



HAL
open science

Molécules en développement interagissant avec le système “ unfolded protein response ” : caractéristiques et intérêts thérapeutiques dans les maladies neurodégénératives

Théo Blaise

► **To cite this version:**

Théo Blaise. Molécules en développement interagissant avec le système “ unfolded protein response ” : caractéristiques et intérêts thérapeutiques dans les maladies neurodégénératives. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02972079

HAL Id: dumas-02972079

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02972079v1>

Submitted on 20 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE INDUSTRIELLE ET BIOMEDICALE

Soutenu le 16/10/2020

Par M. Théo Blaise
Né le 18/01/1992

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

MOLECULES EN DEVELOPPEMENT INTERAGISSANT
AVEC LE SYSTEME « UNFOLDED PROTEIN RESPONSE » :
CARACTERISTIQUES ET INTERETS THERAPEUTIQUES
DANS LES MALADIES NEURODEGENERATIVES

----oOo----

JURY :

Président : Pr. Joseph Ciccolini

Membres : Pr. Olivier Blin – Codirecteur

M. Edouard Lamy – Codirecteur

M. Pierre Bertault-Peres

Mme. Valérie De Burgat

Pr. Behrouz Kassai

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC
--	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

Dédicaces :

Au professeur Blin, merci pour votre accueil au sein du CPCET, la confiance que vous m'avez donnée pour mener à bien une étude de Phase I, ainsi que pour ces un an et demi passé dans votre service qui auront été riches en enseignements, rencontres et opportunités. Merci également de m'avoir guidé dans le choix de ce sujet et d'avoir accepté de diriger ma thèse.

A Edouard, merci pour tes conseils et ton soutien, dès le tout début de mon internat, merci pour ta bonne humeur également et d'avoir bien voulu diriger ma thèse.

Au professeur Ciccolini, merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse, et ce malgré une sollicitation très tardive.

A M. Bertault-Peres, merci pour votre confiance lors de mon passage au préparatoire de la Pharmacie Ste-Marguerite, votre aide et vos galéjades du repas de midi. Merci d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse.

Au Pr. Kassai, merci de m'avoir permis de participer aux enseignements de votre Master II, pour les nombreuses rencontres effectuées grâce à cela et merci de prendre part à mon jury de thèse.

A Valérie, merci pour l'accueil, la formation et la confiance qui m'a été faite dès mon arrivée chez Servier. Merci d'avoir organisé ces fameuses rencontres Core-team et d'avoir pris le temps de me faire découvrir le monde de l'industrie. Merci de faire partie de mon jury de thèse, c'est un honneur pour moi en connaissant le nombre de refus essuyés par une foultitude d'étudiants qui avaient essayé avant moi..

Merci également au Pr. Lacarelle qui avait initialement accepté de présider mon jury de thèse mais qui a été contraint de décliner suite à un changement de date de soutenance.

Un grand merci à Nathalie Loubet qui m'a toujours guidé et a su se montrer patiente tout au long de ma scolarité, merci pour votre calme et votre gentillesse, cette soutenance n'aurait pas été possible sans vous ! Merci également à Mme Decory qui m'a beaucoup aidé dans les démarches et m'a permis de voyager durant mon internat, depuis la capitale du sud, en passant par celle du nord et finalement jusqu'à la Guyane.

Dans l'ordre inversement chronologique :

A toute l'équipe de Guyane, merci à Olivator le gars sûr qui est venu me chercher à peine sorti de l'aéroport, la team Schœlcher qui sait accueillir dans les bons moments comme dans les sueurs tactiques, le Schœlcher des plages et les deux zaurel qui ont su reprendre le flambeau et le tiennent encore ardemment. Les Montabo-iens qui sont des gens de haute qualité, Jerem merci pour la Suze ballote, Morgmeg, travaille sur ton tempérament il est pa loin d'être parfait, Yann le sang c'est bien c'est bien, vous m'avez régalié ici, vous êtes vraiment des gens coolos, et je sais que ce ne sera que partie remise, Aude merci pour ta relecture approfondie également !.. La colloc des parisiens et spécialement Iwani l'amérindien, Elvira aqua-woman merci pour ces bons moments sur votre terrasse, sponsorisés par Mégaboef, Sarah merci pour ce superbe carrosse qui m'attend pour novembre. Robin mercè de m'avoir fait découvrir ce territoire dont je suis tombé un peu amoureux, les maracujas, les carbets, le reggae, le Maroni, les toucans Ariel et le PTT. Merci aussi à Antoine pour sa confiance et de m'avoir permis de m'installer ici pour les 2 ans à venir, Maylis et Guillaume merci de m'avoir permis de découvrir la pharmacopée Guyanaise de plus près.

Merci à la team Mouzaia, qui m'a permis de passer un an dans le meilleur quartier de la banlieue proche parisienne, Léna qui m'a toujours poussé à travailler 'mon mémoire', Evo merci pour ta cuisine et tes bons mets et tes bons mots, Paulo merci d'avoir été là même quand j'étais dans la galère. Merci au Rochebrune, à baba, et à

cette belle équipe qui organise le comtat Venaissin chaque année. A Flrn qui a été un bon compère à l'agence, et tous les autres pour ces verres en terrasses chauffées.

A l'équipe de Servier, JUGU, BDM, VDB et ADR en particulier, c'était une super expérience, même en grève, même en télétravail. A très bientôt pour un pot-de-départ non-virtuel.

A ceux de l'ANSM avec une mention spéciale à Céline pour m'avoir si bien formé, Gabriela pour ces moments agréables à faire des 'arbres', Monric, et Camille merci pour ton accueil et ta confiance à la DPAI. A l'équipe cardio également, Bénédicte qui a été un très bon maître de stage et Gwennaëlle qui m'a donné les bons conseils pour fixer le cap qui me correspondait dans la recherche clinique, et à tous les autres.

Les lyonnais c'était court et intense, merci à Adel qui m'a permis de travailler mon français jusqu'à un niveau quasi-fluent, à Bilal qui a été un pilier pendant ces 6 mois, à mika et à la 'dream team des essais cliniques'.

Merci à Marseille, à Bielsa, aux Fana, et à ses très belles années passées à l'ombre de la bonne mère ou des goudes. Les pharmaciens, Jo pour ces superbes sessions au 233 RSP, Yann pour ces apéro de qualité, les kakous qui ont toujours été là pour moi, Philoche qui doit encore progresser un peu, les CLAT romain et Jex, le Hamz pour cette belle conversation épistolaire, le squash et j'en passe. Casto mille merci pour ce service, sans toi on annulait tout ! Et les autres : Samy, Mione, TimPouce et flow... Merci à la team des médecins, mention spéciale au fayah'meow. Les arlésiens aussi, de très très belles rencontres, le noyau dur Mazel Robiño Bilal Proust qui sont et seront des frères. Les néo-marseillais également, en particulier les propriétaires de Milou bien nommés Jejeuge que j'aime beaucoup.

Léa, que dire, de belles années, de beaux voyages, et au final je n'en retiens que bons moments. Merci de m'avoir fait grandir. Fonce maintenant !

A l'équipe du CPCET qui m'a supporté pendant 18 mois, Laurence pour ta bonne humeur, tes conseils, tes services, ton temps tout ça sans jamais dire peucherette, Christine, heureux d'avoir pu apporter mon aide dans ce qui aura été ton dernier projet (pro attention !), et également un grand succès. Catherine merci pour ton sourire et les moments passés ensemble, Elisabeth merci de m'avoir formé sur les stats, m'avoir donné du boulot quand j'en demandais et inversement.. et pour ton positivisme constant. Les autres également, Joelle, Michèle pour ton aide avec le DESU, Florence pour ces moments compliqués mais enrichissant du PHRC, Estelle, Rosy... Vous avez été l'équipe avec qui j'ai travaillé le plus longtemps et de loin celle avec qui j'ai tissé le plus de lien, merci à tous, à jamais les premiers dans mon cœur !

Enfin Avignon, Boris qui m'a pris dès le berceau pour m'emmener tout en haut (sic), Allo, et les premières rencontres Joseph L'hermitienne, Marco et compagnie. Puis le Mourion d'où j'ai pu conserver les meilleurs éléments, Jeanne notamment, Henripop37 qui deviendra plus tard mon frère de sang et le restera encore pour très longtemps, les membres du HDV, Cécile, Lisa et les autres. Enfin Aubanel, les rencontres les plus marquantes, François le bouchon pouchon, Mialland, Daniel Ice avec qui on a fait les 400 coups à Marseille ensuite (c'est pas fini ?), le bon Freg', Rabino, Sam Dauth et les autres que j'oublie. Merci 'les filles' d'être là, Clara ma bonne amie, Mathilde ma sœur, Juju, Lolo et votre amie Amandine qu'on n'oublie pas.

No-no, merci pour la qualité extrême de ce confinement, tu es super, je sais que toi et moi c'est pour bientôt et pour longtemps, et que je l'écrive noir sur blanc ici ou blanc sur fond vert tous les jours, on y arrivera pour sûr. Bisou

Monique, merci d'avoir toujours été là, je ne sais pas quelle est ta place dans notre arbre généalogique mais ce qui est sûr c'est que tu fais partie de la famille. Murielle merci pour ton sourire et ta joie.

A ma famille, Léa va au bout de tes envies, n'écoutes pas les autres et continue à faire ce qui te plaît vraiment dans la vie, on en rêve tous ! Papa merci pour tes conseils précieux dans les moments charnières, et profite bien de tes plus belles années, la retraite ça fait rêver. Maman, ça fait si longtemps et le temps est passé si vite pourtant j'ai l'impression que c'était hier, tu serais fière aujourd'hui je n'en doute pas mais j'aurais aimé partager ça avec toi, bien qu'avec le Covid tu n'aurais peut-être même pas pu accéder à la salle et de toute façon je suis sûr qu'on voit mieux de là-haut. Je ne t'oublie pas.

Au reste de la famille, les oncles Jean-Marie, Jacques, Armand et Charles, les cousins-cousines bretons, marseillais, lozériens, auvergnat ou gardois, Marie-Rose, Jean-Pierre, la famille Blaise, mamie Nicole et les autres.

A mes grands-parents, vous êtes beaucoup pour moi, je vous aime.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

PLAN

PLAN	14
------	----

INTRODUCTION	17
--------------	----

METHODOLOGIE	19
--------------	----

PARTIE I PERTURBATIONS DE LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE DANS LES MALADIES

NEURODEGENERATIVES : MECANISMES ET PHYSIOPATHOLOGIE	22
---	----

CHAPITRE 1 PHYSIOLOGIE : BIOSYNTHESE PROTÉIQUE ET UNFOLDED PROTEIN RESPONSE	22
---	----

1.1 <i>Biosynthèse protéique : mécanismes et implications</i>	22
---	----

1.1.1 Transcription de l'ADN en ARNm	23
--------------------------------------	----

1.1.2 Maturation de l'ARN pré-messager en ARN messager	24
--	----

1.1.2.1 Addition de la coiffe au niveau de l'extrémité 5' de l'ARN pré-messager :	24
---	----

1.1.2.2 Fixation d'une queue polyadénylée à l'extrémité 3' :	25
--	----

1.1.2.3 Epissage de l'ARN pré-messager	25
--	----

1.1.3 Traduction de l'ARNm en protéine	26
--	----

1.1.3.1 Initiation	27
--------------------	----

1.1.3.2 Elongation	27
--------------------	----

1.1.3.3 Terminaison	28
---------------------	----

1.1.4 Modifications post-traductionnelles et rôle du Réticulum Endoplasmique	28
--	----

1.2 <i>Systèmes de lutte contre les protéines mal repliées : l'Unfolded protein response</i>	30
--	----

1.2.1 Activation de l'UPR	31
---------------------------	----

1.2.1.1 La voie de PERK	32
-------------------------	----

1.2.1.2 La voie de IRE1 α	33
----------------------------------	----

1.2.1.3 La voie de ATF6	37
-------------------------	----

1.2.2 Integrated Stress Response (ISR)	37
--	----

1.2.3 Apoptose induite par le système UPR ou 'terminal UPR'	40
---	----

1.2.4 Systèmes de dégradation des protéines : Protéasome, autophagie, ERAD	44
--	----

1.2.5 Synthèse sur le système UPR	51
-----------------------------------	----

CHAPITRE 2 MALADIES NEURODEGENERATIVES AVEC UN DEREGLEMENT DE LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE	52
---	----

PARTIE II R&D : PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES MOLECULES INTERAGISSANT

AVEC LE SYSTEME UPR	67
---------------------	----

CHAPITRE 1 R&D : PLAN DE DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT	67
--	----

1.1 <i>Sélection de la cible</i>	68
----------------------------------	----

1.2 <i>Identification des hits</i>	69
------------------------------------	----

1.3 <i>Hit to lead</i>	70
------------------------	----

1.4 <i>Développement pré-clinique : Pharmacologie, toxicologie</i>	71
--	----

1.5 <i>Développement clinique : Phase I, II, III</i>	72
--	----

1.5.1	Phase I	72
1.5.2	Phase II	73
1.5.3	Phase III	73
1.5.4	Commercialisation	74
CHAPITRE 2 PREUVE DE CONCEPT DU CIBLAGE DU SYSTEME UPR DANS LES MALADIES		
NEURODEGENERATIVES : LA THERAPIE GENIQUE SUR MODELE ANIMAL		75
2.1	<i>Maladie d'Alzheimer</i>	76
2.2	<i>Maladie de Charcot-Marie-Tooth</i>	77
2.3	<i>Chorée de Huntington</i>	78
2.4	<i>Maladie de Parkinson</i>	79
2.5	<i>Sclérose laterale amyotrophique</i>	80
CHAPITRE 3 MOLECULES CIBLANT LE SYSTEME UPR OU SES EFFECTEURS SECONDAIRES		81
3.1	<i>Voie de PERK</i>	85
3.1.1	Inhibiteurs de l'activité kinase de PERK	86
3.1.2	Inducteurs de l'activité kinase de PERK	88
3.1.3	Inhibiteur de la déphosphorylation de eIF2 α :	89
3.1.1	Inhibiteurs de GADD34/PPP1R15A	90
3.1.2	Inhibiteurs de ATF4	92
3.2	<i>Voie de IRE1 alpha</i>	95
3.3	<i>Voie de ATF6</i>	102
3.4	<i>Molécules ciblant des effecteurs indirects des 3 branches de l'UPR</i>	104
PARTIE III L'UPR : UN SYSTEME DYNAMIQUE COMPLEXE AUX NOMBREUSES		
IMPLICATIONS		114
CHAPITRE 1	ROLES PHYSIOLOGIQUES DE L'UPR	114
CHAPITRE 2	IMPLICATION DU SYSTEME UPR DANS D'AUTRES PATHOLOGIES	120
CHAPITRE 3	LES CROSS-TALK DANS LE SYSTEME UPR	124
PARTIE IV PLACE DES MOLECULES AGISSANT SUR LE SYSTEME UPR DANS LES MALADIES		
NEURODEGENERATIVES, ENJEUX ET LIMITES.		131
CHAPITRE 1	QUANTITE DE MOLECULES EN DEVELOPPEMENT EN FONCTION DES VOIES UPR CIBLEES	132
CHAPITRE 2	MODULATEURS DE LA REPONSE UPR EN PHASE DE DEVELOPPEMENT CLINIQUE	133

CHAPITRE 3	SYNTHESE DES MECANISMES D'ACTION DES MODULATEURS DE L'UPR ET DE LEURS EFFETS SUR LA REPONSE UPR	134
CHAPITRE 4	MOLECULES D'INTERETS DANS LES MALADIES NEURODEGENERATIVES	137
CHAPITRE 5	DISCUSSION	141
CONCLUSION		145
BIBLIOGRAPHIE		147
ANNEXES		167

INTRODUCTION

J'ai eu l'opportunité de réaliser un stage d'une durée d'un an et demi au sein du CIC-CPCET de Marseille, au cours duquel le Professeur Blin m'a confié une mission de chef de projet dans le cadre d'un essai clinique de phase I (première administration à l'homme) d'une molécule développée dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth.

Cette molécule (Sephin1) possédait un mécanisme d'action atypique, en interagissant sur l'une des 3 voies de l'Unfolded Protein Response (réponse aux protéines mal conformées ou UPR). Cette réponse UPR est impliquée dans un grand nombre de pathologies, notamment les maladies neurodégénératives, le diabète, le cancer et les maladies inflammatoires. Le premier objectif de ce travail était d'abord de réaliser un tableau synthétique reprenant les différentes molécules en développement interagissant avec ce système, ou sur ses effecteurs en aval. Une partie importante de l'activité du CIC-CPCET de Marseille concerne les maladies neurodégénératives. Au regard de l'impact de ces maladies en terme de santé publique, j'ai donc concentré ce travail sur les molécules avec un potentiel thérapeutique dans les maladies neurodégénératives.

A la suite d'un Master II en évaluation clinique au sein de l'Université Claude Bernard Lyon I, et d'un stage auprès du laboratoire Servier, j'ai pu appréhender l'importance du plan de développement clinique d'un médicament. J'ai ainsi apporté un caractère dynamique à ce travail : présentation du 'pipeline' des molécules en développement dans les maladies neurodégénératives et mise en avant des molécules les plus prometteuses pour la prise en charge de ces maladies. Afin d'obtenir la 'Big Picture' des molécules en développement, plusieurs paramètres qui impactent le développement d'un médicament ont été pris en compte, notamment les preuves d'efficacité *in vitro* et *in vivo*, la sécurité d'emploi, les caractéristiques physico-chimiques, la pharmacocinétique et les éventuels effets indésirables.

J'ai défini le champ de ce travail en fonction du nombre important de molécules en développement interagissant avec le système UPR, ou ses effecteurs en aval : priorisation des molécules agissant sur l'une des trois voies de l'UPR (PERK, ATF6 et IRE1 α) avec un focus particulier sur les molécules déjà entrées en phase de développement clinique. Pour les molécules agissant sur des effecteurs indirects, un tableau synthétique résumera leurs caractéristiques et un focus sera fait sur les molécules en phase de développement clinique.

En ciblant le système UPR, c'est la cause de la maladie qui est ciblée (l'accumulation de protéines mal conformées dans les cellules). Un futur médicament issu de cette liste de molécules permettrait, à terme, de prendre en charge ces maladies de façon curative et non symptomatique. En ciblant spécifiquement la ou les causes de ces maladies, c'est-à-dire la mise en place de la réponse UPR, une même molécule pourrait être efficace dans plusieurs pathologies neurodégénératives différentes. En effet, le système UPR se déclenche lors d'un stress du réticulum endoplasmique, sans préjuger de la protéine impliquée dans la physiopathologie d'une maladie donnée. De plus, ce système est impliqué dans d'autres types de pathologies (dès lors qu'il y a un stress du Réticulum Endoplasmique : stress oxydatif, infection virale, surcharge en protéines mal conformées). Ainsi une molécule pourrait aussi être efficace dans plusieurs catégories de maladies (métaboliques, virales, cancer, etc.).

L'objectif de ce travail sera donc de discuter à la fois des molécules interagissant avec le système UPR les plus « druggable » et avec le meilleur rapport bénéfice-risque. Nous verrons que le système UPR est complexe et que les nombreux cross-talk entre les voies de l'UPR rendent difficile l'interprétation des effets thérapeutiques. Agir simultanément sur plusieurs branches pour potentialiser l'effet de ces molécules, tout en diminuant les éventuels effets indésirables pourrait être une des solutions envisagées pour la prise en charge, à terme, des pathologies neurodégénératives.

METHODOLOGIE

Une stratégie de recherche en 4 étapes successives a permis la réalisation de ce travail, défini comme une revue de littérature portant sur les molécules en cours de développement agissant sur le système UPR, et possédant des propriétés justifiant leur développement dans les maladies neurodégénératives.

La première étape a consisté à définir une liste de mots-clefs. Cette liste a été utilisée sur la base de données MEDLINE, sur la période 2000 – 2020, en utilisant la fonction de recherche avancée. Les mots clefs utilisés lors de cette recherche étaient les suivants :

- Unfolded protein response (UPR) *ou* Endoplasmic Reticulum stress (ER stress)
- *Et* Neurodegenerative disease *ou* Neurodegenerative disorder
- *Et* small molecule *et/ou* development

L'objectif de cette première recherche était d'identifier des articles de revue de la littérature portant sur le sujet, et ainsi de dégager une première 'Big Picture' des molécules en cours de développement. Une trentaine d'articles ont pu être identifiés, traitant d'une cinquantaine de molécules modulatrices de l'UPR.

La seconde étape a consisté à extraire les molécules citées ainsi que la bibliographie relative à chaque molécule (articles source), permettant d'obtenir environ 150 articles 'sources'. Ce travail préliminaire a permis de dégager plusieurs axes de recherche autour des molécules interagissant sur le système UPR.

Ensuite, lors de la 3^{ème} étape, des recherches complémentaires ont été effectuées sur MEDLINE. D'abord, des molécules ciblant plus spécifiquement des sous-effecteurs du système UPR ont été recherchées à l'aide d'une liste de mots-clefs balayant les différentes cibles du système UPR ou de ses effecteurs (directs ou indirects, situés en amont de la réponse UPR ou en aval), tel que :

- PERK (PKR-related endoplasmic reticulum kinase)
- ATF6 (Activating transcription factor)
- IRE1 (Inositol requiring enzyme 1)
- eIF2 α (Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 1)
- PPP1R15A/GADD34 (Growth arrest and DNA damage-inducible protein ou Protein phosphatase 1 regulatory subunit 15A)
- ERAD (Endoplasmic reticulum-associated degradation)
- Chemical Chaperones (proteostasis promoter)
- BiP/GRP78 (Endogenous chaperone promoters)
- XBP1 (X-box binding protein 1)
- ATF4 (Activating Transcription Factor 4)
- JNK (c-Jun N-terminal kinases)
- GSK3 (Glycogen Synthase Kinase 3)
- PDI (Protein disulfide-isomerase)
- Calcium pathway
- HSP (Heat Shock Protein)
- Proteasome pathway

Cette recherche a permis de compléter la liste initiale des 50 molécules identifiées lors de l'étape 1.

Toujours durant la 3^{ème} étape, afin de gagner en exhaustivité, une recherche portant sur les molécules identifiées précédemment ou leurs analogues a été réalisée par recherche sur MEDLINE. Le nom, la classe chimique ou le mécanisme d'action des molécules a donc été recherché. Cette étape a permis d'identifier une centaine de molécules interagissant avec le système UPR.

Après analyse de la littérature, une liste de 5 maladies neurodégénératives s'est dégagée (Maladie d'Alzheimer ou AD, Maladie de Parkinson ou PD, Sclérose latérale amyotrophique

ou ALS, Maladie de Charcot-Marie-Tooth ou CMT et Chorée de Huntington ou HD). En effet, bons nombres de publications montrent que le système UPR est particulièrement activé dans ces maladies et de nombreux travaux sont en cours pour développer des thérapies ciblant l'UPR dans ces maladies.

Lors de la 4^{ème} et dernière étape, un tri a été fait afin de se focaliser sur les molécules en développement dans les maladies neurodégénératives, et principalement les cinq citées précédemment. Les articles traitant des molécules en développement sur des thématiques n'étant pas en lien avec la neurologie ont été exclus (cancers, maladies métaboliques, psychiatriques, cardiaques, virales, bactériennes, fongiques, parasitaires, inflammatoires). Cette stratégie de recherche a permis de sélectionner une liste finale d'environ 70 molécules.

Ce travail détaillera les principales caractéristiques des molécules identifiées, à savoir leur mécanisme d'action, les maladies étudiées et les articles de référence. Le pipeline des molécules sera présenté en fonction des mécanismes d'action. Le focus sera fait sur les molécules soit ayant montrées des résultats encourageants d'efficacité sur des modèles in vitro ou in vivo, soit sur les molécules entrées en phase de développement clinique.

La voie de l'UPR la plus étudiée dans les pathologies neurodégénératives est la voie PERK. Ainsi les molécules en développement interagissant avec cette cible seront détaillées, tandis que celles interagissant avec les voies IRE1 α et ATF6 seront rapidement passées en revue. Pour les molécules interagissant avec des effecteurs indirects du système UPR, seules les molécules en phase de développement clinique seront abordées plus en détails.

Afin de vérifier le stade de développement clinique des molécules ayant débutées les essais cliniques, chaque molécule a été recherchée sur le site <https://clinicaltrials.gov/>. D'une façon générale et dans l'optique de décrire les molécules les plus 'prometteuses', l'accent sera mis sur les molécules déjà entrées en phase de développement clinique. De même l'existence de brevets en cours de validité pour les molécules présentées a été vérifiée sur <https://patents.google.com/>. Les étapes décrites dans cette partie sont détaillées en annexe 2 (figure 37).

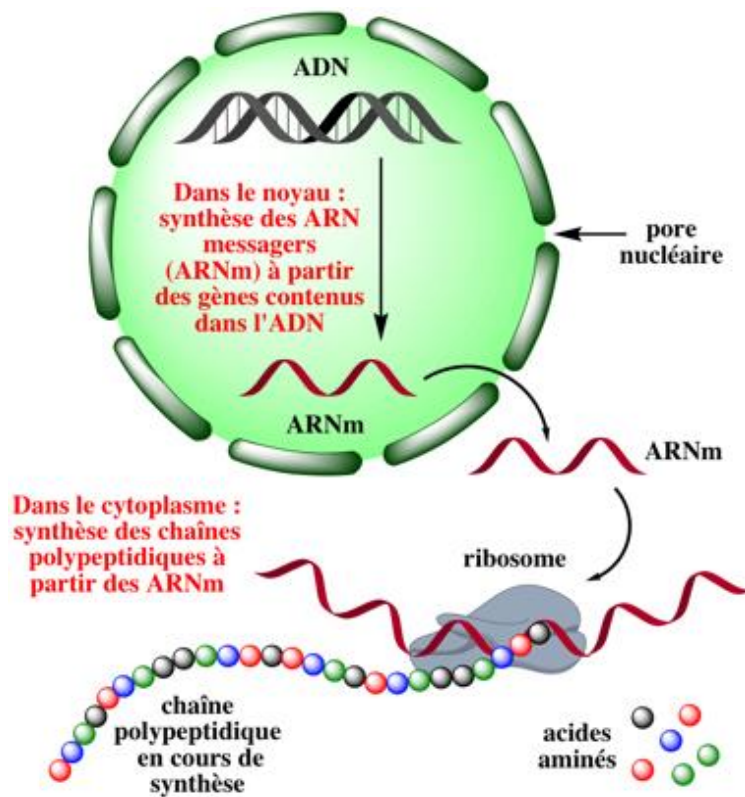
PARTIE I PERTURBATIONS DE LA SYNTHÈSE PROTEIQUE DANS LES MALADIES NEURODEGENERATIVES : MECANISMES ET PHYSIOPATHOLOGIE

Chapitre 1 Physiologie : Biosynthèse protéique et Unfolded Protein Response

1.1 BIOSYNTHESE PROTEIQUE : MECANISMES ET IMPLICATIONS

La biosynthèse des protéines est un processus dynamique qui a lieu dans les cellules. Elle se décompose en 4 étapes distinctes. La première est la transcription des gènes de l'ADN, codant pour une protéine donnée, en ARN pré-messager. Cet ARN pré-messager va subir des étapes de maturation, jusqu'à obtenir un ARN messager (ARNm), qui va être exporté depuis le noyau cellulaire vers le cytoplasme, où a lieu la traduction des ARNm en protéines. Ce processus est effectué par l'intermédiaire des ribosomes, qui sont situés dans le cytoplasme ou sur la membrane du réticulum endoplasmique (RE). En fonction du type de protéines synthétisés, une 4^{ème} étape peut être nécessaire : les modifications post-traductionnelles qui permettent à la protéine de prendre sa conformation spatiale définitive. Elles ont lieu dans le réticulum endoplasmique ou l'appareil de Golgi. *Cette section a été écrite à l'aide de Horton et al., 1994 ; Cau et al., 2012 et des travaux de Jaspard (<http://biochimej.univ-angers.fr/>). Les différentes étapes de la biosynthèse protéique sont résumées dans le schéma ci-dessous :*

Figure 1 : Les étapes de la biosynthèse protéique



Jaspard (2013)

1.1.1 Transcription de l'ADN en ARNm

La transcription des gènes de l'ADN en ARN pré-messager a lieu dans le noyau. Pour chaque gène, un seul brin de l'ADN est transcrit. C'est l'ARN polymérase qui va catalyser la réaction de synthèse de l'ARN pré-messager, depuis l'extrémité 5' de l'ADN vers l'extrémité 3'. Chez les eucaryotes, c'est l'ARN polymérase de type II (Pol II) qui est chargé de synthétiser l'ARN messager.

L'initiation de la transcription à lieu après la formation d'un complexe impliquant [ARN polymérase + facteurs de transcription + séquence ADN du promoteur], appelé 'complexe de pré-initiation de la transcription'. Un médiateur (Mediator) va se fixer au complexe de pré-initiation de la transcription, il possède un rôle de co-activateur et régule ainsi l'activité de la Pol II, notamment en communiquant les signaux de régulation des divers facteurs de transcription liés à l'ADN à Pol II (caractères inhibiteur ou inducteur des facteurs de transcription). La terminaison de la synthèse de l'ARN à lieu au niveau des séquences consensus, Pol II va alors couper le brin d'ARN pré-messager, permettant sa libération dans le noyau cellulaire.

1.1.2 Maturation de l'ARN pré-messager en ARN messenger

La maturation de l'ARN pré-messager a également lieu dans le noyau. Le brin d'ARN pré-messager va subir des modifications, afin, à la fois de le protéger une fois dans le cytosol et de l'adresser, ensuite, vers le bon compartiment cellulaire. Les étapes de maturation de l'ARN pré-messager comportent l'addition d'une coiffe et d'une queue polyadénylée à l'ARN et son épissage.

1.1.2.1 Addition de la coiffe au niveau de l'extrémité 5' de l'ARN pré-messager :

Une coiffe va être ajoutée sur l'une des extrémités de l'ARN pré-messager. Celle-ci possède plusieurs fonctions : elle va permettre de protéger l'ARN messenger de la dégradation par des enzymes (exonucléases notamment), et faciliter son adressage vers le cytosol par l'intermédiaire des pores nucléaires. Dans un deuxième temps, la coiffe est reconnue par le facteur de transcription EIF4E (Eukaryotic translation initiation factor 4E), ce qui permet ensuite de recruter les ribosomes et donc d'initier la traduction des ARN messagers.

La réaction d'addition de la coiffe est catalysée par 3 enzymes : polynucléotide 5'-phosphatase, ARNm guanylyl-transférase et ARNm [guanine-N (7) -] -méthyl-transférase, qui catalysent la fixation de la 7-méthylguanosine sur le premier nucléotide de l'ARN, sur l'extrémité 5'.

1.1.2.2 Fixation d'une queue polyadénylée à l'extrémité 3' :

La fixation de cette queue de nucléotides d'adénine (50 à 200 nucléotides en général) est réalisée par l'enzyme poly(A)-polymérase. Elle va permettre de stimuler la terminaison de la transcription, de protéger les ARNm de la dégradation et également de permettre l'adressage des ARNm vers le cytoplasme.

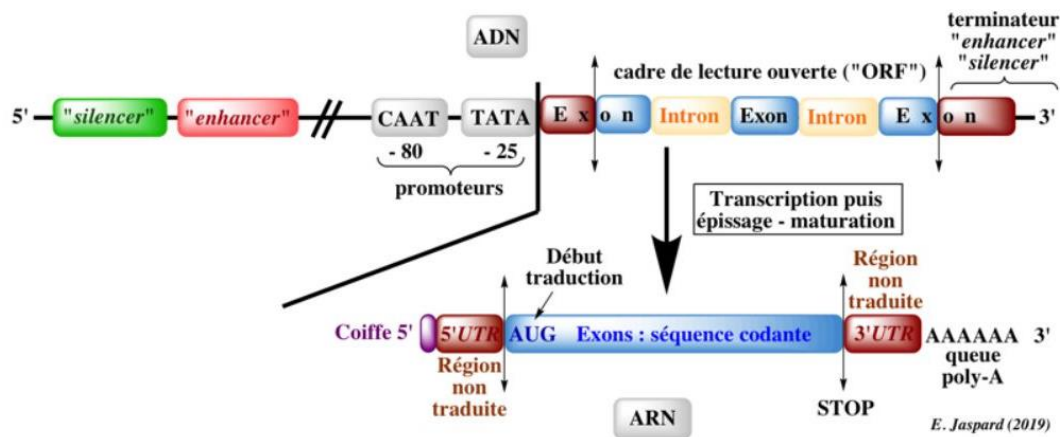
1.1.2.3 Epissage de l'ARN pré-messager

Cette étape essentielle permet d'aboutir à l'ARN messager mature. Elle consiste à exciser les introns, c'est-à-dire les sections de gènes ne codants pas pour un polypeptide et d'épisser les exons, qui sont les brins codants de l'ARN pré-messager. Ces réactions sont catalysées par un complexe appelé spliceosome qui permettra d'obtenir l'ARN messager mature.

L'ARN pré-messager, après avoir subi ces 3 étapes devient mature : c'est l'ARN messager. Il est ensuite exporté vers le cytoplasme via les pores nucléaires, où il va être adressé vers les ribosomes pour entamer l'étape de traduction de l'ARNm en protéines.

Les étapes de maturation de l'ARN pré-messager en ARN messager sont résumées dans le schéma ci-dessous :

Figure 2 : La maturation de l'ARN pré-messager en ARN messager



Jaspard (2019)

1.1.3 Traduction de l'ARNm en protéine

La traduction permet la synthèse de protéines à partir de l'information contenue dans l'ARNm. Elle a lieu dans le cytoplasme au niveau des ribosomes, fixés ou non à la membrane du Réticulum Endoplasmique. Une machinerie complexe permet de synthétiser la protéine à partir de l'ARNm, nécessitant la présence d'ARN de transfert (ARNt) chargés avec les acides aminés correspondants et d'énergie sous forme de GTP (Guanosine triphosphate). La synthèse peptidique s'effectue depuis l'extrémité N-terminale de la protéine vers son extrémité C-terminale.

Le siège de la traduction des ARNm sont les ribosomes qui constituent des complexes ribonucléoprotéiques universels. Chez les eucaryotes, ils sont constitués de 2 sous-unités :

- Petite sous-unité 40S : elle est capable de fixer l'ARNm et est responsable de la lecture des triplets codants.

- Grande sous unité 60S : elle peut fixer les ARNt, et ainsi catalyser les liaisons peptidiques afin de former la protéine.

Plusieurs étapes sont nécessaires pour la fixation d'un peptide : initiation, élongation et terminaison de la traduction : c'est un processus cyclique.

1.1.3.1 Initiation

Les 2 sous-unités du ribosome sont initialement dissociées. La sous-unité 40S du ribosome est chargée de la lecture de l'ARNm, l'initiation va démarrer une fois que celle-ci a reconnu le codon d'initiation (codon AUG). Un ARN de transfert spécifique, appelé ARNt^{Met} ou ARNt de démarrage, va reconnaître ce codon d'initiation grâce à son anticodon complémentaire, et porter le premier acide aminé de la protéine (Méthionine initiale, commune à toutes les protéines).

L'interaction entre le codon d'initiation de l'ARNm et l'anticodon de démarrage de l'ARNt est l'élément déclencheur du démarrage de la traduction. Le facteur d'initiation de la traduction eIF2 va hydrolyser une molécule de GTP, permettant le recrutement de la sous unité 60S du ribosome, et le début de l'élongation après fixation de la Méthionine.

1.1.3.2 Elongation

Au cours de l'élongation, 3 étapes permettent la fixation d'un nouvel acide aminé le long de la chaîne polypeptidique en formation. D'abord le décodage : la petite sous-unité du ribosome va progresser le long de l'ARNm en lisant les codons. Les facteurs d'élongation sont responsables de la fixation des ARNt correspondant (anticodon) et de l'hydrolyse du GTP.

Ensuite la formation de la liaison peptidique, elle est catalysée par la grande sous-unité du ribosome et permet d'attacher l'acide aminé à la chaîne polypeptidique de façon covalente.

Enfin la translocation, le ribosome déplace alors un codant vers l'avant sur l'ARNm, permettant de passer à la lecture du codon suivant, ce processus est également facilité par des facteurs d'élongations.

1.1.3 Terminaison

A la fin de la synthèse de la protéine, la petite sous-unité va lire un 'codon-stop'. Ce message aboutit à la libération de la protéine et du brin d'ARNm, puis au détachement des sous-unités ribosomales, qui vont alors être à nouveau disponible pour entamer la synthèse d'une nouvelle molécule. Le même brin d'ARNm pourra resservir avant d'être détruit, pouvant participer à la synthèse consécutive d'environ 10 à 20 protéines.

Une fois la protéine libérée, elle va être transportée pour être amenée à son lieu d'utilisation, qui peut être intracellulaire, membranaire ou encore extracellulaire. Ce message est porté par le peptide signal qui permet d'adresser la molécule vers le bon compartiment.

1.1.4 Modifications post-traductionnelles et rôle du Réticulum Endoplasmique

En fonction du type de protéine synthétisée, des modifications post-traductionnelles peuvent être nécessaires pour aboutir à une protéine fonctionnelle. L'étape de traduction de l'ARNm de ces protéines est alors effectuée par des ribosomes ancrés à la surface du réticulum endoplasmique. L'ARNm est situé dans le cytoplasme et la protéine en cours de synthèse va emprunter le translocon, situé sur la membrane du réticulum endoplasmique afin de finir sa synthèse dans la lumière du réticulum endoplasmique. En effet, les modifications post-traductionnelles ont lieu dans le réticulum endoplasmique et/ou dans l'appareil de Golgi.

De nombreux types de modifications post-traductionnelles existent : clivage de chaîne polypeptidique, acétylation, hydroxylation, sulfonation, glutamylation, ubiquitinylation, formation de ponts disulfures, glycosylation ou encore phosphorylation.

Les modifications post-traductionnelles qui se déroulent dans le réticulum endoplasmique rugueux (ou RE) sont nécessaires pour les protéines sécrétées et les protéines membranaires. Deux types de modifications y sont effectués : la glycosylation, nécessaire à la sécrétion des glycoprotéines et la formation de pont-disulfure, qui permet d'assurer une bonne conformation spatiale à certaines protéines et est nécessaire à leur fonctionnement.

Les glycosylations aboutissent à la formation de glycoprotéines, plus hydrosolubles, leur permettant de passer dans la circulation générale. Le processus de glycosylation commence dans la lumière du réticulum endoplasmique pour aboutir dans l'appareil de Golgi, les protéines seront adressées dans un second temps à l'extérieur de la cellule.

Concernant le repliement spatial des protéines, les enzymes catalysant ces réactions sont appelées protéines chaperonne. Dans la famille des protéines chaperonne, on peut citer la PDI (Protein disulfide-isomerase) qui catalyse la formation des ponts disulfures, les HSP (heat shock protein ou protéines de choc thermique), ou encore la calnexine ou la calreticuline qui aident au bon repliement des protéines.

Un système de contrôle du repliement des protéines va permettre de déterminer si la conformation spatiale des protéines est correcte. Si ce n'est pas le cas, ces protéines vont être ubiquitinylées puis adressées vers le protéasome pour être détruites.

1.2 SYSTEMES DE LUTTE CONTRE LES PROTEINES MAL REPLIEES : L'UNFOLDED PROTEIN RESPONSE

La découverte du système de L'UPR chez les mammifères est relativement récente, en effet, les 3 branches de l'UPR, à savoir IRE1 α , PERK et ATF6 ont été découvertes respectivement en 1993, 1998 et 1999. Cette réponse fait intervenir des mécanismes complexes qui ne sont pas, à ce jour, totalement élucidés. Dans cette section sera présenté le fonctionnement du système UPR de façon brève et simplifiée, dans la partie III (*L'UPR : un système dynamique complexe aux nombreuses implications*), une autre approche permettant d'appréhender la complexité du système UPR sera également proposée. *Cette section a été écrite à l'aide de Almanza et al., 2018 ; Hetz et al., 2017 et Chevet et al., 2009.*

Le système UPR se met en place pour répondre à une accumulation de protéines mal conformées. Cette réponse adaptative est induite afin de protéger les cellules contre le stress généré cette accumulation.

La finalité de ces mécanismes est de diminuer la quantité de protéines mal conformées dans le RE, notamment en :

- Diminuant la biosynthèse des protéines mal conformées
- Augmentant la biosynthèse des protéines chaperonne (aidant au repliement des protéines)
- Augmentant la biosynthèse des protéines du système de contrôle qualité des protéines ERAD (ER-associated degradation), permettant d'augmenter la clairance des protéines dans le protéasome
- Régulant l'homéostasie du calcium

L'activation du système UPR est un phénomène se déroulant parallèlement dans les 3 branches de l'UPR, et en cascade, entraînant la formation de nombreux médiateurs secondaires (ou effecteurs en aval). Cette **réponse adaptative** permet à la fois de transmettre

des informations au noyau et au cytosol sur l'état de repliement des protéines et d'induire la transcription de gènes du système UPR (auto-induction). Lorsque la réponse adaptative est dépassée (l'accumulation de protéines mal conformées s'intensifie ou est persistante malgré la mise en place des mécanismes de défense), les mécanismes de l'apoptose se mettent en place pour détruire les cellules concernées. La réponse UPR est donc une réponse en deux temps avec une première phase adaptative qui vise à contrôler la production de protéines mal conformées, qui, une fois dépassée aboutit à la seconde phase de la réponse UPR, l'apoptose ou '**terminal UPR**'. (Iwawaki T. (2009))

1.2.1 Activation de l'UPR

Le point d'entrée de l'UPR se situe dans le RE. En effet, cet organite est le siège de bon nombre de modifications post-traductionnelles (glycosylation, création des ponts disulfures, entre autres). Les protéines subissent des modifications dans le RE, et un système de contrôle qualité (ERAD) permet de contrôler la qualité du repliement des protéines. Si les protéines sont bien conformées, elles sont adressées vers l'appareil de Golgi, en revanche, si leur conformation n'est pas satisfaisante, elles sont ubiquitinylées pour être adressées vers le protéasome où elles seront détruites.

En condition pathologique, lorsque des protéines mal conformées sont synthétiser en excès, le système de dégradation est dépassé, aboutissant à l'accumulation de protéines mal conformées dans le RE. Ces protéines vont alors se lier à la protéine BiP (immunoglobulin binding protein ou GRP78). C'est une molécule chaperonne, appartenant à la famille des protéines de chocs thermiques (HSP70 ou heat shock protein), qui aide normalement au bon repliement des protéines. Cette protéine résidente du RE, à l'état basal (absence de stress du RE), est fixée aux 3 'sensors' du système UPR : la protéine kinase PERK (double-stranded RNA-activated protein kinase (PKR)-like Endoplasmic Reticulum Kinase) ; le facteur de transcription ATF6 (Activating transcription factor 6) et l'enzyme IRE-1 (Inositol-Requiring Enzyme-1). Les 3 sensors sont ancrés à la membrane du RE, et possèdent donc une extrémité située dans la

lumière du RE, permettant de détecter la présence d'un stress du RE, et une extrémité située dans le cytoplasme, qui sera le point de départ des nombreuses voies de signalisation impliquée dans le système UPR.

A l'état constitutif, la protéine chaperonne BiP permet de garder inactifs PERK, ATF6 et IRE1 en s'y fixant, cette régulation est faite de manière allostérique et indépendamment de l'activité de chaperonne de BiP. Lors de l'accumulation de protéines mal conformées, BiP se lie avec ces protéines et, en se détachant de PERK, ATF6 et IRE1, va perdre son effet inhibiteur et ainsi activer parallèlement les 3 branches de l'UPR.

1.2.1.1 La voie de PERK

L'activation du 'sensor' PERK a pour principal objectif de diminuer la synthèse globale de protéines. PERK est exprimé de manière ubiquitaire dans l'organisme, mais de façon plus importante dans les cellules avec une activité sécrétoire marquée, comme le cerveau ou le pancréas. Lors du déplacement de BiP/GRP78 de PERK, l'activation du récepteur se fait par dimérisation de son domaine N-terminale (situé dans la lumière du RE), qui va induire l'autophosphorylation d'acides aminés situés sur son domaine C-terminale, dans le cytoplasme. Cette autophosphorylation de PERK va lui permettre de fixer eIF2 α (sous-unité α du facteur 2 d'initiation de la traduction). Après fixation, eIF2 α est phosphorylé par PERK sur sa sérine en position 51 (Ser51), ce qui a pour finalité de diminuer l'initiation de la synthèse de protéines et donc la quantité de protéines non repliées entrant dans le RE.

La phosphorylation de eIF2 α induit une augmentation de la traduction de l'ARN messager du facteur de transcription ATF4 (activating transcription factor 4). ATF4 permet d'augmenter la synthèse de nombreux gènes impliqués dans la réponse adaptative au stress du RE : chaperonnes impliquées dans le repliement des protéines, système de contrôle qualité ERAD, résistance aux ROS (espèces réactives de l'oxygène), permettant ainsi de réduire le stress du RE. Il est important de noter ici qu'une présence importante de eIF2 α -phosphorylé n'est pas spécifique de la réponse UPR puisque sa phosphorylation peut être effectuée par plusieurs

kinases différentes appartenant au système de l'Integrated stress response : voir section 1.2.3. (*Integrated Stress Response*)

L'activité phosphatase de PERK va également être mise à profit pour phosphoryler NRF2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2), permettant son activation. Ce facteur de transcription va pouvoir stimuler la transcription de gène codant pour la réponse au stress oxydatif, et aider la cellule à lutter contre les ROS.

En cas de stress soutenu du RE, ATF4 va stimuler la synthèse du facteur de transcription CHOP (C-EBP homologous protein). Son caractère pro-apoptotique est dépendant du niveau de stress dans la cellule : en cas de stress moyen du RE, CHOP va promouvoir la sécrétion des protéines hors du RE, ce qui permet de réduire le stress du RE. En cas de stress intense et maintenu dans le temps, cette activité de promotion de la sécrétion des protéines va saturer les voies de sécrétion et avoir pour effet d'augmenter le stress du RE et donc d'induire la mort cellulaire par apoptose.

CHOP et ATF4 vont également induire le gène codant pour GADD34/PPP1R15A (Growth arrest and DNA damage-inducible protein ou PPP1R15A : Protein phosphatase 1 regulatory subunit 15A). Cette protéine, qui appartient à l'integrated stress response, va déphosphoryler eIF2 α et permettre ainsi de relancer la traduction des protéines et leurs entrées au sein du RE. GADD34 va avoir ainsi pour effet de faire réaugmenter le niveau de stress du RE, et donc dans un deuxième temps, de déclencher le processus d'apoptose.

1.2.1.2 La voie de IRE1 α

IRE1 α est une protéine transmembranaire de type I, possédant 2 activités enzymatiques distinctes. Son domaine N-terminale est situé dans la lumière du RE, et à un rôle de 'sensor' qui permet de détecter la présence de protéines mal conformées (le mécanisme exact d'activation de IRE1 α n'est pas décrit à ce jour mais il ferait intervenir BiP/GRP78). Les activités enzymatiques ont lieu dans le cytosol, avec un domaine serine/thréonine kinase et un

domaine RNase. Parmi les trois voies de l'UPR, IRE1 est la plus conservée : c'est la seule qui est présente chez les protozoaires. IRE1 existe sous 2 isomères : IRE1 α qui est la forme ubiquitaire et IRE1 β qui est répartie surtout le long du tractus digestif, dans les cellules épithéliales.

Lors de son activation, médiée par la présence de stress du RE, IRE1 α va se dimériser, puis s'oligomériser. Cette oligomérisation va activer son domaine kinase : IRE1 α s'autophosphoryle ce qui permet l'activation du domaine RNase. La RNase va alors pouvoir exciser un intron de l'ARNm de XBP1 (X-box binding protein 1). L'épissage de XBP1 va entraîner la formation de XBP1s (spliced X-box binding protein 1) et permettre la formation de la protéine active de XBP1 qui est un facteur de transcription appartenant à la famille ATF/CREB (Activating transcription factors/ cAMP response element binding protein). Ce facteur va se fixer spécifiquement sur les séquences promoteurs de gènes contenant une séquence ERSE, et ainsi stimuler la production de protéines chaperonne et des protéines impliquées dans le système de contrôle qualité des protéines (ERAD).

En l'absence de stress du RE, XBP1 n'est pas épissé et la protéine traduite permet d'inhiber la réponse UPR en se fixant sur la protéine XBP1s épissée, entraînant sa dégradation dans le protéasome. La protéine traduite à partir de l'ARNm non épissé de XBP1 est donc un régulateur négatif de la réponse UPR.

