



Dégénérescence, régénérescence : un espoir thérapeu- tique pour la maladie de Parkinson

Rev Med Suisse 2006 ; 2 : 1158-62

C. Wider
P. R. Burkhard
A. Sajadi
F. J. G. Vingerhoets

Drs Christian Wider et
François J. G. Vingerhoets
Service de neurologie
Dr Ali Sajadi
Service de neurochirurgie
CHUV, 1011 Lausanne
christian.wider@chuv.ch
francois.vingerhoets@chuv.ch
Ali.Etemad-Sajadi@chuv.ch

Dr Pierre R. Burkhard
Service de neurologie
HUG, 1211 Genève 14
pierre.burkhard@hcuge.ch

Neuronal death and growth factors : new therapeutic approaches in Parkinson's disease

Neurodegenerative disorders represent a major and growing cause of morbidity and mortality in our populations, and a therapeutic challenge for the years to come. This paper reviews the mechanisms implicated in neuronal death, focusing on the model of Parkinson's disease. Available data are critically presented, and oriented in a therapeutic perspective. Neuroprotective strategies are mentioned, along with stem cell transplantation, growth factor production and gene therapy.

Les maladies neurodégénératives ont une importance croissante dans nos sociétés, et représentent un défi thérapeutique majeur pour les années à venir. Cet article passe en revue l'état des connaissances actuelles sur les mécanismes impliqués dans la mort neuronale, en mettant un accent particulier sur la maladie de Parkinson. Les données de la littérature sont présentées de façon critique et discutées dans une perspective thérapeutique. En particulier, les stratégies faisant appel à des mécanismes de neuroprotection sont développées, de même que l'implantation de cellules souches, la production de facteurs de croissance et la thérapie génique.

INTRODUCTION

L'importance médicale et socio-économique des maladies neurodégénératives ne cesse de croître dans nos sociétés vieillissantes, qui payent ainsi un lourd tribut en termes de morbidité et de mortalité. Il s'agit le plus souvent d'affections progressives qui conduisent à des limitations aux plans moteur et neuropsychologique, dont les exemples les plus fréquents et connus sont la maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie de Parkinson (MP). Le dénominateur commun à ces maladies est la mort neuronale, dont la distribution anatomique détermine le type de symptomatologie qui est au premier plan. Ainsi, la compréhension des mécanismes impliqués dans la croissance, la survie et la mort neuronale est d'une importance fondamentale : elle permet d'approfondir nos connaissances des facteurs à l'origine des maladies neurodégénératives, et de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

En effet, dans la MP, les traitements actuels s'articulent autour des médicaments dopaminergiques et de la stimulation intracérébrale à haute fréquence, qui n'agissent pas sur l'évolution de la maladie. L'intérêt est ainsi grand de pouvoir développer des moyens pour inhiber la dégénérescence ou stimuler la régénérescence neuronale.

Cet article se propose de passer en revue les aspects principaux qui sous-tendent la survie et la mort des neurones, en particulier dans la MP, et d'aborder les conséquences présentes et futures sur le développement de nouveaux traitements.

LA MORT NEURONALE : LE MODÈLE DE LA MALADIE DE PARKINSON

La MP est caractérisée au plan pathologique par la dégénérescence sélective de certains systèmes neuronaux du tronc cérébral notamment, mais pas exclusivement, des neurones dopaminergiques situés dans la partie compacte de la substance noire (SNc), associée à l'apparition d'inclusions intracytoplasmiques composées de protéines agrégées, les corps de Lewy.¹ Ces neurones se projettent sur le striatum, et le déficit dopaminergique induit par leur disparition conduit à une

désinhibition du noyau sous-thalamique (NST), de la partie interne du globus pallidus (GPi) et de la substance noire réticulée (SNr), élément central dans le développement du parkinsonisme (figure 1).²

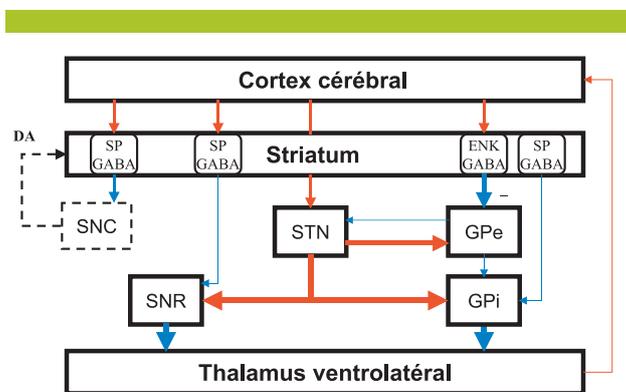


Figure 1. Schéma simplifié des circuits des ganglions de la base impliqués dans la MP

