

Parkinson

Comprendre et traiter les troubles psychiatriques

Affection neurodégénérative liée à un déficit en dopamine, un neurotransmetteur, la maladie de Parkinson se caractérise par des symptômes moteurs (akinésie [?], rigidité posturale, tremblement de repos), mais également par des troubles comportementaux tels que des déficits attentionnel et intellectuel, un état psychotique anxieux, dépressif ou apathique.



Akinésie

Difficulté à amorcer un mouvement



Agoniste

Molécule ayant les mêmes propriétés d'activation d'un récepteur membranaire que le messager habituel.

En reproduisant chez le rat un « état apathique parkinsonien » par des lésions sélectives des neurones dopaminergiques (DA), Marc Savasta (☞) et son équipe ont récemment démontré qu'un traitement par des agonistes [?] des récepteurs DA, notamment de type D3, rendait possible l'inversion de ce déficit motivationnel. Ces travaux permettent donc d'identifier une cible thérapeutique potentielle pour le traitement de l'apathie dans la maladie de Parkinson, considérée désormais comme pathologie neuropsychiatrique. A. F.

☞ Marc Savasta : unité 836 Inserm - Université Joseph-Fourier, Grenoble Institut des neurosciences

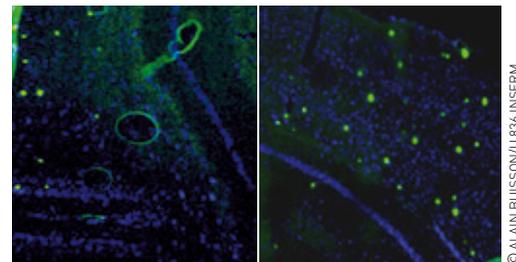
📄 S. Carcinella *et al.* *Transl Psychiatry*, 17 juin 2014 (en ligne) doi : 10.1038/tp.2014.43

Alzheimer*

Attention au fer

La maladie d'Alzheimer se caractérise par une neurodégénérescence et une accumulation du peptide β -amyloïde

en plaques séniles. Parmi les facteurs environnementaux impliqués dans la survenue de la maladie, Alain Buisson (☞) et son équipe grenobloise se sont intéressés au rôle du fer, que l'alimentation peut apporter en excès. Leur étude révèle que l'exposition prolongée à une faible concentration de fer accélère l'apparition des symptômes. Selon un mécanisme encore méconnu, ce métal augmente le passage du calcium à l'intérieur du neurone via l'activation des récepteurs NMDA [?] extrasynaptiques. En condition physiologique standard, ces récepteurs sont inactifs ; leur stimulation, pathologique, modifie donc la neurotransmission glutamatergique. Ce dysfonctionnement est à l'origine de la production accrue du peptide β -amyloïde via la réduction de l'expression de deux protéines, hnRNPA1 et SC-35, impliquées dans sa synthèse. De plus, les résultats témoignent aussi d'un déficit cognitif lié au fer chez le modèle de souris étudié. En revanche, l'utilisation de molécules fixant les ions métalliques semble s'opposer aux effets délétères du fer et pourrait avoir un impact thérapeutique à court terme. J. F.



© ALAIN BUISSON/U 836 INSERM

Une exposition anormalement élevée au fer (à droite) provoque une augmentation du nombre de plaques séniles typiques d'Alzheimer (points verts) dans une coupe de cerveau de souris, modèle de la maladie.



Récepteur NMDA

Récepteur canal activé par le glutamate conduisant l'influx nerveux exciteur

* Voir Grand Angle, p. 22-35

☞ Alain Buisson : unité 836 Inserm - Université Joseph-Fourier, Grenoble Institut des neurosciences

📄 J. Becerril-Ortega *et al.* *Neurobiology of Aging*, 1^{er} mai 2014 (en ligne) doi : 10.1016/j.neurobiolaging.2014.04.019

SQUESACO ? comme Somesthésie

Qu'est-ce qui nous pousse à enlever notre main d'une plaque de cuisson chaude, évitant ainsi une brûlure certaine ? Le système somesthésique. Constitué de récepteurs sensoriels répartis sur tout le corps et de voies nerveuses relayant l'information, on lui doit la perception du toucher, de la température, de la douleur, ainsi que de la position de notre corps dans l'espace. À l'Institut des neurosciences de Montpellier, l'équipe dirigée par Patrick Carroll (☛) en a fait son cœur de recherche. L'objectif ? Comprendre comment les différents types de neurones sensoriels sont formés au cours de l'embryogenèse. Son identification du gène *c-MAF*, dont la mutation entraînerait chez l'homme une réduction de la sensibilité au toucher, marque une réelle avancée. Plus récemment, les chercheurs se sont intéressés aux atteintes du système somesthésique et, notamment, aux douleurs neuropathiques liées à une hypersensibilité des fibres nerveuses. **C. V.**

