

Ce document est une traduction du rapport de recherche de l'Université de Graz « Un bref historique de la spermidine et des recherches sur ses effets bénéfiques pour la santé ». Pour faciliter l'accès du contenu aux francophones, le rapport de recherche original en langue allemande a été traduit en français en notre âme et conscience. Toutefois, le traducteur, l'Université de Graz et les auteurs ne sauraient être tenus responsables de traductions incorrectes ou trompeuses.

RAPPORT DE RECHERCHE

SUR LE THEME « VIEILLISSEMENT ET MORT CELLULAIRE ». À L'INSTITUT DES BIOSCIENCES MOLÉCULAIRES DE L'UNIVERSITÉ DE GRAZ

Un bref historique de la spermidine et des recherches sur ses effets bénéfiques pour la santé

Pourquoi les organismes unicellulaires peuvent-ils aussi plonger dans la mort cellulaire de manière contrôlée – la réussite d'un scientifique non conventionnel

Avant propos

Ce rapport de recherche donne un aperçu, non seulement de l'histoire et de l'état de la recherche sur la spermidine à l'Université de Graz, mais aussi du paysage (inter)national de la recherche. Le présent rapport, qui ne prétend pas être exhaustif dans ce domaine de recherche très dynamique, présente des étapes importantes dans la recherche sur les effets de la spermidine qui s'avèrent cytoprotecteurs et potentiellement favorables à la santé.

Les effets décrits ont été scientifiquement observés lors des études précliniques et des premières études cliniques menées à l'Université de Graz, dans le cadre d'un partenariat avec cette institution et d'autres groupes de recherche (inter)nationaux. Ces résultats servent actuellement de base à de nouvelles études cliniques dans des instituts de recherche de renom à travers le monde.

Table des matières

Un bref historique de la spermidine et des recherches sur ses effets bénéfiques pour la santé	7
D'un organisme unicellulaire mourant à un célèbre chercheur en gériatrie	7
Découverte de l'action d'activation de l'autophagie et celle cytoprotectrice de la spermidine	9
L'effet cardioprotecteur de la spermidine	11
La prolongation de la durée de vie par l'activation de l'autophagie	11
Autres informations scientifiques & littérature choisie	
13	
La spermidine, une substance naturelle pour la santé des cellules	13
Le vieillissement et la longévité	15
La neurodégénérescence/la démence	16
La fonction cardiaque	17
La défense immunitaire et le système immunitaire	19
Les muscle et les os	21
Autres indications prometteuses concernant la spermidine	22
Liste des citations	24

**Un bref historique de la spermidine et des recherches sur ses effets bénéfiques pour la santé
D'un organisme unicellulaire mourant à un célèbre chercheur en gériatrie**

Après ses études en biochimie en 1994, Frank Madeo a dirigé un groupe de recherche à l'université de Tübingen pendant sept ans. Il s'y est consacré à la recherche sur la mort cellulaire programmée (appelée apoptose). Pendant longtemps, les chercheurs ont pensé que ce processus ne concernait pas les organismes unicellulaires (et c'est ce qui ressortait également des manuels scolaires).

Frank Madeo a rejeté ces hypothèses et a mené une série d'expériences qui ont remis en question la sagesse des manuels scolaires. Cette approche non conventionnelle lui a permis de décrire pour la première fois l'apoptose dans une levure unicellulaire de boulangerie en 1997 [1]. Une découverte qui a fondé un domaine de recherche à part entière.

Page 8

Fig.1 : Différents scénarios d'apoptose de la levure. Les cellules de levure en croissance meurent lorsque les ressources diminuent, pendant le vieillissement chronologique, après une attaque par des toxines et à la suite d'un accouplement infructueux (adapté de [2]).

L'apoptose est la mort cellulaire programmées à travers laquelle l'organisme peut éliminer spécifiquement les cellules endommagées. Ce programme de suicide des cellules anciennes, infertiles ou défectueuses donne à la population de levures un avantage en termes d'évolution. Des facteurs tels que le manque de nourriture ou la présence de toxines provoquent la mort des cellules faibles et endommagées. Certaines cellules survivent et entrent dans une phase où elles peuvent résister plus longtemps. Lorsque les conditions s'améliorent à nouveau, ces cellules s'activent et recommencent à se développer.

Frank Madeo a organisé la International Meeting on Yeast Apoptosis en 2002, réunissant des chercheurs de premier plan dans le domaine de la recherche sur la mort cellulaire et le vieillissement de l'organisme de la levure afin de partager les derniers résultats. Cet événement a désormais lieu régulièrement tous les 18 mois – chaque fois dans un pays différent.

Page 9

Pour ses travaux sur la mort cellulaire programmée dans le modèle de la levure, Frank Madeo a reçu l'une des bourses pour jeunes chercheurs les plus prestigieuses de la Deutschen Forschungsgemeinschaft (agence allemande de financement pour la recherche), la bourse Heisenberg, après son habilitation en chimie physiologique/biochimie. En 2018, il a été admis à l'American Academy of Microbiology pour la découverte de l'apoptose des levures.

En 2004, Frank Madeo a été nommé à l'Université de Graz pour poursuivre ses recherches en tant que professeur de biologie cellulaire et de biochimie à l'Institut des biosciences moléculaires. Il s'est alors focalisé sur le vieillissement et

a depuis lors étudié les processus y relatifs dans divers organismes.

En 2009, Frank Madeo a été désigné comme le scientifique ayant fait les meilleures publications à l'Université de Graz ; il est également considéré comme l'un de ses chercheurs les plus compétents. Selon le Laborjournal, une revue germanophone consacrée aux sciences de laboratoire, Frank Madeo était le 11ème scientifique le plus cité en 2011 dans le domaine de la biologie cellulaire dans l'espace germanophone, ce qui fait de lui l'un des deux Autrichiens figurant parmi les cinquante premiers. Il est également l'un des chercheurs les plus cités dans le monde dans le domaine du vieillissement.

