



➔ **Effets pro-vieillessement d' un régime hyperlipidique sur la fonctionnalité d' une cible thérapeutique neuronale d' intérêt dans la maladie d' Alzheimer**

Dr Catherine Malaplate-Armand

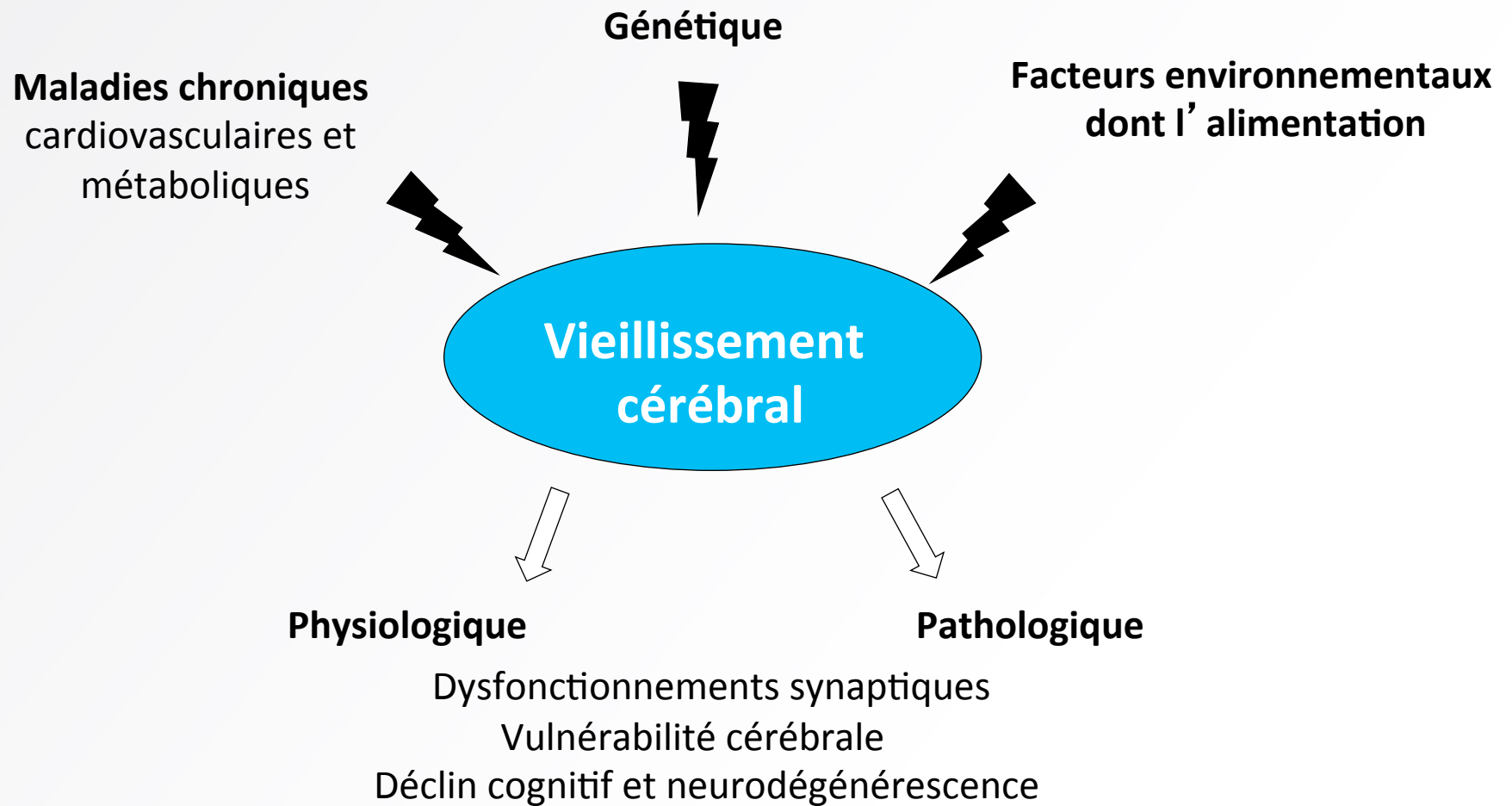
Équipe BFLA – Biodisponibilité et Fonctionnalité des Lipides Alimentaires

