



HAL
open science

De la stimulation cérébrale profonde à l'étude physiopathologique de certaines formes génétiques de la Maladie de Parkinson

Clémence Simonin

► **To cite this version:**

Clémence Simonin. De la stimulation cérébrale profonde à l'étude physiopathologique de certaines formes génétiques de la Maladie de Parkinson. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2011. Français. NNT : 2011LIL2S032 . tel-00988248

HAL Id: tel-00988248

<https://theses.hal.science/tel-00988248>

Submitted on 7 May 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE II

FACULTE DE MEDECINE

THESE DE DOCTORAT D'UNIVERSITE

En Aspects Moléculaires et Cellulaires de la Biologie, Spécialité Neurosciences

Présentée par

Clémence Simonin

**DE LA STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE À L'ÉTUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE
DE CERTAINES FORMES GÉNÉTIQUES DE LA MALADIE DE PARKINSON**

Présentée le 9 novembre 2011, devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Pierre Césaró
Madame le Docteur Cristine Alves Da Costa
Monsieur le Docteur Hervé Tricoire
Monsieur le Professeur Alain Destée
Madame le Docteur Marie-Christine Chartier-Harlin
Monsieur le Professeur Bernard Sablonnière

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Directeur de thèse
Examinatrice
Président du jury

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont aidée dans la réalisation de ce travail.

En premier lieu je tiens à exprimer ma très grande et sincère reconnaissance à mon directeur de thèse et chef de service, le Professeur Alain Destée, qui m'a orientée et soutenue depuis mes débuts en neurologie, et qui m'a toujours accordé sa confiance, y compris à des moments difficiles.

Un grand merci également au Dr Marie-Christine Chartier-Harlin (directeur de recherche dans notre unité), qui m'a courageusement guidée dans la jungle des voies de signalisation et initiée à la bioinformatique, et a montré une disponibilité et une patience dont j'ai peut-être parfois un tout petit peu abusé...

Mes remerciements s'adressent ensuite au Dr Cristine Alves da Costa (directeur de recherche à l'Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire de Valbonne) et au Pr Pierre Césaró (professeur de neurologie au CHU Henri Mondor de Créteil), rapporteurs de cette thèse, ainsi qu'au Dr Hervé Tricoire (directeur de recherche dans le laboratoire de génétique du stress et du vieillissement normal et pathologique à l'université Paris Diderot), examinateur, qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger mon travail. Leurs commentaires et critiques me sont d'autant plus précieux qu'ils viennent d'horizons différents.

Je remercie le Pr Bernard Sablonnière (responsable de l'Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire du CHRU de Lille) pour sa collaboration dynamique et fructueuse sur la partie génétique de cette thèse, et pour me faire l'honneur d'être membre du jury.

Des remerciements particuliers au Dr Eugénie Mutez, qui a très largement contribué à cette thèse, puisque c'est elle qui a prélevé les patients SCA2 et supervisé la réalisation des puces ; son aide a aussi été précieuse pour l'analyse des puces et la rédaction du manuscrit.

Un grand merci aussi au Dr Alexandre Kreisler qui m'a soutenue et encouragée, et sur qui je sais pouvoir compter dans la difficulté.

Je remercie mes collègues neurologues qui m'ont aidée et encouragée au cours de la réalisation de ce travail et qui ont participé à l'évaluation des patients parkinsoniens stimulés.

Je remercie les membres de l'équipe 6 du JPARC, notamment Aurélie Duflot, pour sa grande efficacité, ainsi que Martin Figeac, responsable de la plateforme de génomique fonctionnelle et structurale, pour son aide sur les outils bioinformatiques.

Enfin, merci à mon compagnon François pour m'avoir encouragée, écoutée, supportée, suppléée ; merci à ma fille Judith pour me faire instantanément oublier tous mes soucis (Ca y est maman a fini de t'avoir, on peut aller au pa'c!) ; merci à toute ma famille pour sa discrète sollicitude, on peut désormais prononcer le mot « thèse » devant moi...

*Ce travail a été réalisé au sein de l'unité UMR 837 INSERM - JPArc Equipe 6
« Evénements moléculaires associés aux stades précoces de la maladie de Parkinson »
dirigée par le Professeur Alain Destée*

Ce travail a donné lieu aux publications et communications suivantes :

Publications

C Simonin, M Tir, D Devos, A Kreisler, K Dujardin, J Salleron, A Delval, S Blond, L Defebvre, A Destée, P Krystkowiak. Reduced levodopa-induced complications after 5 years of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a second honeymoon. *J Neurol.* 2009 Oct;256(10):1736-41

Communications orales

C Simonin*, E Mutez*, B Sablonnière, A Duflot, M Figeac, F Leprêtre, L Defebvre, A Kreisler, C Vanbesien, D Devos, B Frigard, A Destée, MC Chartier-Harlin. Transcriptome profiling of blood mononuclear cells from SCA2 patients according to cerebellar or parkinsonian phenotypes. 63rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Hawaiï 2011.