Découverte de l'action d'activation de l'autophagie et de celle cytoprotectrice de la spermidine

Avec son doctorant de l'époque, Tobias Eisenberg, Frank Madeo a étudié les facteurs qui peuvent contribuer à l'activation ou à l'inhibition de la mort cellulaire. À l'aide d'une procédure de criblage biologique cellulaire, une enzyme qui dégrade les polyamines et déclenche ainsi le processus d'apoptose a été découverte. Cette découverte a amené les deux chercheurs à traiter les cellules de levure vieillissantes avec la polyamine spermidine et à vérifier si cette substance naturelle peut arrêter ou du moins retarder la mort cellulaire induite par l'âge et ainsi prolonger la durée de vie des cellules de levure. Les deux chercheurs ont ainsi découvert l'effet protecteur de la spermidine sur les cellules vieillissantes – des résultats qui ont été publiés en 2009 dans une revue de premier plan, la revue du groupe Nature. Cette publication a à son tour fondé un nouveau domaine de recherche et a depuis ce temps été citée plus de 1000 fois.

La spermidine est une polyamine naturellement présente dans les cellules du corps de tous les êtres vivants ainsi que dans de nombreux aliments. Elle est produite par les propres cellules de l'organisme et par le microbiome de l'intestin, mais peut en particulier également être ingérée à travers l'alimentation. Elle se trouve principalement dans le germe de blé, les noix et les champignons.

Page 10

Avec leur équipe et dans le cadre de partenariats internationaux, les deux chercheurs ont pu attribuer l'effet cytoprotecteur de la spermidine à sa capacité à induire l'autophagie. L'autophagie c'est le processus par lequel la cellule détruit ceux de ses composants qui ont vieilli ou sont devenus défectueux. Il faut préciser que de tels éléments s'accumulent au cours de la vie. Cet auto-nettoyage entraîne un renouvellement des cellules et prévient ainsi les dommages qui peuvent être causés à long terme par ces vieux composants.

Fig.2 : Le processus d'autophagie. Le matériel cellulaire endommagé est entouré d'une double membrane et forme un autophagosome. En fusionnant avec un lysosome, les « déchets » cellulaires peuvent être digérés par voie enzymatique et utilisés pour la production d'énergie (graphique adapté de [3]).

La découverte par Frank Madeo et Tobias Eisenberg de l'autophagie induite par la spermidine dans l'organisme de la levure a ensuite pu être transposée à des mouches, des vers et des souris [4, 5]. Cette découverte a depuis incité de nombreux groupes de recherche internationaux à étudier les effets cytoprotecteurs de la spermidine dans une grande variété de modèles de maladies. Les chercheurs ont notamment constaté que les souris dont le régime alimentaire est riche en spermidine vieillissent plus lentement.

Par ailleurs, le jeûne et la réduction de l'apport calorique peuvent également stimuler les cellules du corps à se recycler par autophagie. Même des pauses de 14 à 20 heures entre les repas entraînent l'activation de l'autophagie. La spermidine agit donc comme un « mimétique de la restriction calorique », imitant certains effets du jeûne, comme l'activation de l'auto-nettoyage cellulaire [6].

Tobias Eisenberg a reçu le prix d'encouragement de la province de Styrie en 2011 pour ses recherches sur la spermidine. Il est à la tête du NAWI Graz Central Lab Gracia, centre d'analyse cellulaire par fluorescence, professeur assistant et chef de groupe à l'Université de Graz dans le domaine de la recherche sur l'autophagie.

L'effet cardioprotecteur de la spermidine

En 2016, dans la célèbre revue Nature Medicine, Frank Madeo et Tobias Eisenberg ont pu annoncer, dans une autre publication rédigée en collaboration avec Simon Sedej de l'Université de médecine de Graz, que la spermidine peut ralentir la perte de fonction du cœur liée à l'âge chez la souris à travers l'activation de l'autophagie dans les cellules du muscle cardiaque [5]. Toujours en collaboration avec le groupe de recherche de Simon Sedej, ils continuent d'étudier l'effet protecteur de la spermidine dans des modèles d'insuffisance cardiaque diastolique, une maladie cardiaque liée à l'âge de plus en plus courante pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement efficace.

Tobias Eisenberg a reçu le prix Richard Pacher de la société autrichienne de cardiologie en 2018 pour cette publication. La même année, Frank Madeo a reçu la médaille SENECA pour sa contribution à la recherche sur le vieillissement.

La prolongation de la durée de vie par l'activation de l'autophagie

Les cibles de l'autophagie sont les composants cellulaires qui sont défaillants ou qui ne sont plus nécessaires. Ces déchets, qui sont nocifs pour l'organisme à long terme, sont digérés par la cellule et utilisés pour produire sa propre énergie. Ainsi, il a pu être démontré que la spermidine déclenche la dégradation spécifique des mitochondries, les centrales électriques de la cellule, par autophagie (appelée mitophagie). Les mitochondries endommagées, si elles ne sont pas éliminées, peuvent autrement entraîner des dommages dans la cellule par la formation de radicaux oxygénés réactifs.

Page 12

La décomposition des substances nocives à l'intérieur de la cellule améliore sa résistance au stress et lui permet d'avoir une durée de vie plus longue. En plus du jeûne et de la restriction calorique, il a également été démontré que l'autophagie activée par la spermidine avait un effet positif sur la longévité. Les organismes qui ne peuvent pas pratiquer l'autophagie ou qui ne peuvent le faire que dans une mesure limitée en raison de modifications génétiques ne réagissent pas à l'effet de prolongation de la vie de la spermidine.

