

Polyphénols et Epigénétique.

C. Bennetau – Pelissero,
U862 Inserm, Equipe Physiopathologie de la Mémoire Déclarative.

Bordeaux Sciences Agro / Département Filière Agricole et Nutrition Santé



Plan

- **Introduction**
- **Effets épigénétiques des Polyphénols**
- **Facteurs influençant les effets épigénétiques**
- **Conclusion**



Plan



- **Introduction**
 - ❖ **Définition**
 - ❖ **Mécanismes**
 - ❖ **Méthodes d'études**
- Effets épigénétiques des Polyphénols
 - ❖ Effets moléculaires
 - ❖ Effets sur les pathologies
 - ❖ Lien de cause à effet
- Facteurs influençant les effets épigénétiques
 - ❖ Doses
 - ❖ Facteurs environnementaux
 - ❖ Moment d'exposition
- Conclusion

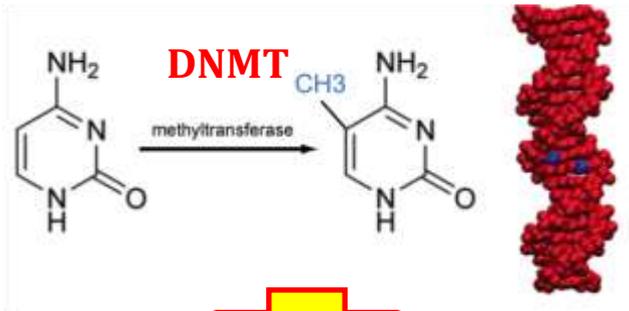
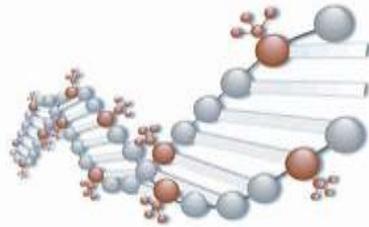
Introduction, Définition

- **Définition**
- **Un effet épigénétique est défini comme :**
 - une modification de l'expression d'un gène
 - au niveau transcriptionnel
 - sans changement dans la séquence de l'ADN
- **Les modifications épigénétiques sont héritables et réversibles.**
- **Les modifications épigénétiques comprennent :**
 - Les méthylations de l'ADN
 - Les modifications des histones (acétylation, méthylation, phosphorylation ...)

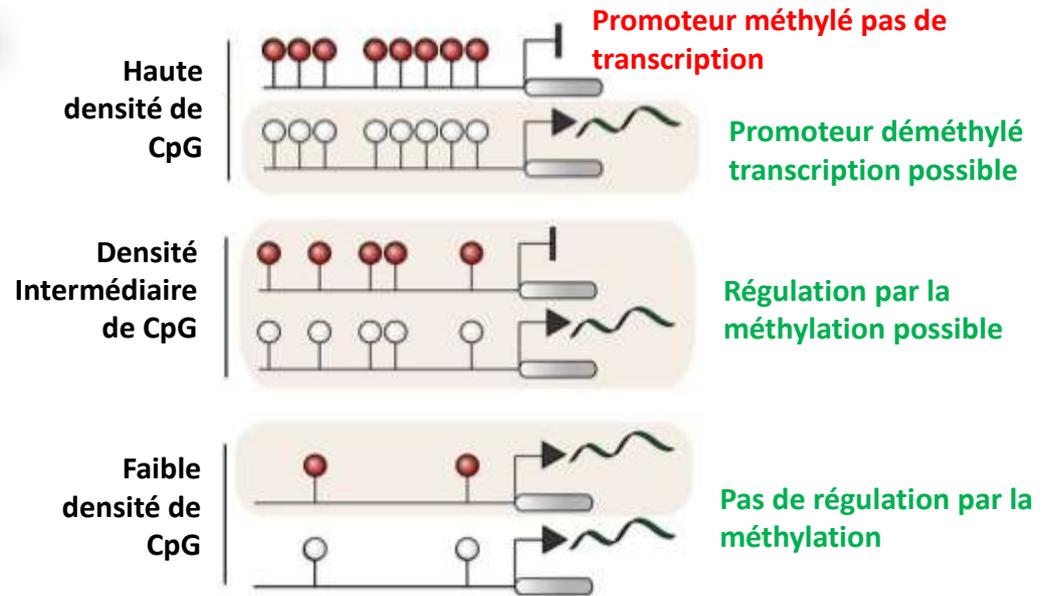


Introduction, Mécanismes

• Méthylation de l'ADN



Transmission possible



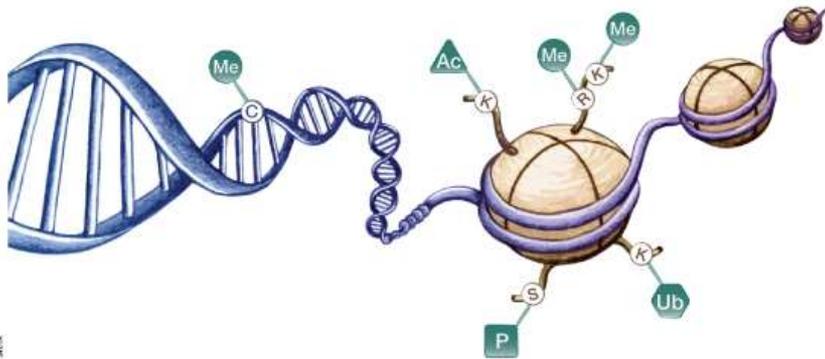
Régulation par les donneurs de méthyl de l'alimentation

- Folates
- Choline
- Méthionine

Hackett & Surani . *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013;368(1609): 20110328

