

***Territoires du vin***

ISSN : 1760-5296

: Université de Bourgogne

10 | 2019

Vigne, vin, alimentation, santé

# Induction de la différenciation neuronale par deux polyphénols présents dans le régime méditerranéen : le resvératrol et l'apigénine

Article publié le 16 octobre 2019.

**Amira Namsi, Aline Yammine, Thomas Nury, Dominique Vervandier-Fasseur, Amira Zarrouk, Olfa Masmoudi-Kouki, Norbert Latruffe Gérard Lizard**

🔗 <http://preo.u-bourgogne.fr/territoiresduvin/index.php?id=1728>

Licence CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Amira Namsi, Aline Yammine, Thomas Nury, Dominique Vervandier-Fasseur, Amira Zarrouk, Olfa Masmoudi-Kouki, Norbert Latruffe Gérard Lizard, « Induction de la différenciation neuronale par deux polyphénols présents dans le régime méditerranéen : le resvératrol et l'apigénine », *Territoires du vin* [], 10 | 2019, publié le 16 octobre 2019 et consulté le 22 juillet 2024. Droits d'auteur : [Licence CC BY 4.0 \(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). URL : <http://preo.u-bourgogne.fr/territoiresduvin/index.php?id=1728>

La revue *Territoires du vin* autorise et encourage le dépôt de ce pdf dans des archives ouvertes.

PREO

PREO est une plateforme de diffusion [voie diamant](#).

# Induction de la différenciation neuronale par deux polyphénols présents dans le régime méditerranéen : le resvératrol et l'apigénine

## ***Territoires du vin***

Article publié le 16 octobre 2019.

10 | 2019

Vigne, vin, alimentation, santé

**Amira Namsi, Aline Yammine, Thomas Nury, Dominique Vervandier-Fasseur, Amira Zarrouk, Olfa Masmoudi-Kouki, Norbert Latruffe Gérard Lizard**

