

Effets bénéfiques potentiels des acides gras furaniques, des lipides alimentaires bioactifs.  
Potential beneficial effects of furan fatty acids, bioactive food lipids

Katherine Alvarado<sup>1</sup>, Erwann Durand<sup>2,3</sup>, Laurent Vaysse<sup>2,3,4</sup>, Siriluck Liengprayoon<sup>5</sup>, Sylvie Gaillet<sup>1</sup>, Charles Coudray<sup>1</sup>, François Casas<sup>1</sup>, Christine Feillet-Coudray<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> DMEM, INRAE, Univ Montpellier, Montpellier, France

<sup>2</sup> CIRAD, UMR IATE, F-34398 Montpellier, France.

<sup>3</sup> IATE, Univ Montpellier, CIRAD, INRAE, Institut Agro, Montpellier, France.

<sup>4</sup> CIRAD, UMR IATE, 10900 Bangkok, Thailand.

<sup>5</sup> Kasetsart Agricultural and Agro-Industrial Product Improvement Institute, Kasetsart University, Bangkok, Thailand

Mots clés : acides gras furaniques, métabolisme, effets santé, alimentation, biomarqueurs

Key words : furan fatty acid, metabolism, health effects, diet, biomarkers

\*Auteur correspondant

Christine FEILLET-COUDRAY, INRAE UMR 866, 34060 Montpellier, France.

Tel: 33 4 99 61 30 38 / Fax: 33 4 67 54 56 94

Email: [christine.coudray@inrae.fr](mailto:christine.coudray@inrae.fr)

## RESUME

Les acides gras furaniques (FuFAs) sont présents en faible quantité chez les plantes, certains microorganismes et chez les animaux. La biosynthèse des FuFAs chez les plantes et les microorganismes n'est pas complètement décrite. La présence du cycle furane rend les FuFAs très réactifs avec les dérivés réactifs de l'oxygène. Les trois effets biologiques majeurs des FuFAs sont : antioxydant, antimicrobien et anti-inflammatoire. Des études plus spécifiques sur les effets santé ont été menées ces dernières années : les FuFAs et leurs produits de dégradation catabolique (e.g. CMPF) pourraient impacter le métabolisme des lipides, l'insulinorésistance et le diabète, les maladies cardiovasculaires, voire certaines maladies neurodégénératives. Les FuFAs pourraient être ainsi des biomarqueurs d'exposition à une alimentation saine, riche en produits de la mer, et également des composés bioactifs de notre alimentation capables de moduler des voies de signalisation avec des effets bénéfiques potentiels contre des désordres métaboliques associés à une alimentation de type occidental.

## ABSTRACT

Furan fatty acids (FuFAs) are a group of fatty acids containing a furan ring on their aliphatic chain. They are present in small quantities in plants, microorganisms, and animals. The biosynthesis of FuFAs in plants and microorganisms is not fully described and their presence in animals is thought to be exclusively due to food with a high concentration in seafood products, which are themselves consumed by humans. The presence of the furan cycle makes FuFAs highly reactive with reactive oxygen derivatives. The three major biological effects of FuFAs are antioxidant, antimicrobial and anti-inflammatory. More specific studies on health effects have been conducted in recent years: FuFAs and their catabolic degradation products (e.g. CMPF) may influence lipid metabolism, insulin resistance and diabetes, cardiovascular diseases, and neurodegenerative diseases. FuFAs could thus be biomarkers of exposure to a healthy, seafood-rich diet, and also bioactive compounds in our diet capable of modulating signaling pathways with potential beneficial effects against metabolic disorders associated with a Western-style diet.

## INTRODUCTION

Les acides gras furaniques, en anglais furan fatty acids (FuFAs), sont des acides gras découverts dans l'huile de poissons il y a une cinquantaine d'années. Depuis, il a été montré que les FuFAs sont également présents dans de nombreuses plantes, en particulier dans les fruits et légumes, dans le latex d'*Hevea brasiliensis*, ainsi que dans de nombreuses huiles végétales et dans le beurre (1). Les FuFAs sont principalement connus pour leurs propriétés antioxydantes, mais ils pourraient avoir de nombreux autres effets bénéfiques sur la santé. En particulier, plusieurs publications revendiquent que les effets cardio-protecteurs d'une alimentation à base de poisson généralement attribués à la présence d'acide gras polyinsaturés, pourraient en fait être dus également à l'action des FuFAs (2, 3). De plus, ces molécules protégeraient les lipides de la peroxydation, réduiraient l'inflammation ainsi que le risque de développer des maladies cardiovasculaires (1, 2, 4-6). Cette revue bibliographique est une synthèse des connaissances actuelles sur le métabolisme des FuFAs, leur rôle biologique ainsi que leurs possibles effets santé.

## QUE SONT LES FuFAs ?

Les FuFAs sont des acides gras présents en faible quantité, décrits pour la première fois en 1966 (7) dans les huiles d'une plante utilisée dans l'industrie cosmétique en Inde, le «*Santalum album L*» ou bois de santal. Mais certains ont suspecté que ces FuFAs pourraient s'être formés au cours de la procédure d'extraction des lipides du bois de santal (8). Cependant, des FuFAs ont été clairement détectés dans un poisson, le «*Esox lucius* » ou grand brochet (9).

La formule chimique des FuFAs est complexe et à l'heure actuelle environ une trentaine de structures différentes de FuFAs ont été mises en évidence (9, 10). Toutes possèdent un noyau furane (voir figure 1). La forme la plus courante des FuFAs est la forme méthylée (présence d'un méthyl en position  $\beta$  et d'un hydrogène en position  $\beta'$ ) ou diméthylée (présence d'un méthyl en positions  $\beta$  et  $\beta'$ ). Cependant, des formes non méthylées ont également été décrites (11), résultant probablement de l'oxydation des CLA (diène-conjugués de l'acide linoléique). De même, de façon courante, on trouve un propyle ou un pentyle en position  $\alpha'$ . Cependant, il a été décrit chez les bactéries des formes de FuFAs contenant une chaîne carbonée insaturée en position  $\alpha'$  (12).

Plusieurs nomenclatures ont été proposées pour les FuFAs. La plus courante est celle proposée par Glass et al (13) (voir tableau 1). Une deuxième nomenclature est également

retrouvée dans la littérature (14). Selon cette deuxième nomenclature, le premier nombre représente la longueur de la chaîne carboxyle, la lettre au milieu représente le nombre de méthyle en position  $\beta$  (3) et  $\beta'$  (4) (M pour méthyle, D pour diméthyle, F pour non méthylé) et la longueur de la chaîne alkyle est notée par le dernier nombre (exemple : 11D5 correspond à l'acide 11-(3,4-diméthyl-5-pentylfuran-2-yl)-undécanoïque). Chez les bactéries, il a également été proposé une nomenclature indiquant le niveau de saturation de la chaîne alkyl en position  $\alpha'$  (par exemple Fu18 :2 $\omega$ 7) (12).

