

Mutations génétiques et maladies mitochondriales : quelles connexions ?

Le 8 octobre 2024

Dr. (PhD) Joyce El Hokayem

Document réservé exclusivement aux professionnels de santé

Objectif

Comprendre le fonctionnement de la mitochondrie, les différentes causes des maladies mitochondriales et comment la micro-immunothérapie peut aider à améliorer la fonction mitochondriale en modulant l'inflammation et la réponse immunitaire.

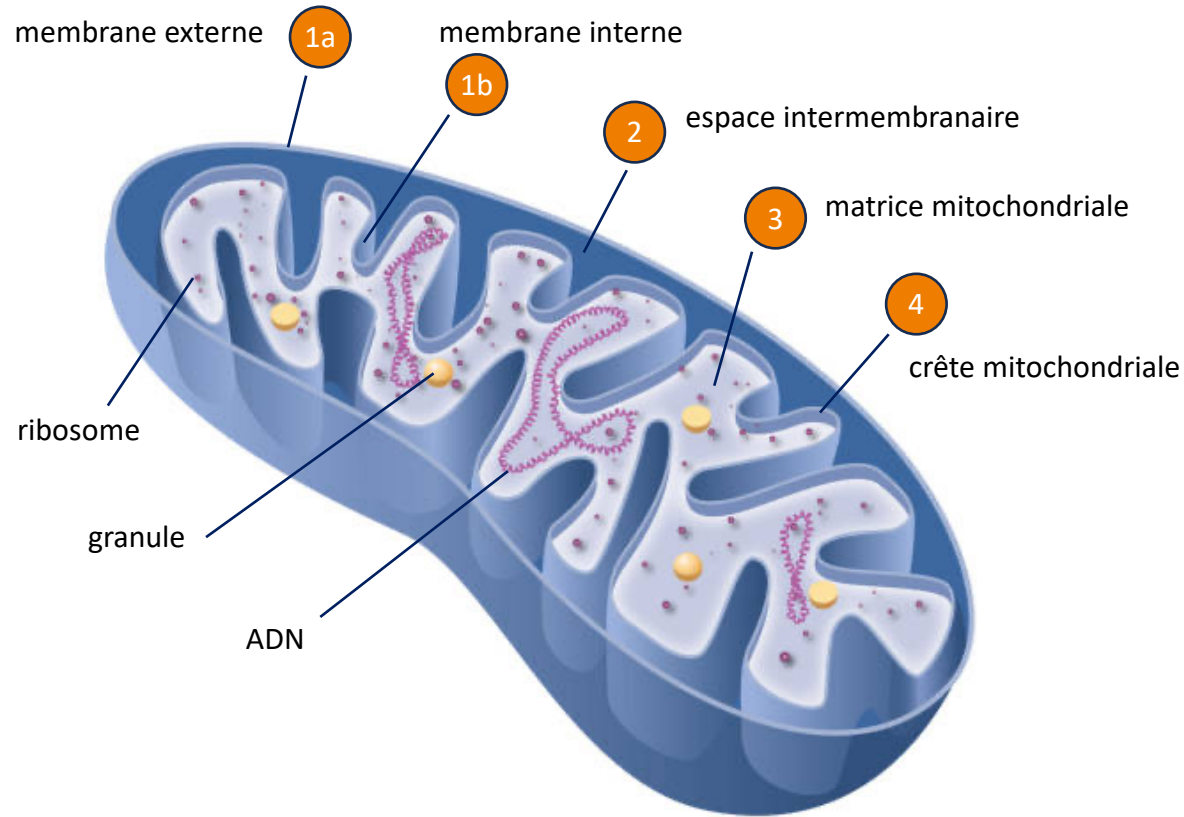
Programme

- chapitre 1 : généralités et rappels sur la mitochondrie et son fonctionnement (données chiffrées, physiopathologie, etc.)
- chapitre 2 : conséquences sur le système immunitaire (et comment celui-ci fait face)
- chapitre 3 : favoriser l'environnement du système immunitaire
- chapitre 4 : agir sur l'immunité avec la micro-immunothérapie
- chapitre 5 : exemple pratique

1

Rappels et généralités sur le fonctionnement de la mitochondrie

Structure de la mitochondrie



1. La double membrane :

- a) Membrane externe : lisse et perméable
- b) Membrane interne : plissée, forme des structures appelées crêtes mitochondriales

2. L'espace intermembranaire --> rôle dans le gradient de protons, production d'ATP

3. La matrice mitochondriale : ADNmt circulaire

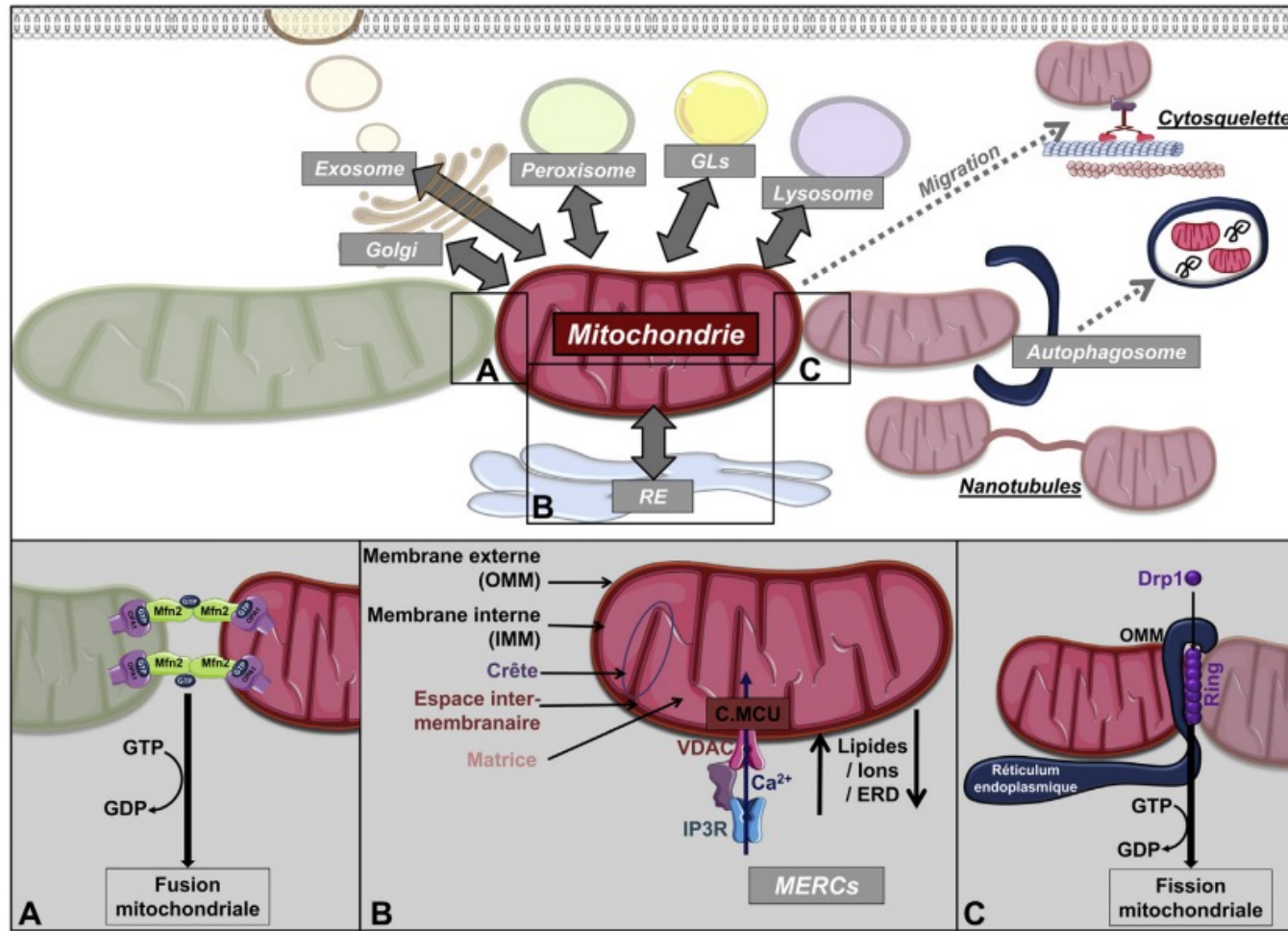
4. Les crêtes mitochondriales : réactions biochimiques, ATP synthase

La mitochondrie --> centrale énergétique --> production d'ATP

Plongeons au cœur de la mitochondrie



B-A-BA de la mitochondrie



Le Réticulum endoplasmique (RE) interagit avec la mitochondrie dans des micro-domaines appelés MERCs. Ces zones permettent des échanges ioniques, lipidiques et d'ERC déterminants dans la régulation du métabolisme cellulaire. Les mitochondries fusionnent entre-elles (Fig. A) ou fissionnent (Fig. C) en fonction de l'environnement cellulaire.

