

La parkine est responsable d'un syndrome parkinsonien de transmission autosomique récessive

Près de deux siècles après sa description, la physiopathologie de la maladie de Parkinson reste encore largement inconnue. Dans cette affection neurodégénérative, la classique triade bradykinésie, rigidité et tremblement de repos est associée à une bonne réactivité, au moins initiale, à la levodopa. Les lésions neuropathologiques consistent en une perte massive des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striatale associée à des corps de Lewy. Ces inclusions éosinophiles, riches en neurofilaments, constituent le stigmate histopathologique de la maladie. Parmi les diverses hypothèses émises, la piste d'une origine génétique a été récemment étayée par l'implication du gène de la synucléine α dans une forme de transmission autosomique dominante (*m/s* 1997, n° 10, p. 1218) [1]. Malgré la découverte d'une nouvelle mutation de ce gène dans une famille allemande [2], son séquençage systématique dans plusieurs dizaines de familles avec une transmission autosomique dominante n'a pas permis de mettre en évidence de nouvelles mutations [3, 4]. Alors qu'il apparaît maintenant que le gène codant pour la synucléine α représente un gène minoritaire en terme de fréquence dans cette maladie, l'attention se porte sur la parkine impliquée dans un syndrome parkinsonien de transmission autosomique récessive (*m/s* 1998, n° 8-9, p. 971) [5].

Les syndromes parkinsoniens de début précoce (avant l'âge de 40 ans) ont été décrits dans de nombreuses populations. Cependant, leur nature souvent familiale n'a été vraiment reconnue qu'au Japon où ils représentent 5% à 10% des cas de mala-

die de Parkinson. Dans ce pays, de nombreuses familles ont été décrites sous l'acronyme AR-JP (*autosomal recessive juvenile parkinsonism*) dont l'analyse a conduit à localiser le gène responsable sur le bras long du chromosome 6 [6]. L'identification de ce nouveau locus appelé *PARK2* a permis de tester l'hypothèse d'une liaison dans des familles non japonaises. Des résultats en faveur d'une liaison génétique ont été récemment obtenus dans des familles européennes, d'Afrique du Nord ou du Moyen-Orient [7, 8]. Il s'agit probablement d'un locus commun puisque la liaison génétique avec le locus *PARK2* est fortement suspectée dans sept des dix familles européennes analysées. Dans une famille japonaise [9] et une famille algérienne avec consanguinité [8], la délétion à l'état homozygote d'un ou plusieurs marqueurs de type microsatellite a contribué à définir la position du gène responsable. Enfin, Kitada *et al.* [5] ont identifié le gène *PARKINE*, un nouveau gène codant pour une protéine de 465 acides aminés de fonction inconnue, dont les exons 4 ou 3-7 sont délétés dans 4 familles japonaises. Il s'agit d'un gène de grande taille (plus de 500 kb) qui comporte 12 exons. Une étude européenne [10] met en évidence des délétions différentes dans trois familles (algérienne, française et portugaise). Cependant, la pathologie moléculaire ne s'arrête pas à la délétion d'un ou plusieurs exons puisqu'aucune délétion n'est détectée dans neuf des douze familles consanguines liées au locus *PARK2* [10]. Il y a fort à parier que les mutations ponctuelles de ce gène sont fréquentes et que leur caractérisation

pourrait contribuer à établir des relations structure-fonction de la protéine parkine.

Ces études montrent que les mutations de la parkine ne sont pas limitées à la population japonaise et que *PARKINE* pourrait constituer un gène important dans les formes familiales précoces. Elles contribuent également à en définir le phénotype (Tableau 1). Les patients *PARK2* présentent la triade parkinsonienne classique et répondent de façon excellente au traitement par la levodopa. Cependant, il existe des différences cliniques avec la maladie de Parkinson idiopathique: (1) l'âge de début est plus précoce, mais il ne s'agit pas d'un critère absolu puisqu'on a observé l'apparition de la maladie à 55 ans chez des sujets porteurs d'une délétion de la parkine; (2) le syndrome parkinsonien est parfois associé à une dystonie qui est souvent inaugurale; (3) l'évolution est très peu progressive et la réponse à la levodopa reste très bonne, même après plusieurs décennies, mais les patients sont très gênés par les dyskésies qui apparaissent précocement au cours du traitement. Il reste à déterminer si la parkine est aussi impliquée dans les cas isolés de début précoce et si ce gène constitue un facteur de susceptibilité pour la maladie de Parkinson idiopathique. Le mode de transmission de la maladie et l'observation de délétions à l'état homozygote démontrent qu'il s'agit d'une affection due à une perte de fonction de la parkine. Il est difficile d'établir un lien entre l'expression de ce gène et la perte sélective des neurones dopaminergiques. Tout d'abord, le transcrit correspondant est exprimé dans la *substantia nigra*

