

Implications de l'adénosine dans les noyaux de la base : interactions avec le système dopaminergique

Les noyaux de la base du cerveau, en particulier le striatum, sont impliqués à la fois dans l'activité motrice et le contrôle du comportement. La dopamine joue un rôle de régulation majeur dans ce système, mais elle est loin d'être isolée. Le gène codant pour le récepteur A2a de l'adénosine est spécifiquement exprimé dans le striatum par la sous-population de neurones qui expriment aussi l'enképhaline et le récepteur D2 de la dopamine et qui se projettent dans le *globus pallidus*. Cela suggère un rôle pour le récepteur A2a dans la modulation de l'expression de l'enképhaline dans les neurones striato-pallidaux et l'existence d'un équilibre D2/A2a dans la régulation de l'activité de ces neurones. La caféine, antagoniste du récepteur de l'adénosine, restaure l'expression de l'enképhaline induite par la déplétion en dopamine. L'étude des antagonistes spécifiques du récepteur A2a de l'adénosine ouvre par conséquent une voie de recherche thérapeutique intéressante pour les syndromes parkinsoniens.

Serge N. Schiffmann
Jean-Jacques
Vanderhaeghen

Les noyaux de la base constituent un système de contrôle cérébral majeur de la motricité. Ils interviennent dans les processus de programmation et d'exécution des mouvements par le traitement et le filtrage de diverses informations sensorielles (*sensory gating*). Cette fonction s'applique au système moteur mais également au contrôle de comportements plus complexes, mettant en œuvre les systèmes préfrontal, cognitif, et limbique, émotionnel. La diversité des processus réglés par cette voie explique l'implication potentielle du système des noyaux de la base dans la pathogénie de multiples affections

neurologiques extrapyramidales et psychiatriques. En effet, une lésion ou une perturbation pharmacologique située à un quelconque relais des connexions que forment ces noyaux peut provoquer des anomalies des mouvements et/ou une symptomatologie psychiatrique.

Le système des noyaux de la base : les boucles cortico-striato-corticales

Le schéma anatomo-fonctionnel central du système des noyaux de la base s'intègre dans la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale (*figure 1*), dans laquelle le striatum constitue le

ADRESSE

S.N. Schiffman : *chercheur qualifié du FNRS*.
J.J. Vanderhaeghen : *professeur à l'université libre de Bruxelles*. Unité de recherche sur le cerveau et laboratoire de neuropathologie et de recherche sur les neuropeptides, université libre de Bruxelles, 808, route de Lenik, CP601, 1070 Bruxelles, Belgique.

RÉFÉRENCES

1. Graybiel AM. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1990 ; 13 : 244-54.
2. Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma Jr FJ, Sibley DR. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 1990 ; 250 : 1429-32.
3. Sibley DR, Monsma FJ. Molecular biology of dopamine receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1992 ; 13 : 61-75.
4. Sokoloff P, Martres MP, Schwartz JC. La famille des récepteurs de la dopamine. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 12-20.
5. Le Moine C, Normand E, Bloch B. Phenotypical characterization of the rat striatal neurons expressing the D₁ dopamine receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 4205-9.
6. Le Moine C, Normand E, Guitteny AF, Fouque B, Teoule R, Bloch B. Dopamine receptor gene expression by enkephalin neurons in rat forebrain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 230-4.
7. Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D₃) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990 ; 347 : 146-51.
8. Young III WS, Bonner TI, Brann MB. Mesencephalic dopamine neurons regulate the expression of neuropeptide mRNAs in the rat forebrain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 9827-31.
9. Albin RL, Young AB, Penney B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989 ; 12 : 366-75.
10. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990 ; 249 : 1436-8.
11. Fuxe K, Ungerstedt U. Action of caffeine and theophyllamine on supersensitive dopamine receptors: considerable enhancement of receptor response to treatment with dopa and dopamine receptor agonists. *Med Biol* 1974 ; 52 : 48-54.
12. Snyder SH, Katims JJ, Annau Z, Bruns RF, Daly JW. Adenosine receptors and behavioral actions of methylxanthines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981 ; 78 : 3260-4.