Légende:

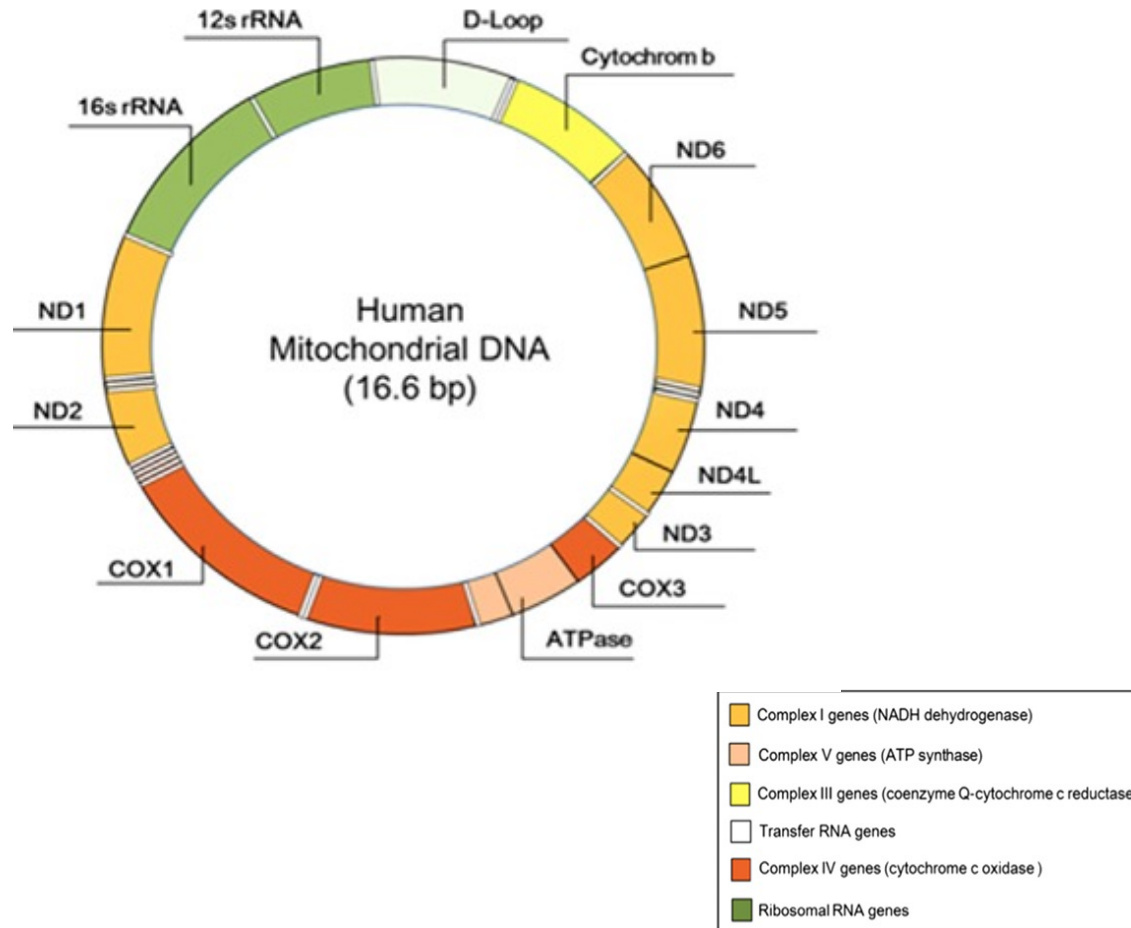
- MCU : complexe mitochondrial calcium uniporter
- Drp1 : Dynamin-related protein 1
- ERD : espèces réactives du dioxygène
- GDP : guanosine diphosphate
- GLs : gouttelettes lipidiques
- GTP : guanosine-5'-triphosphate
- IP3R : Inositol trisphosphate receptor
- MERCs : Mitochondria-endoplasmic reticulum contacts
- Mfn2 : Mitofusin 2
- OPA1 : mitochondrial dynamin like GTPase
- RE : réticulum endoplasmique
- VDAC : Voltage Dependent Anion Channel
- ERC: Endoplasmic Reticulum Contacts

Principaux organites qui interagissent et communiquent avec la mitochondrie

Source : Figure prise de l'article d'Arthur Bassot et al., 2023
(<https://doi.org/10.1016/j.cnd.2022.12.003>)

ADN mitochondriale

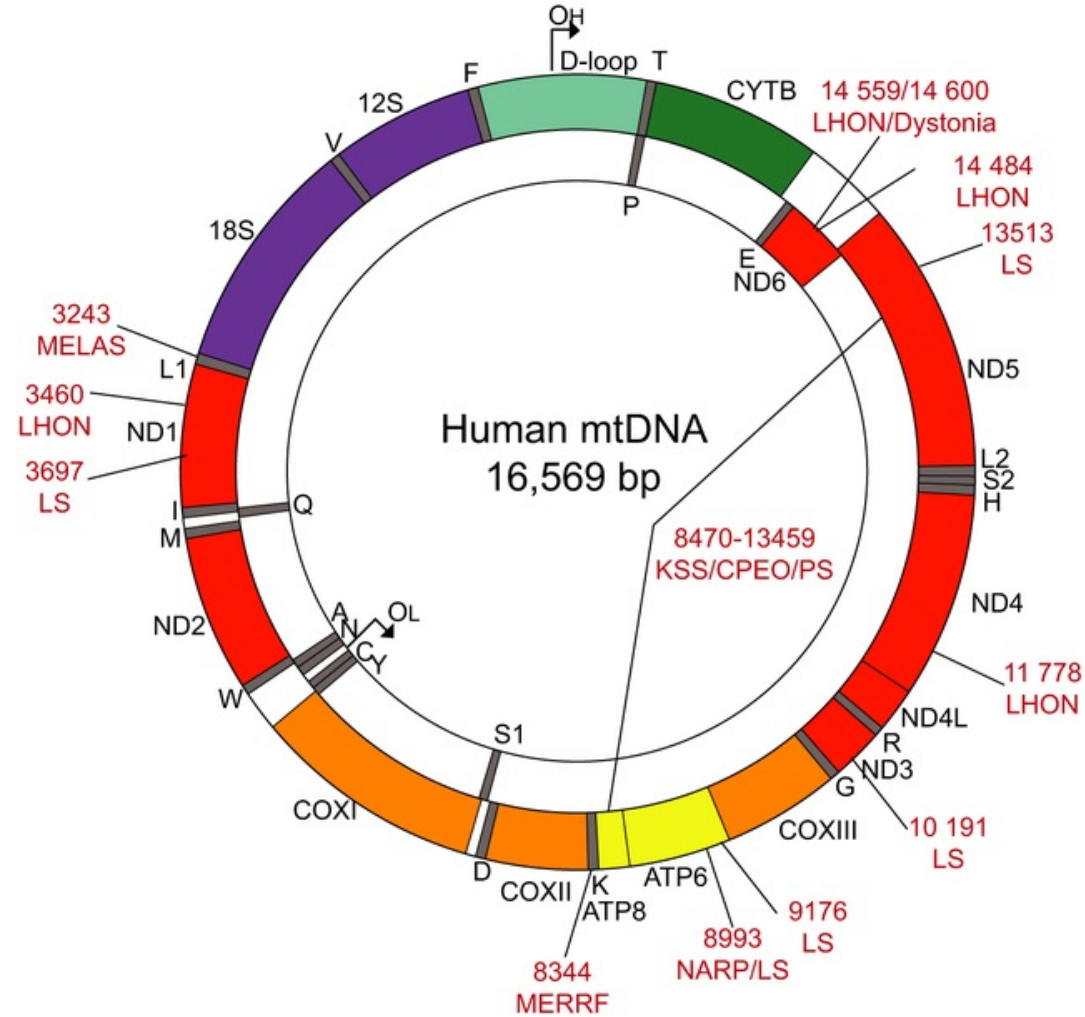
Représentation schématique de l'ADNmt



Légende:

- Les couleurs correspondent aux gènes codant pour les différents complexes et les ARN de transfert et ribosomiaux
- La région D Loop, région non codante mais impliquée dans la réplication de l'ADN mt ou sa transcription, est le siège de polymorphismes génétiques associés à un risque ou à une protection vis-à-vis de pathologies variées.

Représentation de l'ADNmt avec différentes mutations



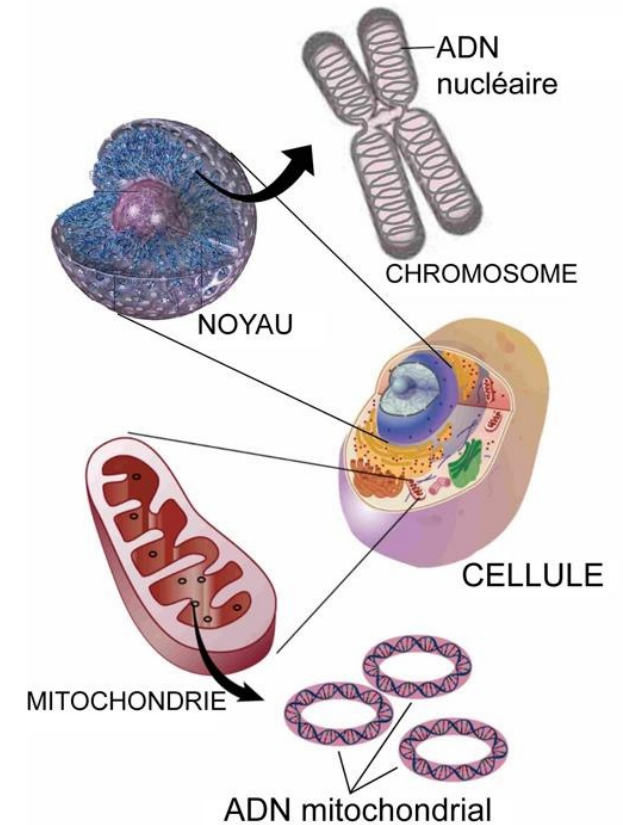
Tester les mitochondries

❖ Séquençage

Étudier l'ADN mitochondrial combine à la fois des techniques classiques de biologie moléculaire (extraction, PCR, séquençage) et des outils bio-informatiques pour analyser les variations génétiques

❖ Mesurer Activité enzymatique : cycle de Krebs et la chaîne respiratoire mitochondriale

- **Spectrophotomètre** : mesure l'activité enzymatique
- **Oxygraphe (Chambre de respiration)** : mesure la consommation d'oxygène des cellules ou des mitochondries isolées
- **Appareils de bioluminescence (Luminomètre)** : mesure la production d'ATP
- **Western blot et ELISA (Lecteur de microplaques)** : mesure la quantité de protéines enzymatiques
- **HPLC (Chromatographie Liquide Haute Performance)** : analyse les métabolites du cycle de Krebs
- **Fluorimètre** : mesure les changements dans la polarisation de la membrane mitochondriale



Source: <https://www.observatoire-poissons-seine-normandie.fr/lexique/adn-mitochondrial/>

Données - Chiffres - Exemple

- ❖ Selon un rapport de l'Institut Pasteur en Octobre 2021, incidence de 1/5000 naissances et en France, on estime qu'il y a 200 nouveaux cas par an.
- ❖ Maladies génétiques rares caractérisées par un défaut de la chaîne respiratoire
- ❖ Plan clinique pouvant affecter tous les organes
- ❖ **Syndrome MELAS** (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes)
 - **Forme sévère**, affecte environ 15% des patients symptomatiques, âge entre 2 et 40 ans
 - **Symptômes**: survenue d'épisodes neurologiques déficitaires mimant un AVC pouvant être associés épilepsie, déclin cognitif, intolérance à l'effort, migraines, vomissements récurrents, surdité, neuropathie périphérique et petite taille
 - **80% des cas** : mutation m.3243A>G dans le gène MT-TL1 de l'ADNmt
- ❖ **Syndrome MIDD** (Maternally Inherited Diabetes and Deafness) : **forme la plus modérée**, associe un diabète sucré et/ou une surdité de transmission maternelle et représente 30% des cas.