*: participation égale

Communications affichées

C Simonin, P Krystkowiak, M Tir, D Devos, A Kreisler, K Dujardin, F Cassim, S Blond, L Defebvre, A Destée. Long-term efficacy of STN-DBS in advanced Parkinson's disease: five-year follow-up and predictive factors. The *Movement Disorder Society's International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders*, Kyoto 2006.

C Simonin, P Krystkowiak, M Tir, D Devos, A Kreisler, K Dujardin, F Cassim, S Blond, L Defebvre, A Destée. Stimulation du noyau sous-thalamique (NST) dans la maladie de Parkinson idiopathique (MPI): suivi à 5 ans et facteurs prédictifs. *Journées de Neurologie de Langue Française*, Toulouse 2006.

C Simonin, P Krystkowiak, M Tir, D Devos, A Kreisler, K Dujardin, F Cassim, S Blond, L Defebvre, A Destée. Long-term efficacy of subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five-year follow-up. Annual Meeting of the American Academy of Neurology, San Diego 2006.

C Simonin*, E Mutez*, B Sablonnière, A Duflot, M Figeac, F Leprêtre, L Defebvre, A Kreisler, C Vanbesien, D Devos, B Frigard, A Destée, MC Chartier-Harlin. Transcriptome Profiling of Blood Mononuclear Cells from SCA2 Patients According to Cerebellar or Parkinsonian Phenotypes. WFN 18th World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Shanghai 2011. Accepté.

*: participation égale

RESUME

Contexte: La maladie de Parkinson (MP) a longtemps été considérée comme une maladie idiopathique affectant la motricité. Depuis une vingtaine d'années, il est apparu évident qu'il s'agit en fait d'une maladie protéiforme associant des signes moteurs et non moteurs, d'évolution très variable. En parallèle, plusieurs gènes responsables de formes monogéniques de MP ont été découverts. Certains gènes sont responsables de phénotypes particuliers, d'autres entraînent des MP tout à fait typiques. Ces découvertes génétiques ont permis d'élucider en partie la physiopathologie de la maladie, sans déboucher toutefois sur un traitement étiologique. L'une des raisons de cet échec thérapeutique est que les mécanismes toxiques varient probablement d'une forme de MP à l'autre, provoquant une réponse variable aux traitements. Pour progresser dans la connaissance et la prise en charge de cette maladie, il convient donc, comme il a déjà été largement entrepris, d'aller plus loin dans la caractérisation des spécificités des formes monogéniques de MP, et en particulier la réponse au traitement : si la bonne réponse au traitement dopaminergique est une donnée classique dans plusieurs cas de formes génétiques de MP, il y a très peu de données disponibles par exemple sur la réponse à la stimulation cérébrale profonde (SCP). Par ailleurs l'étude des mécanismes physiopathologiques en jeu doit être approfondie dans l'ensemble des MP en fonction de leurs déterminants, notamment génétiques, en étudiant par exemple les voies métaboliques perturbées. Dans ce domaine, un cas de forme génétique de MP a été particulièrement peu étudié, l'atrophie spino-cérébelleuse de type 2 (SCA2), maladie à polyglutamine liée à une mutation de l'ataxine 2, qui peut entraîner des phénotypes purement parkinsoniens liés aux caractéristiques de la mutation.

Objectifs: D'une part étudier les effets de la SCP à moyen et long terme chez les patients de notre centre ayant une forme génétique de MP, d'autre part effectuer une étude clinique, génétique et transcriptomique d'un groupe de patients parkinsoniens ayant une mutation du gène SCA2 (dits patients SCA2).

Méthode: 1/ Effet de la SCP chez des patients ayant une forme génétique de MP: cinq patients ayant une forme génétique de MP, appartenant à une cohorte de 52 patients parkinsoniens ayant bénéficié d'une stimulation à haute fréquence du noyau sous-thalamique entre 1998 et 2000, ont été examinés avant la chirurgie puis à 1 et 5 ans. Les patients ont été évalués avec et sans L-dopa par plusieurs échelles: UPDRS II et III,

dyskinésies, Schwab et England, Mattis et MADRS. Les résultats ont été comparés aux patients de la même cohorte ayant une forme sporadique de MP.

2/ Etude des patients parkinsoniens SCA2 : la description clinique est rapportée rétrospectivement. Les études génétique et transcriptomique ont été effectuées chez 7 patients parkinsoniens et 8 patients cérébelleux SCA2, sur des cellules mononuclées sanguines. Le séquençage de l'ADN a permis de déterminer la longueur de la répétition de triplets CAG et d'identifier les interruptions par des triplets CAA. Le transcriptome de ces patients ainsi que de 13 témoins (sujets sains appariés sur le sexe et l'âge) a été réalisé sur deux plateformes de puces à ADN (Agilent et Illumina). L'analyse de l'expression des gènes chez les patients parkinsoniens et cérébelleux comparés à leurs contrôles respectifs a été réalisée avec le logiciel Genespring GX. Les gènes ayant une expression significativement différente (variation d'expression >1,3 et Welch t-test $p < 0,05$) ont été analysés à l'aide du logiciel Ingenuity Pathways Analysis qui identifie les voies canoniques significativement dérégulées.

