#11
AVRIL 2018

Prix : 5 € / CHF 5.50

www.nature-sciences-sante.eu

NATURE SCIENCES SANTÉ

– Dossier

HYPERTROPHIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE

LES SOLUTIONS NATURELLES

> P. 07/15

LA NIGELLE

DE L'USAGE TRADITIONNEL
À LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

> P. 04/06

– Entretien avec
Laurent Mouchiroud

LES MITOCHONDRIES

AU CŒUR DE LA RECHERCHE
SUR LE VIEILLISSEMENT

> P. 16/21

L'information indépendante sur la micronutrition et les compléments alimentaires.

LES MITOCHONDRIES AU CŒUR DE LA RECHERCHE SUR LE VIEILLISSEMENT

ENTRETIEN AVEC LAURENT MOUCHIROUD

Laurent Mouchiroud travaille depuis maintenant huit ans, comme collaborateur scientifique, dans le laboratoire de physiologie intégrative et systémique du professeur Johan Auwerx, à l'École polytechnique fédérale de Lausanne. Nous lui avons demandé de nous parler des récentes découvertes de ce laboratoire sur le fonctionnement des mitochondries et sur des molécules et des nutriments qui peuvent l'améliorer.

Brigitte Karleskind : Expliquez-nous ce que sont les mitochondries et le rôle qu'elles jouent dans l'organisme.

→ **Laurent Mouchiroud :** Les mitochondries fabriquent l'énergie dont nos cellules ont besoin pour fonctionner, telles de véritables usines.

Elles permettent de convertir les nutriments que nous ingérons en ATP ou adénosine triphosphate, l'énergie utilisable par les cellules de notre corps. Cette molécule est ensuite utilisée par ces dernières pour fonctionner correctement.

Les mitochondries sont intéressantes parce qu'elles ont un rôle important. Mais pas seulement. Leur origine est assez surprenante. Elles proviennent en fait de bactéries archaïques. Il y a plusieurs millions d'années, un processus d'endosymbiose de ces bactéries dans des cellules eucaryotes s'est produit et ces deux unités ont commencé à évoluer ensemble. Avec le temps, une très grande majorité des gènes présents dans ces micro-organismes ont été transférés dans le génome de l'hôte, donc dans l'ADN nucléaire de la cellule.

Aujourd'hui, ces mitochondries, ces anciennes bactéries, sont parfaitement adaptées au fonctionnement des cellules. Elles ont un ADN spécifique, un ADN mitochondrial qui code pour treize protéines clés pour leur fonctionnement. Et, de l'autre côté, dans le noyau de nos cellules, dans l'ADN nucléaire, il y a 1 500 autres protéines, également indispensables à ce fonctionnement. Donc, vous voyez tout de suite la complexité du mécanisme pour orchestrer tout cela.

La mitochondrie est une organelle qui fonctionne en coopération dans nos cellules. Il existe une véritable communication entre la mitochondrie et le reste de la cellule. Pour fonctionner correctement, elle a besoin, à la fois, des 13 protéines qu'elle produit elle-même et des 1 500 qui proviennent du noyau de la cellule. C'est vraiment un mécanisme très fin et très bien contrôlé qui permet l'assemblage de toutes les protéines nécessaires à son fonctionnement.

B.K. : Quel est le rôle des mitochondries ?

→ **L.M. :** La fonction principale des mitochondries est de produire de l'énergie. Alors comment fonctionnent-elles ? Les nutriments ingérés vont bien sûr être dégradés au fur et à mesure avant de parvenir dans nos cellules. Ils vont arriver sous la forme de blocs vraiment très simplifiés, glucose, acides gras. Ce sont ces blocs nutritifs que la mitochondrie va transformer par un système de réactions enzymatiques. On parle ici du fameux cycle de Krebs et de la chaîne de transport des électrons aussi connue sous le nom de chaîne d'oxydation phosphorylative qui prend place dans la mitochondrie. Par ce processus, les molécules de glucose et d'acides gras vont être progressivement transformées par une succession d'enzymes spécifiques pour, finalement, produire de l'ATP tout en consommant de l'oxygène. Celui que l'on respire est, en quelque sorte, le fuel qui permet la production d'ATP.

