

Information presse

Parkinson : la duplication d'un gène responsable d'une forme particulière de la maladie

La maladie de Parkinson touche 1 à 2 % de la population de plus de 65 ans, soit plus de 100 000 patients en France. Entre 10 à 30 % des formes de Parkinson sont familiales. Certaines formes, dites "dominantes" *, sont dues à l'altération de plusieurs gènes. Aujourd'hui, les travaux des équipes Inserm d'Alexis Brice (Unité Inserm 289 « Neurologie et thérapeutique expérimentale », Paris) et de Marie-Christine Chartier-Harlin (Unité Inserm 508 « Epidémiologie des maladies chroniques », Lille) suggèrent que la duplication d'un de ces gènes est à l'origine de la progression rapide des signes de la maladie. Ces résultats sont publiés dans la revue *The Lancet* datée du 25 septembre 2004.

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative sévère qui affecte la motricité. Les principaux signes cliniques sont une raideur, un ralentissement des mouvements et un tremblement dit "de repos". Les malades subissent une perte massive des neurones qui produisent la dopamine, essentiellement situés dans une structure cérébrale nommée "substance noire". Cette dégénérescence est associée à la présence de corps de Lewy, inclusions protéiques dans le cytoplasme des cellules qui survivent dans le tronc cérébral, et qui sont composées d'alpha-synucléine. Si la maladie débute généralement tard, à un âge moyen de 60 ans, environ 10 % des cas se déclarent avant 45 ans.

De rares mutations du gène de l'alpha-synucléine ont été identifiées comme intervenant dans l'apparition des formes dominantes de la maladie, tout comme une triplification de ce gène.

Alexis Brice et ses collaborateurs du réseau français d'études génétiques de la maladie de Parkinson ont cherché à déterminer dans quelle mesure de simples duplications de ce gène pouvaient être à l'origine de plusieurs formes familiales de la maladie. Pour cela, ils ont suivi 119 patients appartenant à des familles comprenant au moins 2 personnes atteintes et issues de deux générations successives.

Le dosage du gène a été mené chez 55 hommes et 64 femmes grâce à une technique de biologie moléculaire – appelée PCR. Cette technique permet de détecter les réarrangements génétiques, la perte ou la multiplication de fragments de gènes.

L'analyse de ces données montre que les deux familles chez lesquelles existe une duplication du gène, présentent des signes cliniques classiques de la maladie, tels que l'âge d'apparition (46 et 50 ans) et la réponse favorable au traitement par levodopa, traitement courant de la maladie de Parkinson.

Pour les chercheurs, ces résultats démontrent que la sévérité des symptômes et la dégénérescence des neurones augmentent avec le nombre de copie de gènes retrouvées chez les patients. Quatre copies du gène (triplification) engendrent une maladie précoce, alors

* il suffit qu'une copie du gène responsable soit atteinte pour entraîner la maladie

que la présence de trois copies entraîne un tableau clinique et des lésions similaires à ceux de la maladie « classique », c'est-à-dire touchant principalement le tronc cérébral.

De fait, « même une faible élévation du taux de protéine codée par ce gène, constituerait un facteur de susceptibilité à la maladie de Parkinson », estiment les auteurs.

L'identification de la duplication de ce gène dans deux familles indépendantes sur les 119, montre également que les mutations de ce gène sont plus fréquentes qu'initialement envisagé.

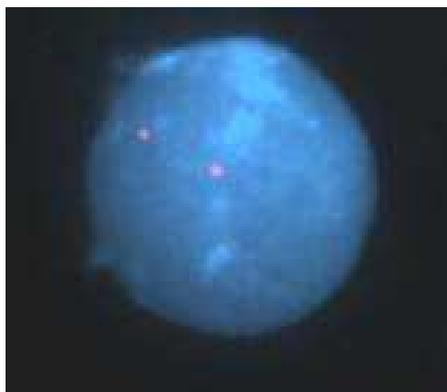
Dans le même numéro de la revue *The Lancet*, datée du 25 septembre 2004, une autre équipe de l'Inserm publie des résultats similaires portant sur une troisième famille. Dans cette famille, la maladie de Parkinson est apparue chez cinq patients porteurs de la duplication. La détection de ce réarrangement chromosomique par PCR a été confirmée par la méthode de FISH (cf. Figure). L'âge d'apparition de la maladie chez ces sujets survient en moyenne 13 ans plus tard que chez les sujets porteurs d'une triplification (48 *versus* 36 ans). La durée de la maladie est plus longue dans cette famille comparée aux patients porteurs d'une triplification (17 ans *versus* 8 ans). Les régions dupliquée et tripliquée diffèrent suggérant un réarrangement génomique *de novo* et une instabilité intrinsèque de cette région du chromosome 4.

