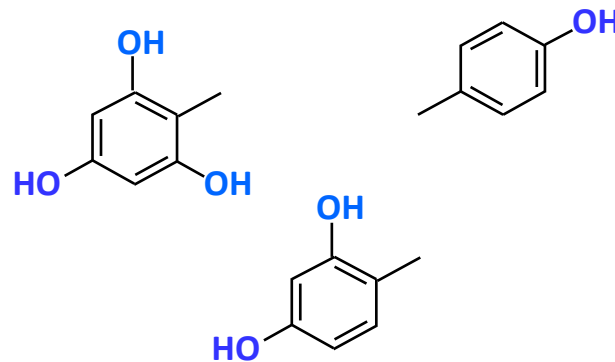
Curcumine
Acide férulique



Resvératrol
Stilbène

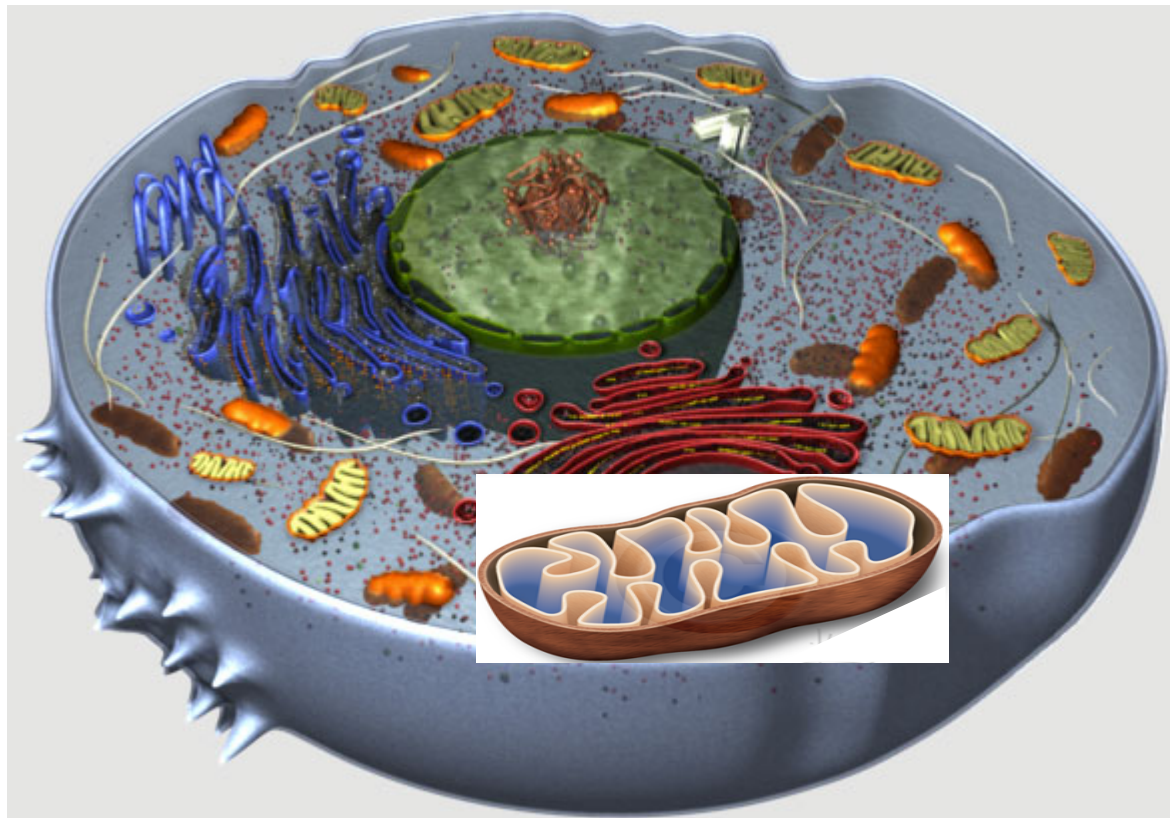
Polyphénols

Points communs à toutes ces molécules :
Les groupements phénoliques



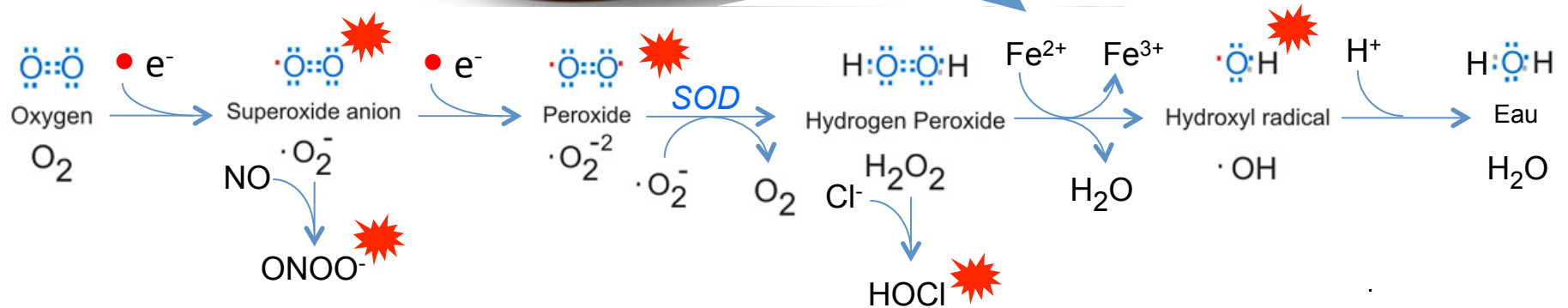
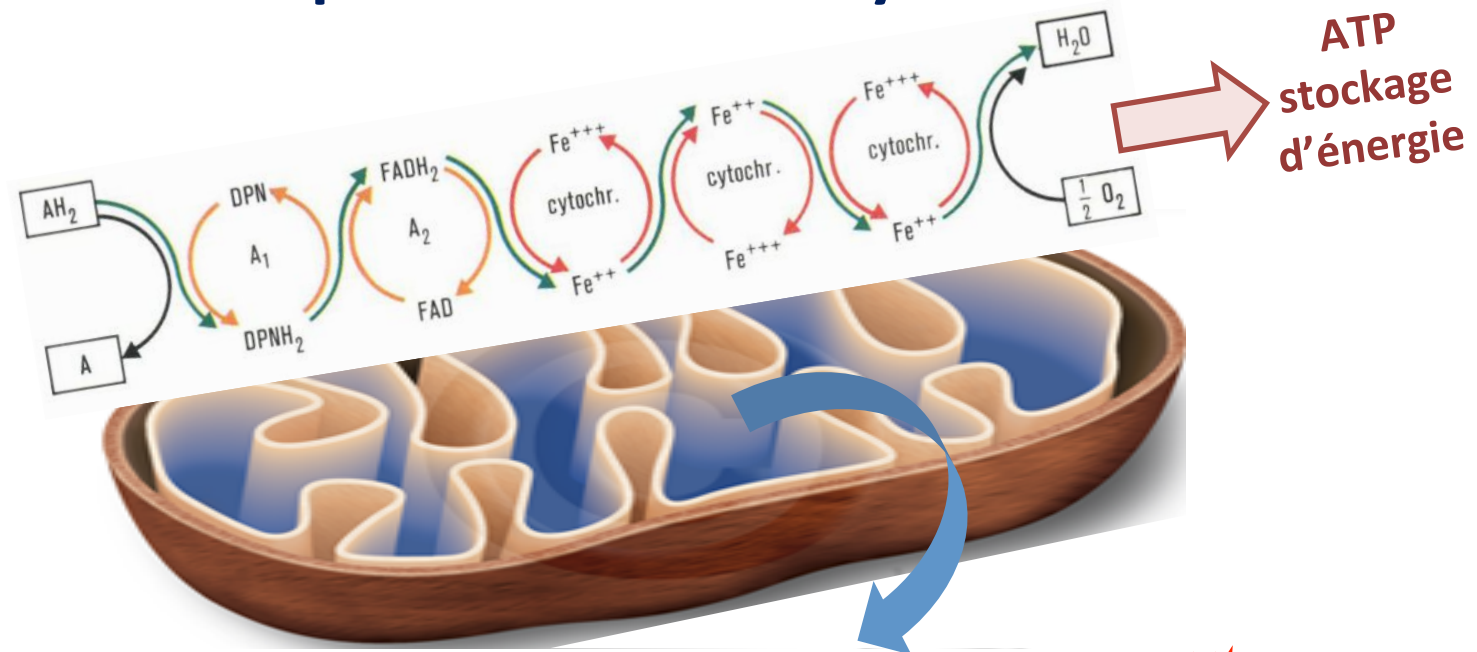
Les effets anti-oxydants

