

## Iso-, Neuroprostanes : des lipides bioactifs marqueurs du stress oxydant.

Les acides gras polyinsaturés, constituants majeurs des membranes cellulaires, sont aussi des précurseurs de nombreux métabolites générés enzymatiquement ou par un mécanisme oxydatif initié par des radicaux libres. La peroxydation radicalaire des acides arachidonique et docosahexaénoïque conduit, *in vivo*, à la formation des isoprostanes et des neuroprostanes. Ces lipides oxygénés possèdent un large spectre d'activités biologiques. Les isoprostanes sont à présent considérées comme les marqueurs du stress oxydant cellulaire les plus significatifs utilisés en clinique. Dans cette revue, certaines des techniques d'analyse sont présentées.

Les auteurs exposent également leur dernière stratégie de synthèse organique multi-étapes pour obtenir ces lipides oxydés.

T. Durand \*, V. Bultel-Poncé, A. Guy, C. Oger, J.-M. Galano.

Institut des Biomolécules Max Mousseron IBMM, UMR 5247 CNRS/UMI/UM2, Faculté de Pharmacie, 15. Av. Ch. Flahault, F-34093 Montpellier cedex 05, France.  
\* messagerie : Thierry.Durand@univ-montp1.fr  
Tél. : 33 4 11 75 95 30 Fax: 33 4 11 75 95 53

### INTRODUCTION

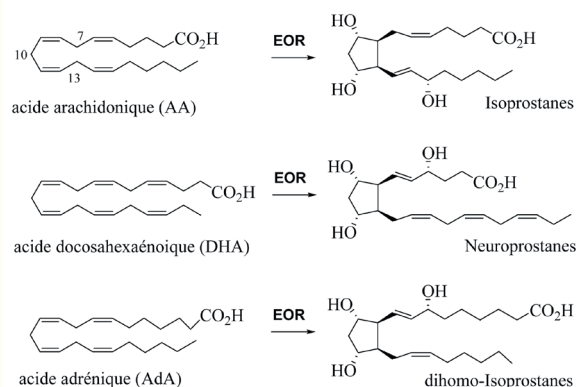
Les isoprostanes (IsoP) dérivent de la peroxydation radicalaire de l'acide arachidonique (AA, C20:4  $\omega$ 6) [1,6]. Chez les mammifères, cet acide gras est présent sous forme estérifiée majoritairement dans les phospholipides des membranes cellulaires. L'augmentation du taux des IsoP est mise en évidence dans de nombreuses pathologies comme par exemple celles générées par une ischémie/reperfusion, les maladies neurodégénératives, les maladies cardiovasculaires [7]. La quantification du stress oxydatif lipidique est alors effectuée par la mesure du taux des IsoP, à présent considérées comme les marqueurs standards de la peroxydation lipidique [1,8].

La peroxydation radicalaire de l'acide docosahexaénoïque (DHA, C22:6  $\omega$ 3), particulièrement concentré dans le cerveau humain et en particulier dans la matière grise, conduit à la formation des neuroprostanes (NeuroP) qui pourraient également devenir des marqueurs spécifiques du stress oxydatif neuronal [9,10]. Dans le cerveau, chez le primate et chez l'homme, la peroxydation de l'acide adrénique (AdA, C22:4  $\omega$ 6) présent dans la myéline, composant principal de la matière blanche, conduit aux diholo-isoprostanes (dihomo-IsoP) [Schéma 1] [11].

En 1990, Morrow et al ont mis en évidence la formation *in vivo* chez l'homme des IsoP, isomères de prostaglandines (PG), par un mécanisme non enzymatique impliquant la peroxydation radicalaire de l'AA [12,13].

Afin de déterminer si les IsoP possédaient des activités biologiques intrinsèques, la 15-F<sub>2t</sub>-IsoP a été injectée dans le rein de rat, dans une veine périphérique ou directement dans le rein, avec comme conséquence la réduction de la pression sanguine et du taux de filtration. Les IsoP ont donc des activités biologiques qui leur confèrent un rôle de

médiateur dans un contexte de stress oxydatif, en outre, du fait de leur fonction de marqueur, leur quantification dans l'urine et le plasma permet une mesure précise, non-invasive et représentative de la peroxydation lipidique chez l'homme [5,14].



### SCHÉMA 1

Métabolites dérivant de la peroxydation radicalaire de différents acides gras polyinsaturés (EOR : espèces oxygénées réactives)

Ces métabolites oxygénés possèdent différentes spécificités, ils sont des marqueurs des attaques oxydantes et ils possèdent des propriétés biologiques. Dans cette revue, nous présenterons les différentes techniques utilisées pour les quantifier, les différentes activités biologiques mises en évidence à ce jour, ainsi que notre dernière stratégie de synthèse.

## BIOSYNTHESE DES MÉTABOLITES CYCLIQUES DES ACIDES GRAS POLYINSATURÉS

Le bon fonctionnement de l'organisme dépend de l'équilibre entre un système de défense d'anti-oxydants endogènes ou amenés par l'alimentation, et les espèces capables de produire des espèces oxygénées réactives (EOR) et de propager une attaque oxydante visant les lipides, protéines, acides nucléiques au sein des cellules. A l'état naturel la forme stable du dioxygène est l'oxygène triplet qui est un diradical. La faible réactivité des radicaux de l'oxygène, comme l'anion superoxyde (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), leur confère leur qualité de régulateurs de certaines fonctions biologiques [15]. Cependant, certaines espèces radicalaires ou non (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), plus réactives encore sont générées par réactions en chaîne de la peroxydation, en particulier les radicaux hydroxyle (HO·) ou peroxyde (HOO·).