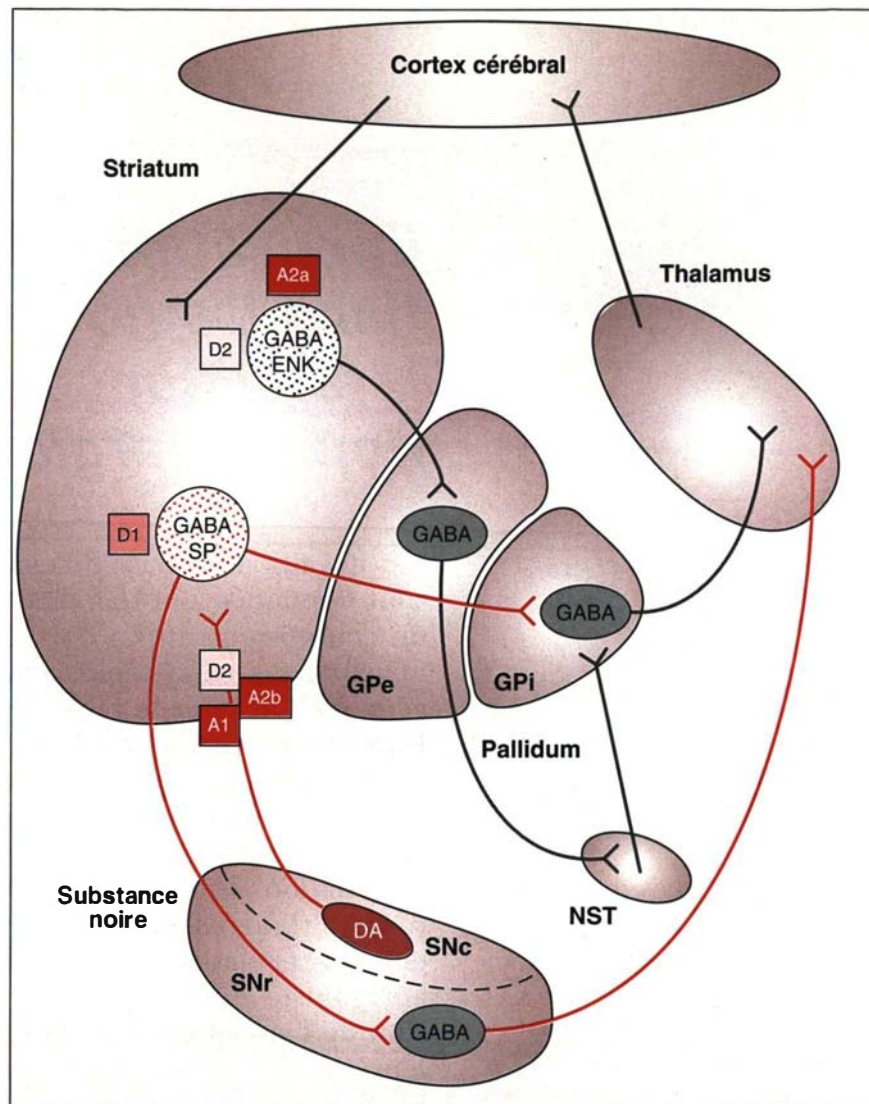


Figure 1. **Organisation schématique du système des noyaux de la base.** Les connexions principales de ce système sont représentées ainsi que les neurotransmetteurs qu'elles utilisent. Les localisations pré- et post-synaptiques des récepteurs A1, A2a, A2b de l'adénosine et D1, D2 de la dopamine sont également représentées. La nature A2b du récepteur A2, présent sur les terminaisons dopaminergiques, reste hypothétique. DA: dopamine; ENK: enképhaline; GABA: acide gamma-aminobutyrique; GPe: globus pallidus externe; GPi: globus pallidus interne; NST: noyau sous-thalamique; SNc: substance noire pars compacta; SNr: substance noire pars reticulata; SP: substance P.

premier relais et le pallidum la structure efférente majeure du système. Sur cette boucle, se greffent deux voies modulatrices importantes : la voie dopaminergique nigro-striatale et la boucle pallido-sous-thalamo-pallidale (figure 1). Les neurones efférents du striatum projettent principalement vers les subdivisions interne et externe du globus pallidus et la pars

reticulata de la substance noire. Les projections du globus pallidus interne et de la substance noire pars reticulata vers le thalamus constituent la voie effectrice principale des noyaux de la base et, de fait, la voie commune finale de l'expression de l'activité striatale (figure 1).

Le système des noyaux de la base, et en particulier le striatum, se caracté-

rise par sa diversité en neuromédiateurs ainsi qu'en leurs récepteurs (pour revue, voir [1]). Néanmoins, les neurotransmetteurs « classiques » tels l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), l'acétylcholine, la dopamine et le glutamate en sont les éléments principaux. Ils peuvent co-exister avec une variété de neuropeptides et établir, de ce fait, des sous-populations neuronales caractérisées par leurs phénotypes neurochimiques au sein de populations morphologiquement homogènes.

Le GABA est le neurotransmetteur majeur du striatum et des voies striato-pallidales et striato-nigrale dont il est l'origine. Les neurones GABAergiques efférents synthétisent également certains neuropeptides (pour revue, voir [1]). Il s'agit principalement de la substance P [1, 2] et des peptides opioïdes endogènes enképhaline [1, 2] et dynorphine [1, 2]. Cependant, ces neuropeptides ne sont pas exprimés par tous les neurones GABAergiques efférents et on peut schématiquement reconnaître deux sous-populations différentes. La première est constituée des neurones GABAergiques exprimant l'enképhaline et, la seconde, de ceux qui expriment la substance P et la dynorphine [1, 2]. De plus, et de manière remarquable, ces deux sous-populations ont des cibles différentes. Les neurones GABA-enképhaline innervent principalement le *globus pallidus* externe, et les neurones GABA-substance P-dynorphine, le *globus pallidus* interne et la substance noire *pars reticulata* [2] (figure 1). De ce fait, ces deux sous-populations sont à l'origine de deux voies différentes vers le thalamus (figure 1). Les neurones striato-nigraux GABA-substance P donnent naissance à une voie excitatrice ou désinhibitrice sur l'activité thalamo-corticale et les neurones striato-pallidaux GABA-enképhaline à une voie inhibitrice sur l'activité thalamo-corticale (figure 1).

