



UNIVERSITÉ
LAVAL

Faculté de pharmacie



Modulation des lipides du cerveau par l'alimentation: Études chez des modèles animaux de maladies neurodégénératives

Frédéric Calon, Canada



Journées
Francophones
de Nutrition

Bordeaux

11 - 13 décembre 2013

Petite note avant de commencer...

La faculté de médecine et pharmacie de l'université de Bordeaux a contribué à la formation au doctorat de 5 professeurs de la faculté de pharmacie de l'université Laval!

Dr Pierre Claveau (1964, Jack Masquelier)

Dr Louis-Philippe Joly (1967?, Jack Masquelier)

Dr Denis Grenier (1968, Jack Masquelier)

Dr Jacques Dumas (1970, Jack Masquelier)

Dr Gilles Barbeau (1971, Robert Baute)



© Martin Bélanger



UNIVERSITÉ
LAVAL

Faculté de pharmacie



Déclaration d'intérêts en rapport avec la présentation

- **Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports**

Non

- **Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion**

Non

- **Intérêts financiers (actions, obligations)**

Non

- **Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance**

Non

- **Réception de dons sur une association dont je suis responsable**

Non

- **Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie**

Non

Plan

- Alzheimer
 - Cognition
 - Neuropathologie
 - Électrophysiologie
 - ApoE
- Parkinson
 - Neuroprotection
- Ischémie cérébrale
 - Neuroinflammation



DHA

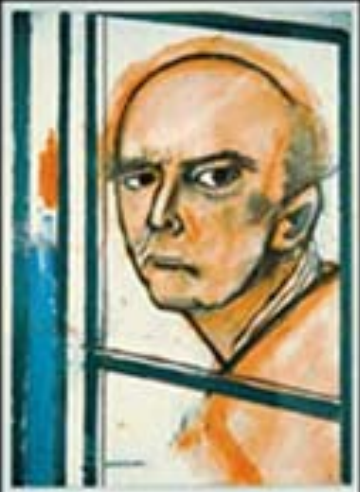
The diagram consists of two vertical bars. The left bar is light blue and has a light blue rectangular box with the text 'DHA' in the center. The right bar is purple and has a purple rectangular box with the text 'HFD' in the center.

HFD

Maladie d'Alzheimer



Alzheimer



1996



1997



1997



1998



1999



2000

William
Utermohlen

NORMAL

ALZHEIMER'S



Language



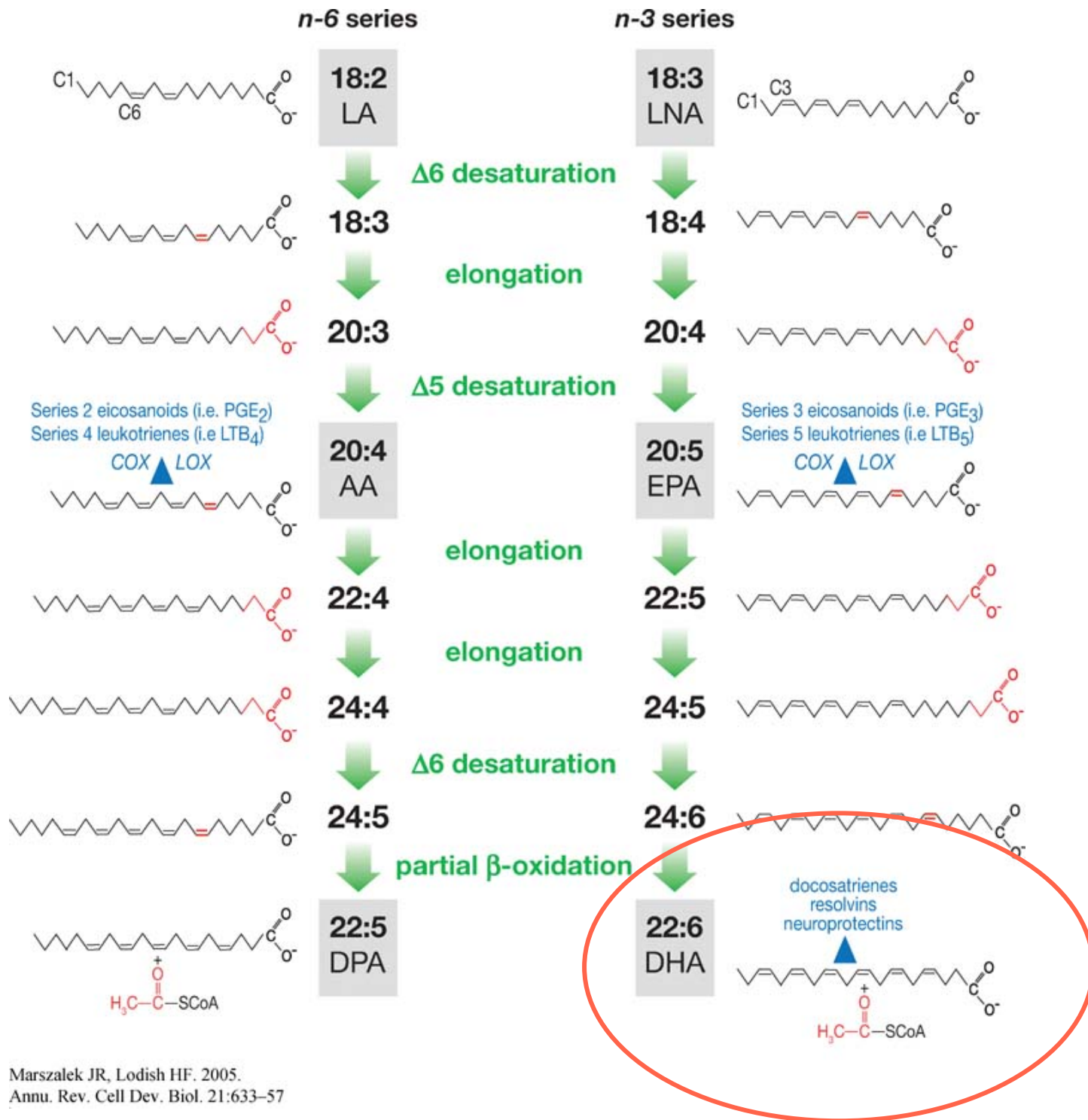
Memory



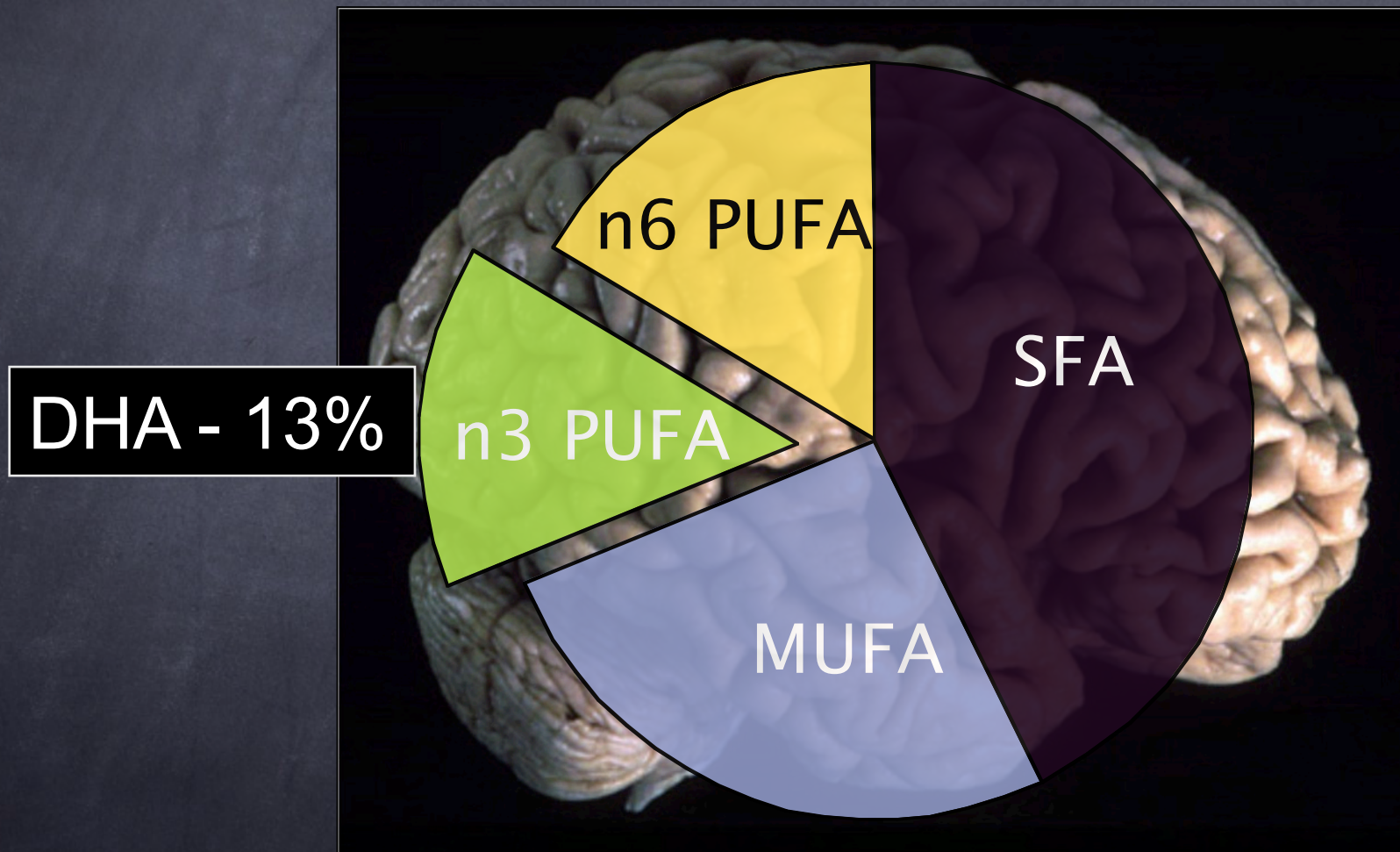
Language



Pourquoi
s'intéresser aux
acides gras
omega-3?

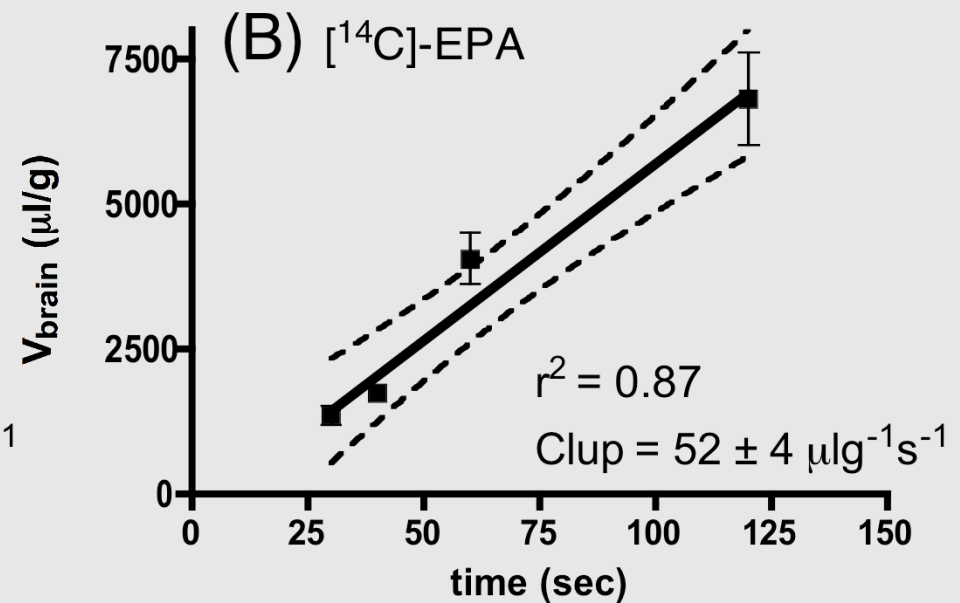
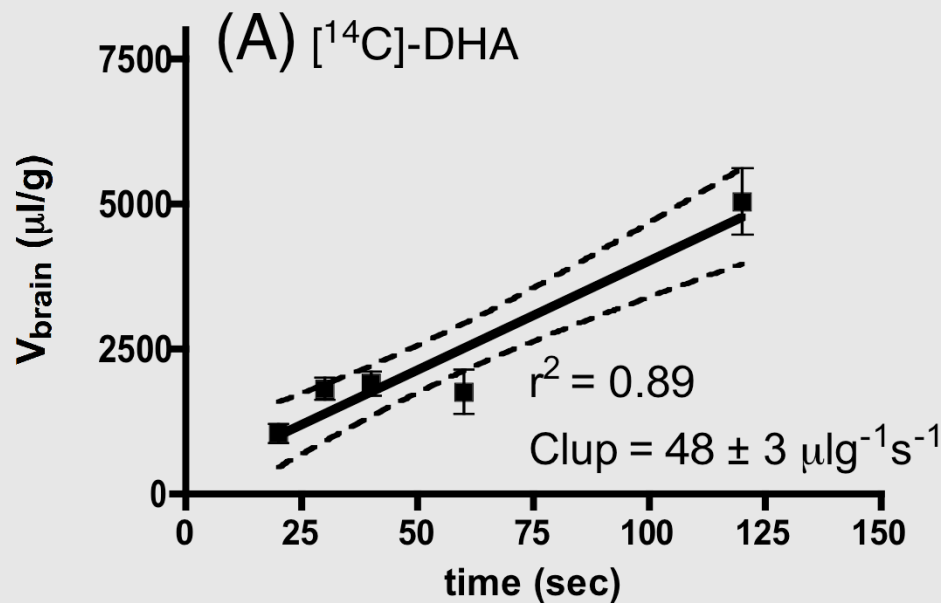


Notre cerveau contient beaucoup d'acides gras omega-3!



Temporal cortex phospholipids

Le DHA et l'EPA passent bien au cerveau



Alzheimer Society
CANADA



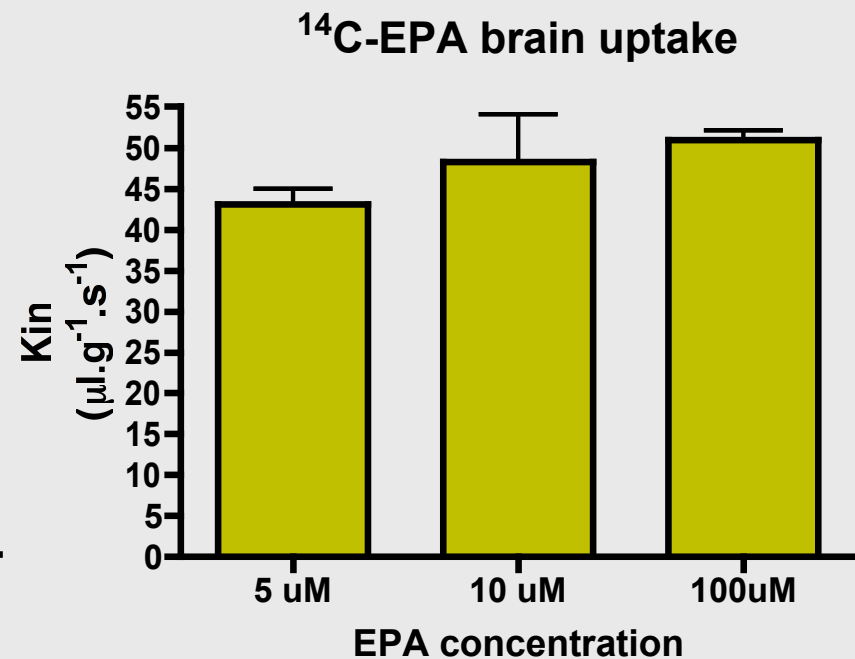
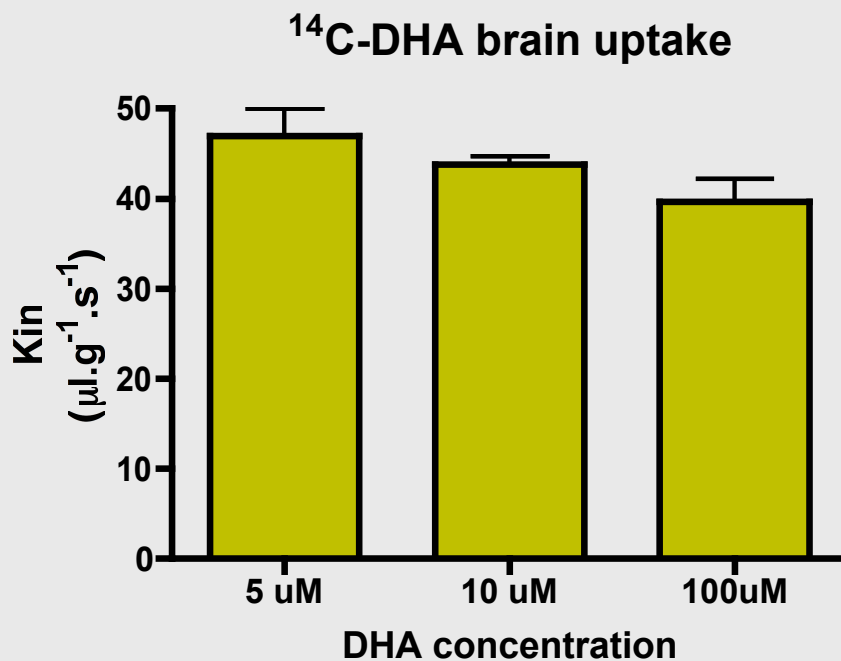
IRSC CIHR

Capillary endothelial cell fraction



Ouellet et al 2009

L'accumulation du **DHA au cerveau** à travers la barrière hémato-encéphalique n'est pas **saturable**



Le contenu en lipides du cerveau est un reflet de l'alimentation

reflet de l'alimentation

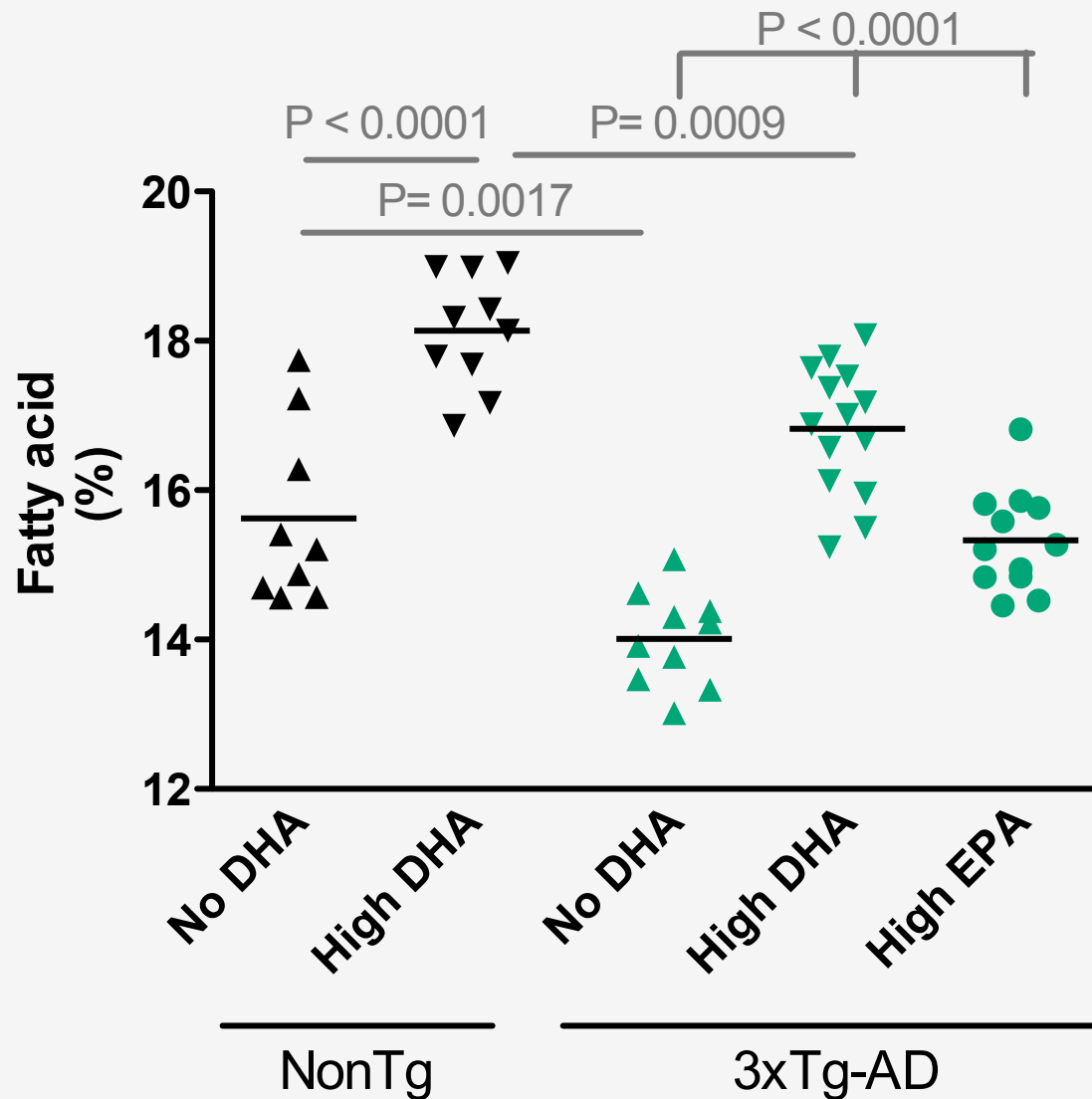
Le contenu en lipides du cerveau est un

Quelques exemples

Exemple du DHA : cerveau de la souris

DHA

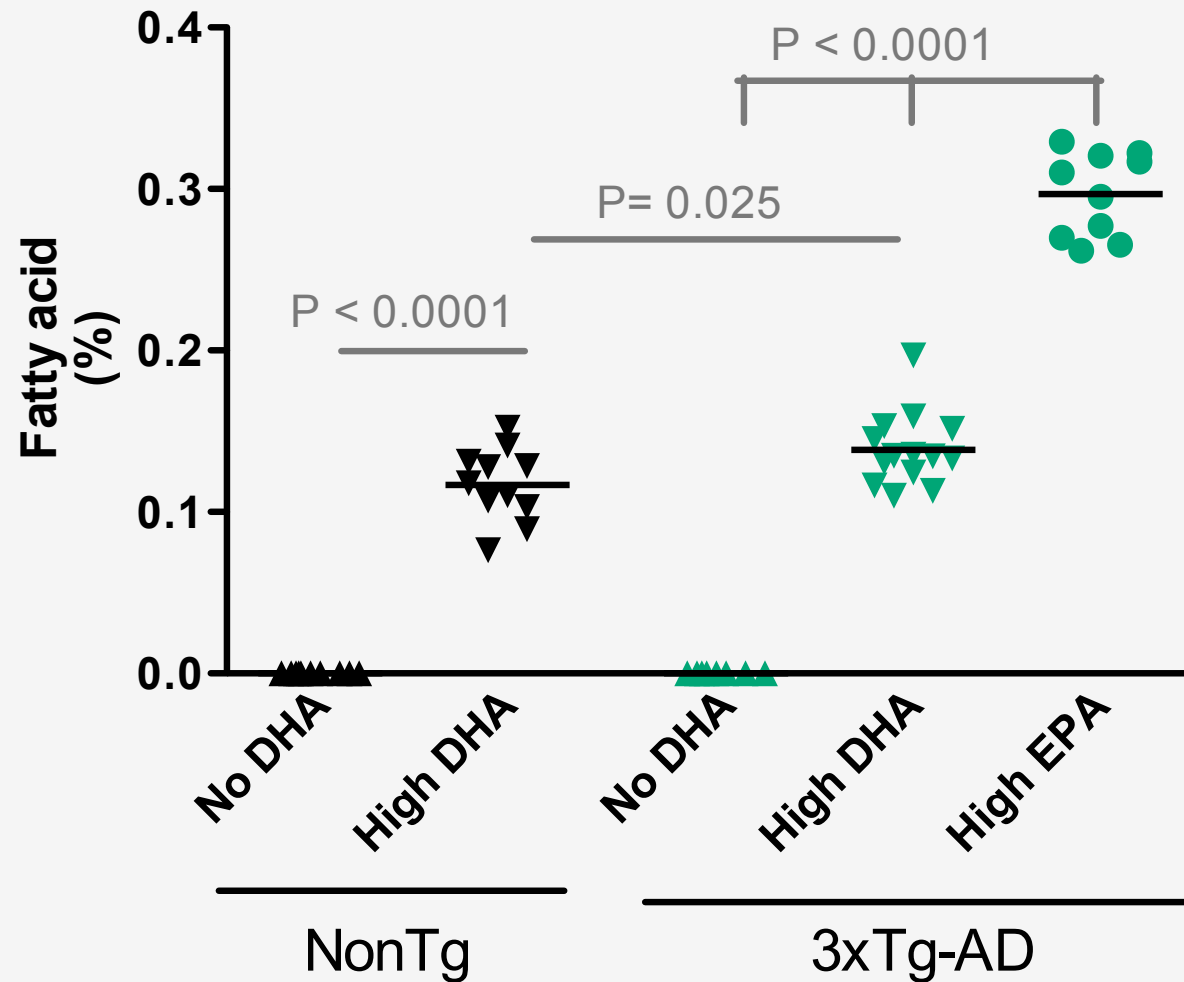
Docosahexaenoic Acid



Exemple de l'EPA: cerveau de la souris

EPA

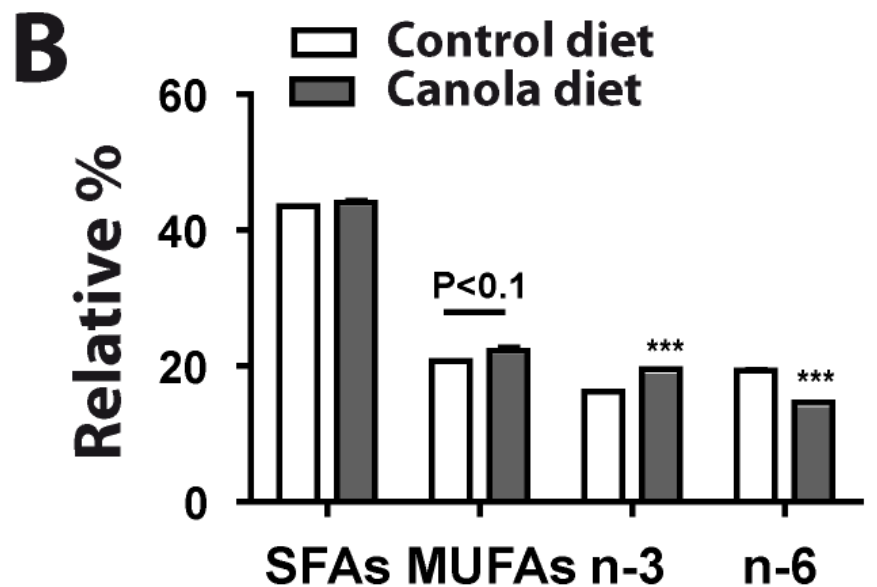
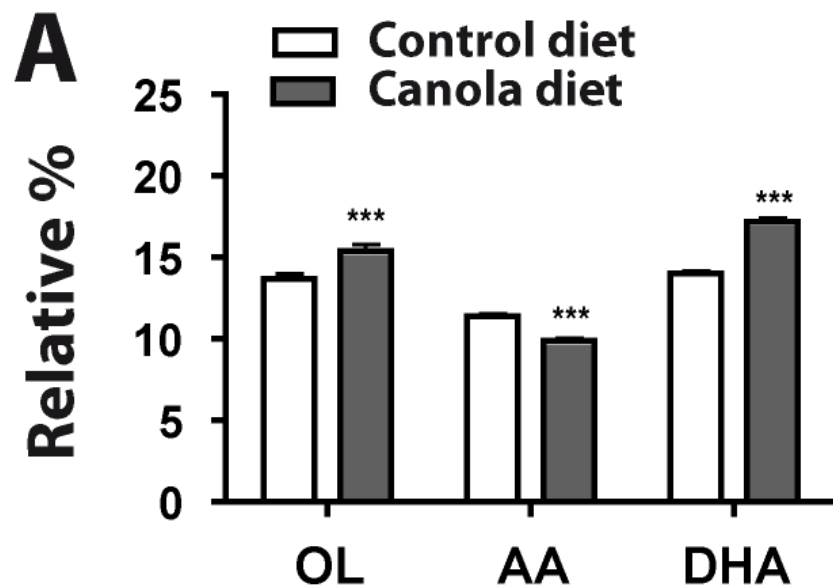
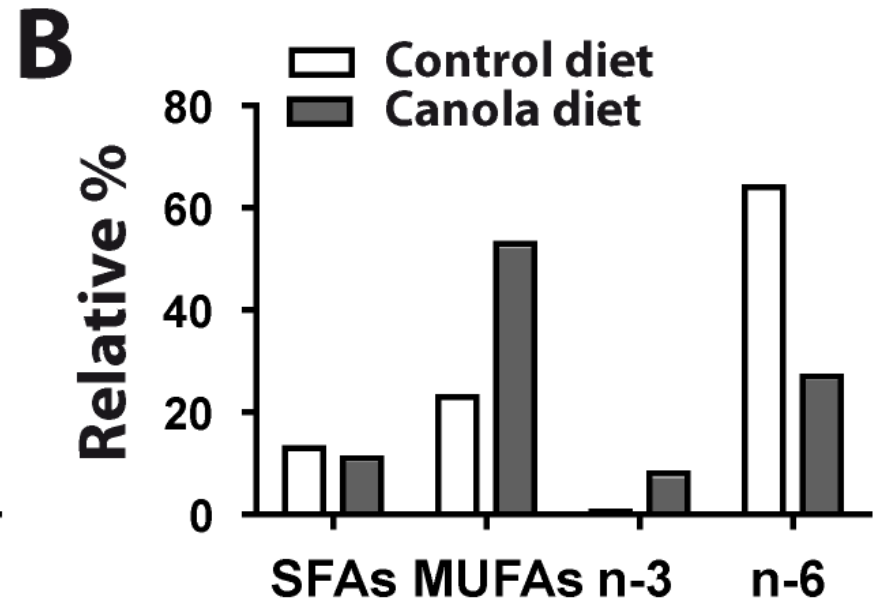
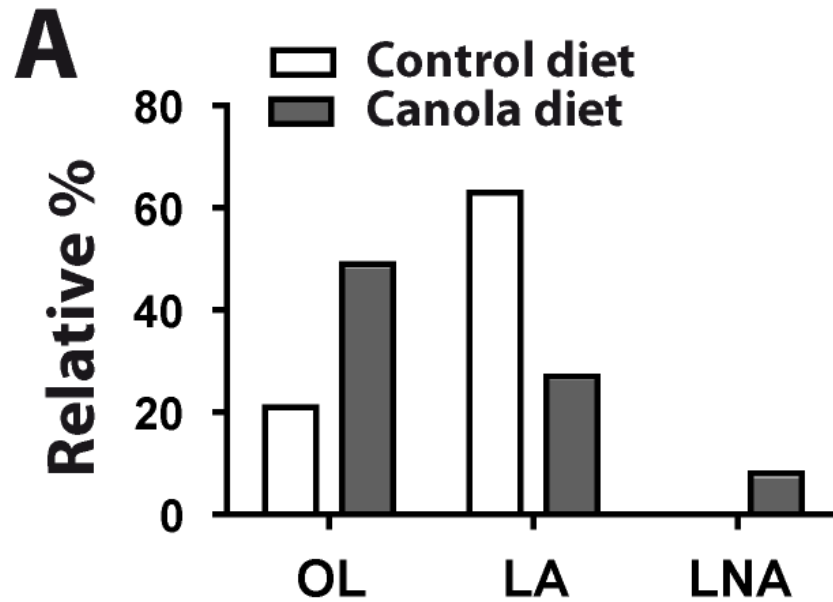
Eicosapentaenoic Acid



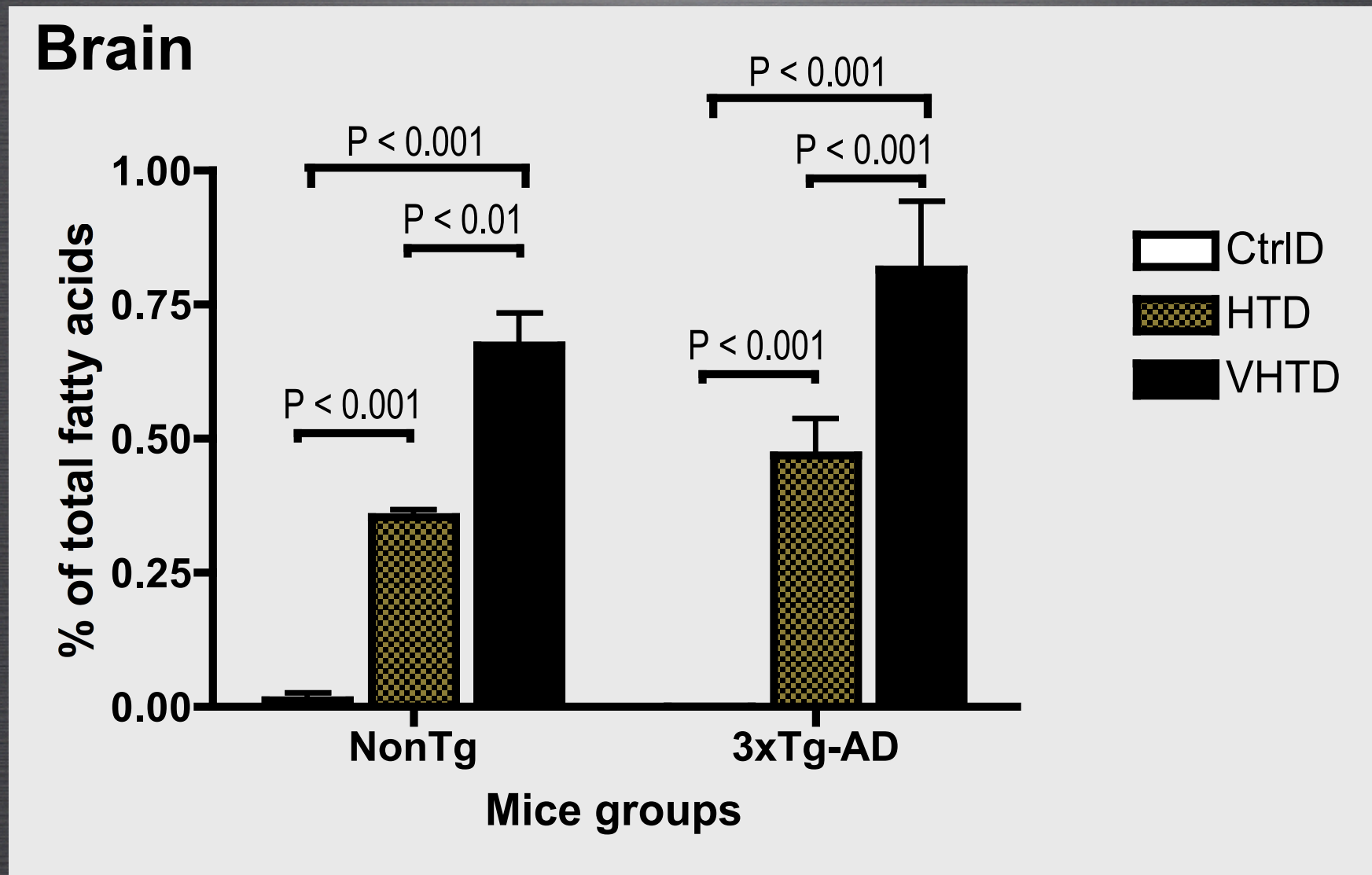
Exemple de l'acide oléique

Diète

Cerveau



Exemple des acides gras trans



Acide gras oméga-3 et Alzheimer: chez l'Homme

- Etudes transversales plasma et cerveau (cas témoin)
Tully 2003, Conquer 2000, Lukiw 2005, Skinner 1993, Soderberg 1991, Astarita 2010, etc.
- Etudes observationnelles longitudinales (questionnaires)
CHAP, Rotterdam, CHCS, PAQUID/3C
- Etudes observationnelles longitudinales (dosages)
Framingham, EVA, 3C, CSHA
- Essais cliniques (Alzheimer)
ADCS (Quinn et al 2010), Freund-Levy et al 2006,
- Essais cliniques (Declin cognitif associé à l'âge)
MIDAS (Yurko-Mauro et al 2010), etc.

Effet préventif possible
des acides gras oméga-3?

Modèles animaux transgéniques de la maladie d'Alzheimer (AD)

Tg2576, 3xTg-AD,...

