

Le troisième récepteur de la dopamine **Une nouvelle cible d'action des neuroleptiques**

La dopamine est un important neuromédiateur cérébral impliqué dans les contrôles des fonctions motrices, émotionnelles et cognitives. L'altération du fonctionnement des systèmes dopaminergiques est à l'origine d'affections neurologiques et psychiatriques telles que la maladie de Parkinson et la Schizophrénie.

Les techniques de la biologie moléculaire ont récemment permis des avancées importantes dans la connaissance des récepteurs à la dopamine. On connaît depuis une dizaine d'années deux récepteurs, appelés D₁ et D₂, qui ont été au départ différenciés par leurs effets sur l'AMP cyclique, le premier activant la synthèse du messager intracellulaire alors que le deuxième l'inhibe. Grâce à l'homologie de séquence qui existe dans la famille des récepteurs couplés aux protéines G, à laquelle appartiennent les récepteurs à la dopamine, le récepteur D₂ avait été cloné en 1988 [1]. Trois publications récentes [2-4] rapportent le clonage du récepteur D₁ humain ; l'ARN messager de ce récepteur est réparti dans toutes les régions dopaminergiques à l'exception de l'hypophyse et, une fois exprimé dans des cellules en culture, il présente toutes les caractéristiques pharmacologiques attendues. Son gène est localisé sur le chromosome 5 à proximité de ceux d'autres récepteurs couplés aux protéines G.

Les neuroleptiques, qui bloquent l'action de la dopamine, constituent le traitement d'élection des manifestations délirantes et des états d'agitation rencontrés au cours des psychoses aiguës et des formes chroniques de schizophrénie. Cependant, les propriétés bénéfiques des neuroleptiques s'accompagnent d'effets secondaires indésirables, parfois invalidants, dont les plus gênants sont d'ordre neurologique : rigidité musculaire, ralentissement moteur et après des traitements prolongés, la survenue de mouvements anormaux involontaires (dyskinésies tardives). Les effets thérapeutiques aussi bien que les effets secondaires étaient expliqués par l'interaction des neuroleptiques avec le récepteur D₂, le récepteur D₁ reconnaissant beaucoup moins bien et de façon très variable ces molécules.

Certains neuroleptiques considérés comme atypiques (exemple le sulpiride) se distinguent des neuroleptiques typiques (exemple le halopéridol) par les propriétés de leur liaison à des membranes de cerveau [5] et par leur capacité d'inhiber sélectivement des comportements stéréotypés induits chez l'animal par l'administration d'agonistes dopaminergiques [5]. De plus, l'utilisation de ces neuroleptiques atypiques en clinique s'accompagne d'effets secondaires plus discrets et certains d'entre eux améliorent les symptômes négatifs de

la schizophrénie. Cette série d'observations s'accommodait mal avec l'idée communément admise que le récepteur D₂ était la cible unique des neuroleptiques ; c'est ce qui nous a conduits à rechercher d'autres récepteurs dopaminergiques.

Dans un article récent [6], nous décrivons le clonage et la caractérisation d'un nouveau récepteur, nommé D₃, qui se distingue des récepteurs D₁ et D₂ par sa localisation et sa pharmacologie.

Nous avons utilisé une portion du gène du récepteur D₂ pour cribler une banque d'ADNc de cerveau de rat. Ce criblage, joint à la technique de PCR, nous a permis d'isoler un clone d'ADNc, dont la protéine déduite présente une homologie de 50 % avec le récepteur D₂.

Un des faits remarquables tient à la localisation de ce nouveau récepteur D₃. L'hybridation *in situ* de coupes de cerveau de rat avec des sondes nucléotidiques spécifiques du récepteur D₂ ou D₃ (figure 1) montre que les distributions des ARNm de deux récepteurs sont très différentes. Celle du messager du récepteur D₂ est parallèle à celle des récepteurs marqués par l'iodosulpiride-¹²⁵I, qui est reconnu par les récepteurs D₂ et D₃, avec de fortes densités dans l'ensemble du striatum. En revanche, la distribution de l'ARNm du récepteur D₃ est restreinte à la partie ventrale du striatum, au noyau

