



Programme

Doctorat en pharmacologie

Sujet de recherche

L'optimisation de l'efficacité mitochondriale à la rescousse des neurones dopaminergiques dans la maladie de Parkinson

**ALEX TCHUNG**

alex.tchung@umontreal.ca

Un frein à la maladie de Parkinson

À l'heure actuelle, aucun remède ne peut guérir la maladie de Parkinson, les médicaments existants étant prescrits uniquement pour en soulager les symptômes. Cependant, le laboratoire du professeur Louis-Éric Trudeau de l'Université de Montréal se penche depuis déjà plusieurs années sur une nouvelle piste de traitement qui vise à améliorer le fonctionnement de la mitochondrie. L'objectif : prévenir l'apparition de la maladie.

Plus de 100 000 Canadiennes et Canadiens souffrent de la maladie de Parkinson et près de 12 500 reçoivent un diagnostic chaque année au pays¹. Bien que les hommes soient 1,5 fois plus susceptibles que les femmes de développer la maladie², l'âge constitue le principal facteur de risque³. Ainsi, avec les années, le cerveau subit des dommages qui compromettent son fonctionnement, ce qui peut mener à l'apparition de la maladie de Parkinson.

D'une grande complexité, le cerveau abrite plusieurs catégories de neurones, dont les neurones à dopamine. Leur rôle consiste à produire de la dopamine, un neurotransmetteur aussi appelé « molécule du bonheur » qui, une fois libéré, procure une sensation de plaisir lorsqu'une récompense est obtenue⁴. La dopamine est par exemple relâchée quand une personne savoure une délicieuse barre de chocolat après une longue journée de travail. Le neurotransmetteur assure également l'envoi de signaux électriques servant aux mouvements du corps⁵. La maladie de Parkinson touche les neurones à dopamine, particulièrement ceux qui se trouvent dans la **substance noire compacte***. Chez les patientes et les patients, ces neurones meurent, privant ainsi l'organisme de ce signal important pour la locomotion⁶.

Grands, mais vulnérables

Une hypothèse suppose que la vulnérabilité des neurones à dopamine serait liée à l'axone, la branche qui transmet des signaux électriques d'un point A à un point B. Dans les neurones à dopamine, l'axone est bien plus long que dans plusieurs autres types de neurones plus résistants à la mort dans le contexte de la maladie de Parkinson. Il possède aussi une multitude de **terminaisons*** servant

à communiquer avec les cellules avoisinantes. Le nombre de terminaisons peut d'ailleurs être assez élevé, frôlant parfois les 2,4 millions pour un seul neurone à dopamine⁷.

Les **mitochondries*** de ces cellules doivent produire beaucoup d'énergie pour alimenter ce circuit complexe. Le processus rejette également de grandes quantités de déchets qui, un peu comme l'électricité statique dans un circuit électrique, viennent court-circuiter les composantes cérébrales, compromettant par le fait même leur bon fonctionnement⁸. Parmi ces déchets, des réactifs dérivés de l'oxygène tels que le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et les superoxydes (O₂⁻) font des ravages. En raison de leurs besoins élevés en énergie, les neurones à dopamine sont sans cesse exposés aux déchets cellulaires, ce qui les conduit inévitablement à leur propre destruction.

Malgré les avancées dans la recherche sur la maladie de Parkinson, aucun médicament ne permet actuellement de guérir les patientes et les patients. Les traitements

*** Substance noire compacte :** région du cerveau impliquée dans le mouvement.

*** Terminaison :** lieu où les signaux nerveux sont transmis. Les terminaisons permettent aux neurones de communiquer entre eux en s'envoyant des messages sous la forme de petites molécules.

*** Mitochondrie :** structure qui agit comme une usine à l'intérieur des cellules et qui fournit l'énergie nécessaire au bon fonctionnement du corps.

« Pour prévenir la maladie de Parkinson, certaines équipes de recherche se sont penchées sur la piste de l'alpha-synucléine, une protéine présente naturellement dans le cerveau. »



« Éviter la formation de ce bouchon en ciblant l'alpha-synucléine pourrait donc prévenir le développement de la maladie. »

existants, qui incluent la **lévodopa ***, les thérapies physiques et la **stimulation cérébrale profonde *⁹**, visent principalement à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes en atténuant les symptômes de la maladie. Ces stratégies ne sont cependant pas sans effets indésirables. La prise de lévodopa, par exemple, diminue les tremblements, mais provoque parfois l'apparition de dyskinésies. Ces mouvements involontaires, désordonnés, mais non douloureux, sont causés par un excès de lévodopa dans le cerveau et se manifestent souvent plusieurs années après le début du traitement.

