



Actualités en dermatologie

La science du
protéome





Stéphane FAUVERGHE

Directeur médical international NAOS

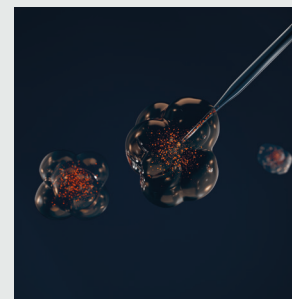
Chères consœurs, chers confrères,

J'ai le plaisir de vous présenter la cinquième édition des Actualités BIODERMA/NAOS consacrée à la dermatologie.

BIODERMA/NAOS organise régulièrement des événements internationaux dédiés à la dermatologie. Ces événements, destinés aux dermatologues et à tous les professionnels de santé intéressés par la dermatologie, sont toujours présentés par des experts reconnus dans leur domaine. Dans notre démarche de promouvoir le développement des connaissances en dermatologie, nous avons le plaisir de vous proposer cette nouvelle publication. Vous trouverez ci-après le résumé du Symposium NAOS qui s'est tenu à l'occasion du Congrès mondial de l'IMCAS à Paris en janvier 2023 - *A fundamental discovery on aging: beyond the genome, the proteome* (Une découverte fondamentale sur le vieillissement : au-delà du génome, le protéome). Les intervenants étaient Marco ROCHA du Brésil, Miroslav RADMAN de Croatie et Isabelle BENOIT de France (NAOS).

Au cours de ce symposium, Miroslav RADMAN a présenté une vision du vieillissement et des maladies liées à l'âge axée sur le protéome. Isabelle BENOIT a donné une conférence sur l'altération du protéome en tant que cause fondamentale du vieillissement de la peau. Marco ROCHA a présenté la protection du protéome comme une nouvelle voie thérapeutique pour un vieillissement en bonne santé.

Je vous souhaite à tous une lecture agréable, enrichissante et intéressante.



6

Mécanisme commun fondamental du vieillissement et des maladies liées à l'âge

Miroslav RADMAN
Split, Croatie



12

Un changement de paradigme pour une nouvelle ère scientifique

Isabelle BENOIT
Aix-en-Provence, France



20

Protection du protéome : une nouvelle voie thérapeutique pour un vieillissement en bonne santé

Marco ROCHA
São Paulo, Brésil



Miroslav RADMAN

Croatie

Le Professeur RADMAN est un généticien et un biologiste moléculaire de renommée internationale.

Il est connu pour sa découverte de la réponse SOS aux lésions de l'ADN, et pour avoir mis en évidence l'importance de la protection du protéome dans la résistance cellulaire à des 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 de l'altération du protéome comme une cause des maladies liées à l'âge telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Charcot, etc., ont ouvert la voie aux stratégies de recherche les plus prometteuses dans les thérapies anti-jeunesse.



Isabelle BENOIT

France (NAOS)

Ingénieur chimiste de formation (CPE & EM Lyon). Après plus de 15 ans dans le secteur B2B des principes actifs cosmétiques, en France et à l'étranger, elle a rejoint le groupe NAOS en tant que Directrice scientifique de l'Institut Esthederm, puis de BIODERMA.

Aujourd'hui membre du comité scientifique de NAOS, elle veille au respect des principes de l'écobiologie à tous les stades des processus de recherche et d'innovation de l'entreprise.



Marco ROCHA

Brésil

Marco Alexandre Dias da Rocha, MD, PhD, est un dermatologue brésilien. Il est diplômé de l'Université fédérale de São Paulo. Depuis 2013, il est professeur bénévole et chercheur à l'Université fédérale de São Paulo. De 2010 à 2019, il a travaillé comme dermatologue au sein du groupe de chirurgie plastique de l'Hôpital Sírio-Libanês.

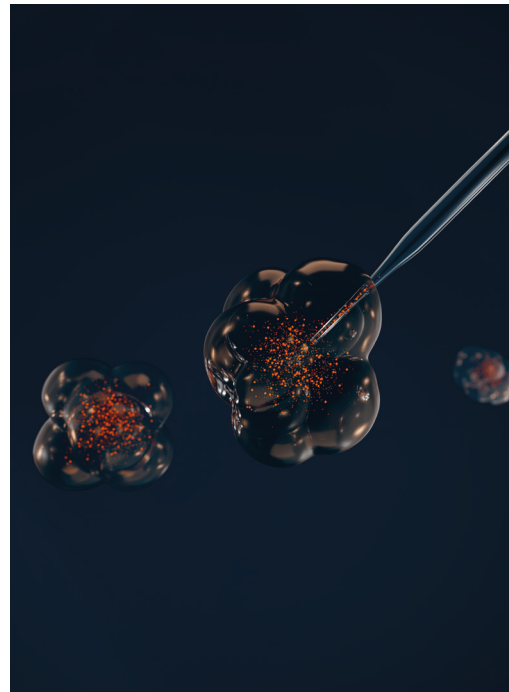
En 2004, il a créé sa propre clinique privée : Marco Rocha Dermatologia. Il est membre de l'American Academy of Dermatology et de la Brazilian Society of Dermatology. Il assiste et participe activement en tant qu'intervenant à des conférences internationales. Ses travaux ont été récompensés en 2014 et 2016, respectivement « Best scientific – Fleury São Paulo / Brazil » et « Scientific excellence – International Acne Congress – Shanghai / China ».

Auteur de publications internationales dans des revues à comité de lecture, il se consacre actuellement à la recherche et à l'enseignement en dermatologie axés sur l'acné, l'acné de la femme adulte, la rosacée, la barrière cutanée et le microbiome.

Mécanisme commun fondamental du vieillissement et des maladies liées à l'âge

Miroslav RADMAN

MedILS, Split, Croatie - Unité INSERM 1001, Université R. Descartes, Paris, France



Le vieillissement et les maladies liées à l'âge (MLA) ont en commun une horloge biologique qui semble être leur cause première : l'altération des protéines. Deux variables semblent communes dans les études sur le processus de vieillissement de tous les organismes vivants : les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et la perturbation de l'homéostasie tissulaire. La Figure 1 montre les variables communes issues d'études sur le vieillissement menées sur des organismes modèles invertébrés, des mammifères et des progéras humaines⁽¹⁾.

Aujourd'hui, il est reconnu que pratiquement tous les états pathologiques impliquent un certain degré d'inflammation et de stress oxydatif. Dans les tissus normaux et sains, la chimie redox et les ERO sont maintenus sous contrôle pour préserver l'homéostasie au niveau cellulaire⁽²⁾. La génération cellulaire d'ERO résulte de processus enzymatiques et non enzymatiques^(3, 4). Cependant, les ERO peuvent également résulter d'un stress cellulaire aigu et peuvent entraîner la mort cellulaire *par* apoptose ou nécrose.

Les protéines constituent des cibles biologiques majeures des ERO et du stress oxydatif lorsqu'ils se forment *in vivo*, que ce soit dans les compartiments intra- ou extracellulaires. Les protéines sont capables de piéger 50 à 75 % des ERO libres tels que -OH dans une cellule par

radiolyse gamma^(5, 6). La Figure 2 montre comment les ERO altèrent les protéines dans les cellules et les organismes.

Certaines modifications des protéines induites par les ERO se produisent de préférence dans des protéines mal repliées et provoquent ensuite un nouveau dépliement de la structure protéique, tandis que d'autres sont essentiellement des événements inoffensifs⁽⁷⁾.