B.K. : Et nous avons des mitochondries dans chacune de nos cellules.

→ **L.M. :** Oui, dans toutes les cellules. À l'exception des globules rouges qui n'en contiennent pas.

Quel est l'effet du vieillissement sur les mitochondries ?

→ **L.M. :** C'est un phénomène étudié depuis très longtemps. On essaie bien sûr de comprendre pourquoi on vieillit et quelles sont les causes de ce vieillissement. Au niveau de la mitochondrie, l'altération de son fonctionnement au cours du temps a été assez bien étudiée.

On s'est par exemple aperçu qu'au cours du vieillissement, dans certains types de tissus, la capacité « respiratoire » de production d'énergie des mitochondries diminuait. Leur morphologie aussi était altérée.

Les mitochondries sont extrêmement dynamiques. Ce sont des organelles dont la morphologie peut changer et s'adapter en fonction des besoins énergétiques de la cellule. Elles peuvent fusionner, fissionner, et également, être éliminées par un processus que l'on appelle la mitophagie. Au cours du temps, clairement, cette dynamique, la fonction de production de l'énergie, est de moins en moins efficace.

B.K. : Et de plus en plus de radicaux libres sont produits ?

→ **L.M. :** Les radicaux libres sont les produits dérivés du fonctionnement de la mitochondrie. Une théorie qui date du milieu des années cinquante, la théorie mitochondriale du vieillissement, a été émise par le gérontologue et biologiste américain Denham Harman. Selon cette théorie, avec le vieillissement, la mitochondrie accumule des mutations et est de moins en moins efficace. Dans le même temps, les ROS, les espèces réactives de l'oxygène, des radicaux libres, sont de plus en plus nombreuses et vont altérer le fonctionnement d'autres protéines dans les cellules. Elles vont, donc, perturber le fonctionnement des cellules et produire un vieillissement de type oxydatif.

En fait, les choses sont plus complexes que cela. Cette théorie est toujours d'actualité, mais elle est peut-être moins mise en avant.

Nous savons maintenant que ces radicaux libres oxygénés sont également très importants pour les cellules. Ils ont aussi des rôles positifs possibles puisque ce sont des molécules de signalisation. En oxydant certains types de protéines, les radicaux libres activent des voies de signalisation ou, en tout cas, modulent leur fonctionnement. On s'est aussi rendu compte qu'en donnant des antioxydants, dans des modèles animaux, on ne freinait pas forcément le vieillissement. Si, par exemple, on inhibe par voie enzymatique, la fonction de « scavenger » de certaines protéines dont le rôle est d'éliminer les radicaux libres, ou si on les inactive génétiquement, les cellules ne produisent pas un vieillissement plus accéléré. Donc, on sait que ces radicaux libres sont toxiques pour les cellules parce qu'ils ont des effets délétères, mais c'est bien plus complexe que cela. Et le vieillissement ne dépend pas uniquement des espèces réactives de l'oxygène. De nombreux autres phénomènes sont impliqués.

Je parlais de son rôle dans la production d'énergie, mais la mitochondrie est également impliquée de façon importante dans la signalisation intracellulaire. Notamment, elle va permettre le relargage du calcium et on sait que la communication par le calcium est extrêmement importante dans les cellules. La mitochondrie est également au centre de la mort programmée des cellules ou apoptose. C'est-à-dire que, sous l'influence de signaux intrinsèques à la cellule, elle va relâcher certains indicateurs qui vont amener cette dernière à entrer en apoptose et à disparaître. Le rôle de la mitochondrie n'est donc pas seulement restreint à celui de la production d'énergie, mais elle intervient aussi dans la signalisation et la surveillance de la cellule.

B.K. : Je suppose que, par exemple, par rapport au cancer, elle joue un rôle primordial ?

