

## Vitamine A et maladie d'Alzheimer

**Le vieillissement s'accompagne d'une diminution de la capacité à activer la vitamine A en acide rétinoïque, et conduit à une moindre disponibilité de celui-ci. Le déficit d'acide rétinoïque peut être accentué chez les personnes qui ont une consommation de vitamine A inférieure aux recommandations. Consommation insuffisante et déficit d'activation, au cours du vieillissement, seraient impliqués dans le développement des déficits cognitifs ainsi que de la maladie d'Alzheimer.**

Valérie Enderlin, Véronique Pallet.

Unité de Nutrition et Neurosciences – Université de Bordeaux – Avenue des facultés 33405 Talence cedex France

La vitamine A est une vitamine liposoluble qui présente des rôles importants dans différents tissus de l'organisme. Elle est impliquée dans la vision, dans le maintien de l'intégrité des surfaces épithéliales, dans l'immunité, la reproduction ou encore dans la croissance et le développement [1]. En dehors de son rôle dans la vision, la vitamine A agit principalement par l'intermédiaire de son métabolite l'acide rétinoïque (AR) qui, en se liant à des récepteurs nucléaires, régule l'expression de gènes dans les tissus cibles.

Il est bien connu que les rétinoïdes et en particulier l'AR, jouent un rôle capital dans le développement du système nerveux central, mais ce n'est que récemment que son action dans le cerveau adulte a retenu l'attention des scientifiques. Les données actuellement disponibles sur ce sujet suggèrent qu'une régulation très fine de l'expression des gènes cibles de l'AR est fondamentale pour des fonctions cérébrales optimales, telles que la plasticité synaptique, l'apprentissage et la mémoire. Plus récemment encore, des données provenant de plusieurs études mettent en évidence l'implication de la voie de signalisation des rétinoïdes dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer (MA).

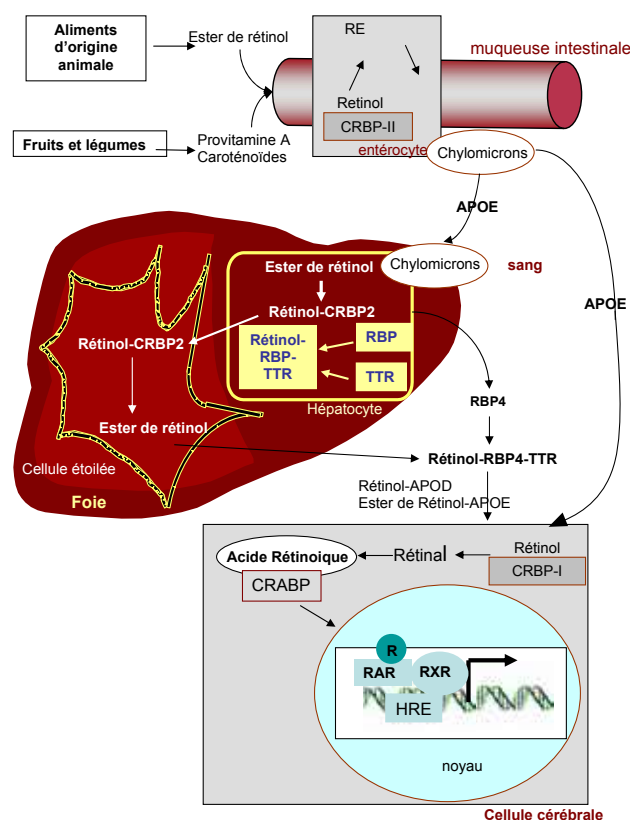
### MÉTABOLISME ET TRANSPORT DE LA VITAMINE A (FIGURE 1)

Pour les mammifères supérieurs la vitamine A provient exclusivement de l'alimentation : soit sous forme de vitamine préformée (dans sa forme majoritaire il s'agit de rétinol estérifié par des acides gras à longues chaînes comme le rétinyl palmitate) présente dans les produits animaux, ou bien sous forme de caroténoïdes provitaminiques tels que le  $\beta$ -carotène, l' $\alpha$ -carotène, la  $\beta$ -cryptoxanthine, présents dans les aliments d'origine végétale. On recommande\* actuellement que 60 % de l'apport en vitamine A soit sous la forme de caroténoïdes (sources végétales) et 40 % sous forme de rétinol (sources animales).