Chango & Pogribny. *Nutrients* 2015, 7, 2748-2770

• Modifications des histones



Plusieurs molécules d'histones

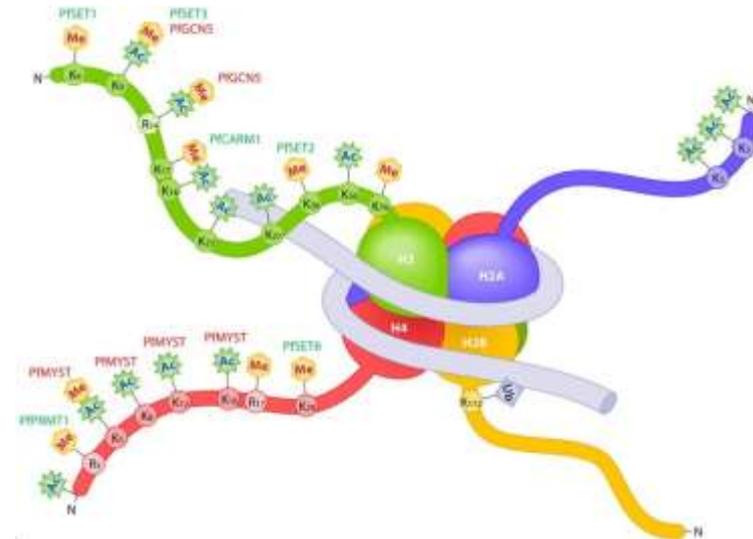
- Histone H2A
- Histone H2B
- Histone H3
- Histone H4

Les Queues des Histones peuvent être :

- Acétylées
- Méthylées
- Phosphorylées
- Ubiquitinylées

Ce travail est assuré par des enzymes, exemple :

- Histone acétyl Transférase = HAT
- Histone déacétylase = HDAC



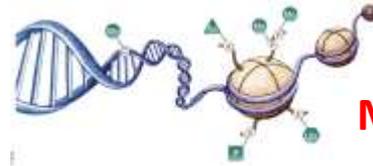
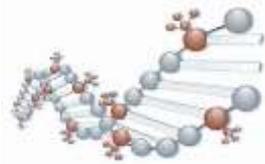
Effet sur la transcription variable