INPL - Vandoeuvre lès Nancy

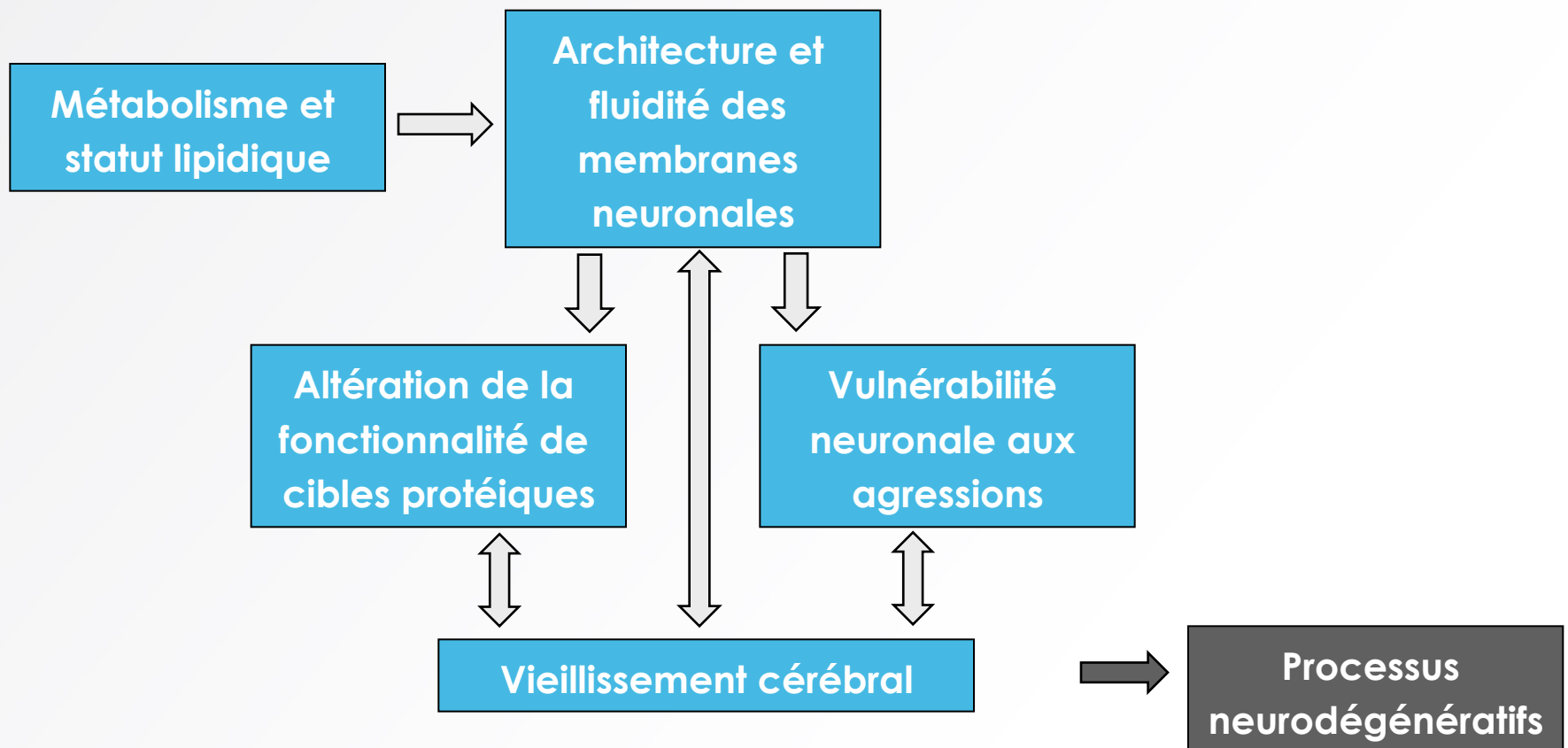
Journées Francophones de Nutrition - Bordeaux