Les modifications irréversibles des protéines et les agrégats conduisent à l'inactivation des fonctions des protéines et des interactions avec d'autres protéines ou molécules, ce qui entraîne des effets cellulaires néfastes et des maladies⁽⁸⁾. Parmi les conséquences des dommages oxydatifs aux protéines, on peut citer le dysfonctionnement cellulaire, le vieillissement et les maladies, comme le montre la Figure 3.

Toutefois, ce processus peut être réversible. Dans les cellules souches embryonnaires et chez *Deinococcus radiodurans*, le rapport entre les protéines carbonylées et les protéines intactes est en faveur de ces dernières.

Dans les organismes jeunes et en bonne santé, la concentration d'ERO et de protéines mal repliées est équilibrée, et les deux sont présents en petites quantités. Les dommages oxydatifs ciblent les protéines mal repliées, ce qui entraîne une augmentation du taux de protéines mal repliées de manière irréversible.

Lorsque les protéines endommagées par l'oxydation atteignent un certain niveau, la mort prématurée, principalement par MLA, survient en raison de la perte catastrophique du contrôle de la qualité des protéines⁽⁹⁾.

La vie cellulaire est maintenue par les activités des protéines. Par conséquent, l'altération des protéines endommage les fonctions de la vie, y compris la prévention des dommages moléculaires et la réparation de l'ADN endommagé, des protéines et d'autres composants cellulaires endommagés. Ainsi, l'état cellulaire diminue en raison de la persistance de l'altération des protéines, ce qui entraîne la dégénérescence progressive des fonctions cellulaires, voire la mort directe des cellules, en raison des structures cytotoxiques des protéines endommagées (Figure 4).

La responsabilité ultime de la fonction protéique est une modification oxydative irréversible des protéines appelée carbonylation des protéines (CP)⁽¹⁰⁻¹²⁾. Le vieillissement cellulaire pouvant être défini comme une dégénérescence progressive des fonctions cellulaires vitales et une augmentation des taux de mutation, les altérations oxydatives du protéome apparaissent comme la cause la plus probable du vieillissement et des MLA, y compris le cancer⁽¹⁰⁾.

En conclusion, les dommages oxydatifs au protéome peuvent être considérés comme la cause première du vieillissement et de toutes les MLA, ou presque.

Quel est le point commun entre les trois questions suivantes ?

1. Quels sont les effets du temps sur les cellules et les organismes qui provoquent la morbidité et la mortalité ?
2. Qu'est-ce qui détermine la longévité spécifique à une espèce ?
3. Qu'est-ce qui détermine les prédispositions aux différentes maladies liées à l'âge (MLA) ?

La réponse est : les dommages oxydatifs du protéome.

Figure 1

Voies de vieillissement communes chez les organismes modèles invertébrés, les mammifères et les progéras humaines

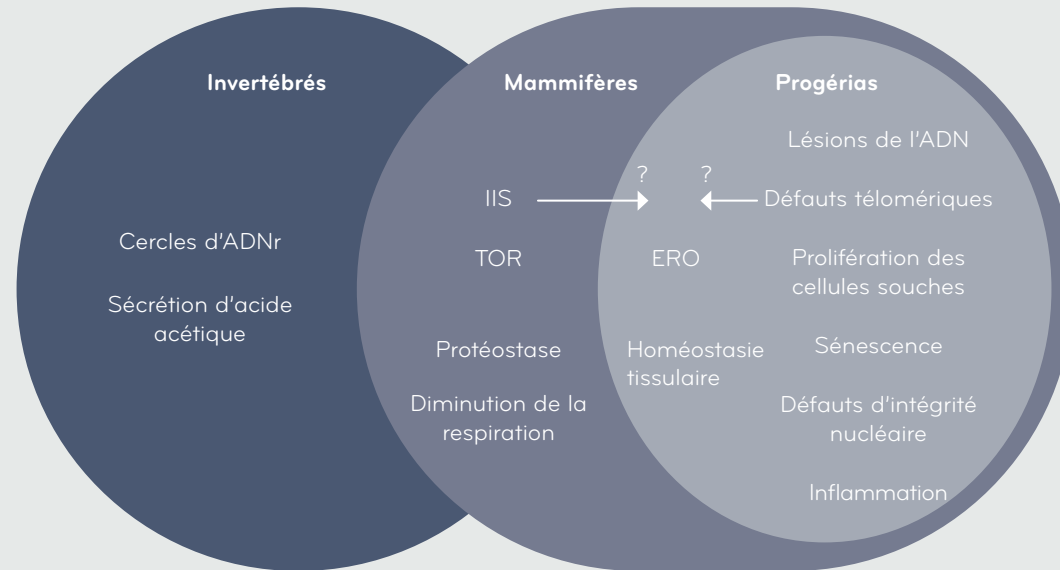


Figure 2

Impact des espèces réactives de l'oxygène sur l'organisme

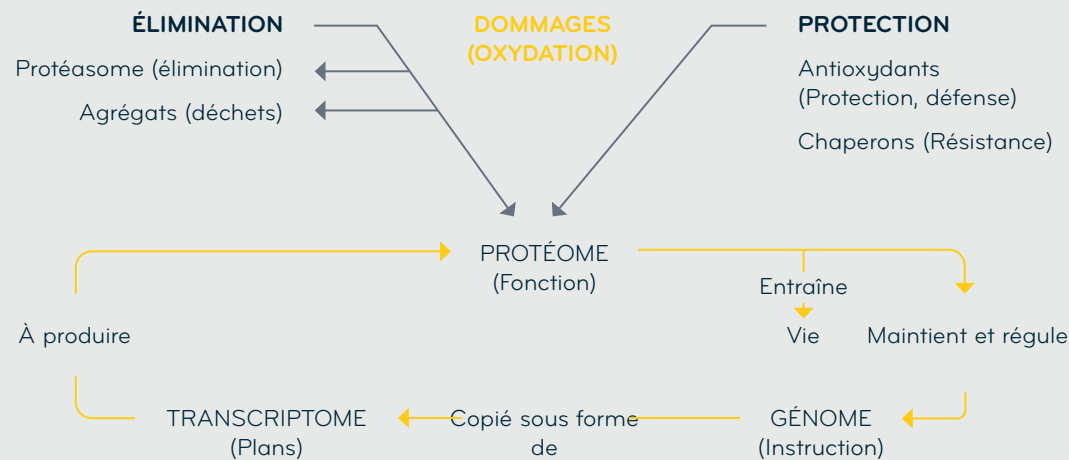


Figure 3

Processus d'oxydation entraînant un dysfonctionnement cellulaire, le vieillissement et des maladies