- La théorie des phénomènes d'oxydation



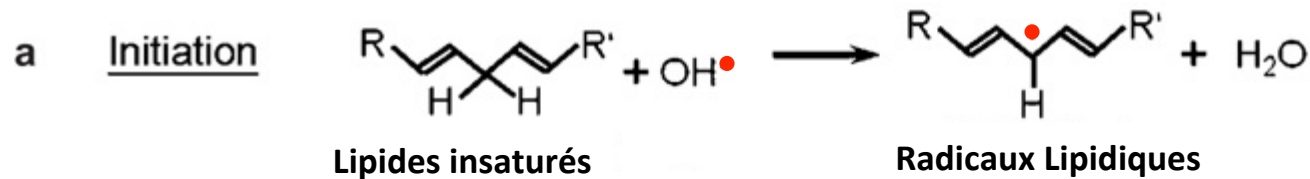
Les effets anti-oxydants

- La théorie des phénomènes d'oxydation



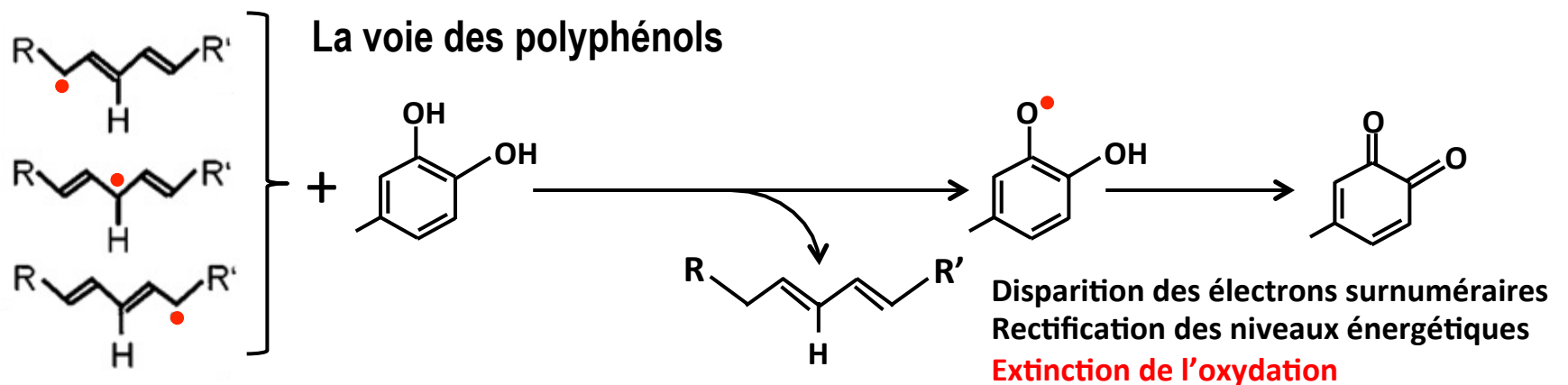
Les effets anti-oxydants

Formation et extinction des radicaux oxydés



b Propagation par transfert d'électron d'une molécule à l'autre.

c Terminaison notamment par piégeage des électrons par des structures résonnantes.

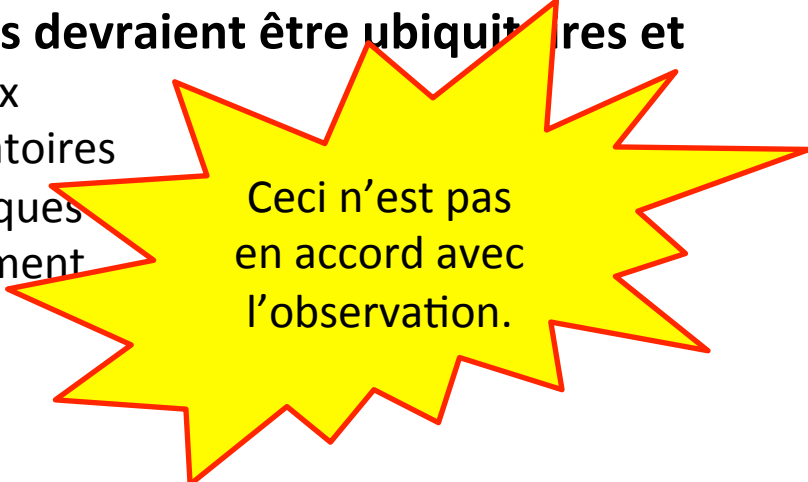


Les effets anti-oxydants

- La théorie des phénomènes d'oxydation

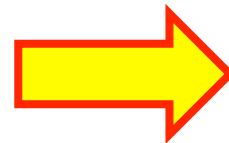
Les effets antioxydants devraient être ubiquitaires et

- anti-cancéreux
- anti-inflammatoires
- anti-génotoxiques
- anti-vieillessement



Ceci n'est pas
en accord avec
l'observation.

Dans certains tissus les
antioxydants sont naturellement
très concentrés.
Pourtant, de faibles quantités de
polyphénols ont des effets
évidents.



**Il faut chercher
d'autres effets
possibles**



Quelques exemples D'autres effets possibles



La voie TrK β / BDNF

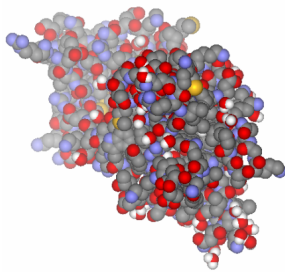
La voie TrK- β / BDNF

PNAS | February 9, 2010 | vol. 107 | no. 6 | 2687-2692

A selective TrkB agonist with potent neurotrophic activities by 7,8-dihydroxyflavone

Sung-Wuk Jang^a, Xia Liu^a, Manuel Yepes^b, Kennie R. Shepherd^c, Gary W. Miller^c, Yang Liu^d, W. David Wilson^d, Ge Xiao^e, Bruno Bianchi^f, Yi E. Sun^f, and Keqiang Ye^{a,1}

BDNF est le Brain Derived Neurotrophic Factor



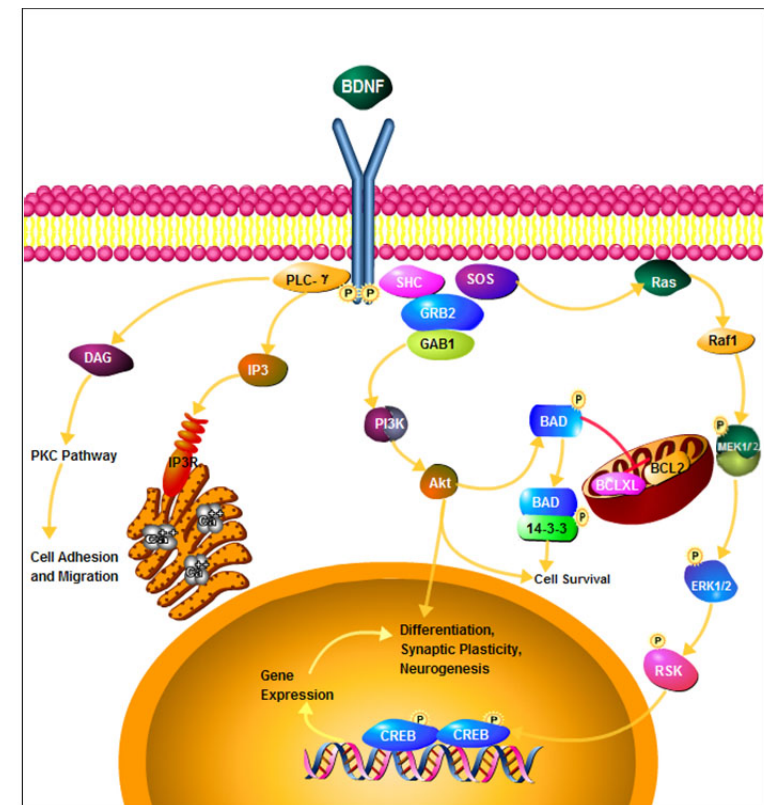
- Famille des facteurs neurotrophiques.
- Distribué dans de nombreux territoires cérébraux.
- Fait pousser les dendrites et les épines dendritiques des neurones
- Favorise les synapses.

BDNF est important pour prévenir :

- Dépression
- Epilepsie
- Maladie d'Alzheimer
- Addiction
- Obésité....