11 décembre 2013

➔ **Vieillessement cérébral :
le rôle majeur des facteurs de risque**



➔ Lipides membranaires et vieillissement cérébral

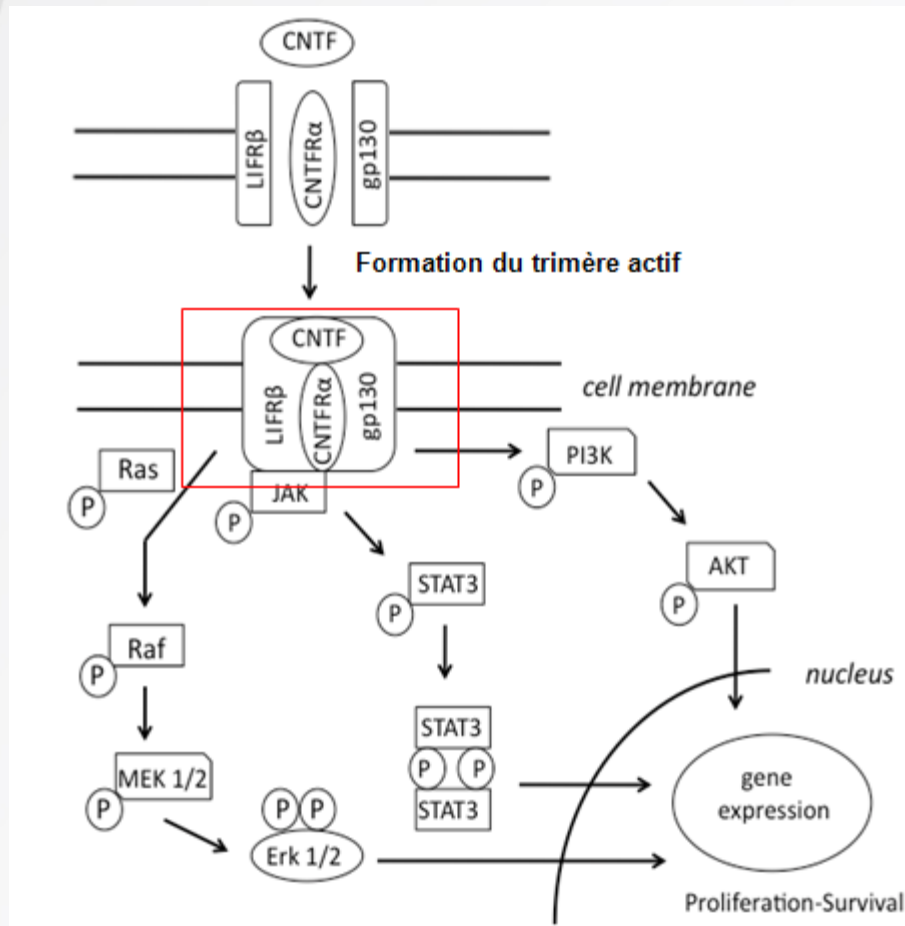


➡ Hypothèses et objectifs

➡ Impact majeur de l'âge et des dyslipidémies sur la fonctionnalité des cibles thérapeutiques potentielles chez le sujet âgé

- Identifier les effets délétères de ces facteurs de risque sur ces cibles thérapeutiques
- Prendre en compte le vieillissement et les dyslipidémies dans le développement de modèles précliniques utilisés pour valider les futures thérapeutiques des maladies liées au vieillissement cérébral telles que la maladie d'Alzheimer
- Améliorer la fonctionnalité de ces cibles par des approches nutritionnelles basées sur une supplémentation en AGPI $\omega 3$

➔ Hypothèses et objectifs

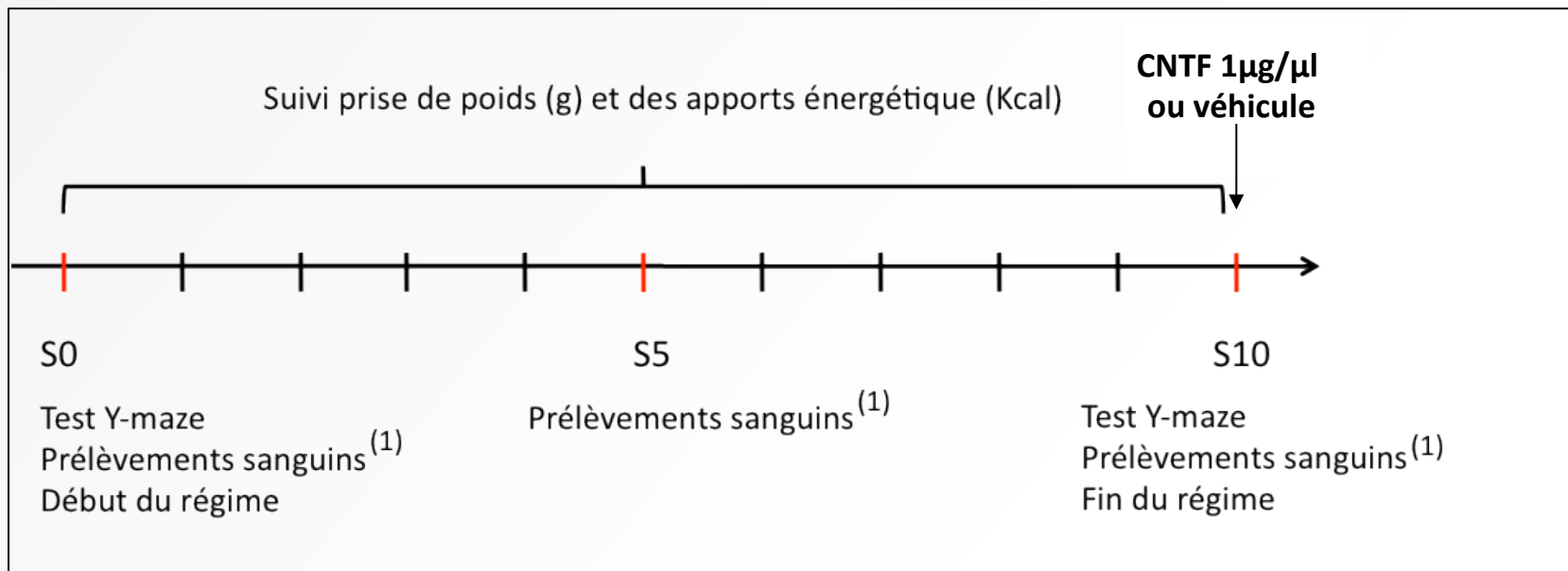


- ➔ Effets neuroprotecteurs du CNTF contre les oligomères solubles de peptide A β validés *in vitro* et *in vivo* (Garcia et al., 2010)
- ➔ Récepteur trimérique dont l'activation est dépendante de l'environnement lipidique et de l'architecture membranaire
- ➔ Identifier les effets de l'âge et de la dyslipidémie sur la fonctionnalité de CNTF-R
- ➔ Valider l'intérêt d'une supplémentation nutritionnelle en AGPI ω 3 sur le maintien de la fonctionnalité de CNTF-R