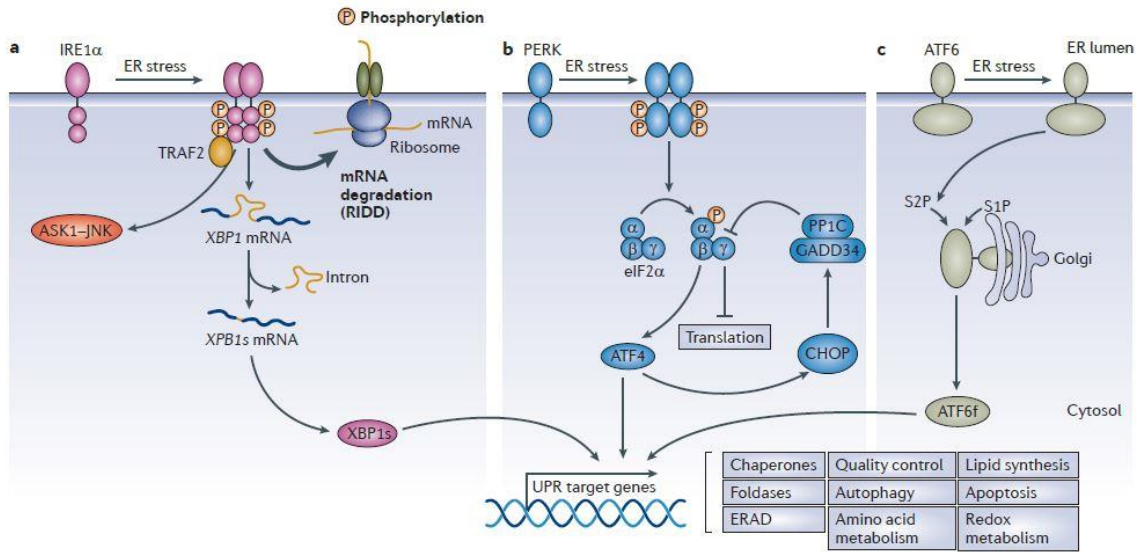
L'activité de la RNase permet également de dégrader des ARNm liés au RE, processus appelé RIDD (Regulated IRE1-Dependant Decay ou décroissance régulée IRE1-dépendante). Des ARNm localisés dans le RE, des ARN ribosomiaux et des micro ARN (miRNA) sont ainsi détruits. Ce processus permet de diminuer le stress du RE en réduisant de manière globale la traduction des protéines dans le RE et donc le stress du RE. L'activité RIDD régule également dans le phénomène de déclenchement du processus d'apoptose : en présence de stress moyen, la RNase détruit des ARN codant pour des molécules pro-apoptotiques tandis qu'en cas de stress soutenu, elle détruira des ARN codant pour des molécules anti-apoptotiques. L'activité RIDD se met en place lors de stress important du RE, en effet, lors de stress intermédiaire du

RE, c'est d'abord l'activité de clivage de XBP1 qui se met en place. Il est à noter que l'activité RIDD est maintenue en l'absence d'oligomérisation de IRE1, à contrario de l'activité d'excision de l'intron de XBP1.

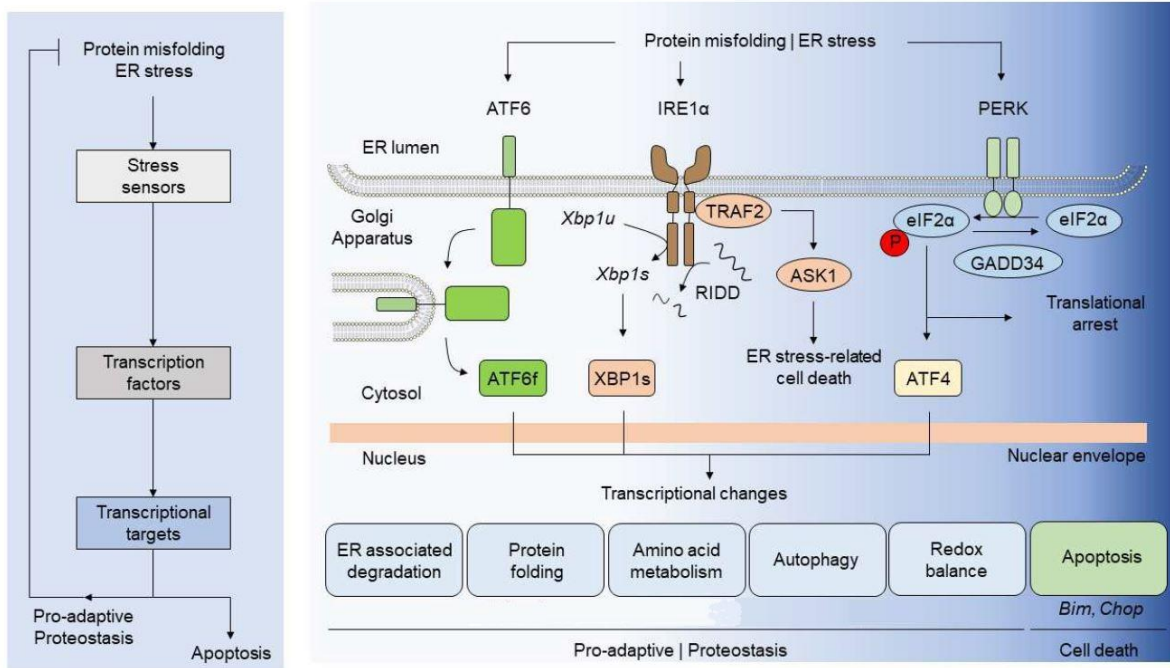
Enfin, l'activation de IRE1 α va entraîner dans un deuxième temps l'apoptose cellulaire, en stimulant ASK1 (Apoptosis Signal-regulating Kinase 1) et JNK (c-Jun N-terminal kinases) par l'intermédiaire de l'interaction avec TRAF2 : IRE1 induit d'autres voies de signalisation via son activité kinase. Cette voie est appelée la voie de signalisation d'alarme (ou alarm signaling pathways). En l'absence de stress, une protéine adaptatrice nommée NCK1 (NCK Adaptor Protein 1) se lie au domaine cytosolique de IRE1 et permet de garder le récepteur à l'état inactif. En présence d'un stress, NCK1 se dissocie et permet alors d'activer la voie des ERK (extracellular regulated kinase) : TRAF2 est une protéine adaptatrice qui s'associe au domaine kinase de IRE1. Via une cascade de phosphorylation, le complexe TRAF2-IRE1 interagit avec ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1) pour activer la JNK (c-Jun N-terminal kinase). JNK, via une cascade d'activation en aval permettra d'activer la voie de l'apoptose.

Un résumé des mécanismes induit par l'activation des 3 branches de l'UPR est présenté dans les deux schémas complémentaires ci-dessous :

Figures 3 et 4 : Mécanismes d'activation des branches de l'UPR en présence de stress du RE



Hetz et al., 2013



Adapté depuis Valenzuela et al., 2018

1.2.1.3 La voie de ATF6

ATF6 (Activating Transcription Factor 6) est un facteur de transcription transmembranaire, ancré à la paroi du RE. Il contient un domaine bZip (basic region leucine zipper) sur son domaine N-terminale, qui lui permet de se fixer sur des séquences de gènes, situées au niveau des promoteurs des gènes cibles spécifiques de l'UPR. Lors du déplacement de BiP/GRP78, ATF6 est réduit puis exporté vers l'appareil de Golgi où il est clivé par des protéases nommées S1P et S2P. Ce fragment de ATF6 qui contient l'extrémité N-terminale d'ATF6, appelé ATF6f, se dimérise puis est adressé vers le noyau. Il se fixe alors sur des séquences d'ADN appelées ERSE (Endoplasmic Reticulum Stress response Element) où il exerce son action en augmentant la synthèse de protéines chaperonne : BiP/GRP78, GRP94 ou PDI (protéine disulfide isomérase) qui permettront d'améliorer le repliement des protéines ; et également il augmente la synthèse de protéines impliquées dans le système de contrôle qualité ERAD.

1.2.2 Integrated Stress Response (ISR)

Lors d'une perturbation de l'homéostasie cellulaire, pouvant être causée par plusieurs catégories de facteurs, un système appelé ISR (integrated stress response ou réponse intégrée au stress) est activé et va avoir pour objectif le rétablissement de l'homéostasie cellulaire. Ce processus d'adaptation fait intervenir la voie eIF2 α - ATF4, indépendamment ou non de PERK. *Cette section a été écrite à l'aide des travaux de Bruhat et al., 2015.*

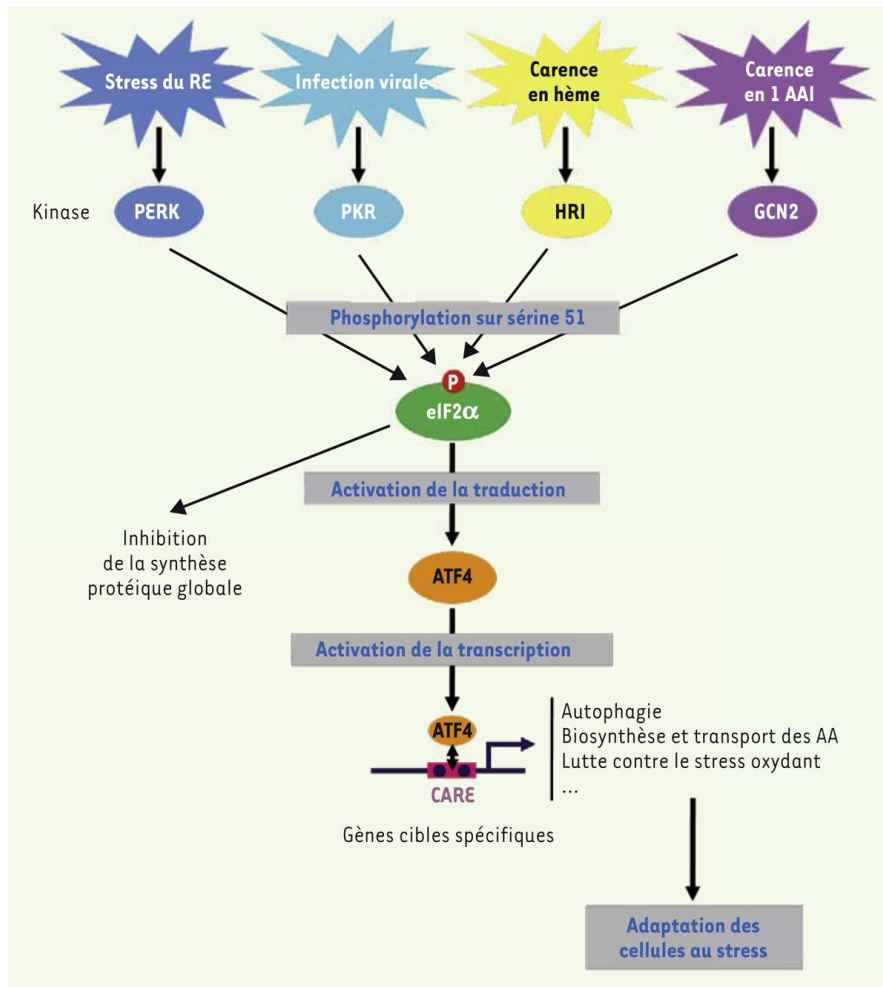
eIF2 (eukaryotic initiation factor 2) est un facteur d'initiation de la traduction, il est composé de 3 sous unités alpha, beta et gamma. Son rôle est donc de fixer le premier ARN de transfert méthionine (ARNt^{Met}) à la petite sous-unité du ribosome afin d'initier la traduction des protéines.

Les facteurs de stress cellulaire sont multiples, par exemple le stress peut être provoqué par la présence d'espèces radicalaires de l'oxygène (ROS), un choc thermique, une carence en acides aminés, une hypoxie, ou comme nous l'avons vu une accumulation de protéines mal conformées. Les kinases impliquées dans ces différentes catégories sont les suivantes :

- La kinase PERK (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase), activée lors d'une accumulation de protéines mal conformées,
- La kinase GCN2 (general control non-depressible-2), activée lorsqu'il y a un déficit en acides aminés,
- La kinase PKR (protein kinase double-stranded RNA-dependent ou EIF2AK3), activée durant les infections virales et par certaines cytokines pro-inflammatoire : Interferon gamma, TNF alpha (Tumor necrosis Factor), et IL-1 beta (interleukine 1),
- La kinase HRI (heme regulated inhibitor), activée lors d'un déficit en hème.

En présence de divers stimuli engendrant un stress, ces kinases vont pouvoir phosphoryler la Serine 51 de la sous-unité alpha de eIF2, ce qui entrainera une impossibilité de formation du complexe d'initiation de la traduction, et donc une diminution importante de la synthèse de protéines, ce dans le but de rétablir l'homéostasie de la cellule (réduction du métabolisme cellulaire, économie d'ATP, réparation des dommages). Le schéma suivant permet de résumer cette section :

Figure 5 : Fonctionnement de l'Integrated Stress Response



Bruhat et al., 2015

A côté de l'atténuation de la synthèse globale des protéines au sein de la cellule, la traduction de l'ARNm de ATF4 va être augmentée. Ce facteur de transcription à une structure appelée bZip (basic leucine zipper protein) qui lui permet d'interagir avec des séquences promoteurs de gènes appelées CARE (C/EBP [CCAAT-enhancer-binding protein] – ATF [activating transcription factor] – responsive element).

ATF4 peut ainsi moduler l'expression de gènes qui permettront à la cellule de s'adapter au stress : protéines impliquées dans la lutte contre le stress oxydatif, le métabolisme des acides aminés, l'autophagie ou l'apoptose.

1.2.3 Apoptose induite par le système UPR ou 'terminal UPR'

L'apoptose ou processus de mort cellulaire programmée (PCD ou programmed cell death) est un processus essentiel pour assurer l'homéostasie des organismes pluricellulaires. Elle joue un rôle primordial dans les mécanismes de défense de l'organisme, par exemple dans les réactions immunes ou lorsque des cellules sont endommagées par des agents nocifs.

L'apoptose entraîne des modifications morphologiques de la cellule, notamment un rétrécissement de la taille, une condensation de la chromatine et une fragmentation du noyau dans les corps apoptotiques. A la différence de la nécrose cellulaire, la membrane cellulaire reste intacte et le cytoplasme est retenu dans les corps apoptotiques. Ce processus est ATP-dépendant, contrôlé et se différencie donc d'une réaction inflammatoire. *Cette section a été rédigé à l'aide des travaux de Elmore et al., 2012, Hetz et al., 2015 et Almanza et al., 2018.*

On distingue 2 types d'apoptose : intrinsèque qui fait intervenir la mitochondrie et extrinsèque qui procède par l'intermédiaire des récepteurs de mort (DR ou death receptor).

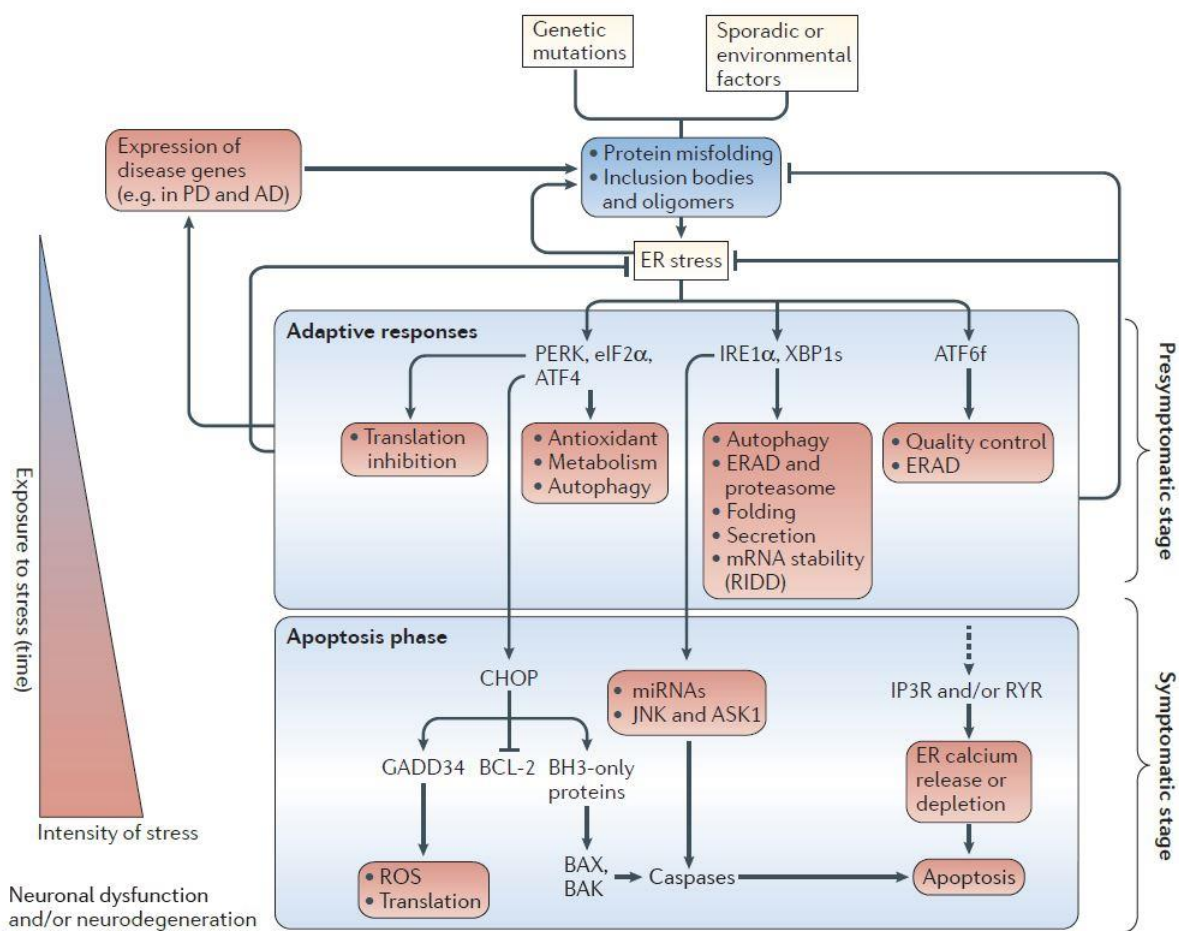
Lors de stress important du RE, l'étape finale de la réponse UPR (terminal UPR) va aboutir à l'apoptose par voie intrinsèque. Les 3 branches de l'UPR, initialement à l'origine d'un processus adaptatif visant à contrôler la synthèse protéique, vont dans un second temps 'pousser' la cellule vers la mort cellulaire. Ce processus se rapproche d'une tentative de 'sabotage', en effet les branches de l'UPR vont arrêter tous les processus protecteurs mise en place lors de la première réponse, pour relancer la machinerie de synthèse protéique et ainsi aboutir plus rapidement à une augmentation du stress du RE. En effet, une déplétion des réserves en ATP est observée, associée à une augmentation de la concentration en ROS, de

plus la production de médiateurs porteur du message de mort cellulaire (pro-apoptotique) est accrue.

Dans cette section, seul le mécanisme global amenant à l'apoptose sera détaillé. Les mécanismes de régulations du passage entre phase adaptative et apoptotique sont détaillés dans la *partie III – Chapitre III*.

Le schéma suivant permet de résumer les mécanismes induisant le passage de la réponse UPR adaptative vers la réponse 'terminal UPR', en fonction du niveau de stress du RE

Figure 6 : Mise en place de la réponse 'terminal UPR' dans les maladies neurodégénératives et induction de l'apoptose



Hetz et al., 2014

IP3R : Canaux récepteurs à l'IP3

RYR : Récepteur à la ryanodine

→ Canaux impliqués dans le relargage du Calcium depuis le RE vers le cytoplasme (mécanisme de déclenchement de l'apoptose)

Pour la voie PERK, c'est la phosphorylation prolongée de eIF2 α qui, par une diminution de la traduction des protéines et l'induction de la traduction de ATF4 va induire un message de mort cellulaire. PERK favorise la traduction du facteur de transcription CHOP/GADD153 (C/EBP homologous protein ou DNA damage-inducible transcript 3 DDIT3), qui inhibe l'expression de BCL-2 (B-cell lymphoma 2), une molécule anti-apoptotique. Une fois la réponse UPR dépassée, c'est-à-dire qu'un seuil d'intensité de stress et de temps a été franchi, CHOP et ATF4 coopèrent pour relancer la machinerie de synthèse des protéines, ce qui aura pour conséquences de précipiter la mort cellulaire en augmentant la production de ROS et en accélérant la déplétion des réserves en ATP. De plus, CHOP induit la formation de GADD34, qui, en déphosphorylant eIF2 α , va permettre d'augmenter la traduction de gènes codant pour des protéines pro-apoptotiques. CHOP induit la transcription de BIM (Bcl-2-like protein 11) et PUMA (p53 upregulated modulator of apoptosis) et réprime l'expression des protéines anti-apoptotiques de la famille BCL2 comme le MCL1 (MCL1-Apoptosis Regulator).

Pour IRE1 α , l'activation continue de RIDD a pour effet de diminuer la synthèse des protéines chaperonne, ce qui a pour effet d'augmenter le stress du RE en augmentant le nombre de protéines mal conformées dans la lumière de celui-ci. IRE1 α induit l'activation de protéines pro-inflammatoire et pro-apoptotique : la RNase va ainsi détruire des miRNA qui à l'état basal maintiennent sous leur forme inactive des effecteurs pro-apoptotique : la protéine pro-oxydante TXNIP (thioredoxin-interacting protein) et la caspase-2, qui sont ainsi activées. De la même manière, IRE1 α , en interagissant avec TRAF2 va activer ASK1 et ses effecteurs JNK et p38 MAPK (p38 Mitogen-Activated Protein Kinases). La phosphorylation par JNK permet de réguler des protéines de la famille BCL2 : elle active les facteurs pro-apoptotiques BID (BH3 interacting-domain death agonist) et BIM et inhibe les facteurs anti-apoptotique BCL-2, BCL-XL (B-cell lymphoma-extra large) et MCL1. La p38 MAPK phosphoryle CHOP ce qui

permet d'augmenter l'expression de BIM et de DR5 (death receptor 5), favorisant également la mise en place de l'apoptose.

Les effecteurs pro-apoptotiques issues des branches de l'UPR vont activer la voie intrinsèque de l'apoptose (voie mitochondriale) : le cytochrome C est alors relargué de la mitochondrie vers le cytoplasme où il va activer par protéolyse la caspase 3, qui va activer à son tour d'autres caspases (activation en cascade). Le cytochrome C constitue le **point de 'non-retour'** de l'apoptose, en effet il induit également le relargage du calcium stocké dans le RE ce qui accélère également le processus.

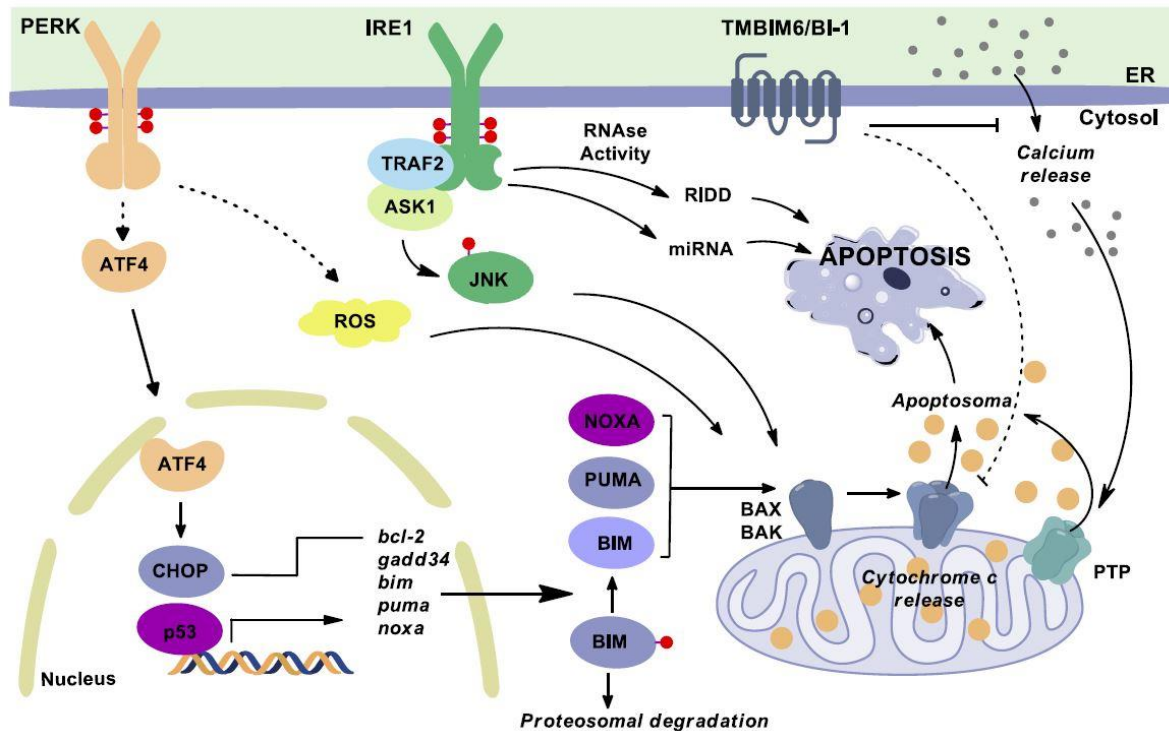
Les protéines de la famille BCL2 permettent de réguler la voie intrinsèque de l'apoptose, en contrôlant la perméabilité des mitochondries. Lors du message de mort cellulaire induit par le RE, les protéines de la famille BH3-only (BID, BIM, NOXA (Phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1) et PUMA), qui sont un groupe de protéines pro-apoptotique vont neutraliser les protéines de la famille BCL2 (BCL-2, BCL-XL, MCL-1) qui protègent la membrane mitochondriale, et engager également d'autres agents pro-apoptotiques comme les protéines BAX et BAK, résultant en la perméabilisation de la membrane mitochondriale.

Au final, l'étape de 'terminal UPR' aboutit à l'activation d'au moins 4 BH3-only protéines, aboutissant à l'apoptose de la cellule. Ces BH3-only protéines étant activées par des effecteurs distincts du système UPR. Parallèlement, la mort cellulaire par autophagie est également déclenchée par les voies :

- IRE1 α , via la voie TRAF2 – ASK1 – JNK
- PERK via ATF4.

Le schéma suivant reprend l'ensemble des phénomènes décrit précédemment dans le déclenchement de l'apoptose intrinsèque.

Figure 7 : Induction de l'apoptose par le système UPR



Dufey et al., 2014

1.2.4 Systèmes de dégradation des protéines : Protéasome, autophagie, ERAD

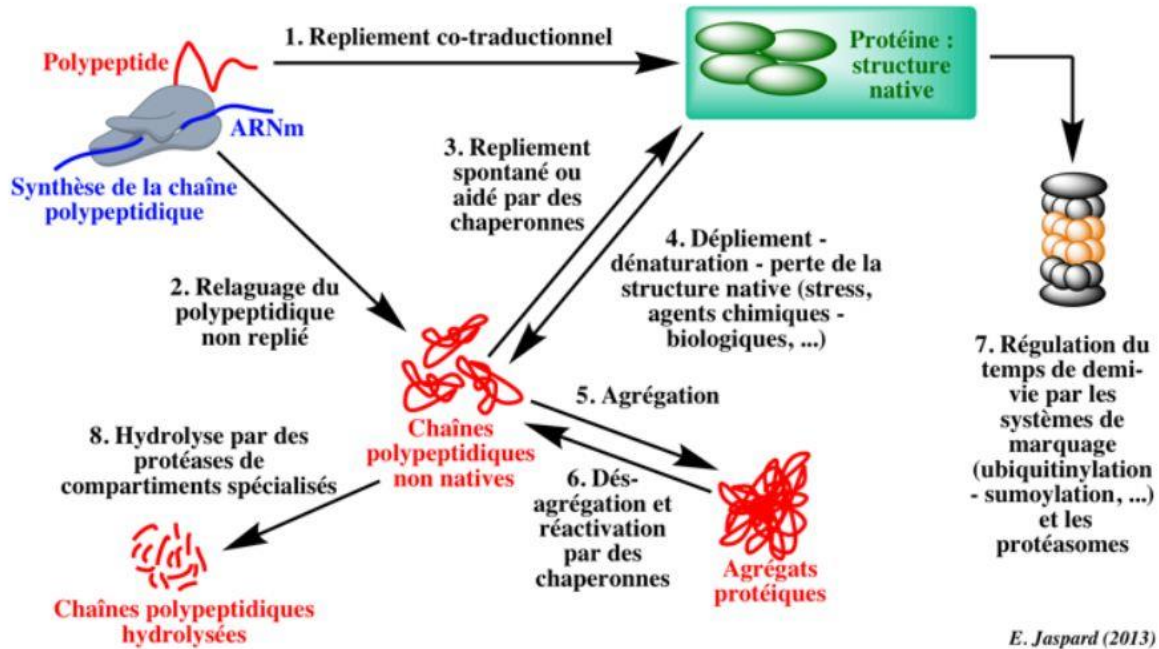
La biosynthèse des protéines est un processus complexe, en effet, environ 30% des protéines seront détruites au cours de ce processus. Les modifications post-traductionnelles sont l'étape où le plus de protéines nouvellement synthétisées sont éliminées, n'exerceront ainsi jamais leur fonctions (Schubert et al., 2000).

Les principales voies de dégradation des protéines sont celles du protéasome et de l'autophagie. La voie du protéasome permet de détruire des protéines à courte durée de vie, qui, après avoir subies des modifications post-traductionnelles appelée poly-ubiquitylation, sont reconnues par le protéasome qui va les détruire. L'autophagie (ou macroautophagie) permet de détruire des protéines avec une durée de vie plus longue, notamment celles sous

forme d'agrégats, et également de détruire des organites cellulaires altérés (mitochondries). Cette partie a été rédigé à l'aide de Puyat et al., 2008 ; Stach & Freemont 2019 ; Tepedelen et al., 2019 et des travaux de E. Jaspard (<http://biochimej.univ-angers.fr/>). Nous verrons successivement la voie du protéasome, l'autophagie et le système ERAD dans cette section.

Pour la voie du protéasome, les protéines à détruire sont reconnues par des ligases, notamment les enzymes E3 (Ubiquitin-protein ligases), qui vont permettre de fixer une ou plusieurs protéines d'ubiquitine à la protéine cible. Le protéasome 26S est un complexe multi-enzymatique de grande taille constitué des sous unités 20S et 19S. Il va reconnaître les protéines ubiquitinylées, procéder à leur des-ubiquitylation puis leur destruction ATP-dépendante. Cette dégradation est assurée par des protéines de la famille AAA+ (ATPases Associated with diverse cellular Activities). Ces protéines possèdent de nombreux rôles, entre autres la dégradation de protéines, la solubilisation des agrégats protéiques, la régulation de la transcription des gènes. Cette famille inclue notamment la protéine VCP/p97 (Valosin-containing protein) qui est une TER-ATPase (Transitional endoplasmic reticulum ATPase), appartenant au système ERAD, qui sera détaillée dans cette section. Les machineries protéolytiques de la famille AAA+ permettent ainsi d'assurer un contrôle qualité des protéines et sont des circuits de régulation présents dans toutes les cellules. Un exemple du panel de fonctions assurées par les protéines AAA+ au cours du cycle de vie des protéines est donné dans la figure suivante :

Figure 8 : Contrôle qualité des protéines assuré par la famille des protéines AAA+



E. Jaspard (2019)

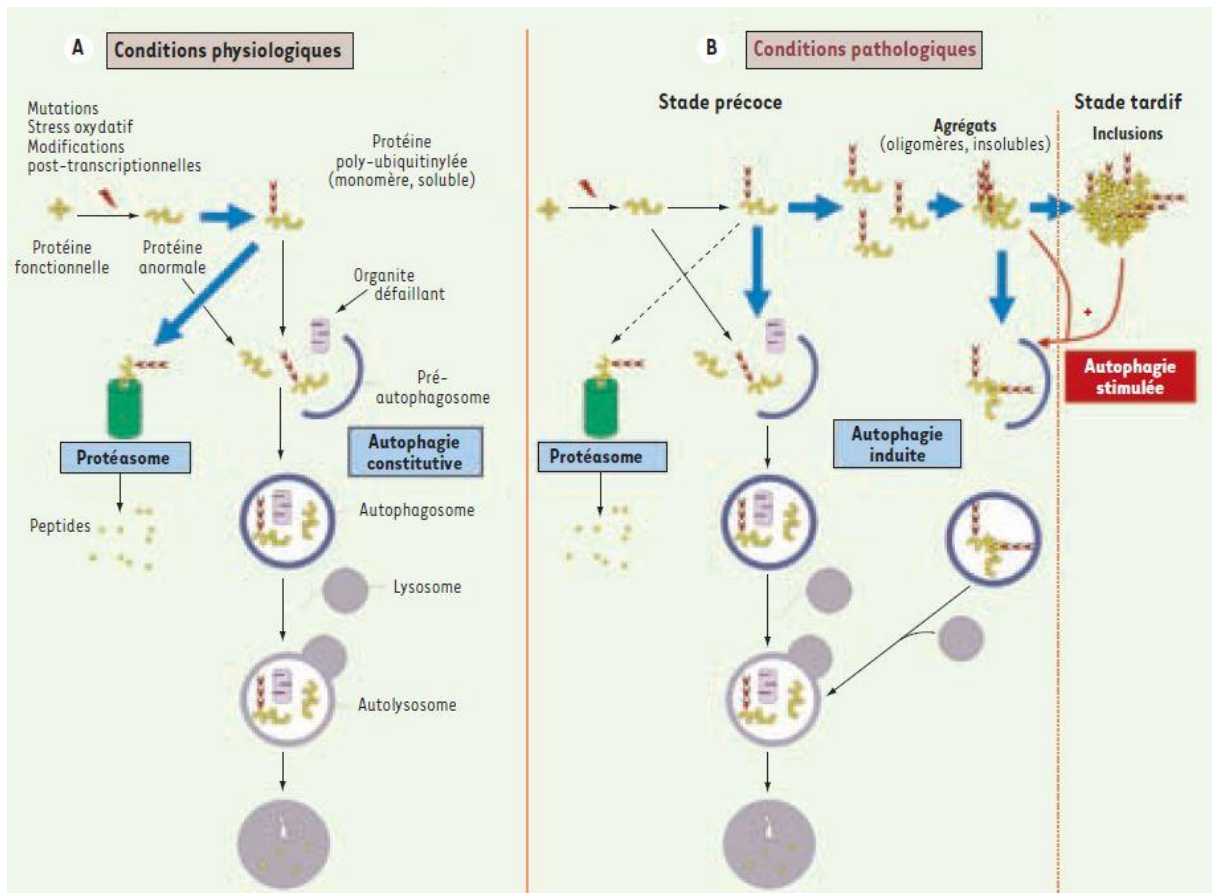
Au cours de l'autophagie, les protéines ou organites à détruire sont séquestrés dans des vacuoles (autophagosome) qui vont fusionner avec les lysosomes en permettant ainsi leurs dégradations par des enzymes de type protéase. Deux catégories d'autophagies existent, en fonction des conditions physiopathologiques :

- L'autophagie constitutive, qui permet d'assurer la dégradation de protéines ubiquitinylées solubles, complétant ainsi le rôle du protéasome en condition physiologique.
- L'autophagie induite, qui se met en place lors de la survenue de pathologies liées aux protéines (ou protéinopathies), notamment dans les maladies neurodégénératives.

L'autophagie supplante alors le rôle du protéasome, et, en permettant de compenser le ralentissement de la voie du protéasome, stimule la dégradation des agrégats toxiques de protéines qui se présentent alors sous forme d'inclusion (β -amyloïde, α -synucléine ou Huntingtine par exemple).

Dans les maladies neurodégénératives, l'autophagie constitutive permet de compenser le ralentissement de la voie du protéasome en limitant la formation des agrégats toxiques. Concomitamment à l'évolution de la pathologie, la voie constitutive est dépassée et l'autophagie induite se met en place, permettant la destruction des inclusions de protéines. L'autophagie est donc une cible thérapeutique intéressante afin d'augmenter la clairance des protéines mal conformées et de limiter l'évolution d'une pathologie donnée (Puyat et al., 2008). Cependant le rôle de la macroautophagie vis-à-vis du déclenchement de l'apoptose n'est pas clairement élucidé, l'autophagie permettant, par la dégradation des mitochondries, de ralentir le relargage de ses composés pro-apoptotiques et donc la mise en place de l'apoptose cellulaire. Les étapes qui permettent la dégradation des protéines par autophagie sont résumées dans le schéma ci-dessous :

Figure 9 : L'autophagie dans les maladies neurodégénératives



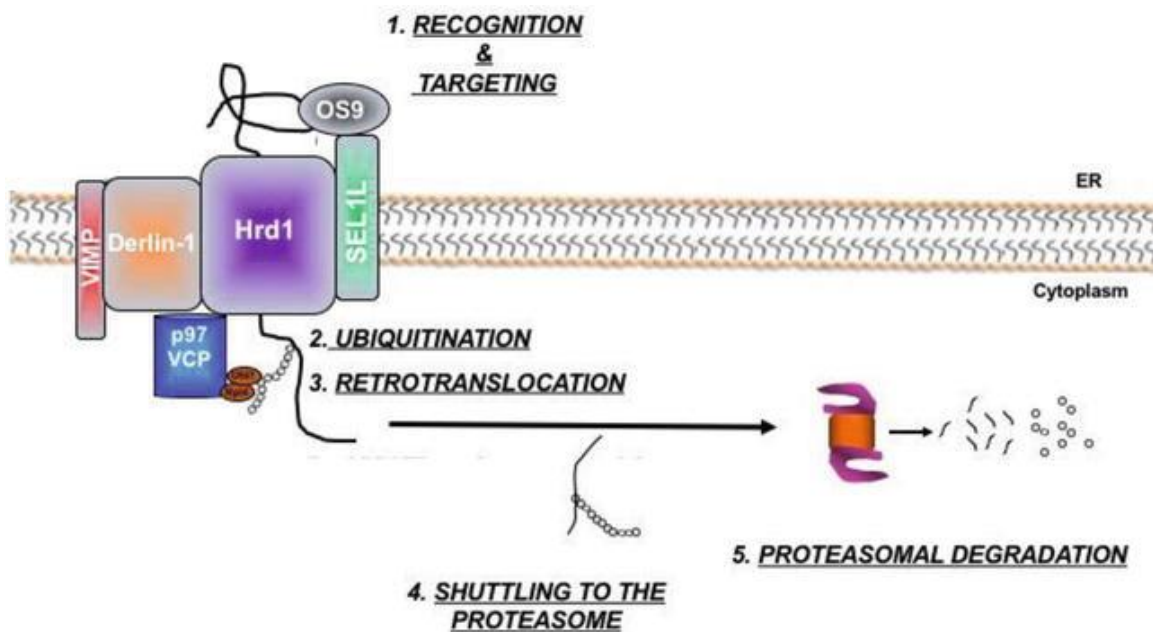
Puyal et al., 2008

Enfin, le système ERAD (Endoplasmic-reticulum-associated protein degradation) est destiné spécifiquement au contrôle qualité et à la dégradation des protéines destinées à être sécrétées, qui subissent donc des modifications post-traductionnelles dans le RE. Le système ERAD permet de contrôler le repliement des protéines. Son activité est divisé en plusieurs sous-mécanismes, responsables d'assurer le contrôle de certains types de protéines. Le mécanisme ERAD-L vérifie le repliement des domaines situés dans la lumière du RE des protéines membranaires ainsi que le repliement des protéines solubles. Le mécanisme ERAD-M, quant

à lui, vérifie l'état de repliement des protéines transmembranaires. ERAD-C, enfin, vérifie l'état de repliement des domaines cytosoliques des protéines membranaires.

Dans tous les cas, si une anomalie dans le repliement d'une protéine est détectée, elle sera ubiquitinylée, subira une rétro-translocation depuis la lumière du RE vers le cytosol où elle sera reconnue par le protéasome pour être détruite. Les protéines de la famille AAA+ p97/VCP sont largement impliquées dans le fonctionnement du système ERAD car elles participent au processus d'ubiquitinylation, en lien avec la ligase E3 et à la retro-translocation des protéines vers le cytosol où elles sont ensuite reconnues par le protéasome. Un résumé des étapes aboutissant à la destruction des protéines mal conformées par le système ERAD est représenté dans le schéma suivant :

Figure 10: De la reconnaissance à la dégradation des protéines mal conformées par le système ERAD



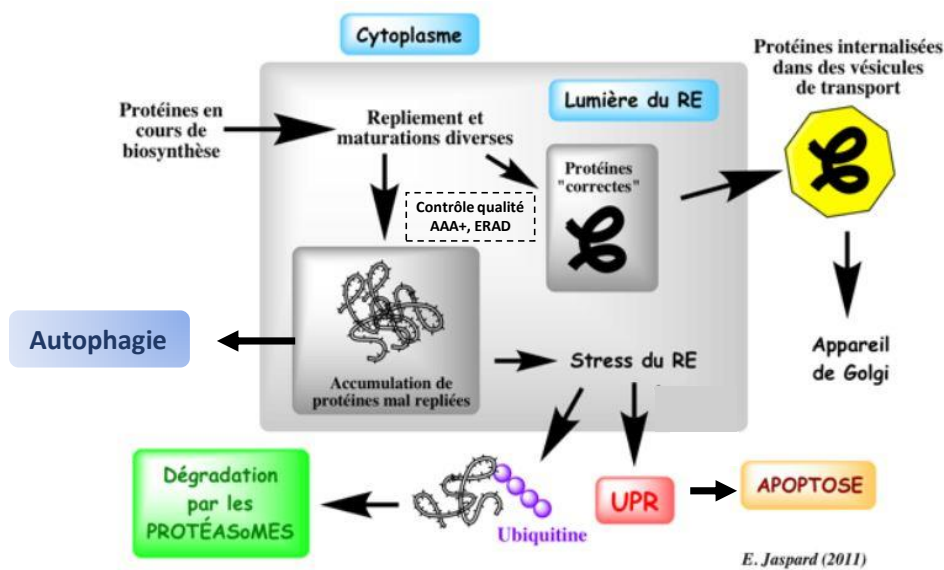
Tepedelen et al., 2019

VIMP: VCP-interacting motif-M; derlin-1: degradation of non-glycosylated substrates; HRD1: ubiquitin ligase complex; SEL-1L: ER-resident glycoprotein; OS9: degradation of glycosylated substrate

Le système ERAD est stimulé à la suite de l'activation des branches de l'UPR, particulièrement la voie IRE1 α /XBP1s qui favorise la transcription des gènes codant pour des protéines appartenant au système ERAD : les protéines EDEM (ER-degradation enhancing mannosidase-like protein), Hrd1 (ERAD-associated E3 ubiquitin-protein ligase), SVIP (Small VCP/p97-interacting protein), OS9 (OS9 endoplasmic reticulum lectin) et GP78 (E3 Ubiquitin Ligase).

Les différentes étapes accompagnant une biosynthèse de protéines anormales sont résumées dans la figure ci-dessous

Figure 11 : Mécanismes impliqués dans la dégradation des protéines

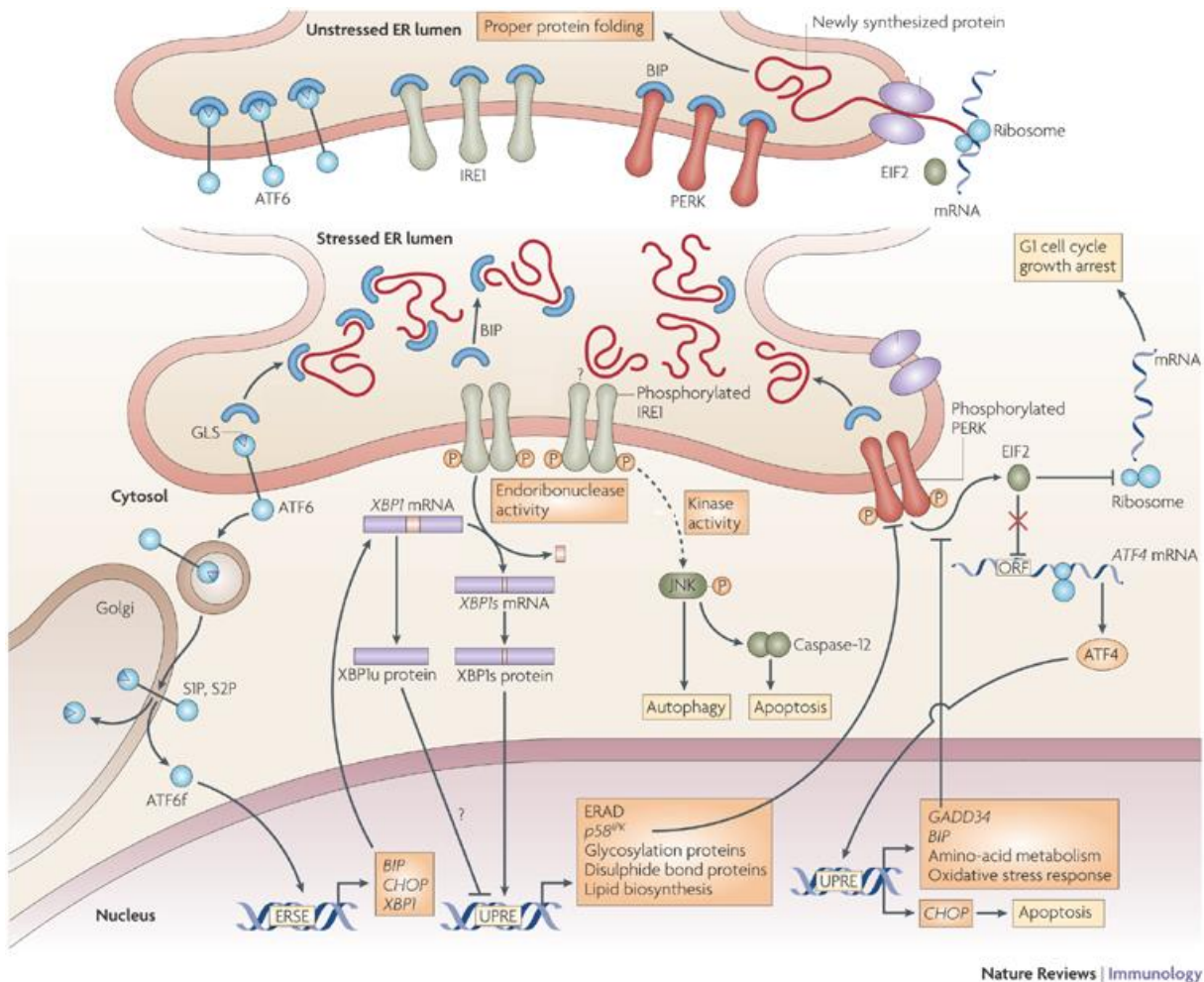


Adapté depuis Jaspard E. (2011)

1.2.5 Synthèse sur le système UPR

Pour conclure cette partie, le schéma suivant permet de reprendre l'ensemble des mécanismes qui se mettent en place lors d'une synthèse accrue de protéines mal conformées entraînant un stress du RE:

Figure 12 : Synthèse des mécanismes observés au cours d'un stress du RE



Adapté depuis Derrick et al., 2008

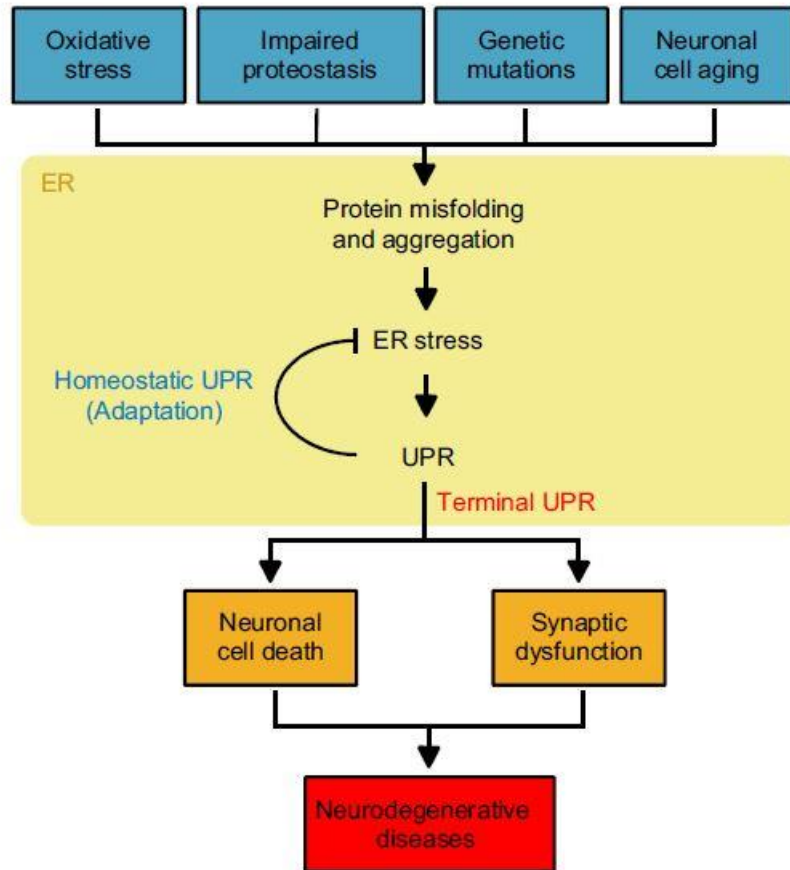
Chapitre 2 Maladies neurodégénératives avec un dérèglement de la synthèse protéique

Les maladies neurodégénératives représentent un ensemble de maladies chroniques invalidantes, incurables et sont aujourd'hui un enjeu majeur en termes de santé publique. En 2014, un plan national maladies neurodégénératives (PMND) s'étalant sur cinq ans a été lancé dans le but de dynamiser la recherche dans la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, et la sclérose en plaques. Les objectifs de ce plan étaient d'améliorer le diagnostic, la prise en charge, la qualité de vie ainsi que les traitements disponibles pour les patients souffrants de ces pathologies (<https://solidarites-sante.gouv.fr/>). La caractéristique commune de ces maladies est qu'elles provoquent une détérioration du fonctionnement des neurones, induisant leur apoptose, phénomène appelé neurodégénérescence. Ces maladies représentent un ensemble hétérogène d'affections de diverses populations de neurones du système nerveux incluant le cerveau et la moelle épinière.

