

## Curriculum Vitae

2019-2024	Doctorat en sciences pharmaceutiques	Université Laval
2018-2019	Maîtrise en sciences pharmaceutiques <i>Passage accéléré</i>	Université Laval
2018-2021	Microprogramme développement de Produits pharmaceutiques	Université Laval
2016-2018	Master (Maîtrise) Interactions moléculaires Et recherche thérapeutique	Université de Picardie Jules Verne (France)
2013-2016	Licence (Baccalauréat) Sciences et Vie De la terre, parcours biologie	Université de Picardie Jules Verne (France)

## Bourses

2024	VAST Travel award for the VAST conference \$1500	Vascular Training Platform (VAST)
2023	VAST Doctoral Scholarship Award \$10,500	Vascular Training Platform (VAST)
2023	VAST Travel award for the VAST conference \$575	Vascular Training Platform (VAST)
2023	Travel award CCNA Trainee \$1000	Consortium canadien en neurodégénérescence associé au Vieillessement (CCNA)
2018-2020	Mitacs Acceleration Scholarship \$40,000	Mitacs

## Prix et distinctions

2022	Meilleure présentation par poster	Comité étudiant de l'Axe Neurosciences
2021	Meilleure présentation par poster 21 <sup>ème</sup> Journée de la recherche en pharmacie	Faculté de pharmacie, Université Laval
2021	Meilleure présentation par poster 14 <sup>ème</sup> Journée de la recherche en neurosciences de l'Université Laval	NeuroQuébec
2019	Meilleure présentation par poster 12 <sup>ème</sup> Journée de la recherche en neurosciences de l'Université Laval	NeuroQuébec

## Publications scientifiques

Vandal M., Institoris A.\*, Korin B.\*, **Reveret L.**, Gunn C., Hirai S., Jiang Y., Lee S., Lee J., Bourassa P., Mishra RC., Peringod G., Arellano F., Belzil C., Tremblay C., Hashem M., Gorzo K., Elias E., Zao J., Meilandt B., Foreman O., Rouse-Girma M., Shin S., Muruve D., Nicola W., Körbelin J., Dunn JF., Chen W., Park SK., Braun AP., Bennett DA., Gordon GRJ., Calon F., Shaw AS., Nguyen MD. *Loss of endothelial CD2AP causes sex-dependent cerebrovascular dysfunction*. *Neuron* (2024), En révision

Blanchette M., Bajc K., Gastfriend B.D., Profaci C.P., Ruderisch N., Dorrier C.E., Zhong G., Cuevas Diaz Duran R., Harvey S.S., Garcia-pak I.H., Pintarić L., Leclerc M., **Reveret L.**, Emond V., Wang A., Panti D., Tsai L.T., Calon F., Isoherranen N., Palecek S.P., Shusta E.V., Wu J., Daneman R. *Regional heterogeneity of the blood-brain barrier*, *Nature Neurosciences* (2024), En révision

**Reveret L.**, Leclerc, M., Emond, V. et al. Higher angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) levels in the brain of individuals with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun* 11, 159 (2023). <https://doi.org/10.1186/s40478-023-01647-1>

**Reveret L.**, Leclerc, M., Morin, F. et al. Pharmacokinetics, biodistribution and toxicology of novel cell-penetrating peptides. *Sci Rep* 13, 11081 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37280-0>

Leclerc M., Linhares S., Valentin-Escalera J., Seguin D., **Reveret L.**, Oye Minsta Mi-Mba M., Tremblay C., Émond V., Calon F. *Transport of FGF21 across the blood-brain barrier: mechanisms and receptor activation*, en préparation