Introduction, Méthodes

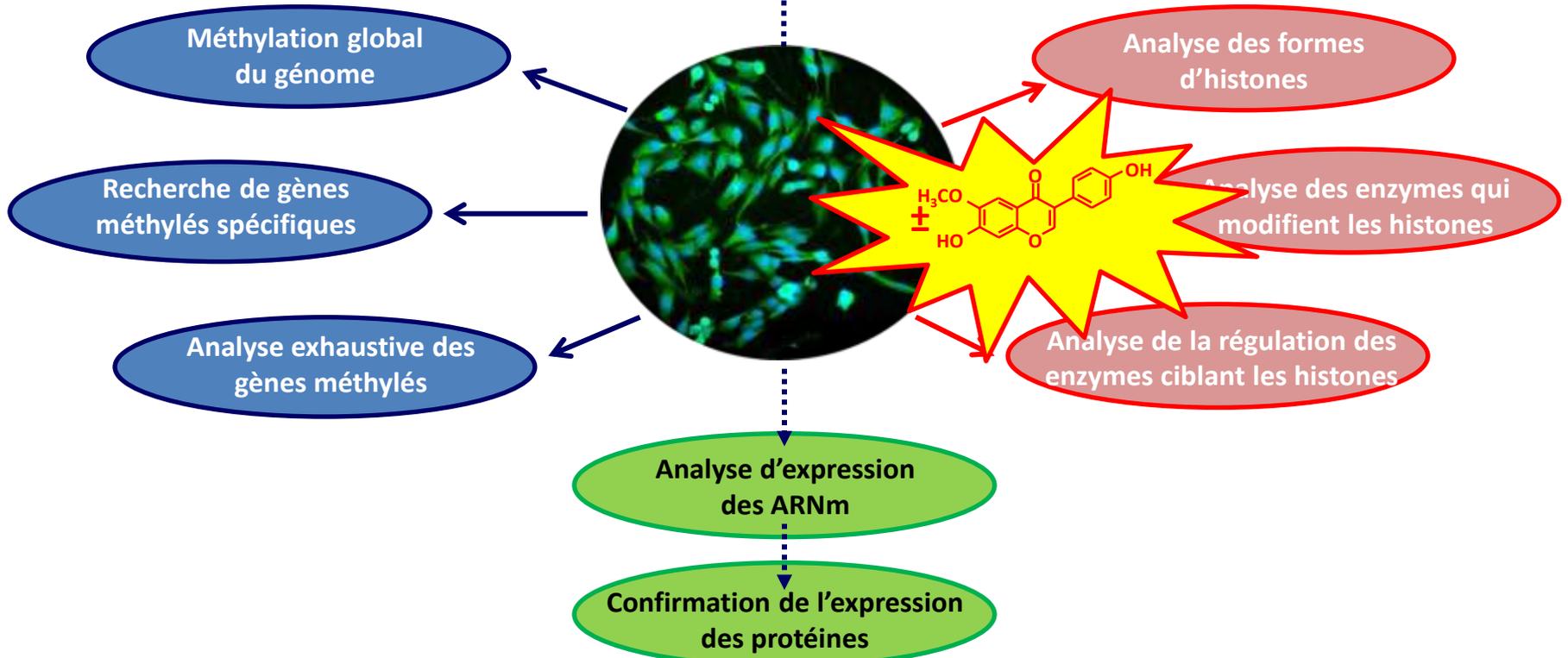
- In vitro

Vue globale des méthodes d'étude

Méthylation de l'ADN



Modification des histones



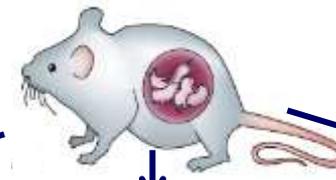
Introduction, Méthodes

Le Modèle de souris Agouti

Feil & Fraga, 2012 NAT REV GENETICS (13):97-109

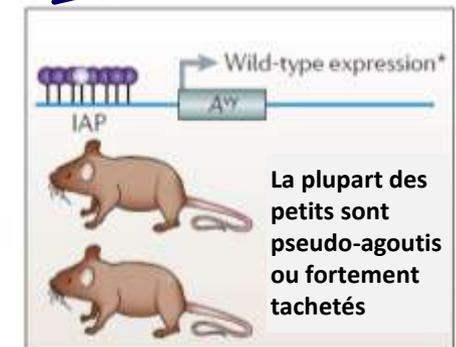
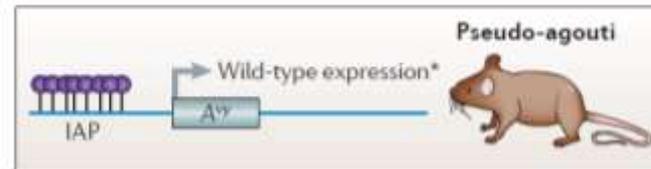
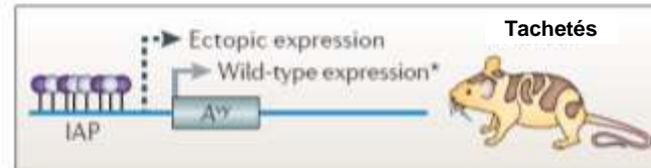
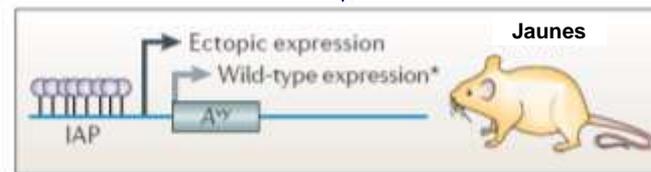
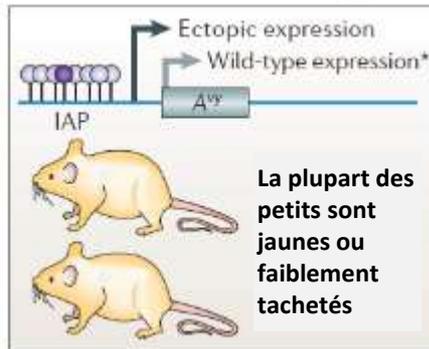
Modèle de modification de méthylation par l'alimentation

Exposition maternelle
Perturbateurs endocriniens
Composés toxiques



Conditions normales

Supplémentation maternelle avec des donneurs de méthyle et des cofacteurs



* Expression des gènes régulés au cours du développement

● CpG méthylés

○ CpG Non méthylés

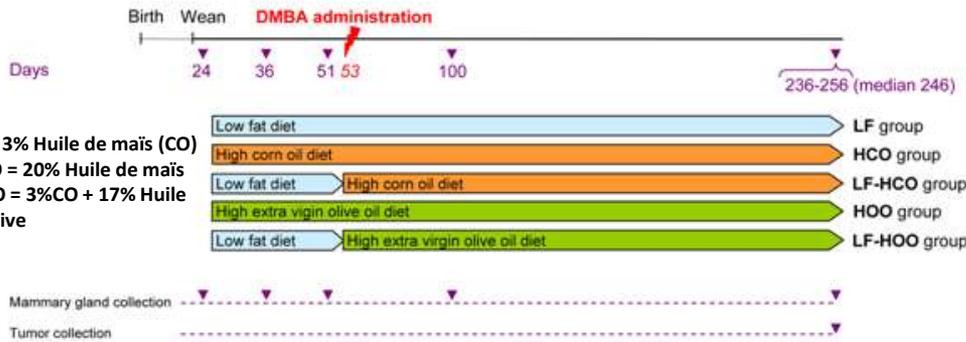
Introduction, Méthodes

In vivo

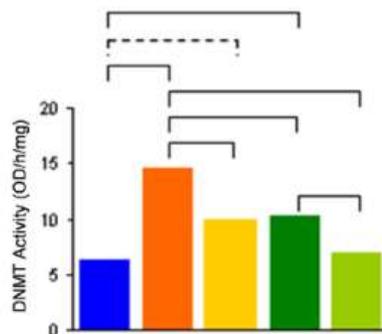
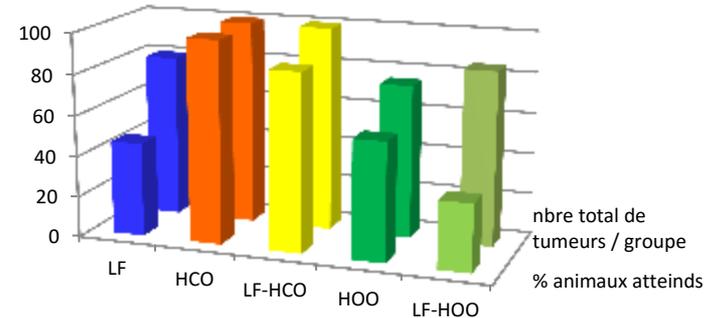


Rodriguez-Miguel et al., 2012 PLOS ONE
DOI:10.1371/journal.pone.0138980

Recherche de la méthylation des promoteurs de gènes pertinents.