Résultats: 1/ Effet de la SCP chez des patients ayant une forme génétique de MP: les résultats de l'ensemble des parkinsoniens étaient comparables à la littérature. Les mouvements involontaires compliquant la dopathérapie s'amélioraient au cours du temps. Les patients ayant une forme génétique bénéficiaient d'un meilleur résultat que les autres parkinsoniens sur les signes dopasensibles et sur les complications dopa-induites.

2/ Etude des patients parkinsoniens SCA2 : cliniquement, la MP était tout à fait classique, l'âge moyen de début était de 55,2 ans, tous les patients étaient dopasensibles et les complications typiques de la MP étaient constatées. Le séquençage de l'ADN a montré des expansions légèrement plus longues chez les patients cérébelleux (37-41 triplets) que chez les patients parkinsoniens (35-39). Les patients cérébelleux n'avaient pas d'interruptions CAA sur leur allèle muté. Tous les patients parkinsoniens avaient en revanche une séquence d'interruptions CAA inhabituelle. Pour ce qui concerne l'étude transcriptomique, nous avons constaté chez les patients cérébelleux et chez les parkinsoniens la dérégulation de l'expression de gènes connus pour interagir avec l'ataxine 2 (DDX6, PABP, gènes de la voie du métabolisme des inositol phosphates), ainsi que de gènes impliqués dans le métabolisme du cancer et dans l'immunité. Les patients parkinsoniens avaient un dérèglement des voies de signalisation de la sclérose latérale amyotrophique, du VEGF et de HIF1. Chez ces patients, l'expression de SNCA était diminuée, y compris chez les patients les moins

symptomatiques, alors qu'elle ne l'était pas chez les cérébelleux. Chez les patients cérébelleux, plusieurs voies concernant le métabolisme des ARN étaient dérégulées, ainsi que le métabolisme du phosphate inositol. Plusieurs voies canoniques impliquant l'apoptose étaient dérégulées dans les 2 groupes de patients, avec une expression de gènes pro- et antiapoptotiques en faveur de l'apoptose chez les cérébelleux et en sa défaveur chez les parkinsoniens.

Discussion : dans notre étude, l'efficacité de la SCP chez les patients ayant une forme génétique de MP était meilleure que dans la MP sporadique. Le nombre de patients était faible mais cela ajoute des données aux quelques cas parus dans la littérature et justifie de mener des évaluations complémentaires. Ce résultat enjoint aussi à poursuivre les études cliniques et physiopathologiques sur les formes génétiques de MP. L'analyse transcriptomique sur cellules mononuclées sanguines des patients SCA2 a retrouvé des anomalies déjà décrites en lien avec la mutation SCA2, validant l'intérêt de cette méthode. Elle a aussi mis en évidence des différences d'expression de gènes entre les patients parkinsoniens et cérébelleux, possiblement liées aux variations de la mutation sur la répétition de triplets CAG, apportant des éléments vers une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie. Enfin, la mise en évidence d'une diminution de l'expression de SNCA ouvre la voie à des études complémentaires afin de déterminer si cette diminution d'expression pourrait être un marqueur phénotypique pour les patients SCA2.

TABLES DES MATIÈRES

1	Introduction.....	7
1.1	La maladie de Parkinson.....	8
1.1.1	Epidémiologie.....	8
1.1.2	Manifestations cliniques	8
1.1.3	Diagnostic neuropathologique.....	8
1.1.4	Physiopathologie.....	9
1.1.4.1	Stress oxydant.....	11
1.1.4.2	Dysfonctionnement mitochondrial.....	11
1.1.4.3	Voies de dégradation des protéines	12
1.1.4.4	Phénomènes inflammatoires.....	14
1.1.4.5	Apoptose.....	14
1.1.5	Traitement.....	15
1.1.6	Variabilité de la maladie de Parkinson.....	17
1.1.6.1	Variabilité clinique	17
1.1.6.2	Variabilité de la réponse au traitement.....	19
1.1.7	Génétique.....	19
1.1.7.1	Gènes associés à des formes autosomiques dominantes de MP.....	22
1.1.7.1.1	PARK1/PARK4 : <i>SNCA</i>	22
1.1.7.1.1.1	Caractéristiques cliniques et génétiques	22
1.1.7.1.1.2	Alpha-synucléine	22
1.1.7.1.2	PARK8 : <i>LRRK2</i>	24
1.1.7.1.2.1	Caractéristiques cliniques et génétiques	24
1.1.7.1.2.2	<i>LRRK2</i>	25
1.1.7.1.3	<i>EIF4G1</i>	26
1.1.7.1.4	<i>VPS35</i>	27
1.1.7.2	Gènes associés à des formes autosomiques récessives de MP.....	27
1.1.7.2.1	<i>PARK2</i> : <i>PARKN</i>	27
1.1.7.2.1.1	Caractéristiques cliniques et génétiques	27
1.1.7.2.1.2	Parkine.....	28
1.1.7.2.2	<i>PARK6</i> : <i>PINK1</i>	29
1.1.7.2.2.1	Caractéristiques cliniques et génétiques	29
1.1.7.2.2.2	<i>PINK1</i>	29
1.1.7.2.3	<i>PARK7</i> : <i>DJ1</i>	30