## METABOLISME DES FuFAs

### 1-Biosynthèse des FuFAs

Les FuFAs méthylés (mono- ou di-) sont formés à partir des acides gras polyinsaturés, en particulier l'acide linoléique (15) et les FuFAs non méthylés sont formés à partir des diènes conjugués, en particulier les CLA (11). Actuellement, la voie de biosynthèse des FuFAs n'est pas totalement établie. Selon le règne considéré (végétal, bactérien, animal...), cette voie ne serait pas identique (figure 2).

#### 1-a- Biosynthèse des FuFAs chez les plantes

Il a été démontré que les plantes synthétisent les FuFAs à partir d'acides gras déjà formés dans la plante, d'acétate et en présence d'oxygène (15). Une première étape d'oxydation des acides gras, catalysée par une lipoxygénase (sélectionnant le site du groupe méthyle par sa distance à la terminaison carboxyle), entraîne la formation d'hydroperoxyde. L'anneau de furane est ensuite fermé, par un processus de cyclisation et en présence d'oxygène. Une méthylation du noyau furane se produit, via la S-adenosylméthionine (SAM). Les FuFAs peuvent ensuite être élongués en homologues supérieurs, à partir de l'acétate. Si l'acide linoléique est le précurseur de synthèse, il y a formation d'acide 3,4-diméthyl-5-pentyl-2-furannonoïque. Dans certaines plantes (en particulier les algues), l'acide eïcosapentaénoïque (EPA) est utilisé pour produire des FuFAs avec un squelette carboné de plus de 20 carbones.

#### 1-b- Biosynthèse des FuFAs chez les bactéries

La voie de synthèse des FuFAs chez les bactéries est la mieux caractérisée (16, 17). Chez les bactéries, le précurseur de synthèse est l'acide *cis*-vaccénique. Cet acide est transformé en un

acide gras mono-insaturé (11Me-12t-18:1) selon une réaction catalysée par une méthylase SAM-dépendante (UfaM). Sous l'action d'une désaturase (UfaD ou anciennement appelée RSP1091) et en présence d'oxygène, il y a synthèse d'un acide gras polyinsaturé (11Me-10t,12t-18:2), la nouvelle double liaison étant essentiellement en configuration *trans*. Puis sous l'action d'une monooxygénase (UfaO ou anciennement appelée RSP1090) et en présence d'oxygène, il y a cyclisation et production de 9M5-FuFA. Enfin, sous l'action d'une méthylase SAM-dépendante (FufM ou anciennement appelé RPA0924) il y a formation de 9-D5-FuFA.

### 1-c- Présence des FuFAs chez l'animal et chez l'Homme

Les FuFAs ne sont synthétisés que chez les plantes et les bactéries. Chez l'animal et chez l'Homme, ils seraient introduits par l'alimentation (18, 19). Certains travaux ont montré l'existence d'une synthèse endogène, mais ces travaux ont par la suite été infirmés (1). A notre connaissance, il n'a pas été étudié si le microbiote intestinal est capable de synthétiser des FuFAs, en particulier chez l'Homme. En revanche, il a été suggéré que les bactéries marines pourraient être un site de synthèse intestinale chez le poisson (20).

### 2-Catabolisme des FuFAs

Le catabolisme des FuFAs est différent entre l'animal et l'Homme (figure 3). Le site de catabolisme des FuFAs n'est à ce jour pas connu, il est cependant suggéré que le foie et le microbiote intestinal seraient des candidats potentiels (1, 21). Les catabolites des FuFAs, appelés urofuranes, sont excrétés dans l'urine. Le CMPF, ou acide 3-carboxy-4-méthyl-5-propyl-2-furanpropanoïque, un métabolite que l'on retrouve dans le plasma sanguin ou dans l'urine après la consommation de certains aliments, serait non seulement un métabolite issu du catabolisme des FuFAs (22), mais également de celui des acides gras polyinsaturés (AGPI) de la famille  $\omega$ 3 (23).

#### 2-a-Catabolisme des FuFAs chez l'animal

Les premiers travaux décrivant le catabolisme des FuFAs chez le rat remontent à près de 40 ans (22). La première étape dans le catabolisme des FuFAs est la  $\beta$ -oxydation de la chaîne  $\omega$  proximale, comme pour les autres acides gras qui entrent dans l'organisme. Celle-ci est généralement rapide mais incomplète. Elle débute au niveau du 3ème atome de carbone à partir de l'anneau de furane. Elle est ensuite suivie d'une  $\omega$ -oxydation de la chaîne alkyle terminale,

puis d'une  $\beta$ -oxydation incomplète, ce qui conduit à la formation d'une deuxième chaîne alkylcarboxyle possédant jusqu'à cinq atomes de carbone.

De façon étonnante, il a été montré que la demi-vie des FuFAs dans le poisson est de plusieurs mois, sauf après le frai où elle devient très courte, alors qu'elle n'est que de quelques heures chez le rat (18, 22). Ceci expliquerait les teneurs élevées en FuFAs que l'on observe chez le poisson (24).

## 2-b-Catabolisme des FuFAs chez l'Homme

La première étape dans le catabolisme des FuFAs chez l'Homme est la  $\beta$ -oxydation de la chaîne  $\omega$  proximale, comme décrit chez l'animal. Ensuite le groupement méthyl en position  $\beta$ 1 serait dégradé par la voie de la  $\omega$ -oxydation (1).

## SOURCE DES FuFAs

### 1-Microorganismes

Dans les bactéries, ils sont constitutifs de la partie apolaire des phospholipides (PL), en particulier sous la forme F18 (acide 10,13-époxy-11-méthyl-octadéca-10,12-dienoïque) (20). Il a été retrouvé des FuFAs dans les champignons, la levure, les algues, leur voie de synthèse n'est cependant pas connue (19).

### 2-Plantes

Dans la plupart des plantes, les FuFAs sont stockés majoritairement dans les PL en particulier dans la phosphatidylcholine (PC) et la phosphatidyléthanolamine (PE). Il a été trouvé des FuFAs dans les feuilles et les racines de nombreuses plantes, tels les bouleaux, les pissenlits, les trèfles, l'herbe, dans la ciboulette, le blé, le riz, les pommes de terre (fruits et racines), le chou, l'orange, le citron, les framboises (feuilles et fruits) (19), avec des teneurs allant de 1 à 350  $\mu\text{g/g}$  de matière sèche. Le soja contient également des FuFAs, à des teneurs de 30 à 300  $\mu\text{g/g}$  (25, 26). En revanche, les teneurs sont non quantifiables dans les olives, le sésame, les noix, les pépins de raisins et le tournesol (27). Ainsi, les huiles végétales, à l'exception de l'huile de soja, sont plutôt pauvres en FuFAs (28).

*L'Hevea brasiliensis* est une source importante de FuFAs. Dans la gomme naturelle de latex de *l'Hevea brasiliensis*, les FuFAs peuvent constituer plus de 70% des acides gras totaux de certains génotypes (29, 30)

Ainsi, les FuFAs peuvent être retrouvés dans le latex du génotype PB235 à une teneur de 5000 µg/g. Ils sont sous la forme F2 (31), principalement dans les triglycérides (TG) qui sont pour la plupart purs (trifuranoylglycerol). On note également qu'ils sont modérément présents dans les glycolipides et peu dans les PL.