Les travaux de Marie-Christine Chartier-Harlin et de ses collaborateurs, conduisent aux mêmes hypothèses :

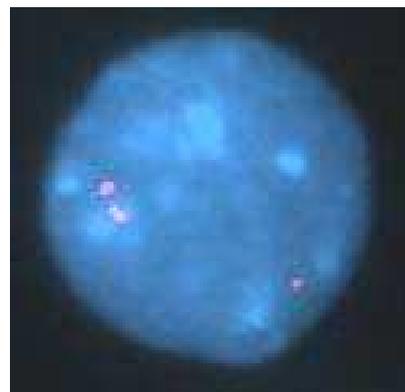
- la duplication du gène de l'alpha-synucléine est suffisante au développement des formes familiales de maladie de Parkinson.
- l'évolution de la maladie est plus progressive et la démence ne constitue pas une caractéristique majeure à l'inverse des familles porteuses d'une triplification
- il existe une relation directe entre le dosage génique, les signes cliniques, l'âge d'apparition de la maladie ainsi que sa progression.
- Par conséquent pour la majorité des patients qui n'ont pas d'antécédents familiaux de la maladie, le niveau d'expression de ce gène représenterait un facteur de susceptibilité.

Figure

Analyse de cellules sanguines (noyau de lymphocytes) par une technique de biologie moléculaire (FISH) montrant le nombre de copie du gène de l'alpha-synucléine



A



B

A: Témoin porteur de deux copies (en rouge) du gène de l'Alpha-synucléine

B: Patient porteur de trois copies (en rouge) du gène de l'Alpha-synucléine (dupliqué)

³/₄ Pour en savoir plus

Sources

“Causal relation between α -synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease”

P. Ibáñez¹, A.-M. Bonnet³, B. Débarges¹, E. Lohmann^{1,3}, F. Tison⁴, P. Pollak⁵, Y. Agid^{1,3}, A. Dürr^{1,2,3} and A. Brice^{1,2,3}, and the French Parkinson's Disease Genetics Study Group**

¹Unité Inserm 289 « Neurologie et Thérapeutique Expérimentale », Paris

²Département de Génétique, Cytogénétique et Embryologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

³Fédération de Neurologie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

⁴Service de Neurologie, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

⁵Département de Neurologie, CHU de Grenoble, Pavillon de Neurologie

** Y. Agid, A.-M. Bonnet, M. Borg, A. Brice, E. Broussolle, Ph. Damier, A. Destée, A. Dürr, F. Durif, E. Lohmann, M. Martinez, C. Penet, P. Pollak, O. Rascol, F. Tison, C. Tranchant, M. Verin, F. Viallet, M. Vidailhet and J.-M. Warter.

The Lancet, vol. 364 : 1169–71 , n°9440, 25 septembre 2004

« α -synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease »

Marie-Christine Chartier-Harlin¹, Jennifer Kachergus², Christophe Roumier³, Vincent Mouroux¹, Xavier Douay⁴, Sarah Lincoln², Clotilde Levecque¹, Lydie Larvor¹, Joris Andrieux³, Mary Hulihan², Nawal Waucquier⁴, Luc Defebvre⁴, Philippe Amouyel¹, Matthew Farrer², Alain Destée⁴.

¹Unité Inserm 508 « Epidémiologie des maladies chroniques », Lille

²Genetics of Parkinson's and related disorders, Mayo Clinic, Department of Neuroscience, Jacksonville, Florida, USA

³Unité Inserm 524 « Génétique moléculaire et approches thérapeutiques des hémopathies malignes », Lille

⁴Movement Disorder Clinic, Department of Neurology, EA2683 MENRT, CHU Lille

The Lancet, vol. 364 : 1167-68, n°9440, 25 septembre 2004

Contacts chercheurs

Alexis Brice

Unité Inserm 289 « Neurologie et Thérapeutique Expérimentale »

Tél : 01 42 16 21 82

Fax : 01 44 24 36 58

Mél : brice@ccr.jussieu.fr

Marie-Christine Chartier-Harlin

Unité Inserm 508

Tél: 03 20 87 77 10/72 28

Fax : 03 20 87 78 94

Mél : Marie-Christine.Chartier@pasteur-lille.fr