

Curriculum Vitae

2020-2024	Doctorat en sciences pharmaceutiques	Université Laval
2017-2020	Maîtrise en pharmacologie	Université de Sherbrooke
2015-2017	Licence sciences et technologies (chimie)	Université d'Aix-Marseille (France)

Bourses

2022	Bourse de mobilité	Université Laval
2022	Bourse de congrès	INAF
2020	Bourse du FER/MITACS	Faculté de Pharmacie

Prix et distinctions

2023	Affiche de l'année - deuxième place	ACCEP
------	-------------------------------------	-------

Publications scientifiques

Oye Mintsá Mi-mba M-F., Jegou D., Galarneau J., Caron V., Tremblay C., Dubois M.J., Varin T., Émond V., Pilon G., Murette A., Bérubé J., Beaulieu L., Calon F. Impact of dietary intake of mycosporine-like aminoacids-enriched extract from *Palmaria palmata* seaweed in an animal model of Alzheimer's disease [en préparation]

Oye Mintsá Mi-mba M-F*, Lebbadi M*, Alata W., Julien C., Tremblay C., Fortin S., Barrow C., Bilodeau J- F, Calon F. Dietary supplementation with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in an animal model of Alzheimer's disease., *Journal of Lipid Research* [accepté], * **co-premières auteurs**

Kerdiles O.*, **Oye Mintsá Mi-mba M-F.***, Coulombe K., Tremblay C., Émond V., Saint-Pierre M., Rouxel C., Cicchetti F., Calon F. Additive neurorestorative effects of exercise and DHA intake in a mouse model of Parkinson's disease. *Neural Regen Res.*, **2** (2025) 574-586. * **co-premiers auteurs**

Landry O., François A., **Oye Mintsá Mi-mba M-F.**, Traversy M-T., Tremblay C., Émond V., Bennett D., Gyls K., Buxbaum J., Calon F. Postsynaptic protein Shank3, deficiency synergizes with Alzheimer's disease neuropathology to impair cognitive performance in the 3xTg-AD murine model. *J Neurosci.*, **43** (2023) 4941-4954.

SOUTENANCE DE THÈSE DE DOCTORAT

Méryl-Farelle Oye
Mintsá Mi-mba

Vendredi, 15 novembre 2024

9h

Salle : VND-2809

Pavillon Ferdinand-Vandry

1050, avenue de la Médecine

Université Laval

Québec



Faculté de pharmacie

TITRE : Interventions nutritionnelles dans un modèle animal de la maladie d'Alzheimer : effets des acides eicosapentaénoïque et docosahexaénoïque ainsi que des acides aminés de type mycosporine

RÉSUMÉ

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative qui se distingue par l'apparition progressive de troubles de la mémoire et un déficit cognitif. Ces symptômes apparaissent longtemps après que la neuropathologie est installée, soit des dépôts amyloïdes (A β) et enchevêtrements neurofibrillaires de la protéine tau. La souris triple transgénique (3xTg-AD) modélise parfaitement la MA en combinant à la fois l'accumulation des peptides A β 40 et A β 42, et l'hyperphosphorylation de la protéine tau dont les niveaux respectifs augmentent avec l'âge de l'animal. Bien qu'il n'existe aucun traitement pour la MA plusieurs pistes thérapeutiques subsistent. Les interventions nutritionnelles indiquent que la consommation de composés bioactifs - tels que les acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGPI n-3) ainsi que les acides aminés de type mycosporine (MAA) présents respectivement dans les microalgues vertes et les macro-algues rouges - représentent une piste prometteuse dans le ralentissement de la pathologie. Des études récentes suggèrent qu'une alimentation riche en AGPI n-3 améliore les capacités cognitives et réduit la neuropathologie de la MA chez l'animal. L'acide docosahexaénoïque (DHA) est principalement étudié pour son action neuroprotectrice tandis que son homologue, l'acide eicosapentaénoïque (EPA), est moins étudié pour la santé cérébrale. Puisque ces deux AGPI n-3 traversent tous deux la barrière hémato-encéphalique de façon non-saturable et peuvent agir au cerveau localement, nous nous sommes penchés sur les effets différentiels et les mécanismes qui leurs sont propres. En parallèle, les MAA sont des composés hautement bioactifs principalement étudiés pour leurs propriétés photoprotectrices. Certains indices *in vitro* indiquent un potentiel antioxydant et neuroactif des MAA mais il n'existe pas d'étude *in vivo* rapportant une biodistribution ou une neuroactivité de ces composés. Afin de combler ce vide, nous nous sommes intéressés de près aux propriétés biologiques des MAA. Nous avons émis l'hypothèse que l'administration chronique de régimes alimentaires supplémentés par des composés bioactifs tels que l'EPA, le DHA et les MAA contribuait à contrer et corriger la neuropathologie de la MA via des mécanismes différents.