La dégénérescence de la substance noire compacte (SNc) provoque une diminution de dopamine (DA) au niveau du striatum, ce qui conduit à la désinhibition du noyau sous-thalamique (NST), du globus pallidus interne (GPi) et de la substance noire réticulée (SNr). Ce déséquilibre a pour conséquence une inhibition du thalamus ventrolatéral qui ne stimule plus suffisamment le cortex frontal. En rouge : stimulation glutamatergique ; en bleu : inhibition gabaergique. GPe : globus pallidus externe. GABA : gamma amino butyric acid. SP : substance P. ENK : enképhaline.

Stress oxydatif

Son importance dans la dégénérescence nigrostriée a été suspectée par le fait qu'au cours du métabolisme physiologique de la dopamine (DA), des radicaux libres cytotoxiques et d'autres réactifs oxydants sont susceptibles d'être libérés. Ces radicaux peuvent être formés en excès dans certaines conditions, notamment lors d'une augmentation du métabolisme de la DA (formation d' H_2O_2), d'un déficit en glutathion (diminution de la transformation du H_2O_2) ou d'un excès en fer ferreux (Fe^{2+}). A l'état naturel, plusieurs molécules concourent à l'élimination de ces réactifs oxydés, notamment le glutathion, les enzymes glutathion peroxydase et superoxyde dismutase, l'acide ascorbique et la vitamine E. Parmi eux, la concentration de glutathion est clairement diminuée dans la SNc des patients parkinsoniens, ce qui pourrait altérer le métabolisme de H_2O_2 et promouvoir la production de radicaux libres, particulièrement en présence d'un excès de fer.³ L'origine de ce déficit en glutathion n'est pas connue dans le détail, mais l'on a notamment incriminé la buthionine sulfoximine, qui en inhibe la synthèse.

Le contenu total en fer est augmenté dans la SNc des patients parkinsoniens, et, compte tenu de ses propriétés oxydantes, il est suspecté qu'il s'agisse principalement de la forme Fe^{2+} .⁴ Enfin, de nombreux produits résultant de la peroxydation des lipides⁵ et des protéines⁶ sont retrouvés en excès dans la SNc des patients atteints de MP, témoignant de l'action des réactifs oxydants.

Complexe mitochondrial I

Une diminution de l'activité du complexe mitochondrial I a été rapportée à l'examen pathologique de cerveaux de

patients parkinsoniens.⁷ Or, l'injection de 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP), une toxine qui provoque une atteinte qui mime la MP, induit la mort des cellules nigrostriées au travers d'une inhibition sélective de ce complexe,⁸ suggérant un rôle dans la MP. D'autres inhibiteurs du complexe I, notamment la roténone et le paraquat, sont aussi capables d'induire la mort des cellules nigrostriées.

Excitotoxicité

Ce mécanisme de mort neuronale s'exerce avant tout en présence d'une transmission glutamatergique augmentée, menant à un afflux intracellulaire de calcium, et à l'activation d'enzymes qui conduisent à la mort de la cellule. La SNc est riche en récepteurs glutamatergiques. Or, dans la MP, le déficit dopaminergique conduit à une désinhibition du NST, dont les projections glutamatergiques sur la SNc se trouvent ainsi fortement stimulées, ce qui induirait la perte de neurones nigrostriés.⁹ L'excitotoxicité est également favorisée par des molécules telles que l'oxyde nitrique (NO), dont les concentrations intracellulaires sont augmentées par l'action du glutamate.¹⁰

Facteurs trophiques et apoptose

Il existe des évidences en faveur d'une activation de la microglie et des astrocytes chez les patients parkinsoniens. Or, l'activation des astrocytes par le lipopolysaccharide provoque la libération de cytokines, de glutamate, de NO et de réactifs oxydants, et induit une diminution parallèle de production des facteurs neurotrophiques BDNF (*Brain cell line-derived*) et GDNF (*Glial cell line-derived neurotrophic factors*).¹¹ En outre, l'administration de GDNF par vecteur lentiviral protège les singes de la dégénérescence nigrostriée induite par le MPTP.¹²

