

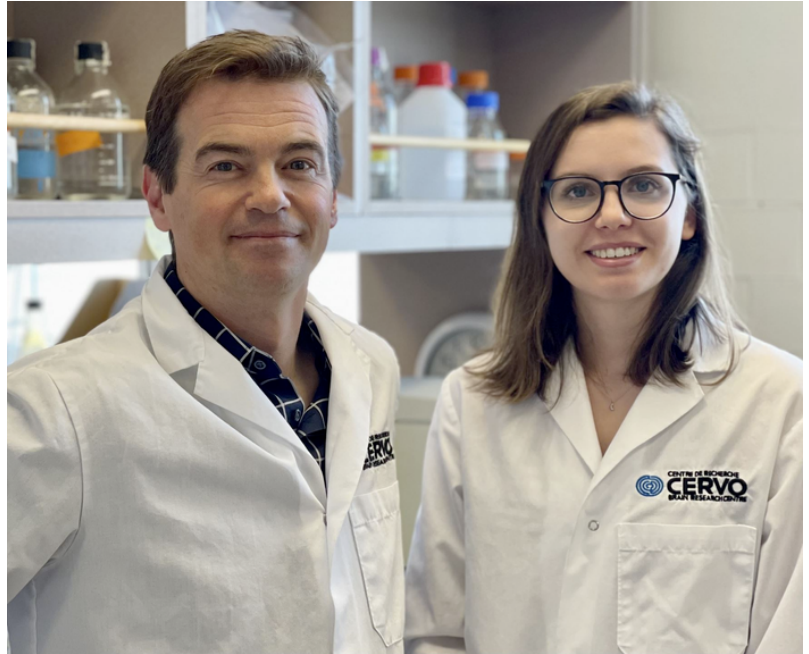


Actualités du Réseau

La feuille de route vers de nouvelles thérapies pour la maladie de Parkinson

Par **Martin Lévesque, professeur, et Anne-Marie Castonguay, M. Sc.**

La maladie de Parkinson touche un nombre croissant de personnes dans le monde. Malgré plus de 200 ans de recherche sur cette maladie dégénérative, il n'existe toujours pas de traitement capable de prévenir la maladie ou d'arrêter son évolution. En revanche, nous comprenons beaucoup mieux ce qui se passe dans le cerveau des patients atteints de la maladie de Parkinson.



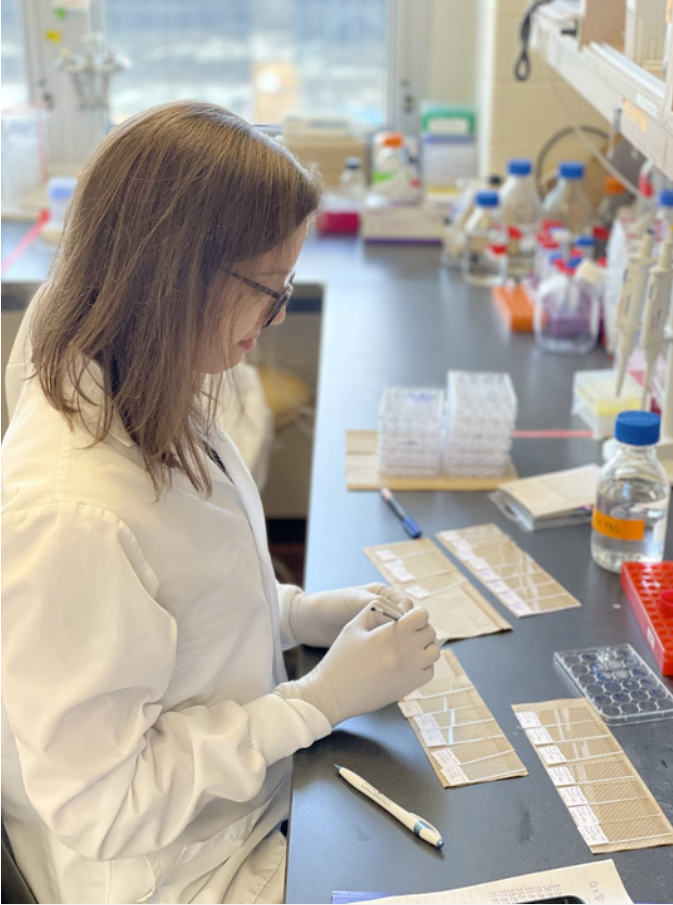
Martin Lévesque, Ph.D., and Anne-Marie Castonguay, M.Sc.
Centre de Recherche CERVO, Université Laval

Cette maladie est très hétérogène et ses causes, ses symptômes et son évolution varient considérablement d'une personne à l'autre. Les traitements actuels visent à atténuer les symptômes de la maladie, mais ils ont tendance à provoquer des effets secondaires indésirables et à n'avoir qu'un effet limité sur les symptômes non moteurs. Il est donc urgent de développer de nouvelles thérapies capables de modifier la progression de la maladie.

Plusieurs laboratoires travaillent sur des stratégies de neuroprotection, qui visent à préserver les neurones avant qu'ils ne dégénèrent. Ce domaine de recherche est vaste et peut prendre plusieurs formes. Il englobe notamment le développement de petites molécules, de l'immunothérapie ou même de thérapies géniques.