Les maladies neurodégénératives touchent préférentiellement les personnes de plus de 65 ans, leur origine n'est pas toujours connue mais peut être liée au processus de vieillissement, à l'environnement ou à des facteurs génétiques. Les symptômes provoqués par les maladies neurodégénératives sont variés et peuvent atteindre les fonctions cognitives, sensorielles ou motrices.

La physiopathologie de ces maladies est complexe, elle peut faire intervenir des mutations génétiques, entraînant des anomalies protéiques (à l'origine des protéinopathies), une apoptose accrue, la présence de ROS ou encore des anomalies dans le système de dégradation des protéines (ubiquitine-protéasome). La figure suivante permet de schématiser le rôle de l'UPR dans la survenue des maladies neurodégénératives.

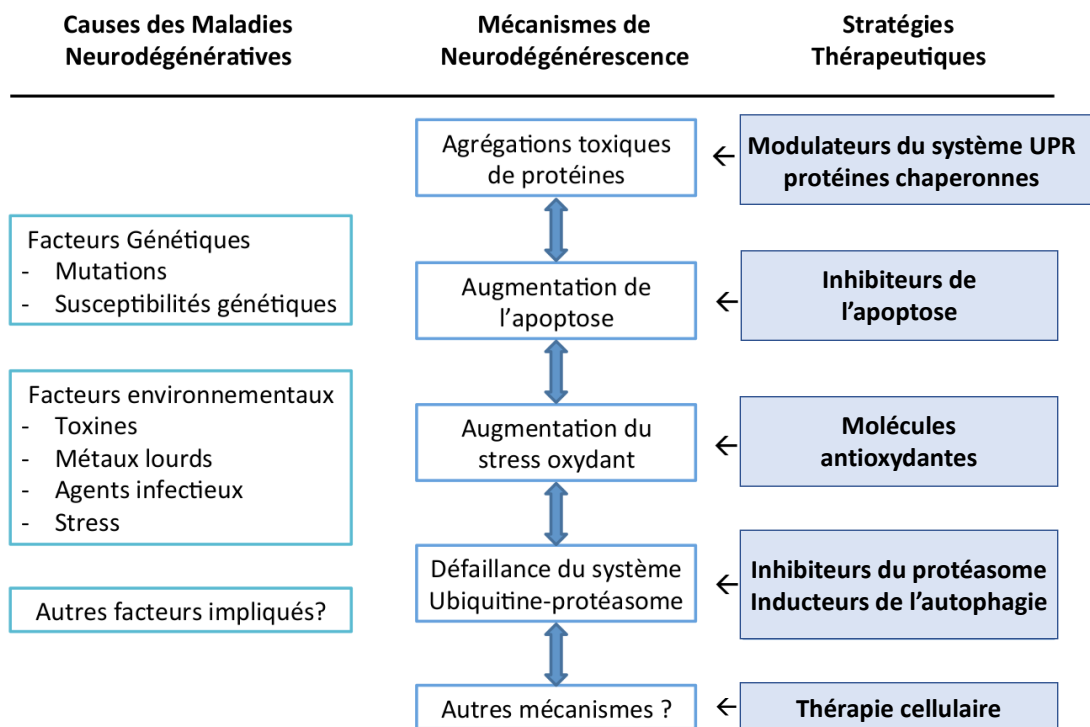
Figure 13 : Implication de l'UPR dans les maladies neurodégénératives



Hetz et al., 2016

Au regard des hypothèses physiopathologiques développées dans les maladies neurodégénératives, un arsenal thérapeutique a été développé. Il cible spécifiquement les différents mécanismes pathologiques proposés. Un résumé de ces stratégies est présenté dans la figure ci-dessous :

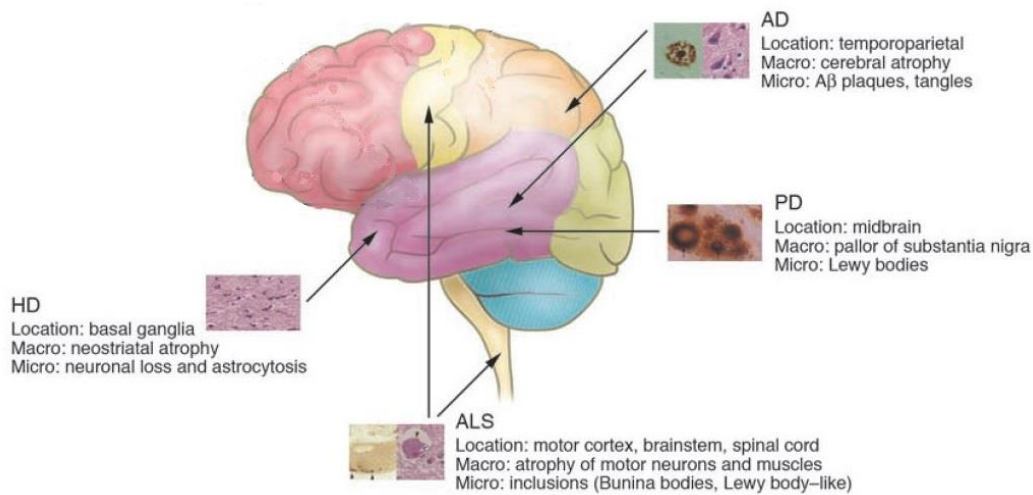
Figure 14 : Stratégies dans la prise en charge des maladies neurodégénératives



Adapté depuis le site eduscol.fr

Le schéma suivant indique la localisation des neurodégénérescences dans la maladie de Parkinson (PD), la maladie d'Alzheimer (AD), la sclérose latérale amyotrophique (ALS) et la chorée de Huntington (HD). Ces pathologies sont qualifiées de PMD ou protein misfolding disorders (troubles liés à des protéines mal repliées ou protéinopathies).

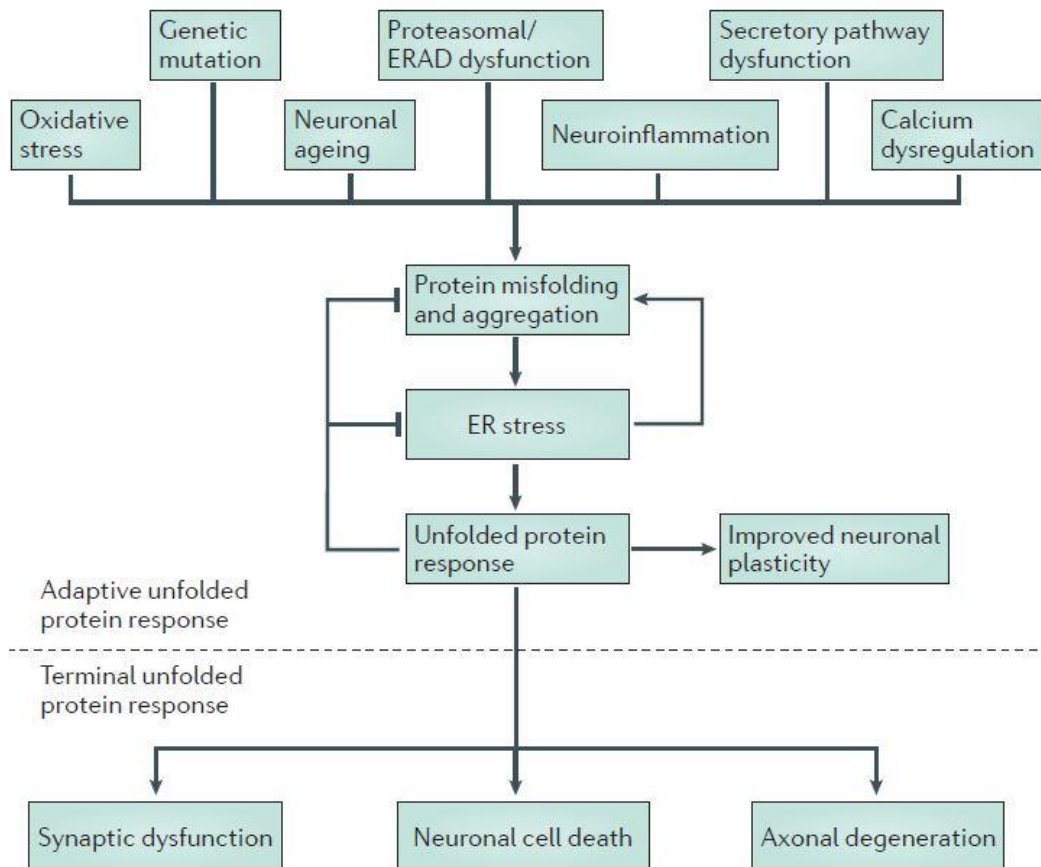
Figure 15 : Localisation des lésions cérébrales dans les maladies neurodégénératives :



Adapté de Bertram et al., 2005

Les protéinopathies qui sont associées à une accumulation de protéines mal conformées, induisent l'activation de la réponse UPR. Ces protéines, toxiques pour l'environnement microcellulaire vont s'agréger pour former des agrégats, c'est le cas de la protéine β -amyloïde impliquée dans la maladie d'Alzheimer, de l'Huntingtine impliquée dans la chorée de Huntington et de l' α -synucléine impliquée dans la maladie de Parkinson. Dans ces maladies, la réponse UPR est adaptative dans un premier temps, et s'accompagne d'une augmentation de la clairance des protéines mal conformées (par l'intermédiaire de l'autophagie et de la voie du protéasome). En fonction du niveau de stress du RE, dans un second temps, la réponse 'terminal UPR' va engendrer l'apoptose des cellules nerveuses et ainsi la neurodégénérescence. Ce processus est détaillé dans le schéma suivant :

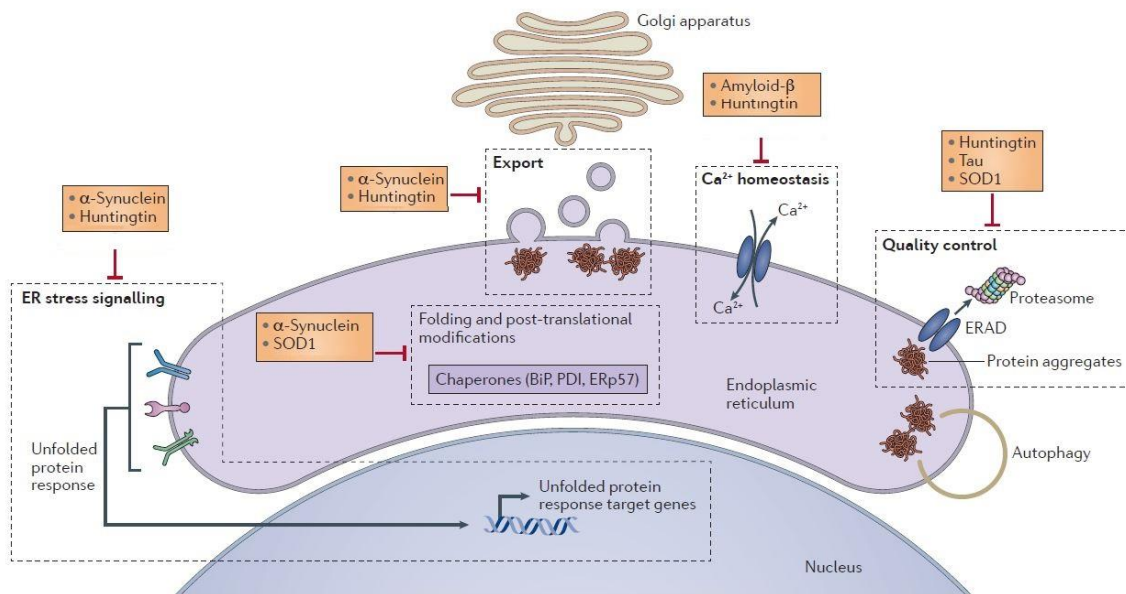
Figure 16 : Effets de la réponse UPR sur l'évolution des maladies neurodégénératives



Hetz, Saxena et al., 2017

Pour la sclérose latérale amyotrophique (protéine SOD1), la maladie d'Alzheimer (protéines β -amyloïde et Tau), la maladie de Parkinson (protéine d' α -synucléine) et la chorée de Huntington (protéine d'Huntingtine) plus précisément, les mécanismes impliqués dans l'initiation de la réponse UPR sont résumés dans le schéma suivant :

Figure 17 : Processus d'induction de la réponse UPR dans l'ALS, AD, PD et HD



Hetz, Saxena et al., 2017

Biomarqueurs spécifiques de l'UPR dans les maladies neurodégénératives :

L'activation des différentes voies du système UPR a pu être mise en évidence en mesurant les concentrations de certains biomarqueurs dans l'organisme. Cependant, en fonction de la maladie incriminée, la présence ou l'absence d'un biomarqueur donné du système UPR aura des interprétations opposées. La plupart de ces biomarqueurs peuvent être dosés à partir d'un échantillon sanguin, d'où seront récoltées les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC : peripheral blood mononuclear cell). A partir de ces cellules, et grâce à des techniques de RT-qPCR (Real-time quantitative polymerase chain reaction), un dosage des ADN ou ARN présents permet l'identification et le dosage des biomarqueurs spécifiques du système UPR. De même, des biomarqueurs UPR ont pu être mis en évidence sur des coupes de cerveaux de patients décédés, par techniques d'immunohistochimie.

- Dans la maladie d'Alzheimer, des coupes de cerveaux de patients malades comparés à des patients témoins ont permis de mettre en évidence une augmentation de BiP, et une présence importante des formes phosphorylées de PERK, IRE1 et eIF2 α , dès un stade précoce de la maladie (Scheper et al., 2015). L'augmentation de ces biomarqueurs est associée à la présence de Tau-hyperphosphorylée.
- Dans la chorée de Huntington, des niveaux élevés des ARNm de BiP et de CHOP ont été constatés dans la région pariétale de cortex de patients malades comparés à des cerveaux témoins, de même que des proportions élevées de la forme phosphorylé de IRE1 au niveau du striatum. (Lee et al., 2012)
- Dans la maladie de Parkinson, l'absence de ATF6 est associée à une augmentation de la susceptibilité aux neurotoxines impliquées dans la maladie (Hetz et al., 2014). Par immunohistochimie, des formes phosphorylées de PERK et de eIF2 α ont été mise en évidence dans la substance noire de patients. (Hoozemans et al., 2007)
- Dans la sclérose latérale amyotrophique, l'ARNm de PDI retrouvé en quantité importante est un marqueur de mauvais pronostic, tout comme la présence de l'ARNm de ERp57 (ER resident protein 57). (Nardo et al., 2011) Au contraire, la présence de l'ARNm épissé de XBP1 (XBP1s) est un marqueur protecteur (Hetz et al., 2014). Des niveaux élevés de PERK phosphorylé, ATF6, IRE1 phosphorylé et de la caspase-4 ont été observés dans des coupes de moelle épinière de patients atteints par la maladie. (Hetz et al., 2009)
- De manière globale, dans les maladies neurodégénératives, la présence de BiP indique un caractère protecteur (Hetz et al., 2014). La présence de ATF4 est associée à des effets néfastes, notamment à l'activation des composants pro-apoptotique comme CHOP (Hetz et al., 2014). L'absence de NRF2 est associée à des facteurs de stress comme l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Mota et al., 2015).

Nous allons voir plus précisément l'épidémiologie, les symptômes, les protéines impliqués, les biomarqueurs UPR observés ainsi que les traitements disponibles pour cinq pathologies neurodégénératives où la réponse UPR est particulièrement impliquée dans le mécanisme

physiopathologique : la maladie d'Alzheimer, la maladie de Charcot-Marie-Tooth, la chorée de Huntington, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique.

Maladie d'Alzheimer



Dr Alois Alzheimer

Epidémiologie: C'est la première cause de démence, impliquée dans 60 à 80% des cas de démence. C'est la maladie neurodégénérative la plus fréquente en France. Sa prévalence mondiale est d'environ 45 millions de personnes, avec une augmentation de la prévalence en Europe de l'ouest et en Amérique du nord.

Symptômes: Les principaux symptômes de la maladie d'Alzheimer sont des pertes de mémoire, des confusions temporelles ou spatiales, des problèmes d'expression orale et écrite, des troubles de l'humeur et des jugements amoindris.

Evolution: L'évolution aboutit à un retrait du travail et des activités sociales, notamment au stade sévère de la maladie ('déficit cognitif très sévère'). La maladie d'Alzheimer constitue une forme de vieillissement accéléré.

Physiopathologie: La maladie d'Alzheimer est une tauopathie qui se caractérise par une détérioration progressive des cellules nerveuses. Deux phénomènes coexistent: la formation de plaques β -amyloïdes qui limitent le passage de l'influx nerveux, et la dégénérescence neurofibrillaire qui est due à l'accumulation de la protéine Tau hyperphosphorylée, aboutissant à la mort des neurones par excitotoxicité.

Protéines impliquées: Deux protéines sont impliquées dans la maladie d'Alzheimer: l'APP (Amyloid precursor protein) qui doit subir des modifications post-traductionnelles pour devenir l'amyloïde- β fonctionnelle. Dans la maladie d'Alzheimer, cette amyloïde- β va s'accumuler pour former des plaques insolubles. La protéine Tau qui est impliquée dans le squelette des neurones va également s'accumuler et engendrer la dégénérescence neurofibrillaire.

Conséquences sur système UPR: La voie PERK est particulièrement activée dans la maladie d'Alzheimer, consécutivement à l'accumulation de protéines mal conformées. La voie IRE1 est également activée,

Biomarqueurs identifiés: Des quantités élevées de BiP/GRP78 et des formes phosphorylées de PERK et de eIF2 α ont été mise en évidence dans la maladie d'Alzheimer (Hoozemans et al., 2005, 2009). L'activation de la voie de IRE1 a été également observée, notamment la présence de quantité élevée de XBP1s chez les malades (Huang et al., 2014). Une quantité accrue de ATF4 et de CHOP ont été mise en évidence également (Koss et al., 2018)

Traitements disponible: Aucun traitement curatif n'existe à ce jour. Plusieurs traitements symptomatiques sont sur le marché, même si des déremboursements récents semblent remettre en cause l'efficacité de ces molécules. Ce sont le Donépézil (Aricept), la Rivastigmine (Exelon) et la Galantamine (Reminyl), qui sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Ils permettent de maintenir une quantité synaptique d'acétylcholine suffisante. La Mémantine (Exiba) bloque les récepteurs NMDA et permet de protéger les neurones contre l'excitotoxicité. En effet, l'hyperactivation du récepteur au glutamate excite le récepteur NMDA qui est impliqué dans la physiopathologie de la maladie.

Autre: De par le nombre de malades, le caractère actuellement incurable de la pathologie et le coût pour la société, le développement de thérapies curatives dans la maladie d'Alzheimer est un enjeu majeur de santé publique.

Sources: <https://www.alzheimers.net> ; <https://www.alz.org/> ; <https://www.vaincrealzheimer.org/> ; Hoozemans et al., 2005 ; Hoozemans et al., 2009 ; Huang et al., 2014 ; Koss et al., 2017

Maladie de Charcot-Marie-Tooth



Dr Jean-Martin Charcot



Dr Pierre Marie



Dr Howard Henry Tooth

Epidémiologie: La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) de type 1 est une maladie rare qui touche 1 à 2 personnes/5.000. Dans plus de 70% des cas c'est la forme CMT1A. C'est la plus fréquente des maladies rares.

Symptômes: La CMT apparaît en général précocement, vers l'âge de 2 ans. L'intensité des symptômes est variable et se déclare d'abord au niveau des pieds: aspect en griffes des orteils et amyotrophie donnant un aspect en « mollet de coq ». Les mains peuvent être également atteintes, avec également un aspect des doigts en griffe. Des crampes, de la fatigue et un équilibre instable sont généralement associés

Evolution: La longévité n'est pas affectée, mais un handicap important peut se développer, pouvant aller jusqu'à la nécessité d'un fauteuil roulant (10% des cas environ).

Physiopathologie: C'est une maladie démyélinisante due à une anomalie génétique sur le gène codant pour la protéine PMP22. Dans la CMT1A, la dégénérescence des cellules de Schwann va provoquer une détérioration de la gaine de myéline (au niveau des nœuds de Ranvier), entraînant un ralentissement de la conduction nerveuse, puis une atrophie musculaire.

Protéines impliquées: C'est la protéine PMP22 (Peripheral protein myelin), impliquée dans la structure de la gaine de myéline qui est mutée dans la CMT, elle va alors s'accumuler dans les cellules de Schwann. L'activation du système UPR va entraîner l'apoptose de ces cellules et ainsi la détérioration de la gaine de myéline.

Conséquences sur système UPR: Une activation de la voie PERK a été mise en évidence dans la CMT chez des patients (D'Antonio et al., 2013 ; Morena et al., 2019)

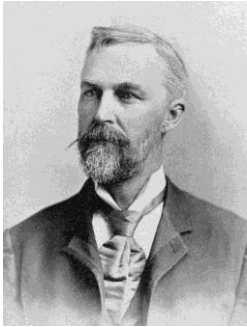
Biomarqueurs identifiés: Plusieurs biomarqueurs en aval de la voie PERK ont été trouvés en excès chez des modèles animaux de CMT: notamment la forme phosphorylée de eIF2 α , PPP1R15A/GADD34 et CHOP (D'Antonio et al., 2013). Des niveaux élevés de BiP/GRP78 ont aussi été constatés (Okamoto et al., 2013 ; Morena et al., 2019)

Traitements disponibles: Aucun traitement n'existe à ce jour dans la CMT. Seul des soins de support sont disponibles: ergothérapie, kinésithérapie, chirurgie orthopédique, etc. De nombreux essais cliniques sont menés actuellement, dont certains traitements sont en Phase III.

Autre: C'est une maladie orpheline, pour lequel le « Unmet medical need » (besoin médical non couvert) est important puisqu'aucun traitement n'est disponible à l'heure actuelle.

Sources: <https://www.orpha.net> ; <https://www.cmt-france.org/> ; D'Antonio et al., 2013 ; Okamoto et al., 2013 ; Morena et al., 2019

Chorée de Huntington



Dr Georges Huntington

Epidémiologie: C'est une maladie rare, sa prévalence dans la population caucasienne est estimée entre 1/10.000 et 1/20.000.

Symptômes: La maladie de Huntington se déclare entre l'âge de 30 et 50 ans, elle se caractérise par des mouvements involontaires (choréique) souvent associé à une dystonie. Des symptômes généraux accompagnent souvent la maladie: dysautonomie, troubles du sommeil, perte de poids. Des signes psychiatriques touchent également 33 à 76% des patients.

Evolution : la dysarthrie et la dysphagie sont les principaux signes de l'évolution de la maladie. La rigidité et l'hypokinésie se développent et entraînent une bradykinésie et une akinésie sévère.

Physiopathologie: L'accumulation de la protéine mutante de la Huntingtine, sous forme d'oligomères et d'inclusions, va entraîner l'apoptose des cellules nerveuses au niveau du striatum. De plus, la protéine d'Huntingtine mutée aurait un effet toxique directe sur les neurones du striatum, impliqués dans les fonctions motrices, cognitives et comportementales.

Protéines impliquées: Une mutation du gène HTT codant pour la protéine d'Huntingtine est à l'origine de cette pathologie, le gène présentant une expansion de triplets CAG répétés (>36 copies). La protéine formée est anormale et va s'accumuler dans les neurones du striatum, entraînant l'activation du système UPR et l'apoptose des cellules.

Conséquences sur le système UPR: Une activation des 3 voies de l'UPR a été mise en évidence en post-mortem chez des patients souffrant de la maladie de Huntington. (Vidal et al., 2011). Des anomalies dans le système de contrôle des protéines (ERAD) seraient également impliquées (Jiang et al., 2016)

Biomarqueurs identifiés: Des niveaux élevés de CHOP et BiP/GRP78 ont été mesurés chez des patients souffrant de la maladie de Huntington (Vidal et al., 2012 ; Zuleta et al., 2012)

Traitements disponible: Seul des traitements symptomatiques existent actuellement pour prendre en charge la maladie de Huntington. Une prise en charge psychologique est souvent nécessaire (antidépresseurs, anxiolytiques) associé à des stabilisateurs de la dopamine ou des neuroleptiques pour diminuer les mouvements choréiques. C'est une prise en charge pluridisciplinaire qui doit être effectuée impliquant de la kinésithérapie, et des mesures d'accompagnements.

Autre: C'est une maladie orpheline sans traitement curateur existant. De plus l'impact de la chorée de Huntington sur la vie des patients en fait un « high unmet medical need ».

Sources : <https://www.orpha.net> ; <https://www.inserm.fr/> ; <https://huntington.fr/> ; Jiang et al., 2016 ; Zuleta et al., 2012 ; Vidal et al., 2011 ; Vidal et al., 2012

Maladie de Parkinson



Dr James Parkinson

Epidémiologie: C'est la 2^{ème} maladie neurodégénérative la plus fréquente en France. Elle touche 1% des personnes de plus de 65 ans et son incidence est de 8.000 nouveaux cas chaque année en France.

Symptômes: Le pic de la maladie se situe aux alentours de 70 ans, elle se déclare par une triade touchant le système moteur: akinésie, hypertonie et tremblements. D'autres signes non moteur accompagnent également la maladie: troubles de l'équilibre, anosmie, troubles cognitifs, dépression, etc.

Evolution: L'évolution de la maladie entraîne la perte totale de l'autonomie des patients (alitement, déplacement en fauteuil roulant)

Physiopathologie: La maladie de Parkinson est une synucléinopathie due à la dégénérescence des neurones dopaminergiques situés dans la substance noire, entraînant des perturbations dans les réseaux neuronaux qui lui sont associés (thalamus, striatum, noyau sous-thalamique). La présence de corps de Lewy dans la substance noire est à l'origine de cette dégénérescence.

Protéines impliquées: c'est l'accumulation de l' α -synucléine mal conformées qui est responsable de la formation des corps de Lewy. Son agrégation en amas est à l'origine de l'activation du système UPR.

Conséquences sur le système UPR: L'activation des 3 branches de l'UPR a été mise en évidence dans des cerveaux de patients décédés de la maladie de Parkinson et chez des modèles animaux (Mercado et al., 2013 ; 2016)

Biomarqueurs identifiés: Une concentration élevée en XBP1s a été associée à des effets délétères sur modèle animal (Valdes et al., 2014). Des marqueurs d'activation de la voie PERK/eIF2alpha ont été mis en évidence dans la substance noire de patients décédés (Hoozemans et al., 2007), de même pour la voie PERK/ATF4 (Hetz and Mollereau, 2014). Une concentration diminuée en ATF6f chez des modèles animaux a été constatée, la branche ATF6 perdant ainsi son caractère protecteur (Credle et al., 2015).

Traitements disponibles: De nombreux traitements existent dans la maladie de Parkinson, visant à compenser le déficit en dopamine. On peut citer la Lévo-dopa, des inhibiteurs de la dégradation de la dopamine (inhibiteur de la MAO, de la COMT) ou l'apomorphine. La stimulation cérébrale profonde a également montré son intérêt dans la prise en charge de la maladie de Parkinson.

Autre: De par sa prévalence importante et son retentissement sur la vie sociale des patients, la maladie de Parkinson est un enjeu majeur de santé publique. Malgré un arsenal thérapeutique important pour la prise en charge symptomatique de la maladie, le développement de traitements curatifs est un réel espoir pour les patients souffrants de Parkinson.

Source: <https://www.franceparkinson.fr/> ; <https://www.inserm.fr/> ; <https://www.parkinson.ca/> ; Mercado et al., 2013 ; Mercado et al., 2016 ; Valdes et al., 2014 ; Hetz, Mollereau et al., 2014 ; Credle et al., 2015 ; Hoozemans et al., 2007

Maladie de Charcot



Dr Jean-Martin Charcot

Epidémiologie: La maladie de Charcot ou Sclérose latérale amyotrophique (ALS) a une prévalence d'environ 1/20.000 personnes. Environ 7000 personnes sont atteintes en France.

Symptômes: L'ALS apparaît vers 60 ans environ. La forme spinale est la plus fréquente (2/3) par rapport à la forme bulbaire. Le premier symptôme de la forme spinale est la fonte musculaire, qui entraîne une spasticité. Pour la forme bulbaire, c'est la dysarthrie et la dysphagie qui apparaissent en premier. Les fonctions intellectuelles sont toujours conservées.

Evolution: 1 à 3 ans après l'apparition des premiers symptômes, une paralysie progressive s'installe associée à une insuffisance respiratoire. La mort survient dans les 2 à 3 ans pour la forme bulbaire et dans les 3 à 5 ans pour la forme spinale.

Physiopathologie: Les mécanismes impliqués dans le développement de cette pathologie ne sont pas tous identifiés. Une accumulation de protéines peut être à l'origine de l'ALS, entraînant une dégénérescence des neurones moteurs, impliqués dans la commande des muscles volontaires. 90% des cas sont dus à une forme sporadique. En revanche, dans la forme familiale, l'anomalie la plus fréquente est une mutation sur le gène codant pour la protéine SOD1 (superoxyde dismutase de type 1).

Protéines impliquées: Dans la forme familiale, la protéine SOD1 mutée semble être à l'origine de la pathologie, entraînant en plus de son caractère excitotoxique, une activation des voies de l'UPR. (Medinas et al., 2017)

Conséquences sur le système UPR: Toutes les voies de l'UPR sont activées dans l'ALS familiale (forme caractérisée par la mutation de la protéine SOD1). Des signes d'activation des 3 branches de l'UPR ont été constatés dans le cerveau de patients décédés de l'ALS (Atkin et al., 2008).

Biomarqueurs identifiés: L'activation des voies IRE1, ATF6 et PERK a été constatée, des quantités importantes de CHOP et BiP/GRP78 ont été mesurées (Atkin et al., 2008), tout comme pour XBP1s (Hetz et al., 2009) et ATF4 (Matus et al., 2013) sur des coupes de cerveaux de patients.

Traitements disponible: Aucun traitement curatif n'existe à l'heure actuelle. La prise en charge est donc symptomatique, puis palliative au cours de l'évolution de la maladie. Le Riluzole qui interagit avec les récepteurs du glutamate a montré un intérêt dans la prise en charge de cette pathologie afin de prolonger la vie des patients.

Autre: La SLA est une maladie orpheline où aucun traitement curatif n'existe à l'heure actuelle. De plus sa mortalité à court terme en font une maladie où le 'unmet medical need' est considérable.

Sources: <https://www.orpha.net> ; <https://www.arsla.org/> ; <https://institutducerveau-icm.org/> ; Medinas et al., 2017 ; Atkin et al., 2008 ; Hetz et al., 2009 ; Matus et al., 2013

Autres maladies neurodégénératives :

Les maladies neurodégénératives représentent un ensemble hétérogène de maladies caractérisé par la dégénérescence des cellules nerveuses. Ce sont, à l'exception de la maladie d'Alzheimer, de Parkinson et de la sclérose en plaques, des maladies rares. Toutes sont à l'heure actuelle encore incurables (seul des traitements symptomatiques existent). *Cette partie a été rédigée à l'aide du site Orphanet.* En plus des cinq maladies vues précédemment, des modulateurs de la réponse UPR ou de ses effecteurs secondaires ont été développés dans d'autres maladies, parmi lesquelles :

- **Myopathie de Duchenne** (Duchenne Muscular Dystrophy ou DMD) : elle est due à la présence d'une anomalie du gène DND codant pour la dystrophine, entraînant une absence totale de la protéine active. Elle se caractérise par une atrophie et une faiblesse musculaire. Il existe une sollicitation importante du système de dégradation des protéines → Développement d'inhibiteurs du protéasome
- **Démence Frontotemporale** (Frontotemporal dementia ou FTD) : les causes de la maladie sont diverses mais peuvent être le résultat de l'accumulation d'une protéine toxique ou de la présence de la protéine Tau qui forme des inclusions, entraînant l'apoptose des cellules nerveuse situées dans le cortex médian préfrontal et fronto-insulaire. La FTD se manifeste par des troubles comportementaux, du langage et une dysfonction exécutive → Développement d'inhibiteurs de l'apoptose
- **Sclérose en plaques** (Multiple sclerosis ou MS) : c'est une maladie auto-immune qui résulte de la destruction de la gaine de myéline, entraînant une dégénérescence des nerfs. Les étiologies sont multiples et peuvent mettre en cause des anomalies de synthèse des protéines impliquées dans la structure de la gaine de myéline. La maladie se manifeste par des symptômes variés, mais elle est caractérisée par une névrite optique rétro-bulbaire et un syndrome pyramidal, souvent à l'origine de la découverte de la maladie → Développement de modulateurs de plusieurs voies de l'UPR ou de ses effecteurs secondaires.

- **Paralysie supranucléaire progressive** (Progressive supranuclear palsy ou PSP) : Cette maladie serait due à une anomalie dans le gène codant pour la protéine Tau (Tauopathie comme la maladie d'Alzheimer et la démence fronto-temporale), résultant en une activation du système UPR. Elle se manifeste par une atteinte oculomotrice supra-nucléaire et une instabilité posturale accompagnée d'une rigidité progressive → Développement d'inhibiteurs de l'apoptose et d'inducteurs de la protéine chaperonne BiP
- **Rétinite pigmentaire** (Retinitis pigmentosa ou RP) : cette maladie est due à des mutations sur les gènes codants pour différentes protéines impliquées dans les photorécepteurs de la rétine, résultant en une perte progressive de la vision → Développement d'inducteurs de la protéine chaperonne BiP
- **Ataxie spinocérébelleuse** (Spinocerebellar Ataxia ou SCA) : cette maladie est due, comme la maladie de Huntington, à une expansion de codon CAG (répétitions de codons) du gène codant pour l'ataxine, entraînant un caractère toxique de la protéine et se manifestant par une ataxie → Développement de chaperonnes chimiques et d'inhibiteurs de l'apoptose
- **Amyotrophie spinale** (Spinal Muscular Atrophy ou SMA) : elle est due à une mutation du gène codant pour la protéine de survie du motoneurone (SMN), qui se caractérise par la perte des motoneurones antérieurs de la moelle épinière et des noyaux du tronc cérébral. Les causes de décès sont liées à une incapacité des muscles respiratoire à se contracter et ainsi à assurer une oxygénation suffisante → Développement de chaperonnes chimiques et d'inhibiteurs de l'apoptose
- **Syndrome de Wolfram** (Wolfram syndrom ou WS) : cette pathologie est due à une mutation de gènes codant pour des protéines situées dans le RE et impliqués dans l'homéostasie calcique, elle se manifeste notamment par un diabète sucré, une surdité neurosensorielle et une atrophie optique → Développement de modulateurs du calcium et d'inducteurs de la protéine chaperonne BiP

PARTIE II R&D : PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES MOLECULES INTERAGISSANT AVEC LE SYSTEME UPR

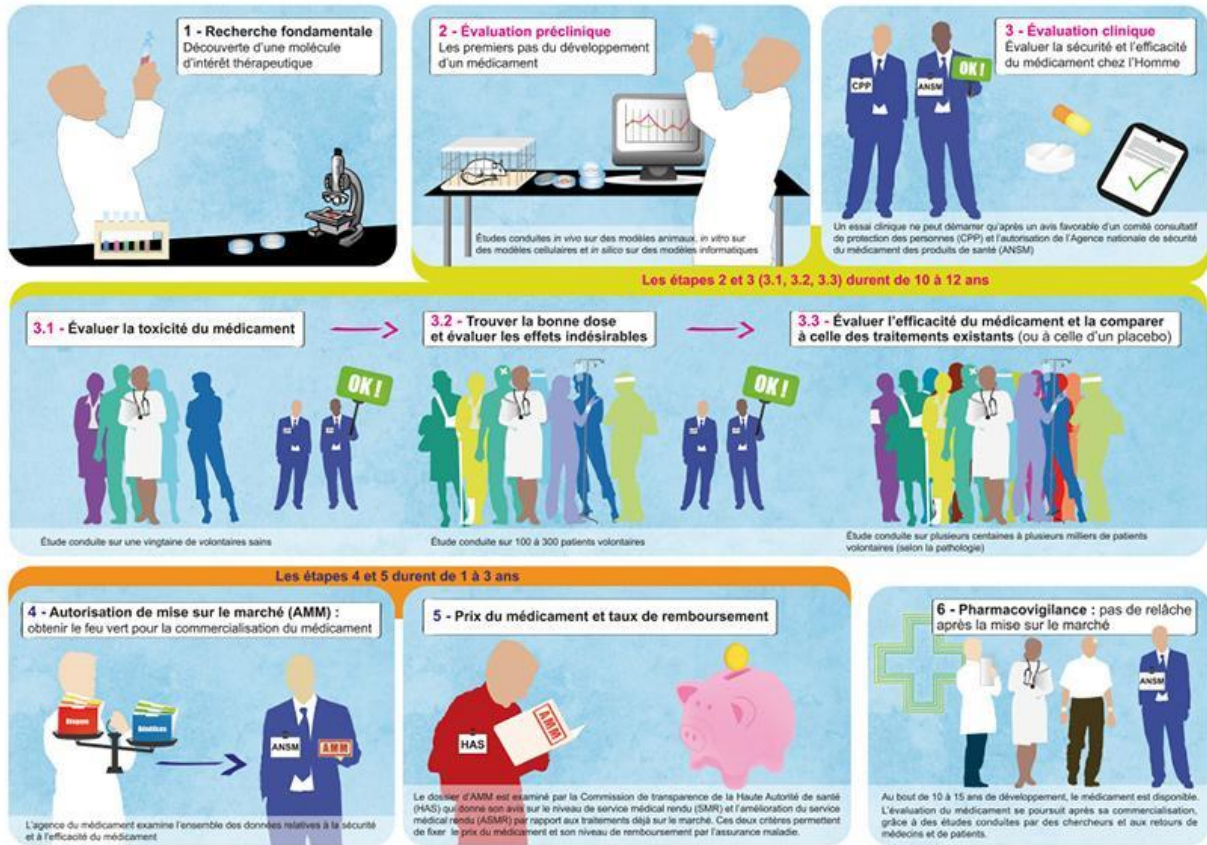
Chapitre 1 R&D : plan de développement d'un médicament

Le développement d'un médicament est un processus complexe comportant de nombreuses étapes interdépendantes et faisant intervenir de nombreux acteurs. Nous nous intéresserons ici au développement pharmaceutique de « small molecule » : des petites molécules obtenues par synthèse chimique. En effet les molécules qui seront détaillées plus tard dans ce travail sont des petites molécules chimiques, par opposition aux anticorps ou à la thérapie génique.

Les 2 grandes étapes du développement d'un médicament sont le développement pré-clinique suivi du développement clinique. En moyenne, 12 à 14 ans sont nécessaires à la mise sur le marché d'un médicament. Jusqu'à 10.000 molécules seront étudiées avant d'aboutir à un médicament commercialisé, pour un coût de développement d'environ 1 milliard d'euros (données du LEEM).

Cette section a été rédigée à l'aide des sites de l'Inserm et du LEEM, ainsi que des connaissances accumulées au cours de mon Master II à l'Université Claude Bernard Lyon I. Un résumé des étapes depuis la recherche fondamentale jusqu'à la mise sur le marché d'un médicament est présenté dans la figure suivante :

Figure 18 : Les étapes de R&D nécessaires avant la mise sur le marché d'un nouveau médicament.



Source : site de l'Inserm

1.1 SELECTION DE LA CIBLE

Dans le cadre de la recherche sur le médicament, le préambule à toute recherche est d'établir l'état des lieux des connaissances dans une pathologie donnée : l'épidémiologie de la maladie, la définition des besoins médicaux non-couverts, les médicaments déjà sur le marché et les molécules en développement dans cette indication, les cibles innovantes pour corriger,

moduler ou prévenir l'apparition de la maladie ainsi que les retombées économiques potentielles.

Les équipes de chercheurs vont s'appliquer à identifier une cible (par exemple une protéine, une enzyme ou un récepteur), impliquée dans la pathologie d'intérêt. Deux étapes sont alors indispensables au bon déroulement de la recherche :

- L'élaboration de la « Disease Target Product Profile », document permettant de cadrer l'indication revendiquée, le stade de la maladie ainsi que la population potentielle visé par le futur médicament.
- La « target selection » ou choix de la cible qui est également déterminante, le développement futur de la molécule et son éventuel accès au marché dépendra en effet du choix de la « bonne cible ».

1.2 IDENTIFICATION DES HITS

Une fois la cible identifiée, les chercheurs vont chercher à identifier des molécules qui interagissent avec celle-ci. Pour cela, plusieurs stratégies peuvent être utilisées : les études *in silico*, permettant d'identifier des molécules interagissant avec la cible grâce à des modèles générés sur ordinateur, ou le criblage à haut débit (high-throughput screening ou HTS) : plusieurs milliers de molécules issues d'une chimiothèque vont être testées sur la cible identifiée lors de la première étape, afin de trouver des molécules interagissant avec celle-ci.

En parallèle de cette étape, un « Target Product Profile » (TPP ou profil cible du produit) va être rédigé. Ce document décrit l'ensemble des caractéristiques souhaitées du futur médicament, notamment le type d'interaction avec la cible (inhibiteur/inducteur/modulateur), les caractéristiques physico-chimiques (solubilité, demi-vie) ou le mode de synthèse.

Les relations structure-activité (RSA) vont être étudiées, et des simulations par ordinateur (étude *in silico*) vont permettre de rechercher des interactions éventuelles des molécules étudiées avec un panel de récepteurs, transporteurs ou enzymes (effets off-target : la molécule

interagit avec des cibles non-souhaitées, qui ne sont pas en lien direct avec la physiopathologie de la maladie étudiée).

A la fin de cette étape, un certain nombre de « hit » seront identifiés : des molécules interagissant avec la cible. Les molécules retenues vont ensuite être testées sur des modèles in-vitro pour préciser les caractéristiques identifiées lors du screening, par exemple l'affinité pour la cible, l'interaction avec d'autres cibles, le caractère réversible ou non de cette interaction. Cette étape aboutit à la sélection de plusieurs dizaines de molécules appelées **hits**.

1.3 HIT TO LEAD

A partir des molécules « hits » identifiées précédemment, les chercheurs vont sélectionner les molécules avec le plus fort potentiel de succès en clinique. Cette étape correspond au « hit to lead ». Les leads sont des molécules pour lesquelles l'interaction avec la cible a été caractérisée, et dont les propriétés identifiées sont en accord avec la « Disease Target Product Profile ».

Au cours de cette étape, les chercheurs vont essayer d'améliorer les caractéristiques physico-chimiques des leads identifiés. C'est la « **lead optimization** » : afin que le produit puisse être administré à l'homme, la solubilité, la demi-vie ou la liaison aux protéines vont être étudiées. Les chimistes vont chercher à modifier les leads afin d'obtenir des caractéristiques compatibles avec une administration chez l'homme. A la fin de cette étape, moins d'une dizaine de molécules seront retenues pour être testées chez l'animal. En général, pour le développement ultérieur, une molécule « prometteuse » est identifiée, c'est-à-dire qu'elle remplit tous les critères identifiés dans le 'Target Product Profil'. Des « back-up » molécules seront également retenues, qui pourront être développés si échec du développement de la molécule lead.

Afin de sélectionner la bonne molécule pour le passage en in vivo, des tests in-vitro sont indispensables : ce sont, notamment, des tests de génotoxicité (test d'Ames, test des comètes), des tests d'interactions avec les canaux hERG (human Ether-à-go-go-Related Gene) qui sont des canaux potassiques impliqués dans l'allongement de l'espace QT, ainsi que des essais sur cellules d'hépatocytes afin de caractériser les métabolites de la molécule obtenus lors du passage hépatique. De plus des tests pharmacologiques vont être effectués afin de quantifier l'interaction de la molécule avec la cible (étude d'affinité).

1.4 DEVELOPPEMENT PRE-CLINIQUE : PHARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE

Le développement pré-clinique se déroule en amont du développement clinique pour la batterie de tests obligatoires avant la première administration à l'homme, et également en parallèle du développement clinique (étude de reprotoxicité, carcinogénicité, etc.). Les tests doivent être réalisés en général chez 2 espèces animales différentes, dont un non-rongeur. En fonction du test à réaliser, plusieurs espèces pourront être utilisées, notamment souris, rats, chiens, primates, mini-pig.

Avant le passage en phase de développement clinique, plusieurs études chez l'animal sont requises (étude GLP ou Good Laboratory Practice, Bonnes Pratiques de Laboratoire). Les études de pharmacologie de sécurité : toxicologie à dose unique et à doses répétées : ces études permettent d'identifier les organes cibles, les fonctions à surveiller chez l'humain et aident à l'estimation de la première dose à administrer chez l'humain. Les tests de mutagénèse/ génotoxicité sont également obligatoires afin d'identifier un éventuel effet mutagène de la molécule. Les études de pharmacocinétique (PK) et de pharmacodynamie (Pd) animale sont essentielles pour identifier la distribution de la molécule dans l'organisme ainsi que son effet sur l'animal, et pouvoir extrapoler la dose et le schéma d'administration chez l'humain.

En parallèle du développement clinique, des tests précliniques doivent être réalisés, souvent après la réalisation de la Phase I et avant le début de la phase III, ce sont notamment les études de reprotoxicité (fertilité et développement embryonnaire précoce ; développement embryofœtale ; développement pré et post-natal), les études sur animaux juvéniles, les essais de carcinogénicité, ± les essais d'hypersensibilité ou de toxicité cutanée. En effet, ces études seront nécessaires avant de pouvoir commencer les essais cliniques de phase III.

1.5 DEVELOPPEMENT CLINIQUE : PHASE I, II, III

Le développement clinique d'un médicament se déroule typiquement en 3 phases : la phase I qui correspond à la phase de première administration à l'homme de la nouvelle molécule, la phase II qui permet d'étudier la relation entre la concentration en médicament dans le sang et l'effet obtenu (relation PK/Pd) et la phase III, où la molécule est testée sur un grand nombre de sujets afin de préjuger de l'efficacité du médicament, dans l'indication revendiquée, et contre ses concurrents directs.

1.5.1 Phase I

Elle est menée chez une population de volontaires sains ou malades, en fonction de l'indication de la molécule. En général, en oncologie et dans les maladies rares, les nouvelles molécules sont testées chez des volontaires malades. Entre 20 et 40 participants vont recevoir la molécule à tester, ou un placebo. Les objectifs de la phase I sont d'identifier d'éventuelles effets indésirables consécutifs à la prise du médicament, et d'évaluer la cinétique du médicament dans le corps humain (PK). Une batterie de tests est donc effectuée durant la phase I afin de connaître les concentrations sanguines au cours du temps ainsi que l'effet de la molécule sur les principaux organes (système cardio-vasculaire, hépatique, cardiaque, rénale, pulmonaire, neurologique). C'est durant la Phase I que la « Proof of Mechanism » est obtenue : le médicament est présent à des concentrations quantifiables dans le corps humain.

De même la « Proof of Principle » (PoP ou preuve de principe) va être obtenue entre la phase I et la phase II, elle permet de mettre en évidence que la molécule va engendrer des changements biologiques ou cliniques, en lien avec la maladie et le mécanisme d'action escompté.