### 3-Animaux

#### 3.1. Animaux d'eaux douces et marins

Il a été retrouvé des FuFAs dans les coraux mous (32). Seuls les crustacés d'eau douce contiendraient des FuFAs. Ainsi, on ne retrouve pas de FuFAs dans les huitres. Dans les écrevisses, 50% environ des FuFAs sont sous forme F6 (33), et se trouvent majoritairement dans les PL. Une forme F0 a été également retrouvée, forme inconnue dans le poisson (33, 34).

Le poisson est une source particulièrement importante de FuFAs, en raison de sa forte consommation d'algues et de microorganismes marins riches en FuFAs (2, 19, 35). Dans les poissons (marins et d'eau douce), la forme F6 est la forme majoritaire (13, 36). Dans le foie, les FuFAs représentent jusqu'à environ 25% des acides gras totaux, sous forme d'ester de cholestérol (CE), principalement sous forme F4 et F6, et à un degré moindre dans les TG et les PL (toutes formes de FuFAs). Dans les testicules ils représentent jusqu'à environ 30% des acides gras totaux, sous forme de TG (37). Cependant il existe des variations saisonnières dans ces tissus, liés à la période de reproduction des poissons (9), et en fonction de l'état de jeun/état nourri (8). Les FuFAs sont en quantité beaucoup plus importante chez les poissons mâles que femelles (37, 38). La présence de FuFAs dans les œufs de saumon a été montrée, principalement sous forme F6 et majoritairement dans les PL (surtout PC et uniquement en position sn-1) (39). Dans les huiles de poissons du commerce, il est possible de retrouver jusqu'à 1% des acides gras totaux sous forme de FuFAs (40).

#### 3.2. Mammifères

Chez les mammifères, les FuFAs sont trouvés dans le foie sous forme de CE, de TG, et PL (1), et dans le sang sous forme de PL et de CE.

Tous les FuFAs retrouvés chez les mammifères proviendraient de l'alimentation. Chez l'Homme, les poissons sont une source de FuFAs particulièrement importante (14), puisque les FuFAs représentent de 1 à 4% des acides gras totaux des poissons. Ainsi la consommation de 100g de poisson au cours d'un repas pourrait apporter jusqu'à 600 mg de FuFAs, considérant qu'un poisson gras peut contenir jusqu'à 15% de lipides. Le beurre et les produits laitiers seraient également une source intéressante de FuFAs (14, 41). Il a été estimé que la consommation journalière de FuFAs en Allemagne serait d'environ 10 à 25 mg en moyenne soit 6,6 à 16,5 mg via le poisson, 0,7-4,8 mg via les lipides laitiers, 1,4 à 2,5 mg via l'huile de soja, 0,2-0,5 mg via l'huile de colza et 0,008 mg via l'huile d'olive (41). Nous ne disposons pas de chiffres en France.

### 3.3. Autres animaux

Il a été retrouvé des FuFAs également dans les reptiles (tortues) et les amphibiens (grenouilles), majoritairement dans les CE et sous la forme F3 (34).

### SENSIBILITE A L'OXYDATION DES FuFAs

Les FuFAs réagissent très rapidement avec les dérivés réactifs de l'oxygène (ROS). En effet, l'anneau de furane des FuFAs est riche en électrons, ce qui le rend très sensible à l'oxydation. Une fois que l'anneau de furane a été en contact avec les ROS, celui-ci va s'ouvrir et former un dioxoène instable et très réactif (ce qui explique pourquoi il est difficile de trouver ce composé dans la nature) (42).

Ainsi, un stockage long des aliments, une température élevée, une exposition à la lumière de longue durée ou une procédure industrielle importante peut induire une perte de FuFAs (14, 43). En revanche, il a été montré que les FuFAs, en piégeant les ROS, peuvent protéger les autres composés labiles des aliments de l'oxydation (tels les acides gras polyinsaturés), ce qui leur confère une fonction d'antioxydant (voir ci-dessous).

### EFFETS BIOLOGIQUES DES FuFAs

Les FuFAs sont connus pour leurs propriétés antioxydantes, mais ils semblent avoir également des effets antimicrobiens et anti-inflammatoires, qui pourraient participer à leurs effets santé.

#### 1-Effet antioxydant



De nombreux travaux ont démontré la propriété antioxydante des FuFAs (43-45). Cette propriété pourrait jouer un rôle non négligeable dans le système de défense des plantes contre les agressions, et également dans les possibles effets santé des FuFAs décrits chez l'Homme (42, 46). Ainsi, il a été montré que les FuFAs inhibent l'oxydation de l'acide linoléique par le piégeage des radicaux libres, et l'hémolyse des globules rouges par l'oxygène singulet (44). De plus, il a été démontré que ce sont des piègeurs efficaces du radical hydroxyl ( $\text{HO}^\bullet$ ) (45). Enfin, des travaux récents *in vitro* ont montré que l'addition d'un FuFA (forme 9M5) à de l'huile de poisson lors d'un processus d'oxydation inhibait la dégradation des AGPI  $\omega$ -3 et ralentissait la dégradation des FuFAs et des tocophérols contenus dans cette huile (43).

Dans les plantes et les bactéries, les FuFAs se trouvent principalement liés aux PL, constituants majeurs des membranes cellulaires et les FuFAs pourraient protéger les AGPI des membranes contre un stress oxydant (47, 48). Il a été en particulier démontré que leur présence dans les PL de certaines bactéries (souches *Dehalacoccoides*) les protégerait contre l'oxydation (12).

## 2-Effet antimicrobien

Il a été montré que la mumiamicin, un FuFA synthétisé par la souche marine *Mumia* sp. YSP-2-79, posséderait des propriétés non seulement antioxydantes mais également antimicrobiennes contre certaines bactéries (*Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Kocuria rhizophila* ATCC 9341 et *Escherichia coli* NIHJ) (49), et que l'acide 7,10-époxyoctadeca-7,9-dienoïque, posséderait des propriétés antibactériennes contre *Staphylococcus aureus* (50). Enfin, l'acide gras diyne-furane naturel, EV-086, inhiberait la delta-9 désaturase fongique dans un modèle cellulaire de mycose (51).

## 3-Effet anti-inflammatoire

*In vitro*, il a été montré dans le modèle cellulaire adipocytaire 3T3-L1 que l'incubation d'un FuFA (forme 9M5) avec ou sans acide docosahexaénoïque (DHA) augmente l'expression de l'adiponectine, une protéine aux effets anti-inflammatoires démontrés (52). Des travaux récents ont également montré que la forme F6 des FuFAs induit une NETose des neutrophiles humains (mécanisme d'activation des polynucléaires neutrophiles pouvant aboutir ou pas à la mort de la

cellule), ce qui suggère que certains FuFAs pourraient limiter efficacement les infections et contribuent à atténuer les processus d'inflammation *in vivo* (53).