La peroxydation lipidique à partir de l'AA débute par l'abstraction d'un atome d'hydrogène par des espèces telles que HO· ou HOO·, à l'une des 3 positions bis-allyliques C-7, C-10, C-13 (Schéma 1). Le radical pentadiényle formé réagit avec une molécule de dioxygène moléculaire pour former un radical peroxyde qui subit alors une réaction de cyclisation intramoléculaire, appelé double exotrig, pour former un endoperoxyde et un cycle à 5 carbones. Le radical allylique généré réagit avec une deuxième molécule de dioxygène, ce qui termine la séquence réactionnelle en chaîne.

Finaleme nt la réduction de l'endoperoxyde et de l'hydroperoxyde allylique conduira à 4 régioisomères/séries d'IsoP [12,16]. Morrow et al ont montré que les séries 5 et 15 sont prépondérantes [17]. Par le même mécanisme, le DHA conduit à 8 régioisomères/séries de NeuroP dont les séries 4 et 20 prédominent [18] alors que l'AdA conduit à 4 régioisomères/séries de dihom-IsoP où les séries 7 et 17 sont les plus abondantes.

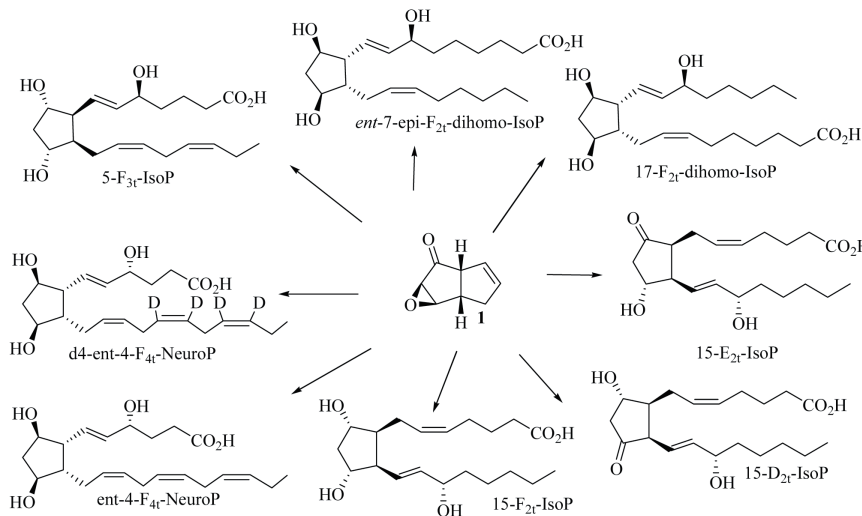
## NOMENCLATURE

La première classe d'IsoP découverte a été la série F, leur nom vient du fait que le squelette carboné (cycle à 5 carbones, chaînes latérales), est analogue à celui des PG. Cette analogie a conditionné la nomenclature utilisée pour les nommer, en particulier, l'alcool allylique est par convention de configuration absolue *S* pour décrire les IsoP. L'épimère de cette position, conduira à une configuration absolue *R* et le terme « épi » sera mentionné dans le nom de la molécule.

La principale différence entre les IsoP et les PG est structurale. En effet, dans le cas des IsoP, les chaînes latérales sont orientées en *cis* l'une par rapport à l'autre, alors que pour les PG l'orientation est *trans* [9]. Une autre différence est liée au fait que les IsoP sont formées in situ principalement estérifiées aux phospholipides et sont ensuite libérées dans les fluides biologiques par une