1.1.7.2.3.1	Caractéristiques cliniques et génétiques	30
1.1.7.2.3.2	DJ1	31
1.1.7.2.4	PARK9 : <i>ATP13A2</i>	32
1.1.7.2.4.1	Caractéristiques cliniques et génétiques	32
1.1.7.2.4.2	<i>ATP13A2</i>	32
1.1.7.3	Les facteurs de risque génétiques de MP	33
1.1.7.3.1	<i>GBA</i>	33
1.1.7.3.2	Protéine Tau associée aux microtubules (<i>MAPT</i>).....	34
1.1.7.3.3	PARK16-18.	35
1.2	Ataxie spino-cérébelleuse de type 2	35
1.2.1	Epidémiologie.....	35
1.2.2	Manifestations cliniques	36
1.2.3	Diagnostic neuropathologique.....	37
1.2.4	Traitement.....	38
1.2.5	<i>ATXN2</i>	38
1.2.6	Ataxine-2	39
1.2.6.1	Description et localisation	39
1.2.6.2	Fonctions de l'ataxine-2.....	42
1.2.6.2.1	Ataxine-2 et métabolisme de l'ARN	42
1.2.6.2.2	Rôle dans les P-bodies et les granules de stress	43
1.2.6.2.3	Ataxine-2 et membranes.....	44
1.2.6.2.4	Autres rôles de l'ataxine-2	44
1.3	Objectifs de la thèse	45
2	Etude de l'Effet de la SCP chez des patients ayant une forme génétique de MP.....	47
2.1	Méthode.....	47
2.1.1	Patients.....	47
2.1.2	Evaluation.....	48
2.2	Résultats.....	49
2.2.1	Score et sous-scores de l'échelle UPDRS III.....	49
2.2.2	Mouvements anormaux involontaires induits par la L-dopa.....	50
2.2.3	Evaluation cognitive et comportementale.....	51
2.2.3.1	Evaluation cognitive.....	52
2.2.3.2	Evaluation comportementale	52
2.2.4	Echelles d'évaluation globale et d'activités de la vie quotidienne	53
2.2.5	Paramètres de stimulation et posologies du traitement dopaminergique	54
2.2.6	Effets indésirables	55

2.2.6.1	Complications liées au matériel et à la procédure chirurgicale	55
2.2.6.2	Complications apparues après la stimulation (hors complications psychiatriques)	55
2.3	Discussion	56
2.3.1	Comparaison de nos résultats avec la littérature	56
2.3.2	Interets et perspectives.....	57
2.4	Article	59
3	Etude du phénotype parkinsonien comparé au phénotype cérébelleux chez des patients ayant une mutation de l'ATXN2 : méthodes et résultats	60
3.1	Méthodes	60
3.1.1	Patients.....	60
3.1.2	Séquencage	62
3.1.3	Extraction de l'ARN.....	62
3.1.4	Puces d'expression pangénomique.....	63
3.1.4.1	Puces Agilent.....	63
3.1.4.2	Puces Illumina	63
3.1.5	Analyse des résultats.....	64
3.2	Résultats	65
3.2.1	Description des patients.....	65
3.2.2	Séquençage	66
3.2.3	Analyse des puces	67
3.2.3.1	Analyse du transcriptome des cérébelleux SCA2 versus leurs témoins appariés.....	67
3.2.3.2	Analyse du transcriptome des parkinsoniens SCA2 versus leurs témoins appariés.....	70
3.2.4	Dérégulation de gènes impliqués dans le métabolisme des ARN.....	71
3.2.5	Dérégulation de gènes impliqués dans l'immunité et l'inflammation.....	73
3.2.6	Dérégulation de gènes impliqués dans la mort cellulaire.....	74
3.2.7	Dérégulation de gènes impliqués dans l'organisation du cytosquelette et le guidage axonal.....	76
3.2.8	Dérégulation de gènes impliqués dans les voies de signalisation de la SLA, du VEGF et de HIF1 chez les SCA2 parkinsoniens	76
3.2.9	Dérégulation de gènes impliqués dans les voies de signalisation du cancer.....	77
3.2.10	Dérégulation de gènes impliqués dans le métabolisme du phosphate inositol	78
3.2.11	Etude des gènes impliqués dans d'autres formes génétiques de maladie de Parkinson.....	78
3.2.12	MicroRNA	79
3.3	Discussion	80