L'objectif général de cette thèse est de déterminer par quels mécanismes les interventions nutritionnelles permettaient de diminuer la neuropathologie de la MA dans le modèle murin 3xTg-AD.

Dans un premier temps, après administration des régimes enrichis soit en EPA (pauvre en DHA) soit en DHA (pauvre en EPA) pendant trois mois à des souris 3xTg-AD âgées de seize mois. Nous avons montré que l'EPA et le DHA traversaient la BHE de façon similaire. Toutefois le régime riche en EPA conduisait à l'augmentation d'EPA et à l'apparition de prostaglandines de classe III au cerveau. Nous avons mis en lumière une différence entre l'impact du DHA et de l'EPA sur les niveaux de la protéine tau totale et ses formes phosphorylées (pSer202 et pSer396), dans les fractions solubles et insolubles du cortex. Nos résultats suggèrent alors que le DHA et l'EPA agissent lors de l'hyperphosphorylation de tau (DHA) et lors de la formation des agrégats toxiques (EPA).

Dans un second temps, nous avons gavé des souris Balb/c âgées de deux mois avec deux doses (0.375 g et 0.75 g) d'extraits de *Palmaria palmata* riches en MAA, puis euthanasiés à différents temps après gavage. Nous avons détecté quatre MAA – palythine, porphyrine-334, asterina-330 et palythanol – dans la circulation sanguine indépendamment de la dose jusqu'à 1h après gavage, et particulièrement la palythine jusqu'à 30 heures en plus de sa distribution dans le foie et le rein des animaux. Ces résultats sont les premiers à montrer que les MAA sont biodisponibles rapidement après une administration aigue. Par la suite, l'administration d'un régime enrichi en extraits de *Palmaria palmata* pendant huit semaines à des souris 3xTg-AD et non transgéniques âgées de 19 mois a montré que seule la palythine était distribuée dans le plasma, le rein, le foie, le cœur et le cerveau des animaux. Nos résultats ont montré une baisse des niveaux de peptides A β 40 et A β 42 chez les femelles transgéniques, mais aussi de la forme phosphorylée de la protéine tau (pThr217) dans la fraction insoluble du cortex des animaux. En outre, le traitement a réduit la diversité bactérienne dans le microbiote des animaux, tout en augmentant l'abondance relative du genre *Erysipelatoclostridium*.

En somme, ces résultats apportent une meilleure compréhension des mécanismes d'action des composés marins bioactifs dans le cerveau. Ils montrent également que l'utilisation d'aliments naturels spécifiques permet de diminuer la neuropathologie de la MA dans un modèle murin. Finalement, nos résultats ont mis en lumière les propriétés des MAA comme nouveaux composés neuroactifs et apportent des preuves de leur biodistribution. Une utilisation adéquate de l'EPA, du DHA et des MAA permettrait de développer de nouvelles stratégies nutritionnelles afin de prévenir et/ou ralentir la progression de la MA.

Faculté de pharmacie

Soutenance de thèse de

Méryl-Farelle Oye Mintsá Mi-mba

Programme de doctorat
en sciences pharmaceutiques

Président

Dr Benoit Drolet

Directeur par intérim des programmes de 2^e et
3^e cycles en sciences pharmaceutiques

Examineurs et examinatrice

Dr Frédéric Calon, Directeur de recherche
Faculté de pharmacie

Dr Denis Soulet, examinateur
Faculté de pharmacie

Dr Sébastien Hébert, examinateur
Faculté de médecine

Dre Corinne Joffre, examinatrice externe
INRAE
Université de Bordeaux