L'apoptose, ou « mort neuronale programmée » est déclenchée in vivo entre autre par la diminution des facteurs trophiques. In vitro, elle peut être induite par diverses substances, souvent en faibles concentrations, notamment la lévodopa (LD), la DA, une déplétion en glutathion, un excès de fer, le MPTP, la 6-hydroxydopamine (6-OHDA), divers produits pro-oxydants, et les inhibiteurs du complexe mitochondrial I. Les voies impliquées convergent vers l'activation de protéines telles que les caspases 3 et 7, aboutissant à la mort de la cellule.¹³ Dans le cerveau adulte, où il est nécessaire que les neurones survivent durant toute la vie de l'organisme, ces mécanismes sont inhibés par de nombreux « freins », tels que les protéines des familles *bcl 2* ou *HSP40* et *HSP70*. Ces dernières constituent autant de cibles pour de nouvelles stratégies thérapeutiques, notamment par l'apport de gènes induisant ou favorisant leur synthèse, au travers de substances ressemblant à ces molécules, ou par des facteurs neurotrophiques.

Voirie cellulaire

L'équilibre homéostatique de la cellule est intimement lié à sa capacité de se débarrasser de certaines protéines, afin d'éviter leur agrégation et la formation d'inclusions intracellulaires pouvant conduire à la mort neuronale. Le système ubiquitine-protéasome (UPS) permet de lier les protéines

marquées, de les dégrader en peptides réutilisables, et de recycler les monomères d'ubiquitine (figure 2). Le système peut subir une régulation positive en cas d'augmentation de la quantité de protéines à éliminer. Dans certains cas, ces dernières forment des amas (agrégomes) afin de minimiser leur impact homéostatique. Il est intéressant de noter que les corps de Lewy, qui ont longtemps été considérés comme la cause de la mort neuronale dans la MP, ont également un rôle protecteur pour la cellule, par «l'emballage» de protéines qui n'ont pas pu être dégradées de façon adéquate.

Plusieurs formes génétiques de MP découvertes au cours des dernières années, dont les mutations de l' α -synucléine (PARK 1),¹⁴ fournissent des arguments additionnels à l'hypothèse d'un dysfonctionnement ou d'une insuffisance de l'UPS, provoquant l'accumulation de protéines et la mort de la cellule.¹⁵ Dans le cas de la parkine (PARK 2), dont les nombreuses mutations sont responsables d'un parkinsonisme juvénile autosomique récessif, l'activité ubiquitine ligase E3 favorise la poly-ubiquitination des protéines, étape nécessaire à leur dégradation par le protéasome (figure 2).¹⁶ Une forme particulière de MP autosomique dominante est induite par la mutation du gène UCHL-1 (PARK 5). Le produit est une ubiquitine C terminal hydrolase, impliquée dans le recyclage de poly-ubiquitine en monomères d'ubiquitine, qui sont dès lors réutilisables et disponibles pour un nouveau cycle de catabolisme protéique.¹⁷ Finalement, des évidences existent qui suggèrent un dysfonctionnement de l'UPS dans les formes sporadiques de la MP, où l'on peut notamment démontrer une réduction de la sous-unité α du protéasome 20S.¹⁸

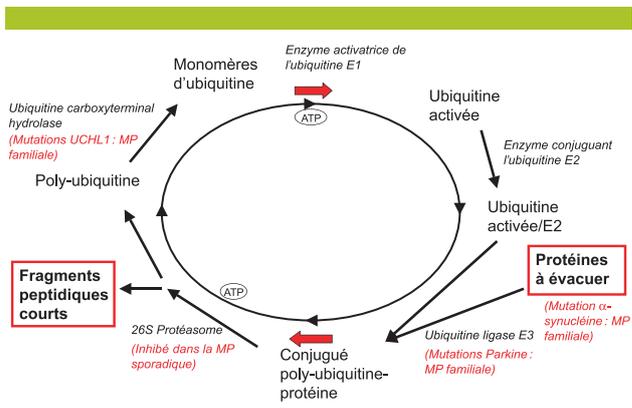


Figure 2. Schéma du système ubiquitine-protéasome, qui permet la dégradation des protéines dont la cellule doit se débarrasser

En rouge: les altérations connues qui favorisent ou causent la maladie de Parkinson (MP).