Effet sur la tumorigenèse



Il y a un effet du régime sur l'activité des DNMT en corrélation avec l'activité tumorale

Avec DMBA on étudie la promotion des cancers

Introduction, Méthodes

- **Commentaires**

- ❖ *In vitro* les composés testés ne sont pas les composés plasmatiques
- ❖ Les cellules sont déjà cancéreuses, on observe un effet sur la croissance cellulaire éventuellement **curatif (?)**
- ❖ *In vivo* même si parfois les doses sont élevées on observe l'effet des métabolites circulants
- ❖ Des aliments peuvent être testés
- ❖ En utilisant un inducteur de tumeur on observe un effet sur la phase de promotion des cancers (**effet préventif**)

Pour un effet préventif de la nutrition il vaut mieux travailler *in vivo* avec un inducteur de tumeur



Plan

- Introduction
 - ❖ Définition
 - ❖ Mécanismes
 - ❖ Méthodes d'études
- **Effets épigénétiques des Polyphénols**
 - ❖ **Effets moléculaires**
 - ❖ **Effets sur les pathologies**
 - ❖ **Lien de cause à effet**
- Facteurs influençant les effets épigénétiques
 - ❖ Doses
 - ❖ Facteurs environnementaux
 - ❖ Moment d'exposition
- Conclusion

Effets épigénétiques des polyphénols

- Effets moléculaires

Cuevas et al. Nutrients 2013, 5, 2314-2332

| Polyphénols | Mécanisme Epigénétique associé | Effet transcriptionnel | Références | Doses efficaces |
|-----------------------------|---|------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| Epigallocatechine-3-gallate | Inhibition de DNMT1 | Répression | Fang et al., 2003 | 20-50 μM |
| | Inhibition de HDAC | Répression | Nandakumar et al., 2001 | 10-25 μM |
| Curcumine | Inhibition de HAT | Répression | Chen et al., 2007 | 12,5 μM |
| Quercétine | Activation de HAT & Inhibition de HDAC | Répression | Lee et al., 2011 | 100 μM |
| Génistéine | Démétylation des Histones & Activation de HAT | Répression | Kikuno et al., 2008 | 50 μM |

Doses très supérieures aux taux plasmatiques des consommateurs

Comment transposer ces résultats à la situation *in vivo* ?

Effets épigénétiques des polyphénols

- Effets sur des pathologies

Réméli et al. 2015, Brit J Pharmacol 172:2756–2768.

| Pathologie | Composé | Mécanisme d'action | Modèle | Références |
|-----------------------|---------------------|--|---|--------------------|
| Cancer du sein | Génistéine | Inhibition de la télomérase | Cellules MCF7 et Tumeurs Bénignes | Qin et al., 2009 |
| Carcinome oesophagien | Génistéine | Déméthylation potentielle | Cellule de carcinome | Li et al., 2009 |
| Cancer du sein | Polyphénols du café | Inhibition de la méthylation catalisée par DNMT1 | | Qin et al., 2009 |
| Cancer du colon | Sulforaphane | Repression de DNMT1 | Tissus cancéreux coliques | Lee & Zhu., 2006 |
| Leucémie | Curcumine | Déméthylation | Lignées cellulaires leucémiques | Traka et al., 2005 |
| Cancer prostatique | Curcumine | Inhibition de HAT bloquant l'hyperacétylation | Cellules de cancers prostatiques et lymphocytes | Liu et al., 2009 |





Effets épigénétiques des polyphénols

- **Lien de cause à effet ?**
 - Dans les cellules cancéreuses ou malades on observe des méthylations et des modifications aberrantes des histones
 - Cela conduit à la surexpression de certains gènes et à l'extinction d'autres gènes
 - Les facteurs environnementaux dont les polyphénols modifient la méthylation et la fonctionnalisation des histones
 - Les études ont jusqu'ici essentiellement été menées :
 - ❖ *in vitro*
 - ❖ avec des composés purs présents dans les aliments
 - ❖ sur des lignées tumorales
 - ❖ avec des doses pharmacologiques
 - Que peut-on dire des effets nutritionnels *in vivo* chez l'homme ?



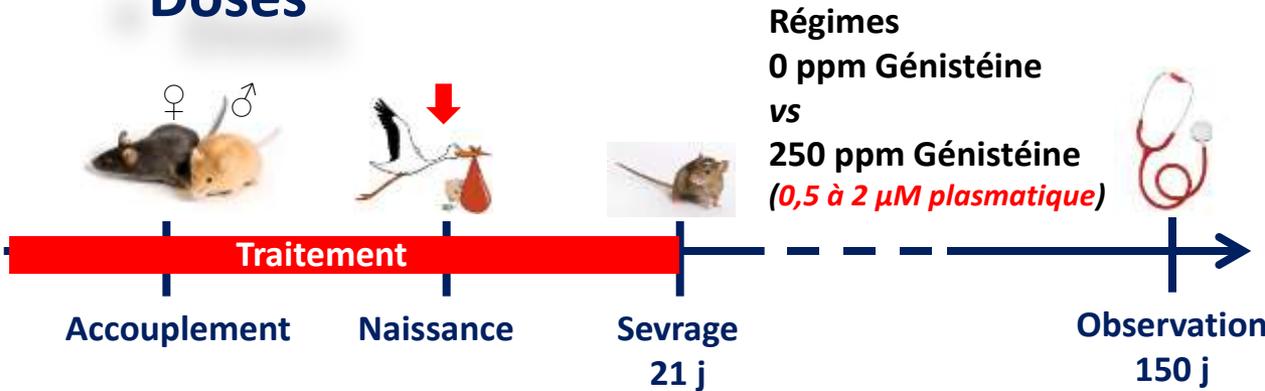
Plan

- Introduction
 - ❖ Définition
 - ❖ Mécanismes
 - ❖ Méthodes d'études
- Effets épigénétiques des Polyphénols
 - ❖ Effets moléculaires
 - ❖ Effets sur les pathologies
 - ❖ Lien de cause à effet
- **Facteurs influençant les effets épigénétiques**
 - ❖ **Doses**
 - ❖ **Facteurs environnementaux**
 - ❖ **Moment d'exposition**
- Conclusion