1.5.2 Phase II

Elle se déroule chez des patients. Les objectifs sont de trouver la dose minimale efficace du médicament ainsi que d'identifier son schéma d'administration définitif, tout en surveillant les effets indésirables éventuelles de la molécule. Un plus grand nombre de volontaires malades va recevoir la molécule ou un placebo (une centaine de patients environ). De la même manière, une batterie de tests est effectuée. Une attention particulière est portée à l'efficacité du médicament (relation PK-Pd notamment). C'est en général à la fin de la phase II que la « Proof of Concept » (PoC ou preuve de concept) est obtenue. Elle permettra, entre autres, de déterminer le nombre de sujets nécessaire pour la phase III ainsi que les chances de succès pour obtenir une supériorité (ou une non-infériorité) contre les médicaments déjà sur le marché, le cas échéant.

1.5.3 Phase III

C'est l'ultime phase avant l'autorisation de mise sur le marché de la molécule. Le médicament expérimental va être testé sur une population importante (en général plus de 500 sujets, et, en fonction de la fréquence de la maladie, du critère de jugement principal et de la différence à mettre en évidence, parfois plusieurs milliers). La phase III est réalisée en se comparant aux médicaments déjà sur le marché dans cette indication (versus Standard of Care (SoC) ou traitement de référence). Ici, l'objectif est de déterminer l'efficacité du traitement, qui doit être au moins équivalente ou supérieure aux traitements de référence de la pathologie, tout en surveillant l'apparition d'éventuels effets indésirables rares. La phase III peut durer plusieurs années, le temps de recruter tous les patients.

1.5.4 Commercialisation

A la fin de la phase III et en fonction des résultats obtenus, le sponsor qui développe la molécule va pouvoir déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des autorités compétentes. En fonction de l'indication visée, de la sévérité de la maladie et de son caractère rare ou non, pour le marché Européen, le dépôt de la demande pourra être effectué au niveau national (en France auprès de l'ANSM agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) ou au niveau européen (à l'EMA ou European Medicine Agency). Pour le marché américain, une demande d'AMM peut être déposée auprès de l'autorité compétente aux Etats-Unis (FDA ou Food and Drug Administration).

Les autorités réglementaires sont chargées d'évaluer le dossier de demande, et notamment le rapport bénéfice-risque du nouveau médicament : effets thérapeutiques significatifs associés à un risque d'effets indésirables acceptable, comparativement aux bénéfices potentiels. Une fois l'AMM obtenue, pour le marché Français, un dossier devra être déposé auprès de la HAS (Haute autorité de santé), afin de décider du prix du médicament et de son taux de remboursement. Cette évaluation est réalisée en comparant le bénéfice obtenu avec la nouvelle molécule par rapport aux médicaments déjà sur le marché. En fonction du service médical rendu et de l'amélioration du service médical rendu (SMR, ASMR), le médicament pourra obtenir ou non un remboursement par l'assurance maladie et un prix permettant un retour sur investissement pour l'entreprise qui a développé le médicament.

Chapitre 2 Preuve de concept du ciblage du système UPR dans les maladies neurodégénératives : la thérapie génique sur modèle animal

Un modèle animal est un animal présentant une affection similaire à une affection humaine et servant de modèle pour l'étude de cette affection. Ici, le modèle animal présentera un processus pathologique induit qui a plusieurs aspects communs avec la pathologie humaine : pour une maladie donnée, l'animal présente une mutation génétique similaire à celle présente chez l'humain, entraînant l'accumulation d'une protéine mal conformée et donc l'activation du système UPR. Dans d'autres cas, l'administration d'une toxine spécifique permettra de mimer les lésions présentes dans un type de maladie donnée.

L'impact des effecteurs du système UPR sur l'évolution des maladies neurodégénératives a été largement étudié sur modèle animal. Une fois que l'animal présente une mutation génétique similaire à celle présente chez les humains, il va présenter des symptômes communs avec les patients souffrants de cette pathologie. Afin d'étudier l'effet d'un effecteur donné d'un système, des interventions génétiques sont possibles : par thérapie génique en modifiant l'expression de certains gènes chez l'animal ou par l'administration de virus portant un gène codant pour une protéine d'intérêt :

- **Gène K.O. ou knockout** : le gène est supprimé du génome de l'animal, la protéine correspondante est donc non-exprimée, et tous les effecteurs en aval ne seront pas formés. Ce knockout peut avoir lieu spécifiquement dans certains organes de l'animal (système nerveux central, muscles par exemple).
- **Hétérozygotie d'un gène** : par manipulation génétique il est possible de transformer un gène homozygote (codé par les 2 brins d'ADN) en gène hétérozygote (1 brin d'ADN codant, 1 brin d'ADN non codant), la protéine correspondante sera donc deux fois moins exprimée chez l'animal.

- **Surexpression d'un gène par transfert de gène** : plusieurs types de virus peuvent être utilisés : les lentivirus (LV), les adénovirus (AV) ou les adeno-associated virus (AAV). Le gène codant pour la protéine d'intérêt est présent dans l'ADN du virus, elle va donc être surexprimée un certain temps chez l'organisme hôte, notamment dans le système nerveux central (SNC) car ces virus sont capables de franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Un modèle n'étant, par définition, pas parfait, les résultats présentés dans cette section sont à interpréter avec du recul. En effet, ces manipulations génétiques ne peuvent pas, à l'heure actuelle, être directement appliquées chez l'humain, du fait des risques à long terme ou d'effets épigénétique qui toucheraient la progéniture des malades. Cependant, les modèles animaux sont indispensables pour la bonne compréhension du rôle du système UPR dans les maladies neurodégénératives et les éventuelles thérapies qui en découleraient.

La difficulté principale pour les maladies neurodégénératives est que l'activation de la réponse UPR peut revêtir un caractère protecteur ou favoriser la progression de la maladie, en fonction de la branche de l'UPR activée ainsi que l'intensité et la durée de cette stimulation. Nous allons cependant voir dans ce chapitre le rôle des branches de l'UPR dans la progression des maladies neurodégénératives, plus spécifiquement la maladie d'Alzheimer, la maladie de Charcot-Marie-Tooth, la chorée de Huntington, la maladie de Parkinson et, pour finir la sclérose latérale amyotrophique.

2.1 MALADIE D'ALZHEIMER

Plusieurs modèles animaux peuvent être utilisés pour l'étude de la maladie d'Alzheimer. Le modèle le plus souvent utilisé est la souris transgénique APP/PS1 (amyloid precursor protein/presenilin 1), une souris chimérique qui présente, selon le Jackson laboratory (JAX) :

- Un gène chimérique humain/souris dans les précurseurs amyloïdes codant pour la protéine Mo/HuAPP695swe
- Un gène codant pour la protéine mutante presenilin 1 (PS1-dE9).

Ce modèle animal présente donc une forme d'Alzheimer précoce, les différentes manipulations effectuées sur ce modèle animal sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Table 1 : Exemples de manipulations de thérapie génique dans la maladie d'Alzheimer

Manipulations	Effets	Références
PERK KO/ GCN2 KO/ PKR KO	Rétablie le déficit moteur, augmente l'apprentissage et la potentialisation à long terme	Ma et al., 2013 Bilican et al., 2013 Zhu et al., 2011
PERK hétérozygote	Neuroprotecteur, Rétablie le déficit moteur	Devi and Ohno, 2014
JNK3 KO	Diminue le dépôt de protéines bêta-amyloïde et les pertes neuronale et cognitive	Yoon et al., 2012

Dans la maladie d'Alzheimer, la voie de PERK semble favoriser l'évolution de la maladie, notamment par l'intermédiaire de la phosphorylation de eIF2 α , de la même façon que pour les autres kinases effectrices de l'Integrated Stress Response. Dans une étude de Safra et al., 2013, portant sur des modèles de nématode (*Caenorhabditis elegans*), le knockout de XBP1 a mis en évidence que l'inhibition de la voie de IRE1 avait un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie, en favorisant l'autophagie. De plus, il a été montré que l'ablation de PERK dans le système nerveux central permettait de rétablir le déficit de mémoire sur des modèles de maladie d'Alzheimer (Ma et al., 2013), mettant ainsi en lumière le rôle central de eIF2 α dans l'apprentissage et la plasticité synaptique.

2.2 MALADIE DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

Le modèle utilisé pour étudier la maladie de Charcot-Marie-Tooth est la souris transgénique portant un gène mutant codant pour la protéine de myéline périphérique (PMP22). Comme chez l'homme, la conduction nerveuse périphérique est ralentie, il en résulte des symptômes

proches de la CMT de type 1B. Plusieurs manipulations ont été effectuées sur ces modèles animaux de CMT :

Table 2 : Exemples de manipulations de thérapie génique dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth

Manipulations	Effets	Références
CHOP KO	Neuroprotection globale	Pennuto et al., 2008
GADD34/ PPP1R15A KO	Neuroprotection globale	Pennuto et al., 2008
PERK KO	Neuroprotection, ralentissement de l'évolution des symptômes	Sidoli et al., 2016

Dans la CMT, la sur-stimulation de la voie PERK a un effet délétère sur l'évolution de la maladie. En effet, PERK qui phosphoryle eIF2 α permet de limiter la synthèse des protéines mutantes mais déclenche dans un second temps l'apoptose, par l'intermédiaire du facteur de transcription CHOP. PPP1R15A/GADD34 qui déphosphoryle eIF2 α et donc relance la synthèse protéique est également impliqué dans la progression de la pathologie.

2.3 CHOREE DE HUNTINGTON

Le modèle animal utilisé dans la maladie de Huntington est la souris transgénique HTT, porteur du gène codant pour la protéine Huntingtine mutante. Les animaux présentent donc des symptômes similaires à ceux de l'humain. Les expérimentations réalisées sont les suivantes :

Table 3 : Exemples de manipulations de thérapie génique dans la Chorée de Huntington

Manipulations	Effets	Références
ATF4 KO	Pas d'effets	Vidal et al., 2012
XBP1 KO (spécifiquement dans le SNC)	Neuroprotection, amélioration des performances motrices, diminution du niveau de Huntingtine	Vidal et al., 2012
Surexpression de XBP1s (AAV)	Diminution de l'agrégation des protéines d'Huntingtine mutantes	Zuleta et al., 2012

Dans la chorée de Huntington, la délétion de XBP1 semble retarder l'apparition de la maladie. Ce phénomène serait dû à un mécanisme compensatoire de stimulation du facteur de transcription FOXO1 (Factor Forkhead box O1) qui est un important régulateur de l'autophagie et qui favoriserait ainsi la dégradation de l'huntingtine par autophagie (Zhao et al., 2013).

2.4 MALADIE DE PARKINSON

Plusieurs modèles animaux peuvent être utilisés pour la maladie de Parkinson. Les modèles les plus souvent utilisés sont la souris transgénique alpha-synucléine, ou l'utilisation de neurotoxines (6-OHDA, MPTP par exemple) qui vont permettre de mimer le caractère excitotoxique des protéines dans la maladie de Parkinson. Les différentes manipulations réalisées sur ces modèles animaux sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Table 4 : Exemples de manipulations de thérapie génique dans la maladie de Parkinson

Manipulations	Effets	Références
Surexpression de XBP1s (LV)	Augmentation de la survie des neurones dopaminergiques	Sado et al., 2009 Valdes et al., 2014
XBP1 KO	Protection contre les toxines induisant la maladie de Parkinson	Valdes et al., 2014
ATF6 KO	Augmentation de la neurodégénération	Hashida et al., 2012, Egawa et al., 2011
CHOP KO	Neuroprotection	Silva et al., 2005
Surexpression de BiP (AAV)	Augmentation de la survie des neurones dopaminergiques, diminution des agrégats d' α -synucléine	Gorbatyuk et al., 2012

Ainsi, dans la maladie de Parkinson, le stress du RE favorise la neurodégénération dans les formes précoces de la maladie (Roussel et al., 2013). L'ablation de ATF6 accélère la maladie, en augmentant la sensibilité des cellules aux neurotoxines produites au cours de la maladie. L'ablation de CHOP quant à elle présente un effet protecteur pour les cellules dopaminergiques, en réduisant le déclenchement de l'apoptose. De plus, la surexpression de

BiP possède un caractère protecteur, en effet, l'activation des 3 branches de l'UPR serait moins importante, BiP pouvant exercer plus facilement son effet inhibiteur sur les 3 'sensors' de l'UPR. Ainsi, la suractivation des voies IRE1 et PERK semble accélérer la maladie tandis que l'activation de la voie de ATF6 semble ralentir l'évolution de celle-ci.

2.5 SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Le modèle animal utilisé dans l'ALS est la souris mutant SOD1 (Superoxide Dismutase) transgénique. Ces souris surexpriment la protéine SOD1 mutante, et il en résulte des effets toxiques se traduisant par des symptômes proches de l'ALS chez l'humain. Les interventions réalisées sur les souris mutantes SOD1 sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Table 5 : Exemples de manipulations de thérapie génique dans la sclérose latérale amyotrophique

Manipulations	Effets	Références
PERK hétérozygote	Exacerbation de la maladie, augmentation de l'agrégation de SOD1	Wang L et al., 2011
PPP1R15A hétérozygote	Exacerbation de la maladie, augmentation de l'agrégation de SOD1	Wang L et al., 2011
ATF4 KO	Létalité embryogénique partielle, protection contre la progression de la maladie	Matus et al., 2013
XBP1 KO (spécifiquement dans le SNC)	Neuroprotection, augmentation de la durée de vie, diminution des agrégats de SOD1	Hetz et al., 2009
BIM KO	Diminution de la progression de la maladie	Hetz et al., 2007
Surexpression de SIL1 (AAV)	Ralentit la dénervation musculaire et augmente la survie	Filezac de L'Étang et al., 2015

Dans l'ALS, l'activation de la voie PERK a un caractère ambivalent : d'une part, PERK permet de limiter l'évolution de la maladie, grâce à la phosphorylation de eIF2 α , qui permet de diminuer la synthèse globale de protéine. Dans un deuxième temps, la production accrue de ATF4, qui est un médiateur secondaire de la voie PERK, semble accélérer la maladie, notamment par la formation du facteur pro-apoptotique CHOP.

XBP1 (et donc la voie de IRE1) semble également accélérer la pathologie, en modulant l'autophagie et l'expression de gènes impliqués dans le déclenchement de l'apoptose. Ainsi, l'inhibition d'une branche donnée de l'UPR dans la ALS peut avoir des effets opposés. De plus, dans des études portant sur des modèles d'ALS (Hetz et al., 2007 ; Kieran et al., 2007 ; Nishitoh et al., 2008), l'ablation des gènes pro-apoptotique PUMA, BIM et ASK1 a permis de retarder l'apparition de la maladie sur modèle animal, en limitant ainsi le phénomène de déclenchement de l'apoptose chez l'animal.

Chapitre 3 Molécules ciblant le système UPR ou ses effecteurs secondaires

L'intérêt de cibler le système UPR, notamment dans les maladies neurodégénératives, a permis de développer un arsenal thérapeutique important de molécules interagissant avec les 3 branches de l'UPR. Des molécules ayant une action directe sur les récepteurs PERK, IRE1 α ou ATF6 ont été développés, ainsi que des molécules agissant sur leurs effecteurs directs : eIF2 α , GADD34 et ATF4 pour la voie PERK ; XBP1 pour la voie de IRE1 et les protéases S1P et S2P pour la voie de ATF6.

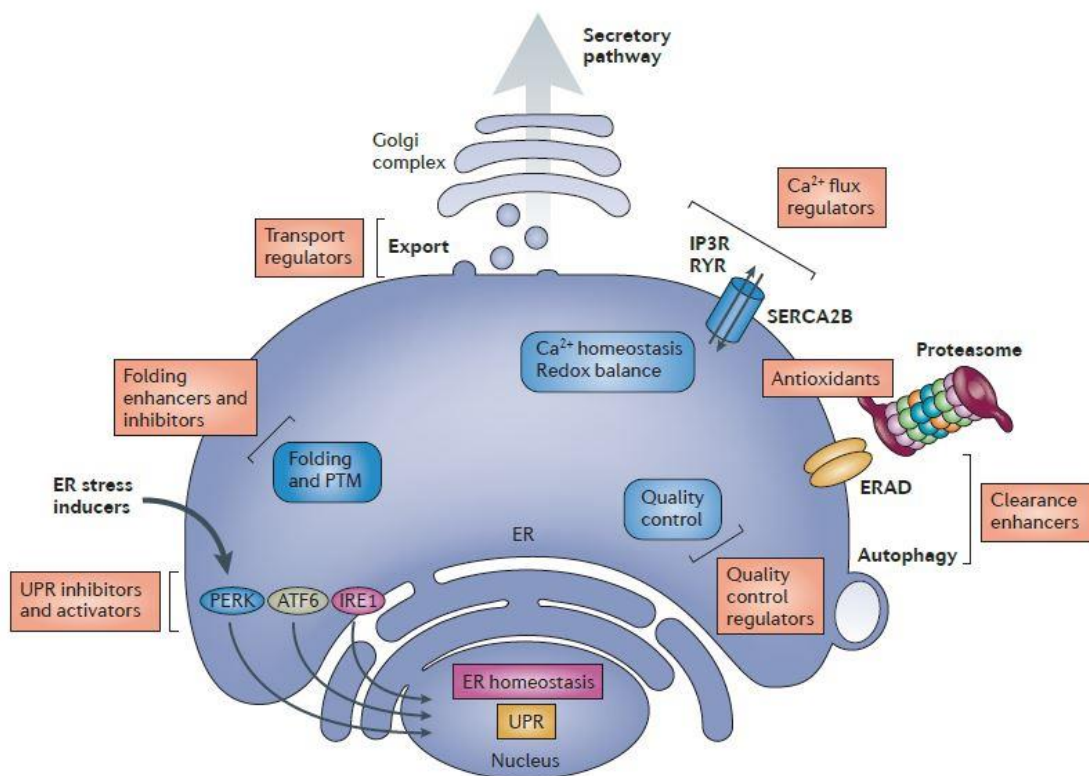
A côté de ces molécules interagissant sur l'une des 3 branches de l'UPR ou ses effecteurs directs, d'autres produits ont été développés pour leur action sur des effecteurs n'appartenant pas stricto sensu au système UPR, qu'on nommera par la suite 'effecteurs indirects', même s'ils sont en interaction directe avec le système UPR mais avec des actions situées en amont ou en aval de celui-ci. On trouvera ainsi des :

- **Molécules interagissant avec le système de repliement des protéines** : les chaperonnes chimiques, les molécules augmentant l'expression de BiP/GRP78, les inhibiteurs de la PDI (Protein disulfide-isomerase) et les inhibiteurs des HSP (Heat shock protein). Toutes ces protéines chaperonne étant impliquées dans le repliement des protéines.

- **Molécules interagissant avec le système de contrôle et de dégradation des protéines** : les inhibiteurs du protéasome, qui assure la dégradation des protéines et les promoteurs de l'autophagie
- **Molécules permettant de limiter le déclenchement de l'apoptose** : les inhibiteurs de JNK (c-Jun N-terminal kinases) impliqué dans le déclenchement de l'apoptose, les inhibiteurs de GSK3 (Glycogen synthase kinase 3) impliqué dans le relargage du calcium durant l'apoptose ainsi que les modulateurs du calcium.

Le schéma suivant précise les différentes cibles avec lesquelles des modulateurs de la réponse UPR ont été développés :

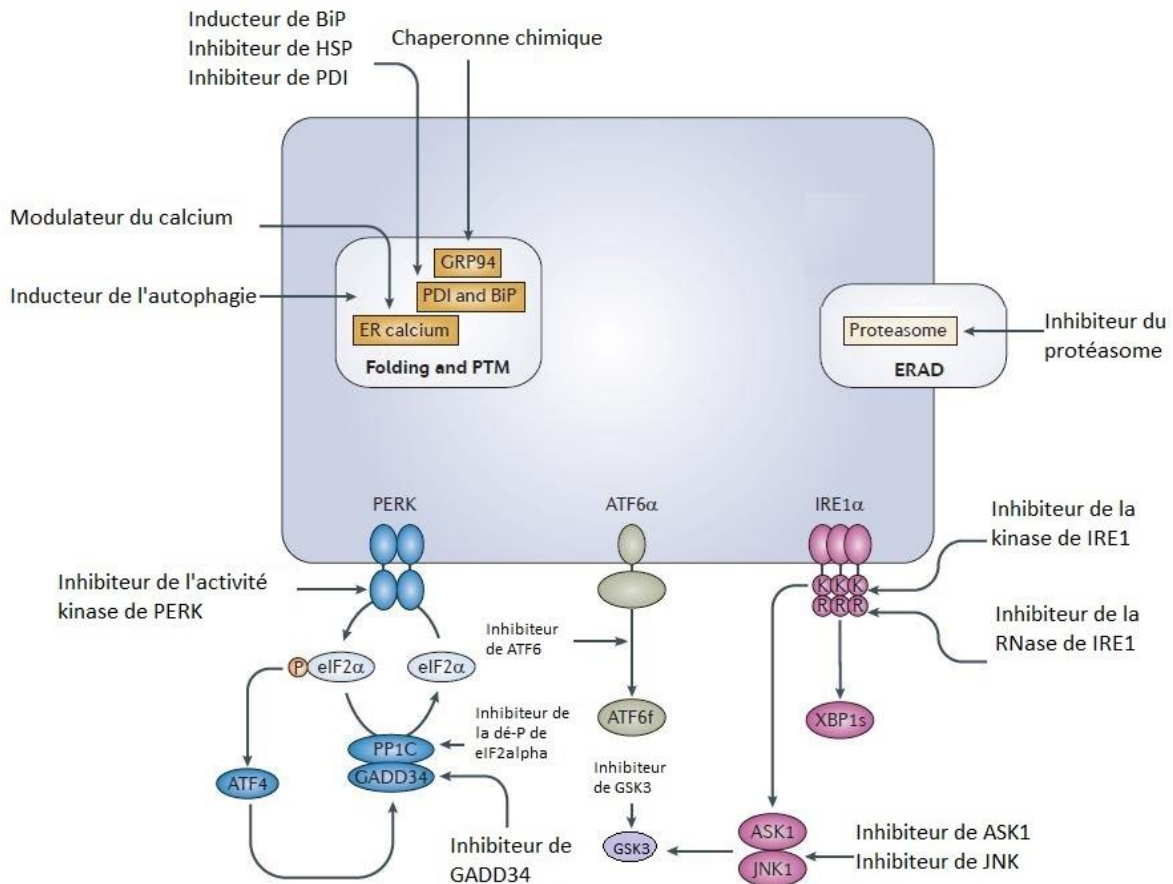
Figure 19 : Points de modulations pharmacologiques du système UPR



Hetz et al., 2013

Plus précisément, voici les différents effecteurs de la réponse UPR avec lesquels les molécules modulatrices de l'UPR interagissent :

Figure 20 : Modulateurs de l'UPR en cours de développement



Adapté depuis Hetz et al., 2013

PTM : post-translational modification (modifications post-traductionnelles)

Le but de ce travail étant de montrer l'intérêt des molécules interagissant avec le système UPR ou ses effecteurs secondaires dans la prise en charge des maladies neurodégénératives, un

focus particulier sera fait dans cette partie sur les molécules ayant été testées sur des modèles animaux de maladies neurodégénératives en montrant des signes d'efficacité, ainsi que les molécules déjà au stade de développement clinique. Pour les produits en phase de développement clinique, une vérification systématique des essais cliniques en cours a été réalisée (informations disponibles sur le site <https://clinicaltrials.gov/>). Les molécules développées avec des indications uniquement hors-neurologie ne seront pas détaillées.

Les molécules sur lesquelles le focus sera fait sont principalement des molécules agissant sur la voie PERK et ses effecteurs directs ainsi que des molécules agissant sur les systèmes de repliement et de dégradation des protéines, ou le déclenchement de l'apoptose.

Pour les molécules ciblant la voie PERK ou ses effecteurs direct, un résumé est proposé sous forme de fiches, afin de faciliter la lecture et d'homogénéiser les informations recueillies entre les différentes molécules en développement. Ce résumé reprendra les informations suivantes :

- Cible UPR et mécanisme d'action : données de pharmacologie, de pharmacodynamie et biomarqueurs observés
- Caractéristiques physico-chimique, pharmacocinétique, caractère druggable (notamment passage de la barrière hémato-encéphalique, solubilité)
- Preuve de concept obtenue in vitro/in vivo
- Données de sécurité préliminaire : Effets 'off-target', problème de sécurité majeur identifié
- Stade de développement (préclinique – Phase I/II/III) et essais cliniques en cours le cas échéant
- Indications en neurologie dans lesquelles les molécules ont été testées

Pour les molécules agissant sur les systèmes de repliement et de dégradation des protéines, ou le déclenchement de l'apoptose en développement clinique, seront discutés leur caractère

druggable, leur efficacité et leurs implications pour la prise en charge des maladies neurodégénératives.

Pour les molécules qui n'ont pas été testées sur des modèles de maladies neurodégénératives, mais qui interagissent avec les voies IRE1 α , ATF6 ou des effecteurs secondaires du système UPR, des tableaux synthétiques détailleront les noms des molécules, leurs phases de développement actuel et les indications dans lesquelles ces molécules sont développées.

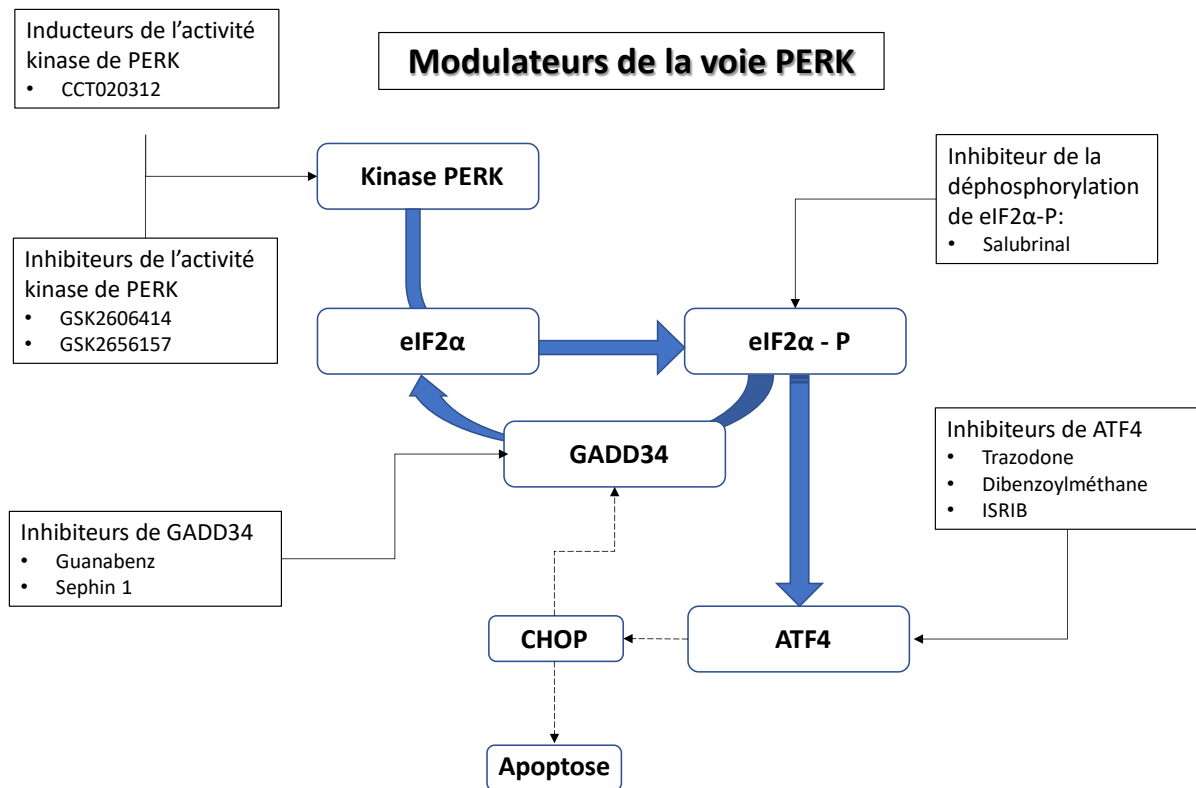
3.1 VOIE DE PERK

Depuis la découverte du système UPR, de nombreux modulateurs de la voie PERK ont été développés. De plus, des molécules déjà sur le marché dans d'autres indications se sont révélées être des modulateurs de la voie PERK, comme le Guanabenz par exemple qui est un antihypertenseur commercialisé depuis les années 1970. A l'heure actuelle, la voie PERK représente la voie privilégiée pour le rétablissement de l'homéostasie cellulaire dans les maladies neurodégénératives. Les possibilités d'interactions avec la voie PERK sont multiples, ainsi ont été développés des inhibiteurs et des inducteurs de l'activité kinase de PERK, des molécules inhibitrices de GADD34, une molécule inhibant la déphosphorylation du complexe eIF2 α -phosphorylé ainsi que des inhibiteurs de ATF4.

Il est à noter que l'ensemble des modulateurs de PERK présentés ici sont des molécules brevetées dans des indications en rapport avec l'oncologie ou les maladies neurodégénératives, à l'exception du Guanabenz qui est tombé dans le domaine public depuis une vingtaine d'années.

Ces différents modulateurs sont présentés dans la figure ci-dessous :

Figure 21 : Modulation de la voie PERK : cibles des molécules en développement

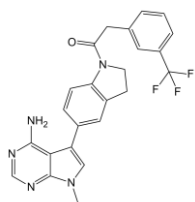


Seront présentés successivement : les inhibiteurs de la kinase PERK, les inducteurs de la kinase, les inhibiteurs de la déphosphorylation de eIF2α, les inhibiteurs de GADD34 et enfin les inhibiteurs de ATF4.

3.1.1 Inhibiteurs de l'activité kinase de PERK

Dans le processus habituel d'activation de la voie PERK, la première étape est la libération de l'extrémité située dans la lumière du RE par la chaperonne BiP. Le récepteur se dimérise, activant ainsi son activité kinase qui va lui permettre de s'autophosphoryler pour devenir actif. Les inhibiteurs de l'activité kinase de PERK bloquent ainsi l'initiation de la voie PERK en empêchant notamment la phosphorylation de eIF2α.

GSK2606424



Cible UPR: inhibiteur sélectif du site kinase de PERK (fixation au site ATP-ase), également inhibiteur de la kinase RIP-K1 (→ inhibition de l'apoptose médiée par la voie TNF-RIPK1 dépendante)

Mécanisme d'action: limite la dimérisation de PERK et empêche son autophosphorylation

Sous-effecteur: ∇ PERK-phosphorylé, ∇ eIF2 α -phosphorylé, ∇ ATF4 et ∇ CHOP (Axten et al., 2012)

Caractéristiques physico-chimique: composé lipophile +++

PK: Biodisponible par voie orale, paramètres PK compatible avec une administration chez l'homme (passage de la BHE)

Pharmacologie: Chez les souris, lors d'administration orale, GSK2656157 passe la BHE et atteint sa cible (Mercado et al., 2018)

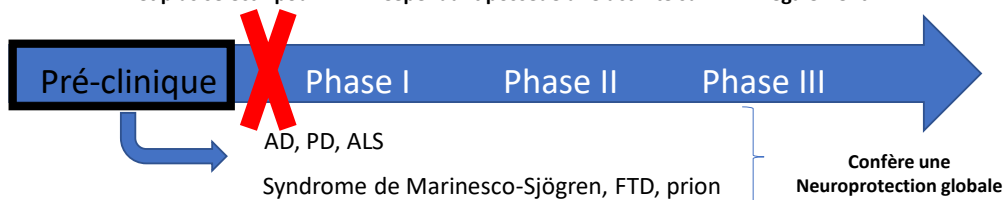
In vivo/ in vitro	Maladie	Modèle	Effets, biomarqueurs	Bibliographie
In vivo	AD	Souris Tau rTg4510	Neuroprotection: ∇ Tau hyperphosphorylé, ∇ de l'activation de GSK3 et donc de la perte neuronale. ∇ p-PERK, ∇ eIF2 α -p ∇ ATF4	Moreno et al., 2013
In vivo	ALS	Drosophiles TDP-43	Neuroprotection	Kim et al., 2014
In vivo	PD	Drosophiles pink1, pakin mutant	Neuroprotection	Celardo et al., 2016
In vivo	PD	6-OHDA	Retarde la neurodégénération, augmente la survie des neurones dopa	Mercado et al., 2018

Données de Safety

Effets off-target: toxiques pour les cellules β du pancréas, inhibition des cytochromes P450 du à sa lipophilie → **Incompatible avec une administration chez l'homme**

Effets indésirables: effets indésirables dus à la perturbation de la production d'insuline: perte de poids, hyperglycémie

→ Synthèse d'un dérivé GSK2656157, moins lipophile et avec de meilleures propriétés PK, et plus sélectif pour PERK. Cependant possède une activité sur RIPK1 également.

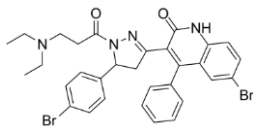


RIPK1: Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1

3.1.2 Inducteurs de l'activité kinase de PERK

Les inducteurs de l'activité kinase de PERK facilitent l'autophosphorylation de PERK et donc son activation. Ainsi PERK pourra phosphoryler eIF2 α , ce qui permet, dans la réponse adaptative de l'UPR, de diminuer la traduction des protéines et donc diminuer le stress global du RE.

CCT020312



Cible UPR: Induction de l'activité kinase de PERK et de la kinase PKR (EIF2AK3, impliqué dans l'ISR dans la réponse inflammatoire ou aux infections virales)

Mécanisme d'action: augmente la phosphorylation de eIF2 α par PERK et PKR

Sous-effecteur: \nearrow eIF2 α -Phosphorylé, \nearrow GADD34
 \nearrow ATF4, pas d'effets sur IRE1 et ATF6 (Stockwell et al., 2012)

Caractéristiques physico-chimique: composé insoluble dans l'eau

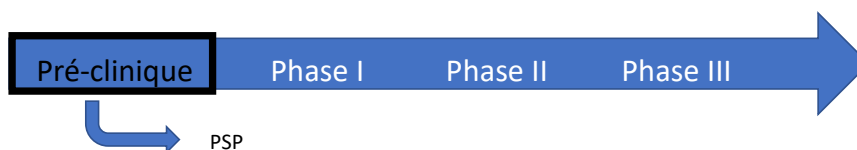
PK: Passe la BHE après perfusion intraveineuse chez la souris, concentration atteinte compatible avec un effet pharmacologique

Pharmacologie: Dans la PSP (Paralysie supranucléaire progressive), la proportion de PERK-phosphorylé est suffisante pour déclencher la voie PERK mais la phosphorylation de eIF2 α est insuffisante. CCT020312 permet ainsi de rétablir la phosphorylation de eIF2 α et freiner la production de protéines et le stress du RE. Les équipes de Bruch et al., 2017 ont montré que l'administration de CCT020312 était sûre, bien tolérée, et engageait sa cible moléculaire dans le cerveau des souris

In vivo/ in vitro	Maladie	Modèle	Effets, biomarqueurs	Bibliographie
In vivo	PSP	Souris P301S tau	Amélioration de la mémoire, et des fonctions locomotrices, \searrow de la perte des motoneurons et des cellules dendritiques de la moelle épinière	Bruch et al., 2017

Données de Safety

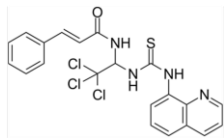
Effets indésirables: pas d'effet indésirable particulier identifié chez la souris, pas de mort prématuré et pas de troubles organiques constatés



3.1.3 Inhibiteur de la déphosphorylation de eIF2 α :

Le Salubrinal possède un mécanisme d'action atypique : il va empêcher la déphosphorylation de eIF2 α par GADD34, en permettant ainsi de limiter la traduction des protéines et leur flux entrant dans le RE. Ceci a pour effet de diminuer le stress cellulaire et de limiter l'activation de la réponse 'terminal UPR' menant à l'apoptose.

SALUBRINAL



Cible UPR: inhibiteur du complexe CReP-PP1 (constitutive) et du complexe GADD34-PP1c (inductible)
Mécanisme d'action: empêche la déphosphorylation de eIF2 α
Sous-effeteur: \nearrow eIF2 α -phosphorylé, CHOP et ATF4.
 Induit également une \nearrow de BiP (Boyce et al., 2005)

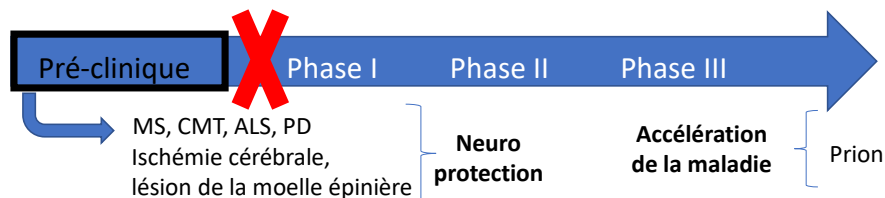
Caractéristiques physico-chimique: Mauvaise solubilité

PK: Mauvaise biodisponibilité, nécessiterait des modifications chimiques pour être compatible avec une administration chez l'homme

Pharmacologie: Une utilisation prolongée du Salubrinal semble nécessaire pour obtenir un niveau de eIF2 α -phosphorylé compatible avec un effet pharmacologique (Huang et al., 2012). Une limite à l'utilisation du Salubrinal est l'induction de GADD34 qui risquerait de limiter la durée d'action de la molécule, mais diminuerait également la possibilité de surdosage (Fulwood et al., 2012)

In vivo/ in vitro	Maladie	Modèle	Effets, biomarqueurs	Bibliographie
In vivo	MS	Souris EAE	\searrow dégénération axonale, \nearrow performance moteur	Lin et al., 2007
In vivo	CMT	Souris MP-myeline	Neuroprotection: \nearrow survie des cellules de Schwann, \nearrow récupération des fonctions motrices	D'antonio et al., 2013
In vivo	PD	Souris A53T	Apparition des symptômes retardés, neuroprotection, \nearrow de la ddv	Colla et al., 2012
In vivo	ALS	Souris SOD1 G93A	Neuroprotection, \nearrow de la ddv	Saxena et al., 2009

Données de safety
 Pas d'effets indésirables particulier observé

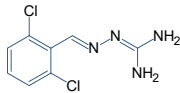


ddv : Durée de vie

3.1.1 Inhibiteurs de GADD34/PPP1R15A

Les inhibiteurs de GADD34 sont des composés qui permettent de maintenir eIF2 α dans un état phosphorylé, limitant ainsi la traduction des protéines. Ils font partie intégrante de la voie PERK mais aussi de l'Integrated Stress Response. Ces composés pourront ainsi avoir des effets thérapeutiques à la fois dans les maladies neurodégénératives, mais aussi dans des maladies dues à d'autres facteurs de stress cellulaires (impliquant la phosphorylation de eIF2 α par des kinases) relatif à l'integrated stress response : l'inflammation, les infections virales, le déficit en acides aminés ou en hème, notamment.

GUANABENZ



Cible UPR: Fixation réversible à GADD34
Mécanisme d'action: Modulation de l'affinité de GADD34 pour eIF2 α -phosphorylé: inhibe l'activité phosphatase et empêche la déphosphorylation de eIF2 α
Sous-effecteur: \uparrow eIF2 α -Phosphorylé, ATF4, CHOP, permet de restaurer la synthèse protéique et notamment de protéines chaperonne (Rozpedek-Kaminska et al., 2020)

Caractéristiques physico-chimique: bonne solubilité, administration par voie orale

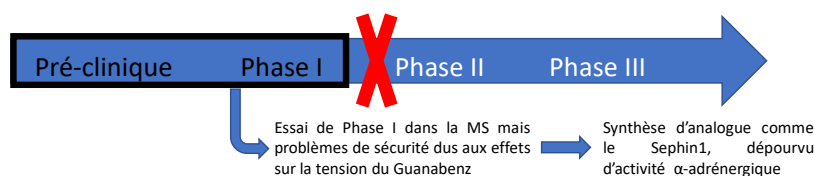
PK: Passe la BHE, demi-vie de 6h, bonne biodisponibilité

Pharmacologie: Molécule antihypertensive utilisé jusqu'aux années 70, α -2 agoniste développement en clinique complexe de par ces effets indésirables sur la tension.

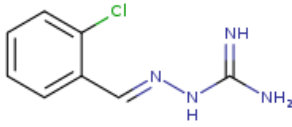
In vivo/ in vitro	Maladie	Modèle	Effets, biomarqueurs	Bibliographie
In vivo	ALS	G93A SOD1	Retarde la progression de la maladie, amélioration des performances moteurs, \uparrow ddv, \uparrow eIF2 α -phosphorylé	Jiang et al., 2014 Wang et al., 2014
In vivo	ALS	G93A SOD1	Aggravation de la maladie	Vieira et al., 2014

Données de Safety

Effets indésirables Off-target: Effets indésirables d'ordre cardiaque dus aux propriétés antihypertensive du Guanabenz: hypotension, tachycardie, somnolence, sécheresse de la bouche, faiblesse, etc. Titration nécessaire dans les essais cliniques afin de surveiller la chute de Pression Artérielle chez les patients, mais impossible d'atteindre la dose efficace au cours de la Phase I



SEPHIN 1



Cible UPR: Inhibiteur direct, sélectif et réversible de GADD34

Mécanisme d'action: Modulation de l'affinité de GADD34 pour eIF2 α -phosphorylé: inhibe la déphosphorylation de eIF2 α et maintient l'inhibition de la synthèse protéique

Sous-effeteur: \nearrow eIF2 α -Phosphorylé, le niveau de ATF4 n'est pas modifié mais il y aurait une \searrow de CHOP (*Das et al., 2015*). Le mécanisme d'action a été remis en cause récemment par *Crespillo-Casado et al., (2017)* qui remettait en cause l'interaction Sephin 1 – GADD34

Caractéristiques physico-chimique: Bonne solubilité, molécule compatible avec une administration per os

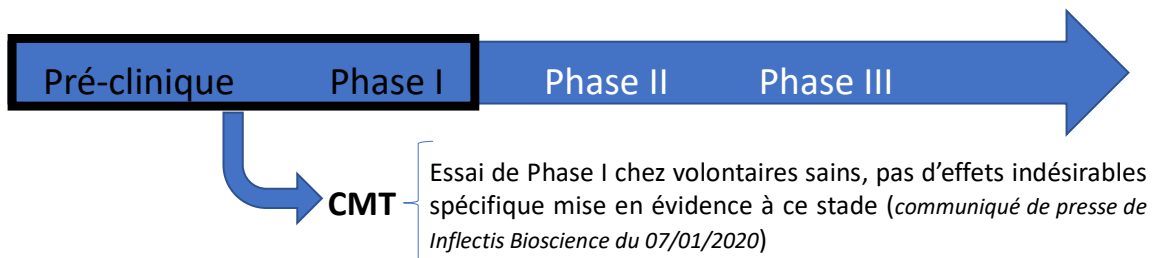
PK: Biodisponible par voie orale, passe la BHE, concentration suffisante pour inhiber GADD34 dans le cerveau sur modèle animal

Pharmacologie: Molécule dérivé du Guanabenz mais dépourvue de son activité sur les récepteurs α -2 adrénérgiques: pas d'effet antihypertenseur

In vivo/ in vitro	Maladie	Modèle	Effets, biomarqueurs	Bibliographie
In vivo	CMT1b	Souris mutant P-myéline	Neuroprotection, amélioration des fonctions motrices, \nearrow eIF2 α -Phosphorylé	Résultats non publiés
In vivo	ALS	Souris G93A SOD1	Neuroprotection, retard de l'apparition de la maladie, \nearrow eIF2 α -Phosphorylé	Crespillo-cassado et al., 2017

Données de Safety

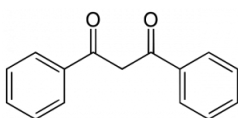
Effets indésirables: Pas d'effets indésirables sur la santé ou l'apprentissage vu chez les souris, pas de toxicité mise en évidence chez l'humain au cours de la phase I



3.1.2 *Inhibiteurs de ATF4*

Les inhibiteurs du facteur de transcription ATF4 vont permettre de limiter la réponse ‘terminal UPR’, en freinant la production de CHOP et de tous ses effecteurs pro-apoptotiques. L’inhibition de ATF4 permet également de diminuer l’induction de GADD34 et donc de limiter la traduction des protéines et, plus globalement, le stress du RE.

DIBENZOYLMETHANE



Cible UPR: Diminution du niveau de ATF4
Mécanisme d’action: empêche la formation du complexe ternaire eIF2 α -phosphorylé – eIF2 β : action s’exerce en aval de eIF2 α (Weng et al., 2009)
Sous-effeteur: \searrow ATF4, restaure la synthèse protéique

Caractéristiques physico-chimique: Analogue de la curcumine, photostable

PK: Biodisponible par voie orale, passe la BHE, efficace à des doses compatibles avec l’administration en clinique

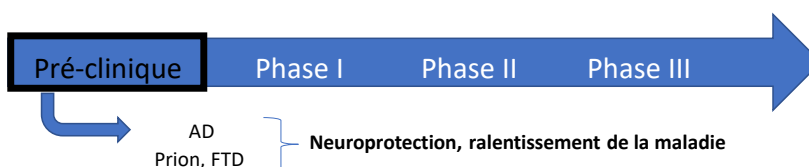
Pharmacologie: action en aval de eIF2 α -phosphorylé

In vivo/ in vitro	Maladie	Modèle	Effets, biomarqueurs	Bibliographie
In vivo	AD	Souris Tau rTg4510	Neuroprotection, \searrow la phosphorylation de Tau	Halliday et al., 2017

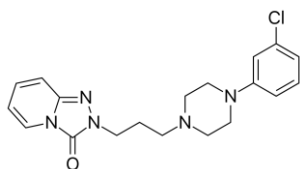
Données de Safety

Effets indésirables: Pas de toxicité pancréatique due à l’inhibition de la voie PERK

Un dérivé du Dibenzoylméthane a été synthétisé (DBM derivative 14-26) possédant des propriétés anti-oxydative. Une augmentation de la ddx sur modèle animaux de PD a mise en évidence (Takano et al., 2007)



TRAZODONE



Cible UPR: Diminution du niveau de ATF4

Mécanisme d'action: empêche la formation du complexe ternaire eIF2 α -phosphorylé – eIF2 β : action s'exerce en aval de eIF2 α (Weng et al., 2009)

Sous-effeteur: ∇ ATF4, restaure la synthèse protéique

Caractéristiques physico-chimique: bonne solubilité, compatible avec une administration per os

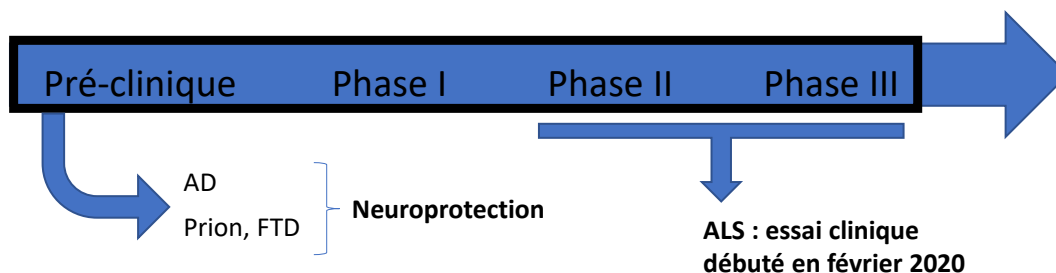
PK: Biodisponible par voie orale, passe la BHE, efficace à des doses compatibles avec l'administration en clinique

PD/Phcologie: inhibiteur de recapture de la sérotonine et antagoniste 5HT_{2A}, également antagoniste des récepteurs α_1 , α_2 et H₁. Possède une action anxiolytique/antidépresseive et une AMM dans la dépression

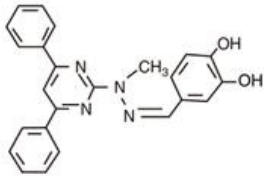
In vivo/ in vitro	Maladie	Modèle	Effets, biomarqueurs	Bibliographie
In vivo	AD	Souris Tau rTg4510	Neuroprotection, ∇ la phosphorylation de Tau	Halliday et al., 2017

Données de Safety

Effets indésirables: effets indésirables d'ordre cholinergique, communs avec les autres antidépresseurs type inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
Pas de toxicité pancréatique due à l'inhibition de la voie PERK



ISRIB



Cible UPR: ISRIB ou 'integrated stress response inhibitor' diminue l'expression de ATF4

Mécanisme d'action: facilite la formation du complexe ternaire avec eIF2 β : antagonise la phosphorylation de eIF2 α

Sous-effeteur: \searrow ATF4, \searrow CHOP \searrow GADD34

Caractéristiques physico-chimique: Très insoluble \rightarrow incompatible avec une administration chez l'homme ++

PK: administration en perfusion chez l'animal, passe la BHE facilement

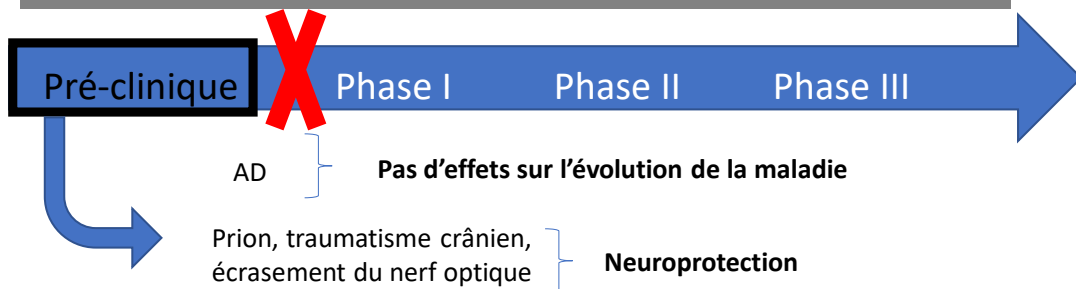
Pharmacologie: agit en aval de toutes les kinases permettant la phosphorylation de eIF2 α , pas d'effets marqués sur le taux de synthèse protéique (Rozpedek-Kaminska et al., 2020)

In vivo/ in vitro	Maladie	Modèle	Effets, biomarqueurs	Bibliographie
In vitro	Activation du système UPR		Maintien la synthèse protéique et activation de l'apoptose. \searrow GADD34 \searrow CHOP \searrow ATF4	Sidrauski et al., 2013
In vivo	AD	Souris APP	Pas d'amélioration sur l'apprentissage ou la mémoire	Johnson et al., 2016

Chez des souris sauvage (Wild-type), l'administration de ISRIB a permis d'améliorer les capacités d'apprentissage et de mémoire (Sidrauski et al., 2013)

Données de Safety

Effets indésirables: Profil toxicologique favorable, pas de toxicité pancréatique



3.2

VOIE DE IRE1 ALPHA

Fonctionnement de IRE1 : IRE1 α possède 2 activités enzymatiques distinctes. Les activités enzymatiques ont lieu dans le cytosol, avec un domaine serine/thréonine kinase et un domaine RNase. L'oligomérisation du récepteur va permettre l'activation du site kinase, qui va alors phosphoryler la RNase, la rendant ainsi fonctionnelle.