NEUROPROTECTION

Les études qui tentent de démontrer un effet neuroprotecteur dans la MP se heurtent à la difficulté majeure de le séparer, s'il existe, d'un éventuel effet symptomatique de la substance, et de la progression naturelle de la maladie. Dans les années 80-90, de grands espoirs sont nés des études sur la sélégiline. Il s'agit d'un inhibiteur irréversible de la monoamine oxydase B (MAO-B), qui est l'un des deux enzymes qui catabolisent la DA. L'observation d'un effet

préventif sur le parkinsonisme induit par injection de MPTP est à l'origine de la grande étude Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism (DATATOP).^{19,20} Cependant, et bien que le débat ne soit pas complètement clos, l'effet bénéfique rapporté au début de l'étude correspond le plus probablement au faible effet symptomatique du médicament, et non à un véritable effet neuroprotecteur. Il a été suggéré que cette absence d'effet neuroprotecteur de la sélégiline soit liée au fait que son métabolisme génère des dérivés amphétaminiques, qui contrent ses effets antiapoptotiques.²¹ La rasagiline est une substance proche de la sélégiline, dont le métabolisme présente l'avantage de ne pas générer de dérivés amphétaminiques. Elle a ainsi récemment été évaluée avec des résultats encourageants,²² mais une étude critique des résultats a montré qu'aucun effet sur la progression de la maladie ne pouvait être démontré.

Le coenzyme Q-10, une substance aux propriétés acceptées d'électrons du complexe mitochondrial I, a montré des résultats prometteurs dans une étude.²³

Le rationnel en faveur de l'utilisation de substances aux propriétés antiglutamatergiques, mentionné plus haut, a conduit à l'évaluation notamment de l'amantadine, de la mémantine et de la budipine avec des résultats prometteurs bien que sujets à discussion.

Le National institute of neurological disorders and stroke (NINDS) aux Etats-Unis encourage actuellement des programmes d'évaluation de plusieurs substances desquelles l'on peut espérer une modification de l'histoire naturelle de la MP, notamment la caféine, le coenzyme Q-10, la créatine, les œstrogènes, le ganglioside GM1, la minocycline, la nicotine, la rasagiline, la sélégiline, le ropinirole et le pramipexole.²⁴

GLIAL CELL LINE-DERIVED NEUROTROPHIC FACTORS (GDNF)

Il s'agit d'un facteur qui a un puissant effet neuroprotecteur et régénératoire sur les cellules dopaminergiques. In vivo, il protège ces cellules contre les lésions produites par l'administration de 6-OHDA, ainsi que de MPTP.^{25,26} Suite à des résultats encourageants chez le singe,²⁷ une étude à large échelle chez l'homme a été réalisée en 1999 par administration intraventriculaire de GDNF, mais elle a dû être interrompue en raison d'effets secondaires et surtout de l'absence d'amélioration clinique des patients.²⁸ Suite à cela, une étude ouverte a montré des résultats excellents par l'administration de GDNF directement dans le striatum chez cinq patients, avec une amélioration de 39% à une année du score UPDRS moteur (score de sévérité du parkinsonisme), de 61% des activités de la vie quotidienne, et de 64% des dyskinésies.²⁹ Malheureusement, une étude randomisée en double aveugle réalisée par la suite sur 34 patients n'a montré aucun bénéfice.³⁰

Délivré de façon continue directement dans le parenchyme striatal, à partir de cellules modifiées génétiquement et encapsulées, le GDNF a permis de prévenir la perte d'immunoréactivité tyrosine hydroxylase (TH) dans la SNc de rats après axotomie unilatérale du faisceau basal médian, et de diminuer le comportement de rotation de l'animal



après administration d'amphétamines, un effet attribué au *sprouting* des dendrites de la SNc.³¹ Cette technique fait appel à l'implantation de microcapsules dont la perméabilité est déterminée de façon à laisser sortir le GDNF, à laisser entrer les substances nutritives, mais sans permettre d'interaction avec le système immunitaire du sujet, évitant ainsi les phénomènes de rejet.³² Chez le rat, un effet favorable durable peut se développer même lorsque la période de libération du GDNF est raccourcie par l'ablation prématurée des capsules.³³

Une autre stratégie pour délivrer du GDNF dans le *striatum* repose sur l'utilisation d'un vecteur viral, sous forme de virus modifiés pour produire du GDNF humain et dont la réplication est réprimée.³⁴ Par l'utilisation d'un vecteur lentiviral pour délivrer le GDNF dans le *striatum* de singes rendus parkinsoniens par l'administration de MPTP, on a pu démontrer une réversibilité de l'atteinte clinique, une augmentation de la fonction dopaminergique, et la prévention de la dégénérescence nigrostriée.¹²