Les formes intermédiaires correspondent à des maladies multisystémiques combinant différentes atteintes : neurologique, musculaire, cardiaque, ophtalmologique, gastrointestinale, rénale....



Dysfonctionnements mitochondriaux et leurs effets

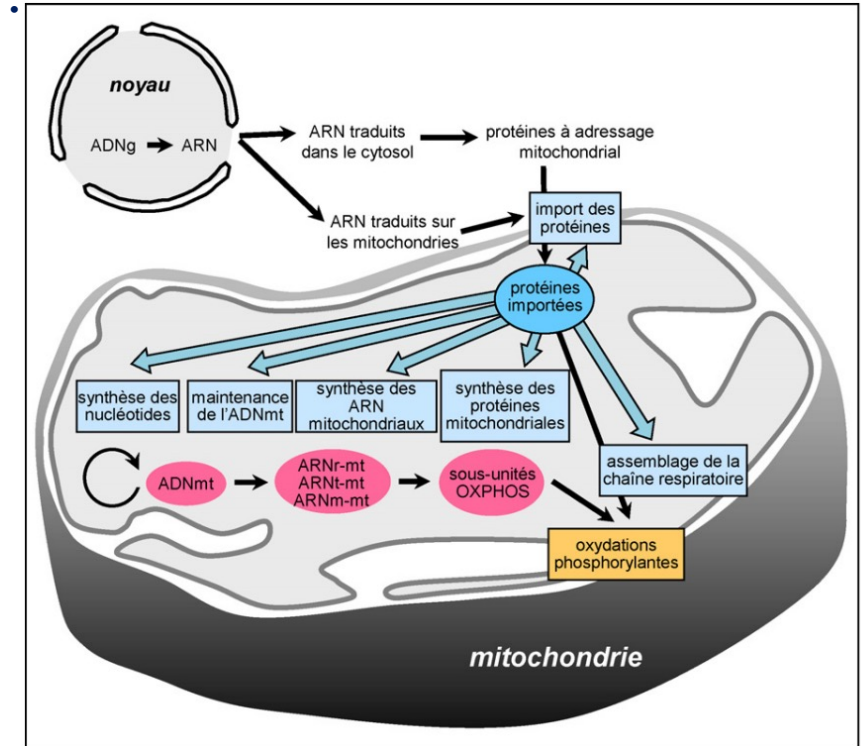
Facteurs pouvant avoir un impact négatif sur la fonction mitochondriale :

- Activation immunitaire incontrôlée
- Stress oxydatif important
- Perte d'efficacité des systèmes antioxydants
- Carence en micronutriments essentiels
- Stress psychologique et physique
- Toxines et polluants (par exemple, métaux lourds, additifs, etc.)
- Inflammations
- Effets secondaires des thérapies et médicaments

Une fonctionnalité mitochondriale réduite peut entraîner :

- Perte du potentiel transmembranaire électrique et du gradient de pH des mitochondries
- Modifications de la chaîne de transport d'électrons
- Diminution du transport des métabolites basiques vers les mitochondries

Un simple dysfonctionnement mitochondrial peut jouer un rôle crucial dans de nombreuses maladies chroniques



La chaîne respiratoire résulte de l'expression concertée de plusieurs centaines de gènes

Source : S. Loublier et al., 2009, DOI: [10.1016/j.immbio.2009.08.002](https://doi.org/10.1016/j.immbio.2009.08.002)

Les maladies primaires et secondaires liées au dysfonctionnement de la mitochondrie

MALADIES PRIMAIRES

Myopathies mitochondriales :

- ophtalmoplégie (OEPC)
- syndrome de Kearns-Sayre (SKS)

Encéphalomyopathies mitochondriales :

- encéphalopathie mitochondriale et neurogastrointestinale (MELAS et MNGIE)
- épilepsie myoclonique (MERRF)
- syndromes de Barth, de Leigh et de Pearson
- neuropathies (NARP, NOHL)



Troubles métaboliques et cardiovasculaires :

- diabète
- insuffisance cardiaque

Maladies neurodégénératives :

- maladies d'Alzheimer, d'Huntington, de Parkinson
- sclérose latérale amyotrophique (SLA)
- démence frontotemporale (DFT)

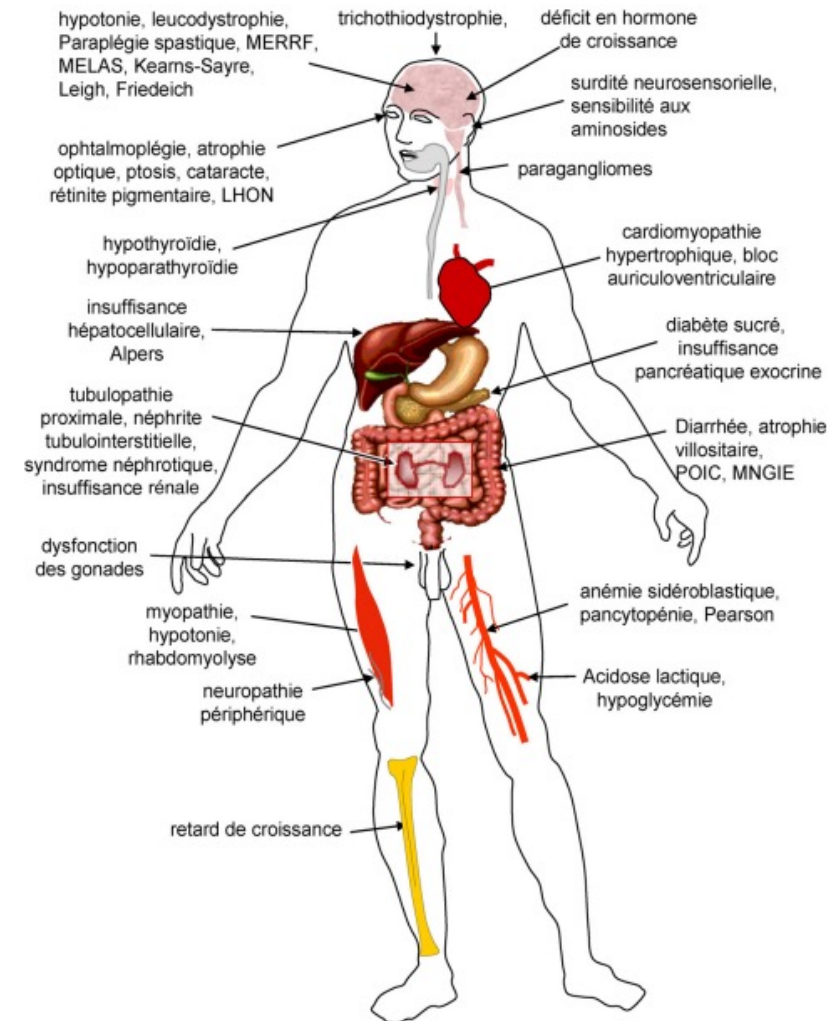
Autres :

- cancers
- tble. anxieux, bipolaires, schizophrénie
- vieillissement et sénescence
- encéphalomyélite myalgique (EM/SFC)
- sarcopénie

MALADIES SECONDAIRES

Maladies mitochondriales - Résumé

Les maladies mitochondriales
d'origine génétique peuvent
atteindre de nombreux organes



Source : S. Loublier et al., 2009, DOI: 10.1016/j.immbio.2009.08.002

2

Conséquences sur le système immunitaire

Maladies mitochondriales et conséquences sur l'immunité

Clinical Evidence of Immune Involvement in Disease

Neuroinflammation in LS, mitochondrial leukoencephalopathy, FRDA

LHON/MS coincidence

B-cell hyperplasia in *AIFM1* encephalomyelopathy

Gliosis and meningeal CD8(+) T-cells in *POLG1*

Inflammatory cytokines in Barth syndrome, *POLG1*

Oligoclonal bands in *POLG1* CSF

Immune Stress and Symptoms

Co-incidence of infection and onset

Co-incidence of infection and periods of deterioration/symptom progression

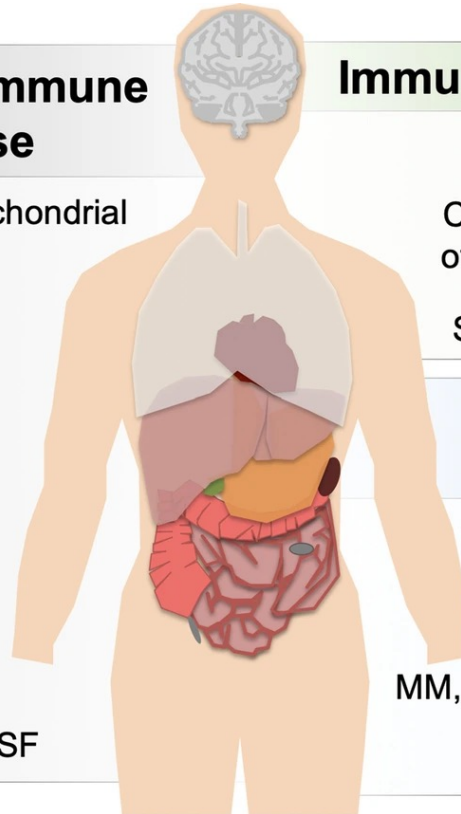
Symptom co-incidence with infection

Disease Attenuation with Immune Modulation

IVIG in LS, mitochondrial myopathy, other forms of GMD

Corticosteroids in MELAS, MNGIE, MM, mitochondrial leukoencephalopathy

Rapamycins in LS, MELAS



Impact sur la fonction immunitaire

Les mitochondries jouent un rôle crucial dans le fonctionnement du système immunitaire :

- production d'énergie nécessaire aux cellules immunitaires
- régulation de la réponse immunitaire innée et adaptative

Un dysfonctionnement mitochondrial peut perturber ces processus immunitaires.

