



LYCOCARD®

RAPPORT ANNUEL 2007



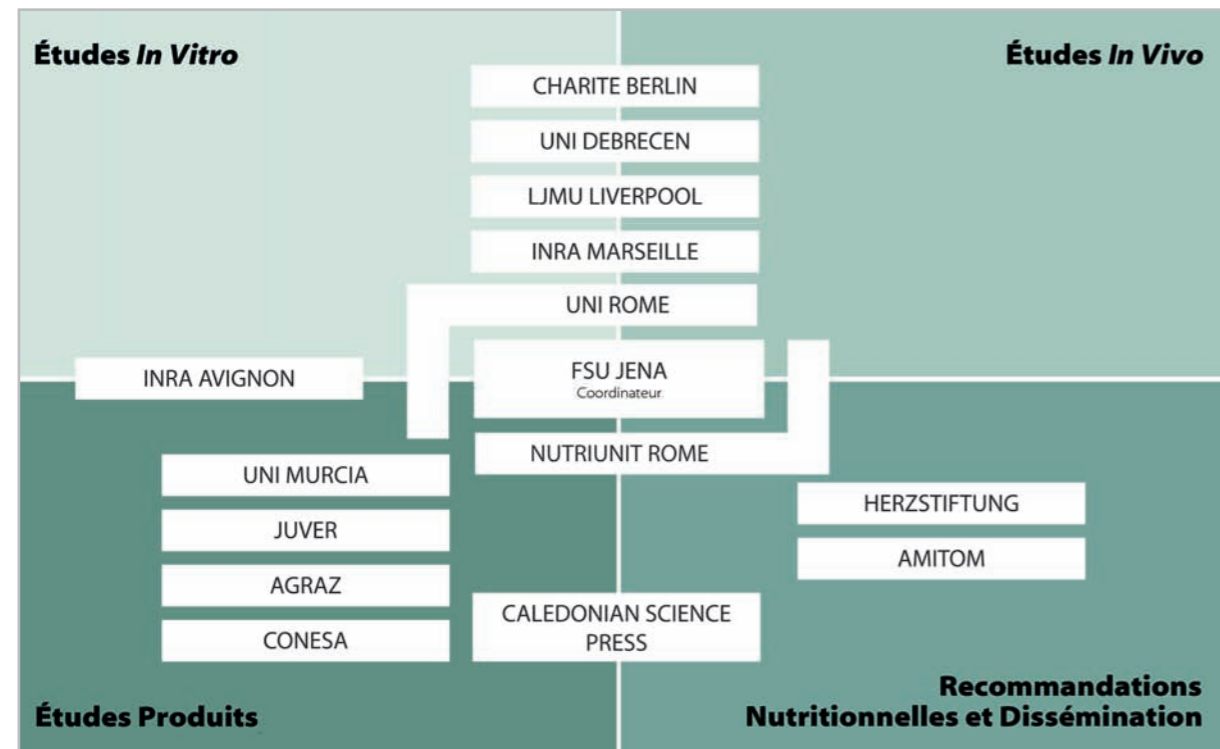
COMMUNIQUÉ DU COORDINATEUR DU PROJET :VOLKER BOHM, PHD	4
ABRÉGÉ DU DOCUMENT : LE PROJETLYCOCARD	6
RAPPORT SPÉCIAL: D'UNE VALEUR DE PLUSIEURS MILIARDS D'EUROS, LE SECTEUR ALIMENTAIRE EST SIMULTANÉMENT PROBLÈME ET SOLUTION.	8
LE LYCOPÈNE, SES MÉTABOLITES ET SES PRODUITS D'OXYDATION ET DE DÉGRADATION: PAOLA PALOZZA, MD	9
ÉTUDES IN VIVO SUR LES ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DU LYCOPÈNE PATRICK BOREL, PHD	11
EFFET DE LA TRANSFORMATION INDUSTRIELLE SUR LES PROPRIETES BIOLOGIQUES DU LYCOPENE ET DES AUTRES ANTIOXYDANTS DE LA TOMATE MARÍA JESÚS PERIAGO, PHD	13
COMMUNICATION: FAIRE CONNAITRE LYCOCARD SOPHIE COLVINE	15



COMMUNIQUÉ DU COORDINATEUR

Volker Böhm, PhD

Institut de Nutrition, Université Friedrich Schiller,
Dornburger Str. 25-29, 07743 Jena, Allemagne
volker.boehm@uni-jena.de



Le consortium multidisciplinaire et intersectoriel de LYCOCARD rassemble 15 participants, dont des scientifiques, des technologues et des organisations de patients :
Université Friedrich Schiller, Jena, Allemagne ; CHARITÉ Berlin, Allemagne ; INRA, Avignon, France ; Université de Debrecen, Hongrie ; Université de Liverpool John Moores, Royaume Uni ; Université de Murcie, Espagne ; INRA, Marseille, France ; Université Catholique de Rome, Italie ; Nutriunit, Rome, Italie ; Deutsche Herzstiftung, Allemagne ; JUVER Alimentación, Espagne ; AMITOM, France ; AGRAZ S.A., Espagne ; CONESA S.A.U., Espagne ; Caledonian Science Press Ltd., Écosse.

Les maladies cardiovasculaires sont, avec le cancer, la première cause de mortalité en Europe et dans les pays industrialisés. Le lycopène est un pigment d'origine végétale qui se trouve notamment dans les tomates, la deuxième récolte agricole européenne en termes de volume. Plusieurs études épidémiologiques ont fourni des données suggérant que le lycopène pourrait contribuer à la protection contre les maladies cardiovasculaires et certains cancers. Toutefois, le lien entre le lycopène de la tomate, et de ses dérivés transformés, et les effets bénéfiques sur la santé n'a pas encore été suffisamment démontré (Fig.1)

LYCOCARD est un Projet Intégré financé par l'UE (6ème Programme-Cadre de Recherche) qui a démarré en avril 2006. Son but est d'étudier le rôle du lycopène dans la réduction des risques de maladies cardiovasculaires, dans le cadre d'une prise en compte globale de la chaîne alimentaire, en examinant chaque étape de la progression depuis l'exploitation agricole de production jusqu'à l'assiette du consommateur. Ainsi, les études futures devraient permettre une meilleure compréhension du lien entre alimentation et santé.