CELLULES SOUCHES

Les cellules souches ont le potentiel de se diviser et de se différencier en cellules spécialisées. Contrairement à ce qui a longtemps été rapporté, le cerveau adulte comporte une faible proportion de cellules toujours capables de se diviser et de se différencier en neurones, principalement au niveau de la zone subventriculaire et dans le gyrus dentelé de l'hippocampe. Les principales stratégies thérapeutiques utilisant des cellules souches sont le *recrutement* (stimulé par différents moyens, notamment des facteurs de croissance, la division et la différenciation de cellules souches de l'hôte), et le *remplacement* (transplantation de cellules souches). Les cellules souches présentent l'avantage d'être cultivables et peuvent ainsi être produites en grande quantité. Des résultats encourageants ont été rapportés concernant leur différenciation en cellules dopaminergiques.³⁵

La MP se prête particulièrement bien à la stratégie d'implantation de cellules souches en raison du caractère très localisé de la dégénérescence neuronale du moins au début, par opposition à la perte plus diffuse dans la MA. Il a été montré que des cellules embryonnaires dopaminergiques implantées pouvaient non seulement survivre, stocker de la DA et faire des synapses autour d'elles, mais également apporter un bénéfice cliniquement mesurable.³⁶ Dans une étude randomisée en double aveugle, une amélioration de 18% de la partie motrice du score UPDRS *off medication* a été retrouvée à douze mois chez les patients implantés, et non chez les patients non implantés.³⁷ Cette amélioration atteignait même 34% chez les sujets implantés de moins de 65 ans. Des dyskinésies importantes sont survenues dans l'évolution chez 15% des patients, malgré une réduction ou un arrêt du traitement de LD. Dans la seconde étude randomisée publiée à ce jour, il n'y a pas eu de bénéfice significatif chez les patients traités. Par contre, des dyskinésies importantes ont également constitué un problème majeur, cette fois chez 56% des patients.³⁸ De façon intéressante, ces dyskinésies semblent survenir aussi dans les phases *off medication*, ce qui n'est pas l'habitude. L'une des hypothèses

avancées est une croissance incontrôlée des fibres du greffon aboutissant à un excès de DA. A noter que dans ces deux études, les examens PET à la fluoro-dopa ont démontré une captation plus importante chez les patients opérés, témoignant de cellules greffées fonctionnelles.

THÉRAPIE GÉNIQUE

Les principales stratégies de thérapie génique se divisent en *ex vivo* (un vecteur modifie des cellules qui ne seront transplantées à l'hôte que dans un deuxième temps) et *in vivo* (le vecteur est directement introduit dans les cellules de l'hôte). Parmi les vecteurs viraux, les virus adéno-associés (*Recombinant adenoassociated virus* = AAV) sont des adénovirus auxquels on a enlevé plus de 90% de leur matériel génétique, et qui ont la capacité d'infecter des cellules mitotiques et postmitotiques, ce qui les rend très intéressants pour les maladies du SNC. Les lentivirus présentent des avantages similaires. Les connaissances croissantes des voies métaboliques et des protéines impliquées dans la neurodégénérescence, en particulier pour la MP, ont permis d'identifier plusieurs cibles prometteuses, et plusieurs protocoles ont été réalisés chez l'animal, avec parfois des résultats très encourageants. Cependant, une seule étude préliminaire a débuté chez l'homme, qui a tenté le transfert dans le noyau sous-thalamique (NST) du gène GAD (*Glutamic acid decarboxylase*), dans le but de stimuler ces neurones à produire davantage de GABA, un neurotransmetteur inhibiteur, à la place du glutamate, exciteur, afin de diminuer les conséquences de l'hyperactivité de ce noyau dans la MP.³⁹ Cette étude est cependant très controversée pour des motifs de sécurité, en raison du manque de données chez l'animal, et surtout car l'on dispose déjà, avec la stimulation à haute fréquence du NST, d'un moyen sûr et efficace d'inhiber le NST.

