

Curriculum Vitae

2019-2023	Doctorat en sciences pharmaceutiques	Université Laval
2017-2020	Maitrise en sciences pharmaceutiques	Université Laval
2015-2017	Baccalauréat en sciences et technologies de la santé	Université de Bordeaux
2013-2015	Diplôme de formation générale en sciences maïeutiques	Université Versailles Saint- Quentin-en-Yvelines
2012-2013	Première année commune des études de santé (PACES)	Université Paris XI

Bourses

2023	Bourse d'excellence Thérèse Di Paolo	Faculté de pharmacie de l'Université Laval
2022	Bourse de congrès	Réseau québécois de recherche sur le vieillissement
2022	Bourse de congrès du Cercle de la Faculté	Faculté de pharmacie de l'Université Laval
2022	Bourse de formation au doctorat	Fonds de Recherche du Québec – Santé
2021	Bourse de formation au doctorat	Fondation du CHU de Québec
2019	Bourse de congrès	Réseau québécois de recherche sur le vieillissement
2019	Bourse de formation au doctorat	MITACS

Prix et distinctions

2023	Prix d'excellence (publication)	Réseau québécois de recherche sur le vieillissement
2022	1 ^{er} prix - Présentation par affiche	CHU de Québec
2021	2 ^{eme} prix - Présentation par affiche	Faculté de pharmacie de l'Université Laval
2021	3 ^{eme} prix - Présentation par affiche	CHU de Québec
2020	1 ^{er} prix - Présentation par affiche	CHU de Québec
2019	1 ^{er} prix - Présentation par affiche	Faculté de pharmacie de l'Université Laval
2018	1 ^{er} prix - Présentation par affiche	CHU de Québec
2018	1 ^{er} prix - Présentation par affiche	Faculté de pharmacie de l'Université Laval

Publications scientifiques

Reveret L., **Leclerc M.**, Emond V., Loisel A., Bourassa P., Tremblay C., Bennett D.A., Hébert S. and Calon F. Higher Angiotensin I Converting Enzyme 2 (ACE2) levels in the brain of individuals with Alzheimer's disease., *Acta Neuropathologica Communications* (2023) [soumis]

Leclerc M., Tremblay C., Bourassa P., Schneider J.A., Bennett D.A., Calon F. Lower GLUT1 and unchanged MCT1 in Alzheimer's disease cerebrovasculature., *Journal of cerebral blood flow and metabolism* (2023) [soumis]

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* (2023) [soumis]

Valentin-Escalera J., **Leclerc M.**, Calon F. A review of high-fat diets in animal models of Alzheimer's disease: How can eating too much fat increase AD risk ?, *Journal of Alzheimer's disease* (2023) [en révision]

Rhea E.M., **Leclerc M.**, Yassine H.N., Capuano A., Tong H., Petyuk V., Macauley S., Fioramonti X., Carmichael O., Calon F., Arvanitakis Z. State of the science on brain insulin resistance and cognitive decline due to Alzheimer's disease., *Aging & Disease* (2023) [accepté]

Reveret L., **Leclerc M.**, Morin F., Émond V., Calon F. Pharmacokinetics, biodistribution and toxicology of novel cell-penetrating peptides., *Sci Rep*, 13 (2023) 11081.

Leclerc M., Bourassa P., Tremblay C., Caron V., Sugère C., Emond V., Bennett D.A., Calon F. Cerebrovascular insulin receptors are defective in Alzheimer's disease., *Brain*, 146 (2023) 75-90.

Biyong E.F., Tremblay C., **Leclerc M.**, Caron V., Alfors S., Helbling J.C., Emond V., Rodriguez L., Pernet V., Bennett D. A., Pallet V. and Calon F. Protective role of RXRs and dietary vitamin A in Alzheimer's disease: evidence from clinicopathological and preclinical studies., *Neurobiol Dis*, 161 (2021) 105542.

Tournissac M., **Leclerc M.**, Vandal M., Escalera J.V., Bosoi C., Calon F. Metabolic determinants of Alzheimer's disease: a focus on thermoregulation., *Ageing Res Rev*, 72 (2021) 101462.

Leclerc M., Dudonné S., Calon F. Can natural products exert neuroprotection without crossing the blood-brain barrier?, *Int J Mol Sci*, 22 (2021)

Bosoi C., Vandal M., Tournissac M., **Leclerc M.**, Fanet H., L. Mitchell P., Verreault M., Trottier J., Virgili J., Tremblay C., Lippman R., S. Bajaj J., Barbier O., Murette A., and Calon F. High Fat Diet Modulates Hepatic Amyloid- β And Cerebrosterol Metabolism in the 3xTg-AD Mouse Model of Alzheimer's Disease., *Hepato Commun*, 5 (2021) 446-460.

Fanet H., Tournissac M., **Leclerc M.**, Caron V., Tremblay C., Vancassel S., and Calon F. Tetrahydrobiopterin Improves Recognition Memory in the Triple-transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease., *J Alzheimers Dis*, 79 (2021) 709-727.