3.3.1	Commentaires sur les observations cliniques et genetiques.....	80
3.3.2	Interets et limites de l'etude transcriptomique sur pbmc.....	82
3.3.2.1	Intérêts.....	82
3.3.2.2	Limites.....	83
3.3.2.2.1	Validation des données transcriptomiques.....	83
3.3.2.2.2	Interprétation.....	84
3.3.3	Dérégulation de gènes en relation avec les fonctions connues de l'ATXN2.....	85
3.3.4	Voies dérégulées chez les patients SCA2c et SCA2p : survie, prolifération, morphologie, mobilité et mort cellulaires.	86
3.3.4.1	Description des voies concernées dans notre étude.....	86
3.3.4.1.1	Voies régulant la survie cellulaire.....	86
3.3.4.1.2	Protéines Rho: morphologie et mobilité cellulaire	87
3.3.4.1.3	Voie Wnt/bêta-caténine.....	87
3.3.4.2	Synthèse de nos résultats	87
3.3.4.3	Discussion sur les voies de survie, prolifération, morphologie, mobilité et mort cellulaires.....	89
3.3.4.3.1	Survie, prolifération et mort cellulaire.....	89
3.3.4.3.2	Morphologie et mobilité cellulaires.....	91
3.3.5	Voies différenciant les SCA2c et les SCA2p	92
3.3.5.1	Métabolisme du calcium et des Inositol phosphates	92
3.3.5.2	Voie de signalisation de la SLA.....	93
3.3.5.3	Hypothèses sur la relation entre les anomalies transcriptomiques et génétiques.....	95
3.3.5.4	SNCA.....	95
3.3.6	Considérations sur l'effet pathogène des mutations menant aux phénotypes de SCA2 et RNA interférence	95
4	Discussion générale et perspectives	98
4.1	Comparaison de nos résultats avec d'autres études génétiques ou transcriptomiques à grande échelle.....	99
4.2	Notre étude transcriptomique apporte-t-elle des éléments d'explication aux bons résultats de la SCP dans les formes génétiques de MP ?.....	101
4.3	Perspectives.....	101
5	Bibliographie	102
6	Annexes.....	143
6.1	Echelles d'évaluation des patients parkinsoniens stimulés.....	143
6.1.1	Echelle d'évaluation unifiée pour la maladie de Parkinson (UPDRS).....	143

6.2	Voies canoniques dérégulées sur les deux plateformes de transcriptomique.....	149
6.2.1	Patients SCA2 cérébelleux.....	150
6.2.2	Patients SCA2 parkinsoniens.....	155
6.3	Tableaux descriptifs des gènes impliqués dans les voies étudiées, comparant leur expression chez les patients SCA2p et SCA2c.....	156

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1:	Progression des lésions cérébrales dans la MP d'après Braak [48]	9
Figure 2:	Fonctionnement simplifié des ganglions de la base.	10
Figure 3:	Représentation d'eIF4G1 dans le complexe initiant la traduction.	26
Figure 4:	Représentation schématique des domaines de l'ataxine-2.....	40
Figure 5:	Evolution en pourcentage de l'échelle de Mattis à 5 ans (par rapport au score préopératoire) en fonction de l'âge des patients.	52
Tableau 1 :	Gènes et loci associés à des maladies de Parkinson monogéniques.	21
Tableau 2 :	Gènes et loci de susceptibilité pour la MP.	21
Tableau 3:	Protéines interagissant avec l'ataxine-2.....	42
Tableau 4:	Caractéristiques préopératoires des 36 patients évalués à 5 ans.....	49
Tableau 5:	scores et sous-scores de l'échelle UPDRS III en préopératoire, à 1 et 5 ans.	50
Tableau 6:	Scores de mouvements anormaux involontaires induits par la L-dopa en préopératoire, à 1 an et à 5 ans.	51
Tableau 7:	Echelles de Mattis et MADRS en préopératoire, à 1 et 5 ans.	51
Tableau 8:	Scores aux échelles UPDRS II, de Schwab et England et de Hoehn et Yahr en préopératoire, à 1 et 5 ans.....	53
Tableau 9:	posologies de traitement dopaminergique en équivalents (Eq) L-dopa en préopératoire, à 1 et 5 ans, et amplitudes de stimulation à 1 et 5 ans.....	54
Tableau 10:	Complications les plus courantes apparues après la stimulation.	55
Tableau 11:	Caractéristiques des sujets SCA2 et des contrôles.....	61
Tableau 12:	Résultats du séquençage des patients SCA2.....	66
Tableau 13:	Voies canoniques dérégulées dans les PBMC des SCA2c par les puces d'expression Agilent et Illumina.....	69

Tableau 14 : Voies canoniques dérégulées dans les PBMC des SCA2p par les puces d'expression Agilent et Illumina.....	71
Tableau 15 : Gènes intervenant dans le fonctionnement des P-bodies et des granules de stress ayant une expression modifiée.....	72
Tableau 16: gènes intervenant dans la modification post-transcriptionnelle ayant une expression modifiée.....	73
Tableau 17: gènes intervenant dans l'apoptose ayant une expression modifiée.....	75
Tableau 18: Expression des gènes responsables de formes génétiques de MP ou d'une augmentation du risqué de MP.....	78
Tableau 19: MicroRNA dérégulés chez les patients SCA2c et SCA2p sur les puces Illumina...	80
Tableau 20: Mutations de l'ATXN2 décrites dans la littérature conduisant à un phénotype parkinsonien.....	81
Tableau 21: Voies dérégulées dans l'étude de Edwards <i>et al</i> , 2011 [115]	100
Tableau 22: Gènes des voies liées à l'immunité et à l'inflammation dérégulées chez les patients SCA2c, avec leur variation d'expression chez les patients SCA2p et SCA2c.....	158
Tableau 23 : Gènes des voies liées à l'immunité et à l'inflammation dérégulées chez les patients SCA2p, avec leur variation d'expression chez les patients SCA2p et SCA2c.....	159
Tableau 24: Gènes intervenant dans la signalisation p53 ayant une expression modifiée...	161
Tableau 25: Gènes intervenant dans l'organisation du cytosquelette d'actine et le guidage axonal ayant une expression modifiée chez les patients SCA2.....	164
Tableau 26: gènes intervenant dans les voies de signalisation de la SLA, du VEGF et de HIF1alpha ayant une expression modifiée chez les patients SCA2.....	165
Tableau 27: gènes intervenant dans la signalisation du cancer ayant une expression modifiée chez les patients SCA2.....	169
Tableau 28: Gènes intervenant dans le métabolisme du phosphate inositol ayant une expression modifiée chez les patients SCA2.....	171

