



HAL
open science

Évaluer la santé grâce à la forme des mitochondries

Abdel Aouacheria, Sophie Charrasse

► **To cite this version:**

Abdel Aouacheria, Sophie Charrasse. Évaluer la santé grâce à la forme des mitochondries. Éric Fouil-land, Françoise Gourmelon. Explorer l'environnement. Des solutions pour innover., CNRS Edition, 2024, 978-2-271-15236-7. hal-04697364

HAL Id: hal-04697364

<https://hal.science/hal-04697364v1>

Submitted on 13 Sep 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Évaluer la santé grâce à la forme des mitochondries

Abdel Aouacheria, Sophie Charrasse

ISEM, Institut des Sciences de l'Évolution de Montpellier, Département Biologie Santé et Société, Equipe EVAS, UMR 5554, CNRS, IRD, EPHE, Université de Montpellier, France.

abdel.aouacheria@umontpellier.fr

Comment évaluer les effets de l'exposome ?

La majeure partie de l'humanité vit dans un environnement pollué (air, eau, sols), nos lieux de vie et de travail (où l'on passe 90 % de nos journées) étant deux à cinq fois plus pollués que l'extérieur. La pollution de l'air, notamment, est responsable d'une augmentation massive du nombre de décès prématurés, de maladies cardio-vasculaires et d'affections respiratoires. La pollution produit également d'autres effets négatifs sur la biodiversité, les écosystèmes et les rendements agricoles, engendrant des coûts économiques, sociaux et de bien-être élevés. Les manifestations visibles de la pollution ne sont que la face émergée de l'iceberg. Les épidémiologistes et les toxicologues n'ont pu évaluer les risques délétères que d'une fraction seulement du « creuset chimique » dans lequel nous évoluons. La toxicité de la majorité des 350 000 nouvelles molécules produites depuis 1960 reste peu caractérisée et les effets issus des mélanges de ces molécules sont rarement étudiés, faute de systèmes expérimentaux idoines. L'impact de l'environnement se combine à celui du mode de vie, donnant lieu au concept d'*exposome* défini comme la totalité des expositions auxquelles un individu est soumis tout au long de sa vie. Comment évaluer ses effets ?

Les centrales énergétiques de nos cellules : des sentinelles

Pour répondre, il peut être utile de disposer d'un indicateur suffisamment général capable de nous dire si nos cellules (ou celles d'un autre organisme) sont en bonne santé ou au contraire en danger de mort, c'est-à-dire un indicateur mesurant la nocivité et pas seulement la toxicité. Ce baromètre existe : il s'agit des mitochondries, les centrales énergétiques des cellules eucaryotes, dont la forme change en cas de stress ou de situation adverse (comme une exposition à des toxiques ou dans certaines maladies). Dans les cellules saines, les mitochondries sont plutôt tubulaires et interconnectées, comme un réseau routier. Au contraire, dans les cellules stressées ou provenant de tissus malades, le mitochondriome (l'ensemble des mitochondries d'une cellule) est fragmenté en une constellation de mitochondries solitaires, qui produisent moins d'énergie et vont pousser les cellules au suicide. La forme des mitochondries reflétant leur fonctionnalité, la caractérisation de leur morphologie permet de faire le lien entre des événements déclencheurs et la mort de la cellule et de l'organisme.

Des tests toxicologiques sans expérimentation animale

L'analyse, par imagerie quantitative et automatisée, de la morphologie des mitochondries dans des cellules vivantes, permet un diagnostic rapide et efficace de leur état de santé. L'analyse d'images s'effectue par le développement d'une composante logicielle en trois générations successives : MitoShape[®], MitoTouch[®], MitoRadar[®]. La dernière version de notre logiciel permet de caractériser très finement les réseaux intracellulaires de mitochondries, à l'aide d'une batterie de 104 descripteurs (incluant la taille des mitochondries, leur rondeur ou leur degré de connectivité ou de fractalité). Les images sont segmentées grâce à une intelligence artificielle, et les résultats intègrent des statistiques avancées et des

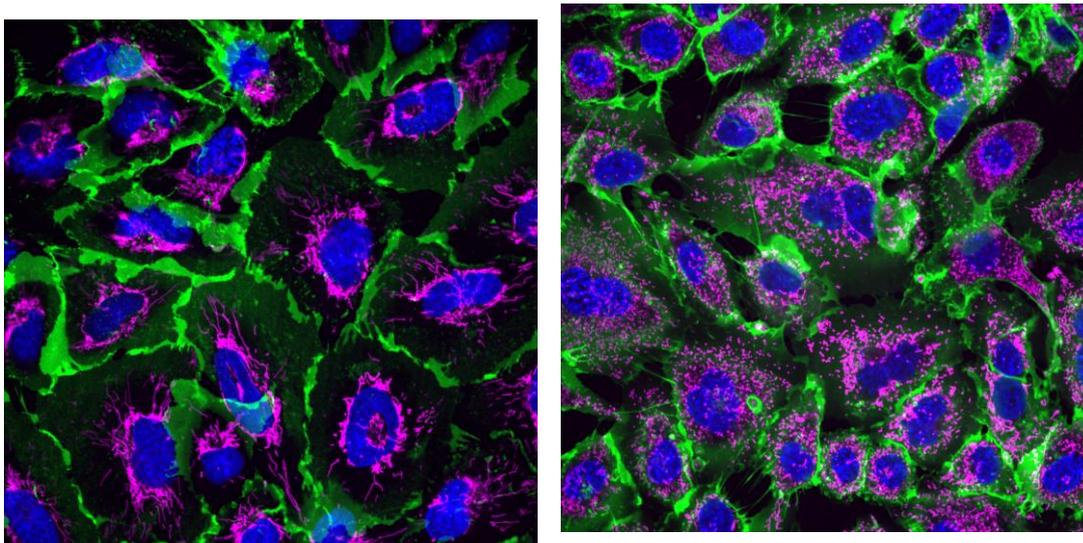
représentations graphiques innovantes. Grâce à cet outil, il est aujourd'hui possible de tester l'effet délétère de nombreux polluants, seuls ou en combinaison, et d'identifier des actifs naturels ou de petites molécules capables de protéger les cellules des dommages induits par des substances toxiques. C'est également une alternative aux expériences sur les animaux.