L'ester de rétinol doit être hydrolysé avant d'être absorbé au niveau intestinal. L'efficacité d'absorption est meilleure pour la vitamine A préformée (80 à 90 %) que pour les caroténoïdes (50-60 %). Le carotène est converti en rétinol au niveau de la

muqueuse intestinale. Le rétinol est ensuite estérifié dans les cellules de la muqueuse par la LRAT (Lecithin Retinol Acyltransférase). Le rétinyl ester (RE) résultant de cette catalyse est incorporé dans les chylomicrons et absorbé *via* le système lymphatique [2]. Dans des conditions nutritionnelles normales, la plupart de la vitamine A de l'organisme est stockée dans le foie (essentiellement sous forme de RE) dont une part dans les hépatocytes et la majorité sous forme de gouttelettes lipidiques dans les cellules étoilées du foie, encore appelées cellules de Ito. En fonction des besoins de l'organisme, elle sera alors mobilisée vers les tissus cibles [3].

FIGURE 1 : Métabolisme et action cellulaire de la vitamine A



\* MARTIN A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française, Tec & Doc, ed. France : CNERNA-CNRS, AFSSA, 2001.

Pour ce faire, le RE est hydrolysé et le rétinol libre est ensuite complexé à la « Retinol Binding Protéin » (RBP4). Approximativement 95 % de la RBP circule dans le plasma sous forme d'un complexe avec une autre protéine de transport la Transthyretine (TTR). Le rétinol est capté par la cellule cible grâce à une interaction entre la RBP4 et son récepteur membranaire STRA6. Le rétinol pénètre ainsi dans le cytoplasme où il se lie avec la « Cellular Retinol Binding Protein 1 » (CRBP1), et où il est transformé en acide rétinoïque tout-*trans*. L'étape limitante de cette transformation est l'oxydation du rétinol en rétinol et l'étape finale est l'oxydation du rétinol en acide rétinoïque. L'AR est ensuite conduit au noyau par les « Cellular Retinoic Acid Binding Proteins I et II » (CRABP I et II), où, par l'intermédiaire d'une liaison à ses récepteurs nucléaires, facteurs de transcription, il exerce son rôle en induisant ou réprimant, selon les cas, la transcription de gènes cibles.

## LES RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES DE L'ACIDE RÉTINOÏQUE

L'activation des facteurs de transcription nucléaires par l'AR a été découverte en 1987. On sait maintenant qu'il existe deux sortes de récepteurs de l'acide rétinoïque : le RAR (qui lie l'acide tout-*trans* et l'acide 9-*cis* rétinoïque) et le récepteur le RXR (qui lie la forme 9-*cis*)<sup>[4]</sup>. Ces récepteurs appartiennent à une superfamille de récepteurs nucléaires dans laquelle ont été trouvés également des récepteurs d'autres nutriments tels que, par exemple :

- des récepteurs d'acides gras comme les PPAR,
- des récepteurs de la vitamine D comme les VDR,
- des récepteurs d'hormones, comme les TR récepteurs des hormones thyroïdiennes,
- ou des récepteurs des glucocorticoïdes tels que les GR.

Ces récepteurs nucléaires sont des facteurs de transcription qui en présence de leur ligand, et en association avec des co-activateurs ou co-répresseurs, régulent positivement ou négativement l'expression de leurs gènes cibles. RAR se lie au génome principalement au niveau de son élément de réponse (RARE) sous forme de dimère avec le RXR qui lui agit indépendamment de son ligand. Il semble que le dimère RAR/RXR régule environ 500 gènes<sup>[1]</sup>.

Certains auteurs ont montré que l'AR peut également agir selon une voie non génomique. Cette action ultra rapide inclurait la formation des spinules dans la rétine, la régulation des GAP jonctions et des effets sur les épines dendritiques de l'hippocampe.

## LA VITAMINE A ET LE CERVEAU ADULTE

### • LA VOIE DE SIGNALISATION DE L'ACIDE RÉTINOÏQUE DANS LE CERVEAU

Au cours du développement, la vitamine A et plus précisément l'acide rétinoïque joue un rôle clé dans la structuration cérébrale, la neurogenèse, l'adressage neuronal et la poussée des neurites. Des études récentes rapportent que les rétinoïdes jouent également un rôle important dans le système nerveux central adulte,<sup>[5-7]</sup> en particulier dans des régions où la plasticité neuronale est très importante comme l'hippocampe, le cortex préfrontal médian ainsi que les régions rétro splénales. Un ensemble de données montre également l'importance de l'acide rétinoïque dans le fonctionnement du striatum et du noyau accumbens. D'autres travaux ont montré que le striatum synthétise l'acide rétinoïque et contient toute la machinerie moléculaire associée à son métabolisme et à son activité.

### • VITAMINE A ET VIEILLISSEMENT

Une forte perturbation du métabolisme de la vitamine A apparaît au cours du vieillissement. Elle peut conduire à des concentrations élevées de cette vitamine dans le foie<sup>[8]</sup> alors que dans le même temps la capacité de l'organisme à mobiliser les réserves hépatiques de rétinol et à les utiliser efficacement semble fortement affectée chez l'homme âgé<sup>[9]</sup>. Il en résulte une diminution de la biodisponibilité cellulaire en acide rétinoïque qui se traduit chez l'animal âgé, dans plusieurs tissus cibles (foie, cerveau, etc.), par une baisse d'activité de la voie de signalisation des rétinoïdes<sup>[10,11]</sup>. Cette baisse d'activité des rétinoïdes, dans les tissus cibles, a également été mise en évidence chez l'homme âgé<sup>[12]</sup>.