# SOUTENANCE DE THÈSE DE DOCTORAT

*Louise Reveret*

13 novembre 2024

13h30

Salle VND-2289A

Pavillon Ferdinand-Vandry

1050, avenue de la Médecine

Université Laval

Québec



# TITRE : Rôle des protéines vasculaires dans la MA: le cas de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2

## RÉSUMÉ

La maladie d'Alzheimer (MA) est la principale cause de démence chez les personnes âgées et affecte environ vingt-quatre millions de personnes à travers le monde. Au Canada, il est estimé que d'ici 2030 plus d'un million de personnes pourrait vivre avec une démence. Outre les symptômes cliniques, comme la perte mémoire et les changements de personnalité, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par l'accumulation cérébrale de plaques séniles composées d'agrégats extracellulaires de peptides A $\beta$  ainsi que d'enchevêtrements neurofibrillaires constitués de la protéine tau hyperphosphorylée sous sa forme insoluble. D'autres dysfonctions peuvent être observées et notamment les déficits vasculaires qui seraient les premiers à apparaître avant tout premier symptôme clinique. De manière intéressante, les personnes atteintes de démence incluant la maladie d'Alzheimer ont été touchés de manière disproportionnée par la pandémie COVID-19. De plus, ces deux maladies partagent des facteurs de risque communs comme l'âge, les maladies cardiovasculaires ou encore l'obésité. Ainsi, des associations entre le risque d'infection par le SRAS-CoV-2, virus responsable de la pandémie COVID-19, et le déclin cognitif sont actuellement explorés afin d'en comprendre les mécanismes. L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) est une carboxypeptidase transmembranaire considérée comme étant le principal site d'entrée du virus SARS-CoV-2 à l'intérieur des cellules mais elle appartient également au système rénine-angiotensine, régulateur clé de la pression artérielle.

Cependant, bien que la protéine ACE2 soit exprimée dans le cerveau, sa localisation cellulaire et ses rôles restent obscures. De même, les connaissances sur ACE2 dans un cas pathologique comme celui de la maladie d'Alzheimer restent limitées. Ainsi, l'objectif générale de cette thèse était de mieux comprendre ACE2 en lien avec la MA et le déclin cognitif. Dans un premier temps, des échantillons cérébraux provenant de 60 volontaires d'une grande étude longitudinale clinique et neuropathologique, la Religious Order Study, ont été utilisés. Pour chaque sujet, nous avons étudié trois fractions distinctes; une fraction TBS-soluble qui comporte les protéines extracellulaires et cytoplasmiques, une fraction détergent-soluble qui comporte les protéines membranaires et enfin une fraction enrichie en microvaisseaux. Les résultats d'immunobuvardage ont montré une augmentation des niveaux d'ACE2 chez les sujets atteints de la MA dans la fraction TBS-soluble et ces niveaux étaient corrélés de manière négative avec le score cognitif global. D'autres associations ont été mises en évidence, notamment avec des marqueurs neurovasculaires. Des mesures d'ARNm et protéiques dans une seconde cohorte (n=82) ont également confirmé l'augmentation des niveaux cérébraux d'ACE2. Ces résultats, différents de ceux disponibles dans la littérature, montrent que les niveaux de notre protéine d'intérêt sont altérés dans la MA. Concernant la localisation cellulaire cérébrale, de prime abord, encouragés du fait des résultats de séquençage d'ARN sur cellule unique (scRNAseq) chez la souris, nous nous attendions à observer une expression vasculaire majoritaire dans les échantillons humains. Nos résultats ont pourtant montré que, contrairement à la souris, chez l'humain, ACE2 est autant exprimé au niveau parenchymal que vasculaire. Par ailleurs, une forte expression au niveau des neurones, incluant leurs noyaux, a été observé grâce aux techniques d'immunofluorescence et d'immunohistochimie. En utilisant comme outil expérimental la souris 3xTg-AD, nous avons mis en évidence que les niveaux d'ACE2 n'étaient pas impactés par la neuropathologie Alzheimer A $\beta$  et tau, ni par l'âge ou la prise d'une diète enrichie en gras. Ces derniers résultats sont toutefois à interpréter avec précaution, étant donné la différence d'expression cellulaire entre l'humain et la souris.

En somme, ces résultats montrent que les niveaux de la protéine ACE2 sont impactés dans la MA et que son expression n'est pas seulement vasculaire chez l'humain. Bien que son rôle dans le système rénine-angiotensine ne soit plus à démontrer, il est possible que ses mécanismes d'action au niveau neuronal soient sous-estimés en raison du manque d'études à son sujet. Ces nouveaux résultats mettent en avant de nouvelles potentielles cibles pour mieux comprendre la MA et appréhender ses mécanismes sous-jacents, ce qui en fine pourra conduire à développer de meilleurs traitements pour la pathologie.

Faculté de pharmacie

Soutenance de thèse de

*Louise Reveret*

Programme de doctorat  
en sciences pharmaceutiques

## Président

Dr Benoit Drolet  
Vice-doyen à la recherche et aux études  
supérieures

## Examinatrices et examinateur

Dr Frédéric Calon, Directeur de recherche  
Faculté de pharmacie

Dre Caroline Ménard, examinatrice  
Faculté de médecine

Dre Jessica Deslauriers, examinatrice  
Faculté de pharmacie

Dre Hélène Girouard, examinatrice externe  
Faculté de médecine  
Université de Montréal