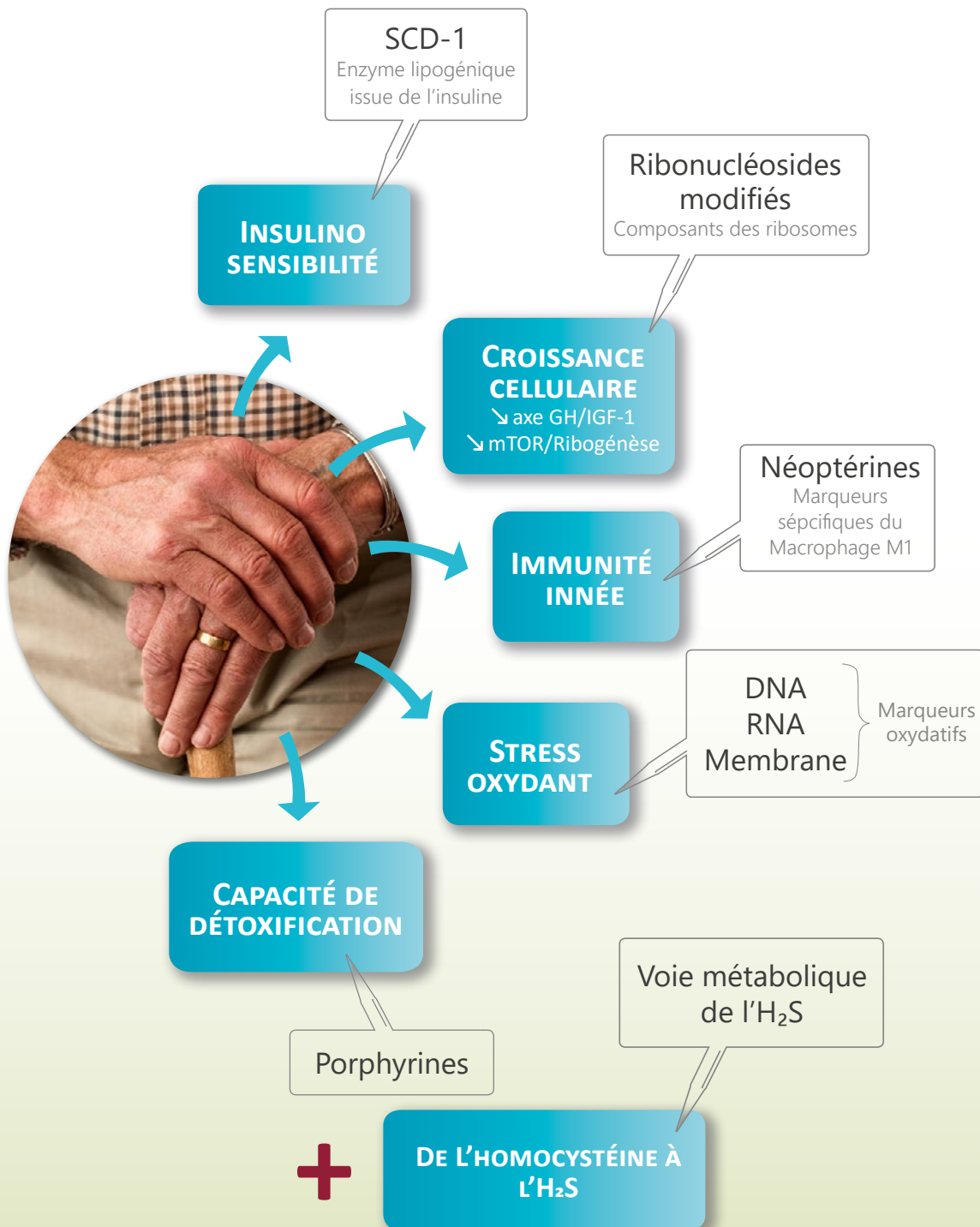


LABORATOIRE PHILIPPE AUGUSTE

L'âge et la santé



LE PROFIL DES PORPHYRINES

Les porphyrines sont des composés dans la voie de biosynthèse de l'Hème qui est synthétisé dans la mitochondrie par toutes les cellules du vivant. L'Hème contrôle l'utilisation de l'oxygène dans la respiration et la détoxification mais aussi promeut la production des autres gaz comme le monoxyde d'azote (NO°), l'hydrogène sulfuré (H₂S) et le monoxyde de carbone (CO) qui sont tous trois des économiseurs d'oxygène, des anti-oxydants, des anti inflammatoires et des protecteurs tissulaires.

