

Parkinson et Alzheimer: décryptages en cours

Différentes organisations impliquées dans le décryptage génétique de ces deux affections dégénératives que sont les maladies de Parkinson et d'Alzheimer viennent de faire part de deux nouvelles importantes. De quoi s'agit-il?

Parkinson

Des chercheurs américains et européens réunis au sein d'un consortium international sur l'étude génomique de cette affection ont identifié onze régions génomiques de susceptibilité (dont cinq nouvelles) au terme d'une méta-analyse publiée en ligne sur le site du *Lancet*.¹ Ce travail a été mené sous l'égide de l'International Parkinson Disease Genomics Consortium (Etats-Unis, Royaume-Uni, Allemagne, France, Pays-Bas, Islande) avec la participation, en France, des équipes dirigées par Alexis Brice (Cnrs, Inserm, Centre de recherche de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, Paris) et Maria Martinez (Inserm).

On sait que la maladie de Parkinson se caractérise notamment par une perte progressive des neurones dopaminergiques et une accumulation intraneuronale localisée de «corps de Lewy». Longtemps cette affection fut tenue pour avoir une origine essentiellement environnementale. Or il faut désormais compter avec l'identification, durant cette dernière décennie, d'au moins treize loci et neuf gènes (soit *Parkine*, *PINK1*, *DJ-1*, *ATP13A2*, *SNCA*, *UCHL1*, *LRRK2*, *GIGYF2* et *Omi/HTRA2*) impliqués dans des formes rares (monogéniques) de la maladie de Parkinson; soit la démonstration qu'il faut également compter avec l'implication de facteurs génétiques dans la physiopathologie de cette maladie.

«De manière intéressante, certains des gènes impliqués dans les formes monogéniques de la maladie de Parkinson, tels que *SNCA* et *LRRK2*, sont aussi des facteurs de risque dans des cas sporadiques, formes les plus communes de la maladie, résume-t-on en France auprès de l'Inserm. Depuis 2007, plusieurs études d'association à grande échelle menées chez des cas parkinsoniens et des témoins appariés, d'origines géographiques diverses, ont permis d'identifier au moins six régions chromosomiques contenant les gènes *MAPT*, *SNCA*, *HLA-DRB5*, *BST1*, *GAK*

et *LRRK2*. Parmi elles, cinq études d'associations indépendantes ont été réalisées aux Etats-Unis et en Europe, portant sur un total de 5333 patients parkinsoniens et 12019 témoins et couvrant quelque 7,7 millions de variants génétiques.»

Les nombreuses données issues de ces études à large échelle viennent donc de faire l'objet d'une méta-analyse. Les régions génomiques les plus significativement associées à la maladie de Parkinson ont d'autre part été retrouvées dans une population indépendante constituée de 7053 patients parkinsoniens et 9564 témoins, ce qui valide les données de cette méta-analyse. Cette dernière a abouti à l'identification de cinq nouvelles régions chromosomiques (*ACMSD*, *STK39*, *MCCC1/LAMP3*, *SYT11* et *CCDC62/HIP1R*), résultat qui vient s'ajouter à la confirmation des régions génomiques déjà connues.

Plus précisément, les variants des gènes *MAPT* et *SNCA* sont, à eux seuls, impliqués dans près de 30% du risque de survenue d'une maladie de Parkinson. Les auteurs de ce travail ont également évalué la distribution et les effets cumulés des facteurs de susceptibilité associés aux onze régions chromosomiques incriminées dans la population générale. Résultat: les 20% des personnes qui présentent le plus grand nombre de facteurs de susceptibilité ont 2,5 fois plus de

risque de développer la maladie que les porteurs d'un faible nombre de facteurs de susceptibilité.

Les auteurs de la publication du *Lancet* estiment que leurs travaux précisent – et ce pour la première fois – l'importance du rôle des facteurs génétiques de risque parkinson-



nien dans la population générale. L'identification de ces facteurs génétiques impliqués dans les formes les plus communes de cette affection devrait, selon eux, permettre d'une part des avancées importantes dans la compréhension de la physiopathologie et, d'autre part, d'aider au développement d'outils diagnostiques et pronostiques.

Alzheimer

On vient d'annoncer le lancement de ce qui est présenté comme «la première collaboration internationale sur la génétique de la maladie d'Alzheimer»: «International Genomics of Alzheimer's Project» (IGAP) ou «Projet international de génomique de l'Alzheimer». Objectif: découvrir et cartographier l'ensemble des gènes de susceptibilité à la maladie d'Alzheimer. Les travaux menés dans le cadre de cette collaboration internationale le seront pour l'essentiel au sein d'universités européennes et nord-américaines; quatre consortiums parmi les plus en pointe dans la recherche sur la génétique de la maladie d'Alzheimer sont concernés: l'European Alzheimer's Disease Initiative; l'Alzheimer's Disease Genetics Consortium (Etats-Unis); le Genetic and Environmental Risk in Alzheimer's Disease (Royaume-Uni) ainsi que

Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology dirigé par le Dr Sudha Seshadri (Université de Boston).

«Ces travaux sont extrêmement importants, parce qu'ils font progresser notre ca-

... leurs travaux précisent l'importance du rôle des facteurs génétiques de risque parkinsonien dans la population générale ...

pacité à détecter et traiter la maladie d'Alzheimer, soulignent les responsables de cet ambitieux projet. L'identification des gènes qui contribuent au risque de survenue d'une maladie d'Alzheimer et qui influencent la progression de cette maladie nous aidera à découvrir les causes de la maladie, à identifier des protéines et d'autres nouvelles cibles pour le développement de médicaments et à proposer des méthodes de dépistage génétique des personnes qui présentent le plus de risque de développer un Alzheimer, lorsque des mesures préventives seront disponibles.» La création de l'IGAP permet donc de rassembler une base de données qui inclut les données génétiques de plus de 40000 personnes. Les responsables de cette initiative fédératrice prévoient de présenter leurs

premiers résultats lors de la conférence internationale sur la maladie d'Alzheimer qui se tiendra en juin prochain à Paris.

Selon le dernier «Rapport mondial sur la maladie d'Alzheimer»,² plus de 35 millions de personnes dans le monde sont touchées par cette affection, ce chiffre devant atteindre 65,7 millions en 2030 et 115,4 millions en 2050. Toujours selon ce rapport, le coût total de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées dans le monde est aujourd'hui estimé à 450 milliards d'euros.

Jean-Yves Nau
jeanyves.nau@gmail.com

¹ Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: A meta-analysis of genome-wide association studies. www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2810%2962345-8/abstract

² www.alz.co.uk/research/worldreport/