➔ Impact de l'âge et d'un régime hyperlipidique sur la fonctionnalité du CNTFR : méthodologie

➔ Comparaison de la réponse au CNTF

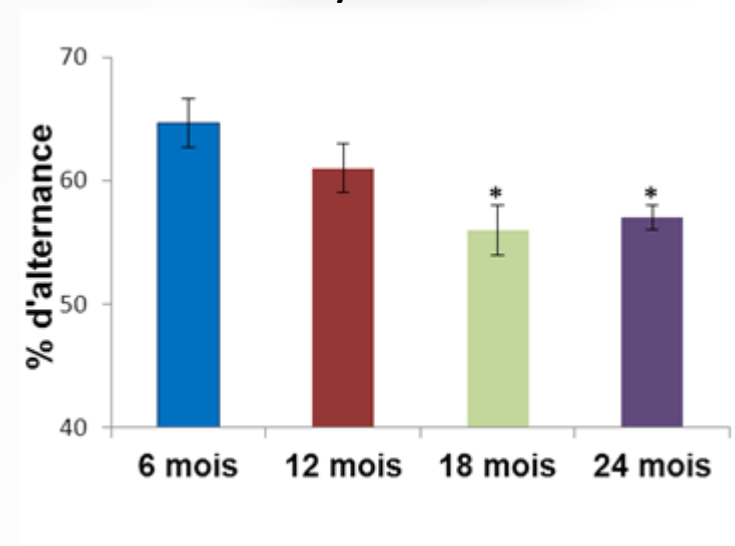
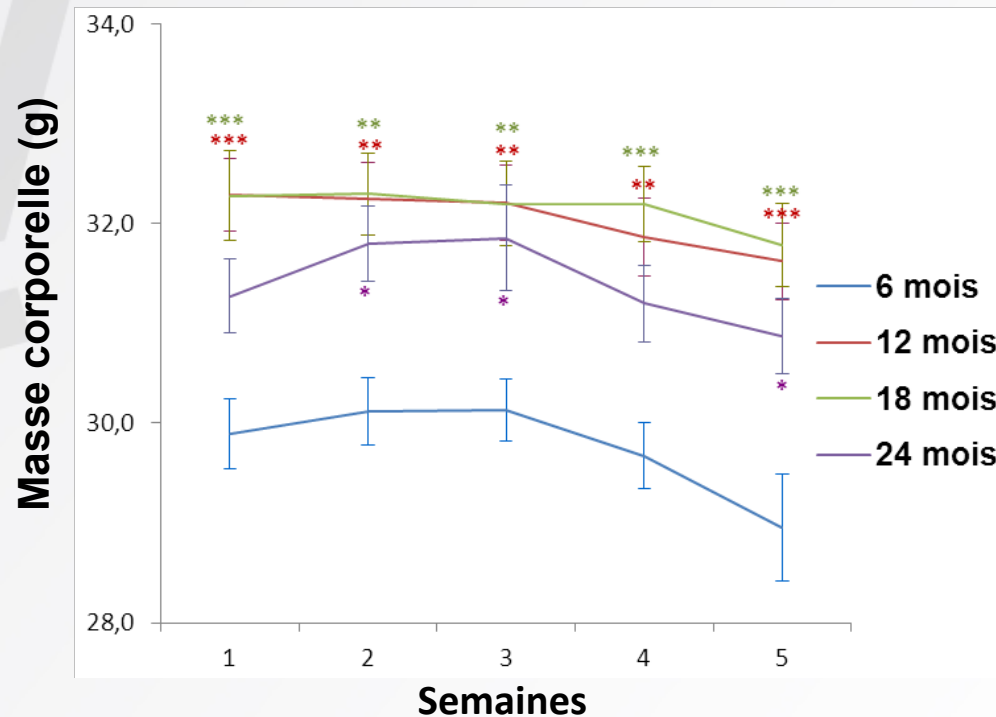
- Souris de 6 mois vs de 18 mois
- Souris de 6 mois sous régime standard (6% de lipides, 315 kcal/100g *ad lib.*) vs souris sous régime hyperlipidique (60 % de lipides sous forme de saindoux, 516 kcal/100 g *ad lib.*) pendant 10 semaines