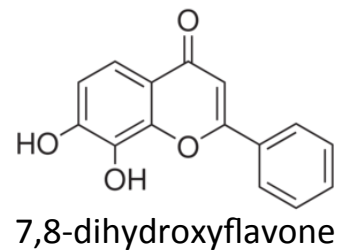
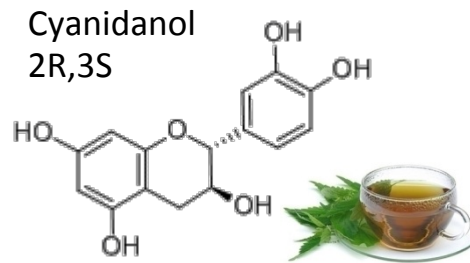
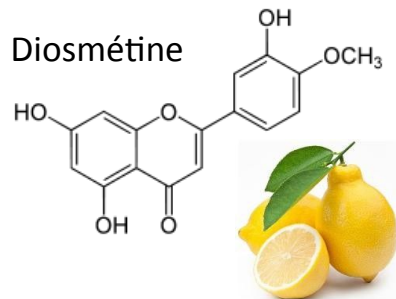
Voies de signalisation du BDNF



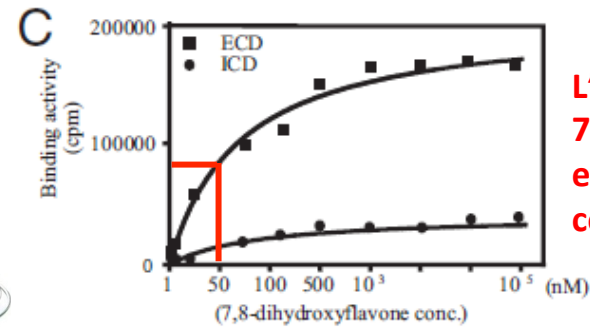
La voie TrK- β / BDNF

A selective TrkB agonist with potent neurotrophic activities by 7,8-dihydroxyflavone

Sung-Wuk Jang^a, Xia Liu^a, Manuel Yepes^b, Kennie R. Shepherd^c, Gary W. Miller^c, Yang Liu^d, W. David Wilson^d, Ge Xiao^e, Bruno Bianchi^f, Yi E. Sun^f, and Keqiang Ye^{a,1}

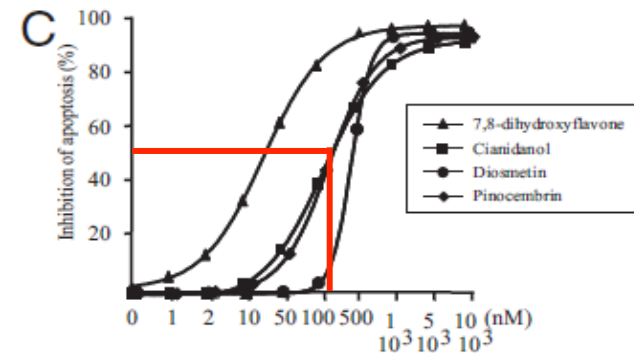


Courbe de liaison de la 7,8-dihydroxyflavone au récepteur TrK- β .



L'affinité de la 7,8DHF pour TrK- β est supérieure à celle du BDNF

Protection des neurones par inhibition de l'apoptose cellulaire.



La voie TrK- β / BDNF

Neuroscience 163 (2009) 741–749

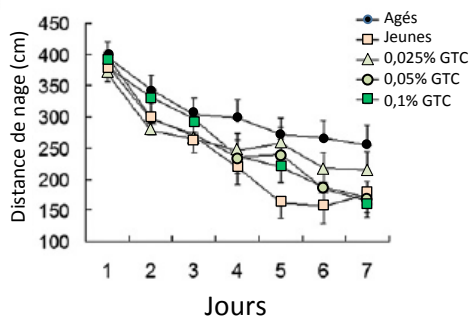
LONG-TERM GREEN TEA CATECHIN ADMINISTRATION PREVENTS SPATIAL LEARNING AND MEMORY IMPAIRMENT IN SENESCENCE-ACCELERATED MOUSE PRONE-8 MICE BY DECREASING $A\beta_{1-42}$ OLIGOMERS AND UPREGULATING SYNAPTIC PLASTICITY-RELATED PROTEINS IN THE HIPPOCAMPUS

Q. LI, H. F. ZHAO, Z. F. ZHANG, Z. G. LIU, X. R. PEI, J. B. WANG AND Y. LI*

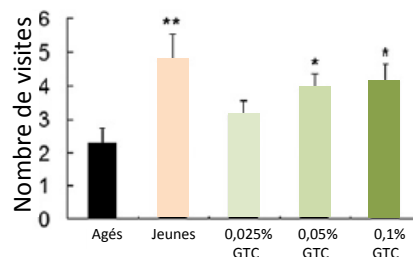
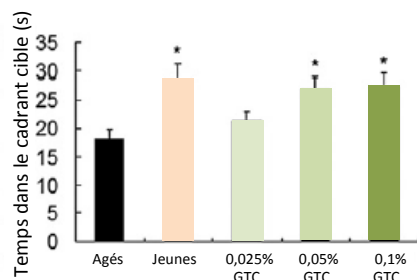
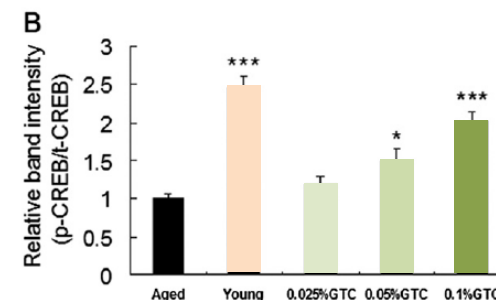
Souris : C57Bl6
Jeunes : 7 mois
Vieux : 20 mois

Extrait de thé vert riche en EGCG et en caféine
Traitement eau de boisson pendant 6 mois.

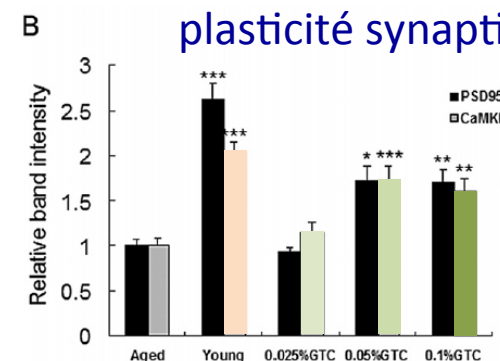
Test de la piscine de Morris



Effet sur l'activation de CREB



Effet sur des protéines de la plasticité synaptique





La voie TrK- β / BDNF



PNAS

A selective TrkB agonist with potent neurotrophic activities by 7,8-dihydroxyflavone

Sung-Wuk Jang^a, Xia Liu^a, Manuel Yepes^b, Kennie R. Shepherd^c, Gary W. Miller^c, Yang Liu^d, W. David Wilson^d, Ge Xiao^e, Bruno Bianchi^f, Yi E. Sun^f, and Keqiang Ye^{a,1}

- L'activité préventive de la consommation de fruits et légumes sur les pathologies neurodégénératives ou sur la prise alimentaire et l'obésité* pourrait passer par des voies de signalisation plus robustes que la voie des antioxydants.
- L'action sur le récepteur TrK- β du BDNF en est un exemple.

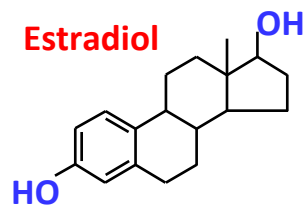
* Schwartz E, Mobbs CV. Hypothalamic BDNF and obesity: found in translation. Nat Med. 2012 Apr 5;18(4):496-7. doi: 10.1038/nm.2716.