Spécifiquement, le consortium multidisciplinaire et intersectoriel de LYCOCARD (15 partenaires dans 6 pays), composé de scientifiques, d'industriels et d'organisations représentant les patients, a pour tâche de clarifier les points suivants : l'impact de la transformation sur le lycopène, les interactions entre les divers ingrédients alimentaires, les considérations moléculaires de l'absorption du lycopène et de son métabolisme, les effets biologiques des isomères du lycopène et des métabolites du lycopène. Ces informations permettront d'élaborer des lignes directrices pour la nutrition et la mise au point de nouveaux aliments bénéfiques à la santé dérivés de la tomate et d'autres sources alimentaires de lycopène. Des lignes directrices innovantes concernant les aliments aideront les consommateurs à choisir une alimentation qui les protégera contre plusieurs risques pathologiques. LYCOCARD va donc améliorer la santé des consommateurs européens et réduire le coût des systèmes de santé, tout en ouvrant une voie particulièrement innovante pour le développement des dérivés de la tomate et d'autres aliments santé récemment mis au point.

Avec une bonne ambiance de travail, les activités de recherche de la première année sont prometteuses et ont conduit aux résultats présentés dans les pages suivantes.

Fig1.





SIXIÈME PROGRAMME-CADRE – PROJET INTÉGRÉ

« QUALITÉ ALIMENTAIRE ET SÉCURITÉ » TITRE COMPLET : LE RÔLE DU LYCOPÈNE DANS LA PRÉVENTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Acronyme : LYCOCARD Contrat n°016213 Début : 01 avril 2006 Site Internet : www.lycocard.com



1^{ère} réunion annuelle, 21-23 mars 2007, Université de Murcie, Espagne

Les effets bénéfiques d'une alimentation équilibrée sur la santé sont indiscutables. Cependant, il reste à prouver de quelle manière certains ingrédients alimentaires spécifiques sont bénéfiques pour la santé. Les objectifs principaux du projet LYCOCARD sont donc d'examiner de quelle façon les procédés biochimiques et physiologiques de composants alimentaires importants et leurs interactions augmentent les effets bénéfiques sur la santé. Des données corrélées suggérant qu'une consommation plus importante de lycopène pourrait prévenir les maladies cardiovasculaires, le rôle du lycopène avec ses effets génétiques, moléculaires, biochimiques et physiologiques seront à l'étude dans ce projet.

Les objectifs de recherche sont d'étudier le catabolisme oxydant du lycopène et les différents aspects de sa biodisponibilité. Des isomères et métabolites physiologiquement pertinents seront testés pour leur potentiel protecteur antioxydant ; la modulation des fonctions endothéliales de ces composés est un objectif de plus. LYCOCARD se concentrera sur les effets du lycopène et de ses dérivés sur les voies de signalisation cellulaire impliquées dans la santé cardiovasculaire.

Deux facteurs négatifs – la fumée de cigarette et le cholestérol – seront étudiés à partir de modèles *in vitro* et *ex vivo*. L'ensemble de cette recherche constituera une avancée considérable par rapport à ce qui se fait à l'heure actuelle, car elle va permettre de voir au-delà des simples corrélations entre certains aliments particuliers et leurs avantages pour la santé et comprendre en détail quels aspects de ces aliments sont bénéfiques et comment ils agissent. Les objectifs du projet comprennent le développement de nouveaux aliments riches en éléments santé, afin de tester l'efficacité de ces aliments sur des populations cibles et de développer des lignes directrices santé et diététique basées sur les résultats de la recherche.

Les objectifs de promotion sont d'améliorer la santé et la qualité de vie des européens et au-delà, par le biais d'une meilleure alimentation et de conseils nutritionnels améliorés, de promouvoir les opportunités pour les PME et de renforcer la compétitivité européenne dans l'industrie agroalimentaire. Les objectifs de formation ont été conçus pour contribuer à assurer des équipes hautement qualifiées de scientifiques et de chercheurs en biotechnologie, formées pour une coopération paneuropéenne multidisciplinaire.

ÉTAT DES LIEUX

Plusieurs études révèlent les facteurs de risque principaux pour les maladies cardiovasculaires : la consommation de cigarettes et les niveaux de cholestérol LDL dans le sang. Le monde scientifique s'accorde sur le fait que le stress oxydant est impliqué dans l'étiologie de l'athérosclérose, et que celui-ci entraîne l'oxydation des lipides et des protéines dans la paroi vasculaire. Des études épidémiologiques soutiennent l'hypothèse que les caroténoïdes (y compris le lycopène) pourraient protéger les cellules de l'oxydation. Les effets bénéfiques sur la santé qu'apportent les tomates et leurs produits dérivés ont été examinés depuis des années, mais les explications scientifiques de ces effets bénéfiques, ainsi que l'interaction du lycopène avec d'autres ingrédients de la tomate, n'ont pas été entièrement clarifiées.

Ce bref résumé a montré qu'il existe un grand nombre d'informations sur le développement des maladies cardiovasculaires ainsi que des preuves solides que certains aliments – tels que la tomate – sont bénéfiques pour la santé. Cependant, ces deux aspects ne sont pas suffisamment liés, car la recherche n'a pas suffisamment évalué la prise en compte globale de la chaîne alimentaire. LYCOCARD comblera cet écart en menant des recherches sur les effets de certains procédés technologiques sur le lycopène, sur les interactions entre différents ingrédients, sur le métabolisme du lycopène et les aspects moléculaires majeurs de son absorption, ainsi que les effets biologiques des isomères et métabolites du lycopène. Ces informations déboucheront sur des conseils nutritionnels améliorés ainsi que sur de nouveaux aliments bénéfiques à la santé. LYCOCARD servira aussi d'exemple pour montrer comment la recherche et l'application, mises en collaboration, peuvent intégrer une approche globale de la chaîne alimentaire du champ jusqu'à l'assiette du consommateur.

RESULTAT FINAL ATTENDU

Le résultat final attendu par LYCOCARD inclut la compréhension des activités biochimiques et physiologiques du lycopène et la traduction de cette compréhension par le développement de nouveaux aliments et de conseils diététiques dans le but d'améliorer la santé et la qualité de vie des européens.

D'UNE VALEUR DE PLUSIEURS MILLIARDS D'EUROS, LE SECTEUR ALIMENTAIRE EST SIMULTANÉMENT PROBLÈME ET SOLUTION.



