

**Faculté de pharmacie  
et des sciences biomédicales**

# **Implication de Nur77 dans la maladie de Parkinson**

**Auteur : Dahcheh Taghrid**

**Promoteur(s) : RIS laurence**

**Année académique 2019-2020**

**Master en science pharmaceutique et à finalité spécialisée**



# Remerciements

Avant de présenter le mémoire que j'ai conçu, il m'est agréable de pouvoir exprimer ma reconnaissance à toutes les personnes qui ont contribué à sa réalisation. Je voudrai commencer mes remerciements, par la reconnaissance d'une dette particulière envers mes chers parents. Leurs encouragements m'ont été d'un grand appui, d'une grande utilité et d'une forte motivation. Je leur demande d'accepter mes plus grands et plus sincères remerciements.

A ma promotrice, la professeur RIS qui est venue, par ses remarques et ses vues critiques, polir et m'aider à perfectionner ce travail. Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance pour le temps qu'elle a consacré à l'évaluation de ce travail ainsi que pour la qualité des entretiens et d'écoute qu'elle m'a réservée.

Je ne saurais terminer ces remerciements sans rendre hommage à nos chers professeurs, qui, tout au long de notre cursus universitaire, nous ont permis de comprendre certaines notions indispensables à ce travail et enfin, à mes amis proches qui m'ont soutenu jusqu'aux derniers instants.



*« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhéré au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »*



## Table des matières

<b>1</b>	<b><i>Abréviation</i></b> .....	<b>9</b>
<b>2</b>	<b><i>Introduction</i></b> .....	<b>11</b>
<b>2.1</b>	<b>Maladie de Parkinson</b> .....	<b>11</b>
2.1.1	Généralités .....	11
2.1.2	Mécanismes physiopathologiques .....	11
2.1.3	Facteurs de risque et de protection .....	17
2.1.4	Symptômes .....	18
2.1.5	Les traitements .....	19
2.1.6	Mécanisme à la base de la dégénérescence et but du travail .....	22
<b>2.2</b>	<b>Nur77</b> .....	<b>25</b>
2.2.1	Le récepteur codé par Nur77.....	25
2.2.2	Les fonctions du récepteur Nur77 .....	26
2.2.3	Un agoniste du récepteur nucléaire orphelin Nur 77 .....	29
<b>3</b>	<b><i>Nur77 et les neurones dopaminergiques</i></b> .....	<b>30</b>
<b>3.1</b>	<b>Rôle du stress du réticulum endoplasmique et du dysfonctionnement mitochondrial dans la maladie de Parkinson</b> .....	<b>31</b>
3.1.1	Le stress du réticulum endoplasmique.....	31
3.1.2	Dysfonctionnement mitochondriale.....	32
3.1.3	Nur77, réticulum endoplasmique et mitochondries .....	35
<b>3.2</b>	<b>La levodopa et la variation du taux d'ARNm de Nur77</b> .....	<b>38</b>
<b>3.3</b>	<b>La relation Nur77/récepteur X des rétinoïdes dans la maladie de Parkinson</b> .....	<b>39</b>
<b>4</b>	<b><i>Conclusion</i></b> .....	<b>42</b>
<b>5</b>	<b><i>Méthodologie</i></b> .....	<b>44</b>
<b>6</b>	<b><i>Bibliographies</i></b> .....	<b>45</b>



# 1 Abréviation

ADN	Acide désoxyribonucléique
ATF3	Activating Transcription Factor 3
ATF4	Activating Transcription Factor 4
ATP	L'adénosine triphosphate
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
Bim	Bcl-2-like protein 11
CHOP	C/EBP homologous protein
COMT	Catechol-O-methyltransferase
Csn-B	Cytosporone B
CytC	Cytochrome C
DBD	Domaine de liaison à l'ADN
DHA	Acide docosahexaénoïque
DR5	des éléments de réponses spécifiques constitués d'une répétition directe d'un motif hexanucléotidique séparé par cinq (DR5) nucléotides
EHT	l'eicosanoyl-5-HydroxyTryptamide
GPe	globulus pallidus externe
GPi	globulus pallidus interne
HSP60	Heat shock proteins
LBD	Domaine de liaison du ligand
L-Dopa	lévodopa
LRRK2	Leucine-rich repeat kinase 2
MAO	monoamine oxydase
MAPK p38	Mitogen-activated protein kinases p38
MDM2	murine double minute 2
MPP+	1-méthyl-4-phényl pyridinium
MPTP	1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine
NF-kB	nuclear factor-kappa B
NGFI-B	Le facteur de croissance nerveuse IB
PDI	La protéine disulfure isomérase
PGC1- $\alpha$ (ou PPAR)	coactivateur 1 $\alpha$ du récepteur $\gamma$ activé par le proliférateur du peroxisome
p53	tumor protein 53
RAR	Récepteur de l'acide rétinoïque
RE	Reticulum endoplasmique
ROS	reactive oxygen species (dérivés réactifs de l'oxygène)
RXR	Récepteur X des rétinoïdes
Ser87	Serine 87
SNC	Système nerveux centrale
SNe	substance noire compacte
SNr	substance noire pars reticulata
SORE	Store-Operated Ca <sup>2+</sup> Entry
STN	noyau subthalamique

Thr56	Thréonine 56
TRPC1	potentiel récepteur transitoire canonique 1
UPR	unfolded protein response
VA	ventrale antérieur du noyau thalamique
VL	vantro-latérale du noyau thalamique
XBP1	X-box binding protein 1
6-OHDA	6-hydroxydopamine

## 2 Introduction

### 2.1 Maladie de Parkinson

#### 2.1.1 Généralités

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative qui touche 2 à 3% de la population de plus de 65 ans. Elle se trouve en seconde position des maladies neurodégénératives après la maladie d'Alzheimer ([Poewe, Seppi et al. 2017](#)). La maladie a été décrite pour la première fois en 1817 par James Parkinson ([Goetz 2011](#)). La maladie de Parkinson a été classée comme une maladie neurodégénérative progressive irréversible ([Hinz, Stein et al. 2016](#)).

La population touchée par la maladie de Parkinson ne fait qu'augmenter. En effet, en 1990, 2,5 millions de personnes étaient touchées par la maladie, alors qu'en 2016, 6,1 millions de personnes sont atteintes par la maladie de Parkinson. On peut donc constater que le nombre de personnes atteintes par la maladie a plus que doublé, en raison d'une part du nombre croissant de personnes âgées dans la population et d'autre part des facteurs environnementaux. Une projection dans le futur montre qu'en raison de la croissance de la population et du vieillissement démographique, le nombre de personnes atteintes ne va faire qu'augmenter la charge future de la maladie de Parkinson ([Collaborators 2018](#)).

#### 2.1.2 Mécanismes physiopathologiques

La maladie de Parkinson est due à une dégénérescence des neurones dopaminergiques dans le mésencéphale. La maladie se déclare lorsqu'au moins 70% des neurones dopaminergiques de la SNc (substance noire compacte) ont dégénéré ([Rizzi and Tan 2017](#)). La diminution de la dopamine dans les noyaux de la base perturbe le fonctionnement des neurones impliqués dans le contrôle de la motricité ([Galvan and Wichmann 2008](#)).

Les ganglions de la base sont composés, du striatum (noyau caudé et putamen), les segments pallidus externe et interne, le noyau sous-thalamique et la substance noire (*substantia nigra*)(voir figure 1).(Galvan and Wichmann 2008).

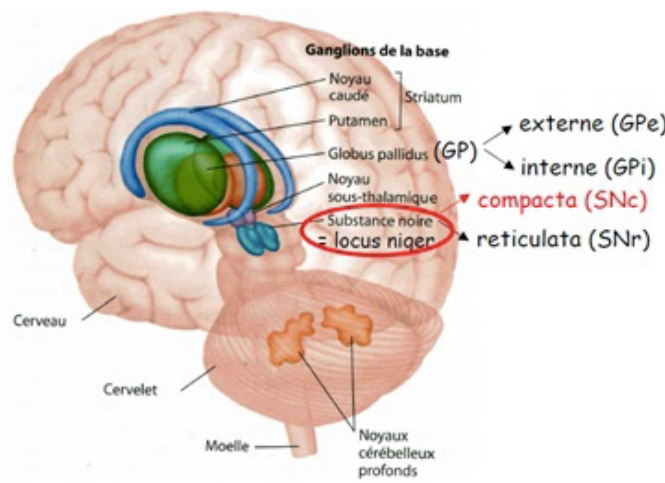


Figure 1 :représentation du ganglion de base (Cours de psychologie)

#### 2.1.2.1 Activité physiologique du ganglion basal

Le circuit du ganglion basal est compris entre le cortex et le thalamus. Ce circuit consiste en la transmission d'un signal qui débute au cortex et qui aboutit au cortex, par l'intermédiaire du thalamus. Cela dans le but de réguler l'exécution du mouvement (Blandini, Nappi et al. 2000).

Dans le circuit normal, le putamen est stimulé par des voies glutamatergiques provenant du cortex cérébral. De là, le striatum transmet l'information à certaines régions du ganglion basal, à savoir, le globulus pallidus interne (GPi) ainsi que la substance noire par reticulata (SNr). Les voies entre le striatum et GPi/SNr sontscindées en deux sous-voies. L'une directe, et l'autre indirecte passant via le globulus pallidus externe (GPe) et via le noyau subthalamique (STN). Suite à cela, une réponse de GPi et SNr se propagera jusqu'à la partie ventrale antérieure et ventro-latérale du noyau thalamique (VA/VL). De là, VA/VL va à son tour stimuler le cortex cérébral. Cette chaîne de transmission synaptiques sera alors responsable, au niveau du cortex cérébral, d'une activité motrice (voir figure 2) (Galvan and Wichmann 2008).

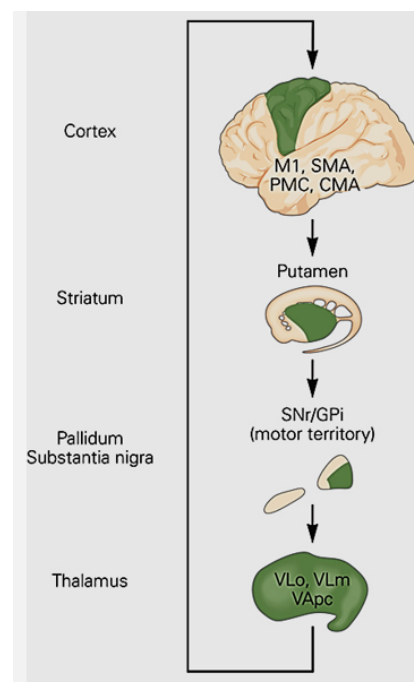


Figure 2 : La voie de stimulation du cortex cérébral (memorang)

Concernant la voie directe, les neurones striés GABAergiques du putamen ont en co-transmetteur la dynorphine et ils expriment les récepteurs D1 (type excitateur) de la dopamine. Ils agissent par une synapse inhibitrice sur la SNr et le GPi. Dans cette voie, l'activation des neurones GABAergiques du putamen induisent l'inhibition des neurones GABAergiques des noyaux de sortie. Il y a alors désinhibition du thalamus ([Blandini, Nappi et al. 2000](#)).

Ensuite, concernant cette fois-ci la voie indirecte, on retrouve des neurones GABAergiques avec des récepteurs enképhaline et qui expriment les récepteurs D2 (type inhibiteur) de la dopamine. Ces neurones se dirigent sur le GPe, qui envoient des voies neuronales GABAergiques au STN. Le STN permet donc la transmission glutamatergique aux noyaux de sortie (GPe). De là, des noyaux de sortie vont par la voie GABAergique inhibitrice atteindre les VA/VL du thalamus moteur. A partir du thalamus des projections glutamatergiques s'envoient alors au cortex moteur. Dans cette voie, l'activation des neurones du striatum, induisent l'inhibition du GPe et par la suite, la désinhibition du STN. L'activation du STN va alors augmenter l'activité des noyaux de sortie. En effet, dans le schéma ci-dessous (voir figure 3), on peut observer que les voies excitatrices du STN jouent sur l'activité neuronale dans la SNr et le GPi. Cela a été démontré à la fois directement et indirectement. De cela, résulte un contrôle inhibiteur amélioré sur le thalamus moteur. ([Blandini, Nappi et al. 2000](#)).