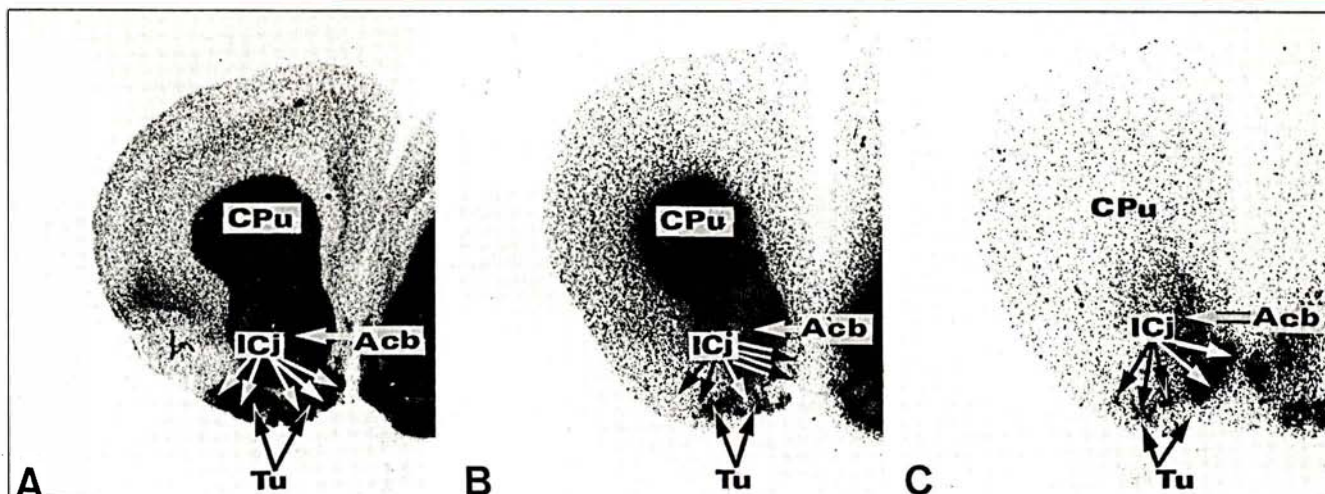


Figure 1. **Localisation autoradiographique des sites de liaisons et des ARN messagers des récepteurs D₂ et D₃ sur une coupe frontale de cerveau de rat.** La distribution des ARNm du récepteur D₂ (B) est parallèle à celle des sites de liaison dopaminergiques (D₂ + D₃) marqués par un ligand radioactif (A) avec de fortes densités dans l'ensemble du striatum (CPu). La distribution des ARNm du récepteur D₃ (C) est restreinte à un territoire appartenant au système limbique constitué des parties ventromédianes du striatum et du noyau accumbens (Acb), et du tubercule olfactif (Tu), particulièrement les îlots de Calleja (ICj).

FICHE D'IDENTITÉ DES TROIS RÉCEPTEURS DOPAMINERGQUES			
	Récepteur D ₁	Récepteur D ₂	Récepteur D ₃
Localisation	Striatum Glande parathyroïde	Striatum Hypophyse	Système limbique
Rôles	Sécrétion de l'hormone parathyroïde	Motricité Sécrétions hypophysaires	Émotions Processus cognitifs
Neuroleptiques les mieux reconnus	Flupentixol	Neuroleptiques typiques (forts effets secondaires moteurs) Ex. : halopéridol	Neuroleptiques atypiques (moins d'effets secondaires moteurs, plus désinhibiteurs) Ex. : sulpiride
Identité moléculaire*	Protéines de 446 acides aminés	Protéines de 444 acides aminés	Protéines de 446 acides aminés 50 % d'homologie avec D ₂)
Messageur intra-cellulaire	gène sans intron AMP cyclique	au moins 6 introns AMP cyclique	au moins 5 introns Inconnu (distinct de l'AMP cyclique)

* Les trois récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs liés aux G-protéines et possédant 7 fragments transmembranaires.