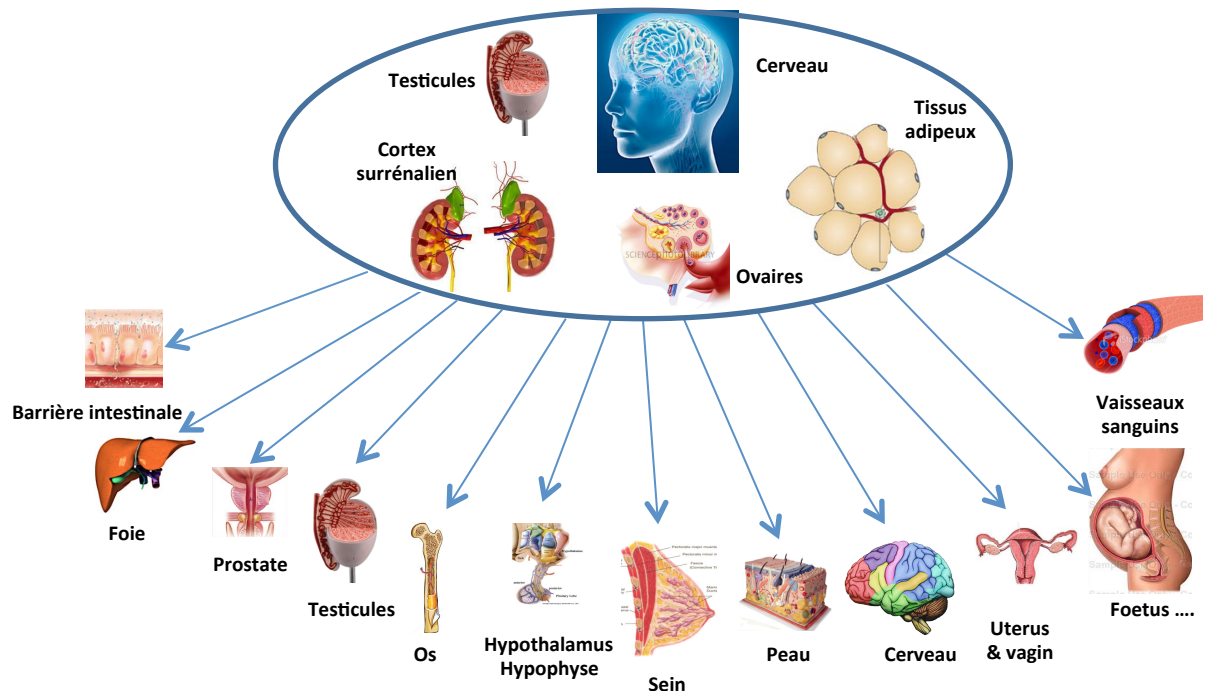
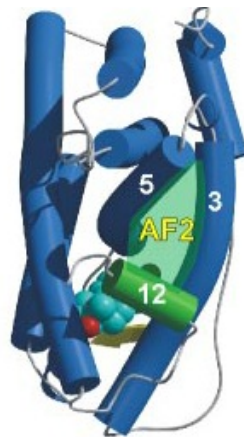
La voie de signalisation des estrogènes

La voie de signalisation des estrogènes

- Exemple du récepteur des estrogènes



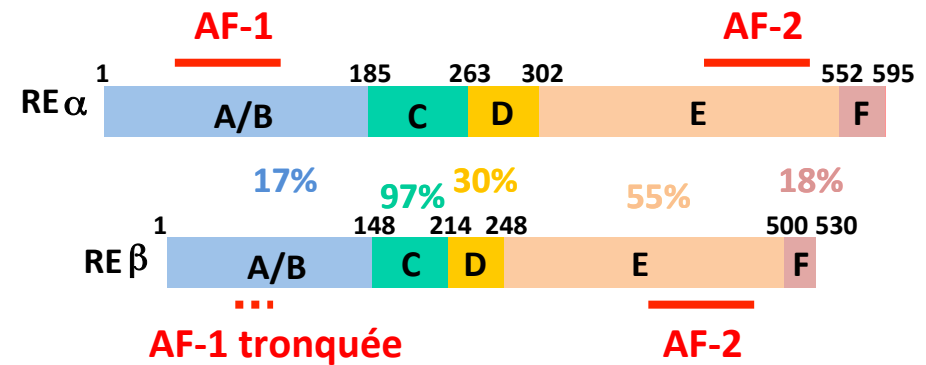
Estradiol & son récepteur



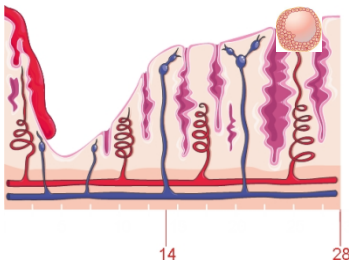
La voie de signalisation des estrogènes

- Exemple du récepteur des estrogènes

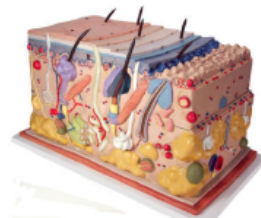
Il y a **2** récepteurs de l'estradiol.
Ici ils sont dépliés



AF-1 prolifération

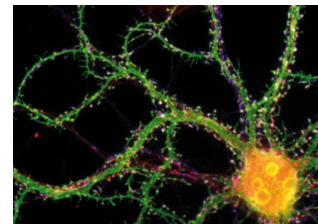


Endomètre pour l'implantation embryonnaire

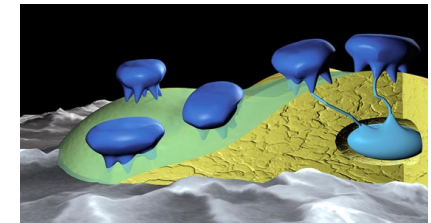


Peau

AF-2 différenciation



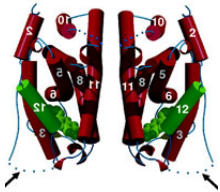
Epines dendritiques des neurones.



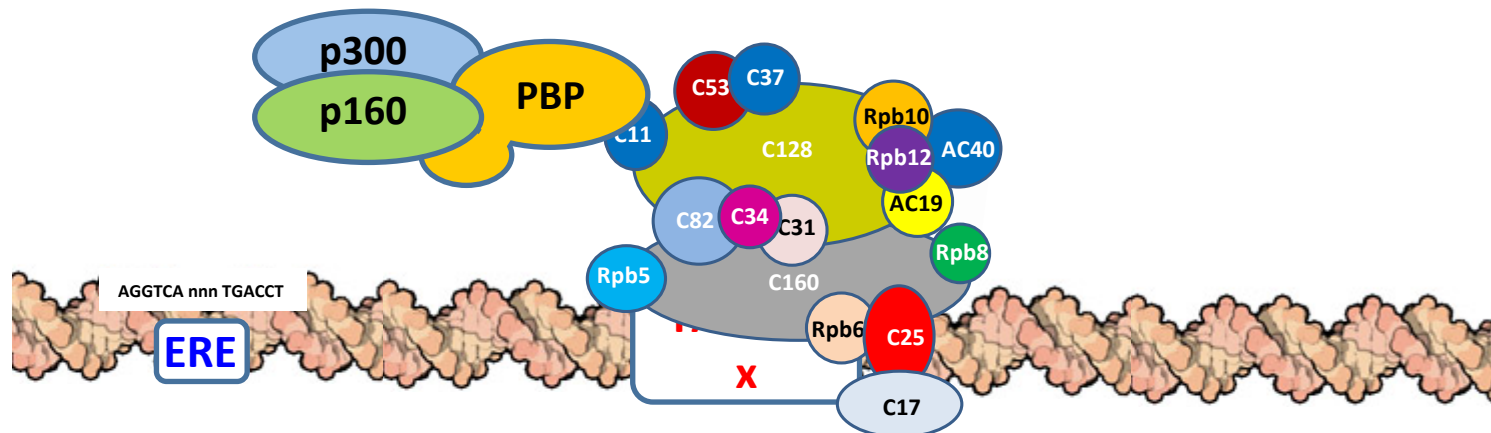
Ostéoblastes qui construisent l'os.

La voie de signalisation des estrogènes

- Exemple du récepteur des estrogènes



Différents pour AF-1 et AF-2
Déterminent le contexte de permissivité

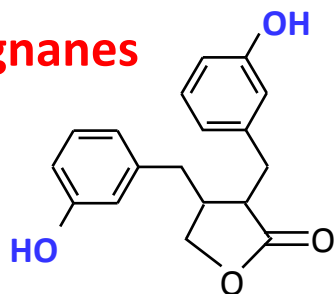


ERE : Estrogen Responsive Element

La voie de signalisation des estrogènes

Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 110 (2008) 176–185

Lignanes



Entérolactone



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology

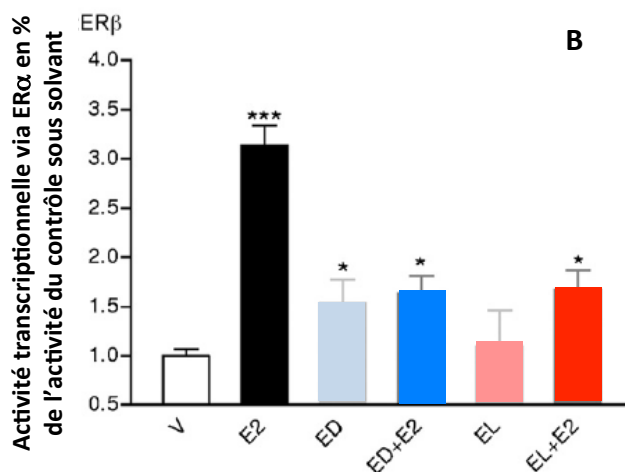
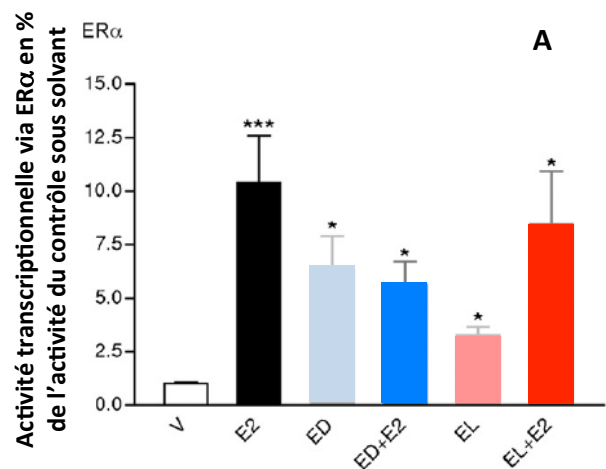
journal homepage: www.elsevier.com/locate/jsbmb



Enterodiol and **enterolactone** two major diet-derived polyphenol metabolites have different impact on ER α transcriptional activation in human breast cancer cells

Charlotte Carreau^a, Gilles Flouriot^b, Catherine Bennetau-Pelissero^a, Mylène Potier^{a,*}

Cellules MCF-7 sous promoteur hC3-Luc, E2 10 nM; ED & EL 10 μ M



Les entérolignanes sont estrogéniques

Ils inhibent partiellement l'effet de l'estradiol par un effet de compétition.