### SCHÉMA 2

Synthèses des IsoP/NeuroP  
à partir du céto-époxyde 1



- [1] J. D. Morrow, K. E. Hill, R. F. Burk, T. M. Nammour, K. F. Badr, L. J. Roberts II. A series of prostaglandin F<sub>2</sub>-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (1990) 9383-9387.
- [2] Chem. Phys. Lipids 128 (2004) 1-194.
- [3] U. Jahn, J. M. Galano, T. Durand. Beyond prostaglandins--chemistry and biology of cyclic oxygenated metabolites formed by free-radical pathways from polyunsaturated fatty acids. Angew. Chem. Int. Ed. 47 (2008) 5894-5955.
- [4] Lipid biochemistry, metabolism, and signaling. Chemical reviews 111 (2011) 5817-6512.
- [5] M. B. Kadiiska, B. C. Gladen, D. D. Baird, D. Germolec, L. B. Graham, C. E. Parker, A. Nyska, J. T. Wachsmann, B. N. Ames, S. Basu, N. Brot, G. A. Fitzgerald, R. A. Floyd, M. George, J. W. Heinecke, G. E. Hatch, K. Hensley, J. A. Lawson, L. J. Marnett, J. D. Morrow, D. M. Murray, J. Plastaras, L. J. Roberts II, J. Rokach, M. K. Shigenaga, R. S. Sohal, J. Sun, R. R. Tice, D. H. Van Thiel, D. Wellner, P. B. Walter, K. B. Tomer, R. P. Mason, J. C. Barrett. Biomarkers of Oxidative Stress Study II: Are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markers of CCl<sub>4</sub> poisoning? Free Radical Biology and Medicine 38 (2005) 698-710.
- [6] O. Berdeaux, O. Scruel, J.-L. Cracowski, T. Durand. F<sub>2</sub>-Isoprostanes: Review of Analytical Methods. Curr. Pharm. Anal. 2 (2006) 69-78.
- [7] K. S. Montine, J. F. Quinn, J. Zhang, J. P. Fessel, L. J. Roberts II, J. D. Morrow, T. J. Montine. Isoprostanes and related products of lipid peroxidation in neurodegenerative diseases. An overview on Isoprostane research: from Chemistry to Clinical Medicine. Chemistry and Physics of Lipids 128 (2004) 117-124.
- [8] S. Famm, J. D. Morrow. The Isoprostanes: Unique Products of Arachidonic Acid Oxidation-A Review. Curr. Med. Chem 10 (2003) 1723-1740.
- [9] J. Nourooz-Zadeh, E. H. Liu, E. Anggard, B. Halliwell. F<sub>4</sub>-isoprostanes: a novel class of prostanooids formed during peroxidation of docosahexaenoic acid (DHA). Biochem. Biophys. Res. Commun. 242 (1998) 338-344.
- [10] L. J. Roberts II, T. J. Montine, W. R. Markesbery, A. R. Tapper, P. Hardy, S. Chemtob, W. D. Dettbarn, J. D. Morrow. Formation of isoprostane-like compounds (neuroprostanes) in vivo from docosahexaenoic acid. J. Biol. Chem. 273 (1998) 13605-13612.
- [11] M. VanRollins, R. L. Waltjer, H. Yin, J. D. Morrow, T. J. Montine. F<sub>2</sub>-Dihomo-isoprostanes arise from free radical attack on adrenic acid. Journal of Lipid Research 49 (2008) 995-1005.
- [12] J. D. Morrow, T. M. Harris, L. J. Roberts, 2nd. Non cyclooxygenase oxidative formation of a series of novel prostaglandins : Analytical ramifications for measurement of eicosanoids. Anal. Biochem. 184 (1990) 1-10.
- [13] J. D. Morrow, K. E. Hill, R. F. Burk, T. M. Nammour, K. F. Badr, L. J. Roberts, 2nd. A series of prostaglandin F<sub>2</sub>-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (1990) 9383-9387.
- [14] G. L. Milne, H. Yin, J. D. Morrow. Human Biochemistry of the Isoprostane Pathway. Journal of Biological Chemistry 283 (2008) 15533-15537.
- [15] S. Magder. Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life? Critical Care 10 (2006) 201-208.

phospholipase [19] alors que les PG sont générées à partir de l'AA libre. En outre, la biosynthèse enzymatique des PG, via les cyclooxygénases, génère des métabolites énantiomériquement purs alors que la peroxydation radicalaire conduit à de nombreux stéréo- et régioisomères d'IsoP sous forme racémique.

Deux nomenclatures ont été décrites dans la littérature, celle de Rokach et al [20] et celle de Taber et al [21] qui a été reconnue par l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), et qui sera utilisée dans cette revue. La chaîne  $\alpha$  est la chaîne qui porte l'acide carboxylique, alors que la position de l'alcool allylique donne le numéro de la série.

## SYNTHÈSES TOTALES DES ISOP ET NEURO P

Notre équipe s'est attachée à la synthèse totale des métabolites d'AGPI, énantiomériquement enrichis, depuis presque une vingtaine d'années. Durant cette période plusieurs stratégies ont été développées, et ont convergé vers une plus grande flexibilité permettant la synthèse d'un grand nombre de métabolites lipidiques.

Par ailleurs, différentes stratégies de synthèse des IsoP et NeuroP ont été décrites dans la littérature, par d'autres équipes de chimistes et sont résumées dans une revue publiée en 2008 [9]. Nous développerons succinctement dans cette revue notre dernière stratégie mise au point récemment (Schéma 2).

Cette stratégie est basée sur l'obtention d'un intermédiaire clé, un bicyclo [3.3.0]octène céto-époxyde **1** [22] à partir duquel les synthèses divergent afin d'obtenir les différentes séries d'IsoP/NeuroP. Le 1,3-cyclooctadiène, commercial, subit une monoépoxydation suivie d'une réaction d'insertion dans un CH conduisant à un alcool bicyclique. Ce composé est déracémisé en présence de lipase Amano AK et les deux alcools énantiomériquement enrichis sont obtenus avec de très bons rendements.

L'alcool bicyclique est oxydé en énone en présence d'IBX suivi d'une époxydation régiosélective de l'énone pour obtenir le céto-époxyde **1** (Schéma 2). Après plusieurs étapes, réduction chimiosélective, protection, ozonolyse/réduction et protection régiosélective, les chaînes latérales sont introduites par réaction de Wittig et d'Horner-Wadworth-Emmons. Des modifications et protections orthogonales ont permis l'obtention des 15-F<sub>2t</sub>-, 15-D<sub>2t</sub>- et 15-E<sub>2t</sub>-IsoP, ent-7-F<sub>2t</sub>-dihomo-, 17-F<sub>2t</sub>-dihomo-IsoP et de l'ent-4-F<sub>4t</sub>-NeuroP [23-25].

## QUANTIFICATION DES ISOP ET ANALOGUES DANS LE PLASMA, L'URINE ET AUTRES FLUIDES BIOLOGIQUES

La quantité d'IsoP présentes dans les fluides biologiques dépend de nombreux facteurs dont, l'âge, le sexe et les variations physiopathologiques dues à différentes maladies. De plus des facteurs exogènes comme le régime alimentaire, la pratique de sport, le statut de fumeur affectent également le taux basal d'IsoP.