Les résultats d'une longue étude menée à l'Université d'Innsbruck fournissent maintenant les premières indications selon lesquelles les effets de la spermidine sur la vie et la santé pourraient également fonctionner chez l'homme. Pendant 20 ans, plus de 800 personnes ont été régulièrement interrogées sur leur alimentation quotidienne. Les personnes qui ont consommé environ 12 milligrammes de spermidine par jour, c'est-à-dire un régime riche en spermidine, ont augmenté de manière significative leur espérance de vie en bonne santé et ont montré un risque

réduit de maladies cardiovasculaires. Par rapport à ceux qui suivaient un régime pauvre en spermidine, ils avaient une durée de vie de 5 ans plus longue [7].

Depuis plusieurs années, le groupe de recherche de Frank Madeo mène également une recherche approfondie sur le jeûne et son effet bénéfique sur la santé des cellules et des organismes. L'un des éléments constitutifs les plus importants est l'acétyl-CoA, une molécule riche en énergie. Lorsque des aliments sont consommés, la concentration de cette molécule augmente dans les cellules ou diminue si l'apport en nutriments est absent ou réduit pendant un certain temps. L'acétyl-CoA est donc une sorte de capteur qui signale la quantité de nutriments disponibles. Madeo et ses collègues ont pu démontrer que la concentration réduite d'acétyl-CoA due au jeûne déclenche l'autophagie [8, 9]. En 2015, Frank Madeo a reçu le prix de la recherche Archiduc Johann de la province de Styrie pour ces résultats.

En tant que orateur scientifique public, Frank Madeo donne de nombreux discours sur le thème de l'autophagie. En 2014, il a donné une conférence très réussie sur le lien entre la nutrition et la longévité à l'occasion du TEDxGraz. De son côté, Tobias Eisenberg partage lui aussi régulièrement ses connaissances sur l'autophagie et les polyamines lors de conférences spécialisées et de congrès internationaux.

En 2016, le chercheur japonais Yoshinori Ohsumi a reçu le prix Nobel de médecine pour ses découvertes sur le processus d'autophagie. Ses travaux innovants ont jeté les bases d'autres recherches dans ce domaine. Cette découverte a été considérée comme une percée dans la compréhension du processus de renouvellement cellulaire par l'autophagie. En attendant, d'innombrables chercheurs spécialisés en vieillissement travaillent sur ce sujet à travers le monde.

Conclusion : La découverte initiale par Frank Madeo de la mort cellulaire programmée à partir de la levure en 1997 a donné naissance à un nouveau domaine de recherche, avec des découvertes constantes et de nombreuses publications. Elle a finalement abouti à la détection de l'autophagie induite par la spermidine ainsi que les effets cytoprotecteurs associés.

Page 13

Autres informations scientifiques & littérature choisie

La spermidine, une substance naturelle pour la santé des cellules

La spermidine est une polyamine naturellement présente dans les cellules du corps de tous les êtres vivants ainsi que dans de nombreux aliments. Elle se trouve par exemple en quantités particulièrement élevées dans le germe de blé, certains fromages, certaines noix et certains champignons.

En dehors d'importantes fonctions cellulaires, telles que la stabilisation de l'ADN (l'information génétique de la cellule), un effet antioxydant et anti-inflammatoire, et le contrôle de la formation et de la fonction de certaines protéines, la spermidine peut activer l'autophagie, un mécanisme central de recyclage de la cellule.

Page 14

La spermidine est produite par de nombreuses cellules propres à l'organisme ; elle peut également être produite par certaines bactéries intestinales (ce que l'on appelle le microbiote) ; elle peut surtout être ingérée à travers

l'alimentation. Ce dernier aspect pourrait être particulièrement important à partir de 30 ans, car la production de spermidine diminue avec l'âge, mais un apport alimentaire peut y remédier. C'est ce que démontrent un certain nombre d'études intéressantes portant sur les niveaux de spermidine chez l'homme dans le contexte du vieillissement :

Pekar T, et al. (2020). Spermidine in dementia: Relation to age and memory performance. Wien Klin Wochenschr. 132(1–2): 42–46. doi: 10.1007/s00508-019-01588-7.

L'étude menée par le FH Wiener Neustadt sous la direction du Dr Thomas Pekar en collaboration avec le professeur d'université Reinhart Jarisch du FAZ-Floridsdorfer Allergiezentrum montre de manière impressionnante le lien entre l'âge et la diminution du taux de spermidine dans le sang humain. Dans la suite de l'étude, l'influence d'un régime alimentaire ciblé riche en spermidine sur les performances cognitives des personnes âgées sera examiné.

Soda et al. (2009). Long-term oral polyamine intake increases blood polyamine concentrations. J Nutr Sci Vitaminol. 55(4): 361–366. 19763038.

L'étude japonaise montre que la concentration de polyamines dans le sang humain peut être augmentée de manière vérifiable par une alimentation quotidienne riches en spermidine sur une période de quatre semaines, soulignant ainsi la pertinence de l'option de l'apport alimentaire.

Pucciarelli S, et al. (2012). Spermidine and spermine are enriched in whole blood of nona/centenarians. Rejuvenation Res. 15(6): 590–595. doi: 10.1089/rej.2012.1349.

Cette étude par observation a examiné les taux de polyamine dans le sang de personnes âgées de plus de 90 ans et de centenaires en bonne santé au centre de l'Italie. Ce groupe présentait un taux de spermidine sanguin significativement plus élevé que les sujets âgés de 60 à 80 ans. Curieusement, les taux de spermidine des centenaires en bonne santé étaient similaires à ceux des membres beaucoup plus jeunes d'un groupe témoin, dont l'âge moyen était de 46 ans. La mesure dans laquelle ces différences peuvent être attribuées à la nutrition ou à des raisons génétiques ou autres raisons cellulaires doit être examinée dans des études ultérieures.