Ainsi l'Hème est un composant fondamental de l'homéostasie de l'oxygène. Le profil de porphyrines peut être altéré quantitativement par une augmentation de leur taux de synthèse, qualitativement par une modification des proportions respectives de ses composants ou le plus souvent, les deux.

■ Une augmentation de la porphyrinurie est issue d'une augmentation de la charge toxique en xenobiotiques environnementaux ou endobiotiques produits de notre métabolisme ou encore d'une altération du potentiel de membrane de la mitochondrie induite aussi par de nombreux toxiques dont certains médicaments.

■ Qualitativement, une rupture de l'équilibre du profil comme une augmentation conjointe des trois composés terminaux, 5cxP, PcP et coproporphyrine a été associé par de nombreux auteurs à une toxicité latente au mercure.

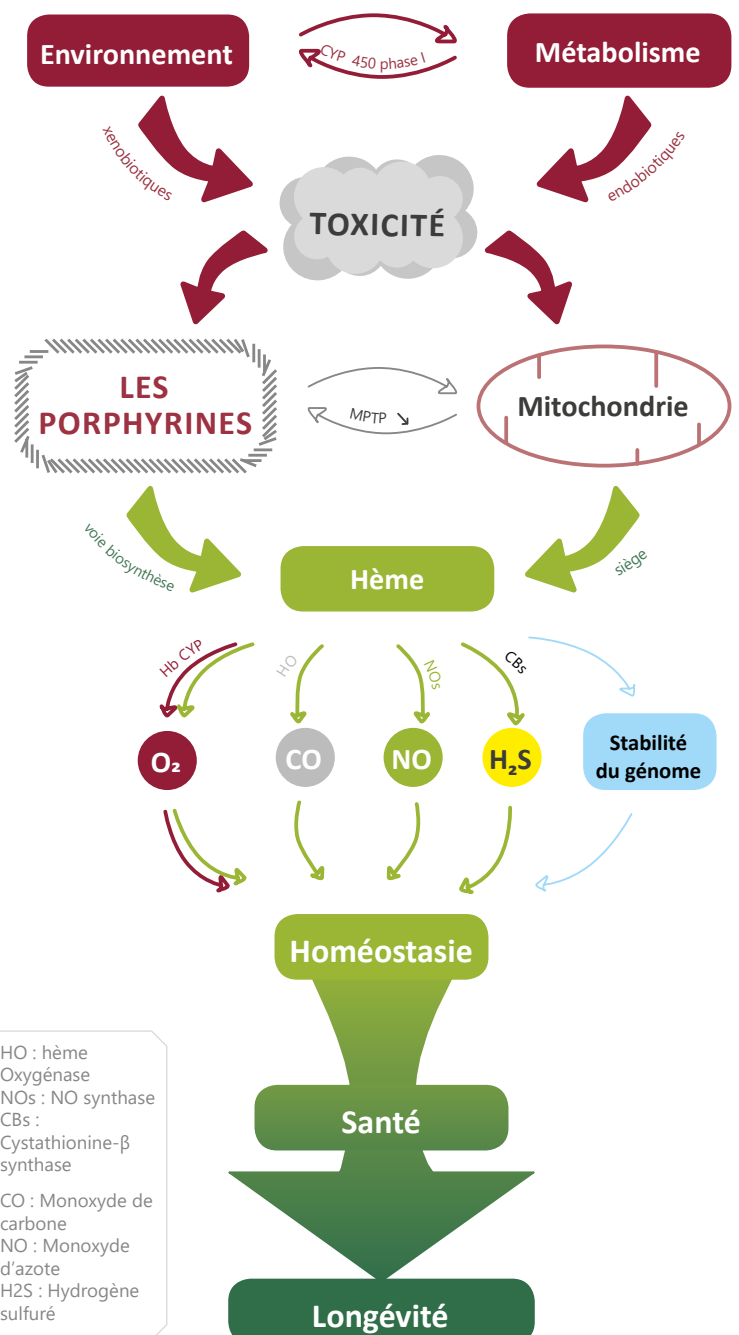
■ Enfin, une élévation isolée de la coproporphyrine a été associée à l'impact des xeno/endobiotiques et/ou à une altération de la fonction mitochondriale par diminution du MPTP*, elle-même générée par de nombreux toxiques/médicaments.

*MPTP : Membran Pore Transition Potential, qui est le support de l'intégrité de la membrane mitochondriale.