La dopamine dans les noyaux de la base

La voie nigro-striatale utilise la dopamine comme neurotransmetteur et le striatum est de ce fait une structure cérébrale riche en dopamine et en ses récepteurs. Les médicaments agis-

sant sur les récepteurs de la dopamine constituent actuellement l'essentiel de l'arsenal thérapeutique dont on dispose en clinique neurologique et psychiatrique dans les affections impliquant le système des noyaux de la base. La pharmacologie a permis de classer ces récepteurs en deux classes : D1 et D2 (*m/s n° 2, vol. 7, p. 182*). La biologie moléculaire et le clonage des gènes codant pour ces récepteurs ont démontré qu'il existait de multiples sous-types de récepteurs de la dopamine [3, 4] : les récepteurs de type D1 (D1 et D5), et les récepteurs de type D2 (D2L, D2S, D3 et D4). Les récepteurs D1 et D2 sont très abondamment exprimés dans le striatum et majoritairement exprimés par des sous-populations neuronales différentes : le D1 par les neurones GABA-substance P striato-nigraux et le D2 par les neurones GABA-enképhaline striato-pallidaux [2, 5, 6] (figure 1). Le récepteur D3 de la dopamine a également une distribution remarquable puisqu'il est exprimé essentiellement par les neurones du striatum ventral [7]. Cette région étant le premier relais de la boucle dite limbique du système des noyaux de la base, le récepteur D3 peut être considéré comme une cible de choix dans le traitement des affections psychiatriques, telle la schizophrénie [7].

L'expression génique des différents constituants neurochimiques des neurones du striatum peut être réglée. Ainsi, la dopamine inhibe de façon tonique la synthèse d'enképhaline par l'activation du récepteur D2 et stimule celle de la substance P par l'activation du récepteur D1 [1, 2, 8]. La destruction de la voie dopaminergique nigro-striée induit (figure 3C) une augmentation de la synthèse d'enképhaline et une diminution de celle de substance P [2, 8]. De plus, un traitement par un agoniste sélectif du récepteur D2, à la suite d'une lésion nigro-striatale, rétablit une expression normale d'enképhaline sans effet sur l'expression diminuée de substance P [2]. Inversement, un traitement subséquent avec un agoniste sélectif du récepteur D1 rétablit une expression normale de substance P, sans effet sur l'expression augmentée d'enképhaline [2].

Les données neurochimiques et neuro-anatomiques obtenues par l'étude

du système des noyaux de la base chez le sujet normal, dans les modèles pathologiques expérimentaux et chez les malades neurologiques, ont permis à Albin *et al.* [9] de proposer un modèle explicatif des affections hypokinétiques et hyperkinétiques. La lésion dopaminergique entraîne une hypoactivité de la boucle excitatrice et une hyperactivité de la boucle inhibitrice, provoquant une extinction de l'activité thalamique qui rend compte de l'hypokinésie [9]. La levée d'un syndrome de Parkinson expérimental par une lésion du noyau sous-thalamique confirme l'hypothèse d'hyperactivité de la boucle inhibitrice [10]. L'atteinte relativement sélective de la population striatale GABA-enképhaline par rapport aux neurones GABA-substance P dans la maladie de Huntington et la lésion du noyau sous-thalamique glutamatergique entraînent une hypoactivité de la boucle inhibitrice provoquant une augmentation de l'activité thalamique qui rend compte de l'hyperkinésie : choréoathétose* dans la première affection et hémiballisme** dans la seconde [9].

L'arsenal thérapeutique dont nous disposons actuellement dans le traitement des affections des noyaux de la base nécessite toujours la recherche d'autres approches car il se révèle insuffisant dans certaines conditions et source d'importants effets secondaires ou d'échappement thérapeutique dans d'autres. Ainsi, l'identification de sous-types des récepteurs de la dopamine devrait permettre d'affiner leur pharmacologie et de développer de nouveaux ligands [3, 4, 7]. Par ailleurs, d'autres neuromédiateurs dans ce système pourraient être également la source de ces nouvelles options thérapeutiques.

L'adénosine

L'adénosine, comme la dopamine ainsi que leurs récepteurs respectifs, sont très abondants dans le système des noyaux de la base et, en particulier, dans le striatum. De plus, comme la dopamine, l'adénosine est di-

* Mouvements anormaux, involontaires, variables dans leur distribution, leur fréquence et leur intensité.

** Mouvements involontaires brusques, amples et violents de la moitié du corps.

RÉFÉRENCES

13. Green RD, Proudfit HK, Yeung SMH. Modulation of striatal dopaminergic function by local injection of 5'-N-ethylcarboxamide adenosine. *Science* 1982 ; 218 : 58-61.
14. Jarvis MF, Williams M. Adenosine and dopamine function in the CNS. *Trends Physiol Sci* 1987 ; 8 : 330-1.
15. Durcan MJ, Morgan PF. Evidence for adenosine A₂ receptor involvement in the hypomotility effects of adenosine analogues in mice. *Eur J Pharmacol* 1989 ; 168 : 285-90.
16. Ferre S, Herrera-Marschitz M, Grabowska-Anden M, Ungerstedt U, Casas M, Anden N-E. Postsynaptic dopamine/adenosine interaction: I. Adenosine analogues inhibit dopamine D₂-mediated behaviour in short-term reserpinized mice. *Eur J Pharmacol* 1991 ; 192 : 25-30.
17. Dunwiddie TV. The physiological role of adenosine in the central nervous system. *Int Rev Neurobiol* 1985 ; 27 : 63-139.
18. Snyder SH. Adenosine as a neuromodulator. *Annu Rev Neurosci* 1985 ; 8: 103-24.
19. Daval J. Importance physiologique de l'adénosine dans le système nerveux central. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 138-42.
20. Bruns RF, Lu GH, Pugsley TA. Characterization of the A₂ adenosine receptor labeled by [³H]NECA in rat striatal neurons. *Mol Pharmacol* 1986 ; 29 : 331-46.
21. Dragunow M, Faull RLM. Neuroprotective effects of adenosine. *Trends Pharmacol Sci* 1988 ; 9 : 193-4.
22. Petersen EN. Selective protection by adenosine receptor agonists against DMCM-induced seizures. *Eur J Pharmacol* 1991 ; 195 : 261-5.
23. von Lubitz Dag KJE, Dambrosia JM, Kempinski O, Redmond DJ. Cyclohexyl adenosine protects against neuronal death following ischemia in the CA1 region of Gerbil hippocampus. *Stroke* 1988 ; 19 : 1133-9.
24. Libert F, Parmentier M, Lefort A, Dinsart C, Van Sande J, Maenhaut C, Simons MJ, Dumont JE, Vassart G. Selective amplification and cloning of four new members of the G protein-coupled receptor family. *Science* 1989 ; 244 : 569-72.

rectement impliquée dans le contrôle de l'activité motrice [11-16].