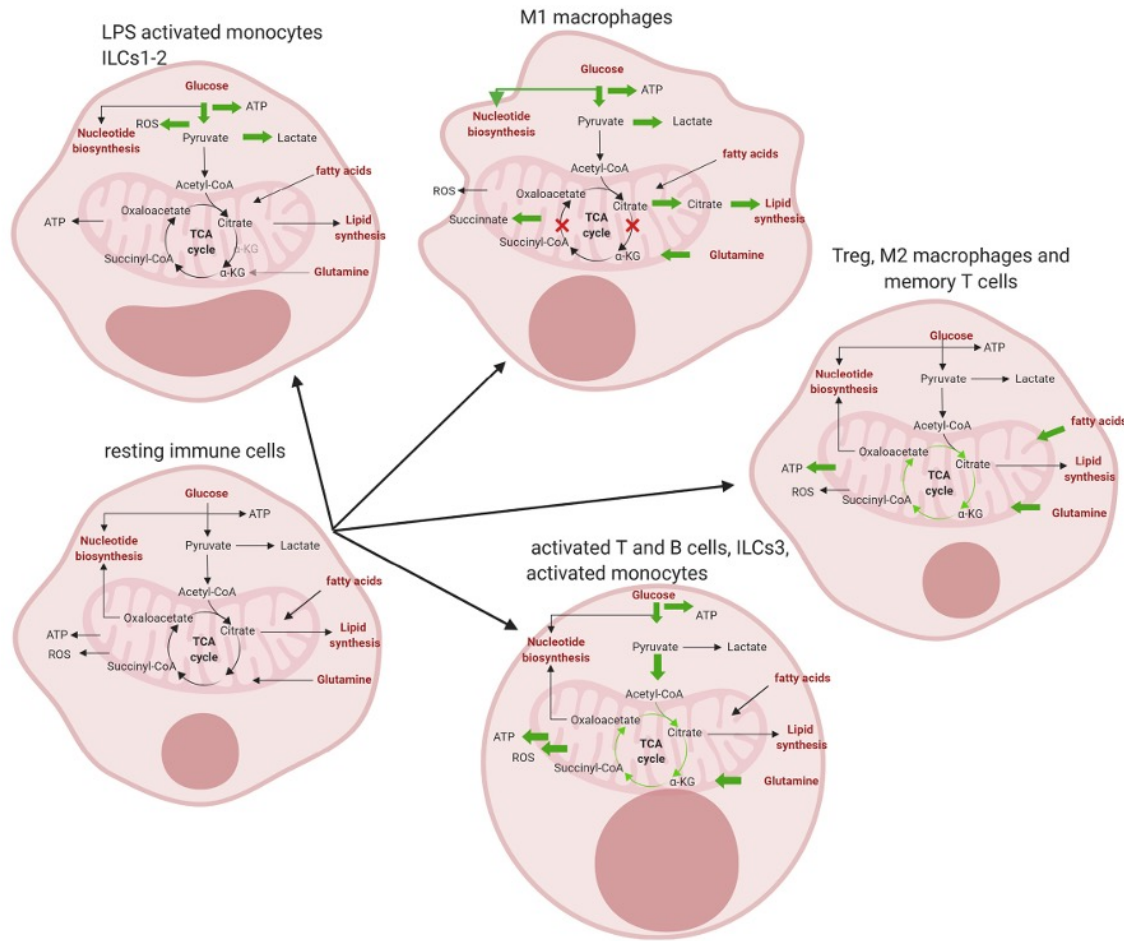
Conséquences sur l'immunité

- Une réponse immunitaire inadaptée, avec une immunosénescence ou une rupture de tolérance
- Une inflammation excessive et persistante
- Une altération de la réponse immunitaire antibactérienne et antivirale
- Une susceptibilité accrue aux infections récurrentes ou graves

Clinical evidence of immune-mediated disease pathogenesis in the setting of genetic mitochondrial disease

Source : Allison Hanaford, Simon C Johnson, 2022, PMID: 36056365

Maladies mitochondriales et conséquences sur le système immunitaire



Métabolisme mitochondrial dans les cellules immunitaires au repos et dans les monocytes activés, les macrophages M1, les macrophages M2, les cellules T régulatrices et les cellules mémoire, ainsi que dans les cellules T et B activées.

- Dans les cellules pro-inflammatoires (ex: monocytes activés, les ILCs1*, les macrophages M1 et les cellules T et B activées) la demande élevée en énergie est alimentée par une augmentation de la glycolyse.
- Le rôle des mitochondries varie entre les cellules pro-inflammatoires, car les monocytes activés par les LPS** montrent peu de modifications dans leur fonction mitochondriale.
- Le cycle de l'acide tricarboxylique (ou cycle de Krebs) observé dans les macrophages M1 est déficient
- Une augmentation de l'activité mitochondriale est une caractéristique des cellules T et B lorsqu'elles sont activées, ainsi que des monocytes stimulés par divers signaux, comme les ligands du récepteur TLR2.
- Les cellules régulatrices et les cellules à longue durée de vie (macrophages M2, cellules T régulatrices et cellules T mémoire) dépendent principalement de la bêta-oxydation et d'une fonction mitochondriale accrue.

Source : M. M. Faas, P. de Vos 2020, PMID: PMID: 32473386

*ILC : Innate Lymphoid Cells ou cellules lymphoïdes innées

**LPS : Lipopolysaccharide

3

Favoriser l'environnement du système immunitaire

Théorie du terrain

Stratégie thérapeutique en cas de dysfonctionnement mitochondrial et maladies associées

- Traitement pharmacologique pour activer ou bloquer certaines voies de signalisation (stratégie du médecin)
- Resvératrol, quercétine, coenzyme Q10, L-carnitine, N-acétylcystéine, vitamines C, E, K, complexe B, acide lipoïque, pyruvate de sodium, NADH, phospholipides et autres substances
- Mycothérapie : Reishi, Cordyceps, Hericium
- Travailler sur le stress chronique et les blocage psychiques
- Moduler les voies de signalisation mitochondriales

formule MIREG



4

Agir sur l'immunité avec la micro-immunothérapie

Formule MIREG : application

- Syndrome de fatigue chronique.
- Hypotonie et inflammation musculaire.
- Maladies dégénératives et métaboliques.
- Maladies génétiques.

Formule MIREG : objectifs et avantages

- Optimiser la régulation mitochondriale.
- Anticiper l'épuisement immunitaire.
- Fournir l'énergie nécessaire à l'organisme.
- Prévenir et traiter les pathologies associées.



Formule MIREG : recherche préclinique

Actives from the Micro-Immunotherapy Medicine
2LMIREG® Reduce the Expression of Cytokines
and Immune-Related Markers Including
Interleukin-2 and HLA-II While Modulating
Oxidative Stress and Mitochondrial Function

Camille Jacques¹, Flora Marchand², Mathias Chatelais², Ilaria Floris¹

¹Preclinical Research Department, LaboLife France, Pescalès-Les Magnys, Moncoutant-sur-Sevre, 79320, France; ²ProfileHIT, Sainte-Pazanne, 44680, France

source : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38406323/>

- Cette étude montre les effets anti-inflammatoires moléculaires et fonctionnels de plusieurs composants actifs contenus dans 2LMIREG® sur les cellules immunitaires, ainsi que leur impact sur deux processus liés aux mitochondries.
- Ces résultats suggèrent que 2LMIREG® pourrait avoir un potentiel pour moduler les réponses inflammatoires et le stress oxydatif.

Formule MIREG : les avantages

Grâce à sa structure et à sa composition, la formule MIREG a un effet régulateur sur divers facteurs responsables du dysfonctionnement mitochondrial, ainsi que sur les effets associés. La formule agit de manière régulatrice à différents niveaux :

1. **Mitochondrie et stress oxydatif** : Dysfonctionnement mitochondrial causé par les cytokines pro-inflammatoires et les radicaux libres oxygénés (ROS)
2. **Métabolisme mitochondrial** : Biogenèse mitochondriale et énergie (nombre de mitochondries, enzymes mitochondriales, respiration et ATP)
3. **Mitochondrie et cellules immunitaires** : Dysfonctionnement mitochondrial dû à une activation immunitaire incontrôlée. Induction mitochondriale de l'apoptose des cellules immunitaires activées (éosinophiles, CD4+, Th1/Th2) et réduction de leurs effets pathologiques (CD8+ et Th17 activés)
4. **Régulation mitochondriale spécifique**