☛ Patrick Carroll : unité 1051 Inserm/Université Montpellier 2 - Université Montpellier 1, équipe Développement et physiopathologie du système somatosensoriel

📖 H. Wende *et al.* *Science*, 16 mars 2012 ; 335 (6074) : 1373-6

Schizophrénie Améliorer le transport neuronal

Alors que les mécanismes neurobiologiques des maladies psychiatriques sont encore méconnus, Jean-Christophe Deloulme (☛) et Emmanuel Barbier (☛) ont étudié avec leurs équipes l'effet d'un traitement

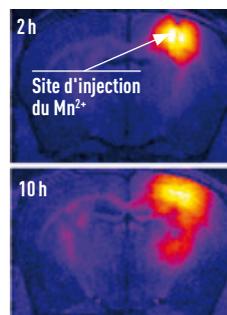
Épothilone

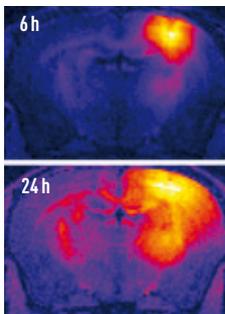
Nouvelle classe de médicament stabilisateur des microtubules, impliqués dans le transport neuronal

Microtubules

Structures formant le « squelette » d'une cellule

à l'épothilone D (EPOD) (☛) chez des souris MAP6 KO, modèles de la schizophrénie, et qui présentent une déficience des microtubules (☛). Ils ont pour cela fait appel à la récente technologie d'IRM du manganèse - ou MEMRI (*Manganese-Enhanced Magnetic*





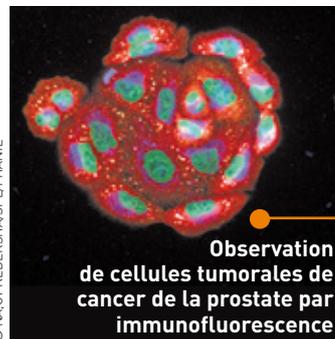
Le manganèse (Mn²⁺), capté et transporté par les neurones, rehausse le signal IRM. Le suivi de son intensité, après injection de Mn²⁺ dans le cerveau, permet de caractériser le transport neuronal.

Resonance Imaging) - qui mesure le transport du manganèse dans les axones. Ils ont ainsi pu démontrer qu'un traitement chronique d'EPO D améliorait le transport neuronal,

celui-là même qui est altéré chez les souris MAP6 KO. La nouvelle molécule réduit également les désordres cognitifs et comportementaux. Cette étude originale montre aussi la pertinence de la technologie MEMRI, en complément d'études moléculaires et cellulaires, pour tracer in vivo le transport neuronal et évaluer l'effet pharmacologique de médicaments. **A. F.**

✉ Jean-Christophe Deloutme, Emmanuel Barbier : unité 836 Inserm - Université Joseph-Fourier, Grenoble Institut des neurosciences

📄 A. Daoust *et al.* *Neuroimage*, 1^{er} août 2014 ; 96 : 133-42



Observation de cellules tumorales de cancer de la prostate par immunofluorescence

© NA.CY KEDERSHA/SPL/PHANIE

CANCER DE LA PROSTATE Le rôle des orexines

Si de nombreuses études pointent le rôle des hormones stéroïdiennes et des cellules neuroendocrines dans l'évolution des cancers, notamment celui de la prostate, c'est la première fois qu'une publication décrit la présence et la fonction des orexines, des neurotransmetteurs peptidiques, dans ce cancer. David Alexandre (✉), à Rouen, a ainsi démontré, par des analyses d'immunohistochimie (🔍) sur différentes lignées cellulaires, que les orexines

régulaient l'apoptose (👤) et que le récepteur à l'orexine de type 1 (OX1R) était surexprimé dans les cancers avancés de la prostate. Ces résultats inédits pourraient ouvrir des perspectives pour le développement de nouvelles thérapies visant ces cancers agressifs jusqu'alors sans traitement. **A. F.**

✉ David Alexandre : unité 892 Inserm - Université de Rouen, Différenciation et communication neuronale et neuroendocrine

📄 D. Alexandre *et al.* *Eur J Cancer*, 5 juin 2014 (en ligne)
doi : 10.1016/j.ejca.2014.05.008

🔍 Immunohistochimie

Technique de localisation de molécules dans un tissu

👤 Apoptose

Mort cellulaire programmée, dont le mécanisme est défectueux en cas de cancer.