



NAOS AGING SCIENCE

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

INSTITUT
ESTHEDERM
PARIS

état pur



VERS UNE MÉTA-THÉORIE DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ

LE PARADIGME DU PROTÉOME

Partenariat de recherche exclusif

NAOS AGING SCIENCE

Pr Radman

MedILS (Mediterranean Institute for Life Sciences)

S O M M A I R E

La découverte Vers une méta-théorie du vieillissement	4
40 ans de recherche en science du protéome	6
Un nouveau paradigme scientifique : au-delà du génome, le protéome	7
Et dans la peau ? Principale cause d'altération du protéome cutané : la carbonylation, marqueur biologique du vieillissement	8
12 années de recherche pour l'application topique Age Proteom™	9
Biotechnologie brevetée Age Proteom™ : les preuves d'efficacité	10

LA DÉCOUVERTE

VERS UNE MÉTA-THÉORIE DU VIEILLISSEMENT

L'évolution biologique de certains êtres vivants ouvre une nouvelle voie : comprendre pourquoi et comment nous vieillissons

L'inspiration vient des solutions que la nature a trouvées, car elle a eu beaucoup plus de temps que tous les chercheurs en biologie du monde : réaliser des milliards d'essais ratés, sur un nombre astronomique d'êtres vivants, pendant des milliards d'années.

Parmi tous ces essais, beaucoup n'ont pas eu d'effet, d'autres se sont révélés nocifs pour l'organisme, seuls de très rares changements ont amélioré la performance de la vie dans des conditions données.

Les organismes résistants aux conditions extrêmes sont des exemples de perfection de l'évolution en terme de robustesse biologique : leur adaptation génétique par sélection a permis de transformer un environnement hostile en un environnement optimal.

Ces organismes extrémophiles comme les bactéries *Deinococcus radiodurans* ou *Arthrobacter agilis*, ont inspiré les recherches du Pr Radman car cette résistance extrême peut être comparée à la résistance au vieillissement, puisque radio-résistance et chrono-résistance vont de pair.

Exposées aux radiations, elles peuvent passer d'un état de "mort clinique", à un processus de "résurrection" par auto-réparation.

Comment se fait-il que ces êtres vivants survivent à des doses de rayons gamma 1000 fois plus élevées que des doses mortelles pour nous, humains ? Comment se fait-il que les dommages

extrêmes subis par leur ADN n'entraînent pas leur mort ?

C'est parce que lorsque leur ADN est multi-fragmenté, des protéines "inoxydables" interviennent pour le réparer.

Ce que ces deux super-bactéries ont "inventé", ce sont les systèmes de protection des protéines contre la corrosion normalement provoquée par les radiations.

C'est ainsi que le Pr Radman en est arrivé aux protéines, donc à la théorie du rôle du protéome dans le vieillissement. La survie de l'organisme dépend de l'activité de ses protéines. Son vieillissement aussi.

La peau vieillit parce que ses cellules vieillissent, les cellules vieillissent parce que leur protéome s'oxyde, donc vieillit.

Si on agit sur cette cause - l'altération du protéome - commune à tous les dommages liés au vieillissement, il est possible d'intervenir simultanément sur chacune de ses conséquences. Pour cela, offrir à nos cellules des molécules de protection déjà testées avec succès par l'évolution du vivant est la solution la plus efficace pour lutter contre le temps.

Plus nous procédons par biomimétisme, moins nous sommes obligés d'utiliser des molécules non validées par la nature, et plus nous accédons à la connaissance pure. Et accéder à la connaissance, c'est être clairvoyant.



Généticien et biologiste moléculaire de renommée internationale, Miroslav Radman est connu notamment pour la découverte de la réponse SOS aux lésions de l'ADN, et la mise en évidence de l'importance de la protection du protéome dans la résistance cellulaire aux conditions extrêmes (radiations, température, dessiccation...). Ses travaux ont donné lieu à plus de 200 publications dans les revues scientifiques internationales les plus prestigieuses, et au dépôt de nombreux brevets.

