



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

l'allèle paternel (Figure 1B). Les gènes des ARN C/D affichent un profil d'expression spécifique de certains tissus avec une forte expression dans le cerveau. Par ailleurs, ces ARN C/D ne présentent pas de complémentarités évidentes avec les ARNr ou les snARN du spliceosome. Ce sont des « ARN C/D orphelins » dont les ARN cibles restent à identifier [5].

La portion chromosomique 15q11-q13 est associée à une maladie orpheline : le syndrome de Prader-Willi (PWS) qui se caractérise par de multiples phénotypes complexes dont, notamment, une hypotonie néonatale, des difficultés d'apprentissage et de graves troubles du comportement comme la recherche

permanente de nourriture, qui conduit dans la plupart des cas à une obésité sévère [6]. La majorité des patients PWS (75-80 %) présente une large délétion paternelle de la portion 15q11q13 indiquant que la perte de l'expression d'un (ou de plusieurs) gène(s) exprimés à partir de l'allèle paternel joue un rôle majeur dans l'apparition de cette maladie. À ce jour, l'identité formelle de ce (ces) gène(s) est inconnue. L'étude de patients PWS présentant de rares réarrangements chromosomiques ainsi que celle de modèles murins de cette pathologie ont néanmoins permis la caractérisation d'une région génomique minimale susceptible de contenir un (des) gène(s)

candidat(s). À ce jour, dans l'intervalle incriminé qui est situé entre le gène *SNRPN* et ceux de l'ARN HBII-52, les seuls gènes identifiés sont les gènes des ARN C/D HBII-85 (Figure 2B). En conséquence, bien que la fonction de HBII-85 reste à élucider, la perte de l'expression de cet ARN C/D pourrait être à l'origine de l'apparition du syndrome de Prader-Willi [4, 7-9].

De manière remarquable, l'ARN C/D HBII-52 possède une longue complémentarité conservée de 18 nt avec un ARN messager spécifique du cerveau codant pour un récepteur de la sérotonine : le variant 5-HT2c [5]. Ce récepteur transmembranaire – couplé à la protéine G – est impliqué notamment dans le contrôle de l'appétit et de l'humeur. Le pré-ARNm 5-HT2c subit 5 événements d'édition de type « A vers I » qui transforment de manière sélective 5 adénosines en inosines (Figure 2). Au cours de la traduction, les inosines sont reconnues par le ribosome comme des guanosines. Par conséquent, l'information génétique contenue dans l'ARNm édité diffère de celle d'un ARNm non édité. Ces événements d'édition ne sont pas neutres mais permettent la production à partir d'un même gène de divers isoformes protéiques présentant différentes affinités de couplage avec la protéine G (pour revue, voir [10]). Étonnamment, le nucléotide potentiellement 2'-O-méthylé par HBII-52 est précisément l'un des sites d'édition – le site C – qui joue un rôle crucial dans la transduction du signal par la sérotonine [11] (Figure 2A). Bien qu'une preuve formelle *in vivo* de la fonction de HBII-52 reste à établir, nous avons récemment montré que l'expression de ce petit ARN inhibe spécifiquement la désamination de l'adénosine au site C [12]. Ainsi, nous proposons que HBII-52 réduit l'efficacité de l'édition à ce site et module ainsi les propriétés de couplage du récepteur (Figure 2B). L'ARN C/D HBII-52 n'apparaît pas jouer un rôle majeur dans l'étiologie du syndrome PW puisque des individus portant une délétion paternelle couvrant la tota-