- Déficit cognitif
- Surproduction et accumulation d'A β ₄₂
- Enchevêtrements neurofibrillaires
 - Ex: souris 3xTg-AD
- Dommages oxydatifs

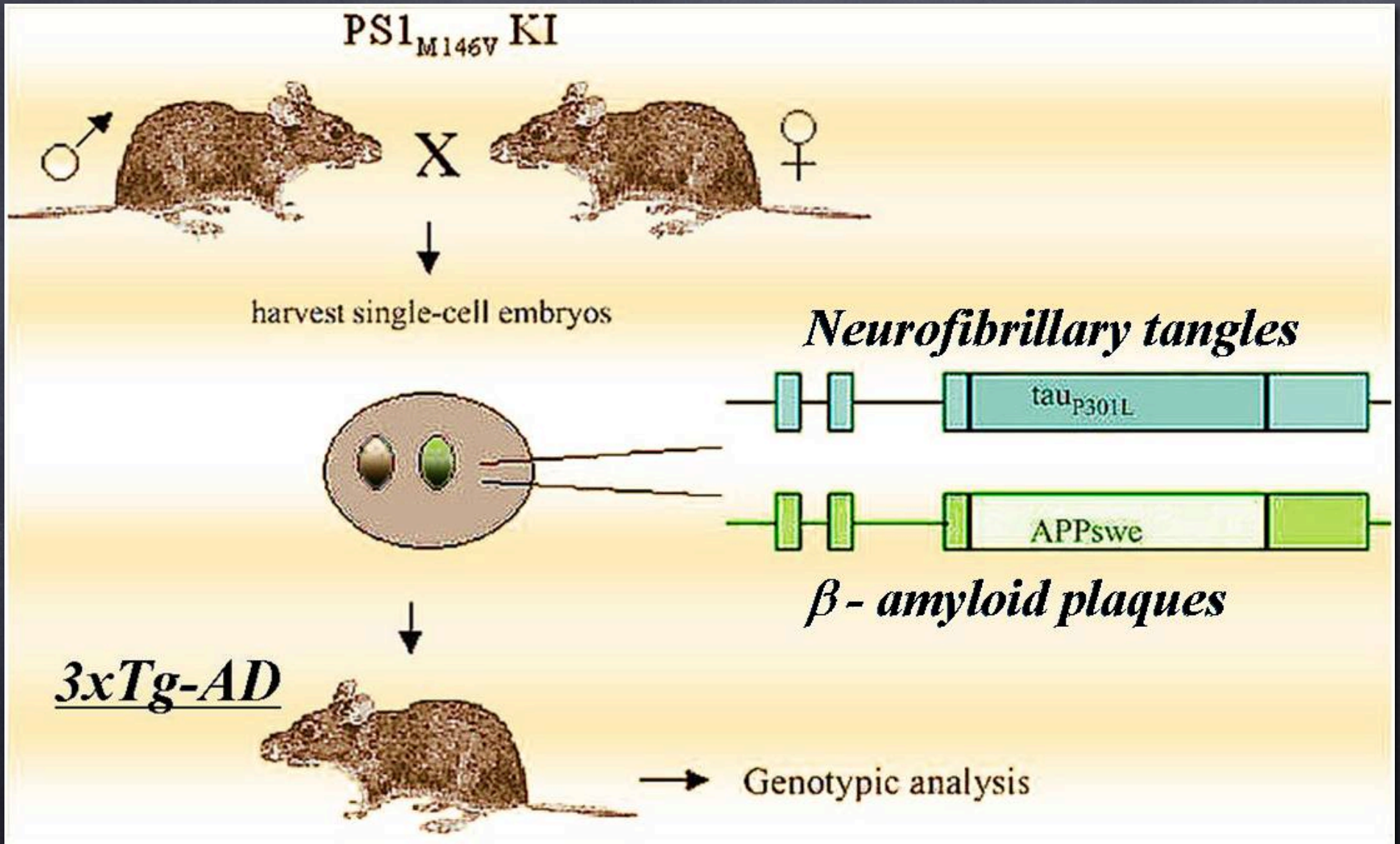
Mais:

- Perte modérée de marqueurs synaptiques
- Pas de perte neuronale



Ce sont des modèles « partiels » de l'Alzheimer

Souris 3xTg-AD

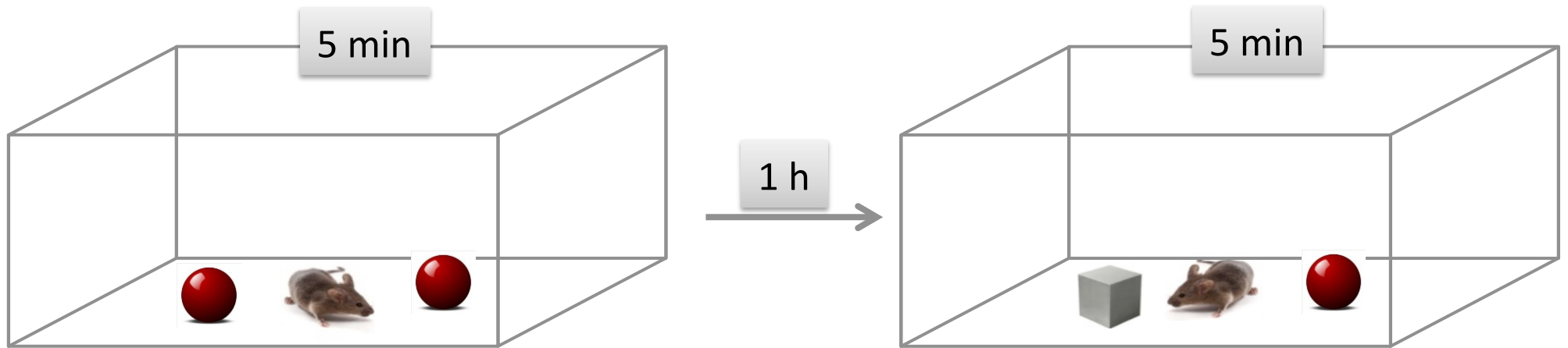


DHA improves object recognition performance of 3xTg-AD mice

3xTg-AD mice fed from 4 to 14 months with a high DHA diet ($0.6 \text{ g kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$)

Effect of IVIg on cognitive functions of 3xTg-AD mice

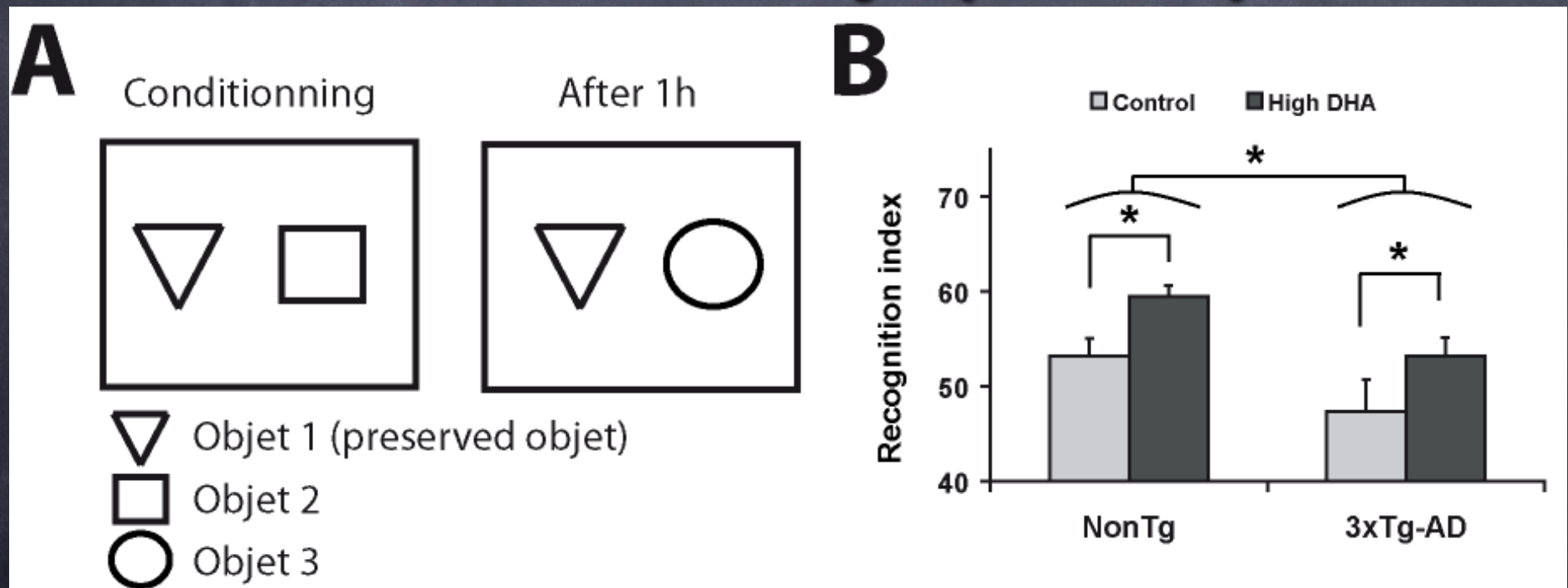
Novel object recognition test



$$\text{Object recognition index} = \frac{\text{cube}}{\text{red sphere} + \text{cube}}$$

Le DHA améliore les performances cognitives de la souris 3xTg-AD

Test de reconnaissance d'objet (mémoire)

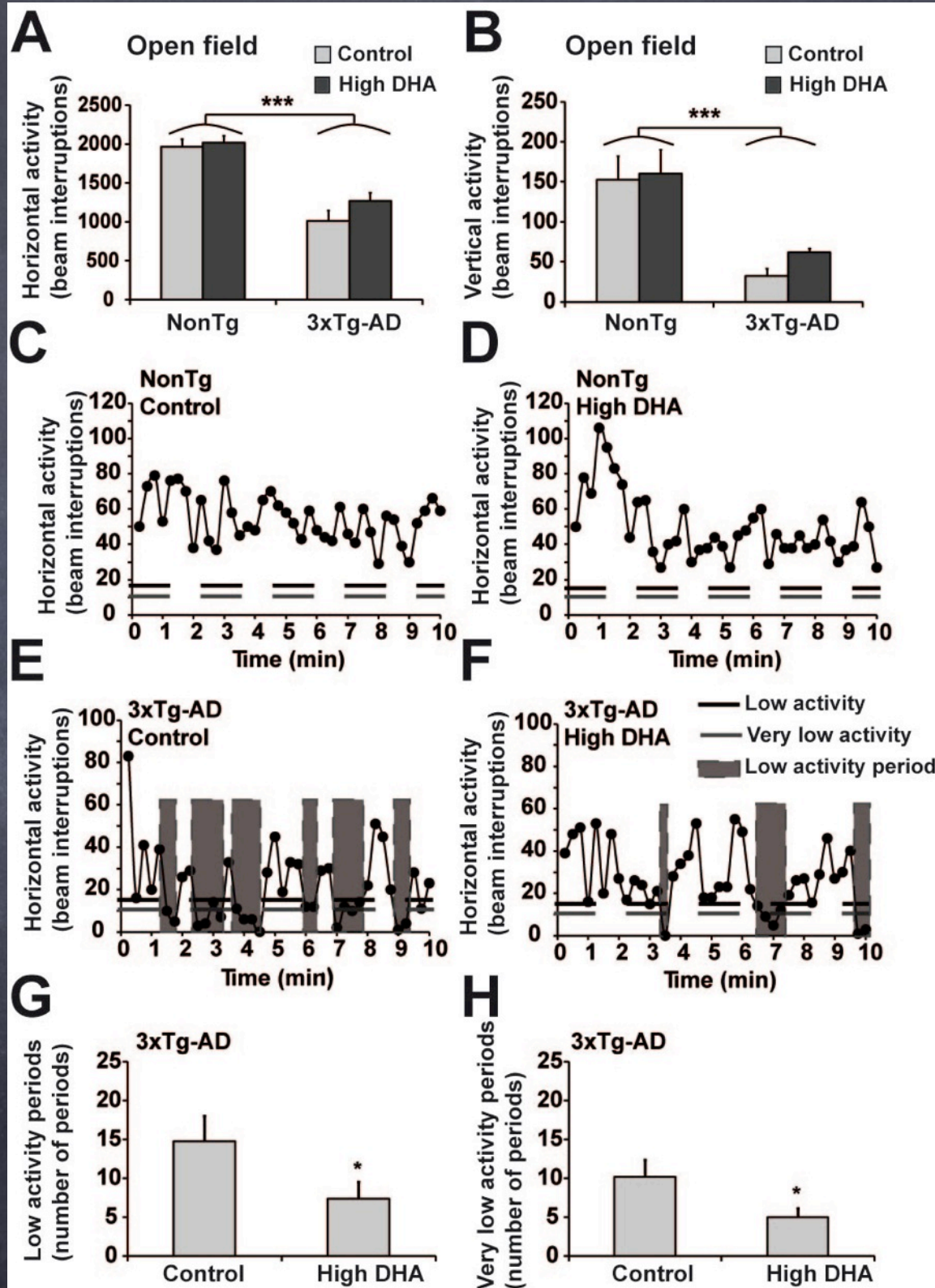


Souris 3xTg-AD nourries de 4 à 14 mois avec DHA ($0.6 \text{ g kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$)

Le DHA réduit les périodes d'akinésie

Souris 3xTg-AD nourries de 4 à 14 mois avec DHA (0.6 g kg⁻¹ day⁻¹)

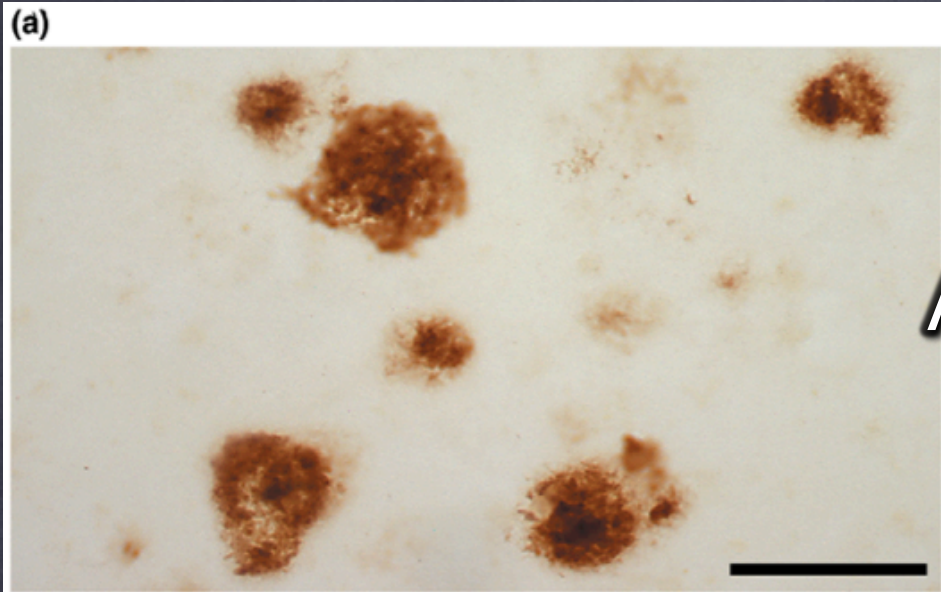
Arsenault et al., *PLoS One*, 6 (2011) e17397.



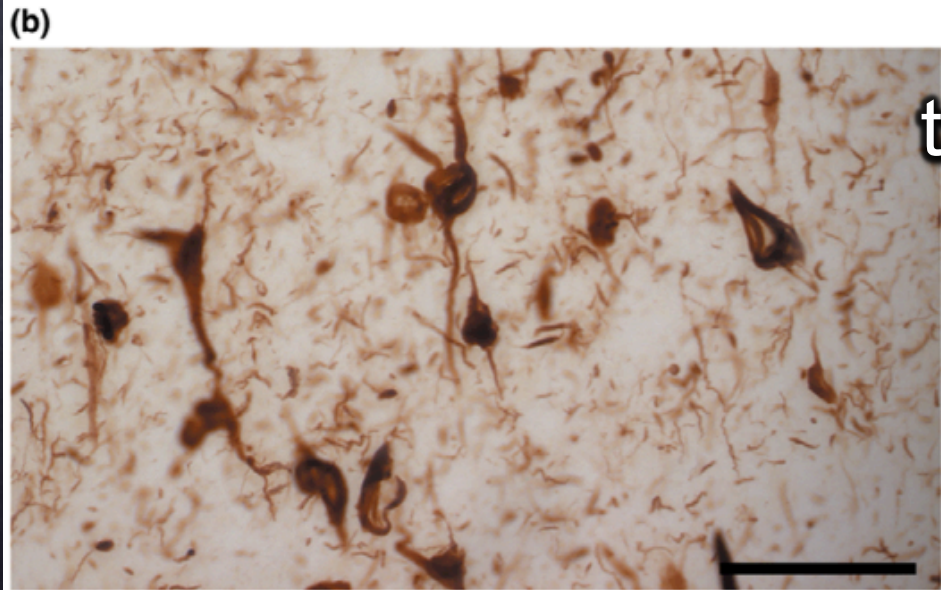
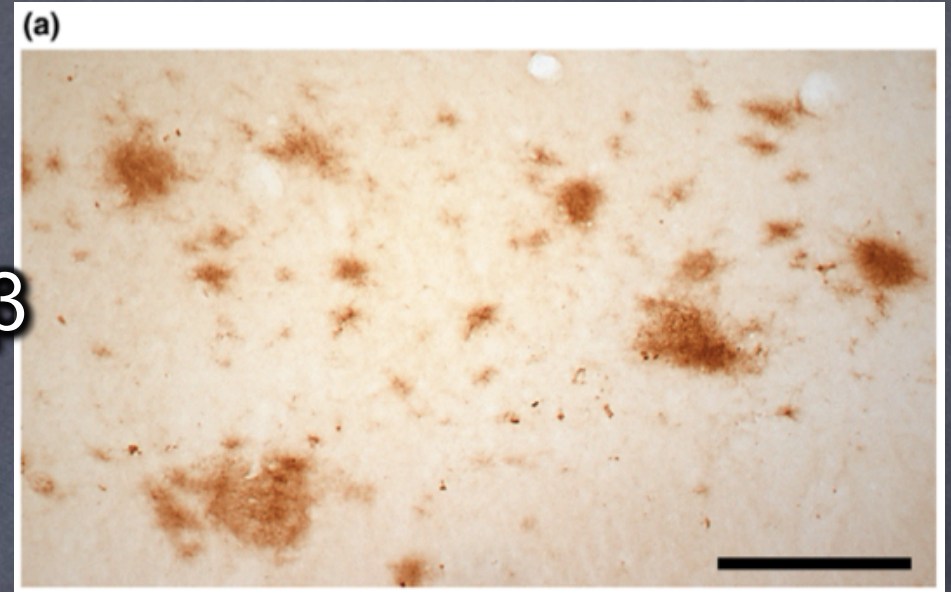
Alzheimer

versus

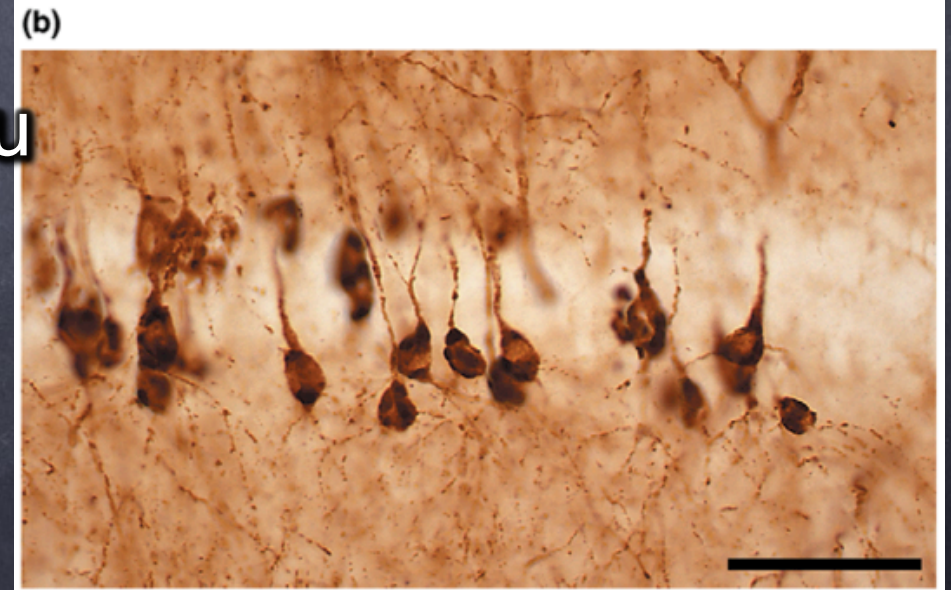
3xTg-AD



A β



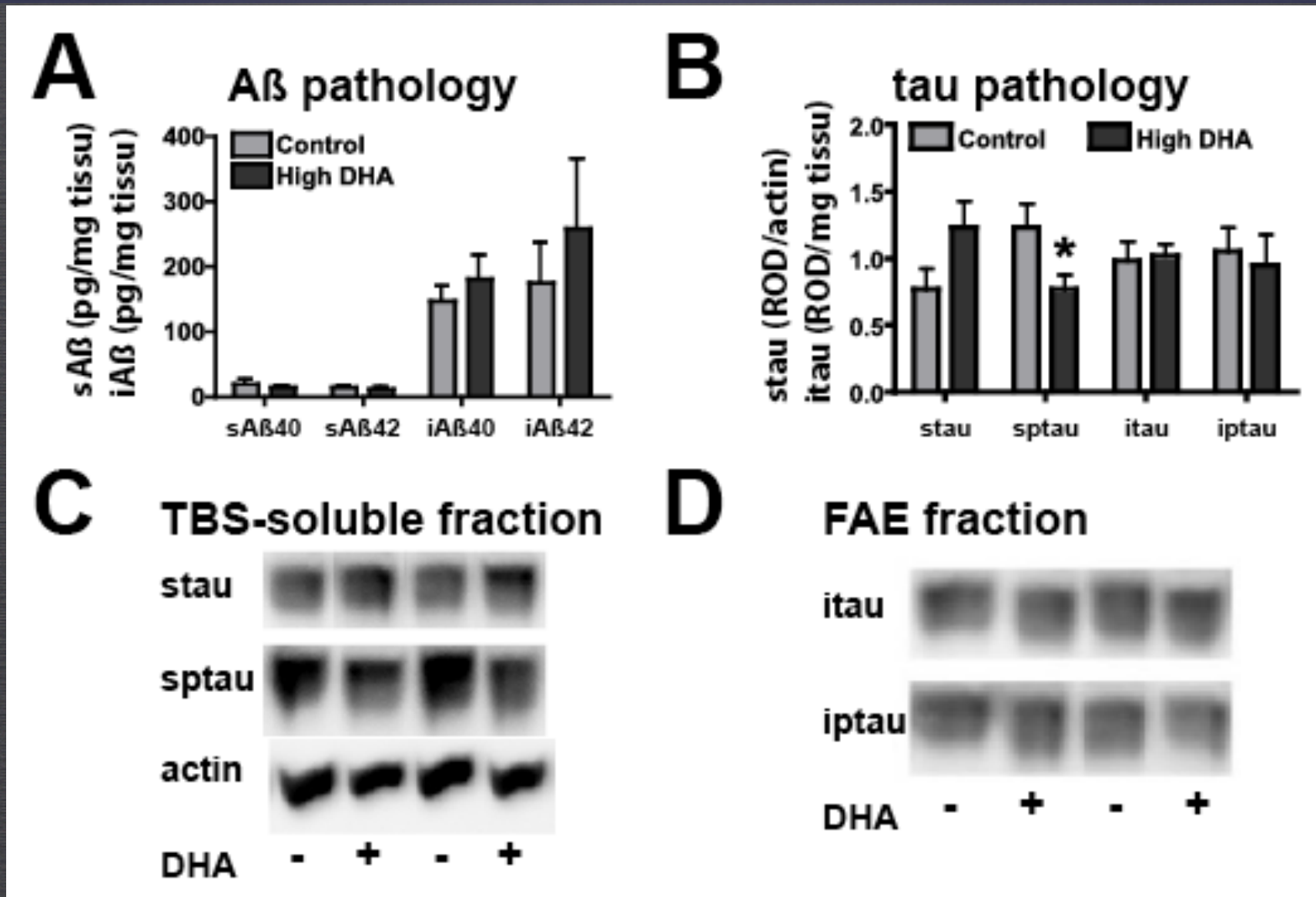
tau



TRENDS in Molecular Medicine

TRENDS in Molecular Medicine

L'effet du DHA alimentaire sur les marqueurs neuropathologiques de la MA chez la 3xTg-AD



DHA: acide docosahexaénoïque (C22:6 n-3)
 AA: acide arachidonique (C20:4 n-6)

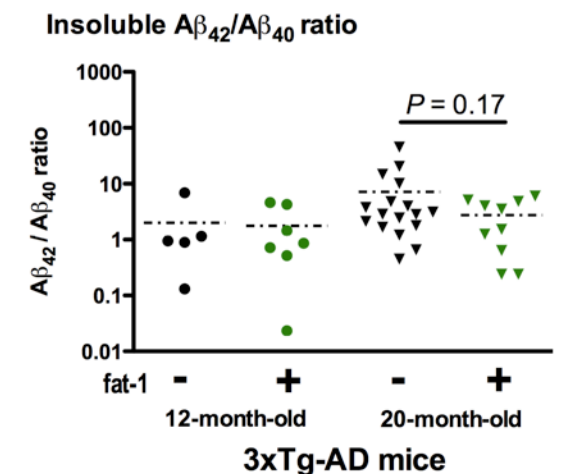
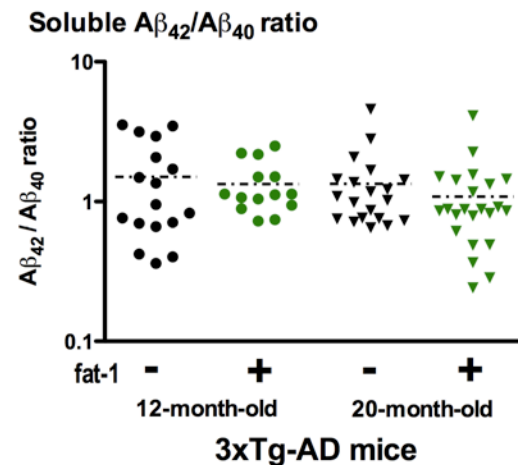
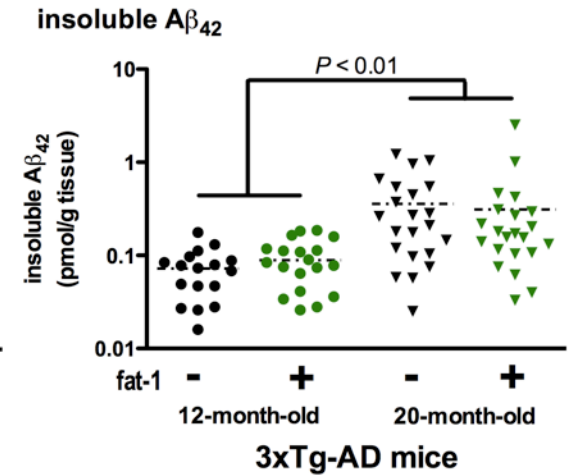
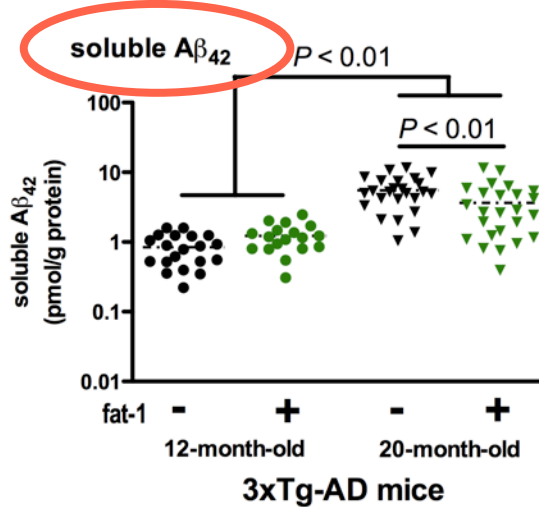
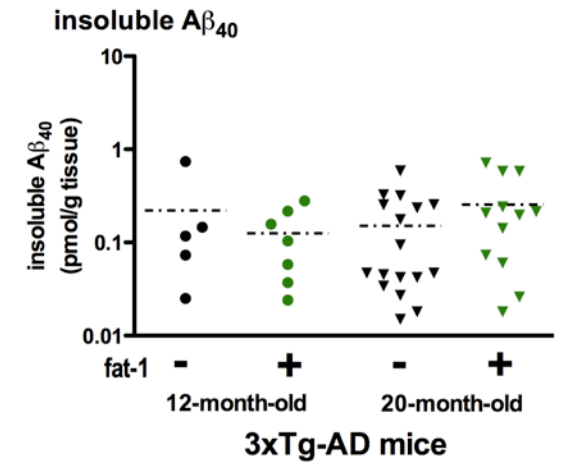
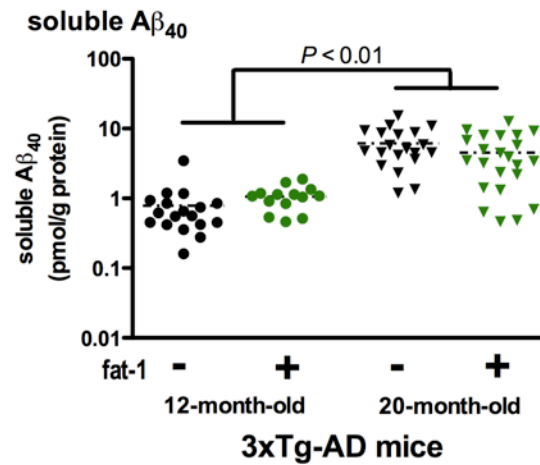
Croisement souris Fat-1 X 3xTg-AD



Le conversion
endogène
d'omega-6 en
omega-3 diminue

A β_{42} soluble
chez la souris
3xTg-AD

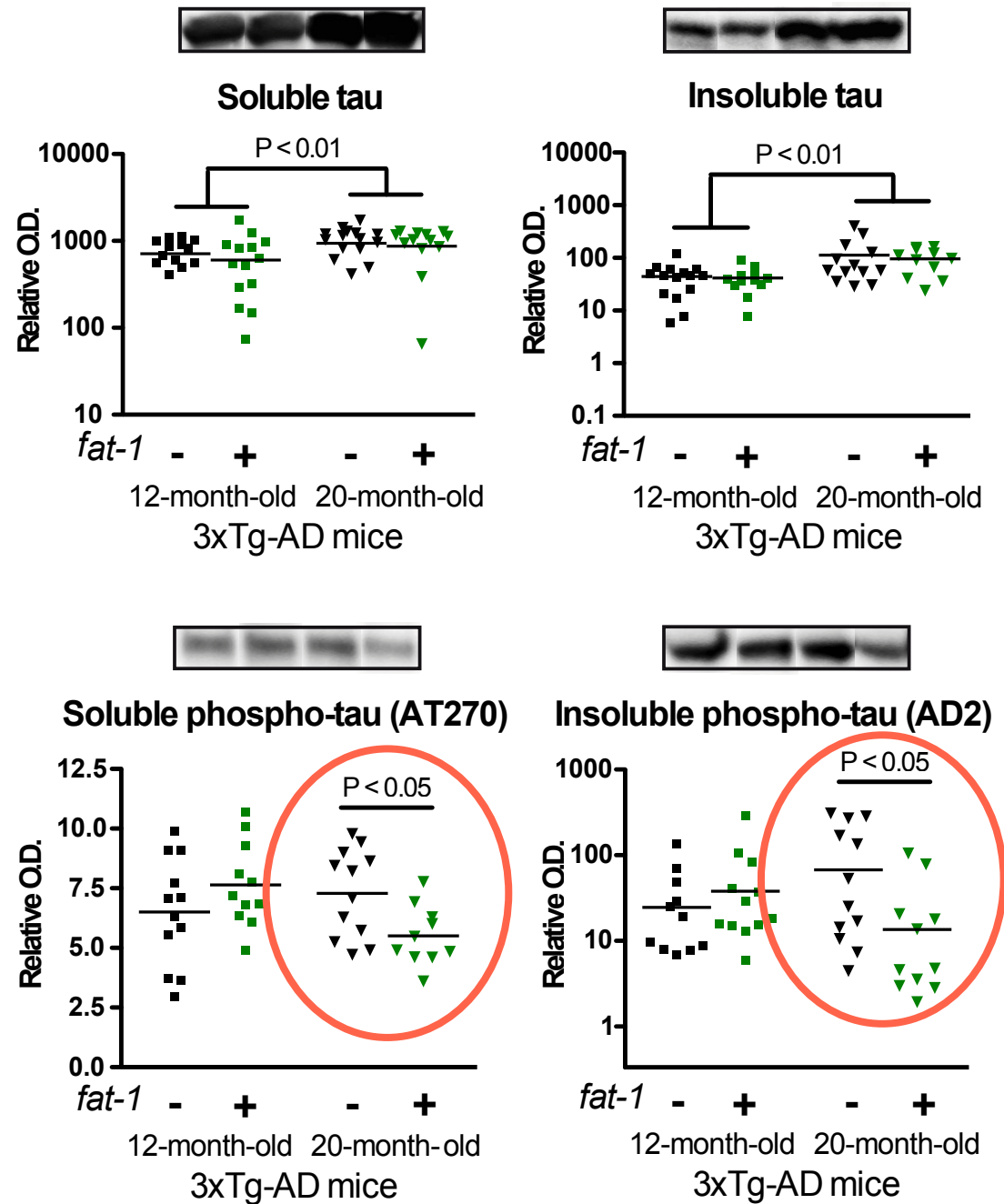
Lebbadi et al 2011



Croisement
souris
Fat-1
X
3xTg-AD

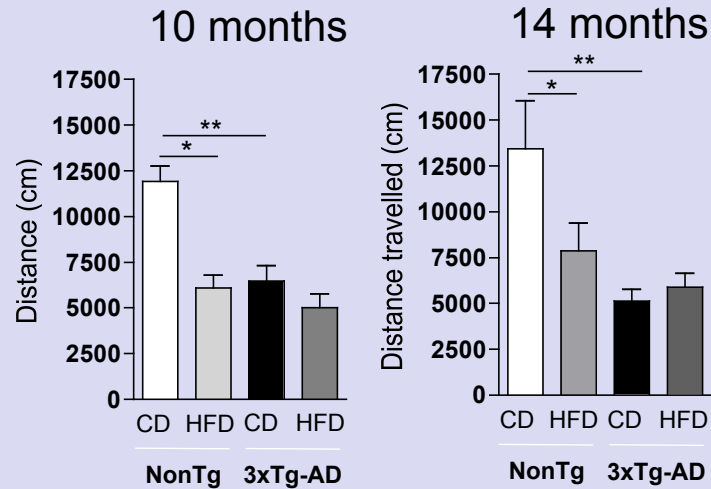


Le conversion
endogène
d'omega-6 en
omega-3 diminue
phospho-tau
chez la souris
3xTg-AD



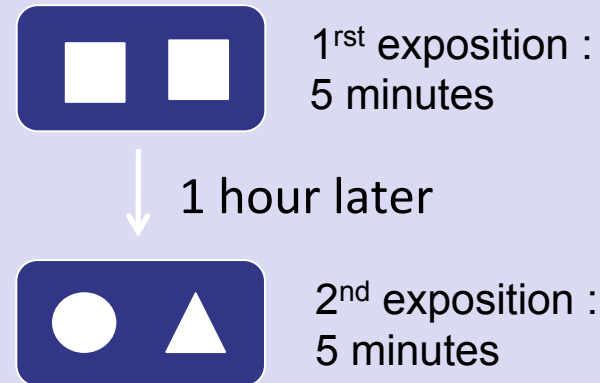
High-fat diet decreases objet recognition

A) Locomotor activity

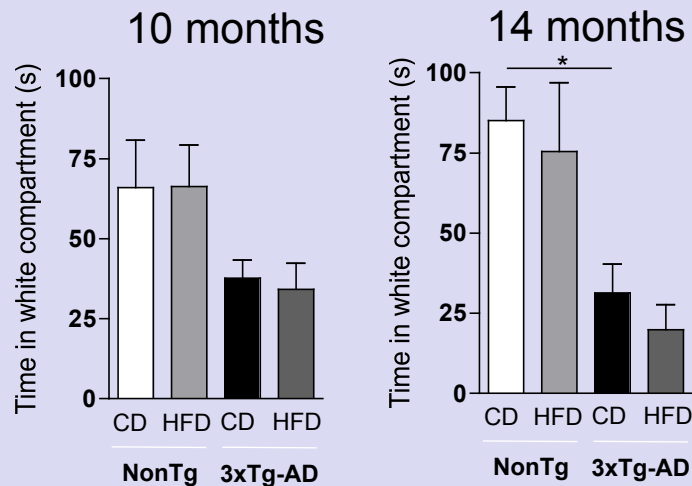


A) Memory

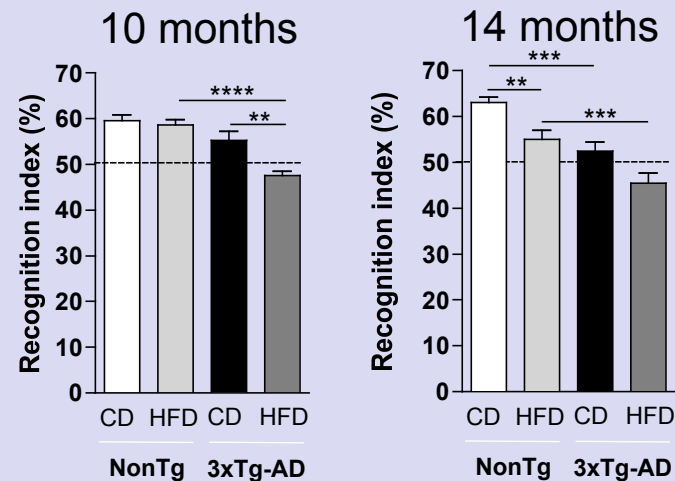
i) Representation of object recognition task