Impact du vieillissement sur le métabolisme et les capacités mnésiques



Labyrinthe en Y

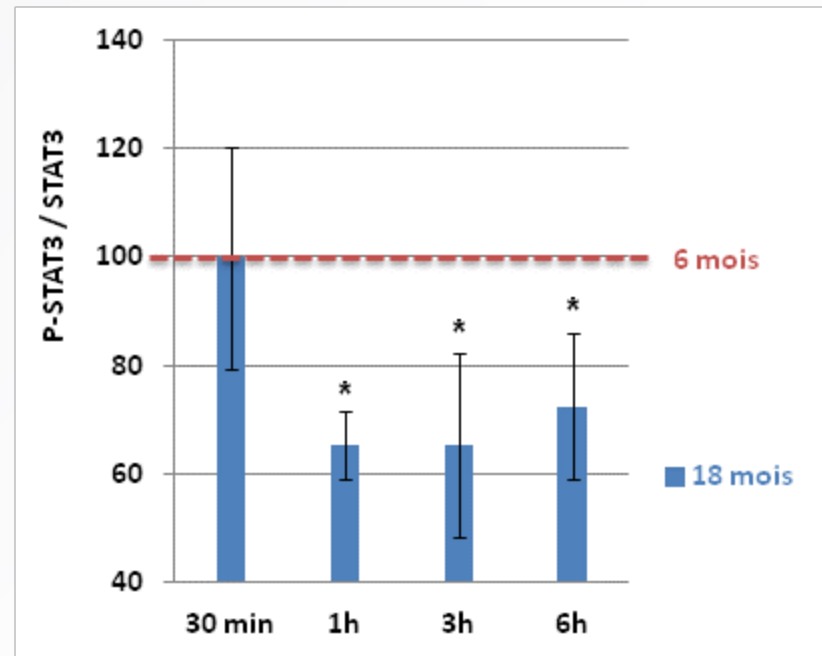
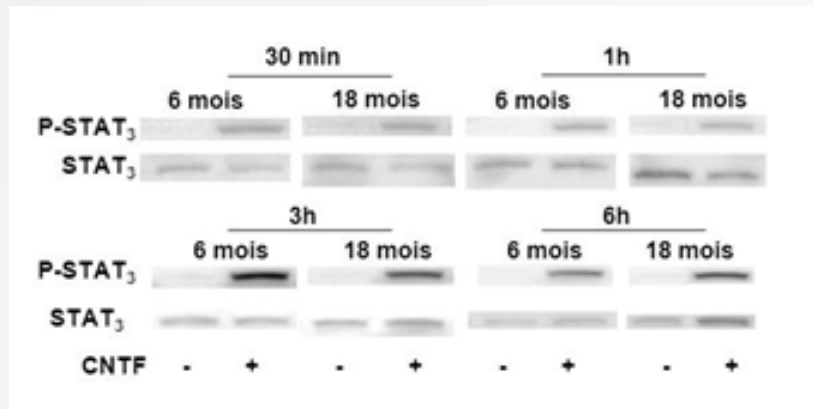


➡ Effets métaboliques peu marqués

- Masse corporelle significativement plus élevée à partir de 12 mois
- Pas d'anomalie du bilan lipidique