La RNase est impliquée dans l'excision d'un intron de l'ARNm de XBP1, qui va permettre la formation de la protéine active de XBP1 qui est un facteur de transcription qui va stimuler la production des protéines impliquées dans le système de contrôle qualité des protéines (ERAD). La RNase permet également de dégrader des ARNm liés au RE, processus appelé RIDD (Regulated IRE1-Dependant Decay ou décroissance régulée IRE1-dépendante). L'activité RIDD permet de diminuer le stress du RE en diminuant la formation de protéines et donc de protéines mal conformées. Dans un second temps, en cas de stress soutenu, l'activation de IRE1 α va stimuler l'apoptose cellulaire, par interaction avec TRAF2, qui stimulera à son tour ASK1 puis JNK.

Voie IRE1 et maladies neurodégénératives : Comme vue précédemment, l'activation de la voie IRE1 dans les maladies neurodégénératives a pu être mise en évidence dans plusieurs modèles animaux et chez l'humain :

- Dans la maladie d'Alzheimer, il a été montré sur drosophile et sur cellule de mammifère que XBP1s avait un rôle protecteur. Chez des patients souffrant de AD, IRE1 α et XBP1s ont été retrouvés en quantités élevées. (Casas-Tinto et al., 2011)
- Dans la maladie de Huntington, de la même façon, un déficit en XBP1 stimule la dégradation de la protéine d'Huntingtine mutante par autophagie et retarde l'apparition de la maladie. (Vidal et al., 2012)
- Dans la maladie de Parkinson, sur modèle cellulaire et chez des souris, la surexpression de XBP1s permet une cytoprotection lors du test d'induction de mort cellulaire (MPP+ et MPTP). (Sado et al., 2009)

- Dans la sclérose latérale amyotrophique (modèle souris mutant SOD1), un déficit en XBP1 permet de diminuer la toxicité de la protéine mutante SOD1 en favorisant l'autophagie. (Hetz et al., 2009)

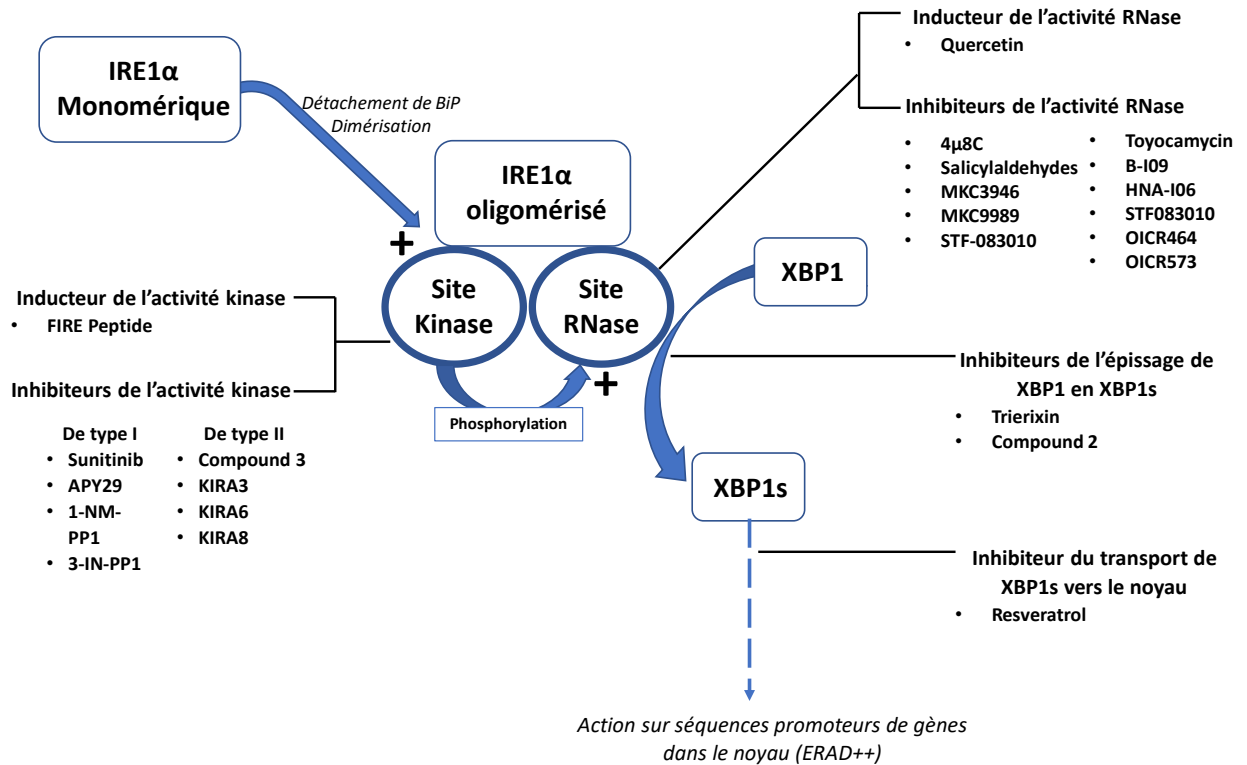
Ainsi, il est difficile de déterminer si l'activation du système UPR, et plus spécifiquement de IRE1 α dans les maladies neurodégénératives est la cause ou la conséquence de la neurodégénération, et comment le stress du RE module la progression de la maladie. En cas de dommages faibles, la réponse UPR apporte une réponse protectrice, cependant, quand le stress du RE est durable et l'accumulation de protéines mal conformées permanente, la réponse UPR semble contribuer à la toxicité neuronale (Hetz et al., 2011).

Plusieurs catégories de modulateurs de IRE1 ont été développés. Ces molécules agissent principalement sur les sites kinase ou RNase de IRE1 α . Les modulateurs sont encore à un stade de développement précoce. Une classification des inhibiteurs du site kinase de IRE1 α en fonction de leur mécanisme d'action a été proposée par Medinas et al., (2017), elle est reprise dans la table 6 ci-dessous. La plupart des molécules présentées ici ont été testées in vitro, et certaines également chez l'animal, mais principalement dans le domaine de l'oncologie. Dans cette section nous allons voir brièvement les différents modulateurs de la voie de IRE1 α en cours de développement, et un focus sera fait sur les rares molécules en phase de développement clinique.

Les modulateurs de IRE1 α présentés ici sont pour la plupart des molécules brevetées dans des indications en lien avec le champ de l'oncologie, des affections virales et des protéinopathies. Certaines de ces molécules sont passées le domaine public comme la quercétin, la toyocamycin et le resveratrol.

Les différents points d'interactions avec IRE1 α et les molécules associées sont présentés dans la figure suivante :

Figure 22 : Modulation de la voie IRE1 α : cibles et molécules en développement



Les modulateurs de IRE1 α sont présentés dans le tableau ci-dessous : **en gras**, les molécules décrites à la fin de cette section.

Table 6 : Modulateurs de la voie IRE1 α

Mode d'action	Molécule	Mécanisme d'action complémentaire	Effets sur l'UPR	Bibliographie
Inhibiteurs de la RNase	4 μ 8C : 4-methyl-lumbelliforme-8-carbaldehyde	Également inhibiteur de l'activité RIDD	\searrow XBP1s Effet antioxydant	<i>Cross et al., 2012</i> <i>Zhang et al., 2012</i>
	Salicylaldehydes. : 3-Methoxy-6-Bromosalicylaldehyde	Fort inhibiteur de l'activité de la RNase, également inhibiteur de l'activité RIDD	\searrow XBP1s \searrow l'activation de IRE1	<i>Volkman et al., 2011</i>
	MKC3946		\searrow XBP1s \nearrow sensibilité au bortezomib	<i>Mimura et al., 2012</i> <i>Sun et al., 2016</i>
	MKC9989	Également inhibiteur de l'activité RIDD	\searrow XBP1s	<i>Hay et al., 2007</i>
	STF-083010	Également inhibiteur de l'activité RIDD	\searrow XBP1s \searrow survie des cellules tumorales	<i>Papandreou et al., 2011</i> <i>Ming et al., 2015</i>
	Toyocamycin		\searrow XBP1s \nearrow sensibilité au bortezomib	<i>Ri et al., 2012</i> <i>Sun et al., 2016</i>
	B-I09		\searrow XBP1s	<i>Tang et al., 2014</i>
	HNA-I06 : 2-hydroxy-1-naphthaldehyde		\searrow XBP1s	<i>Mimura et al., 2012</i>
	ST50222858: 2,3-dibromo-5-ethoxy-6-hydroxy benzaldehyde	Inhibiteur réversible non compétitif de la RNase	\searrow XBP1s	<i>Volkman et al., 2011</i>
OICR464		\searrow XBP1s	<i>Sanches et al., 2014</i>	

Mode d'action	Molécule	Mécanisme d'action complémentaire	Effets sur l'UPR	Bibliographie
Inhibiteur de XBP1	Trierixin	Inhibiteur de l'épissage de XBP1 en XBP1s	↘XBP1s	Tashiro et al., 2007
	Compound 2	Inhibiteur de l'épissage de XBP1 en XBP1s	↘XBP1s	Averous et al., 2004
	Resveratrol <u>Phase I</u> : diabète <u>Phase II</u> : AD, Cancers	Diminue la capacité de liaison de XBP1s à ses gènes cibles, antioxydant	↗ production de facteurs pro-apoptotiques	Weng et al., 2009 Wang FM et al., 2011
Inducteurs de la RNase	Quercetin <u>Phase I</u> : AD, cancer de la prostate, diabète, sarcoïdose	Stimule la dimérisation de IRE1 α , inducteur de l'activité RIDD, inhibiteur du protéasome, antioxydant	↗ XBP1s ↗ activité de IRE1	Wiseman et al., 2010 Nisha et al., 2014
Inhibiteurs de l'activité kinase de IRE1 α	<i><u>Type I</u>: Empêchent la phosphorylation de IRE1α tout en facilitant sa dimérisation, activent le domaine RNase en l'absence de stress du RE</i>			
	Sunitinib <u>Clinique</u> : AMM dans le cancer du rein avancé et métastatique	Inhibiteur compétitif du site kinase, active la RNase	↘ la phosphorylation de IRE1 α ↗ la dimérisation de IRE1 α ↗ XBP1s	Jha et al., 2011 Bouchecareilh et al., 2011
	APY29	Inhibiteur ATP-compétitif du site kinase (mime l'ADP), active la RNase de façon allostérique	↗ l'autophosphorylation de IRE1 α ↗ la dimérisation de IRE1 α et son maintien sous forme active ↗ XBP1s	Wang et al., 2012

Mode d'action	Molécule	Mécanisme d'action complémentaire	Effets sur l'UPR	Bibliographie	
Inhibiteurs de l'activité kinase de IRE1α	1-NM-PP1	Inhibiteur ATP-compétitif du site kinase (mime l'ATP), active la RNase de façon allostérique en l'absence d'autophosphorylation	\nearrow XBP1s	<i>Papa et al., 2003</i> <i>Verschueren et al., 2017</i>	
	3-IN-PP1 (analogue de 1-NM-PP1)				
	<i>Type II: Inhibent les activités kinase et RNase, stabilisent la forme monomérique de IRE1α et empêche la dimérisation induite par le stress du RE</i>				
	KIRA3 (Kinase Inhibiting RNase attenuator)	Inhibent les activités kinase et RNase de IRE1 α .	\searrow dose-dépendante de la phosphorylation de IRE1 α \searrow la dimérisation de IRE1 α en maintenant le récepteur sous forme monomérique	<i>Wang et al., 2012</i> <i>Ghosh et al., 2014</i>	
	KIRA6 : Préclinique : efficacité in vivo dans des modèles de diabète et de dégénération rétinienne.				
KIRA8					
Compound 3	Inhibe les activités kinase et RNase de IRE1 α	\searrow la phosphorylation de IRE1 α \searrow la dimérisation de IRE1 α et son activation \searrow XBP1s	<i>Ghosh et al., 2014</i>		
Inducteur de l'activité kinase de IRE1α	FIRE Peptide	Inducteur de l'activité kinase de IRE1 α Inhibe l'activité RIDD	\nearrow la dimérisation et l'autophosphorylation de IRE1 α \nearrow XBP1s \searrow activité RIDD	<i>Bouchecareilh et al., 2011</i>	
Modulateur de IRE1α	Kaempferol Préclinique : Effet neuroprotecteur sur modèles drosophile de la maladie d'Alzheimer	Module l'activité de IRE1 α , inhibe l'activité de ATF6, propriété antioxydante	\searrow eIF2 α -phosphorylé \searrow CHOP \searrow IRE1 \searrow XBP1s \searrow ATF6 \searrow BiP	<i>Beg et al., 2018</i> <i>Varschney et al., 2018</i>	

Le **Resvératrol** est un polyphénol d'origine naturelle, présent dans certains fruits et plus particulièrement le raisin. Ce flavonoïde possède, en plus de son activité sur XBP1s, des propriétés antioxydantes qui lui permettent de capter les ROS (piégeur de radicaux libres). Ce panel d'activités a motivé son développement dans la maladie d'Alzheimer. Cette molécule possède aussi des propriétés antitumorale et anti-inflammatoire, justifiant son développement dans d'autres types de pathologies. Il possède une action sur les plaquettes sanguines, au niveau des récepteurs au thromboxane A₂, ce qui peut engendrer un risque accru de saignements chez les patients.

La **Quercétine** est un flavonoïde d'origine naturelle qui a montré son efficacité dans plusieurs modèles de maladies, notamment dans le domaine de l'oncologie. Elle posséderait en plus de son action sur la RNase des propriétés antioxydantes. C'est cette propriété particulière qui a justifier son développement dans la maladie d'Alzheimer, actuellement en phase I. Ce serait également un inhibiteur de TNF α et IL-8, motivant son développement dans les maladies inflammatoires. C'est un métabolite secondaire présent dans de nombreuses plantes, et qui présente un risque d'effets indésirables limités. (Wiseman et al., 2010)

Le **Kaempferol** qui est également un flavonoïde d'origine naturelle présent dans de nombreux végétaux a montré des résultats encourageants dans des modèles de maladie d'Alzheimer. Son mécanisme d'action est complexe et fait intervenir la modulation de IRE1 α , l'inhibition de ATF6 et des propriétés antioxydantes. Il permet ainsi, en cas de stress du RE, de limiter l'activation de la réponse UPR.

3.3

VOIE DE ATF6

Lors de l'activation du système UPR, le facteur de transcription ATF6 est transporté vers l'appareil de Golgi. Il y est alors clivé par des protéases (S1P et S2P), permettant la libération du fragment ATF6f. Celui-ci va se fixer à des séquences promoteurs de gènes et ainsi moduler l'expression de gènes impliqués dans :

- Le système de contrôle qualité des protéines ERAD
- XBP1 qui va permettre d'induire la voie de IRE1
- Des protéines chaperonne : BiP/GRP78, Calreticuline, GRP94
- CHOP et ainsi le déclenchement de l'apoptose

Au niveau pharmacologique, les possibilités d'interactions avec ATF6 sont plus limitées que pour les voies de PERK et de IRE1 α . Des molécules inhibitrices ou inductrices de ATF6 ont été développées, ainsi que des inhibiteurs des protéases S1P et S2P. Les molécules agissant sur la voie de ATF6 sont aujourd'hui à un stade de développement très précoce (in vitro), rendant difficile l'interprétation de ces premiers résultats par rapport à un éventuel candidat-médicament pour la prise en charge d'une maladie neurodégénérative donnée.

Les procédés de fabrication des molécules présentées comme modulatrices de ATF6 sont brevetées, à l'exception de la mélatonine et la baicalein qui sont dans le domaine public.

Ces différentes molécules sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Table 7 : Modulateurs de la voie de ATF6

Mode d'action	Molécule	Mécanisme d'action	Effets sur l'UPR	Bibliographie
Inhibiteurs de protéase	AEBSF : Fluorure de 4-(2-aminoéthyl) benzène sulfonyle	Inhibiteur de S1P	Bloque le clivage de ATF6	Okada et al., 2003
	Nucleobindin1 (NUCB1)	Inhibiteur de S1P	Bloque le clivage de ATF6	Tsukumo et al., 2007
	PF429242	Inhibiteur compétitif de S1P	Bloque le clivage de ATF6	Hay et al., 2007 LeBeau et al., 2018 Hawkins et al., 20018
	Nelfinavir	Inhibiteur de S2P	Bloque le clivage de ATF6	Guan et al., 2011 Wiseman et al., 2010.
Inhibiteurs de ATF6	Ceapin-A7	Inhibiteur de ATF6	↘ la formation de ATF6f en empêchant le transport vers l'appareil de Golgi	Gallagher et al., 2016 Gallagher et al., 2016
	Melatonin	Inhibiteur de ATF6	↘ la formation de ATF6f	Bu et al., 2017
Inducteurs de ATF6	Baicalein	↗ expression de ATF6	Propriété Antioxydante	Choi et al., 2010 Wang Z, Jiang C et al., 2014 Zhu et al., 2004
	Compound 147 et Compound 263	Inducteur de ATF6	↗ ATF6f	Plate et al., 2016 Paxman et al., 2018 Blackwood et al., 2019

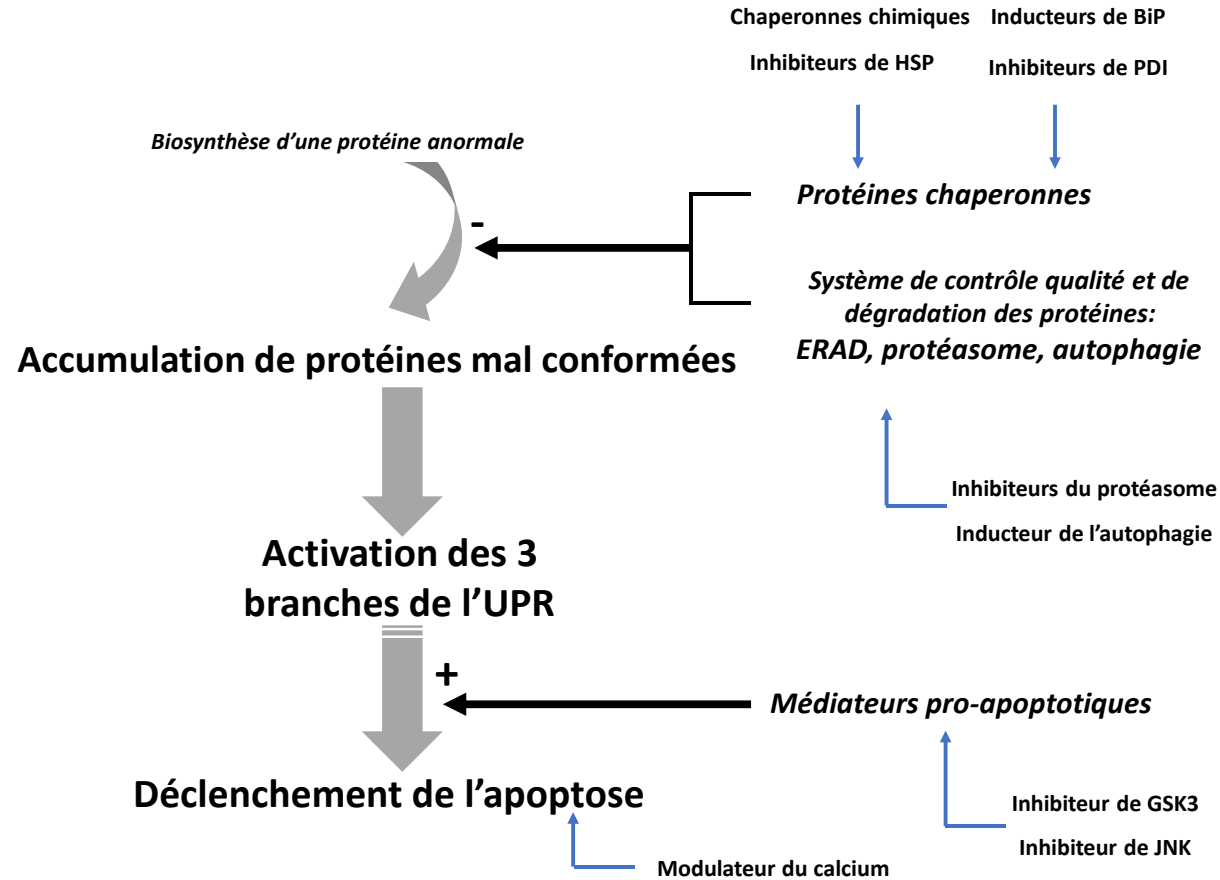
3.4

MOLECULES CIBLANT DES EFFECTEURS INDIRECTS DES 3 BRANCHES DE L'UPR

Les cibles des effecteurs indirects des 3 branches de l'UPR sont situées soit en amont, soit en aval de la réponse UPR. En amont, des processus permettant de limiter l'accumulation et l'agrégation de protéines mal conformées se mettent en place, soit par augmentation de la quantité de protéines chaperonne afin d'améliorer le repliement des protéines, soit par augmentation de la clairance des protéines dans le RE, par l'intermédiaire du système de contrôle qualité ERAD, de l'autophagie ou de la voie du protéasome, permettant de réduire le stress du RE. En aval de la réponse UPR, c'est la formation des médiateurs pro-apoptotiques et la voie du calcium qui précipitent la mort des cellules par apoptose. Ainsi, des modulateurs agissant en amont ou en aval de la réponse UPR ont été développés, plus spécifiquement sur des effecteurs secondaires de l'UPR que nous appellerons 'effecteurs indirects'.

Les mécanismes d'action respectifs sont schématisés ci-dessous.

Figure 23 : Modulation des effecteurs indirects de la réponse UPR : cibles des molécules en développement



Les différents modulateurs des effecteurs indirects de l'UPR sont présentés dans le tableau suivant : **en gras**, les molécules décrites à la fin de cette section

Table 8 : Modulateurs des effecteurs indirects de l'UPR

Système ciblé	Mode d'action	Molécules	Mécanisme d'action et effets sur l'UPR	Phase de développement et indications en neurologie	Bibliographie
Repliement des protéines	Chaperonne chimique	TUDCA : Tauroursodeoxycholic acid	Molécule chaperonne, inhibiteur de IRE1 α , diminue le stress du RE	Préclinique: AD Phase I: ALS, MS, HD Phase II: ALS, MS Phase III: ALS	Elia et al., 2015 Dionisio et al., 2015 Ramalho et al., 2013 Keene et al., 2002 Lo et al., 2013 Viana et al., 2009
		UDCA : Ursodeoxycholic acid	Molécule chaperonne	Phase I: HD, PD Phase II: PD Phase III : ALS	Bell et al., 2019 Min et al., 2012 Kusaczuk et al., 2019 Payne et al., 2020
		4-PBA : 4-phenylbutyrate	Molécule chaperonne, inhibiteur de HDAC (Histone désacétylase), diminue le stress du RE	Préclinique: PD, AD Phase I: ALS, SMA Phase II: SCA, HD, ALS, SMA	Ricobaraza et al., 2012 Cuadrado-Tejedor et al., 2013 Bondulich et al., 2016
		Sugar trehalose	Molécule chaperonne, stabilise les protéines, améliore la dégradation des agrégats, active l'autophagie	Préclinique : HD, ALS, PD	Tanaka et al., 2004 Zhang X. et al., 2014 Castillo et al., 2013 Sarkar et al., 2014

Système ciblé	Mode d'action	Molécules	Mécanisme d'action et effets sur l'UPR	Phase de développement et indications en neurologie	Bibliographie
Repliement des protéines		TMAO : Triméthylamine N-oxide	Molécule chaperonne, diminue le stress du RE	Préclinique : vieillissement, AD	Gong et al., 2009 Qi et al., 2009 Janeiro et al., 2018
		AMX0035 : 4PBA+ TUDCA	Association de TUDCA et 4-PBA	Phase II: AD Phase III: ALS	Cummings et al., 2020 Filipi et al., 2020
	BiP/GRP78	BIX : BiP inducer X	Augmente l'expression de l'ARNm de BiP de manière ATF6-dépendante	Préclinique : ischémie cérébrale, dommage rétinale	Inokuchi et al., 2009 Kudo et al., 2008 Oida et al., 2010
		TSA : Trichostatin A	Pan-inhibiteur de HDAC (Histone désacétylase) : augmente l'expression de BiP	Préclinique : AD	Li et al., 2020 Venkataramani et al., 2010
	Acide Valproïque		Inhibiteur de HDAC, augmente l'expression de BiP, hyperacétylation de l'histone H1	Phase I: SMA Phase II: SMA, RP, ALS, WS, HD, PSP Phase III : AD (étude négative)	Wang Z, Zhang XJ et al., 2014 Kautu et al., 2013 Venkataramani et al., 2010 Long et al., 2015 Jiang HZ et al., 2016
		Honokiol	Inhibition de BiP par fixation à son domaine ATPase	Préclinique : AD, PD	Ramesh et al., 2018 Chen et al., 2018 Li, Jia et al., 2018 Jangra et al., 2016
	Inhibiteur de PDI	Rutin: quercetin-3-O-rutinoside	Inhibiteur irréversible des PDI	Préclinique : AD	Hetz et al., 2013 Habtemariam, 2016 Hoffstrom et al., 2010

Système ciblé	Mode d'action	Molécules	Mécanisme d'action et effets sur l'UPR	Phase de développement et indications en neurologie	Bibliographie
Repliement des protéines	Inhibiteur de HSP	Berberine	Diminue l'expression de ORP150 (ou HYOU1 : Hypoxia up-regulated protein 1)	Préclinique : AD, ALS, FTLD	Ji and Shen, 2011 Yuan et al., 2019 Chang et al., 2016 Jiang et al., 2015
		MAL3-101	Inhibiteur de HSP70	Préclinique : PD	Zhang and Chang, 2014 Chiang et al., 2019 Posimo et al., 2015
Système de dégradation des protéines	Inhibiteur du protéasome	EGCG : Epigallocatechin-3-gallate	Inhibiteur de l'activité chymotrypsine-like de la sous unité B5 du protéasome, Inhibe BiP en se fixant à son site ATP-ase	Phase I: MS Phase II: HD, MS, AD, DMD Phase III: DMD, AD, MS, SMA	Cascella et al., 2017 Pervin et al., 2018 Xu et al., 2017 Levin et al., 2019
		Genistein	Inhibiteur du protéasome	Phase II : AD	Devi et al., 2016 Uddin et al., 2019 Pierzynowska et al., 2019
		Luteolin	Inhibiteur du protéasome	Préclinique : AD	Kwon, 2017 Nabavi et al., 2015
		Apigenin	Inhibiteur du protéasome, modulateur de IRE1, stimule ATF6	Préclinique : AD, PD	Choi et al., 2010 Kim et al., 2019 Balez et al., 2016
		Chrysin	Inhibiteur du protéasome	Préclinique : PD	Angelopoulou et al., 2020 Del Fabro et al., 2019
		Curcumin	Inhibiteur du protéasome	Phase I: AD Phase II: AD, MS	Jana et al., 2004 ;Bagheri et al., 2020 ;Ghosh et al., 2015 ; Maiti et al., 2018 ;Tang et al., 2017

Système ciblé	Mode d'action	Molécules	Mécanisme d'action et effets sur l'UPR	Phase de développement et indications en neurologie	Bibliographie	
Système de dégradation des protéines	Inducteur de l'autophagie	Latrepirdine	Stimulation des voies mTor et ATG5, active l'autophagie	Phase III : AD, HD (études négatives)	Ustyugov et al., 2016 Deb et al., 2017 Kieburts et al., 204 Porter et al., 2016	
Apoptose	Modulateur du calcium	Dantrolene	Agoniste RYR (récepteur à la ryanodine)	Préclinique: AD Phase I: WS	Wang et al., 2017 Li et al., 2005 Oules et al., 2012 Lu et al., 2014	
	Inhibiteur de GSK3	Lithium	Inhibiteur de GSK3	Inhibiteur de GSK3	Phase I: PD, SCA, MS, PSP Phase II: ALS, FTD, AD, SCA, HD, MS, PSP Phase III : SCA, ALS	Toledo et al., 2010 Hiroi et al., 2005 Morlet et al., 2018 Forlenza et al., 2014+++ Hampel et al., 2019
		TDZD: thiadiazolidinones	Inhibiteur de GSK3 non-ATP dépendant	Préclinique : AD	Martinez et al., 2002	
		BIO: 6-bromoindirubin-3'-oxime	Inhibiteur du site ATP-ase de GSK3	Préclinique : AD, PD	Soleimani et al., 2018 Hu et al., 2009	
		CHIR99021	Inhibiteur du site ATP-ase de GSK3	Préclinique : AD	Hu et al., 2012 Avrahami et al., 2013	
		Paullone derivatives	Inhibiteur du site ATP-ase de GSK3	Préclinique : AD, PD	Tolle et al., 2011 Hu et al., 2009	
		SB216763 SB415286	Inhibiteur du site ATP-ase de GSK3 beta	Préclinique : AD	Ly et al., 2013 Serenio et al., 2009 Hu et al., 2009	

Système ciblé	Mode d'action	Molécules	Mécanisme d'action et effets sur l'UPR	Phase de développement et indications en neurologie	Bibliographie
Apoptose	Inhibiteur de JNK	SP600125: 1,9-Pyrazoloanthrone	Inhibiteur compétitif du site ATPase de JNK 1-3	Préclinique : AD	Zhou et al., 2015 Yenki et al., 2013 Bamji-Mirza et al., 2014 Ramin et al., 2011
		Peptide D-JNK1: D-JNK11-inhibiting peptide	Inhibiteur du site substrat de JNK	Préclinique : AD	Sclip et al., 2011
		Ginsenoside Rg1	Inhibiteur de JNK	Préclinique : AD	Sheng et al., 2015 Li et al., 2016 Shim et al., 2017 Mu et al., 2015

Abréviations :

AD : Alzheimer's disease (Maladie d'Alzheimer)

ALS : amyotrophic lateral sclerosis (Sclérose latérale amyotrophique)

FTD : frontotemporal dementia (Démence frontotemporale)

FTLD : Frontotemporal lobar degeneration (Dégénérescence lobaire frontotemporale)

HD : Huntington disease (Chorée de Huntington)

MS : Multiple sclerosis (Sclérose en plaques)

PD : Parkinson disease (Maladie de Parkinson)

PSP : progressive supranuclear palsy (Paralysie supranucléaire progressive)

RP : Retinitis pigmentosa (Rétinite pigmentaire)

SCA : Spinocerebellar Ataxia (Ataxie spinocérébelleuse)

SMA : Spinal Muscular Atrophy (Amyotrophie spinale)

WS : wolfram syndrom (Syndrome de Wolfram)

Concernant les chaperonnes chimiques, **TUDCA**, **UDCA** et **4-PBA** sont à un stade avancé de développement en clinique, dans plusieurs maladies neurodégénératives. Le TUDCA et UDCA sont des acides biliaires présents naturellement dans l'organisme et indiqués dans la prise en charge des troubles biliaires. Le 4-PBA est un médicament orphelin qui possède une AMM dans la prise en charge des troubles du cycle de l'urée. Le TUDCA a montré son efficacité sur des modèles de maladie d'Alzheimer (souris APP/PS1) en améliorant les performances cognitives des animaux et en diminuant la quantité des plaques de β -amyloïde et de Tau-hyperphosphorylée (Dionisio et al., 2015) et sur des modèles de maladie d'Huntington en révélant des propriétés neuroprotectrices (Keene et al., 2002). UDCA a montré son potentiel sur des modèles de maladie d'Alzheimer (Bell et al., 2018), de sclérose latérale amyotrophique (Min et al., 2012) et dans un essai clinique dans la maladie de Parkinson (Payne et al., 2020). Quant au 4-PBA, dans des modèles de maladie de Parkinson (souris mutées Tau-35), il a permis une diminution de la quantité de Tau-hyperphosphorylée associé à une diminution des neurodégénérescences (Bondulich et al., 2016) ; et dans des modèles de maladie d'Alzheimer (souris APP/PS1), il a amélioré les performances cognitives, maintenu l'intégrité synaptique et diminué également la quantité de Tau-hyperphosphorylée (Cuadrado-Tejedor et al., 2013).

Les chaperonnes chimiques permettent de stabiliser le repliement des protéines et de limiter la formation des agrégats, améliorant ainsi les fonctions du RE tout en diminuant le stress. De plus TUDCA et 4-PBA ont été approuvés aux États-Unis par la Food and Drug Administration pour la prise en charge de patients, dans des indications relatives à des troubles hépatiques et cardiaques en lien avec un désordre du repliement des protéines. Cependant le mécanisme d'action exacte de ces molécules n'est pas clairement défini aujourd'hui, mais elles ont l'avantage de présenter un bon profil de sécurité avec peu d'effets indésirables.

Les inducteurs de la protéine chaperonne BiP/GRP78, parmi lesquelles **l'acide Valproïque** possèdent des propriétés intéressantes pour la prise en charge des maladies neurodégénératives. L'acide valproïque est une molécule anti-épileptique commercialisé depuis les années 70, possédant également des propriétés thymorégulatrices, antidépressives et anxiolytiques. Son mécanisme d'interaction avec le système UPR est complexe et fait

intervenir une inhibition de l'enzyme histone-désacétylase, enzyme impliquée dans la compaction de l'ADN, dont l'inhibition permet une augmentation de la transcription de gènes appartenant au système ERSE, entraînant une augmentation de la biosynthèse de la protéine BiP. La synthèse d'autres protéines chaperonne est également augmentée, comme la HSP90, la HSP70, la PDI et la calreticulin. Son efficacité dans des modèles de maladies neurodégénératives a été mise en évidence, notamment dans la maladie d'Alzheimer (Venkataramani et al., 2010 ; Wang Z, Zhang XJ et al., 2014) et la maladie de Parkinson (Kautu et al., 2013). Dans la maladie d'Alzheimer, sa capacité à diminuer l'agrégation de Tau et son hyperphosphorylation ont justifié son développement qui s'est soldé par un échec en Phase III (Tariot et al., 2009).

Les inhibiteurs du protéasome, dont le Bortezomib est le chef de file, ont des propriétés intéressantes pour la prise en charge des cancers. Les molécules naturelles présentées ici, et particulièrement **l'EGCG**, **la Genistein** et **la Curcumine** sont de bons candidats pour la prise en charge de la maladie d'Alzheimer. Dans un essai clinique contre placebo dans l'atrophie multi-systématisée, l'EGCG, qui est un polyphénol issu du thé vert, ne s'est pas révélé supérieur au placebo en termes d'efficacité (Levin et al., 2019). Dans la maladie d'Alzheimer, l'EGCG a montré son intérêt en préclinique sur des modèles de la maladie (souris Tg2576 APP), en diminuant la formation des plaques β -amyloïdes et en inhibant l'activation de GSK3 (Lin et al., 2009). Dans les essais cliniques, il a été testé sous sa forme naturelle (consommation de thé) et n'a pas montré à ce jour de signes d'efficacité par rapport à l'évolution de la maladie, mais des signes encourageants par rapport à ses symptômes aigus (Camfield et al., 2014).

Enfin le **lithium** qui possède une activité inhibitrice vis-à-vis de GSK3 permet de ralentir la mise en place de l'apoptose, et est actuellement étudié dans une multitude de maladies neurodégénératives. C'est un élément chimique bien caractérisé et également le traitement de référence pour la prise en charge des troubles bipolaires. Son mécanisme d'action serait également lié à l'inhibition de l'enzyme Inositol-monophosphatase 1, qui permettrait une augmentation de l'autophagie et ainsi de la clairance des protéines. Dans la sclérose latérale

amyotrophique, le lithium a montré des résultats très encourageants sur des souris SOD1 G93A, en augmentant la survie des animaux traités et en ralentissant la neurodégénérescence (Fornai et al., 2008). Plusieurs essais cliniques sont en cours, notamment dans la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique ou encore la chorée de Huntington. Cependant il faut préciser ici que le lithium est souvent testé dans des essais pour traiter les troubles psychiatriques associés aux maladies et non en traitement 'curatif' de ces maladies.

D'autres molécules en développement dans le domaine de l'oncologie interagissent avec les voies de dégradation des protéines, notamment le système VCP- p97/CDC48 (Valosin-containing protein), qui est une TER ATP-ase (Transitional endoplasmic reticulum ATPase) appartenant au système de contrôle qualité et de dégradation des protéines ERAD. Parmi ces molécules on peut citer l'Eeyarestatin (Wang et al., 2010), le DBeQ (Chou et al., 2011), le ML240 et le ML241 (Chou et al., 2013). Ces molécules permettent de sensibiliser le protéasome à l'effet du Bortezomib et également d'inhiber la prolifération des cellules tumorales, l'intérêt pour ces molécules est grandissant de par leur efficacité sur modèles cellulaires de cancers.

Parmi l'ensemble des molécules interagissant sur les effecteurs indirects de l'UPR, plusieurs sont dans le domaine public, comme le TUDCA, UDCA, le 4-PBA qui sont utilisés depuis des dizaines d'années pour traiter des affections en lien avec les troubles biliaires ou les troubles du cycle de l'urée et possèdent des AMM dans ces indications. Le sugar trehalose est utilisé comme conservateur alimentaire. L'acide valproïque, le lithium et le dantrolène qui ont des AMM respectivement dans l'épilepsie, les troubles bipolaires et la spasticité sont désormais passés dans le domaine public. L'honokiol, la trichostatin A, la rutin, la berberine et le gingenoside Rg1 sont des molécules d'origine naturelle qui ne sont pas protégées par un brevet. Enfin l'ensemble des inhibiteurs du protéasome présentés dans ce travail, qui sont également d'origine naturelle, sont dans le domaine public. Les autres molécules présentées sont protégées par des brevets pour des indications en lien avec le champ de l'oncologie ou des maladies neurodégénératives.

PARTIE III L'UPR : UN SYSTEME DYNAMIQUE COMPLEXE AUX NOMBREUSES IMPLICATIONS

Chapitre 1 Rôles physiologiques de l'UPR

Le rôle du système UPR occupe une place primordiale dans l'organisme, allant du développement des organes au métabolisme des protéines, des lipides, la réponse antioxydante ou l'équilibre calcique. Dans cette partie nous verrons brièvement la multitude de fonctions qu'occupent le système UPR chez l'humain, ce qui permettra de mettre en évidence les potentiels effets 'off-target' dus au blocage de certaines voies de l'UPR. *Ce chapitre a été rédigé à l'aide de Zhu et Lee, 2015 ; Wang and Kaufman 2012 et Cornejo et al., 2012.*

Au niveau de l'organisme, des modèles animaux ont permis d'évaluer le caractère indispensable ou non de certains gènes du système UPR dans le développement embryonnaire ou sur la fonction des principaux organes. Le tableau ci-dessous, adapté de Wang and Kaufman, 2012, permet de mettre en évidence le rôle central des différents effecteurs de l'UPR dans l'organisme, entre autres ceux de la voie PERK, IRE1 α et ATF6.

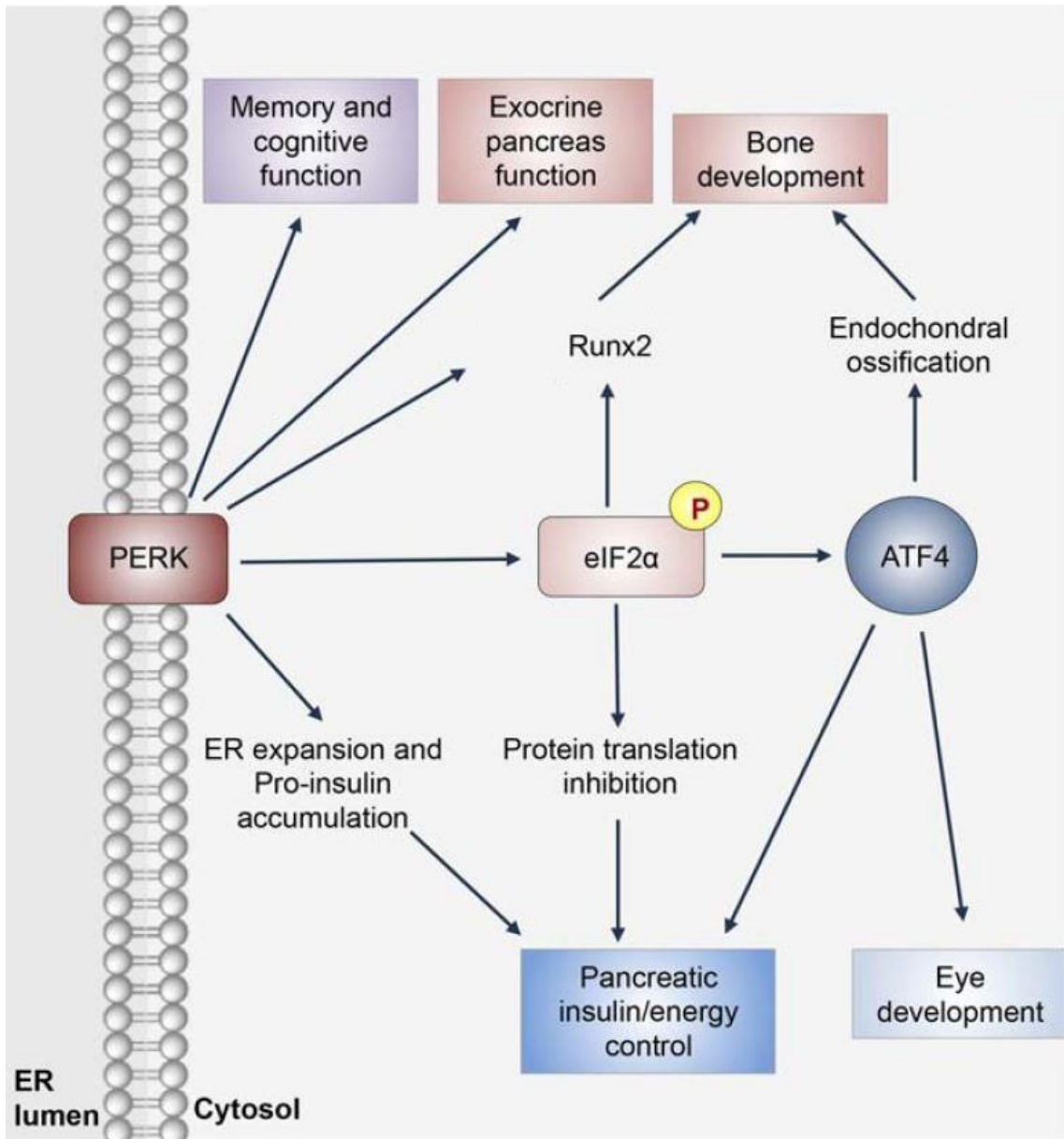
Table 9 : Mise en évidence des rôles de l'UPR sur des modèles animaux de knockout

Gène K.O.	± Délétion dans un organe spécifique	Phénotypes des modèles animaux (souris)	Références bibliographiques
PERK	Organisme entier	Hyperglycémie néonatale, insuffisance pancréatique exocrine, retard de croissance	Zhang et al., 2002
eIF2 α *	Organisme entier : knock-in 'eIF2 α non-phosphorylable'	Létale dans les 24heures après la naissance, hypoglycémie sévère, diminution de l'insuline et de la fonction des cellules β	Scheuner et al., 2001
ATF4	Organisme entier	Défaut d'apprentissage à long terme, anémie sévère, microphthalmie, anomalies du squelette	Costa-Mattioli et al., 2007
CHOP	Organisme entier	Protection contre diabète type 2	Oyadomari et al., 2002 ;
	Organisme entier	Protection contre le stress du RE induit chimiquement	Marciniak et al., 2004
IRE1 α	Organisme entier	Létalité embryogénique due à une hypoplasie hépatique	Zhang et al., 2011
IRE1 β	Organisme entier	Augmentation de la susceptibilité au colite, hyperlipidémie	Iqbal et al., 2008
XBP1s	Organisme entier	Létalité embryogénique due à une hypoplasie hépatique et une hématopoïèse diminuée	Reimold et al., 2000
	Foie	Hypolipidémie	Lee et al., 2011
	Cellules épithéliales intestinales	Entérite spontanée	Kaser et al., 2008
	Cellules- β pancréatiques	Hyperglycémie	Lee et al., 2008
ATF6	Organisme entier	Augmentation de la susceptibilité au stress du RE induit chimiquement : hypoglycémie, stéatose hépatique, intolérance à l'exercice	Wu et al., 2007
BiP	Organisme entier	Létalité embryogénique au stade péri-implantatoire	Luo et al., 2006
	Foie	Domages hépatique associés à une stéatose	

L'activation de l'UPR en conditions physiologiques a pu être mise en évidence dans les organes suivants : foie, pancréas, intestin, système hématopoïétiques, muscles, tissu adipeux, système squelettique, prostate et système nerveux central (Zhu and Lee, 2015).