🌐 <http://preo.u-bourgogne.fr/territoiresduvin/index.php?id=1728>

Licence CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

---

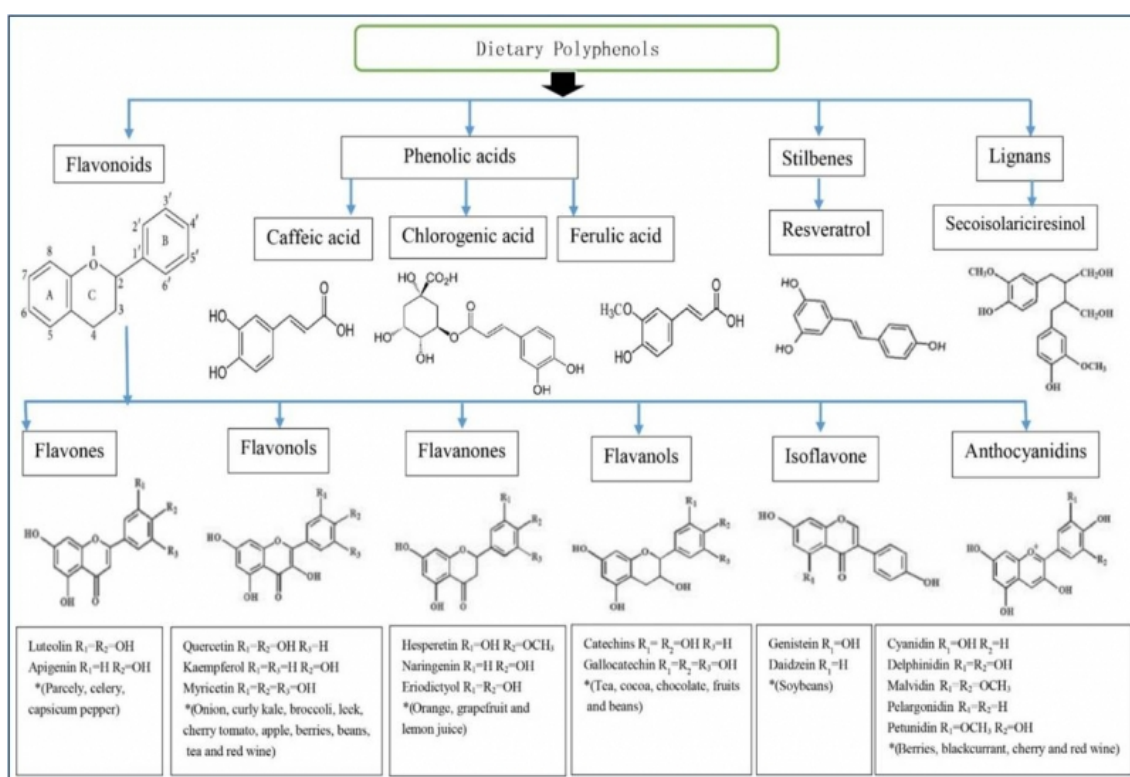
## Remerciements

---

Avec la collaboration de : Hélène Greige-Georges, Laboratoire de Recherche Molécules Bioactives, Faculté des Sciences, Université Libanaise, Beyrouth, Liban (contributeur), Lizette Auezova, Laboratoire de Recherche Molécules Bioactives, Faculté des Sciences, Université Libanaise, Beyrouth, Liban (contributeur), Anne Vejux, Equipe Bio-PeroxiL, 'Biochimie du Peroxysome, Inflammation et Métabolisme Lipidique' (EA7270) / Université Bourgogne Franche-Comté (contributeur).

- 
- 1 Les polyphénols appartiennent à une famille de composés phytochimiques qui figurent parmi les plus abondants dans le règne végétal. Ils sont le résultat du métabolisme secondaire des plantes par deux voies métaboliques fondamentales: la voie shikimate et la voie acétate<sup>1</sup>. Il existe actuellement environ 8 000 polyphénols différents, répartis en au moins dix classes différentes en fonction de leur structure chimique (Figure 1). Les polyphénols sont classés en i) flavo-

noïdes, incluant les flavones (apigénine), les flavonols (quercétine, kaempférol), les flavanones (hespérétine, Engeletin) , les flavanols (catéchine, épicatechine, épigallocatechine), les isoflavones (génistéine, daidzéine) et les anthocyanidines (cyanidine) et ii) non-flavonoïdes tels que les acides phénoliques (groupes de composés dérivés des acides benzoïque et hydroxycinnamique où figurent l'acide caféique, l'acide chlorogénique et l'acide ferulique), les stilbènes (comme le resvératrol) et les lignanes (comme le sécoisolaricirésinol); les tanins sont des polymères de flavonoïdes <sup>2</sup>.



**Figure 1: Place du resvératrol et de l'apigénine dans la classification des polyphénols. Le resvératrol, sous sa forme cis et trans, est un polyphénol de la classe des stylbènes. L'apigénine est un polyphénol de la classe des flavonoïdes et de la sous-classe des flavones**

2 Les polyphénols, qui présentent un intérêt nutritionnel en tant que micronutriments, sont particulièrement abondants dans plusieurs aliments (légumes, fruits), les huiles (huiles d'argan et d'olive) et les boissons (vins rouges) associées au régime méditerranéen. Il existe de nombreuses preuves provenant d'études *in vitro*, de modèles animaux et d'études cliniques soutenant que les polyphénols pourraient

avoir des activités géroprotectrices (activités anti-vieillessement) ainsi que des effets cytoprotecteurs (effets protecteurs vis-à-vis du stress oxydant, de l'inflammation et/ou de la mort cellulaire), en particulier dans les maladies liées à l'âge (Figure 2): maladies cardiovasculaires, maladies des yeux (cataracte, dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)) et certaines maladies chroniques (maladies inflammatoires de l'intestin, polyarthrite rhumatoïde) associées ou non à une augmentation des taux d'oxystérols (dérivés oxydés du cholestérol) <sup>3</sup>. Dans ces différents types de maladies, les polyphénols exerceraient leurs activités géroprotectrices et/ou cytoprotectrices en agissant sur le contrôle des dysfonctionnements mitochondriaux, du stress oxydant, de l'inflammation, de l'angiogenèse et de la mort cellulaire <sup>4,5</sup>.