Il en ressort que le thalamus, qui est modulé par la voie directe (excitatrice) ou la voie indirecte (inhibitrice), occupe une place primordiale dans le transfert des informations motrices ([Pifl, Kish et al. 2012](#)). Ainsi, la voie directe pourrait permettre l'exécution des mouvements souhaités, alors que la voie indirecte pourrait surveiller les mouvements en cours et supprimer ceux non souhaités ([Aosaki, Miura et al. 2010](#)).

# Normal

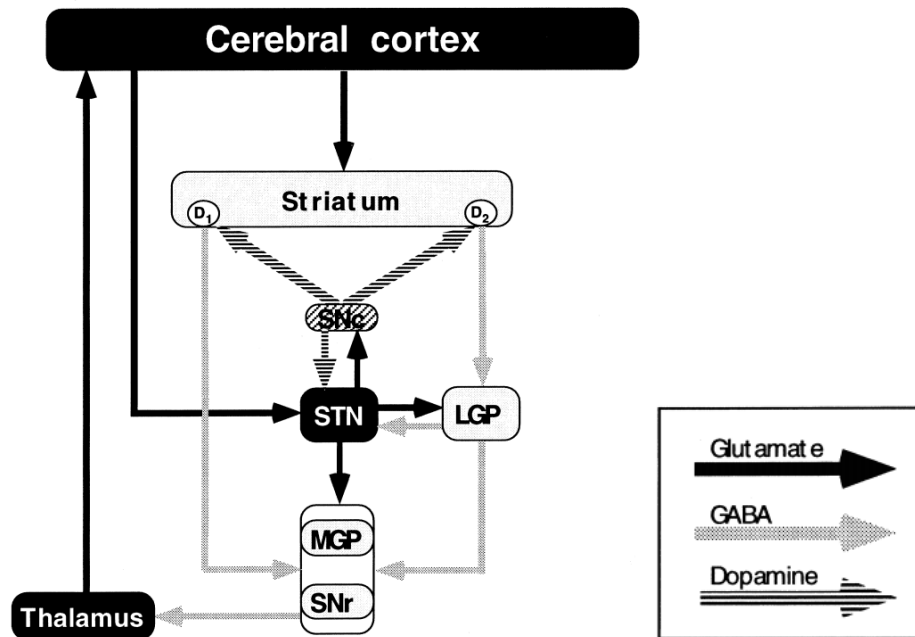


Figure 3 : Circuit normal du ganglion basale. MGP: medial globus pallidus, LGP: lateral globus pallidus, SNc: substantia nigra pars compacta, SNr: substantia nigra pars reticulata, STN: subthalamic nucleus ([Blandini, Nappi et al. 2000](#)).

## 2.1.2.2 Altération de l'activité du ganglion basal

La maladie de Parkinson est une maladie dans laquelle la capacité d'exécuter des mouvements volontaires diminue progressivement. La pathologie est causée par la dégénérescence des neurones dopaminergiques contenant de la mélanine (pigment brun) de la substance noire compacte (SNc). Cette dégénérescence entraîne une dénervation dopaminergique du striatum. En conséquence, les problèmes moteurs sont causés par une suractivation des voies inhibitrices qu'exerce le ganglion basal sur le thalamus ([Blandini, Nappi et al. 2000](#)).

En effet, la diminution de la dopamine cause une suractivation de l'activité de GPi/SNr ([Aosaki, Miura et al. 2010](#)).

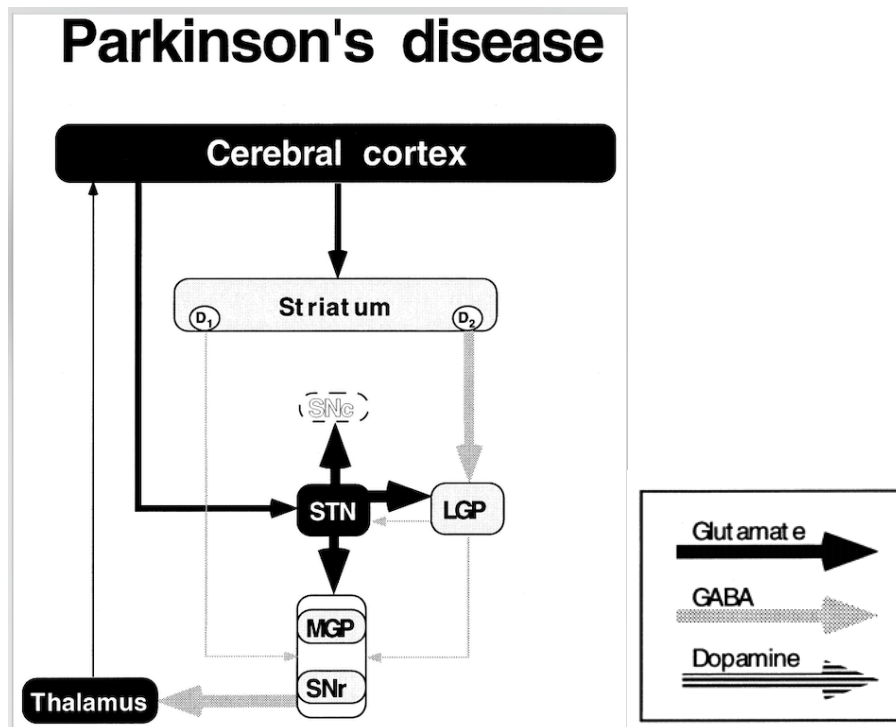


Figure 4 : Circuit du ganglion basale altéré. MGP: medial globus pallidus, LGP: lateral globus pallidus, SNc: substantia nigra pars compacta, SNr: substantia nigra pars reticulata, STN: subthalamic nucleus (Blandini, Nappi et al. 2000).

On comprend donc que la dégénérescence des neurones de la SNc contenant de la dopamine, déclenche une cascade de modifications fonctionnelles, impliquant une réorganisation fonctionnelle des ganglions de la base (voir figure 4). Les changements les plus importants sont au niveau des noyaux de sortie du circuit, du GPi et de la SNr, qui deviennent hyperactifs. Cette hyperactivité est due aux voies glutamatergiques provenant du STN (Blandini, Nappi et al. 2000).

Jusqu'à présent, les mécanismes de désinhibition du STN sont encore mal compris. Mais selon quelques connaissances actuelles que nous avons concernant la structure et le fonctionnement des noyaux gris centraux, celle-ci est induite par une diminution du contrôle inhibiteur exercé sur le STN par le GPe. Une autre étude suggère, qu'il y'a une innervation réciproque reliant la SNc au STN (Blandini, Nappi et al. 2000).

### 2.1.2.3 Balance dopamine-acétylcholine

Parallèlement au déficit en dopamine, on observe également dans la maladie de Parkinson une mauvaise balance entre l'acétylcholine et la dopamine au niveau du noyau caudé ([Aosaki, Miura et al. 2010](#)). En effet, suite à la dégénérescence des neurones dopaminergiques nigrostriataux, les axones d'interneurones cholinergiques se divisent et font des branchements sur les neurones voisins dénervés ([Spehlmann and Stahl 1976](#)).

En effet, il est suggéré dans de nouvelles études qu'un faisceau de fibres blessées dégénèrent rapidement en aval du site de la blessure, mais qu'une fois la dégénérescence effectuée, les axones des faisceaux de fibres intactes voisines innervent les membranes postsynaptiques issues des extrémités du tractus lésé. Ce remplacement induit alors une ré-innervation des fibres, qui libèrent des neurotransmetteurs différents de ceux d'origines (voir figure 5) ([Spehlmann and Stahl 1976](#)).

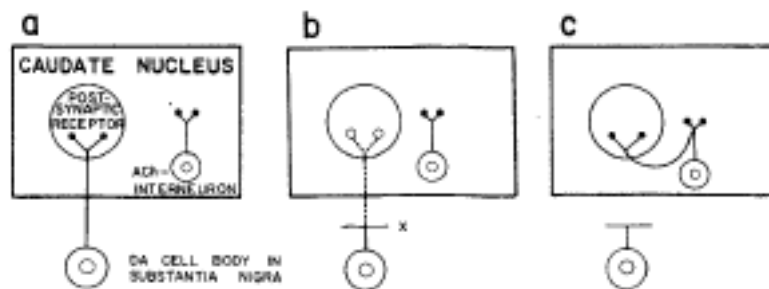


Figure 5 : réorganisation des neurones cholinergiques suite à la dégénérescence des neurones dopaminergiques ([Spehlmann and Stahl 1976](#)).

La dégénérescence des neurones dopaminergiques nigrostriataux et l'abandon des sites postsynaptiques dans le noyau caudé provoqueraient donc la germination de neurones cholinergiques. L'augmentation du nombre de terminaisons cholinergiques augmenterait l'activité du système cholinergique qui serait en partie responsable des problèmes moteurs observés dans la maladie de Parkinson ([Spehlmann and Stahl 1976](#)).

Malgré tout, cela reste une hypothèse mais un mauvais équilibre entre la dopamine et l'acétylcholine est bien présent suite à la dégénérescence des neurones dopaminergiques. Et l'altération de cet équilibre influence fortement le contrôle de l'activité motrice dans les ganglions de la base ([Calabresi, Stefani et al. 1989](#)).

## 2.1.3 Facteurs de risque et de protection

### 2.1.3.1 Facteurs de risques

De nombreux facteurs de risque sont soupçonnés. Les facteurs de risque peuvent être le stress oxydatif, la formation de radicaux libres ainsi que d'autres toxines environnementales telles que les cyanides, pesticides, le méthanol et les solvants organiques,... ([Hubble, Cao et al. 1993](#)).

En plus des facteurs environnementaux, quelques données suggèrent la liaison de facteurs génétiques à la maladie de Parkinson. Des mutations génétiques au niveau de gènes tels que celui de la superoxyde dismutase 2, de la glucocérébrosidase,...seraient impliqués dans la prédisposition à la maladie de Parkinson ([Emamzadeh and Surguchov 2018](#)). Sans oublier que des facteurs ethniques, des antécédents familiaux de maladie neurologique et les antécédents de dépression augmente fortement les chances d'être atteint de la maladie de Parkinson ([Hubble, Cao et al. 1993](#)).

Enfin, les chiffres ont montré que les hommes ont plus de chance d'être touchés par la maladie de Parkinson que les femmes du même âge. La raison n'a pas encore été déterminée mais l'effet de l'œstrogène sur les neurones dopaminergiques constitue une source possible de différences entre les hommes et les femmes ([Miller and Cronin-Golomb 2010](#)).

### 2.1.3.2 Facteurs de protections

La maladie de Parkinson peut être prévenue en luttant contre l'inflammation et le stress oxydant. D'où l'intérêt de favoriser la consommation des oméga-3 en consommant du poisson gras 2 à 3 fois par semaine ainsi que des graines de lin,... Et éviter les viandes rouges, les céréales et les produits contenant du gluten ([Emamzadeh and Surguchov 2018](#)).

De ce fait, la consommation des végétaux riches en flavonoïdes a aussi un effet protecteur dans la maladie de Parkinson. En effet, ses produits sont antioxydants. Nous retrouverons aussi l'intérêt de la vitamine B6 grâce à son rôle dans la synthèse de neurotransmetteurs (sérotonine et dopamine ([Emamzadeh and Surguchov 2018](#))).

Ensuite, malgré tous leurs effets indésirables, des effets bénéfiques sont ressortis de la cigarette ainsi que de la caféine. En effet, ces produits inhibent une enzyme qui est la monoamine oxydase (MAO), ce qui expliquerait un effet protecteur face à cette maladie ([Emamzadeh and Surguchov 2018](#)).