Facteurs influençant les effets épigénétiques

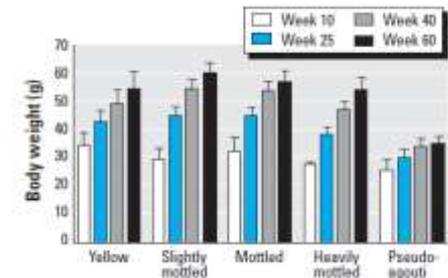
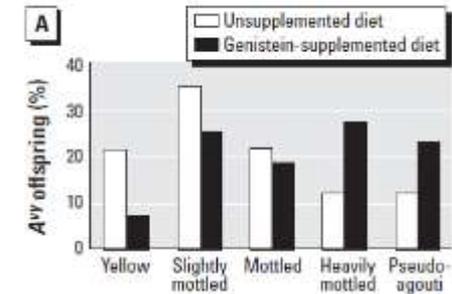
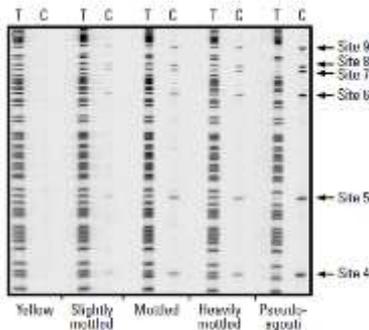
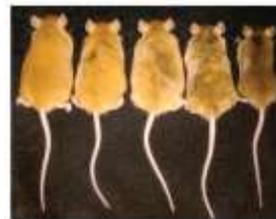
Doses

Dolinoy et al., 2006 Environ Health Perspect 114:567-572



Gène Agouti
Susceptibilité Obésité, D-T2
Susceptibilité Cancers

Souris F1 de différents phénotypes



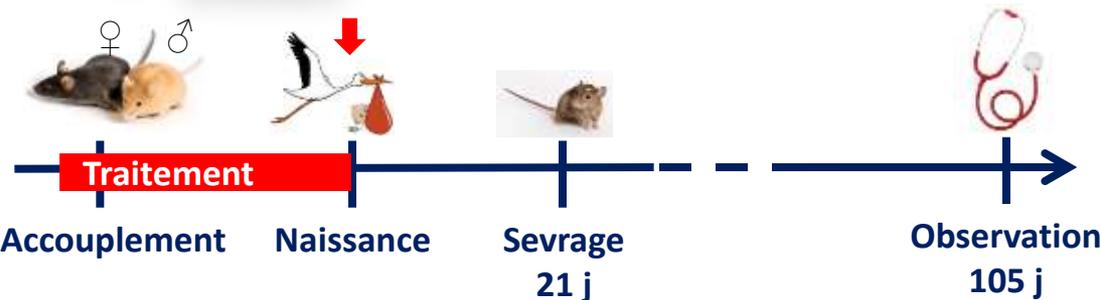
Méthylation de l'ADN au promoteur de *Avy* est corrélé à un changement de couleur et une diminution du poids

La génistéine à dose alimentaire a un effet méthylant

Facteurs influençant les effets épigénétiques

Doses

Vanhee et al., 2010 FASEB J. 25, 797– 807



Régimes

0 ppm Génistéine
vs
270 ppm Génistéine
(0,5 à 3 μ M plasmatique)

In vitro

Génistéine 50 μ M

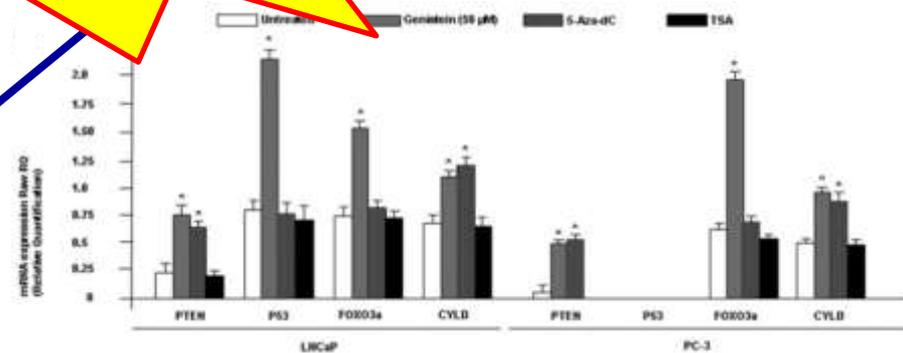
Expression des gènes des lignées leucémiques