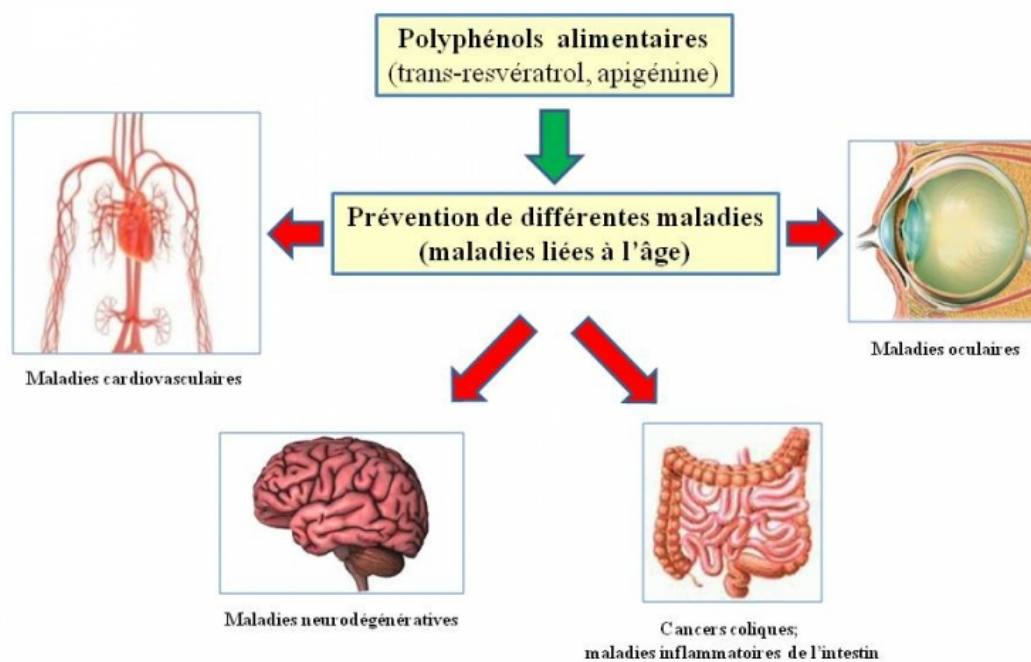


Figure 2; Namsi A et coll

Figure 2: Polyphénols et prévention des maladies liées à l'âge. Plusieurs études, en particulier réalisées *in vitro*, suggèrent que les polyphénols parmi lesquels figurent le resvératrol et l'apigénine sont potentiellement bénéfiques vis-à-vis de nombreuses maladies liées à l'âge : maladies cardiovasculaires, maladies neurodégénératives, cancers coliques et maladies inflammatoires (maladies inflam-

**matoires de l'intestin, polyarthrite rhumatoïde) ainsi que certaines maladies oculaires comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).**

- 3 Au niveau du cerveau, les polyphénols pourraient prévenir l'oxytose, un type de mort cellulaire induit par le stress oxydant pouvant intervenir dans la neurodégénérescence <sup>6,7</sup>. Il existe également de nombreuses preuves que plusieurs polyphénols ont des propriétés anti-tumorales (blocage du cycle cellulaire, induction de l'apoptose, prévention des métastases) <sup>8</sup>. Il existe aussi des preuves récentes démontrant que les polyphénols (en particulier le trans-resvératrol, un polyphénol de la famille des stilbènes, que l'on trouve dans les raisins, et certains fruits rouges tels que les mûres) ont des propriétés différenciantes sur plusieurs types de cellules: adipocytes, cellules hématopoïétiques, cellules souches mésenchymateuses du cordon ombilical humain, cellules cancéreuses (thyroïde, glioblastome, colon), fibroblastes de poumon humain, kératinocytes, cardiomyoblastes embryonnaires et myoblastes <sup>9,10,11,12,13,14</sup>. Il existe aussi plusieurs preuves d'après lesquelles de nombreux composants alimentaires du régime méditerranéen (curcumin, trans-resvératrol, acides gras polyinsaturés (AGPI)) et de régimes alimentaires enrichis en polyphénols et AGPI sont en mesure d'activer la neurogenèse dans le cerveau des adultes.
- 4 Il est donc séduisant de penser que des approches nutritionnelles, des aliments fonctionnels enrichis en polyphénols, ou des polyphénols fonctionnalisés (polyphénols couplés à des nanoparticules), ou encore micro- ou nano-encapsulés pourraient offrir des perspectives prometteuses pour stimuler la neurogenèse chez les seniors en particulier pour lutter contre certaines maladies neurodégénératives (maladie d'Azheimer, maladie de Parkinson) et le déclin cognitif <sup>15,16</sup>.
- 5 En outre, plusieurs polyphénols, y compris des flavonoïdes et des non flavonoïdes ont des effets neurotropes: ils stimulent la survie neuronale et favorisent la croissance des neurites *in vitro*, une caractéristique de la différenciation neuronale <sup>17</sup>. Les flavonoïdes sont également capables d'induire une différenciation neuronale des cellules souches embryonnaires de souris et des cellules souches pluripotentes humaines <sup>18</sup>. Globalement, ces données corroborent les effets neurotrophiques des polyphénols et la capacité des polyphénols à imiter les fonctions de facteurs neurotrophiques qui sont une famille de peptides et de petites protéines ('brain derived neurotrophic fac-