En effet, la caféine aurait un rôle protecteur et thérapeutique dans la maladie de Parkinson. Mais une autre molécule que la caféine a également un rôle dans le café. En effet, un acide gras dérivé de la sérotonine, l'eicosanoyl-5-HydroxyTryptamide (EHT), enveloppant les grains de café aurait aussi un effet positif. L'EHT uniquement en association avec la caféine, stimulerait une enzyme, la protéine phosphatase 2. Cette stimulation a pour effet d'empêcher l'accumulation de protéines toxiques ( $\alpha$ -synucléine) dans le cerveau ([Pouyat 2017](#)).

## 2.1.4 Symptômes

Le syndrome parkinsonien comprend 3 manifestations élémentaires :

### 2.1.4.1 L'akinésie

C'est un retard du début du mouvement. La motricité automatique ainsi que l'amplitude des mouvements se voient diminuées. Un délai se met en place entre la commande et l'exécution du mouvement. Le visage devient moins expressif et les yeux se ferment plus rarement. L'examen clinique de l'akinésie commence donc par une observation de la motricité c'est-à-dire de la marche ou d'autres mouvements. Le visage, la voix ou le mouvement associé à la parole est rigoureusement scruté ([Grabli 2017](#)).

Pour finir, on observe également un ralentissement progressif des mouvements appelés bradykinésie. La bradykinésie est souvent associée à l'akinésie mais ils peuvent être indépendants ([Grabli 2017](#)).

### 2.1.4.2 L'hypertonie plastique

C'est une augmentation involontaire du niveau de contraction musculaire. Une sensation de raideur et des douleurs mécaniques apparaissent. L'hypertonie touche particulièrement les muscles fléchisseurs et modifie la posture (flexion accentuée du cou, du tronc, des membres

inférieurs ou supérieurs de la marche). L'examen clinique concerne donc les membres inférieurs ainsi que supérieurs c'est-à-dire les poignets, les coudes, les chevilles et les genoux ([Grabli 2017](#)).

#### 2.1.4.3 Tremblement au repos

Le tremblement touche la partie distale des membres supérieurs, des membres inférieurs ou de la mâchoire. Il faut savoir que l'amplitude du tremblement varie en fonction de l'état émotionnel du patient. Le tremblement apparaît donc au repos et tend à disparaître lors des mouvements ([Grabli 2017](#)).

Enfin, il existe d'autres manifestations de la maladie de Parkinson, tels que les troubles de la statique posturale, de la parole et de la déglutition ([Grabli 2017](#)).

### 2.1.5 Les traitements

Les médicaments pour la maladie de Parkinson actuellement sur le marché visent à améliorer les symptômes, sans arrêter ou ralentir la maladie. De plus, le choix d'une stratégie thérapeutique pour un traitement idéal est difficile. D'où l'intérêt de la polythérapie dans le cas de la maladie de Parkinson ([Burkhard P. R. 2005](#)).

La mise en route d'un traitement doit être faite minutieusement. Les molécules doivent être augmentées lentement et titrées à la plus faible dose d'entretien possible. Ce qui est très important lorsque la pluralité des molécules entraîne une synergie tant de l'effet thérapeutique que des effets secondaires. Il faut aussi prendre en compte l'évolution de la maladie et en fonction de cela réévaluer le traitement ([Burkhard P. R. 2005](#)).

Il s'agit en général d'une polymédication et celle-ci doit également tenir compte du patient c'est-à-dire qu'elle doit être personnalisée. Elle doit tenir compte de paramètres tels que l'âge, le stade de la maladie, les symptômes dominants, coûts des médicaments ...([Burkhard P. R. 2005](#))

### 2.1.5.1 Lévodopa

La lévodopa (L-hydroxyphenylalanine) est une pro-drogue, qui est prise en charge par une enzyme, la DOPA décarboxylase pour donner la dopamine. C'est le traitement jusqu'à présent le plus efficace pour la maladie de Parkinson. Pour éviter l'activation de la lévodopa en périphérie, on l'associe toujours à un inhibiteur périphérique (bensérazide ou carbidopa). Cette association diminue les effets secondaires et améliore la biodisponibilité ([Burkhard P. R. 2005](#), [Ovallath and Sulthana 2017](#)).

La lévodopa est un acide aminé qui utilise un transport actif au niveau des différentes barrières. Il peut donc y avoir des interactions notamment au niveau digestif avec les aliments riches en protéines qui diminuent l'absorption de la lévodopa ([Burkhard P. R. 2005](#), [Ovallath and Sulthana 2017](#)).

Ensuite, la lévodopa va être captée, après le passage de la barrière hématoencéphalique, par les neurones dopaminergiques pour être transformée en dopamine. Une activité dopaminergique résiduelle est donc nécessaire ([Burkhard P. R. 2005](#)).

Il en résulte que les effets de la lévodopa sur les symptômes de la maladie de Parkinson sont importants contrairement aux autres traitements de la maladie. Elle agit surtout sur la rigidité et l'akinésie. On a aussi un effet moindre et un peu plus tardif sur les tremblements ([Burkhard P. R. 2005](#)).

Enfin, ce traitement peut induire des troubles gastro-intestinaux, cardiovasculaires et psychiques. Des fluctuations motrices et des dyskinésies, dues à une diminution de la capacité de stockage de la dopamine et une modification de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques post synaptiques, peuvent toucher certains patients. Cette complication peut être prise en charge, notamment par une fragmentation des doses, l'utilisation de forme à libération prolongée,...([Burkhard P. R. 2005](#))(Site du College National de Pharmacologie Médicale).

#### 2.1.5.2 *Inhibiteurs de la Catechol-O-methyltransferase*

La COMT (Catechol-O-methyltransferase) est responsable de la dégradation de la lévodopa en 3-O-méthyl-dopa et de la dopamine en 3-méthoxytyramine. Son inhibition va donc prolonger le temps d'effet de la lévodopa, ce qui permettra notamment de diminuer les doses de lévodopa et les fluctuations motrices ([Burkhard P. R. 2005](#), [Faure Avril 2008](#)).

Pour cette inhibition, deux molécules existent, la talcapone et l'entacapone. La talcapone est plus efficace que l'entacapone mais l'effet indésirable rare (hépatite fulminante) de la talcapone, fait que seule l'entacapone subsiste sur le marché ([Burkhard P. R. 2005](#), [Faure Avril 2008](#)).

#### 2.1.5.3 *Agonistes dopaminergiques*

Les traitements aux agonistes dopaminergiques restent moins efficaces que la lévodopa. Cependant, ils ont leur avantage comme induire moins de fluctuations motrices et moins de dyskinésie ([Burkhard P. R. 2005](#), [Faure Avril 2008](#)).

On retrouve dans les agonistes dopaminergiques appartenant à la classe des dérivés de l'ergot (bromocriptine) ou non (pramipexole, ropinirole). Les dérivés de l'ergot présentent des risques de fibroses pulmonaires. Concernant les traitements non dérivés de l'ergot, le recul actuel reste insuffisant pour se prononcer quant aux effets indésirables ([Burkhard P. R. 2005](#), [Faure Avril 2008](#)).

#### 2.1.5.4 *Anticholinergiques*

Les anticholinergiques sont des antagonistes compétitifs des récepteurs muscariniques. Au niveau central, l'inhibition cholinergique dans le striatum explique l'effet antiparkinsonien. Car la balance adrénergique/cholinergique tend à s'équilibrer par une diminution de l'effet cholinergique ([Burkhard P. R. 2005](#), [Faure Avril 2008](#)).

Les anticholinergiques ont aussi un effet au niveau périphérique, cependant indésirable. En effet, on pourra causer une diminution des sécrétions salivaires, lacrymales, digestives, une diminution également du péristaltisme digestif et des capacités d'accommodation. Chez les personnes âgées, ses effets indésirables sont moins supportés et donc cette classe de

médicaments vise d'avantage les « jeunes » patients atteints de la maladie de Parkinson ([Burkhard P. R. 2005](#), [Faure Avril 2008](#)).

De plus, de nombreuses molécules existent tels que le bipéridène ou la procyclidine. Elles sont supposées agir sur la rigidité et le tremblement. Par contre, elles n'agissent pas sur la dyskinésie. C'est une classe qui tend à être de moins en moins utilisée ([Burkhard P. R. 2005](#), [Faure Avril 2008](#)).

#### *2.1.5.5 Amantadine*

Cette molécule possède un léger effet antiparkinsonien avec une composante antidyskinétique puissante. Ce traitement peut être mis en place uniquement en début de maladie ou en association avec la lévodopa pour diminuer la dyskinésie induite par le traitement dopaminergique, sans en diminuer la dose ([Burkhard P. R. 2005](#)).

### **2.1.6 Mécanisme à la base de la dégénérescence et but du travail**

Dans la maladie de Parkinson, les neurones nigrés présentent des inclusions éosinophiles, appelées corps de Lewy, constituées de neurofilaments et présentant une immunoréactivité à l'ubiquitine. Ces neurones finalement dégèrent et disparaissent. Comme vu précédemment, la perte de ces neurones nigrés implique de nombreuses modifications fonctionnelles au niveau des voies des ganglions de la base à l'origine des symptômes de la maladie de Parkinson ([Blandini, Nappi et al. 2000](#)).

Cependant, jusqu'à présent le processus dégénératif touchant la substance noire reste inconnu. En effet, une cause unique n'a pas été identifiée mais au lieu de cela divers mécanismes semblent jouer un rôle y compris les défauts mitochondriaux, le stress oxydatif, la toxicité du glutamate, les facteurs génétiques et l'apoptose ([Blandini, Nappi et al. 2000](#)).

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont continuellement formées dans le corps. Le fait d'avoir un électron non apparié va promouvoir l'oxydation d'éléments cellulaires tels que les membranes lipidiques et les acides nucléiques, expliquant la toxicité des ROS ([Ebadi, Srinivasan et al. 1996](#), [Tan, Wood et al. 1998](#), [Martignoni, Blandini et al. 1999](#)).

Contrairement au reste du cerveau, la *substantia nigra pars compacta* est beaucoup plus exposée à un stress oxydatif notamment à cause du catabolisme de la dopamine par la MAO-B, la présence en grande quantité de fer, ... Des faits qui pourraient favoriser la maladie de Parkinson. En effet, il a été montré que chez les patients atteints de la maladie, la peroxydation des lipides et le phénomène d'oxydation sont accrus dans la *substantia nigra* ([Ebadi, Srinivasan et al. 1996](#), [Tan, Wood et al. 1998](#), [Martignoni, Blandini et al. 1999](#)).

Ce phénomène est dû à une déficience en antioxydant tel le glutathion, en plus de l'augmentation de superoxyde dismutase D. De plus, le stress oxydatif peut être aussi dû à une altération au niveau de la substance noire, du complexe I de la chaîne mitochondriale. Et réciproquement, le stress oxydatif peut aussi induire une altération du complexe I. Et dans tous les cas, ces phénomènes mènent à la mort neuronale ([Ebadi, Srinivasan et al. 1996](#), [Tan, Wood et al. 1998](#), [Martignoni, Blandini et al. 1999](#)).

Il a été démontré que l'exposition à des toxines tel que le MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine) peut conduire à la maladie de Parkinson. En effet, des études ont montré que la forme active de MPTP, le MPP<sup>+</sup> (1-méthyl-4-phényl pyridinium), est transporté via les transporteurs dopaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques et inhibe les enzymes du complexe I de la chaîne de transport de la mitochondrie ([Corti, Hampe et al. 2005](#)).

Les conséquences du traitement au MPP<sup>+</sup> affectent plus les neurones dopaminergiques particulièrement sensibles à une dysfonction mitochondriale ([Corti, Hampe et al. 2005](#)).

D'autres causes existent aussi tels que le stress du RE. En effet, le stress du RE causé par des protéines mal repliées mènerait à la mort cellulaire et de là à la maladie de Parkinson ([Omura, Kaneko et al. 2013](#)).