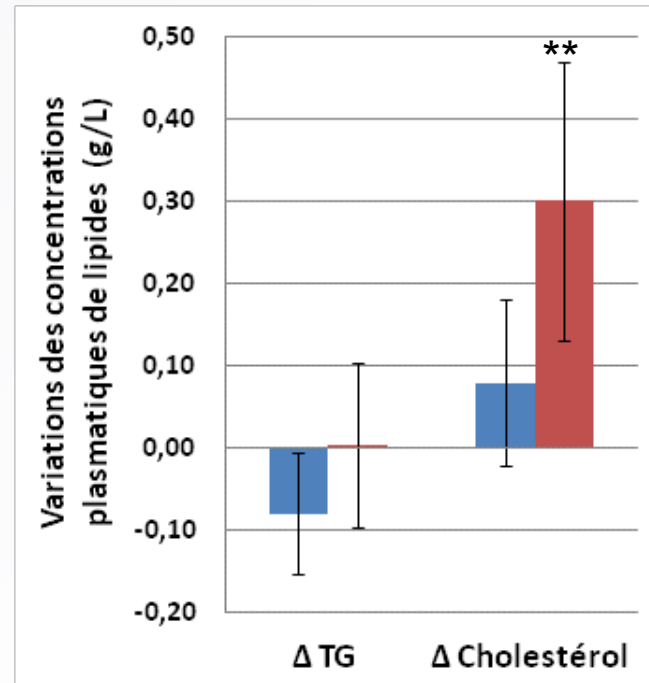
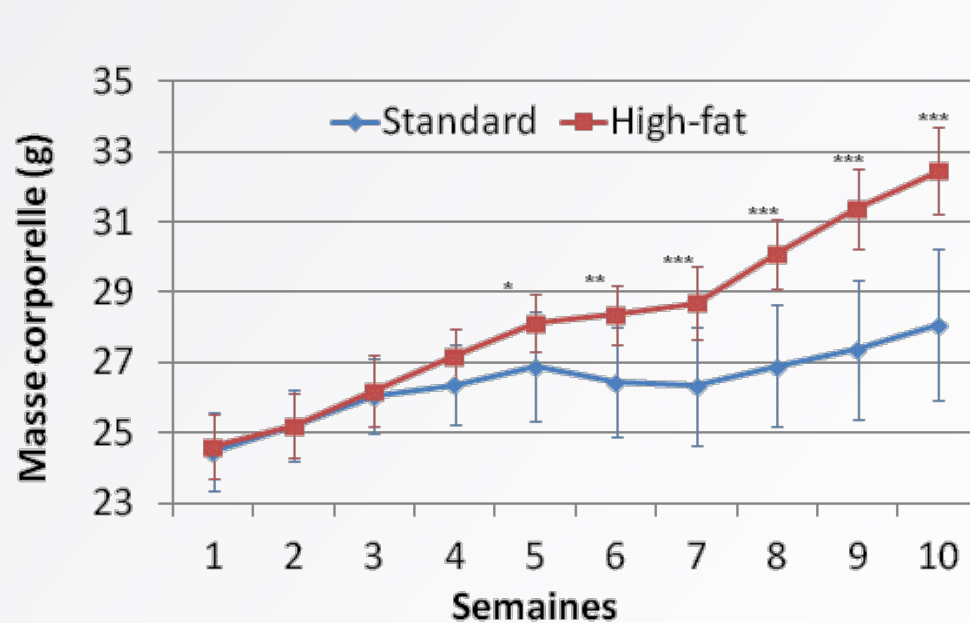
➡ Atteinte de la mémoire à court terme à partir de 18 mois

➔ Impact de l'âge et du régime sur la fonctionnalité du CNTFR



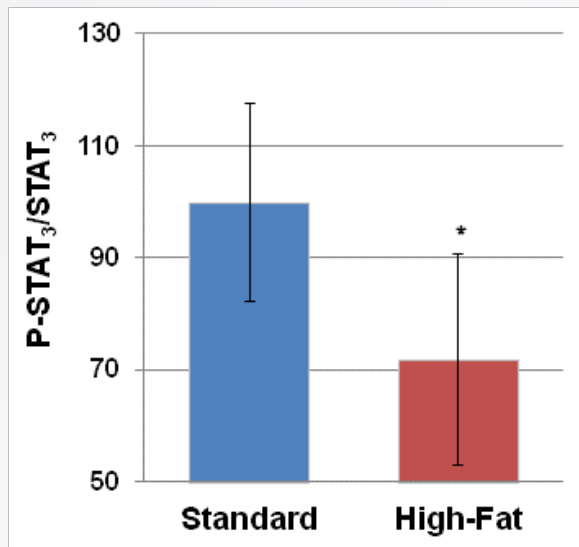
➔ Diminution significative de l'activation de la voie de signalisation induite par le CNTF dans l'hippocampe au cours du vieillissement

➔ Impact du régime hyperlipidique sur le métabolisme



- ➔ Prise de masse corporelle plus importante à partir de la 3^{ème} semaine
- ➔ Augmentation de la cholestérolémie en fin du régime hyperlipidique
- ➔ Pas d'effet sur la mémoire à court terme

➡ Impact de l'âge et du régime sur la fonctionnalité du CNTFR



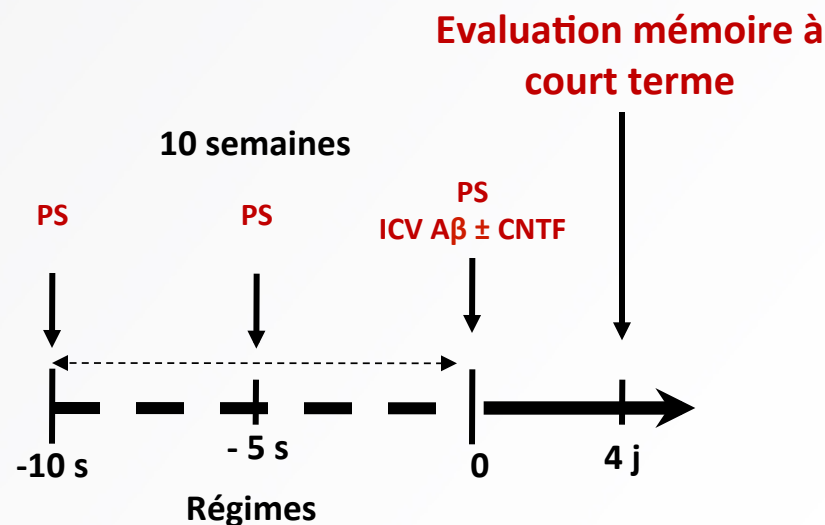
- ➡ Diminution significative de l'activation de la voie de signalisation induite par le CNTF dans l'hippocampe après 10 semaines de régime hyperlipidique
- ➡ Pas de variation des niveaux protéiques des sous-unités LIFR β et CNTFR α , ni avec le vieillissement, si consécutivement au régime hyperlipidique