Les fonctions des voies PERK, IRE1 α et ATF6 qui ont pu être identifiées à l'aide de modèles animaux sont résumées dans les figures ci-dessous :

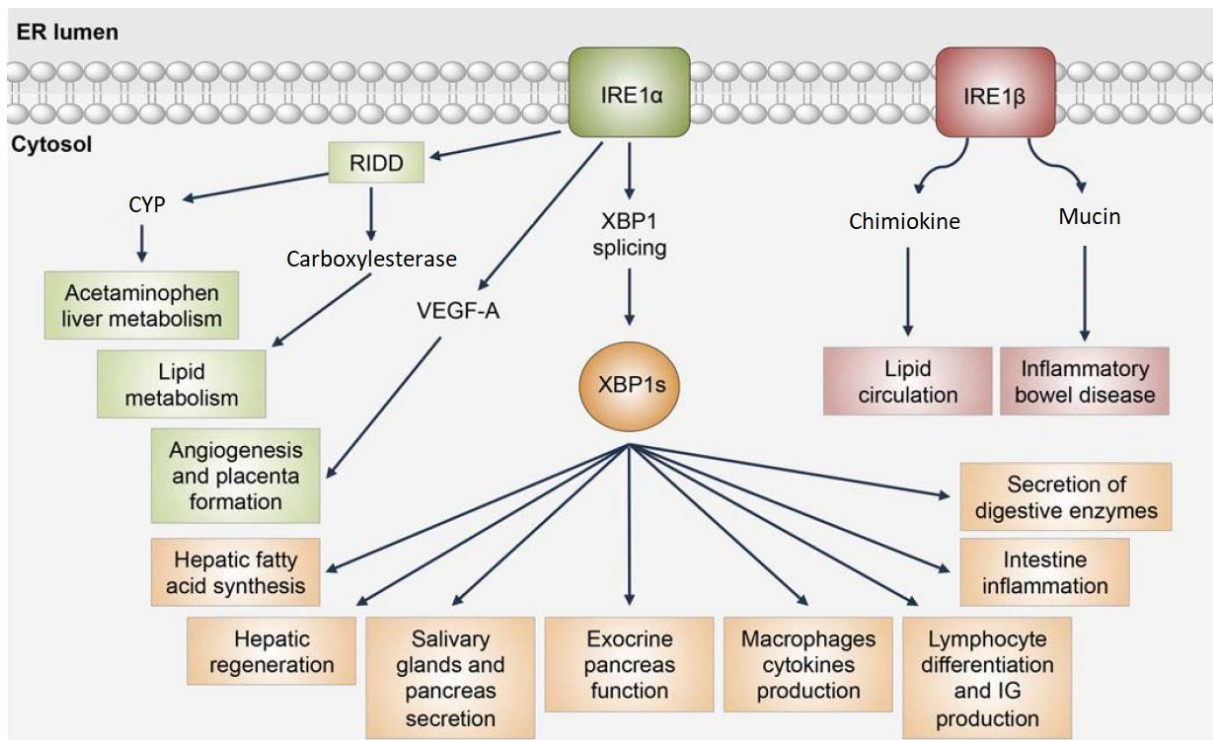
Figure 24 : Rôle de PERK en conditions physiologiques



Cornejo et al., 2012

*runx2 : Runt-related transcription factor 2 : facteur de transcription impliqué dans la différenciation des ostéoblastes

Figure 25 : Rôle de IRE1 en conditions physiologiques

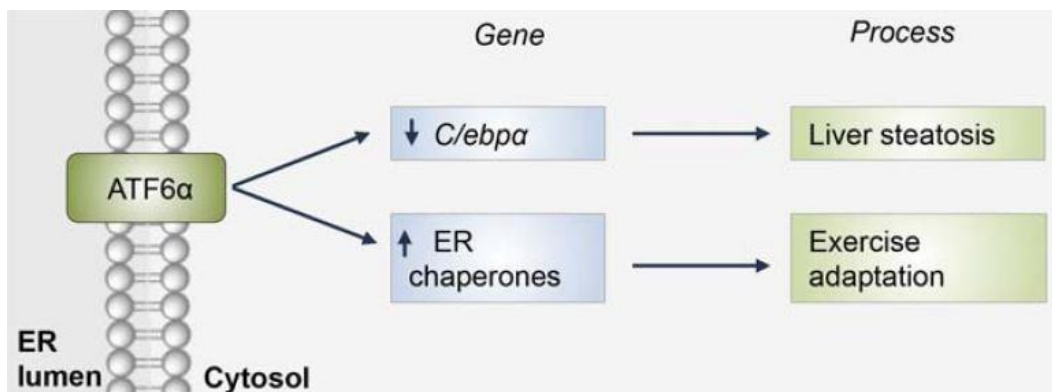


Adapté depuis Cornejo et al., 2012

*CYP : Cytochrome P450 : enzyme hépatique (monooxygénase)

*VEGF-A : Vascular endothelial growth factor A : facteur de croissance impliqué dans l'angiogenèse et la vascularisation

Figure 26 : Rôle de ATF6 en conditions physiologiques



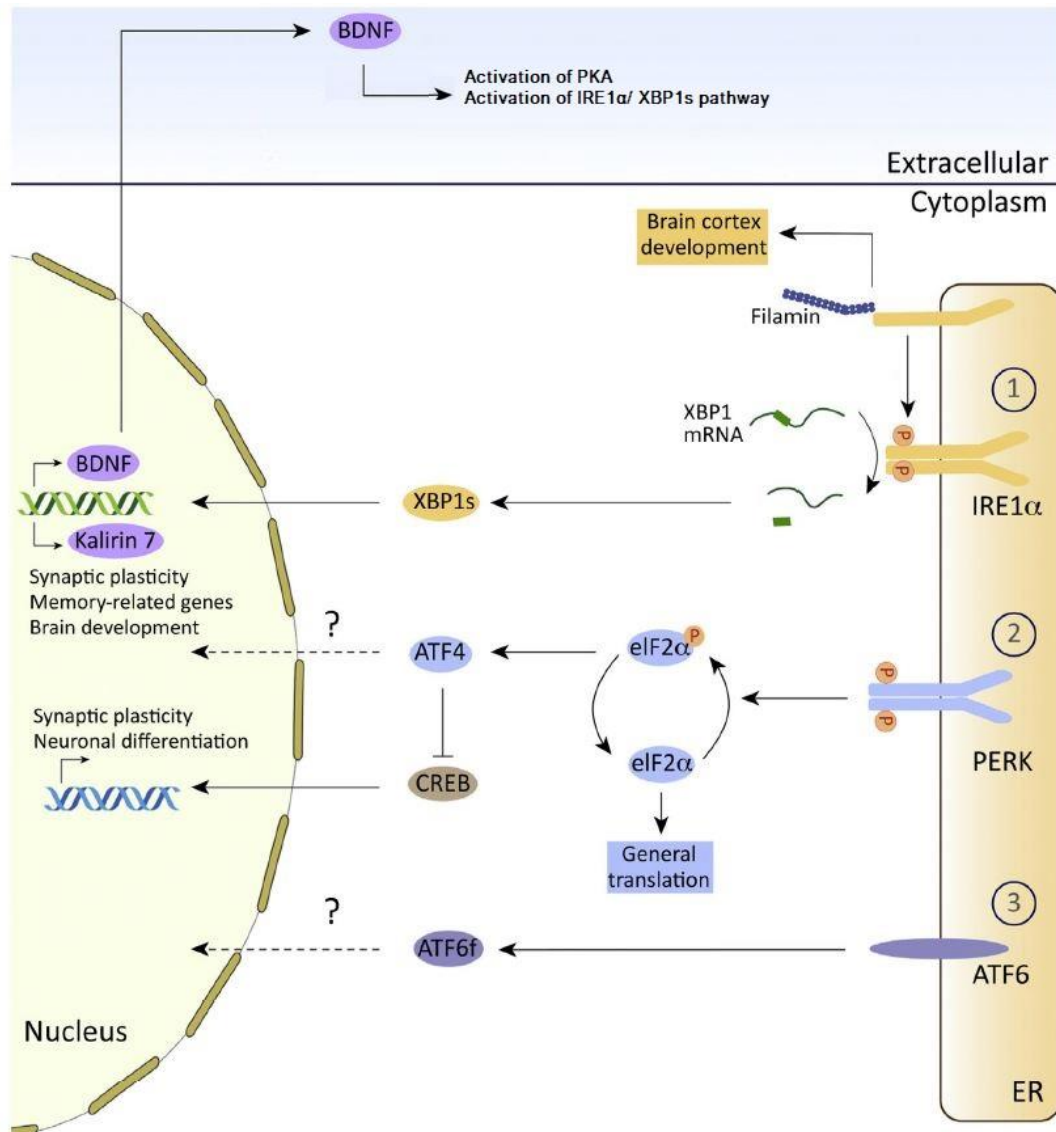
Cornejo et al., 2012

C/ebpa : CAAT/enhancer-binding protein alpha : facteur de transcription impliqué dans la régulation de la faim en lien avec les leptines

Ainsi, le système UPR est impliqué dans bon nombre de fonctions de l'organisme, et l'inhibition irréversible de PERK ou de IRE1 peut avoir des répercussions sur les fonctions pancréatique, hépatique, immunitaire ou cognitive. Ainsi, une modulation fine du système UPR (ou fine-tuning) est nécessaire dans la prise en charge de pathologies avec un désordre de l'homéostasie protéique. Dans le cadre du développement de modulateurs avec une action directe sur les branches de l'UPR, il apparaît plus que nécessaire de procéder à un monitoring étroit des fonctions neurologique, hépatique et pancréatique des participants aux essais cliniques. En effet, dans l'optique de traitements administrés à long terme dans les maladies neurodégénératives, un bénéfice clinique sur l'évolution de la maladie ne suffirait pas à compenser des effets indésirables tels qu'un diabète induit, ou une défaillance hépatique.

Pour finir, le système UPR semble avoir un rôle émergent dans le fonctionnement normal du cerveau. Il est impliqué dans le processus d'apprentissage à long terme, notamment grâce à des voies de signalisation permettant de réguler la connectivité, la formation des synapses et la plasticité neuronale. Les voies les plus impliquées seraient l'axe IRE1 α /XBP1s ainsi que PERK/eIF2 α /ATF4. Les phénomènes qui se mettent en place dans cette régulation sont encore mal élucidés, mais XBP1s permettrait de stimuler la transcription des gènes codant pour le facteur neurotrophique BDNF (brain-derived neurotrophic factor) et la kalirin7 qui sont impliqués dans le développement neuronale. Le récepteur IRE1 α interagit aussi directement avec la filamin A qui une protéine impliquée dans la régulation du développement du cortex cérébral. La phosphorylation de eIF2 α et la production d'ATF4, quant à elles, inhiberaient l'expression de gènes impliqués dans la plasticité synaptique et la mémoire. Le rôle de ATF6 dans ces processus n'est pas élucidé à ce jour (Martinez et al., 2018). Cependant, dans les années à venir, la description précise de ces mécanismes serait un outil précieux afin d'appréhender la prise en charge des maladies neurodégénératives, et plus particulièrement la maladie d'Alzheimer. Le schéma suivant résume le rôle de l'UPR dans la plasticité cérébrale.

Figure 27 : Rôle de l'UPR dans la plasticité synaptique et l'apprentissage à long terme



Adapté depuis Martinez et al., 2018

Chapitre 2 Implication du système UPR dans d'autres pathologies

La formation de protéines mal conformées et la réponse UPR qui en découle sont impliquées dans de nombreuses pathologies, outre les maladies neurodégénératives. Dans ce chapitre nous verrons les pathologies concernées ainsi que les modulations possibles du système UPR en cours d'étude dans la prise en charge de ces pathologies. Nous verrons successivement le rôle du système UPR dans la physiopathologie du diabète, des désordres métaboliques, des maladies inflammatoires et virales, et du cancer.

Le RE ayant un rôle central dans le repliement des protéines destinées à la voie sécrétoire et son activité dans les cellules β du pancréas est importante. En effet, les cellules β sont le siège de la production de l'insuline et ont donc une activité sécrétoire très importante. Dans ces cellules, l'activation de l'UPR à lieu dans des conditions physiologiques, notamment par stimulation des voies de l'UPR en fonction des niveaux de glycémie (Iwawaki et al., 2004). Des anomalies dans le gène codant pour la voie PERK (gène EIF2AK3) entraînent une forme très sévère de diabète, le syndrome de Wolcott-Rallison (forme de diabète néonatal permanent). Les inhibiteurs de la kinase PERK, comme le GSK2606424, provoquent par une action 'off-target' des effets indésirables liés à la destruction des cellules β du pancréas, entraînant une forme de diabète induit. Le XBP1 est également nécessaire à la maturation et à la sécrétion de l'insuline. La délétion du gène codant pour XBP1 chez des souris provoque ainsi une dégénération des cellules β du pancréas résultant en une hyperglycémie (Lee et al., 2011). L'expression forcée de XBP1, ou de ATF6 a inhibé l'expression de l'insuline, résultant en une destruction des cellules β du pancréas (Allagnat et al., 2010), indiquant l'importance du contrôle homéostatique de la signalisation UPR dans ces cellules. La voie ATF6 aurait un rôle protecteur contre le stress du RE sur les cellules β (Usui et al., 2012). Le syndrome de Wolfram est également un bon exemple du rôle du stress du RE dans la physiopathologie du diabète.

La réponse UPR est impliquée dans les syndromes métaboliques. En effet, elle peut contribuer à l'aggravation des dérèglements métaboliques, entraînant l'obésité, l'insulinorésistance, la stéatose hépatique ou des dyslipidémies (Fu et al., 2012). Ces effets sont dus à la contribution des adipocytes et des hépatocytes dans la régulation de l'équilibre glycémique et lipidique, en parallèle des cellules β du pancréas. Le stress du RE semble jouer un rôle important dans les pathologies suivantes :

- **Stéatose hépatique** : cette pathologie est en partie due à une augmentation de la lipogenèse et une diminution de sécrétion des lipoprotéines hépatiques. Dans des modèles de souris obèse, la surexpression de BiP a contribué à réduire la stéatose hépatique et à améliorer le contrôle homéostatique du glucose (Kammoun et al., 2009), en bloquant notamment l'activation de la protéine SREBP-1c (central lipogenic regulator-sterol regulatory element binding protein). XBP1s régule également la synthèse des acides gras en induisant l'expression d'enzymes lipogènes essentielles comme la stearoyl-CoA desaturase-1 (Lee et al., 2008).
- **Obésité** : le stress du RE participerait à la résistance à l'insuline qui est un des mécanismes à l'origine de l'obésité. Chez des modèles de souris obèses, le traitement par chaperonnes chimiques (4-PBA, TUDCA) a permis de réduire l'activation de JNK induite par le stress du RE et ainsi de corriger l'hyperglycémie et d'améliorer la sensibilité à l'insuline (Ozcan et al., 2006). L'activation de l'UPR, particulièrement la forme phosphorylée de eIF2 α et la forme épissée de XBP1 (XBP1s) ont été détectées au cours de l'adipogenèse, et un traitement par le 4-PBA a permis d'inhiber le processus d'adipogenèse (Basseri et al., 2009).

Dans les maladies virales, le système UPR est activé : les virus qui expriment un niveau élevé de glycoprotéines stimulent la voie PERK et IRE1 α . La phosphorylation de eIF2 α est une des premières lignes de défense contre la réplication virale chez l'hôte, permettant de réprimer la synthèse des protéines virales (Cheng et al., 2005). La voie IRE1 α /XBP1 quant à elle, par l'intermédiaire du facteur de transcription XBP1s, est essentielle dans la différenciation des

cellules B matures en plasmocytes. De plus, XBP1 participe à la stimulation des composants du RE afin de soutenir les plasmocytes dans leur rôle de synthèse des immunoglobulines (Zhang et al., 2005).

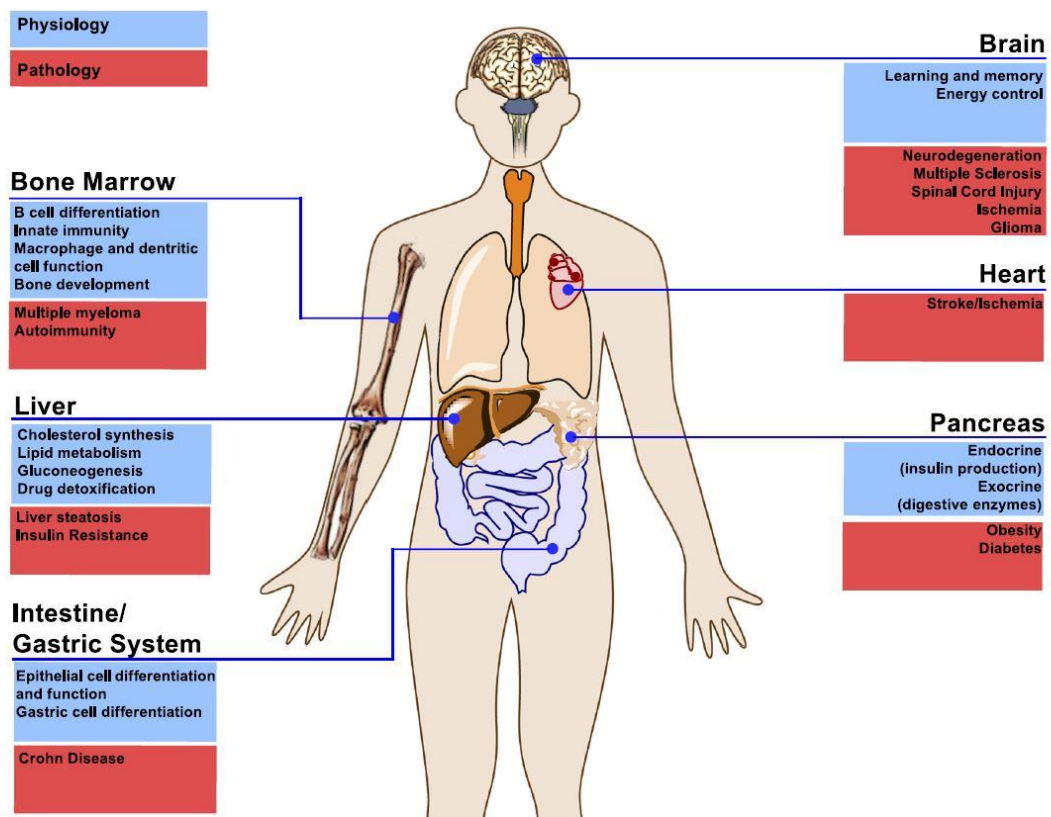
Concernant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), la voie IRE1 α /XBP1s semble tenir un rôle protecteur dans le processus inflammatoire. Chez des modèles animaux, le knockout du gène de XBP1 a compromis la capacité de repliement des protéines dans le RE, participant à la diminution de la production de peptides antimicrobiens et l'augmentation des signaux inflammatoires des muqueuses de l'intestin (Kaser et al., 2008). Chez l'homme, des variants hypomorphiques de XBP1 ont été associés à un risque accru de développer une colite ulcéreuse ou une maladie de Crohn (Kaser et al., 2008).

La réponse UPR semble contribuer au développement des cancers, particulièrement le glioblastome, le myélome multiple et des carcinomes du sein, de l'estomac et du foie (Manie et al., 2014). Les mécanismes entrant en jeu dans la survie prolongée des cellules tumorales par l'intermédiaire de la réponse UPR seraient liés à une adaptation cellulaire aux manques en oxygène et en micronutriments. L'UPR serait également en lien avec les processus d'angiogenèse, de formation de métastases et de transformation des cellules (Dufey et al., 2014). L'axe PERK-eIF2 α -ATF4 est essentiel à la prolifération des cellules tumorales. En effet, une délétion de PERK entraîne la mort des cellules tumorales en condition d'hypoxie (Fels and Koumenis, 2006) et ATF4 joue un rôle dans la prévention des dommages oxydatifs sur l'ADN (Bobrovnikova-Marjon et al., 2010). L'axe IRE1 α /XBP1s est également important pour la survie et la croissance des cellules tumorales dans des conditions d'hypoxie. Dans un modèle de gliome de souris, l'inhibition de l'IRE1 a diminué la croissance des tumeurs et réduit l'angiogenèse, permettant une augmentation de la survie globale des animaux (Auf et al., 2010). La voie IRE1 α est la cible de plusieurs molécules développées dans la prise en charge des cancers. ATF6 joue un rôle important dans la survie des cellules tumorales dormantes, notamment grâce à l'activation de la voie de signalisation mTOR (Schewe et al., 2008). Des perturbateurs de l'UPR (UPR disruptors) sont également en cours de développement dans le cancer. Ils permettraient d'accélérer le déclenchement de l'apoptose en

participant à la libération de médiateurs pro-apoptotiques ou à l'inhibition du protéasome (par exemple la Brefeldine A, le Bortezomib ou la Geldanamycine (Healy et al., 2009)).

Le schéma ci-dessous permet de synthétiser le rôle du stress du RE dans les pathologies présentées au cours de ce chapitre :

Figure 28 : Rôle de la réponse UPR en conditions physiologique et pathologique



Dufey et al., 2014

Chapitre 3 Les cross-talk dans le système UPR

La difficulté de l'évaluation des effets des modulateurs de l'UPR sur la physiopathologie d'une maladie est en partie liée aux nombreux cross-talk (ou 'discussions croisées') qui existent entre les branches de l'UPR, par des jeux d'induction ou d'inhibition entre les différentes branches ou de leurs effecteurs. Dans ce chapitre nous détaillerons rapidement les interactions entre les branches et les phénomènes de régulations de la réponse UPR qui en découlent. Ces mécanismes de régulation complexes ne sont que partiellement compris et ont donné lieu à l'expression 'UPR-osome', qui désigne les nombreuses protéines, médiateurs et effecteurs secondaires impliqués dans la régulation (ou fine-tuning) des branches de l'UPR. Ainsi, la réponse UPR ne doit pas être vue comme un système divisé en 3 branches séparées mais comme une machinerie de régulation de la biosynthèse protéique aux multiples rouages.

Pour reprendre les notions présentées précédemment, l'activation des 3 'sensors' de l'UPR entraîne :

- Voie PERK :
 - Phosphorylation de eIF2 α responsable d'une diminution de la synthèse protéique → pro-survie
 - Formation de ATF4, qui va induire la formation de chaperonne, stimuler des gènes impliqués dans la réponse antioxydante et activer l'autophagie → pro-survie ; également formation de CHOP → pro-apoptotique
- Voie IRE1 α :
 - Formation de XBP1s, qui va induire la formation de chaperonnes, la biosynthèse de composant du RE, l'induction du système ERAD et stimuler l'autophagie → pro-survie
 - Activation de l'activité RIDD qui va dégrader de ARNm de protéines, entraînant une diminution du stress globale mais également une dégradation

des ARNm de protéines chaperonne et d'inhibiteur de l'apoptose → en fonction des conditions : pro-survie ou pro-apoptotique

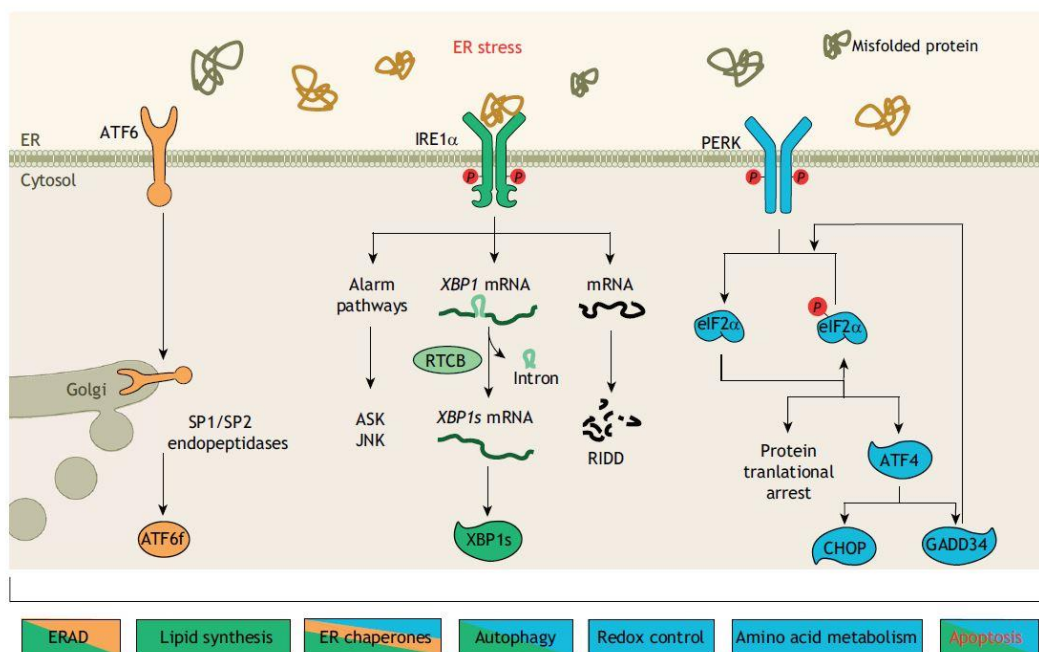
- Activation de la voie TRAF2/ASK1/JNK qui active l'autophagie → pro-survie ; et stimule des médiateurs de mort cellulaire → pro-apoptotique

- Voie ATF6

- Formation de ATF6f qui va stimuler des gènes impliqués dans la formation de chaperonnes, des composants du RE et du système ERAD → pro-survie

Pour résumer, IRE1 α et ATF6 sont plutôt des voies adaptatives, PERK dans sa première phase de réponse, est une voie adaptative grâce à la phosphorylation de eIF2 α et à son médiateur ATF4, puis dans un deuxième temps devient pro-apoptotique, lors de la formation de CHOP et par l'intermédiaire de GADD34 qui va déphosphoryler eIF2 α . Le schéma suivant résume le rôle des 3 voies sur leurs effecteurs :

Figure 29 : Les différentes voies de signalisation médiées par la réponse UPR



Urrea et al., 2020

Le ‘fine-tuning’ des voies de signalisation de l’UPR est, par exemple, la clef de la transition entre la vie et la mort des cellules, notamment par le biais du contrôle des programmes de transcription qui régulent l’adaptation au stress ou le déclenchement de l’apoptose des cellules endommagées de façon irréversible. Dans ce chapitre nous verrons successivement les intrications existant au sein des 3 voies de l’UPR et également entre les voies PERK, IRE1 α et ATF6.

- **PERK :**

L’activation de la voie ATF6 serait dépendante de PERK, principalement par l’intermédiaire du facteur de transcription ATF4 qui permettrait d’induire la transcription de ATF6 lors d’un stress du RE, et également en augmentant la synthèse des composants du RE et de l’appareil de Golgi, nécessaire au transport de ATF6 vers l’appareil de Golgi pour son clivage par les protéases, permettant d’obtenir la forme active ATF6f (Brewer et al., 2013).

La voie PERK/eIF2 α -phosphorylé aurait un impact positif sur la génération, la stabilité et la traduction de l’ARNm de XBP1s. Lors de stress aigu du RE, la phosphorylation de eIF2 α , en diminuant la synthèse de diverses enzymes, permettrait de ralentir la dégradation XBP1s et donc de rallonger sa demi-vie (Majumder et al., 2012).

La phosphorylation de eIF2 α permet une stimulation de la synthèse du facteur de transcription de NF- κ B (Nuclear factor-kappa B) qui stimulerait la production d’un microARN appelé miR-30c-2. A contrario des effets directs de eIF2 α sur la stabilité de XBP1s, ce miRNA réduirait la demi-vie de l’ARNm de XBP1 et de sa forme active XBP1s. Ce mécanisme serait dû à un effet qui tempère l’ampleur de la transcription des gènes codant pour XBP1 (Byrd et al., 2012)

Concernant le ‘fine-tuning’ du déclenchement de la phase apoptotique par PERK, celui-ci est particulièrement lié à la stimulation de CHOP par ATF4. A nouveau, c’est la phosphorylation de eIF2 α qui stimule la transcription d’un micro ARN nommé miR-211. Celui-ci, en se fixant aux séquences promoteurs du gène DDIT3 codant pour CHOP, permet d’inhiber sa transcription. En cas de stress prolongé du RE, la quantité de miR-211 diminue, ce qui ne lui

permet plus d'exercer son effet inhibiteur, et ATF4 favorise alors la synthèse de CHOP (Chitnis et al., 2012)

Des molécules permettraient également une communication négative entre les voies IRE1 α et PERK, par exemple DNAJC3 (DnaJ homolog subfamily C member 3 ou p58^{IPK}) qui est une protéine de choc thermique HSP induite par XBP1s qui inhiberait la voie PERK tandis que la protéine RPAP2 (RNA polymerase II associated protein 2), dont la production est stimulée par la phosphorylation de eIF2 α inhiberait la voie IRE1 α (Jiang et al., 2020).

ATF4 stimule la production de BiP et permet de limiter l'activation des 3 voies de l'UPR pour favoriser une adaptation au stress du RE (Todd et al., 2008).

- **IRE1 α :**

Des études de Hetz and Glimcher, 2009 ont permis de mettre en évidence une vision 'UPR-osomique' de IRE1 α , défini comme une 'plate-forme multiprotéique dynamique'. En effet, IRE1 α s'associe à d'autres composants pour réguler son activation, ses voies de signalisation et ses cross-talk avec les autres voies.

IRE1 α possède un large panel de signalisation, lui permettant d'induire soit la voie de signalisation 'd'alarme' par interaction avec TRAF2-ASK1-JNK qui déclenche l'apoptose ; soit une induction de l'autophagie, par l'intermédiaire de la voie de TRAF2 et/ou XBP1s, afin d'augmenter la clairance protéique ; soit une stimulation du système ERAD qui permettra de diminuer le stress du RE par augmentation de la clairance protéique également ; soit l'activité RIDD qui permettra de dégrader des micro ARN et donc de diminuer la synthèse protéique. Ces différentes voies sont régulées par IRE1 α en fonction des conditions cellulaires et au cours du temps.

Le facteur de transcription XBP1, lorsqu'il n'est pas épissé, permet de coder pour la protéine XBP1u qui agit en formant un complexe par liaison avec le fragment épissé XBP1s, et permet de bloquer son effet sur les séquences promoteurs de gènes, et donc de bloquer son effet. Ceci

ce produit en condition physiologique ou en présence d'un stress minime du RE, afin d'autoréguler la voie IRE1 α /XBP1. (Hetz et al., 2011)

Au cours d'un stress prolongé, la stimulation de IRE1 α diminue au cours du temps, limitant l'effet adaptatif de XBP1s. La voie apoptotique se met alors en place via la voie PERK qui est alors sur-stimulée, la production de ATF4 va stimuler CHOP et ses médiateurs pro-apoptotiques ainsi que GADD34, qui en déphosphorylant eIF2 α relance la synthèse protéique dans le but d'augmenter le stress du RE et d'accélérer la mise en place de l'apoptose (Lin et al., 2009). Le mécanisme de l'inactivation des messages pro-survie (ou adaptatif) de l'axe IRE1 α /XBP1s et de la voie de ATF6 serait dû au rôle de la protéine BI-1 (ER-located protein BAX inhibitor-1) (Lisbona et al., 2009).

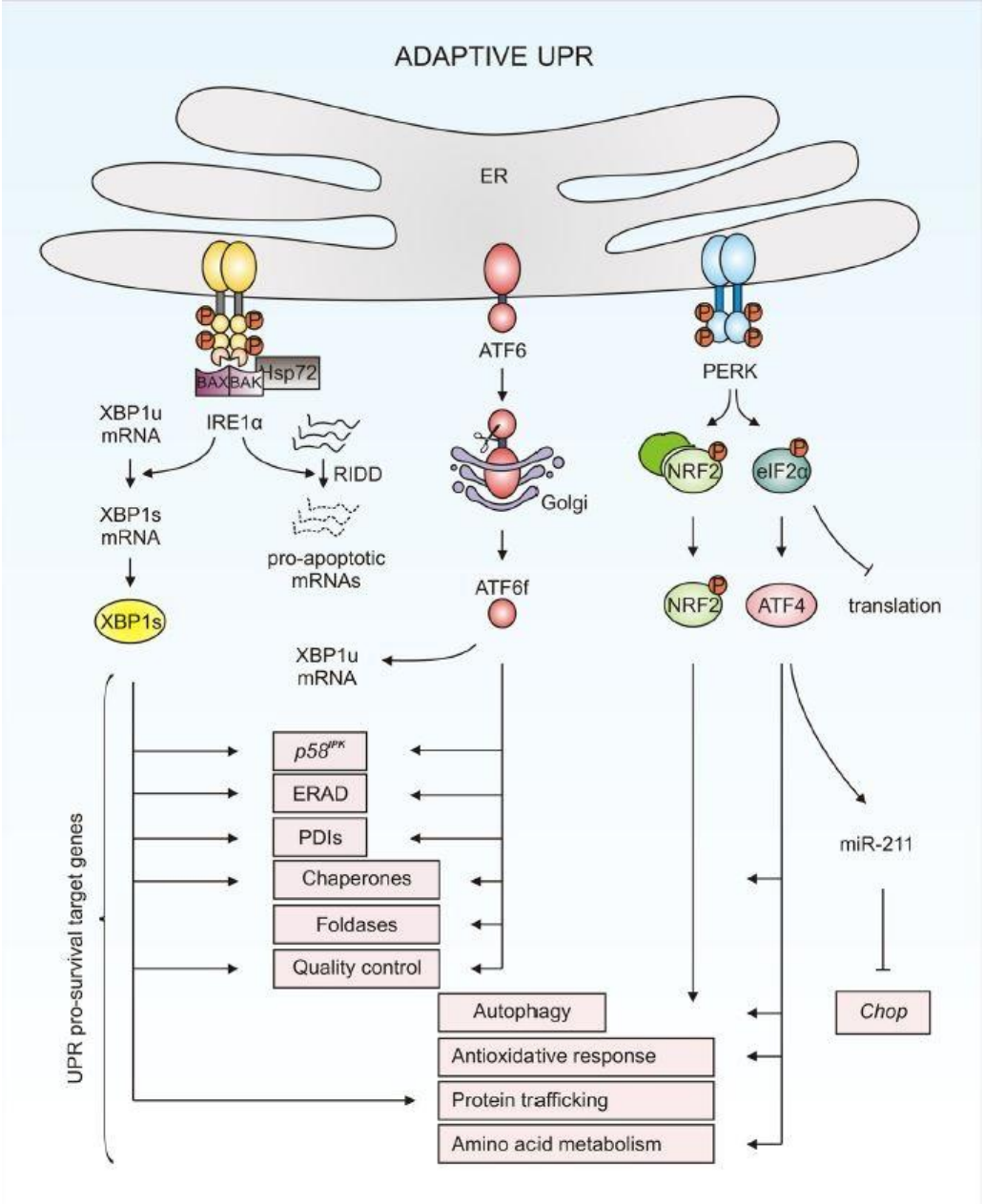
Une autre explication de l'adaptation rapide de IRE1 α au stress cellulaire est que l'interaction de IRE1 α avec les composants de l'UPR-osome est dynamique et transitoire (modèle "hit and run") (Urrea et al., 2020). Près d'une trentaine de molécules ont été décrites depuis 2015, avec des effets inducteur, inhibiteur, perturbateur ou régulateur de l'activité de IRE1 α , sur le même modèle que la protéine BI-1. Des études d'interactome ont permis de les identifier, et, encore méconnues il y a peu, de nombreuses équipes travaillent à leurs caractérisations précises. (Acosta-Alvear et al., 2018).

- **ATF6 :**

La voie ATF6, après épissage du facteur de transcription par les protéases S1P et S2P, permettrait d'augmenter la synthèse de XBP1 et donc d'activer la réponse adaptative médiée par la voie IRE1 α . Cette voie d'activation serait cependant mineure et non-suffisante à une production importante de XBP1s (Bommiasamy et al., 2009) Des travaux ont également mis en évidence une stimulation du composant pro-apoptotique CHOP par ATF6f, et donc une stimulation de la voie apoptotique (Todd et al., 2008). ATF6f stimulerait également la production de BiP, ce qui permet de limiter l'activation des 3 voies de l'UPR en favorisant une réponse adaptative (Todd et al., 2008).

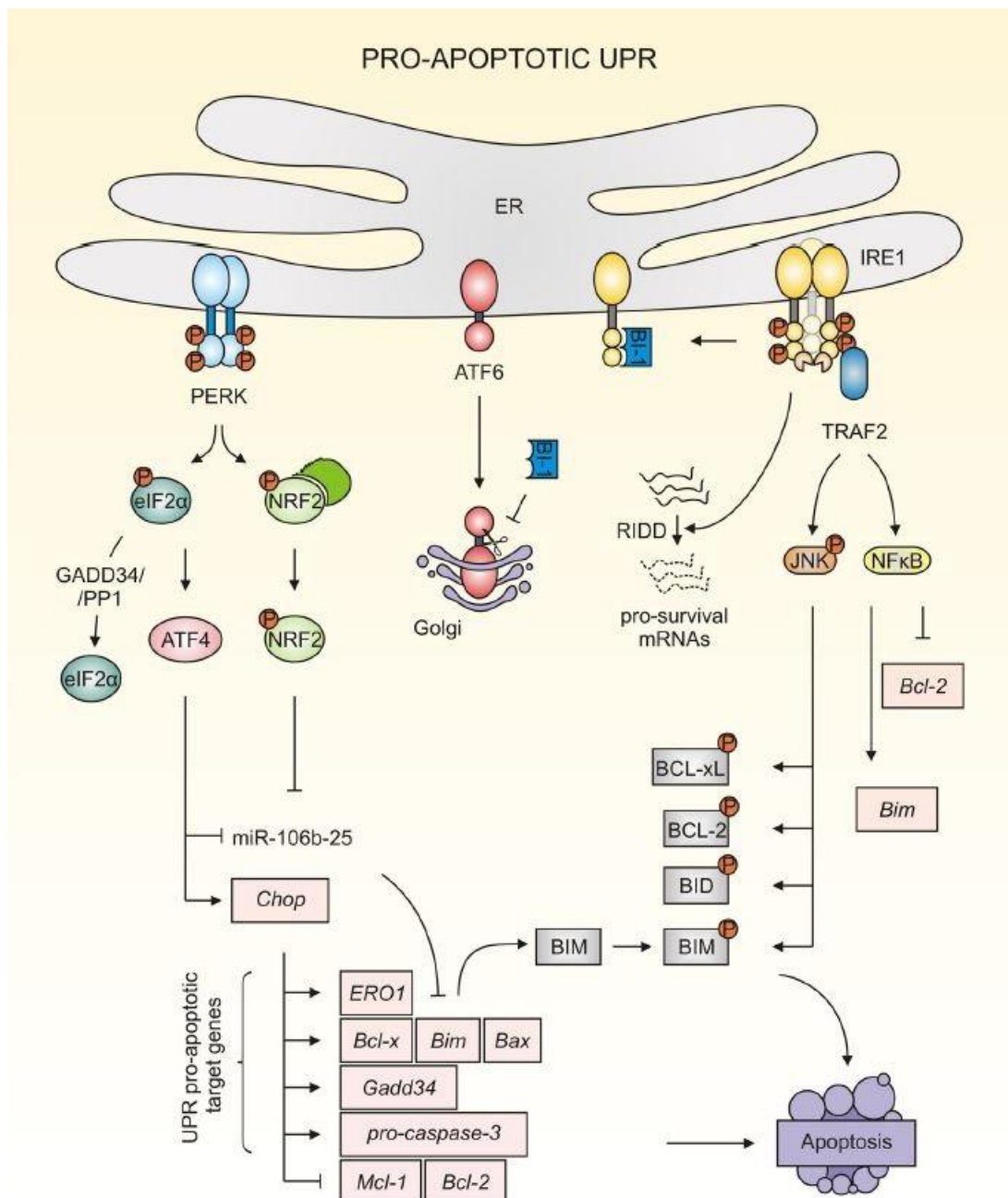
Afin de résumer les mécanismes impliqués dans le maintien de la réponse adaptative ou le déclenchement de la phase ‘terminal UPR’, les 2 schémas suivant permettent de synthétiser l’ensemble des effecteurs secondaires produits au cours de ces processus.

Figure 30 : Maintien de la réponse adaptative au cours de la réponse UPR



Maurel et al., 2015

Figure 31 : Mise en place de la phase 'terminal UPR' et déclenchement de l'apoptose



Maurel et al., 2015

ERO1 : ER oxidoreductin 1

PARTIE IV PLACE DES MOLECULES AGISSANT SUR LE SYSTEME UPR DANS LES MALADIES NEURODEGENERATIVES, ENJEUX ET LIMITES.

Dans la partie II, nous avons vu les différentes molécules interagissant avec le système UPR, leur mécanisme d'action ainsi que les phases de développement de chaque molécule. Afin de pouvoir préjuger de l'intérêt thérapeutique de ces molécules dans les maladies neurodégénératives, la partie IV est consacrée à la synthèse les informations présentées dans la partie II, avec un focus particulier sur le stade de développement des molécules en clinique. Il sera présenté de façon synthétique un tableau récapitulatif le nombre de molécule en développement pour chaque voie de l'UPR, en précisant notamment les indications visées dans les essais cliniques.

De manière complémentaire, un 'Landscape' permettra de reprendre, pour chaque molécule entrée en phase clinique :

- La voie ciblée
- Le stade de développement
- Les maladies neurodégénératives étudiées dans les essais cliniques

Il sera ensuite proposé des schémas permettant de resituer les différentes molécules en fonction de leur mécanisme d'action et de leurs effets sur la réponse UPR, les effets des modulateurs sur les biomarqueurs. Les molécules d'intérêts dans les maladies neurodégénératives seront exposées dans le chapitre 4 qui sera suivi de la discussion.

Chapitre 1 Quantité de molécules en développement en fonction des voies

UPR ciblées

Table 10 : Synthèse du nombre de molécules développées en fonction des voies ciblées et du stade de développement

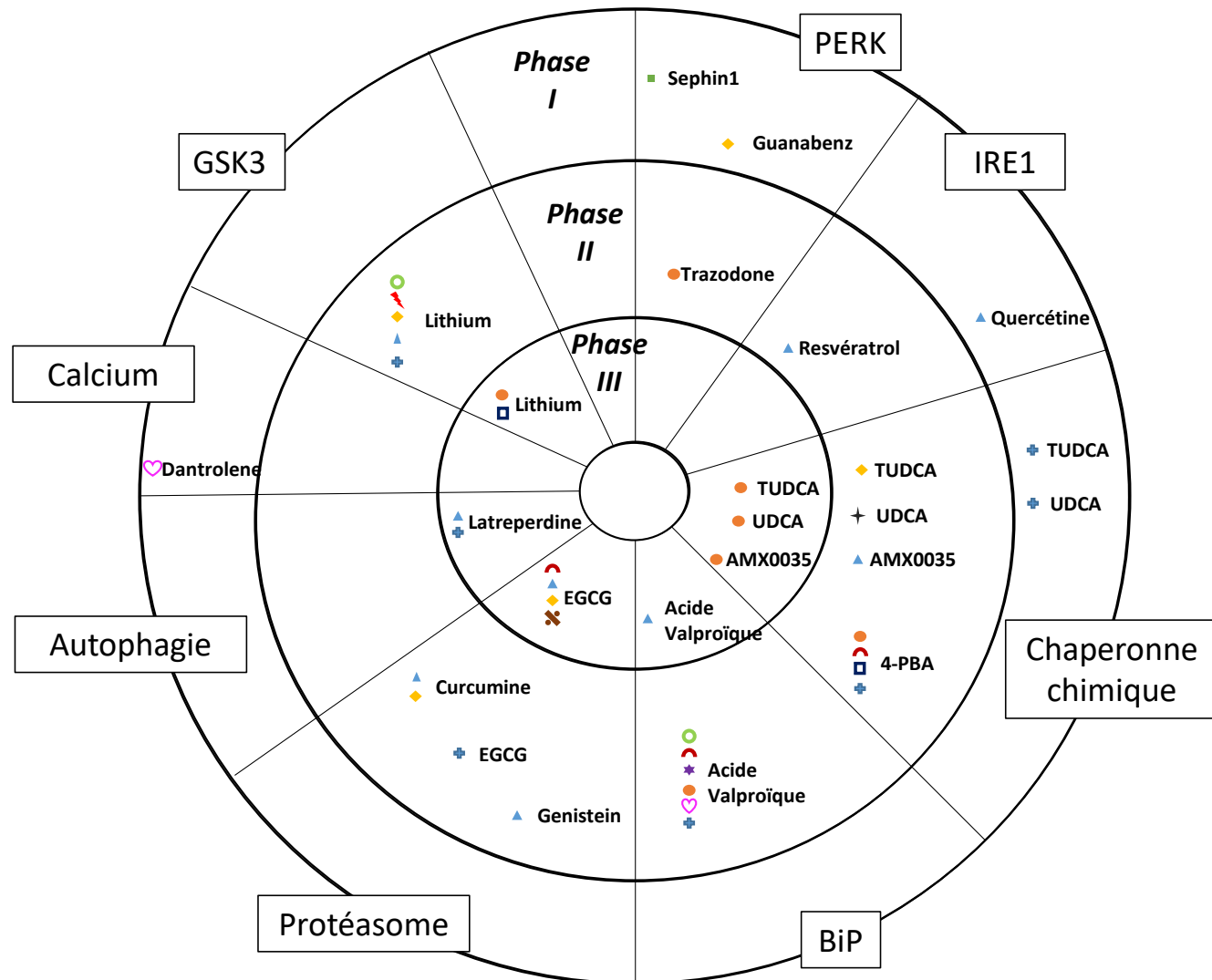
Voie ciblée	Sous- effecteur ciblé	Mécanisme d'action	Nombre de molécules en développement (Indications des essais cliniques en neurologie)			
			Préclinique	Phase I	Phase II	Phase III
PERK	Activité kinase	Inhibiteur	2			
		Inducteur	1			
	eIF2α-P	Inhibiteur	1			
		GADD34	Inhibiteur		2 (CMT, MS)	
IRE1α	Activité RNase	Inhibiteur	2		1 (ALS)	
		Inducteur	10			
	XBP1	Inhibiteur	2		1 (AD)	
		Activité Kinase	Inhibiteur	8		
	IRE1 α	Inhibiteur	1		1 (AD)	
		Modulateur	1			
ATF6	Protéases S1P, S2P	Inhibiteur	4			
		Inducteur	2			
	ATF6	Inhibiteur	3			
Protéines Chaperonne	Chaperonne chimique			3 (ALS, MS, HD, PD, SMA)	4 (ALS, MS, PD, HD, AD, SMA, SCA)	3 (ALS)
		Inducteur	2	1 (SMA)	1 (SMA, RP, ALS, WS, PSP, HD)	1 (AD)
	PDI	Inhibiteur	1			
	HSP	Inhibiteur	2			
Dégradation des protéines	Protéasome	Inhibiteur	3	2 (MS, AD)	3 (HD, MS, AD, DMD, SMA)	1 (DMD, AD, MS, SMA)
Apoptose	Calcium	Modulateur		1 (WS)		
	Autophagie	Inducteur				1 (AD, HD)
	GSK3	Inhibiteur	5	1 (PD, SCA, MS, PSP)	1 (ALS, FTD, AD, SCA, HD, MS, PSP)	1 (SCA, ALS)
	JNK	Inhibiteur	3			

Abréviations : **AD** : Alzheimer's disease (Maladie d'Alzheimer) ; **ALS** : amyotrophic lateral sclerosis (Sclérose latérale amyotrophique) ; **FTD** : frontotemporal dementia (Démence frontotemporale) ; **HD** : Huntington disease (Chorée de Huntington) ; **WS** : wolfram syndrom (Syndrome de Wolfram) ; **DMD** : Duchenne Muscular Dystrophy (Myopathie de Duchenne) **MS** : Multiple sclerosis (Sclérose en plaques) ; **PD** : Parkinson disease (Maladie de Parkinson) ; **PSP** : progressive supranuclear palsy (Paralysie supranucléaire progressive) ; **RP** : Retinitis pigmentosa (Rétinite pigmentaire) ; **SCA** : Spinocerebellar Ataxia (Ataxie spinocérébelleuse) ; **SMA** : Spinal Muscular Atrophy (Amyotrophie spinale)

Chapitre 2 Modulateurs de la réponse UPR en phase de développement clinique

Figure 32 : Landscape des molécules interagissant avec le système UPR, en phase de développement clinique dans les maladies neurodégénératives

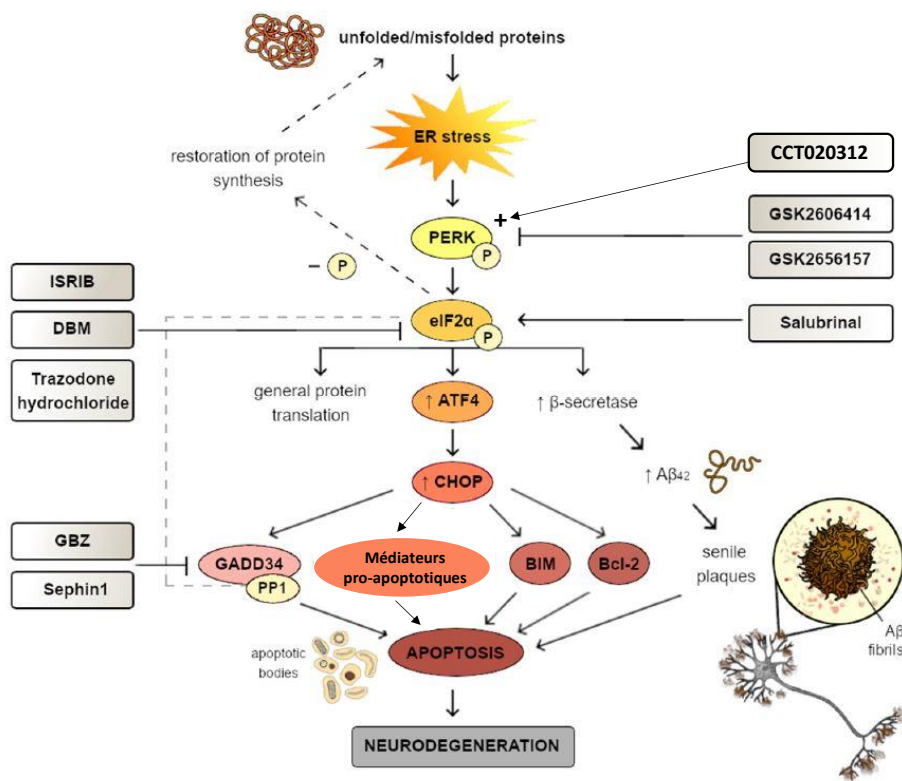
Symbole	Abbréviation	Définition
▲	AD	Alzheimer's Disease
●	ALS	Amyotrophic Lateral Sclerosis
■	CMT	Charcot-Marie-Tooth
⊕	DMD	Duchenne Muscular Dystrophy
⚡	FTD	Fronto Temporal Dementia
⊕	HD	Huntington Disease
◆	MS	Multiple Sclerosis
+	PD	Parkinson Disease
○	PSP	Progressive Supranuclear Palsy
★	RP	Retinitis Pigmentosa
□	SCA	Spinocerebellar Ataxia
⤿	SMA	Spinal Muscular Atrophy
♡	WS	Wolfram Syndrom



Chapitre 3 Synthèse des mécanismes d'action des modulateurs de l'UPR et de leurs effets sur la réponse UPR

Afin de resituer les mécanismes d'actions des molécules présentées dans la partie II, les schémas suivants permettent de rappeler les sites d'actions des différentes molécules interagissant avec le système UPR.