Ce travail a pour but de collecter des informations permettant de démontrer un lien entre la maladie de Parkinson et un récepteur nucléaire orphelin, Nur77. La mise en évidence de cette relation permettrait de définir Nur77 comme une nouvelle cible potentielle pour améliorer les symptômes ou ralentir la progression de la maladie.

En effet, Nur77 semble jouer un rôle dans la dégénérescence au niveau des neurones dopaminergiques de la substance noire. Nur77 est exprimé dans les tissus neuronaux et de là il peut avoir divers rôles. Ses rôles peuvent être néfastes comme dit précédemment, ou peuvent avoir des bienfaits comme par exemple lors de l'association avec RXR qu'on va voir par la suite.

## 2.2 Nur77

Nur 77 est connu comme un membre des récepteurs nucléaires de la sous-famille 4 groupe A (NR4A). C'est un récepteur orphelin qui régule la prolifération cellulaire, l'apoptose, l'inflammation,... Nur77 répond à de nombreux signaux comme des facteurs de croissance, des cytokines, des hormones peptidiques, des neurotransmetteurs, ainsi qu'au stress ([Levesque and Rouillard 2007](#)).

En effet, l'ARNm de Nur77 s'exprime par exemple chez la souris une heure après une hépatectomie et joue un rôle dans la réponse proliférative. Cet ARNm s'exprime également chez les cellules de phéochromocytome de rat (ligné de cellule PC12) après exposition à un facteur de croissance nerveux, induisant ainsi la différenciation neuronale des cellules PC12 ([Hazel, Nathans et al. 1988](#)).

En réponse aux facteurs de croissance, Nur77 code pour un récepteur qui, en présence de son ligand, forme un complexe qui se lie à l'ADN (acide désoxyribonucléique), ce qui régule la réponse génomique ([Hazel, Nathans et al. 1988](#)).

### 2.2.1 Le récepteur codé par Nur77

Le récepteur Nur77 a été en premier lieu identifié par Hazel et al. en 1988 lors de leur travail sur les fibroblastes de souris. Ils ont pu mettre en évidence l'ARNm de Nur77 suite à l'addition d'un facteur de croissance. Celui-ci code pour une protéine de 601 acide-aminés. La séquence de cette protéine montre des séquences similaires avec la superfamille des récepteurs nucléaires:

- La première séquence est une région hautement conservée de 66 acides aminés démontrée comme étant le domaine de liaison à l'ADN (DBD). Dans cette région se trouve spécifiquement 8 résidus cystéine qui forment deux « doigts » liant l'ADN chacun stabilisé par l'ion zinc ([Chen 2018](#)).
- La seconde région, présente un groupement carboxyl-terminal servant à la liaison au ligand (LBD) ([Chen 2018](#)).

Jusqu'alors, aucun ligand spécifique à la protéine de Nur77 n'a encore été identifié. Mais la séquence de Nur77 suggère qu'il s'agit d'un récepteur capable de lier des composés lipophiles connus tels que la testostérone, la progestérone, les œstrogènes, la vitamine D, les minéralocorticoïdes, les glucocorticoïdes,... ([Chen 2018](#))

## 2.2.2 Les fonctions du récepteur Nur77

Suite à une stimulation, Nur77 se lie à l'ADN au niveau d'une région promotrice. Si Nur77 est un monomère, il lie l'élément de réponse NGFI-B (NBRE). Si Nur77 forme un homodimère ou un hétérodimère avec d'autres membres de la famille NR4A, il se lie à l'élément de réponse Nur. Enfin, Nur77 peut également se lier avec RXR formant un dimère et ainsi favoriser la signalisation des rétinoïdes par liaison à DR5 (voir figure 6 et section 3.3) ([Banno, Lakshmi et al. 2019](#)).

Outre son activité transcriptionnelle, nur77 peut agir sur d'autres protéines tels que les membres de la famille de NF-κB (nuclear factor-kappa B), intervenant dans les mécanismes de l'inflammation ([Banno, Lakshmi et al. 2019](#)).

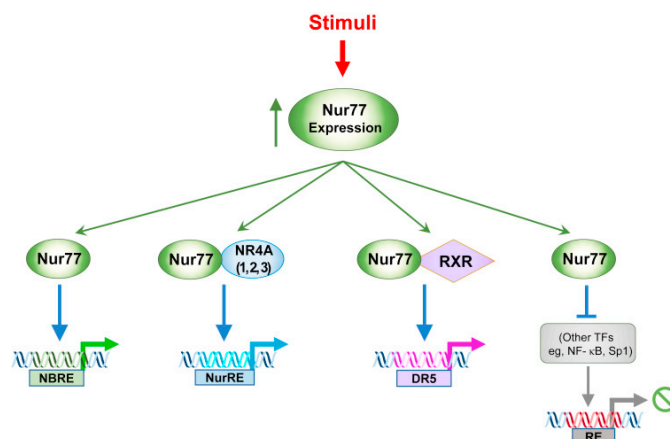


figure 6 : mécanismes d'action de Nur77 ([Banno, Lakshmi et al. 2019](#)).

Enfin, le niveau d'expression et la localisation de Nur77 joue un rôle primordial dans la fonction de la protéine synthétisée :

- La sur-expression de Nur77 induit la croissance des cellules cancéreuses et modifie la réponse inflammatoire ([Wu and Chen 2018](#)).
- Si Nur77 est localisé dans le noyau, il favorise la survie des cellules cancéreuses ainsi que leur croissance. Nur77 est normalement localisé dans le noyau et a un effet mitogène ([Wu and Chen 2018](#)).

- Si Nur77 est localisé dans la mitochondrie, il favorise l'apoptose des cellules cancéreuses ([Chen 2018](#)). En effet, suite à un signal pro-apoptotique, Nur77 va transloquer du noyau vers la mitochondrie où il se lie et change la conformation de Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) pour induire la libération de cytochrome c et ainsi l'apoptose ([Wu and Chen 2018](#), [Banno, Lakshmi et al. 2019](#)).
- Nur77 joue également un rôle au niveau du RE sur la régulation du niveau de ROS ([Lee, Jin et al. 2014](#))
- Enfin, en fonction du stimulus, RXR $\alpha$  va, en se liant à Nur77, permettre sa translocation du noyau au cytoplasme et de là inhiber la croissance des cellules cancéreuses et induire l'apoptose ([Wu and Chen 2018](#)).

La fonction du récepteur peut donc être génomique ou non génomique.

#### *2.2.2.1 Génomique*

Il y a de nombreux gènes régulés par Nur77 dont un certain nombre sont impliqués dans le cycle cellulaire, l'apoptose, le métabolisme du glucose, l'inflammation, le système endocrinien,... ([Chen 2018](#))

A titre d'exemple, dans le foie, Nur77 induit la néoglucogenèse par modulation de gènes associés à la néoglucogenèse. ([Chen 2018](#)).

### 2.2.2.2 Non-génomique

Nur77 affecte aussi la fonction des protéines par des voies non transcriptionnelles.

Par exemple, suite à la translocation de Nur77 du noyau vers la mitochondrie, on observe une liaison de la protéine Bcl-2 (protéine anti-apoptotique) au LBD de Nur77. Ceci induit alors un changement de conformation qui va permettre l'exposition du domaine de Bcl-2, le domaine BH3. Ce changement a pour conséquence de convertir la protéine Bcl-2, qui est au départ une protéine anti-apoptotique, en une protéine pro-apoptotique. Une étude a montré que la voie apoptotique Nur77-Bcl-2, peut être modulée par la MAPK p38 (Mitogen-activated protein kinases p38) ([Chen 2018](#)). En effet, suite à un stimulus, il en résulte l'activation de la MAPK p38 ce qui va induire la phosphorylation de Bcl-2 et l'interaction de Bcl-2 avec Nur77. En outre, ce complexe ne peut être formé sans MAPK p38. Effectivement, la mutation de Ser87 (Serine 87) et Thr56 (thréonine 56) dans la boucle de Bcl-2, montrés comme étant les acides aminés phosphorylés par MAPK p38, altère l'interaction de Bcl-2 avec Nur77. Une étude montre l'intérêt de cette voie apoptotique sur différentes cellules cancéreuses suite à l'activation de MAPK p38 par CCE9 (un composé xanthène<sup>1</sup>)([Liu, Wang et al. 2017](#)).

Un autre facteur apoptotique, p53 (tumor protein 53) est également modulé par Nur77. Nur77 interagit avec p53, entraînant une diminution de son activité transcriptionnelle suite à une désacétylation. Nur77 peut aussi induire la dissociation de MDM2 (murine double minute 2) et p53, ce qui prévient la dégradation de p53 par MDM2<sup>2</sup> et augmente sa stabilité ([Chen 2018](#)).

---

<sup>1</sup> Composé organique de formule brute C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (U.S national library of medicine).

<sup>2</sup> double minute murine 2 : est un oncogène qui code de nombreuses protéines dont la plus grande lie et inactive p53 (une protéine suppresseur de tumeur)

### 2.2.3 Un agoniste du récepteur nucléaire orphelin Nur 77

Un ligand physiologique du récepteur n'a pas encore été identifié. Mais une étude a montré que la cytosporone B, issue du champignon *dothiorella* sp. HTF 3 ([Brady, Wagenaar et al. 2000](#)), est un agoniste de Nur77. En se liant au domaine de liaison de Nur77, la cytosporone B permet la transcription des gènes cibles. La cytosporone va réguler les gènes associés à la néoglucogenèse et augmenter le niveau de glucose dans le sang. La cytosporone peut aussi induire la translocation de Nur77 dans la mitochondrie et provoquer comme vu précédemment l'apoptose ainsi que le retard de croissance des tumeurs. La cytosporone B, par son action sur Nur77, peut avoir un avenir prometteur dans le traitement de cancers et de l'hypoglycémie ([Zhan, Du et al. 2008](#)).

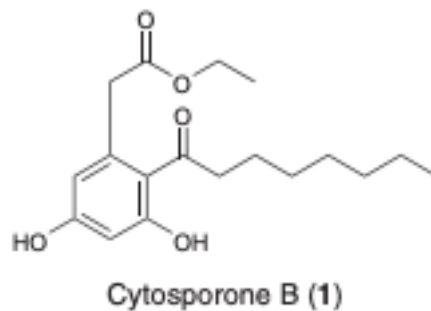


figure 7 : La structure de la cytosporone B ([Zhan, Du et al. 2008](#))

A partir de la cytosporone B, qui comme dit précédemment est un agoniste de Nur77, les chercheurs ont synthétisé des analogues et ils ont effectué une analyse de l'activité en fonction de la structure. De là en résulte un pharmacophore capable d'activer Nur77. Ce pharmacophore est composé de 3 structures clés de la cytosporone nécessaires à l'activation de Nur77 (voir figure 7) :

1. Un cycle benzène,
2. Le groupement hydroxyle en para de la chaîne acyle sur le benzène
3. La chaîne acyle.

Le groupement hydroxyle interagit avec le récepteur par un pont hydrogène au niveau du LBD de Nur77. Ensuite, la présence d'un groupement carbonyle dans la chaîne acyle va permettre l'interaction avec les groupements hydrophobes de la poche du récepteur de Nur77. Enfin, la longueur du groupement acyle va augmenter l'affinité de la liaison et sa présence va permettre à la chaîne ester d'induire l'activité de Nur77 ([Liu, Zeng et al. 2010](#)).

### 3 Nur77 et les neurones dopaminergiques

Nur77 est exprimé dans les zones du cerveau responsable du contrôle moteur, et son expression y module la réponse dopaminergique. Nur77 est exprimé dans les aires contenant de la dopamine tel que le striatum, le cortex préfrontal et le noyau accumbens. En effet, la modulation de la neurotransmission dopaminergique va influencer l'expression de Nur dans ses structures cibles. Et vice versa, Nur va altérer la réponse contrôlée par la dopamine. Pour monter la liaison entre Nur et les voies dopaminergiques, une étude a évalué la modification du taux d'ARNm de Nur en cas de prise d'antipsychotique typique (tel que l'halopéridol) ou atypique (tels que la clozapine ou l'olanzapine) ([Maheux, Ethier et al. 2005](#), [Mahmoudi, Blanchet et al. 2013](#)).