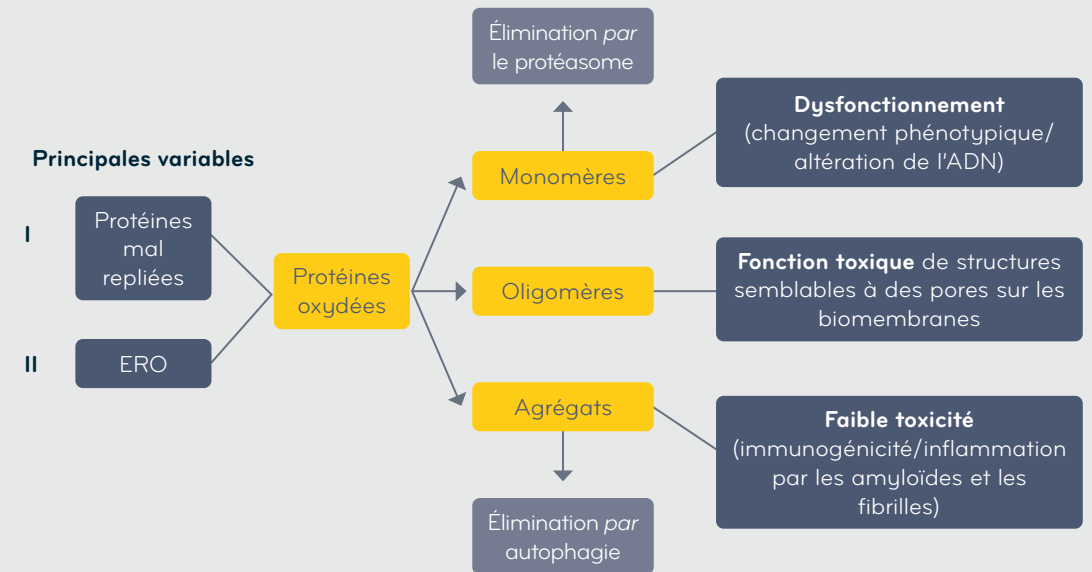
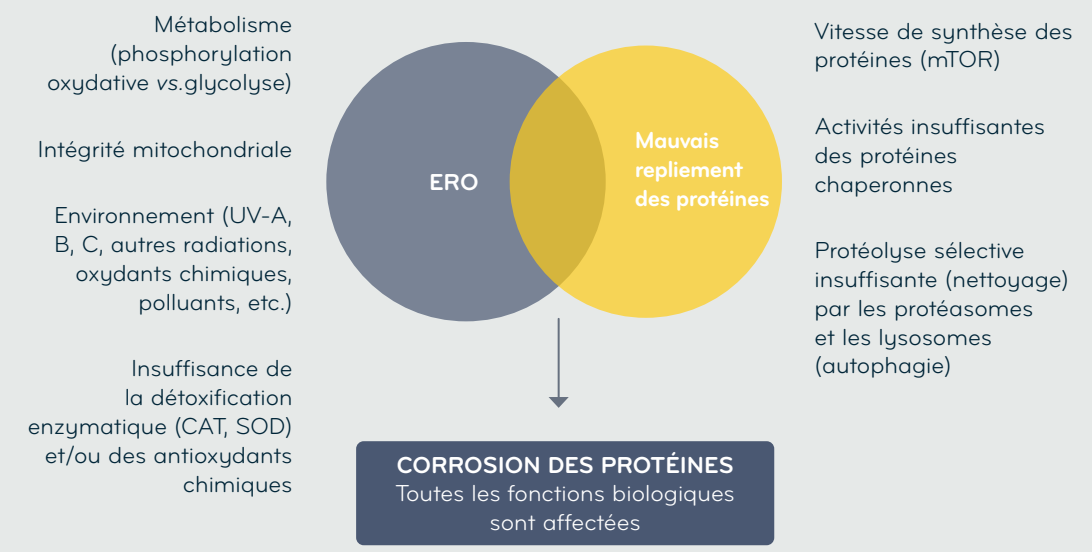


Figure 4

Étapes du vieillissement et des maladies



En conclusion, les dommages oxydatifs au protéome peuvent être considérés comme la cause première du vieillissement et de toutes les maladies liées à l'âge, ou presque.

1. Burtner CR, Kennedy BK. *Progeria syndromes and aging: what is the connection?* Nature reviews Molecular cell biology. 2010;11(8):567-78.
2. Hensley K, Floyd RA. *Reactive oxygen species and protein oxidation in aging: a look back, a look ahead.* Archives of biochemistry and biophysics. 2002;397(2):377-83.
3. Thannickal VJ, Fanburg BL. *Reactive oxygen species in cell signaling.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000;279(6):L1005-28.
4. Moldovan L, Moldovan NI. *Oxygen free radicals and redox biology of organelles.* Histochemistry and cell biology. 2004;122(4):395-412.
5. Davies MJ, Fu S, Wang H, Dean RT. *Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease.* Free radical biology & medicine. 1999;27(11-12):1151-63.
6. Gebicki JM. *Protein hydroperoxides as new reactive oxygen species.* Redox report : communications in free radical research. 1997;3(2):99-110.
7. Cabiscol E, Ros J. *Oxidative Damage to Proteins: Structural Modifications and Consequences in Cell Function.* 2006. p. 399-471.
8. Dalle-Donne I, Aldini G, Carini M, Colombo R, Rossi R, Milzani A. *Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression.* Journal of cellular and molecular medicine. 2006;10(2):389-406.
9. Schneider K, Bertolotti A. *Surviving protein quality control catastrophes—from cells to organisms.* Journal of cell science. 2015;128(21):3861-9.
10. Krisko A, Radman M. *Biology of extreme radiation resistance: the way of Deinococcus radiodurans.* Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2013;5(7).
11. Krisko A, Radman M. *Protein damage and death by radiation in Escherichia coli and Deinococcus radiodurans.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2010;107(32):14373-7.
12. Oliver CN, Ahn BW, Moerman EJ, Goldstein S, Stadtman ER. *Age-related changes in oxidized proteins.* J Biol Chem. 1987;262(12):5488-91.

Un changement de paradigme pour une nouvelle ère scientifique

Isabelle BENOIT

NAOS-ILS, Aix-en-Provence, France

Les organismes extrémophiles sont considérés comme des modèles de robustesse biologique face au vieillissement.

Les recherches menées par KRISKO et RADMAN ont montré que la **bactérie extrémophile *Deinococcus radiodurans* est capable de réparer les lésions de l'ADN en utilisant des protéines réparatrices non oxydables**, ce qui la rend pratiquement éternelle⁽¹⁾. Les résultats ont également confirmé que la longévité n'est pas exclusivement liée au code génétique, mais principalement à la capacité de l'organisme à réparer rapidement ce code. Les auteurs ont conclu que la protection de l'outil qui répare et protège l'ADN, c'est-à-dire le protéome, qui comprend toutes les protéines de l'organisme, pourrait être la clé de la longévité cellulaire. **Ainsi, un protéome endommagé ou la perte de protéostase peuvent être considérés comme la première étape, la cause première, du dysfonctionnement cellulaire, conduisant à des maladies et au vieillissement.**

Avec 15 à 27,5 % de la composition totale de la peau, les protéines en sont le deuxième composant principal après l'eau⁽²⁾. Les protéines telles que le collagène, l'élastine, la kératine, et bien d'autres éléments qui la constituent jouent un rôle structurel dans la peau. Sur le plan fonctionnel, les protéines sont impliquées dans le métabolisme cellulaire et l'homéostasie tissulaire par le biais d'enzymes, de cytokines, d'hormones et de facteurs de croissance, ainsi que d'autres éléments fonctionnels. **L'altération du protéome cutané peut nuire au fonctionnement**

cellulaire et tissulaire, provoquant ainsi une altération et un vieillissement de la peau. Ainsi, la protection du protéome peut être essentielle pour la longévité de la peau et peut être considérée comme la métathéorie derrière la plupart des théories du vieillissement actuellement acceptées.