→ **L.M. :** Oui, dans le cancer, la mitochondrie joue un rôle important. Les mitochondries sont des organelles bioénergétiques impliquées dans la signalisation cellulaire. Elles font partie intégrante de la détection de stress qui permet l'adaptation de la cellule à l'environnement. Par conséquent, il n'est pas surprenant que les mitochondries soient des médiateurs importants de la tumorigenèse. Ce processus nécessite, en effet, de la souplesse pour s'adapter aux altérations cellulaires et environnementales. Plusieurs aspects de la biologie mitochondriale, au-delà de la bioénergétique, soutiennent son implication dans la transformation cancéreuse, y compris la biogenèse mitochondriale, la dynamique de fission et de fusion, la sensibilité à la mort cellulaire, la régulation du stress oxydatif, le métabolisme

et la signalisation. Son implication dans le processus de tumorigenèse va dépendre de nombreux facteurs comme le tissu concerné, l'environnement tumoral et les prédispositions génétiques. Dans ce contexte, les mitochondries vont permettre de conférer une flexibilité considérable pour la croissance et la survie des cellules tumorales dans des environnements difficiles, tels que la privation de nutriments et l'hypoxie, c'est-à-dire l'absence d'oxygène, et elles sont donc des acteurs clés dans la tumorigenèse.

Les mitochondries ont un rôle important dans le cancer et dans bien d'autres maladies directement liées à l'âge.

B.2 – Peut-on inverser le vieillissement des mitochondries ?

L.R. : Comme la mitochondrie a son propre ADN, elle est extrêmement dynamique et un grand nombre de voies de signalisation convergent vers elle. Il y existe de nombreuses possibilités de moduler son fonctionnement – génétiquement, en modifiant son environnement ou par voie thérapeutique.

Énormément de travaux ont été réalisés pour comprendre toutes ces voies de signalisation qui convergent vers la mitochondrie et modulent son activité afin, justement, de proposer des solutions pour maintenir qu'elle continue de bien fonctionner malgré le vieillissement.

Pour ma part, je essentiellement travaillé dans ce domaine sur un modèle invertébré – le nématode Caenorhabditis elegans ou *C. elegans*. Ce petit ver transparent de la famille des nématodes ne mesure pas plus d'un millimètre de long et a un avantage très important : il ne vit que deux à trois semaines. De plus, son génome a été parmi les premiers totalement séquencés, à la fin des années quatre-vingt-dix. C'est particulièrement facile à manipuler génétiquement et à traiter avec des molécules. De plus chez *C. elegans*, les mitochondries sont extrêmement bien conservées. En fait, c'est a bien un aspect de nos cellules que l'on retrouve de façon pratiquement pure, versatile au cours de l'évolution, de la levure à l'homme, ce sont les mitochondries. *C. elegans* est donc un très bon modèle pour étudier leur rôle dans le vieillissement.

Une stratégie consiste à booster le fonctionnement des mitochondries tel que nous avons pu le montrer leur biogenèse. C'est différent de faire en sorte que au cours du vieillissement, les cellules continuent de générer des mitochondries fonctionnelles pour continuer à jouer mieux le rôle tel que celle des autres.

Une autre stratégie, également extrêmement intéressante, est de favoriser l'élimination le plus rapidement possible des mitochondries défectueuses pour éviter qu'elles produisent des radicaux libres ou qu'elles interfèrent dans voies de signalisation alternatives dans les cellules. C'est la mitophagie.

Une autre voie très prometteuse est de rendre les mitochondries plus « résistantes ». Dans nos cellules, il y a différentes voies de signalisation, des voies de stress qui permettent aux cellules de se défendre en cas d'agression. Il existe des différences vis-à-vis du stress oxydatif avec notamment, les superoxydes, dommages, la peroxydation peroxydases… des différences contre les « heat shock » ou chocs thermiques. Ce sont des « heat shock proteins », des protéines de choc thermique qui vont permettre aux enzymes présentes dans les cellules de conserver une bonne configuration, en cas de choc thermique et donc de continuer à fonctionner normalement.

Le stress mitochondrial, quant à lui, est un aspect des recherches relativement récent. Il ne date que d'une dizaine d'années et à l'échelle de la science c'est très, très court. On a commencé à comprendre et à identifier de quelle façon cette voie de stress fonctionne dans les mitochondries et comment les protéines impliquées permettent de préserver leur fonctionnement en condition de stress.