A) Anxiety-like behavior



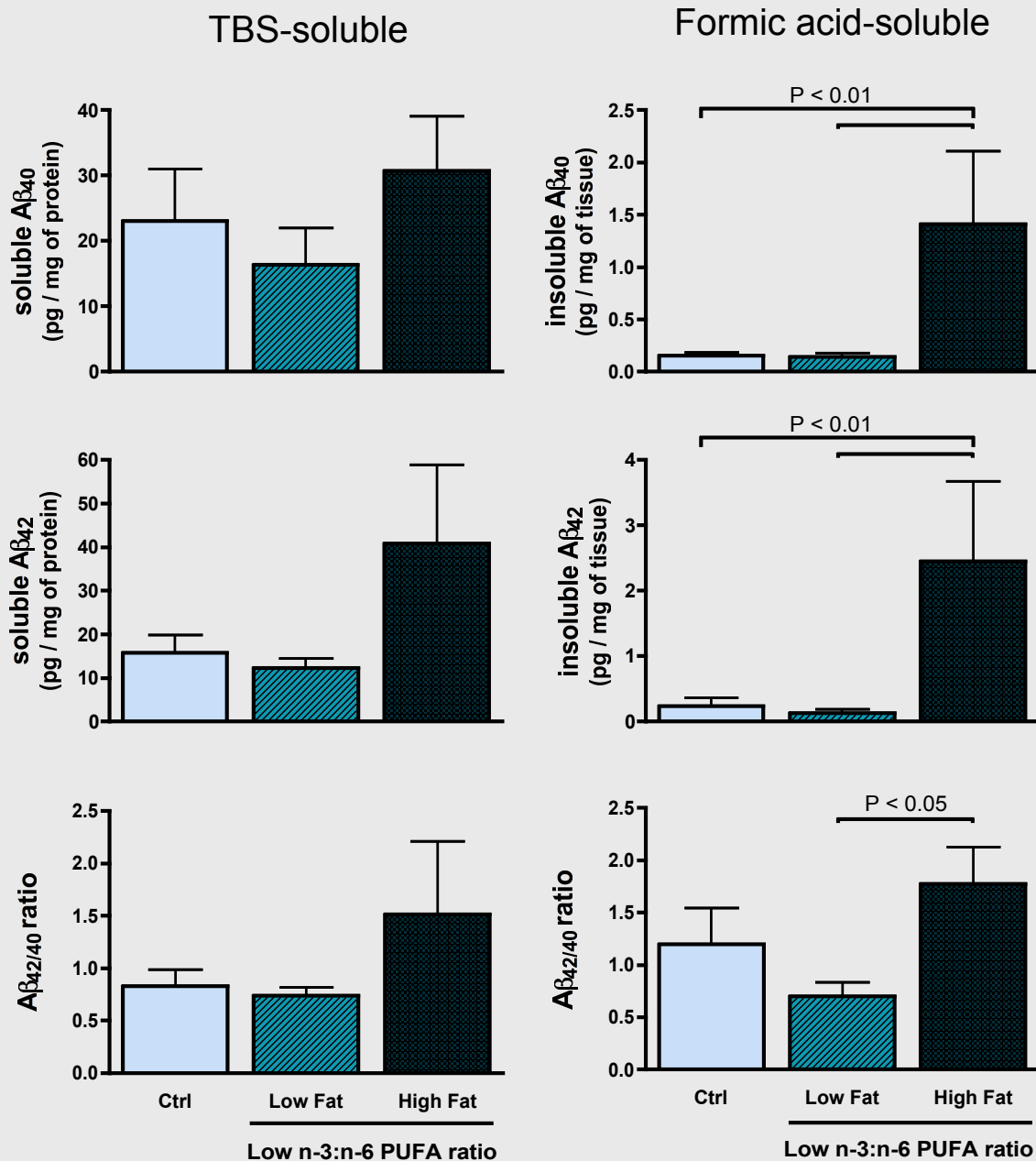
ii) Recognition memory



High-fat diet increased cortical load of $A\beta_{40}$ and $A\beta_{42}$

$A\beta_{40}$

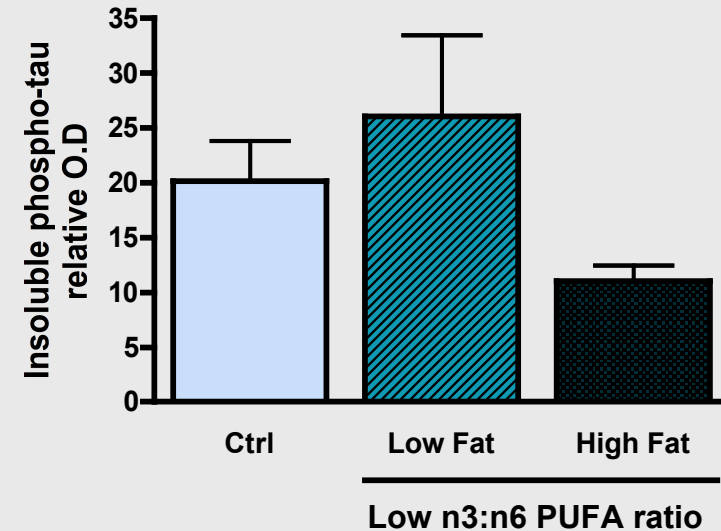
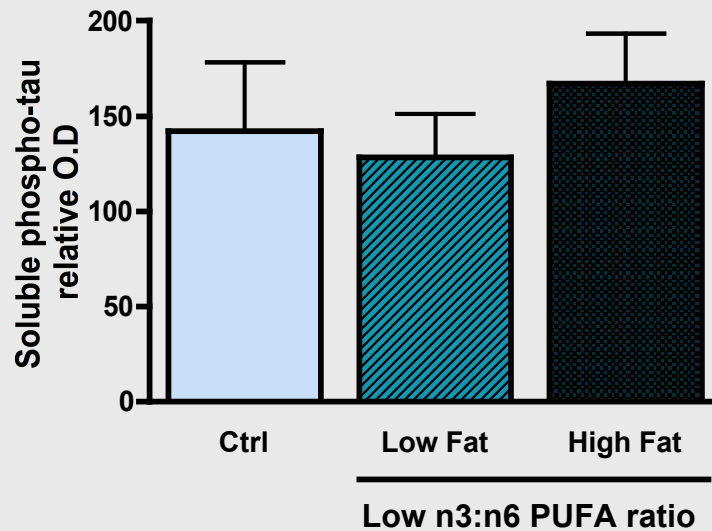
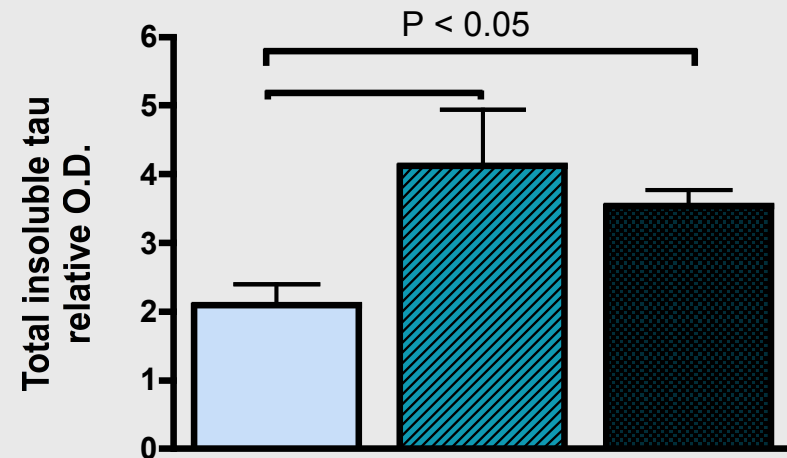
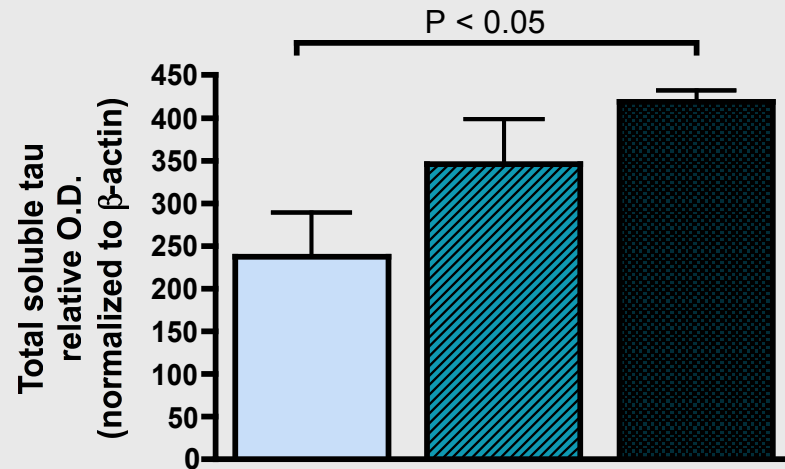
$A\beta_{42}$



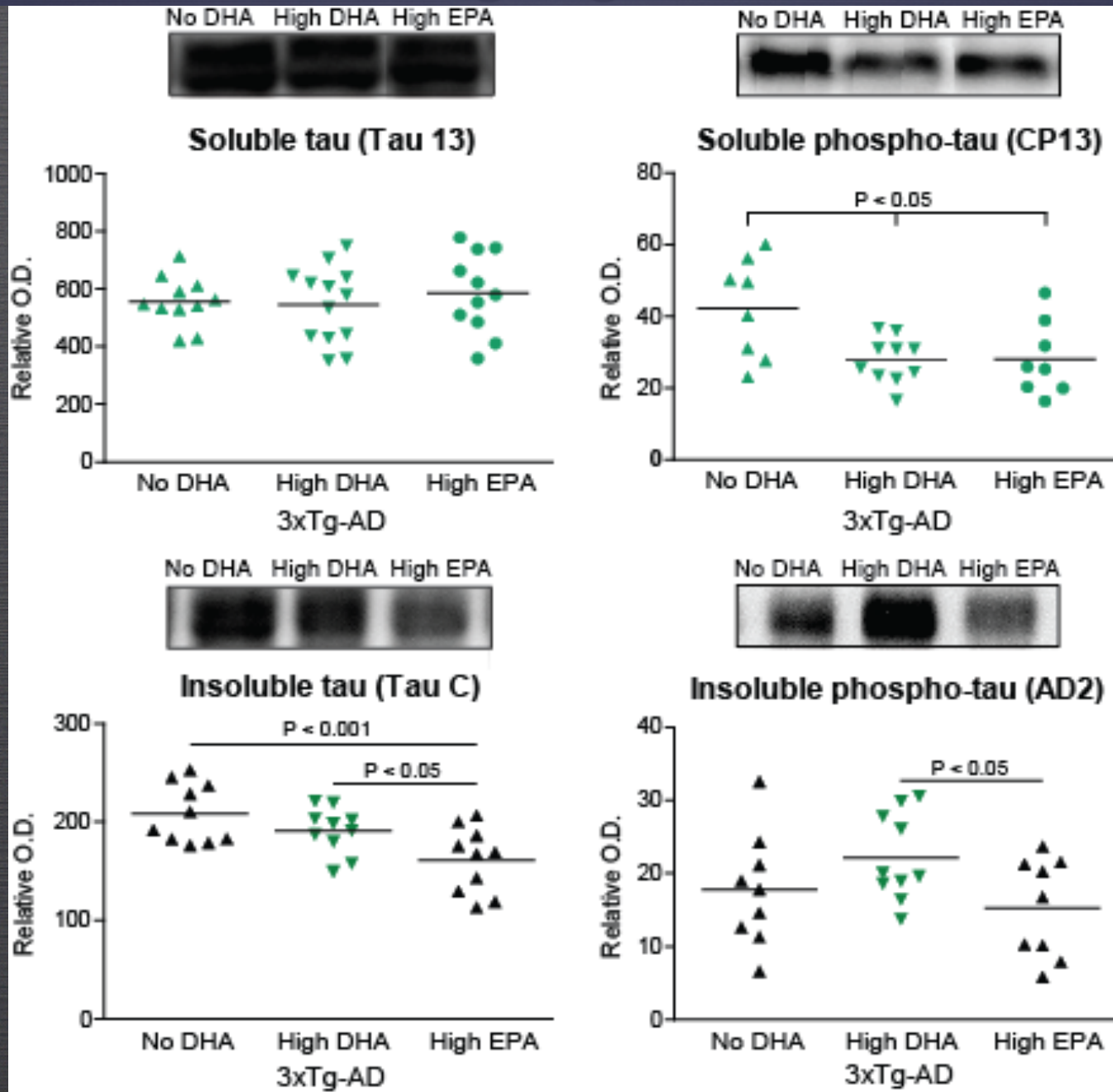
3xTg-AD
Mice
(12 month-old)

Julien et al. (2010)
Neurobiol Aging

Low dietary n-3:n-6 PUFA ratio and high-fat diet increased **tau** levels in 3xTg-AD mice

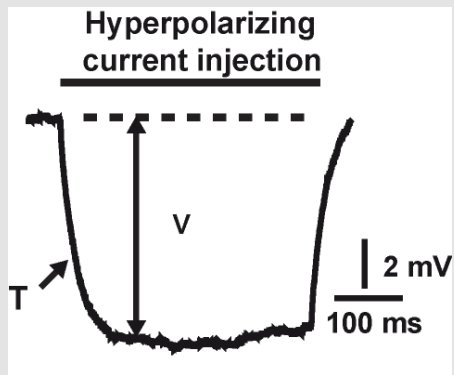
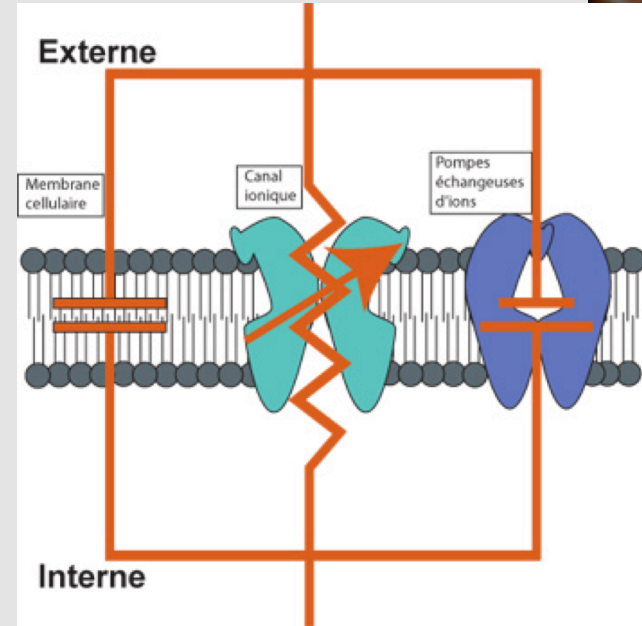
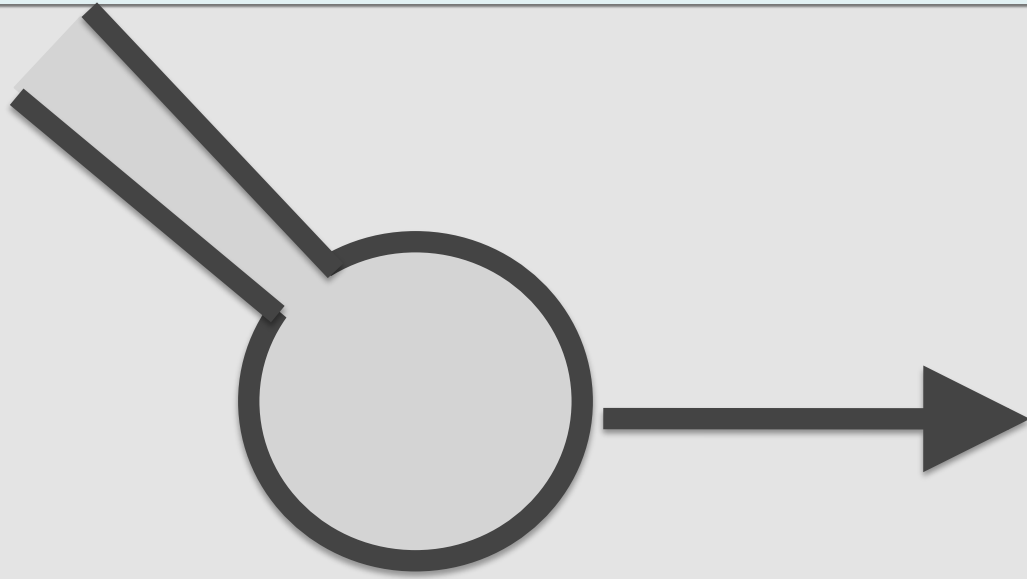
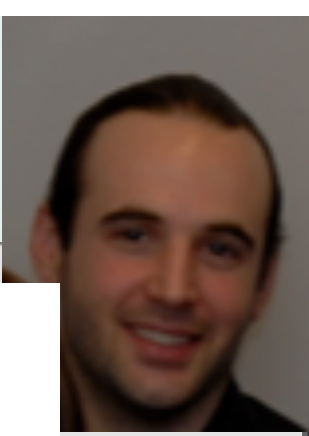


L'EPA exercerait un effet plus puissant que le DHA sur l'agrégation de tau?



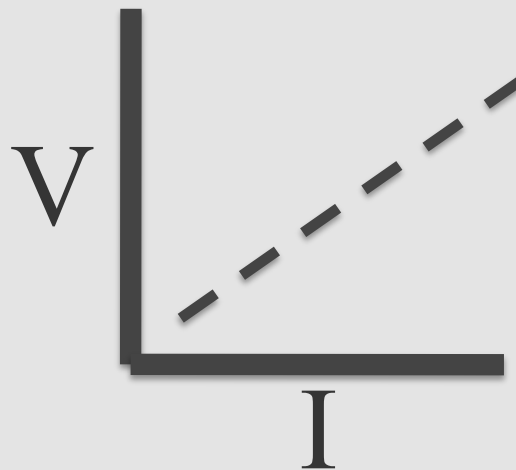
Électrophysiologie:

Propriétés électriques passives des neurones

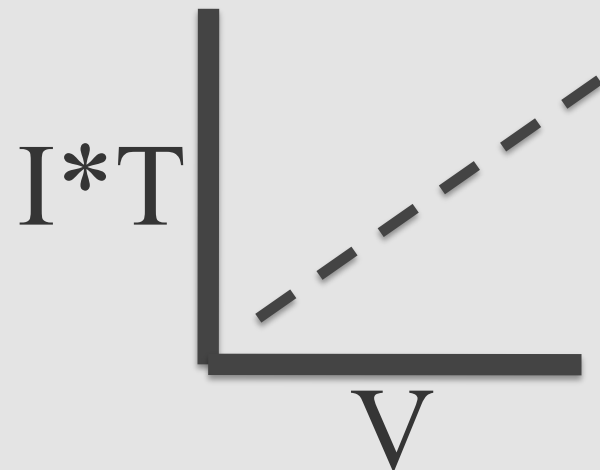


V= VARIATION VOLTAGE
I= COURANT INJECTÉ
R= RÉSISTANCE CELLULAIRE
C= CAPACITANCE CELLULAIRE
T= CONSTANTE DE TEMPS

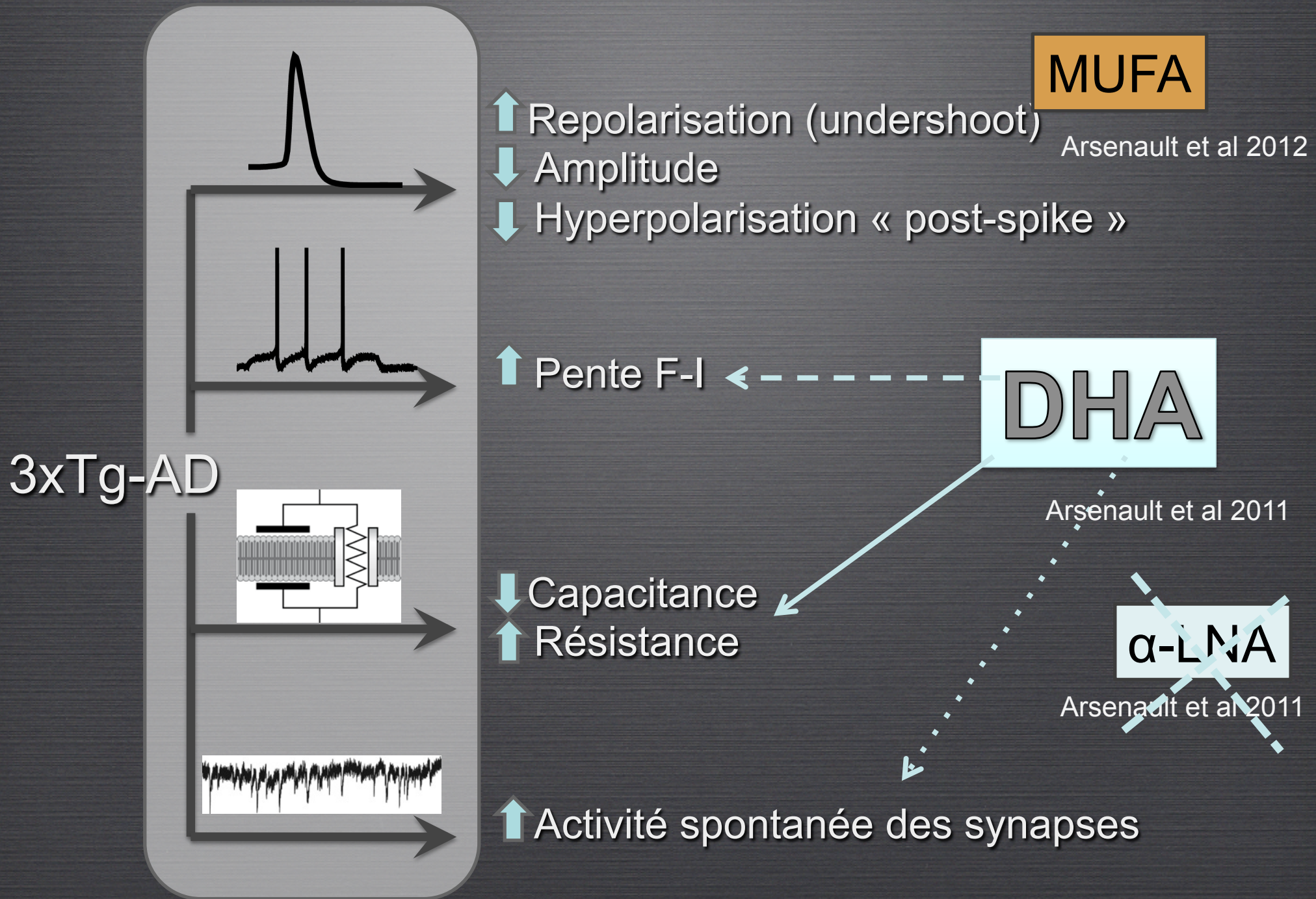
$$V = R * I$$



$$I * T = C * V$$



Résumé des résultats électrophysiologiques



Maladie d' Alzheimer

Facteur de risque génétique: ApoE

- **L'expression de l'isoforme E4 de l'apolipoprotéine E (ApoE) est le premier facteur de risque génétique de la maladie d'Alzheimer**
 - Odds ratio (risque relatif) augmenté entre 2 et 10 fois
 - Début de la maladie devancé de 10 ans
 - Fréquences dans la population:
e2 = 8%; e3 = 77%; e4 = 15%

Maladie d' Alzheimer

ApoE et acides gras oméga-3

- Les « bénéfiques » des acides gras oméga-3 sont perdus chez les porteurs de l'allèle E4
 - Etude clinique (Quinn et al. 2010)
 - Epidémiologie (Huang et al. 2005, Barberger et al. 2007)
- **Pourquoi?**

>>> Etude soutenue par les IRSC avec
Mélanie Plourde de Sherbrooke

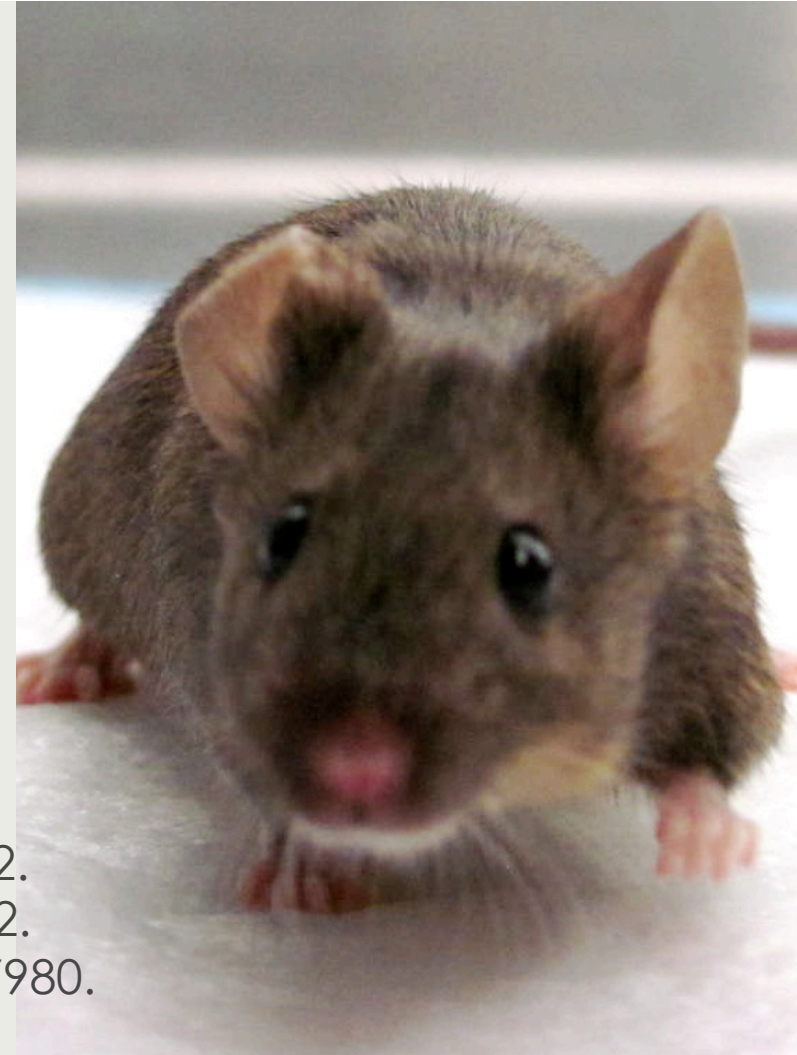


Human ApoE targeted-replacement mice (*knock-in*)

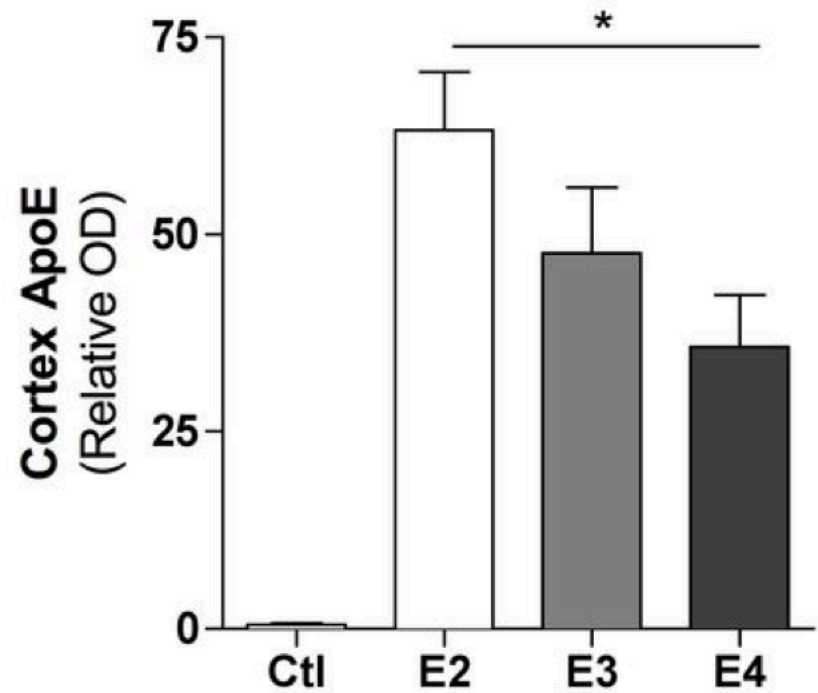
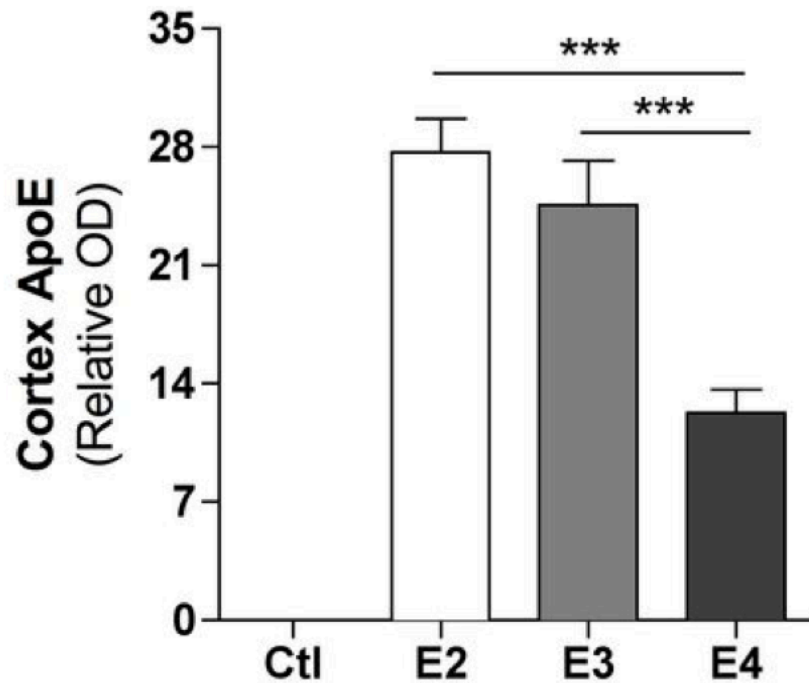
**hApoE2, hApoE3 versus hApoE4
c57Bl6**

- **Déficits cognitifs**
- **Anomalies synaptiques**
- **Vulnérabilité à la neurodégénération**

Bour et al. (2008). Behav Brain Res 193, 174-182.
Klein et al. (2010). Neuroscience 171, 1265-1272.
Sullivan et al. (1997). J Biol Chem 272, 17972-17980.
Wang et al. (2005). Neurobiol Dis 18, 390-398.



Diminution d'ApoE chez la souris ApoE4 (Tel que vue chez l'homme)

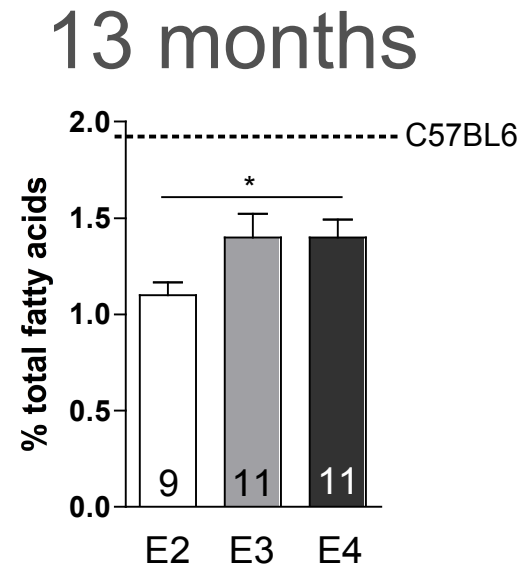
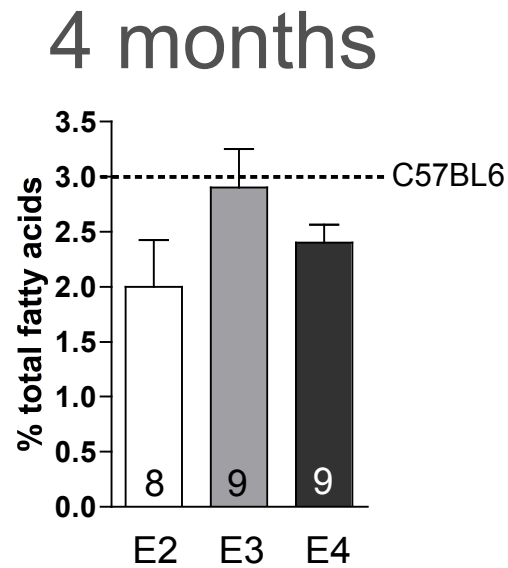


4 months

13 months

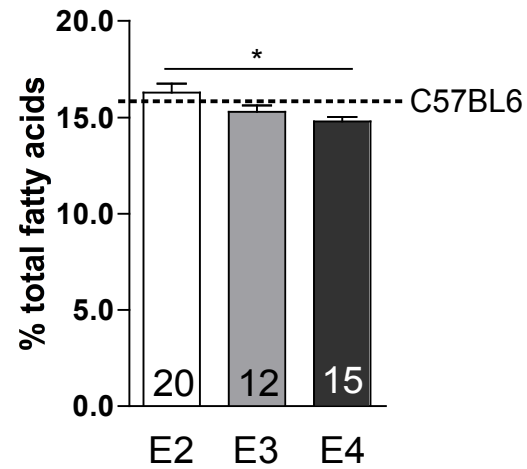
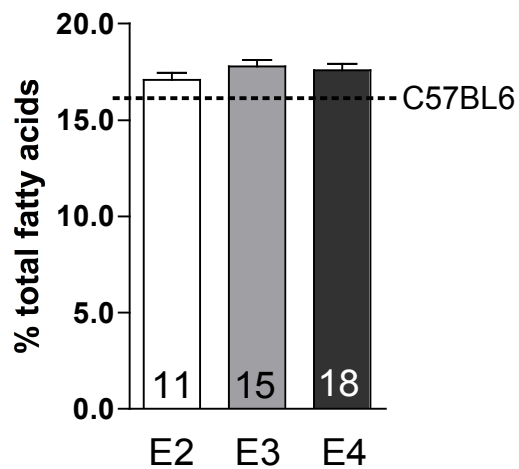
Concentrations de DHA chez les souris ApoE