Dans le cadre de ce mémoire, je me suis intéressé à la prise d'antipsychotiques typiques car les antipsychotiques typiques bloquent les récepteurs dopaminergiques D2 et induisent un parkinsonisme aigu ainsi que des dyskinésies tardives. Il a été observé que le taux d'ARNm de Nur77 est modulé par des agonistes dopaminergiques ainsi que par des antagonistes dopaminergiques. Les auteurs ont cherché à montrer que l'induction de Nur77 était bien en relation avec les récepteurs à la dopamine notamment des sous-types D2 et D3. Selon Maheux et Ethier, la prise d'antipsychotiques typiques, augmente le taux d'ARNm de Nur77 dans les aires motrices du complexe striatal englobant les portions du striatum, dans la substance noire (SN) et également dans l'aire tegmentale ventrale ([Maheux, Ethier et al. 2005](#), [Mahmoudi, Blanchet et al. 2013](#)).

On peut donc en conclure que Nur77 est fortement impacté dans les aires associées à la motricité lors d'une modulation dopaminergique. L'induction de Nur77 lors la prise d'antipsychotiques concorde avec l'hypothèse d'un lien fonctionnel entre Nur77 et les récepteurs à la dopamine D2 dans le striatum et avec les récepteurs de sous-type D3 dans le noyau accumbens. Par ailleurs, le parkinsonisme et la dyskinésie induite par les neuroleptiques, tendent à être affaiblis par l'ablation du gène Nur77. On en retire donc que les médicaments antipsychotiques altèrent l'activité des neurones dopaminergiques par l'augmentation de Nur77. Nur77 serait la cause principale d'effets tels que le parkinsonisme et la dyskinésie lors de la prise d'antipsychotiques. Ces effets seraient principalement dus à l'affinité de Nur pour les différents sous-types de récepteurs dopaminergiques([Maheux, Ethier et al. 2005](#), [Mahmoudi, Blanchet et al. 2013](#)).

## 3.1 Rôle du stress du réticulum endoplasmique et du dysfonctionnement mitochondrial dans la maladie de Parkinson

### 3.1.1 Le stress du réticulum endoplasmique

Différentes études ont montré que l'activation de Nur77 induisait l'apoptose suite à l'induction d'un stress du RE. Le réticulum endoplasmique (RE) a un rôle majeur dans la régulation des protéines, et celui-ci est étroitement lié à la maladie de Parkinson. En effet, l'accumulation de protéines mal repliées est une des causes de la neurodégénérescence. ([Park, Davis et al. 2018](#), [Chen, Turnbull et al. 2019](#)).

L'atteinte cellulaire de la maladie de Parkinson est caractérisée par l'accumulation de fibrilles d'alpha-synucléine agrégées et repliées dans le corps de Lewy. Le phénomène d'agrégation est un type de réaction où le monomère d'alpha-synucléine se transforme en une conformation feuillet  $\beta$  qui s'allonge en une structure filamenteuse appelée. Cette protéine mal repliée a la capacité de se propager et de se retrouver dans le cerveau ([Park, Davis et al. 2018](#), [Chen, Turnbull et al. 2019](#)). Dans le cas où l'homéostasie du RE est impossible, le stress du RE aboutit à la mort neuronale par apoptose. Lors d'un stress sévère du RE, la mort cellulaire est médiée par l'activation de CHOP (C/EBP homologous protein). L'activité pro-apoptotique de CHOP est induite par l'activation de bim (Bcl-2-like protein 11) suivi de l'inhibition Bcl-2. De là, il y a une libération du cytochrome c, favorisant l'assemblage de l'apoptosome qui recrute la caspase 9 essentielle au clivage de la caspase-3 ([Schindler and Schekman 2009](#), [Recasens, Dehay et al. 2014](#), [Colla 2019](#)).

Ensuite, un stress sévère du RE peut également induire une inflammation par la voie de NF-kB. En effet, le stress du RE va être impliqué dans la production d'espèce réactive de l'oxygène et d'une utilisation accrue du glutathion ayant pour conséquence l'activation de la voie NF-kB ([Schindler and Schekman 2009](#), [Recasens, Dehay et al. 2014](#), [Colla 2019](#)).

Par ailleurs, le lien entre le stress du RE et la maladie de Parkinson est établi par de nombreuses expériences. Par exemple, chez la souris traitée par 6-OHDA, l'ablation de CHOP

montre un effet protecteurs envers les neurones dopaminergiques, prouvant ainsi que la réponse au stress du RE contribue à la neurodégénérescence dans un modèle *in vivo* ([Schindler and Schekman 2009](#), [Recasens, Dehay et al. 2014](#), [Colla 2019](#)). Un second exemple, est l'inhibition de l'expression de la protéine XBP1 (X-box binding protein 1), qui est libérée suite à une réponse UPR<sup>3</sup> (unfolded protein response), dans la substantia nigra de la souris. Cette inhibition déclenche un stress du RE menant à une dégénérescence neuronale, alors que son activation augmente la survie neuronale. Ses résultats démontrent l'importance de la réponse UPR dans le stress du RE. En effet, dans un modèle traité par MPTP, MPTP induit l'inhibition de TRPC1<sup>4</sup> (potentiel récepteur transitoire canonique 1), menant à une augmentation de la concentration calcique et de là à une augmentation d'UPR. Donc l'activation des voies UPR est liée à une variation de la concentration calcique, un phénomène fréquent dans le stress du RE. Et dans le cas où la réponse UPR ne peut gérer le stress du RE, elle va induire la mort des cellules dopaminergiques ([Schindler and Schekman 2009](#), [Recasens, Dehay et al. 2014](#), [Colla 2019](#)).

Enfin, il a été démontré que la modulation de gènes comme Parkin et LRRK2 (Leucine-rich repeat kinase 2) pouvaient protéger contre le stress du RE. Une augmentation de Parkin, qui est une ubiquitine ligase E3 associée à une mitophagie, est démontrée lors d'un stress du RE ou de la mitochondrie. Cette augmentation se fait par la liaison d'ATF4 (Activating Transcription Factor 4) au site promoteur de Parkin. Cette surexpression de Parkin protège du stress du RE par l'activation d'UPR. Quant à LRRK2, c'est une protéine qui permet le maintien de la stabilité des neurones. Sa mutation augmente le niveau de Bip lors d'un traitement par 6-OHDA (6-hydroxydopamine), favorisant la mort neuronale *in vivo* et *in vitro*. Il s'agit là de deux voies protectrices, qui lors de mutations, favorisent la mort neuronale face au stress du RE. Cette relation démontre d'avantage la liaison entre le stress du RE et la maladie de Parkinson ([Schindler and Schekman 2009](#), [Recasens, Dehay et al. 2014](#), [Colla 2019](#)).

### 3.1.2 Dysfonctionnement mitochondriale

Un dysfonctionnement mitochondrial, non rétabli, mène inévitablement à la mort des neurones dopaminergiques. L'alpha-synucléine va induire au niveau neuronal, un

---

<sup>3</sup> Une réponse UPR (unfolded protein response), qui est enclenchée par l'accumulation de protéines dans le RE, a pour but d'améliorer le repliement des protéines ou d'induire la dégradation de RE si le stress est irréversible (Médecine/science).

<sup>4</sup> TRPC1 est un régulateur important de SOCE (Store-Operated Ca<sup>2+</sup> Entry), et son inhibition a pour conséquence de diminuer le niveau de calcium dans la cellule

dysfonctionnement cellulaire avec des anomalies mitochondriales, une perturbation du transport au niveau des axones, un dysfonctionnement de la transmission synaptique, ... ([Smith, Jiang et al. 2005](#), [Park, Davis et al. 2018](#), [Chen, Turnbull et al. 2019](#)).

Ce dysfonctionnement peut être la conséquence des oligomères d' $\alpha$ -synucléine. En effet, l' $\alpha$ -synucléine peut induire une perméabilité mitochondriale par la mise en place de pores, ce qui va provoquer la dépolarisation de la membrane mitochondriale conduisant à un dysfonctionnement mitochondrial. L' $\alpha$ -synucléine va aussi inhiber l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale entraînant la production de ROS ([Smith, Jiang et al. 2005](#), [Park, Davis et al. 2018](#), [Chen, Turnbull et al. 2019](#)).

Un dysfonctionnement mitochondrial empêche la production d'ATP (adénosine triphosphate), altère l'homéostasie calcique et induit une augmentation du stress oxydatif. Normalement, dans le cas d'un dysfonctionnement mitochondrial, l'organe doit être éliminé par mitophagie et remplacé par de nouveaux organites fonctionnels à l'aide de la voie de biosynthèse PGC1- $\alpha$  (coactivateur 1 $\alpha$  du récepteur  $\gamma$  activé par le proliférateur du peroxisome). Cependant ces mécanismes voient leur efficacité diminuer avec l'âge ([Smith, Jiang et al. 2005](#), [Park, Davis et al. 2018](#), [Chen, Turnbull et al. 2019](#)).

Enfin, le dysfonctionnement mitochondrial a également été mis en évidence dans le modèle de toxicité au MPTP. En effet, le MPTP traverse la barrière hématoencéphalique de par sa lipophilie et, une fois dans le cerveau, le MPTP est oxydé en MPP<sup>+</sup> par la MAO-B. La toxine active, c'est à dire la MPP<sup>+</sup>, est alors transportée par les transporteurs à la dopamine vers les neurones du SNc. De là, le MPP<sup>+</sup> va bloquer la respiration mitochondriale menant à la mort cellulaire ([Blandini, Nappi et al. 2000](#)).

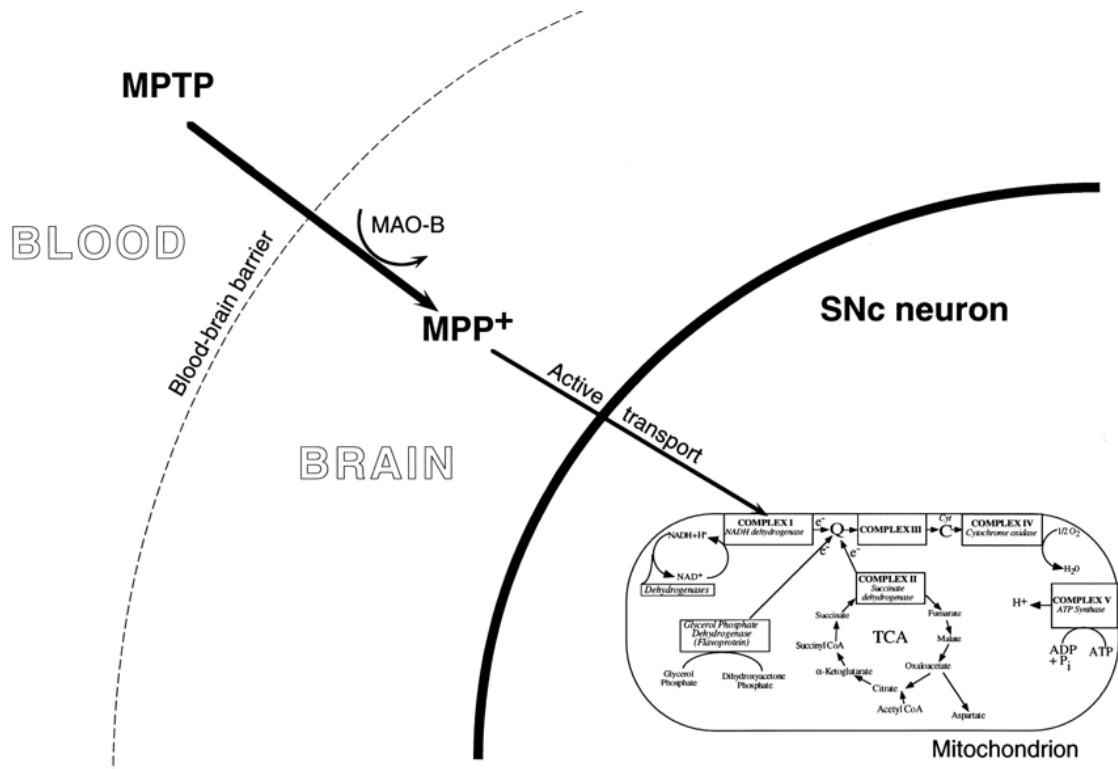


Figure 8 : Le mécanisme de toxicité MPTP sur la mitochondrie (Blandini, Nappi et al. 2000)

### 3.1.3 Nur77, réticulum endoplasmique et mitochondries

La cascade apoptotique initié par le stress du RE ou par le dysfonctionnement mitochondrial serait exacerbée par Nur77 et ne donnerait pas de chance de survie aux neurones. Il est prouvé qu'un dysfonctionnement mitochondrial et un stress du RE peuvent être à l'origine de la maladie de Parkinson. Le dysfonctionnement mitochondrial a de nombreuses conséquences tels que la production de ROS, l'induction de l'autophagie, la libération de cytochrome-c, la déplétion en ATP ou encore l'activation des caspases 3 ([Simola, Morelli et al. 2007](#)).