Comme elles ont des fonctions essentielles, les mitochondries sont extrêmement sensibles et il existe plusieurs façons de les stresser. C'est l'un des aspects sur lequel nous travaillons dans notre laboratoire. Nous essayons de favoriser d'induire un stress dans les mitochondries pour les inciter à développer des mécanismes de défense et qu'elles soient alors mieux armées face au vieillissement qui va arriver. Elles seront en quelque sorte « préparées » pour être en mesure de mieux résister aux agressions liées au vieillissement.

B.3 – Quelle est la place des nutriments dans vos recherches ?

L.R. : Parmis l'exemple de la stimulation de la mitochondrie, la biogenèse mitochondriale. Le mitochondrie, qui est un peuplement présent dans la cellule, converge vers des protéines extrêmement importantes, les sirtuines. Leur rôle est justement d'activer une voie moléculaire qui favorise la biogenèse mitochondriale. En fait, ces sirtuines sont extrêmement sensibles à un rôle très important dans la cellule, le rôle NAD+ / NADH. NAD, la nicotinamide adénine dinucléotide et le NADH, le NAD réduit, qui sont des coenzymes. Elles sont de la production d'énergie au cours de l'oxydation du glucose.

Un dérèglement de ce rôle est un signe pour la cellule qu'il y a une carence énergétique quelque part et qu'il faut moduler l'activité de la mitochondrie, l'adapter pour pouvoir continuer de fonctionner normalement. Et là, les sirtuines ont un rôle fondamental. Elles utilisent le NAD+ comme collecteur. Donc, plus il y a de NAD+, mieux elles sont fonctionnelles et moins il y en a, plus ce sera difficile.

E.E. : Peut-on faire un rapport au NAD+ ?

L.M. : Dans notre laboratoire, c'est un grand sujet de recherches. Et nous ne sommes pas les seuls à travailler sur cet aspect. Pendant mes longues années, des groupes de chercheurs se sont focalisés sur les polyphénols comme activateurs des sirtuines. Notre laboratoire a notamment montré, sur des souris, que le resvératrol est sensible à la fonctionnement des mitochondries et exerce alors un effet protecteur contre des maladies métaboliques.

Mais le mode d'action des polyphénols est extrêmement complexe et n'est pas non plus bien établi pour l'instant. Et on n'est vraiment compris qu'il existait de nombreuses stratégies pour activer les sirtuines et favoriser la biogenèse mitochondriale. Une chemin-ville est beaucoup plus efficace et est, à l'heure actuelle, un peu sous les feux de la rampe dans le domaine du vieillissement et dans celui des maladies qui l'accompagnent. C'est le précurseur du NAD. Ce sont, en fait, des molécules qui contribuent à toutes pour générer du NAD. Nous allons parler d'une molécule sur laquelle nous travaillons actuellement, le nicotinamide riboside, un dérivé de la vitamine B3. C'est métabolisé pour produire du NAD et c'est un moyen efficace pour augmenter son niveau dans la cellule et donc, booster le fonctionnement de la mitochondrie.

E.E. : Cela a été démontré au niveau cellulaire ?

L.M. : Cela a été démontré sur énormément de modèles. Pour notre part, nous avons conduit plusieurs études avec le nicotinamide riboside en utilisant le vieillissement. Nous avons vu que l'on arrivait de façon très efficace à allonger la durée de vie et à stimuler le fonctionnement des ces mitochondries au cours du vieillissement. Ensuite, nous l'avons utilisé sur des modèles cellulaires et nous avons vu que l'on réussissait à augmenter le niveau de NAD et l'activité mitochondriale. Puis, nous l'avons également testé sur des souris. Nous avons constaté qu'il avait des effets bénéfiques, notamment, sur une maladie assez dramatique qui est la dystrophie musculaire. Nous sommes également arrivés à allonger la durée de vie des souris. Les travaux de Jens NILSEN qui nous avons menés ont également démontré que le nicotinamide riboside permettait d'améliorer, voire de limiter la progression de la maladie d'Alzheimer.

E.E. : Pouvez-vous nous en dire un peu plus sur le rôle des mitochondries dans la maladie d'Alzheimer ?