Les connaissances sur « la maladie de Parkinson » sont en pleine évolution. Il y a quelques dizaines d'années, elle était considérée comme une maladie idiopathique et on l'intérêt se portait surtout sur la triade motrice « tremblement, akinésie, hypertonie ». Par la suite, les données sur la maladie se sont accumulées essentiellement dans 2 domaines. On a tout d'abord prêté de plus en plus d'attention aux symptômes non moteurs qui peuvent apparaître aussi bien très tôt dans l'évolution que lors des phases avancées de la maladie. Il est aussi apparu de plus en plus évident qu'il existe de nombreuses formes de la maladie associant diversement les symptômes moteurs et non moteurs, une réponse aux traitements et une rapidité d'évolution variables. Le second champ d'étude de la maladie a été la génétique. En 1997, l' α -synucléine a été le premier gène dont la mutation a été impliquée dans l'apparition d'une maladie de Parkinson [395]. Depuis, la responsabilité de 18 loci a été mise en évidence dans des formes génétiques de la maladie. La plupart de ces formes génétiques n'ont pas de caractéristiques phénotypiques particulières à l'exception de la parkine qui représente la moitié des cas précoces. Ces découvertes génétiques ont permis de mieux cerner la physiopathologie de la maladie, même si elles n'ont pas encore permis de progrès thérapeutiques majeurs. Cependant il est dès à présent évident qu'à l'avenir les traitements de la maladie de Parkinson devront être ciblés en fonction de déterminants épidémiologiques et environnementaux, et surtout génétiques grâce à l'identification des voies métaboliques qui y sont impliquées, permettant de mieux cibler les traitements. C'est cette identification à laquelle nous nous intéressons dans notre équipe. Dans ce travail, nous nous sommes attachés à étudier l'effet d'un traitement, la stimulation cérébrale profonde, sur des formes génétiques de maladie de Parkinson, et à décrire les voies impliquées dans une forme génétique de la maladie de Parkinson, l'atrophie spino-cérébelleuse de type 2 (SCA2). Cette SCA a en effet pour particularité de se traduire dans certains cas par une maladie de Parkinson tout à fait typique.

1.1 LA MALADIE DE PARKINSON

1.1.1 EPIDÉMIOLOGIE

La maladie de Parkinson (MP, OMIM # 168600) est en fréquence la seconde maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer. Son incidence est identique dans toutes les régions du monde. Sa prévalence augmente en fonction de l'âge, elle dépasse 1% après 65 ans et elle est de 4 % à l'âge de 85 ans [94]. Son origine serait le plus souvent multifactorielle, résultant de facteurs génétiques multiples, de facteurs environnementaux et d'interactions entre les gènes et l'environnement. Selon les études, de 10 à 30 % des patients parkinsoniens ont des antécédents familiaux de maladie de Parkinson [252, 419]. Les formes monogéniques de MP sont en revanche plus rares [126, 453].

1.1.2 MANIFESTATIONS CLINIQUES

La MP a été traditionnellement définie cliniquement par la présence de signes moteurs cardinaux : tremblement de repos, rigidité, bradykinésie et instabilité posturale. Il est cependant de plus en plus évident que les symptômes non moteurs ont une place importante dans la maladie, notamment en termes de retentissement fonctionnel. On compte parmi ces symptômes non moteurs la dysautonomie, les troubles cognitivo-comportementaux, les troubles olfactifs, les troubles du sommeil... Le diagnostic clinique de la MP est généralement basé sur la présence des signes moteurs cardinaux, l'absence d'atypies évocatrices d'un diagnostic différentiel et la réponse à la lévodopa [150, 153]. Aux stades initiaux de la maladie, les critères ne sont pas toujours tous présents et le diagnostic n'est que celui de MP « possible ». Le diagnostic de la maladie peut être remis en cause ou confirmé ultérieurement, en fonction de l'apparition d'autres symptômes.

