



Instituts  
thématiques

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 22 avril 2010

## **Communiqué de presse**

**Diminuer les effets secondaires liés au traitement de la maladie de Parkinson : c'est possible !**

**Des chercheurs de Bordeaux associant l'Inserm et le CNRS au sein du laboratoire "Mouvement, adaptation, cognition" (CNRS / Universités Bordeaux 1 et 2) viennent de découvrir qu'il est possible de diminuer les effets secondaires liés au traitement de la maladie de Parkinson. Dans ce nouveau travail à paraître dans la revue *Science translational medicine* datée du 21 avril 2010, les chercheurs ont restauré la production d'une protéine qui contrôle le circuit des récepteurs de la dopamine : la protéine GRK6, améliorant ainsi les symptômes parkinsoniens.**

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative qui affecte le système nerveux central. Elle se traduit par de forts troubles moteurs dus à un manque de dopamine dans le cerveau. La thérapie à base de L-dopa comble ce manque et reste le meilleur traitement connu à ce jour. Toutefois, après quelques années, les effets secondaires liés au traitement deviennent très gênants, entraînant des mouvements involontaires (dyskinésies) et des fluctuations brutales d'activité.

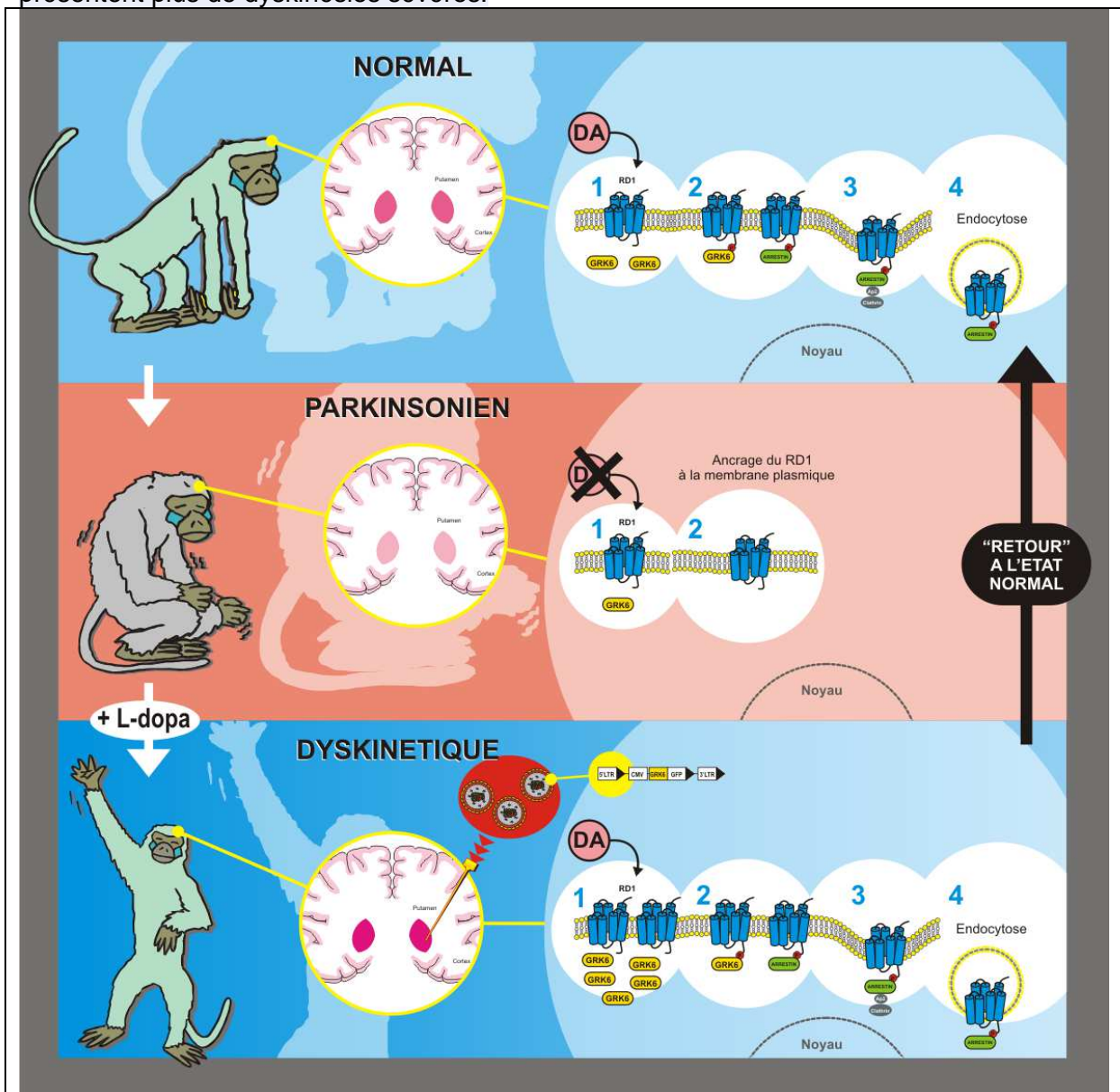
Les travaux des chercheurs de l'Inserm et du CNRS montrent que la sur-expression d'une seule protéine dans le cerveau (obtenue grâce à l'injection d'un vecteur thérapeutique), aboutit à la nette diminution des dyskinésies et des fluctuations. Cela restaure les effets thérapeutiques de la L-dopa. Ces résultats ont été obtenus chez le rat et le singe dans un modèle expérimental de la maladie de Parkinson.