Comme vu précédemment, Nur77 joue un rôle important dans l'apoptose et dans la neuro-inflammation par induction de différents signaux. Et l'étude de Simola et Morelli montre que l'activation de Nur77 par un agoniste va permettre sa translocation du noyau au cytosol, et cette translocation induit la colocalisation du CytC(Cytochrome C)/HSP60 (Heat shock proteins)/Nur77 dans le cytosol, menant à une atteinte mitochondriale ([Simola, Morelli et al. 2007](#)).

L'activation de Nur77 provoque une aggravation du stress du RE par l'augmentation de HSP60/cytochrome C et les niveaux de CHOP ainsi qu'ATF3 (Activating Transcription Factor 3) ([Simola, Morelli et al. 2007](#)). Il y a donc une corrélation entre Nur77, le dysfonctionnement mitochondrial et un stress du RE ainsi que la mort neuronale qui mène inévitablement à la maladie de Parkinson. Dans le but de soutenir cette théorie, les chercheurs ont procédé à des expériences. Pour cela, ils ont utilisé la 6-hydroxydopamine (6-OHDA), pour simuler la maladie de Parkinson chez le rat. Cette neurotoxine induit la destruction des neurones dopaminergiques nigrostriataux. La 6-OHDA permet d'étudier les mécanismes de neuro-dégénérescence induite par les neurotoxines ainsi que le dysfonctionnement moteur induit par celle-ci ([Simola, Morelli et al. 2007](#)).

Dans cette étude, il démontre que l'incubation des cellules PC12 avec 6-OHDA augmente l'expression de Nur77 et induit sa translocation du noyau vers le cytosol et le réticulum endoplasmique ([Gao, Chen et al. 2016](#)).

1. L'expérience révèle que Nur77 induit l'apoptose lorsqu'il est activé par son agoniste Csn-B (Cytosporone B) dans une cellule PC12 exposée à la 6-OHDA. En effet, lors de

l'absence de Nur77, les scientifiques observent une nette diminution du phénomène apoptotique. Les résultats montrent qu'avec 6-OHDA, la libération de cytochrome C et le clivage de caspase 3 augmentent. Mais cette augmentation est nettement plus prononcée avec la présence de 6-OHDA et de Nur77 activé par son ligand. On peut en conclure que Nur77 favorise l'apoptose cellulaire par la voie des cytochrome C et des caspases 3 (voir figure 9) ([Gao, Chen et al. 2016](#)).

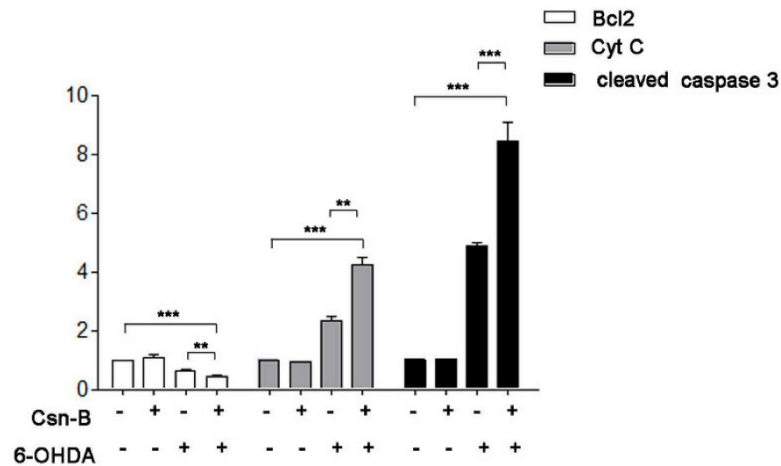


Figure 9 : La variation du taux d'acteurs de l'apoptose en présence ou en l'absence de Csn-B et/ou de 6-OHDA ([Gao, Chen et al. 2016](#)).

2. Le cytosol est extrait afin de détecter la présence de Nur77 dans le RE. Les chercheurs s'aperçoivent que Nur77 est augmenté dans le cytoplasme chez le groupe traité comparé au groupe contrôle. De plus, dans le groupe traité, il y a une augmentation de la concentration de Nur77 colocalisé avec la PDI<sup>5</sup> (protéine disulfure isomérase) du RE. ([Gao, Chen et al. 2016](#)).

Dans cette expérience, d'autres pistes prouvent la théorie d'induction du stress du RE dans la maladie de Parkinson, tels que l'augmentation du niveau de ROS chez le groupe traité, mais aussi l'altération de la concentration calcique, qui comme dit précédemment induit l'UPR et de là le stress du RE.

Par ailleurs, l'augmentation de l'expression des ARNm de CHOP et d'ATF3 chez le groupe traité montre que Nur77 régule l'expression de ses derniers.

En effet, ses observations s'établissent d'avantage par l'absence de Nur77 car suite à cela, on a atténué, chez le groupe traité par 6-OHDA, le stress oxydatif par la désensibilisation de CHOP et ATF-3 ([Gao, Chen et al. 2016](#)).

<sup>5</sup> PDI est une protéine catalysant le repliement correct des protéines

3. Dans ce même groupe traité, les chercheurs observent une nette augmentation de la translocation de Nur77 du noyau à la mitochondrie et de HSP60. Ce qui suggère une atteinte mitochondriale.

Il ressort de cette étude que la présence et l'activation de Nur77 induit une augmentation de l'atteinte cellulaire. Son activation favorise une augmentation de la translocation de Nur77 du noyau vers le cytosol, ce qui est nécessaire au stress du RE ([Gao, Chen et al. 2016](#)).

De plus, Nur77 induit une signalisation favorisant la mort cellulaire par apoptose via différentes voies et augmente les lésions induites par 6-OHDA, en augmentant le stress du RE et l'atteinte mitochondriale ([Gao, Chen et al. 2016](#)).

Donc l'activation de Nur77, chez les cellules PC12 traité par 6-OHDA, est un facteur déclenchant une augmentation de CHOP et une diminution de Bcl-2, favorisant ainsi le stress du RE et la mort cellulaire. Et comme dit précédemment, il est démontré que ce stress est relié à la dégénérescence neuronale ([Gao, Chen et al. 2016](#)).

Enfin, l'étude de Zhang et Yuan montre que le stress léger du RE inhibe la mort neuronale en favorisant la mitophagie ou l'autophagie ([Zhang, Yuan et al. 2014](#)). Mais que sous traitement par 6-OHDA, le stress du RE est tellement sévère, que la mort cellulaire est inévitable (voir figure 10) ([Gao, Chen et al. 2016](#)).

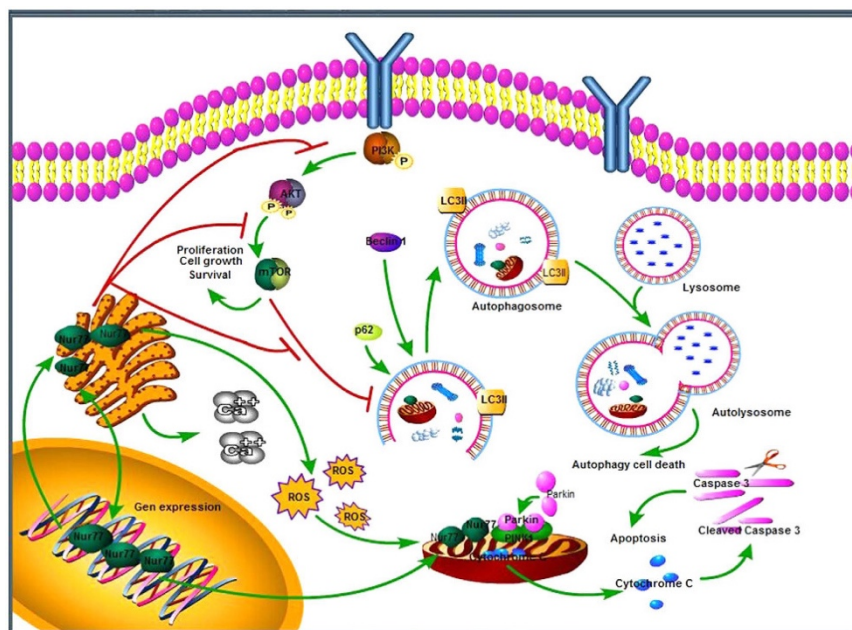


Figure 10: Les voies menant à la mort cellulaire par Nur77 dans une cellule atteinte par 6-OHDA ([Gao, Chen et al. 2016](#)).

## 3.2 La levodopa et la variation du taux d'ARNm de Nur77

Nur77 pourrait être responsable de certains effets indésirables du traitement à la L-Dopa. Dès lors, des souris atteintes de Parkinsonisme, suite à l'administration de 6-OHDA, sont étudiées. Les chercheurs leur administrent de la L-dopa (levodopa) pour pouvoir étudier l'impact de Nur77 sur les effets secondaires du traitement. Dans les conditions normales, Nur77 est exprimé dans les voies de sorties du striatum (deux voies). Mais les chercheurs ont observé, qu'en présence de 6-OHDA, il y avait une dénervation qui modifie l'expression de Nur77 ([Levesque and Rouillard 2007](#), [Mahmoudi, Samadi et al. 2009](#)).

En outre, cette dénervation induit une régulation à la hausse du taux d'ARNm de Nur77 dans les cellules du striatum, du côté intact du striatum. Cependant, du côté touché, le niveau de Nur77 et de dynorphine (marqueur de la voie de sortie striatale direct) diminue. Cette différence est en premier lieu due à une dénervation puis celle-ci augmente suite à un traitement par la L-dopa. Ces observations proposent que ces changements peuvent être la cause des effets secondaires à long terme de la L-dopa ([Levesque and Rouillard 2007](#), [Mahmoudi, Samadi et al. 2009](#)).

En effet, les souris Nur77 (-/-) présentent des troubles comportementaux diminués suite à une dénervation et à un traitement chronique à la L-dopa ([Levesque and Rouillard 2007](#), [Mahmoudi, Samadi et al. 2009](#)).

Il en ressort donc qu'une dénervation diminue le taux d'ARNm de Nur77, alors qu'un traitement chronique à la L-Dopa induit fortement la transcription de Nur77 ([Levesque and Rouillard 2007](#), [Mahmoudi, Samadi et al. 2009](#)).

Cette étude relève également que Nur77 peut être augmenté dans les cellules contenant de la dynorphine, par administration à la fois d'agonistes dopaminergiques D1 et D2 chez des rats. Ceci démontre que chez les rats 6-OHDA, l'augmentation de Nur77 dans la voie striatale indirecte peut être due à une modification dans la cascade de signalisation de la dopamine qui est en chute ([Levesque and Rouillard 2007](#), [Mahmoudi, Samadi et al. 2009](#)).