Plasma



**Plasma:
E4 > E2**

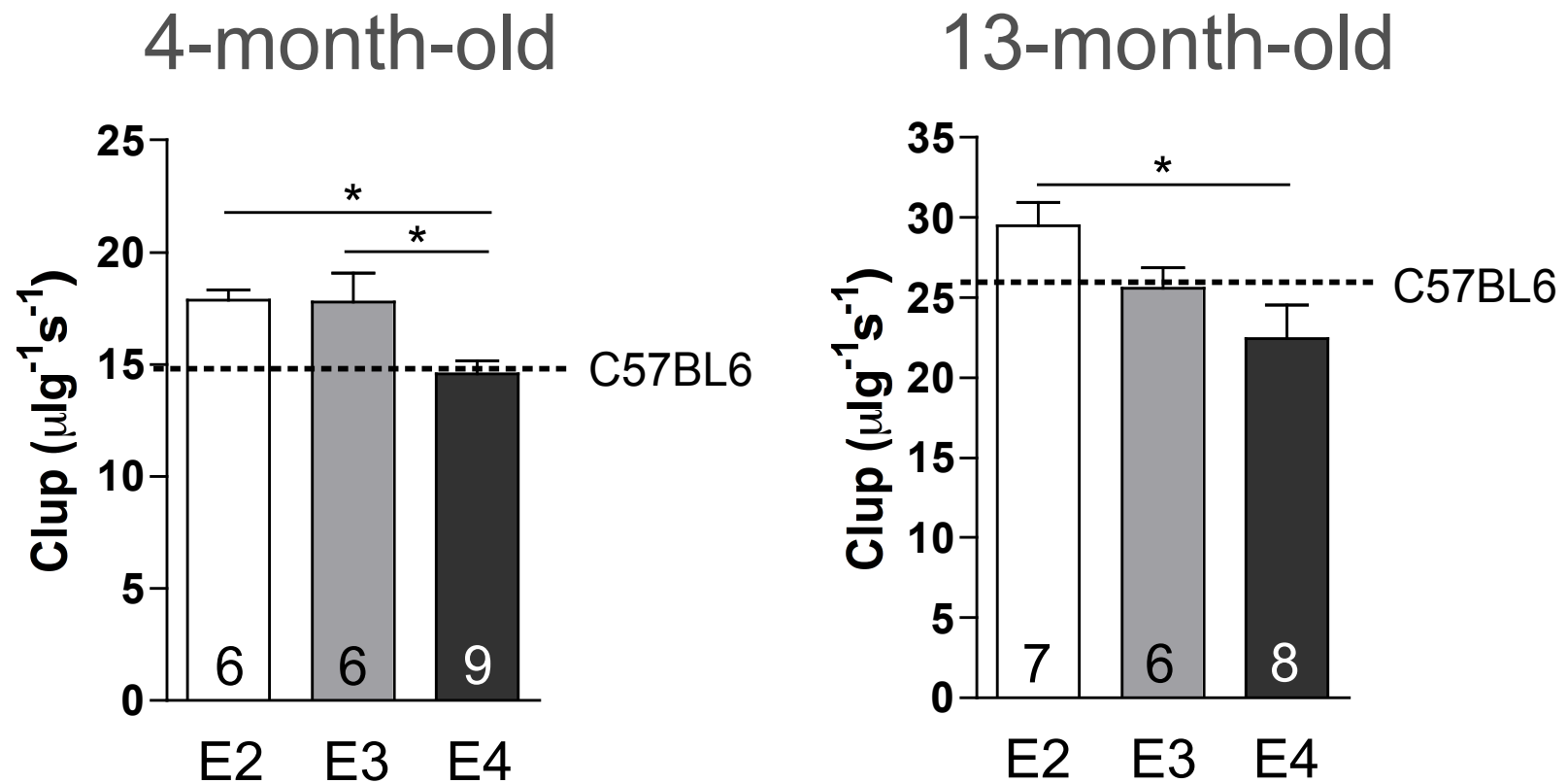
Cortex



**Cerveau:
E4 < E2**

Diminution de la captation du DHA chez les souris exprimant ApoE4

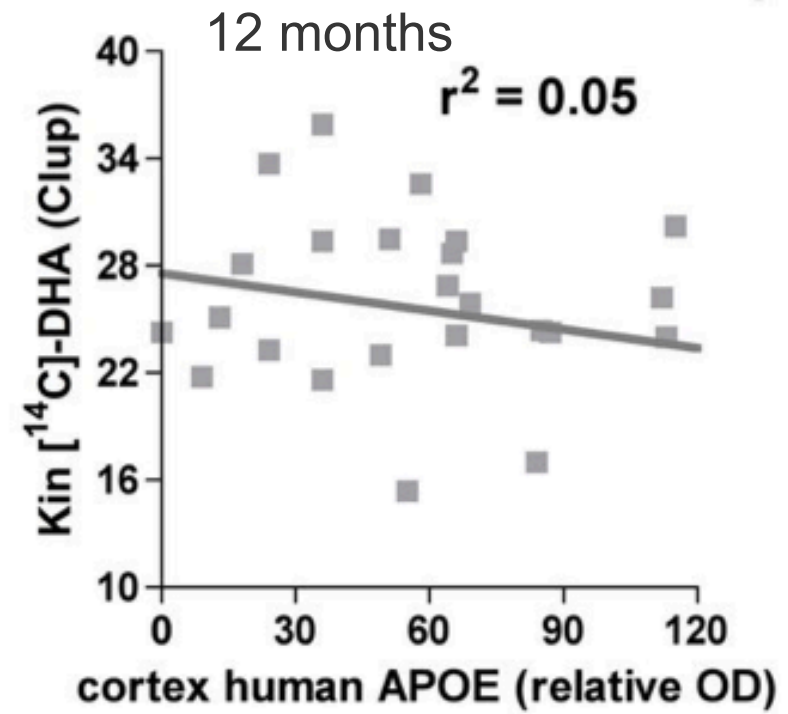
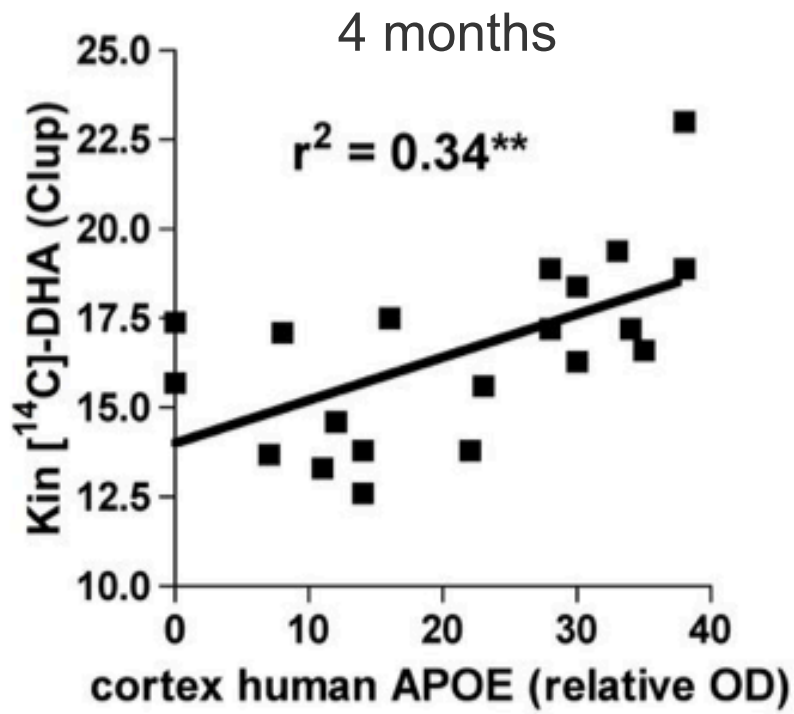
Brain uptake of ^{14}C -DHA



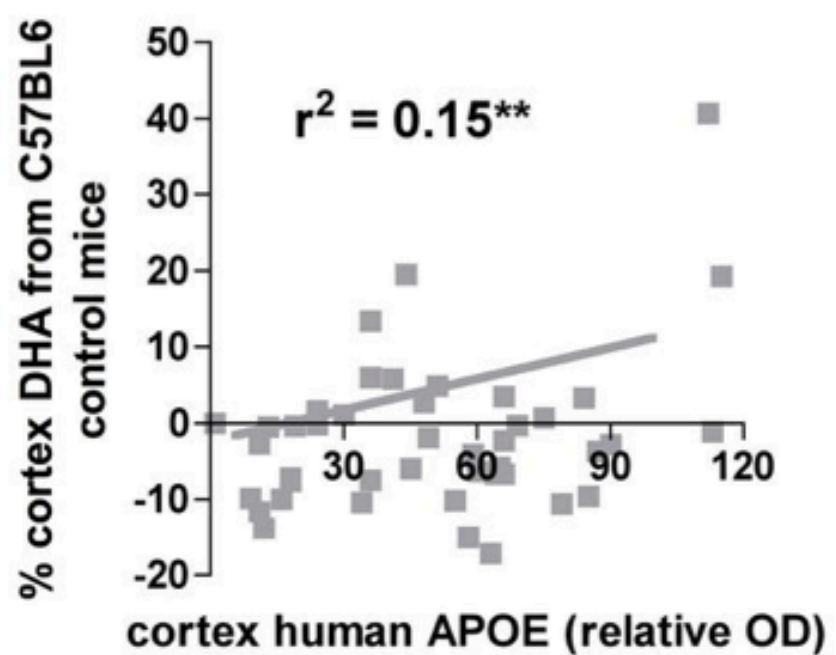
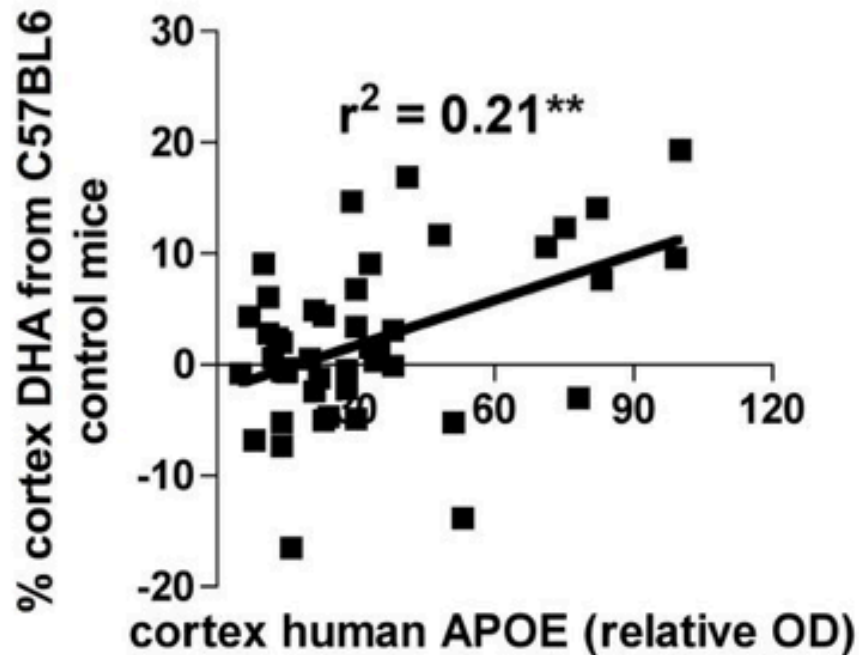
Method: In situ cerebral perfusion

Vandal et al. –en révision–

B) Correlations between APOE content and brain DHA uptake

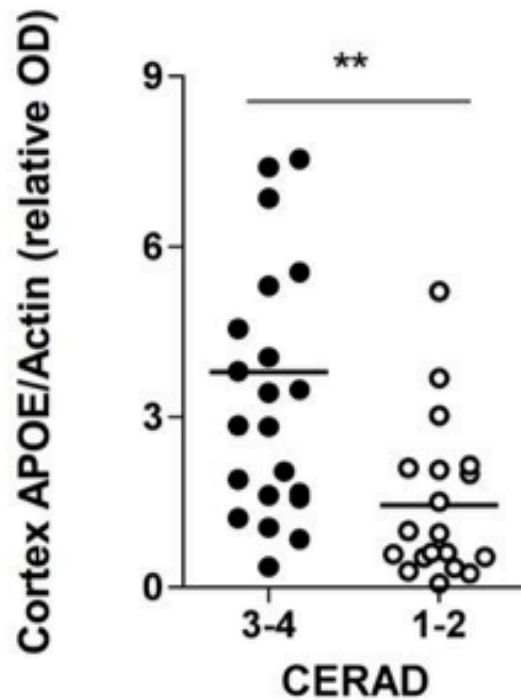
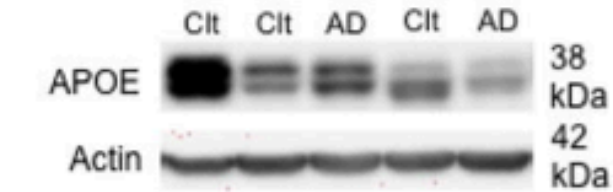


C) Correlations between APOE content and brain DHA

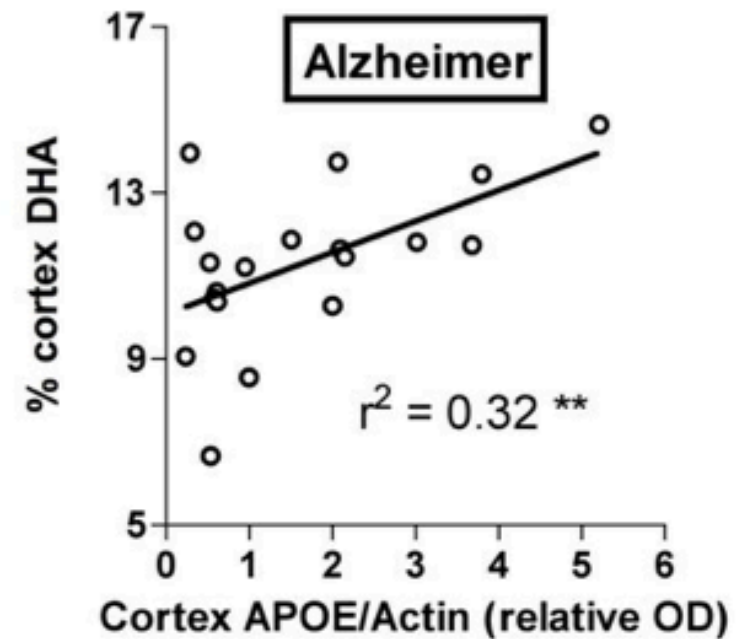
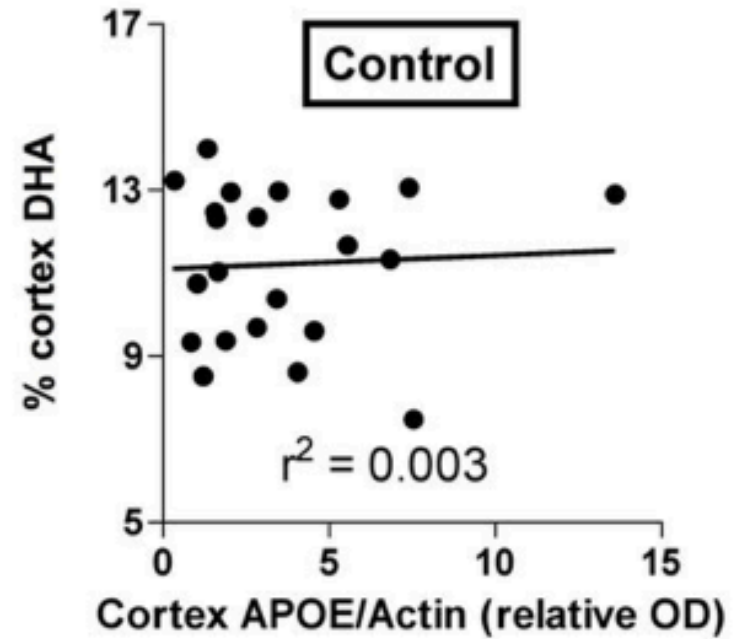


Et dans l'Alzheimer ?

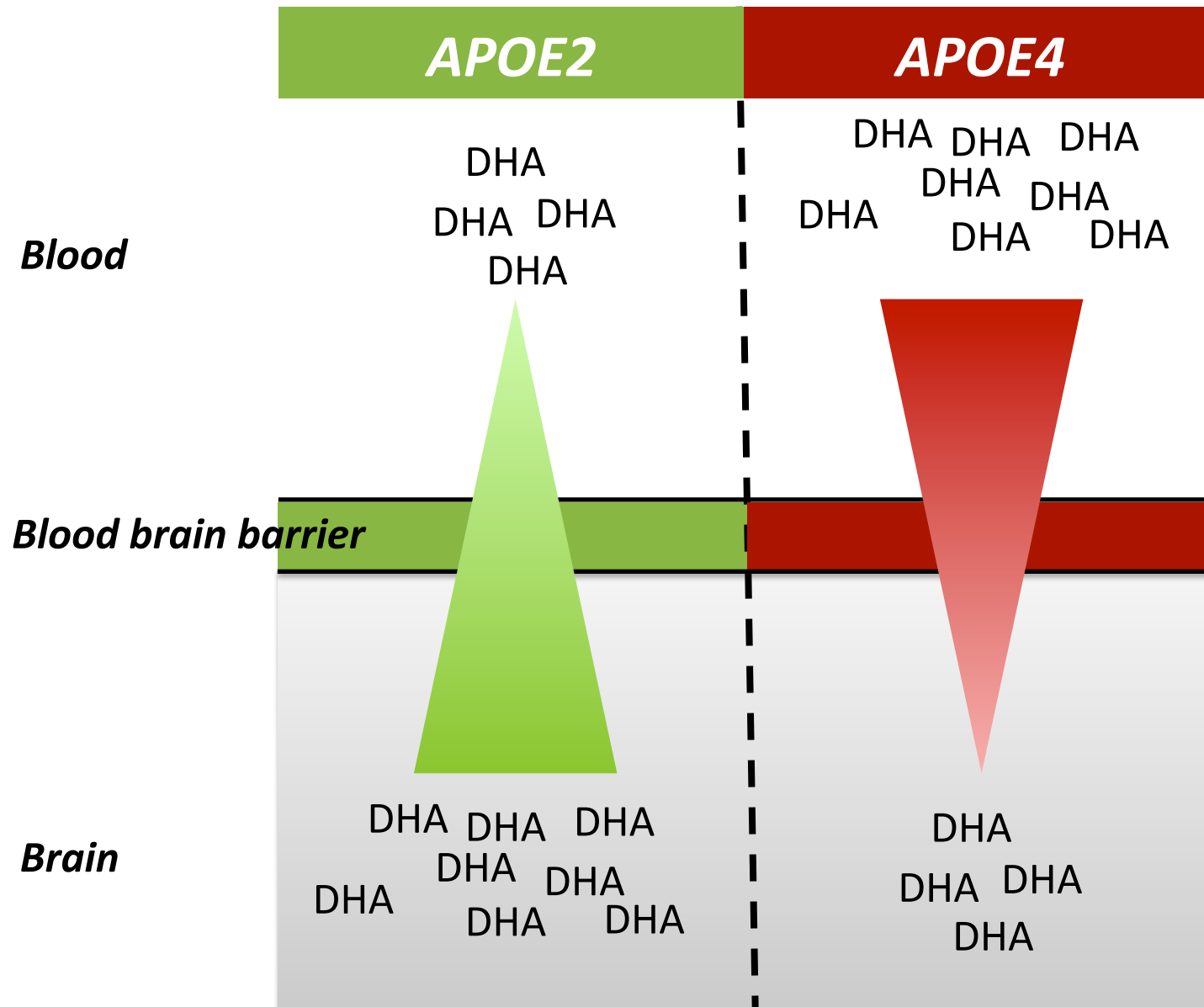
A) Parietal cortex APOE concentration



B) Correlation between cortical APOE and % DHA



ApoE4 diminuerait le transport du DHA au cerveau contribuant au développement de l'Alzheimer?



Lipides alimentaires et Alzheimer:

Conclusions

- Effet « bénéfique » des omega-3 et « délétères » de l'excès de gras
 - Cognition (++++)
 - Neuropathologie : $A\beta$ (+), tau (+/-), etc
 - Electrophysiologie (fonction basale du neurone)
 - ApoE module le transport du DHA au cerveau

Effet « disease-modifying » possible des acides gras oméga-3?

Maladie de Parkinson

AN
ESSAY
ON THE
SHAKING PALSY.

CHAPTER I.

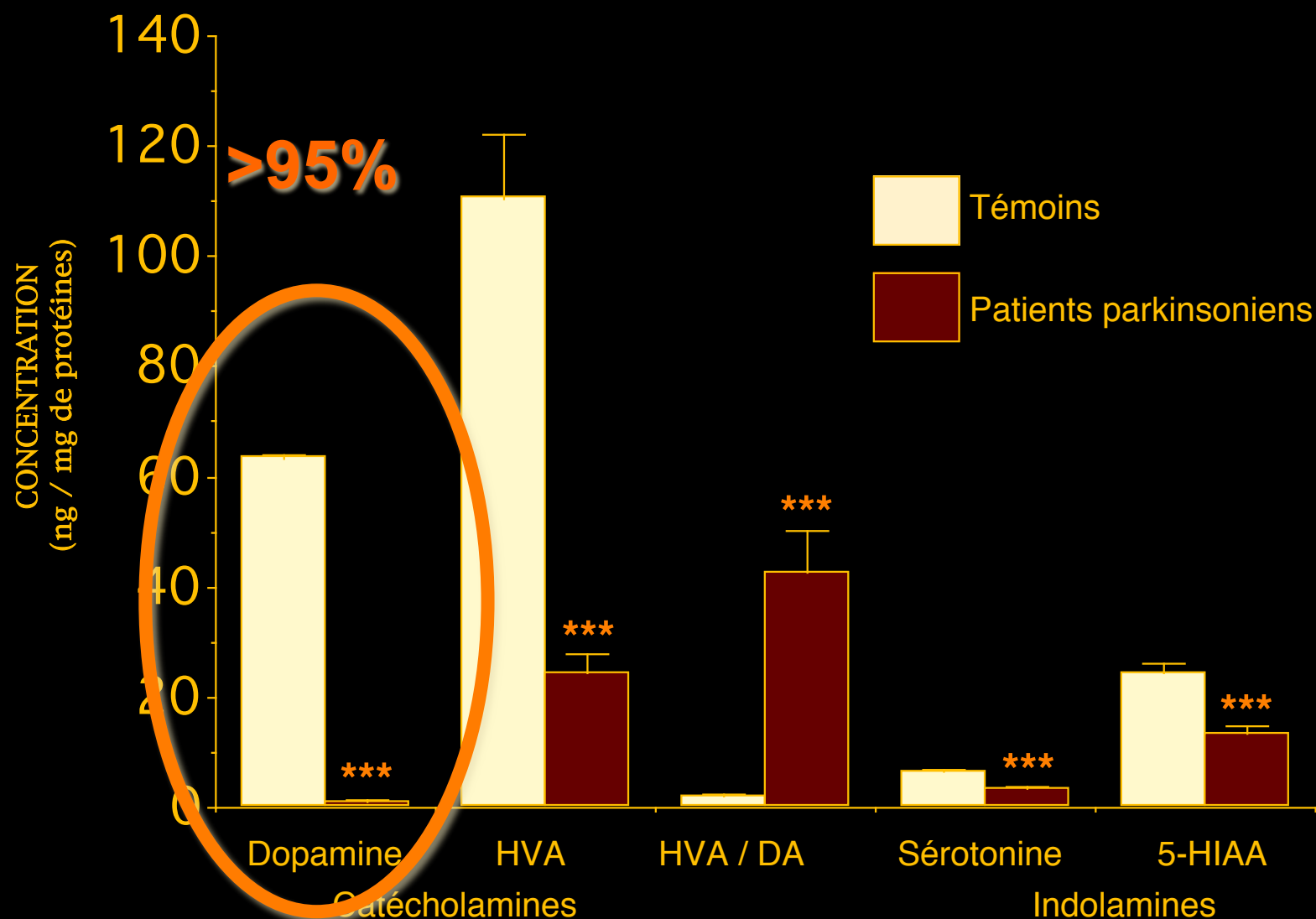
DEFINITION—HISTORY—ILLUSTRATIVE CASES.

SHAKING PALSY. (*Paralysis Agitans.*)

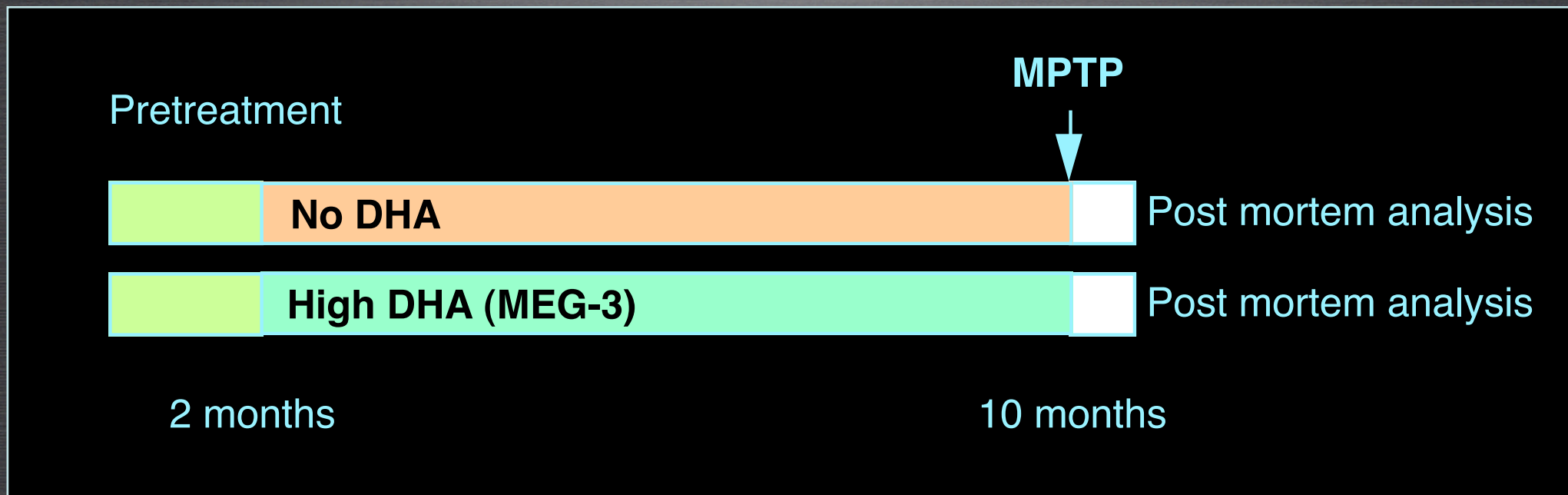
Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forward, and to pass from a walking to a running pace; the senses and intellects being uninjured.

Diminution critique des catécholamines et des indolamines dans la maladie de Parkinson

PUTAMEN



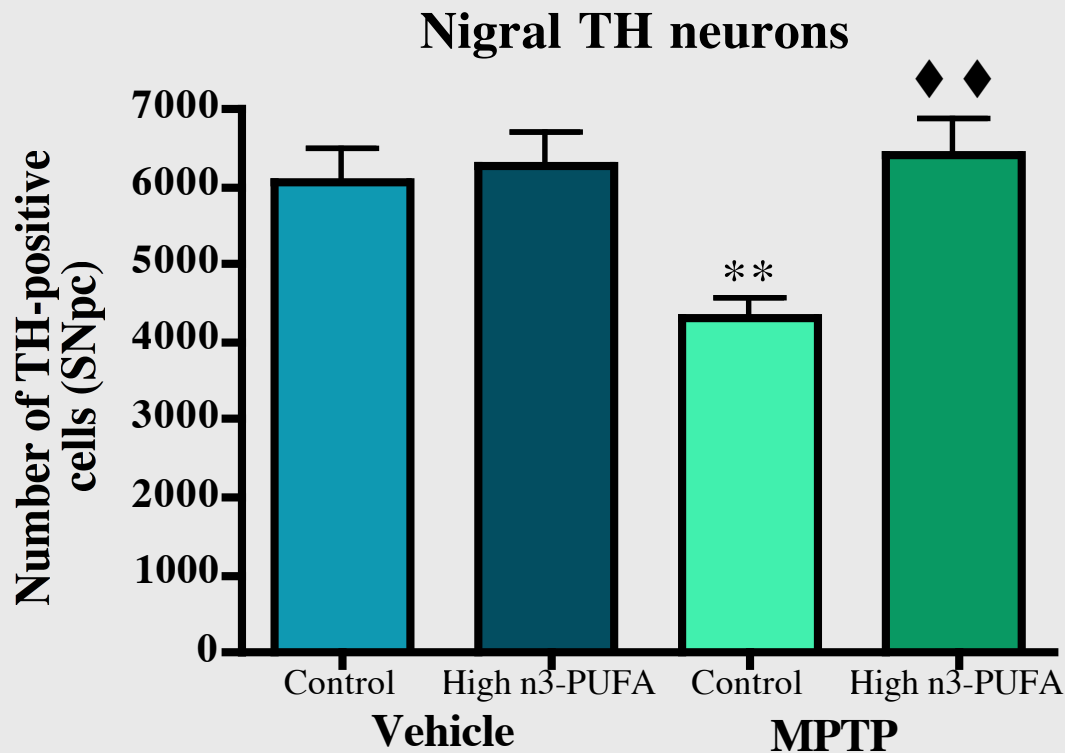
Effet neuroprotecteur des acides gras omega-3 chez la souris MPTP



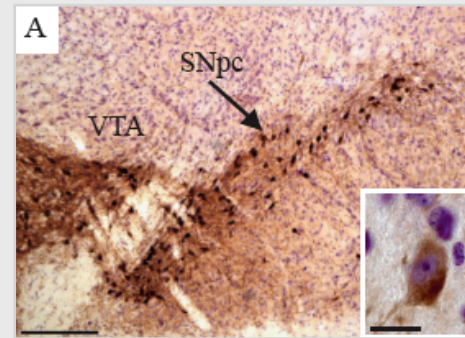
Bousquet et al 2008 et 2009

Effets neuroprotecteurs des oméga-3: TH nigrale - décompte cellulaire

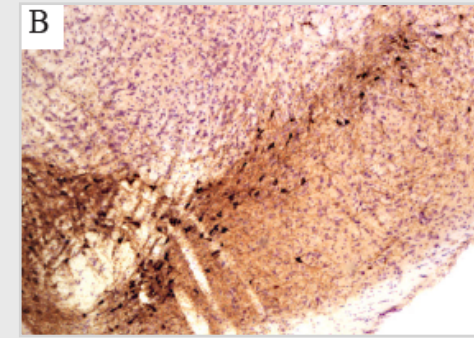
TH = tyrosine hydroxylase (cellules dopaminergique)



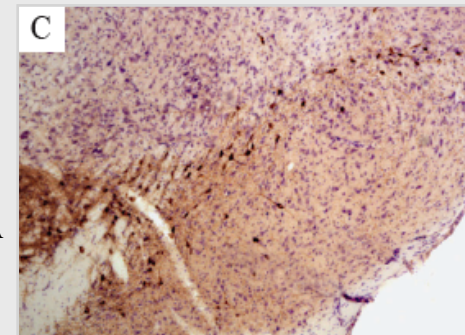
Témoins-diète contrôle



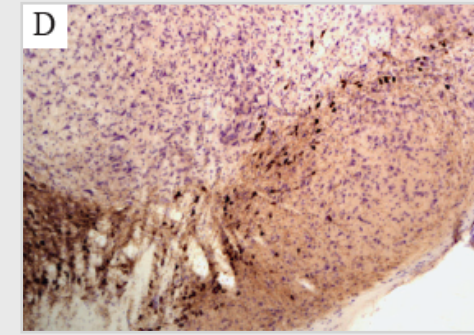
Témoins-n-3 PUFA



MPTP-diète contrôle



MPTP-n-3 PUFA

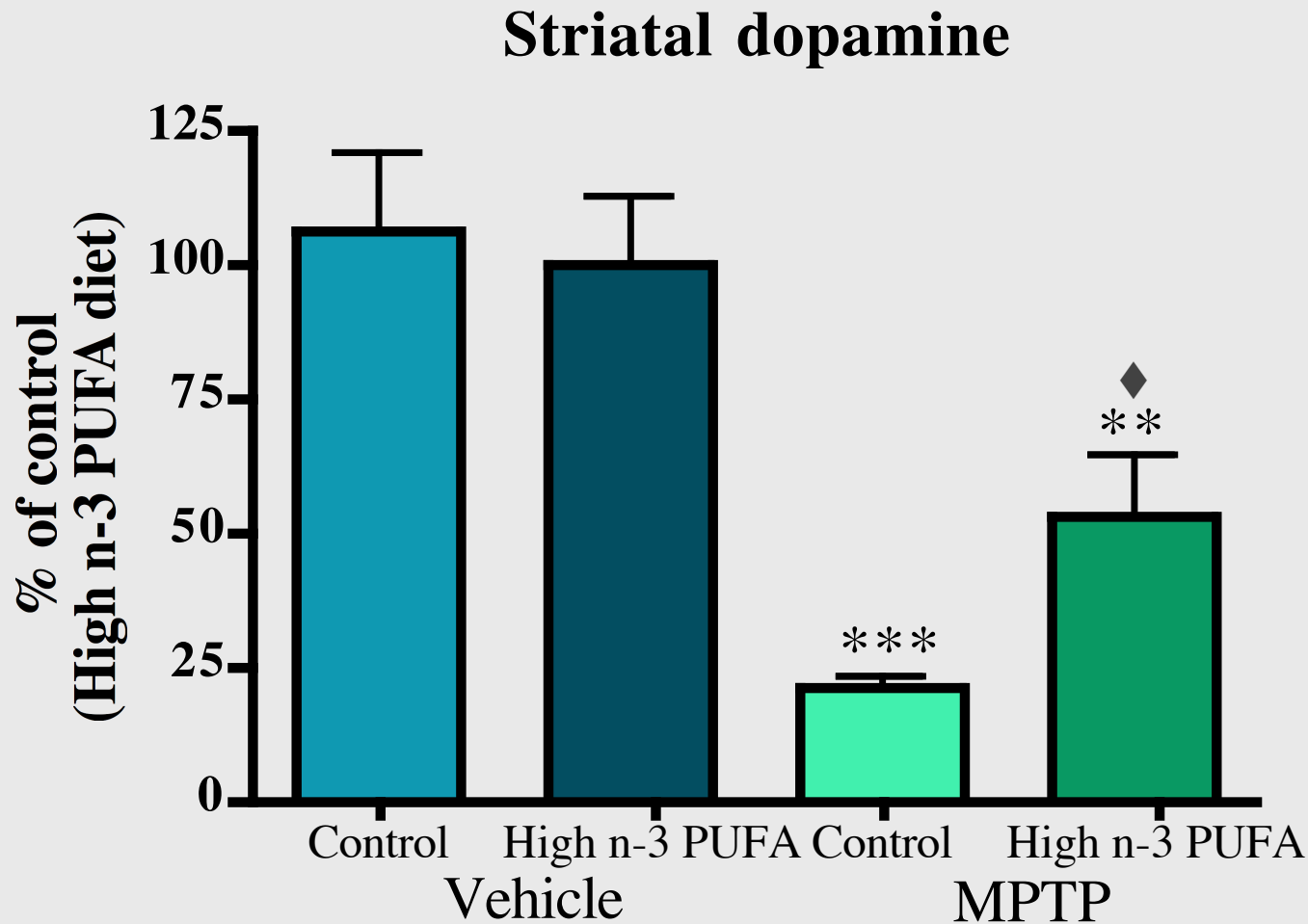


Bousquet et al 2008

*, **, *** $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$ vs the two vehicle groups

◆, ◆ ◆ $P < 0.05$, $P < 0.01$ vs MPTP Control

Effets neuroprotecteurs des oméga-3: Dopamine

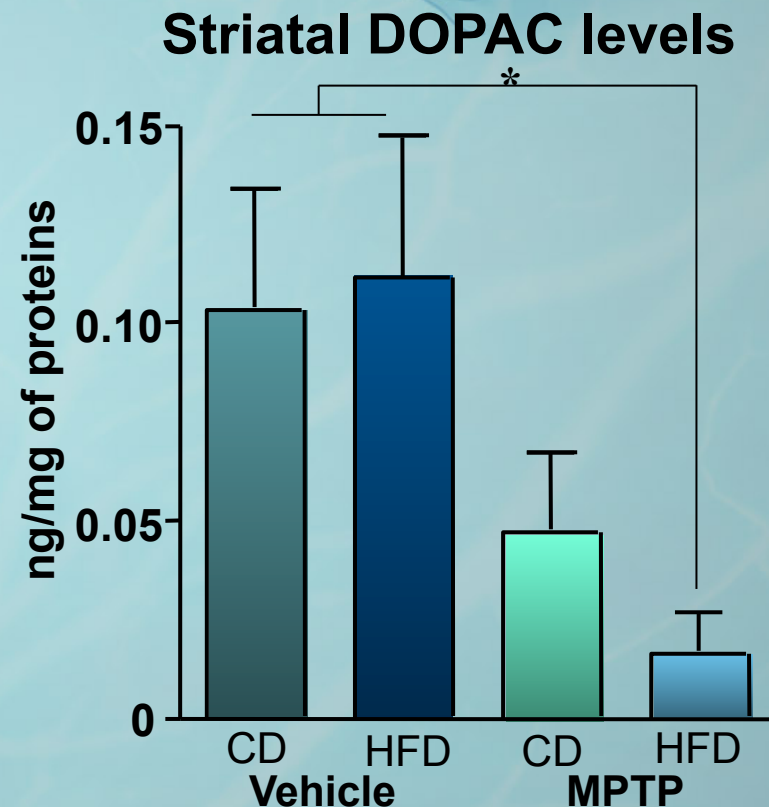
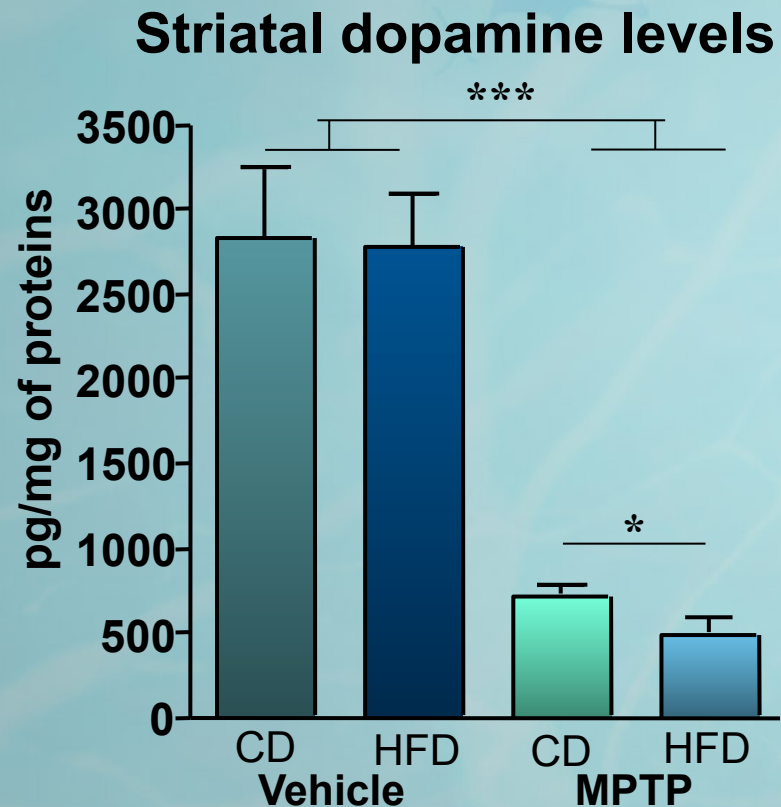


Bousquet et al 2008

*, **, *** P < 0.05, P < 0.01, P < 0.001 vs the two vehicle groups

◆, ◆◆ P < 0.05, P < 0.01 vs MPTP Control

High fat diet exacerbates of MPTP-induced dopamine loss



* $p < 0.05$; *** $p < 0.001$

CD : control diet
HFD : high fat diet

Acide gras oméga-3 et Parkinson: conclusions

- Effet neuroprotecteur des acides gras oméga-3 chez la souris MPTP
 - Rôle des facteurs trophiques?
- Effet mitigé chez la souris fat-1 traitée au MPTP
- Effet délétère d'une diète forte en lipides

Acide gras oméga-3 et Parkinson: **suite**

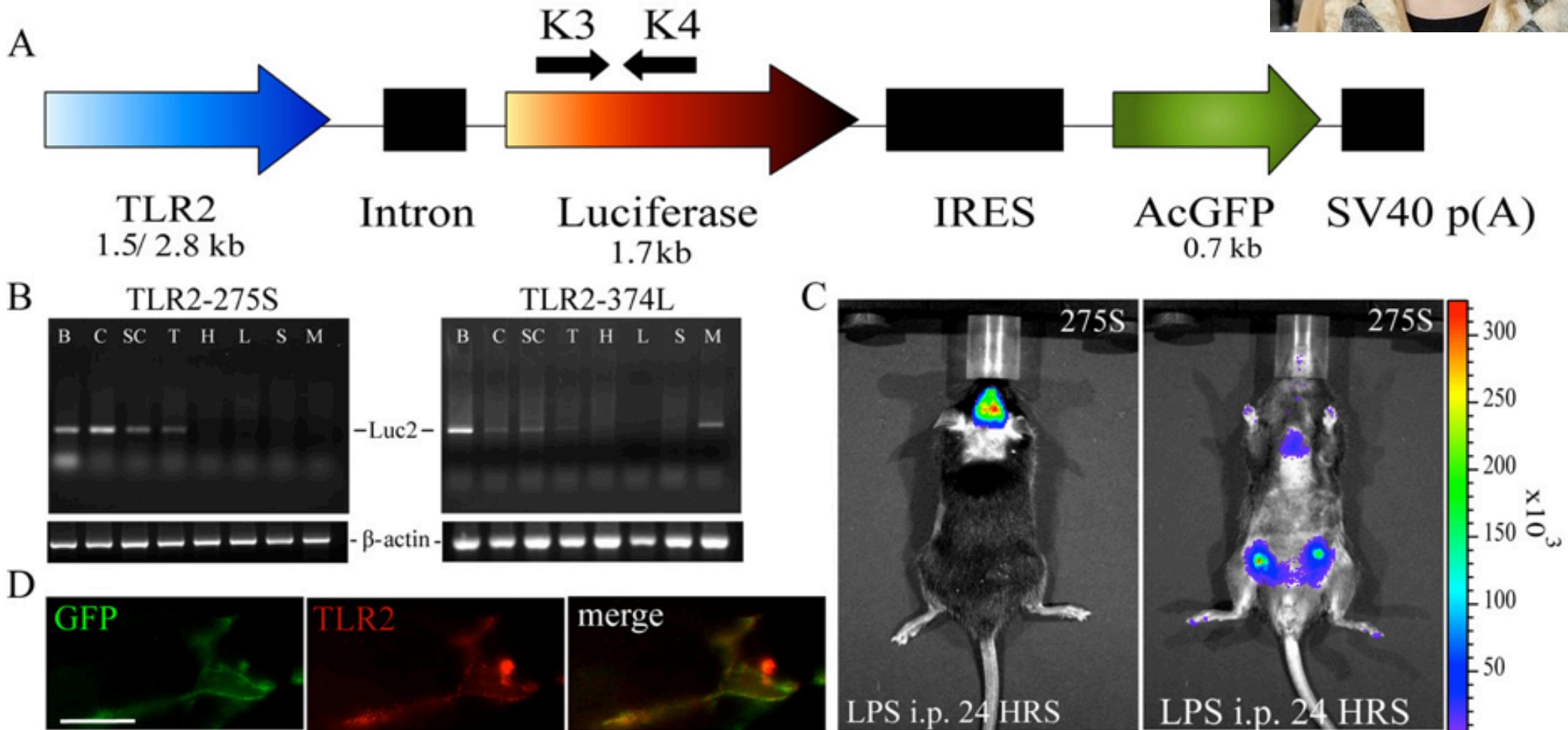
- Comparaison EPA versus DHA
- Neurorestoration
- Etude clinique!