0 < Porphyrines urinaire < 0

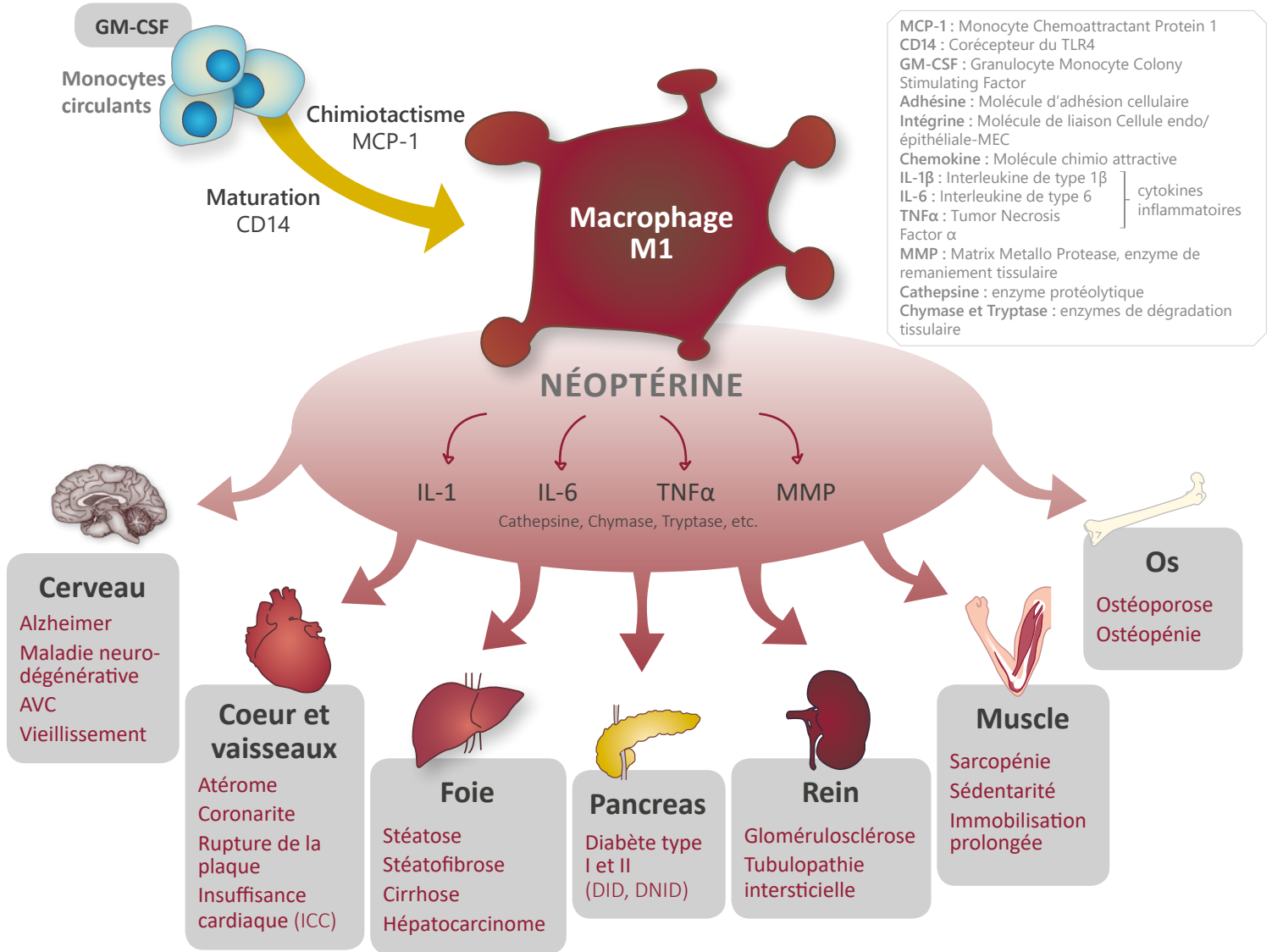
Dans la mesure où la voie de biosynthèse de l'Hème, susceptible à de nombreux toxiques, est protégée en amont par un système de détoxification performant et multiforme, composé lui-même de CYP 450 de la phase I, de transférases de la phase II, de peroxydases, d'époxydases, de déhydrogénases dont les ALDH (type II); une altération du profil des porphyrines peut être considéré plus largement comme une capacité de détoxification insuffisante de l'organisme au regard de la sollicitation dont elle est l'objet.

Les porphyrines sur la «toile» physiologique



LES PTÉRINES

Le Macrophage M1 est le bâtisseur de toutes les maladies et la Néoptérine est son expression moléculaire spécifique



Le Monocyte circulant d'origine médullaire est tracté vers la lésion par les médiateurs de l'inflammation, chemokines (MCP-1), adhésines, intégrines.