Ses recherches sur l'implication des dommages au protéome comme cause des maladies liées à l'âge comme Parkinson, Alzheimer, Charcot... ont ouvert les stratégies de recherche les plus porteuses dans les thérapies du vieillissement.

Pr Miroslav RADMAN
Harvard - Inserm - CNRS
Membre de l'Académie des Sciences France et USA
Fondateur du MedILS,
(Mediterranean Institute for Life Sciences)
à Split, en Croatie.



MIROSLAV RADMAN ET JEAN-NOËL THOREL, DEUX SCIENTIFIQUES ANIMÉS PAR UNE MÊME PASSION DU VIVANT

Dès les années 2000, Jean-Noël Thorel, pharmacien fondateur de NAOS, s'est associé à la vision et aux recherches du Professeur Miroslav Radman, fondateur du MedILS (Mediterranean Institute for Life Sciences), dont les travaux sur la longévité et la régénération cellulaire ont révolutionné la compréhension du vieillissement et des pathologies liées à l'âge (diabète, Parkinson, Alzheimer, Charcot...).

UNE MÊME VISION DE LA PEAU ET DE L'ÂGE

La peau est un écosystème vivant, le plus grand de nos organes. Interface entre notre être intérieur et le monde extérieur, elle est notre réalité, notre visage, notre corps, nos émotions, elle est le reflet de qui nous sommes. Sa santé est le résultat d'un équilibre biologique entre nos cellules et leur environnement, interne et externe.

"La beauté, c'est la santé qui se voit, le bien-être c'est la santé qui se ressent"

Pour Jean-Noël Thorel et Miroslav Radman, le soin de la peau, son accompagnement au fil du temps, passent par sa santé.

L'espérance de vie a doublé en un siècle. Notre peau a le pouvoir de s'adapter à cette longévité, car elle dispose de mécanismes naturels hérités des milliards d'essais que la Nature a effectués au cours de notre évolution. Nous pouvons aujourd'hui comprendre comment ralentir les processus de vieillissement pour profiter du temps que nous gagnons, tout en restant en bonne santé.

L'âge biologique de la peau n'est pas forcément lié à l'âge chronologique de l'individu : si nous protégeons et optimisons la robustesse biologique de nos protéines, et par conséquent celle de nos systèmes de réparation cellulaire, c'est toute la fonctionnalité de la jeunesse qui est préservée.

Le partenariat entre NAOS AGING SCIENCE et le MedILS a permis de mettre en application cette approche scientifique robuste et disruptive.

L'expertise dermatologique de Bioderma, le savoir-faire esthétique développé par Institut Esthederm depuis plus de 40 ans se sont réunis au service d'une des voies biologiques les plus prometteuses : la protection du protéome comme réponse au vieillissement cutané.

Miroslav Radman
Dr en biologie moléculaire, généticien.
Fondateur du MedILS
(Mediterranean Institute for Life Sciences)

Jean-Noël Thorel
Pharmacien, expert en biologie cellulaire,
CEO et fondateur de NAOS
(Institut Esthederm - Bioderma - Etat Pur).



NAOS AGING SCIENCE

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

INSTITUT
ESTHEDERM
PARIS

état pur

40 ANS DE RECHERCHE EN SCIENCE DU PROTÉOME

Héros de la longévité, *deinococcus radiodurans*,
la bactérie immortelle

Comprendre les mécanismes de la longévité grâce aux bactéries extrémophiles

Afin de comprendre les clés d'une vie longue et en bonne santé, Miroslav Radman s'est intéressé aux organismes vivants jouissant d'une longévité extraordinaire : **les bactéries extrémophiles** ⁽¹⁾.