La contribution originale de l'Unité de Nutrition et Neurosciences (U2N) à ces recherches, en collaboration avec l'Equipe de Neurosciences Cognitives de Robert Jaffard<sup>[13]</sup>, a été :

- la mise en évidence du rôle clé de la baisse d'activité cellulaire de la vitamine A dans l'étiologie de déficits mnésiques spécifiques associés au vieillissement,
- la découverte de la restauration de ces capacités mnésiques par un traitement par l'acide rétinoïque (AR),
- la démonstration de l'efficacité d'une supplémentation nutritionnelle en vitamine A chez les animaux adultes qui permet à la fois le maintien de l'activité de sa voie de signalisation et prévient l'apparition de troubles mnésiques spécifiques liés au vieillissement<sup>[14]</sup>.

## NOTES

[1] Blomhoff R, Blomhoff HK. Overview of retinoid metabolism and function. *J Neurobiol.* 2006 Jun; 66: 606-30.

[2] Harrison EH. Mechanisms of digestion and absorption of dietary vitamin A. *Annu Rev Nutr.* 2005; 25: 87-103.

[3] Bellovino D, Aprea M, Gragnoli S, Massimi M, Gaetani S. Vitamin A transport: in vitro models for the study of RBP secretion. *Mol Aspects Med.* 2003 Dec; 24: 411-20.

[4] Bastien J, Rochette-Egly C. Nuclear retinoid receptors and the trans-

cription of retinoid-target genes. *Gene.* 2004 Mar 17; 328: 1-16.

[5] Lane MA, Bailey SJ. Role of retinoid signalling in the adult brain. *Prog Neurobiol.* 2005 Mar; 75: 275-93.

[6] Bremner JD, McCaffery P. The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007 Jul 10.

[7] Tafti M, Ghyselink NB. Functional implication of the vitamin A signaling pathway in the brain. *Arch Neurol.* 2007 Dec; 64: 1706-11.

[8] van der Loo B, Labugger R, Aebischer CP, Bachschmid M, Spitzer V, Kilo J, Altwegg L, Ullrich V, Luscher TF. Age-related changes of vitamin A status. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004 Jan; 43: 26-30.

[9] Azais-Braesco V, Moriniere C, Guesne B, Partier A, Bellenand P, Baguelin D, Grolier P, Alix E. Vitamin A status in the institutionalized elderly. Critical analysis of four evaluation criteria: dietary vitamin A intake, serum retinol, relative dose-response test (RDR) and impression cytology with transfer (ICT). *Int J Vitam Nutr Res.* 1995; 65: 151-61.

[10] Pallet V, Azais-Braesco V, Enderlin V, Grolier P, Noel-Suberville C, Garcin H, Higuieret P. Aging decreases retinoic acid and triiodothyronine nuclear expression in rat liver: exogenous retinol and retinoic acid differentially modulate this decreased expression. *Mech Ageing Dev.* 1997 Dec 15; 99: 123-36.

[11] Enderlin V, Alfos S, Pallet V, Garcin H, Azais-Braesco V, Jaffard R, Higuieret P. Aging decreases the abundance of retinoic acid (RAR) and triiodothyronine (TR) nuclear receptor mRNA in rat brain: effect of the

administration of retinoids. *FEBS Lett.* 1997 Aug 4; 412: 629-32.

[12] Feart C, Mingaud F, Enderlin V, Husson M, Alfos S, Higuieret P, Pallet V. Differential effect of retinoic acid and triiodothyronine on the age-related hypo-expression of neurogranin in rat. *Neurobiol Aging.* 2005 May; 26: 729-38.

[13] Etchamendy N, Enderlin V, Mari-ghetto A, Vouimba RM, Pallet V, Jaffard R, Higuieret P. Alleviation of a selective age-related relational memory deficit in mice by pharmacologically induced

Il est aujourd'hui bien admis qu'il existe une relation étroite entre le niveau d'activité cérébrale de la voie d'action des rétinoïdes, l'expression de gènes cibles codant pour des protéines neuronales impliquées dans certains processus de plasticité [19] et les performances mnésiques [14].

L'ensemble de ces données suggère qu'une régulation précise de l'expression des gènes contrôlés par les rétinoïdes est fondamentalement importante pour le fonctionnement optimal du cerveau et pour le maintien des performances de mémoire.

