

LRRK2, un gène de la famille ROCO impliquée dans la maladie de Parkinson

Suzanne Lesage, Anne-Louise Leutenegger, Alexis Brice

> La maladie de Parkinson (MP) est une affection neurodégénérative progressive, comportant cliniquement la triade bradykinésie, rigidité et tremblement au repos. La prévalence de cette maladie dépasse 2 % chez les personnes âgées de plus de 65 ans. La MP est caractérisée par la perte massive et préférentielle des neurones dopaminergiques de la *substantia nigra pars compacta*, le plus souvent associée à des inclusions cytoplasmiques éosinophiles, les corps de Lewy, présents dans les neurones survivants. L'identification de rares familles dans lesquelles la MP ségrègeait selon un mode mendélien a permis d'énormes progrès dans la compréhension de la physiopathologie de cette maladie, notamment grâce à l'identification et à la caractérisation des gènes responsables de ces formes monogéniques. Le gène *LRRK2* (*leucine-rich repeat kinase 2*) est le dernier-né de cette liste croissante de gènes.

Le gène *LRRK2*, localisé sur le chromosome 12 initialement dans une famille japonaise [1], a été identifié récemment par deux groupes indépendants [2, 3] qui ont rapporté six mutations faux-sens différentes (Figure 1). La plupart de ces mutations sont rares, à l'exception de la mutation Arg144Gly commune aux familles parkinsoniennes d'origine basque [2], d'où le nom de « Dardarine » donné initialement à *LRRK2*, du mot basque *dardara* signifiant « tremblement ». Le gène de 144 kb qui code *LRRK2*, est constitué de 51 exons et s'exprime dans différents tissus, y compris le système nerveux central. La protéine de 2 527 aci-

des aminés appartient à la superfamille de protéines appelées ROCO qui sont des Ras/GTPases. À côté des deux domaines ROC (*Ras of complex proteins*) et COR (*C-terminal of Roc*), communs à toutes les protéines de cette superfamille, on trouve aussi d'autres domaines fonctionnels conservés : 12 répétitions riches en leucine (LRR) et un domaine WD40. *LRRK2* possède aussi un domaine tyrosine kinase (MAPKKK pour *mitogen activated protein kinase kinase kinase*). L'importance de *LRRK2* dans l'étiologie de la MP a été soulignée récemment par l'identification d'une mutation fréquente, Gly2019Ser,

S. Lesage, A.L. Leutenegger : Inserm U.679 (anciennement U.289), Laboratoire de neurologie et thérapeutique expérimentale.
A. Brice : Inserm U.679 (anciennement U.289), Laboratoire de neurologie et thérapeutique expérimentale, Département de génétique, cytogénétique et embryologie, Fédération de neurologie, UFR Pierre et Marie Curie. Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.

brice@ccr.jussieu.fr

dans l'exon 41, décrite dans des formes familiales de MP, présentant une transmission autosomique dominante. Alors que sa fréquence varie de 3 % à 6 % dans des cas familiaux de MP, originaires d'Europe [4-7], elle atteint plus de 40 % chez des patients d'origine nord-africaine [7]. En revanche, elle semble être très rare dans la population asiatique (< 0,1 %)

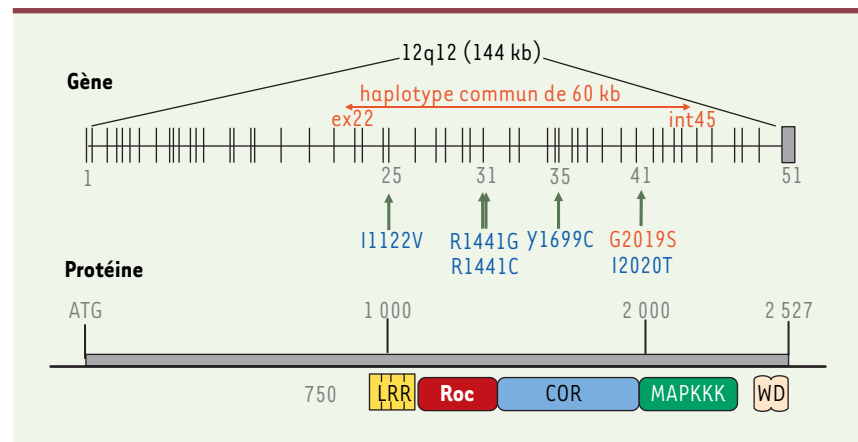


Figure 1. Le gène qui code LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2) est localisé sur le chromosome 12 en q12. Il s'étend sur une région de 144 kb et contient 51 exons. La localisation exonique de toutes les mutations pathogéniques identifiées par le groupe de Paisan-Ruiz *et al.* [2] et de Zimprich *et al.* [3], ainsi que la mutation la plus fréquente de *LRRK2*, G2019S (en rouge) sont indiquées. Toutes ces mutations sont localisées dans les domaines fonctionnels prédits de la protéine *LRRK2* : LRR (*leucine rich repeat*) ; ROC (*Ras of complex proteins*) ; COR (*C-terminal of Roc*) ; MAPKKK (*mitogen activated protein kinase kinase kinase*). L'haplotype commun partagé par les porteurs de la mutation Gly2019Ser (en rouge) s'étend sur une région minimale de 60 kb limitée par des marqueurs situés dans l'exon 22 et l'intron 45 du gène codant *LRRK2*.

