

Objectif

Nécessité de développer un traitement des dyskinésies dopa-induites : 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.

Contexte et résultats

Modulation de la signalisation Ras-ERK par thérapie génique. Nos travaux montrent que la surexpression d'une forme mutée inactive d'une seule protéine dans le cerveau aboutit à la nette diminution des dyskinésies et des fluctuations, ce qui permet de restaurer l'ensemble des effets thérapeutiques de la L-dopa. Ces résultats ont été obtenus chez la souris, le rat et le singe, dans une série rarement égalée de modèles expérimentaux de la maladie de Parkinson.

Mais 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. Il est notamment impliqué dans les phénomènes de contrôle des fonctions motrices, via le contrôle des informations corticales. Cette régulation du message cortical par la dopamine est très finement régulée et fait intervenir un certain nombre d'acteurs qui agissent sous la forme d'une cascade de signalisation intracellulaire. Leur interaction aboutit à la production d'un signal électrique pertinent par les neurones du striatum. L'une de ces cascades, la cascade Ras-ERK, est sous le contrôle partiel d'une protéine appelée RasGRF1, présente exclusivement dans le cerveau.

Dans des travaux précédents, les mêmes chercheurs ont mis en évidence que la cascade Ras-ERK est activée de façon pathologique chez les animaux parkinsoniens dyskinétiques, du fait notamment d'une réponse accrue et démesurée à la dopamine. Dans cette nouvelle étude, les scientifiques ont corrigé cette réponse exagérée en forçant l'expression d'une protéine RasGRF1 mutée et inactive, en l'insérant dans un lentivirus. Ce vecteur thérapeutique viral, porteur de la protéine mutée inactive, est ensuite chirurgicalement injecté dans le cerveau au niveau du striatum. L'expression accrue de RasGRF1 mutée, dite RasGRF1-DN, entre en compétition avec la protéine RasGRF1 naturellement présente et abolit son activation et donc l'activation de la cascade Ras-ERK. 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.

Conclusions et perspectives

Nous allons maintenant développer de petits peptides administrables par voie orale mimant la thérapie génique sous forme de deux projets complémentaires menés en parallèle : l'un avec R. Brambilla (San Raffaele, Milano - financement obtenu auprès de la fondation CARIPLLO), avec J. Caboche (CNRS, Paris) et G. Fisone (Karolinska, Stockholm). Au total, ce travail à venir va permettre de dissocier les effets de modulation des cibles cytoplasmiques des cibles nucléaires de la voie Ras-ERK dans les différentes étapes de l'établissement des dyskinésies.

Informations factuelles

Ce projet de recherche fondamentale a été conduit par le Dr. Erwan Bézard en collaboration avec les Drs. R. Brambilla (San Raffaele, Milano) et G. Fisone (Karolinska Institute, Stockholm) entre le 12/11/2007 et le 11/11/2010. Le projet a bénéficié d'une aide ANR de 150 000 € pour un coût global de l'ordre de 1 100 000 €.

1 chapitre d'ouvrage :

G. Fisone and E. Bezard. Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia. In: *Dyskinesia - clinical and experimental aspects* (IRN, Elsevier) in press

Liste des séminaires invités rapportant tout ou partie de ce travail :

- 1- Priming for L-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: Myth or reality? Château Frontenac, Quebec, Canada
- 2- Levodopa-induced dyskinesia: from target identification to therapeutic intervention. Rosalind Franklin University of Medicine and Science, Chicago, USA.
- 3- Levodopa-induced dyskinesia: from target identification to therapeutic intervention. Capital University of Medicine, Beijing, China
- 4- Dopamine receptors and levodopa-induced dyskinesia. LIMPE Seminar "Old and new dopamine agonists in Parkinson's disease", Pisa, Italy
- 5- Parkinson's disease brain storming: hot targets for symptom management. Air Liquide, Paris, France.
- 6- Innovative targets for Parkinson's disease and L-dopa induced dyskinesia, Merck Serono Future of Neurology Think Tank on Parkinson's disease, Geneva, Switzerland
- 7- Pharmacological and genetic modulation of signalling pathways improves L-dopa induced dyskinesia: RGS, GRK and Ras-ERK. 9ième Colloque de la Société des Neurosciences, Bordeaux.
- 8- Non-dopaminergic neurotransmission in Parkinson's disease: Pre-clinical evidence for newer therapeutic targets. 13th Movement Disorders meeting, Paris, France.
- 9- Levodopa-induced dyskinesia: from target identification to therapeutic intervention. WFN XVIII World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Miami, USA.
- 10- Priming for L-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: Myth or reality? University of Lund, Lund, Sweden.
- 11- Involvement of canonical and non-canonical D1 signalling pathways in L-dopa-induced dyskinesia. 30th Anniversary of the Institute of Lab Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China.
- 12- Innovative targets for Parkinson's disease and L-dopa induced dyskinesia, Abbot Meeting, Weesp, Netherlands
- 13- Functional Inhibition of RasGRF1 in the MPTP-lesioned NHP Model for Treating Levodopa-induced Dyskinesia. Parkinson's Disease Therapeutics Conference, New York, USA.

Trois collaborations pérennes issues de ce travail sous forme de deux projets complémentaires menés en parallèle :

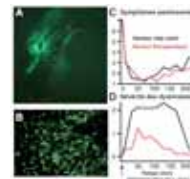
(i) R. Brambilla (San Raffaele, Milano) , S. Fasano (San Raffaele, Milano) and E. Bezard : Devising cell permeable peptides regulating neuronal Ras-ERK signalling in vivo

Développement de peptides dominants négatifs de RasGRF1 pour la prévention des manifestations dyskinétiques aiguës.

1 financement obtenu auprès de la fondation CARIPLLO en décembre 2010 pour la période 2011-2012

(ii) J. Caboche (CNRS, Paris) , P. Van Houtte (CNRS, Paris) , G. Fisone (Karolinska, Stockholm) and E. Bezard : Devising cell permeable peptides regulating neuronal Ras-ERK signalling in vivo

Impact



A) L'injection du vecteur viral (vecteur thérapeutique) porteur de la protéine mutée RasGRF1-DN, est effectuée dans le striatum, dont les limites sont indiquées en rouge.
B) L'agrandissement de la zone jaune du panel A indique que les neurones expriment bien la protéine d'intérêt.
C) Suite à l'administration de la thérapie classique, la L-dopa, les symptômes parkinsoniens présentés par les singes s'améliorent.
D) Cependant, seuls les animaux ayant reçu le vecteur viral présentent une diminution importante des mouvements anormaux involontaires. Ces dyskinésies sont en effet invalidantes chez les singes ayant reçu le vecteur thérapeutique vide. © E. Bezard