SOUTENANCE DE THÈSE DE DOCTORAT

Manon Leclerc

Vendredi 25 août 2023

13 h

Salle VND-2770

Pavillon Ferdinand-Vandry

1050, avenue de la Médecine

Université Laval

Québec



UNIVERSITÉ
LAVAL

Faculté de pharmacie

TITRE : Étude de l'interaction de l'insuline avec la barrière hémato-encéphalique dans la maladie d'Alzheimer

RÉSUMÉ

Les maladies neurodégénératives se caractérisent par des accumulations anormales de protéines spécifiques dans le cerveau qui sont associées à la perte de fonctions cognitives comme la mémoire. Au cours des dernières décennies, des chercheurs ont remarqué des anomalies vasculaires et métaboliques chez une forte proportion de patients atteints de démence. L'une des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer (MA) en lien avec le déficit cognitif est que les patients présentent une diminution de la captation cérébrale du glucose, source d'énergie essentielle pour le cerveau. De plus, des études récentes suggèrent que le cerveau Alzheimer répond moins bien à l'insuline, une hormone essentielle à la vie impliquée non seulement dans le métabolisme mais aussi dans les processus d'apprentissage et de mémoire. Ainsi, cette forme de résistance cérébrale à l'insuline (RCI) observée dans la MA a motivé l'élaboration d'essais cliniques portant sur l'effet de l'insuline sur la MA. Néanmoins, nous ignorons toujours quels types de cellules et quels mécanismes sont impliqués dans l'action – et la perte d'action – de l'insuline au niveau du système nerveux central (SNC). La grande majorité de l'insuline est produite par le pancréas et sécrétée dans la circulation sanguine. Par conséquent, pour affecter le cerveau, l'insuline circulante doit d'abord interagir avec la barrière hémato-encéphalique (BHE) et ses cellules endothéliales, au niveau des capillaires cérébraux (CECCs), qui la captent grâce aux récepteurs de l'insuline (INSR), des protéines spécifiques à la surface de ces cellules.

L'objectif général de cette thèse est de révéler comment la BHE s'intègre dans des processus pathologiques menant au développement des déficits métaboliques centraux observés dans la MA.

Dans un premier temps, nos travaux montrent que l'insuline circulante interagit avec l'INSR situé préférentiellement sur les microvaisseaux cérébraux, alors que nous avons montré que malgré l'absence de preuves *in vivo*, l'effet de l'insuline sur le cerveau est souvent attribué à une action directe sur les neurones. Cependant, Une expérience complémentaire de perfusion cérébrale *in situ* (PCIS) a permis de montrer que le transport de l'insuline est non seulement très faible mais aussi indépendant de l'INSR. Nous démontrons également que la réponse de l'INSR à l'insuline se situe sur la BHE, et non dans le parenchyme, et que cette réponse est altérée dans un modèle de la neuropathologie Alzheimer, la 3xTg-AD. Nous avons également identifié l'INSR α -B comme l'isoforme principalement impliqué dans cette dysfonction. Enfin, nous proposons un mécanisme moléculaire impliquant la β -sécrétase (BACE1) dans le clivage anormal de l'INSR.

Dans un second temps, nos données confirment la présence cérébrovasculaire du transporteur du glucose 1 (GLUT1) et du transporteur de monocarboxylates 1 (MCT1), impliquées respectivement dans le transport vers le cerveau du glucose et des corps cétoniques. Alors que les niveaux de GLUT1 sont réduits chez les individus atteints de la MA et fortement liés à la cognition, ceux de MCT1 demeurent similaires chez les sujets atteints de la MA et ne sont pas liés à la performance cognitive.

En troisième temps, nous avons caractérisé le transport du FGF21 impliqué dans la régulation du métabolisme énergétique au niveau du SNC dans plusieurs modèles de souris non-transgéniques. Nos résultats montrent que cette hormone hépatique est capable d'atteindre les CECCs, d'interagir avec elles et d'être transportée au niveau de la BHE grâce à un mécanisme saturable et indépendant de la phosphorylation de son récepteur FGFR1. Des mécanismes d'efflux régissent également le transport du FGF21 du cerveau vers le sang. Le transport cérébral du FGF21 demeure constant, que ce soit chez la souris 3xTg-AD âgée reproduisant les pathologies amyloïde et tau, ou à la suite d'une consommation de diète enrichie en gras pour induire des déficits métaboliques.

En somme, ces résultats montrent que la BHE est impliquée dans plusieurs processus physiologiques de transport et de métabolisme cérébral, mais peut également participer à des processus pathologiques comme la RCI. Nos résultats supportent le ciblage de la BHE dans la recherche et le développement de thérapeutiques visant à maintenir un apport énergétique suffisant pour maintenir les fonctions cognitives dans la MA.

Faculté de pharmacie

Soutenance de thèse de

Manon Leclerc

Programme de doctorat
en sciences pharmaceutiques

Président

Dr Frédéric Picard

Vice-doyen à la recherche et aux études
supérieures

Examinatrice et examinateurs

Dr Frédéric Calon, directeur de recherche
Faculté de pharmacie

Dre Aurélie De Rus Jacquet, examinatrice
Faculté de pharmacie

Dr Maxime Richer, examinateur
Faculté de médecine

Dr Baptiste Lacoste, examinateur externe
Faculté de médecine
Université d'Ottawa