*In vivo*, il a été montré dans un modèle d'inflammation (modèle d'arthrite chez le rat) que les FuFAs possèdent une activité anti-inflammatoire supérieure à celle de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) (4). Ainsi, les FuFAs pourraient participer aux effets anti-inflammatoires connus de l'huile de poisson et des régimes à base de poissons.

## EFFETS SANTE DES FuFAs

### 1- Métabolisme des lipides et stéatose hépatique non alcoolique

Il n'existe pas d'études concernant l'impact des FuFAs sur le métabolisme des lipides hépatiques. Cependant, il a été démontré que les FuFAs modulent le métabolisme des lipides au niveau adipocytaire. En effet, dans le modèle cellulaire adipocytaire 3T3-L1, le 9M5 stimule l'adipogénèse (augmentation de l'expression protéique de PPAR $\gamma$  et de C/EBP $\alpha$ , deux facteurs de transcriptions impliqués dans la différenciation des adipocytes, et de l'expression protéique de FABP4, la protéine de liaison aux acides gras de type 4) et stimule l'accumulation des lipides durant le processus de différenciation des pré-adipocytes (52). Dans une lignée cellulaire intestinale (CaCo-2), les FuFAs stimuleraient la biogénèse de gouttelettes lipidiques (54).

A contrario, les CMPF, produits de dégradation des FuFAs qui seraient issus également du catabolisme des AGPI de la famille  $\omega$ 3, pourraient prévenir voire inverser la stéatose hépatique (21). Chez l'Homme, une étude récente montre que la supplémentation en huile de poisson (Lovaza<sup>TM</sup>) induit la formation de CMPF, et que la biodisponibilité du CMPF se poursuit longtemps après l'arrêt de la supplémentation, suggérant un enrichissement en précurseurs de CMPF dans les membranes (21). Or, de nombreux travaux montrent un effet bénéfique des huiles de poissons sur le métabolisme des lipides (55). Chez des souris nourries avec un régime riche en graisses et en sucres pour induire une obésité et chez des souris déjà obèses (modèle génétique d'obésité (ob/ob) et souris DIO (obésité induite par le régime)), la supplémentation en CMPF module le métabolisme des lipides (21). Le quotient respiratoire (RER) des souris est diminué, ce qui reflète une augmentation de l'utilisation des lipides, la  $\beta$ -oxydation est augmentée et l'expression des gènes de la lipogénèse est diminuée. Enfin, la sensibilité à l'insuline est améliorée au niveau hépatique mais pas au niveau musculaire (21). Chez des souris recevant des injections intrapéritonéales de CMPF et nourries avec un régime riche en graisse et en sucre, le

CMPF prévient le développement de la stéatose hépatique (56). Enfin, des travaux récents montrent également chez l'Homme que la teneur en CMPF circulant est associée à un risque moindre de développer une stéatose hépatique (57).

## 2-Insulinorésistance et diabète

Actuellement, il n'existe pas d'études liant métabolisme des FuFAs et métabolisme du glucose, mais il existe plusieurs travaux montrant un impact des produits de dégradation des FuFAs sur le métabolisme du glucose et la sensibilité à l'insuline. Plusieurs travaux montrent que les patients diabétiques ont des teneurs circulantes élevées en CMPF, en particulier lors d'un diabète gestationnel (58, 59). Une étude chez l'animal montre que des teneurs circulantes élevées en CMPF induisent une dysfonction des cellules  $\beta$ -pancréatiques (altération de la fonction mitochondriale, diminution de la production d'ATP et stress oxydant) ce qui altère la synthèse d'insuline (60). En utilisant des modèles animaux de pré-diabète, d'obésité et d'insulinorésistance, des travaux récents montrent également que le CMPF accélère le développement du diabète en induisant un remodelage métabolique, entraînant une utilisation préférentielle des acides gras par rapport au glucose et une diminution de la sécrétion d'insuline (58).

Par ailleurs, la consommation d'huile de poisson induit une augmentation des CMPF circulants moindre par rapport à ce qui est observé chez des patients diabétiques et il n'est pas observé d'altération du métabolisme du glucose (61). Chez la souris, la sensibilité à l'insuline au niveau hépatique est améliorée avec la supplémentation en CMPF de souris nourries avec un régime riche en graisses et en sucre et de souris obèses (modèle génétique d'obésité (ob/ob) et souris DIO (obésité induite par le régime)) (21). Enfin, chez des souris recevant des injections intrapéritonéales de CMPF et nourries avec un régime riche en graisse et en sucre, une étude montre que l'administration de CMPF empêche le développement de l'insulinorésistance induite par le régime obésogène (56).

Il est possible que les effets du CMPF sur le métabolisme glucidique et sur la sensibilité à l'insuline soient concentration-dépendants, avec des taux modérés bénéfiques pour le foie et le métabolisme en général, alors que des taux élevés chroniques seraient délétères pour les cellules  $\beta$ -pancréatiques, (21). Ainsi, les teneurs en CMPF pourraient refléter à la fois la consommation de poisson et des choix alimentaires sains pour des teneurs modérées, et une altération de la

fonction des cellules  $\beta$ -pancréatiques, pour des teneurs élevées (62, 63). Enfin, une augmentation importante des teneurs en CMPF pourrait représenter le point de basculement dans le développement du diabète chez des patients insulino-résistants en accélérant une dysfonction des cellules  $\beta$ -pancréatiques (58).

### 3-Maladies cardiovasculaires (MCV)

Le poisson est considéré comme une source intéressante d'acides gras qui peut contribuer à l'amélioration ou la prévention des MCV (6). En effet, il a été montré une diminution de l'incidence des MCV avec une consommation journalière de poisson (64). Cet effet a été attribué pendant longtemps aux AGPI  $\omega$ 3 (65). Actuellement, il est suggéré que les FuFAs présents dans le poisson pourraient également être impliqués dans l'effet bénéfique de la consommation de poisson sur les MCV (66). Plusieurs études soutiennent cette hypothèse.

Des travaux réalisés *in vitro* montrent que les FuFAs inhiberaient l'agrégation des plaquettes induite par l'acide arachidonique (AA) (67). De plus, les FuFAs réduisent l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) (Okada, Kaneko et al. 1996) et inhibent la progression de la peroxydation non enzymatique des lipides (Fuchs and Spiteller 1999). Ainsi, après consommation de poissons, les FuFAs, incorporés dans les PL sanguins et en contact intime avec la surface des cellules endothéliales où l'oxydation des LDL se produit (68), protégeraient contre le développement de l'athérosclérose.

Les études conduites chez l'Homme montrent que la consommation d'huile de poisson augmente les teneurs en FuFA de l'organisme. En effet, dans une de ces études conduite chez 24 patients atteints d'hyper-lipoprotéïnémie (27), la supplémentation avec des capsules d'huile de poisson augmente la teneur en FuFAs dans le plasma et les urines de ces patients, ceci n'étant pas observé avec une supplémentation en capsules d'huile d'olive. Une autre étude réalisée chez l'Homme montre une augmentation des concentrations plasmatiques en CMPF après la consommation de capsules d'huile de poisson (69). Enfin, une étude chez des volontaires sains recevant un régime riche en aliments exerçant un effet bénéfique sur le risque cardio-métabolique montre que ce régime augmente le taux de FuFAs et de CMPF circulant par rapport à un régime classique (5) et que ces taux sont inversement corrélés au taux de cholestérol et de LDL-Cholestérol.