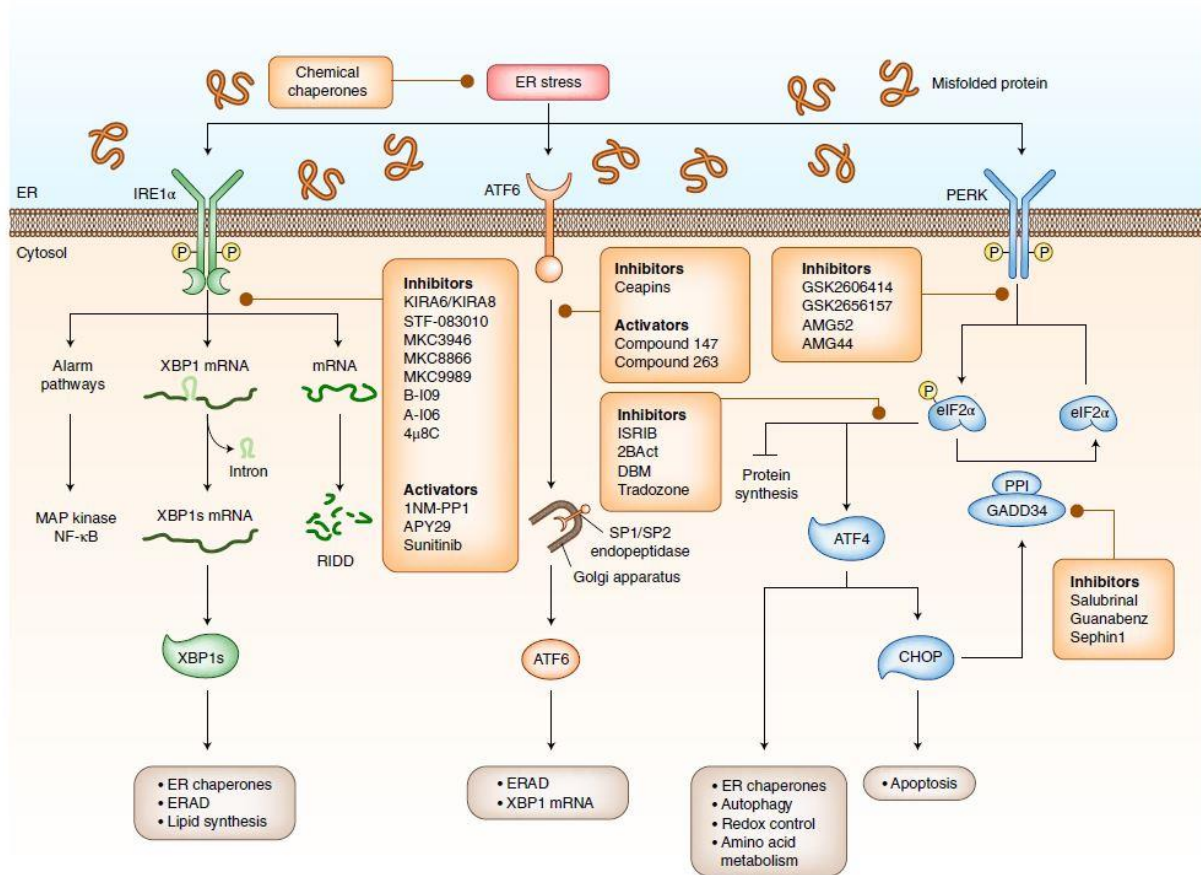
Figure 33 : Molécules interagissant avec la voie PERK



Adapté depuis Rozpedek-Kaminska et al., 2020

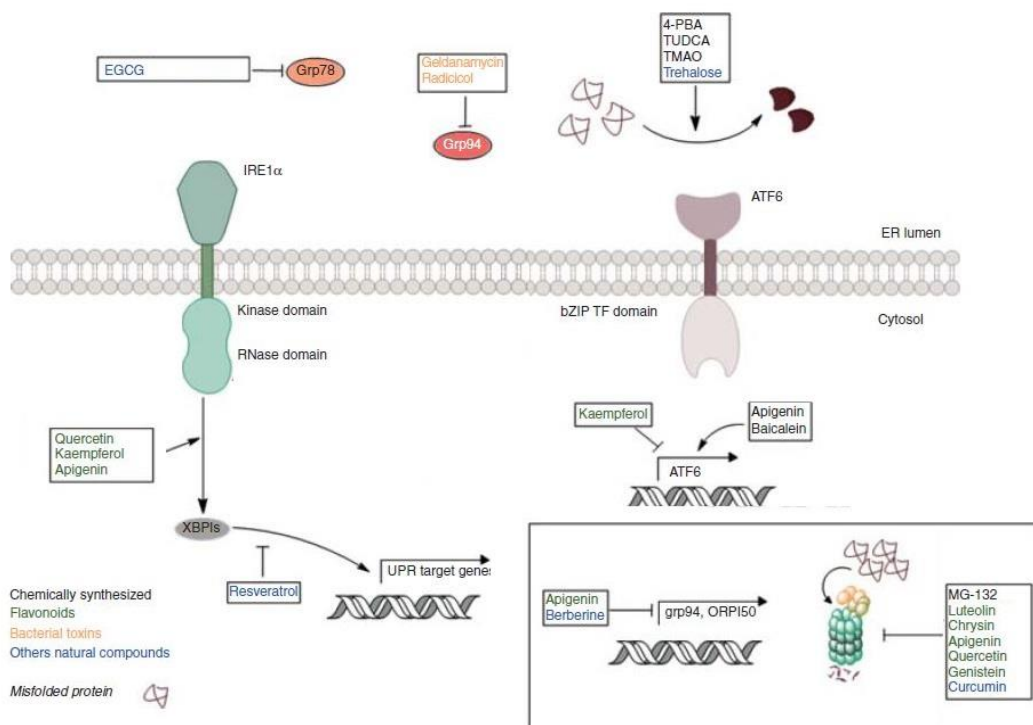
GBZ : Guanabenz

Figure 34 : Molécules interagissant sur les 3 branches de l'UPR



Hetz et al., 2019

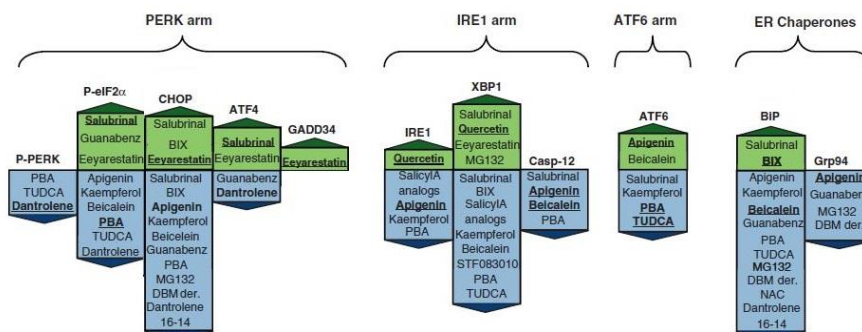
Figure 35 : Molécules interagissant sur d'autres effecteurs de l'UPR



Adapté depuis Rivas et al., 2015

La figure suivante permet de synthétiser les effets des molécules présentées dans la partie II sur les biomarqueurs UPR :

Figure 36 : Effets des modulateurs de l'UPR sur les principaux effecteurs des 3 branches de l'UPR



Adapté depuis Kraskiewicz et al., 2012

Chapitre 4 Molécules d'intérêts dans les maladies neurodégénératives

Dans cette partie, nous discuterons des molécules avec le plus fort potentiel de développement en clinique, en prenant notamment en compte l'établissement d'une preuve de concept solide chez les animaux, le caractère druggable de la molécule (solubilité, caractéristiques PK) ainsi que le rapport Bénéfices-Risques qui doit être favorable dans l'indication considérée. Nous passerons donc rapidement en revue les molécules agissant sur chaque cible afin d'identifier, en fonction du mécanisme d'action, les molécules les plus prometteuses en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. Nous verrons successivement les molécules agissant sur les voies PERK, IRE1 α et ATF6, puis les modulateurs agissant sur des effecteurs indirects de la réponse UPR.

- **PERK :**

Concernant les molécules inhibitrices du site kinase de PERK (GSK2606424 et GSK2656157), malgré leur efficacité démontrée in-vitro sur des modèles de Maladie d'Alzheimer, de Parkinson et de Sclérose latérale amyotrophique, la toxicité pancréatique observée chez les animaux, qui se manifeste par des hyperglycémies notamment, ainsi que l'inhibition des cytochromes P450, limite leur utilisation en clinique. Les mauvaises propriétés physico-chimiques de l'ISRIB et du Salubrinal, et principalement les problèmes de solubilité, condamnent leur développement chez l'homme en l'état, et ces molécules nécessiteraient des étapes de modifications chimiques ou des procédés galénique complexe avant de pouvoir être administrer chez l'homme. Concernant l'anti-hypertenseur Guanabenz, ses propriétés α -adrénergique limitent son utilisation. En effet, la dose efficace pour moduler l'activité de GADD34 est incompatible avec une administration chez des sujets qui ne souffriraient pas d'hypertension, réduisant grandement ses possibilités de développement en clinique.

Le CCT020312, qui permet d'induire l'activité kinase de PERK, a montré une efficacité sur des modèles de paralysie supranucléaire progressive, possède de bonnes propriétés

pharmacocinétiques et n'a pas montré de signe de toxicité chez les animaux. Son stade de développement est cependant précoce et il est difficile de se prononcer avant les résultats d'une éventuelle étude de première administration à l'homme.

Les inhibiteurs de ATF4, Trazodone et Dibenzoylméthane, possèdent des propriétés intéressantes dans la maladie d'Alzheimer, et sont des molécules bien connues. De plus, la Trazodone est un anti-dépresseur possédant une AMM dans la dépression, et cette propriété pourrait être intéressante dans la prise en charge des désordres psychologiques, souvent associés à l'évolution des maladies neurodégénératives.

Le Sephin1 a de bonnes caractéristiques physico-chimiques, compatibles avec une administration per-os et a montré des signes d'efficacité en préclinique dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth et dans la sclérose latérale amyotrophique. Il a notamment obtenu la désignation de médicament orphelin par les autorités de santé européenne et américaine (EMA et FDA). De plus, au cours de la phase I chez volontaires sains, aucun effet indésirable particulier n'a été mis en évidence. C'est un candidat intéressant pour la prise en charge de la CMT.

- **IRE1 α** :

Pour les modulateurs de la voie IRE1 α , les candidats médicaments les plus prometteurs pour une prise en charge des maladies neurodégénératives sont la Quercétin et le Resvératrol qui sont en développement clinique dans la maladie d'Alzheimer, respectivement en Phase I et II. Leur mécanisme d'action est complexe et implique une modulation de l'UPR, des effets antioxydants et anti-inflammatoires, questionnant la place de la modulation de IRE1 α sur l'effet pharmacologique constaté. L'interprétation des résultats obtenus en préclinique et en clinique est donc difficile, même si ces molécules d'origine naturelle présentent un très bon profil de sécurité.

Le Kaempferol, qui possède un mécanisme particulier, puisqu'il agit à la fois en modulant IRE1 α , en inhibant ATF6 et grâce à ses propriétés antioxydantes, a montré des résultats

encourageants dans des modèles de maladie d'Alzheimer, et permet de limiter l'activation globale du système UPR en cas de stress du réticulum endoplasmique.

- **ATF6 :**

Les molécules interagissant avec la voie de ATF6 sont aujourd'hui à un stade de développement trop précoce pour se prononcer sur une éventuelle indication dans les maladies neurodégénératives. De plus, la voie de ATF6 jouerait un rôle plutôt secondaire dans la réponse UPR, au regard des deux autres 'sensors' PERK et IRE1 α , permettant de questionner la pertinence de cibler uniquement ATF6.

- **Effecteurs indirects du système UPR :**

Les molécules appelées 'Chaperonne chimique' représentent un réel espoir dans la prise en charge des maladies neurodégénératives, particulièrement TUDCA, UDCA et le 4-PBA. Ces molécules possèdent déjà des AMM dans des indications en lien avec les désordres biliaires et du cycle de l'urée. De même, AMX0035, qui est une association de TUDCA et de 4-PBA a montré des résultats encourageants en clinique dans la maladie d'Alzheimer et la sclérose latérale amyotrophique. Ces molécules, de par leur mimétisme avec les chaperonnes physiologiques, présentent des risques d'effets off-target limités et leur administration est aisée, en effet ce sont des molécules bien connues, et pour TUDCA et UDCA naturellement présentes dans l'organisme. Ce sont des candidats sérieux pour des indications dans la maladie d'Alzheimer, d'Huntington, la sclérose en plaques, la sclérose latérale amyotrophique ou encore l'amyotrophie spinale. En stabilisant le repliement des protéines, les chaperonnes chimiques interviennent en amont du déclenchement de la réponse UPR, et permettent de limiter le stress du réticulum endoplasmique. Leur mécanisme d'action exacte est cependant encore imprécis à ce jour.

L'acide valproïque qui est une molécule largement utilisée dans la prise en charge de l'épilepsie a été développé dans les maladies neurodégénératives, notamment grâce à sa

capacité à induire la formation de BiP par le biais de son inhibition de l'histone désacétylase. Son administration est aisée et ses effets indésirables connus et facilement surveillés. Dans la maladie d'Alzheimer, son action passerait par sa capacité à diminuer l'agrégation de Tau et sa phosphorylation. L'étude de Phase III dans la maladie d'Alzheimer s'est malheureusement révélée négative, de part une absence d'effets sur la cognition et le statut fonctionnel des patients. Le développement de l'acide valproïque est cependant toujours en cours dans la rétinite pigmentaire, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Huntington, le syndrome de Wolfram, la paralysie supranucléaire progressive et l'amyotrophie spinale.

Les inhibiteurs du protéasome, notamment l'EGCG, la Genistein et la Curcumine qui sont des produits d'origine naturelle, ont montré des signes d'efficacité dans des modèles animaux de plusieurs maladies neurodégénératives et sont en stade de développement clinique avancé. Leur mécanisme d'action qui permet d'inhiber la voie du protéasome, voie naturellement réduite au cours des maladies neurodégénératives, au profit de l'autophagie, permet de diminuer la formation des agrégats et d'améliorer la clairance protéique. De nombreux inhibiteurs du protéasome sont développés dans des indications en oncologie, mais leur intérêt en neurologie est également grandissant. A ce jour, seul des signes limités d'efficacité ont été mise en évidence en clinique, notamment dans la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaque ou la myopathie de Duchenne.

La Latrepirdine qui permet de stimuler l'autophagie a été développée jusqu'en phase III dans la maladie d'Alzheimer et de Huntington. Dans l'essai clinique portant sur la maladie d'Alzheimer, au cours d'une étude de 12 mois, la latrepirdine ne s'est pas montrée supérieure au placebo (étude CONCERT, Sweetlove M. et al., 2012), de même dans l'étude portant sur la chorée de Huntington, la latrepirdine ne s'est pas révélée supérieure au placebo après 6 mois de traitement (étude HORIZON, HORIZON Investigators of the Huntington Study Group and European Huntington's Disease Network, 2013).

Enfin le Lithium qui est le traitement de référence pour la prise en charge des troubles bipolaires possède également des propriétés inhibitrices sur GSK3, permettant ainsi de limiter

la mise en place de la phase ‘terminal UPR’ et donc l’apoptose. Son activité reposerait aussi sur une autophagie accrue consécutive à l’inhibition de l’inositol-monophosphatase 1. C’est une molécule utilisée depuis des dizaines d’années et ses effets indésirables sont facilement monitorable. Son développement dans les maladies neurodégénératives est grandissant, et il est actuellement en phase III dans la sclérose latérale amyotrophique et l’ataxie spinocérébelleuse et en phase II dans plusieurs autres maladies neurodégénératives.

Chapitre 5 Discussion

La formation de protéines mal conformées et le stress du réticulum endoplasmique qui en découle sont identifiés aujourd’hui comme des facteurs importants dans le déclenchement et l’évolution de plusieurs types de pathologies incluant les maladies neurodégénératives. Ainsi, il est naturel que la recherche, qui se trouve actuellement en situation d’impasse thérapeutique pour la prise en charge de ces maladies, se tourne vers le développement de molécules qui permettraient de moduler ce système. En effet, le but serait de prolonger la phase de réponse adaptative et de retarder ou d’empêcher la mise en place de l’étape de ‘terminal UPR’ qui aboutit à l’apoptose.

Pour cela, les stratégies envisagées pour aboutir à des bénéfices thérapeutiques dans ces pathologies, où les traitements actuels sont purement symptomatiques à l’heure actuelle (à l’exception du Riluzole dans la SLA), sont multiples : en fonction du contexte pathologique, les molécules vont agir sur :

- **L’amélioration de la réponse UPR** afin de permettre une meilleure adaptation au stress, en prolongeant la phase adaptative (molécules interagissant avec les effecteurs de l’integrated stress response : modulateurs de eIF2 α , inhibiteurs de GADD34)
- **L’atténuation de la réponse UPR** consécutive au stress du RE, en augmentant la clairance des protéines notamment (diminuer le stress du RE grâce aux chaperonnes chimiques, aux inducteurs de BiP, aux anti-oxydants, aux activateurs de l’autophagie

et inhibiteurs du protéasomes) ou en limitant l'activation des 3 branches de l'UPR (inhibiteurs de la kinase PERK, inhibiteurs des activités kinase et RNase de IRE1 α , inhibiteurs de l'activation de ATF6)

- **L'inactivation des médiateurs pro-apoptotiques**, permettant de limiter la neurodégénérescence lorsque le stade de la maladie est avancé (inhibiteurs de l'apoptose, inhibiteurs de ATF4, modulateurs du calcium)

La complexité à interagir avec le système UPR est due aux nombreux rôles physiologiques tenus par le système UPR, plus spécifiquement dans les organes à forte activité sécrétoire (foie, pancréas, système immunitaire). Ainsi, la toxicité pancréatique mise en évidence en préclinique par les inhibiteurs de la voie PERK et de la voie IRE1 α risque de limiter très fortement le développement de ces molécules en clinique, surtout dans le cadre d'administrations chroniques, et à long terme. De plus, au regard du rôle de la voie IRE1 α /XBP1s dans la fonction hépatique (métabolisme lipidique, du cholestérol, fonctions de détoxification), des toxicités hépatiques sont à prévoir. Le rôle tenu par l'UPR sur la plasticité neuronale est également un facteur important à prendre en compte, ainsi des molécules inhibant la voie PERK pourraient avoir des effets bénéfiques sur la fonction neuronale en favorisant son maintien tandis que des molécules inhibitrices de l'axe IRE1 α /XBP1s risqueraient d'atténuer le caractère protecteur de cette voie.

Dans l'objectif de valider la 'druggabilité' de ces cibles, une caractérisation précise de ces effets indésirables est indispensable. Plutôt que le blocage 'complet' d'une des voies de l'UPR, l'opportunité de réaliser des modulations partielles des effecteurs de l'UPR, en couplant par exemple l'utilisation d'inducteurs ou d'inhibiteurs des différentes voies est une des solutions envisagées. La notion d'UPR-osome est primordiale pour interpréter le système UPR non pas comme 3 voies indépendantes mais comme une machinerie où de nombreux régulateurs positifs et négatifs permettent d'ajuster finement l'homéostasie protéique du RE. Pouvoir prévoir et définir les effets secondaires possibles (effets off-target) de l'interaction avec les effecteurs de la réponse l'UPR demeure un objectif majeur pour valider l'activité

thérapeutique de ces cibles et est un prérequis indispensable avec la mise sur le marché éventuelle d'une des molécules présentées au cours de ce travail.

La méthodologie utilisée dans ce travail s'apparente plutôt à une 'revue de molécules' plutôt qu'une revue de littérature, effectuée dans l'objectif de donner un instantané de l'ensemble des molécules modulant l'UPR en développement sur des indications en lien avec les maladies neurodégénératives. La mise en lumière du rôle du système UPR dans l'évolution des maladies neurodégénératives est récente, et un nombre exponentiel d'équipes de chercheurs travaillent actuellement sur le développement pharmaceutique de modulateurs de l'UPR. Ainsi, la liste des molécules présentées dans ce travail n'est pas exhaustive et, chaque mois, de nouvelles publications font état du potentiel de nouvelles molécules agissant sur le système UPR.

De plus, les critères d'inclusion choisis pour inclure ou non une molécule dans la liste n'étaient pas totalement objectif, et plusieurs molécules développées principalement dans le champ de l'oncologie ou du diabète n'ont pas été incluses dans ce travail, du fait de l'évolution constante de la littérature et du repositionnement de certains produits.

Ce travail ne traite que des maladies neurodégénératives, mais l'ensemble des molécules qui y sont présentées pourrait avoir des implications en oncologie, dans le diabète ou dans les maladies virales ou inflammatoires. Par contrainte de temps, il était nécessaire de se concentrer sur un domaine donné, mais ce travail pourrait également être réalisé dans d'autres types de pathologies.

Les découvertes successives qui permettent aujourd'hui une meilleure compréhension du système UPR ne facilitent pas l'interprétation globale de ce système, déjà complexe biologiquement parlant, et le fait qu'une part d'ombre subsiste dans les processus d'activation des 'sensors', des cross-talk ou de la régulation du système (fine-tuning) limite l'interprétation de certains résultats observés en préclinique. A titre d'exemple, dans deux études précliniques portant sur la sclérose latérale amyotrophique, le Guanabenz a eu des effets inverses sur l'évolution de la pathologie (aggravation vs amélioration), alors que les mêmes modèles

animaux étaient utilisés. De plus, une description précise des cross-talk existant entre les branches de l'UPR pourrait être la clef pour une meilleure interprétation des résultats observés en préclinique. En effet, les modèles animaux de knock-out sont utiles à la compréhension globale du système UPR, mais sont trop simplistes pour transposer ces résultats chez l'homme, où l'inhibition ou l'induction d'une voie ne sera que partielle, limitée dans le temps et soumise à des contraintes d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique.

Le point le plus important pour permettre une mise sur le marché à moyen terme de médicaments modulant l'UPR est donc la compréhension précise de l'ensemble des mécanismes de régulation de l'UPR, qui permettrait d'anticiper, à partir des caractéristiques d'une molécule (caractère inhibiteur ou inducteur, réversibilité, constante d'inhibition), les processus engendrés en termes d'induction ou d'inhibition des autres voies ou sur les effecteurs indirects.

La difficulté principale de ce travail était dans un premier temps la compréhension initiale du fonctionnement du système UPR (voir annexe 3, figure 38), et dans un deuxième temps le cadrage de ce travail : quelles pathologies ? Seulement les 3 voies de l'UPR ou également les effecteurs indirects ? Quel niveau de détails pour chaque molécule ? Ou encore, où mettre le focus ? Ainsi le choix a été porté sur la neurologie avec un focus sur les molécules en développement clinique. Ce choix est discutable mais l'intérêt étant de présenter le pipeline des molécules en développement, il apparaissait logique de se concentrer sur les molécules avec un stade de développement le plus avancé possible, tout en prenant en compte de celles où des preuves d'efficacité in-vivo intéressantes avaient été démontrées.

CONCLUSION

Nous avons abordé au cours de ce travail la physiopathologie des maladies neurodégénératives, en particulier les maladies d'Alzheimer, de Parkinson, de Charcot-Marie-Tooth, la chorée de Huntington et la sclérose latérale amyotrophique. La formation de protéines mal conformées est impliquée dans le développement de ces maladies neurodégénératives bien que la réponse apportée par l'organisme soit dans un premier temps bénéfique pour la survie des cellules. Ensuite, la réponse UPR, dans le cas où le stress du réticulum endoplasmique est intense et maintenu dans le temps, devient nocive et est, en partie, responsable de la neurodégénérescence.

Ainsi, des molécules agissant sur les effecteurs du système UPR ont été développées depuis une vingtaine d'années, avec pour objectifs, soit d'atténuer la réponse au stress du RE, soit de maintenir ou d'améliorer la réponse adaptative de l'UPR, soit de ralentir la mise en place de la réponse aboutissant à l'apoptose des cellules, via l'inactivation des composants pro-apoptotiques de l'UPR par exemple. Les effecteurs du système UPR sont nombreux et les cibles potentielles également. L'inhibition d'une branche de l'UPR présente le risque de stimuler les autres voies, les mécanismes de ces cross-talk n'étant pas, à ce jour, clairement caractérisés.

Parmi les molécules développées, peu d'entre elles sont actuellement en phase de développement clinique, mais des signes encourageants d'efficacité sur des modèles animaux ont été mis en évidence dans les maladies neurodégénératives. Concernant les molécules à fort potentiel thérapeutique, pour les molécules agissant sur la voie PERK, la molécule Sephin1 ainsi que la Trazodone et le Dibenzoylméthane représentent de bons candidats-médicaments. En effet, ces molécules présentent peu de toxicité, sont facilement administrables chez l'homme et ont montré des signes encourageant d'efficacité. Pour la voie IRE1 α , deux molécules peuvent être retenues, développées principalement dans la maladie d'Alzheimer :

La Quercétine et le Resvératrol. Les molécules de type ‘Chaperonne chimique’, qui aident au repliement des protéines sont également une piste intéressante pour la prise en charge des protéinopathies. Les dérivés de l’acide Ursodésoxycholique (TUDCA et UDCA) ainsi que le 4-PBA sont actuellement à des stades avancés de développement en clinique, jusqu’à la phase III. Dans une catégorie similaire, l’acide valproïque qui est un antiépileptique largement utilisé, possède une activité sur la chaperonne BiP qui permet d’espérer un avenir pour cette molécule dans la prise en charge de plusieurs maladies neurodégénératives. Les inhibiteurs du protéasome qui limitent la dégradation des protéines après ubiquitinylation et favorisent l’autophagie ont montré un intérêt dans la prise en charge de plusieurs maladies neurodégénératives et sont également à un stade avancé de développement clinique. Enfin, le Lithium qui exerce son effet en retardant l’induction de l’apoptose est actuellement très étudié, notamment dans la sclérose latérale amyotrophique.

A l’heure actuelle, aucun modulateur UPR n’est autorisé en tant que ‘médicament agissant sur le système UPR’, mais des molécules commercialisées depuis des dizaines d’années se sont révélées, en plus de leur mécanisme d’action habituel, comme modulatrices de la réponse UPR ou de ses effecteurs. Ayant déjà une place de choix sur le marché des médicaments, et grâce à une bonne connaissance de leurs effets indésirables, ces molécules pourront éventuellement obtenir des extensions d’indications dans des maladies neurodégénératives, de façon plus rapide que pour des nouvelles molécules, qui débiteraient à peine les premières phases d’administration à l’homme.

Aujourd’hui très étudié, le système UPR, de par sa découverte récente, possède encore sa part d’ombre. Ainsi les découvertes sur son fonctionnement sont constantes et la compréhension de ce système pourrait être une des clefs pour la prise en charge de ces pathologies incurables. Les prochaines années nous diront avec la ou lesquelles des molécules présentées dans ce travail, les patients atteints de maladies neurodégénératives pourront être traitées à l’avenir.

BIBLIOGRAPHIE

- Acosta-Alvear, D., Karagöz, G. E., Fröhlich, F., Li, H., Walther, T. C. and Walter, P. (2018). The unfolded protein response and endoplasmic reticulum protein targeting machineries converge on the stress sensor IRE1. *eLife* 7, e43036.
- Allagnat, F., Christulia, F., Ortis, P., Pirot, S., Lortz, S., Lenzen, D.L., Eizirik, and A.K. Cardozo. 2010. Sustained production of spliced X-box binding protein 1 (XBP1) induces pancreatic beta cell dysfunction and apoptosis. *Diabetologia*. 53:1120–1130.
- Almanza, A. et al. ER stress signalling—from basic mechanisms to clinical applications. *FEBS J.* 286, 241–278 (2019).
- Angelopoulou E. et al., . Neuroprotective potential of chrysin in Parkinson's disease: Molecular mechanisms and clinical implications. *Neurochem Int* . 2020 n132:104612.
- Atkin et al., Endoplasmic reticulum stress and induction of the unfolded protein response in human sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Disease* 30 (2008) 400–407
- Auf, G., Jabouille, S., Guérit, R., Pineau, M., Delugin, M., Bouche-careilh, N., Magnin, A., Favereaux, M., Maitre, T., Gaiser, et al. 2010. Inositol-requiring enzyme 1alpha is a key regulator of angiogenesis and invasion in malignant glioma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 107:15553–15558.
- Averous J et al., Induction of CHOP expression by amino acid limitation requires both ATF4 expression and ATF2 phosphorylation *J Biol Chem* 2004 Feb 13;279(7):5288-97."
- Avrahami et al., Inhibition of GSK3 ameliorates beta-amyloid pathology and restores lysosomal acidification and mammalian target of rapamycin activity in the AD mouse model: in vivo and in vitro studies. 2013 *J Biol Chem* 288:1295–1306.
- Axten, J. M. et al. Discovery of 7-methyl-5-(1-([3-(trifluoromethyl)phenyl]acetyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine (GSK2606414), a potent and selective first-in-class inhibitor of protein kinase R (PKR)-like endoplasmic reticulum kinase (PERK). *J. Med. Chem.* 55, 7193–7207 (2012)."
- Bagheri H. et al., Effects of curcumin on mitochondria in neurodegenerative diseases. 2020 *Biofactors*. Jan;46(1):5-20.
- Balez, R. et al. Neuroprotective effects of apigenin against inflammation, neuronal excitability and apoptosis in an induced pluripotent stem cell model of Alzheimer's disease. 2016 *Sci. Rep.* 6, 31450;
- Bamji-Mirza et al., Stimulation of insulin signaling and inhibition of JNK-AP1 activation protect cells from amyloid-beta-induced signaling dysregulation and inflammatory response. 2014. *J Alzheimers Dis* 40:105–122.

Basseri S., Lhoták S., Sharma A.M., and Austin R.C.. 2009. The chemical chaperone 4-phenylbutyrate inhibits adipogenesis by modulating the unfolded protein response. *J. Lipid Res.* 50:2486–2501.

Bell M. et al., Ursodeoxycholic Acid Improves Mitochondrial Function and Redistributes Drp1 in Fibroblasts from Patients with Either Sporadic or Familial Alzheimer's Disease. *J Mol Biol.* 2018 Oct 19; 430(21): 3942–3953.

Bertram L. and Rudolph E. Tanzi The genetic epidemiology of neurodegenerative disease *J. Clin. Invest.* 115:1449–1457 (2005).

Bilican et al., . Comment on "Drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells" .2013 *Sci.Transl.Med.*5(188le2).

Blackwood et al., Pharmacologic ATF6 activation confers global protection in widespread disease models by reprogramming cellular proteostasis. *Nat. Commun.* 10, 187 (2019).

Bobrovnikova-Marjon, E., C. Grigoriadou, D. Pytel, F. Zhang, J. Ye, C. Koumenis, D. Cavener, and J.A. Diehl. 2010. PERK promotes cancer cell proliferation and tumor growth by limiting oxidative DNA damage. *Oncogene.* 29:3881–3895.

Bommiasamy H, Back SH, Fagone P, Lee K, Meshinchi S, Vink E, Sriburi R, Frank M, Jackowski S, Kaufman RJ, Brewer JW. ATF6{alpha} induces XBP1-independent expansion of the endoplasmic reticulum. *J Cell Sci.* 2009; 122:1626–1636.

Bondulich et al., Tauopathy induced by low level expression of a human brain-derived tau fragment in mice is rescued by phenylbutyrate. 2016. *Brain* 139 (Pt 8):2290–2306.

Bouchecareilh et al., Peptides derived from the bifunctional kinase/RNase enzyme IRE1 alpha modulate IRE1 alpha activity and protect cells from endoplasmic reticulum stress. (2011) *FASEBJ*;25:3115–29.

Bouchecareilh M. , Chevet E. Stress du réticulum endoplasmique Une réponse pour éviter le pIRE *MEDECINE/SCIENCES* 2009 ; 25 : 281-7

Boyce et al., A selective inhibitor of eIF2alpha dephosphorylation protects cells from ER stress. 2005. *Science* 307, 935–939.

Brewer JW. Regulatory crosstalk within the mammalian unfolded protein response. *Cell Mol Life Sci* . 2014 Mar;71(6):1067-79.

Bruch et al., PERK activation mitigates tau pathology in vitro and in vivo. 2017. *EMBO Mol Med.*;9:371–384.

Bruhat A. et al., L'activation de la voie eIF2a- ATF4, une réponse adaptative au stress cellulaire. *Médecine/sciences* 2015 ; 31 : 1057-82

Bu et al., Melatonin, a novel selective ATF-6 inhibitor, induces human hepatoma cell apoptosis through COX-2 downregulation. 2017. *World J Gastroenterol* 23, 986–998.

Byrd AE, Aragon IV, Brewer JW (2012) MicroRNA-30c-2* limits expression of proadaptive factor XBP1 in the unfolded protein response. *J Cell Biol* 196:689–698

Camfield DA, Stough C, Farrimond J, Scholey AB. Acute effects of tea constituents L-theanine, caffeine, and epigallocatechin gallate on cognitive function and mood: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2014;72(8):507–22.

Casas-Tinto S, Zhang Y, Sanchez-Garcia J, Gomez-Velazquez M, Rincon-Limas DE, Fernandez-Funez P. The ER stress factor XBP1s prevents amyloid-beta neurotoxicity. *Hum Mol Genet* 2011;20:2144–60.

Cascella M. et al., The efficacy of Epigallocatechin-3-gallate (green tea) in the treatment of Alzheimer's disease: an overview of pre-clinical studies and translational perspectives in clinical practice. *Infect Agent Cancer* . 2017 Jun 19;12:36. eCollection 2017."

Castillo K. et al., Trehalose delays the progression of amyotrophic lateral sclerosis by enhancing autophagy in motoneurons. 2013. *Autophagy*, 9:9, 1308-1320,

Cau P., Seite R. Cours de Biologie cellulaire - 5e édition - Août 2012 - Edition Ellipse

Celardo et al., Mitofusin-mediated ER stress triggers neurodegeneration in pink1/parkin models of Parkinson's disease. 2016. *Cell Death Dis* 7, e2271.

Chang CF. et al., Therapeutic effect of berberine on TDP-43-related pathogenesis in FTLD and ALS. *J Biomed Sci*. 2016; 23: 72.

Chen HH. et al., Therapeutic effects of honokiol on motor impairment in hemiparkinsonian mice are associated with reversing neurodegeneration and targeting PPAR γ regulation *Biomed Pharmacother*. 2018 Dec;108:254-262. "

Cheng, G., Z. Feng, and B. He. 2005. Herpes simplex virus 1 infection activates the endoplasmic reticulum resident kinase PERK and mediates eIF-2 α dephosphorylation by the gamma(1)34.5 protein. *J. Virol*. 79:1379–1388.

Chiang N. et al., Synthesis and Evaluation of Esterified Hsp70 Agonists in Cellular Models of Protein Aggregation and Folding. *Bioorg Med Chem*. 2019 Jan 1; 27(1): 79–91.

Chitnis NS, Pytel D, Bobrovnikova-Marjon E, Pant D, Zheng H, Maas NL, Frederick B, Kushner JA, Chodosh LA, Koumenis C, Fuchs SY, Diehl JA (2012) miR-211 is a prosurvival micro- RNA that regulates chop expression in a PERK-dependent manner. *Mol Cell* 48:353–364

Choi et al., Baicalein protects HT22 murine hippocampal neuronal cells against endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis through inhibition of reactive oxygen species production and CHOP induction. *Exp Mol Med* 2010;42:811-22

Chou (2011) Reversible inhibitor of p97, DbeQ, impairs both ubiquitin-dependent and autophagic protein clearance pathways. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 108, 4834–4839

Chou (2013) Structure–activity relationship study reveals ML240 and ML241 as potent and selective Inhibitors of p97 ATPase. *ChemMedChem*. 8, 297–312

Colla et al., Endoplasmic reticulum is important for the manifestations of a-synucleinopathy in vivo. 2012. *J Neurosci*; 32: 3306–20.

Cornejo VH., Pihán P., Vidal RL., Hetz C. Role of the unfolded protein response in organ physiology: lessons from mouse models. *IUBMB Life*. 2013 Dec;65(12):962-75.

Costa-Mattioli, M., D. Gobert, E. Stern, K. Gamache, R. Colina, C. Cuello, W. Sossin, R. Kaufman, J. Pelletier, K. Rosenblum, et al. 2007. eIF2alpha phosphorylation bidirectionally regulates the switch from short- to longterm synaptic plasticity and memory. *Cell*. 129:195–206.

Credle, J.J., et al., .Alpha-Synuclein mediated inhibition of ATF6 processing into COPII vesicles disrupts UPR signaling in Parkinson's disease. 2015. *Neurobiol.Dis*.76,112–125.

Crespillo-Casado et al., PPP1R15A mediated dephosphorylation of eIF2alpha is unaffected by Sephin1 or Guanabenz. *eLife* 2017;6:e26109.

Cross C et al., The molecular basis for selective inhibition of unconventional mRNA splicing by an IRE1-binding small molecule. 2012. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, E869–E878.

Cuadrado-Tejedor et al., Phenylbutyrate is a multifaceted drug that exerts neuroprotective effects and reverses the Alzheimer's disease-like phenotype of a commonly used mouse model. 2013. *Curr Pharm Des* 19:5076

Cummings J. et al., Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2020; 6(1): e12050.

D'Antonio et al., Resetting translational homeostasis restores myelination in Charcot-Marie-Tooth disease type 1B mice *J. Exp. Med*. 2013 Vol. 210 No. 4 821-838

Das et al., Preventing proteostasis diseases by selective inhibition of a phosphatase regulatory subunit. 2015. *Science* ; 348: 239–42.

Deb et al., New symptomatic therapies for Huntington disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;144:199-207.

Del Fabbro L. et al., Chrysin protects against behavioral, cognitive and neurochemical alterations in a 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2019 Jul 27;706:158-163

Devi KP. et al., Molecular and Therapeutic Targets of Genistein in Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2017 Nov;54(9):7028-7041.

Devi L Ohno M. et al., PERK mediates eIF2a phosphorylation responsible for BACE1 elevation, CREB dysfunction and neurodegeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 2272–81.

- Derrick et al. (2008) The endoplasmic reticulum stress response in immunity and autoimmunity *Nature Rev. Immunol.* 8, 663 - 674
- Dionisio et al., Amyloid-beta pathology is attenuated by tauroursodeoxycholic acid treatment in APP/PS1 mice after disease onset. 2015. *Neurobiol Aging* 36 (1):228–240.
- Dufey E. et al., Cellular Mechanisms of Endoplasmic Reticulum Stress Signaling in Health and Disease. 1. An overview. 2014. *Am J Physiol Cell Physiol* 307: C582–C594, 2014.
- Egawa, N. et al. The endoplasmic reticulum stress sensor, ATF6 α , protects against neurotoxin-induced dopaminergic neuronal death. *J. Biol. Chem.* 286, 7947–7957 (2011).
- Elia et al., Tauroursodeoxycholic acid in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. 2015. *Eur J Neurol.* 2016 Jan; 23(1): 45–52.
- Elmore S. et al., Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death, *Toxicol Pathol.* 2007; 35(4): 495–516
- Fels, D.R., and C. Koumenis. 2006. The PERK/eIF2 α /ATF4 module of the UPR in hypoxia resistance and tumor growth. *Cancer Biol. Ther.* 5:723–728.
- Filezac de L'Etang et al., Marinesco-Sjogren syndrome protein SIL1 regulates motoneuron subtype selective ER stress in ALS. 2015. *Nat. Neurosci.* 18,227–238.
- Forlenza OV. et al., Neuroprotective effects of lithium: implications for the treatment of Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders. *ACS Chem Neurosci.* 2014 Jun 18;5(6):443-50
- Fornai F. et al., Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. *PNAS* February 12, 2008 105 (6) 2052-2057
- Fu, S., Watkins S.M., and Hotamisligil G.S.. 2012. The role of endoplasmic reticulum in hepatic lipid homeostasis and stress signaling. *Cell Metab.* 15:623–634. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2012.03.007>
- Fullwood MJ.et al., Targeting Phosphorylation of Eukaryotic Initiation Factor-2 α to Treat Human Disease *Progress in Molecular Biology and Translational Science* Volume 106, 2012, Pages 75-106
- Gallagher et al., Ceapins are a new class of unfolded protein response inhibitors, selectively targeting the ATF6 α branch. 2016. *Elife* 5, e11878.
- Gallagher et al., Ceapins inhibit ATF6 α signaling by selectively preventing transport of ATF6 α to the Golgi apparatus during ER stress. *Elife.* 2016 Jul 20;5"
- Ghosh S.et al., The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update. *Food Chem Toxicol.* 2015 Sep;83:111-24.
- Gong et al., Trimethylamine N-oxide alleviates the severe aggregation and ER stress caused by G98R alphaA-crystallin. 2009. *Mol. Vis.* 15, 2829–2840.

- Gorbatyuk, M. S. et al. Glucose regulated protein 78 diminishes α -synuclein neurotoxicity in a rat model of Parkinson disease. *Mol. Ther.* 20, 1327–1337 (2012).
- Guan et al., Nelfinavir induces liposarcoma apoptosis through inhibition of regulated intramembrane proteolysis of SREBP-1 and ATF6. 2011. *Clin. Cancer Res.* 17, 1796–1806.
- Habtemariam S. et al., Rutin as a Natural Therapy for Alzheimer's Disease: Insights into its Mechanisms of Action. *Curr Med Chem* . 2016;23(9):860-73.
- Halliday et al., Repurposed drugs targeting eIF2 α -P mediated translational repression prevent neurodegeneration in mice. 2017. *Brain* Jun 1;140(6):1768-1783
- Hampel H. et al., Lithium as a Treatment for Alzheimer's Disease: The Systems Pharmacology Perspective. *J Alzheimers Dis* . 2019;69(3):615-629.
- Hashida, K. et al. ATF6 α promotes astroglial activation and neuronal survival in a chronic mouse model of Parkinson's disease. *PLoS ONE* 7, e47950 (2012).
- Hawkins et al., Pharmacologic Inhibition of Site 1 Protease Activity Inhibits Sterol Regulatory Element-Binding Protein Processing and Reduces Lipogenic Enzyme Gene Expression and Lipid Synthesis in Cultured Cells and Experimental Animals *J Pharmacol Exp Ther.* 2008 Sep;326(3):801-8.
- Hay et al., Aminopyrrolidineamide inhibitors of site-1 protease. 2007. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17, 4411–4414.
- Healy, S.J., A.M. Gorman, P. Mousavi-Shafaei, S. Gupta, and A. Samali. 2009. Targeting the endoplasmic reticulum-stress response as an anticancer strategy. *Eur. J. Pharmacol.* 625:234–246.
- Hetz C. and Saxena S. ER stress and the unfolded protein response in neurodegeneration, *Nat Rev Neurol.* 2017 Aug;13(8):477-491.
- Hetz C. and Saxena S. PREFACE : Divergent roles of ER stress in neurodegeneration and brain disorders. *Editorial /BrainResearch* 1648 (2016) 527–529
- Hetz C. et al., Disturbance of endoplasmic reticulum proteostasis in neurodegenerative diseases, *Nature Reviews Neuroscience* volume 15, pages233–249(2014)
- Hetz C., Chevet E., and Oakes SA. Proteostasis control by the unfolded protein response. *Biomedical Nat Cell Biol.* 2015 August ; 17(8): 1088.
- Hetz et al., The unfolded protein response: integrating stress signals through the stress sensor ire. 2011 *Physiol Rev* 91: 1219–1243, 2011
- Hetz et al., Pharmacological targeting of the unfolded protein response for disease intervention. 2019. *Nature Chemica* 15 (764) 2019: 764–775
- Hetz et al., Targeting the unfolded protein response in disease. 2013. *Nat Rev Drug Discov* 12:703–19.

Hetz et al., XBP-1 deficiency in the nervous system protects against amyotrophic lateral sclerosis by increasing autophagy. *Genes Dev.* 2009 Oct 1; 23(19): 2294–2306.

Hetz, C. et al. The proapoptotic BCL-2 family member BIM mediates motoneuron loss in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Death Differ.* 14, 1386–1389 (2007).

Hetz C. and Glimcher LH. Fine tuning of the Unfolded Protein Response: Assembling the IRE1 α interactome. *Mol Cell.* 2009 September 11; 35(5): 551–561.

Hetz, C., Mollereau, B., et al., Disturbance of endoplasmic reticulum proteostasis in neurodegenerative diseases. 2014. *Nat.Rev.Neurosci.* 15,233–249.

Hiroi et al., Protracted lithium treatment protects against the ER stress elicited by thapsigargin in rat PC12 cells: roles of intracellular calcium, GRP78 and Bcl-2. 2005. *Pharmacogenomics* 5:102

Hoffstrom et al., Inhibitors of protein disulfide isomerase suppress apoptosis induced by misfolded proteins. *Nat Chem Biol* 2010;6:900-6

Hoozemans et al., The unfolded protein response is activated in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* (2005) 110: 165–172

Hoozemans et al., The Unfolded Protein Response Is Activated in Pretangle Neurons in Alzheimer's Disease Hippocampus. *The American Journal of Pathology*, Vol. 174, No. 4, April 2009

Hoozemans, J.J., et al., Activation of the unfolded protein response in Parkinson's disease. *Biochem.Biophys.Res.Comm.* 354,707–711. 2007

HORIZON Investigators of the Huntington Study Group and European Huntington's Disease Network. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of latrepirdine in patients with mild to moderate Huntington disease. *JAMA Neurol.* 2013 Jan;70(1):25-33.

Horton, Moran, Ochs, Rawn et Scrimgeour "Principes de Biochimie" (1994) - Ed. DeBoeck Universités - ISBN : 2-8041-1578-X

Hu et al., GSK3 inhibitors show benefits in an Alzheimer's disease (AD) model of neurodegeneration but adverse effects in control animals. 2009. *Neurobiol Dis* 3:193

Hu Y. et al., GSK3 inhibitor-BIO regulates proliferation of female germline stem cells from the postnatal mouse ovary. *Cell Prolif.* 2012 Aug;45(4):287-98.

Huang et al., Endoplasmic reticulum stress as a novel neuronal mediator in Alzheimer's disease. *Neurological Research* 2014

Huang et al., Salubrinal attenuates β -amyloid-induced neuronal death and microglial activation by inhibition of the NF- κ B pathway. *Neurobiol Aging* . 2012 May;33(5):1007.e9-17.

Urta H., Pihán P. and Hetz C. The UPResome – decoding novel biological outputs of IRE1 α function. *Journal of Cell Science* (2020) 133, jcs218107

Inokuchi et al., Effect of an inducer of BiP, a molecular chaperone, on ER stress-induced retinal cell death. 2009. *Invest Ophthalmol Vis Sci*50:334–344.

Iqbal, J., Dai, K., Seimon, T., Jungreis, R., Oyadomari, M., et al. (2008) IRE1b inhibits chylomicron production by selectively degrading MTP mRNA. *Cell Metab.* 7, 445–455.

Iwawaki T, Akai R, Kohno K, et al. A transgenic mouse model for monitoring endoplasmic reticulum stress. *Nat Med* 2004;10:98-102

Iwawaki et al., Function of IRE1 alpha in the placenta is essential for placental development and embryonic viability. *Proc Natl Acad Sci U S A* . 2009 Sep 29;106(39):16657-62.