| Gene | GenBank accession number | Description | | |
|---|--------------------------|---|-------|---------|
| <i>Cellu1a</i> (<i>p21^{ras}</i>) | NM_007609 | Cyclin-dependent kinase 2 | | |
| <i>Cd63</i> | NM_009083 | Cathepsin D | | |
| <i>Cd61</i> | NM_008796 | Cyclin D1 | | |
| <i>Pcna</i> | NM_011045 | Proliferating cell nuclear antigen | | |
| <i>ApoE</i> | NM_009696 | Apolipoprotein E | | |
| <i>C3</i> | NM_009778 | Complement component 3 | | |
| <i>Igf2</i> | NM_010514 | Insulin-like growth factor 2 | | |
| <i>Gen2d</i> | NM_008172 | Glutamate receptor, ionotropic, N-methyl-D-aspartate subunit 2d | -1.50 | 0.02 |
| <i>Mucos1f</i> | NM_134147 | Macro domain-containing 1 | -1.73 | 0.003 |
| <i>Vegf</i> | NM_001025250 | Vascular endothelial growth factor | -1.93 | 0.004 |
| <i>Hlxv6</i> | NM_010413 | Histone deacetylase 6 | -1.89 | 0.006 |
| <i>Alec5</i> | NM_013790 | ATP-binding cassette subfamily C member 5 | -2.50 | 0.00008 |
| <i>Tacr1</i> | NM_177089 | Transforming, acidic, coiled coil-containing protein | -2.52 | 0.0003 |

Méthylant / Déméthylant ?
Qui croire ?

Effet déméthylant
activant l'expression
des onco-suppresseurs

La génistéine a un effet global de méthylation
qui réprime l'expression des gènes



Kikuno et al., 2008 Int. J. Cancer: 123, 552–560

Facteurs influençant les effets épigénétiques

● Environnement

Feil & Fraga, 2012

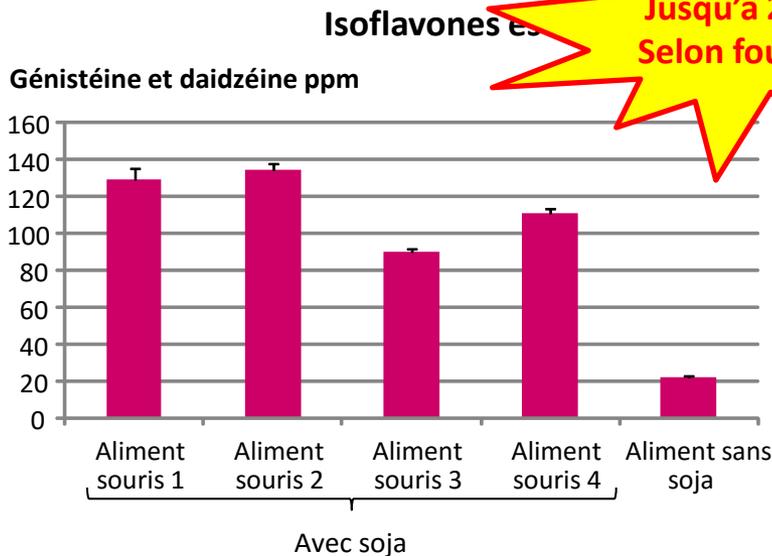
| Composés | Espèces | Stade de développement | Altérations épigénétiques | Tissus ou cellules touchés | Altérations phénotypiques |
|--|-------------------|--------------------------------------|--|----------------------------|--|
| Fumée de cigarette | Humain | Adultes | Spécifiques locus de l'ADN, méthylation et modification des histones, processus de remodelage chromatinien | Poumons, Sang | Cancers des poumons ? |
| Particules aériennes | Humain, souris | Adultes | Méthylation de l'ADN | Sang, sperme | Inconnu |
| Amiante | Humain | Adultes | Méthylation de l'ADN | Tissus pleural | Susceptibilité à différentes maladies |
| Bisphénol A (BPA) | Souris | Développement embryonnaire | Méthylation de l'ADN à des loci spécifiques | Systémique | Modification de la couleur des souris F1 agoutis |
| Diethylstilbestrol | Souris | Développement embryonnaire | Méthylation de l'ADN | Gonades | Fonction sexuelle mâle, susceptibilité à des cancers gynécologiques |
| Ions métalliques (Chrome, Cadmium, Nickel, Arsenique, et methyl-mercure) | Espèces multiples | Développement embryonnaire & Adultes | Méthylation de l'ADN et modification des histones (pour le nickel) | Tissus multiples | Susceptibilité accrue à différentes maladies tels que des cancers |
| Vinclozoline | Souris, rats | Développement embryonnaire | Méthylation de l'ADN | Cellules germinales mâles | Développement testiculaire et production spermatique altérés chez les mâles F1 |
| Methoxychlor | Souris | Développement embryonnaire & Adultes | Méthylation de l'ADN | Cellules germinales mâles | Développement du tractus génital altéré chez les mâles F1 |
| Silice | Humain | Adultes | Méthylation de l'ADN | Sang | Silicose |
| Benzène | Humain | Adultes | Méthylation de l'ADN | Sang | Risque accru de leucémie myeloïde |
| Acide Di et Trichloroacétique et trichloréthylène | Souris | Adultes | Méthylation de l'ADN à des loci spécifiques | Foie | Risque accru de cancers du foie |

On suppose que c'est par la méthylation que les substances déclenchent les pathologies

Facteurs influençant les effets épigénétiques

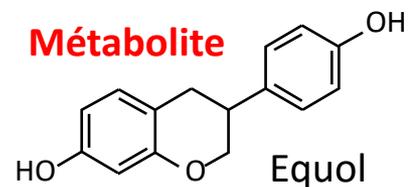
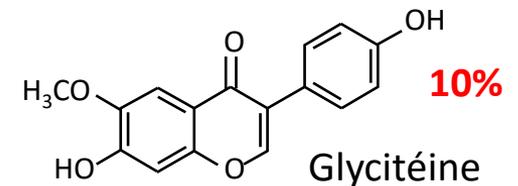
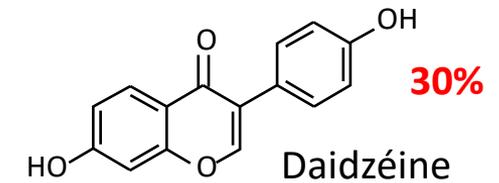
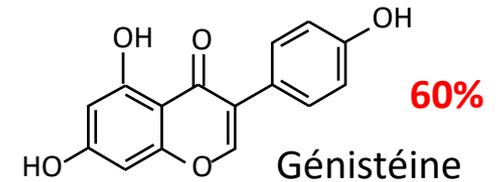
• Environnement