Page 15

Le vieillissement et la longévité

En raison des effets bénéfiques considérables de la spermidine sur la santé des modèles animaux (appelés organismes modèles du vieillissement), deux équipes indépendantes de chercheurs de renom spécialisés en vieillissement ont récemment sélectionné cette substance naturelle parmi les candidats les plus prometteurs des substances anti-âge [10, 11]. La raison de l'effet prolongateur de la vie par la spermidine dans les organismes modèles est probablement son action d'activation de l'autophagie, qui semble avoir été conservée au cours de l'évolution jusqu'aux mammifères (comme le montre l'exemple de la souris) [5, 6, 12].

Eisenberg T, et al. (2009). Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. Nat Cell Biol. 11(11): 1305–1314. doi: 10.1038/ncb1975.

Dès 2009, Frank Madeo et son équipe ont pu, d'une part, démontrer l'effet prolongateur de la vie par la spermidine à l'aide d'organismes modèles reconnus dans le domaine du vieillissement (levure, mouche, vers) et, d'autre part, établir un lien de causalité avec l'activation de l'autophagie. En fait, les organismes qui ne peuvent pas pratiquer de l'autophagie ou qui ne peuvent la pratiquer que de manière limitée en raison de défauts génétiques perdent la possibilité de prolonger leur vie grâce à la spermidine.

Viltard M, et al. (2019). *The metabolomic signature of extreme longevity: naked mole rats versus mice. Aging (Albany NY). 11(14): 4783–4800. doi: 10.18632/aging.102116.*

Les rats-taupes nus sont presque immortels, car ils ont une espérance de vie plus de dix fois supérieure à celle des autres rongeurs. Cela correspondrait à une espérance de vie humaine d'environ 1000 ans. Contrairement à la plupart des autres organismes, il n'y a pas de diminution des niveaux de spermidine avec l'âge chez ces rats.

Page 16

Kiechl S, et al. (2018). *Higher spermidine intake is linked to lower mortality: a prospective population-based study. The American Journal of Clinical Nutrition. 108(2): 371–380. doi: 10.1093/ajcn/nqy102.*

Les premières indications selon lesquelles la théorie de l'effet de prolongateur de la vie par la spermidine pourrait également être défendable chez l'homme proviennent de l'épidémiologie (une étude dite d'observation). L'équipe dirigée par le professeur Stefan Kiechl, de l'Université de médecine d'Innsbruck, a pu établir un lien entre un régime riche en spermidine et une plus longue espérance de vie. Les habitants de la petite ville de Bruneck, dans le nord de l'Italie, qui ont suivi pendant 20 ans le régime alimentaire le plus riche en spermidine, ont présenté un taux de mortalité inférieur à celui des personnes appartenant au groupe dont la consommation de spermidine était plus faible. Les auteurs de l'étude ont établi qu'en termes de statistiques que la prolongation était d'environ cinq ans de vie en plus.

La neurodégénérescence/démence

Dans une société vieillissante, les maladies neurodégénératives liées à l'âge, telles que les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, ainsi que d'autres démences, sont en augmentation. Avec l'âge, les performances de la mémoire diminuent, et la capacité à se souvenir diminue également de façon continue.

La perturbation de l'autophagie est un facteur important dans la pathogenèse des maladies neurodégénératives graves. Dans les maladies d'Alzheimer, de Parkinson, de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique et d'autres maladies, une diminution de l'autophagie entraîne l'accumulation de protéines pathogènes et d'organites cellulaires endommagés [13]. En activant l'autophagie dans ces maladies, mais aussi au cours du déclin physiologique des performances cognitives connu dans le vieillissement, la spermidine pourrait permettre une nouvelle approche thérapeutique prometteuse. En ce qui concerne particulièrement la prévention à un stade précoce les premiers résultats, notamment issus de la recherche préclinique, sont disponibles.

Wirth M, et al. (2018). *The effect of spermidine on memory performance in older adults at risk for dementia: A*

randomized controlled trial. *Cortex*. 109: 181–188. doi: 10.1016/j.cortex.2018.09.014.

Au cours d'une étude sur l'homme (SMARTAGE) menée à l'hôpital de la Charité de Berlin par le professeur Agnes Flöel, des résultats prometteurs ont été obtenus chez des adultes âgés présentant des troubles cognitifs naissants. Un effet positif sur les performances de la mémoire a été démontré après seulement trois mois de prise d'un extrait de germe de blé riche en spermidine. La discrimination mnémorique pourrait donc être améliorée par l'administration de spermidine.

Page 17

Pekar T, et al. (2020). Spermidine in dementia: Relation to age and memory performance. *Wien Klin Wochenschr*. 132(1–2): 42–46. doi: 10.1007/s00508-019-01588-7.

Après les premiers résultats de l'étude menée sous la direction du Dr Thomas Pekar (FH Wiener Neustadt) sur le lien entre l'âge et la diminution du taux de spermidine dans le sang humain, l'influence d'une alimentation ciblée riche en spermidine sur les performances cognitives des personnes âgées sera maintenant examinée dans la suite de l'étude. Les premières analyses du taux de spermidine comparé à la performance cognitive – évaluée à l'aide du score standardisé du mini-examen de l'état mental (MMSE) – montrent une corrélation réciproque au départ. C'est-à-dire : Les sujets ayant moins de spermidine dans le sang ont en moyenne présenté des performances cognitives inférieures.

Gupta VK, et al. (2013). Restoring polyamines protects from age-induced memory impairment in an autophagy-dependent manner. *Nat Neurosci*. 16(10): 1453–1460. doi: 10.1038/nn.3512.

Chez les mouches (la mouche drosophile est un organisme modèle important et reconnu dans le domaine du vieillissement), la capacité d'apprentissage diminue également avec l'âge, parallèlement à la baisse de la spermidine. Une supplémentation ciblée des mouches vieillissantes en spermidine peut compenser ce processus de déclin de la capacité d'apprentissage lié à l'âge, un effet qui dépend également de la capacité des cellules de la mouche en matière d'autophagie. La spermidine a un effet positif sur la fonctionnalité (plus précisément sur la flexibilité dynamique) des synapses des neurones [14].