#### 4-Les maladies neurodégénératives

Le cerveau, riche en AGPI, est particulièrement sensible au stress oxydant, et les maladies neurodégénératives sont souvent associées à un excès de production de radicaux libres et à une inflammation des tissus cérébraux (70). En raison de l'effet antioxydant et anti-inflammatoire des FuFAs, ces molécules pourraient être d'intérêt pour atténuer/ralentir le développement des maladies neurodégénératives.

Dans des lignées cellulaires de gliomes, Teixeira *et al* ont montré qu'un FuFA (forme F6) inhibe la cyclooxygénase COX-2 et prévient l'apoptose cellulaire induite par l'exposition des cellules au peroxyde d'hydrogène (71). Dans des cellules de glioblastome humain (U87MG), il a été montré que les FuFAs (principalement la forme F6) réduisent la prolifération cellulaire et augmentent la nécrose ; cependant ils n'ont pas d'effet significatif sur les dommages à l'ADN et l'effet génotoxique induits par l'exposition des cellules au peroxyde d'hydrogène (72), contrairement au DHA qui montre une certaine efficacité. De plus, selon les lignées cellulaires étudiées, des effets opposés peuvent être observés avec les FuFAs.

Cependant, ces rares études réalisées *in vitro* ne sont pas concluantes pour le moment.

#### PERSPECTIVES

La connaissance du métabolisme des FuFAs reste à l'heure actuelle imparfaite et le niveau de preuve des effets biologiques et des effets santé de ces lipides bioactifs est actuellement faible, en raison de l'absence d'études de bonne qualité chez l'Homme. Afin de mieux évaluer l'intérêt des FuFAs dans la santé humaine, beaucoup de travaux sont encore nécessaires. Ainsi, il convient de mieux caractériser le métabolisme des FuFAs chez l'Homme, et en particulier, le rôle du microbiote intestinal dans la synthèse des FuFAs, mais également dans leur catabolisme, lequel n'a jamais été étudié. Il reste aussi à mieux caractériser la participation des CMPF en tant que produit de dégradation des FuFAs dans les effets biologiques et dans les effets santé des FuFAs. Il conviendrait enfin de prendre en compte la teneur en FuFAs des aliments dans le cadre des études épidémiologiques ou des enquêtes sur la relation entre alimentation et santé. Pour ce faire, la caractérisation des FuFAs dans les aliments que nous consommons devrait être amplifiée et une table de données des FuFAs alimentaires pourrait être proposée. L'implication des FuFAs dans les effets bénéfiques d'une alimentation de type méditerranéenne et en particulier dans les effets cardioprotecteurs de la consommation de poisson pourrait être ainsi mieux précisée.

## CONCLUSION

Il ressort de la littérature que les FuFAs pourraient être à la fois des biomarqueurs d'exposition à une alimentation saine, riche en produits de la mer, et également des composés bioactifs de notre alimentation capables de moduler la voie de signalisation de l'insuline et le métabolisme des lipides avec des effets bénéfiques potentiels contre des désordres métaboliques associés à une alimentation de type occidental. D'un autre côté, un métabolite issu de la dégradation des FuFAs et également du catabolisme des AGPI de la famille  $\omega$ 3, le CMPF, serait associé au développement du diabète de type 2 en cas de teneurs circulantes élevées. Cependant de telles teneurs ne pourraient pas être obtenues par l'alimentation. De nombreux travaux sont encore nécessaires pour mieux caractériser le métabolisme et les effets biologiques potentiels des FuFAs, en particulier chez l'Homme.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Xu L, Sinclair AJ, Faiza M, Li D, Han X, Yin H, et al. Furan fatty acids - Beneficial or harmful to health? *Prog Lipid Res.* 2017;68:119-37.
2. Spiteller G. Furan fatty acids: occurrence, synthesis, and reactions. Are furan fatty acids responsible for the cardioprotective effects of a fish diet? *Lipids.* 2005;40(8):755-71.
3. Pacetti D, Alberti F, Boselli E, Frega NG. Characterisation of furan fatty acids in Adriatic fish. *Food Chemistry.* 2010;122:209-15.
4. Wakimoto T, Kondo H, Nii H, Kimura K, Egami Y, Oka Y, et al. Furan fatty acid as an anti-inflammatory component from the green-lipped mussel *Perna canaliculus*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(42):17533-7.
5. Tovar J, de Mello VD, Nilsson A, Johansson M, Paananen J, Lehtonen M, et al. Reduction in cardiometabolic risk factors by a multifunctional diet is mediated via several branches of metabolism as evidenced by nontargeted metabolite profiling approach. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(2).
6. Li K, Sinclair AJ, Zhao F, Li D. Uncommon Fatty Acids and Cardiometabolic Health. *Nutrients.* 2018;10(10).
7. Morris LJ, Marshall MO, Kelly W. A unique furanoid fatty acid from *exocarpus* seed oil. *Tetrahedron Letters.* 1966;36:4249-53.
8. Gunstone FD, Wijesundera RC. The component acids of the lipids in four commercial fish meals. *J Sci Food Agric.* 1978;29(1):28-32.
9. Glass RL, Krick TP, Echardt AE. New series of fatty acids in northern pike (*Esox lucius*). *Lipids.* 1974;9(12):1004-8.
10. Wang Y, Pritchard GJ, Kimber MC. A General Convergent Strategy for the Synthesis of Tetra - Substituted Furan Fatty Acids (FuFAs). *EurJOC.* 2020;2020(19):2914-22.
11. Yurawecz MP, Hood JK, Mossoba MM, Roach JA, Ku Y. Furan fatty acids determined as oxidation products of conjugated octadecadienoic acid. *Lipids.* 1995;30(7):595-8.