Tomato+Health Newswire, 10 juillet 2007

Le secteur de l'agroalimentaire est le plus grand secteur industriel d'Europe. Début 2007, la Confédération des Industries Agro-Alimentaires de l'UE (CIAA) a publié les chiffres clés suivants à propos de la taille de l'industrie :

3,8 millions d'europeens travaillent dans l'agroalimentaire.

Les ventes réalisées sont de l'ordre d'un milliard d'euros.

L'industrie agroalimentaire utilise 70 % des matières premières agricoles européennes.

Le secteur comprend 99 % de PME de moins de 250 employés.

Jean Martin, président de la CIAA, exprime la réponse de l'industrie face au scandale de santé publique actuel pour ce qui est de la hausse épidémique des maladies cardiovasculaires, de l'obésité chronique et du diabète à travers l'Europe : « *L'industrie agroalimentaire européenne s'engage à trouver une partie de la solution, comme le prouvent les nombreuses actions que nous avons entreprises* ».

« **Depuis des années, nous avons répondu aux demandes évolutives des consommateurs** par plus de variété, des produits « allégés » et des portions plus équilibrées. Nous avons aussi entrepris des actions moins évidentes : recherches approfondies, éducation publique, promotion de modes de vie sains, partenariats avec des médecins, enseignants, écoles, représentants de santé publique et organisations non-gouvernementales, ainsi que des restrictions volontaires sur la publicité ciblée en direction des enfants. »

Diffuser des affirmations génériques sur l'alimentation et la santé, basées sur des recherches scientifiques indépendantes avérées, est maintenant perçu comme le seul moyen significatif d'avancer. Cependant, comme le choix des consommateurs est actuellement motivé par le besoin croissant de gain de temps dans la préparation des aliments, il est difficile de faire évoluer les tendances de santé publique.

En dépit de la présence de quelques marques fortes et de beaucoup de produits santé, il est indéniable que les propriétaires des grandes marques n'ont pas encore compris à quel point les allégations santé soutenues par les marques ont perdu presque toute crédibilité auprès d'un public mieux éduqué qui désormais cherche activement à comprendre pourquoi certains aliments fonctionnent et achète en conséquence. Ce sont les petits fournisseurs spécialisés qui ont commencé à innover et à réagir face aux demandes des consommateurs en lançant

des produits santé pour les niches de marché, ce qui leur a permis de prendre une part de marché considérable aux géants somnolents de l'industrie.

Le deuxième plus grand secteur agricole d'Europe est celui de la tomate : à la fois pour le marché du frais, mais aussi et surtout pour l'industrie de la transformation. Totalement indépendant de la CIAA, un nouveau projet de recherche LYCOCARD, financé par l'UE, sera mis en œuvre sur 5 ans pour un coût de 5,2 millions d'euros. Son objectif est de déterminer les avantages santé spécifiques du lycopène et des autres nutriments actifs qui se trouvent dans la tomate et ses dérivés transformés, pour la prévention ou le traitement de maladies cardiovasculaires. Ceci fait partie d'une tendance grandissante en faveur de la recherche scientifique qui établit clairement les raisons spécifiques pour convaincre les consommateurs de l'utilité de certains aliments et en leur expliquant en quoi ils peuvent être bénéfiques à la santé.

« *Les découvertes du projet permettront d'élaborer des conseils diététiques qui aideront les consommateurs à choisir des modes alimentaires spécifiques pour prévenir et minimiser les risques de maladie* », explique le Dr Volker Böhm de l'université de Jena, coordinateur du projet LYCOCARD.

« *Ainsi, LYCOCARD améliorera la santé des consommateurs en Europe (et à travers le monde) en aidant à réduire les coûts immenses et grandissants des systèmes de santé, tout en faisant avancer le progrès de*

manière significative. De plus, la position de l'industrie agroalimentaire européenne s'en trouvera renforcée en augmentant la demande en dérivés de tomate bénéfiques pour la santé, tout en favorisant le désir d'adopter des habitudes alimentaires plus saines, il faut l'espérer. »

La recherche dans ce domaine n'est pas chose nouvelle. LYCOCARD continue là où beaucoup d'études se sont arrêtées. En janvier cette année, un livre scientifique de référence intitulé « *Tomates, lycopène et santé humaine* » a été publié, avec un chapitre traitant des découvertes présentes et passées dans ce domaine. Le Dr Tiina Rissanen, qui travaille à l'institut de recherches en santé publique à l'université de Kuopio, en Finlande, a tiré des résultats concrets de l'étude conjointe européenne sur les antioxydants, les infarctus du myocarde et le cancer du sein (EURAMIC) (a). Ce projet a examiné l'association entre la concentration d'antioxydants dans les tissus adipeux et le risque d'infarctus du myocarde dans 10 pays.

« *L'étude a montré que les hommes qui avaient les plus grandes concentrations de lycopène dans leur tissu adipeux avaient 48 % moins de chance de développer des maladies cardiovasculaires en comparaison avec ceux dont les taux de lycopène étaient les moins élevés. Dans une partie de la même étude EURAMIC issu du centre à Malaga (b), le quintile (cinquième) des participants dont la concentration en lycopène dans le tissu adipeux était la plus élevée avaient 60 % moins de risque d'être victime d'un infarctus du myocarde que les participants dans le quintile le moins élevé* » (c).

Bien que ces résultats semblent être très positifs, un certain nombre d'autres études ont été moins convaincantes, démontrant le besoin urgent de recherches intensives et suffisamment financées. Par conséquent, LYCOCARD espère établir la nature et les raisons précises pour lesquelles la tomate – jusqu'à présent considérée comme quelconque – pourrait devenir un « super aliment » dans le cœur et l'esprit du public.

Alors que l'incertitude plane sur l'industrie européenne de la tomate de transformation avec le découplage et la suppression progressive des subventions européennes, la compétitivité du secteur pourrait dépendre de sa capacité à s'adapter et à innover, concevoir et fournir aux consommateurs de nouveaux choix de produits orientés vers la santé. Un des domaines de LYCOCARD est la collaboration entre les scientifiques et les 4 PME industrielles partenaires qui travaillent en vue de réaliser cet objectif dans les 4 prochaines années.

Alors que les chercheurs de LYCOCARD vont se rencontrer à Paris en juillet pour rendre publiques

les premiers résultats de leurs recherches, l'attention de l'industrie et des consommateurs va se focaliser sur la manière dont ces recherches pourraient changer les sentiments des consommateurs envers ce produit simple, et réévaluer son potentiel réel à la fois pour le domaine de la santé publique des années à venir, mais aussi pour de nouveaux débouchés commerciaux qui viendront remplacer les pratiques inflexibles et conservatrices du passé.

