

Maladie de Parkinson : premier gène identifié

Polymeropoulos *et al.* (Bethesda, MD, USA) [1] viennent d'annoncer l'identification d'une mutation du gène codant pour la synucléine α dans des familles avec une maladie de Parkinson transmise selon le mode autosomique dominant. Cette première met en évidence de manière éclatante l'intervention de facteurs génétiques dans certaines formes de maladie de Parkinson. Elle constitue également une surprise, car c'est dans la maladie d'Alzheimer, et non dans la maladie de Parkinson, que l'implication de cette protéine était suspectée.

La maladie de Parkinson est, avec la maladie d'Alzheimer, le prototype des affections neurodégénératives dont l'étiologie, malgré de nombreuses hypothèses, reste une énigme. Il s'agit de maladies de révélation tardive caractérisées par la dégénérescence progressive et sélective de certaines populations neuronales, comme les neurones dopaminergiques de la substantia nigra dans la maladie de Parkinson. L'hypothèse de l'intervention de facteurs génétiques dans la maladie de Parkinson, longtemps suspectée par l'observation d'une agrégation familiale, a été renforcée depuis une dizaine d'années par la description de grandes familles avec un syndrome parkinsonien de transmission autosomique dominante. Cependant, le tableau clinique dans les formes autosomiques dominantes est souvent différent de celui de la forme dite « idiopathique ». La famille d'origine italienne décrite par Golbe *et al.* (Piscataway, NJ, USA) [2], se rapproche beaucoup de la forme idiopathique, à l'exception d'un début plus précoce, en moyenne à 48 ans et d'une évolution plus sévère. Surtout, l'exa-

men neuropathologique pratiqué chez deux de ses membres, révèle la présence de corps de Lewy, stigmate histopathologique de la maladie de Parkinson, dans la substantia nigra et d'autres régions du système nerveux. Dans cette famille, où la maladie de Parkinson s'exprime avec une pénétrance supérieure à 85 %, le locus responsable a été cartographié dans la région 4q21-q23 par analyse de liaison génétique [3]. Cette équipe a ensuite retenu le gène codant pour la synucléine α comme gène candidat en raison de sa localisation dans l'intervalle physique défini pour le locus. Une mutation faux-sens Ala53Thr a été détectée dans l'exon 4 du gène dans la famille italienne. Cette mutation crée un site de restriction qui a été détecté par PCR/digestion enzymatique chez tous les patients de la famille ainsi que dans trois familles grecques de taille plus modeste. En revanche, elle n'a été détectée ni chez 157 témoins, ni chez 52 patients italiens avec une maladie de Parkinson sporadique. Les auteurs concluent qu'il s'agit de la mutation causale. Cependant, l'acide aminé thréonine au codon 53 mis en évidence dans ces familles est également présent dans la séquence normale du rat et du canari. Les auteurs proposent que l'absence de phénotype chez ces animaux pourrait être due, entre autres, à une durée de vie trop courte pour voir apparaître les lésions neurodégénératives ou à l'absence d'hétérozygotie à ce codon. Ils omettent d'indiquer si la mutation se transmet avec le même haplotype pour des marqueurs flanquants dans l'ensemble des familles. Une telle situation serait compatible avec l'hypothèse que la substitution observée constitue simplement un polymor-

phisme rare, en déséquilibre de liaison avec la mutation causale. Bien que la totalité de la séquence codante de la synucléine α ait été analysée, l'hypothèse d'une mutation causale dans un gène adjacent n'est pas formellement écartée. La preuve fonctionnelle du caractère pathologique de la mutation rapportée manque et ne sera probablement pas facile à obtenir, même par la réalisation de modèles animaux.

Le gène codant pour la synucléine a été identifié chez le rat en 1991. Chez l'homme, c'est grâce à la caractérisation d'un peptide de 35 acides aminés, appelé *non-A β component of amyloid* (NAC), associé au peptide β amyloïde dans les plaques séniles de patients atteints de maladie d'Alzheimer, que le gène codant pour son précurseur, dont la séquence est homologue à celle de la synucléine du rat, a été cloné [4]. Outre la présence du peptide NAC dans les plaques séniles, des études *in vitro* confèrent à la synucléine α le statut de gène candidat pour la maladie d'Alzheimer. En effet, cette protéine se lie à la région hydrophobe du peptide A β et stimule son agrégation [5]. Ces résultats permettent de suspecter que la synucléine α joue un rôle dans le développement des dépôts d'amyloïde de la maladie d'Alzheimer. Malgré le lien fonctionnel établi entre synucléine α et maladie d'Alzheimer, l'étude récente de Campion *et al.* (Rouen) [6], portant sur 26 patients atteints de forme familiale de cette affection, n'a pas permis de détecter de mutation dans la séquence codante du gène. C'est finalement dans une autre maladie neurodégénérative que la synucléine α semble impliquée, et il reste à établir une relation entre la fonction de ce gène et la

maladie de Parkinson. La première étape sera d'établir si les corps de Lewy contiennent cette protéine. Une correspondance scientifique à *Nature* de Spillantini *et al.* [11] (Cambridge, GB et Philadelphie, PA, USA) vient en effet de prouver que les corps de Lewy étaient fortement marqués par un anticorps anti-synucléine α , non seulement dans un cas de maladie de Parkinson idiopathique, mais aussi dans un autre type de maladie neurologique dénommé «démence avec corps de Lewy». Ainsi, la maladie de Parkinson (familiale aussi bien qu'idiopathique) pourrait être considérée comme une «synucléinopathie», due soit à une mutation du gène de la synucléine α , soit, plus fréquemment, à d'autres mécanismes aboutissant à une agrégation anormale de cette protéine, qui pourrait également être provoquée par un autre type d'anomalie dans la «démence avec corps de Lewy». La distribution de la synucléine dans le cerveau coïncide avec celle des corps de Lewy. Qu'en est-il de sa fonction ? Des études réalisées chez le canari [7] suggèrent que l'homologue de la synucléine α , la synelfine, constitue une protéine présynaptique dont l'expression est réglée dans le circuit qui contrôle le chant durant la période critique d'apprentissage. La fonction normale de la synucléine α chez l'homme reste à élucider.