Un grand nombre de méthodologies sont à présent disponibles pour le dosage des IsoP [9, 41]. La chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) en ionisation chimique en mode négatif est de loin la plus couramment utilisée, l'identification et la quantification au moyen d'un étalon interne ont été largement validés. La fonction acide de l'IsoP est dérivée en ester pentafluorobenzyle, et les alcools en éther de triméthylsilyle. L'ionisation chimique conduit à des spectres de masse présentant peu de fragments. Les étalons internes sont majoritairement des IsoP deutérées commercialement disponibles. Cependant, en 2008 nous avons publié l'utilisation de la 4-F<sub>4t</sub>-NeuroP synthétique, comme étalon interne pour doser les F<sub>2t</sub>-IsoP. Cette molécule présente des caractéristiques physicochimiques très similaires à celle des F<sub>2t</sub>-IsoP mais une masse molaire plus élevée, ce qui réduit les interférences car les fragmentations caractéristiques de la 4-F<sub>4t</sub>-NeuroP présentent des valeurs de *m/z* différentes [26].

De la même façon que pour l'AA, l'attaque oxydante des radicaux libres sur le DHA conduit à la formation des NeuroP [9, 10]. Etant donné que le DHA est l'acide gras polyinsaturé majoritaire dans les neurones, la quantification des NeuroP peut représenter un index de peroxydation neuronale. La quantité de F<sub>4t</sub>-NeuroP par GC-MS-NICI dans les tissus du lobe temporal de patients décédés des suites de la maladie d'Alzheimer est le double de celle issue d'un cerveau sain. Montine et al [7] ont détecté des quantités élevées d'IsoP, de NeuroP et d'isofuranes (IsoF) dans les zones lésées de cerveau de patients décédés après avoir développé la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson. Dans le fluide cébrospinal les quantités de ces métabolites sont en augmentation dès les premiers stades de la maladie. Cependant le dosage des IsoP dans les urines et le plasma ne montre aucune différence par rapport au témoin.

Les analyses par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) utilisées pour le dosage des IsoP utilisent la LC en phase inverse et l'électrospray ESI/MS en mode positif. Les échantillons biologiques peuvent être purifiés par colonne d'immuno-affinité (IAC) puis ensuite sur phase

[16] W. A. Pryor, J. P. Stanley, E. Blair. Autoxidation of polyunsaturated fatty acids: II. A suggested mechanism for the formation of TBA-reactive materials from prostaglandin-like endoperoxides. *Lipids* 11 (1976) 370-379.

[17] J. D. Morrow, T. A. Minton, K. F. Badr, I. Roberts, L. Jackson. Evidence that the F<sub>2</sub>-isoprostane, 8-epi-prostaglandin F<sub>2</sub>[alpha], is formed in vivo. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism* 1210 (1994) 244-248.

[18] H. Yin, N. A. Porter, J. D. Morrow. Separation and identification of F<sub>2</sub>-isoprostane regioisomers and diastereomers by novel liquid chromatographic/mass spectrometric methods. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 827 (2005) 157-64.

[19] D. M. Stafforini, J. R. Sheller, T. S. Blackwell, A. Sapirstein, F. E. Yull, T. M. McIntyre, J. V. Bonventre, S. M. Prescott, L. J. Roberts. Release of Free F<sub>2</sub>-isoprostanes from Esterified Phospholipids Is Catalyzed by Intracellular and Plasma Platelet-activating Factor Acetylhydrolases. *Journal of Biological Chemistry* 281 (2006) 4616-4623.

[20] J. Rokach, S. P. Khanapure, S. W. Hwang, M. Adiyaman, J. A. Lawson, G. A. FitzGerald. Nomenclature of isoprostanes: a proposal. *Prostaglandins* 54 (1997) 853-873.

[21] D. F. Taber, J. D. Morrow, L. J. Roberts, II. A nomenclature system for isoprostanes. *Prostaglandins* 53 (1997) 63-67.

[22] C. Oger, Y. Brinkmann, S. Bouazzaoui, T. Durand, J.-M. Galano. Stereoccontrolled Access to Isoprostanes via a Bicyclo[3.3.0]octene Framework. *Organic Letters* 10 (2008) 5087-5090.

[23] Y. Brinkmann, C. Oger, A. Guy, T. Durand, J. M. Galano. Total synthesis of 15-D<sub>2t</sub>- and 15-epi-15E<sub>2t</sub>-Isoprostanes. *J. Org. Chem.* 75 (2010) 2411-2414.

[24] C. Oger, V. Bultel-Poncé, A. Guy, L. Balas, J.-C. Rossi, T. Durand, J. M. Galano. The handy use of Brown's catalyst for a skipped diyne deuteration: application to the synthesis of a d4-labelled-F<sub>4t</sub>-neuroprostaglandin. *Chem. Eur. J.* 16 (2010) 13976-13980.

[25] C. Oger, V. Bultel-Poncé, A. Guy, T. Durand, J.-M. Galano. Total syntheses of isoprostanes derived from AdA and EPA. *Eur. J. Org. Chem.* soumis (2012).