Ces organismes, dont la biologie a été optimisée par des milliards d'années d'évolution, parviennent à survivre et à s'épanouir dans des conditions extrêmes (température, pH, salinité, radiations...) proches des limites physiques et biologiques de la vie ⁽²⁾.

L'étude de leurs systèmes de défense et de résilience envers un environnement agressif est une mine d'or pour comprendre les mécanismes de résistance au stress et au vieillissement.

Certaines formes de vie sont quasi immortelles

Deinococcus radiodurans est une bactérie parmi les plus résistantes connues : elle est capable de survivre à des intensités d'irradiation extrêmes, comme au peroxyde d'hydrogène, à l'acide, à la température, au dessèchement...

Une découverte scientifique majeure

De même que *Deinococcus radiodurans* présente une résistance extrême grâce à son protéome parfaitement protégé, c'est par la protection du protéome que se conçoit une vie longue et en bonne santé chez l'être humain.



Deinococcus radiodurans
bactérie extrémophile d'exception

Comme les protéines assurent toutes les fonctions de la vie, la cause initiale des maladies liées à l'âge, et celle du vieillissement lui-même, doit se trouver au niveau du fonctionnement des protéines.

UN NOUVEAU PARADIGME SCIENTIFIQUE : AU-DELÀ DU GÉNOME, LE PROTÉOME

Vers une nouvelle voie de compréhension du vieillissement

Les protéines, 2^{ème} constituant du corps, mais 1^{ère} source de longévité

Le protéome désigne l'ensemble des protéines d'une cellule ou d'un organisme. Les protéines (du grec protos "premier" ⁽⁶⁾) représentent en masse le principal constituant du corps après l'eau ⁽⁵⁾, soit plus de 20%.

Véritable capital vital, elles assurent de nombreuses fonctions essentielles dans tous les organes et sont effectrices de toute la mécanique cellulaire.



Pourquoi cibler le protéome plutôt que le génome ?

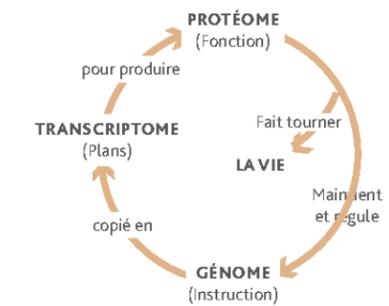
Les gènes portent toute l'information biologique, de manière constante (= *ce qui pourrait se passer*) mais tous nos gènes ne s'expriment pas partout dans notre corps, à chaque instant.

Ce n'est que lorsqu'un gène est traduit en protéine qu'il s'exprime véritablement (= *ce qui se passe vraiment*).

Le protéome est une entité dynamique qui s'adapte en permanence aux besoins de la cellule et à son environnement ⁽²²⁾. **Il est donc à l'origine de toutes les fonctions vitales de la peau. Son altération est la cause principale du vieillissement.**

L'importance de la causalité du protéome, nouvelle méta-théorie du vieillissement,

permet d'intégrer la majorité des théories précédemment identifiées. Par exemple, la théorie du raccourcissement des télomères s'explique par la protection de la télomerase... qui est une protéine.



Nouvelle compréhension du vieillessement : le protéome, garant de la longévité.

Tout comme dans l'organisme, les milliers de protéines indispensables à la physiologie de la peau jouent à la fois un rôle structurel et fonctionnel ⁽⁷⁾.

Elles constituent les tissus, la charpente, la densité des couches cutanées, comme **l'élastine** ou **le collagène**.

Elles assurent également le fonctionnement des processus physiologiques vitaux comme la respiration, **la réparation, la communication**... ou encore **l'élimination** des déchets cellulaires.

Ces protéines indispensables à la vie cellulaire sont innombrables : enzymes de réparation de l'ADN, **hormones, connexines**, médiateurs de la communication cellulaire, **aquaporines**, qui transportent l'eau dans les différentes couches de l'épiderme... autant de rôles assurés par de multiples protéines spécialisées qui assurent la santé et l'équilibre du plus grand de nos organes : la peau.