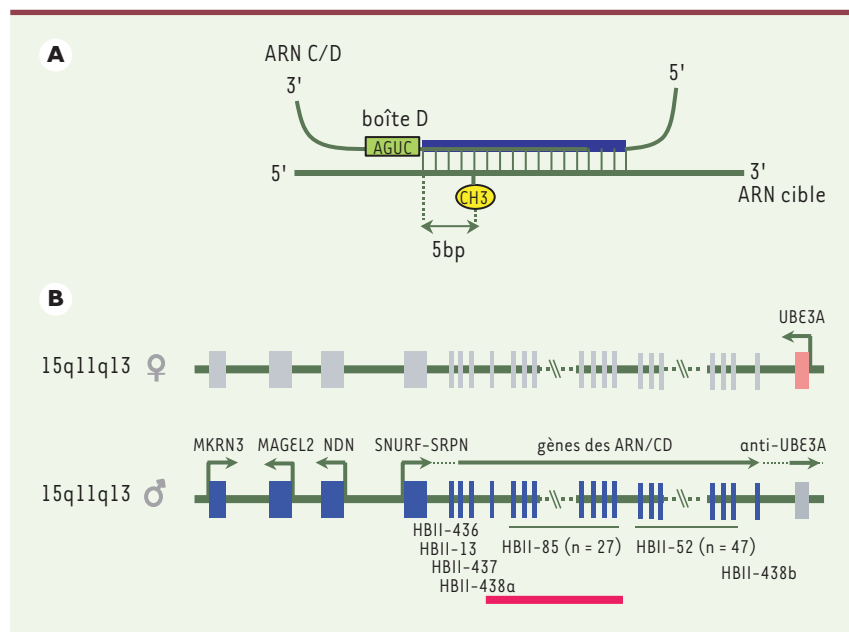


Figure 1. A. Structure canonique de l'appariement d'un ARN C/D avec son ARN cible. Les ARN C/D possèdent, en amont de leur boîte D (rectangle vert), une région de complémentarité (rectangle bleu) avec leur ARN cible et guident une méthylation en 2'-O-ribose (ovale jaune) sur le nucléotide systématiquement apparié au 5^e nucléotide en amont de la boîte D. **B. Organisation génomique du locus humain 15q11q13 (~ 3 Mbases).** Les gènes à expression paternelle *MKRN3* (*Makorin Ring Finger 3*), *Magel-2* (*Magel-like 2*), *NDN* (*Necdin*), *SNURF-SRPN* (*SNRPN upstream reading frame-small ribonucleoprotein N*), les gènes des ARN C/D (*HBII-52*, *-85*, *-13*, *436*, *437*, *438a* et *438b*) sont représentés par des rectangles bleus alors que le gène à expression maternelle *UBE3A* (ubiquitine ligases 3A) est représenté par un rectangle rose. Le sens de la transcription est indiqué par des flèches et les gènes mis en silence sur chaque chromosome sont coloriés en gris. Le gène *SNURF-SRPN* semble transcrit en un large ARN engendrant les protéines SNURF, SNRPN, les ARN C/D et anti-UB3A (ARN antisens à UBEA3). La région génomique critique pour l'apparition de PWS susceptible de contenir un gène-candidat est soulignée en rouge.

lité des gènes *HBII-52* ne présentent aucun symptôme clinique évident [13]. En revanche, il n'est pas formellement exclu que la perte de sa fonction, associée à celle d'un autre gène du locus

15q11q13 (*HBII-85*, par exemple), contribue aussi à certains aspects du syndrome de PW. ♦

Small RNA C/D and Prader-Willi syndrome

RÉFÉRENCES

1. Huttenhofer A, Schattner P, Polacek N. Non-coding RNAs: hope or hype? *Trends Genet* 2005 ; 21 : 289-97.
2. Kiss T. Small nucleolar RNAs: an abundant group of noncoding RNAs with diverse cellular functions. *Cell* 2002 ; 109 : 145-8.
3. Kiss T. Biogenesis of small nuclear RNPs. *J Cell Sci* 2004 ; 117 : 5949-51.
4. Reik W, Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet* 2001 ; 2 : 21-32.
5. Cavaille J, Buiting K, Kieffmann M, et al. Identification of brain-specific and imprinted small nucleolar RNA genes exhibiting an unusual genomic organization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 14311-6.
6. Nicholls RD, Knepper JL. Genome organization, function, and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001 ; 2 : 153-75.
7. Ding FY, Prints MS, Dhar DK, et al. Lack of *Pwcr1/MBII-85* snoRNA is critical for neonatal lethality in Prader-Willi syndrome mouse models. *Mamm Genome* 2005 ; 16 : 424-31.
8. Gallagher RC, Pils B, Albalwi M, et al. Evidence for the role of *PWCR1/HBII-85 C/D* box small nucleolar RNAs in Prader-Willi syndrome. *Am J Hum Genet* 2002 ; 71 : 669-78.
9. Schule BM, Albalwi E, Northrop DI, et al. Molecular breakpoint cloning and gene expression studies of a novel translocation t(4;15)(q27;q11.2) associated with Prader-Willi syndrome. *BMC Med Genet* 2005 ; 6 : 18.
10. Bass BL. RNA editing by adenosine deaminases that act on RNA. *Annu Rev Biochem* 2002 ; 71 : 817-46.
11. Burns CM, Chu H, Rueter SM, et al. Regulation of serotonin-2C receptor G-protein coupling by RNA editing. *Nature* 1997 ; 387 : 303-8.
12. Vitali P, Basyuk E, Le Meur E, et al. ADAR2-mediated editing of RNA substrates in the nucleolus is inhibited by C/D small nucleolar RNAs. *J Cell Biol* 2005 ; 169 : 745-53.
13. Runte MR, Varon D, Horn B, et al. Exclusion of the C/D box snoRNA gene cluster *HBII-52* from a major role in Prader-Willi syndrome. *Hum Genet* 2005 ; 116 : 228-30.