12. White DC, Geyer R, Peacock AD, Hedrick DB, Koenigsberg SS, Sung Y, et al. Phospholipid furan fatty acids and ubiquinone-8: lipid biomarkers that may protect dehalococcoides strains from free radicals. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71(12):8426-33.
13. Glass RL, Krick TP, Sand DM, Rahn CH, Schlenk H. Furanoid fatty acids from fish lipids. *Lipids.* 1975;10(11):695-702.
14. Vetter W, Laure S, Wendlinger C, Mattes A, Smith AWT, Knight DW. Determination of Furan Fatty Acids in Food Samples. *J Am Oil Chem Soc.* 2012;89:1501-8.
15. Batna A, Scheinkonig J, Spiteller G. The occurrence of furan fatty acids in *Isochrysis* sp. and *Phaeodactylum tricornutum*. *Biochim Biophys Acta.* 1993;1166(2-3):171-6.
16. Shirasaka N, Nishi K, Shimizu S. Biosynthesis of furan fatty acids (F-acids) by a marine bacterium, *Shewanella putrefaciens*. *Biochim Biophys Acta.* 1997;1346(3):253-60.
17. Lemke RAS, Olson SM, Morse K, Karlen SD, Higbee A, Beebe ET, et al. A bacterial biosynthetic pathway for methylated furan fatty acids. *J Biol Chem.* 2020;295(29):9786-801.
18. Sand DM, Glass RL, Olson DL, Pike HM, Schlenk H. Metabolism of furan fatty acids in fish. *Biochim Biophys Acta.* 1984;793(3):429-34.
19. Hannemann K, Puchta V, Simon E, Ziegler H, Ziegler G, Spiteller G. The common occurrence of furan fatty acids in plants. *Lipids.* 1989;24(4):296-8.
20. Shirasaka N, Nishi K, Shimizu S. Occurrence of a furan fatty acid in marine bacteria. *Biochim Biophys Acta.* 1995;1258(3):225-7.
21. Prentice KJ, Wendell SG, Liu Y, Eversley JA, Salvatore SR, Mohan H, et al. CMPF, a Metabolite Formed Upon Prescription Omega-3-Acid Ethyl Ester Supplementation, Prevents and Reverses Steatosis. *EBioMedicine.* 2018;27:200-13.
22. Sand DM, Schlenk H, Thoma H, Spiteller G. Catabolism of fish furan fatty acids to urofuran acids in the rat. *Biochim Biophys Acta.* 1983;751(3):455-61.
23. Liu G, Gibson RA, Callahan D, Guo XF, Li D, Sinclair AJ. Pure omega 3 polyunsaturated fatty acids (EPA, DPA or DHA) are associated with increased plasma levels of 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid (CMPF) in a short-term study in women. *Food Funct.* 2020;11(3):2058-66.
24. Gorst-Allman CP, Puchta V, Spiteller G. Investigations of the origin of the furan fatty acids (F-acids). *Lipids.* 1988;23(11):1032-6.
25. Guth H, Grosch W. Detection of Furanoid Fatty Acids in Soya - Bean Oil - Cause for the Light - Induced Off - Flavour. *European Journal of Lipid Science and Technology.* 1991;93(7):249-55.
26. Wu X, Hammond EG, White PJ, Fehr W. Analysis of furanoid esters in soybean oil and the effect of variety and environment on furanoid ester content. *JAOCS.* 1997;74(9):1099-103.
27. Wahl HG, Liebich HM, Hoffmann A. Identification of fatty acid methyl esters as minor components of fish oil by multidimensional GC - MSD: New furan fatty acids. *Journal of Separation Science.* 1994;17(5):308-11.
28. Boselli E, Grob K, Lercker G. Determination of furan fatty acids in extra virgin olive oil. *J Agric Food Chem.* 2000;48(7):2868-73.
29. Hasma H, Subramaniam A. The occurrence of a furanoid fatty acid in *Hevea brasiliensis* latex. *Lipids.* 1978;13(12):905-7.
30. Liengprayoon S, Chaiyut J, Sriroth K, Bonfils F, Sainte - Beuve J, Dubreucq E, et al. Lipid compositions of latex and sheet rubber from *Hevea brasiliensis* depend on clonal origin *European Journal of Lipid Science and Technology.* 2013;115(9):1021-31.

31. Liengprayoon S, Sriroth K, Dubreucq E, Vaysse L. Glycolipid composition of *Hevea brasiliensis* latex. *Phytochemistry*. 2011;72(14-15):1902-13.
32. Groweiss A, Kashman Y. A new furanoid fatty acid from the soft corals *Sarcophyton glaucum* and *gemmatum*. *Experientia*. 1978;34:299.
33. Okajima H, Ishii K, Watanabe H. Studies on lipids of crayfish, *Procambarus clarkii*. I. Furanoid fatty acids. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1984;32(8):3281-6.
34. Ishii K, Okajima H, Koyamatsu T, Okada Y, Watanabe H. The composition of furan fatty acids in the crayfish. *Lipids*. 1988;23(7):694-700.
35. Vetter W, Wendlinger C. Furan fatty acids – valuable minor fatty acids in food. *Lipid Technology*. 2013;25(1):7-10.
36. Ota T, Takagi T. Furan Fatty Acids in the Lipids of Kokanee, *Oncorhynchus nerka* f. adonis. *Bull Fac Fish Hokkaido Univ*. 1983;34(2):88-92.
37. Glass RL, Krick TP, Olson DL, Thorson RL. The occurrence and distribution of furan fatty acids in spawning male freshwater fish. *Lipids*. 1977;12(10):828-36.
38. Chvalova D, Spicka J. Identification of furan fatty acids in the lipids of common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Food Chem*. 2016;200:183-8.
39. Ishii K, Okajima H, Okada Y, Watanabe H. Studies on furan fatty acids of salmon roe phospholipids. *J Biochem*. 1988;103(5):836-9.
40. Scrimgeour CM. Quantitative analysis of furanoid fatty acids in crude and refined cod liver oil. *J Am Oil Chem Soc*. 1977;54(5):210-1.
41. Wendlinger C, Vetter W. High concentrations of furan fatty acids in organic butter samples from the German market. *J Agric Food Chem*. 2014;62(34):8740-4.
42. Batna A, Spiteller G. Oxidation of furan fatty acids by soybean lipoxygenase-1 in the presence of linoleic acid. *Chem Phys Lipids*. 1994;70(2):179-85.
43. Masuchi Buscato MH, Muller F, Vetter W, Weiss J, Salminen H. Furan fatty acids in enriched omega-3 fish oil: Oxidation kinetics with and without added monomethyl furan fatty acid as potential natural antioxidant. *Food Chem*. 2020;327:127087.
44. Okada Y, Okajima H, Konishi H, Terauchi M, Ishii K, Liu I-M, et al. Antioxidant effect of naturally occurring furan fatty acids on oxidation of linoleic acid in aqueous dispersion. *JAOCS*. 1990;67(11):858-62.
45. Okada Y, Kaneko M, Okajima H. Hydroxyl radical scavenging activity of naturally occurring furan fatty acids. *Biol Pharm Bull*. 1996;19(12):1607-10.
46. Batna A, Spiteller G. Effects of soybean lipoxygenase-1 on phosphatidylcholines containing furan fatty acids. *Lipids*. 1994;29(6):397-403.
47. Lemke RA, Peterson AC, Ziegelhoffer EC, Westphall MS, Tjellstrom H, Coon JJ, et al. Synthesis and scavenging role of furan fatty acids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(33):E3450-7.
48. Spiteller G. The important role of lipid peroxidation processes in aging and age dependent diseases. *Mol Biotechnol*. 2007;37(1):5-12.
49. Kimura T, Tajima A, Inahashi Y, Iwatsuki M, Kasai H, Mokudai T, et al. Mumiamicin: Structure and bioactivity of a new furan fatty acid from *Mumia* sp. YSP-2-79. *J Gen Appl Microbiol*. 2018;64(2):62-7.
50. Dasagrathi C, Ellamar JB, Kim YS, Kim HR. Antimicrobial activity of a novel furan fatty acid, 7,10-epoxyoctadeca-7,9-dienoic acid against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Food Sci Biotechnol*. 2016;25(6):1671-5.