Formule MIREG : composition

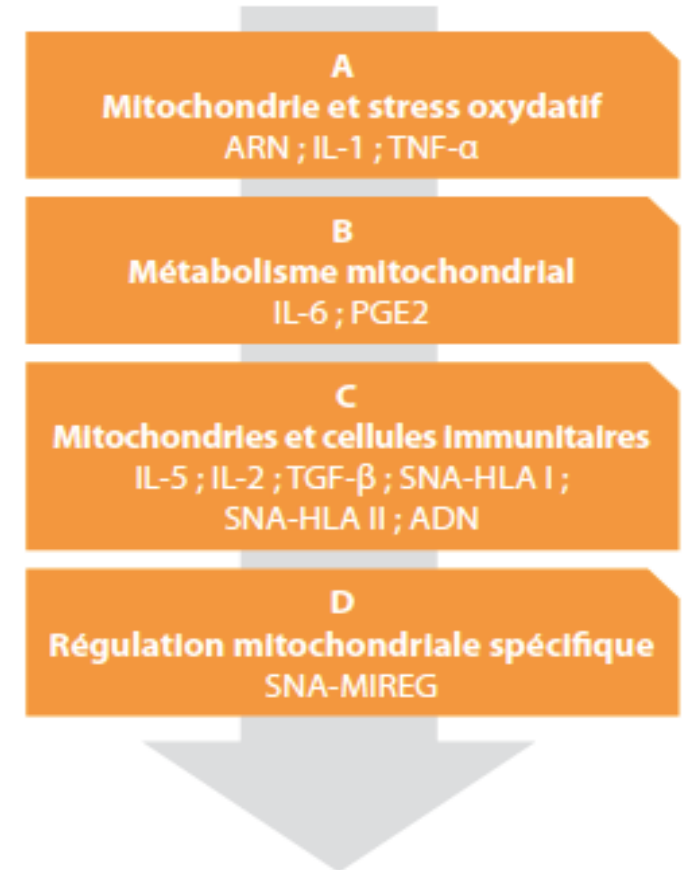


Interleukin 1 (IL-1)	10, 27 CH	Prostaglandin E2 (PGE2)	3, 10 CH
Interleukin 2 (IL-2)	10, 27 CH	Acid. Desoxyribonucleic (ADN/DNA)	10, 18 CH
Interleukin 5 (IL-5)	10, 27 CH	Acid. Ribonucleic (ARN/RNA)	10, 18 CH
Interleukin 6 (IL-6)	10, 27 CH	Specific Nucleic Acid SNA®-HLA I	10, 18 CH
Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α)	10, 27 CH	Specific Nucleic Acid SNA®-HLA II	10, 18 CH
Transforming Growth Factor Beta (TGF-β)	10, 15 CH	Specific Nucleic Acid SNA®-MIREG	10, 18 CH

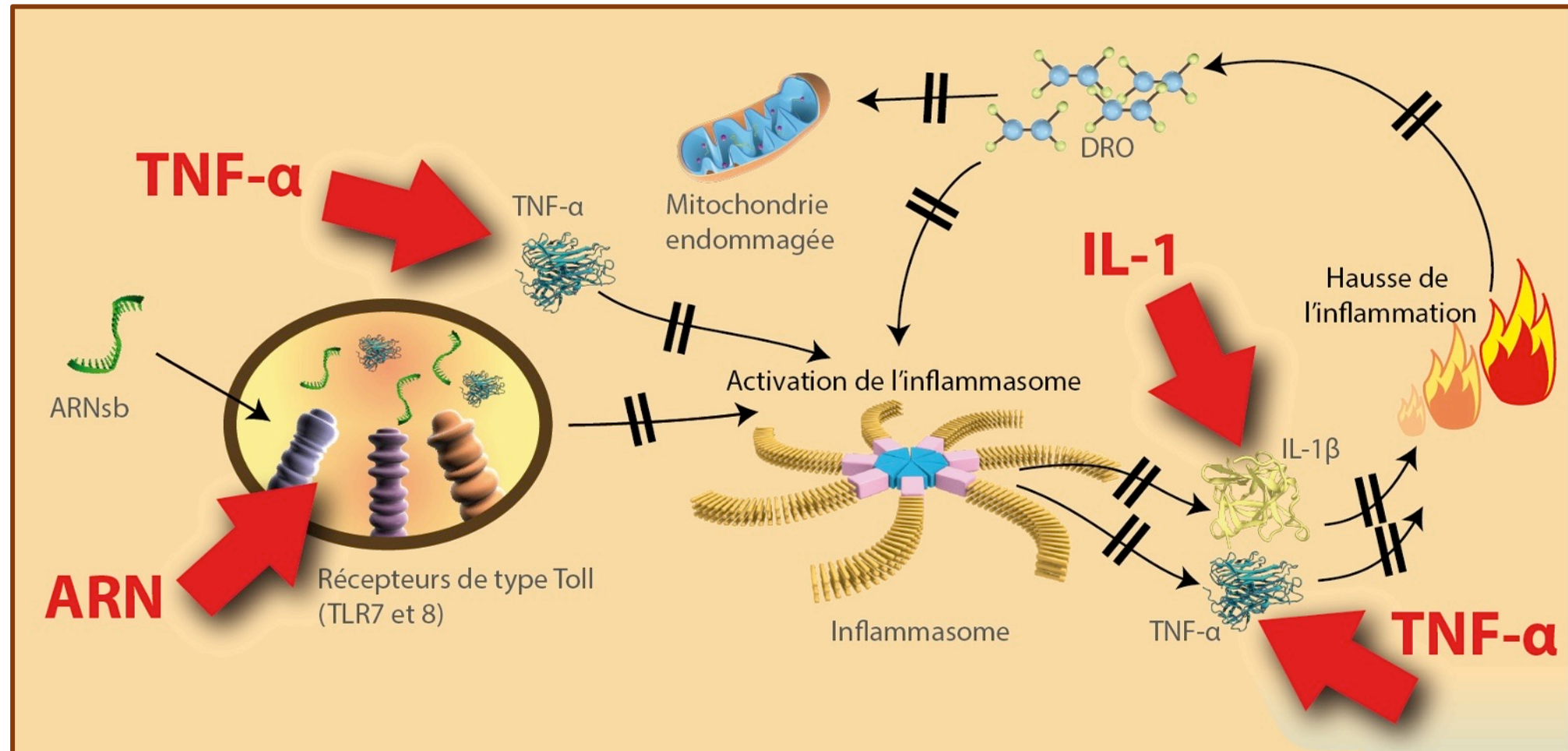
Modèle de la cascade séquentielle

Le modèle MIREG se concentre sur plusieurs aspects de la fonction mitochondriale :

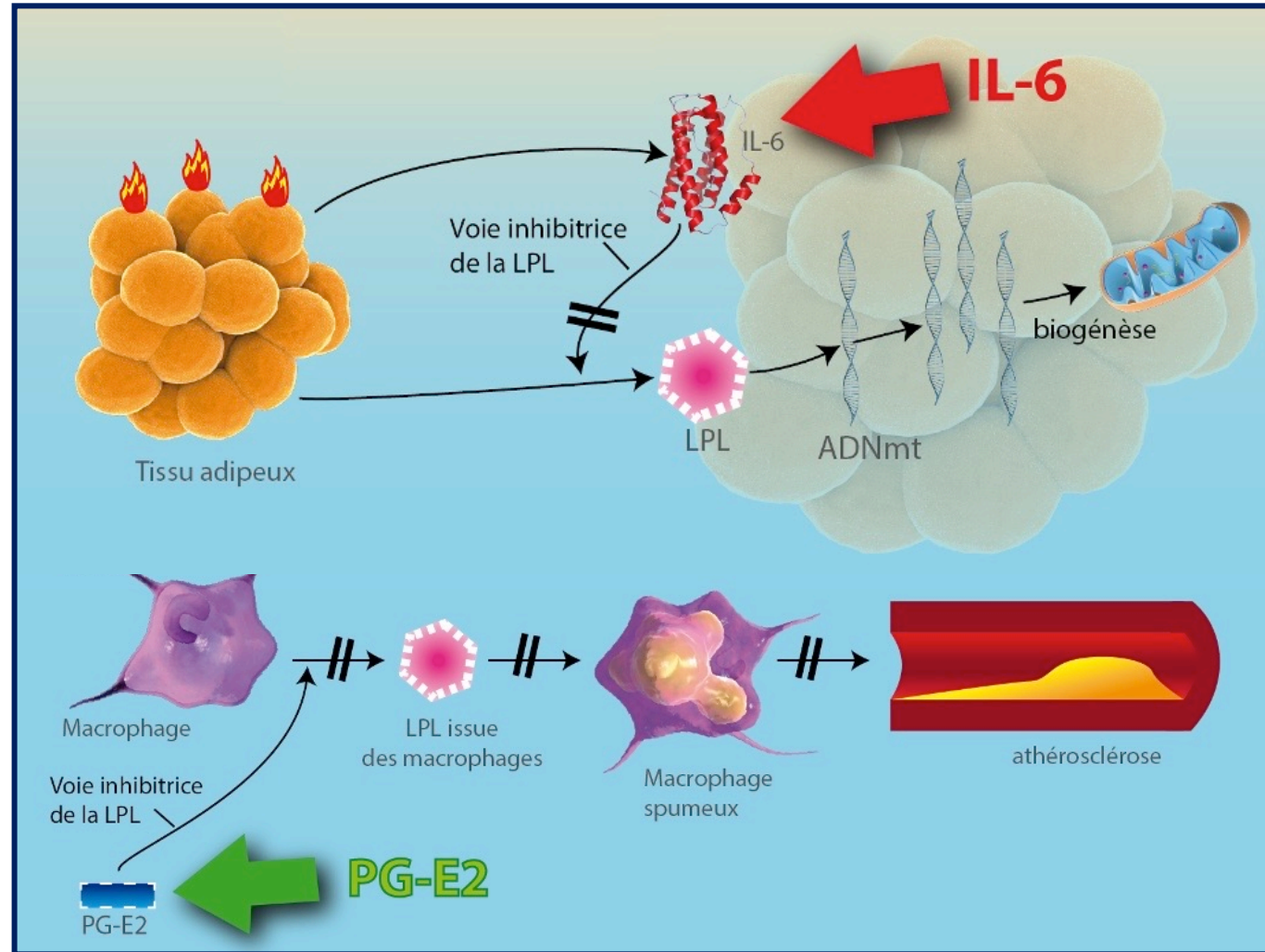
- Stress oxydatif et dysfonction mitochondriale causés par des cytokines pro-inflammatoires.
- Biogenèse et métabolisme mitochondrial, en modulant les enzymes mitochondriales et la production d'ATP.
- Modulation de l'apoptose des cellules immunitaires activées pour réduire les effets pathologiques, comme l'activation excessive des lymphocytes.