López-Otín *et al.* ont proposé le concept d'évaluation gériatrique biologique (EGB)⁽³⁾. Ce concept décrit neuf caractéristiques qui sont actuellement considérées comme les dénominateurs du vieillissement corporel. L'EGB comprend l'instabilité génomique, l'attrition des télomères, les altérations épigénétiques, la dysrégulation de la détection des nutriments, le dysfonctionnement mitochondrial, la sénescence cellulaire, l'inflammation chronique, l'épuisement des cellules souches, l'altération de la communication intercellulaire et la perte de protéostase (homéostasie des protéines)⁽⁴⁾. Aujourd'hui, l'attrition des télomères et l'inflammation chronique sont les mécanismes les plus fréquemment évoqués dans le vieillissement^(5, 6) et peuvent être liés à l'altération du protéome. Ainsi, la protection du protéome englobe la prévention de l'attrition des télomères et de l'inflammation chronique.

Plusieurs altérations de nombreuses protéines ont été rapportées dans le vieillissement des tissus. Ces protéines sont très sensibles aux espèces réactives de l'oxygène (ERO) et subissent leur impact^(7, 8). Au cours du vieillissement, les cellules sénescents s'accumulent dans tous les tissus et contribuent à leur déclin

fonctionnel par le biais du phénotype sécrétoire associé à la sénescence (PSAS)⁽⁹⁾. Le PSAS déclencherait plusieurs caractéristiques pathologiques du vieillissement, dont l'inflammation chronique, qui est le principal biomarqueur du vieillissement⁽¹⁰⁾. Les sirtuines sont des protéines désacétylases associées au vieillissement. Elles sont impliquées dans l'inflammation chronique par l'inactivation de NLRP3, ce qui inhibe le vieillissement^(7, 11). La sénescence cellulaire (SC) est associée au raccourcissement des télomères, qui entraîne un arrêt permanent du cycle cellulaire⁽¹²⁾. Par conséquent, la prévention de l'attrition des télomères par la protection de leur enveloppe protéique peut également prévenir la SC et l'inflammation chronique qui en découle dans les tissus⁽¹³⁾.

L'accumulation de protéines carbonylées est associée au vieillissement cutané^(14, 15). La carbonylation des protéines (CP) est un dommage oxydatif irréversible qui entraîne souvent la perte de fonction des protéines et l'agrégation de ces dernières⁽¹⁶⁾. Dans la peau, la CP entraîne des changements cliniques visibles. La perte insensible en eau (PIE) est accrue dans la *couche cornée*⁽¹⁷⁾. Dans l'épiderme suprabasal, l'accumulation de kératines carbonylées perturbe la transmission de la lumière, ce qui, à son tour, altère la perception subjective de l'éclat de la peau et de l'homogénéité du teint^(18, 19). Les protéines carbonylées altèrent le derme en endommageant le collagène et l'élastine, en altérant les fibroblastes et en provoquant des changements au niveau de l'expression des métalloprotéases,

telles que la MPM-1, ce qui entraîne une inflammation chronique impliquant l'IL-8^(20, 21). Par conséquent, la prévention de la CP et le maintien de l'équilibre entre la synthèse et la dégradation des protéines



sont essentiels pour conserver un aspect jeune de la peau, reflet d'une biochimie cellulaire harmonieuse.

Le contrôle de la qualité des protéines (CQP), impliquant de multiples chaperons et voies de dégradation, identifie et élimine les protéines anormales et mal repliées qui sont délétères pour les cellules et les tissus⁽²²⁾. Si le CQP échoue, une agrégation des protéines peut se produire. Alors que la plupart de ces agrégats sont éliminés par autophagie, d'autres s'accumulent dans les cellules et les tissus, entraînant des lésions cellulaires et une apoptose, et peuvent être considérés comme des marqueurs du vieillissement et des maladies liées à l'âge⁽²³⁻²⁵⁾.

Jusqu'à récemment, la plupart des recherches sur le vieillissement se concentraient sur la protection et la réparation de l'ADN, ainsi que sur les gènes qui contrôlent et préviennent le vieillissement des cellules et des tissus. Toutefois, comme les protéines réparent l'ADN et synthétisent des molécules protectrices antioxydantes, il n'est pas surprenant que, par exemple, la résistance aux conditions extrêmes de radiations soit obtenue par la protection du protéome plutôt que du génome⁽²⁶⁾. **Par conséquent, la protection du protéome peut empêcher l'organisme de présenter des signes de vieillissement grâce à des systèmes chaperons qui stabilisent la conformation des protéines et des molécules antioxydantes qui neutralisent les déclencheurs de la carbonylation.**

Des recherches récentes ont montré que les chaperons antioxydants constituent une avancée majeure dans ce processus délétère par rapport aux approches antioxydantes actuelles.

Arthrobacter agilis (*A. agilis*), une bactérie extrêmophile isolée dans des cristaux de neige, est ultra-résistante aux rayons UV, aux très basses températures et au stress oxydatif. Elle est capable de s'autoréparer et de survivre dans des conditions extrêmes⁽²⁷⁾.

L'extrait d'*A. agilis* breveté par NAOS est une association synergique de 6 molécules antioxydantes de type chaperon, également appelées bactériorubérines. Elles sont uniques dans la nature et ont une affinité particulière pour les protéines, ce qui leur confère une activité protectrice, de type chaperon, ainsi qu'un puissant effet antioxydant.

Un essai thermique *in vitro*, qui utilise la chaleur pour déstabiliser la protéine phosphatase alcaline, a démontré que l'extrait d'*A. agilis* protège plus de 80 % de l'activité de la structure tridimensionnelle des protéines par rapport aux antioxydants actuellement disponibles. Cette capacité hautement protectrice est due à son activité spécifique de type chaperon (Figure 1). D'autres travaux ont confirmé le potentiel antioxydant élevé de l'extrait d'*A. agilis* par rapport à différentes molécules de référence (Figure 2). En outre, des études *in vitro* ont démontré que l'extrait d'*A. agilis* protège l'élastine du stress oxydatif (Figure 3) induit par les rayons UVA et la pollution (Figure 4), et qu'il protège physiquement les enzymes de réparation de l'ADN (endonucléase T4) et leur fonctionnalité contre les rayons UVA (Figure 5). De même, il protège de manière significative les kératinocytes en culture contre la carbonylation induite par les rayons UV et la lumière bleue, ainsi que par la pollution (Figure 6).

Figure 1

Essai thermique confirmant *in vitro* le potentiel protecteur élevé de l'extrait d'*Arthrobacter agilis* envers la structure tridimensionnelle des protéines par rapport à des molécules de référence

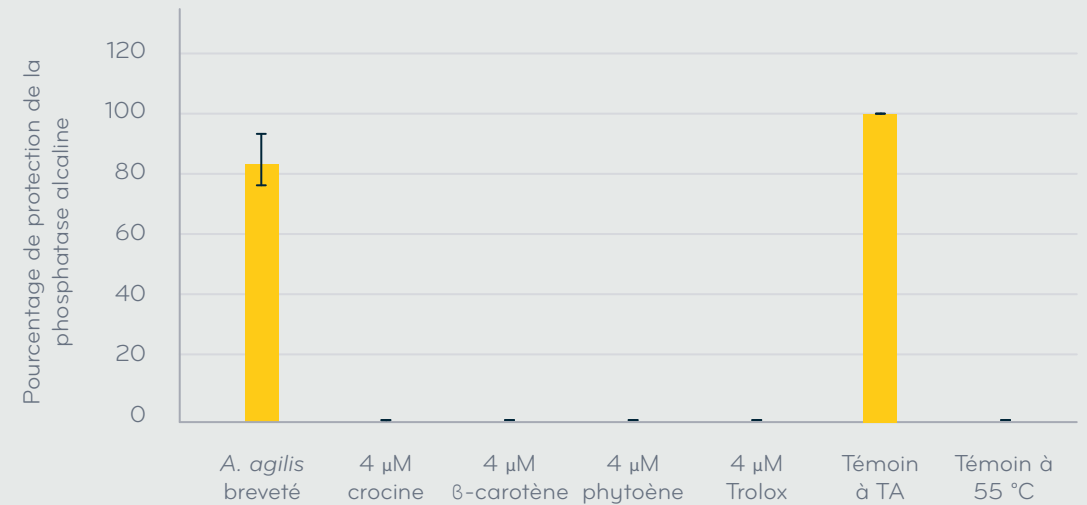


Figure 2

Potentiel antioxydant *in vitro* de l'extrait d'*Arthrobacter agilis* par rapport à des antioxydants de référence