C'est en protégeant durablement l'intégrité du protéome que la jeunesse de la peau peut être préservée.

ET DANS LA PEAU ?

Principale cause d'altération du protéome cutané :
la carbonylation, marqueur biologique du vieillissement

La chimie du vieillissement de toute cellule, y compris celles de la peau, passe par l'oxydation des protéines, responsables de toutes les fonctions vitales. Avec le temps et les agressions extérieures, les protéines cutanées sont soumises à diverses altérations. La plus redoutable est la carbonylation, phénomène irréversible lié à l'oxydation.

Les protéines carbonylées perdent leur structure tri-dimensionnelle et ne peuvent plus assurer leurs fonctions biologiques : elles doivent alors être recyclées ou éliminées.

Avec l'âge, elles s'éliminent plus difficilement et s'accumulent sous forme d'agrégats toxiques ⁽¹²⁾ qui entravent la physiologie cellulaire. Ces **agrégats protéiques ⁽¹¹⁾ sont à la fois des marqueurs et des accélérateurs de vieillissement.** En encrassant les systèmes de détoxification cellulaire, ils font évoluer la protéostasie, nécessaire à l'équilibre vital, en protéotoxicité, qui accélère le vieillissement ⁽¹⁰⁾.

Quelles conséquences visibles pour la peau ?

Cette altération irréversible des protéines se traduit par l'apparition de **rides**, un **teint terne et moins homogène**, une **perte de fermeté ou encore de densité**.

LA CARBONYLATION, LE PLUS REDOUTABLE DES PHÉNOMÈNES OXYDATIFS POUR LE PROTÉOME

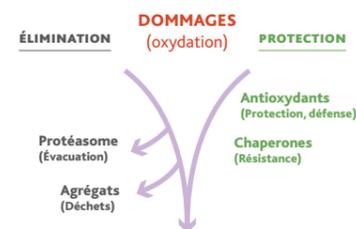
Au cours du vieillissement, le taux de protéines carbonylées augmente de façon considérable dans l'organisme (*jusqu'à 30% de l'ensemble des protéines de l'organisme, notamment dans la peau*) ⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

LES CONSÉQUENCES POUR LA PEAU

Dans la couche cornée, la carbonylation provoque une diminution de la capacité de rétention d'eau et une **déshydratation cutanée**. **Dans l'épiderme**, les kératines

(protéines particulièrement sensibles) sont une cible privilégiée de la carbonylation qui perturbe la transmission de la lumière ⁽¹⁸⁾, **altérant l'éclat et l'homogénéité du teint**.

Dans le derme, elle induit des changements de la morphologie des fibroblastes, l'altération de la matrice dermique ⁽¹⁹⁾, la dégradation des fibres de collagène et d'élastine, qui entraînent un vieillissement cutané prématuré. La peau perd en **densité, en fermeté et en élasticité**.



Les antioxydants traditionnels ont un rôle de protection qui n'est pas spécifique aux protéines, car ils sont soit lipophiles, soit hydrophiles.

L'actif idéal de protection des protéines doit être **à la fois lipophile et hydrophile** pour une affinité spécifique avec les protéines, et posséder deux modes d'action :

- **"chaperonne", pour protéger physiquement la structure fonctionnelle des protéines, et réduire considérablement leur sensibilité à l'altération ⁽²⁰⁾.**
- **antioxydant, pour constituer un bouclier biochimique qui protège les protéines de la carbonylation.**

C'est grâce à ce type de molécules que certains micro-organismes sont quasi-immortels, car elles rendent leurs protéines inoxydables.

CETTE NOUVELLE FAMILLE D'ACTIFS DE PROTECTION PHYSICO-BIOLOGIQUE REPRÉSENTE UNE AVANCÉE MAJEURE QUI DÉTRÔNE TOUTES LES APPROCHES ANTIOXYDANTES PRÉCÉDENTES.