tor' (BDNF), 'nerve growth factor' (NGF)) et octadécaneuropeptide (ODN)) capables de favoriser la croissance, la survie et / ou la différenciation des neurones en développement et des neurones matures<sup>17</sup>. Contrairement aux composés peptidiques tels que les neurotrophines, les polyphénols ne sont pas dégradés dans le tractus intestinal et peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique. Ils pourraient donc potentiellement être utilisés comme agents thérapeutiques dans des pathologies neurodégénératives associées à une perte neuronale et nécessitant ainsi de stimuler la neurogenèse, telles que les accidents ischémiques cérébraux, les maladies d'Alzheimer et de Parkinson<sup>17, 19, 20</sup>.

- 6 À l'heure actuelle, alors que l'on considère que les polyphénols peuvent avoir des activités neuroprotectrices, les connaissances sont encore limitées **i)** sur la capacité de ces molécules à favoriser la différenciation neuronale et **ii)** sur les voies de signalisation qu'ils activent au cours de la différenciation. Le resvératrol sous sa forme trans, qui est un élément important du régime méditerranéen, aurait des propriétés antioxydantes et anti-tumorales, mais ses effets en tant qu'inducteur de plasticité neurale sont encore débattus<sup>21</sup>. Quant à l'apigénine (un composé chimique de la famille des flavones, une sous-classe des flavonoïdes), il s'agit d'un polyphénol majeur du persil, qui est également largement consommé dans le régime alimentaire méditerranéen, principalement au Moyen-Orient. L'apigénine est également présente dans le thym, le romarin, le céleri et la camomille; ce polyphénol est également présent dans le miel<sup>22</sup> ainsi que dans l'huile d'olive<sup>23</sup>. À l'heure actuelle, il a été démontré que l'apigénine modulait la transmission GABAergique et glutamatergique dans des neurones corticaux en culture<sup>24</sup>. Des effets neuroprotecteurs, anti-amyloïdogènes et neurotrophiques de l'apigénine ont aussi été décrits dans un modèle murin de maladie d'Alzheimer<sup>13</sup>. Ces effets étaient associés à une activation de la protéine de liaison aux éléments de réponse de l'adénosine monophosphate (CREB), caractérisée par un taux accru de CREB phosphorylé<sup>13</sup>.
- 7 Au laboratoire, dans le cadre de nos travaux sur la neurodégénérescence, nous avons étudié la capacité de polyphénols à imiter l'action de composés neurotrophiques (cytoprotection et / ou différenciation). Nous avons recherché si deux polyphénols majeurs présents dans le régime alimentaire méditerranéen (trans-resvératrol et apigé

nine) induisaient une différenciation neuronale caractérisée par la formation de dendrites et d'axones en utilisant des cellules de neuroblastome murin N2a. Ces dernières sont des cellules cholinergiques qui se différencient en cellules cholinergiques ou dopaminergiques en fonction des conditions de culture <sup>25,26</sup>. Fait intéressant, les cellules N2a expriment le récepteur PAC1, membre de la superfamille des récepteurs couplés à la protéine G (GPCR), y compris les récepteurs métabotropiques qui se lient à l'ODN <sup>27,28</sup>. PAC1 et les membres de la famille des GPCR activent les voies de signalisation dépendantes de l'adényl cyclase / AMPc / PKA et de la phospholipase C (PLC) / DAG / PKC <sup>29,30</sup>. Le récepteur PAC1 déclenche également l'activation de plusieurs autres cascades de protéines kinases telles que ERK1/2, JNK1/2, MAPK p38 et PKB <sup>31,32</sup>. Les cellules N2a ont la capacité de lier le polypeptide d'activation de l'adénylate cyclase hypophysaire (PACAP), qui est largement distribué dans le cerveau et les organes périphériques et qui présente une grande affinité pour le récepteur PAC1 <sup>33, 34,35</sup>. Les cellules N2a peuvent également être utilisées pour étudier d'autres neuropeptides ou molécules naturelles ou synthétiques capables d'interagir avec les récepteurs de la superfamille des GPCR.