51. Knechtle P, Diefenbacher M, Greve KB, Brianza F, Folly C, Heider H, et al. The natural diene-furan fatty acid EV-086 is an inhibitor of fungal delta-9 fatty acid desaturation with efficacy in a model of skin dermatophytosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):455-66.
52. Lauvai J, Becker AK, Lehnert K, Schumacher M, Hieronimus B, Vetter W, et al. The Furan Fatty Acid 9M5 Acts as a Partial Ligand to Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma and Enhances Adipogenesis in 3T3-L1 Preadipocytes. *Lipids.* 2019;54(5):277-88.
53. Khan MA, Pace-Asciak C, Al-Hassan JM, Afzal M, Liu YF, Oommen S, et al. Furanoid F-Acid F6 Uniquely Induces NETosis Compared to C16 and C18 Fatty Acids in Human Neutrophils. *Biomolecules.* 2018;8(4).
54. Lengler I, Buhrke T, Scharmach E, Lampen A. In-vitro toxicological and proteomic analysis of furan fatty acids which are oxidative metabolites of conjugated linoleic acids. *Lipids.* 2012;47(11):1085-97.
55. Jump DB, Depner CM, Tripathy S. Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease. *J Lipid Res.* 2012;53(12):2525-45.
56. Mohan H, Brandt SL, Kim JH, Wong F, Lai M, Prentice KJ, et al. 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid (CMPF) prevents high fat diet-induced insulin resistance via maintenance of hepatic lipid homeostasis. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(1):61-72.
57. Dai J, Yi J, Zhang S, Chen P, Jin H, Yu X, et al. Serum 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid is associated with lipid profiles and might protect against non-alcoholic fatty liver disease in Chinese individuals. *J Diabetes Investig.* 2019;10(3):793-800.
58. Liu Y, Prentice KJ, Eversley JA, Hu C, Batchuluun B, Leavey K, et al. Rapid Elevation in CMPF May Act As a Tipping Point in Diabetes Development. *Cell Rep.* 2016;14(12):2889-900.
59. Retnakaran R, Ye C, Kramer CK, Connelly PW, Hanley AJ, Sermer M, et al. Evaluation of Circulating Determinants of Beta-Cell Function in Women With and Without Gestational Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2683-91.
60. Prentice KJ, Luu L, Allister EM, Liu Y, Jun LS, Sloop KW, et al. The furan fatty acid metabolite CMPF is elevated in diabetes and induces beta cell dysfunction. *Cell Metab.* 2014;19(4):653-66.
61. Lankinen MA, Hanhineva K, Kolehmainen M, Lehtonen M, Auriola S, Mykkanen H, et al. CMPF does not associate with impaired glucose metabolism in individuals with features of metabolic syndrome. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124379.
62. Savolainen O, Lind MV, Bergstrom G, Fagerberg B, Sandberg AS, Ross A. Biomarkers of food intake and nutrient status are associated with glucose tolerance status and development of type 2 diabetes in older Swedish women. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(5):1302-10.
63. Ruan Y, Zheng J, Ren Y, Tang J, Li J, Li D. Changes of urine metabolites in response to n-3 fatty acid supplements and their correlation with metabolic risk factors in patients with type 2 diabetes. *Food Funct.* 2019;10(5):2471-9.
64. Alhassan A, Young J, Lean MEJ, Lara J. Consumption of fish and vascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Atherosclerosis.* 2017;266:87-94.
65. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(20):2047-67.
66. Spiteller G. The relation of lipid peroxidation processes with atherogenesis: a new theory on atherogenesis. *Mol Nutr Food Res.* 2005;49(11):999-1013.
67. Graff G, Gellerman JL, Sand DM, Schlenk H. Inhibition of blood platelet aggregation by dioxo-ene compounds. *Biochim Biophys Acta.* 1984;799(2):143-50.
68. Puchta V, Spiteller G, Weidinger H. F-Säuren : Eine bisher unbekannte Komponente der Phospholipide des Humanblutes. *Liebigs Ann Chem.* 1988;1(25-28).

69. Zheng JS, Lin M, Imamura F, Cai W, Wang L, Feng JP, et al. Serum metabolomics profiles in response to n-3 fatty acids in Chinese patients with type 2 diabetes: a double-blind randomised controlled trial. *Sci Rep.* 2016;6:29522.
70. Barnham KJ, Masters CL, Bush AI. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(3):205-14.
71. Teixeira A, Cox RC, Egmond MR. Furan fatty acids efficiently rescue brain cells from cell death induced by oxidative stress. *Food Funct.* 2013;4(8):1209-15.
72. Chua A, Thomas P, Wijesundera C, Clifton P, Fenech M. Effect of docosahexaenoic acid and furan fatty acids on cytokines block micronucleus cytome assay biomarkers in astrocytoma cell lines under conditions of oxidative stress. *Environ Mol Mutagen.* 2014;55(7):573-90.

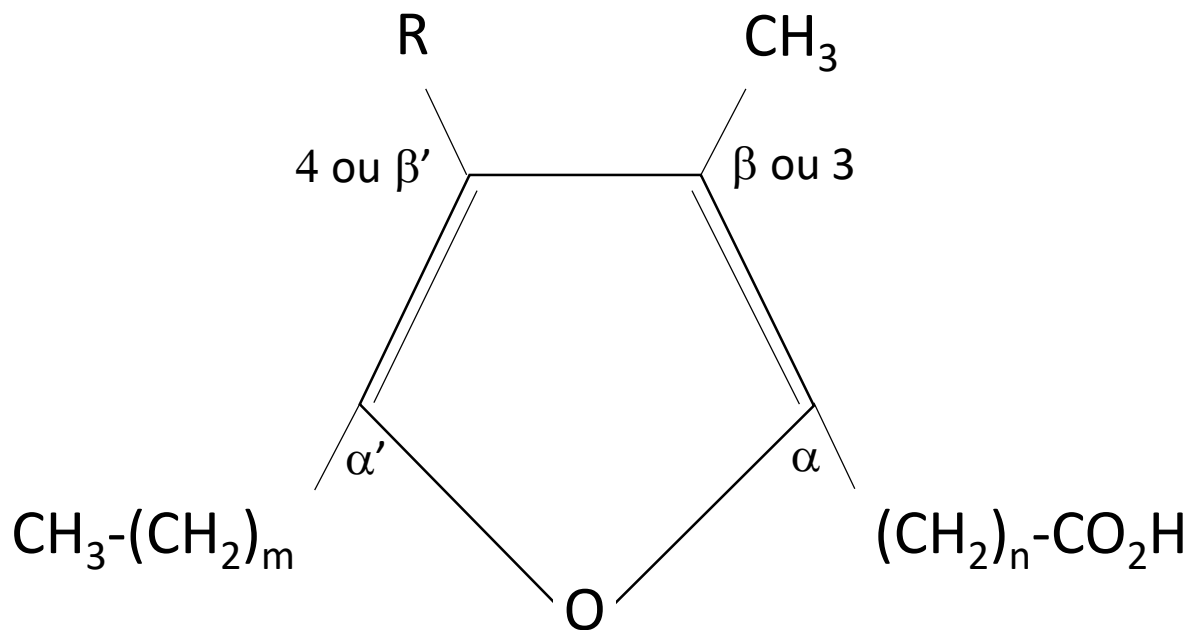
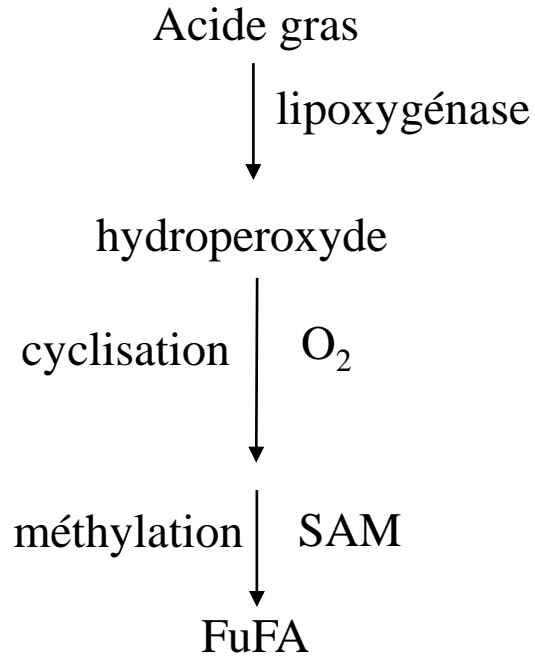