Préserver la fonctionnalité des protéines et réduire leur niveau de carbonylation grâce aux chaperonnes antioxydantes constitue donc la stratégie fondamentale de lutte contre le vieillissement : elle conduit à une meilleure fonctionnalité cellulaire et tissulaire, et par conséquent une diminution des signes de l'âge.

12 ANNÉES DE RECHERCHE POUR L'APPLICATION TOPIQUE AGE PROTEOM™

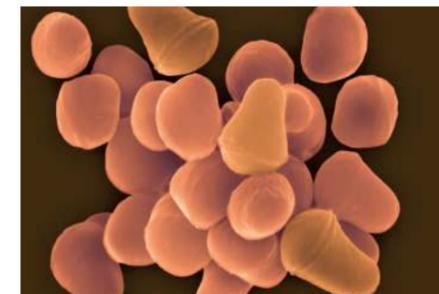
Inspirées par les travaux du Pr Radman, les équipes de recherche NAOS ont sélectionné une bactérie extrêmophile capable de protéger durablement le protéome cutané.

Exploiter les extrêmes : Arthrobacter agilis, une bactérie aux propriétés uniques

Certaines molécules de cette bactérie extrêmophile ont une affinité spécifique pour les protéines de la peau. Elles possèdent une fonction de bouclier physique similaire à celle des chaperonnes naturelles, doublée d'un puissant pouvoir antioxydant.

Découverte dans des flocons de neige en 2010 par un chercheur des laboratoires NAOS, la bactérie *Arthrobacter agilis*, originaire de l'Antarctique, est dotée d'une capacité de survie étonnante, qui lui permet de résister aux températures les plus extrêmes, aux UV et aux stress oxydants.

Un extrait issu d'*A. agilis* possède un pouvoir antioxydant bien supérieur à celui de la bactérie de référence des travaux du Pr Radman, *Deinococcus radiodurans*.



Peu étudiée jusqu'alors, elle se révèle la candidate la plus protectrice des cellules cutanées, en raison de la présence de pigments biologiques de couleur rouge, aux propriétés biomimétiques des systèmes de défense naturels de la peau : les bactériorubérines.

Sa capacité de survie en conditions extrêmes est liée à la présence d'un arrangement de molécules très spécifiques, soit 6 différentes formes de bactériorubérines plus ou moins glycosylées - diversité que l'on ne retrouve dans aucune autre espèce connue à ce jour - puissants antioxydants à effet chaperon, capables de protéger durablement son protéome.

Les laboratoires de recherche appliquée NAOS ont réussi à extraire ces bactériorubérines pour créer la biotechnologie brevetée Age Proteom™.



Agir sur la cause du vieillessement cutané, pour optimiser la longévité cellulaire

La biotechnologie brevetée Age Proteom™, est le premier chaperon antioxydant jamais décrit. En abaissant le taux de carbonylation des protéines, elle prévient les dommages irréversibles, et permet de restaurer une meilleure fonctionnalité cellulaire et tissulaire. Cette nouvelle approche constitue une réponse de premier ordre dans l'accompagnement à long terme du vieillissement cutané.

ELLE INAUGURE UNE GÉNÉRATION DE SOINS "HEALTHY AGING", DÉDIÉS À LA PRÉSERVATION DE LA SANTÉ ET DE L'HOMÉOSTASIE CUTANÉE À LONG TERME.