Même les initiatives nutritionnelles et éducatives de santé publique les plus simples peuvent produire des résultats des spectaculaires. La confiance qui accompagne une vue informée sur les aliments et la nutrition peut durer toute une vie et enrichir celle-ci, voire même la prolonger. La conscience du public de l'importance des fruits et légumes dans le rôle d'une alimentation saine pourrait s'avérer plus importante que la mise en pratique réelle d'une telle alimentation au quotidien, mais c'est un début.

Références
(a) Kohlmeier L, Kark JD, Gomez-Gracia E, Martin BC, Steck SE, Kardinaal AF, Ringstad J, Thamm M, Masaev V, Riemersma R, Martin-Moreno JM, Huttunen JK and Kok FJ. Lycopene and myocardial infarction risk in the EURAMIC Study [Le lycopène et le risque d'infarctus du myocarde dans l'étude EURAMIC]. *American Journal of Epidemiology* 1997 [Journal américain d'épidémiologie, 1997]; 146:618-626.
(b) Gomez-Aracena J, Sloots L, Garcia-Rodriguez A, Van't Veer P, Gomez-Gracia E, Garcia-Alcantara A, Martin-Moreno JM, Kok FJ and Fernandez-Crehuet NJ. Antioxidants in adipose tissue and myocardial infarction in the Mediterranean area [Les antioxydants dans les tissus adipeux et l'infarctus du myocarde dans la région méditerranéenne]. *The EURAMIC study in Malaga [Étude EURAMIC à Malaga]. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 7 [Nutrition, métabolisme et maladies cardiovasculaires 7] (1997) 376-382
(c) Rissanen T, Lycopene and Cardiovascular Disease [Le lycopène et les maladies cardiovasculaires], chapitre dans Rao V : LYCOPENE, ITS METABOLITES AND ITS OXIDATIVE/DEGRADATIVE PRODUCTS: BIOLOGICAL ACTIVITIES IN IN VITRO MODELS [Le lycopène, ses métabolites et ses dérivés oxydatifs/dégénératifs : les processus biologiques dans les modèles in vitro]



LE LYCOPÈNE, SES MÉTABOLITES ET SES PRODUITS D'OXYDATION ET DE DÉGRADATION: ACTIVITES BIOLOGIQUES DANS DES MODELES *IN VITRO*

PAOLA PALOZZA, MD

Responsable du groupe de travail sur les études *in vitro* au sein de LYCOCARD
Université Catholique – école de médecine, Largo F.Vito 1 - 00168 Rome, Italie

La consommation alimentaire de tomates et de dérivés de la tomate contenant du lycopène a été associée dans de nombreuses études à un risque réduit de maladies cardiovasculaires (MCV). Cependant, il existe peu d'informations sur les mécanismes d'action par lesquels le lycopène exerce ses effets bénéfiques et sur le rôle de ses métabolites. LYCOCARD concentre son attention sur la compréhension des fonctions moléculaires, biochimiques et physiologiques du lycopène et de ses composés associés, et sur son rôle de protection du corps humain contre les maladies cardiovasculaires. En utilisant plusieurs modèles *in vitro* (incluant des systèmes cellulaires et non-cellulaires), la section *in vitro* du projet enquête notamment sur les aspects suivants du lycopène :

- L'isolation, la caractérisation et l'activité biologique des isomères et des produits oxydés du lycopène. Des données récentes ont suggéré que les fonctions biologiques du lycopène ne seraient pas dues à la molécule elle-même, mais à la formation des métabolites de lycopène. Dans cette optique, les isomères-(Z) et les dérivés oxydants du lycopène, générés par une synthèse organique ou formés *in vitro* par l'exposition du lycopène à des oxydés chimiques, seront isolés de manière adéquate et caractérisés en terme de propriétés chimiques. De plus, leurs fonctions biologiques (activité antioxydante, capacité à moduler l'expression des gènes) seront testées *in vitro*.

- Le rôle des transporteurs membranaires de lipides (SR-BI, CD-36, NPC1L1...) dans l'absorption intestinale du lycopène. Il a été démontré que certains caroténoïdes, tels que la lutéine et le β -carotène, sont incorporés dans la cellule intestinale (entérocyte) par des transporteurs membranaires. On retient l'hypothèse qu'un tel mécanisme entre aussi en action pour le lycopène. Dans ce but, des cellules intestinales (Caco-2 clone TC7), qui sur-expriment ou qui manquent de transporteurs potentiels de lycopène (par transfection ou ARN interférence), seront étudiées pour leur capacité à absorber le lycopène.

- Le rôle du lycopène contre le stress oxydatif produit par la fumée de cigarette et le cholestérol/oxystérols, deux des facteurs de risque les plus importants responsables de maladies cardiovasculaires. Il a été rapporté que le condensat de fumée de cigarette (goudron), ainsi que certains produits oxydants du cholestérol présents dans la plaque d'athérome agissent en tant que stimulateurs puissants en augmentant la production d'espèces oxygénées réactives et en altérant les voies de signalisation sensibles au potentiel redox. L'efficacité du lycopène à limiter le stress oxydatif ainsi que la formation des dérivés oxydés de lycopène formés par les interactions entre le condensat de fumée de cigarette et le cholestérol/oxystérols sera évaluée dans des cellules vasculaires.

- Le rôle du lycopène dans la modulation des voies de signalisation cellulaire impliquées dans les fonctions endothéliales et dans la régulation de la prolifération cellulaire, ainsi que dans la différenciation et l'apoptose des cellules vasculaires et des adipocytes. Des données récentes suggèrent que le lycopène pourrait moduler l'expression génétique par un mécanisme non relié à ses propriétés redox. Par conséquent, la régulation de l'expression génétique par le lycopène et ses métabolites sera étudiée.

Toutes les études prennent en compte plusieurs problèmes en ce qui concerne l'administration du lycopène sur des modèles *in vitro*, y compris la solubilité du caroténoïde et de ses dérivés *in vitro*, la comparaison avec des doses réalisées *in vivo* par des moyens diététiques et les interactions possibles avec d'autres antioxydants.