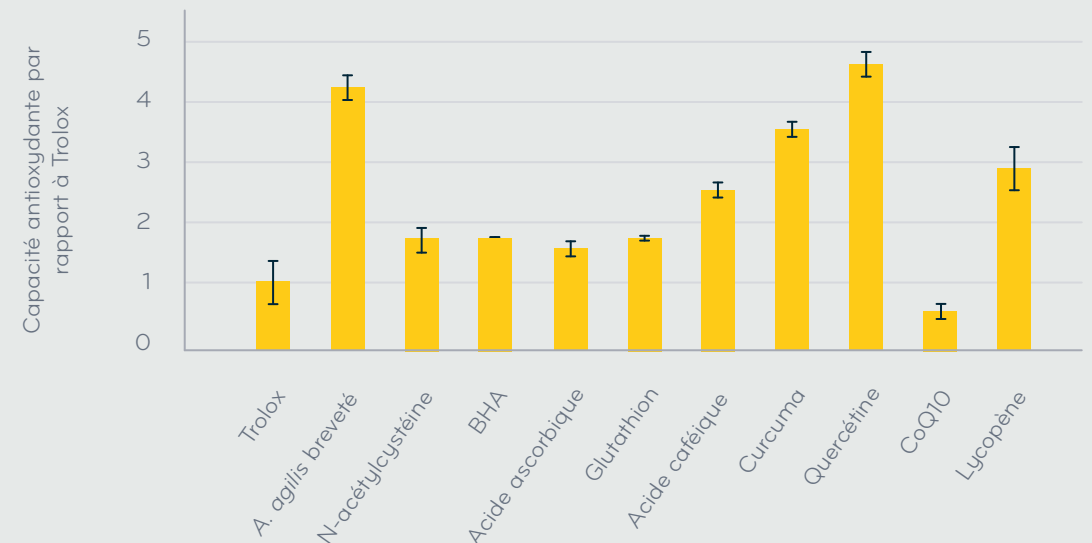


Figure 3

Potentiel protecteur de l'extrait d'*Arthrobacter agilis* contre le stress oxydatif de l'élastine par rapport à l' α -tocophérol

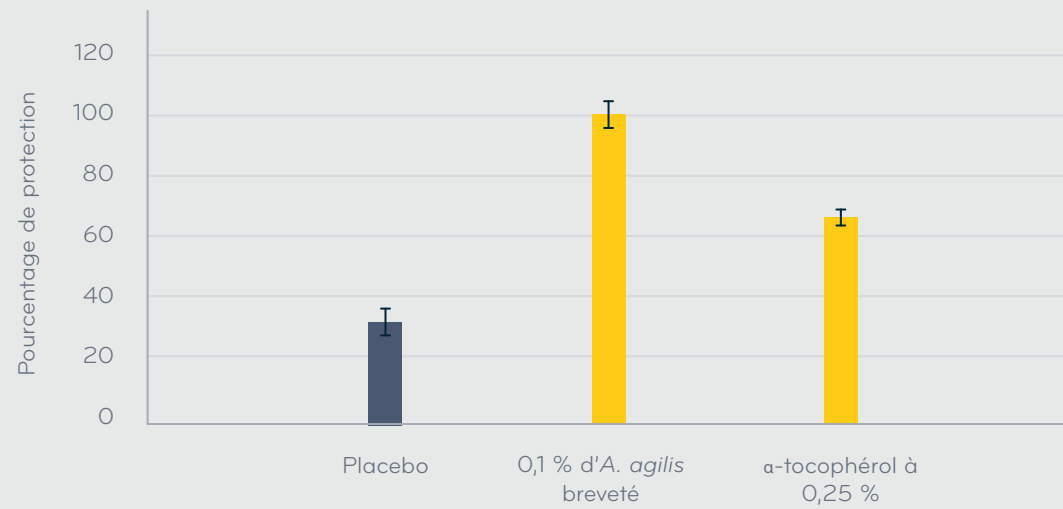


Figure 4

Potentiel protecteur sur des explants de peau de l'extrait d'*Arthrobacter agilis* contre les rayons UV et la pollution par rapport à l' α -tocophérol

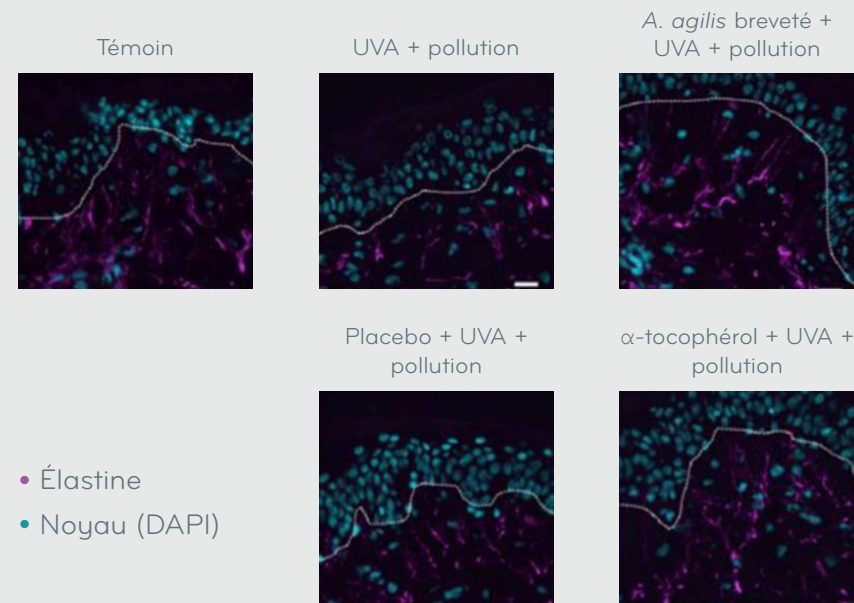
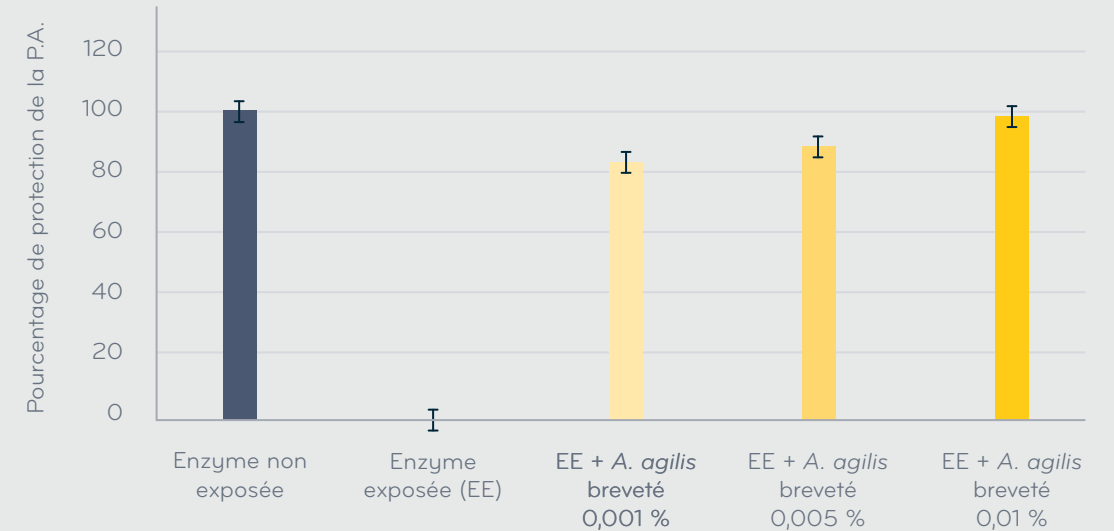