La voie de signalisation des estrogènes

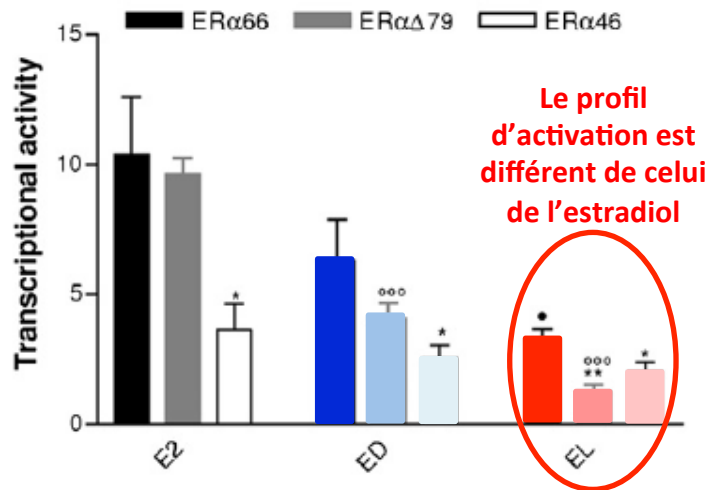
Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 110 (2008) 176–185



Enterodiol and enterolactone, two major diet-derived polyphenol metabolites have different impact on ER α transcriptional activation in human breast cancer cells

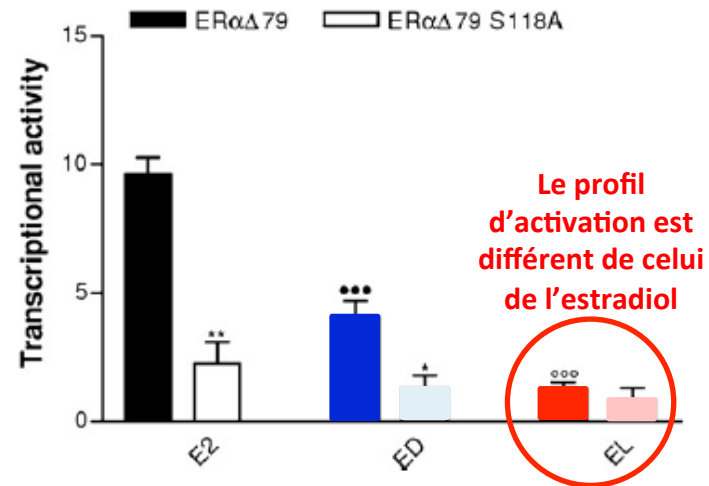
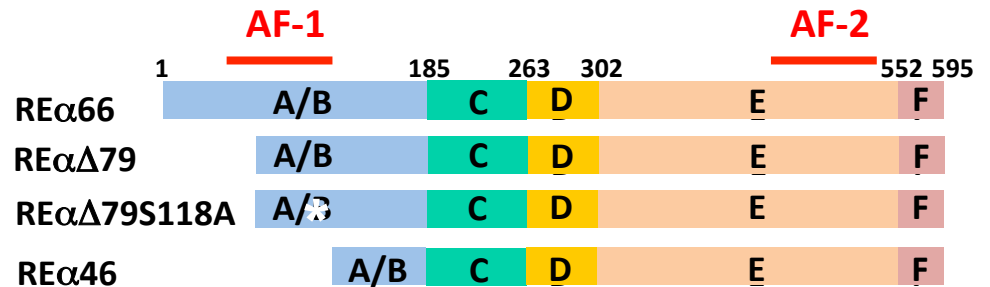
Charlotte Carreau^a, Gilles Flouriot^b, Catherine Bennetau-Pelissero^a, Mylène Potier^{a,*}

Cellules MCF-7 sous promoteur hC3-Luc E2 10 nM; ED & EL 10 μ M



L'EL peut se passer d'AF-1 pour induire la transcription

On teste plusieurs constructions du récepteur α .



La délétion de la Ser 118 n'impacte pas fondamentalement l'activité de EL

La voie de signalisation des estrogènes

Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 110 (2008) 176–185

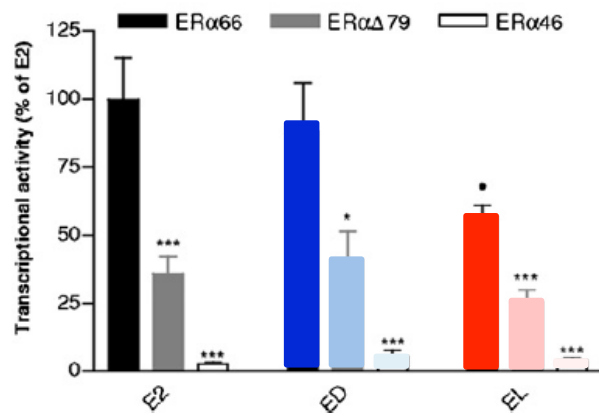


Enterodiol and **enterolactone**, two major diet-derived polyphenol metabolites have different impact on ER α transcriptional activation in human breast cancer cells

Charlotte Carreau^a, Gilles Flouriot^b, Catherine Bennetau-Pelissero^a, Mylène Potier^{a,*}

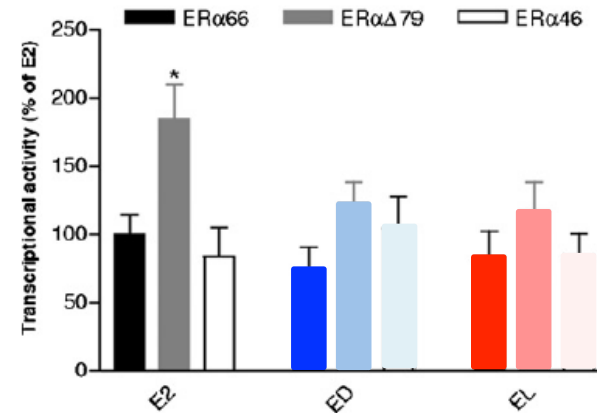
Cellules modèles sur-exprimant les formes de ER α
Transcription de Luc sous promoteur hC3
E2 10 nM; ED & EL 10 μ M

Dans un contexte AF-1



Tous les composés réagissent de la même façon en contexte AF-1.
ED est relativement efficace via AF-1.

Dans un contexte AF-2



EL induit plus fortement la transcription avec un profil d'activation comparable à E2.
Quand la cassette 1 d'AF-1 est déléetée E2 est plus actif.