LES ÉTUDES *IN VITRO* ONT ÉTÉ RÉPARTIES DE MANIÈRE À CORRESPONDRE AUX MODULES DE TRAVAUX (MT) SUIVANTS :

- MT 1. Fractionnement et isolation des isomères-(Z) du lycopène (Dr V. Böhm, Université de Jena, Allemagne).
- MT 2. Isolation des métabolites du lycopène à partir de modèles non-cellulaires et/ou par synthèse organique (Dr Caris-Veyrat, INRA, Avignon, France).
- MT 3. Détermination de l'activité antioxydante des isomères-(Z) et des métabolites du lycopène dans des systèmes différents (Dr V. Böhm, Université de Jena, Allemagne).
- MT 4. Transactivation des récepteurs nucléaire par le lycopène, les isomères-(Z) et les métabolites du lycopène (Dr R. Rühl, Université de Debrecen, Hongrie).
- MT 5. Évaluation de l'expression génétique cible des récepteurs nucléaires en présence des isomères-(Z) et des métabolites (Dr R. Rühl, Université de Debrecen, Hongrie).
- MT 6. Étude de l'implication de transporteurs intestinaux de lipides pour l'absorption du lycopène (Dr P. Borel, INRA/INSERM/Université de Marseille, France)
- MT 7. Effets du lycopène, des isomères-(Z) du lycopène et des métabolites du lycopène sur la différenciation adipocytaire (Dr P. Borel, INRA/INSERM/Université de Marseille, France).
- MT 8. Réalisation des méthodes d'apport du lycopène, de ses isomères-(Z) et de ses métabolites, seuls et combinés avec un condensat de fumée de cigarette (goudron), du cholestérol, et du LDL oxydé dans des cellules de culture (Dr V. Stangl, Charité Berlin, Allemagne).
- MT 9. Étude des effets du lycopène sur le statut oxydatif des cellules vasculaires exposées au goudron ou aux cholestérol/oxystérols/LDL oxydé (Dr P. Palozza, Université Catholique de Rome, Italie).
- MT 10. Étude des effets du lycopène sur la croissance cellulaire et la différenciation des cellules vasculaires exposées au goudron ou aux cholestérol/oxystérols (Dr P. Palozza, Université Catholique de Rome, Italie).
- MT 11. Caractérisation des métabolites de lycopène intracellulaires et des dérivés de l'oxydation formés par l'interaction du lycopène avec un condensat de fumée de cigarette ou du cholestérol (Dr P. Palozza, Université Catholique de Rome, Italie).
- MT 12. Études comparatives des effets du lycopène, des extraits de tomates fraîches et de tomates lyophilisées, d'isomères-(Z) de lycopène et d'autres caroténoïdes de la tomate (β -carotène et phytofluène) sur le statut redox et la croissance cellulaire des cellules vasculaires exposées à un condensat de fumée de cigarette et aux cholestérol/oxystérols (Dr P. Palozza, Université Catholique de Rome, Italie).
- MT 13. Caractérisation des dérivés d'oxydation du lycopène et de l'apolipoprotéine B 100 dans les LDL oxydés (Dr G. Lowe, Université de Liverpool, Royaume Uni).
- MT 14. Évaluation des effets du lycopène sur la fonction endothéliale (Dr V. Stangl, Charité Berlin, Allemagne).

De telles études devraient offrir une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires derrière les activités biologiques du lycopène et devraient aider à déterminer la dose de lycopène (ou de ses métabolites) combiné à d'autres antioxydants qui offrirait une protection optimale sans augmenter le risque de formation de sous-produits métaboliques indésirables (particulièrement chez les fumeurs et les personnes sujettes à hypercholestérolémie).

Durant la première année, le fractionnement et l'isolation des isomères-(Z) du lycopène et des métabolites du lycopène, ainsi que les méthodes pour déterminer l'activité antioxydante lipophile, ont été optimisés. Plusieurs modèles ont été établis pour tester la transactivation des récepteurs nucléaires par les isomères et les métabolites du lycopène. Pour ces expériences, des modèles de cellules qui ne peuvent pas métaboliser les caroténoïdes, aussi bien que des modèles de cellules pouvant les métaboliser seront utilisés. Un système d'expression génétique cible a aussi été établi. Les premiers résultats préliminaires concernant l'implication des transporteurs membranaires intestinaux dans l'absorption du lycopène sont disponibles. Une série d'expériences a été réalisée pour trouver une méthode reproductible pour distribuer le lycopène dans différents types de cellules. Finalement, deux procédures ont été mises en place. Des protocoles ont été établis pour étudier les effets du lycopène sur le statut oxydatif des cellules vasculaires. La fonction endothéliale, affectée par le lycopène, a été étudiée en utilisant des anneaux aortiques de rat pré-contractés. Le lycopène tout-trans a donné des résultats prometteurs. Toutes ces expériences seront poursuivies avec différents isomères-(Z) et métabolites de lycopène.



ETUDES *IN VIVO* SUR LES ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DU LYCOPÈNE.

Dr PATRICK BOREL: responsable de l'équipe vitamines et microcomposants Biodisponibilité et nutri-génomique. 2006-2007 Responsable du groupe de travail sur les études *in vivo* au sein de LYCOCARD

INSERM, U476 « Nutrition Humaine et Lipides » / INRA, UMR1260 / Université de Méditerranée Aix-Marseille 2, Faculté de Médecine / IPHM-IFR 125 - Marseille, France

Il y a beaucoup de points qui sont encore mal compris concernant la biodisponibilité, le métabolisme et les mécanismes moléculaires impliqués dans les activités biologiques du lycopène. Les études *in vivo* de LYCOCARD sont constituées d'essais réalisés sur des humains et des animaux dans le but de répondre aux principales questions suivantes :

- Des Polymorphismes génétiques dans les transporteurs intestinaux putatifs du lycopène affectent-ils l'efficacité d'absorption de celui-ci ? Il a été démontré récemment que certains caroténoïdes (lutéine et β -carotène) sont absorbés par les cellules intestinales par le biais de transporteurs membranaires intestinaux (SR-BI, CD36). Le rôle de ces transporteurs, et d'autres transporteurs candidats, sur l'absorption du lycopène est actuellement étudié à l'aide d'un modèle *in vitro* de cellules intestinales (voir le chapitre sur les études *in vitro*). L'hypothèse est formulée que différents variants génétiques de ces transporteurs pourraient coder pour des transporteurs avec des capacités différentes pour l'absorption du lycopène.