### **3.3 La relation Nur77/récepteur X des rétinoïdes dans la maladie de Parkinson**

Il existe une relation étroite entre RXR et Nur77 et celle-ci est liée à la régulation de la dopamine. RXR est un partenaire d'hétérodimérisation avec des récepteurs tels que le RAR (récepteur de l'acide rétinoïque) de l'hormone thyroïdienne, de la vitamine D3 ou encore le récepteur orphelin NGFI-B (Le facteur de croissance nerveuse IB). La liaison à RXR favorise la liaison aux éléments de réponses bien spécifiques ([Michaille 1998](#)).

Les récepteurs RAR et RXR sont reliés aux voies dopaminergiques par leur localisation dans les zones recevant des innervations dopaminergiques (striatum, noyau accumbens et le tubercule olfactif). D'ailleurs, des expériences sur des souris déficientes en RXR et RAR montrent une altération de la signalisation dopaminergique et une altération de la locomotion ainsi qu'une diminution des récepteurs D1 et D2 dans le striatum ([Levesque and Rouillard 2007](#), [Mahmoudi, Samadi et al. 2009](#)).

Des études montrent une importance des récepteurs nucléaires Nur77 et rétinoïde X receptor (RXR) dans la régulation du système dopaminergique ([Levesque and Rouillard 2007](#), [Mahmoudi, Samadi et al. 2009](#)).

Une fois Nur77 activé, il peut se lier en tant que monomère, homodimère ou hétérodimère avec RXR (voir figure 10). Nur77 a donc la particularité d'interagir avec RXR dans le système dopaminergique du cerveau afin d'induire une réponse. ([Levesque and Rouillard 2007](#), [Mahmoudi, Samadi et al. 2009](#)).

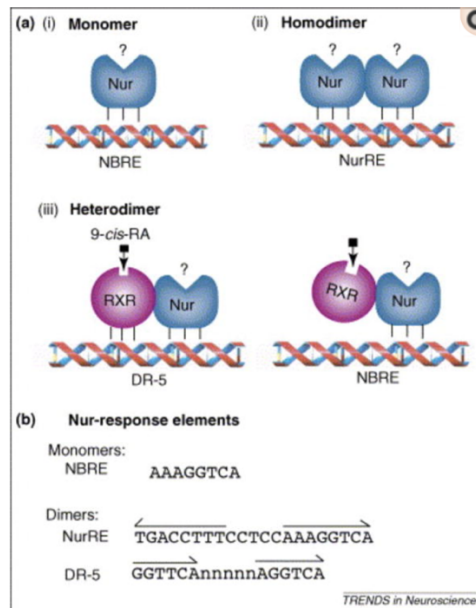


Figure 11: Schéma de l'hétérodimérisation de RXR et Nur77 ([Levesque and Rouillard 2007](#))

Les chercheurs remarquent que lors de la prise d'halopéridol, l'association de RXR avec Nur77 provoque de la dyskinésie. Et comme abordées plus tôt, les dyskinésies dues à la prise de la L- Dopa ont une similarité avec celles induites par les neuroleptiques ([Levesque and Rouillard 2007](#), [Mahmoudi, Samadi et al. 2009](#)).

Des analyses montrent que l'haloperidol (antipsychotique typique) induit une augmentation de la colocalisation de RXR et Nur77 dans les cellules striatales. Donc RXR peut moduler la réponse des antipsychotiques. Par exemple, chez la souris, les mouvements induit par l'halopéridol qui sont semblables à de la dyskinésie tardive chez l'homme, sont exagérés si un antagoniste de RXR est présent. Tandis que la présence d'un agoniste, dans ce cas-ci la DHA (acide docosahéaénoïque), réduit significativement la dyskinésie ([Levesque and Rouillard 2007](#), [Mahmoudi, Samadi et al. 2009](#)).

De là les chercheurs commencent à s'intéresser aux effets de la DHA, qui est un activateur endogène du RXR. Chez des singes sous MPTP, ils observent, que leur administrer de la DHA peut diminuer la gravité ou retarder l'apparition des dyskinésies induites par la L-Dopa. En effet, la prise simultanée de la DHA avec la L-dopa réduit les effets de dyskinésies induits par la L-Dopa chez les singes traités par MPTP, sans altérer l'effet pharmacologique de la L-dopa sur la maladie de Parkinson ([Levesque and Rouillard 2007](#), [Mahmoudi, Samadi et al. 2009](#)).

Cependant, le potentiel de DHA à diminuer la dyskinésie dépend de Nur77 car la DHA n'a eu aucune activité chez les souris *knock-out* Nur77. Cette activité est liée à l'activation du complexe Nur77/RXR, mais le mécanisme moléculaire impliqué dans la diminution de la dyskinésie reste mal compris. La DHA est donc une piste intéressante mais ne peut être utilisée telle quelle car la DHA peut avoir des effets néfastes sur la fonction cérébrale par le biais d'autres voies. Donc des recherches de molécules à partir de DHA (pour déterminer un pharmacophore et de là une molécule qu'on pourrait optimiser) ou de ligands de RXR plus sélectifs seront nécessaires afin de trouver un modulateur de RXR avec peu d'effets secondaires ([Levesque and Rouillard 2007](#), [Mahmoudi, Samadi et al. 2009](#)).

Toutes ses informations recueillies permettent de supposer que Nur77 et RXR sont impliqués dans une voie qui permet de limiter les altérations de la neurotransmission dopaminergique. Et cette voie peut être manipulée par des agonistes de RXR ([Levesque and Rouillard 2007](#), [Mahmoudi, Samadi et al. 2009](#)).

Outre qu'être un simple facteur de transcription, Nur77 est un récepteur nucléaire capable d'interagir avec RXR dans le cerveau et plus précisément au niveau du système dopaminergique ce qui fait de lui une cible particulièrement intéressante ([Levesque and Rouillard 2007](#), [Mahmoudi, Samadi et al. 2009](#)).

La cascade découlant de l'expression de Nur77 dans le SNC (Système nerveux centrale) reste peu connue et sachant qu'en dehors du cerveau, Nur77 peut être transloqué vers le noyau pour induire la mort cellulaire par apoptose. Des études doivent encore être faites pour observer l'impact que peut avoir l'activation de Nur77 dans le SNC car sa présence est obligatoire pour l'activité du RXR sur la régulation de la dopamine ([Levesque and Rouillard 2007](#), [Mahmoudi, Samadi et al. 2009](#)).

## 4 Conclusion

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative qui évolue progressivement. Elle touche principalement les personnes âgées de plus de 65 ans. Et jusqu'à présent aucun traitement ne peut permettre la guérison de la maladie. Seuls des traitements symptomatiques existent.

Dû au fait qu'aucun traitement curatif n'existe, que les conditions de vie des patients se dégradent et qu'il y a une augmentation permanente du nombre de personnes touchées, la recherche de traitements et de nouvelles pistes d'approches pour améliorer la qualité de vie des patients sont nécessaires.

D'où l'intérêt de Nur77, récepteur nucléaire, jouant un rôle dans l'apoptose et l'inflammation, deux phénomènes fortement suspectés d'être la cause de la dégénérescence neuronale. L'intérêt de Nur77 est important de part par sa localisation dans les aires riches en dopamine et la variation de son taux d'ARNm lors de la modulation du taux de dopamine.

Il a également été démontré que Nur77 est un facteur favorisant la mort neuronale en aggravant le dysfonctionnement mitochondrial et le stress du RE induit par une toxine, la MPTP. Cette aggravation mène sans retour possible à la mort cellulaire par apoptose. Et ainsi on favorise la diminution des neurones dopaminergiques.

De plus, La diminution du taux d'ARNm de Nur77 lors d'une dénervation et l'augmentation de ce taux lors de la prise de L-dopa, suggèrent que les effets secondaires délétères de la L-dopa pourraient être dus à cette variation. Et qu'en inhibant Nur77, on pourrait espérer retarder ainsi que diminuer les effets nuisibles de la L-Dopa à long terme, la perte des neurones dopaminergiques et ainsi améliorer l'efficacité des traitements déjà sur le marché autre que la L-dopa.

Enfin, il a été montré que l'hétérodimérisation de Nur77 avec RXR en présence d'un agoniste de RXR, la DHA, limite l'altération de la voie dopaminergique.

Ces différentes études montrent sans aucun doute qu'une relation entre Nur77 et la maladie de Parkinson existe et que cette relation peut être utilisée à l'avantage des scientifiques.

Une des pistes pour de nouvelles découvertes serait la cytosporone B, un agoniste de Nur77. En effet, nos connaissances actuelles sur la structure de cette molécule et son affinité va nous permettre de déterminer par cristallographie au rayon X la manière dont l'interaction avec Nur77 se déroule et les groupements nécessaires pour son activation. Et à l'aide de cela, on pourrait avoir la possibilité de déterminer un antagoniste pour bloquer les effets néfastes découlant de Nur77.

Une seconde piste serait au contraire trouver un analogue de la DHA afin d'activer RXR en présence de Nur77 et permettre ainsi d'améliorer l'activité des voies dopaminergiques.

Il serait intéressant d'investir du temps dans ses deux pistes afin de trouver un traitement qui réduirait la vitesse de dégradation de cette maladie ou encore les effets secondaires des traitements déjà présents. Mais des études sont encore nécessaires pour comprendre d'avantage le rôle de Nur77 dans les neurones dopaminergiques.

Pour conclure, Nur77 semble être impliqué dans le développement de la maladie de Parkinson et cette voie serait une piste intéressante pour de nouvelles recherches et découvertes afin de traiter la maladie de Parkinson.

## 5 Méthodologie

Pendant mes études, la maladie de Parkinson m'a particulièrement marqué par l'absence de traitement ralentissant la maladie ou la guérissant ainsi que la qualité de vie des patients.

J'ai commencé par aller sur Pubmed, et là j'ai utilisé MESH. J'y ai tapé « parkinson's disease » et « Orphan receptor ». De là je suis tombé sur de nombreux récepteurs et en approfondissant mes recherches par de la lecture, le récepteur Nur77 a attiré mon attention.

La suite s'est faite principalement sur des outils de recherches tels que Pubmed, science directe, ...

Les articles sur Nur77 et la maladie de parkinson n'étaient pas très nombreux. Cependant, il y'a quand même eu une sélection d'articles ou de parties d'articles. La sélection était surtout en fonction de l'intérêt de l'article pour mon sujet peu importe la date, le type d'analyse, ...En partant des premiers articles sur ce sujet jusqu'à aujourd'hui, j'ai essayé de réunir les informations principales et cruciales que j'ai pu retenir.