Effet « disease modifying » possible des acides gras oméga-3?

DHA et neuroinflammation

Ischémie cérébrale chez un modèle transgénique de monitoring de la réponse neuroinflammatoire TLR2

Generation of TLR2-luc/GFP reporter mouse



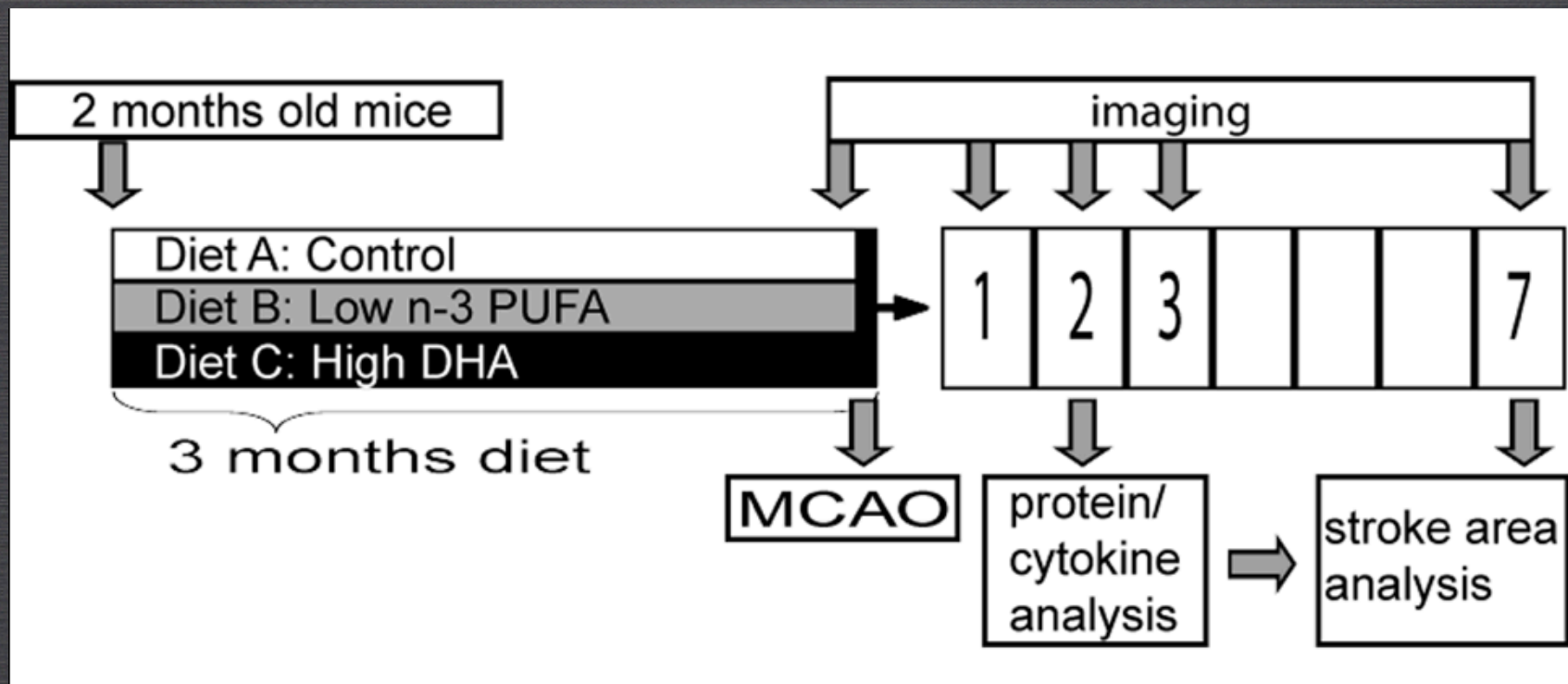
Effet du DHA dans un modèle d'ischémie cérébrale

3 Diets:

A: a high linolenic acid control diet

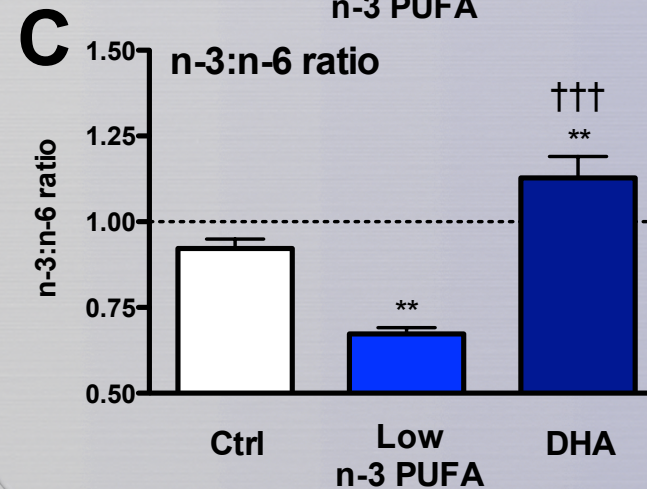
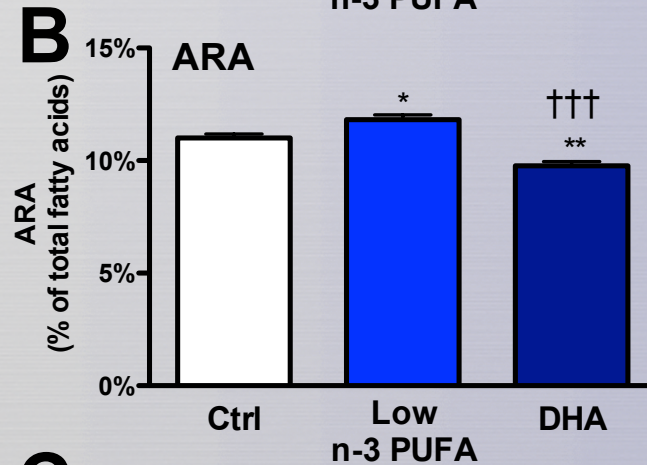
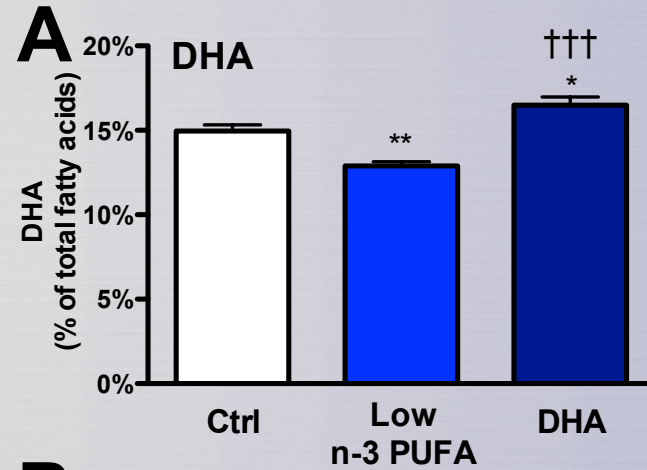
B: a low n-3 PUFA , high linoleic acid diet

C: a high DHA diet

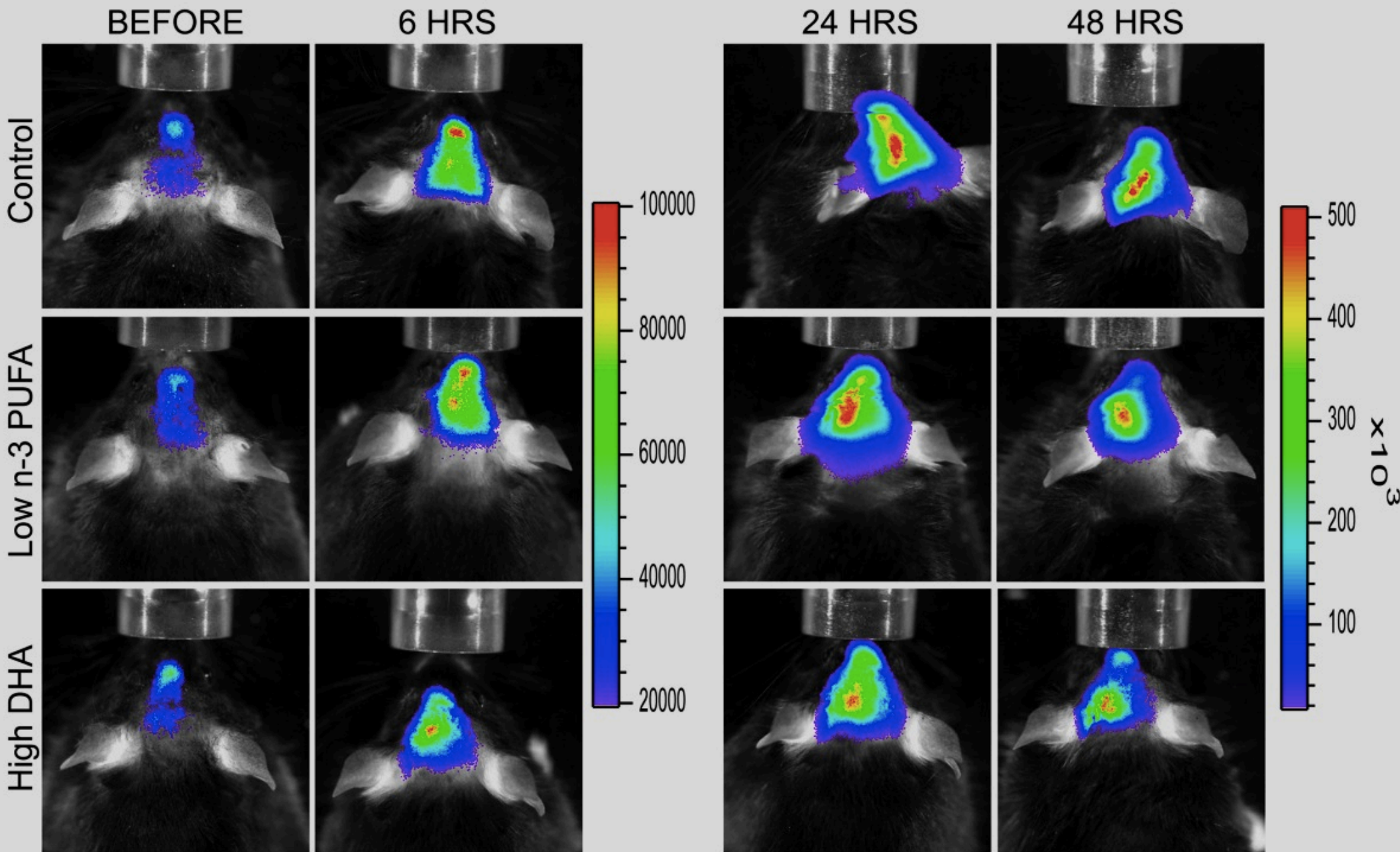


Effet du DHA sur le profil d'acide gras cérébral

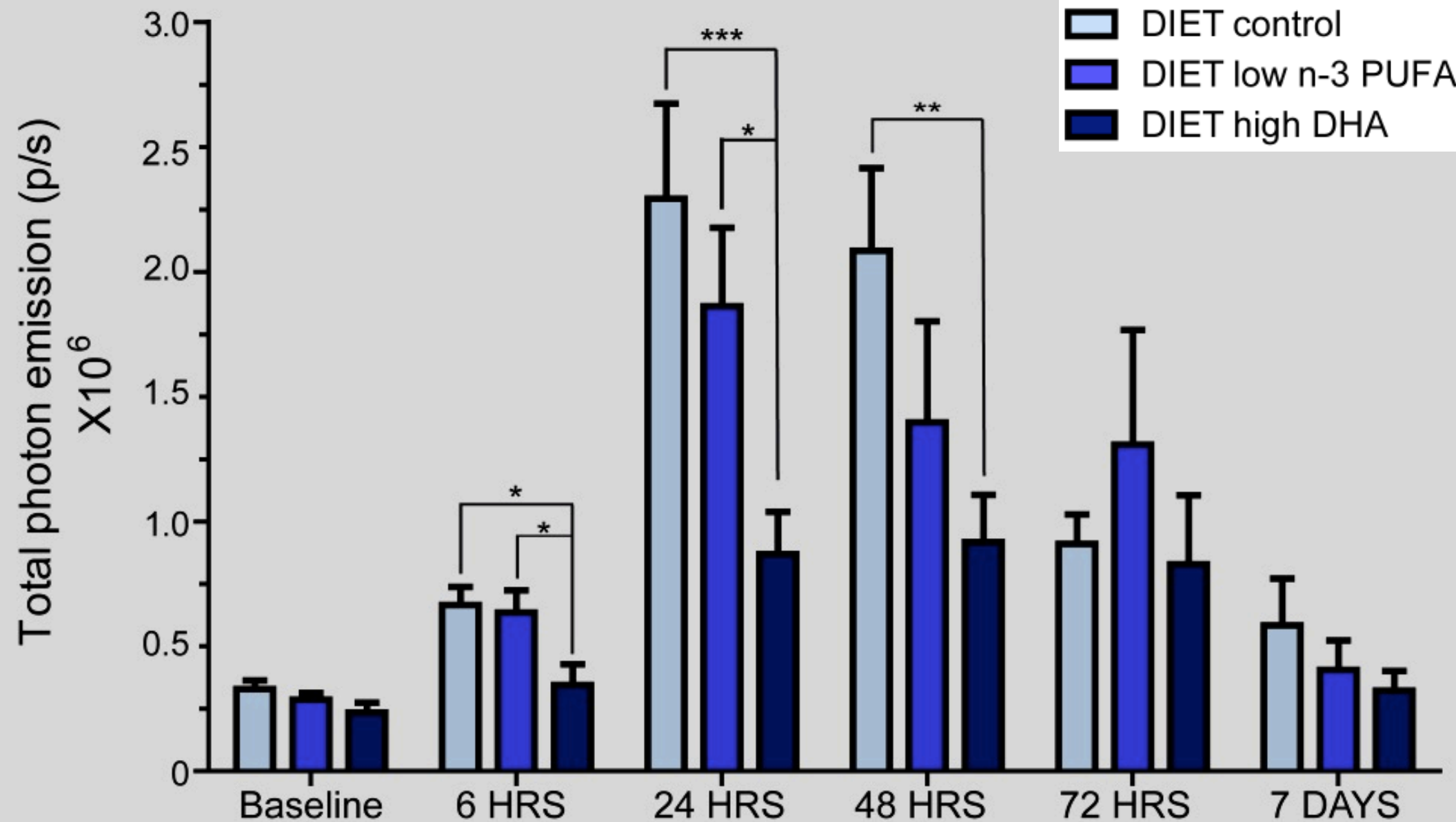
Contralateral striatum



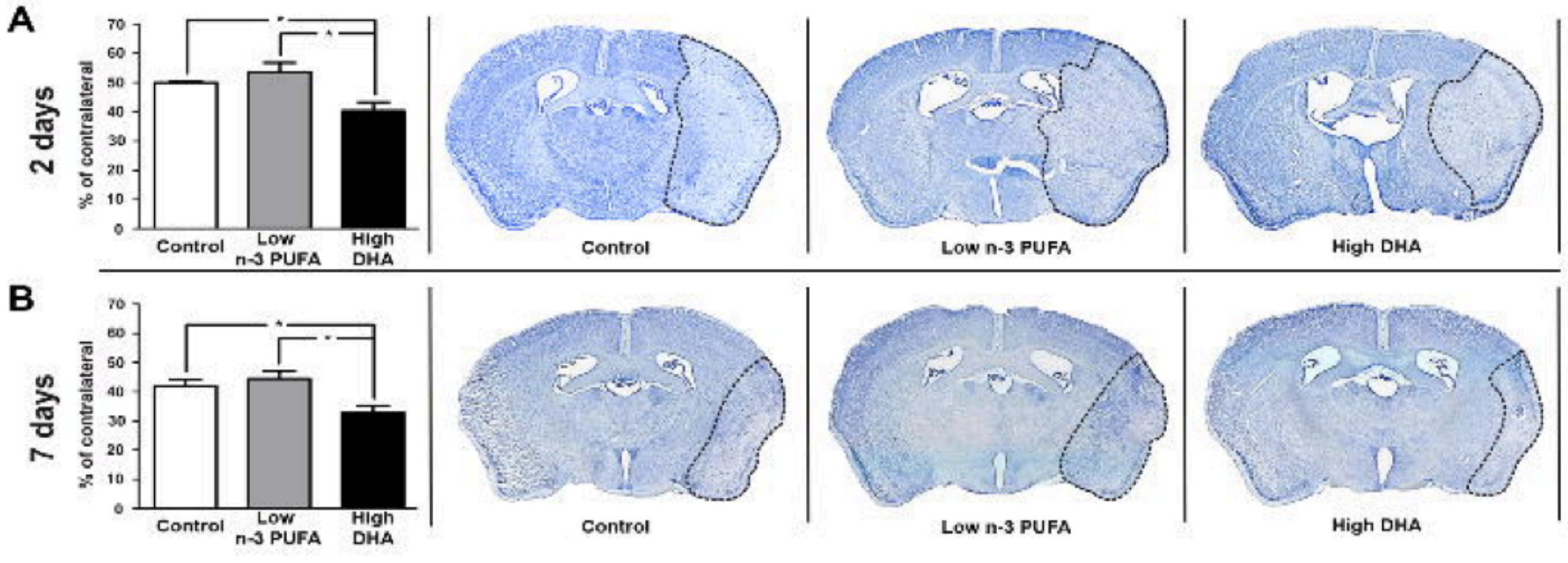
DHA diminue la réponse TLR2



DHA diminue la réponse TLR2



DHA diminue la lésion ischémique



- Other effects of DHA

Increased bcl2

Decreased IL-1 β

Decreased IL-6

Decreased COX2

DHA et neuroinflammation

Conclusion

- Une des premières évidences d'un effet anti-inflammatoire cérébral massif spécifique au DHA.
- Prévention primaire des accidents cérébro-vasculaires?
- Aucun effet du LNA contenu dans la diète témoin.
- Effet (protecteur) clair du DHA sur:
 - Profil d'acide gras cérébral (incluant baisse d'acide arachidonique)
 - Dimension de la lésion ischémique
 - Autres paramètres inflammatoires et apoptotiques

Nos données

Table. Summary of preclinical evidence

Omega-3 polyunsaturated fatty acids

	Behavior	Neuropathology	Electrophysiology
Alzheimer	++	+	+
Parkinson	+	+	?
Ischemic stroke	n/a	+	n/a

High-Fat diets

	Behavior	Neuropathology	Electrophysiology
Alzheimer	-	--	?
Parkinson	?	-	?

Code: + beneficial or - deleterious effects

Conclusions générales

- Effets multiples du DHA suggèrent un rôle critique dans les fonctions cérébrales.
- Importance d'ApoE dans la biodistribution du DHA.
- Effets délétères des diètes fortes en gras.
- Importance d'effectuer des études cliniques bien planifiées et basées sur les connaissances actuelles.
- Pratique: Éviter une sous-consommation d'acide gras oméga-3 dans la diète et privilégier le DHA préformé.

Conclusions générales

- Lipides alimentaires:
 - Dictent le contenu lipidique cérébral
 - Seraient de puissants outils pour moduler favorablement les fonctions cérébrales?

Conclusion Générale

Peut-on améliorer le fonction neuronale et prévenir des maladies en optimisant le **type** et la **quantité** de gras que nous mangeons?



Conclusion Générale

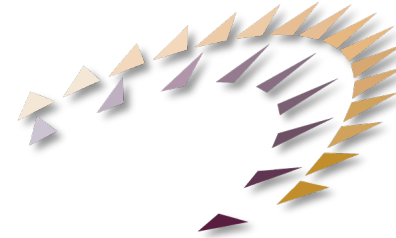
Peut-on améliorer le fonction neuronale et prévenir des maladies en optimisant le **type** et la **quantité** de gras que nous mangeons?



Remerciements: **funding**



IRSC CIHR



Fondation canadienne pour l'innovation



Alzheimer *Society*
CANADA



Parkinson Society Canada
Société Parkinson Canada



UNIVERSITÉ
LAVAL

Faculté de pharmacie

Remerciements: collaborateurs

- **Francesca Cicchetti (Ulaval)**
- Matthieu Guitton (Ulaval)
- **Norman Salem (Martek)**
- Thérèse Di Paolo (Ulaval)
- Yves Giguère (Ulaval)
- **Pierre Julien (Ulaval)**
- Fanchon Bourasset (U Paris Sud)
- David Bennett (Rush Ad Ctr)
- **Frank LaFerla (UCI)**
- Mélanie Plourde (U Sherbrooke)
- **Yves De Koninck (Ulaval)**
- Karl Fernandes (UdeM)
- Emmanuel Planel (Ulaval)
- Denis Soulet (Ulaval)
- Martin Parent (Ulaval)
- Renée Bazin (HémaQuébec)
- Nicolas Bazan (LSUHSC)
- **Samuel Fortin (CRBM/SCF Pharma)**
- Alex & Ali Rajput (U Sask)
- **Jasna Kriz (ULaval)**
- André Marette (ULaval)
- **Richard Bazinet (U Toronto)**

Notre Equipe (2013)



Meryem Lebbadi

Katherine Coulombe

Alexandre Dal Pan

Wael Alata

Isabelle St-Amour

D Arsenault

Vincent Emond

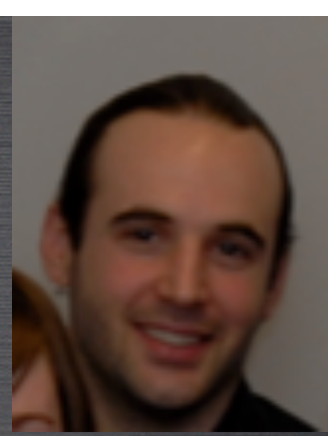
Cyntia Tremblay

Sarah Paris-Robidas
Milène Vandal

Merci pour votre
attention!

Supplements

Notre équipe

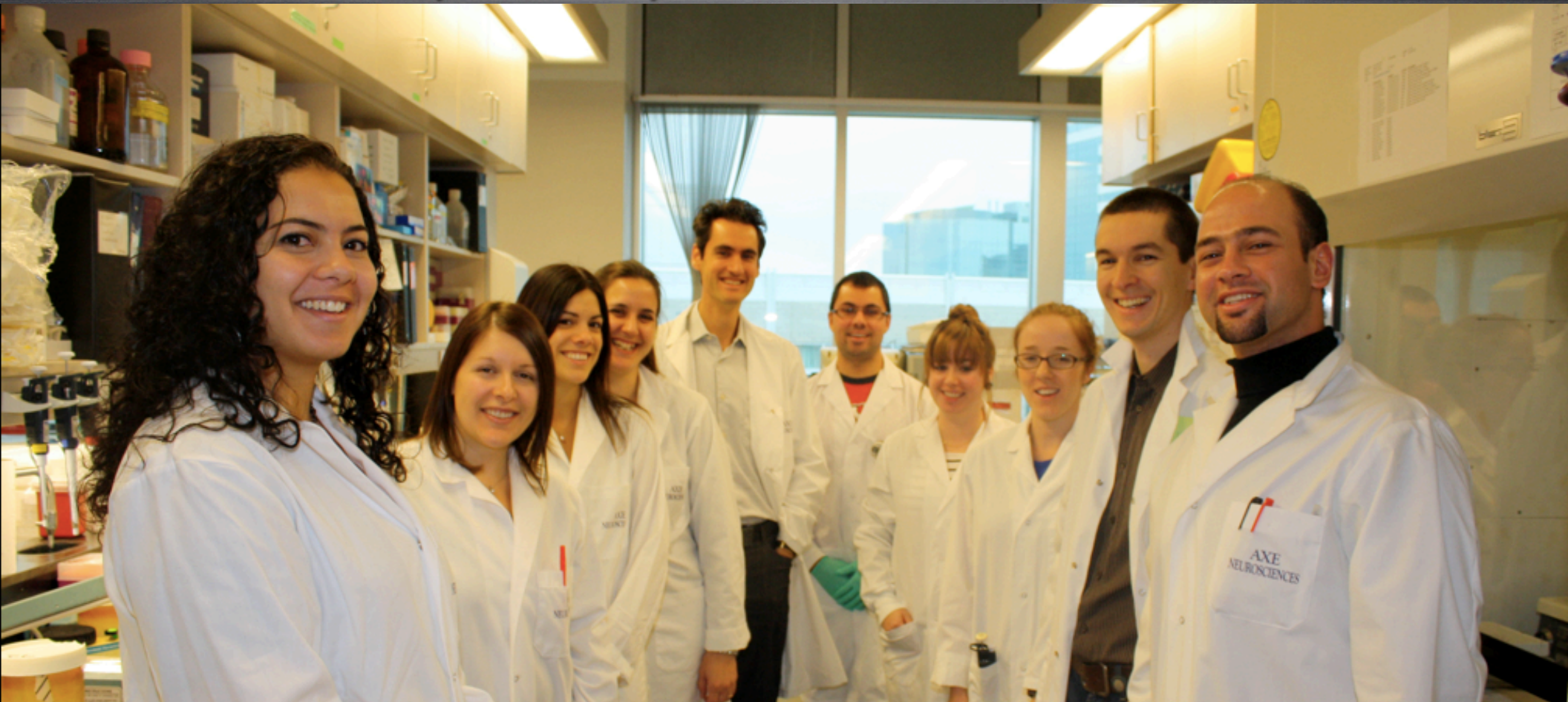


Meryem Lebbadi

Cyntia Tremblay

Vincent Emond

Alexandre Dal-Pan



Mélanie Bousquet

Sarah Paris-Robidas

Wael Alata

Isabelle St-Amour

Milène Vandal

GAP 18-Month Study Results

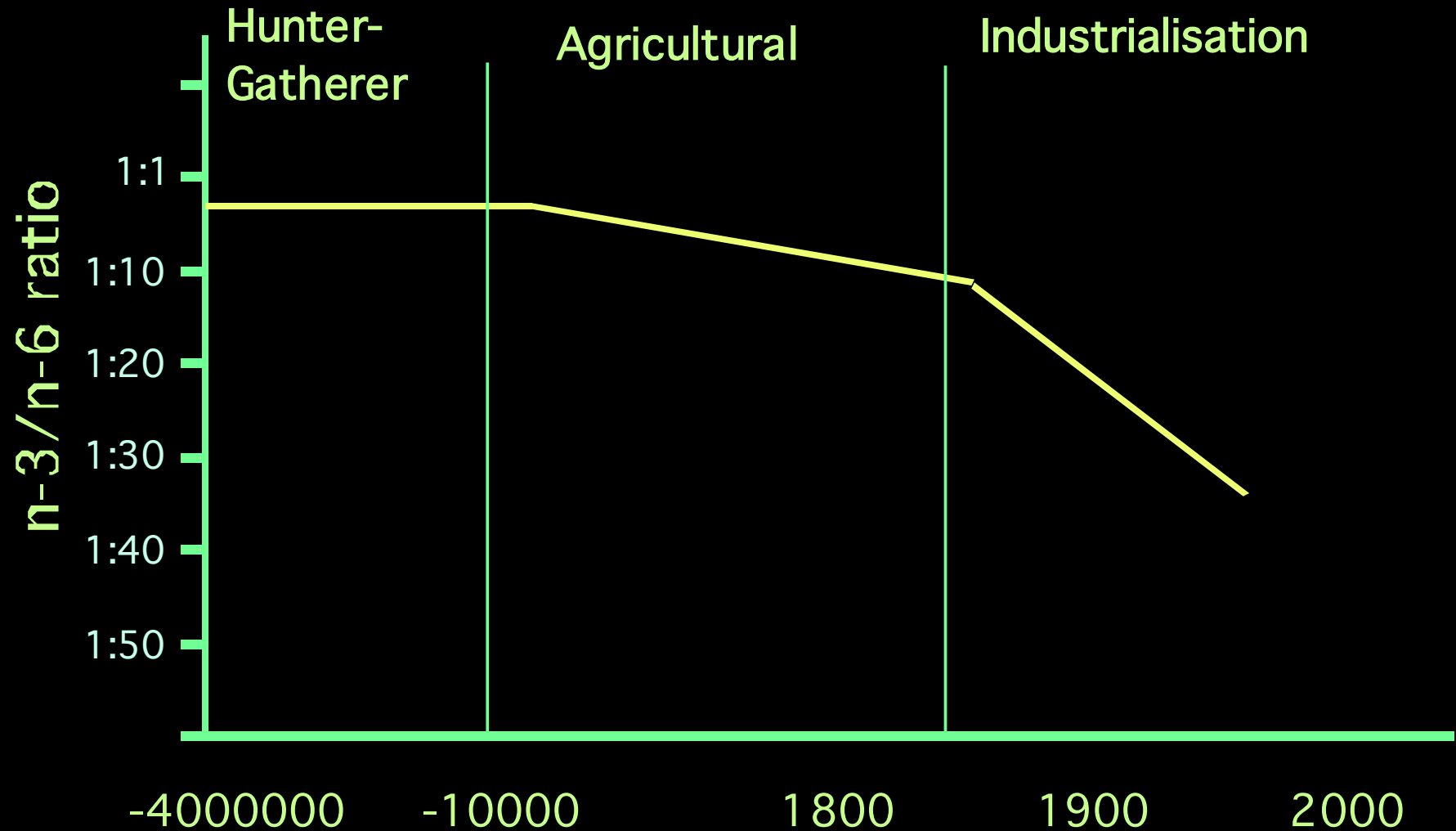
Baxter

Intent-to-Treat Population, Numerical Difference in Change from Baseline (Mean Scores With Standard Deviation)

Study Assessment	Arm	Overall (n=390)	Mild (n=234)	Moderate (n=156)	ApoE4 Carriers (n=266)	ApoE4 Non-carriers (n=124)
ADAS-Cog	400 mg/kg	7.4 (7.95)	6.4 (7.43)	9.6 (8.69) <i>*p=0.083 vs. plac</i>	7.4 (7.66)	7.4 (8.65)
	200 mg/kg	8.9 (8.20)	7.0 (7.09)	12.3 (8.92)	8.7 (8.39)	9.5 (7.85)
	Placebo	8.4 (9.37)	4.9 (8.12)	12.9 (9.02)	8.8 (8.78)	7.7 (10.71)
ADCS-ADL	400 mg/kg	-11.4 (10.49)	-9.4 (8.93)	-15.7 (12.31)	-11.6 (11.02)	-10.9 (9.45)
	200 mg/kg	-12.4 (11.41)	-9.0 (9.18)	-18.2 (12.59)	-11.7 (11.37)	-14.2 (11.52)
	Placebo	-11.4 (12.19)	-7.6 (11.55)	-16.2 (11.41)	-11.3 (12.05)	-11.7 (12.71)
3MS	400 mg/kg	-12.1 (13.12)	-11.3 (13.43)	-14.0 (12.40) <i>*p=0.067 vs. plac</i>	-10.6 (11.15) <i>*p=0.012 vs. plac</i>	-15.2 (16.16)
	200 mg/kg	-15.3 (12.76)	-12.5 (11.92)	-20.0 (12.91)	-15.3 (12.43)	-15.3 (13.74)
	Placebo	-13.5 (10.95)	-10.3 (10.89)	-18.1 (9.39)	-14.9 (10.65)	-10.3 (11.14)

*Study was not powered to draw conclusions in study sub-populations. P values were calculated using mixed-model, repeated measure analysis of co-variance method. Only values below p=0.10 are shown in the table. All others were not significant.