- 8 Ainsi, les cellules N2a constituent un modèle approprié pour étudier la différenciation neuronale et identifier les voies de signalisation associées à ce processus.
- 9 Le modèle de cellules N2a a donc été utilisé pour évaluer les effets du trans-resvératrol et de l'apigénine sur la différenciation neuronale. Sur les cellules N2a, il a été montré que le trans-resvératrol et l'apigénine induisent la formation de dendrites et d'axones, prolongements du neurone qui conduit le signal électrique du corps cellulaire vers les zones synaptiques.. Ces résultats démontrent une activité biologique de ces polyphénols sur les cellules nerveuses. Ainsi, le trans-resvératrol et l'apigénine induisent une différenciation neuronale et présentent de ce fait une activité neurotrophique (favorisant la croissance, la survie et / ou la différenciation des neurones) considérée comme bénéfique pour le fonctionnement cérébral. Les résultats expérimentaux sont présentés en détail dans le Journal 'Diseases' <sup>33</sup>.
- 10 Les résultats que nous avons obtenus démontrent donc de nouvelles propriétés des polyphénols en mettant en évidence leur capacité à agir sur les neurones ce qui constitue une nouvelle allégation nutritionnelle pour ces micronutriments. Les polyphénols, souvent pré-

sents en quantités importantes dans le régime méditerranéen, ouvrent donc de nouvelles perspectives (via leurs activités neurotrophiques) dans le cadre de la plasticité neuronale en médecine régénérative pour prévenir et traiter des maladies neurodégénératives.

## Remerciements

- 11 Amira Namsi, Dominique Vervandier-Fasseur, Hélène Greige-Georges, Lizette Auezova, Amira Zarrouk, Norbert Latruffe, Anne Vejux et Gérard Lizard sont membres de l'Association Nutrition Méditerranéenne et Santé (NMS : <http://bioperoxil.u-bourgogne.fr/45-non-categorise/182-association-nms.html> ). Ce travail a été présenté sous forme de communication orale au Colloque International 'Vigne, vin, alimentation et santé' Héraklion, Crète, 22-26 mai 2018 organisé par la chaire UNESCO 'Culture et Tradition du Vin' de l'Université de Bourgogne. Les auteurs remercient Nathalie Bancod pour l'aide apportée dans la mise en page de la bibliographie.

- 
- 1 Claudine MANACH, Augustin SCALBERT, Christine MORAND, Christian REMESY, Liliana JIMENEZ, « Polyphenols: food sources and bioavailability » , *The American Journal of Clinical Nutrition*, n° 79, 2004, Issue 5, p. 727-747.
- 2 Daniele DEL RIO, Ana RODRIGUEZ-MATEOS, Jeremy P.E. SPENCER, Massimiliano TOGNOLINI, Gina BORGES, Alan CROZIER, « Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases » *Antioxidants & Redox Signaling*, n° 18, 2013, p. 1818-1892
- 3 Antonio CILLA, Amparo ALEGRIA, Alessandro ATTANZIO, Guadalupe GARCIA-LLATAS, Luisa TESORIERE, Maria A. LIVREA, « Dietary phytochemicals in the protection against oxysterol-induced damage » *Chemistry and Physics of Lipids* , n° 207, 2017, part B, p. 192-205
- 4 Swapna UPADHYAY and Madhulika DIXIT, « Role of polyphenols and other phytochemicals on molecular signaling » *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, n° 2015, 2015, 504253.
- 5 Valentina CARITO, Mauro CECCANTI, Luigi TARANI, Giampiero FERRAGUTI, George N. CHALDAKOV, Marco FIORE, « Neurotrophins' modulation



by olive polyphenols » *Current Medicinal Chemistry*, n° 23, 2016, p. 3189-3197.

6 Shirlee TAN, David SCHUBERT, Pamela MAHER, « Oxytosis: A novel form of programmed cell death » *Current Topics in Medicinal Chemistry*, n° 1, 2001, Issue 6, p. 497-506.

7 Sebastian SCHAFFER, Gunter P. ECKERT, Simone SCHMITT-SCHILLIG, Walter E. MÜLLER, « Plant foods and brain aging: a critical appraisal » *Local Mediterranean Food Plants and Nutraceuticals*, n° 59, 2006, p. 86-115.