[8] (Tableau I). De façon intéressante, la mutation Gly2019Ser est également détectée chez 1 % à 2 % des cas apparemment sporadiques [9], représentant la mutation la plus commune, identifiée jusqu'à présent dans la MP. L'analyse de familles avec cette mutation suggère l'existence d'une pénétrance incomplète, dépendante de l'âge, ce qui remet en cause la distinction entre cas familiaux et cas apparemment sporadiques de la MP. De même, ce phénomène pourrait également expliquer la présence de quelques rares témoins sains, sans histoire familiale connue de la maladie et porteurs de la mutation Gly2019Ser [7] parmi les milliers de témoins sains testés.

Les porteurs de la mutation Gly2019Ser de LRRK2 partagent un même haplotype, suggérant un effet fondateur unique. En typant 21 marqueurs dans la région 12q12, comprenant 17 marqueurs de type microsatellite et 4 SNP (*single nucleotide polymorphism*) intragéniques, dans 13 familles américaines et européennes porteuses de la mutation Gly2019Ser, l'équipe de Kachergus [6] a identifié un haplotype commun s'étendant sur une région de 145-154 kb. Notre étude, portant sur 13 autres familles d'origine

européenne et nord-africaine, a permis de réduire cette région à 60 kb et de retrouver non seulement cet effet fondateur dans d'autres pays européens, mais aussi de l'étendre à l'Afrique du nord (Figure 1). En combinant nos données à celles de Kachergus, nous avons pu dater l'origine de cette mutation au XIII^e siècle [10]. Ces observations sont d'une grande importance car, contrairement au concept initial, elles montrent que même les formes tardives de MP ont une composante génétique non négligeable.

En raison de la forte prévalence des mutations identifiées dans le gène et en particulier de la mutation Gly2019Ser dans l'exon 41, LRRK2 est d'une importance majeure, à la fois pour le diagnostic moléculaire et le conseil génétique chez des patients ayant une histoire familiale de MP, et voire même chez des cas apparemment isolés. Lorsque les paramètres de transmission, en particulier la pénétrance, seront mieux connus, il sera alors possible de répondre à des demandes de tests présymptomatiques émanant d'apparentés de porteurs de la mutation.

Cependant, le rôle pathogène de LRRK2 reste à élucider, en particulier le caractè-

re de dominance observé pour les mutations de ce gène. En effet, les rares porteurs homozygotes de la mutation Gly2019Ser ont un phénotype identique à celui des porteurs hétérozygotes, ce qui n'est en faveur ni d'un mécanisme de gain de fonction, ni de celui d'une perte de fonction [7].

Enfin, une autre caractéristique des porteurs de mutations de LRRK2 est le phénotype associé. Bien que le tableau clinique ressemble à celui d'un syndrome parkinsonien typique, l'âge de début de la maladie est remarquablement variable, allant de 35 à 78 ans. La neuropathologie des cas avec mutations de LRRK2 est très polymorphe, allant d'une dégénérescence pure de la *substantia nigra* sans corps de Lewy à une accumulation d' α -synucléine sous forme de corps de Lewy limités au tronc cérébral ou s'étendant dans le cortex en passant par des cas avec accumulation de protéine tau. Ces observations remettent ainsi en cause les critères de diagnostic neuropathologique de la MP et le rôle des inclusions intracytoplasmiques dans la dégénérescence des neurones de la *substantia nigra*. Ainsi, la grande variabilité clinique et neuropathologique associée

Références	Cas familiaux			Cas sporadiques				
	Origine	N total	N Porteurs Gly2019Ser	Fréquence* Gly2019Ser	Origine	N total	N porteurs Gly2019Ser	Fréquence* Gly2019Ser
[4]	Caucasiens ^a	767	34 HTZ, 1 HMZ	4,7 %				
[5]	Italiens, Brésiliens, Portugais	61	4 HTZ	6,6 %				
[7]	Européens	174	5 HTZ	2,9 %				
[7]	Africains du Nord	17	6 HTZ, 1 HMZ	47,0 %				
[6]	Caucasiens ^a , Européens, Asiatiques	248	7 HTZ	2,8 %	Norvégiens, Irlandais, Polonais	806	6 HTZ	0,7 %
[9]					Caucasiens ^b	482	8 HTZ	1,7 %
[8]					Asiatiques	675		< 0,1 %
Total		1 267	56 HTZ, 2 HMZ	4,4 %		1 963	14 HTZ	0,7 %

Tableau I. Fréquence de la mutation Gly2019Ser (exon 41 du gène codant pour LRRK2) dans les formes familiales et sporadiques de la maladie de Parkinson. HTZ : hétérozygote ; HMZ : homozygote. ^aAmérique du Nord ; ^bAngleterre ; *Fréquence allélique de la mutation Gly2019Ser.