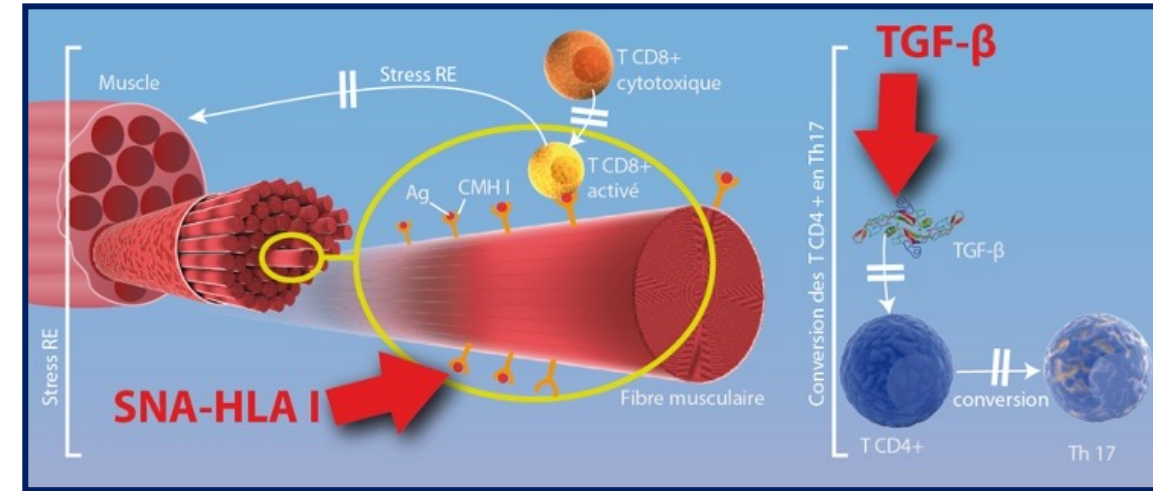
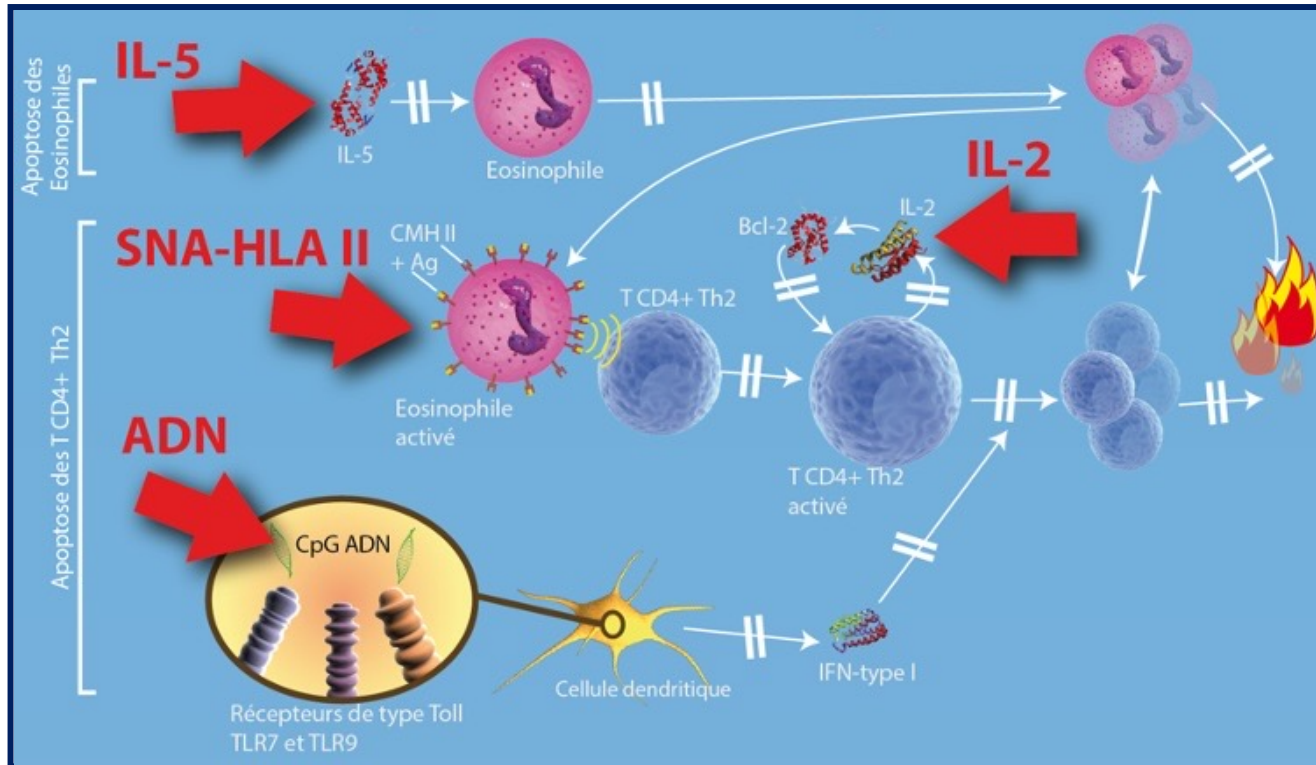
Formule MIREG mitochondrie et stress oxydatif



Formule MIREG métabolisme mitochondrial

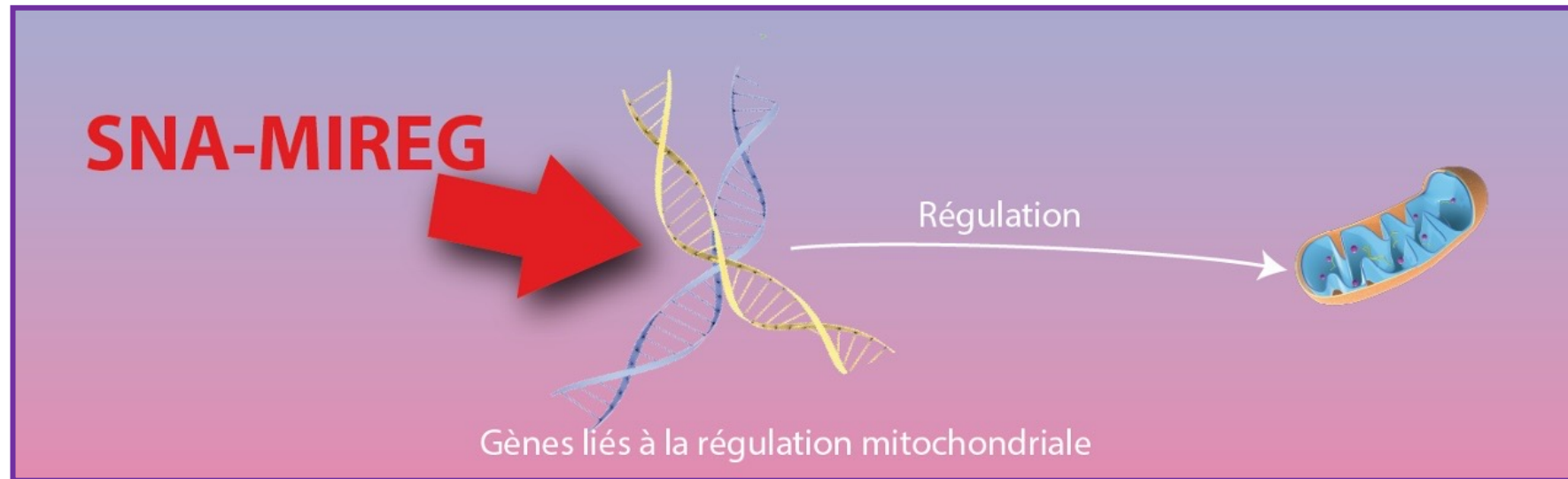


Formule MIREG mitochondrie et cellules immunitaires



Formule MIREG

régulation mitochondriale spécifique



Formule MIREG : posologie



En traitement de fond :

1 gélule par jour, de 3 à 6 mois.

Formule INFLAM : applications



- Pathologies inflammatoires chroniques.
- Troubles musculaires, intestinaux, tendinites...
- Pathologies inflammatoires systémiques (maladies auto-immunes, hypertension).
- Pathologies inflammatoires métaboliques (syndrome métabolique, diabète, goutte...).

Formule INFLAM : objectifs

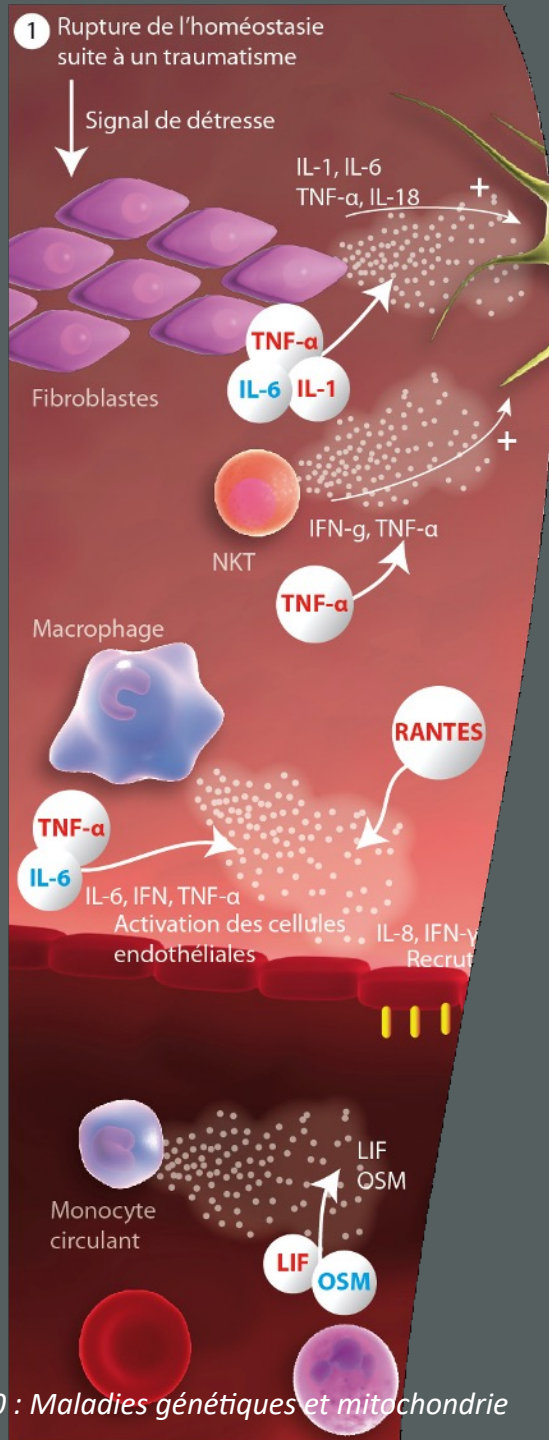
- Soulager les douleurs et freiner l'intensité de l'inflammation.
- Rétablir l'équilibre des principales voies de signalisation impliquées dans le développement et la persistance des processus inflammatoires.
- Prévenir les poussées et diminuer les effets métaboliques néfastes des processus chroniques.