La fonction cardiaque

Avec l'âge, le risque de maladie cardiovasculaire augmente également. Le vieillissement artériel se caractérise par une rigidification de la paroi des grosses artères, qui sont normalement élastiques, et par une dysfonction endothéliale artérielle. De même, on observe un raidissement du muscle cardiaque et des degrés variables de dysfonction partiellement systolique (contractile) mais aussi diasystolique (phase de relaxation du cœur). Un autre facteur de risque des maladies cardiovasculaires est l'hypertension artérielle, qui augmente également avec l'âge.

Page 18

LaRocca TJ, et al. (2013). The autophagy enhancer spermidine reverses arterial aging. *Mechanisms of Ageing and Development*. doi: 10.1016/j.mad.2013.04.004.

Chez les souris âgées, on a constaté un raidissement (perte d'élasticité) de la paroi des artères, associé entre autres à une altération de la fonction endothéliale. En outre, une augmentation du stress oxydatif a été observée dans les artères aortes des vieilles souris. Une supplémentation en spermidine a permis de ramener la rigidité de la paroi des artères à un niveau normal. Les fonctions endothéliales se sont également normalisées et le stress oxydatif a été réduit chez les souris traitées.

Eisenberg T, et al. (2016). *Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. Nature Medicine. 22(12): 1428–1438. doi: 10.1038/nm.4222.*

Dans une étude menée par Frank Madeo et Tobias Eisenberg en collaboration avec le professeur associé Simon Sedej de l'Université de médecine de Graz, des souris vieillissantes nourries à la spermidine ont présenté un taux d'autophagie accru et une meilleure respiration mitochondriale des cellules du muscle cardiaque. La spermidine a donc permis d'améliorer l'élasticité des cellules du muscle cardiaque, ce qui a finalement amélioré la fonction diastolique du cœur des vieilles souris ou empêché le développement de ce qu'on appelle la dysfonction diastolique. Dans un modèle de rat sensible au sel – un modèle d'insuffisance cardiaque induite par l'hypertension qui reçoit un apport accru en sel alimentaire – l'alimentation à la spermidine a non seulement réduit l'hypertension systémique mais a également retardé le développement de l'insuffisance cardiaque.

En collaboration avec l'équipe du professeur Stefan Kiechl de l'Université de médecine d'Innsbruck, les chercheurs ont obtenu des preuves parallèles d'effets similaires chez l'homme au cours de l'étude BRUNECK : Chez les sujets de cette étude par observation, un apport élevé en spermidine dans le régime alimentaire est corrélé à une pression artérielle significativement plus faible et à un risque manifestement réduit de maladies cardiovasculaires et de décès associés, en comparaison directe avec les sujets dont le régime alimentaire contient moins de spermidine.

Page 19

Yan J, et al. (2019). *Spermidine-enhanced autophagic flux improves cardiac dysfunction following myocardial infarction by targeting the AMPK/mTOR signalling pathway. Br J Pharmacol. 176(17): 3126–3142. doi: 10.1111/bph.14706.*

Dans un modèle d'infarctus du myocarde chez le rat, il a été démontré que la spermidine prévient la mort des cardiomyocytes par nécrose. De même, l'administration de spermidine a réduit la taille de l'infarctus et amélioré la fonction cardiaque chez ces rats en réponse à l'activation de l'autophagie cytoprotectrice. En plus, la spermidine réduit les dommages oxydatifs et elle a eu un effet anti-inflammatoire en diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires.

Matsumoto M, et al. (2019). *Endothelial Function is improved by Inducing Microbial Polyamine Production in the Gut: A Randomized Placebo-Controlled Trial. Nutrients. 11(5). doi: 10.3390/nu11051188.*

Les bactéries intestinales du microbiote peuvent augmenter la production de putrescine, un précurseur de la spermidine, dans l'intestin. Les sujets ont consommé des yaourts enrichis en probiotiques produisant des polyamines pendant 12 semaines. Le tonus artériel, un marqueur de la fonction endothéliale, a ensuite été mesuré. Il s'en est

suivi une amélioration de la fonction endothéliale par rapport au placebo. L'altération de la fonction endothéliale est liée, entre autres, au développement de l'artériosclérose. Les auteurs de cette étude pensent donc que la consommation de bactéries produisant des polyamines pourrait réduire le risque d'athérosclérose – ces résultats sont également connus grâce à la recherche préclinique sur le modèle de la souris [15].

La défense immunitaire et le système immunitaire

L'une des principales caractéristiques du vieillissement est l'affaiblissement de la réponse immunitaire du système immunitaire adaptatif. Il en résulte une altération de la fonction des cellules B et de l'efficacité de la vaccination dans la vieillesse. De même, la capacité de certains lymphocytes T à soutenir la défense immunitaire diminue avec l'âge. Il est intéressant de noter que l'activité autophagique de ces cellules immunitaires diminue également avec l'âge. Les personnes âgées présentent donc un risque plus élevé de maladies infectieuses et réagissent en même temps moins bien aux vaccinations.

Page 20

Zhang H, et al. (2019). Polyamines Control eIF5A Hypusination, TFEB Translation, and Autophagy to Reverse B Cell Senescence. Mol Cell. 76(1): 110-125.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2019.08.005.

Dans cette étude menée par l'équipe du professeur Katharina Simon de la célèbre Université d'Oxford, on a cherché à savoir si l'administration de spermidine entraîne une amélioration de la réponse des cellules immunitaires B en induisant l'autophagie.