8 Monika GORZYNIK-DEBICKA, Paulina PRZYCHODZEN, Francesco CAPPELLO, Alicja KUBAN-JANKOWSKA, Antonella Marino GAMMAZZA, Narcyz KNAP, Michal WOZNIAK and Magdalena GORSKA-PONIKOWSKA, « Potential health benefits of olive oil and plant polyphenols » *International Journal of Molecular Sciences*, n° 19(3), 2018, p. 686.

9 Hee Joon KANG, Yeo-Kyu YOUN, Mi-Kyoung HONG and Lee Su KIM, « Antiproliferation and redifferentiation in thyroid cancer cell lines by polyphenol phytochemicals » *Journal of Korean Medical Science*, n° 26(7), 2011, p. 893-899.

10 Jacques KAMINSKI, Allan LANÇON, Virginie AIRES, Emeric LIMAGNE, Esmerina TILI, Jean-Jacques MICHAILLE, Norbert LATRUFFE, « Resveratrol initiates differentiation of mouse skeletal muscle-derived C2C12 myoblasts » *Biochemical Pharmacology*, n° 84, 2012, Issue 10, p. 1251-1259

11 Norbert LATRUFFE, Jean-Pierre RIFLER, « Bioactive polyphenols from grapes and wine emphasized with resveratrol » *Current Pharmaceutical Design*, n° 19, 2013, p. 6053-6063.

12 Hao LI, Yaodong LIU, Yumin JIAO, Anchen GUO, Xiaoxue XU, Xianjun QU, Shuo WANG, Jizong ZHAO, Ye LI, Yong CAO, « Resveratrol sensitizes glioblastoma-initiating cells to temozolomide by inducing cell apoptosis and promoting differentiation » *Oncology Reports*, n° 35, 2016, p. 343-351.

13 Le ZHAO, Jun-Li WANG, Rui LIU, Xiao-Xu LI, Jian-Fei LI and Lu ZHANG, « Neuroprotective, anti-amyloidogenic and neurotrophic effects of apigenin in an Alzheimer's disease mouse model » *Molecules*, n° 18, 2013, p. 9949-9965.

14 Li GUO, Liang WANG, Li WANG, Shi YUN-PENG, Jing-jing ZHOU, Zong-mao ZHAO, De-Pei LI, « Resveratrol induces differentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells into neuron-like cells » *Stem Cells International*, n° 2017, 2017, article 1651325.

- 15 Jasjeet Kaur SAHNI, Sihem DOGGUI, Javed ALI, Sanjula BABOOTA, Lé DAO, Charles RAMASSAMY, « Neurotherapeutic applications of nanoparticles in Alzheimer's disease » *Journal of Controlled Release*, n° 152, 2011, Issue 2, p. 208-231.
- 16 Shibu M POULOSE, Marshall G MILLER, Tammy SCOTT, Barbara SHUKITT-HALE, « Nutritional factors affecting adult neurogenesis and cognitive function » *Advances in Nutrition*, n° 8, 2017, p. 804-811.
- 17 Fatemeh MOOSAVI, Razieh HOSSEINI, Luciano SASO, Omidreza FIRUZI, « Modulation of neurotrophic signaling pathways by polyphenols » *Drug Design, Development and Therapy*, n° 10, 2016, p. 23-42.
- 18 Silvia Lima COSTA, Victor Diogenes Amaral SILVA, Cleide DOS SANTOS SOUZA, Cleonice Creusa SANTOS, Irmgard PARIS, Patricia MUÑOZ, Juan SEGURA-AGUILAR, « Impact of plant-derived flavonoids on neurodegenerative diseases » *Neurotoxicity Research*, n° 30, 2016, Issue 1, p. 41-52.
- 19 Masaaki AKAGI, Nobuaki MATSUI, Haruka AKAE, Nana HIRASHIMA, Nobuyuki FUKUISHI, Yoshiyasu FUKUYAMA, Reiko AKAGI, « Nonpeptide neurotrophic agents useful in the treatment of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease » *Journal of Pharmacological Sciences*, n° 127, 2015, Issue 2, p. 155-163.
- 20 Jian-Cheng ZHANG, Hang XU, Yin YUAN, Jia-Yi CHEN, Yu-Jing ZHANG, Yun LIN, Shi-Ying YUAN, « Delayed Treatment with green tea polyphenol egcg promotes neurogenesis after ischemic stroke in adult mice » *Molecular Neurobiology*, n° 54, 2017, Issue 5, p. 3652-3664.
- 21 Gisele Pereira DIAS, Graham COCKS, Mário Cesar DO NASCIMENTO BEVILAQUA, Antonio Egidio NARDI, Sandrine THURET, « Resveratrol: a potential hippocampal plasticity enhancer » *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, n° 2016, 2016, 9651236.
- 22 Ibrahim KHALIL, Siti Amrah SULAIMAN, Lâid BOUKRAË, « Antioxidant properties of honey and its role in preventing health disorders » *The Open Nutraceuticals Journal*, n° 3, 2010, p. 6-16.
- 23 Massimo RICCIUTELLI, Shara MARCONI, Maria Chiara BOARELLI, Giovanni CAPRIOLI, Gianni SAGRATINI, Roberto BALLINI, Dennis FIORINI, « Olive oil polyphenols: a quantitative method by high-performance liquid-chromatography-diode-array detection for their determination and the assessment of the related health claim » *Journal of Chromatography A*, n° 1481, 2017, p. 53-63.