#### • VITAMINE A ET MALADIE D'ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer (MA) est la démence la plus répandue chez les sujets âgés. C'est une maladie chronique dégénérative caractérisée par la détérioration progressive des fonctions cognitives incluant la mémoire, le jugement, la prise de décision, le langage, l'orientation, etc. Les symptômes cliniques incluent les altérations de plasticité neuronale (par exemple la perte sélective des neurones et des synapses) et la formation de plaques séniles extracellulaires constituées de peptides  $\beta$ -amyloïdes (A $\beta$ ) ainsi que d'enchevêtrements neurofibrillaires intracellulaires.

Récemment, des données issues de plusieurs études séparées apportent des arguments en faveur d'un rôle de la voie de signalisation de l'acide rétinoïque dans l'étiologie de la MA. Tout d'abord, Goodman [16] a démontré les liens génétiques entre cette voie de signalisation et la MA, en mettant en évidence que les *loci* les plus fréquemment trouvés modifiés chez les sujets atteints de la maladie étaient systématiquement situés sur des clusters très proches de gènes codant pour des protéines ayant un rôle majeur dans le métabolisme et la signalisation des rétinoïdes, à savoir : CYP26, RAR $\alpha$ , RXR $\beta$ , RXR $\gamma$ , CRABP-II et RBP par exemple. CYP26 est un cytochrome P450 impliqué dans le catabolisme de l'AR et participant de ce fait au contrôle du niveau d'AR dans les tissus. Par ailleurs, une diminution de la concentration de rétinol sérique a été révélée chez les patients Alzheimer, ainsi qu'une diminution de l'expression et de l'activité de la rétinaldéhyde désydrégénase, enzyme impliquée dans la production de l'AR. Une diminution de la biodisponibilité de l'AR liée à l'âge ou à la dérégulation de gènes codant pour des protéines du métabolisme des rétinoïdes et entraînant des altérations dans l'expression de gènes cibles de ceux-ci, pourrait alors être fortement impliquée dans l'étiologie de la forme tardive (ou sporadique) de la MA [14, 17].

#### 1/ Les transporteurs de la vitamine A et la maladie d'Alzheimer

L'apolipoprotéine E (ApoE), apolipoprotéine majeure du liquide cébrospinal, participerait en complément de RBP au transport du rétinol et des rétinyl esters dans le cerveau. L'allèle  $\epsilon$ 4 de son gène a été identifié comme un facteur de risque de la MA ; il semble favoriser l'agrégation des peptides A $\beta$ . En revanche un effet protecteur de l'allèle  $\epsilon$ 2 de l'ApoE, connu comme étant le meilleur transporteur des rétinoïdes, a été trouvé dans plusieurs études. Les niveaux de lipocaline apolipoprotéine D, un autre transporteur du rétinol dans le système nerveux central est augmenté dans les neurones de patients atteints de la MA. Une régulation positive de son expression par l'AR a été observée *in vitro*.

#### 2/ Vitamine A et enchevêtrements neurofibrillaires

Parmi les gènes potentiellement régulés par l'AR, on trouve un gène codant pour la protéine  $\tau$  encore appelée MAPT pour « Microtubules-Associated-Protein  $\tau$  », et qui est la protéine prépondérante dans la formation des enchevêtrements neurofibrillaires.

#### 3/ Vitamine A et $\beta$ -amyloïdes (A $\beta$ ) (FIGURE 2)

La voie biochimique de synthèse des peptides A $\beta$ , peptides constituants de la plaque sénile, est une voie pathologique appelée voie amyloïdogénique. Elle comporte deux séquences de clivages endoprotéolytiques successifs de la protéine APP (A $\beta$  Precursor Protein) catalysées par deux protéases distinctes les  $\beta$ - et  $\gamma$ - secrétases. La  $\beta$ -secrétase ou «  $\beta$ -site cleaving enzyme » (BACE) est hautement exprimée dans le cerveau des patients et est localisée sur les sites de production du peptide A $\beta$ . Le clivage de l'APP par la  $\beta$ -secrétase génère des fragments APP $\beta$  dans l'espace extracellulaire. La  $\gamma$ -secrétase intervient ensuite pour cliver la partie, issue du précédent clivage qui est demeurée dans la membrane. Cette deuxième étape protéolytique produit le peptide A $\beta$  le composant extracellulaire des plaques séniles. En condition physiologique, l'APP peut aussi être protéolysée par une voie non amyloïdogénique. Cette autre voie de dégradation de l'APP comporte une étape protéolytique par une  $\alpha$ -secrétase, dans la séquence A $\beta$ , empêchant ainsi définitivement la production du peptide A $\beta$ . Cette activité  $\alpha$ -secrétase est attribuée aux métaloprotéases ADAM9 et ADAM10.

normalization of brain retinoid signaling. *J Neurosci*. 2001 Aug 15; 21: 6423-9.