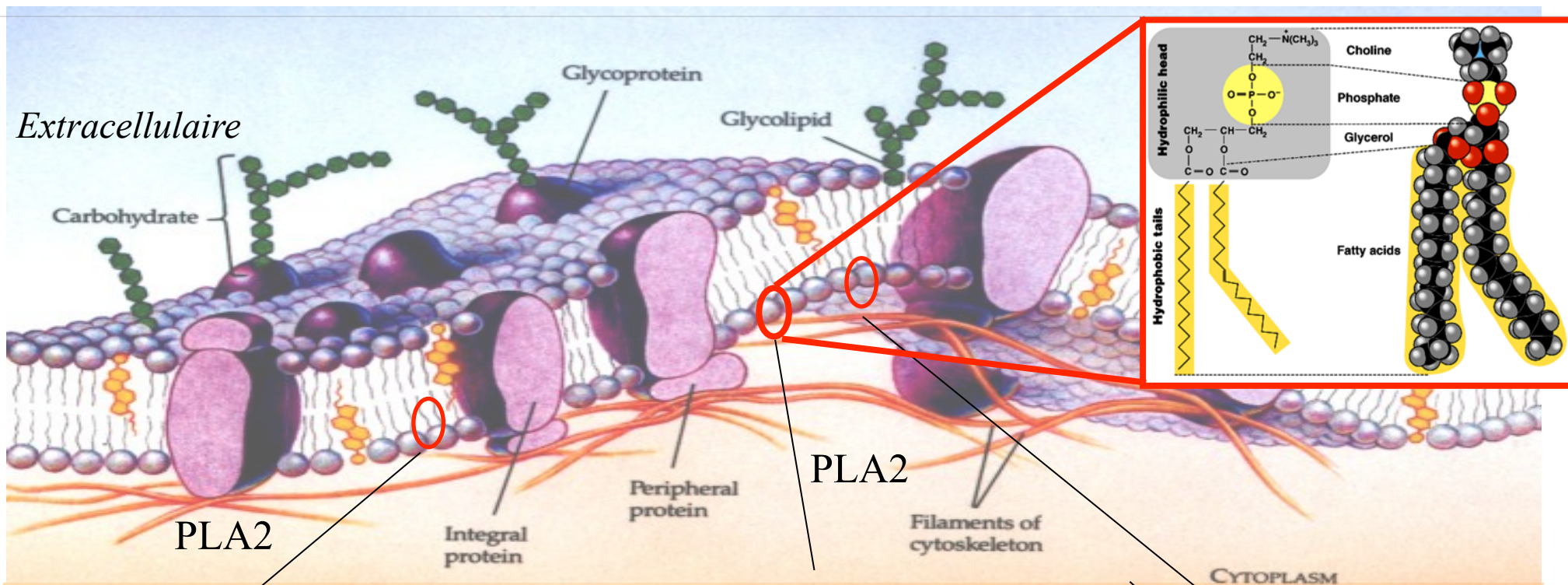
Evolution de notre consommation en omega-3



Profil Génétique

Adapted from Simopoulos 2001

Propriétés des n-3 PUFA



PLA2

Integral protein

Peripheral protein

PLA2

Filaments of cytoskeleton

CYTOPLASM

ARA

DHA

EPA

PI3K-Akt (via NPD1?)

Production d'éicosanoïdes
 -Prostaglandines (série 2)
 -Leukotriènes (série 4)
 -Thromboxanes (série 2)

*Bax, Bad,
 Bid, Bik*

Caspase-3

Bcl-2

Produits pro-inflammatoires

Activation de voies de survie cellulaire

Production d'éicosanoïdes
 -Prostaglandines (série 3)
 -Leukotriènes (série 5)
 -Thromboxanes (série 3)

Moins inflammatoires que ceux produits via l'ARA

LES ACIDES GRAS POLYINSATURÉS (PUFA)

Les acides gras
représentent plus de 10%
(w/w) du cerveau



Doivent être
intégrés à la diète,
ne peuvent être
produits *de novo*

Acides gras essentiels

n-6 PUFA

Acide linoléique (LA)

Acide arachidonique (ARA)

Conversion de
ALA vers EPA
ou DHA est
très limitée

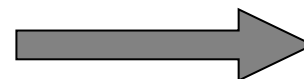
n-3 PUFA

Acide linoléique (ALA)

Acide éicosapentaénoïque
(EPA)

Acide docosahexaénoïque
(DHA)

12-16% des AG du
cerveau sont



Alzheimer

Près de 500,000 canadiens

- Apparition progressive des symptômes
 - Perte de **mémoire**
 - Changements dramatiques de la **personnalité**
- Neuropathologie:
 - Pathologie **A β** (accumulation du peptide A β ₄₂)
 - Pathologie **tau** (enchevêtrements neurofibrillaires)
 - Stress oxydatif et inflammation
 - Perte synaptique et neuronale (neurodégénération)

Aucun traitement efficace !!

Omega-3 et Alzheimer: évidences précliniques

- **Etudes chez l'animal: souris transgéniques**

 - Effet bénéfique du DHA (acide docosahexaénoïque)**

 - Chez la souris âgée (20 mois) **Tg2576** ($\sim 1 \text{ g.kg}^{-1}.\text{day}^{-1}$)
(cognition, $A\beta$, protéines postsynaptique, caspases, etc)

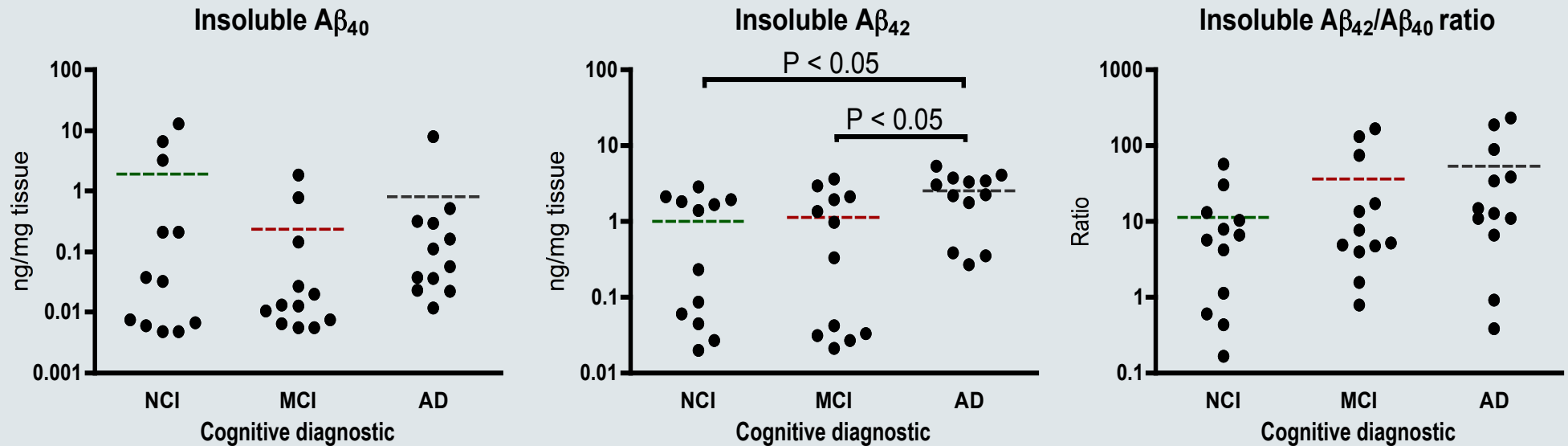
 - (Calon et al 2004, 2005; Lim et al 2005)

 - Chez la souris **APP/PS1** (10 mois) ($\sim 1 \text{ g.kg}^{-1}.\text{day}^{-1}$)
($A\beta$, cognition) (Oksman 2006, Hooijmans 2008, 2009, Perez 2010)

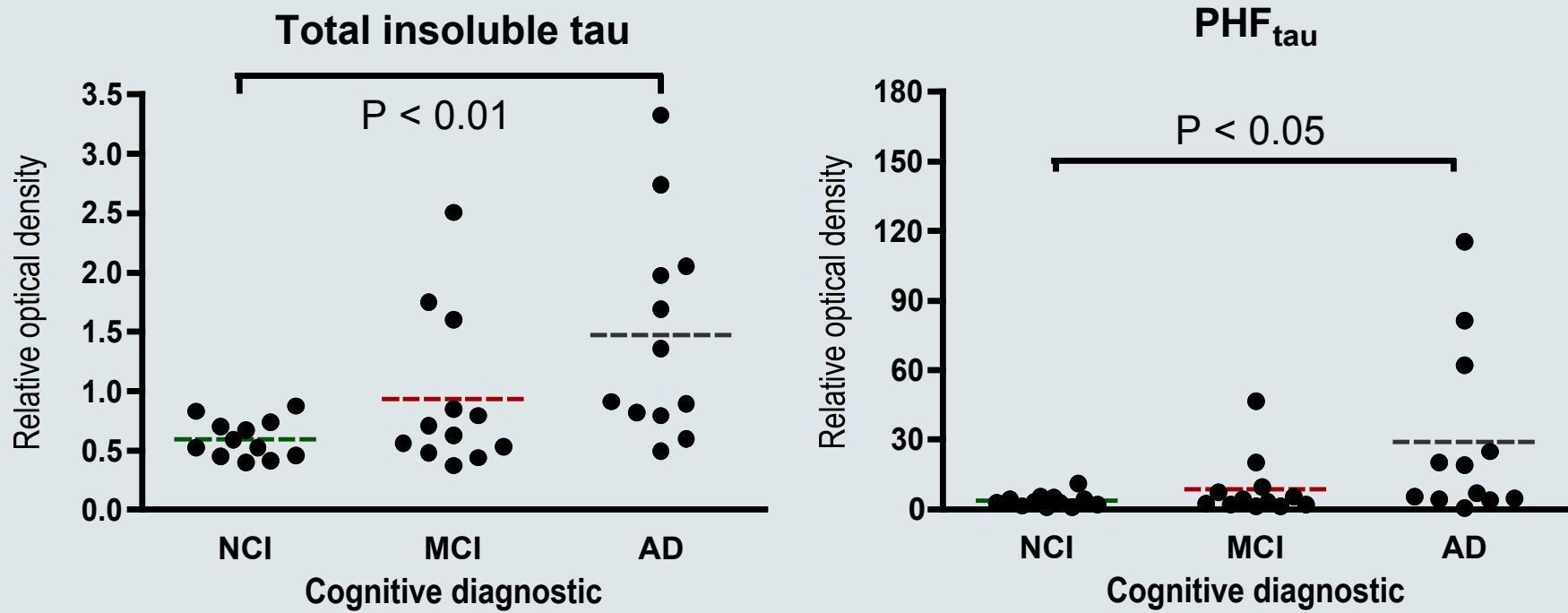
 - Chez la souris **3xTg-AD** (12 mois) ($\sim 1 \text{ à } 2.3 \text{ g.kg}^{-1}.\text{day}^{-1}$)
(phospho-tau, $A\beta$?)

 - (Green et al 2007, Arsenault et al 2011, Lebbadi et al 2011)

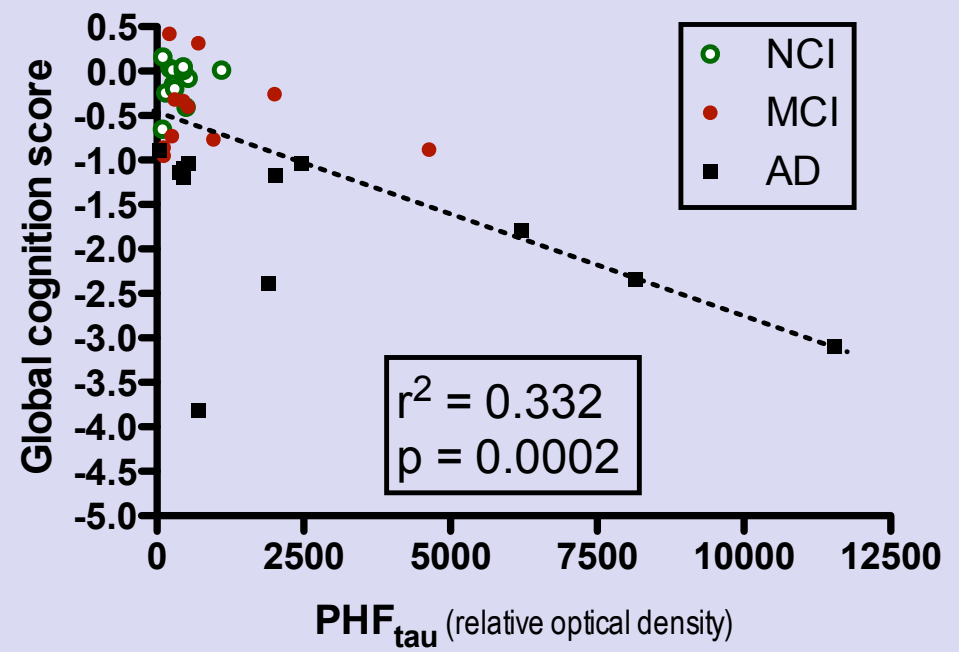
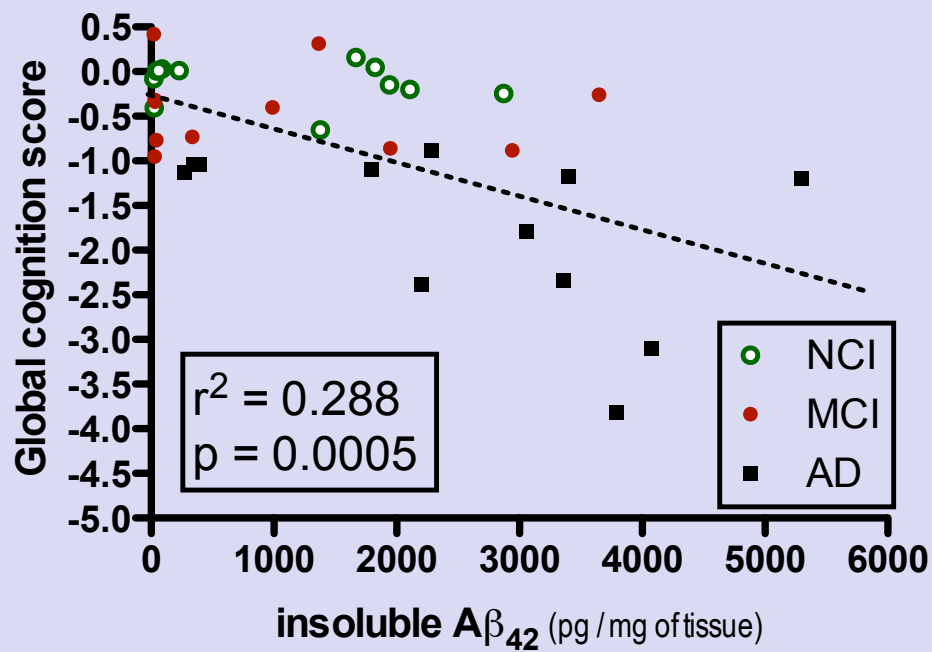
Les concentrations d' $A\beta$ ne distinguent pas les patients avec un trouble cognitif léger



Les concentrations en tau ne distinguent pas les patients avec un trouble cognitif léger

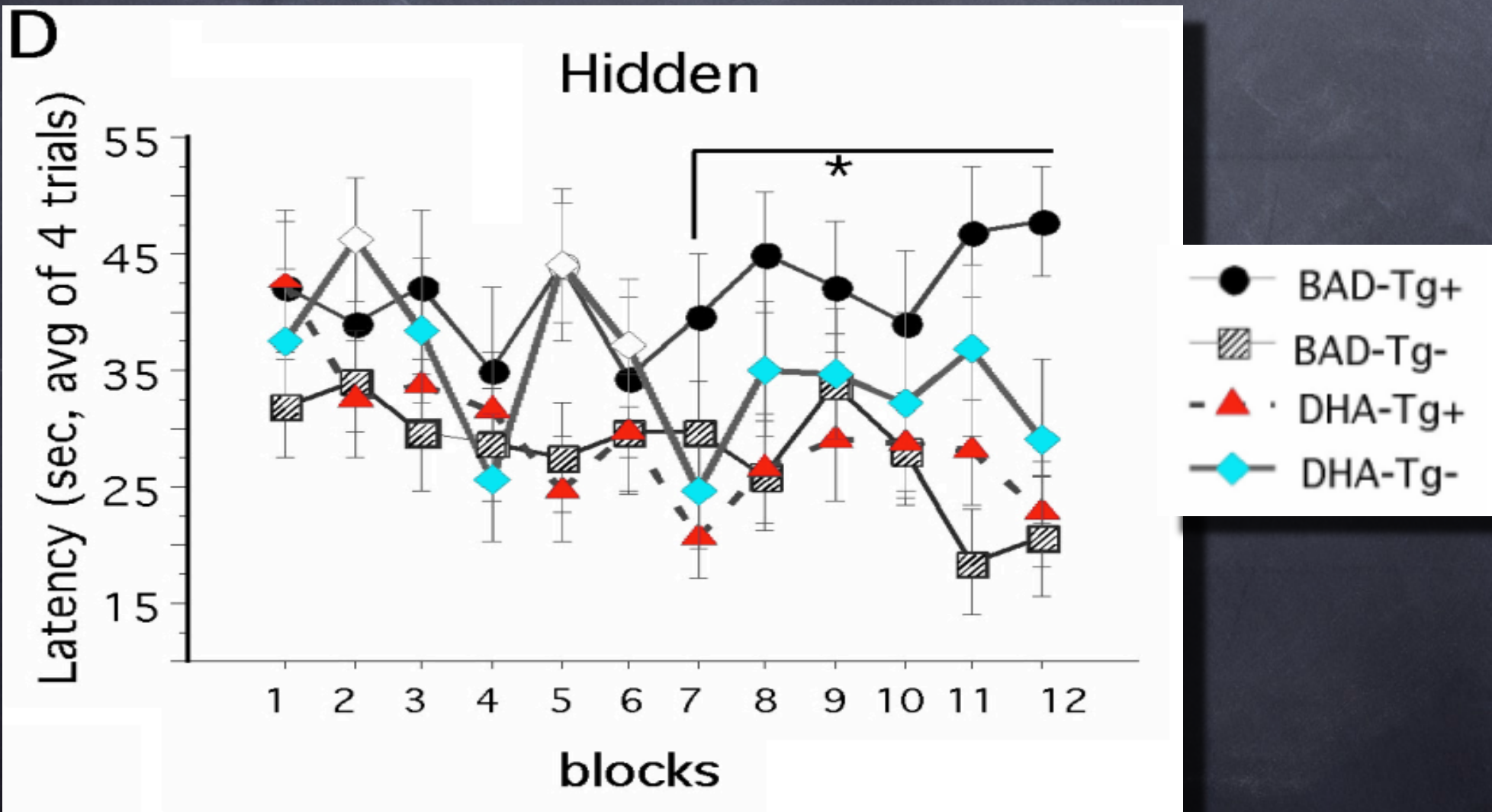


Corrélations entre concentrations d' $A\beta$ ou tau insolubles avec score cognitif *ante mortem*

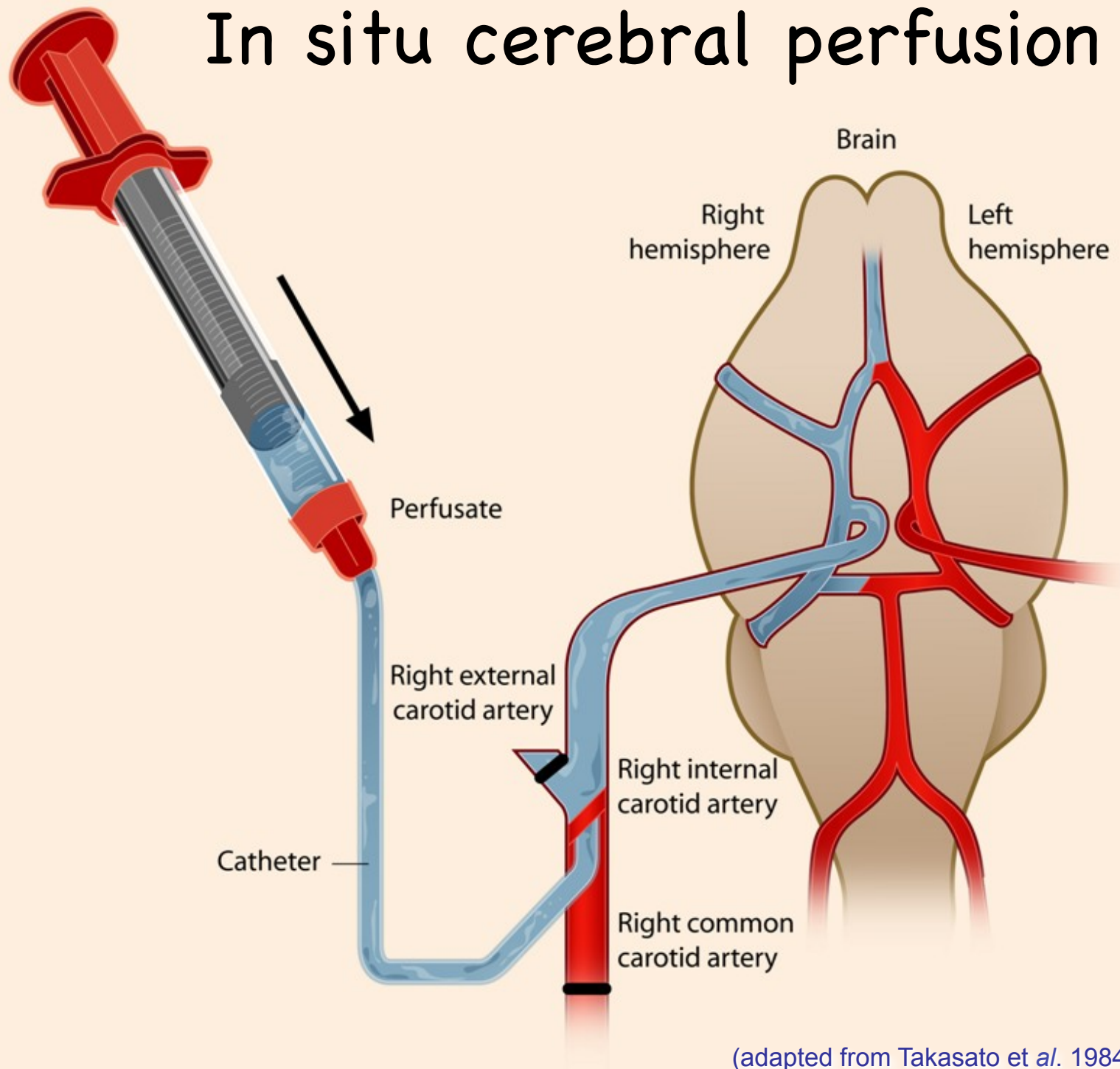


Tremblay, C., Pilote, M., Phivilay, A., Emond, V., Bennett, D. A., & Calon, F. (2007). Biochemical characterization of Abeta and tau pathologies in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 12(4), 377-390.

Le DHA corrige le déficit cognitif induit par une restriction alimentaire en n-3 PUFA

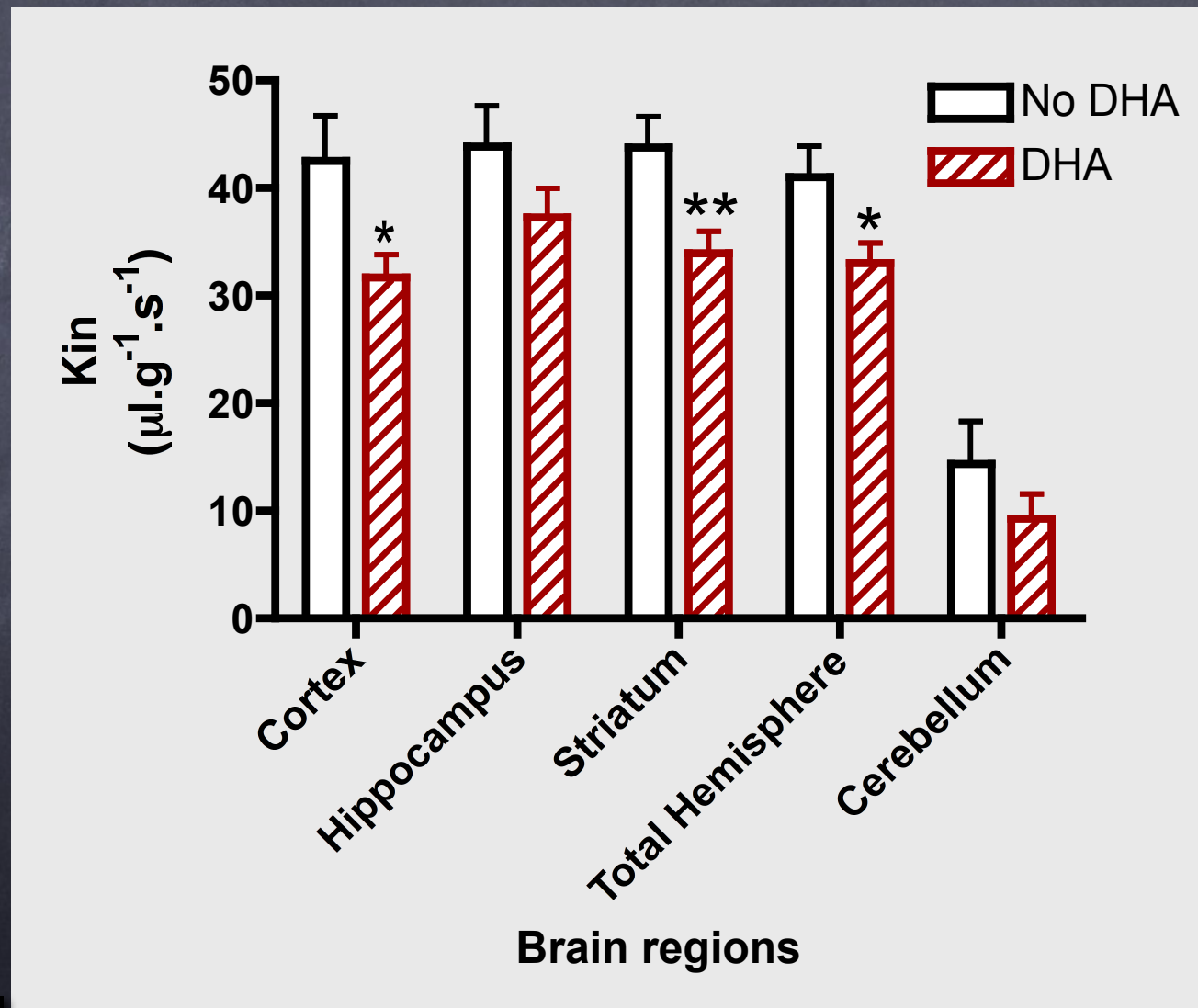


In situ cerebral perfusion



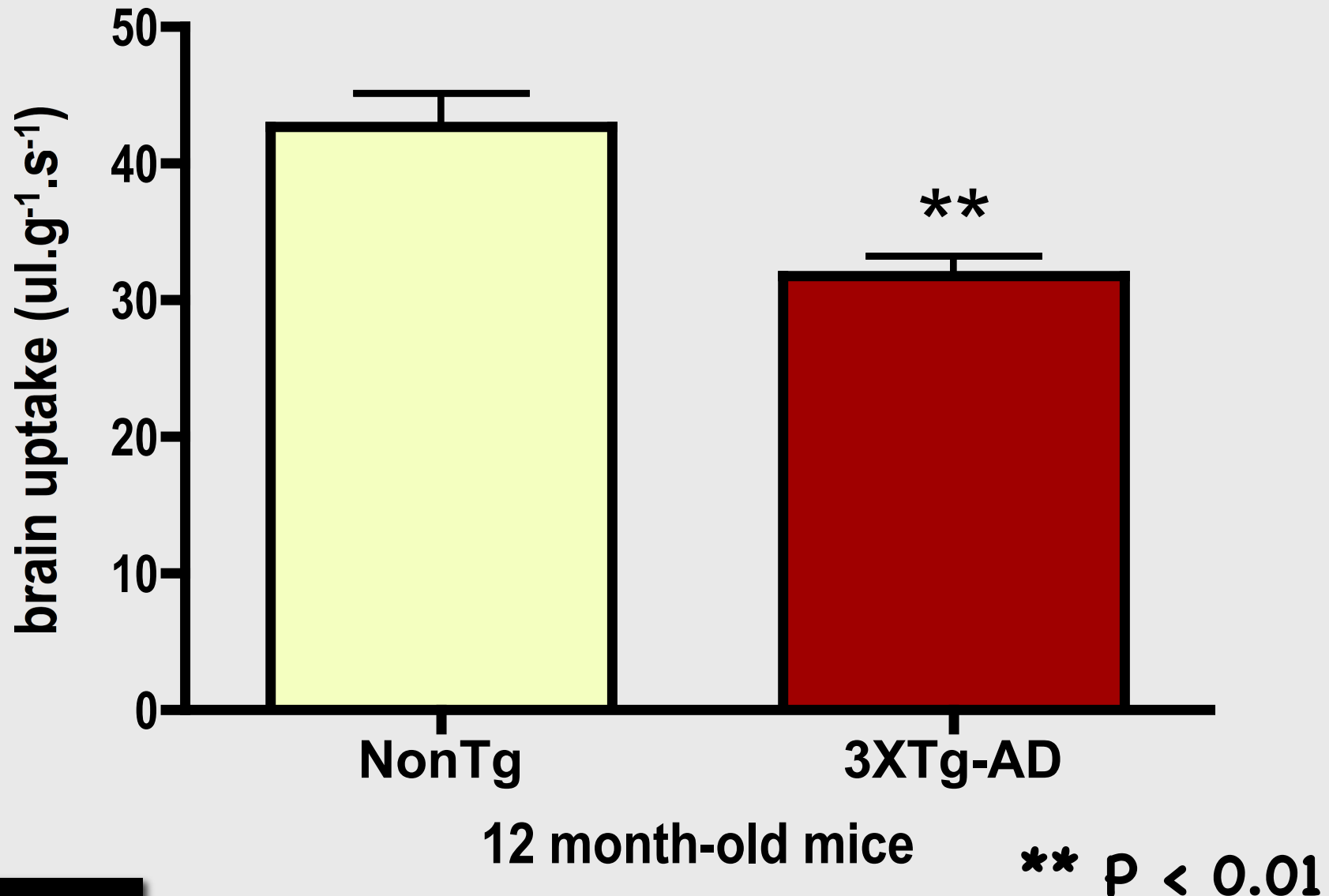
(adapted from Takasato et al. 1984)

17 months of high DHA dietary intake decreased free ^{14}C -DHA brain uptake



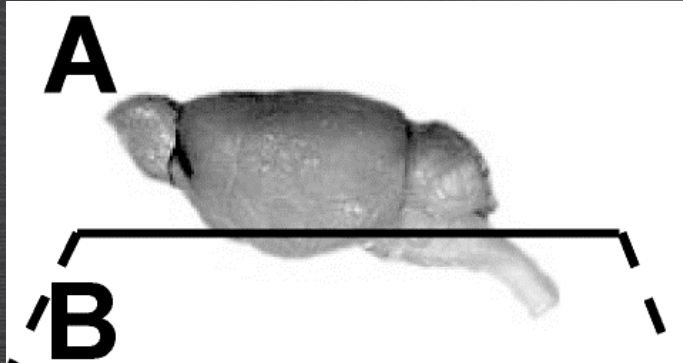
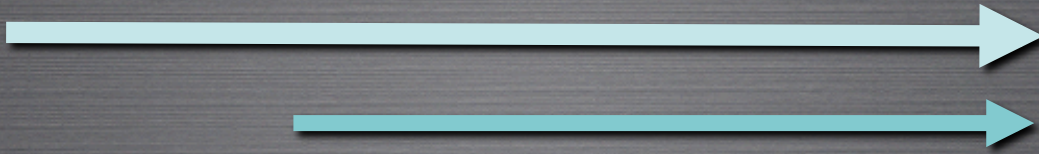
In situ cerebral perfusion

- 1) ^{14}C -DHA crosses the blood-brain barrier
- 2) Lower brain uptake of ^{14}C -DHA in 3xTg-AD mice



Electrophysiologie

Naissance

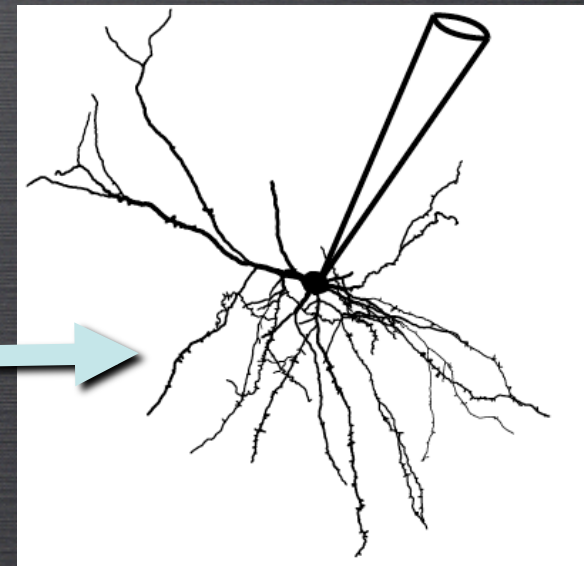
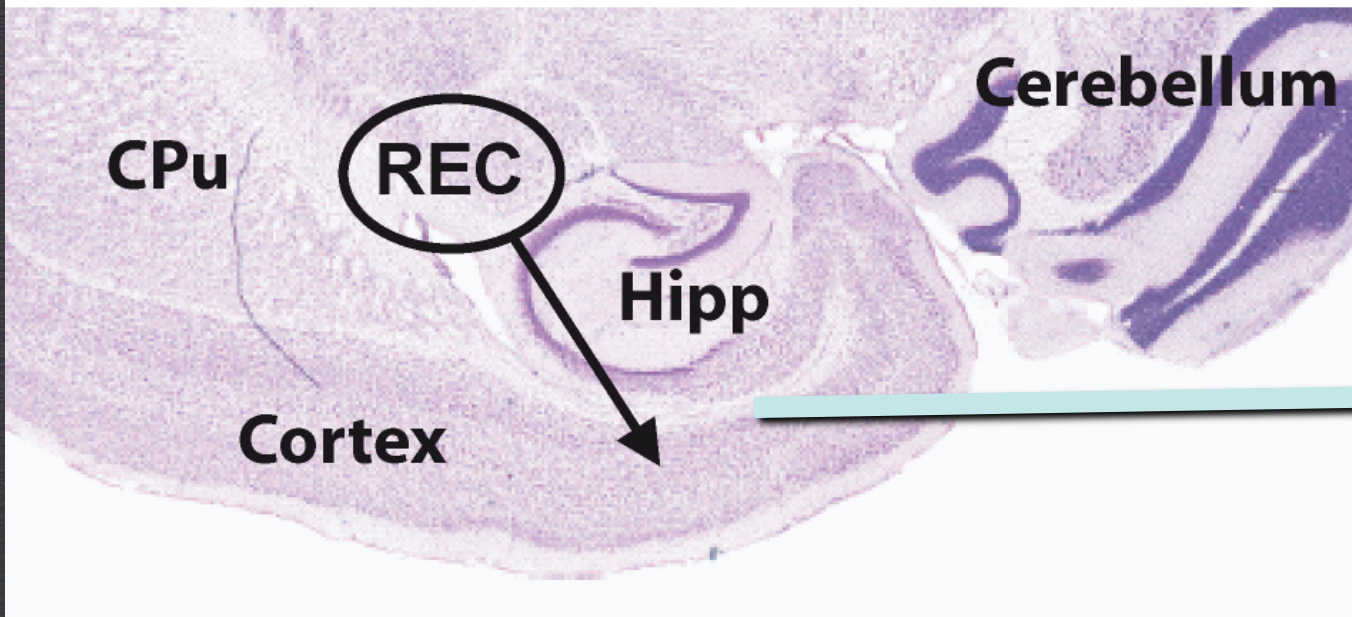