Figure 5

Tests *in vitro* du potentiel protecteur fonctionnel de l'extrait d'*Arthrobacter agilis* contre les rayons UVA sur l'endonucléase T4



En conclusion, une stratégie de R&D axée sur la protéomique consistant à protéger le protéome plutôt que le génome ouvre la perspective de percées majeures dans le domaine de la prise en charge du vieillissement. La protection du protéome est la métathéorie derrière la plupart des autres théories sur le vieillissement. L'utilisation de molécules antioxydantes ayant une activité de type chaperon, telles que les bactériubérines, plutôt que d'antioxydants « classiques », constitue une approche nouvelle et prometteuse pour protéger le protéome et influencer sur le vieillissement, notamment celui de la peau.

- Krisko A, Radman M. *Protein damage and death by radiation in Escherichia coli and Deinococcus radiodurans*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2010;107(32):14373-7.
- Wang Z, Shen W, Kotler DP, Heshka S, Wielopolski L, Aloia JF, et al. *Total body protein: a new cellular level mass and distribution prediction model*. The American journal of clinical nutrition. 2003;78(5):979-84.
- López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. *The Hallmarks of Aging*. Cell. 2013;153(6):1194-217.
- Ellis KJ. *Human body composition: in vivo methods*. Physiological reviews. 2000;80(2):649-80.
- Coppé JP, Patil CK, Rodier F, Krtolica A, Beauséjour CM, Parrinello S, et al. *A human-like senescence-associated secretory phenotype is conserved in mouse cells dependent on physiological oxygen*. PLoS One. 2010;5(2):e9188.
- Kuilman T, Michaloglou C, Vredeveld LC, Douma S, van Doorn R, Desmet CJ, et al. *Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network*. Cell. 2008;133(6):1019-31.
- Gritsenko A, Green JP, Brough D, Lopez-Castejon G. *Mechanisms of NLRP3 priming in inflammaging and age related diseases*. Cytokine Growth Factor Rev. 2020;55:15-25.
- Ma J, Liu M, Wang Y, Xin C, Zhang H, Chen S, et al. *Quantitative proteomics analysis of young and elderly skin with DIA mass spectrometry reveals new skin aging-related proteins*. Aging. 2020;12(13):13529-54.
- Fitsiou E, Pulido T, Campisi J, Alimirah F, Demaria M. *Cellular Senescence and the Senescence-Associated Secretory Phenotype as Drivers of Skin Photoaging*. Journal of Investigative Dermatology. 2021;141(4, Supplement):1119-26.
- Neves J, Demaria M, Campisi J, Jasper H. *Of flies, mice, and men: evolutionarily conserved tissue damage responses and aging*. Dev Cell. 2015;32(1):9-18.
- He M, Chiang HH, Luo H, Zheng Z, Qiao Q, Wang L, et al. *An Acetylation Switch of the NLRP3 Inflammasome Regulates Aging-Associated Chronic Inflammation and Insulin Resistance*. Cell metabolism. 2020;31(3):580-91.e5.
- Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F. *Cellular senescence in aging: from mechanisms to therapeutic opportunities*. Nat Rev Mol Cell Biol. 2021;22(2):75-95.
- de Graff AM, Hazoglou MJ, Dill KA. *Highly Charged Proteins: The Achilles' Heel of Aging Proteomes*. Structure (London, England : 1993). 2016;24(2):329-36.
- Wagner KH, Cameron-Smith D, Wessner B, Franzke B. *Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology*. Nutrients. 2016;8(6).
- Cabiscol E, Tamarit J, Ros J. *Protein carbonylation: proteomics, specificity and relevance to aging*. Mass Spectrom Rev. 2014;33(1):21-48.
- Dalle-Donne I, Aldini G, Carini M, Colombo R, Rossi R, Milzani A. *Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression*. Journal of cellular and molecular medicine. 2006;10(2):389-406.
- Iwai I, Hirao T. *Protein carbonyls damage the water-holding capacity of the stratum corneum*. Skin pharmacology and physiology. 2008;21(5):269-73.
- Thiele JJ, Hsieh SN, Briviba K, Sies H. *Protein oxidation in human stratum corneum: susceptibility of keratins to oxidation in vitro and presence of a keratin oxidation gradient in vivo*. J Invest Dermatol. 1999;113(3):335-9.
- Iwai I, Ikuta K, Murayama K, Hirao T. *Change in optical properties of stratum corneum induced by protein carbonylation in vitro*. Int J Cosmet Sci. 2008;30(1):41-6.
- Bonté F, Girard D, Archambault JC, Desmoulière A. *Skin Changes During Aging*. Subcell Biochem. 2019;91:249-80.
- Yamawaki Y, Mizutani T, Okano Y, Masaki H. *The impact of carbonylated proteins on the skin and potential agents to block their effects*. Exp Dermatol. 2019;28 Suppl 1:32-7.
- Hanna J, Guerra-Moreno A, Ang J, Micoogullari Y. *Protein Degradation and the Pathologic Basis of Disease*. The American journal of pathology. 2019;189(1):94-103.
- Hipp MS, Kasturi P, Hartl FU. *The proteostasis network and its decline in aging*. Nat Rev Mol Cell Biol. 2019;20(7):421-35.
- Ravindran MS. *Molecular chaperones: from proteostasis to pathogenesis*. Febs j. 2018;285(18):3353-61.
- Budenholzer L, Cheng CL, Li Y, Hochstrasser M. *Proteasome Structure and Assembly*. Journal of molecular biology. 2017;429(22):3500-24.
- Krisko A, Radman M. *Protein damage, aging and age-related diseases*. Open Biol. 2019;9(3):180249.
- Fong N, Burgess M, Barrow K, Glenn D. *Carotenoid accumulation in the psychrotrophic bacterium Arthrobacter agilis in response to thermal and salt stress*. Applied microbiology and biotechnology. 2001;56:750-6.

Protection du protéome : une nouvelle voie thérapeutique pour un vieillissement en bonne santé

Marco ROCHA

Unifesp, São Paulo, Brésil

Le corps humain est composé d'environ 60 % d'eau, 16 % de protéines, ainsi que de graisses et d'autres éléments⁽¹⁾. Le génome humain est constitué d'environ 20 000 à 25 000 gènes ainsi que de promoteurs, épissages et ARNm alternatifs. Les processus d'édition aboutissent à un transcriptome d'environ 100 000 transcrits qui, par le biais de modifications post-traductionnelles, produisent plus de 1 000 000 de protéines différentes⁽²⁾.