L'adénosine est une molécule ubiquitaire participant au métabolisme cellulaire. Néanmoins, du fait de sa présence dans le milieu extracellulaire et de sa liaison à des récepteurs membranaires spécifiques, l'adénosine a été reconnue comme un neuromodulateur dans les systèmes nerveux central et/ou périphérique, tout comme une autre purine, l'ATP (pour revues, voir [17-20]). L'action neuromodulatrice de l'adénosine est relayée par sa liaison à des récepteurs membranaires appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Ces récepteurs sont la cible de molécules psychoactives comme la caféine, la théophylline et la théobromine [20], présentes dans des boissons de consommation courante comme le café, le thé, le cacao ou le cola. L'action inhibitrice de l'adénosine via son récepteur A1 constitue la base d'un effet neuroprotecteur dans des conditions physiopathologiques telles que l'ischémie ou l'épilepsie [21-23].

Dans l'exercice du contrôle de l'activité motrice, les systèmes dopaminergiques et adénosinergiques semblent étroitement liés puisque divers modèles comportementaux chez l'animal indiquent l'existence d'une interaction entre des récepteurs A2 de l'adénosine et les récepteurs D2 de la dopamine [16]. Dans ces modèles, une stimulation du récepteur A2 évoque la même réponse comportementale que les antagonistes D2 de la dopamine de type neuroleptique [16], en l'occurrence une inhibition de l'activité locomotrice.

Le récepteur A2a de l'adénosine : un récepteur post-synaptique

Le clonage récent de différents sous-types de récepteurs de l'adénosine, A1, A2a, A2b et A3 [24-30], a permis de déterminer les sites d'expression des sous-types A1 et A2a dans le cerveau, par hybridation *in situ* [27, 28, 31-34]. Le récepteur A2a est particulièrement intéressant puisque son gène n'est exprimé de manière détectable que par les neurones du striatum [28, 31-34]. Les techniques de Northern blot ou de RT-PCR sem-

blent indiquer que les gènes codant pour les récepteurs A2b et A3 sont également exprimés dans le striatum mais, comme pour le récepteur A1, les types cellulaires qui les expriment restent non identifiés. Au sein du striatum, seule une sous-population neuronale exprime le gène codant pour le récepteur A2a, en l'occurrence les neurones qui expriment également l'enképhaline et le gène codant pour le récepteur D2 de la dopamine et projettent vers le *globus pallidus* [28, 32-34] (figure 1). Inversement, le gène du récepteur A2a n'est pas ou peu exprimé par les neurones cholinergiques ou par les neurones exprimant la substance P et le récepteur D1 de la dopamine et projetant vers la substance noire *pars reticulata* [28, 32, 34]. Le gène du récepteur A2a de l'adénosine est donc exprimé sélectivement par la sous-population striatale à l'origine de la boucle régulatrice inhibitrice du système des noyaux de la base. Selon les hypothèses de Albin *et al.* [9], reprises ci-dessus, cette boucle de régulation serait hyperactive dans les syndromes hypokinétiques, tels que la maladie de Parkinson, et hypoactive dans les affections hyperkinétiques, telles que la maladie de Huntington. De plus, la co-expression préférentielle des gènes codant pour les récepteurs A2a et D2 constitue le substratum anatomique des interactions entre ces récepteurs A2 et D2, suggérées par certaines observations comportementales [14, 16]. La co-expression des récepteurs D2 et A2a par les neurones enképhaliner-giques, et le fait que ces deux récepteurs exercent des effets opposés, tant sur l'activité de l'adénylyl cyclase que sur l'activité locomotrice, suggèrent que, si l'activation du récepteur A2a est susceptible d'intervenir dans la régulation de l'expression génique dans le striatum, elle le fera dans un sens opposé à l'action du récepteur D2. En effet, après lésion de la voie dopaminergique nigro-striée, le traitement par un antagoniste non spécifique des récepteurs de l'adénosine, la caféine, induit une diminution (donc une tendance à la normalisation) de l'expression d'enképhaline (figures 2A,B, 3C) sans modification de l'expression de substance P qui reste diminuée (figures 2C, D, 3C) [34], comme cela est décrit après traitement par un agoniste D2 [2].