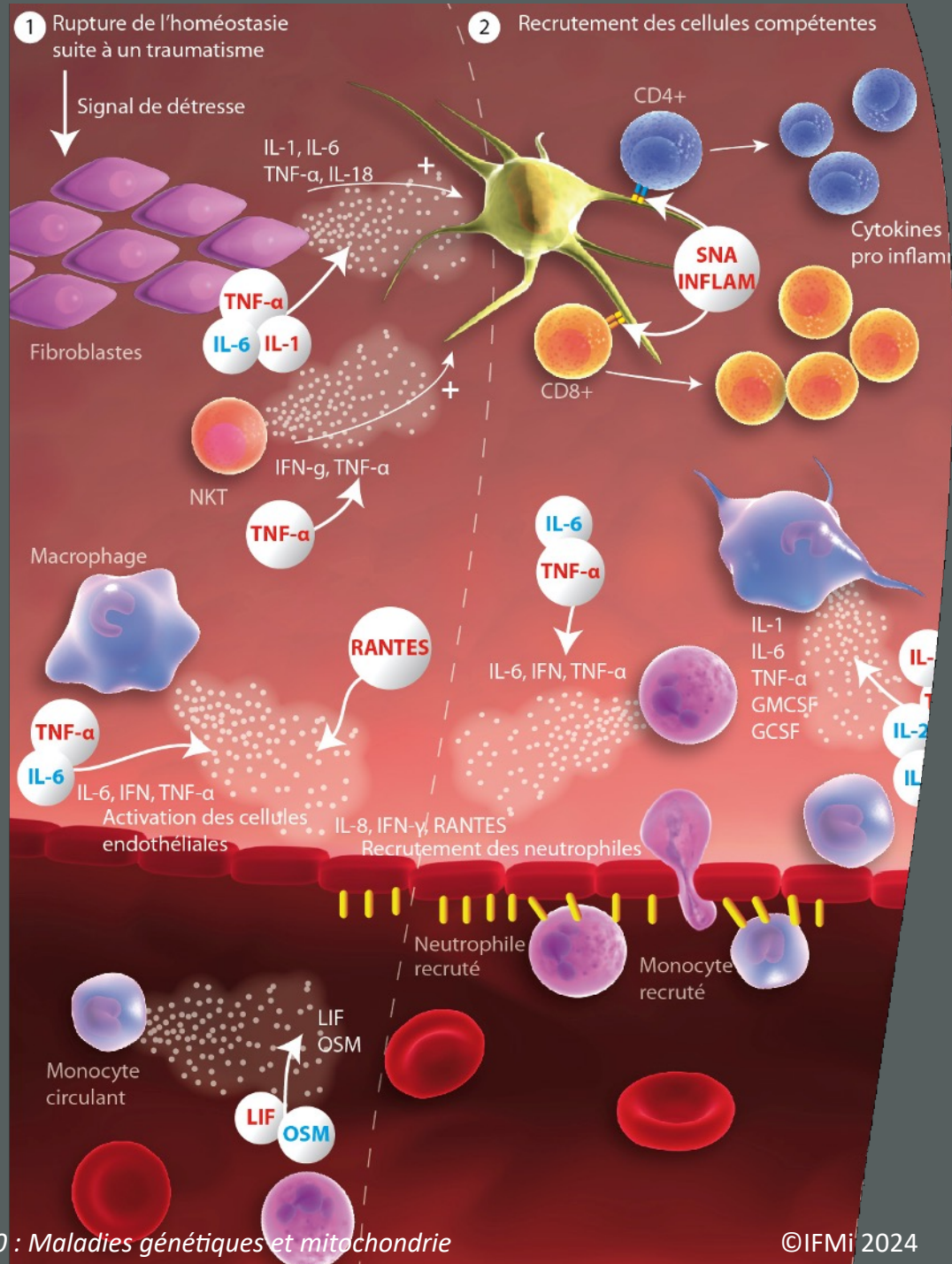


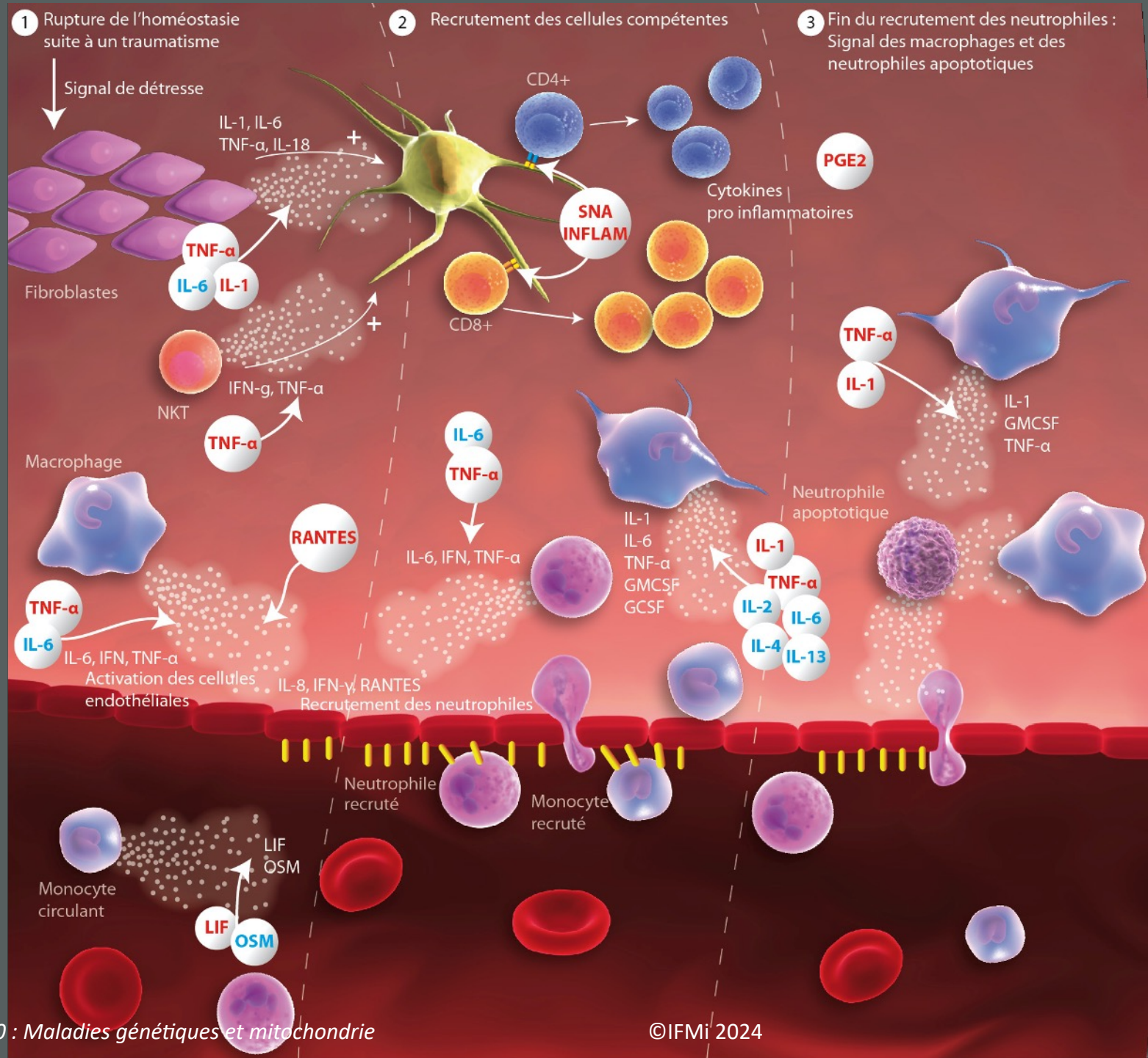
Formule INFLAM : composition

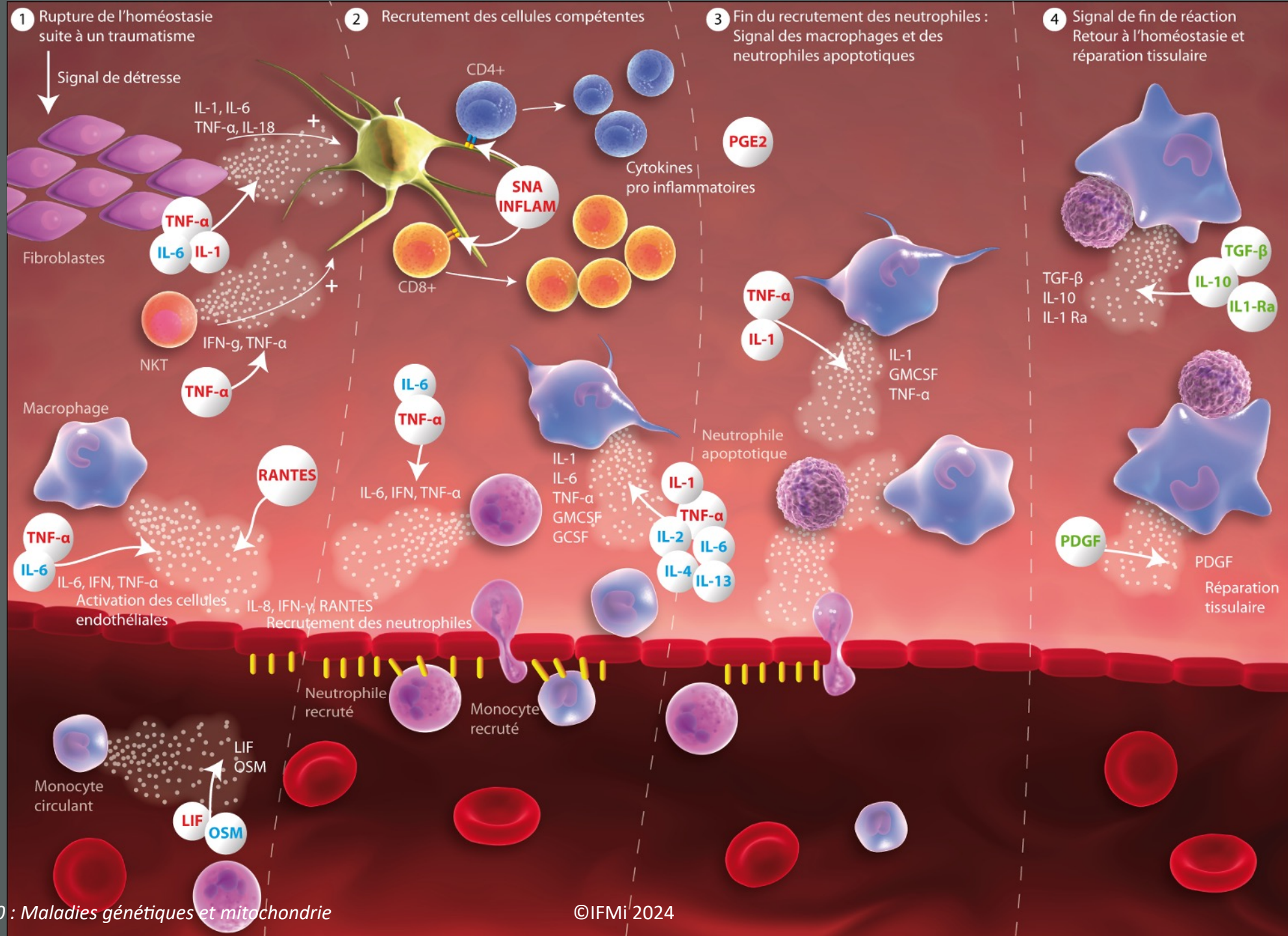


Interleukin 1 (IL-1)	17 CH	Leukemia Inhibitory Factor (LIF)	17 CH
Interleukin 1 Receptor antagonist (IL-1Ra)	3 CH	Oncostatin M (OSM)	9 CH
Interleukin 2 (IL-2)	9 CH	Platelet Derived Growth Factor (PDGF)	5 CH
Interleukin 4 (IL-4)	7 CH	Prostaglandin E2 (PGE2)	200 K
Interleukin 6 (IL-6)	9 CH	Rantes	17 CH
Interleukin 8 (IL-8)	9 CH	Transforming Growth Factor beta (TGF- β) ...	5 CH
Interleukin 10 (IL-10)	4 CH	Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α)	17 CH
Interleukin 13 (IL-13)	9 CH	Specific Nucleic Acid SNA [®] -INFLAMa-01	18 CH
Ciliary Neuro Trophic Factor (CNTF)	17 CH	Specific Nucleic Acid SNA [®] - INFLAMb-01	18 CH









Formule INFLAM : avantages

Peut être associée aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), corticoïdes et cortisone et aux immunosuppresseurs (ex. cyclophosphamide, méthotrexate, azathioprine).

Peut compléter les traitements anti-douleur (antipyrétiques, antalgiques) et les biothérapies (anti-IL-1, anti-TNF α).

Est dénuée d'effets secondaires et indésirables.

ARTH vs INFLAM

ARTH

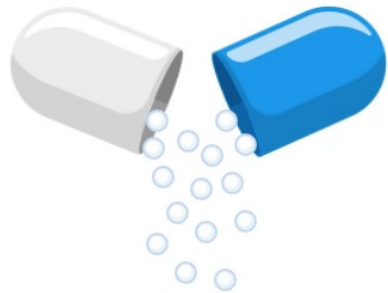
- inflammation aiguë ou subaiguë
- inflammation osseuse ou articulaire (arthrite, fracture...)
- poussées et crises inflammatoires

INFLAM

- inflammation chronique ou silencieuse
- inflammation des tissus mous (rhumatismes, tendinites ...)
- inflammation intestinale
- inflammation systémique ou métabolique

Dans certains cas, ces formules peuvent être prises durant la même période ; à condition d'espacer les prises de 2 heures minimum et de ne pas prendre plus de 2 gélules de chaque/jour.

Formule INFLAM : posologie



- En traitement de fond :
1 gélule par jour, durant trois à six mois.
- En phases aiguës :
3 à 4 gélules par jour, jusqu'à amélioration des symptômes.

5

Exemple pratique

Cas clinique 1

En 2022

- Femme 63 ans : alopécie, perte des cheveux depuis des années et aucune repousse, perte de cils et perte de sourcils
- Lymphopénie (CD8)
