**Titre** : Repositionnement thérapeutique de médicaments intégrants les différences sexuelles dans divers modèles de maladie de Parkinson

**Programme** : projet IRSC, 5 ans

**Investigateurs** : Denis Soulet et Thérèse Di Paolo

**Résumé du projet** : La prévalence et l'incidence de la maladie de Parkinson (MP) est supérieure chez les hommes que les femmes et ces différences sexuelles pourraient être dues aux effets des hormones sexuelles circulantes. La plupart des patients MP souffrent de dysfonctions intestinales qui précèdent souvent les dysfonctions motrices. Ainsi, la MP pourrait se développer dans le système nerveux périphérique puis se propager plus tard au cerveau.

Les médicaments disponibles pour traiter la MP sont seulement symptomatiques ; ils ne limitent pas la progression de la maladie. Ainsi, il est important d'identifier des agents pharmacologiques qui pourraient interférer avec les dysfonctions périphériques avant qu'elles ne se propagent au cerveau.

Ce projet va permettre l’étude de 2 médicaments pour cibler l’axe intestin-cerveau afin de réduire la progression de la maladie de Parkinson de la périphérie vers le système nerveux central : 1) le dutastéride, un médicament qui inhibe l’enzyme 5-alpha-reductase, et 2) le raloxifène, une molécule qui module sélectivement les récepteurs aux œstrogènes. Nous avons démontrés récemment que ces médicaments possèdent des propriétés anti-inflammatoires et neuroprotectrices dans un modèle de MP chez des souris mâles.

Dans le cadre de ce projet de recherche financé par les Instituts de Recherche en Santé du Canada, nous faisons l’hypothèse que ces médicaments auront un effet à la fois chez les souris mâles et femelles mais dans une mesure différente. De plus, nous investiguerons les différences sexuelles dans un modèle génétique murin de la MP, en faisant l’hypothèse que l’accumulation de la protéine alpha-synucléine sera plus faible chez les femelles à cause de la neuroprotection conférée par les œstrogènes.

Nos objectifs sont A) d’évaluer les propriétés pharmacologiques du dutastéride et du raloxifène dans un modèle murin précoce de MP induit par une neurotoxine, chez les mâles et les femelles, afin de déterminer la contribution des hormones mâles et femelles dans la maladie, B) d’investiguer les différences sexuelles dans l’accumulation de l’alpha-synucléine dans des souris modifiées génétiquement, qui seront soit intactes, soit gonadectomisées, et C) d’étudier les mécanismes d’actions de ces médicaments dans diverses cultures de cellules.

Ce projet permettra de valider de nouvelles applications thérapeutiques pour deux médicaments déjà approuvés par Santé Canada, afin d’accélérer leur usage chez les patients parkinsoniens. Ce projet possède ainsi un fort potentiel translationnel.