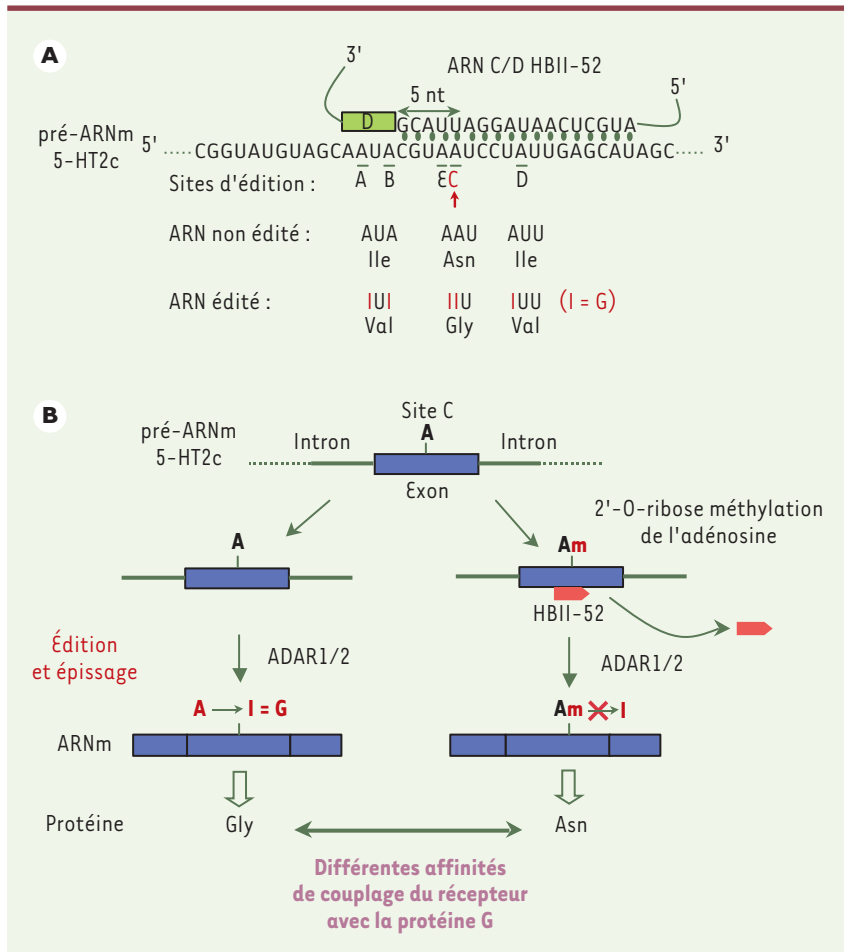


Figure 2. A. Appariement potentiel entre l'ARN C/D HBII-52 et le pré-ARNm 5-HT2c. HBII-52 possède un segment antisens de 18 paires de base avec l'ARNm codant pour le récepteur 5-HT2c. Le nucléotide potentiellement méthylé en 2'-O-ribose est le site d'édition C (flèche rouge). Les 5 adénosines éditées dans l'ARNm 5-HT2c sont soulignées. Les séquences d'acides aminés d'un récepteur provenant d'un ARNm non édité ou complètement édité sont indiquées. **B. Un rôle de l'ARN HBII-52 dans la régulation de l'édition du pré-ARNm 5-HT2c.** À gauche : l'édition de l'ARN 5-HT2c catalysée par les désaminases ADAR1 et ADAR2 prend place au niveau du pré-ARNm (avant épissage). Après épissage, l'ARNm est exporté dans le cytoplasme et les inosines introduites aux sites A-E sont décodées par le ribosome comme des guanosines et les isoformes protéiques ainsi synthétisées présentent des affinités de couplages différentielles pour la protéine G, notamment ceux édité au site C. Ainsi, l'édition de l'ARN module la voie de transduction sérotoninergique. À droite (modèle) : l'ARN C/D HBII-52 (symbolisé par une flèche rouge) guide une méthylation en 2'-O-ribose sur l'adénosine du site C d'édition (Am). La présence du groupement méthyle inhibe la désamination de ce nucléotide en inosine et ainsi HBII-52 permettrait une modulation fine des propriétés de couplage du récepteur 5-HT2c.