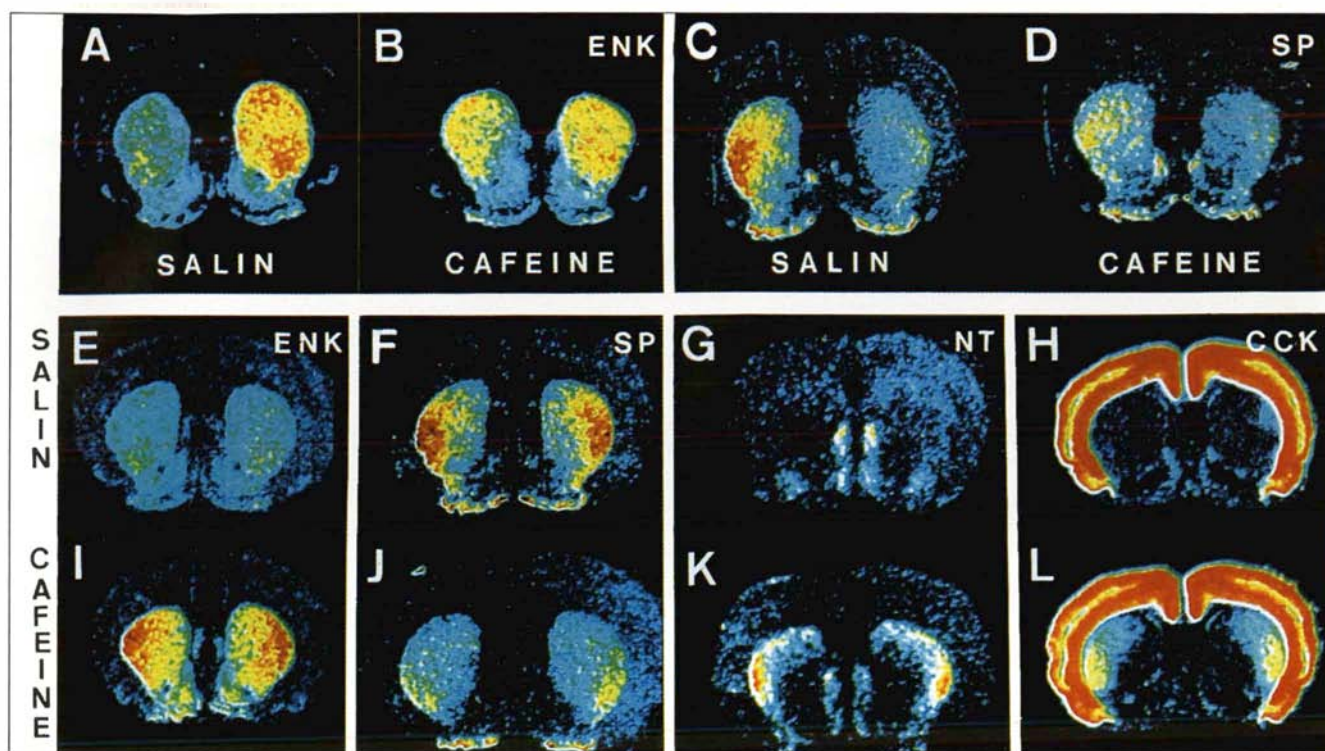


Figure 2. Autoradiogrammes produits par hybridation in situ à l'aide de sondes oligonucléotidiques radiomarquées spécifiques. Rôles des récepteurs de l'adénosine dans la modulation de l'expression des neuropeptides enképhaline (ENK), substance P (SP), neurotensine (NT) et cholécystokinine (CCK) dans le striatum de rat. A-D : Une destruction unilatérale de la voie dopaminergique nigro-striée droite cause une augmentation de l'expression du gène codant pour l'enképhaline (A) et une diminution de celle du gène codant pour la substance P (C). Dans de telles conditions de déplétion en dopamine, un traitement chronique par de la caféine, un antagoniste des récepteurs de l'adénosine, tend à normaliser l'expression d'enképhaline (B) sans modifier le niveau d'expression altéré de substance P (D). E-L : Dans des conditions normales, par comparaison avec des animaux traités avec le solvant (sérum salé) (E-H), un traitement chronique par la caféine augmente l'expression d'enképhaline (I), de neurotensine (K) et de cholécystokinine (L) et diminue celle de substance P (J). Noter les localisations particulières des zones d'expression de la neurotensine (K) et de la cholécystokinine (L).

Cela confirme bien le rôle du récepteur A2a dans la modulation de l'expression du gène codant pour l'enképhaline dans les neurones striato-pallidaux et démontre l'existence d'un équilibre D2/A2a dans la régulation de l'activité de ces neurones (figure 3C). Une interaction entre les systèmes dopaminergiques et adéno-sinergiques, et plus particulièrement entre les récepteurs A2a et D2, est également décrite au niveau des récepteurs eux-mêmes, l'activation du récepteur A2a modifiant l'affinité d'un ligand D2 pour son propre récepteur [35, 36]. Enfin, la régulation de la libération de GABA par les neurones striato-pallidaux est, elle aussi,

l'objet d'une telle interaction [37]. En effet, l'activation du récepteur D2 de la dopamine diminue la libération de GABA dans le *globus pallidus* et cet effet est inhibé par l'activation simultanée du récepteur A2a [37]. L'activation de ce dernier récepteur stimule par ailleurs la libération de GABA dans le *globus pallidus* [38]. La localisation sélective de ce récepteur A2a dans les neurones striato-pallidaux et le contrôle positif qu'il exerce sur leur expression génique signifient qu'il est impliqué essentiellement dans le fonctionnement de la boucle inhibitrice qui serait hyperactive dans les désordres hypokinétiques de type parkinsonien [9].