- L'efficacité de l'absorption dépend-elle de l'isomérisation *cis-trans* (Z/E) du lycopène ? On trouve le lycopène principalement sous forme d'isomères tout-trans dans les aliments. Inversement, il se retrouve principalement sous forme d'isomères-(Z) dans le sang et les tissus humains. La raison de ce paradoxe n'est pas comprise et l'hypothèse a été formulée que les isomères-(Z) sont mieux absorbés que l'isomère tout-trans. Ce sujet sera étudié à l'aide d'isotopes stables du lycopène.

- Quels sont les principaux métabolites du lycopène produits dans l'organisme ? Le lycopène est supposé exercer ses effets bénéfiques grâce à ses propriétés antioxydantes. Cependant, des résultats récents ont démontré qu'il peut aussi modifier l'expression génique dans plusieurs tissus. De plus, les chercheurs soupçonnent que ce ne serait pas la molécule de lycopène elle-même qui interagit avec les facteurs de transcription, mais plutôt ses métabolites. Le grand défi dans ce domaine est donc d'identifier ces métabolites dans les tissus humains.

- Quelle est la concentration de lycopène et de ses métabolites dans les tissus ? Comme mentionné ci-dessus, les métabolites de lycopène pourraient être responsables de certains effets biologiques du lycopène. Cependant, peu de données sont disponibles sur leur concentration dans les différents tissus humains. Ces données sont essentielles pour étudier les effets biologiques de ces molécules à des niveaux physiologiques de concentration.

- Quel est le rôle du lycopène dans l'activation des gènes ? L'hypothèse a été formulée que les métabolites du lycopène, probablement des acides apo-lycopénoïques, peuvent moduler l'expression génique. Cependant, quels gènes, dans quels tissus et dans quelle mesure ? Des études à l'aide de souris transgéniques et de puces à ADN effectuées au sein de LYCOCARD vont enrichir notre connaissance de cet important mécanisme d'action du lycopène.

- Quel est l'effet du lycopène sur le statut redox ? Le rôle de constituants antioxydants (principalement les polyphénols et les vitamines E et C) sur le statut redox reste un sujet de controverse. On suppose qu'un effet antioxydant de ces molécules est le mécanisme principal par lequel elles exercent leur effet bénéfique sur les maladies qui impliquent des radicaux libres. Cependant, de nombreuses études ne sont pas parvenues à démontrer cela sous des conditions physiologiques (ex : LDL physiologiquement enrichi de caroténoïdes). Les méthodes utilisées pour évaluer cet effet antioxydant ont été critiquées. Il est donc important de réévaluer l'effet antioxydant du lycopène à l'aide de méthodologies actualisées.

- Le lycopène améliore-t-il la fonction endothéliale ? Une des cibles biologiques sur laquelle le lycopène est supposé exercer ses effets protecteurs sur l'athérosclérose est l'endothélium des vaisseaux sanguins. Il sera donc pertinent d'étudier son rôle dans la fonction endothéliale.

LES ÉTUDES *IN VIVO* ONT ÉTÉ RÉPARTIES DE MANIÈRE À CORRESPONDRE AUX MODULES DE TRAVAUX (MT) SUIVANTS :

MT 15. Détermination de l'activation des récepteurs nucléaires par le lycopène, les isomères-(Z) /métabolites du lycopène et les préparations de tomate dans des animaux transgéniques (Dr R. Rühl, Université de Debrecen, Hongrie).

MT 16. Analyse du statut redox des cellules mononucléaires isolées à partir de fumeurs chroniques et de patients hypercholestérolémiques, avant et après absorption d'une alimentation riche en tomate (Dr P. Palozza, Université Catholique de Rome, Italie).

MT 17. Les effets des polymorphismes génétiques des transporteurs intestinaux du lycopène sur la biodisponibilité de celui-ci (Dr P. Borel, INRA/INSERM/Université de Marseille, France).

MT 18. Évaluation du stress oxydatif et du statut lipidique dans le plasma humain : influence de l'exposition à la fumée et de la consommation de lycopène (Dr G. Lowe, Université de Liverpool, Royaume Uni).

MT 19. Étude de l'isomérisation du lycopène dans le plasma humain en utilisant du lycopène marqué par un isotope stable (Dr V. Böhm, Université de Jena, Allemagne).

MT 20-21. Évaluation de la prévention de l'athérosclérose par le lycopène dans un modèle animal et chez les humains (Dr V. Stangl, Charité Berlin, Allemagne).

MT 22-23. Les effets de modes alimentaires enrichis en dérivés de la tomate (traditionnels et récemment mis sur le marché) sur des patients obèses et de poids normal (Dr A. Mordente, Nutriunit Rome, Italie).

Durant la première année, un modèle de souris transgénique a été établi pour étudier le métabolisme *in vivo* du lycopène. Des tomates contenant du lycopène marqué avec un isotope stable ont été cultivées pour être utilisées lors d'une étude clinique afin d'étudier l'isomérisation du lycopène *in vivo*. Un essai préliminaire sur des humains a été lancé pour mesurer la fonction endothéliale après consommation d'un dérivé de la tomate. Le recrutement de sujets était presque terminé pour un autre essai d'intervention sur des humains.





EFFET DE LA TRANSFORMATION INDUSTRIELLE SUR LES PROPRIETES BIOLOGIQUES DU LYCOPENE ET DES AUTRES ANTIOXYDANTS DE LA TOMATE

DR MARÍA JESÚS PERIAGO: Professeur en nutrition et sciences de l'alimentation. Responsable 2006-2007 du groupe de travail pour les études sur les produits alimentaires au sein de LYCOCARD.

Département de technologie alimentaire, des sciences de l'alimentation et de nutrition – Université de Murcie, Campus Universitario Espinardo – Espagne.

La tomate et ses dérivés sont les sources principales de lycopène dans l'alimentation occidentale. Bien qu'un rapport ait été suggéré entre la consommation de lycopène et les effets bénéfiques des tomates sur la santé humaine, il manque des informations détaillées sur l'accessibilité et la biodisponibilité du lycopène. Les études LYCOCARD sur les produits alimentaires incluent l'étude de la tomate et de ses dérivés de manière plus détaillée, l'objectif étant de récolter des informations tout au long de la chaîne alimentaire, depuis le champ de culture jusqu'à la table du consommateur. Ces essais permettront de répondre aux questions suivantes :

- Quels facteurs principaux déterminent la teneur en lycopène et autres composés bioactifs tels que les composés phénoliques, la vitamine C et les folates ? Les composés bioactifs peuvent être déterminés par plusieurs facteurs qui dépendent de la tomate et des conditions agronomiques. Des facteurs tels que la variété ou le cultivar, l'index de maturité et la température déterminent le taux de ces composés.