La réponse à l'immunisation a été examinée ici, un processus qui est classiquement requis dans les vaccinations pour la protection contre les agents infectieux. Chez de vieilles souris nourries à la spermidine, il a été démontré que dans leur réponse les cellules immunitaires B (ou plus précisément un sous-ensemble de cellules immunitaires B, les « cellules mémoire » du système immunitaire) semblaient rajeunies et qu'elles étaient capables de mieux répondre à une nouvelle vaccination. Il a été démontré que ce processus dépendait de l'autophagie des cellules immunitaires B restaurée par la spermidine.

Alsaleh G, et al. (2020). Autophagy in T cells from aged donors is maintained by spermidine, and correlates with function and vaccine responses. bioRxiv. 2020.06.01.127514. doi: 10.1101/2020.06.01.127514.

Dans une autre étude dirigée par Katharina Simon, les concepts de l'étude publiée en 2019 pourraient être les suivants :

[16] des cellules B vieillissantes peuvent maintenant être transférées aux cellules immunitaires T humaines. Les cellules T – prélevées sur des donneurs humains âgés – présentaient des niveaux de spermidine plus faibles et une capacité réduite en matière d'autophagie par rapport aux cellules T de sujets plus jeunes. Le traitement de ces cellules en culture avec de la spermidine a permis de restaurer l'autophagie et la capacité fonctionnelle des lymphocytes T. À l'avenir, ces résultats pourraient être utilisés pour améliorer à nouveau les résultats de la vaccination chez les personnes âgées.

Yang Q, et al. (2016). Spermidine alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis through inducing

inhibitory macrophages. Cell Death Differ. 23(11): 1850–1861. doi: 10.1038/cdd.2016.71.

D'autres approches intéressantes d'un effet immunomodulateur de la spermidine proviennent de la recherche préclinique dans le modèle de souris de l'encéphalite auto-immune expérimentale médiatisée, un modèle de souris souffrant de la sclérose en plaques. L'effet inhibiteur de la spermidine sur les macrophages pro-inflammatoires et la stimulation des macrophages anti-inflammatoires ont permis de freiner la progression de la dégénérescence des neurones similaire à la sclérose en plaques.

Page 21

Les macrophages anti-inflammatoires ont empêché la migration des cellules T cytotoxiques dans le tissu cérébral, contrecarrant ainsi une réaction auto-immune. Les études futures doivent préciser dans quelle mesure les résultats peuvent être transposés à l'homme.

Carriche GM, et al. (2020). Regulating T cell differentiation through the polyamine spermidine. Journal of Allergy and Clinical Immunology. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.037.

La spermidine, ainsi que d'autres polyamines, se trouve dans le tractus gastro-intestinal et contribue de manière significative à sa santé. Selon cette nouvelle étude, la spermidine peut favoriser la différenciation des cellules T en cellules T dites régulatrices (Treg), une sous-classe de cellules immunitaires jouant un rôle importante dans l'équilibre du système immunitaire. Une supplémentation en spermidine chez des souris souffrant d'une inflammation intestinale induite (appelée colite) a entraîné une augmentation de la production de lymphocytes T régulateurs et un soulagement de l'inflammation intestinale.

Les muscle et les os

Le risque de développer de l'arthrose augmente avec l'âge. On suppose que la diminution de l'autophagie avec l'âge est en partie responsable de ce phénomène. Si la régulation des ostéoclastes, qui dégradent les os, et des ostéoblastes, qui les renforcent, est déséquilibrée, diverses maladies apparaissent, dont l'ostéoporose.

Yamada T, et al. (2019). Daily intake of polyamine-rich Saccharomyces cerevisiae S631 prevents osteoclastic activation and bone loss in ovariectomized mice. Food Science and Biotechnology. 28. doi: 10.1007/s10068-019-00561-4.

Pour cette étude, des souris ont été nourries quotidiennement avec une levure spéciale riche en polyamines qui contient également une forte concentration de spermidine, laquelle réduit la perte osseuse principalement en diminuant l'activation des ostéoclastes. Ces données confirment des études antérieures réalisées après administration de spermidine pure [17]. Un apport quotidien en spermidine pourrait donc protéger (à titre préventif) contre l'ostéoporose, notamment dans le cas de l'ostéoporose post-ménopausique.

Les organites cellulaires endommagés sont cruciaux pour les myopathies, c'est-à-dire les maladies qui se manifestent par la dégénérescence et le déclin du tissu musculaire. On suppose que l'autophagie joue également un rôle central ici et que l'administration de spermidine pourrait être bénéfique en activant ou en réactivant l'autophagie [18].

Fan J, et al. (2017). Spermidine coupled with exercise rescues skeletal muscle atrophy from D-gal-induced aging rats through enhanced autophagy and reduced apoptosis via AMPK-FOXO3a signal pathway. *Oncotarget*. 8(11): 17475–17490. doi: 10.18632/oncotarget.15728.

Chez des rats vieillissants, l'administration de spermidine a permis de réduire l'atrophie liée à l'âge, c'est-à-dire la perte de muscle squelettique, en régulant à la hausse l'autophagie et en réduisant l'apoptose des myocytes (cellules des muscles squelettiques). Cet effet pourrait aussi être renforcé par l'exercice physique des animaux.

Chrisam M, et al. (2015). Reactivation of autophagy by spermidine ameliorates the myopathic defects of collagen VI-null mice. *Autophagy*. 11(12): 2142–2152. doi: 10.1080/15548627.2015.1108508.

Des souris présentant un défaut musculaire génétiquement déterminé ont pu retrouver leur force musculaire grâce à l'administration de spermidine. La spermidine a non seulement pu activer l'autophagie dans les cellules musculaires de ce système modèle, mais elle a également entraîné l'amélioration structurelle des fibres musculaires et des structures cellulaires (myofibrilles) responsables de la contraction des cellules musculaires.