La voie de signalisation des estrogènes

Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 110 (2008) 176–185



June 2008

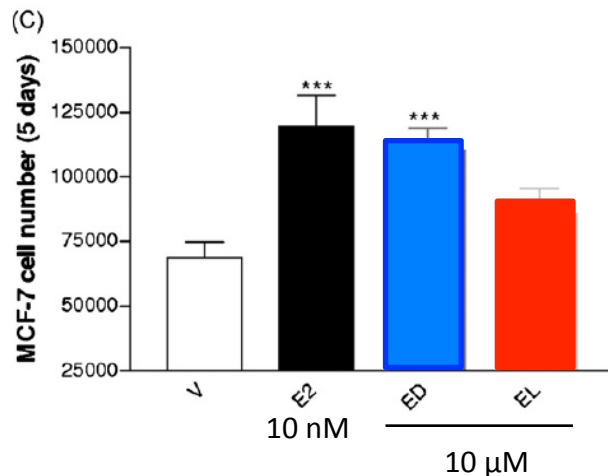
Biol. Pharm. Bull. 31(6) 1067–1070 (2008)

Enterodiol and **enterolactone**, two major diet-derived polyphenol metabolites have different impact on ER α transcriptional activation in human breast cancer cells

Charlotte Carreau^a, Gilles Flouriot^b, Catherine Bennetau-Pelissero^a, Mylène Potier^{a,*}

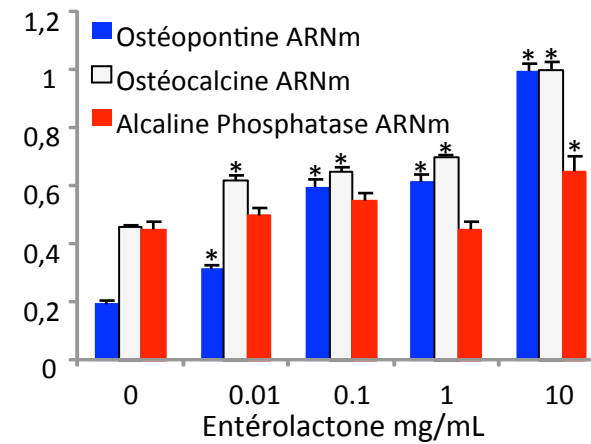
**Contrairement à ED et E2
EL est peu efficace via AF-1**

Il ne fait pas proliférer les cellules MCF-7



Effects of Metabolites of the Lignans Enterolactone and Enterodiol on Osteoblastic Differentiation of MG-63 Cells

Jie FENG, Zhongli SHI, and Zhaoming YE*



EL a un effet sur la différenciation des ostéoblastes en culture

EL est un SERM*. Il n'a que les bons effets des estrogènes



Effets sur l'expression des gènes

Effets sur l'expression des gènes



UNH Clermont-Fd

AGRUVASC

Souris C57Bl6 sous régime HF/
Hchol + 0,02% de Naringine
pendant 15 semaines



Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

Journal of Nutritional Biochemistry 23 (2012) 469–477

**Journal of
Nutritional
Biochemistry**

Naringin, the major grapefruit flavonoid, specifically affects atherosclerosis development in diet-induced hypercholesterolemia in mice[☆]

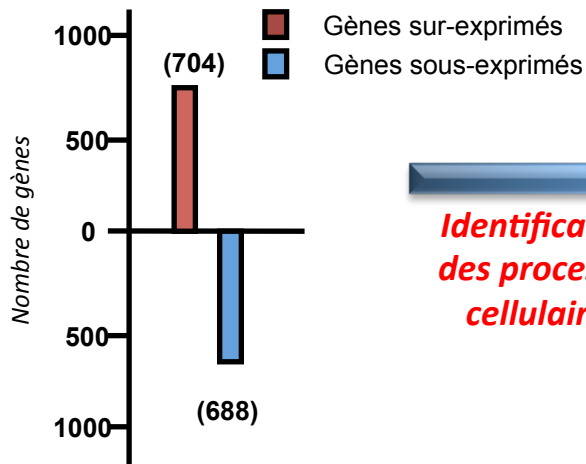
Audrey Chanet^{a,1}, Dragan Milenkovic^{a,1}, Christiane Deval^a, Mylène Potier^b, Joël Constans^c, Andrzej Mazur^a, Catherine Bennetau-Pelissero^b, Christine Morand^{a,*}, Annie M. Bérard^{c,*}



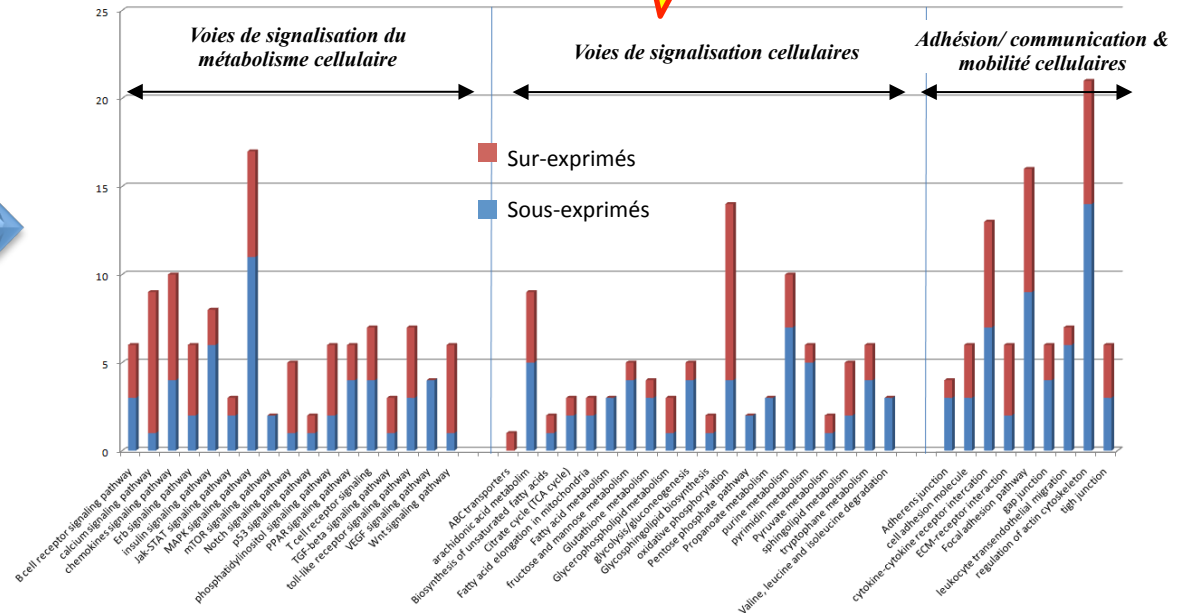
Réduction signal **athérome**
L'effet de l'hespéridine n'est pas significatif



Analyse en microarrays de tissus aortique



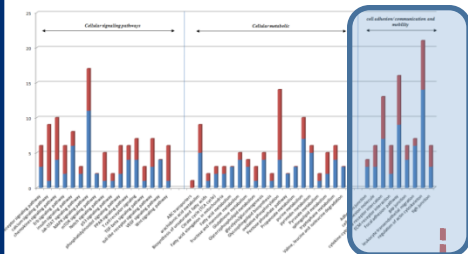
Identification des processus cellulaires



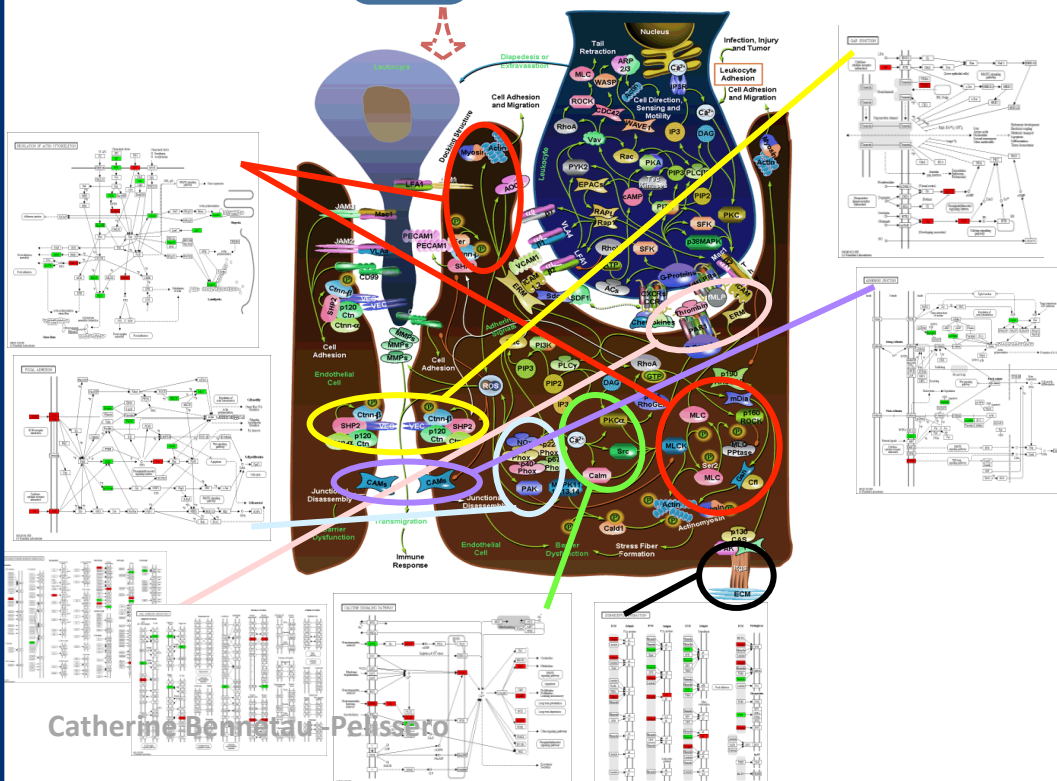
Effets sur l'expression des gènes

UNH Clermont-Fd **AGRUVASC**

Gènes dont l'expression est modifiée par la naringine dans le tissu aortique



Metacore
Kegg
GenMAPP



Les voies métaboliques modifiées sont impliquées dans

- les fonctions d'adhésion.
- la migration cellulaire.
- la régulation du cyto-squelette.