- De quelle manière les tomates peuvent-elles être manipulées avant et après récolte afin d'améliorer leur contenu en lycopène et autres composés bioactifs ? La maturation avant et après récolte peut déterminer le contenu total de lycopène et autres composés bioactifs. La température de stockage et l'application de rayons UV lors d'un traitement post-récolte peut également déterminer la teneur en antioxydants et particulièrement l'isomérisation du lycopène.

- Quelle est la contribution des différents composés antioxydants pour l'action antioxydante des tomates, en tenant compte de l'activité lipophile et hydrophile ? L'activité antioxydante hydrophile et lipophile des tomates dépend des principaux composés antioxydants présents dans l'extrait. Le lycopène est le composé lipophile principal, alors que la vitamine C est l'antioxydant hydrophile majeur. Les composés phénoliques et les folates présentent une activité antioxydante hydrophile.

- La tomate peut-elle prévenir l'oxydation de macromolécules (lipides, protéines et ADN) en utilisant un modèle *in vitro* ? La consommation de tomates et de dérivés de tomate augmente l'apport de composés antioxydants, qui exercent un effet antioxydant dans le corps humain en prévenant les dommages oxydatifs dans les macromolécules qui sont à l'origine de plusieurs maladies chroniques.

- De quelle manière la transformation industrielle et le stockage affectent-ils le taux total de lycopène et des composés antioxydants ainsi que l'isomérisation du lycopène ? Les dérivés de la tomate possèdent la plus grande quantité de lycopène et d'autres composés antioxydants, puisque la transformation industrielle concentre les tomates par une réduction de leur teneur en eau. Il est aussi généralement admis que la biodisponibilité du lycopène dans les dérivés de la tomate est plus importante que dans la tomate crue, en raison de l'effet de la transformation industrielle qui brise la structure cellulaire et accroît ainsi l'extraction du lycopène.

- Que se passe-t-il lors de la digestion gastrique et intestinale de tomates et de dérivés de la tomate ? L'accessibilité du lycopène et des autres composés antioxydants sera déterminée par le biais d'un modèle de digestion *in vitro* dans le but d'évaluer l'isomérisation du lycopène. La biodisponibilité sera aussi évaluée avec un modèle *in vitro* en utilisant une culture cellulaire.

- Serait-il possible de mettre au point un dérivé fonctionnel à base de tomate avec un effet avéré dans la prévention de maladies cardiovasculaires ? Avec toutes les informations scientifiques des études *in vitro*, *in vivo* et sur les produits alimentaires, les chercheurs et l'industrie agroalimentaire ont pour objectif de concevoir et de développer un dérivé de la tomate plus efficaces pour contribuer à la prévention du risque de maladies cardiovasculaires chez les européens.

LES ÉTUDES SUR LES PRODUITS ALIMENTAIRES ONT ÉTÉ RÉPARTIES DE MANIÈRE À CORRESPONDRE AUX MODULES DE TRAVAUX (MT) SUIVANTS :

- MT 24. Analyse des composés bioactifs des tomates (Dr M. J. Periago, Université de Murcie, Espagne, et J. Fernández, AGRAZ, Espagne).
- MT 25. Évaluation de l'activité antioxydante des tomates et des dérivés de la tomate (Dr P. Palozza, Université Catholique de Rome, Italie; Dr M. J. Periago, Université de Murcie, Espagne, et J. Fernández, AGRAZ, Espagne).
- MT 26. Recherche de métabolites *in vivo* du lycopène et études d'intervention humaine avec de nouveaux dérivés de la tomate. En partenariat avec l'Université de Jena (Dr V. Böhm).
- MT 27. Accessibilité et disponibilité des composés bioactifs (Dr C. Caris-Veyrat, INRA Avignon, France, et Dr M. J. Periago, Université de Murcie, Espagne).
- MT 28-29. Évaluation des composés de la tomate après transformation / Évaluation de la stabilité du lycopène pendant le stockage. Effet de la transformation des dérivés de la tomate et leur stockage sur la teneur en lycopène et en autres composés bioactifs – évaluation réalisée grâce à un partenariat entre l'Université de Murcie et deux transformateurs industriels de tomates : JUVER Alimentación S.L.U. (F. Hermosilla) et CONESA S.A. (R. Pérez).
- MT 30. Mise au point d'un dérivé de la tomate présentant de meilleures qualités nutritionnelles (Dr M. J. Periago, Université de Murcie, Espagne, F. Hermosilla, JUVER Alimentación S.L.U. Espagne, R. Pérez, CONESA S.A., et D. Cameron, Caledonian Science Press, Barcelone).

La première année a commencé par une formation pour permettre à tous les partenaires de ce groupe de travail d'utiliser les mêmes procédures analytiques. Ensuite, plusieurs variétés de tomate ont été analysées pour leur contenu en caroténoïdes, en composés phénoliques totaux, en vitamine C et en folates. Les premières expériences ont évalué l'effet antiprolifératif des extraits de tomate dans les cultures cellulaires. De plus, les effets de la transformation des tomates ont été comparés sur différents dérivés quant à leurs ingrédients bioactifs.





COMMUNICATION : FAIRE CONNAÎTRE LYCOCARD

SOPHIE COLVINE: Secrétaire Générale, AMITOM 2006-2007

Responsable du groupe de travail pour les modules de communication du projet LYCOCARD

(Association Méditerranéenne Internationale de la Tomate), Cabinet Cirema, 37 lot les Valérianes, 84700 Sorgues, France.

La communication d'informations sur l'existence du projet, de ses objectifs, de son rôle et de ses résultats fait partie intégrante du projet LYCOCARD. Depuis le début, des efforts majeurs ont été investis afin que la communauté scientifique, l'industrie de transformation de la tomate, les organismes de soins et le grand public concerné soient tenus au courant à travers un grand réseau d'activités de communication. Ceci c'est traduit par la création d'un site web du projet, ainsi que par des publications et des communiqués de presse envoyés par tous les partenaires du projet.