aux mutations de *LRRK2* suggère que l'altération d'une même voie métabolique peut conduire à une dégénérescence neuronale qui peut revêtir des caractères histopathologiques très différents. ♦

LRRK2: a gene belonging to the ROCO family is implicated in the Parkinson's disease

RÉFÉRENCES

1. Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, et al. A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Ann Neurol* 2002; 51 : 296-301.
2. Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004; 44 : 595-600.
3. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004; 44 : 601-7.
4. Nichols WC, Pankratz N, Hernandez D, et al. Genetic screening for a single common LRRK2 mutation in familial Parkinson disease. *Lancet* 2005; 365 : 410-2.
5. Di Fonzo A, Rohé CF, Ferreira J, et al. A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365 : 412-5.
6. Kachergus J, Mata IF, Hulihan M, et al. Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal dominant Parkinsonism: evidence of a common founder across European populations. *Am J Hum Genet* 2005; 76 : 672-80.
7. Lesage S, Ibanez P, Lohmann E, et al. The G2019S LRRK2 mutation in French and North African families with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005 (sous presse)
8. Tan EK, Shen H, Tan LC, et al. The G2019S LRRK2 mutation is uncommon in an Asian cohort of Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 2005; 384 : 327-9.
9. Gilks WP, Abou-Sleiman P, Gandhi S, et al. A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365 : 415-6.
10. Lesage S, Leutenegger AL, Ibanez P, et al. LRRK2 haplotype analyses in European and North-African families with Parkinson's disease: a common founder for the G2019S mutation dating from the 13th century. *Am J Hum Genet* 2005; 77 : 330-2.

NOUVELLE

Petits ARN C/D et syndrome de Prader-Willi

Patrice Vitali, Jérôme Cavaille

Laboratoire de Biologie moléculaire
des eucaryotes, LBME-CNRS UMR
5099-IFR 109, Université Paul
Sabatier, 118, route de Narbonne,
31062 Toulouse Cedex, France.
cavaille@ibcg.biotoul.fr

► Un très grand nombre d'ARN non traduits en protéines, généralement désignés sous le terme d'ARN non codants (ou ARNnc), ont récemment été identifiés aussi bien chez les eucaryotes que chez les procaryotes. Alors que la fonction de la majorité d'entre eux reste énigmatique, certains sont impliqués dans des mécanismes moléculaires fondamentaux tels que l'organisation et la stabilité des génomes, le contrôle transcriptionnel et post-transcriptionnel de l'expression des gènes, la régulation de la traduction et l'activité des protéines [1]. Leur implication dans des pathologies humaines commence aussi à émerger, avec notamment les ARN de la télomérase et de l'endonucléase MRP impliqués respectivement dans la dyskérotose congénitale et la chondrodysplasie métaphysaire récessive ou les microARN dans les processus d'oncogenèse... Les ARN C/D représentent une grande famille d'ARNnc comprenant environ une

centaine de membres identifiés à ce jour chez les mammifères. La plupart des ARN C/D interagissent avec d'autres ARN cellulaires et dirigent l'ajout d'une méthylation en 2'-O-ribose sur certaines positions nucléotidiques. La reconnaissance de l'ARN cible se fait grâce à de longs segments antisens situés en amont d'un motif consensus retrouvé chez tous les ARN C/D, appelé boîte D (ou D'). La formation des appariements ARN C/D-ARN cible exerce un rôle de guides en spécifiant de manière très précise le nucléotide à modifier. En effet, le nucléotide modifié sur l'ARN cible est toujours apparié au 5^e nucléotide en amont de la boîte D/D' (Figure 1A). Chez les eucaryotes, ces petits ARN s'accumulent dans deux compartiments distincts du noyau : d'une part, dans le nucléole au sein duquel ils modifient l'ARN ribosomique (ARNr) et le snARN U6 du splicéosome (on parle de *small nucleolar ARN*,

snoARN); d'autre part, dans les corps de Cajal au sein duquel ils modifient les snARN U1, U2, U4, U5 du splicéosome (on parle de *small cajal specific ARN*, scaARN). La fonction des groupements méthyles reste encore mal comprise mais de telles modifications chimiques, en modulant la structure de l'ARN cible, pourraient réguler la fonction des ribosomes et du splicéosome [2, 3]. Chez l'homme, le locus 15q11-q13 est soumis à l'empreinte génomique parentale, un phénomène épigénétique qui se traduit par une expression mono-allélique de certains gènes en fonction de l'origine parentale du chromosome qui les porte [4]. Cette portion du chromosome 15 héberge le gène *UBE3A* actif sur l'allèle maternel ainsi que *MKRN3*, *Magel2*, *NDN*, *SNURF-SNRPN*, les gènes des ARN C/D (notamment *HBII-85* et *HBII-52* répétés en tandem) qui, eux, ne sont exprimés uniquement qu'à partir de