4 mois

DHA

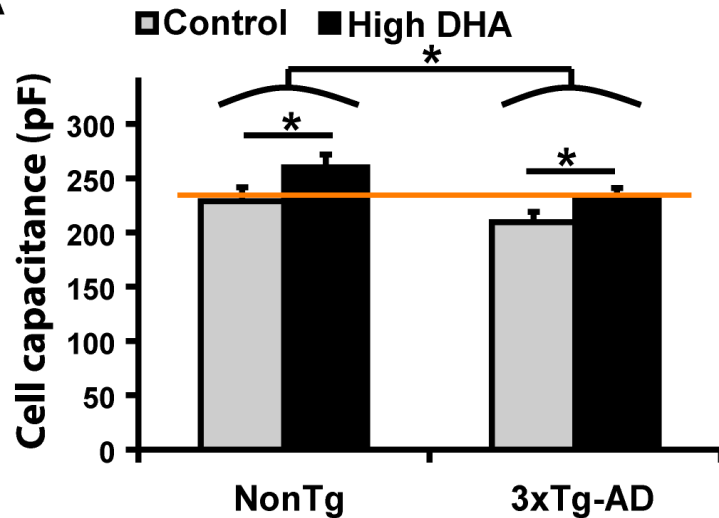
12-14 mois

1 mm

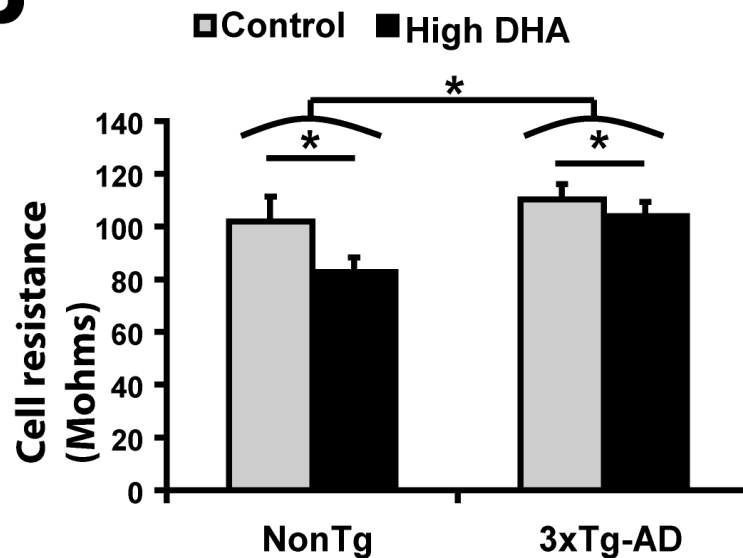


Le DHA augmente la capacitance cellulaire des neurones

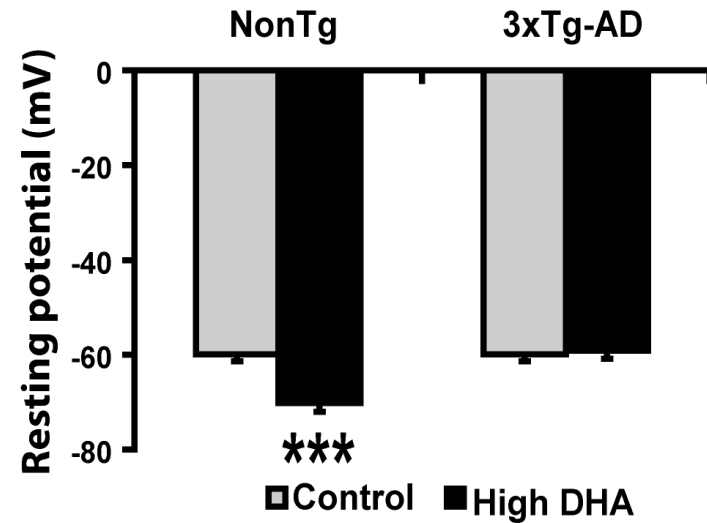
A



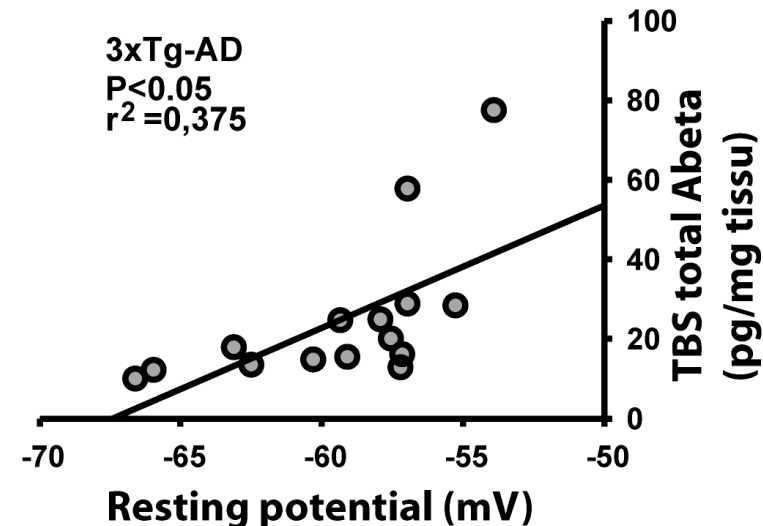
B



C

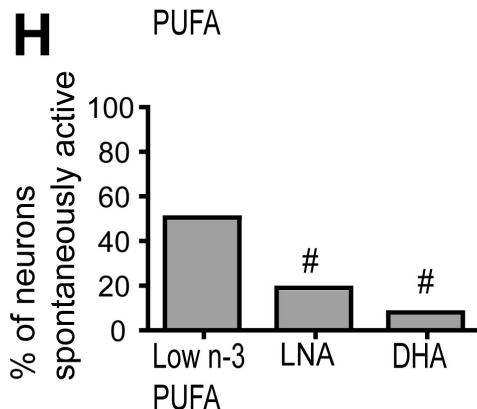
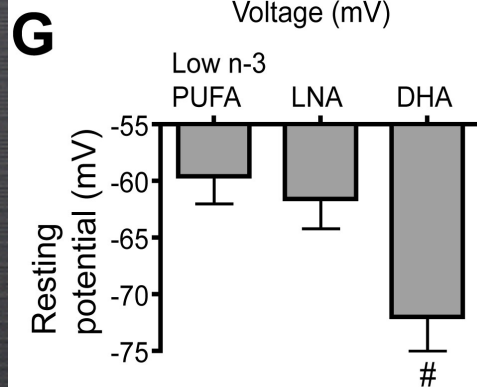
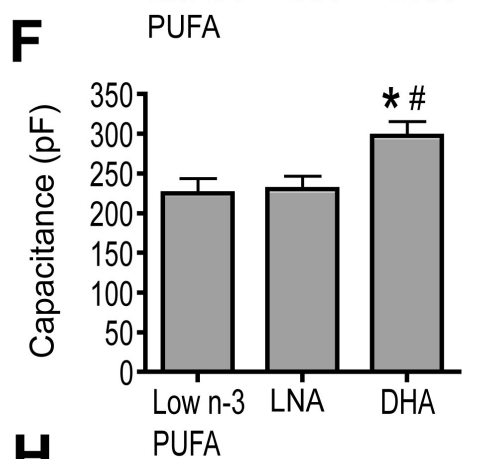
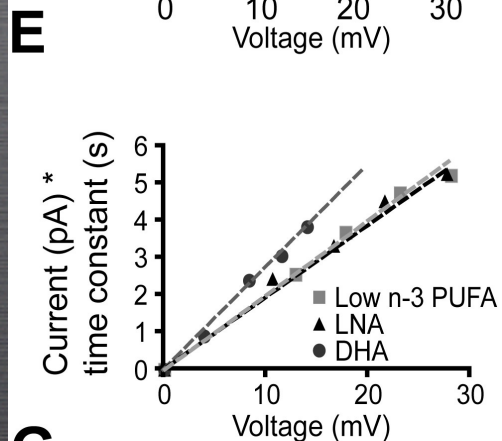
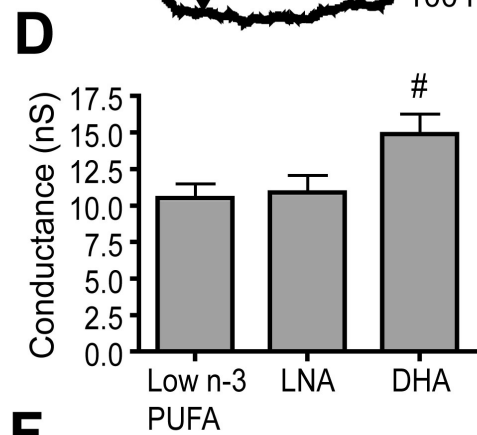
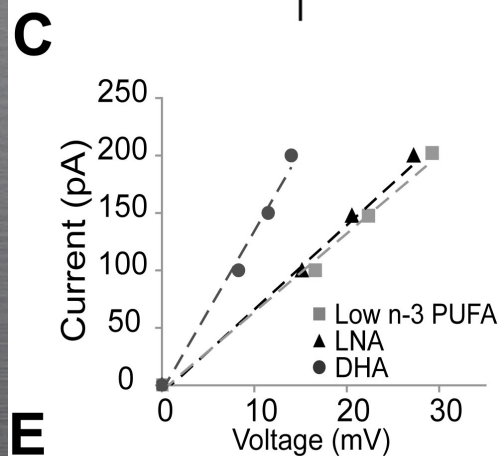
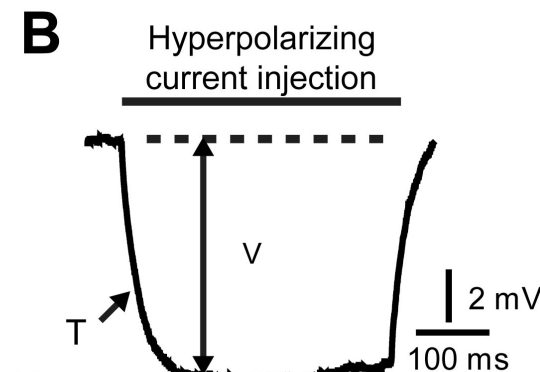
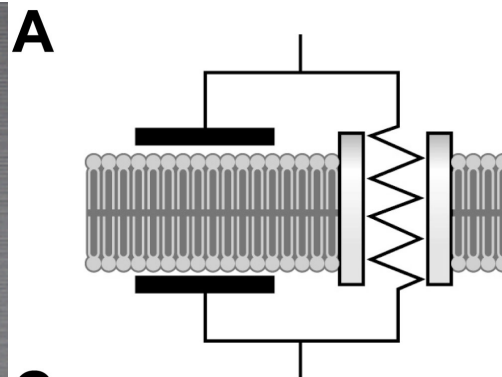


D

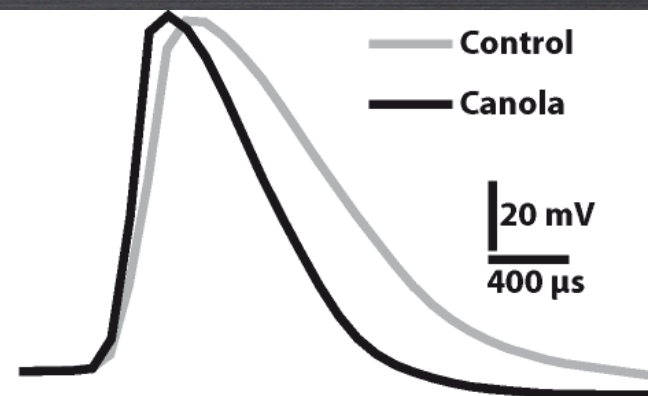
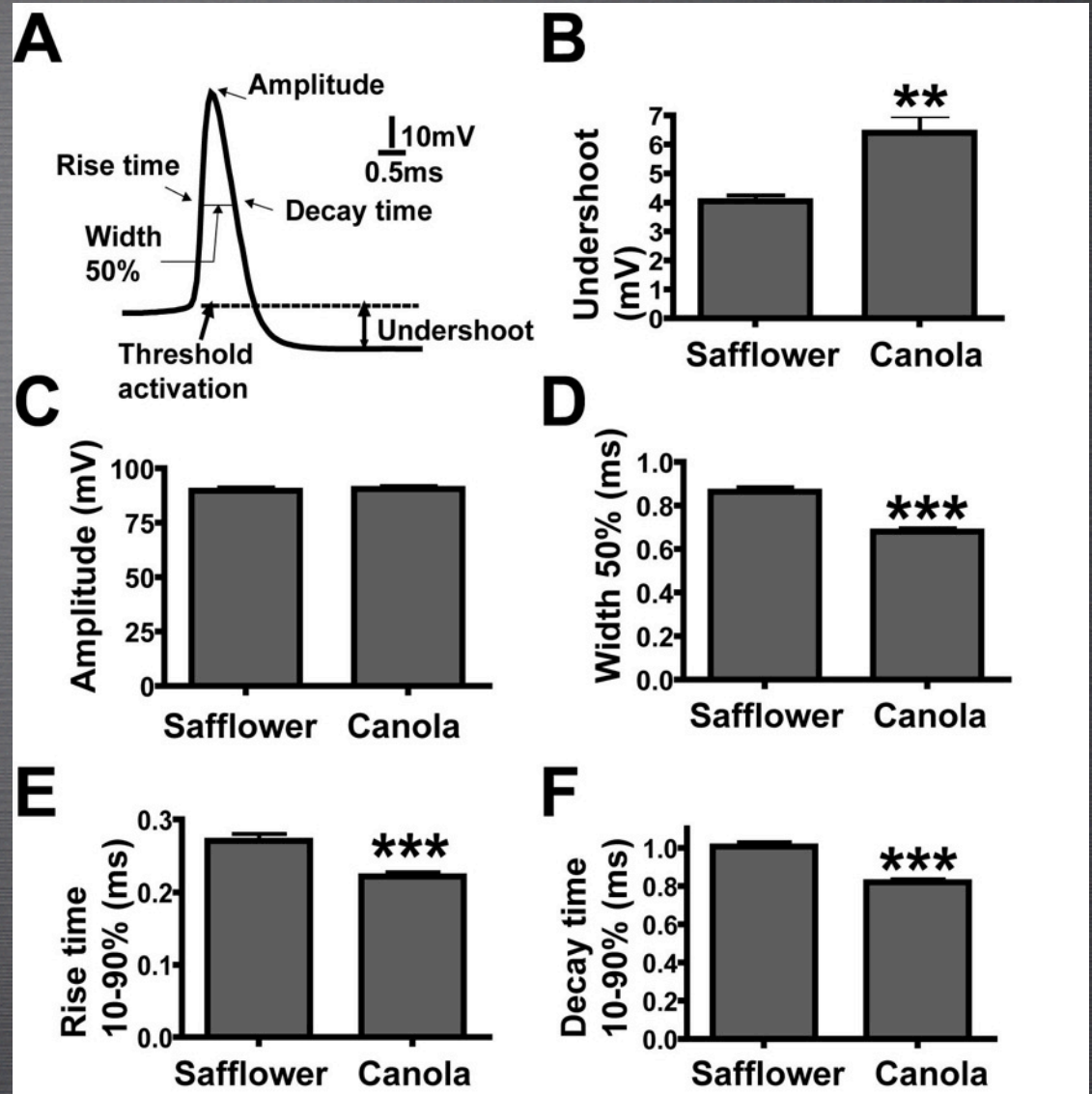


Un traitement équimolaire avec l'acide linoléinique (18:3 *n*-3) ne peut reproduire les effets du DHA sur des souris non-transgéniques

Arsenault, et al. *BJN* (2011)



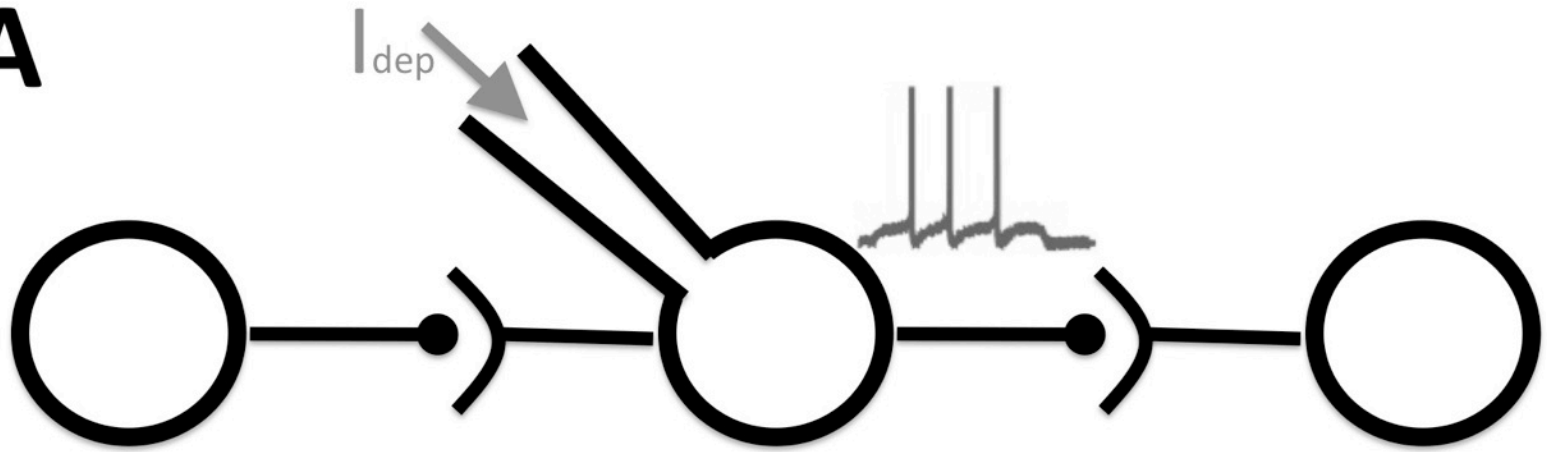
L'huile de canola influence les potentiels d'action au cerveau



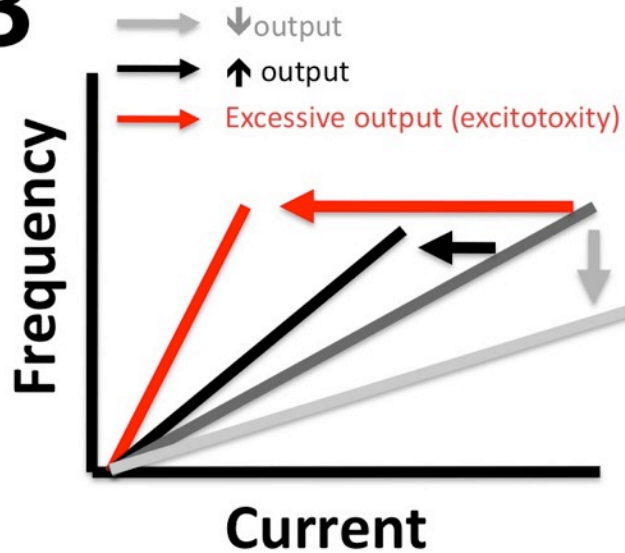
Activité des neurones

« fréquence d'émission en fonction du courant »

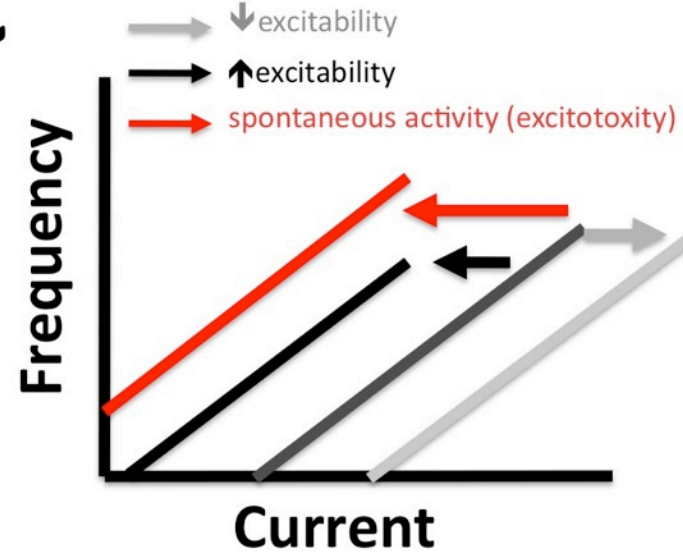
A



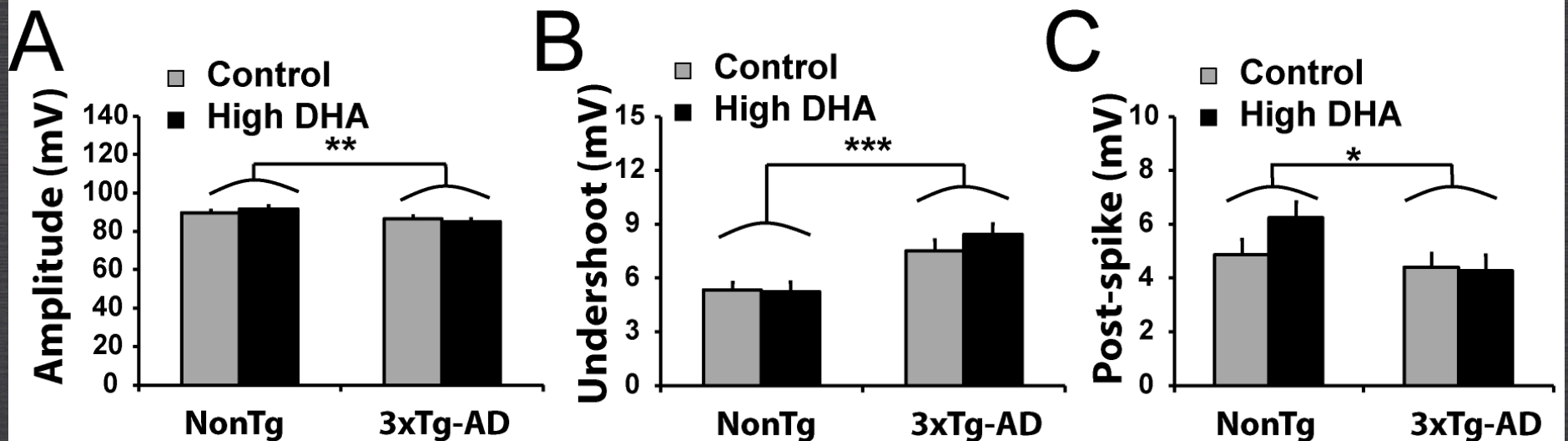
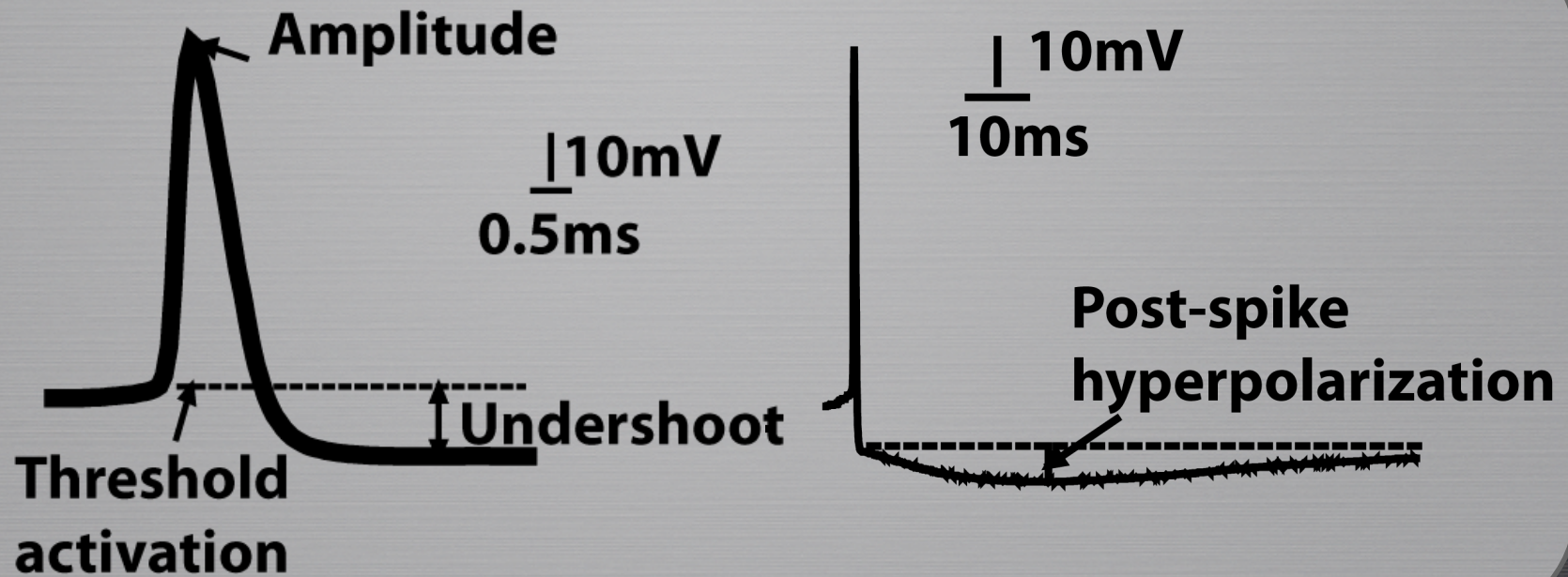
B Output modulation
(F-I curve)



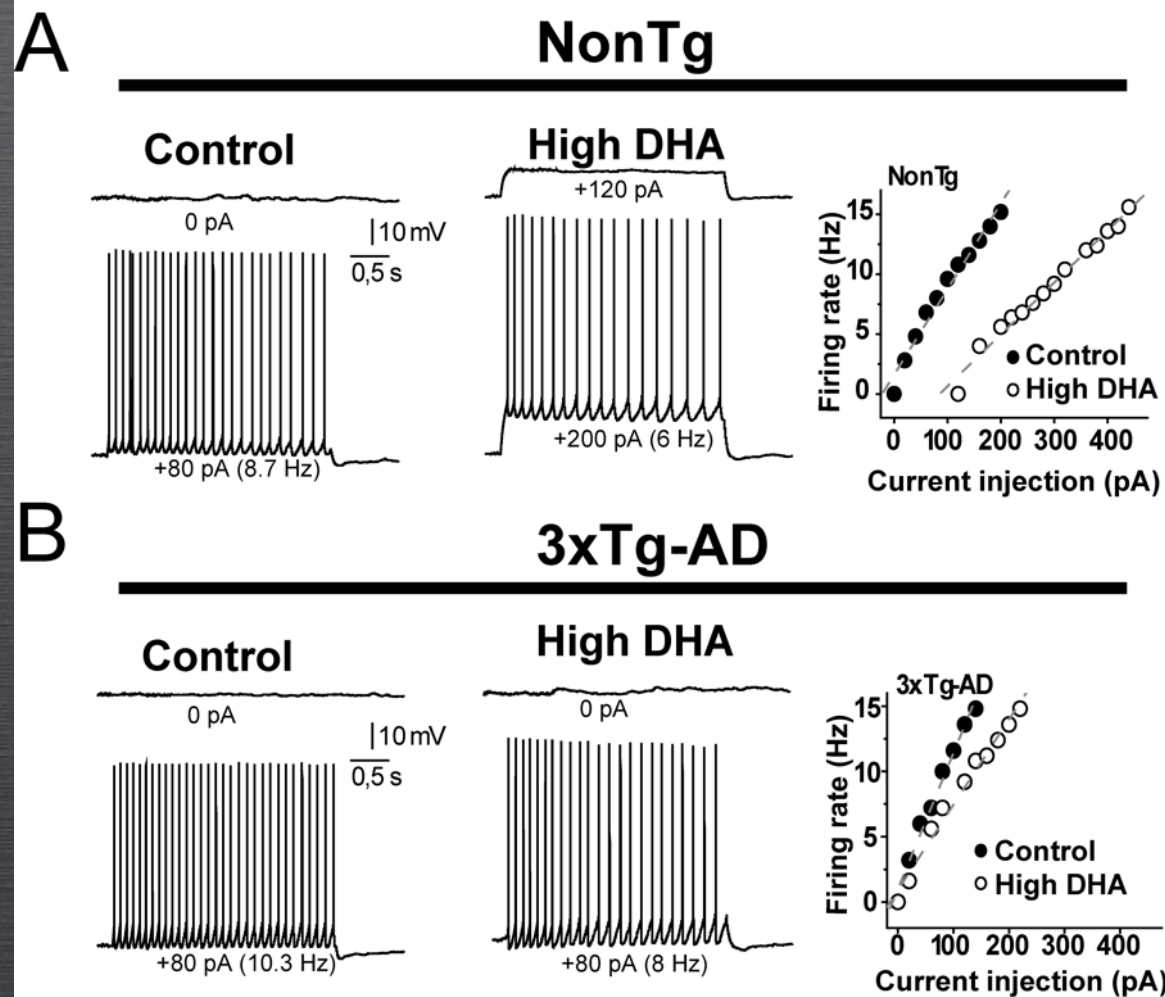
C Modulation of excitability
(rheobase)



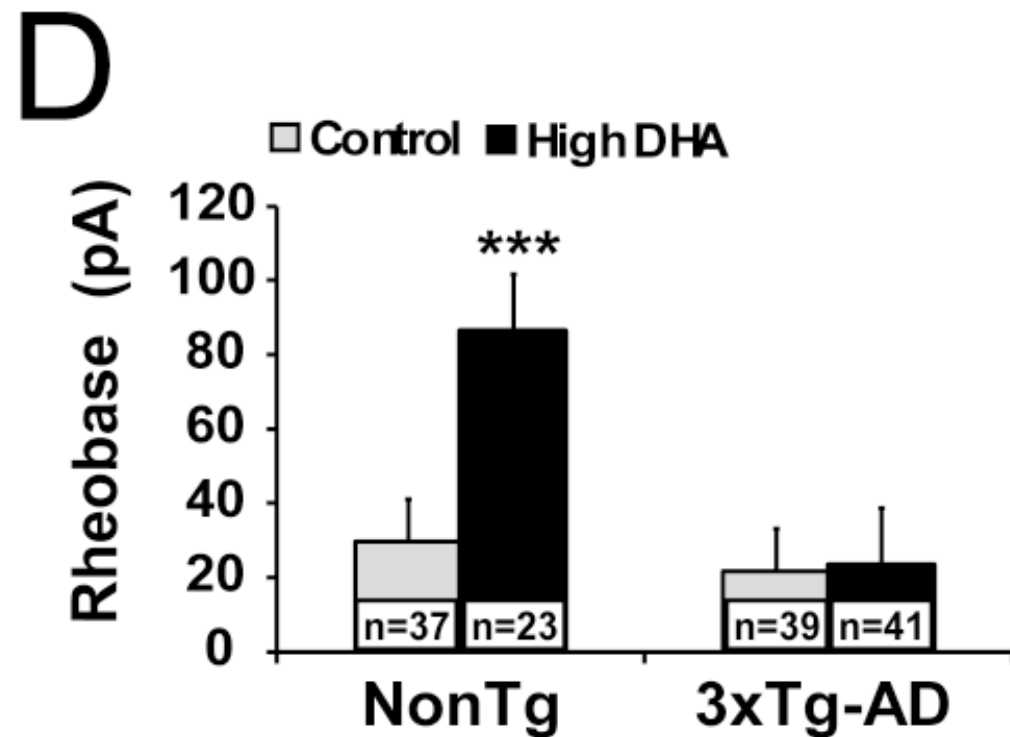
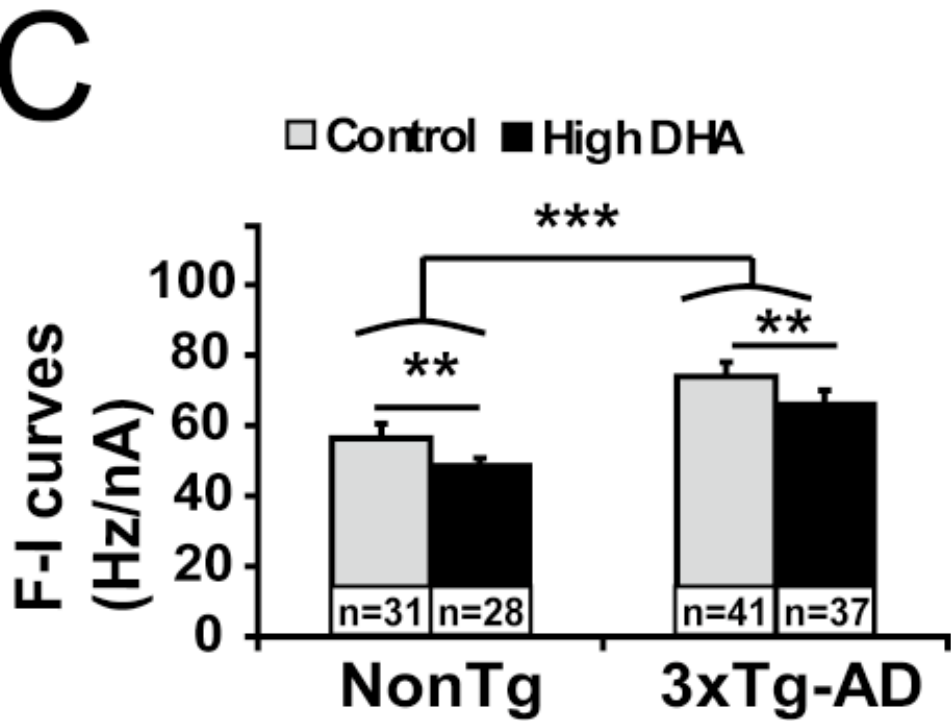
Altérations du potentiel d'action chez la souris 3xTg-AD



Le DHA modifie la fréquence de décharge des neurones



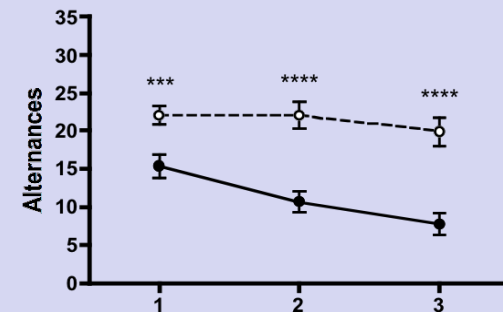
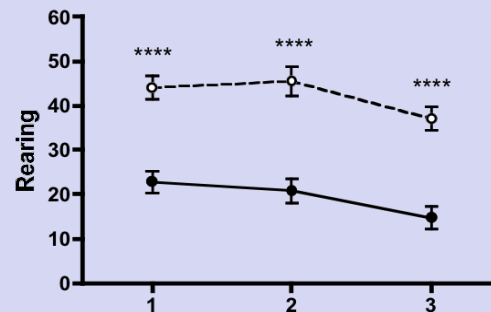
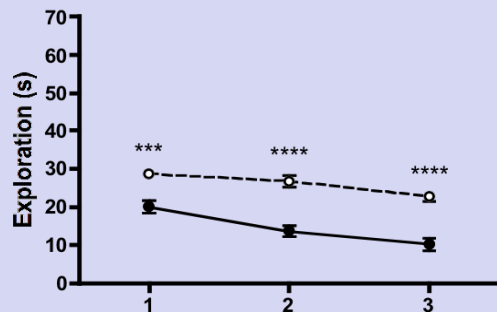
Le DHA corrige partiellement la hausse de la pente
« courant injecté » versus « fréquence de décharge »
chez la souris 3xTg-AD



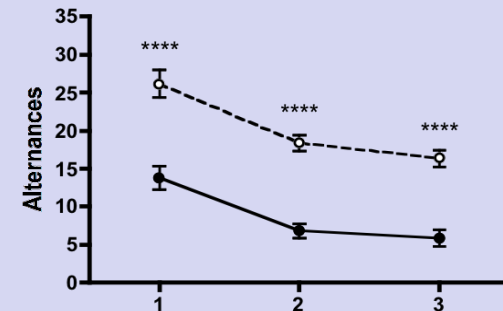
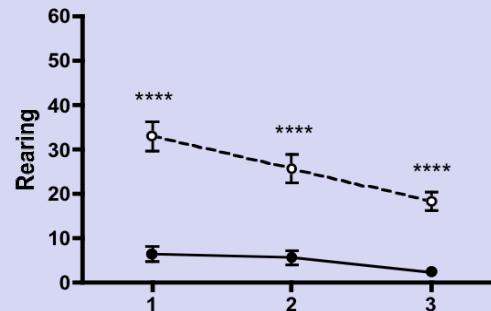
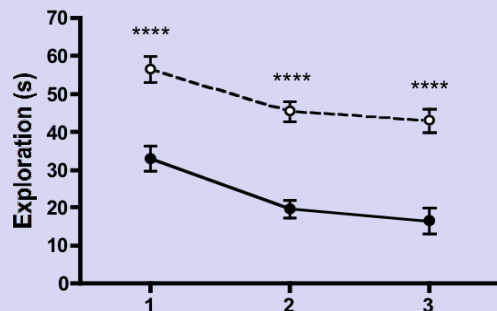
Le DHA réduit les périodes
d'akinésie observées chez la
souris 3xTg-AD

3xTg-AD mice explore less

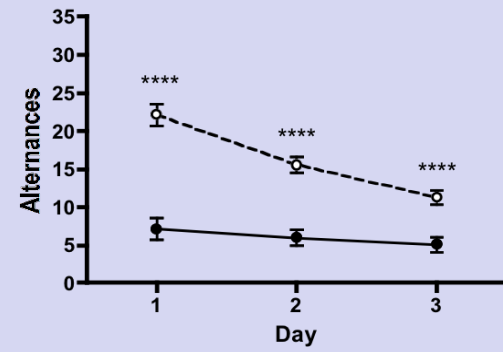
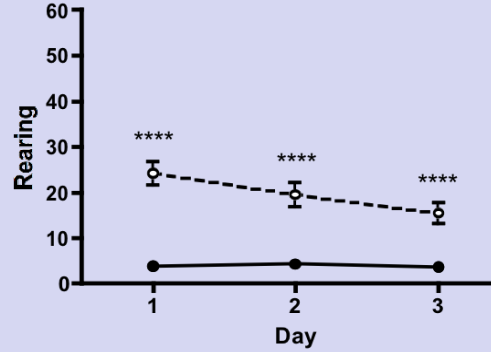
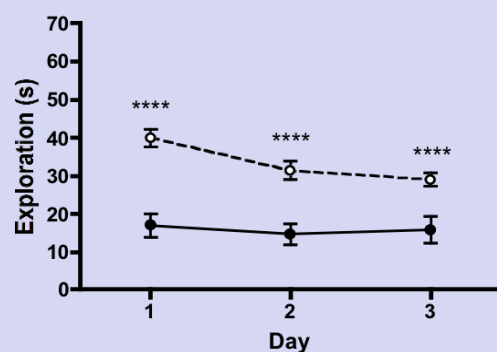
A) 6 months