Thérapie génique transvasculaire

Il s'agit de l'administration intraveineuse d'un vecteur contenant du matériel génétique, et apte à le délivrer spécifiquement dans le parenchyme cérébral, en passant au travers de la barrière hémato-encéphalique. Chez le rat rendu parkinsonien par l'administration de 6-OHDA, le développement d'un vecteur immunoliposomique de 100 nm contenant le DNA de l'enzyme TH (nécessaire à la synthèse de dopamine) a permis, suite à son injection intraveineuse, de normaliser les taux d'activité TH au niveau striatal.⁴⁰

Plusieurs remparts existent au développement d'essais humains de thérapie génique dans les maladies neurodégénératives (tableau 1). Cependant, les travaux de recherche en cours dont les résultats préliminaires sont prometteurs permettront vraisemblablement à moyen terme d'en surmonter un certain nombre, ce qui devrait engendrer un essor considérable pour ces traitements prometteurs.

CONCLUSION

Au cours des dernières décennies, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes impliqués dans la dégénérescence et la régénérescence des neurones, ouvrant la perspective de traitements préven-



Tableau 1. Principaux éléments dont la clarification permettrait d'ouvrir la voie à des essais cliniques en thérapie génique pour les maladies neurodégénératives

- 1 Etablir la preuve de l'expression génique à long terme
- 2 Déterminer le site d'injection optimal ainsi que les doses adaptées
- 3 Trouver des promoteurs qui permettent de réguler après coup l'activité du gène
- 4 Patients à enrôler : les patients avancés dans la maladie ont déjà souvent subi une perte neuronale importante ; les patients en début de maladie sont moins enclins à essayer de nouveaux traitements «invasifs»

tifs, voire curatifs pour les maladies neurodégénératives. Jusqu'à présent, aucun médicament ou traitement chirurgical n'a démontré d'effet neuroprotecteur qui soit accepté de

façon unanime dans la MP. Cependant, de nombreuses études sont en cours, et la révolution thérapeutique qui verra un changement de paradigme dans les stratégies de traitement des maladies neurodégénératives est en marche! ■

Implications pratiques

- Les maladies neurodégénératives sont de plus en plus fréquentes dans nos sociétés vieillissantes et n'ont pour l'heure pas de traitement préventif ou curatif
- Les stratégies thérapeutiques actuelles, bien que très efficaces sur les symptômes moteurs de la MP, aboutissent à terme à des complications liées à la progression de la maladie
- La poursuite des efforts dans les domaines de la recherche fondamentale et des essais cliniques tend à développer des traitements capables de modifier le cours de la MP et d'autres affections neurodégénératives