[26] E. Mas, F. Michel, A. Guy, V. Bultel, Y. Falquet, P. Chardon, J. C. Rossi, J. P. Cristol, T. Durand. Quantification of urinary F<sub>2</sub>-isoprostane with 4(RS)-F<sub>4t</sub>-Neuroprostaglandin as an internal standard using gas chromatography-mass spectrometry. *J.Chromatogr. B* 10 (2008) 5087-5090.

[27] C. De Felice, C. Signorini, T. Durand, C. Oger, A. Guy, V. r. Bultel-Poncé, J.-M. Galano, L. Ciccoli, S. Leoncini, M. D'Esposito, S. Filosa, A. Pecorelli, G. Valacchi, J. Hayek. F<sub>2</sub>-dihomo-isoprostanes as potential early biomarkers of lipid oxidative damage in Rett syndrome. *Journal of Lipid Research* 52 (2011) 2287-2297.

[28] R. A. Benndorf, E. Schwedhelm, A. Gnann, R. Taheri, G. Kom, M. Didie, A. Steenpass, S. Ergun, R. H. Boger. Isoprostanes Inhibit Vascular Endothelial Growth Factor-Induced Endothelial Cell Migration, Tube Formation, and Cardiac Vessel Sprouting In Vivo via Activation of the Thromboxane A<sub>2</sub> Receptor: A Potential Link Between Oxidative Stress and Impaired Angiogenesis. *Circ. Res.* 103 (2008) 1037-1046.

[29] J. D. Morrow. The isoprostanes - unique products of arachidonate peroxidation: their role as mediators of oxidant stress. *Curr. Pharm. Des.* 12 (2006) 895-902.

[30] L. J. Janssen. Isoprostanes and Lung Vascular Pathology. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 39 (2008) 383-389.

inverse avant l'analyse par ESI/MS. Les dosages par LC-MS en tandem ESI/MS/MS ont permis la discrimination des épimères sur le carbone portant la fonction alcool allylique d'un même IsoP. Les métabolites de la 15-F<sub>2t</sub>-IsoP ont également été dosés par cette méthode.

Récemment, C de Felice, a montré que les dihommo-IsoP sont des marqueurs spécifiques de la dégradation de la myéline dans le stade 1 (0 à 18 mois) du syndrome de Rett, maladie rare (1/10000 naissances), ayant pour particularité de ne toucher que les filles, en raison de sa cause génétique [27]. En effet, dans le stade 1, l'attaque oxydante est à son paroxysme, le taux plasmatique de dihommo-IsoPs est de 185,9 pg/ml (par rapport à celui d'un sujet sain de 1,2 pg/ml) pour diminuer au stade 2 à 3,75 ; au stade 3 à 2,65 et enfin au stade 4 à 2,53 pg/ml. Un nourrisson porteur de la maladie (anomalie du gène MEPC2) naitra apparemment en bonne santé, il ne développera les premiers signes cliniques visibles liés au développement de graves troubles neurologiques, psychomoteurs, gastriques et pulmonaires, qu'entre 6 et 18 mois. Cependant son taux plasmatique en dihommo-IsoP donne déjà l'information de l'évolution de la maladie. Après l'installation de ces dégradations au stade 1, le processus semble irréversible. En collaboration avec l'équipe du neuropédiatre italien spécialiste de cette maladie, C. de Felice, ces molécules de synthèse ont été utilisées comme standard en dosage par GC/MS et validées comme marqueurs spécifiques et précoces de la maladie de Rett.

### ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES ISOP ET NEUROP

En obtenant ces métabolites oxygénés purs et en quantité suffisante, les chimistes permettent aux biologistes et cliniciens de réaliser de nombreuses études sur l'activité biologique potentielle de tels lipides dans différents modèles in vivo ou in vitro [3]. Dans la littérature sont décrites de nombreuses études menées sur la 15-F<sub>2t</sub>-IsoP, commercialement disponible, dès la découverte de ces IsoP. En outre, la détection et l'identification de ces lipides dans les fluides, comme le plasma et l'urine, apportent des informations sur les tissus qui subissent les attaques oxydantes, car certains AGPI sont concentrés dans des tissus spécifiques, comme le DHA dans les neurones, l'AdA dans la myéline, et bien entendu sur la gravité de cette attaque.

Notre collaboration avec différents collègues biochimistes, cliniciens a permis de mettre en évidence les activités biologiques de ces métabolites lipidiques synthétisés. Celles-ci seront discutées dans cette revue.

De par leur stabilité, les IsoP sont des marqueurs de la peroxydation lipidique en particulier dans les maladies cardio-vasculaires. Chez les patients atteints de troubles coronariens, l'angiogénèse est un processus crucial pour réacheminer le sang vers les zones où les cellules cardiaques pourraient évoluer vers la nécrose en raison de l'ischémie. Or dans ces zones du myocarde en hypoxie, les IsoP s'accumulent et leurs activités biologiques propres pourraient jouer un rôle dans l'inhibition de la reconstruction des capillaires.

Benndorf et al [28] ont étudié les effets in vitro de plusieurs IsoP sur la migration du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), sur la formation des vaisseaux par les cellules

de l'endothélium humain ECs ainsi que sur la croissance des vaisseaux capillaires dans les modèles cardiaques d'angiogénèse. Enfin, l'activité angiogénique a été testée, sur l'angiogénèse déclenchée par les facteurs de croissance VEGF sur la membrane d'embryon de poulet. Les 15-F<sub>2t</sub>-, 15-E<sub>2t</sub>-, 15-A<sub>2t</sub>-IsoP inhibent la migration des facteurs de croissance VEGF, la formation des micro-vaisseaux par les cellules de l'endothélium humain ECs ainsi que la croissance des vaisseaux capillaires cardiaques in vitro, de même que l'angiogénèse in vivo via l'activation des récepteurs des thromboxanes A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) dont ils constituent des ligands stables par opposition aux TXA<sub>2</sub> dont la durée de vie n'excède pas 30 secondes in vivo.