1.1.3 DIAGNOSTIC NEUROPATHOLOGIQUE

Le diagnostic de certitude de la MP est classiquement anatomopathologique. La maladie se caractérise par la dégénérescence des neurones dopaminergiques nigro-striés et la présence de corps de Lewy (CL), inclusions intracytoplasmiques dont la principale

composante est l' α -synucléine [476]. On observe également des neurites de Lewy, prolongements neuronaux contenant des agrégats d' α -synucléine [289]. Les corps et neurites de Lewy sont mis en évidence par techniques immunohistochimiques, à l'aide d'un anticorps anti- α -synucléine [289]. D'autres neurones dopaminergiques sont également touchés, comme ceux de l'aire tegmentale ventrale, de la région fovéale de la rétine. On observe aussi, plus tardivement, la perte de neurones non dopaminergiques, dans le locus cœruleus (noradrénergique), le raphé (sérotoninergique), le noyau dorsal du vague, le noyau basal de Meynert et le noyau pédonculo-pontin (cholinergiques) [213], [109].

Les lésions caractéristiques de la MP semblent s'étendre de manière progressive, et 6 stades ont été décrits par Braak [49] (Figure 1). Lors des stades présymptomatiques, la pathologie est limitée au bulbe rachidien, au tegmentum pontique et au bulbe olfactif, puis elle progresse de manière caudo-rostrale, atteignant aux premiers stades symptomatiques la substantia nigra et d'autres noyaux du mésencéphale et du prosencéphale, tels que le noyau basal de Meynert. Enfin la pathologie évolue vers le néocortex aux stades avancés de la maladie.

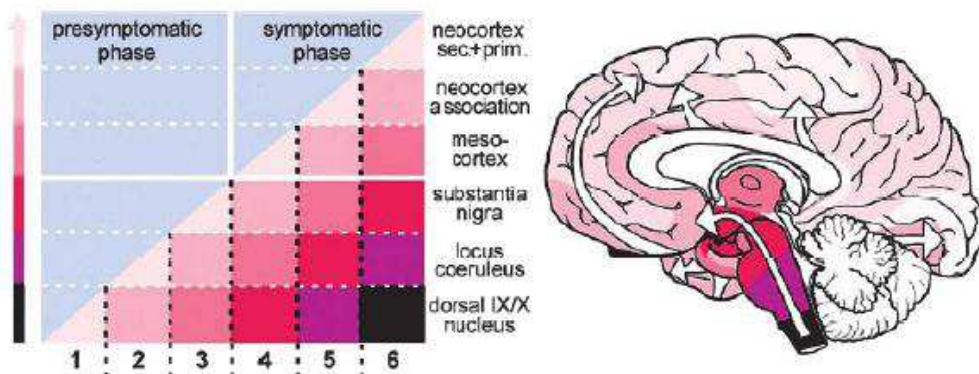


Figure 1: Progression des lésions cérébrales dans la MP d'après Braak [49]

1.1.4 PHYSIOPATHOLOGIE

La triade observée au début de la maladie est principalement liée à la dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques nigro-striataux qui induit une diminution de la libération de la dopamine dans le striatum [191]. Les symptômes apparaissent lorsque environ 80 % de la dopamine striatale et 50 % des neurones nigro-

striés sont perdus [127]. Les symptômes non moteurs ont été reliés à la dégénérescence des neurones non dopaminergiques, par exemple la dépression serait favorisée par des lésions sérotoninergiques [313], les troubles cognitifs par des lésions cholinergiques [113], ou les troubles de la marche par des lésions noradrénergiques [47]. Le locus niger et le striatum sont deux des ganglions de la base qui sont reliés selon des boucles de régulation relativement complexes, pour lesquels plusieurs modèles ont été développés depuis les années 1980 [6, 8, 9, 384]. Selon le modèle actuellement le plus utilisé [8], la diminution de la stimulation dopaminergique du striatum dans la maladie de Parkinson entraîne en cascade des modifications d'activation des autres noyaux gris centraux qui résultent en une hyperactivité du noyau sous-thalamique (NST), une augmentation de l'activité inhibitrice du pallidum interne (GPi) sur le thalamus, et une diminution de l'activation des aires corticales motrices et prémotrices par les projections thalamo-corticales [133, 383].