Au cours de sa migration, le **Monocyte mature en Macrophage M1 inflammatoire et histolytique** qui, au niveau du site d'attrition tissulaire :

- **Phagocyte l'organisme envahissant** (microbe, débris cellulaire, agent auto-immun)
- **Détruit la Matrice Extra-Cellulaire (MEC)**
- **Prépare la restauration tissulaire**

Mais si la séquence chronologiquement régulée, détersion-réparation, est perturbée, le **Macrophage M1** amplifie la réaction inflammatoire, mobilise l'immunité spécifique **générant une inflammation chronique qui fait le lit de toutes les maladies**, du diabète à l'Alzheimer, en passant par la coronarite et l'insuffisance cardiaque.

Chez l'organisme sain, le Macrophage M1, appelé « patrouilleur », a une **activité physiologique réduite** à l'élimination des cellules sénescents, apoptosées, nécrosées dont la persistance dans les tissus sains engendre maladie auto-immune, cancer et vieillissement.

Le Macrophage M1 est représentatif de l'immunité innée dont la maîtrise est une condition essentielle à la longévité et à la santé à un âge avancé de la vie.

La Néoptérine en est le marqueur exclusif donc spécifique. Son taux urinaire physiologique exprimé en nanomoles par millimoles de créatinine est :

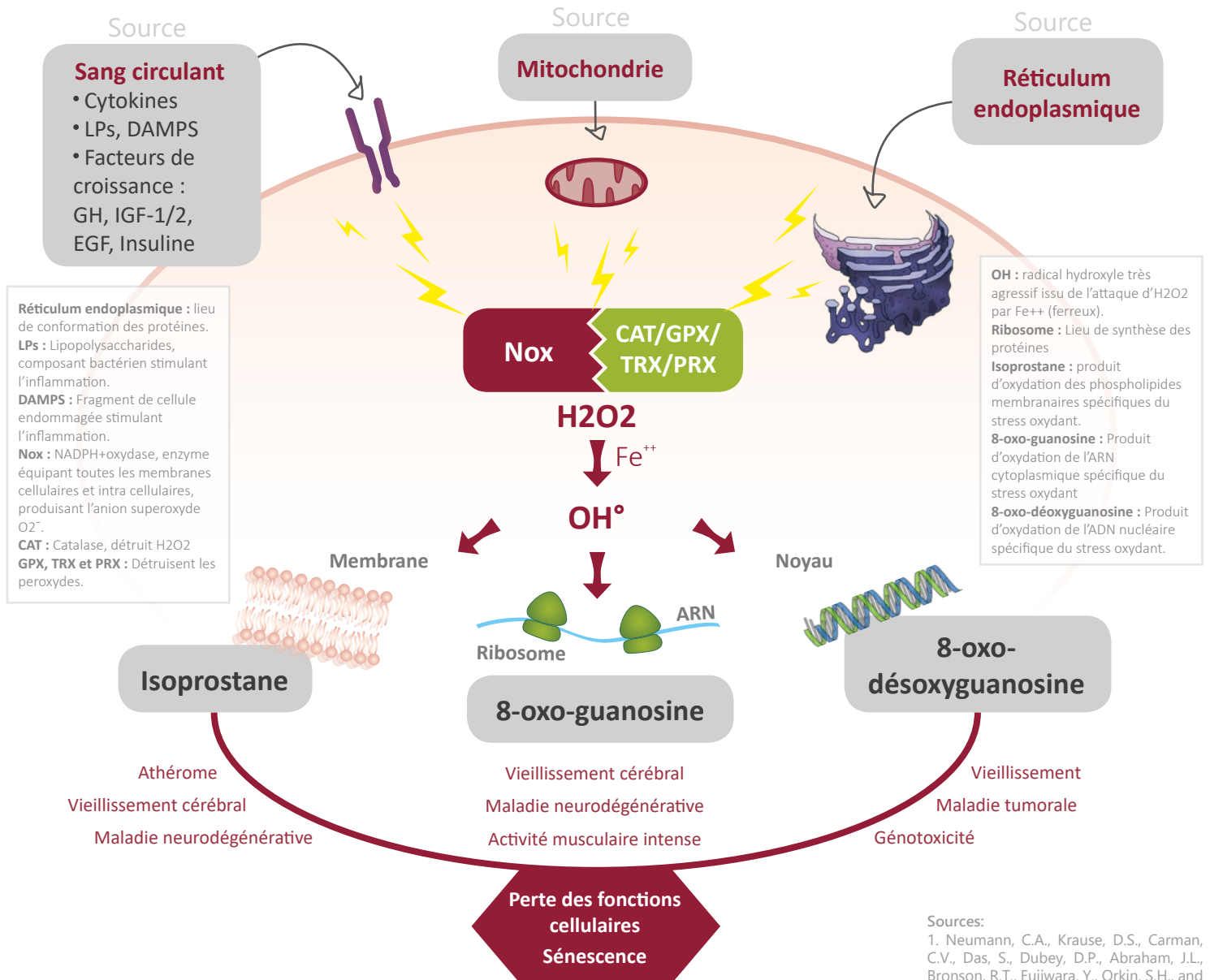
70 < Néoptérine urinaire < 130

Sources:

- Emerging Concepts in Islet Macrophage Biology in Type 2 Diabetes. David L. Morris. *Mol Endocrinol*, July 2015, 29(7):946-962
- Emerging Role of Mast Cells and Macrophages in Cardiovascular and Metabolic Diseases. Jia-Ming Xu and Guo-Ping Shi. *Endocrine Reviews*, February 2012, 33(1):71-108
- The clinical significance of plasma neopterin in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. E. Yamamoto, Y. Hirata, T. Tokitsu, H. Kusaka, N. Tabata, K. Tsujita, M. Yamamuro, K. Kaikita, H. Watanabe, S. Hokimoto, Toru Maruyama and H. Ogawa. *ESC Heart Failure* 2016; 3: 53-59 Nov. 2015.
- Biomarkers for the role of macrophages in the development and progression of atherosclerosis. Gostner JM., Fuchs D. *Atherosclerosis*. 2016 Oct 27. pii: S0021-9150(16)31468-X
- A prospective study of the immune system activation biomarker neopterin and colorectal cancer risk. Aleksandrova K, Chuang SC, Boeing H, Zuo H, Tell GS, Pischon T, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Vollset SE, Midttun Ø et al. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Feb 23;107(4)

LE STRESS OXYDANT

La source, la cible, la maladie



Le Stress Oxydant est un excès de production de Dérivés Réactifs de l'Oxygène qui endommage les structures cellulaires (ADN, ARN, Membranes) et qui favorise et amplifie les modes de fonctionnement dangereux de la cellule comme l'inflammation, la croissance et la prolifération, entraînant déviations de la physiologie de la cellule ou perte de ses fonctions essentielles.

Le Stress Oxydant contribue à la pathogénie, l'initiation et l'évolutivité de toutes les maladies, notamment celle liés à l'âge, comme les maladies cardio-vasculaires, neuro-dégénératives, l'ostéoporose, le cancer, etc.

La mesure dans l'urines des trois produits d'oxydation de l'ADN, de l'ARN et de la Membrane constitue un index global du Stress Oxydant à l'échelle de tout l'organisme.

■ Un stress oxydant accru chez un sujet en apparence bien portant, avertit d'un processus physiologique contrariant sans traduction clinique apparente.

■ Si le sujet est porteur d'une maladie lié à l'âge, une élévation de ces indicateurs représente un marqueur d'évolutivité. Son traitement ne passe pas obligatoirement par les anti-oxydants mais plutôt par une modification de l'hygiène et du style de vie comme l'arrêt de traitement agressifs, de certains médicaments, de toxiques, du tabac, de l'alcool, etc. Et surtout de la restriction calorique, de la composition et du rythme alimentaire, de la récupération du sommeil, de l'exercice physique et d'agents pharmacologiques réadaptogènes issus du monde végétal en cours de développement.

Sources:

1. Neumann, C.A., Krause, D.S., Carman, C.V., Das, S., Dubey, D.P., Abraham, J.L., Bronson, R.T., Fujiwara, Y., Orkin, S.H., and Van Etten, R.A. (2003). Essential role for the peroxiredoxin Prdx1 in erythrocyte antioxidant defence and tumour suppression. *Nature* 424, 561-565.
2. Semenza, G.L. (2012). Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends Pharmacol. Sci.* 33, 207-214.
3. Bell, E.L., Emerling, B.M., Ricoult, S.J., and Guarente, L. (2011). SirT3 suppresses hypoxia inducible factor 1a and tumor growth by inhibiting mitochondrial ROS production. *Oncogene* 30, 2986-2996.
4. Shaw, A.T., Winslow, M.M., Magendantz, M., Ouyang, C., Dowdle, J., Subramanian, A., Lewis, T.A., Maglathin, R.L., Tolliday, N., and Jacks, T. (2011). Selective killing of K-ras mutant cancer cells by small molecule inducers of oxidative stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 8773-8778.
5. West, A.P., Shadel, G.S., and Ghosh, S. (2011). Mitochondria in innate immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 11, 389-402.