- 24 Gabriele LOSI, Giulia PUIA, Giorgio GARZON, Maria C.de VUONO, Mario BARALDI, « Apigenin modulates GABAergic and glutamatergic transmission in cultured cortical neurons » *European Journal of Pharmacology*, n° 502, 2004, Issues 1-2, p. 41-46.
- 25 Naoya KOJIMA, Nobuyuki KUROSAWA, Tatsunari NISHI, Nobuo HANAI, Shuichi TSUJI, « Induction of cholinergic differentiation with neurite sprouting by de novo biosynthesis and expression of GD3 and b-series gangliosides in Neuro2a cells » *The Journal of Biological Chemistry*, n° 269, 1994, p. 30451-30456.
- 26 Roger G. TREMBLAY, Marianna SIKORSKA, Jagdeep K.SANDHU, Patricia LANTHIER, Maria RIBECCO-LUTKIEWICZ, Mahmud BANI-YAGHOUB, « Differentiation of mouse Neuro 2A cells into dopamine neurons » *Journal of Neuroscience Methods*, n° 186, 2010, Issue 1, p. 60-66.
- 27 Erminio COSTA, Alessandro GUIDOTTI « Diazepam binding inhibitor (DBI): a peptide with multiple biological actions » *Life Sciences*, n° 49, 1991, Issue 5, p. 325-344.
- 28 Yosra HAMDY, Hadhemi KADDOUR, David VAUDRY, Seyma BAHDOUDI, Salma DOUIRI, Jérôme LEPRINCE, Helene CASTEL, Hubert VAUDRY, Marie-Christine TONON, Mohamed AMRI, Olfa MASMOUDI-KOUKI, « The octadecaneuropeptide ODN protects astrocytes against hydrogen peroxide-induced apoptosis via a PKA/MAPK-dependent mechanism » *The PLoS One*, n° 7(8)2012, e42498.
- 29 Louise DICKSON, Keith FINLAYSON, « VPAC and PAC receptors: From ligands to function » *Pharmacology & Therapeutics*, n° 12, 2009, p. 294-316.
- 30 David VAUDRY, Anthony FALLUEL-MOREL, Steve BOURGAULT, Magali BASILLE, Delphine BUREL, Olivier WURTZ, Alain FOURNIER, Billy K. C. CHOW, Hitoshi HASHIMOTO, Ludovic GALAS, Hubert VAUDRY, « Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide and its receptors: 20 years after the discovery » *Pharmacological Reviews*, n° 61 (3), 2009, p. 283-357.
- 31 Alessandro CASTORINA, Soraya SCUDERI, Agata Grazia D'AMICO, Filippo DRAGO, Velia D'AGATA, « PACAP and VIP increase the expression of myelin-related proteins in rat schwannoma cells: involvement of PAC1/VPAC2 receptor-mediated activation of PI3K/Akt signaling pathways » *Experimental Cell Research*, n° 322, 2014, Issue 1, p. 108-121.
- 32 Takahiro HIRABAYASHI, Tomoya NAKAMACHI, Seiji SHIODA, « Discovery of PACAP and its receptors in the brain » *The Journal of Headache and Pain*,

n° 19(1), 2018, p. 28.