L.M. : La maladie d'Alzheimer est une maladie qui apparaît au cours du temps avec l'âge et dont, en fait, on ne connaît pas grand-chose. On ne sait pas encore très bien quelles en sont les causes ni comment comment elle se développe. Et si on le savait, on serait capables de proposer des thérapies efficaces. À l'heure actuelle, ce n'est absolument pas le cas, et tous les derniers traitements arrivés en phase clinique chez l'homme sont échoué. Il semble donc nécessaire d'en savoir d'autres aspects que ceux des plaques amyloïdes sur lesquelles les recherches se sont concentrées au cours de ces dernières décennies sans aucun succès. Il faut explorer d'autres pistes et celle des mitochondries semble extrêmement intéressante. C'est vrai, notamment que, chez les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer, les mitochondries de leurs neurones sont défectueuses.

E.E. : Mais, est-ce une cause ou une conséquence ?

L.M. : C'est toute la question sur laquelle nous travaillons maintenant. Nous avons pu montrer qu'en améliorant le fonctionnement des mitochondries, on arrivait à ralentir la progression de la maladie. Ensuite, savoir de quelle façon ces mitochondries sont directement impactées par la maladie en tant que telle est une autre question. Est-ce que les mitochondries sont directement affectées par la maladie d'Alzheimer ou est-ce que ce sont des soles en amont qui le sont et qui vont entraîner leur dysfonctionnement ?

E.E. : Un stress oxydant est impliqué dans la maladie d'Alzheimer et on se pose la question de savoir si c'est le dysfonctionnement de la mitochondrie qui est à son origine ou si c'est autre chose.

L.M. : Exactement. Les causes et conséquences constituent tout un pan de recherches très actives dans ce domaine. Ce que nous avons confirmé, c'est que les mitochondries sont défectueuses chez les personnes atteintes de la maladie. Nous l'avons vérifié avec un collaborateur aux États-Unis, qui nous a fourni des échantillons provenant de personnes atteintes de différents stades de la maladie d'Alzheimer. Ce que nous avons aussi observé, c'est que ces tissus présentaient également un dysfonctionnement de certaines protéines impliquées dans la régulation du stress mitochondrial. Par rapport à des individus sains, ces personnes avaient un problème de stress dans les mitochondries de leurs neurones.

Comme nous sommes spécialistes du stress mitochondrial, cela nous a mis sur une piste. Nous nous sommes demandé si, en restaurant un stress mitochondrial correct lorsque nécessaire, nous serions capables de protéger les mitochondries et donc d'affecter le développement de la maladie.

Une fois encore, nous avons utilisé notre modèle. C'est intéressant. Nous avons cette particularité, quand même exceptionnelle, de pouvoir créer des modèles de souris « humanisés ». Nous avons utilisé une souche de souris qui contient la maladie d'Alzheimer humaine. Dans son état de vie normale, la souris ne développe bien sûr pas la maladie d'Alzheimer. Par contre, nous pouvons induire la maladie chez la souris en introduisant des plaques amyloïdes.

C'est extrêmement intéressant parce que l'on peut ainsi observer un accélérer la perte de capacité de mouvement chez ces vers générés pour produire la maladie d'Alzheimer. C'est un très bon modèle pour tester des hypothèses comme celle-ci. Cela va extrêmement vite et on peut tester de multiples stratégies génétiques ou thérapeutiques.

Nous nous sommes donc rendu compte qu'en bloquant les différences vis-à-vis du stress mitochondrial, nous étions capables de prévenir le développement de la maladie chez le ver. Nous sommes ensuite passés sur des modèles murins beaucoup plus proches de ce qui peut se produire chez l'homme. En utilisant la même stratégie, nous avons pu observer une amélioration significative de la fonction cognitive chez ces souris Alzheimer traitées avec la nicotinamide riboside.

R.F. – En l'application chez l'homme, c'est pour quand ?

L.M. : Il faut réaliser des tests cliniques et cela demande bien évidemment de l'argent et du temps. Cela peut passer par des partenariats avec des laboratoires pharmaceutiques ou alors, la création d'entreprises de biotechnologie qui puissent amener à lever les fonds nécessaires. C'est une question de mois ou d'années avant qu'un essai clinique ne fasse avec ce type de molécule dans le domaine de la maladie d'Alzheimer. Mais c'est une piste à explorer plus en profondeur et je suis persuadé que ces tests cliniques auront lieu dans un futur que je désigne comme tenu de l'urgence de trouver une thérapie efficace pour cette maladie.