Le protéome comprend l'ensemble des protéines de tout organisme⁽³⁾. Les protéines sont les macromolécules les plus diverses et les plus complexes sur le plan structural d'une cellule. Elles participent à presque tous les aspects connus de la vie, soit directement, soit en synthétisant d'autres biomolécules actives. Leur fonction est déterminée par des structures tridimensionnelles natives spécifiques. Ces structures garantissent que les nouvelles chaînes polypeptidiques adoptent, et que les protéines natives conservent, leur conformation correctement repliée, même dans des situations de stress^(4, 5).

Un protéome sain est obtenu et maintenu par la protéostase, un processus de renouvellement optimal des protéines, avec une fidélité élevée de la traduction par les ribosomes et un repliement des protéines très précis assisté par les protéines chaperonnes (PC). Ce processus est également appelé contrôle de la qualité des protéines (CQP) via le réseau de protéostase^(6, 7). L'échec du CQP

entraîne un protéome de faible qualité qui dysfonctionne ou conduit à une accumulation préjudiciable de protéines mal repliées qui forment de petits agrégats toxiques et de grands dépôts amyloïdes et fibrilles amyloïdes⁽⁸⁾. Il a été démontré que l'oxydation des protéines précède l'agrégation, dans la mesure où plus de 90 % des protéines carbonylées se trouvent dans les agrégats⁽⁹⁾. Cela s'explique par une grande sensibilité à l'oxydation des protéines mal repliées⁽¹⁰⁾.

Dans la peau, la dégradation des protéines résulte principalement de stimuli externes, notamment l'exposition aux oxydants présents dans la pollution atmosphérique, l'ozone, les agents chimiques et les rayonnements, tels que la lumière UV⁽¹¹⁻¹⁶⁾. En outre, la dégradation des protéines peut être causée par des oxydants et des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote générés en interne, qui sont produits au cours du métabolisme ou des réponses immunitaires^(17, 18). Enfin, cette dégradation peut être causée par des erreurs de transcription ou de translation, les protéines mal repliées devenant sensibles à la carbonylation^(19, 20). L'enveloppe cornée modifiée qui en résulte entraîne une altération de la capacité antioxydante et une réduction de la fonction barrière de l'épiderme⁽²¹⁾.

Le stress oxydatif joue un rôle majeur dans les maladies de la peau et le processus de vieillissement. C'est le déséquilibre entre les pro- et les antioxydants en faveur des premiers qui provoque la

protéotoxicité⁽²²⁾. La protéotoxicité est un dysfonctionnement cellulaire causé par le mauvais repliement, l'altération et l'agrégation des protéines. Elle est utilisée comme biomarqueur pour un certain nombre de dégénérescences et de maladies liées à l'âge (DMLA), notamment le psoriasis, la dermatite atopique (DA) et les cancers, ainsi que le vieillissement^(23, 24).

Dans le psoriasis, la cytokine multifonctionnelle TNF-alpha (Facteur de nécrose tumorale alpha) joue un rôle important dans la réponse inflammatoire et immunologique de la peau. Les ERO réactives sont impliquées dans les voies de signalisation induites par le TNF-alpha, conduisant à la production de kératinocytes humains primaires induisant la libération de cytokines, l'inflammation et la carbonylation des protéines (CP)⁽²⁵⁾.

Dans la DA, la CP peut jouer un rôle important. L'étiopathogénie de la DA est complexe et multifactorielle, avec un mélange d'aspects génétiques, immunologiques et environnementaux, et sa physiopathologie n'est pas encore complètement connue. Cependant, comme dans d'autres maladies inflammatoires chroniques, le stress oxydatif peut jouer un rôle pathogène important⁽²⁶⁾.

Dans le cas du cancer de la peau, des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que l'efficacité de la réparation de l'ADN après une exposition aux rayons UV dépend fortement des niveaux de dommages oxydatifs des protéines, notamment sans s'y limiter, des protéines de réparation de l'ADN. Outre des lésions de l'ADN, le stress oxydatif induit par les UV peut en effet entraîner la carbonylation des protéines,



une forme majeure de dommage irréversible des protéines qui inactive leur fonction biologique⁽²⁷⁾.

Neuf caractéristiques sont actuellement considérées comme les dénominateurs du vieillissement, notamment celui de la peau⁽²⁸⁾ : l'instabilité génomique, l'attrition des télomères, les altérations épigénétiques, la dysrégulation de la détection des nutriments, le dysfonctionnement mitochondrial, la sénescence cellulaire, l'inflammation chronique, l'épuisement des cellules souches, l'altération de la communication intercellulaire et la perte de protéostase ou d'homéostasie des protéines.

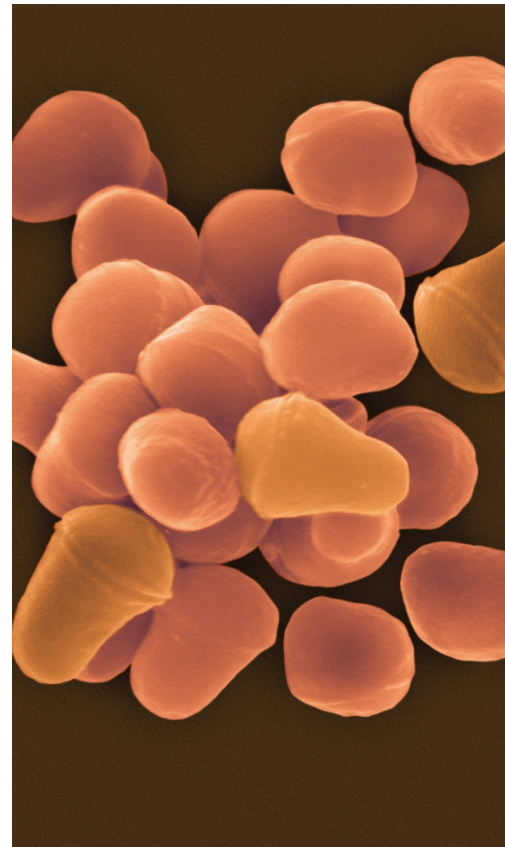
Le vieillissement de la peau et des tissus dû à la dégradation des protéines est principalement causé par la glycation, la carbonylation et, dans une moindre mesure, la carbamylation des protéines. L'accumulation de produits terminaux de glycation avancée (TGA), la carbamylation des protéines et la CP sont associés au vieillissement cutané⁽²⁹⁻³¹⁾. La CP forme des cétones ou des aldéhydes réactifs⁽³²⁾.

Au niveau de la peau, comme l'a indiqué Isabelle Benoît, la CP se traduit par trois changements cliniques visibles. La perte insensible en eau est accrue dans la couche cornée⁽³³⁻³⁵⁾. Dans l'épiderme supra-basal, l'accumulation de kératines carbonylées perturbe la transmission de la lumière, ce qui altère la perception subjective de l'éclat de la peau et l'homogénéité du teint^(36, 37). Les protéines carbonylées altèrent le derme en dégradant le collagène et l'élastine. La CP est associée à une altération des fibroblastes, ainsi qu'à des modifications de l'expression des

métalloprotéases telles que MPM-1, au développement d'une inflammation chronique impliquant l'IL-8⁽³⁸⁻⁴²⁾.

Dans la peau, comme dans tout autre tissu, un protéome endommagé peut être considéré comme la première étape, la cause première, du dysfonctionnement cellulaire, conduisant aux maladies et au vieillissement.