Les souris jeunes soumises à un régime hyperlipidique prolongé présentent les mêmes altérations de réponse au CNTF que les souris âgées

➔ Prévention des anomalies de réponse au CNTF par une supplémentation en DHA

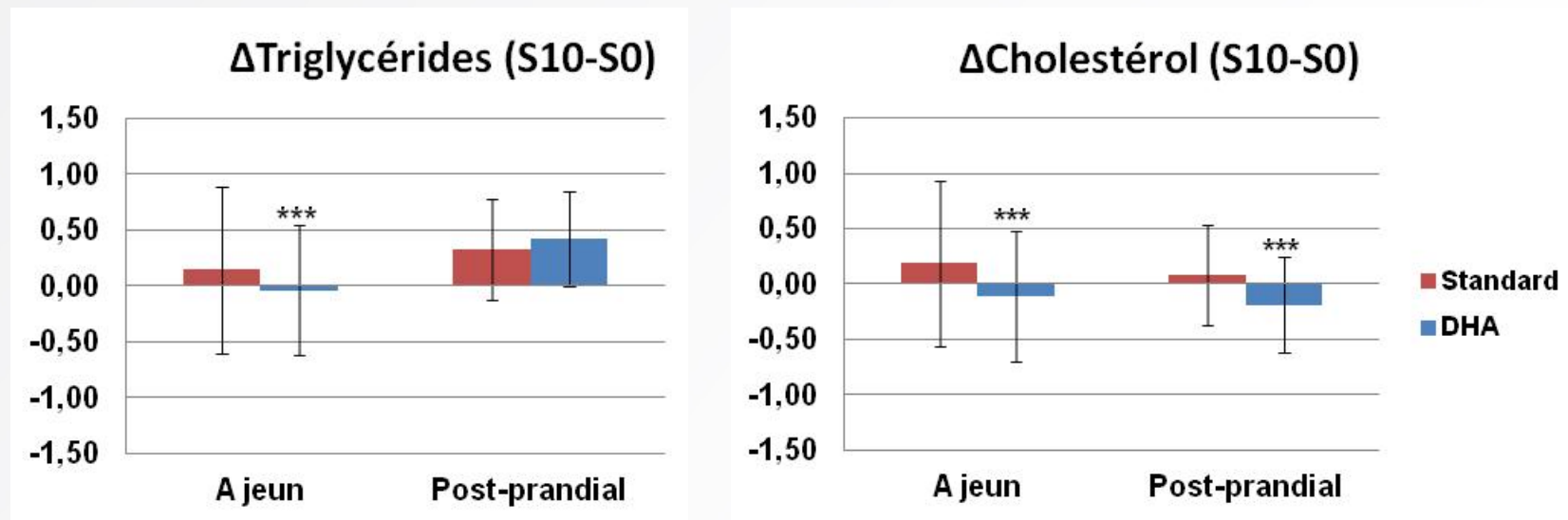
➔ Comparaison de l'effet neuroprotecteur du CNTF dans un modèle âgés de stades précoces de la maladie d'Alzheimer

- Souris de 16 mois sous régime standard (*ad lib.*) vs régime supplémenté en DHA (+0,25 %, *ad lib.*) pendant 10 semaines
- Troubles de la mémoire à court terme induit par administration intracérébrale de peptide $A\beta$
- Évaluation mnésique : test du labyrinthe en Y