R.F. – La nicotinamide riboside a-t-il été étudié chez l'homme ?

L.M. : Une étude a déjà été faite chez l'homme pour vérifier sa tolérabilité et donc, sa toxicité et aussi son effet sur la production de NAD. C'est une étude clinique qui a été réalisée il y a deux ans par le professeur Charles Brenner aux États-Unis, et d'autres sont en cours ou sur le point d'être lancées. Beaucoup de laboratoires de recherche travaillent sur cette molécule.

R.F. – Elle est déjà disponible sous forme de compléments alimentaires aux États-Unis.

L.M. : Ou, mais en France, en Europe pas encore. Tout au moins pas officiellement. Les études cliniques servent à valider l'usage en tant que traitement thérapeutique. Pour l'instant, ce n'est pas considéré comme tel. Tout l'intérêt des études cliniques est de démontrer un effet bénéfique et réel sur une maladie donnée et c'est l'objectif de celles qui sont actuellement en cours.

R.F. – Vous avez participé, je crois, également à des travaux sur l'ataxie.

L.M. : Tout à fait. L'ataxie, c'est un autre aspect des travaux que nous avons réalisés dans le laboratoire. C'est assez fascinant lorsque l'on réfléchit à la présence de cette molécule et aux effets qu'elle peut avoir sur un organisme, sur l'homme, sur le ver ou sur la souris. L'ataxie est un métabolite dérivé d'intermédiaires que l'on trouve notamment dans la grenade. Les intermédiaires sont métabolisés au niveau des intestins, puis la flore intestinale pour au final générer de l'ataxie.

R.F. – Il me semble que nous n'avons pas tous une flore permettant cette métabolisation.

L.M. : Effectivement, nous ne sommes pas tous égaux face à la métabolisation des intermédiaires et de l'acide ellagique, en particulier. Nous n'avons pas tous la même flore intestinale et donc, nous ne métabolisons pas tous de façon aussi efficace l'acide ellagique en urolithine. C'est pour cela que nous avons travaillé directement avec l'urolithine pour nous affranchir de ce problème.

Nous avons commencé à travailler sur le ver. Ce qui était assez intéressant, justement, c'est d'observer que l'acide ellagique, chez le ver, n'avait pas d'effet. Par contre, si on le traitait avec de l'urolithine A, on prolongeait sa durée de vie de plus de 50 %, on améliorait sa motilité et son fonctionnement métabolique. Ces travaux sur le ver nous ont donc permis d'identifier le mode d'action de l'urolithine A. En surplus, de comprendre de quelle façon elle fonctionnait pour avoir des effets bénéfiques sur la longévité. Elle agit en mimant la mitophagie, le processus qui permet aux cellules de se débarrasser des mitochondries défectueuses.

R.F. – Vous avez également fait une étude chez l'homme.

L.M. : Dans le cadre de notre laboratoire, nous avons réalisé une étude « pilotique » que nous avons publiée dans Nature Medicine et nous avons également validé nos résultats sur des modèles murins. Là, nous avons vu que nous arrivions à améliorer leur endurance et leurs capacités d'exercice. À la suite de cette publication, une étude clinique a été réalisée par une entreprise biotechnologique afin, tout d'abord, de vérifier la tolérabilité et la toxicité de la molécule. Les résultats étaient extrêmement positifs et ils ont également regardé l'effet de l'urolithine A sur certains paramètres métabolomiques chez les personnes âgées. Le groupe en charge de l'étude clinique a pu démontrer des améliorations ou en tout cas des signes d'amélioration de certains paramètres mitochondriaux. Depuis maintenant quelques semaines, Amgen, l'entreprise en charge du développement de l'urolithine A, va lancer deux des études cliniques beaucoup plus larges et ciblées pour justement évaluer de façon concrète les effets de cette molécule. La premier test clinique nous a vérifié que ce produit protège effectivement des individus de plus de 65 ans en bonne santé, mais qui commencent à donner des signes de fragilité musculaire. Le second, mené au Canada, cherche, lui, à montrer que l'urolithine améliore l'endurance des patients de 40 à 65 ans présentant une légère obésité.