Outre l'apport en dopamine ou agonistes dopaminergiques, d'autres moyens permettant de diminuer l'hyperactivité de cette boucle doivent améliorer la maladie de Parkinson. En effet, cela a été observé après lésion du noyau sous-thalamique dans un modèle animal de syndrome parkinsonien [10]. Le blocage de ce récepteur A2a par des antagonistes sélectifs devrait également diminuer l'activité de cette boucle. Le développement de telles molécules devrait donc permettre d'accroître l'arsenal thérapeutique de la maladie de Parkinson, sachant que tout patient parkinsonien traité par la L-DOPA développe, tôt ou tard, des fluctuations de

RÉFÉRENCES

25. Maenhaut C, VanSande J, Libert F, Abramovicz M, Parmentier M, Vanderhaeghen JJ, Dumont JE, Vassart G, Schiffmann SN. RDC8 codes for an A₂ receptor with physiological constitutive activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1990 ; 173 : 1169-78.
26. Libert F, Schiffmann SN, Lefort A, Parmentier M, Gerard C, Dumont JE, Vanderhaeghen JJ, Vassart G. The orphan receptor cDNA RDC7 encodes an A₁ adenosine receptor. *EMBO J* 1991 ; 10 : 1677-82.
27. Reppert SM, Weaver DR, Stehle JH, Rivkees SA. Molecular cloning and characterization of a rat A₁-adenosine receptor that is widely expressed in brain and spinal cord. *Mol Endocrinol* 1991 ; 5 : 1037-48.
28. Fink JS, Weaver DR, Rivkees SA, Peterfreund RA, Pollack AE, Adler EM, Reppert SM. Molecular cloning of the rat A₂ adenosine receptor: selective co-expression with D2 dopamine receptors in rat striatum. *Mol Brain Res* 1992 ; 14 : 186-95.
29. Stehle JH, Rivkees SC, Lee JJ, Weaver DR, Deeds JD, Reppert SM. Molecular cloning and expression of the cDNA for a novel A₂-adenosine receptor subtype. *Mol Endocrinol* 1992 ; 6 : 384-93.
30. Zhou QY, Li C, Olah ME, Johnson RA, Stiles GL, Civelli O. Molecular cloning and characterization of an adenosine receptor: the A₂ adenosine receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 7432-6.
31. Schiffmann SN, Libert F, Vassart G, Dumont JE, Vanderhaeghen JJ. A cloned G protein-coupled protein with a distribution restricted to striatal medium-sized neurons. Possible relationship with D1 dopamine receptor. *Brain Res* 1990 ; 519 : 333-7.
32. Schiffmann SN, Jacobs OP, Vanderhaeghen JJ. Striatal restricted adenosine A₂ receptor (RDC8) is expressed by enkephalin but not by substance P neurons: an *in situ* hybridization histochemistry study. *J Neurochem* 1991 ; 57 : 1062-7.
33. Schiffmann SN, Libert F, Vassart G, Vanderhaeghen JJ. Distribution of adenosine A₂ receptor mRNA in the human brain. *Neurosci Lett* 1991 ; 130 : 177-81.
34. Schiffmann SN, Vanderhaeghen JJ. Adenosine A₂ receptors regulate the gene expression of striatopallidal and striatonigral neurons. *J Neurosci* 1993 ; 13 : 1080-7.
35. Ferre S, Von Euler G, Johansson B, Fredholm BB, Fuxe K. Stimulation of adenosine A₂ receptors decreases the affinity of dopamine D₂ receptors in rat striatal membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 7238-41.
36. Ferre S, Fuxe K, von Euler G, Johansson B, Fredholm BB. Adenosine-dopamine interactions in the brain. *Neuroscience* 1992 ; 51 : 501-12.
37. Ferre S, O'Connor WT, Fuxe K, Ungersstedt U. The striatopallidal neuron: a main locus for adenosine-dopamine interactions in the brain. *J Neurosci* 1993 ; 13 : 5402-6.
38. Mayfield DR, Suzuki F, Zahniser NR. Adenosine A₂ receptor modulation of electrically evoked endogenous GABA release from slices of rat globus pallidus. *J Neurochem* 1993 ; 60 : 2334-7.
39. Schiffmann SN, Vanderhaeghen JJ. Caffeine regulates neurotensin and cholecystokinin messenger RNA expression in the rat striatum. *Neuroscience* 1993 ; 54 : 681-9.
40. Merchant KM, Dobner PR, Dorsa DM. Differential effects of haloperidol and clozapine on neurotensin gene transcription in rat neostriatum. *J Neurosci* 1992 ; 12 : 652-63.
41. Schiffmann SN, Vanderhaeghen JJ. Lesion of the nigrostriatal pathway induces cholecystokinin mRNA expression in the rat striatum. An *in situ* hybridization histochemistry study. *Neuroscience* 1992 ; 50 : 551-8.
42. Onali P, Olanas MC, Bunse B. Evidence that adenosine A₂ and dopamine autoreceptors antagonistically regulate tyrosine hydroxylase activity in rat striatal synaptosomes. *Brain Res* 1988 ; 456 : 302-9.
43. Zetterström T, Fillenz M. Adenosine agonists can both inhibit and enhance *in vivo* striatal dopamine release. *Eur J Pharmacol* 1990 ; 180 : 137-43.
44. Jarvis MF, Williams M. Direct autoradiographic localization of adenosine A₂ receptors in rat brain using the A₂-selective agonist, [³H]-CGS 21680. *Eur J Pharmacol* 1989 ; 168 : 243-6.
45. Lupica CR, Cass WA, Zahniser NR, Dunwiddie TV. Effects of the selective adenosine A₂ receptor agonist CGS 21680 on *in vitro* electrophysiology, cAMP formation and dopamine release in rat hippocampus and striatum. *J Pharmacol Exp Ther* 1990 ; 252 : 1134-42.
46. Johansson B, Lindström K, Fredholm BB. Differences in the regional and cellular localization of *c-fos* messenger RNA induced by amphetamine, cocaine and caffeine in the rat. *Neuroscience* 1994 ; 59 : 837-49.

ses performances motrices et/ou des mouvements involontaires. Une telle approche thérapeutique devrait rester efficace à tout moment de l'évolution de la maladie puisque la cible de ces molécules est constituée des neurones striataux postsynaptiques qui, contrairement à la terminaison dopaminergique, ne sont pas atteints par le processus dégénératif.