Durant la première année du projet, les principales actions ont été :

La création du site web du projet, www.lycocard.com. La section Extranet donne des informations sur l'état des lieux et sur le consortium. Les résultats du projet seront ajoutés au fur et à mesure de la progression du programme. La section Intranet (espace membres) propose aux membres du consortium d'échanger des informations en toute confidentialité et en toute sécurité.

La publication d'une brochure au format A3 sur la présentation du projet en mai 2006 : cette brochure a été largement distribuée par des membres du consortium et son contenu, traduit en plusieurs langues, est téléchargeable en fichier PDF sur le site.

La création **d'affiches de présentation** en plusieurs langues, **de bannières** et **d'une présentation PowerPoint** qui a été utilisée par des membres du projet pour présenter celui-ci lors d'événements scientifiques et industriels. Plusieurs membres du consortium ont présenté des **communiqués de presse**, publié **des articles** dans leurs publications internes ou sur leurs sites web, et organisé des rencontres et/ou des conférences de presse où ils ont présenté le consortium. Ils ont eu un impact majeur et ont été largement distribués, ce qui a résulté en un grand nombre d'articles dans des magazines et sur des sites web et en plusieurs émissions à la radio et à la télévision.

Grâce au financement d'AMITOM, partenaire n°12 de LYCOCARD, les éditions Caledonian Science Press, partenaire n°15, ont créé, conçu et publié un nouveau magazine destiné aux consommateurs (numéro 1, 16 pages entièrement en couleur en français) intitulé « Tomate et Santé », qui contient un article de deux pages dédié à LYCOCARD et une interview d'une page avec Catherine Caris-Veyrat (de l'INRA). Le tirage a été de 5000 exemplaires et ce magazine a été utilisé pour accompagner une conférence de presse lors de la foire agroalimentaire du SIAL à Paris, le 25 octobre 2006, à laquelle ces trois partenaires ont participé. Le magazine a été largement distribué aux médias dans toute la France et l'Europe. Distribué sous forme de dossier de presse, il a encouragé beaucoup de journalistes à publier des articles dans les mois qui ont suivi le SIAL.

Le livre **Tomates, Lycopène et santé humaine**, Prévenir les maladies chroniques (publié en octobre 2006 par le partenaire 15 du consortium LYCOCARD Caledonian Science Press) contenait un chapitre sur LYCOCARD rédigé par le coordinateur du projet le Dr. Volker Böhm. Ce tout premier livre de référence couvrant l'étendue du sujet reliant le lycopène, les tomates et les dérivés de la tomate aux questions de santé humaine a été édité par une équipe de scientifiques de renommée internationale de 12 pays. Le premier tirage de 5000 exemplaires a été vendu dans le monde entier.

EVÈNEMENTS FUTURS

Au cours des douze prochains mois, il sera possible d'apprendre plus sur le projet de différentes manières et notamment il sera possible de rencontrer les chercheurs de LYCOCARD lors des événements suivants :

Conférence Européenne de Nutrition, Paris (France), 10-13 juillet 2007:

www.fens2007.org

Lors de cet événement, les premiers résultats et les études en cours seront présentés pendant une session spéciale « LYCOCARD : L'investigation du rôle du lycopène dans la prévention des maladies chroniques ».

Journée de la Tomate, Parme (Italie), 18 octobre 2007:

www.fiereparma.it

Les premiers résultats et les études futures du projet LYCOCARD, avec une attention particulière sur la collaboration entre les scientifiques et les 4 PME industrielles membres du consortium, seront présentés lors d'une conférence visant particulièrement l'industrie de transformation de la tomate, organisée dans le cadre de la conférence Tomato Day à Parme le 18 octobre 2007 (10 heures à 13 heures).

Les scientifiques de LYCOCARD présenteront également leurs travaux à :

FAV HEALTH 2007 – – 2^{ème} symposium international sur les effets sur la santé humaine des fruits et des légumes, Houston (Texas), 9-13 octobre 2007

<http://favhealth2007.tamu.edu/>

8^{ème} Congrès International de la Tomate Transformée, Toronto (Canada), 8-11 juin 2008

www.worldtomatocongress.com

15^{ème} Symposium International sur les Caroténoïdes, Okinawa (Japan), 22. – 27. Juni

2008 www.carotenoidsociety.org

Tomato+Health® -



Une nouvelle plateforme de dissémination en ligne (www.TomatoAndHealth.com) a été développée par le partenaire 15, Caledonian Science Press. Ce site, affilié au projet LYCOCARD, a été conçu comme un magazine sur la santé et la nutrition en ligne pour des audiences multiples. Le format a été développé après un premier magazine imprimé Tomate & Santé édité en octobre 2006. Financé initialement extérieurement au projet comme activité de dissémination « hors cadre », le site a déjà capturé l'intérêt de l'industrie de transformation de la tomate en Europe et dans le monde. La version anglaise du site sera lancée pendant l'été. Pour plus d'information lovehearts@tomatoandhealth.com

Pour plus d'informations et pour des mises à jours régulières sur le projet LYCOCARD, visitez :

www.lycocard.com





seit 1558

www2.uni-jena.de/biologie/ieu/ew-eng/



Institut National de la Recherche Agronomique

www.avignon.inra.fr



www.ljmu.ac.uk/bml/

Inserm

www.inserm.fr



www.inran.it



www.juver.com



www.agraz.com



Caledonian Science Press

www.caledoniansciencepress.com

CHARITÉ CAMPUS MITTE

www.charite.de/herz/



www.biochem.dote.hu



www.um.es/dp-tecnologia-alimentos



www.rm.unicatt.it



www.herzstiftung.de



www.amitom.org



www.e-conesa.com



Pour plus de détails, contactez :

claudia@lycocard.com

Projet Intégré financé par la Commission Européenne dans le cadre du 6^{ème} programme cadre

www.lycocard.com



Tomato+Health[®]

Tomate+Santé est un tout nouveau magazine en ligne sur la santé publique et la nutrition. Une ressource Internet, d'accès libre, répondant à la demande pour des conseils diététiques impartiaux. Rempli d'informations et des derniers résultats de la recherche pour les professionnels de la santé et les groupes de patients, des de nombreuses de recettes attractives pour les enfants ainsi que des jeux et des puzzles, des menus méditerranéens savoureux, des astuces de cuisine, des recettes mp3 et le programme TV de cuisine Tomate super-rapide

www.tomatoandhealth.com

www.tomateysalud.es

www.pomodoroosalute.it

www.tomateundgesundheit.de

www.tomateetsante.com

Mise en ligne en anglais, Été 2007