La 15-F<sub>2t</sub>-IsoP inhibe l'agrégation plaquettaire dans le sang humain, activité partiellement médiée par les récepteurs TP du thromboxane. Les 15-F<sub>2t</sub>-IsoP et 15-E<sub>2t</sub>-IsoP présentent des activités sur différents tissus vasculaires artériels incluant l'aorte, la carotide, les artères pulmonaires, rénales, coronaires, cérébrales, ombilicales, rétinienes... [29] qui sont également partiellement médiées par les récepteurs TP. Récemment, différents auteurs dont Janssen et al, [30] ont montré que ces activités pourraient impliquer d'autres récepteurs de prostanoïdes, incluant ceux spécifiques de la PGE<sub>2</sub> et de la PGF<sub>2α</sub>, récepteurs EP et FP respectivement. Il est intéressant de souligner qu'il existe tout de même une forte probabilité pour que les IsoP possèdent leurs récepteurs spécifiques. Dans la plupart des études, la 15-E<sub>2t</sub>-IsoP semblerait plus active que la 15-F<sub>2t</sub>-IsoP.

L'implication des IsoP dans les maladies neurodégénératives a largement été documentée, et l'augmentation de la formation de ces IsoP a été associée en particulier à la maladie de Huntington, la maladie de Creutzfeldt-Jacob et la maladie d'Alzheimer. Dans ce dernier cas, différentes classes d'IsoP sont formées ; les E<sub>2t</sub>/D<sub>2t</sub>-IsoP sont majoritaires. Ces composés sont instables et se décomposent in vivo pour donner les A<sub>2t</sub>/J<sub>2t</sub>-IsoP, hautement neurotoxiques provoquant l'apoptose des neurones.

### CONCLUSION

Les voies enzymatiques (cyclooxygénases, lipoxygénases) de la cascade arachidonique fournissent un nombre important de métabolites oxygénés cycliques et acycliques dont les prostaglandines biologiquement actives ont été décrites à l'aube des années 30.

La biosynthèse des IsoP, dérivant d'une peroxydation de l'AA, non enzymatique catalysée par l'action des radicaux libres a été mise en évidence chez l'homme dans les années 1990 et a ouvert l'ère des IsoP. Par la suite, l'étude de la peroxydation des différents AGPI à longue chaîne a conduit à décrire les NeuroP (DHA) et les F<sub>2t</sub>-dihomo-IsoP (AdA). Grâce à la synthèse organique, ces métabolites oxygénés cycliques, ont pu être détectés dans différents fluides biologiques. Durant cette période il a été établi que ces métabolites sont d'excellents marqueurs du stress oxydant lipidique. La contribution du chimiste, pourvoyeur en molécules pures a déjà permis d'attribuer des activités biologiques aux IsoP et NeuroP. La collaboration entre chimistes, biochimistes et cliniciens devrait permettre dans les prochaines années de confirmer ces résultats.

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

Organisation nationale interprofessionnelle des graines et fruits oléagineux  
11 rue de Monceau – CS 60003 – 75378 PARIS cedex 08 – FRANCE

Institut des Corps Gras

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



## NEUROLOGIE

*Barberger-Gateau P, Samieri C, Féart C, Plourde M.*  
**Dietary omega 3 polyunsaturated fatty acids and Alzheimer's disease: interaction with apolipoprotein E genotype.**

*Curr Alzheimer Res.* 2011; 8(5):479-91.

*Frisardi V, Panza F, Seripa D, Farooqui T, Farooqui AA.*  
**Glycerophospholipids and glycerophospholipid-derived lipid mediators: a complex meshwork in Alzheimer's disease pathology.**

*Prog Lipid Res.* 2011; 50(4):313-30.

*Zhang W, Li P, Hu X, Zhang F, Chen J, Gao Y.*  
**Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the brain: metabolism and neuroprotection.**

*Front Biosci.* 2011; 1;17:2653-70.

*Yang X, Sheng W, Sun GY, Lee JC.*  
**Effects of fatty acid unsaturation numbers on membrane fluidity and  $\alpha$ -secretase-dependent amyloid precursor protein processing.**

*Neurochem Int.* 2011; 58(3):321-9.

*Solfrizzi V, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, D'Onofrio G, Addante F, Sancarlo D, Cascavilla L, Pilotto A, Panza F.*

**Mediterranean diet in predementia and dementia syndromes.**

*Curr Alzheimer Res.* 2011; 8(5):520-42.

## OBÉSITÉ

*Liu WL, Liu W, Liu CM, Yang SB, Liu JH, Zheng HJ, Su KM.*

**Medium-chain fatty acid nanoliposomes suppress body fat accumulation in mice.**

*Br J Nutr.* 2011; 106(9):1330-6.

*Pedersen MH, Lauritzen L, Hellgren LI.*

**Fish oil combined with SCFA synergistically prevent tissue accumulation of NEFA during weight loss in obese mice.**

*Br J Nutr.* 2011; 106(10):1449-56.