Tableau I

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS AVEC MUTATION DU GÈNE DE LA PARKINE ET AVEC UNE MALADIE DE PARKINSON IDIOPATHIQUE

	Mutation de la parkine	Maladie de Parkinson idiopathique
Âge moyen de début (ans)	≈ 30	≈ 60
Sex ratio	1 : 1	H > F
Réponse initiale à la levodopa	+++	+++
Épuisement de la réponse	0	++
Progression de la maladie	lente	rapide
Dyskinésies	+++	++
Perte neuronale dans la substantia nigra	focale	diffuse
Corps de Lewy dans le système nerveux	0	+++

mais également de façon ubiquitaire dans le système nerveux et dans de nombreux autres tissus [5]. La nature extrêmement sélective des lésions reste à expliquer. La parkine présente une homologie avec les protéines de la famille de l'ubiquitine à son extrémité amino-terminale et comporte un motif *RING-finger* à son extrémité carboxy-terminale. La piste de l'ubiquitine semble intéressante. En effet, les corps de Lewy dans la maladie de Parkinson comportent de nombreuses protéines ubiquitinées. Une anomalie de la parkine pourrait retentir sur la voie de dégradation liée à l'ubiquitine. Cependant, les deux patients japonais avec AR-JP dont le cerveau a été analysé, présentent une perte massive des neurones de la substantia nigra pars compacta mais pas de corps de Lewy. L'établissement de modèles cellulaires ou ani-

maux devrait contribuer à comprendre la fonction de la parkine ainsi que les conséquences de ses anomalies sur les neurones dopaminergiques.

A.B.

Remerciements

L'auteur remercie la contribution des réseaux français et européens d'étude génétique de la Maladie de Parkinson ainsi que la contribution financière de l'AP-HP, de l'Association France Parkinson et de la Communauté Européenne (Biomed 2).

1. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, *et al*. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997 ; 276 : 2045-7.

2. Krüger R, Kuhn W, Muller T, Voitalla D, Graeber M, Kosel S, Przuniek H, Epplen JT, Schols L, Riess O. Ala30Pro mutation in the gene encoding

alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998 ; 18 : 106-8.

3. Vaughan JR, Farrer MJ, Wszolek ZK, *et al*. and the European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease (GSPD). Sequencing of the alpha-synuclein gene in a large series of cases of familial Parkinson's disease fails to reveal any further mutations. *Hum Mol Genet* 1998 ; 7 : 751-3.

4. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Alpha-synuclein gene and Parkinson's disease. *Science* 1998 ; 279 : 1116-7.

5. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998 ; 392 : 605-8.

6. Matsumine H, Saito M, Shimoda-Matsubayashi S, *et al*. Localization of a gene for an autosomal recessive form of juvenile Parkinsonism to chromosome 6q25.2-27. *Am J Hum Genet* 1997 ; 60 : 588-96.

7. Jones AC, Yamamura Y, Almasv L, *et al*. Autosomal recessive juvenile parkinsonism maps to 6q25.2-q27 in four ethnic groups: detailed genetic mapping of the linked region. *Am J Hum Genet* 1998 ; 63 : 80-7.

8. Tassin J, Dürr A, De Broucker T, *et al*. the French Parkinson's Disease Genetic Study Group and the European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's disease. Chromosome 6-linked autosomal recessive early-onset Parkinsonism: linkage in European and Algerian families, extension of the clinical spectrum, and evidence of a small homozygous deletion in one family. *Am J Hum Genet* 1998 ; 63 : 88-94.

9. Matsumine H, Yamamura Y, Hattori N, Kobayashi T, Kitada T, Yoritaka A, Mizuno Y. A microdeletion of D6S305 in a family of autosomal recessive juvenile parkinsonism (PARK2). *Genomics* 1998 ; 49 : 143-6.

10. Lücking CB, Abbas N, Dürr A, Bonifati V, Bonnet AM, De Broucker T, De Michele G, Wood NW, Agid Y, Brice A, for the European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease and the French Parkinson's Disease Genetics Study Group (1998). Homozygous deletions in the Parkin gene in European and North African families with autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Lancet* 1998 ; 352 : 1355-6.

Génomique comparative Caractérisation et valorisation des homologies entre génomes

Jeudi 22 - vendredi 23 avril 1999

Amphithéâtre de la nouvelle École Nationale Supérieure d'Agronomie de Toulouse
ENSAT

Renseignements :

Mme Marie-Jo Allen

Laboratoire de Génétique, Inra-Toulouse, BP 27, 31326 Castanet-Tolosan Cedex, France

Tél. : 05 61 28 51 16 - Fax : 05 61 28 53 08

e-mail : allen@toulouse.inra.fr