Les lésions atherosclérotiques semblent réduites par :

- Une sur-expression des facteurs d'adhésion impliqués dans les jonctions entre cellules endothéliales
- Une sous-expression des gènes impliqués dans les modifications du cyto-squelette.

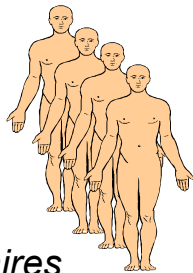
La migration des leucocytes au travers de la paroi vasculaire est sans doute réduite.

Effets sur l'expression des gènes

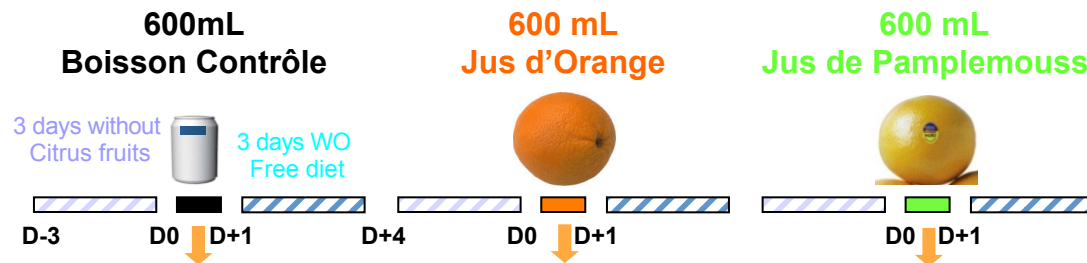
Mass Spectrometry-based Metabolomics for the Discovery of Biomarkers of Fruit and Vegetable Intake: Citrus Fruit as a Case Study

Estelle Pujos-Guillot,^{†,‡} Jane Hubert,^{†,‡} Jean-François Martin,^{†,‡} Bernard Lyan,^{†,‡} Mercedes Quintana,^{†,‡} Sylvain Claude,^{†,‡} Bruno Chabanas,^{†,‡} Joseph A. Rothwell,^{†,‡} Catherine Bennetau-Pelissero,^{§,||} Augustin Scalbert,[⊥] Blandine Comte,^{†,‡} Serge Hercberg,[#] Christine Morand,^{†,‡} Pilar Galan,[#] and Claudine Manach^{*,†,‡}

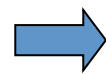
UNH Clermont-Fd



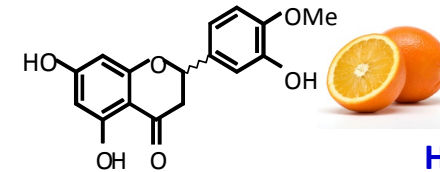
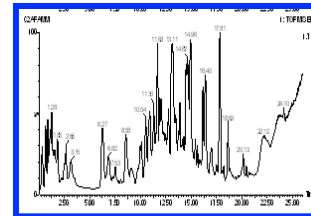
4 volontaires



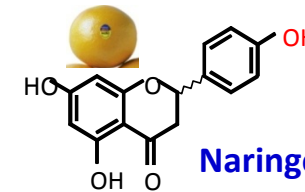
Urines collectées
Plasmas collectés



Spectrometrie de Masse
Triple Quad, LC-QToF



Hesperétine
Flavanone



Naringénine

Effets sur l'expression des gènes

British Journal of Nutrition, page 1 of 12
© The Authors 2012

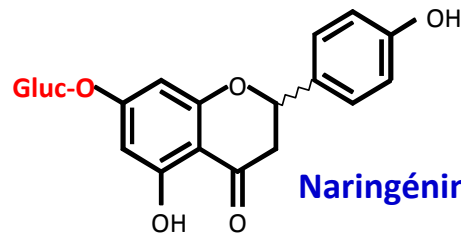
doi:10.1017/S0007114512005454

Flavanone metabolites decrease monocyte adhesion to TNF- α -activated endothelial cells by modulating expression of atherosclerosis-related genes

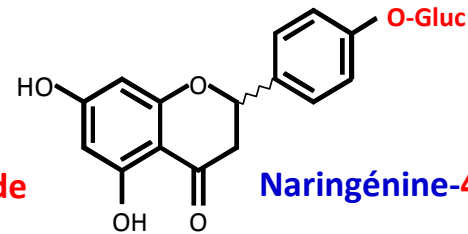
Audrey Chanet^{1,2}, Dragan Milenkovic^{1,2}, Sylvain Claude^{1,2}, Jeanette A. M. Maier³, Muhammad Kamran Khan⁴, Njara Rakotomanomana⁴, Svitlana Shinkaruk⁵, Annie M. Bérard⁶, Catherine Bennetau-Pelissero⁵, Andrzej Mazur^{1,2} and Christine Morand^{1,2*}

Identification des métabolites circulants

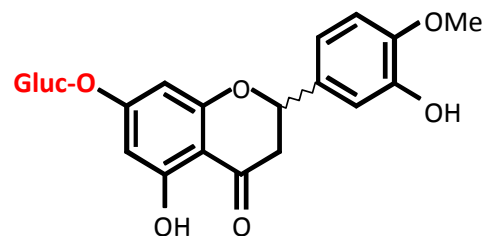
UNH Clermont-Fd



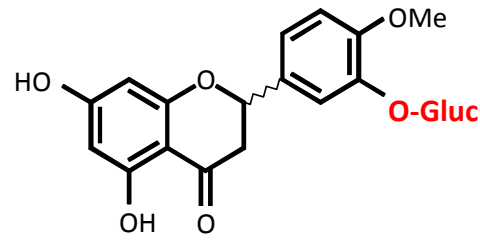
Naringénine-7-O-Glucuronide



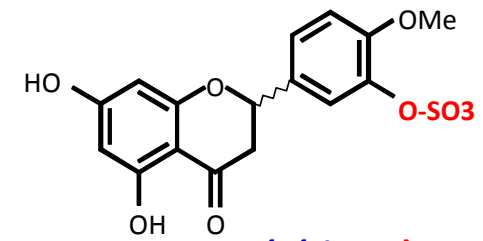
Naringénine-4'-O-Glucuronide



Hespérétine-7-O-Glucuronide



Hespérétine-3'-O-Glucuronide



Hespérétine-3'-O-Sulfate

Effets sur l'expression des gènes

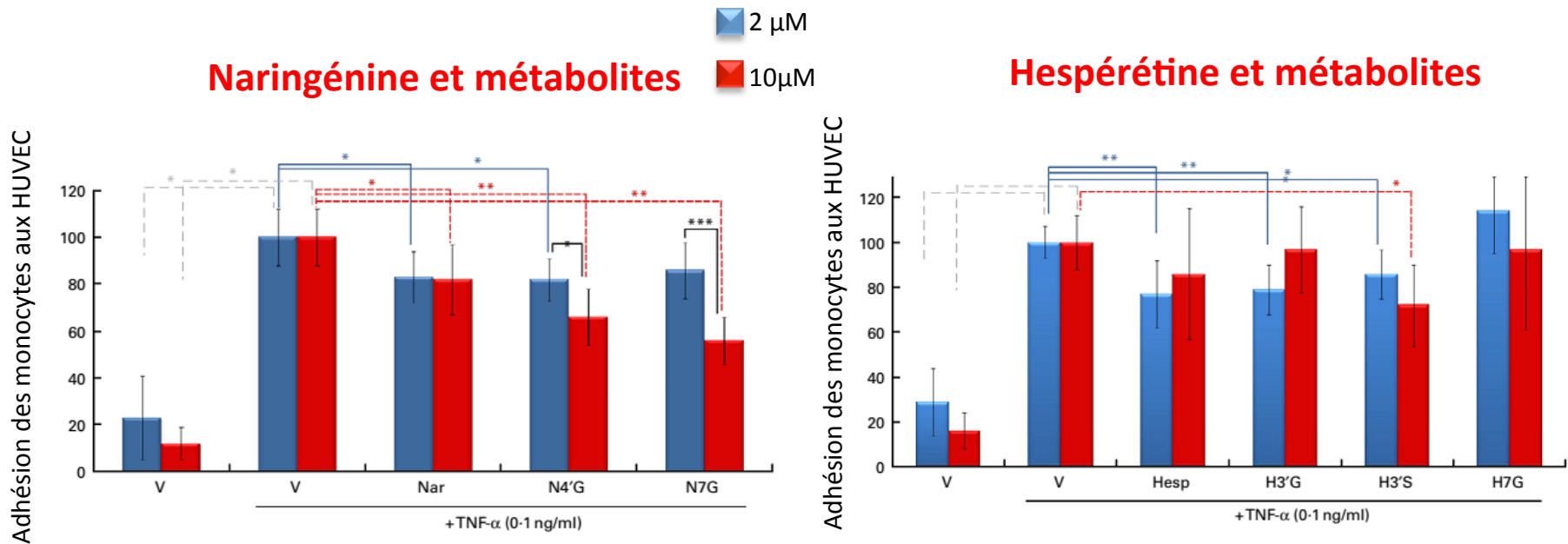
British Journal of Nutrition, page 1 of 12
© The Authors 2012

doi:10.1017/S0007114512005454

Flavanone metabolites decrease monocyte adhesion to TNF- α -activated endothelial cells by modulating expression of atherosclerosis-related genes