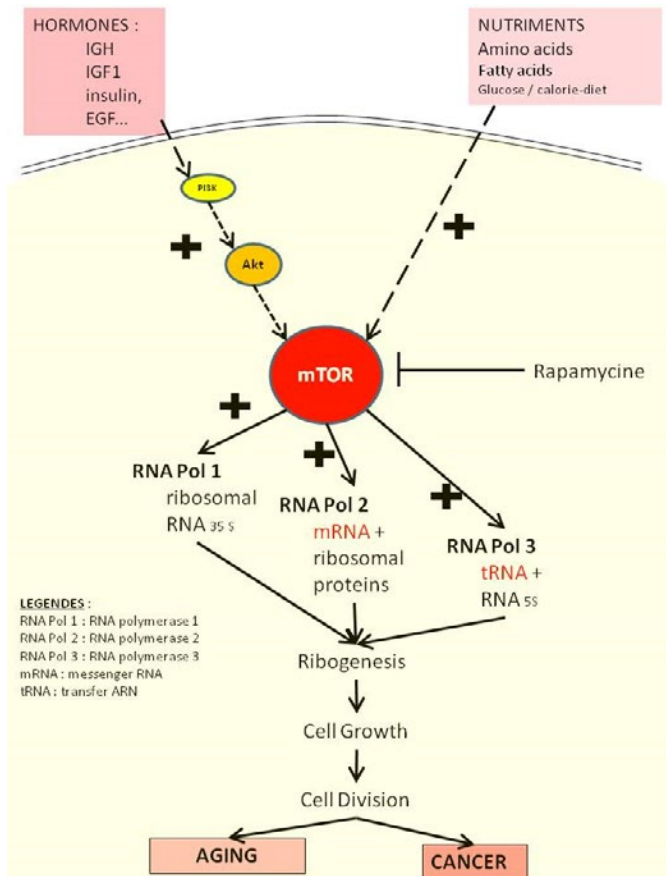
10 < 8OHdG < 18 nmol/gr Cr
18 < 8OHG < 36 nmol/gr Cr
80 < F2α-Isoprostane < 130 ng/gr Cr

mTOR

Chef d'orchestre de la croissance cellulaire

La détermination des Nucléosides Modifiés Urinaires nous donne des informations sur le profil mTOR du patient.

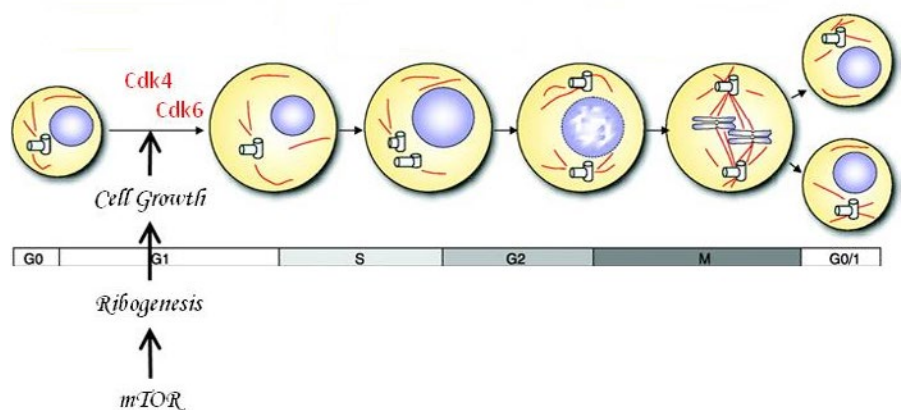
La protéine mTOR (mammalian Target of Rapamycine) est une kinase cytoplasmique qui intègre les stimuli hormonaux et nutritionnels en les traduisant en activité de croissance cellulaire en déclenchant notamment la fabrication de l'industrie protéique et son activité. L'industrie protéique de la cellule.



En dehors de la période qui conduit un organisme jeune à l'âge adulte, la croissance cellulaire n'est profitable ni à sa physiologie ni à sa longévité, et ceci pour plusieurs raisons :

1. La croissance de la masse cytoplasmique de la cellule induit inexorablement la transition de la phase G0/G1 à la phase S de duplication du matériel chromosomique et ensuite à la mitose.
2. La mitose qui suit la croissance cytoplasmique réduit le potentiel de réplication et raccourcit les télomères accélérant ainsi la sénescence réplivative.
3. Cette croissance / division constitue la «griffe» des hormones de croissance, hGH, IGF1, Insuline, hormones thyroïdiennes, qui diminuent l'espérance de vie dans toutes les espèces, favorisant de plus inflammation et stress oxydant qui en retour stimulent la division cellulaire et la perte des télomères .
4. Croissance et mitose mal maîtrisées épuisent nos réserves de cellules souches et progénitrices en déclenchant des différenciations prématurées qui les conduiront à l'apoptose.
5. Enfin ces mêmes processus peuvent accompagner ou traduire des syndromes prolifératifs dans des organismes vieillissants.