Pistes de solution

Pour prévenir la maladie de Parkinson, certaines équipes de recherche se sont penchées sur la piste de l'**alpha-synucléine *¹⁰**, une **protéine *** présente naturellement dans le cerveau. Dans le neurone à dopamine, l'axone permet le transport de nutriments, de dopamine et de nombreuses protéines. Or, chez les personnes souffrant de la maladie de Parkinson, l'alpha-synucléine s'accumule de manière anormale dans l'axone, créant un bouchon qui empêche les molécules de se déplacer et mettant en péril la survie des neurones. Éviter la formation de ce bouchon en ciblant l'alpha-synucléine pourrait donc prévenir le développement de la maladie.

D'autres équipes de recherche, comme celle du professeur Louis-Éric Trudeau, s'intéressent à une deuxième hypothèse selon laquelle l'amélioration de l'efficacité de la mitochondrie protégerait les neurones à dopamine de la mort. Ainsi, en libérant moins de réactifs dérivés de l'oxygène pour une quantité d'énergie équivalente, ces neurones seraient moins exposés aux déchets, ce qui les protégerait à long terme, tout en évitant les effets indésirables des traitements antiparkinsoniens.

* **Lévodopa** : médicament transformé en dopamine dans le cerveau. La lévodopa aide à compenser la baisse du niveau de dopamine découlant de la mort des neurones à dopamine.

* **Stimulation cérébrale profonde** : traitement médical qui consiste à insérer de petites antennes appelées « électrodes » dans le cerveau. Celles-ci produisent des signaux électriques qui envoient des instructions spéciales dans des régions du cerveau contrôlant le mouvement, ce qui permet aux personnes atteintes de la maladie de Parkinson de mieux maîtriser leurs mouvements.

* **Alpha-synucléine** : protéine dont le rôle est encore mal connu et qui, lorsqu'elle s'accumule de manière anormale, peut former des agrégats ou des plaques qui interfèrent avec la communication entre les neurones.

* **Protéine** : « machine » chargée d'accomplir des tâches spécifiques dans la cellule. Chaque protéine a son propre rôle bien défini.



Renforcer la mitochondrie

L'équipe du professeur Louis-Éric Trudeau propose trois approches pour protéger les neurones à dopamine. La première consiste à recourir à des médicaments ciblant spécifiquement la mitochondrie. Ces médicaments pourraient par exemple améliorer l'efficacité de protéines agissant sur la chaîne de transport de cette usine à énergie. Un peu comme un barrage électrique qui accumule de l'eau, cette chaîne emmagasine des **protons*** dans un réservoir. Les protons sont ensuite relâchés dans un module semblable à une turbine, ce qui génère de l'énergie utilisable par le neurone. L'optimisation de cette chaîne de transport augmenterait l'efficacité de la production énergétique.

La deuxième approche repose sur la biologie moléculaire. Elle consiste à introduire des **gènes*** dans les neurones à dopamine afin de leur permettre de fabriquer des protéines spécifiques dans leurs mitochondries. Ces protéines, impliquées par exemple dans la chaîne de transport, favoriseraient la production d'énergie par les neurones, ce qui les aiderait à mieux subvenir à leurs besoins tout en générant moins de déchets.

Enfin, la troisième approche concerne le système de défense naturel des neurones à dopamine : les antioxydants. Ces gardiens de sécurité ont pour fonction de neutraliser les déchets produits par la mitochondrie. Puisque les neurones à dopamine ont un axone très long,

les antioxydants présents pourraient ne pas suffire à la tâche. Ainsi, une avenue intéressante serait d'utiliser l'approche moléculaire afin de produire plus de protéines antioxydantes.

Contrairement à une machine, qui peut être réparée si elle se brise, une composante du cerveau qui cesse de fonctionner ne peut pas être remplacée. Ainsi, la maladie de Parkinson continue à évoluer au fur et à mesure que les neurones à dopamine meurent, d'où l'importance de mieux comprendre la cause de leur vulnérabilité et de découvrir des approches à privilégier afin de les protéger. Les travaux en cours permettront de mettre au point de nouvelles stratégies pour agir avant même que les symptômes n'apparaissent. Bien que leur efficacité doive aussi être validée chez l'humain, ces pistes de solution offrent une lueur d'espoir dans le traitement de la maladie de Parkinson. ©

*** Proton :** atome d'hydrogène dans le tableau périodique.

*** Gène :** plan technique qui fournit des instructions pour fabriquer une protéine. Le but de l'approche moléculaire est donc d'insérer un gène très précis qui servira à construire des robots qui vont améliorer le fonctionnement de la mitochondrie.