La mise en évidence du premier gène responsable d'une forme de maladie de Parkinson constitue un progrès considérable qui permettra

une véritable approche physiopathologique. Cependant, il ne s'agit probablement pas d'un gène majeur de la maladie de Parkinson. Deux études récentes ont permis d'exclure sa responsabilité dans la plupart des familles testées par analyse de liaison génétique [8, 9]. Par exemple, le locus du chromosome 4 a pu être formellement exclu dans 11 des 13 familles européennes analysées avec une maladie de Parkinson compatible avec une transmission autosomique dominante [9]. Dans les deux familles restantes, une liaison ne peut être formellement établie en raison du manque d'informativité des pedigrees. Cette situation peut être rapprochée de celle de la maladie d'Alzheimer avec une faible proportion de formes autosomiques dominantes, souvent de début précoce, dans lesquelles au moins trois gènes sont impliqués [10]. Le caractère monogénique de ces entités a évidemment facilité l'identification des gènes correspondants. Dans les autres formes, cas isolés ou formes familiales, l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E constitue un important facteur de risque mais ne rend pas compte de l'ensemble des patients. Nous saurons sans doute dans quelques années, si la comparaison est justifiée.

A.B.

1. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, John-

son WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045-7.

2. Golbe LI, Di Iorio G, Bonavita V, Miller DC, Duvoisin RC. A large kindred with autosomal dominant Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990; 27: 276-82.

3. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, Di Iorio G, Sanges G, Stenroos ES, Pho LT, Schaffer AA, Lazzarini AM, Nussbaum RL, Duvoisin RC. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science* 1996; 274: 1197-9.

4. Uéda K, Fukushima H, Masliah E, Xia Y, Iwai A, Yoshimoto M, Otero DAC, Kondo J, Ihara Y, Saitoh T. Molecular cloning of cDNA encoding and unrecognized component of amyloid in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11282-6.

5. Yoshimoto M, Iwai A, Kang D, Otero DAC, Xia Y, Saitoh T. NACP, the precursor protein of the non-amyloid β /A4 protein (A β) component of Alzheimer disease amyloid, binds A β aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9141-5.

6. Champion D, Martin C, Heilig R, Charbonnier F, Moreau V, Flaman JM, Petit JL, Hannequin D, Brice A, Frebourg T. The NACP/synucléine gene: chromosomal assignment and screening for alterations in Alzheimer's disease. *Genomics* 1995; 26: 254-7.

7. George JM, Jin H, Woods WS, Clayton DF. Characterization of a novel protein regulated during the critical period for song learning in the zebra finch. *Neuron* 1995; 15: 361-72.

8. Scott WK, Stajich JM, Yamaoka LH, Speer MC, Vance JM, Roses AD, Pericak-Vance MA, Deane Laboratory Parkinson's Disease Research Group. Genetic complexity and Parkinson's disease. *Science* 1997; 277: 387-8.

9. Gasser T, Müller-Myhsok B, Wszolek ZK, Dürr A, Vaughan JR, Bonifati V, Meo G, Bereznaï B, Oehlmann R, Agid Y, Brice A, Wood N. Genetic complexity and Parkinson's disease. *Science* 1997; 277: 388-9.

10. Champion D, Brice A, Hannequin D, Frebourg T, Martinez M, Agid Y, Clerget-Darpoux F. Les facteurs génétiques dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer. *Med Sci* 1996; 12: 723-31.

11. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. α -synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388: 839-40.

LE COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

a été créé en 1983 par le président de la République et est désormais inscrit dans la loi. Il rassemble une quarantaine de membres venant d'horizons très variés, qui réfléchissent aux dangers que les avancées de la science peuvent susciter. Organisme purement consultatif, sa mission est de « donner des avis sur les problèmes éthiques soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé et de publier des recommandations sur ces sujets ».

- Le Comité souhaitant participer à l'information du public et de toutes les professions intéressées publie, chaque trimestre, « **Les Cahiers du Comité consultatif national d'éthique** ».
- Chaque numéro des « **Cahiers du Comité** » est centré sur un thème ayant fait l'objet d'un avis récent du Comité. Il diffuse le texte intégral de l'avis accompagné de son rapport. Il présente une bibliographie, une étude de la situation à l'étranger et de libres propos d'intervenants extérieurs au Comité. Cette présentation des travaux du Comité faisant place à des données internationales, à de libres opinions permet d'avoir une appréciation plus globale des problèmes abordés.

L'abonnement aux « Cahiers du Comité consultatif national d'éthique » (4 numéros par an) est de 185 F.

Pour tout renseignement, s'adresser à madame Anne Bernard au Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, 71, rue Saint-Dominique, 75007 Paris. Tél. : 01 44 42 48 52/53 - Fax : 01 44 42 48 48.