

## Contexte et Objectif

Les dyskinesies L-dopa-induites (DLI) limitent son utilisation dans la maladie de Parkinson (MP). Nous souhaitons étudier la physiopathologie du phénomène de « priming », c'est à dire les modifications irréversibles de réponse du cerveau à la dopamine (DA) qui conduisent au développement de dyskinesies. Nous étudierons le rôle de la désensibilisation homologue des récepteurs à protéines G et ses conséquences sur les deux principales cascades de signalisation intracellulaire, la voie canonique et la voie des « mitogen-activated protein kinase cascade (MAPK) » via l'activation de différents « scaffolds ». Ces études seront menées chez trois modèles: un modèle de tranche cérébrale nigrostriatale en culture, un modèle rat de mouvements anormaux involontaires et un modèle primate de DLI. Suite à l'élucidation des aspects physiopathologiques, nous développerons des approches expérimentales de prévention du « priming » utilisant la technologie de transfert de gènes par vecteurs lentiviraux

## Contexte et résultats



Mise au point en collaboration du modèle in vitro de tranches nigrostriatales.

Ancre aberrant et pathologique du récepteur D1 à la membrane dans les dyskinesies: interaction avec le récepteur D3

## Informations factuelles

Ce projet de recherche fondamentale a été conduit par le Pr. Bertrand Bloch et le Dr. Erwan Bézard en collaboration avec les Drs. C. Hammond (Marseille), G. Fisone (Karolinska Institute, Stockholm), B. Giros (Paris) et E. Gurevich (Vanderbilt University, Nashville, TN).

### Articles publiés

- A. Berthet, G. Porras, E. Doudnikoff, H. Stark, M. Cador, E. Bezard and B. Bloch. Dramatic alteration of D1 dopamine receptor neuronal distribution in the rat analog of L-DOPA-induced dyskinesia. *Journal of Neuroscience* 2009, 29 : 4829-4835.
- N. Dehorter, C. Guigoni, C. Lopez, J. Hirsch, A. Eusebio, Y. Ben-Ari, and C. Hammond . Oscillatory GABAergic currents in the dopamine depleted striatum. *Journal of Neuroscience* 2009, 29 : 7776-7787.
- Berthet A, Bezard E. Dopamine receptors and L-dopa-induced dyskinesia. *Park Relat Dis* 2009, 155 : S1-S5.
- M. R. Ahmed, A. Berthet, E. Bychkov, G. Porras, Q. Li, B.H. Bioulac, Y.T. Carl, B. Bloch, S. Kook, I. Aubert, S. Dovero, E. Doudnikoff, V.V. Gurevich, E.V. Gurevich and E. Bezard. Lentiviral overexpression of GRK6 alleviates L-DOPA-induced dyskinesia in experimental Parkinson's disease. *Science Translational Medicine* 2010, 2 (28) 28ra28 (Highlighted in Cell, 2010, 141:737).
- E. Santini, V. Sgambato-Faure, Q. Li, M. Savasta, S. Dovero, G. Fisone and E. Bezard. Distinct changes in cAMP and extracellular signal-regulated protein kinase signalling in L-DOPA-induced dyskinesia. *Plos ONE* 2010, 5(8): e12322.
- A. Berthet, E. Bezard, G. Porras, S. Fasano, P. Barroso-Chinea, M.L. Thiolat, M. Nosten, B. Giros, J. Baufreton, Q. Li, B. Bloch and M.-L. Martin-Negrier. L-dopa impairs proteasome activity in parkinsonism through D1 dopamine receptor (in revision).
- Une thèse a été effectuée et soutenue avec succès dans le cadre de cette ANR (A. Berthet; Région Aquitaine)
- un étudiant de Master 2 (K. Bourgeois) a effectué son stage entre Janvier et Mai 2009 sur la partie in vitro.
- un post-doc Marie Curie a rejoint le laboratoire (P. Barroso-Chineo) sur cette thématique et se focalise sur la partie protéasome ainsi qu'attesté par les progrès réalisés sur cette partie.



Etude des voies PKA-DARPP-32 et ERK dans une banque unique de primates non-humains normaux et parkinsoniens: expression versus empreinte.



L'ancre pathologique est confirmée et corrigée par la surexpression de GRK6 dans une suite de modèles translationnels, du rongeur au primate.



L'activité catalytique du protéasome est altérée dans les dyskinesies sous le contrôle du récepteur D1