Le récepteur A2b de l'adénosine : un récepteur présynaptique ?

L'action d'un antagoniste non sélectif de l'adénosine, la caféine, sur l'expression génique des neurones du striatum non dénervé, et donc non déplété en dopamine, révèle un autre niveau de régulation par le biais de récepteurs de l'adénosine [34]. En effet, dans ces conditions, la caféine induit une augmentation de l'expression d'enképhaline (*figures 2E, I, 3D*) et une diminution de l'expression de substance P (*figures 2F, J, 3D*). De plus, cet effet est bloqué par la co-administration d'un agoniste équipotent des récepteurs A2 et A1, et non par celle d'un agoniste sélectif du récepteur A1, ce qui plaide en faveur de l'implication d'un récepteur A2 et non d'un récepteur A1. Dans les mêmes conditions, la caféine induit également l'expression de la neurotensine dans la partie sous-calleuse du striatum (*figures 2H, L*) et de la cholecystokinine dans la région dorsolatérale du striatum (*figures 2G, K*) [39].

La caféine n'exerce ces derniers effets que si la voie dopaminergique nigro-striée est intacte, suggérant que l'intégrité des terminaisons axonales dopaminergiques est requise et que la dopamine, elle-même, est impliquée. Par ailleurs, le tableau observé, augmentation de l'expression d'enképhaline et diminution d'expression de substance P, est caractéristique des situations de déficit d'activité dopaminergique, déplétions en dopamine ou blocages des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques [1, 2, 8] (*figures 3B, D*). De même, les inductions d'expression de cholecystokinine et de neurotensine sont identiques à celles consécutives à une inhibition de la transmission dopaminergique. De plus, les