Dans mon laboratoire, nous avons étudié plusieurs gènes cibles qui, lorsqu'ils sont réprimés ou surexprimés, offrent de grandes possibilités de neuroprotection. Par exemple, le dernier article que nous avons publié démontre la capacité d'une protéine encodée par le gène *Rit2* à protéger les souris contre la neurodégénérescence lorsque son expression est renforcée dans le cerveau (Obergasteiger et coll., 2023). Par ailleurs, l'un de nos principaux projets actuels consiste à développer des mini-anticorps ciblant la protéine alpha-synucléine, qui s'agrège à l'intérieur des neurones et contribue à les faire mourir. Notre traitement par mini-anticorps prévient presque complètement les symptômes moteurs et les signes de neuropathologie dans un modèle préclinique de la maladie de Parkinson (manuscrit en cours de préparation).





Anne-Marie Castonguay, M.Sc.

Centre de Recherche CERVO, Université Laval

L'immunothérapie est un domaine de recherche en pleine effervescence et de nombreux laboratoires développent des anticorps complets ou, comme nous, des mini-anticorps. L'administration directe d'anticorps est appelée immunothérapie passive, car elle ne nécessite pas l'activation du système immunitaire. À l'inverse, l'immunothérapie active consiste à administrer un vaccin qui active les cellules immunitaires afin qu'elles produisent des anticorps ou éliminent directement la protéine cible.

Ces deux approches sont actuellement évaluées dans le cadre d'essais cliniques de traitement de la maladie de Parkinson. L'un des principaux défis de l'immunothérapie est la transposition des résultats obtenus avec les modèles précliniques aux essais cliniques humains. En raison de l'hétérogénéité de la maladie chez l'homme, il est très difficile de reproduire l'ensemble de la pathologie dans des modèles animaux. De plus, les mécanismes immunitaires des rongeurs et des humains sont très différents.

Néanmoins, les approches d'immunothérapie se sont montrées très prometteuses dans plusieurs études et pourraient jouer un rôle important dans l'avenir pour le traitement de la maladie de Parkinson.

Un autre domaine de recherche qui suscite beaucoup d'attention est la thérapie de remplacement cellulaire. Cette approche consiste à remplacer les neurones perdus, notamment ceux qui produisent la dopamine. Dans les années 1980, la greffe autologue de cellules de la glande médullosurrénale a été la première thérapie de greffe cellulaire testée chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, mais les résultats ont été variables et les bénéfices limités. Au cours des années 1990, le deuxième type de greffe cérébrale à faire l'objet d'essais cliniques fut la greffe de cellules provenant de tissus de fœtus avortés. Malgré les résultats encourageants obtenus dans certaines études, les effets secondaires, les préoccupations éthiques et la disponibilité limitée de tissus ont entravé la poursuite de ces essais. Les chercheurs se sont depuis tournés vers de nouvelles sources de cellules pour les greffes, comme les cellules souches embryonnaires, les cellules souches neurales, les cellules souches mésenchymateuses provenant de divers tissus ainsi que les cellules souches pluripotentes induites. Au début de cette année, un premier patient a été traité en Suède avec des neurones dérivés de cellules souches embryonnaires dans le cadre d'un essai clinique multicentrique de thérapie de remplacement cellulaire appelé STEM-PD.

Outre la recherche de nouvelles sources de cellules pour produire de la dopamine, les travaux actuels visent à faciliter l'administration des greffons grâce à l'utilisation de technologies améliorées de guidage au moment de l'intervention chirurgicale. De plus, pour favoriser la survie des neurones greffés et leur intégration fonctionnelle, les chercheurs explorent en ce moment de nouveaux sites de greffe et la modification cellulaire.

Par exemple, nous travaillons dans mon laboratoire, avec le soutien du Réseau des cellules souches, à rendre les neurones greffés plus résistants aux agrégats toxiques d'alpha-synucléine en favorisant l'expression de gènes neuroprotecteurs (comme Rit2) ou la sécrétion de mini-anticorps. Cette dernière stratégie permettrait même de protéger les neurones hôtes, puisque les mini-anticorps peuvent se diffuser dans le cerveau.



Beatriz Lucumí, M.D.
Centre de Recherche CERVO, Université Laval

Idéalement, le traitement de la maladie de Parkinson devrait être personnalisé en fonction du profil génétique du patient, du stade d'avancement de sa maladie et des caractéristiques particulières de sa pathologie. Une combinaison de différentes thérapies pourrait également être employée pour gérer la plupart des aspects moteurs et non moteurs de la maladie. Enfin, un diagnostic plus précoce sera essentiel pour que les stratégies neuroprotectrices portent leurs fruits. C'est pourquoi les biomarqueurs précoces et les modalités d'imagerie sont indispensables et font actuellement l'objet d'études.

Il se passe beaucoup de choses derrière les murs des centres de recherche et des hôpitaux pour trouver de nouveaux traitements et améliorer la qualité de vie des patients atteints de la maladie de Parkinson, et nous avons bon espoir que toutes ces recherches portent leurs fruits dans les années à venir.