Aliments pour souris



Jusqu'à 250 ppm
Selon fournisseur

Effets épigénétiques montrés *in vivo* ou *in vitro*

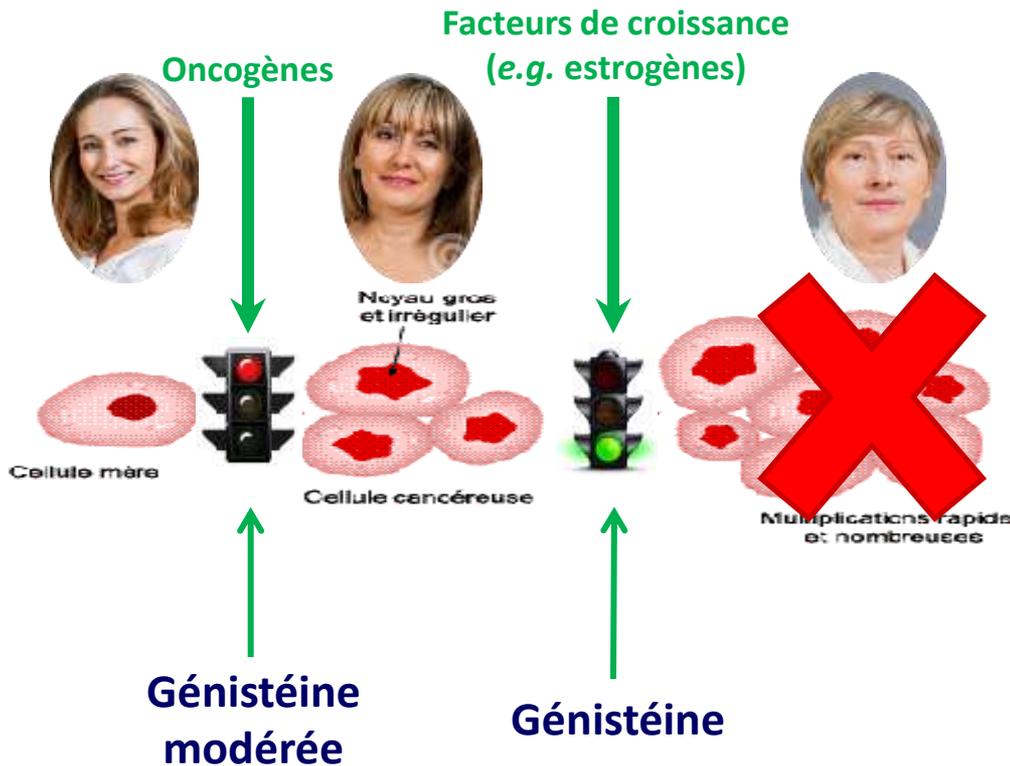


Utiliser un aliment sans soja pour les études épigénétiques chez les rongeurs

Facteurs influençant les effets épigénétiques

- **Moment d'exposition**

- ❖ **Prévention du cancer du sein**



Si on s'attend à un effet épigénétique
Que faut-il étudier ?

- La déméthylation des promoteurs des onco-suppresseurs ou
- la méthylation des promoteurs des oncogènes ?



Plan

- Introduction
 - ❖ Définition
 - ❖ Mécanismes
 - ❖ Méthodes d'études
- Effets épigénétiques des Polyphénols
 - ❖ Effets moléculaires
 - ❖ Effets sur les pathologies
 - ❖ Lien de cause à effet
- Facteurs influençant les effets épigénétiques
 - ❖ Doses
 - ❖ Facteurs environnementaux
 - ❖ Moment d'exposition
- **Conclusion**



Conclusions

- Les polyphénols sont ubiquitaires dans l'alimentation humaine
- Leurs effets vont bien au-delà des effets antioxydants
- Aujourd'hui leurs effets épigénétiques sont de plus en plus étudiés
 - *In vitro*
 - *In vivo*
- A ce jour les données sont insuffisantes en quantité et en qualité
 - Biais par des facteurs environnementaux
 - Doses pharmacologiques
 - Mécanismes d'action inconnus et donc non transposables
- La recherche doit se poursuivre en limitant les biais.

Diplôme d'Université
E-learning

Collège Sciences et Technologies

Agronomie des plantes à valeur santé

Fiche descriptive

Coopération Académique
Ce Diplôme d'Université est proposé par l'Université de Bordeaux en partenariat avec Bordeaux Sciences Agro. Le diplôme mutualise certains de ses enseignements avec la mention du master biologie, agrosciences. Ce diplôme fait partie d'une offre de formation plus large sur des Compléments Alimentaires de qualité qui comprend :

- Agronomie des Plantes à valeur Santé
- Pharmacologie des biomolécules à valeur Santé
- Effets Physiologiques des Compléments Alimentaires

Public visé
Cette formation est destinée principalement à des professionnels de santé ou des compléments alimentaires, des agronomes qui souhaitent obtenir un diplôme d'université (D.U.). La formation mélange des étudiants de différents horizons notamment la santé, l'agronomie, l'industrie pharmaceutique et l'agroalimentaire.