Jana et al., Inhibition of proteasomal function by curcumin induces apoptosis through mitochondrial pathway. 2004. *J Biol Chem* 279:11680-5

Janeiro MH. et al., Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients*. 2018 Oct; 10(10): 1398.

Jangra et al., Honokiol abrogates chronic restraint stress-induced cognitive impairment and depressive-like behaviour by blocking endoplasmic reticulum stress in the hippocampus of mice. 2016. *Eur J Pharmacol.* Jan ;770:25

Jha et al., inhibition of RNase L and RNA-dependent protein kinase (PKR) by sunitinib impairs antiviral innate immunity. 2011. *J Biol Chem*;286:26319–26.

Ji HF. et al., Berberine: A Potential Multipotent Natural Product to Combat Alzheimer’s Disease. *Molecules*. 2011 Aug; 16(8): 6732–6740.

Jiang et al., Endoplasmic reticulum stress :The cause and solution to Huntington’s disease? *Brain Research* 1648 (2016) 650–657

Jiang et al., Guanabenz delays the onset of disease symptoms, extends lifespan, improves motor performance and attenuates motor neuron loss in the SOD1 G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. 2014. *Neuroscience* 277, 132–138

Jiang HZ. et al.,Downregulation of Homer1b/c in SOD1 G93A Models of ALS: A Novel Mechanism of Neuroprotective Effect of Lithium and Valproic Acid. *Int J Mol Sci*. 2016 Dec; 17(12): 2129.

Jiang WX. et al., Therapeutic potential of berberine against neurodegenerative diseases. *Sci China Life Sci*. 2015 Jun; 58(6): 564–569.

Jiang J. et al., Antagonistic crosstalk fine-tunes sensitivities of IRE1 and PERK signaling during unfolded protein response. Preprint Posted August 10, 2020. bioRxiv (not peer-reviewed)

- Johnson, E. C. & Kang, J. A small molecule targeting protein translation does not rescue spatial learning and memory deficits in the hAPP-J20 mouse model of Alzheimer's disease. *PeerJ* 4, e2565 (2016).
- Kakiuchi, C., K. Iwamoto, M. Ishiwata, M. Bundo, T. Kasahara, I. Kusumi, T. Tsujita, Y. Okazaki, S. Nanko, H. Kunugi, et al. 2003b. Impaired feed-back regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder. *Nat. Genet.* 35:171–175.
- Kaser, A., A.H. Lee, A. Franke, J.N. Glickman, S. Zeissig, H. Tilg, E.E. Nieuwenhuis, D.E. Higgins, S. Schreiber, L.H. Glimcher, and R.S. Blumberg. 2008. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell.* 134:743–756
- Kammoun, H.L., H. Chabanon, I. Hainault, S. Luquet, C. Magnan, T. Koike, P. Ferré, and F. Fofelle. 2009. GRP78 expression inhibits insulin and ER stress-induced SREBP-1c activation and reduces hepatic steatosis in mice. *J. Clin. Invest.* 119:1201–1215. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI37007>
- Kautu B. et al., Valproic Acid Ameliorates C. elegans Dopaminergic Neurodegeneration with Implications for ERK-MAPK Signaling *Neurosci Lett.* 2013 Apr 29; 541: 116–119.
- Keene et al., Tauroursodeoxycholic acid, a bile acid, is neuroprotective in a transgenic animal model of Huntington's disease. 2002. *Proc Natl Acad Sci USA*;99:10671-6
- Kieburz K. et al., A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Latrepirdine in Huntington Disease. *Arch Neurol.* 2010 Feb; 67(2): 154–160.
- Kieran, D., Woods, I., Villunger, A., Strasser, A. & Prehn, J. H. Deletion of the BH3-only protein puma protects motoneurons from ER stress-induced apoptosis and delays motoneuron loss in ALS mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 104, 20606–20611 (2007).
- Kim et al., Therapeutic modulation of eIF2a phosphorylation rescues TDP-43 toxicity in amyotrophic lateral sclerosis disease models. *Nat Genet* 2014; 46: 152–60.
- Kim M. et al., The natural plant flavonoid apigenin is a strong antioxidant that effectively delays peripheral neurodegenerative processes. *Anat Sci Int* . 2019 Sep;94(4):285-294.
- Koss et al., Alzheimer's disease pathology and the unfolded protein response: prospective pathways and therapeutic targets. *Behavioural Pharmacology* 2017, Vol 28 No 2&3
- Kraskiewicz H. and FitzGerald U. InterfERing with endoplasmic reticulum stress. *Trends in Pharmacological Sciences*, February 2012, Vol. 33, No. 2
- Kudo et al., A molecular chaperone inducer protects neurons from ER stress. 2008. *Cell Death Differ.* 15, 364–375.
- Kusaczuk M. Tauroursodeoxycholate Bile Acid with Chaperoning Activity: Molecular and Cellular Effects and Therapeutic Perspectives. *Cells.* 2019 Dec; 8(12): 1471.

- Kwon Y. et al., Luteolin as a potential preventive and therapeutic candidate for Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* . 2017 Sep;95:39-43.
- LeBeau et al., Pharmacologic inhibition of S1P attenuates ATF6 expression, causes ER stress and contributes to apoptotic cell death. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018 Apr 22;349:1-7
- Lee, A.H., E.F. Scapa, D.E. Cohen, and L.H. Glimcher. 2008. Regulation of hepatic lipogenesis by the transcription factor XBP1. *Science*. 320:1492-1496.
- Lee AH, Heidtman K, Hotamisligil GS, et al. Dual and opposing roles of the unfolded protein response regulated by IRE1alpha and XBP1 in proinsulin processing and insulin secretion. 2011. *Proc Natl Acad Sci*
- Lee H. et al., YK (2012) IRE1 plays an essential role in ER stress-mediated aggregation of mutant huntingtin via the inhibition of autophagy flux. *Hum Mol Genet* 21:101–114.
- Levin J. et al., Safety and efficacy of epigallocatechin gallate in multiple system atrophy (PROMESA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* . 2019 Aug;18(8):724-735.
- Li et al., Ginsenoside Rg1 ameliorates hippocampal long-term potentiation and memory in an Alzheimer's disease model. *Mol Med Rep*. 2016 Jun;13(6):4904-10.
- Li et al., Protective effect of dantrolene on ischemic neuronal cell death is associated with reduced expression of endoplasmic reticulum stress markers. 2005. *Brain Res* 1048:59–68.
- Li H. et al., Honokiol Alleviates Cognitive Deficits of Alzheimer's Disease (PS1V97L) Transgenic Mice by Activating Mitochondrial SIRT3. *J Alzheimers Dis* . 2018;64(1):291-302.
- Li LH. et al., Action of trichostatin A on Alzheimer's disease-like pathological changes in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Neural Regen Res*. 2020 Feb; 15(2): 293–301.
- Lin et al., The ISR prevents demyelination by protecting oligodendrocytes against immune-mediated damage. 2007. *J. Clin. Invest*. 117,448–456
- Lin CL, Chen TF, Chiu MJ, et al. Epigallocatechin gallate (EGCG) suppresses beta-amyloid-induced neurotoxicity through inhibiting c-Abl/FE65 nuclear translocation and GSK3 beta activation. *Neurobiol Aging*. 2009;30:81–92.
- Lisbona, F., Rojas-Rivera, D., Thielen, P., Zamorano, S., Todd, D., Martinon, F., Glavic, A., Kress, C., Lin, J. H., Walter, P. et al. (2009). BAX inhibitor-1 is a negative regulator of the ER stress sensor IRE1alpha. *Mol. Cell* 33, 679-691.
- Lo et al., TUDCA supplementation prevents cognitive impairment and amyloid deposition in APP/PS1 mice. 2013. *Neurobiol Dis* 50:21–29
- Long ZM. et al., Valproic Acid Modifies Synaptic Structure and Accelerates Neurite Outgrowth Via the Glycogen Synthase Kinase-3 β Signaling Pathway in an Alzheimer's Disease Model. *CNS Neurosci Ther*. 2015 Nov; 21(11): 887–897.

Lu S. et al., A calcium-dependent protease as a potential therapeutic target for Wolfram syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Dec 9; 111(49): E5292–E5301.

Luo, S., C. Mao, B. Lee, and A.S. Lee. 2006. GRP78/BiP is required for cell proliferation and protecting the inner cell mass from apoptosis during early mouse embryonic development. *Mol. Cell. Biol.* 26:5688–5697.

Ly et al., Inhibition of GSK3beta-mediated BACE1 expression reduces Alzheimer-associated phenotypes. 2013. *J Clin Invest* 123:224–235.

Ma et al., Suppression of eIF2a kinases alleviates Alzheimer's disease-related plasticity and memory deficits. *Nat Neurosci* 2013; 16: 1299–305.

Maiti P. et al., Use of Curcumin, a Natural Polyphenol for Targeting Molecular Pathways in Treating Age-Related Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* . 2018 May 31;19(6):1637.

Majumder M, Huang C, Snider MD, Komar AA, Tanaka J, Kaufman RJ, Krokowski D, Hatzoglou M (2012) A novel feedback loop regulates the response to endoplasmic reticulum stress via the cooperation of cytoplasmic splicing and mRNA translation. *Mol Cell Biol* 32:992–1003

Manie SN, Lebeau J, Chevet E. Cellular mechanisms of endoplasmic reticulum stress signaling in health and disease. 3. Orchestrating the unfolded protein response in oncogenesis: an update. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014;307:C901-7

Marciniak, S.J., C.Y. Yun, S. Oyadomari, I. Novoa, Y. Zhang, R. Jungreis, K. Nagata, H.P. Harding, and D. Ron. 2004. CHOP induces death by promoting protein synthesis and oxidation in the stressed endoplasmic reticulum. *Genes Dev.* 18:3066–3077

Martinez A. et al., First non-ATP competitive glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3beta) inhibitors: thiadiazolidinones (TDZD) as potential drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *J Med Chem* . 2002 Mar 14;45(6):1292-9.

Martínez G, Khatiwada S, Costa-Mattioli M, Hetz C. ER Proteostasis Control of Neuronal Physiology and Synaptic Function. *Trends Neurosci.* 2018 Sep;41(9):610-624.

Matus et al., Functional Contribution of the Transcription Factor ATF4 to the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLOS ONE* , 4 July 2013, Volume 8, Issue 7, e66672

Matus, S., Lopez, E., Valenzuela, V. & Hetz, C. Functional role of the transcription factor ATF4 in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS ONE* 8, e66672 (2013).

Maurel M, McGrath EP, Mnich K, Healy S, Chevet E, Samali A. Controlling the unfolded protein response-mediated life and death decisions in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2015 Aug;33:57-66.

Medinas et al., Fine-Tuning ER Stress Signal Transducers to Treat Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, July 2017, Volume 10, Article 216

Mercado et al., An ERcentric view of Parkinson's disease. Trends in Molecular Medicine, March 2013, Vol. 19, No. 3

Mercado et al., ER stress and Parkinson's disease: Pathological inputs that converge into the secretory pathway. Brain Research 1648 (2016) 626–632

Mercado, G. et al. Targeting PERK signaling with the small molecule GSK2606414 prevents neurodegeneration in a model of Parkinson's disease. Neurobiol. Dis. 112, 136–148 (2018).

Mimura et al., Blockade of XBP1 splicing by inhibition of IRE1 alpha is a promising therapeutic option in multiple myeloma. 2012. Blood;119:5772

Min JH. et al., Oral Solubilized Ursodeoxycholic Acid Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Cross-Over Trial. J Korean Med Sci. 2012 Feb; 27(2): 200–206.

Ming et al., A novel chemical, STF-083010, reverses tamoxifen-related drug resistance in breast cancer by inhibiting IRE1/XBP1. Oncotarget. 2015 Dec 1;6(38):40692-70

Morena et al., Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 3419

Moreno J. et al., Oral Treatment Targeting the Unfolded Protein Response Prevents Neurodegeneration and Clinical Disease in Prion-Infected Mice. Sci Transl Med . 2013 Oct 9;5(206):206ra138

Morlet E. et al., Neuroprotective effects of lithium: what are the implications in humans with neurodegenerative disorders? Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil . 2018 Mar 1;16(1):78-86.

Mota S. et al., Oxidative stress involving changes in Nrf2 and ER stress in early stages of Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta . 2015 Jul;1852(7):1428-41

Mu et al., Rg1 exhibits neuroprotective effects by inhibiting the endoplasmic reticulum stress-mediated c-Jun N-terminal protein kinase apoptotic pathway in a rat model of AD. 2015. Mol Med rep 12:3862–3868.

Nabavi SF. et al., Luteolin as an anti-inflammatory and neuroprotective agent: A brief review. Brain Res Bull . 2015 Oct;119(Pt A):1-11

Nardo G. et al., Amyotrophic Lateral Sclerosis Multiprotein Biomarkers in Peripheral Blood Mononuclear Cells, PLoS One 2011;6(10):e25545.

Nisha et al., Apigenin and quercetin ameliorate mitochondrial alterations by tunicamycin-induced ER stress in 3T3-L1 adipocytes. Appl Biochem Biotechnol. 2014 Oct;174(4):1365-1375

Nishitoh, H. et al. ALS-linked mutant SOD1 induces ER stress- and ASK1-dependent motor neuron death by targeting Derlin-1. Genes Dev. 22, 1451–1464(2008).

Oida et al., Post-treatment of a BiP inducer prevents cell death after middle cerebral artery occlusion in mice. 2010. Neurosci Lett 484:43–46.

- Okada, T et al., A serine protease inhibitor prevents endoplasmic reticulum stress-induced cleavage but not transport of the membrane-bound transcription factor ATF6. 2003. *J. Biol. Chem.* 278, 31024–31032.
- Okamoto et al., Curcumin facilitates a transitory cellular stress response in Trembler-J mice Yuji. *Human Molecular Genetics*, 2013, Vol. 22, No. 23
- Oules et al., Ryanodine receptor blockade reduces amyloid-beta load and memory impairments in Tg2576 mouse model of Alzheimer disease. 2012. *J Neurosci* 32:11820–11834.
- Oyadomari S, Koizumi A, Takeda K, Gotoh T, Akira S, Araki E, Mori M. Targeted disruption of the Chop gene delays endoplasmic reticulum stress-mediated diabetes. *J Clin Invest.* 2002 Feb;109(4):525-32.
- Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, Furuhashi M, Vaillancourt E, Smith RO, Görgün CZ, Hotamisligil GS. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science.* 2006 Aug 25;313(5790):1137-40.
- Papa et al., Bypassing a kinase activity with an ATP-competitive drug. 2003. *Science* 302, 1533–1537.
- Papandreou et al., Identification of an Ire1alpha endonuclease specific inhibitor with cytotoxic activity against human multiple myeloma. 2011. *Blood* 117, 1311–1314.
- Paxman, R. et al., Pharmacologic ATF6 activating compounds are metabolically activated to selectively modify endoplasmic reticulum proteins. *eLife* 7, e37168 (2018).
- Payne T. et al., Ursodeoxycholic acid as a novel disease-modifying treatment for Parkinson's disease: protocol for a two-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial, The 'UP' study. *BMJ Open.* 2020 Aug 5;10(8):e038911.
- Pennuto, M. et al. Ablation of the UPR-mediator CHOP restores motor function and reduces demyelination in Charcot-Marie-Tooth 1B mice. *Neuron* 57, 393–405 (2008).
- Pervin M. et al., Beneficial Effects of Green Tea Catechins on Neurodegenerative Diseases. *Molecules* . 2018 May 29;23(6):1297
- Pierzynowska K. et al., Autophagy-dependent mechanism of genistein-mediated elimination of behavioral and biochemical defects in the rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* . 2019 Apr;148:332-346.
- Plate et al., Small molecule proteostasis regulators that reprogram the ER to reduce extracellular protein aggregation. 2013. *Elife* 5, e15550.
- Porter et al., The Effects of Latrepirdine on Amyloid- β Aggregation and Toxicity. *J Alzheimers Dis.* 2016;50(3):895-905
- Posimo JM. et al., Heat shock protein defenses in the neo- and allocortex of the telencephalon. *Neurobiol Aging.* 2015 May; 36(5): 1924–1937.

Puyal J. et al., L'autophagie remplaçant de luxe du protéasome. M/S n° 1, vol. 24, janvier 2008.

Qi W. et al., Two disaccharides and trimethylamine N-oxide affect A β aggregation differently, but all attenuate oligomer-induced membrane permeability. *Biochemistry*. 2009 Sep 22; 48(37): 8908–8919.

Ramalho et al., TUDCA suppresses amyloid beta-induced synaptic toxicity in vitro and in APP/PS1 mice. 2013. *Neurobiol Aging* 34:551–561

Ramesh S. et al., SIRT3 activator Honokiol attenuates β -Amyloid by modulating amyloidogenic pathway. *PLoS One* . 2018 Jan 11;13(1):e0190350.

Ramin et al., Inhibition of JNK phosphorylation reverses memory deficit induced by beta-amyloid (1-42) associated with decrease of apoptotic factors. 2011. *Behav Brain Res* 217:424–431.

Reimold, A. M., Etkin, A., Clauss, I., Perkins, A., Friend, D. S., et al. (2000) An essential role in liver development for transcription factor XBP-1. *Genes Dev.* 14, 152–157.

Ri et al., Identification of Toyocamycin, an agent cytotoxic for multiple myeloma cells, as a potent inhibitor of ER stress-induced XBP1 mRNA splicing. *Blood Cancer J* . 2012 Jul;2(7):e79.

Ricobaraza et al., Phenylbutyrate rescues dendritic spine loss associated with memory deficits in a mouse model of Alzheimer disease. 2012. *Hippocampus* 22 (5): 1040–1050.

Rivas A. et al., Targeting the unfolded protein response for disease intervention. 2015 *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 19:9, 1203-1218,

Roussel BD. Endoplasmic reticulum dysfunction in neurological disease. *Lancet Neurol* 2013; 12: 105–18

Rozpedek-Kaminska W. et al., The PERK-Dependent Molecular Mechanisms as a Novel Therapeutic Target for Neurodegenerative Diseases *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 2108;

Sado, M. et al. Protective effect against Parkinson's disease-related insults through the activation of XBP1. *Brain Res.* 1257, 16–24 (2009).

Safra, M., Ben-Hamo, S., Kenyon, C. & Henis- Korenblit, S. The ire-1 ER stress-response pathway is required for normal secretory-protein metabolism in *C. elegans*. *J. Cell Sci.* 126, 4136–4146 (2013).

Sanches et al., Structure and mechanism of action of the hydroxy-arylaldehyde class of IRE1 endoribo nuclease inhibitors. *Nat Commun* . 2014 Aug 28;5:4202

Sarkar et al., Low-power inversion recovery MRI preserves brain tissue contrast for patients with Parkinson disease with deep brain stimulators. 2014. *Am J Neuroradiol* ;35:1325-9

Saxena et al., A role for motoneuron subtype-selective ER stress in disease manifestations of FALS mice. 2009. *Nat Neurosci* ; 12: 627–36.

- Scheper W, Hoozemans J M. The unfolded protein response in neurodegenerative diseases: a neuropathological perspective. *Acta Neuropathol*. 2015 Sep;130(3):315-31.
- Scheuner, D., Song, B., McEwen, E., Liu, C., Laybutt, R., et al. (2001) Translational control is required for the unfolded protein response and in vivo glucose homeostasis. *Mol. Cell* 7, 1165–1176.
- Schewe, D.M., and J.A. Aguirre-Ghiso. 2008. ATF6alpha-Rheb-mTOR signaling promotes survival of dormant tumor cells in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 105:10519–10524.
- Schubert U, Anton LC, Gibbs J, Norbury CC, Yewdell JW, Bennink JR. Rapid degradation of a large fraction of newly synthesized proteins by proteasomes. *Nature*. 2000;404:770-774.
- Sclip et al., c-Jun N-terminal kinase regulates soluble Abeta oligomers and cognitive impairment in AD mouse model. 2011. *J Biol Chem* 286:43871–43880
- Sereno et al., A novel GSK-3beta inhibitor reduces Alzheimer's pathology and rescues neuronal loss in vivo. 2009. *Neurobiol Dis* 35:359–367
- Sheng et al., The impact of ginsenosides on cognitive deficits in experimental animal studies of Alzheimer's disease: a systematic review. *BMC Complement Altern Med*. 2015 Oct 24;15:386
- Shim et al., Global analysis of ginsenoside Rg1 protective effects in β -amyloid-treated neuronal cells. *J Ginseng Res*. 2017 Oct;41(4):566-571
- Sidolo M., et al., Ablation of Perk in Schwann Cells Improves Myelination in the S63del Charcot-Marie-Tooth 1B Mouse. *The Journal of Neuroscience*, November 2, 2016 36(44):11350 –11361
- Sidrauski et al., The small molecule ISRIB reverses the effects of eIF2alpha phosphorylation on translation and stress granule assembly. *Elife*. 2015 Feb 26;4:e05033
- Silva, R. M. et al. CHOP/GADD153 is a mediator of apoptotic death in substantia nigra dopamine neurons in an in vivo neurotoxin model of parkinsonism. *J. Neurochem*. 95, 974–986 (2005).
- Soleimani M. et al., BIO (6-bromoindirubin-3'-oxime) GSK3 inhibitor induces dopaminergic differentiation of human immortalized RenVm cells. *Comp Clin Path* . 2018;27(4):1023-1028.
- Stach L. and Freemont PS. The AAA+ ATPase p97, a cellular multitool. *Biochem J*. 2017 Sep 1; 474(17): 2953–2976.
- Stockwell et al., Mechanism-based screen for G1/S checkpoint activators identifies a selective activator of EIF2AK3/PERK signalling. 2012. *PLoS One* 7, e28568.
- Sun et al., Inhibition of IRE1 α -driven pro-survival pathways is a promising therapeutic application in acute myeloid leukemia *Oncotarget*. 2016 Apr 5; 7(14): 18736–18749.
- Sweetlove, M. Phase III CONCERT Trial of Latrepirdine. *Pharm Med* 26, 113–115 (2012).

T Filipi et al., Glial Cells—The Strategic Targets in Amyotrophic Lateral Sclerosis Treatment. *J Clin Med*. 2020 Jan; 9(1): 261.

Takano et al., A DBM derivative protects dopaminergic neurons against both oxidative stress and ER stress. 2007. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 293, C1884–C1894

Tanaka et al., Trehalose alleviates polyglutamine mediated pathology in a mouse model of Huntington disease. 2004. *Nat Med* ;10:148-54

Tang et al., Inhibition of ER stress-associated IRE-1/XBP-1 pathway reduces leukemic cell survival. 2014. *J. Clin. Invest*. 124, 2585–2598.

Tang M. et al., The Mechanisms of Action of Curcumin in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* . 2017;58(4):1003-1016.

Tepedelen BE. and Kirmizibayrak PB. (February 5th 2019). Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation (ERAD), Endoplasmic Reticulum, Angel Català, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.82043.

Tariot P, Aisen P, Cummings J, et al. The ADCS valproate neuroprotection trial: primary efficacy and safety results. *Alzheimers Dement* 2009; 5 (4 suppl 1): P84–85.

Tashiro et al., Trierixin, a novel Inhibitor of ER stress-induced XBP1 activation from *St sp. 1*. Taxonomy, fermentation, isolation and biological activities. 2007. *J. Antibiot. (Tokyo)* 60, 547

Toledo et al., Activation of Wnt signaling by lithium and rosiglitazone reduced spatial memory impairment and neurodegeneration in brains of an APP^{swe}/ PSEN1^{DeltaE9} mouse model of Alzheimer's disease. 2010. *Mol Psychiatry* 3:228.

Todd DJ., Lee AH., Glimcher LH. The endoplasmic reticulum stress response in immunity and autoimmunity. *Nature Reviews Immunology* volume 8, pages663–674(2008)

Tolle N. and Kunick C.. Paullones as inhibitors of protein kinases. *Curr Top Med Chem* . 2011;11(11):1320-32.

Tsukumo et al., Nucleobindin 1 controls the unfolded protein response by inhibiting ATF6 activation. 2007. *J Biol Chem* ;282:29264-72

Uddin S. et al., Emerging Signal Regulating Potential of Genistein Against Alzheimer's Disease: A Promising Molecule of Interest. *front Cell Dev Biol* . 2019 Sep 20;7:197.

Ustyugov et al., New therapeutic property of Dimebon as a neuroprotective agent. *Curr Med Chem* . 2018;25(39):5315-5326

Usui, M., S. Yamaguchi, Y. Tanji, R. Tominaga, Y. Ishigaki, M. Fukumoto, H. Katagiri, K. Mori, Y. Oka, and H. Ishihara. 2012. Atf6 α -null mice are glucose intolerant due to pancreatic beta-cell failure on a high-fat diet but partially resistant to diet-induced insulin resistance. *Metabolism*.

Valdes et al., Control of dopaminergic neuron survival by the unfolded protein response transcription factor XBP1. 6804–6809, PNAS, May 6, 2014, vol. 111, no. 18

Valenzuela V, Jackson K, Sardi S, Hetz C, Gene therapy strategies to restore ER proteostasis in disease, *Molecular Therapy* (2018)

Venkataramani V. et al., Histone Deacetylase Inhibitor Valproic Acid Inhibits Cancer Cell Proliferation via Down-regulation of the Alzheimer Amyloid Precursor Protein. *J Biol Chem.* 2010 Apr 2; 285(14): 10678–10689.

Verschueren et al., Discovery of a potent protein kinase D inhibitor: insights in the binding mode of pyrazolo[3,4-d]pyrimidine analogues. *Medchemcomm.* 2017 Mar 1;8(3):640-646.

Viana et al., TUDCA prevents E22Q Alzheimer's Abeta toxicity in human cerebral endothelial cells. 2009. *Cell Mol Life Sci* 66:1094–1104.

Vidal et al., Converging pathways in the occurrence of endoplasmic reticulum (ER) stress in Huntington's disease, *Curr. Mol. Med.* 11 (2011) 1–12.

Vidal et al., Targeting the UPR transcription factor XBP1 protects against Huntington's disease through the regulation of FoxO1 and autophagy. *Human Molecular Genetics*, 2012, Vol. 21, No. 10 2245–2262

Vieira et al., Guanabenz treatment accelerates disease in a mutant SOD1 mouse model of ALS. 2015. *PLoS One* 10, e0135570.

Volkman et al., Potent and selective inhibitors of the inositol-requiring enzyme 1 endoribonuclease. 2011. *J BiolChem*;286:12743–55.

Wang L, Perera BG, Hari SB, Bhatarai B, Backes BJ, Seeliger MA, Schürer SC, Oakes SA, Papa FR, Maly DJ. Divergent allosteric control of the IRE1 α endoribonuclease using kinase inhibitors. *Nat Chem Biol.* 2012 Dec;8(12):982-9.

Wang et al., The ERAD inhibitor Eeyarestatin I is a bifunctional compound with a membrane-binding domain and a p97/VCP inhibitory group. *PLoS One.* 2010 Nov 12;5(11):e15479

Wang FM, Galson DL, Roodman GD, Ouyang H. Resveratrol triggers the pro-apoptotic endoplasmic reticulum stress response and represses pro-survival XBP1 signaling in human multiple myeloma cells. *Exp Hematol.* 2011 Oct;39(10):999-1006.

Wang L, Popko B, Roos RP. The unfolded protein response in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet.* 2011 Mar 1;20(5):1008-15.

Wang Z, Jiang C, Chen W, Zhang G, Luo D, Cao Y, Wu J, Ding Y, Liu B. Baicalein induces apoptosis and autophagy via endoplasmic reticulum stress in hepatocellular carcinoma cells. *Biomed Res Int.* 2014;2014:732516.

Wang et al., Calcium Dysregulation in Alzheimer's Disease: A Target for New Drug Development. *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2017 Aug;7(5).

Wang L, Popko B, Tixier E, Roos RP. Guanabenz, which enhances the unfolded protein response, ameliorates mutant SOD1-induced amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2014 Nov;71:317-24.

Wang Z, Zhang XJ, Li T, Li J, Tang Y, Le W. Valproic acid reduces neuritic plaque formation and improves learning deficits in APP(Swe) /PS1(A246E) transgenic mice via preventing the prenatal hypoxia-induced down-regulation of neprilysin. *CNS Neurosci Ther.* 2014 Mar;20(3):209-17

Weng et al., Mechanisms of apoptotic effects induced by resveratrol, DBM, and their analogues on human lung carcinoma cells. 2009. *J Agric Food Chem* 57, 5235–5243.

Wiseman et al., Flavonol activation defines an unanticipated ligand-binding site in the kinase-RNase domain of IRE1. 2010. *Mol. Cell* 38, 291–304.

Wu, J., D.T. Rutkowski, M. Dubois, J. Swathirajan, T. Saunders, J. Wang, B. Song, G.D. Yau, and R.J. Kaufman. 2007. ATF6alpha optimizes longterm endoplasmic reticulum function to protect cells from chronic stress. *Dev. Cell.* 13:351–364.

Xu Q. et al., Epigallocatechin Gallate Has a Neurorescue Effect in a Mouse Model of Parkinson Disease. *J Nutr.* 2017 Oct;147(10):1926-1931.

Yenki et al., Inhibition of phosphorylation of JNK suppresses Abeta-induced ER stress and upregulates prosurvival mitochondrial proteins in rat hippocampus. 2013. *J Mol Neurosci* 49:262–269.

Yoon, S. O. et al. JNK3 perpetuates metabolic stress induced by A β peptides. *Neuron* 75, 824–837 (2012).

Yuan NN. et al., Neuroprotective effects of berberine in animal models of Alzheimer's disease: a systematic review of pre-clinical studies. *BMC Complement Altern Med.* 2019; 19: 109.

Zhang, P., McGrath, B., Li, S., Frank, A., Zambito, F., et al. (2002) The PERK eukaryotic initiation factor 2a kinase is required for the development of the skeletal system, postnatal growth, and the function and viability of the pancreas. *Mol. Cell. Biol.* 22, 3864–3874.

Zhang, K., S. Wang, J. Malhotra, J.R. Hassler, S.H. Back, G. Wang, L. Chang, W. Xu, H. Miao, R. Leonardi, et al. 2011. The unfolded protein response transducer IRE1 prevents ER stress-induced hepatic steatosis. *EMBO J.* 30:1357–1375.

Zhang X, Chen S, Song L, Tang Y, Shen Y, Jia L, Le W. MTOR-independent, autophagic enhancer trehalose prolongs motor neuron survival and ameliorates the autophagic flux defect in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Autophagy.* 2014 Apr;10(4):588-602.

Zhang Z. et al., miR-16-1 Promotes the Aberrant α -Synuclein Accumulation in Parkinson Disease via Targeting Heat Shock Protein 70. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014: 938348.

Zhang JY. et al., Inhibition of endoplasmic reticulum stress improves mouse embryo development. *PLoS One.* 2012;7(7):e40433.

Zhang, K., H.N. Wong, B. Song, C.N. Miller, D. Scheuner, and R.J. Kaufman. 2005. The unfolded protein response sensor IRE1 α is required at 2 distinct steps in B cell lymphopoiesis. *J. Clin. Invest.* 115:268–281.

Zhao L. et al., Glycogen synthase kinase-3 reduces acetylcholine level in striatum via disturbing cellular distribution of choline acetyltransferase in cholinergic interneurons in rats. *Neuroscience* . 2013;255:203-11.

Zhou et al., Inhibition of c-Jun N-terminal kinase activation reverses Alzheimer disease phenotypes in APP^{swe}/PS1^{dE9} mice. 2015. *Ann Neurol* 77:637–654.

Zhu et al., The flavonoid baicalein inhibits fibrillation of alpha-synuclein and disaggregates existing fibrils. 2004. *J Biol Chem* 279, 26846–26857.

Zhu, P.J., et al., .Suppression of PKR promotes network excitability and enhanced cognition by interferon-gamma mediated disinhibition. 2011. *Cell* 147,1384–1396.

Zuleta et al., AAV-mediated delivery of the transcription factor XBP1s into the striatum reduces mutant Huntingtin aggregation in a mouse model of Huntington's disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 420 (2012) 558–563

- **Site internet :**

- [https:// www.alz.org/](https://www.alz.org/)
- <https://www.alzheimers.net/>
- <https://www.arsla.org/>
- <http://www.biochimej.univ-angers.fr> (Jaspard 2013, Jaspard 2019)
- <https://www.clinicaltrials.gov/>
- <https://www.cmt-france.org/>
- <https://www.franceparkinson.fr/>
- <http://www.inflectisbioscience.com/> (communiqué de presse du 07/01/2020)
- <https://www.institutducerveau-icm.org/>
- <https://huntington.fr/>
- <https://www.inserm.fr/>
- <https://www.jax.org/> (mice APP/PS1)
- <https://www.leem.org/recherche-et-developpement/>
- <https://www.orpha.net/>
- <https://www.parkinson.ca/>

- <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/pathologies/les-maladies-neurodegeneratives/> (site eduscol)
- <https://patents.google.com/>
- <https://solidarites-sante.gouv.fr/>
- <https://www.vaincrealzheimer.org/>

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des abréviations

Abréviation	Définition (anglais), si applicable	Définition (français), si applicable
5HT2A	5-hydroxytryptamine receptor	Récepteur à la sérotonine
6-OHDA	6-hydroxydopamine	
AAA+	ATPases Associated with diverse cellular Activities	ATPases Associées à diverses Activités cellulaires
AAV	Adeno-associated virus	
AD	Alzheimer's disease	Maladie d'Alzheimer
ADN		Acide Désoxyribonucléique
ALS	Amyotrophic Lateral Sclerosis	Sclérose Latérale Amyotrophique
AMM		Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM		Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APP	Amyloid Precursor protein	Protéine Précurseur de l'Amyloïde
ARN		Acide Ribonucléique
ARNm		ARN messenger
ARNt		ARN de transfert
ASK1	Apoptosis Signal-regulating Kinase 1	
ASMR		Amélioration du Service Médical Rendu
ATF/CREB	Activating transcription factors/ cAMP response element binding protein	
ATF4	Activating Transcription Factor 4	
ATF6	Activating Transcription Factor 6	
ATF6f	Spliced Activating transcription factor 6	
ATG5	Autophagy related 5	
AV		Adénovirus
BAK	Bcl-2 homologous antagonist killer	
BAX	Bcl-2-associated X protein	
BCL-2	B-cell lymphoma 2	
BCL-XL	B-cell lymphoma-extra large	
BH3-only		Protéines pro-apoptotiques de la famille BCL2
BHE		Barrière Hémato-Encéphalique
BI-1	ER-located protein BAX inhibitor-1	
BID	BH3 interacting-domain death agonist	
BIM	Bcl-2-like protein 11	
BiP/GRP78	Immunoglobulin Binding Protein	
bZip	Basic region leucine Zipper	
C/ebp α	CAAT/enhancer-binding protein alpha	

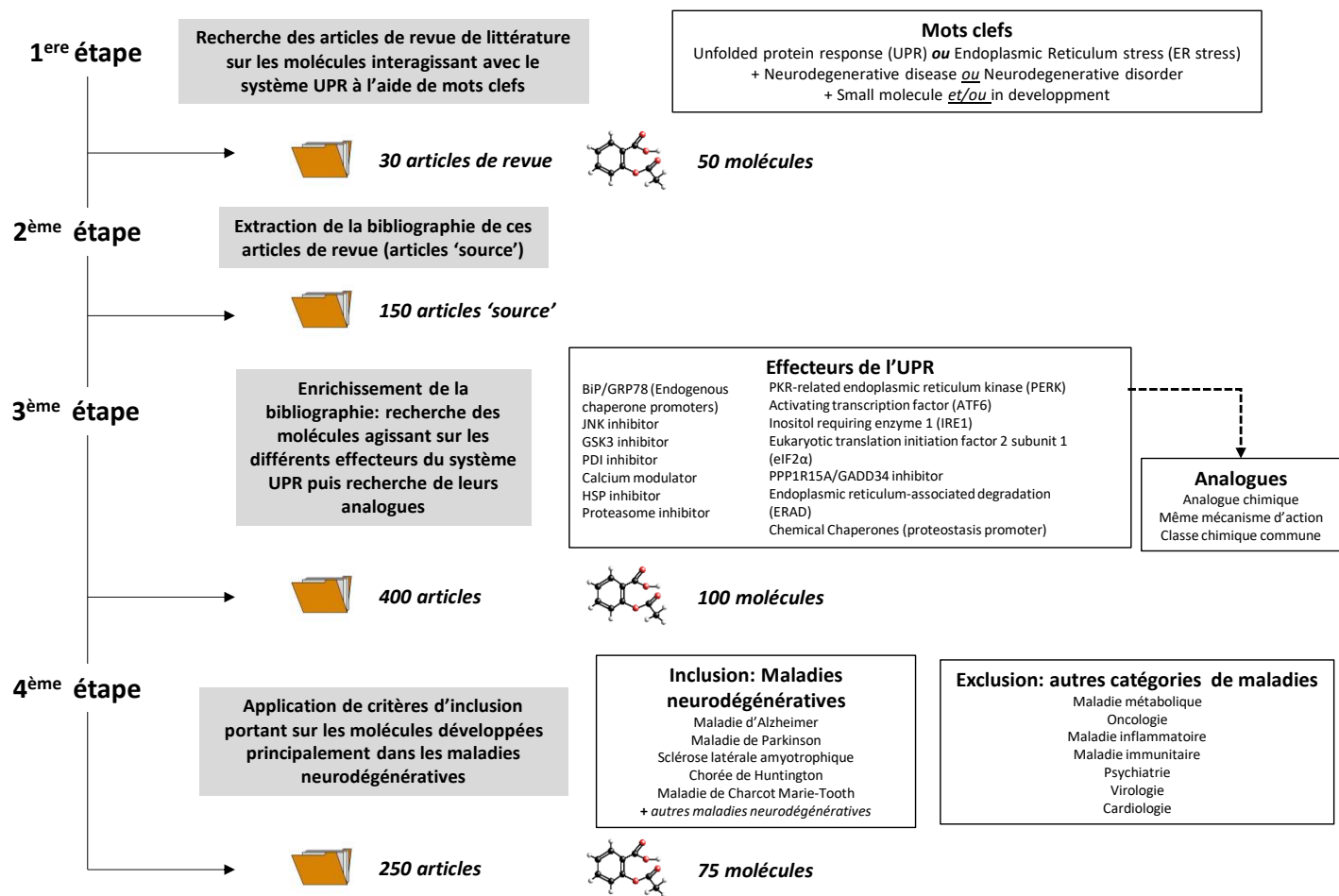
CARE	C/EBP [CCAAT-enhancer-binding protein] – ATF [activating transcription factor] – responsive element	
CHOP/ GADD153/ DDIT3	C/EBP homologous protein ou DNA damage-inducible transcript 3	
CMT	Charcot-Marie-Tooth	
COMT	Catechol-O-Methyl Transferase	
CreP/ PPP1R15B	Constitutive repressor of eIF2 α phosphorylation	
CYP	Cytochrome P450	
ddv		Durée de vie
DR	Death Receptor	Récepteur de mort
DMD	Duchenne Muscular Dystrophy	Myopathie de Duchenne
DNAJC3	DnaJ homolog subfamily C member 3	
E3	Ubiquitin-protein ligases	
eIF2	Eukaryotic Initiation Factor 2	Facteur d'initiation de la traduction
eIF2 β	eukaryotic initiation factor 2 beta-subunit	
eIF2 α	eukaryotic initiation factor 2 alpha-subunit	
EIF4E	Eukaryotic translation initiation factor 4E	
ERAD	Endoplasmic-reticulum-associated protein degradation	Dégradation des protéines associée au RE
ERK	Extracellular Regulated Kinase	
ERO1	ER oxidoreductin 1	
ERp57	ER resident protein 57	
ERSE	Endoplasmic Reticulum Stress Response Element	
FDA	Food and Drug Administration	
FOXO1	Factor Forkhead box O1	
FTD	Fronto Temporal Dementia	Démence fronto-temporale
FTL	Frontotemporal lobar degeneration	Dégénérescence lobaire frontotemporale
GADD34/ PPP1R15A	Growth arrest and DNA damage-inducible protein ou Protein phosphatase 1 regulatory subunit 15A	
GBZ	Guanabenz	
GCN2	General Control non-depressible-2	
GLP	Good Laboratory Practice	Bonnes Pratiques de Laboratoire
GRP94/ HSP90B1	Glucose-Regulated Protein 94	
GSK3	Glycogen Synthase Kinase 3	
GTP	Guanosine-5'-Triphosphate	
HAS		Haute autorité de santé
HD	Huntington Disease	Chorée de Huntington
HDAC	Histone Desacetylase	
HERG	Human Ether-à-go-go-Related Gene	
HRI	Heme Regulated Inhibitor	
HSP	Heat Shock Protein	Protéines de chocs thermiques
HTS	High-Throughput Screening	Criblage à haut débit
HTT	Huntingtine	
HYOU1	Hypoxia up-regulated protein 1	

IL-1 beta	Interleukine 1	
IP3R		Canaux récepteurs à l'IP3
IRE1	Inositol-Requiring Enzyme-1	
ISR	Integrated Stress Response	
JNK	c-Jun N-terminal kinases	
K.O.	Knockout	
EMA	European Medicine Agency	
LV	Lentivirus	
MAO	Monoamine Oxydase	
MCL1	MCL1-Apoptosis Regulator	
Met		Méthionine
MICI		Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
miRNA	Micro RNA	Micro ARN
MPP+ et	1-méthyl-4-phényl pyridinium	
MPTP	1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine	
MS	Multiple Sclerosis	Sclérose en plaques
mTor	Mechanistic Target of Rapamycin ou Mammalian Target of Rapamycin	
NCK1	NCK Adaptor Protein 1	
NF-κB	Nuclear factor-kappa B	
NOXA	Phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1	
F2	Nuclear factor erythroid-2-Related Factor 2	
ORP150	Oxygen-Regulated Protein 150	
p38 MAPK	p38 Mitogen-Activated Protein Kinases	
PAR		Polyarthrite rhumatoïde
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell	Cellule mononucléée du sang périphérique
PCD ou	Programmed Cell Death	Mort cellulaire programmée
PD	Parkinson Disease	Maladie de parkinson
Pd		Pharmacodynamique
PDI	Protein disulfide-isomerase	
PERK	Double-stranded RNA-activated protein kinase (PKR)-like Endoplasmic Reticulum Kinase	
PK		Pharmacocinétique
PKR/ EIF2AK2	Protein kinase RNA-activated ou eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 2	
PMD	Protein misfolding disorders	Troubles liés à des protéines mal repliées
PMP22	Peripheral Protein Myelin	
PMND		Plan national maladies neurodégénératives
PoC	Proof of Concept	Preuve de concept
POL II		ARN polymérase II
PoP	Proof of Principle	Preuve de principe
PP1	Protein phosphatase 1	
PS1	Presenilin	
PSP	Progressive Supranuclear Palsy	Paralysie Supranucléaire Progressive
PTM	Post-translational modification	Modifications post-traductionnelles

PUMA/ BBC3	p53 upregulated modulator of apoptosis ou Bcl-2-binding component 3	
R&D		Recherche et développement
RE	Réticulum Endoplasmique	
RIDD	Regulated IRE1-Dependant Decay	Décroissance régulée IRE1-dépendante
RIPK1	Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1	
RNase		Ribonucléase
ROS	Reactive Oxygen Species	Espèces réactives de l'oxygène
RP	Retinitis pigmentosa	Rétinite pigmentaire
RSA		Relations Structure-Activité
RPAP2	RNA polymerase II associated protein 2	
RT-qPCR	Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction	Réaction en chaîne par polymérase quantitative en temps réel
Runx2	Runt-related transcription factor 2	
RYR		Récepteur à la ryanodine
S1P	Site-1 Protease	
S2P	Site-2 Protease	
SCA	Spinocerebellar Ataxia	Ataxie spinocérébelleuse
Ser	Serine	
SMA	Spinal Muscular Atrophy	Amyotrophie spinale
SMN		Protéine de survie du motoneurone
SMR		Service médical rendu
SNC		Système nerveux central
SoC	Standard of Care	Traitement de référence
SOD1	Superoxide Dismutase	
SREBP-1c	Central lipogenic regulator-sterol regulatory element binding protein	
TNF alpha	Tumor Necrosis Factor	
TPP	Target Product Profile	Profil cible du produit
TRAF2	TNF receptor-associated factor	
TXNIP	Thioredoxin-Interacting Protein	
UPR	Unfolded Protein Response	Réponse aux protéines mal conformées
VCP p97/ CDC48/ TER ATPase	Valosin-containing protein / Transitional endoplasmic reticulum ATPase	
VEGF-A	: Vascular endothelial growth factor A	
WS	Wolfram Syndrom	Syndrome de Wolfram
XBP1	X-box binding protein 1	
XBP1s	Spliced X-box binding protein 1	

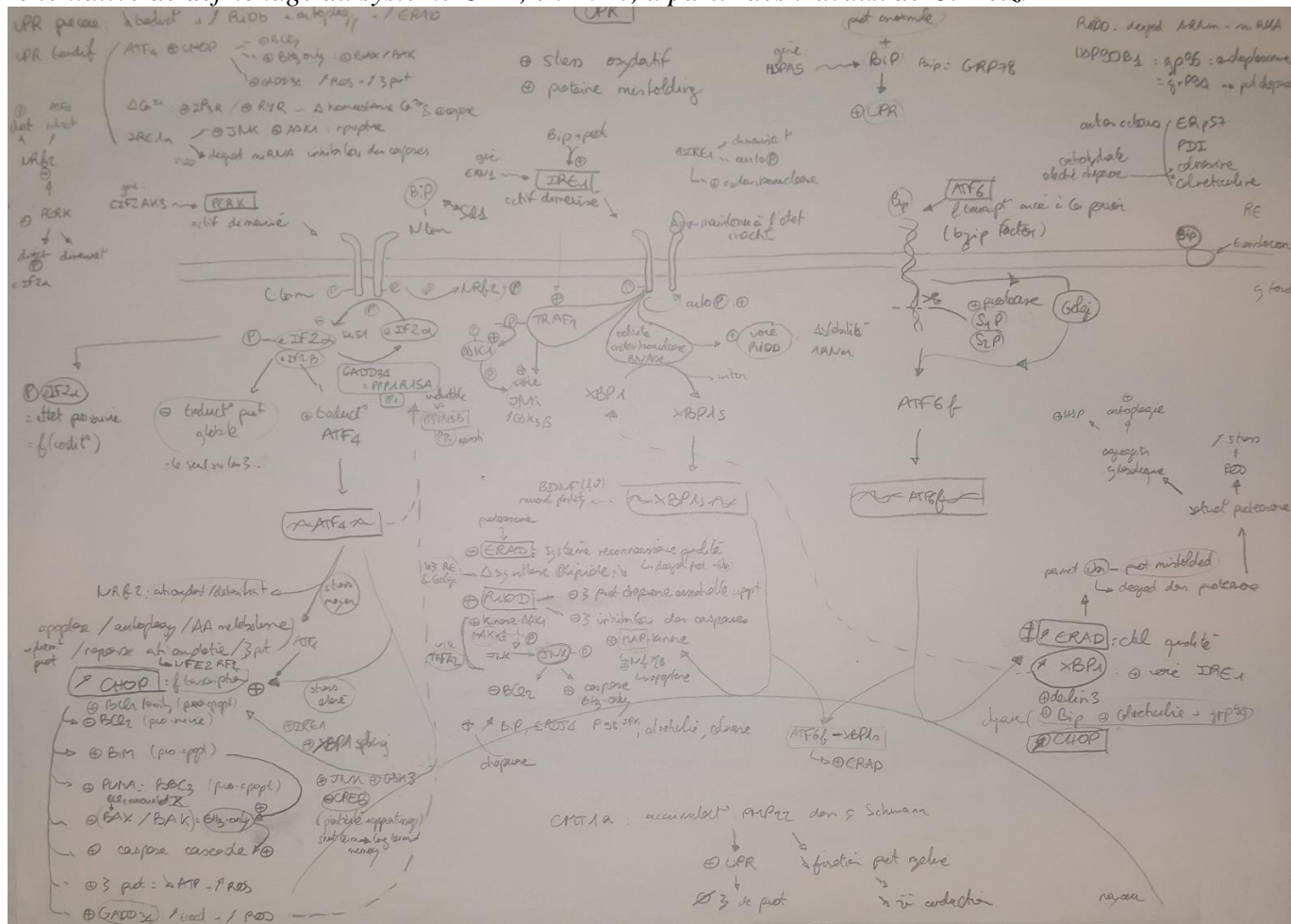
Annexe 2 : Méthodologie

Figure 37 : Méthodologie des recherches réalisées sur la base MEDLINE



Annexe 3 : Travaux préliminaires

Figure 38 : Première tentative de défrichage du système UPR, en 2018, à partir des travaux de C. Hetz.



SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.