*Hoefel AL, Hansen F, Rosa PD, Assis AM, Silveira SL, Denardin CC, Pettenuzzo L, Augusti PR, Somacal S, Emanuelli T, Perry ML, Wannmacher CM.*

**The effects of hypercaloric diets on glucose homeostasis in the rat: influence of saturated and monounsaturated dietary lipids.**

*Cell Biochem Funct.* 2011; 29(7):569-76.

*Corella D, Arnett DK, Tucker KL, Kabagambe EK, Tsai M, Parnell LD, Lai CQ, Lee YC, Warodomwicht D, Hopkins PN, Ordovas JM.*

**A high intake of saturated fatty acids strengthens the association between the fat mass and obesity-associated gene and BMI.**

*J Nutr.* 2011; 141(12):2219-25.

## MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

*Heart Protection Study Collaborative Group, Bulbulia R, Bowman L, Wallendszus K, Parish S, Armitage J, Peto R, Collins R.*

**Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial.**

*Lancet.* 2011; 10;378(9808):2013-20.

*Huxley RR, Barzi F, Lam TH, Czernichow S, Fang X, Welborn T, Shaw J, Ueshima H, Zimmet P, Jee SH, Patel JV, Caterson I, Perkovic V, Woodward M.*

**Asia Pacific Cohort Studies Collaboration and the Obesity in Asia Collaboration. Isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol are associated with an increased risk of coronary heart disease: an individual participant data meta-analysis of 23 studies in the Asia-Pacific region.**

*Circulation.* 2011; 8;124(19):2056-64.

*Thomazella MC, Góes MF, Andrade CR, Debbas V, Barbeiro DF, Correia RL, Marie SK, Cardounel AJ, daLuz PL, Laurindo FR.*

**Effects of high adherence to mediterranean or low-fat diets in medicated secondary prevention patients.**

*Am J Cardiol.* 2011; 108(11):1523-9.

*Shearer GC, Savinova OV, Harris WS.*

**Fish oil - How does it reduce plasma triglycerides?**

*Biochim Biophys Acta.* 2011 Oct 25.

*Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Spiegelman D, Sacks FM, Rimm EB, Siscovick DS.*

**Circulating long-chain  $\omega$ -3 fatty acids and incidence of congestive heart failure in older adults: the cardiovascular health study: a cohort study.**

*Ann Intern Med.* 2011; 155(3):160-70.

## INFLAMMATION

*Xie N, Zhang W, Li J, Liang H, Zhou H, Duan W, Xu X, Yu S, Zhang H, Yi D.*

**$\alpha$ -Linolenic acid intake attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through anti-inflammatory and anti-oxidative stress effects in diabetic but not normal rats.**

*Arch Med Res.* 2011; 42(3):171-81.

*Smit LA, Katan MB, Wanders AJ, Basu S, Brouwer IA.*

**A high intake of trans fatty acids has little effect on markers of inflammation and oxidative stress in humans.**

*J Nutr.* 2011; 141(9):1673-8.

*Titos E, Rius B, González-Pérez A, López-Vicario C, Morán-Salvador E, Martínez-Clemente M, Arroyo V, Clària J.*

**Resolvin D1 and its precursor docosahexaenoic acid promote resolution of adipose tissue inflammation by eliciting macrophage polarization toward an M2-like phenotype.**

*J Immunol.* 2011;187(10):5408-18.

## CANCERS

*Acosta S, Mayol G, Rodríguez E, Lavarino C, de Preter K, Kumps C, Garcia I, de Torres C, Mora J.*

**Identification of tumoral glial precursor cells in neuroblastoma.**

*Cancer Lett.* 2011; 312(1):73-81.

*Kim SH, Park YY, Kim SW, Lee JS, Wang D, DuBois RN.*

**ANGPTL4 induction by prostaglandin E2 under hypoxic conditions promotes colorectal cancer progression.**

*Cancer Res.* 2011; 71(22):7010-20.

*Murphy RA, Yeung E, Mazurak VC, Mourtzakis M.*

**Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia.**

*Br J Cancer.* 2011; 105(10):1469-73.

*Christy SM, Mosher CE, Sloane R, Snyder DC, Lobach DF, Demark-Wahnefried W.*

**Long-term dietary outcomes of the FRESH START intervention for breast and prostate cancer survivors.**

*J Am Diet Assoc.* 2011; 111(12):1844-51.

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

Organisation nationale interprofessionnelle des graines et fruits oléagineux  
11 rue de Monceau – CS 60003 – 75378 PARIS cedex 08 – FRANCE

Institut des Corps Gras

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

## Journée annuelle Benjamin Delessert - Nutrition et Santé

*Système digestif et cerveau : quel dialogue au cours de la prise alimentaire ?  
Les omégas 3 : des données scientifiques aux recommandations pratiques*

**3 février 2012**

Lieu : Paris, France  
Site : [www.jabd.fr/opencms/sites/fr/index.html](http://www.jabd.fr/opencms/sites/fr/index.html)

## ApoE Alzheimer's and Lipoprotein Biology

**26 février-2 mars 2012**

Lieu : Mar del Plata, Argentine  
Organisateur : Keystone Symposium on Molecular and Cellular Biology  
Site : [www.keystonesymposia.org/12Q5](http://www.keystonesymposia.org/12Q5)