Conditions d'admission
- Avoir au minimum un niveau Licence en biologie ou chimie (180 ECTS) ou au moins 5 années d'expérience professionnelle dans les domaines concernés par les compléments alimentaires cités ci-dessous.

Objectifs

- Comprendre comment les conditions culturales des plantes à valeurs santé peuvent influer sur les biomolécules d'intérêt
- Savoir tenir compte des données agronomiques pour formuler un complément alimentaire
- Connaître les réglementations françaises et européennes

Méthodes pédagogiques
Des activités en E-learning sont proposées sur la plateforme Moodle de l'Université de Bordeaux. Les cours sont enregistrés pour un visionnage différé à la demande. Le visionnage est clos à la fin de l'année scolaire. Equipement nécessaire : ordinateur, connexion internet. Des professionnels sont impliqués dans la formation.

Modules de formation

- Opérations culturales sur les plantes à valeur santé
- Diversité des plantes à valeur santé
- Standardisation des plantes à valeur santé
- Durabilité des systèmes de productions de plantes à valeur santé

Durée
- 1 an soit 120 heures :
49 heures de cours, 40 heures de projet collaboratif, 30 heures de travail personnel, 1 heure d'examen final.

Tarif
- 2500 € (droits d'inscription inclus)

| Format de l'enseignement | E-Learning |
|--|----------------------|
| Niveau académique | Diplôme d'Université |
| Mise à niveau à l'aide de glossaire | ✓ |
| Cours, Lectures conseillées | ✓ |
| Documents téléchargeables | ✓ |
| Analyse de documents | ✓ |
| Quiz avec solutions | ✓ |
| Cours en vidéo | ✓ |
| Enregistrement audio des cours | - |
| Mise à jour réglementaire pour 5 ans et actualisation annuelle | ✓ |
| Projet collaboratif (Wiki) | ✓ |
| Communication : Forum, Vidéo, chat | ✓ |
| Elaboration de réseaux | ✓ |

université BORDEAUX

Diplôme d'Université
E-learning

Collège Santé, UFR des Sciences Pharmaceutiques

Compléments Alimentaires : Sécurité, Efficacité, Innovation

Fiche descriptive

Coopération Académique
Ce Diplôme d'Université est proposé par l'Université de Bordeaux en partenariat avec Bordeaux Sciences Agro. Le diplôme mutualise certains de ses enseignements avec la mention du master biologie, agrosciences. Il est proposé par l'UFR des Sciences Pharmaceutiques. Ce diplôme fait partie d'une offre de formation plus large sur des Compléments Alimentaires de qualité qui comprend :

- Agronomie des Plantes à valeur Santé
- Compléments Alimentaires : Sécurité, Efficacité, Innovation
- Compléments Alimentaires : Approches Physiologique et Médicale

Niveau
Cette formation est ouverte en formation initiale à des étudiants et en formation continue à des professionnels qui souhaitent obtenir un DU. La formation mélange des étudiants d'origines variées et de différents horizons notamment la santé, l'agronomie, l'industrie pharmaceutique et l'agroalimentaire.

Conditions d'admission
Les candidats doivent :

- Avoir au minimum un niveau Licence 3 en biologie ou chimie (180 ECTS) ou au moins 5 années d'expérience professionnelle dans les domaines concernés par les compléments alimentaires cités ci-dessus.

Résumé du Programme

Le DU Compléments Alimentaires : Sécurité, Efficacité, Innovation aborde la recherche, la production et la réglementation dans le domaine des Compléments Alimentaires. L'enseignement inclut les interactions digestives, le métabolisme, la biodisponibilité, les activités biologiques, la toxicologie et la toxicologie des biomolécules à valeur santé. Les biomolécules d'intérêt sont présentées. Les dernières technologies issues de la recherche sont expliquées. L'accès à la littérature scientifique est encouragé. Des professionnels sont impliqués dans la formation.

Méthodes pédagogiques
Des activités en E-learning sont proposées sur la plateforme Moodle de l'Université de Bordeaux. Les cours sont enregistrés pour un visionnage différé à la demande. Le visionnage est clos après la session de rattrapage de l'examen. Equipement nécessaire : ordinateur, connexion internet.

Modules de formation

- Interactions Digestives des Biomolécules à Valeur Santé
- Métabolisme, Biodisponibilité et propriétés des biomolécules à valeur Santé
- Toxicologie et Écotoxicologie des Plantes à Valeur Santé
- Métabolites végétaux d'intérêt industriel

Durée
- 1 an soit 120 heures :
48 heures de cours, 40 heures de projet collaboratif, 30 heures de travail personnel, 2 heures d'examen final.

Tarifs

- 3200 € pour les Reprises d'Études financières
- 2500 € pour les Reprises d'Études non financières
- 850 € pour les Étudiants

| Format de l'enseignement | E-Learning |
|--------------------------------------|------------------------------|
| Niveau académique | Master, Diplôme d'Université |
| Mise à niveau à l'aide de glossaire | ✓ |
| Cours, Lectures conseillées | ✓ |
| Documents téléchargeables | ✓ |
| Analyse de documents | ✓ |
| Travaux pratiques | - |
| Quiz avec solutions | ✓ |
| Cours en vidéo | ✓ |
| Cours à post-scriptum | - |
| Enregistrement audio des cours | - |
| Mise à jour réglementaire pour 5 ans | ✓ |
| Projet collaboratif (Wiki) | ✓ |
| Communication : Forum, Vidéo, chat | ✓ |
| Elaboration de réseaux | ✓ |

université BORDEAUX

votre



Merci de votre attention