- [14] Mingaud F, Mormede C, Etchamendy N, Mons N, Niedergang B, Wietrzyk M, Pallet V, Jaffard R, Krezel W, et al. Retinoid hyposignaling contributes to aging-related decline in hippocampal function in short-term/working memory organization and long-term declarative memory encoding in mice. *J Neurosci*. 2008 Jan 2; 28: 279-91.

- [15] Husson M, Enderlin V, Alfos S, Boucheron C, Pallet V, Higuieret P.

Expression of neurogranin and neuromodulin is affected in the striatum of vitamin A-deprived rats. *Brain Res Mol Brain Res*. 2004 Apr 7; 123: 7-17.

- [16] Goodman AB, Pardee AB. Evidence for defective retinoid transport and function in late onset Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Mar 4; 100: 2901-5.
- [17] Goodman AB. Retinoid receptors, transporters, and metabolizers as therapeutic targets in late onset Alzheimer disease. *J Cell Physiol*. 2006 Dec; 209: 598-603.

- [18] Corcoran JP, So PL, Maden M. Disruption of the retinoid signaling pathway causes a deposition of amyloid beta in the adult rat brain. *Eur J Neurosci*. 2004 Aug; 20: 896-902.

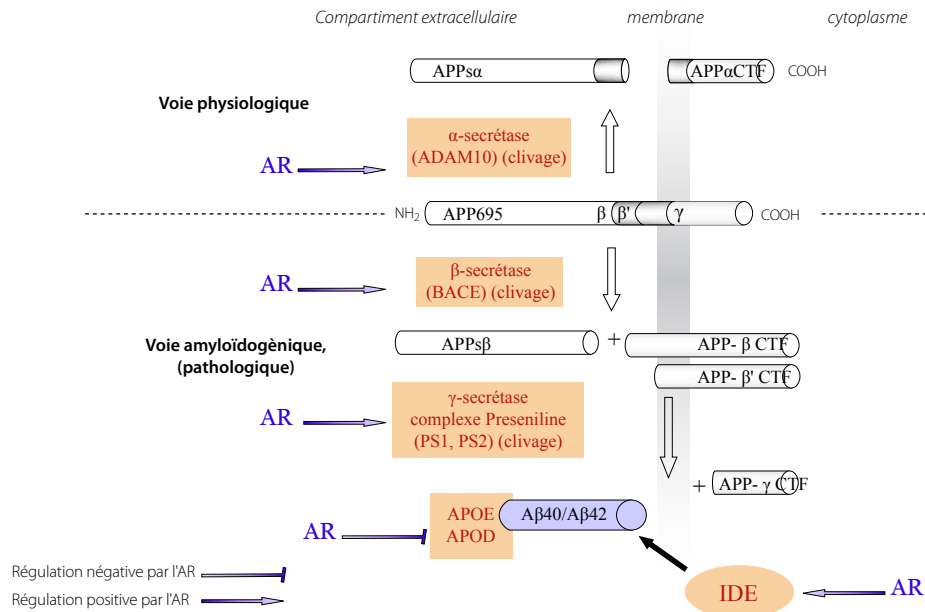
- [19] Husson M, Enderlin V, Delacourte A, Ghenimi N, Alfos S, Pallet V, Higuieret P. Retinoid acid normalizes nuclear receptor mediated hypo-expression of proteins involved in beta-amyloid deposits in the cerebral cortex of vitamin A deprived rats. *Neurobiol Dis*. 2006 Jul; 23: 1-10.

- [20] Ono K, Yoshiike Y, Takashima A, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M. Vitamin A exhibits potent anti-amyloidogenic and fibril-destabilizing effects *in vitro*. *Exp Neurol*. 2004 Oct; 189: 380-92.

- [21] Sahin M, Karazum SB, Perry G, Smith MA, Aliciguzel Y. Retinoid acid isomers protect hippocampal neurons from amyloid-beta induced neurodegeneration. *Neurotox Res*. 2005; 7: 243-50.

- [22] Ding Y, Qiao A, Wang Z, Goodwin JS, Lee ES, Block ML, Allsbrook M, McDonald MP, Fan GH. Retinoic acid attenuates beta-amyloid deposition and rescues memory deficits in an Alzheimer's disease transgenic mouse model. *J Neurosci*. 2008 Nov 5; 28: 11622-34.