Figure 1: Structure chimique des acides gras furaniques les plus courants  
 Chaîne alkyle en position  $\alpha'$  (ou 5):  $m=2$  (propyle) ou 4 (pentyle)  
 Chaîne carboxyle en position  $\alpha$  (ou 2): en général  $n=6, 8, 10$  ou  $12$   
 $\text{R}=\text{H}$  ou  $\text{CH}_3$  selon qu'il s'agit d'un FuFA méthylé ou diméthylé

## Synthèse de FuFAs chez les plantes



## Synthèse de FuFAs chez les bactéries

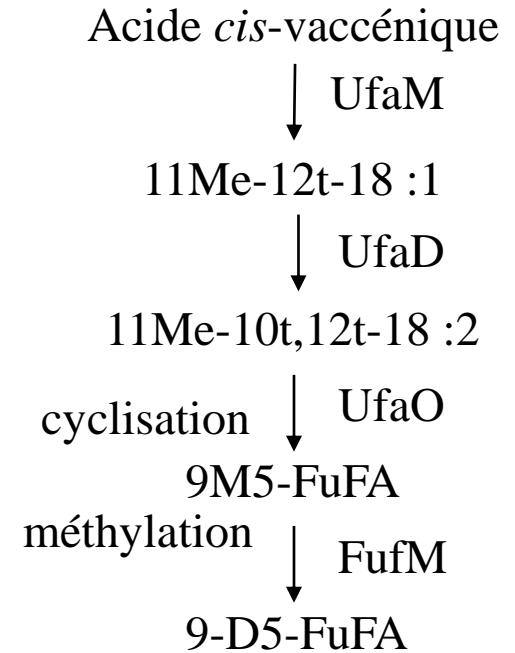
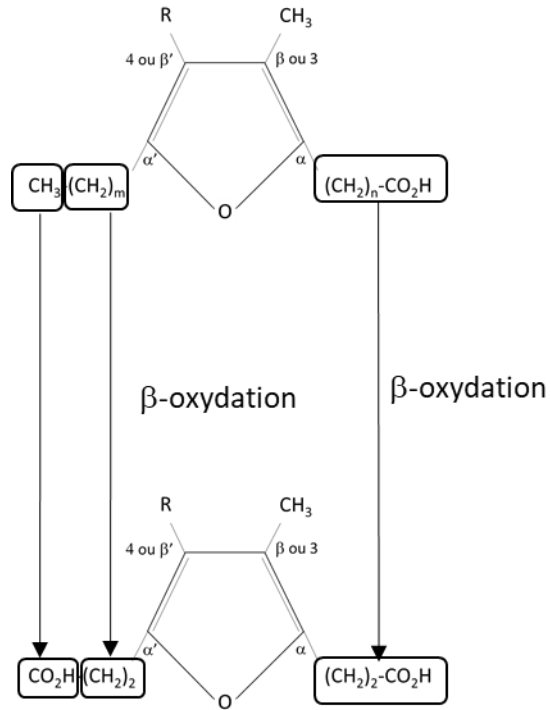


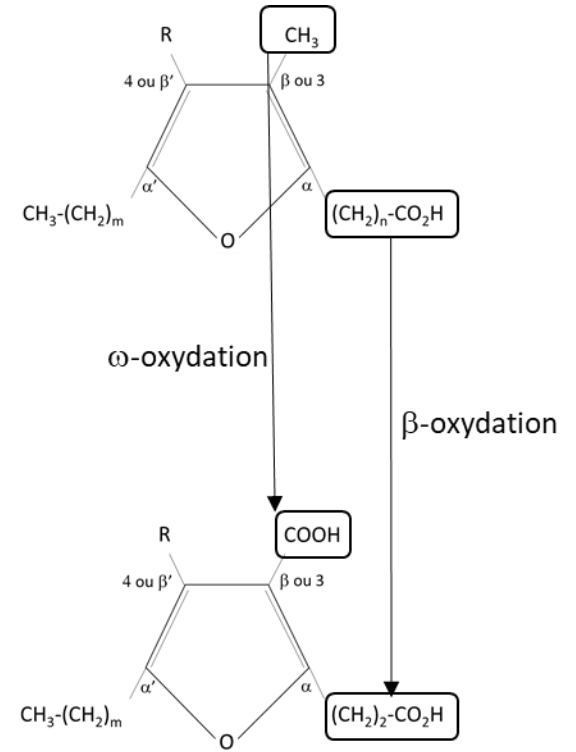
Figure 2: Voie de synthèse des FuFAs chez les plantes et les bactéries

# Catabolisme chez l'animal



FuFA

# Catabolisme chez l'Homme



Urofurane (dont CMPF)

Figure 3: Catabolisme des FuFAs (selon Xu et al. 2017 (1))

Tableau 1 : nomenclature des FuFAs selon Glass et al (1975)(9)

| <b>NOMENCLATURE</b> | <b>n</b> | <b>m</b> | <b>R</b> |
|---------------------|----------|----------|----------|
| <b><i>F1</i></b>    | 2        | 8        | CH3      |
| <b><i>F2</i></b>    | 4        | 8        | H        |
| <b><i>F3</i></b>    | 4        | 8        | CH3      |
| <b><i>F4</i></b>    | 2        | 10       | CH3      |
| <b><i>F5</i></b>    | 4        | 10       | H        |
| <b><i>F6</i></b>    | 4        | 10       | CH3      |
| <b><i>F7</i></b>    | 4        | 12       | H        |
| <b><i>F8</i></b>    | 4        | 12       | CH3      |