Bibliographie

- 1 Forno S. Pathology of Parkinson's disease. In : Marsden CD, Fahn S, eds. Movement disorders, neurology 2. Cornwall: Butterworth Scientific, 1981:21-40.
- 2 * Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. N Engl J Med 1998;339:1044-53.
- 3 Sian J, Dexter DT, Lees AJ, et al. Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia. Ann Neurol 1994;36:348-55.
- 4 Olanow CW, Youdim MHB. Iron and neurodegeneration: Prospects for neuroprotection. In : Olanow CW, Jenner P, Youdim MHB, eds. Neurodegeneration and neuroprotection in Parkinson's disease. London: Academic Press, 1996:55-67.
- 5 Dexter DT, Holley AE, Flitter WD, et al. Increased levels of lipid hydroperoxides in the parkinsonian substantia nigra: An HPLC and ESR study. Mov Disord 1994;9:92-7.
- 6 Alam ZI, Daniel SE, Lees AJ, et al. A generalised increase in protein carbonyls in the brain in Parkinson's but not incidental Lewy body disease. J Neurochem 1997;69:1326-9.
- 7 Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, et al. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. J Neurochem 1990;54:823-7.
- 8 Nicklas WJ, Saporito M, Basma A, Geller HM, Heikkilä RE. Mitochondrial mechanisms of neurotoxicity. Ann NY Acad Sci 1992;648:28-36.
- 9 ** Rodriguez MC, Obeso JA, Olanow CW. Subthalamic nucleus-mediated excitotoxicity in Parkinson's disease: A target for neuroprotection. Ann Neurol 1998;44(3 Suppl. 1):S175-88.
- 10 Dawson VL, Dawson TM, London ED, Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical cultures. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88:6368-71.
- 11 Lin LF, Doherty DH, Lile JD, Bektesh S, Collins F. GDNF: A glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. Science 1993;260:1130-2.
- 12 ** Kordower JH, Emborg ME, Bloch J, et al. Neurodegeneration prevented by lentiviral vector delivery of GDNF in primate models of Parkinson's disease. Science 2000;290:767-73.
- 13 Benn SC, Woolf CJ. Adult neuron survival strategies – slamming on the brakes. Nat Rev Neurosci 2004;5:686-700.
- 14 * Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science 1997;276:2045-7.
- 15 Gandhi S, Wood NW. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease. Hum Mol Genet 2005;14:2749-55.
- 16 * Shimura H, Hattori N, Kubo S, et al. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. Nat Genet 2000;25:302-5.
- 17 Leroy E, Boyer R, Auburger G, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. Nature 1998;395:451-2.
- 18 McNaught KS, Belzair R, Jenner P, Olanow CW, Isacson O. Selective loss of 20S proteasome alpha-subunits in the substantia nigra pars compacta in Parkinson's disease. Neurosci Lett 2002;326:155-8.
- 19 The Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. N Engl J Med 1993;328:176-83.
- 20 Shoulson I. DATATOP: A decade of neuroprotective inquiry. Parkinson study group. Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of Parkinsonism. Ann Neurol 1998;44(3 Suppl. 1):S160-6.
- 21 Tatton WG, Chalmers-Redman RM. Modulation of gene expression rather than monoamine oxidase inhibition: (-)-deprenyl-related compounds in controlling neurodegeneration. Neurology 1996;47(6 Suppl. 3):S171-83.
- 22 The Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. Arch Neurol 2004;61:561-6.
- 23 Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: Evidence of slowing of the functional decline. Arch Neurol 2002;59:1541-50.
- 24 Ravina BM, Fagan SC, Hart RG, et al. Neuroprotective agents for clinical trials in Parkinson's disease: A systematic assessment. Neurology 2003;60:1234-40.
- 25 Kearns CM, Gash DM. GDNF protects nigral dopamine neurons against 6-hydroxydopamine in vivo. Brain Res 1995;672:104-11.
- 26 Tomac A, Lindqvist E, Lin LF, et al. Protection and repair of the nigrostriatal dopaminergic system by GDNF in vivo. Nature 1995;373:335-9.
- 27 * Gash DM, Zhang Z, Ovadia A, et al. Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF. Nature 1996;380:252-5.
- 28 * Nutt JG, Burchiel KJ, Comella CL, et al. Randomized, double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in PD. Neurology 2003;60:69-73.
- 29 ** Gill SS, Patel NK, Hottot GR, et al. Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease. Nat Med 2003;9:589-95.
- 30 * Lang AE, Obeso JA. Time to move beyond nigrostriatal dopamine deficiency in Parkinson's disease. Ann Neurol 2004;55:761-5.
- 31 Tseng JL, Baetge EE, Zurn AD, Aebischer P. GDNF reduces drug-induced rotational behavior after medial forebrain bundle transection by a mechanism not involving striatal dopamine. J Neurosci 1997;17:325-33.
- 32 Aebischer P, Winkler SR, Tresco PA, Jaeger CB, Greene LA. Transplantation of polymer encapsulated neurotransmitter secreting cells: Effect of the encapsulation technique. J Biomech Eng 1991;113:178-83.
- 33 Sajadi A, Bensedouk JC, Schneider BL, Lo BC, Aebischer P. Transient striatal delivery of GDNF via encapsulated cells leads to sustained behavioral improvement in a bilateral model of Parkinson disease. Neurobiol Dis 2005;(available online).
- 34 Choi-Lundberg DL, Lin Q, Chang YN, et al. Dopaminergic neurons protected from degeneration by GDNF gene therapy. Science 1997;275:838-41.
- 35 Bjorklund LM, Sanchez-Pernaute R, Chung S, et al. Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:2344-9.
- 36 * Kordower JH, Freeman TB, Snow BJ, et al. Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. N Engl J Med 1995;332:1118-24.
- 37 * Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. N Engl J Med 2001;344:710-9.
- 38 ** Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. Ann Neurol 2003;54:403-14.
- 39 Doring MJ, Kaplitt MG, Stern MB, Eidelberg D. Subthalamic GAD gene transfer in Parkinson disease patients who are candidates for deep brain stimulation. Hum Gene Ther 2001;12:1589-91.
- 40 Partridge WM. Tyrosine hydroxylase replacement in experimental Parkinson's disease with transvascular gene therapy. NeuroRx 2005;2:129-38.

* à lire

** à lire absolument