FIGURE 2 : Acide rétinoïque et processus de dégradation de la protéine précurseur du peptide A



Il a été montré que l'hypoactivité de la voie de signalisation des rétinoïdes entraîne la formation anormale et le dépôt des peptides A $\beta$  [19]. Ceci a été montré en particulier chez des rats carencés en vitamine A. Après consommation pendant 1 an d'une alimentation totalement dépourvue de cette vitamine, les animaux présentaient une hypoactivation de la voie de signalisation de la vitamine A, et avaient développé des dépôts  $\beta$ -amyloïdes dans leur cerveau. Des données supplémentaires ont révélé que la carence en vitamine A, génératrice d'une diminution de la biodisponibilité de l'AR, induit une activation de la voie amyloïdogène dans le cortex des rats, structure connue comme étant la première altérée par la maladie [19].

La vitamine A ou ses dérivés, par l'intermédiaire des récepteurs, sont également à même d'inhiber ou de stabiliser les agrégats A $\beta$  préformés prévenant ainsi la formation des plaques [20, 21]. Il y a de nombreuses données biochimiques qui vont dans le sens de l'implication de l'hypoactivité de la voie de signalisation de la vitamine A dans la formation de A $\beta$ . En effet, comme on le voit sur la figure 2, les étapes clés du processus de formation des peptides amyloïdes sont sous le contrôle de protéines dont l'expression a été montrée *in vitro* comme étant régulée par l'AR. Ceci comprend : APP, la  $\beta$ -secrétase, les preseniline 1 et 2 (PS1 et PS2), deux protéines du complexe  $\gamma$ -secrétase ainsi que ADAM10. De manière intéressante, une étude *in vitro* montre qu'un traitement par l'AR augmente l'expression de ADAM10 au niveau protéique, suggérant ainsi que l'AR induit un basculement dans la dégradation de l'APP, en faveur de la voie  $\alpha$ -secrétase ou voie dite physiologique.

L'Insulin Degrading Enzyme (IDE), une métalloprotéase responsable de la dégradation de l'insuline a été montrée

comme jouant un rôle capital dans la dégradation du peptide A $\beta$  à la fois *in vitro* et *in vivo*. IDE a été mis en évidence dans le liquide cébrospinal. Son niveau d'activité, la quantité de ses protéines ou ARNm exprimés sont diminués dans le cerveau des malades et sont associés à une diminution de la quantité de dépôts A $\beta$ . Ceci suggère que l'augmentation de l'activité IDE pourrait induire une diminution du risque de développer la MA. Or, le promoteur du gène codant pour IDE présente un élément de réponse aux RAR (RARE), zone préférentielle de fixation des récepteurs de l'AR, et la transcription de IDE est régulée positivement par l'AR.

Enfin, des travaux récents laissent supposer que l'AR pourrait être considéré comme un agent thérapeutique potentiel pour le traitement de la MA. L'administration d'AR à des souris transgéniques développant les lésions de type Alzheimer, induit, en effet, une importante diminution des dépôts amyloïdes et des enchevêtrements neurofibrillaires [22].

## CONCLUSION

L'ensemble de ces données suggère qu'une régulation très précise de l'expression des gènes "médiée" par les rétinoïdes est cruciale pour un fonctionnement cérébral optimal, et apporte des arguments en faveur d'un rôle important de la vitamine A, via ses récepteurs nucléaires dans les multiples processus impliqués dans la formation des plaques séniles.

Dans une perspective de prévention nutritionnelle de la maladie d'Alzheimer, il sera nécessaire de mieux comprendre l'implication de l'hypoactivité de la voie de signalisation des rétinoïdes, se mettant en place naturellement au cours du vieillissement, dans la genèse des lésions pathologiques.

Contact : Claudie Gestin - Tél : 33 (0)5 56 36 00 44

Organisation nationale interprofessionnelle des graines et fruits oléagineux  
12, avenue George V - 75008 PARIS - FRANCE

Institut des Corps Gras

11 rue G. Monge - Parc Industriel Bersol 2 - 33600 PESSAC - FRANCE

## NEUROLOGIE

*Mc Donald JM, Savva GM, Brayne C, Welzel AT, Forster G, Shankar GM, Selkoe DJ, Ince PG, Walsh DM*  
**Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. The presence of sodium dodecyl sulphate-stable Abeta dimers is strongly associated with Alzheimer-type dementia.**

Brain. 2010 May; 133(Pt 5): 1328-41.

*Cole GM, Frautschy SA*  
**DHA may prevent age-related dementia.**

J Nutr. 2010. Apr; 140(4): 869-74.

*Alvarez S, Blanco A, Fresno M, Muñoz-Fernández MA*  
**Nuclear factor-kappaB activation regulates cyclooxygenase-2 induction in human astrocytes in response to CXCL12: role in neuronal toxicity.**

J Neurochem. 2010 May 1; 113(3): 772-83.

*Caselli RJ, Walker D, Sue L, Sabbagh M, Beach T*  
**Amyloid load in nondemented brains correlates with APOE ε4.**

Neurosci Lett. 2010 Apr 12; 473(3): 168-71.

