

## Article à paraître dans *The Conversation*.

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative associée à l'âge dont la fréquence d'apparition ne cesse d'augmenter. Des études épidémiologiques récentes montrent qu'en 2050, à cause du vieillissement de la population et grâce à l'amélioration de méthodes diagnostiques, plus de 25 millions de personnes seront touchées dans le monde. Ceci constitue un vrai problème de santé publique qui devrait s'accroître et qui engendrera de sérieux problèmes d'ordres sociétaux et économiques. Il est donc urgent de trouver de nouvelles pistes thérapeutiques afin de remplacer les actuelles solutions symptomatiques mais pas curatives.

La maladie de Parkinson est un désordre qui entraîne la perte des neurones d'une région du cerveau nommée *substance noire*. Cette région du cerveau est très impliquée dans le contrôle du mouvement et dans la production de la dopamine (un neurotransmetteur clé dans la communication neuronale impliqué dans le contrôle du mouvement mais aussi la motivation, l'apprentissage, l'attention, la régulation émotionnelle, la réponse au stress et les fonctions cognitives). La dégénérescence de cette population neuronale explique les symptômes caractéristiques de la MP, comme le tremblement, le ralentissement des mouvements et la raideur musculaire. Cependant, la MP ne se limite pas aux problèmes moteurs, car d'autres symptômes non moteurs tels que l'altération des capacités olfactives, la constipation, la dépression et les problèmes cognitifs s'ajoutent au tableau clinique, compliquant la prise en charge des patients tout au long de l'évolution de la maladie. Les traitements actuels, comme l'administration de la L-DOPA (précurseur de la dopamine), permettent d'améliorer les symptômes, mais pas de soigner la maladie, expliquant l'importance de déterminer les mécanismes moléculaires et cellulaires responsables de son déclenchement.

De nombreuses études ont mis en évidence l'importance d'une protéine nommée alpha-synucléine dans l'étiologie de la maladie. En conditions physiologiques, cette protéine présente des fonctions bénéfiques pour le cerveau, notamment en étant capable d'empêcher la mort neuronale. Cependant lorsqu'elle est mutée, phosphorylée ou pas suffisamment éliminée, elle s'accumule anormalement dans le cerveau ce qui favorise son agrégation (changement de structure protéique) et se traduit par un effet délétère (neurotoxique) sur les fonctions cérébrales. De nombreuses équipes dans le monde se sont intéressées aux mécanismes responsables de son accumulation dans le but ultime de prévenir et/ou traiter la MP.

Des projets récents menés par notre équipe à l'Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire de Sophia Antipolis, notamment le projet SYNAPARK financé par l'Agence Nationale de la Recherche, s'intéressent aux mécanismes responsables de la régulation au niveau génique (transcription, mécanisme responsable de la conversion de l'ADN en ARNm) de l'alpha synucléine par

une autre protéine associée à l'étiologie de la MP, la parkine. La parkine est une protéine qui en conditions normales « physiologiques » favorise l'élimination de protéines toxiques et régule la transcription de gènes via ses fonctions d'ubiquitine-ligase et facteur de transcription, respectivement. La fonction de la parkine en tant que facteur de transcription a été identifiée par notre équipe en 2009 et cette découverte a bouleversé le dogme selon lequel la parkine avait une seule et unique fonction. La perte de la fonction transcriptionnelle de la parkine par différents mécanismes (mutations, vieillissement cellulaire) peut engendrer différents dysfonctionnements cellulaires parmi lesquels potentiellement, ceux impliqués dans la régulation de l'alpha-synucléine. Actuellement, nous étudions activement cette piste et nous essayons d'établir l'impact de la parkine dans la régulation directe et indirecte du gène de l'alpha-synucléine. Cela devrait se traduire par une meilleure compréhension des mécanismes de régulation génique de l'alpha-synucléine et du rôle de la parkine dans l'origine (étiologie) des formes sporadiques de la MP et pourrait conduire à l'identification de nouvelles pistes thérapeutiques.