Il est de plus en plus évident que la protection du protéome contribuera à la construction et au maintien des tissus sains et permettra ainsi de ralentir le processus de vieillissement, en particulier le vieillissement cutané.



- Wang Z, Shen W, Kotler DP, Heshka S, Wielopolski L, Aloia JF, et al. Total body protein: a new cellular level mass and distribution prediction model. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(5):979-84.
- Wysocki VH, Resing KA, Zhang Q, Cheng G. Mass spectrometry of peptides and proteins. *Methods.* 2005;35(3):211-22.
- 2D Electrophoresis: From Protein Maps to Genomes. *Proceedings of the International Meeting.* Siena, Italy, September 5-7, 1994. *Electrophoresis.* 1995;16(7):1077-322.
- Balchin D, Hayer-Hartl M, Hartl FU. In vivo aspects of protein folding and quality control. *Science (New York, NY).* 2016;353(6294):aac4354.
- Bukau B, Weissman J, Horwich A. Molecular chaperones and protein quality control. *Cell.* 2006;125(3):443-51.
- Hipp MS, Kasturi P, Hartl FU. The proteostasis network and its decline in aging. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(7):421-35.
- Ravindran MS. Molecular chaperones: from proteostasis to pathogenesis. *The FEBS journal.* 2018;285(18):3353-61.
- Kaushik S, Cuervo AM. Proteostasis and aging. *Nat Med.* 2015;21(12):1406-15.
- Tanase M, Urbanska AM, Zolla V, Clement CC, Huang L, Morozova K, et al. Role of Carbonyl Modifications on Aging-Associated Protein Aggregation. *Sci Rep.* 2016;6:19311.
- Krisko A, Radman M. Protein damage, aging and age-related diseases. *Open Biol.* 2019;9(3):180249.
- Ritz B, Hoffmann B, Peters A. The Effects of Fine Dust, Ozone, and Nitrogen Dioxide on Health. *Deut Arztl Int.* 2019;51-52(51-52):881-6.
- Mirowsky JE, Dailey LA, Devlin RB. Differential expression of pro-inflammatory and oxidative stress mediators induced by nitrogen dioxide and ozone in primary human bronchial epithelial cells. *Inhal Toxicol.* 2016;28(8):374-82.
- Murray AR, Kisin E, Castranova V, Komminen C, Gunther MR, Shvedova AA. Phenol-induced in vivo oxidative stress in skin: evidence for enhanced free radical generation, thiol oxidation, and antioxidant depletion. *Chem Res Toxicol.* 2007;20(12):1769-77.
- McDaniel D, Farris P, Valacchi G. Atmospheric skin aging-Contributors and inhibitors. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17(2):124-37.
- Mohan D, Chandel S, Kumar P, Verma V, Digvijay K, Tripathi D, et al. Ultraviolet Radiations: Skin Defense-Damage Mechanism. *Adv Exp Med Biol.* 2017;996:71-87.
- Kalim S. Protein carbamylation in end stage renal disease: is there a mortality effect? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018;27(6):454-62.
- Baeuerle PA, Rupec RA, Pahl HL. Reactive oxygen intermediates as second messengers of a general pathogen response. *Pathol Biol.* 1996;44(1):29-35.
- Valko M, Jomova K, Rhodes CJ, Kuča K, Musilek K. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Arch Toxicol.* 2016;90(1):1-37.
- Dukan S, Farewell A, Ballesteros M, Taddei F, Radman M, Nyström T. Protein oxidation in response to increased transcriptional or translational errors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(11):5746-9.
- Krisko A, Radman M. Phenotypic and genetic consequences of protein damage. *PLoS Genet.* 2013;9(9):e1003810.
- Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A, Richter K. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules.* 2015;5(2):545-89.
- Giustarini D, Dalle-Donne I, Tsikas D, Rossi R. Oxidative stress and human diseases: Origin, link, measurement, mechanisms, and biomarkers. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2009;46(5-6):241-81.
- Ruz C, Alcántud JL, Vives Montero F, Duran R, Bandres-Ciga S. Proteotoxicity and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5646.
- Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Sci.* 2003;9(4):169-76.
- Xu J, Chen H, Qian H, Wang F, Xu Y. Advances in the modulation of ROS and transdermal administration for anti-psoriatic nanotherapies. *J Nano Bio.* 2022;20(1):448.
- Bertino L, Guarneri F, Cannavò SP, Casciaro M, Pioggia G, Gangemi S. Oxidative Stress and Atopic Dermatitis. *Antioxidants (Basel, Switzerland).* 2020;9(3).
- Tramutola A, Falcucci S, Brocco U, Triani F, Lanzillotta C, Donati M, et al. Protein Oxidative Damage in UV-Related Skin Cancer and Dysplastic Lesions Contributes to Neoplastic Promotion and Progression. *Cancers.* 2020;12(1):110.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell.* 2013;153(6):1194-217.
- Wagner KH, Cameron-Smith D, Wessner B, Franzke B. Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology. *Nutrients.* 2016;8(6).
- Cabiscol E, Tamarit J, Ros J. Protein carbonylation: proteomics, specificity and relevance to aging. *Mass Spectrom Rev.* 2014;33(1):21-48.
- Jaisson S, Pietremont C, Gillery P. Protein Carbamylation: Chemistry, Pathophysiological Involvement, and Biomarkers. *Adv Clin Chem Ad.* 2018;84:1-38.
- Suzuki YJ, Carini M, Butterfield DA. Protein carbonylation. *Antioxid Redox Signal.* 2020;32:323-5.
- Tončić RJ, Kezić S, Hadžavdić SL, Marinović B. Skin barrier and dry skin in the mature patient. *Clin Dermatol.* 2018;36(2):109-15.
- Verdier-Sévrain S, Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosm Dermatol.* 2007;6(2):75-82.
- Iwai I, Hirao T. Protein carbonyls damage the water-holding capacity of the stratum corneum. *Skin Pharmacol Physiol.* 2008;21(5):269-73.
- Thiele JJ, Hsieh SN, Briviba K, Sies H. Protein oxidation in human stratum corneum: susceptibility of keratins to oxidation in vitro and presence of a keratin oxidation gradient in vivo. *J Invest Dermatol.* 1999;113(3):335-9.
- Iwai I, Ikuta K, Murayama K, Hirao T. Change in optical properties of stratum corneum induced by protein carbonylation in vitro. *Int J Cosmet Sci.* 2008;30(1):41-6.
- Bonté F, Girard D, Archambault JC, Desmoulière A. Skin Changes During Aging. *Subcell Biochem.* 2019;91:249-80.
- Bosset S, Barre P, Chalon A, Kurfurst R, Bonté F, Andre P, et al. Skin aging: clinical and histopathologic study of permanent and reducible wrinkles. *Eur J Dermatol.* 2002;12(3):247-52.
- Tigges J, Krutmann J, Fritsche E, Haendeler J, Schaal H, Fischer JW, et al. The hallmarks of fibroblast aging. *Mech Aging Dev.* 2014;138:26-44.
- Yamawaki Y, Mizutani T, Okano Y, Masaki H. The impact of carbonylated proteins on the skin and potential agents to block their effects. *Exp Dermatol.* 2019;28 Suppl 1:32-7.
- Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel'nikova TI, Porozov YB, Terentiev AA. Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Long.* 2019;2019:3085756.

NAOS AGING SCIENCE

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

INSTITUT
ESTHEDERM
PARIS

état pur

 Ask NAOS
Pro

Les dernières
actualités
scientifiques et
médicales sont ici



Restez
informé(e) !