La croissance de la masse cellulaire sous l'effet des facteurs de croissance ou des nutriments fait émerger l'activité des Cdk4 et Cdk6 qui phosphoryle Prb (protéine du réticuloblastome, charpente qui maintient la cellule en phase G1). On appelle également protéine coquet parce qu'elle séquestre des facteurs de traduction. Inactivée par phosphorylation, elle "libère" la traduction engageant ainsi la cellule vers la phase S.



Sources:

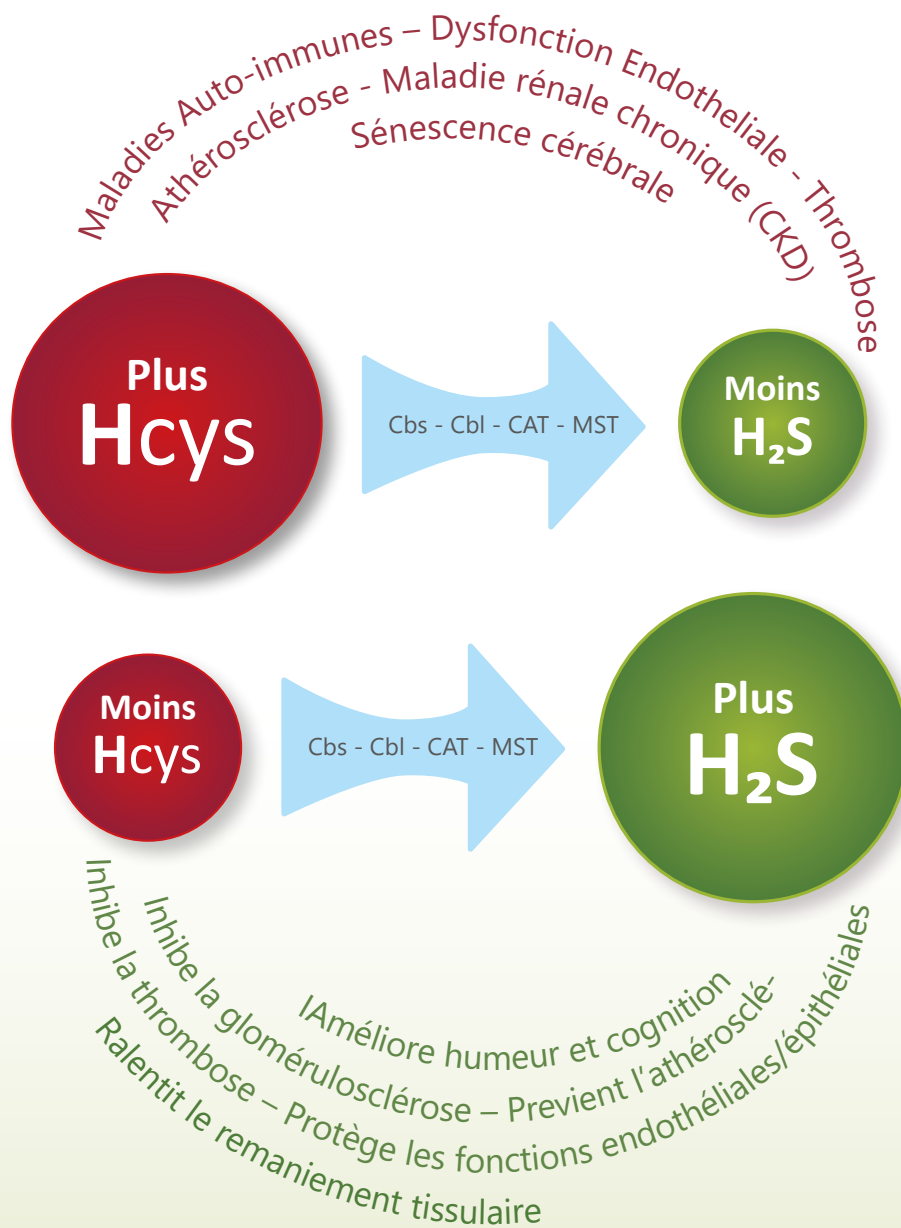
1. Marcos Malumbres, Physiological Relevance of Cell Cycle Kinases, Physiological Reviews July 2011 Vol. 91 no. 3, 973-1007
2. Stefan M. Schieke, Toren Finkel, TOR and Aging: Less Is More, Cell Metabolism, Vol. 5, Issue 4, p233-235
3. Kapahi P, Zid BM, Harper T, Koslover D, Sapin V, Benzer S. Regulation of lifespan in Drosophila by modulation of genes in the TOR signaling pathway. Curr Biol. 2004 May 25;14(10):885-90.
4. Kaeberlein M, Kennedy BK. Hot topics in aging research: protein translation and TOR signaling, 2010. Aging Cell. 2011 Apr;10(2):185-90.
5. Jeng LB, Lo WY, Hsu WY, Lin WD, Lin CT, Lai CC, Tsai FJ, Analysis of urinary nucleosides as