*McNamara RK, Able J, Jandacek R, Rider T, Tso P, Eliassen JC, Alfieri D, Weber W, Jarvis K, DelBello MP, Strakowski SM, Adler CM*

**Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study.**

Am J Clin Nutr. 2010 Apr; 91(4): 1060-7.

*Fraser T, Tayler H, Love S*  
**Fatty acid composition of frontal, temporal and parietal neocortex in the normal human brain and in Alzheimer's disease.**

Neurochem Res. 2010 Mar; 35(3): 503-13.

## CANCER

*Zhang Y, Zhou L, Bao YL, Wu Y, Yu CL, Huang YX, Sun Y, Zheng LH, Li YX*

**Butyrate induces cell apoptosis through activation of JNK MAP kinase pathway in human colon cancer RKO cells.**

Chem Biol Interact. 2010 May 14; 185(3): 174-81.

*Panupinthu N, Lee HY, Mills GB*  
**Lysophosphatidic acid production and action: critical new players in breast cancer initiation and progression.**

Br J Cancer. 2010 Mar 16; 102(6): 941-6.

*Fagherazzi G, Fabre A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F*

**Serum cholesterol level, use of a cholesterol-lowering drug, and breast cancer: results from the prospective E3N cohort.**

Eur J Cancer Prev. 2010 Mar; 19(2): 120-5.

*Hoelt B, Linseisen J, Beckmann L, Müller-Decker K, Canzian F, Hüsing A, Kaaks R, Vogel U, Jakobsen MU, Overvad K, Hansen RD, Knüppel S, Boeing H, Trichopoulos A, Koumantaki Y, Trichopoulos D, Berrino F, Palli D, Panico S, Tumino R, Bueno-de-Mesquita HB, van Duynhoven FJ, van Gils CH, Peeters PH, Dumeaux V, Lund E, Huerta Castaño JM, Muñoz X, Rodríguez L, Barricarte A, Manjer J, Jirström K, Van Guelpen B, Hallmans G, Spencer EA, Crowe FL, Khaw KT, Wareham N, Morois S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Chajes V, Jenab M, Boffetta P, Vineis P, Mouw T, Norat T, Riboli E, Nieters A*

**Polymorphisms in fatty-acid-metabolism-related genes are associated with colorectal cancer risk.**

Carcinogenesis. 2010 Mar; 31(3): 466-72.

## MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

*Natarajan P, Ray KK, Cannon CP*  
**High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies.**

J Am Coll Cardiol. 2010 Mar 30; 55(13): 1283-99.

*Johnson HM, Gossett LK, Piper ME, Aeschlimann SE, Korcarz CE, Baker TB, Fiore MC, Stein JH*  
**Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function : 1-year outcomes from a randomized clinical trial.**

J Am Coll Cardiol. 2010 May 4; 55(18): 1988-95.

*Zhang YL, Cao YJ, Zhang X, Liu HH, Tong T, Xiao GD, Yang YP, Liu CF*

**The autophagy-lysosome pathway: a novel mechanism involved in the processing of oxidized LDL in human vascular endothelial cells.**

Biochem Biophys Res Commun. 2010 Apr 2; 394(2): 377-82.

*Micha R, King IB, Lemaitre RN, Rimm EB, Sacks F, Song X, Siscovick DS, Mozaffarian D*  
**Food sources of individual plasma phospholipid trans fatty acid isomers: the Cardiovascular Health Study.**

Am J Clin Nutr. 2010 Apr; 91(4): 883-93.

*Xu J, Dang Y, Ren YR, Liu JO*  
**Cholesterol trafficking is required for mTOR activation in endothelial cells.**

Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Mar 9; 107(10): 4764-9.

## OBÉSITÉ

*Brinkworth GD, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM*  
**Renal function following long-term weight loss in individuals with abdominal obesity on a very-low-carbohydrate diet vs high-carbohydrate diet.**

J Am Diet Assoc. 2010 Apr; 110(4): 633-8.

*Joffe YT, van der Merwe L, Carstens M, Collins M, Jennings C, Levitt NS, Lambert EV, Goedecke JH*  
**Tumor necrosis factor-alpha gene -308 G/A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake, serum lipids, and obesity risk in black South African women.**

J Nutr. 2010 May; 140(5): 901-7.

*Bakker GC, van Erk MJ, Pellis L, Wopereis S, Rubingh CM, Cnubben NH, Kooistra T, van Ommen B, Hendriks HF*

**An antiinflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men: a nutrigenomics approach.**

Am J Clin Nutr. 2010 Apr; 91(4): 1044-59.

*Pi J, Leung L, Xue P, Wang W, Hou Y, Liu D, Yehuda-Shnaidman E, Lee C, Lau J, Kurtz TW, Chan JY*  
**Deficiency in the nuclear factor E2-related factor-2 transcription factor results in impaired adipogenesis and protects against diet-induced obesity.**

J Biol Chem. 2010 Mar 19; 285(12): 9292-300.