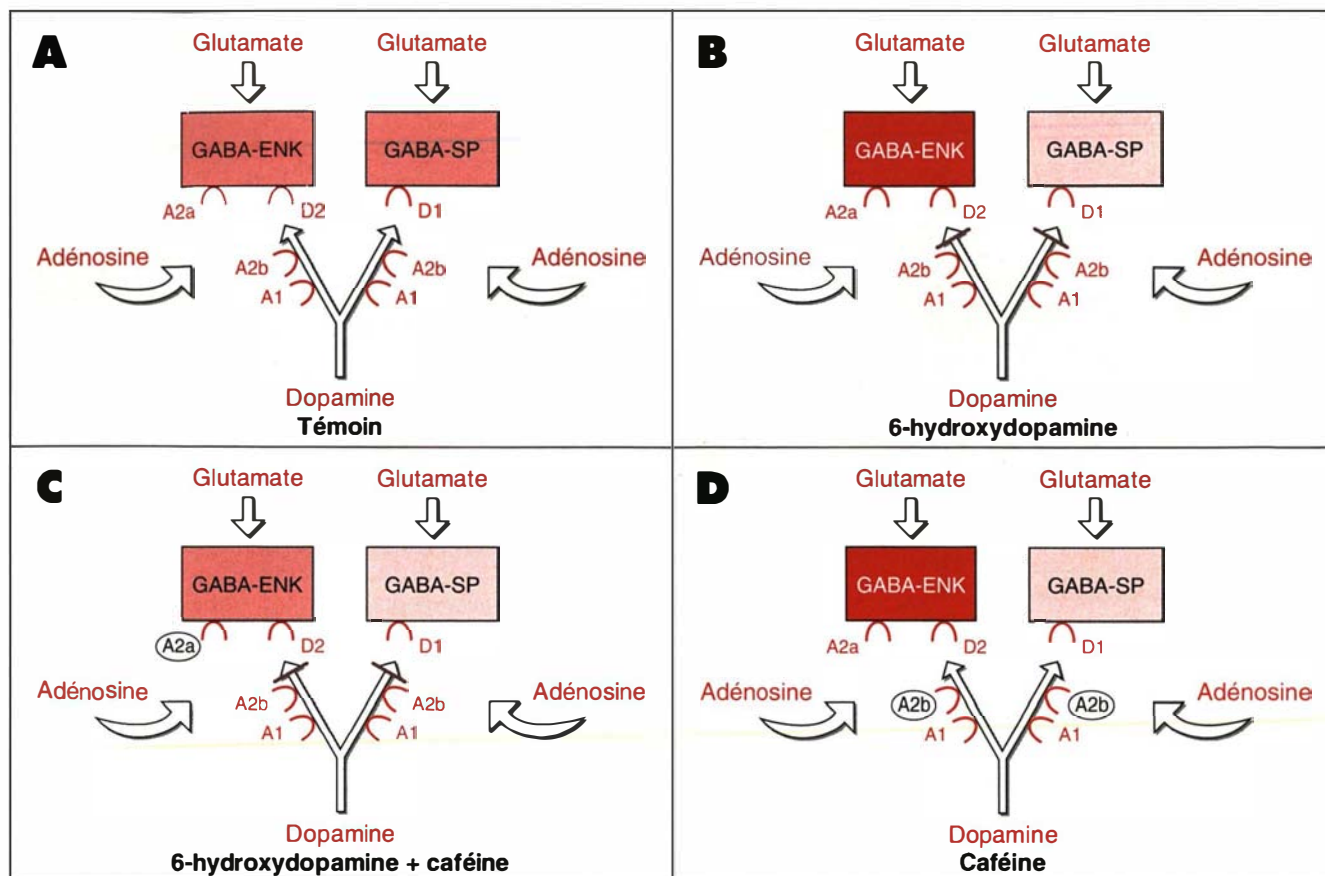


Figure 3. **Représentation schématique des rôles possibles des récepteurs de l'adénosine dans la régulation de l'expression génique du striatum.** Les niveaux d'expression de gènes codant pour l'enképhaline et pour la substance P sont représentés dans des conditions normales (A), en cas de déplétion en dopamine (B), après traitement chronique par de la caféine (D) ou en cas de déplétion en dopamine associée à un traitement chronique par de la caféine (C). Différents récepteurs de la dopamine et de l'adénosine portés par les différents neurones du striatum ou par les terminaisons axonales dopaminergiques sont indiqués (l'identification du récepteur A2 présynaptique sur les afférences dopaminergiques comme un sous-type A2b reste hypothétique). C : En cas de déplétion en dopamine, le site d'action de la caféine pourrait être le récepteur A2a exprimé par les neurones striataux enképhalinergiques. D. Dans des conditions normales, le site d'action de la caféine pourrait être le récepteur A2 (A2b) situé sur les terminaisons axonales dopaminergiques. Noter l'équivalence des modifications d'expression d'enképhaline et de substance P en cas de déplétion en dopamine (B) et après traitement chronique par de la caféine (D). (D'autres récepteurs de la dopamine et de l'adénosine et d'autres afférences importantes des neurones du striatum ont été volontairement omis par souci de clarté.)

localisations topographiques dans le striatum, extrêmement spécifiques des neurones exprimant, respectivement, la cholécystokinine et la neurotensine après traitement chronique par la caféine, sont strictement superposables à celles observées après inhibition de la transmission dopaminergique [40, 41].

Plusieurs auteurs ont décrit un récepteur A2 pré-synaptique, situé sur les terminaisons nigro-striatales, dont l'activation stimule la synthèse et la libération de dopamine [42, 43]. En agissant comme antagoniste A2 de ce

récepteur, la caféine pourrait donc provoquer une déplétion en dopamine dans le striatum (figures 3B, D). L'absence de signal détectable dans la substance noire lors d'hybridation *in situ* à l'aide des sondes spécifiques du récepteur A2a, l'absence dans cette même substance noire de liaison d'un agoniste A2a spécifique radio-marqué [44] et, enfin, l'incapacité de ce même ligand de stimuler la libération de dopamine [45] suggèrent très fortement que le récepteur impliqué soit le sous-type A2b. Malgré l'identification récente du gène com-

dant pour ce récepteur [29], on n'a pu, à ce jour, vérifier cette hypothèse: les premiers résultats d'hybridation *in situ* indiquent l'absence de tout signal dans le cerveau [29] alors que les techniques de *Northern blot* et de RT-PCR démontrent une expression cérébrale non négligeable. Cette hypothèse d'une implication d'un récepteur A2 présynaptique dans ces effets de la caféine sur l'expression génique du striatum (figure 3D) paraît la plus satisfaisante dans l'état actuel des connaissances. Néanmoins, d'autres hypothèses peuvent

être proposées, sans pour autant qu'elles soient mutuellement exclusives. En effet, des récepteurs présynaptiques de l'adénosine sont également présents sur les terminaisons axonales cortico-striatales ou sur celles des neurones cholinergiques. Ces récepteurs peuvent régler la libération de leurs neurotransmetteurs qui, eux-mêmes, modulent l'expression génique dans le striatum. Enfin, la présence possible de divers récepteurs de l'adénosine, en plus du récepteur A2a sur les neurones du striatum, peut faire envisager, également, un mode d'action différent. En effet, l'induction d'expression de gènes précoces, tels que *c-fos*, par une grande majorité (> 70%) des neurones du striatum à la suite de l'administration aiguë de caféine [46], indique clairement que les effets de cette molécule dans le système des noyaux de la base sont relayés par plusieurs mécanismes différents dont certains restent à identifier ■

TIRÉS À PART

J.J. Vanderhaegen.

Summary

Implications of adenosine in basal ganglia. Interactions with the dopaminergic system

The basal ganglia are a major brain system affecting behavior and especially motor activity and have been implicated in the pathogeny of several neurologic and psychiatric diseases. The role of dopamine in this system is prominent since dopamine is considered as a major regulator of striatal functions. The search for new therapeutical options led to study functions of other neuromodulators in this system. Besides dopamine, adenosine seems to play also a crucial role, in the basal ganglia physiology since, amongst many other effects, adenosine analogues inhibit the locomotor activity. The adenosine A2a receptor is selectively expressed in the striatum by the neuronal subpopulation also expressing enkephalin and dopamine D2 receptor and projecting to the globus pallidus. This co-expression constitutes the substratum for the

interactions between dopamine D2 and adenosine A2a receptors demonstrated in behavioral studies. In striatopallidal neurons, the adenosine receptor antagonist, caffeine reverses the alterations of enkephalin gene expression induced by a unilateral depletion in striatal dopamine. Therefore, selective adenosine A2a antagonists should widen the therapeutical arsenal of Parkinson's disease and other syndromes characterized by parkinsonism. On the other hand, in the intact striatum caffeine acting through an A2 receptor induces similar alterations in neuropeptides gene expression than in case of dopamine depletion. This results at least partially from the blockade of pre-synaptic adenosine A2 receptors, potentially of the A2b subtype, located on nigrostriatal terminals.