Autres indications prometteuses concernant la spermidine

Diabète et obésité

Les souris qui ont reçu de la spermidine par injection en plus d'un régime riche en graisses ont pris moins de poids que les souris du groupe témoin [19]. En outre, les premières ont montré une meilleure tolérance au glucose et une meilleure sensibilité à l'insuline. En plus, elles avaient moins de lipides stockés dans le foie. L'administration de spermidine a démontré une influence directe sur le métabolisme des lipides en inhibant les gènes responsables de la formation de nouveaux lipides. Dans le même temps, on a constaté que des signaux importants pour l'oxydation des acides gras étaient régulés à la hausse. Des effets similaires ont été observés après injection de spermidine chez des souris soumises à un régime riche en calories basé sur la consommation de sucre [20].

D'autres recherches, y compris des essais cliniques sur l'homme, seront nécessaires à l'avenir afin d'étudier davantage le potentiel de la spermidine dans le contexte du diabète, de l'obésité et du syndrome métabolique.

Croissance des cheveux et psoriasis

La supplémentation en spermidine entraîne l'allongement de la tige du cheveu ainsi que la stimulation de la croissance des follicules pileux humains dans une culture d'organes. Par ailleurs, la polyamine s'avère être un facteur important

pour les cellules souches épithéliales humaines [21].

La spermidine prolonge l'anagenèse, la phase de croissance du cycle pileux, et a pu augmenter la prolifération des follicules pileux dans une première étude pilote chez l'homme après l'administration d'un complément contenant de la spermidine. Ces résultats pourraient servir de base à une thérapie pour la perte de cheveux [22]. La spermidine inhibe les symptômes tels que la rougeur, le gonflement et l'inflammation liés à la maladie de la peau qu'est le psoriasis chez les souris [23].

La dépression

La coumarylspermidine est un dérivé de la spermidine qui est rapidement converti en spermidine dans l'organisme. On le trouve dans ce qu'on appelle le carthame. Les rats souffrant d'une dépression due à un stress permanent ont pu être soignés par la substance active coumarylspermidine contenue dans cet extrait [24].

La fertilité

Les premières données indiquent également que la spermidine joue un rôle en faveur de la fertilité. Les nématodes qui ne peuvent pas produire de spermidine dans leurs cellules en raison d'un défaut génétique pondent moins d'œufs et présentent donc un problème de reproduction, qui peut être compensé par une alimentation en spermidine [25]. Chez l'homme, la teneur en spermidine du liquide séminal masculin est en corrélation avec la spermatogenèse et la motilité des spermatozoïdes, un critère important pour leur fonctionnalité [26]. De même, il y aurait un lien entre les polyamines et la formation des follicules d'ovules féminins [26]. Dans une première étude sur la prise d'un complément alimentaire contenant de la spermidine, une tendance à l'amélioration de l'équilibre des hormones importantes en rapport avec la fertilité a été observée [27].

Liste des citations

1. Madeo F, Fröhlich E, and Fröhlich KU (1997). A yeast mutant showing diagnostic markers of early and late apoptosis. *J Cell Biol.* 139(3): 729–734. 9348289.
2. Büttner S, Eisenberg T, Herker E, Carmona-Gutierrez D, Kroemer G, and Madeo F (2006). Why yeast cells can undergo apoptosis: death in times of peace, love, and war. *J Cell Biol.* 175(4): 521–525. doi: 10.1083/jcb.200608098.
3. Meléndez A (2009). Autophagy in *C. elegans*. *WormBook.* 1–26. doi: 10.1895/wormbook.1.147.1.
4. Eisenberg T, Knauer H, Schauer A, Büttner S, Ruckenstuhl C, Carmona-Gutierrez D, Ring J, Schroeder S, Magnes C, Antonacci L, Fussi H, Deszcz L, Hartl R, Schraml E, Criollo A, Megalou E, Weiskopf D, Laun P, Heeren G, Breitenbach M, Grubeck-Loebenstien B, Herker E, Fahrenkrog B, Fröhlich K-U, Sinner F, Tavernarakis N, Minois N, Kroemer G, and Madeo F (2009). Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nat Cell Biol.* 11(11): 1305–1314. doi: 10.1038/ncb1975.
5. Eisenberg T et al. (2016). Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nature Medicine.* 22(12): 1428–1438. doi: 10.1038/nm.4222.
6. Madeo F, Eisenberg T, Pietrocola F, and Kroemer G (2018). Spermidine in health and disease. *Science.* 359(6374): eaan2788. doi: 10.1126/science.aan2788.
7. Kiechl S, Pechlaner R, Willeit P, Notdurfter M, Paulweber B, Willeit K, Werner P, Ruckenstuhl C, Iglseder B, Weger S, Mairhofer B, Gartner M, Kedenko L, Chmelikova M, Stekovic S, Stuppner H, Oberhollenzer F, Kroemer G, Mayr M, Eisenberg T, Tilg H, Madeo F, and Willeit J (2018). Higher spermidine intake is linked to lower mortality: a prospective population-based study. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 108(2): 371–380. doi: 10.1093/ajcn/nqy102.
8. Eisenberg T et al. (2014). Nucleocytosolic depletion of the energy metabolite acetyl-coenzyme a stimulates autophagy and prolongs lifespan. *Cell Metab.* 19(3): 431–444. doi: 10.1016/j.cmet.2014.02.010.
9. Mariño G et al. (2014). Regulation of autophagy by cytosolic acetyl-coenzyme a. *Mol Cell.* 53(5): 710–725. doi: 10.1016/j.molcel.2014.01.016.
10. Partridge L, Fuentealba M, and Kennedy BK (2020). The quest to slow ageing through drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 1–20. doi: 10.1038/s41573-020-0067-7. Janssens GE, and Houtkooper RH (2020). Identification of longevity compounds with minimized probabilities of side effects. *Biogerontology.* doi: 10.1007/s10522-020-09887-7.
11. Yue F, Li W, Zou J, Jiang X, Xu G, Huang H, and Liu L (2017). Spermidine Prolongs Lifespan and Prevents Liver Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma by Activating MAP1S-Mediated Autophagy. *Cancer Research.* 77(11): 2938–2951. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3462.
12. Nixon RA (2013). The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nat Med.* 19(8): 983–997. doi: 10.1038/nm.3232.
13. Gupta VK, Pech U, Bhukel A, Fulterer A, Ender A, Mauermann SF, Andlauer TFM, Antwi-Adjei E, Beuschel C, Thriene K, Maglione M, Quentin C, Bushow R, Schwärzel M, Mielke T, Madeo F, Dengjel J, Fiala A, and Sigrist SJ (2016). Spermidine Suppresses Age-Associated Memory Impairment by Preventing Adverse Increase of