De la recherche fondamentale à la valorisation

Les marchés et applications sont ceux de la toxicologie prédictive et environnementale, de la cosmétique et de la santé (avec en particulier la découverte de « mito-signatures » pouvant servir de marqueurs pour des tests biologiques). Une stratégie de développement à trois étages peut être envisagée : d'abord, la valorisation du logiciel d'analyse d'images MitoRadar[®] auprès d'entreprises spécialisées dans la prestation de services de R&D, d'industries pharmaceutiques, de sociétés de biotechnologie et de fabricants de microscopes ; ensuite, l'identification d'ingrédients actifs pouvant entrer dans la composition de produits cosmétiques, à l'instar de l'Algophagyl[®] (un extrait issu de la microalgue *Chlorella sorokiniana*) précédemment développé grâce à MitoShape[®] par la société SILAB (d'autres principes actifs étant en cours d'analyse par l'entreprise CLARIANT grâce au logiciel MitoTouch[®]) ; enfin, les collectivités territoriales, acteurs publics et associatifs, bureaux d'étude en environnement-santé et promoteurs immobiliers peuvent être intéressés. L'objectif est de tirer parti de prélèvements locaux (air, eau, sols) pour conduire des tests de nocivité cellulaire renseignant sur la qualité de l'environnement dans un espace-temps donné, le but étant d'apporter à la société civile et aux politiques une aide à la décision par exemple pour l'achat d'une maison ou l'implantation d'une école, en pointant les sources de pollution et leurs effets délétères potentiels. Enfin, cela peut également s'avérer utile pour prévenir l'intoxication de la faune sauvage et domestique, dans une perspective « une seule santé » liant santé animale et santé humaine.

Références bibliographiques

- Charrasse S, Racine V, Saint-Omer C, Poquillon T, Lionnard L, Ledru M, Gonindard C, Delaunois S, Kissa K, Frye RE, Pastore M, Reynes C, Frechet M, Chajra H, Aouacheria A. Quantitative imaging and semiotic phenotyping of mitochondrial network morphology in live human cells. *PLoS One*. 2024 Mar 28;19(3):e0301372. doi: 10.1371/journal.pone.0301372. PMID: 38547143; PMCID: PMC10977735.
- Charrasse S, Poquillon T, Saint-Omer C, Pastore M, Bordignon B, Frye RE, Reynes C, Racine V, Aouacheria A. Quantitative assessment of mitochondrial morphology relevant for studies on cellular health and environmental toxicity. *Comput Struct Biotechnol J*. 2023 Nov 10;21:5609-5619. doi: 10.1016/j.csbj.2023.11.015. PMID: 38047232; PMCID: PMC10690410.
- Frye RE, Lionnard L, Singh I, Karim MA, Chajra H, Frechet M, Kissa K, Racine V, Ammanamanchi A, McCarty PJ, Delhey L, Tippett M, Rose S, Aouacheria A. Mitochondrial morphology is associated with respiratory chain uncoupling in autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry*. 2021 Oct 13;11(1):527. doi: 10.1038/s41398-021-01647-6. PMID: 34645790; PMCID: PMC8514530.
- Jugé R, Breugnot J, Da Silva C, Bordes S, Closs B, Aouacheria A. Quantification and Characterization of UVB-Induced Mitochondrial Fragmentation in Normal Primary Human Keratinocytes. *Sci Rep*. 2016 Oct 12;6:35065. doi: 10.1038/srep35065. PMID: 27731355; PMCID: PMC5059735.



Dynamique des mitochondries et réponse au stress. Les mitochondries (en violet) forment la plateforme de signalisation au niveau de laquelle les signaux délétères convergent, que ce soit en provenance du monde chimique, physique ou microbien, lorsque les cellules sont exposées à des toxiques ou dans les tissus malades. Nos outils permettent de mesurer automatiquement la morphologie et l'architecture des mitochondries ainsi que leurs réseaux, à partir d'images de microscopie confocale. Cellules humaines de poumon cultivées *in vitro* en conditions basales (à gauche : les mitochondries apparaissent allongées et connectées entre elles) ou en présence de CCCP, un puissant poison (à droite : le réseau est fragmenté et les mitochondries ponctuées).

Source de financement de l'étude

Le projet a bénéficié de subventions de recherche octroyées par la Fondation ARC pour la recherche contre le cancer, la Ligue contre le cancer (Comité du Gard), l'i-site MUSE (KIM « Biomarkers and Therapy », le CNRS (dotation annuelle) et le programme de prématuration de CNRS Innovation.

Nom des partenaires académiques et non académiques de l'étude

Ce programme de recherche a fait l'objet de contrats de collaboration établis avec deux industries cosmétiques (2013-2016: SILAB; 2019-2021: CLARIANT) ainsi qu'avec le Phoenix Children's Hospital (University of Arizona, USA). L'expertise de deux plateformes technologiques Biocampus de l'Université de Montpellier, Montpellier Ressources Imagerie (MRI) et StatABio, ont également été nécessaires à la réalisation du projet.