### **Comment ça marche ?**

Une personne normale possède de la dopamine dans le cerveau. Ce neurotransmetteur sert à déclencher de nombreux signaux nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme et est notamment impliqué dans les phénomènes de contrôle des fonctions motrices. Au vu de son importance, sa libération est très finement régulée. Ce rôle est assuré par des récepteurs à la dopamine, situés à la surface des neurones. Par exemple, lorsqu'il y a trop de dopamine ou qu'elle reste trop longtemps présente dans la synapse, les récepteurs se désensibilisent, stoppent leur réponse et disparaissent de la surface des neurones. La phosphorylation des récepteurs à dopamine par la protéine GRK6 est nécessaire pour que ces événements puissent avoir lieu.

Dans des travaux précédents, les chercheurs avaient mis en évidence que les récepteurs à la dopamine restaient continuellement à la surface des neurones chez les animaux parkinsoniens dyskinétiques. En cause notamment, un manque de GRK6 dans le cerveau. Dans cette nouvelle étude, les scientifiques ont corrigé ce manque en stimulant l'expression de GRK6, en l'insérant dans un lentivirus. Ce vecteur thérapeutique, porteur de la protéine d'intérêt est ensuite chirurgicalement injecté dans le cerveau au niveau du striatum. L'expression accrue des GRK6 permet de retirer des récepteurs à la dopamine de la surface des neurones. Les animaux parkinsoniens dyskinétiques peuvent alors pleinement bénéficier

du traitement à la L-dopa : leurs symptômes parkinsoniens sont améliorés et ils ne présentent plus de dyskinésies sévères.



Situation normale : la dopamine transmet le signal via ses récepteurs situés à la surface des neurones. Après stimulation par la dopamine, le récepteur est recyclé pour éviter une stimulation continue.

Situation pathologique : La dopamine ne se lie plus à ses récepteurs. Aucun signal n'est transmis. Les récepteurs séjournent à la surface du neurone. Ceci est la conséquence d'une diminution de la disponibilité des protéines capables de les retirer de la membrane (moins de GRK6)

Les dyskinésies, survenant après un traitement de L-Dopa sur une longue période, pourraient être diminuées par la sur-expression de GRK6 dans le striatum. L'expression accrue des GRK6 (représentée par l'augmentation du nombre de cercles jaunes) permet alors l'internalisation, à savoir le retrait de la surface des neurones, des récepteurs, et, par conséquent, la diminution de la gravité des mouvements anormaux involontaires.

Crédit : les dessinateurs.com <http://www.lesdessineurs.com/>

Pour les chercheurs, une chose est claire : « cette avancée montre que nous nous intéressons à la bonne molécule. Mais nous sommes conscients que la technique que nous

avons utilisée ne sera pas rapidement accessible en routine chez l'homme. Nous avons donc d'autres idées pour proposer des solutions adaptées aux patients parkinsoniens» explique Erwan Bezard. Parmi les stratégies envisagées, les chercheurs démarrent un programme de recherche pour passer au crible toutes les petites molécules qui pourraient mimer l'action de GRK6.

### **Pour en savoir plus**

#### **Lentiviral overexpression of GRK6 alleviates L-DOPA-induced dyskinesia in experimental Parkinson's disease**

Mohamed R. Ahmed<sup>1</sup>, Amandine Berthet<sup>2</sup>, Evgeny Bychkov<sup>1</sup>, Gregory Porras<sup>2</sup>, Qin Li<sup>3</sup>, Bernard H. Bioulac<sup>2</sup>, Yonatan T. Carl<sup>1</sup>, Bertrand Bloch<sup>2</sup>, Seunghyi Kook<sup>1</sup>, Incarnation Aubert<sup>2</sup>, Sandra Dovero<sup>2</sup>, Evelyne Doudnikoff<sup>2</sup>, Vsevolod V. Gurevich<sup>1</sup>, Eugenia V. Gurevich<sup>1#\*</sup> and Erwan Bezard<sup>2,3#\*</sup>

1 Department of Pharmacology, Vanderbilt University, Nashville, TN 372322 Université Victor Segalen Bordeaux

2, Centre National de la Recherche Scientifique, Bordeaux Institute of Neuroscience, UMR 5227, Bordeaux, France;

3 Institute of Lab Animal Sciences, China Academy of Medical Sciences, Beijing, China

*Science translational medicine, 21 April 2010*

### **Contact chercheur**

#### **Erwan Bezard**

Directeur de recherche Inserm

Laboratoire Mouvement adaptation cognition (CNRS / Universités Bordeaux 1 et 2)

Tel : 05 57 57 16 87

Email : [erwan.bezard@u-bordeaux2.fr](mailto:erwan.bezard@u-bordeaux2.fr)