- EBV réactivé
- Douleurs aux articulations
- Antécédents familiaux : polype, cancer du poudons, infarctus du myocarde, diabète de type II



<https://nabao.fr/2021/08/alopécie-feminine-quel-traitement-naturel/>

En 2024

- Repousse des cheveux
- CD8 remontés
- EBV sous controle

Cas clinique 1



Traitement

- **Micro-immunothérapie**

- MIREG
 - EBV
 - ARTH
- en alternance

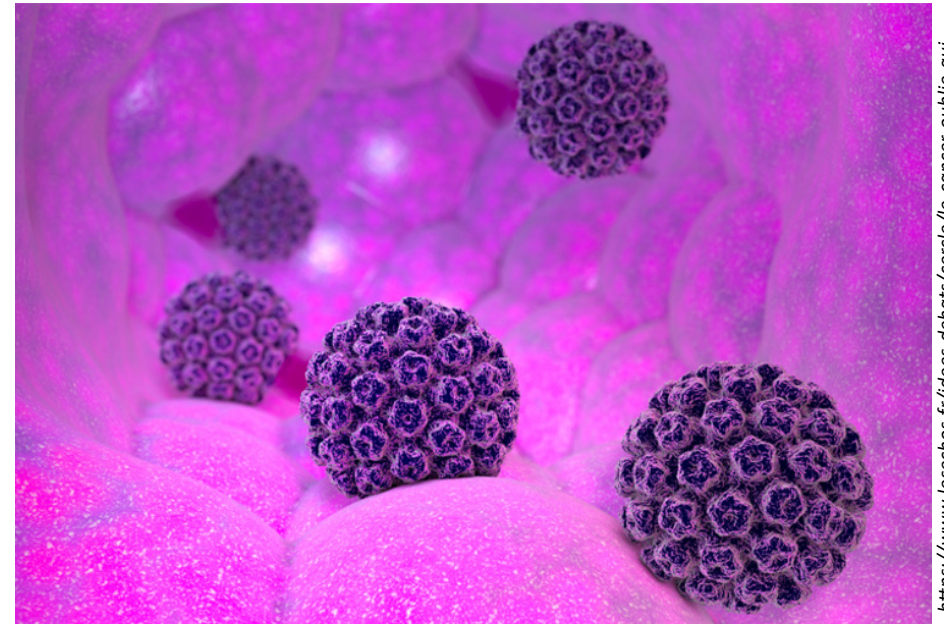


- mycothérapie
- Antioxydants
- Micronutrition
- travail sur nutrition et psychothérapie

Cas clinique 2

En 2024

- Femme 37 ans : papillomavirus, maladie de Basedow, hyperthyroïdie
- allergies cutanées
- pratique yoga et pilates (2 à 4 fois/semaine)
- EBV réactivé
- Antécédents familiaux : père avec polypes et diabète de type II ; mère avec hyperthyroïdie, goitre et nodules



<https://www.lesechos.fr/idees-debats/cercle/le-cancer-oublie-qui-tue-les-femmes-471748>

Cas clinique 2



Traitement

- **Micro-immunothérapie**

- MISEN / MIREG
- EBV



- mycothérapie
- antioxydants OPC et sélénium
- travail sur nutrition

Conclusion

Take Home Message : mitochondrie

- Les mitochondries jouent un rôle important dans de nombreuses maladies, la médecine mitochondriale est un pilier important des soins de santé.
- Comprendre leur importance, prévenir les dommages et restaurer la fonctionnalité mitochondriale pourrait limiter la progression de nombreuses maladies

Take Home Message : micro-immunothérapie

- La formule de micro-immunothérapie **MIREG** vise à moduler :
 - Le stress oxydatif mitochondrial en régulant l'inflammation excessive causée par les ROS.
 - La biogenèse mitochondriale, pour stimuler la régénération des mitochondries.
 - La fonction immunitaire, en ciblant les lymphocytes activés qui peuvent exacerber les maladies inflammatoires.
- La formule **MIREG** peut être combinée de manière synergique avec d'autres approches thérapeutiques (nutriments essentiels, antioxydants, etc.), permettant un traitement structuré à plusieurs niveaux et adapté aux besoins des patients/clients.

Merci de votre attention !
Je suis prête à répondre à vos questions