- Presynaptic Active Zone Size and Release. *PLOS Biology*. 14(9): e1002563. doi: 10.1371/journal.pbio.1002563.
14. Michiels CF, Kurdi A, Timmermans J-P, De Meyer GRY, and Martinet W (2016). Spermidine reduces lipid accumulation and necrotic core formation in atherosclerotic plaques via induction of autophagy. *Atherosclerosis*. 251: 319–327. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.899.
 15. Zhang H, Alsaleh G, Feltham J, Sun Y, Napolitano G, Riffelmacher T, Charles P, Frau L, Hublitz P, Yu Z, Mohammed S, Ballabio A, Balabanov S, Mellor J, and Simon AK (2019). Polyamines Control eIF5A Hypusination, TFE3 Translation, and Autophagy to Reverse B Cell Senescence. *Mol Cell*. 76(1): 110-125.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2019.08.005.
 16. Yamamoto T, Hinoi E, Fujita H, Iezaki T, Takahata Y, Takamori M, and Yoneda Y (2012). The natural polyamines spermidine and spermine prevent bone loss through preferential disruption of osteoclastic activation in ovariectomized mice. *Br J Pharmacol*. 166(3): 1084–1096. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01856.x.
 17. Chrisam M, Pirozzi M, Castagnaro S, Blaauw B, Polishchuck R, Cecconi F, Grumati P, and Bonaldo P (2015). Reactivation of autophagy by spermidine ameliorates the myopathic defects of collagen VI-null mice. *Autophagy*. 11(12): 2142–2152. doi: 10.1080/15548627.2015.1108508.
 18. Gao M, Zhao W, Li C, Xie X, Li M, Bi Y, Fang F, Du Y, and Liu X (2018). Spermidine ameliorates non-alcoholic fatty liver disease through regulating lipid metabolism via AMPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 505(1): 93–98. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.078.
 19. Fernández ÁF, Bárcena C, Martínez-García GG, Tamargo-Gómez I, Suárez MF, Pietrocola F, Castoldi F, Esteban L, Sierra-Filardi E, Boya P, López-Otín C, Kroemer G, and Mariño G (2017). Autophagy counteracts weight gain, lipotoxicity and pancreatic β -cell death upon hypercaloric pro-diabetic regimens. *Cell Death Dis*. 8(8): e2970. doi: 10.1038/cddis.2017.373.
 20. Ramot Y, Tiede S, Bíró T, Abu Bakar MH, Sugawara K, Philpott MP, Harrison W, Pietilä M, and Paus R (2011). Spermidine promotes human hair growth and is a novel modulator of human epithelial stem cell functions. *PLoS ONE*. 6(7): e22564. doi: 10.1371/journal.pone.0022564.
 21. Rinaldi F, Marzani B, Pinto D, and Ramot Y (2017). A spermidine-based nutritional supplement prolongs the anagen phase of hair follicles in humans: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Dermatol Pract Concept*. 7(4): 17–21. doi: 10.5826/dpc.0704a05.
 22. Li G, Ding H, Yu X, Meng Y, Li J, Guo Q, Zhou H, and Shen N (2020). Spermidine Suppresses Inflammatory DC Function by Activating the FOXO3 Pathway and Counteracts Autoimmunity. *iScience*. 23(1): 100807. doi: 10.1016/j.isci.2019.100807.
 23. Li S, Li T, Jin Y, Qin X, Tian J, and Zhang L (2020). Antidepressant-Like Effects of Coumaroylspermidine Extract From Safflower Injection Residues. *Front Pharmacol*. 11. doi: 10.3389/fphar.2020.00713.
 24. Bauer MA, Carmona-Gutiérrez D, Ruckstuhl C, Reisenbichler A, Megalou EV, Eisenberg T, Magnes C, Jungwirth H, Sinner FM, Pieber TR, Fröhlich K-U, Kroemer G, Tavernarakis N, and Madeo F (2013). Spermidine promotes mating and fertilization efficiency in model organisms. *Cell Cycle*. 12(2): 346–352. doi: 10.4161/cc.23199.

25. Lefèvre PLC, Palin M-F, and Murphy BD (2011). Polyamines on the reproductive landscape. *Endocr Rev.* 32(5): 694–712. doi: 10.1210/er.2011-0012.
26. Bendera R, and Wilson LS (2019). The Regulatory Effect of Biogenic Polyamines Spermine and Spermidine in Men and Women. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases.* 9(3): 35–48. doi: 10.4236/ojemd.2019.93004.

Ce document est une brochure d'information sur support papier. Sa publication sur l'Internet ou sur d'autres médias n'est pas autorisée.

Les informations contenues dans cette brochure ne constituent pas des recommandations médicales. Les informations et les rapports sur les études ont pour but de fournir des renseignements sur l'état actuel de la science sur le sujet en question.

Impressum :

Université de Graz © 2020

Responsables des contenus : Frank Madeo et Tobias Eisenberg, Institut des biosciences moléculaires, Université de Graz. molekularbiologie.uni-graz.at

Conception et mise en page : Claudia Traub, Presse und Kommunikation, Université de Graz