Audrey Chanet^{1,2}, Dragan Milenkovic^{1,2}, Sylvain Claude^{1,2}, Jeanette A. M. Maier³, Muhammad Kamran Khan⁴, Njara Rakotomanana⁴, Svitlana Shinkaruk⁵, Annie M. Bérard⁶, Catherine Bennetau-Pelissero⁵, Andrzej Mazur^{1,2} and Christine Morand^{1,2*}

UNH Clermont-Fd



In vitro, la naringénine et ses métabolites circulants réduisent l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales HUVEC



Effets sur l'expression des gènes



- Les polyphénols ont des effets complexes sur l'expression de multiples gènes comme le montrent les études en micro-arrays.
- Ces études peuvent permettre de cibler des voies d'action des polyphénols.
- Ces voies d'action peuvent ensuite être confirmées par des approches plus précises *in vitro*.
- Si l'on prend soin d'examiner les effets des formes circulantes aux doses circulantes la démonstration est consolidée.

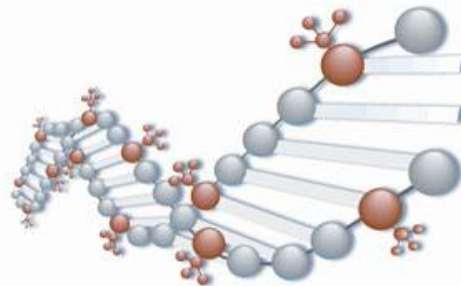


Effets épigénétiques

Les effets épigénétiques

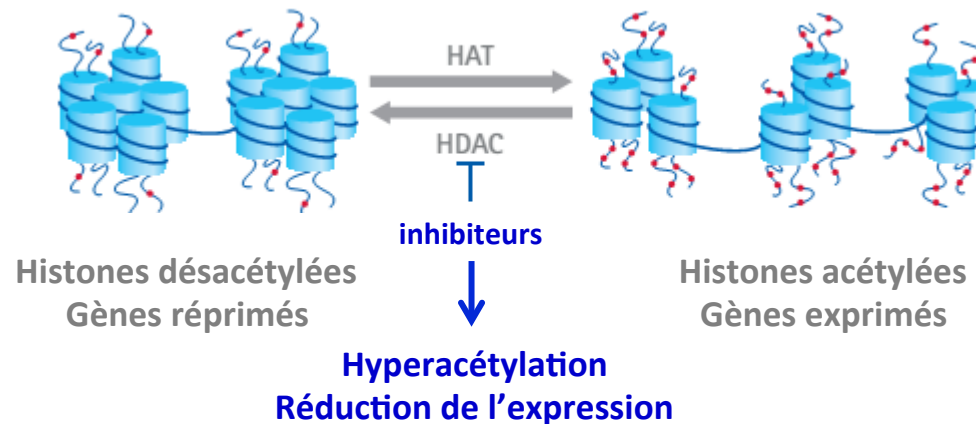
Epigénétique : Qu'est-ce que c'est ?

Méthylation de l'ADN par des DNA méthyl transférases. (DNMT).
Plusieurs types.
Contrôle encore peu connu.



En général **répression** de l'expression des gènes.

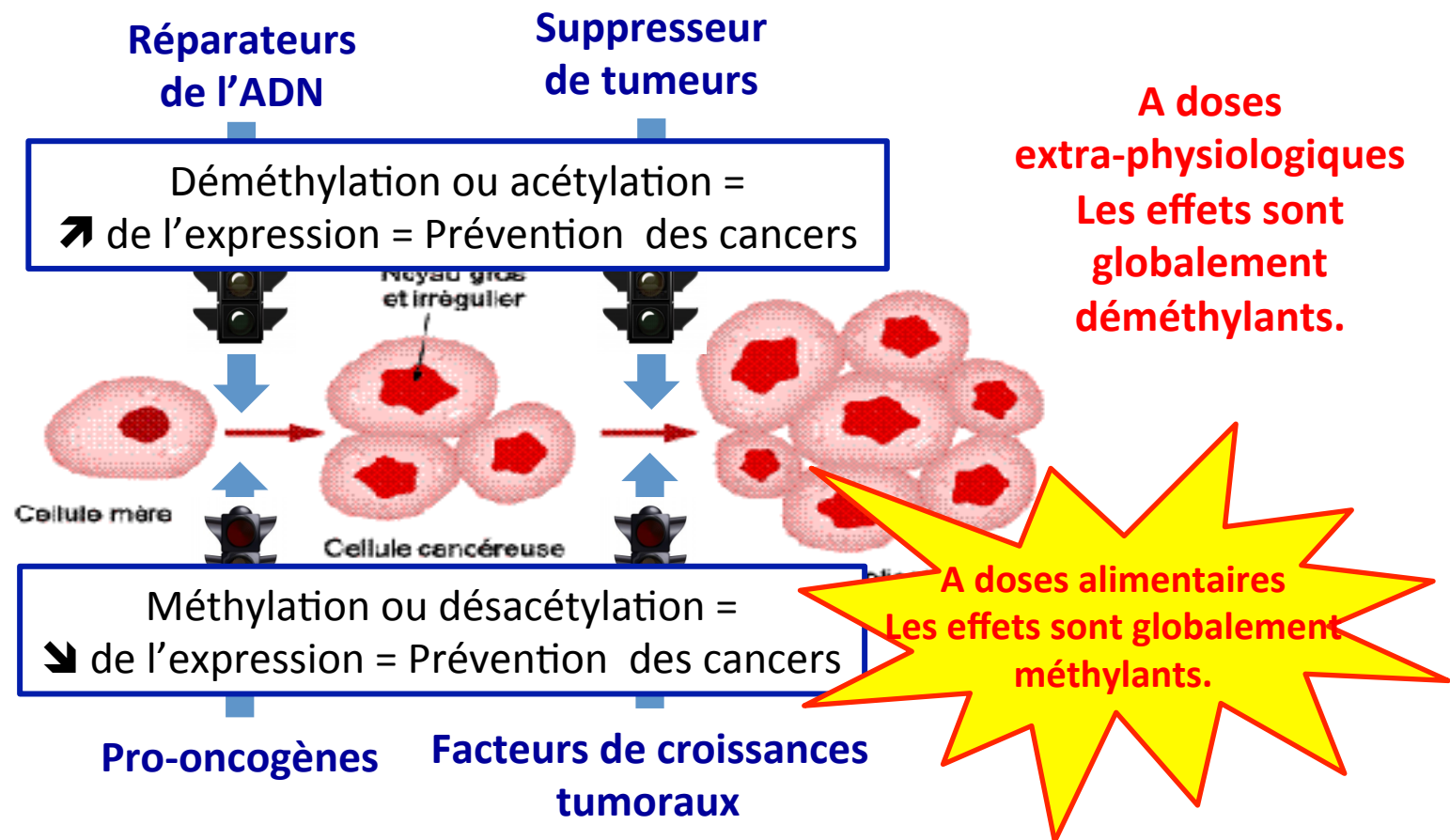
Méthylation ou Acétylation des histones par des Histones Acétyl Transférase (HAT).
Plusieurs types.
Contrôle encore peu connu.



Répression ou Activation de l'expression des gènes en fonction des histones modifiées.

Les effets épigénétiques

Polyphénols et cancers, au-delà des effets anti-oxydants



Conclusions

- Les effets anti-oxydants existent mais leur importance est aujourd'hui remise en question.
- D'autres effets passant par des récepteurs membranaires ou nucléaires sont montrés et méritent d'être pris en compte.
- Des effets globaux sur l'expression des gènes sont aussi observés.
- Dans certains cas des effets épigénétiques pourraient être invoqués.
- Ils doivent encore être étudiés à des doses nutritionnelles et reliés à des effets physiologiques cellulaires.



Merci de votre attention !