B) 12 months



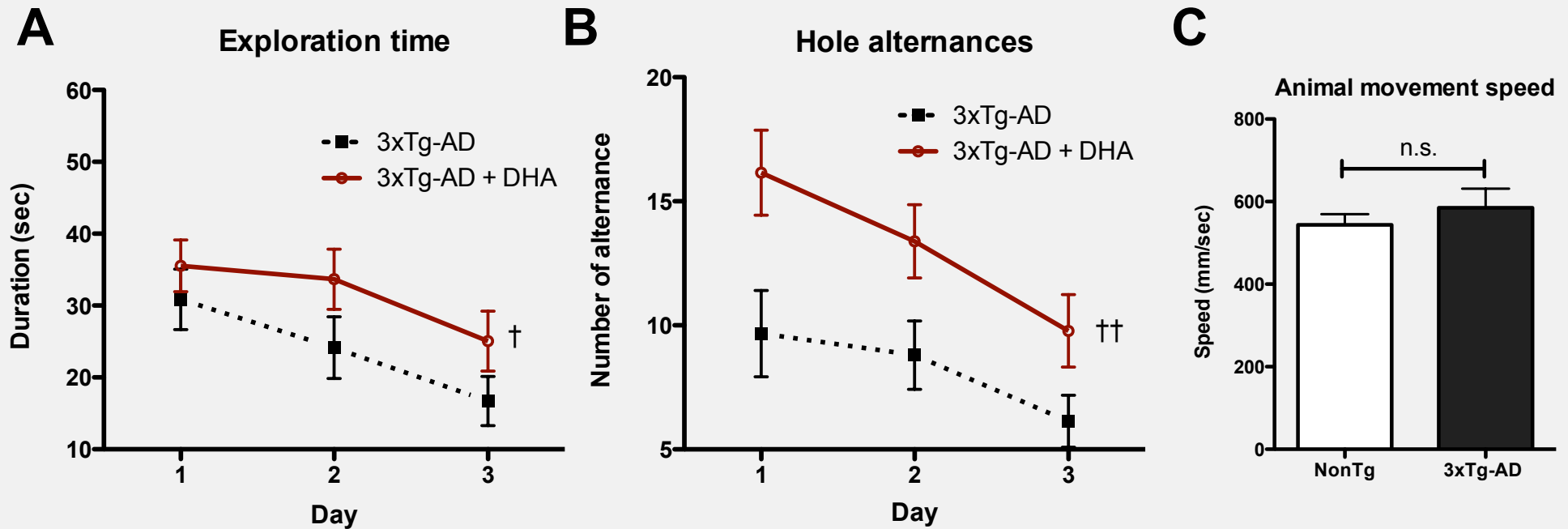
C) 18 months



○ NonTg

● 3xTg-AD

DHA improves exploratory behavior

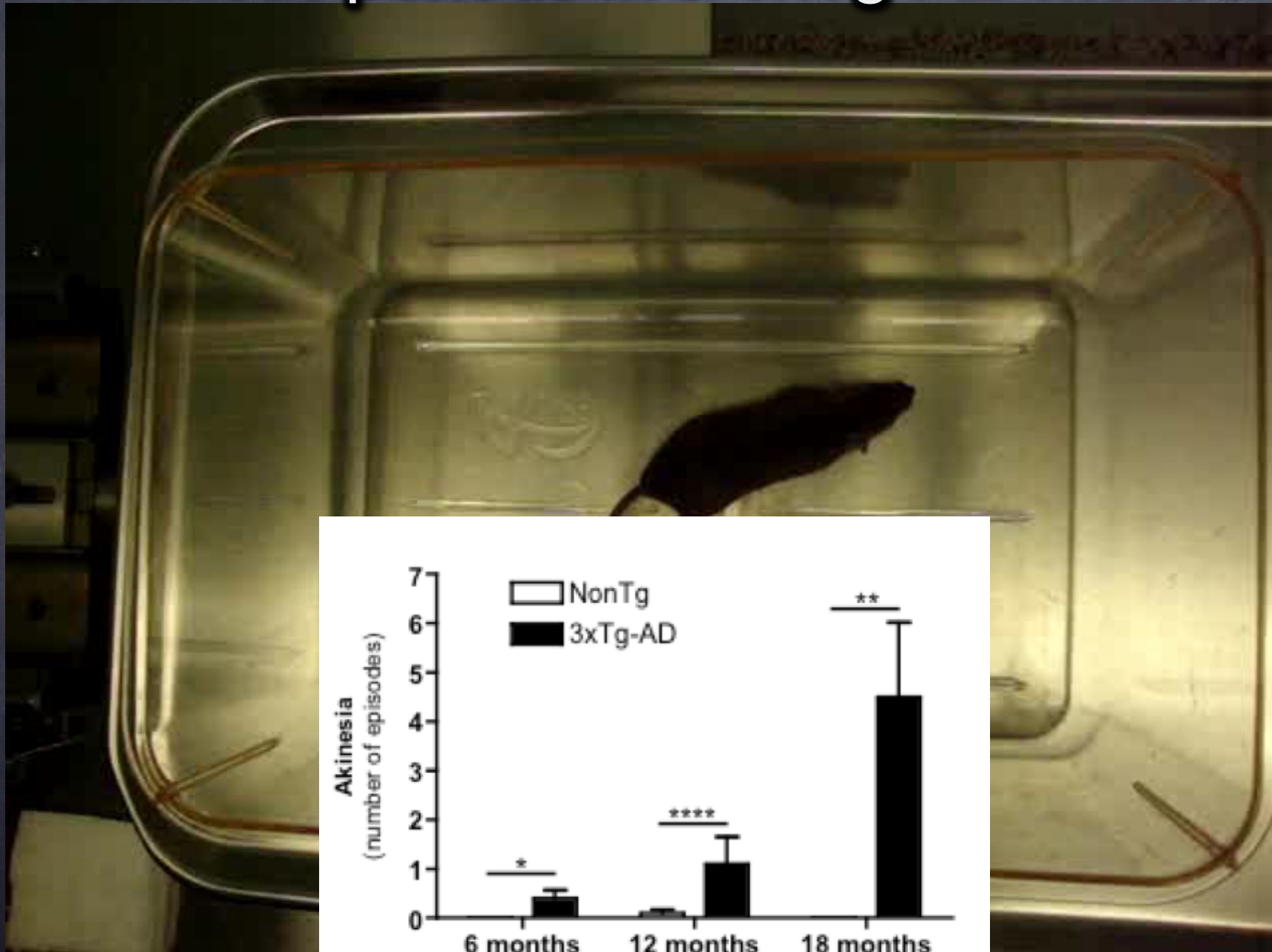


† P < 0.05, †† P < 0.01 versus 3xTg-AD

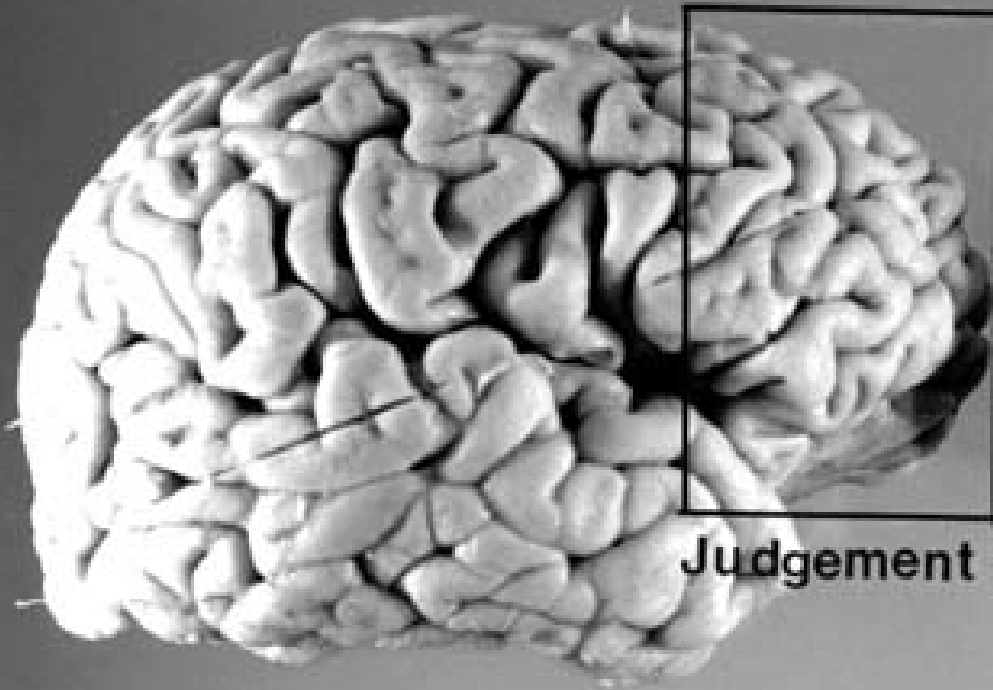
Période akinétique chez une souris 3xTg-AD



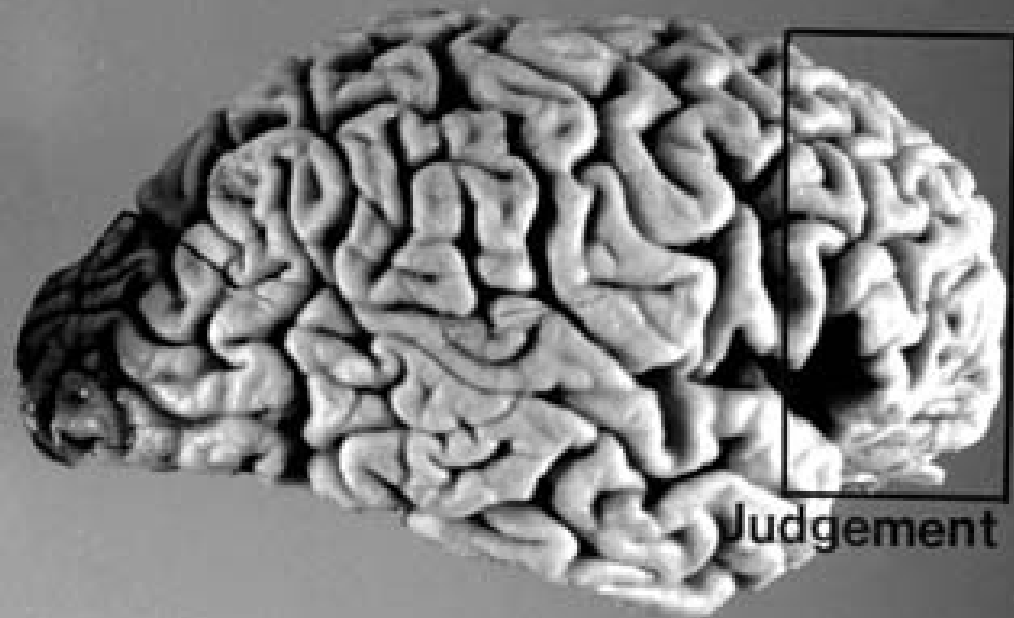
Akinetic periods in a 3xTg-AD mouse



NORMAL



ALZHEIMER'S



Lipides alimentaires et Alzheimer:

Conclusions

- Meilleures connaissances de mécanismes
 - Comparaison EPA-DHA
 - Développement d'analogues
- Disséquer la maladie d'Alzheimer
 - Ce n'est pas une maladie homogène
 - Effet d'ApoE4
 - Qui traiter et quand
- Ultimement: longue étude clinique en prévention

Maladie d' Alzheimer

Facteur de risque génétique: ApoE

- Action possible d' ApoE4

Perte ou gain de fonction?

1) Modification de la production/agrégation/
clairance d'A β

2) Potentiation de l'effet d'A β

3) Effet délétères propres à ApoE4

- translocation dans le cytosol et protéolyse
- induction de stress oxydatif
- métabolisme du glucose au cerveau
- dysfonction lipidique: transport/métabolisme

Maladie d' Alzheimer

Facteur de risque génétique: ApoE

- **Apolipoprotéine E (ApoE)**
 - Chromosome 19
- La présence de l' allèle e4
 - Est un facteur de risque génétique
 - *Non requis*
 - *Non suffisant*
 - Odds ratio (risque relatif) augmenté entre 2 et 10 fois
 - Début de la maladie devancé de 10 ans
 - Fréquences dans la population:
e2 = 8%; e3 = 77%; e4 = 15%

Maladie de Parkinson

Près de 100,000 canadiens

Symptômes: détérioration des fonctions motrices

Tremblements au repos / bradykinésie

Atteinte neuropsychiatrique

Neuropathologie:

Perte des neurones dopaminergiques de la substance noire

Domage oxydatif

Corps de Lewy

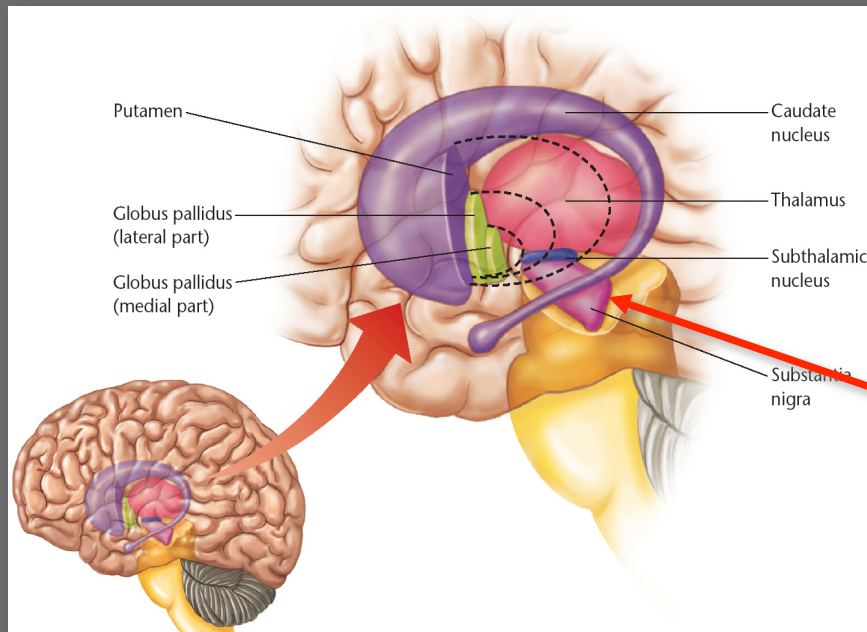
Traitements palliatifs efficaces

Ex: dopaminomimétiques

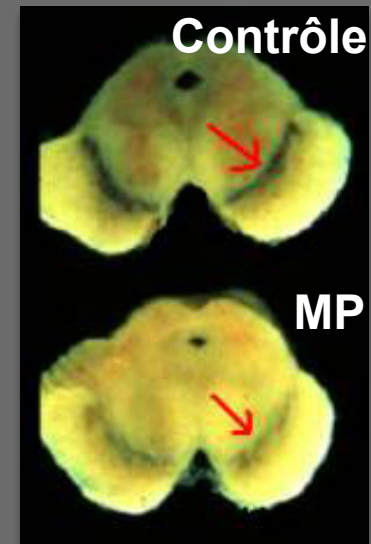
Maladie de Parkinson

Neuropathologie

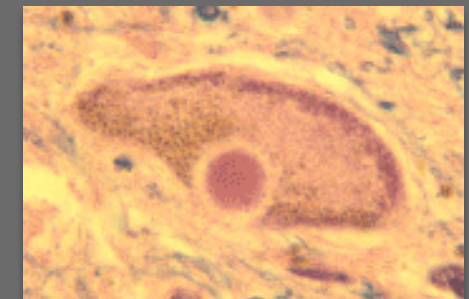
Noyaux gris centraux



SNpc



- Perte sélective des neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* (SNpc)
- Perte des projections de la SNpc vers le striatum
- Déficience en dopamine au striatum



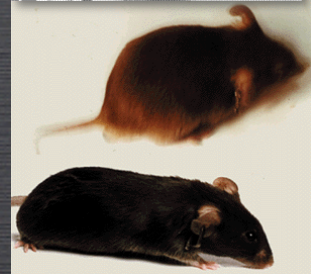
Corps de Lewy

Modèles animaux de la maladie de Parkinson

- Parkinsonisme induit par neurotoxines

MPTP : souris et singes

- Modèles transgéniques



Pas de modèles de la maladie de Parkinson
idiopathique

Content	Control diet	High n-3 PUFA diet
Proteins (% w/w)	20,3	20,3
Carbonhydrates (% w/w)	66	66
Calorie per diet weight (kcal/g)	3,9	3,9

Fatty acid content (g/kg of food)		
Total fatty acid	37,32	27,25
Saturated fatty acid	4,73	6,40
Monounsaturated fatty acid	8,02	10,32
Polyunsaturated fatty acid	24,56	10,53
N-3 PUFA	0,23	4,60
Linolenic acid	0,23	0,73
Eicosapentaenoic acid	0,00	0,69
Docosahexaenoic acid	0,00	2,92
N-6 PUFA	24,33	5,92
Linoleic acid	24,33	5,37

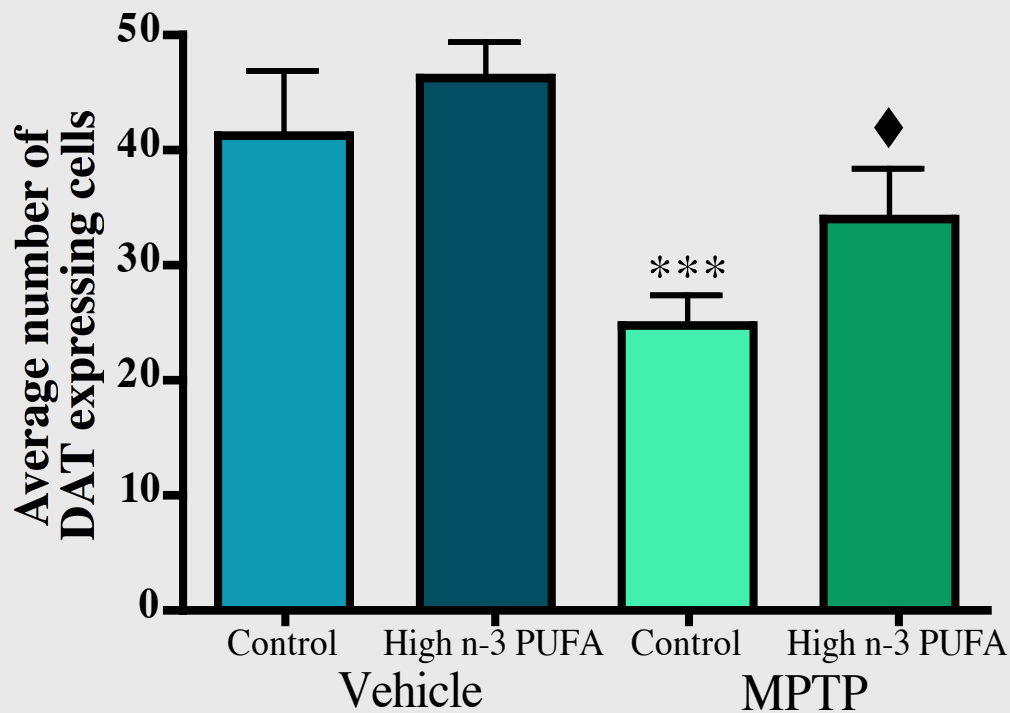
N-6 PUFA / n-3 PUFA ratio

106

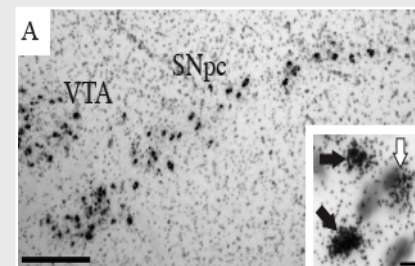
1,29

Effets neuroprotecteurs des n-3 PUFA: ARNm du transporteur de la dopamine

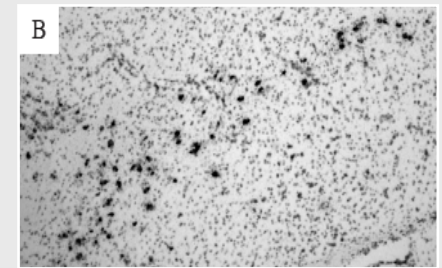
Nigral DAT expressing cells



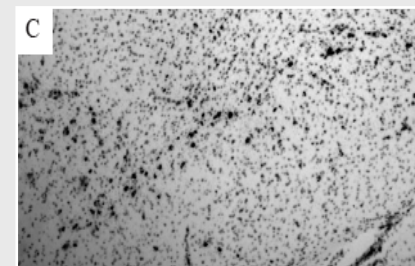
Témoins-
diète contrôle



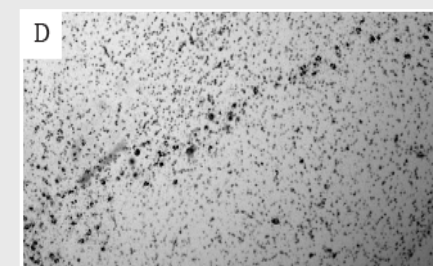
Témoins-
n-3 PUFA



MPTP-
diète contrôle



MPTP-
n-3 PUFA

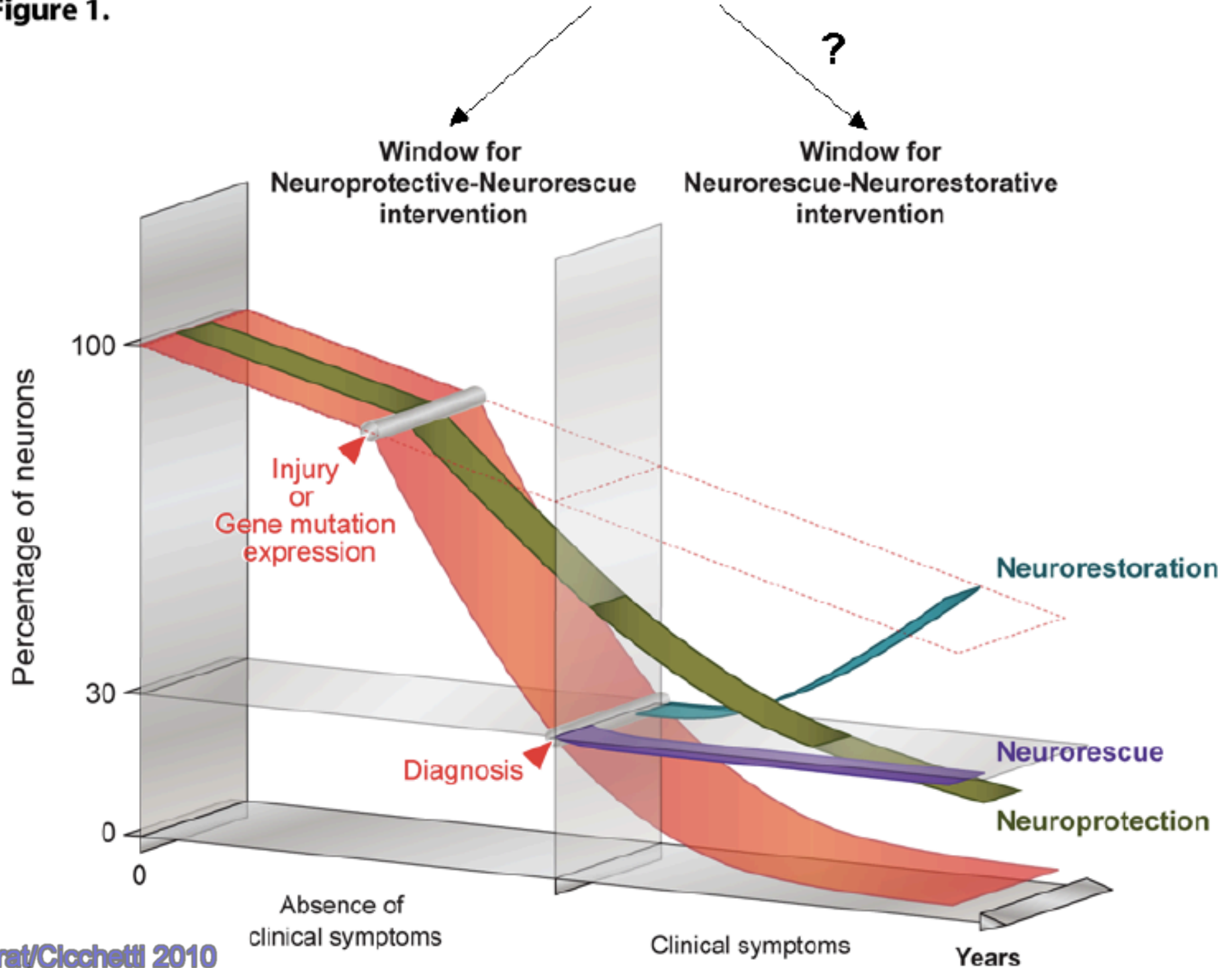


*, **, *** $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$ vs the two vehicle groups

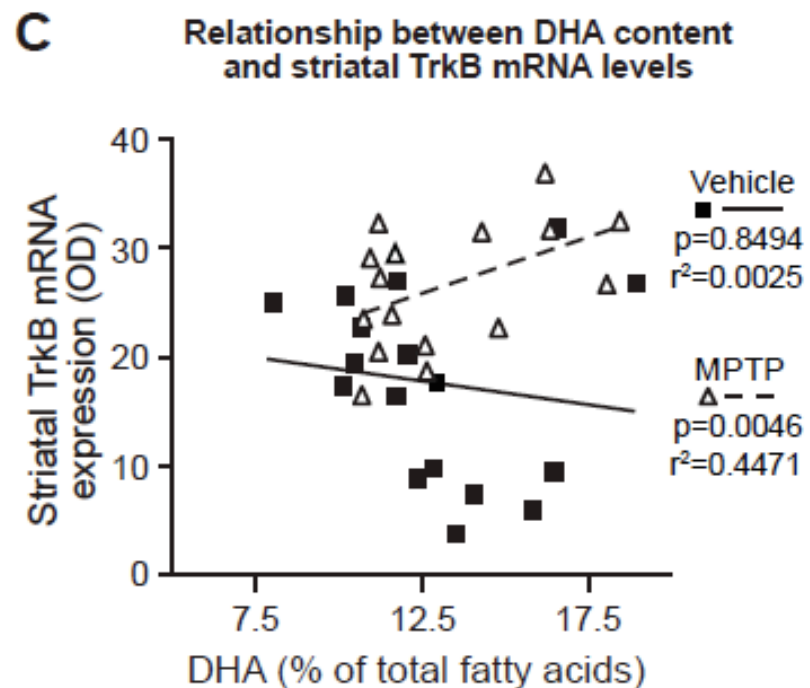
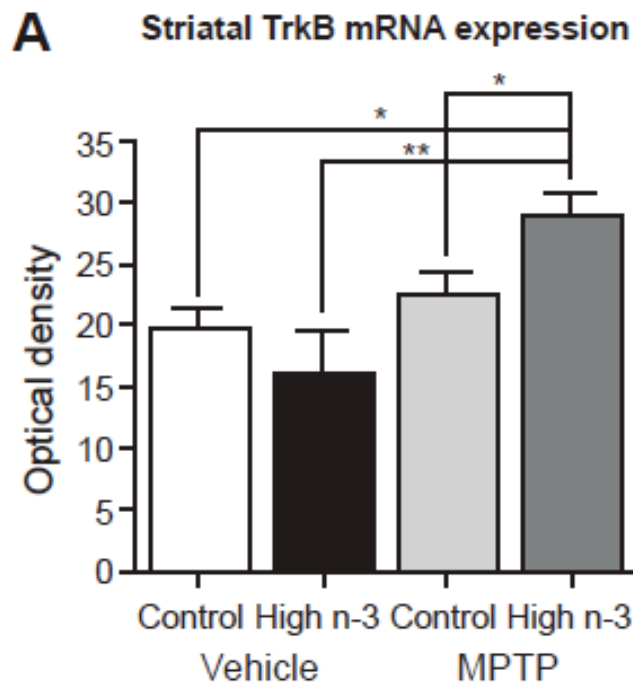
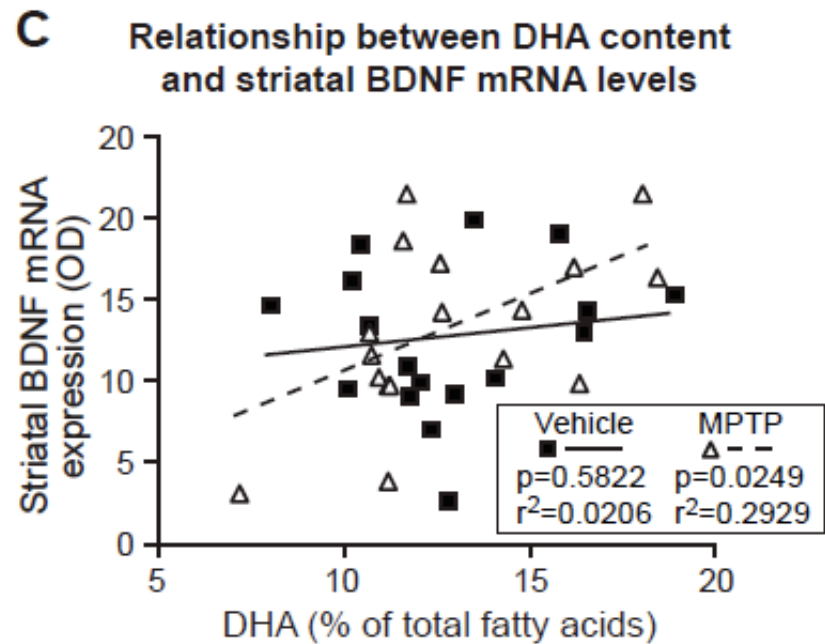
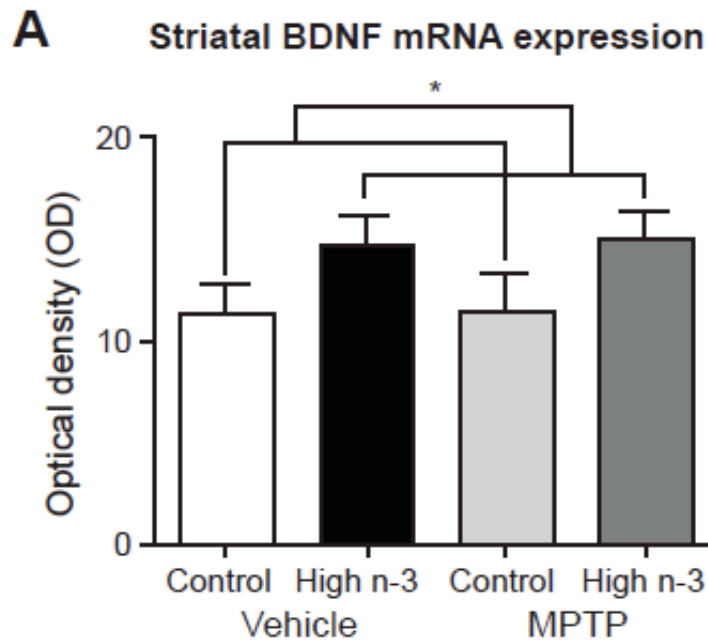
◆, ◆ ◆ $P < 0.05$, $P < 0.01$ vs MPTP Control

n-3 polyunsaturated fatty acids

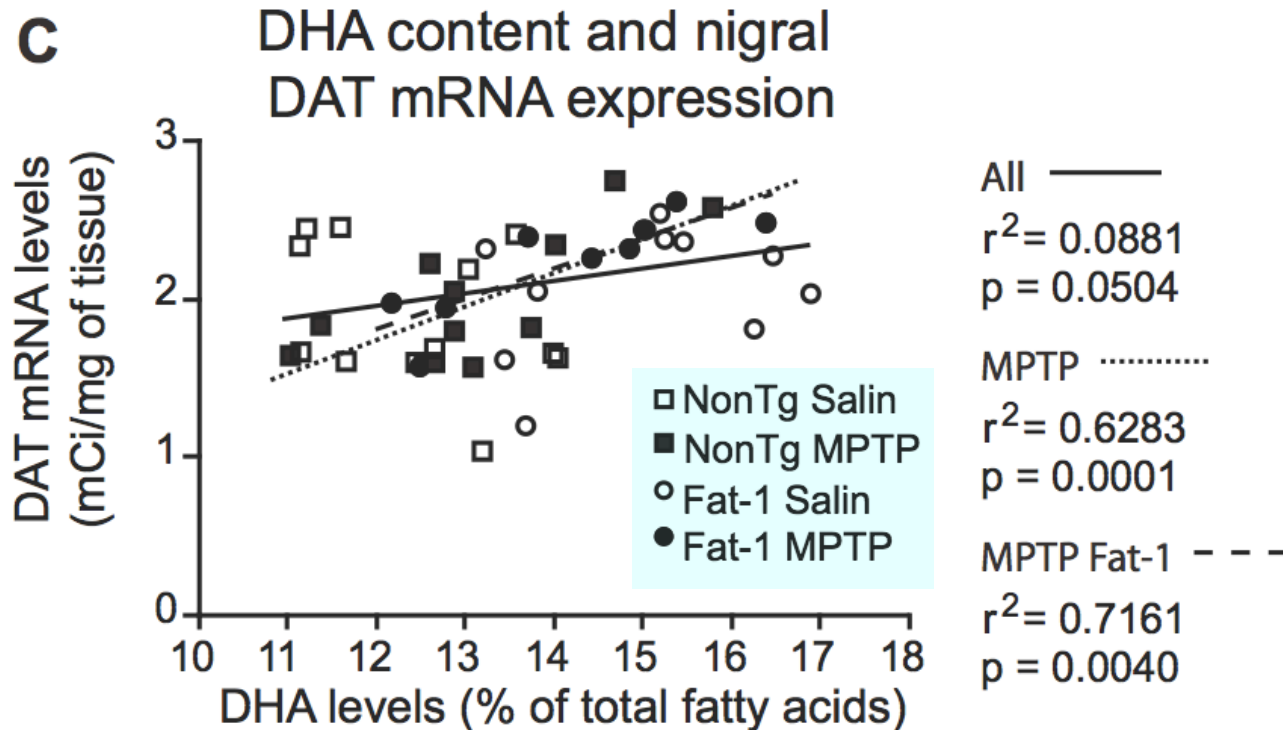
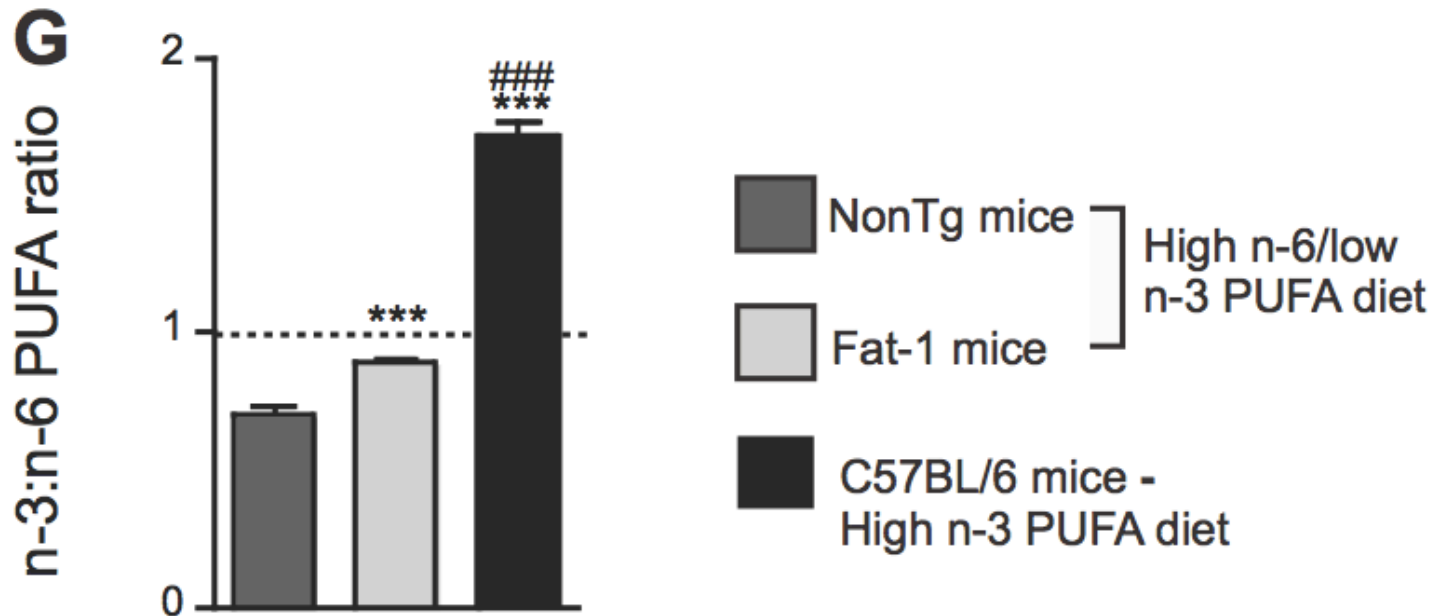
Figure 1.



n-3 PUFA et Parkinson: BDNF?



Effect of *fat-1* transgene on MPTP neurotoxicity



Mechanism of action of the neurotoxin MPTP