## 6 Bibliographies

- Aosaki, T., M. Miura, T. Suzuki, K. Nishimura and M. Masuda (2010). "Acetylcholine-dopamine balance hypothesis in the striatum: an update." Geriatr Gerontol Int **10 Suppl 1**: S148-157.
- Banno, A., S. P. Lakshmi, A. T. Reddy, S. C. Kim and R. C. Reddy (2019). "Key Functions and Therapeutic Prospects of Nur77 in Inflammation Related Lung Diseases." Am J Pathol **189**(3): 482-491.
- Blandini, F., G. Nappi, C. Tassorelli and E. Martignoni (2000). "Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease." Prog Neurobiol **62**(1): 63-88.
- Brady, S. F., M. M. Wagenaar, M. P. Singh, J. E. Janso and J. Clardy (2000). "The cytosporones, new octaketide antibiotics isolated from an endophytic fungus." Org Lett **2**(25): 4043-4046.
- Burkhard P. R. , V. J.-G., Vingerhoets J.-G. (2005). "Traitement actuel de la maladie de Parkinson : difficultés et controverses." Revue Médical Suisse **1**.
- Calabresi, P., A. Stefani, N. B. Mercuri and G. Bernardi (1989). "Acetylcholine-dopamine balance in striatum: is it still a target for antiparkinsonian therapy?" EXS **57**: 315-321.
- Chen, C., D. M. Turnbull and A. K. Reeve (2019). "Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease-Cause or Consequence?" Biology (Basel) **8**(2).
- Chen, L. W. a. L. (2018). "Characteristics of Nur77 and its ligands as potential anticancer compound." Molecular medicine reports **18**: 4793-4801.
- Colla, E. (2019). "Linking the Endoplasmic Reticulum to Parkinson's Disease and Alpha-Synucleinopathy." Front Neurosci **13**: 560.
- Collaborators, G. B. D. P. s. D. (2018). "Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016." Lancet Neurol **17**(11): 939-953.
- Corti, O., C. Hampe, F. Darios, P. Ibanez, M. Ruberg and A. Brice (2005). "Parkinson's disease: from causes to mechanisms." C R Biol **328**(2): 131-142.
- Ebadi, M., S. K. Srinivasan and M. D. Baxi (1996). "Oxidative stress and antioxidant therapy in Parkinson's disease." Prog Neurobiol **48**(1): 1-19.
- Emamzadeh, F. N. and A. Surguchov (2018). "Parkinson's Disease: Biomarkers, Treatment, and Risk Factors." Front Neurosci **12**: 612.
- Faure, S. (Avril 2008). "Les antiparkinsoniens anticholinergiques." Actualités pharmaceutiques **Vol 47**(Issue 473): 41-43.
- Galvan, A. and T. Wichmann (2008). "Pathophysiology of parkinsonism." Clin Neurophysiol **119**(7): 1459-1474.
- Gao, H., Z. Chen, Y. Fu, X. Yang, R. Weng, R. Wang, J. Lu, M. Pan, K. Jin, C. McElroy, B. Tang, Y. Xia and Q. Wang (2016). "Nur77 exacerbates PC12 cellular injury in vitro by aggravating mitochondrial impairment and endoplasmic reticulum stress." Sci Rep **6**: 34403.
- Goetz, C. G. (2011). "The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies." Cold Spring Harb Perspect Med **1**(1): a008862.
- Grabli, D. (2017). Presse Med **46**(2 Pt 1): 187-194.
- Hazel, T. G., D. Nathans and L. F. Lau (1988). "A gene inducible by serum growth factors encodes a member of the steroid and thyroid hormone receptor superfamily." Proc Natl Acad Sci U S A **85**(22): 8444-8448.
- Hinz, M., A. Stein, T. Cole, B. McDougall and M. Westaway (2016). "Parkinson's disease managing reversible neurodegeneration." Neuropsychiatr Dis Treat **12**: 763-775.

Hubble, J. P., T. Cao, R. E. Hassanein, J. S. Neuberger and W. C. Koller (1993). "Risk factors for Parkinson's disease." Neurology **43**(9): 1693-1697.

Lee, S. O., U. H. Jin, J. H. Kang, S. B. Kim, A. S. Guthrie, S. Sreevalsan, J. S. Lee and S. Safe (2014). "The orphan nuclear receptor NR4A1 (Nur77) regulates oxidative and endoplasmic reticulum stress in pancreatic cancer cells." Mol Cancer Res **12**(4): 527-538.

Levesque, D. and C. Rouillard (2007). "Nur77 and retinoid X receptors: crucial factors in dopamine-related neuroadaptation." Trends Neurosci **30**(1): 22-30.

Liu, J., G. H. Wang, Y. H. Duan, Y. Dai, Y. Bao, M. Hu, Y. Q. Zhou, M. Li, F. Jiang, H. Zhou, X. S. Yao and X. K. Zhang (2017). "Modulation of the Nur77-Bcl-2 apoptotic pathway by p38alpha MAPK." Oncotarget **8**(41): 69731-69745.

Liu, J. J., H. N. Zeng, L. R. Zhang, Y. Y. Zhan, Y. Chen, Y. Wang, J. Wang, S. H. Xiang, W. J. Liu, W. J. Wang, H. Z. Chen, Y. M. Shen, W. J. Su, P. Q. Huang, H. K. Zhang and Q. Wu (2010). "A unique pharmacophore for activation of the nuclear orphan receptor Nur77 in vivo and in vitro." Cancer Res **70**(9): 3628-3637.

Maheux, J., I. Ethier, C. Rouillard and D. Levesque (2005). "Induction patterns of transcription factors of the nur family (nurr1, nur77, and nor-1) by typical and atypical antipsychotics in the mouse brain: implication for their mechanism of action." J Pharmacol Exp Ther **313**(1): 460-473.

Mahmoudi, S., P. J. Blanchet and D. Levesque (2013). "Haloperidol-induced striatal Nur77 expression in a non-human primate model of tardive dyskinesia." Eur J Neurosci **38**(1): 2192-2198.

Mahmoudi, S., P. Samadi, F. Gilbert, B. Ouattara, M. Morissette, L. Gregoire, C. Rouillard, T. Di Paolo and D. Levesque (2009). "Nur77 mRNA levels and L-Dopa-induced dyskinesias in MPTP monkeys treated with docosahexaenoic acid." Neurobiol Dis **36**(1): 213-222.

Martignoni, E., F. Blandini, L. Godi, S. Desideri, C. Pacchetti, F. Mancini and G. Nappi (1999). "Peripheral markers of oxidative stress in Parkinson's disease. The role of L-DOPA." Free Radic Biol Med **27**(3-4): 428-437.

Michaille, J. J. (1998). "Les RXR ne sont pas des partenaires d'hétérodimérisation purement passifs." médecine/sciences **14**.

Miller, I. N. and A. Cronin-Golomb (2010). "Gender differences in Parkinson's disease: clinical characteristics and cognition." Mov Disord **25**(16): 2695-2703.

Omura, T., M. Kaneko, Y. Okuma, K. Matsubara and Y. Nomura (2013). "Endoplasmic reticulum stress and Parkinson's disease: the role of HRD1 in averting apoptosis in neurodegenerative disease." Oxid Med Cell Longev **2013**: 239854.

Ovallath, S. and B. Sulthana (2017). "Levodopa: History and Therapeutic Applications." Ann Indian Acad Neurol **20**(3): 185-189.

Park, J. S., R. L. Davis and C. M. Sue (2018). "Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease: New Mechanistic Insights and Therapeutic Perspectives." Curr Neurol Neurosci Rep **18**(5): 21.

Pifl, C., S. J. Kish and O. Hornykiewicz (2012). "Thalamic noradrenaline in Parkinson's disease: deficits suggest role in motor and non-motor symptoms." Mov Disord **27**(13): 1618-1624.

Poewe, W., K. Seppi, C. M. Tanner, G. M. Halliday, P. Brundin, J. Volkman, A. E. Schrag and A. E. Lang (2017). "Parkinson disease." Nat Rev Dis Primers **3**: 17013.

Pouyat, J. (2017). "Maladie de Parkinson : l'alimentation préventive." La nutrition.

Recasens, A., B. Dehay, J. Bove, I. Carballo-Carbajal, S. Dovero, A. Perez-Villalba, P. O. Fernagut, J. Blesa, A. Parent, C. Perier, I. Farinas, J. A. Obeso, E. Bezard and M. Vila (2014).

"Lewy body extracts from Parkinson disease brains trigger alpha-synuclein pathology and neurodegeneration in mice and monkeys." *Ann Neurol* **75**(3): 351-362.

Rizzi, G. and K. R. Tan (2017). "Dopamine and Acetylcholine, a Circuit Point of View in Parkinson's Disease." *Front Neural Circuits* **11**: 110.

Schindler, A. J. and R. Schekman (2009). "In vitro reconstitution of ER-stress induced ATF6 transport in COPII vesicles." *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**(42): 17775-17780.

Simola, N., M. Morelli and A. R. Carta (2007). "The 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease." *Neurotox Res* **11**(3-4): 151-167.

Smith, W. W., H. Jiang, Z. Pei, Y. Tanaka, H. Morita, A. Sawa, V. L. Dawson, T. M. Dawson and C. A. Ross (2005). "Endoplasmic reticulum stress and mitochondrial cell death pathways mediate A53T mutant alpha-synuclein-induced toxicity." *Hum Mol Genet* **14**(24): 3801-3811.

Spehlmann, R. and S. M. Stahl (1976). "Dopamine acetylcholine imbalance in Parkinson's disease. Possible regenerative overgrowth of cholinergic axon terminals." *Lancet* **1**(7962): 724-726.

Tan, S., M. Wood and P. Maher (1998). "Oxidative stress induces a form of programmed cell death with characteristics of both apoptosis and necrosis in neuronal cells." *J Neurochem* **71**(1): 95-105.

Wu, L. and L. Chen (2018). "Characteristics of Nur77 and its ligands as potential anticancer compounds (Review)." *Mol Med Rep* **18**(6): 4793-4801.

Zhan, Y., X. Du, H. Chen, J. Liu, B. Zhao, D. Huang, G. Li, Q. Xu, M. Zhang, B. C. Weimer, D. Chen, Z. Cheng, L. Zhang, Q. Li, S. Li, Z. Zheng, S. Song, Y. Huang, Z. Ye, W. Su, S. C. Lin, Y. Shen and Q. Wu (2008). "Cytosporone B is an agonist for nuclear orphan receptor Nur77." *Nat Chem Biol* **4**(9): 548-556.

#### Sites internet

1. Cours de psychologie. "La maladie de Parkinson" [En ligne].  
<https://courspsycho.blog4ever.com/la-maladie-de-parkinson?fbclid=IwAR2jMTry9e5qXPLymP79IJisW7YPuqcOBjIAI6ZUBw3yAiev4czkOIIYA20> (Page consultée le 2 novembre 2019).
2. Médecine/science. "la réponse UPR". [En ligne]. (Volume 23, Number 3, Mars 2007).  
[https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2007/04/medsci2007233p291/medsci2007233p291.html](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2007/04/medsci2007233p291/medsci2007233p291.html) (Page consultée le 3 Août 2020)
3. memorang. "The basal ganglia structure and function". [En ligne].  
<https://www.memorangapp.com/flashcards/101425/The+Basal+Ganglia+Structure+and+Function/?fbclid=IwAR2NMcPuZm6F3EbSHNeqps-sUbsH4CQT1H4OkHWg4ldYzUtGUvB9iNIZ7Bk#review> (Page consultée le 2 novembre 2019).
4. Site du College National de Pharmacologie Médicale. "L-Dopa". [En ligne].(mai 2019).<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/l-dopa> (Page consultée le 18 avril 2020)

5. U.S national library of medicine. "substance name xanthone". [En ligne].  
<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/90-47-1>(Page consultée le 2 décembre 2019)

La maladie de Parkinson, est une pathologie neurodégénérative à laquelle des traitements existent. Cependant, ces traitements ne permettent pas guérison ni ne retarde la maladie de Parkinson. Ce sont uniquement symptomatique. Il serait donc intéressant de promouvoir de nouvelles pistes.

En effet une de ses pistes est Nur77, un récepteur orphelin, retrouvé de manière importante dans les zones riches en dopamine dans le cerveau.

Ce mémoire rappellera, les aspects généraux de la maladie de Parkinson et présentera le récepteur Nur77.

Ensuite, de nombreuses liaisons entre la maladie de Parkinson et Nur77 vont être fait à l'aide de nombreuse études afin de démontré l'existence d'une relation entre les deux.

Enfin, on va conclure en vérifiant la véracité de cette liaison et si elle pourrait d'une manière ou d'une autre être une nouvelle piste intéressante.

Parkinson's disease is a neurodegenerative pathology which has, nowadays, some treatments. However, those treatments are not curative or delay Parkinson's disease. These are called symptomatic treatments. It would therefore be interesting to promote new ways.

Indeed, one of these new ways implicates Nur77, an orphan receptor, found massively in most of the brain's tissues including dopaminergic zones.

This work reminds the general aspects of Parkinson's disease and present the Nur77 receptor and its role in the dopaminergic process.

Then, some link will be established between Parkinson's disease and Nur77 thanks to a lot of studies which tried to show the implication of Nur77 in the dopaminergic diseases.

In the end, we will conclude on the real impact of this new way of treatment, and if it is going to be a promising pathway against Parkinson's disease.