33 Amira NAMSI, Thomas NURY, Haitem HAMDOUNI, Aline YAMMINE, Anne VEJUX, Dominique VERVANDIER-FASSEUR, Norbert LATRUFFE, Olfa MASMOUDI-KOUKI, Gérard LIZARD, « Induction of neuronal differentiation of murine N2a cells by two polyphenols present in the mediterranean diet mimicking neurotrophins activities: resveratrol and apigenin (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30037152>)», *Diseases*. 2018; 6(3). .

---

### Français

To prevent neurodegeneration associated to aging or observed in numerous neurodegenerative diseases, it can be of interest to favor neuronal differentiation of immature and pluripotent stem cells. ODN, produced by astrocytes, is an endozepine generated through the proteolytic cleavage of the diazepam binding inhibitor (DBI). ODN stimulates neurogenesis in the adult mouse brain and prevents apoptosis associated with oxidative stress. Retinoic acid (RA) triggers the differentiation of numerous cell types, including nerve cells. Apigenin (API), present in parsley, rosemary, and honey, promotes the differentiation of B104 rat neuronal cells. Resveratrol (RSV), a major compound found in red wine, activates neuronal differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells via SIRT1. RA, API and RSV cross the blood brain barrier. In the context of neuroprotection, it is therefore of interest to compare the differentiating capacities and the toxicity of these molecules. The most relevant molecules will be the one strongly inducing differentiation with no cytotoxic side effects. To this end, murine neuronal N2a cells were used and cultured with different concentrations of ODN (10<sup>-16</sup>M – 10<sup>-8</sup>M), retinoic acid (RA: 6.25µM–50µM), resveratrol (RSV: 6.25µM–50µM) and API (6.25µM–50µM) for 48 h without or with 10% fetal bovine serum (FBS). Neuronal differentiation was morphologically (presence of dendrites and axons) and cytologically (presence of Nissl bodies) evaluated. Cell viability was determined by staining with fluoresceine diacetate (FDA). The presence of metabolically active axons was evaluated by Mitotracker staining. Neuronal differentiation was much more efficient in the absence of serum (AR (61%) > ODN (37%) ≥ RSV (37%) > API (33%)). At concentrations inducing differentiation, no cytotoxicity was observed for ODN or RSV, API was slightly toxic, RA induces a marked cytotoxicity. For ODN, metabolically active neurons were observed. Thus, polyphenols present in the Mediterranean diet (RSV, API) could contribute to prevent neurodegeneration and are therefore of high interest in regenerative medicine.

**Amira Namsi**

Equipe Bio-PeroxiL, 'Biochimie du Peroxysome, Inflammation et Métabolisme Lipidique' (EA7270) / Université Bourgogne Franche-Comté / Inserm, Dijon, France et Université Tunis El Manar, Faculté des Sciences de Tunis, UR/11ES09, Laboratoire 'Neurophysiologie Fonctionnelle et Pathologie', 2092 Tunis, Tunisie

**Aline Yammine**

Equipe Bio-PeroxiL, 'Biochimie du Peroxysome, Inflammation et Métabolisme Lipidique' (EA7270) / Université Bourgogne Franche-Comté / Inserm, Dijon, France / Laboratoire de Recherche Molécules Bioactives, Faculté des Sciences, Université Libanaise, Beyrouth, Liban

**Thomas Nury**

Equipe Bio-PeroxiL, 'Biochimie du Peroxysome, Inflammation et Métabolisme Lipidique' (EA7270) / Université Bourgogne Franche-Comté / Inserm, Dijon, France

**Dominique Vervandier-Fasseur**

Institut de Chimie Moléculaire (ICMUB UMR 6302), Université Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France

**Amira Zarrouk**

Université de Monastir, LR12ES05 / Lab-NAFS 'Nutrition – Aliments Fonctionnels & Maladies Vasculaires', Monastir, Tunisie – Faculté of Médecine, Lab. de Biochimie, Sousse, Tunisie

**Oifa Masmoudi-Kouki**

Université Tunis El Manar, Faculté des Sciences de Tunis, UR/11ES09, Laboratoire 'Neurophysiologie Fonctionnelle et Pathologie', 2092 Tunis, Tunisie

**Norbert Latruffe**

Equipe Bio-PeroxiL, 'Biochimie du Peroxysome, Inflammation et Métabolisme Lipidique' (EA7270) / Université Bourgogne Franche-Comté

**Gérard Lizard**

Equipe Bio-PeroxiL, 'Biochimie du Peroxysome, Inflammation et Métabolisme Lipidique' (EA7270) / Université Bourgogne Franche-Comté