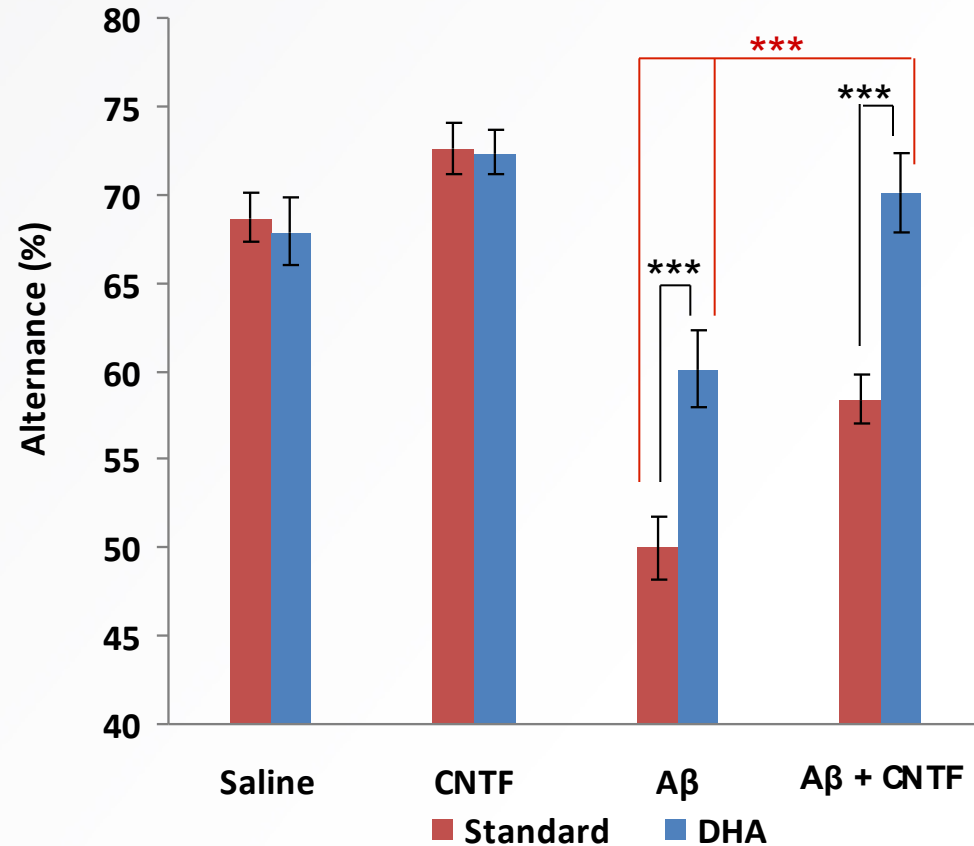
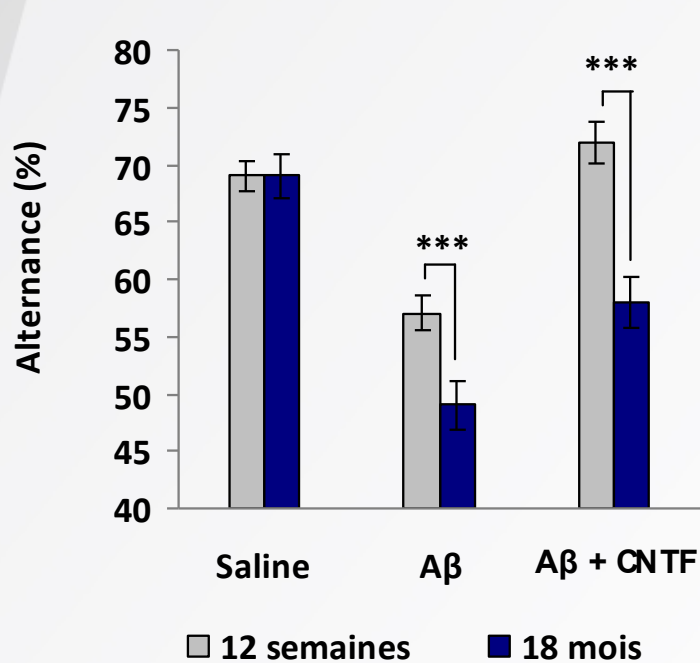
Labyrinthe en Y

➔ Impact du régime enrichi en DHA sur le bilan lipidique



- ➔ Prise de masse corporelle plus importante dans le groupe DHA (+ 5 à 10 %)
- ➔ Diminution de la triglycéridémie à jeun et de la cholestérolémie à la fin du régime DHA

Amélioration des effets protecteurs du CNTF sur les troubles de la mémoire induits par A β



- ➔ Effet protecteur moins importants contre les troubles mnésiques induits par A β chez les souris âgées que chez la souris jeunes
- ➔ Amélioration de la réponse au CNTF chez les souris âgées supplémentées en DHA

➔ Conclusions

- ➔ La réponse au CNTF (signalisation du récepteur et effet protecteur contre les troubles de la mémoire à court terme) est altérée au cours du vieillissement.
- ➔ Des souris jeunes exposées à un régime hyperlipidique présentent des altérations de réponse au CNTF comparables à celles observées chez des souris âgées de 18 mois.
 - **Un modèle préclinique pertinent pour la maladie d' Alzheimer devrait intégrer ces facteurs de risque.**
- ➔ Un régime enrichi en DHA permet de préserver une efficacité pharmacologique du CNTF équivalente à celle observée chez les souris jeunes
 - **Nos résultats démontrent la première validation fonctionnelle d' une stratégie nutritionnelle capable de préserver les capacités de réponse du cerveau âgé**
 - **Il est possible d' optimiser l' efficacité des futurs médicaments anti-Alzheimer par des approches nutritionnelles adaptées**



ENSAIA – INPL. Nancy



Julie Colin
Thierry Oster
Ahmad Allouche
Annabelle Derrien
Alexandra Clément
Marion Huguet
Catherine Malaplate-Armand