6. Jeng LB, Lo WY, Hsu WY, Lin WD, Lin CT, Lai CC, Tsai FJ. Analysis of urinary nucleosides as helper tumor markers in hepatocellular carcinoma diagnosis. Rapid Commun Mass Spectrom. 2009 Jun;23(11):1543-9.
7. Li S, Jin Y, Tang Z, Lin S, Liu H, Jiang Y, Cai Z. A novel method of liquid chromatography-tandem mass spectrometry combined with chemical derivatization for the determination of ribonucleosides in urine. Anal Chim Acta. 2015 Mar 15;864:30-8.
8. Zhang YR, Shi L, Wu H, Tang DD, Wang SM, Liu HM, Zhang LR, Song DK. Urinary modified

9. Borland KM, AbdulSalam SF, Solivio MJ, Burke MP, Wolfkiel PR, Lawson SM, Stockman CA, Andersen JM, Smith S, Tolstolutskaia JN, Gurjar PN, Bercz AP, Merino EJ, Litosh VA. Base-modified thymidines capable of terminating DNA synthesis are novel bioactive compounds with activity in cancer cells. Bioorg Med Chem. 2015 Apr 15;23(8):1869-81.
10. Rita Horvath, Patrick F. Chinnery, Modifying Mitochondrial tRNAs: Delivering What the Cell Need, Cell Metabolism, March 2015 Volume 21, Issue 3, p351-352

DE L'HOMOCYSTÉINE AU THIOSULFATE

La voie métabolique menant au Thiosulfate, nous fournissant en gaz endogène, anti-oxydant, anti-inflammatoire, anti-dégénérescent, H_2S , nous donne santé et longévité.



REJOIGNEZ-NOUS

Avec un échantillon d'urines du matin de 10mL

TESTS URINAIRES		Prix €
Profil des Porphyrines (Toxicité environnementale)		90
Ptérines & Néopterines urinaires (Immuno-Inflammation)		60
8OHdG & 8OHG (DNA+RNA dommages oxydatifs)	120	180
F2- α -Isoprostane (Dommages oxydatifs de la membrane)	120	
Thiols (Cys, Hcys, Cys-Gly, GSH)		60
Nucléosides modifiés urinaires (mTOR)		90

Avec un échantillon de sang (tube EDTA)

TESTS SANGUINS		Prix €
Néoptérine (Immuno-Inflammation)		60
Acides gras membranaires		180

Délais des résultats : 10 à 15 jours, transmission par email.

LOIN DEVANT...



LABORATOIRE
PHILIPPE AUGUSTE

LES SOURIS NAINES

NOUS ONT OUVERT LE CHEMIN DE LA

LONGÉVITÉ



Il y a 40 ans, apparaissent dans les laboratoires de recherche, des souris naines **dotées d'une extraordinaire longévité**, supérieure de 40 à 50% à celle des souris sauvages. Ces souris naines baptisées AMES et NELL, qui n'auraient pas survécu en dehors de la protection des cages de laboratoire, présentaient une mutation de certains gènes présidant au développement de territoires de l'hypophyse antérieure qui sécrète l'hormone de croissance, la TSH et la prolactine. **L'exploration de ces souris révélait des systèmes physiologiques performants** comme une grande insulino-sensibilité et une signalisation à l'insuline réduite, une croissance tissulaire diminuée par la réduction hGH (human Growth Hormone), IGF-1, PRL et des hormones thyroïdiennes, une diminution de l'immunité innée, une résistance au stress oxydant associée à une capacité de détoxification de l'organisme performantes.

Or, **non seulement ces caractéristiques physiologiques étaient retrouvées chez tous les eucaryotes, de la levure aux mammifères en passant par les insectes, mais aussi chez les humains** où les études épidémiologiques de ces dix dernières années sur populations de centaines ont révélé la fréquence des mutations de l'axe hGH/IGF-1, de la signalisation à l'insuline, de la sensibilité au stress oxydant et aux différents toxiques.

Dr Robert Nataf



119, av. Philippe Auguste - 75011 PARIS
FRANCE - Tel. (33) 01 43 79 00 27
contact@labbio.net