BIOTECHNOLOGIE BREVETÉE AGE PROTEOM™ : LES PREUVES D'EFFICACITÉ

1^{er} actif de protection du protéome, au mécanisme "chaperonne antioxydante"



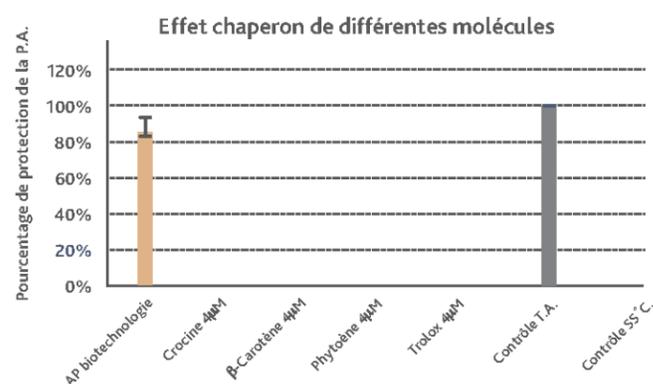
Issues de la démarche écobioologique NAOS, les bactériorubérines issues d'*Arthrobacter agilis* ont démontré une forte affinité pour les protéines de la peau et une activité "antioxydante à effet chaperon" unique. Elles sont capables de préserver le protéome cutané, pour agir à la source du vieillissement :

- Protection des protéines structurales : élastine
- Protection des protéines fonctionnelles : réparation de l'ADN
- Protection contre les agressions environnementales : UV, lumière bleue, pollution
- Protection contre la carbonylation, dommage irréversible pour les protéines

1 ACTIVITÉ CHAPERON-LIKE protectrice des protéines (bouclier physique)

Avec plus de 80% d'efficacité protectrice, cet actif crée un véritable bouclier physique qui préserve la structure des protéines, et leur permet de rester durablement fonctionnelles.

Efficacité chaperonne - Protection spécifique des protéines

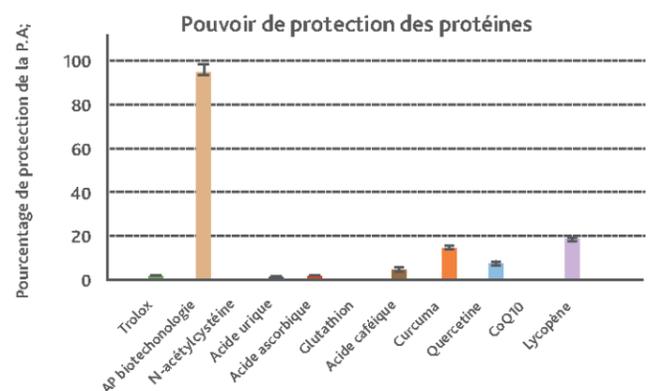


Test AP-Heat / utilise la chaleur pour déstabiliser la protéine phosphatase alcaline (P.A.) (test spécifique de l'effet chaperon).

2 ACTIVITÉ ANTI-OXYDANTE protectrice des protéines (bouclier biochimique)

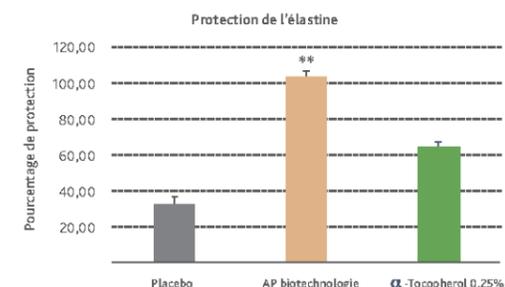
Son pouvoir de protection des protéines est largement supérieur à celui de molécules antioxydantes de référence (CoQ10, Gluthation, acide ascorbique, lycopène).

Efficacité antioxydante supérieure aux antioxydants de référence



Test APox / utilise l'activité de la phosphatase alcaline (P.A.) comme marqueur de la protection des protéines contre le stress oxydatif. Plus l'activité de la PA est élevée, plus elle est protégée face aux radicaux libres.