## Journées Internationales de Médecine d'Art et Bien Etre

**5-12 mars 2012**

Lieu : Cap Town, Afrique du Sud  
Site : <http://www.congres-medical.com/>

## 4<sup>th</sup> ISLS : International Singapore Lipid Symposium

**13-16 mars 2012**

Organisateur : Markus R Wenk - National University of Singapore  
Lieu : Singapour, Malaisie  
Site : [www.lipidprofiles.com/index.php?id=18](http://www.lipidprofiles.com/index.php?id=18)

## 6<sup>ème</sup> Colloque Alpin de Soins Palliatifs

*Alimentation, nutrition et hydratation en soins palliatifs : désir, partage et pratiques*

**16 mars 2012**

Lieu : Grenoble, France  
Organisateurs : Structures de soins palliatifs et de prise en charge de la douleur de l'Arc Alpin  
<http://colloquealpin2012.comm-sante.com/>

## Congrès VITAGORA (Goût Nutrition Santé) : le défi de bien vieillir

**20-21 mars 2012,**

Lieu : Dijon, France  
Organisateur : Pôle de Compétitivité VITAGORA - Pôle de Gérontologie Bourgogne-Franche-Comté  
Site : [www.gout-nutrition-sante.com](http://www.gout-nutrition-sante.com)

## Congrès de la Société Francophone du Diabète

**20-23 mars 2012**

Organisateur : Société Francophone du Diabète  
Lieu : Nice, France  
Site : [www.congres-sfd.com/](http://www.congres-sfd.com/)

## DIETECOM 2012

**22-23 mars 2012**

Lieu : Paris, France  
Site : [www.dietecom.com/](http://www.dietecom.com/)

## Quels aliments pour la femme enceinte ? Influence des micronutriments sur nos gènes in utero et leur déterminisme dans les maladies d'âge adulte

**24 mars 2012**

Organisateur : Cerden  
Lieu : Bruxelles, Belgique  
Site : [www.cerden.be/formations/journee-scientifique.html](http://www.cerden.be/formations/journee-scientifique.html)

## XVI International Symposium on Atherosclerosis : ISA 2012

**25-29 mars 2012**

Organisateur : The Australian Atherosclerosis Society  
Lieu : Sydney, Australie  
Site : [www.isa2012.com/](http://www.isa2012.com/)

## Omega-3 – Summit 2012 – Optimized omega-3 intake from sustainable sources

**23 avril 2012**

Organisateur : Health Claims Europe VZRL  
Lieu : Gand, Belgique  
Site : <http://www.omega3summit.org/>

## 19<sup>th</sup> European Congress on Obesity

**9-12 mai 2012**

Organisateur : EASO (European Association for the Study of Obesity)  
Lieu : Lyon, France  
Site : [www.eco2012.org/](http://www.eco2012.org/)

## EURO FED LIPID : 2<sup>nd</sup> European Symposium on Microbial Lipids

**16-19 mai 2012**

Organisateur : European Federation for the Science and technology of Lipids  
Lieu : Bern, Suisse  
Site : [www.eurofedlipid.org/meetings/bern2012/index.htm](http://www.eurofedlipid.org/meetings/bern2012/index.htm)

## CEFOOD 2012 : 6<sup>th</sup> Central European Congress on Food

**23-26 mai 2012**

Lieu : Novi Sad, Serbie  
Site : <http://cefood2012.rs/>

## 10<sup>th</sup> Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids & Lipids

**26-30 mai 2012**

Organisateur : International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL)  
Lieu : Vancouver, Canada  
Site : [www.issfal2012.com](http://www.issfal2012.com)

## 50<sup>ème</sup> Journée d'Etudes de l'Association Française des Diététiciens et Nutritionnistes

**7-9 juin 2012**

Organisateur : Association Française des Diététiciens Nutritionnistes (AFDN)  
Lieu : St Malo, France  
Site : <http://je.afdn.org/>

## The 3<sup>rd</sup> International Conference on «The olive oil revolution – quality, culinary and health»

**10-14 juin 2012**

Organisateur : TerraOlivo  
Lieu : Tel-Aviv, Israël  
Site : [www.terraolivo.org/con\\_index.htm](http://www.terraolivo.org/con_index.htm)

## 14<sup>ème</sup> Entretiens de Nutrition de l'Institut Pasteur de Lille

*La fin des régimes : autour de la cuisson et des épices*

**14-15 juin 2012**

Organisateur : Institut Pasteur de Lille  
Lieu : Lille, France

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

**8-13 juillet 2012**

Organisateur : Instituto de la Grasa (CSIC)  
Lieu : Séville, Espagne  
Site : [www.ispl2012.org/](http://www.ispl2012.org/)

## 53<sup>rd</sup> International Conference on the Bioscience of lipids 2012

**4-9 septembre 2012**

Organisateur : American Society for Biochemistry and Molecular Biology (ASBMB)  
Lieu : Banff, Canada  
Site : [www.asbmb.org/ASBMBMeetings/SpecialSymposia/symposia.aspx?mid=23](http://www.asbmb.org/ASBMBMeetings/SpecialSymposia/symposia.aspx?mid=23)

## 10<sup>th</sup> Euro Fed Lipid Congress : Fats, Oils and Lipids: from Science and Technology to Health

**23-26 septembre 2012**

Organisateur : Euro fed Lipid  
Lieu : Cracovie, Pologne  
Site : [www.eurofedlipid.org/meetings/cracow/](http://www.eurofedlipid.org/meetings/cracow/)

# lipid'nutri+