accumbens et aux tubercules olfactifs. Cette répartition du récepteur D₃ correspond à un territoire recevant ses afférences dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et ses autres afférences du cortex primitif et qui appartient au système limbique. Cela suggère que le récepteur D₃

joue un rôle important au sein du système limbique, dont on connaît depuis longtemps le rôle dans le contrôle des émotions et des processus cognitifs, alors que le striatum, riche en récepteur D₂, est plus particulièrement impliqué dans le contrôle de la motricité. L'ARNm du récep-

teur D₃ est absent de l'hypophyse, ce qui permet de prédire que des molécules sélectives de ce récepteur n'auront pas les effets neuroendocriniens si gênants survenant lors du traitement avec certains neuroleptiques.

Le gène du récepteur D₃ a été introduit dans une cellule en culture, qui exprime alors en abondance ce récepteur, ce qui permet l'étude de sa pharmacologie. Le récepteur D₃ reconnaît bien la dopamine et tous les neuroleptiques, ce qui montre qu'il constitue aussi une cible d'action pour ces molécules. Mais le fait remarquable est que les neuroleptiques typiques, comme le halopéridol, sont beaucoup moins bien reconnus par le récepteur D₃ que par le récepteur D₂ alors que les neuroleptiques atypiques, comme le sulpiride, sont aussi bien reconnus par les deux récepteurs. Il existe donc une relation entre le blocage efficace du récepteur D₃ par les neuroleptiques atypiques et leurs propriétés cliniques particulières, caractérisées par leur faible propension à induire des effets neurologiques indésirables et leur relative efficacité à améliorer les symptômes négatifs de la schizophrénie (désintérêt, repli sur soi, autisme). Cela suggère que le blocage du récepteur D₃ au niveau

limbique est responsable des effets antipsychotiques ou, en tout cas, participe à ceux-ci alors que le blocage du récepteur D₂ au niveau striatal provoque les effets sur la motricité. Les neuroleptiques, dont le premier d'entre eux, la chlorpromazine, avait été découvert par hasard il y a quarante ans, ont souvent été sélectionnés par des tests comportementaux chez l'animal, qui ne mettent en évidence que leur action vis-à-vis du récepteur D₂. C'est ainsi que sur les milliers de molécules de neuroleptiques potentiels qui ont été synthétisées, seules quelques dizaines ont été introduites en thérapeutique. La mise à la disposition de l'industrie pharmaceutique d'un test très simple d'activité anti-D₃ devrait permettre dans les années qui viennent de proposer à la psychiatrie des composés nouveaux dénués d'effets secondaires et/ou à indications thérapeutiques plus adaptées.

Pierre Sokoloff, Bruno Giros, Marie-Pascale Martres, Jean-Charles Schwartz

U. 109 de l'Inserm, Centre Paul-Broca, 2 ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France.

Marie-Louise Bouthenet

Laboratoire de physiologie, faculté de pharmacie, 4, avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France.

RÉFÉRENCES

1. Bunzow JR, Van Tol HHM, Grandy DK, *et al.* Cloning and expression of a rat D₂ dopamine receptor cDNA. *Nature* 1988 ; 336 : 783-7.
2. Dearry A, Gingrich JA, Falardeau P, Freneau RT, Bates MD, Caron MG. Molecular cloning and expression of the gene for a human D₁ dopamine receptor. *Nature* 1990 ; 347 : 72-6.
3. Zhou QZ, Grandy DK, Thambi L, *et al.* Cloning and expression of human and rat D₁ dopamine receptors. *Nature* 1990 ; 347 : 76-80.
4. Sunahara RK, Niznik HB, Weiner DM, *et al.* Human dopamine D₁ receptor encoded by an intronless gene on chromosome 5. *Nature* 1990 ; 347 : 80-3.
5. Schwartz JC, Delandre M, Martres MP, *et al.* Biochemical and behavioral identification of discriminant benzamide derivatives : new tools to differentiate subclasses of dopamine receptors. In : *Catecholamines : neuropharmacology and central nervous system. Theoretical aspects.* New York : Alan R. Liss Inc, 1984 : 59-72.
6. Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterisation of a novel dopamine receptor (D₃) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990 ; 347 : 146-51.