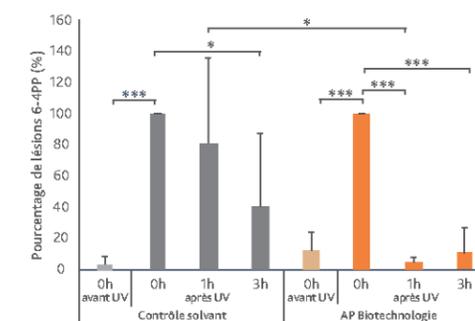
TEST *ex vivo* : PROTECTION DES PROTÉINES DE STRUCTURE (ÉLASTINE) DES UVA ET DE LA POLLUTION



**significatif selon le test de Dunnett (p<0,1)

La biotechnologie brevetée Age Proteom™ protège efficacement l'élastine dermique des principales agressions de l'environnement (protection de 103% largement supérieure à l'α-tocophérol, molécule de référence).

TEST *in vitro* : PROTECTION DES PROTÉINES FONCTIONNELLES IMPLIQUÉES DANS LES MÉCANISMES NATURELS DE RÉPARATION DE L'ADN, APRÈS DOMMAGES INDUITS PAR LES UV

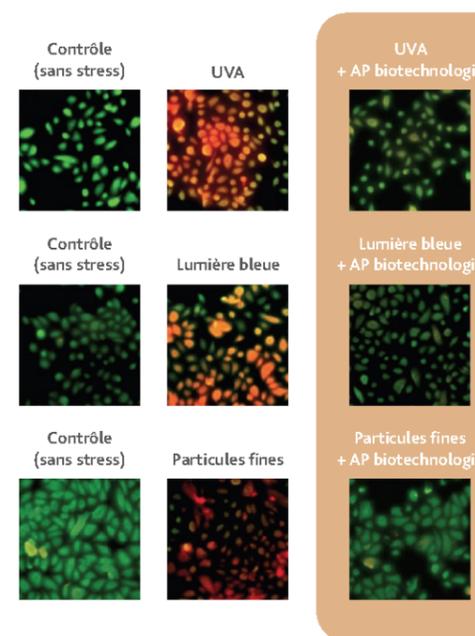


Test de Student: *p<0,05; ***p<0,001

L'absorption des UV entraîne différents types de dommages à l'ADN, en particulier les photoproduits de pyrimidine (6-4) pyrimidone (6-4PP). S'ils ne sont pas réparés, ils peuvent conduire à des mutations, l'apoptose (mort cellulaire programmée) ou la cancérogénèse.

La biotechnologie brevetée Age Proteom™ accélère significativement la réparation des lésions de l'ADN dans des kératinocytes humains normaux, dès 1h après exposition à un stress UV.

TEST *in vitro* : PROTECTION DES PROTÉINES CUTANÉES DE LA CARBONYLATION CAUSÉE PAR LES UVA, LA LUMIÈRE BLEUE ET LES PARTICULES DE POLLUTION



La biotechnologie brevetée Age Proteom™ protège les kératinocytes des principales agressions liées à l'environnement.

STRESS	INDICE DE PROTECTION
UVA	63,8%
Lumière bleue	73%
Particules fines	96,2%

Test *in vitro* sur kératinocytes épidermiques humains normaux (NHEK) mis en culture puis en contact (ou non) avec l'actif puis soumis à différents stress (UVA, lumière bleue ou particules fines).

Pour toute demande de visuel, produit et prise de rendez-vous pour tester nos soins :

COMMUNICATION

Emmanuelle Després
Directrice de la Communication NAOS
emmanuelle.despres@naos.com
Mobile : 06 80 47 03 95

RELATIONS MEDICALES

Stéphane Fauverghe
Directeur des opérations médicales
Recherche et développement
stephane.fauverghe@naos.com

INSTITUT ESTHEDERM est une marque fondée sur l'écobiologie qui est au cœur de la démarche NAOS pour respecter l'écosystème de votre peau et préserver sa santé. Durablement. www.naos.com

 **NAOS AGING SCIENCE**

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

**INSTITUT
ESTHEDERM**
PARIS

état pur