*Kennedy A, Martinez K, Schmidt S, Mandrup S, LaPoint K, McIntosh M*

**Antiobesity mechanisms of action of conjugated linoleic acid.**

J Nutr Biochem. 2010 Mar; 21(3): 171-9.

Contact : Claudie Gestin - Tél : 33 (0)5 56 36 00 44

Organisation nationale interprofessionnelle des graines et fruits oléagineux  
12, avenue George V - 75008 PARIS - FRANCE

Institut des Corps Gras

11 rue G. Monge - Parc Industriel Bersol 2 - 33600 PESSAC - FRANCE

## ICO 2010 : XIe International Congress on Obesity

11-15 juillet 2010

Lieu : Stockholm, Suède  
Site : [www.ico2010.org](http://www.ico2010.org)

## 19<sup>th</sup> International Symposium on Plant Lipids

11-16 juillet 2010

Lieu : Cairns, Australie  
Site : [www.ispl2010.org](http://www.ispl2010.org)

## 25<sup>ème</sup> Conférence sur les polyphénols

23-27 août 2010

Lieu : Montpellier, France  
Organisateur : INRA  
Site : [www1.montpellier.inra.fr](http://www1.montpellier.inra.fr)

## The 58<sup>th</sup> International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research

29 août – 2 septembre 2010

Lieu : Berlin, Allemagne  
Site : [www.ga2010.de](http://www.ga2010.de)

## 3<sup>rd</sup> International EAAP Symposium on Energy and Protein Metabolism and Nutrition

6-10 septembre 2010

Lieu : Parme, Italie  
Site : [www.newteam.it/isep2010](http://www.newteam.it/isep2010)

## 51<sup>th</sup> Conference on the Bioscience of Lipids

7-11 septembre 2010

Lieu : Bilbao, Espagne  
Organisateur : ICBL  
Site : [www.icbl.unibe.ch](http://www.icbl.unibe.ch)

## Université d'été de Nutrition – CRNH Auvergne

15- 17 septembre 2010

Lieu : Clermont-Ferrand, France  
Organisateur : CRNH Auvergne  
Site : [www2.clermont.inra.fr/univete/](http://www2.clermont.inra.fr/univete/)

## Symposium IFN – Les allergies alimentaires

21 septembre 2010

Lieu : Paris, France  
Organisateur : Institut Français pour la Nutrition  
Site : [www.ifn.asso.fr](http://www.ifn.asso.fr)

## GERLI – 7<sup>ème</sup> Congrès de Lipidomique

3-6 octobre 2010

Lieu : Anglet-Biarritz, France  
Organisateur : GERLI  
Site : [www.gerli.com](http://www.gerli.com)

## Salon International de l'Alimentation : SIAL 2010

17-21 octobre 2010

Lieu : Paris Nord-Villepinte, France  
Organisateur : SIAL  
Site : [www.sial.fr](http://www.sial.fr)

## IDOF 2010 – 1<sup>st</sup> International Diabetes and Obesity Forum

21-23 octobre 2010

Lieu : Athènes, Grèce  
Site : [www.idof2010.com](http://www.idof2010.com)

## NUCE 2010: Nutraceutical, cosmeceutical and functional foods & drinks

26-28 octobre 2010

Lieu : Milan, Italie  
Site : [www.nuce.pro](http://www.nuce.pro)

## The 2010 EUPHA Conference : 3<sup>rd</sup> European Public Health Conference

10-13 novembre 2010

Lieu : Amsterdam, Pays-Bas  
Site : [www.eupha.org](http://www.eupha.org)

## Health Ingredients Europe : HIE 2010

16-18 novembre 2010

Lieu : Madrid, Espagne  
Site : [www.hieurope.ingredientsnetwork.com](http://www.hieurope.ingredientsnetwork.com)

## 8<sup>th</sup> Euro Fed Lipid Congress : «Oils, Fats and Lipids: Health & Nutrition, Chemistry & Energy»

21-24 novembre 2010

Lieu : Munich, Allemagne  
Organisateur : EuroFedLipid  
Site : [www.eurofedlipid.org](http://www.eurofedlipid.org)

## 8<sup>èmes</sup> Journées Francophones de Nutrition (JFN 2010)

8-10 décembre 2010

Lieu : Lille, France  
Organisateur : Société Française de Nutrition  
Site : [www.jfn2010.com](http://www.jfn2010.com)

## Colloque IFN : Alimentation et développement durable

14 décembre 2010

Lieu : Paris, France  
Organisateur : Institut Français pour la Nutrition  
Site : [www.ifn.asso.fr](http://www.ifn.asso.fr)

# lipid'nutri<sup>+</sup>