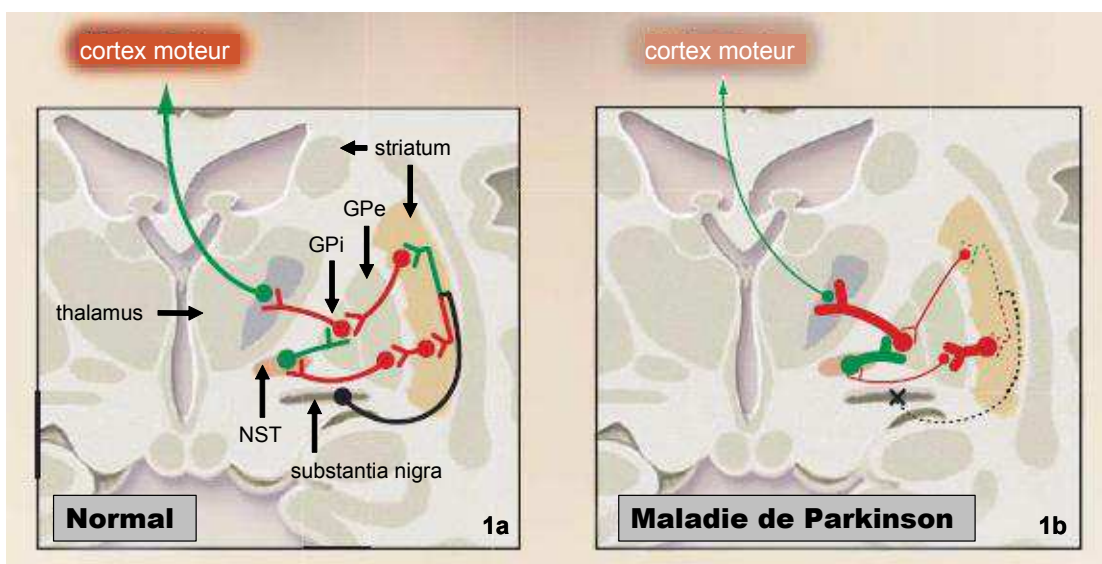


Figure 2: Fonctionnement simplifié des ganglions de la base.

En noir voies dopaminergiques, en vert voies excitatrices glutamatergiques, en rouge voies inhibitrices GABAergiques. NST: noyau sous-thalamique, GPi: pallidum interne, GPe: pallidum externe. D'après Lang et al, 2003 [251].

A l'échelon cellulaire, différents mécanismes ont été mises en cause, sans que l'on ait pu déterminer jusqu'à présent si ces anomalies se produisaient en cascade, l'une entraînant une autre, ou en parallèle, indépendamment les unes des autres, leur effet

cumulé entraînant la mort cellulaire. Les mécanismes en cause sont le stress oxydant, l'excitotoxicité, l'agrégation protéique liée au dysfonctionnement de la dégradation des protéines, l'inflammation, le dysfonctionnement mitochondrial ; ils conduisent tous à la mort cellulaire par apoptose et autophagie [447].

1.1.4.1 STRESS OXYDANT

Le stress oxydant est lié à un déséquilibre entre la production de radicaux libres de l'oxygène (délétères pour la cellule) et les mécanismes de défense antioxydants. Pour ce qui concerne les neurones dopaminergiques, ce déséquilibre s'explique par 1) un excès de production de radicaux libres en raison de la dégradation de la dopamine [166, 477] et de la richesse en fer de la substance noire [106, 212] et 2) un déficit en enzymes détoxifiantes (catalase, superoxyde dismutase, glutathion peroxydase). Ce stress oxydant est à l'origine d'une peroxydation des lipides et de dommages des protéines et de l'ADN. La vulnérabilité des cellules dopaminergiques au stress oxydant a été mise à profit dans le modèle expérimental d'intoxication par la 6 hydroxydopamine (6-OHDA), qui détruit les cellules de la SN après injection stéréotaxique [505]. L'implication du stress oxydant dans la pathogénie de la MP a été soulignée par les découvertes génétiques. Par exemple DJ-1 a un rôle antioxydant, et les mutations de LRRK2 exacerbent la mort neuronale liée au stress oxydant en hyper-phosphorylant PRDX3 (peroxiredoxin 3, membre mitochondrial des peroxydases) [15].

1.1.4.2 DYSFONCTIONNEMENT MITOCHONDRIAL

Les dysfonctionnements mitochondriaux dans la MP concernent principalement le complexe I de la chaîne respiratoire dont l'activité est réduite dans la SN [446]. Ces anomalies ont également été mises en évidence dans le muscle strié, les plaquettes et les lymphocytes [445]. Elles entraînent une diminution de la production d'ATP et une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et ainsi perturbent le fonctionnement cellulaire.

Une série d'arguments impliquant la mitochondrie dans la pathogénie de la MP vient de l'étude de toxiques entraînant les symptômes de la maladie et utilisés dans des modèles

expérimentaux : le MPTP et la roténone, qui sont 2 inhibiteurs de la mitochondrie. Le MPTP est utilisé pour entraîner un syndrome parkinsonien chez les rongeurs et les primates où il induit une perte neuronale dopaminergique de la SNc. *In vivo*, le MPTP est transformé en MPP+ par la monoamine oxydase dans les cellules gliales, puis est transporté dans les neurones où il inhibe de façon drastique le complexe I mitochondrial [211]. La roténone est un insecticide qui inhibe aussi le complexe I et son administration chronique chez les rats induit une déplétion dopaminergique nigree et des inclusions fibrillaires d'α-synucléine [36].

Le rôle du dysfonctionnement mitochondrial démontré pour le modèle MPTP a été confirmé par les connaissances génétiques sur la MP: plusieurs gènes impliqués dans la MP comme *PRKN* et *PINK1* régulent l'activité de la mitochondrie. Les animaux invalidés pour l'expression d'un de ces gènes montrent des perturbations du fonctionnement mitochondrial [147, 206, 380]. Ces 2 gènes sont impliqués dans la voie favorisant la fission de la mitochondrie [101] et dans la mitophagie. Par ailleurs, une fraction de l'α-synucléine est localisée à la mitochondrie [276] et inhibe le complexe I de façon dose-dépendante [103]. Des perturbations du fonctionnement mitochondrial ont été constatées dans les fibroblastes de patients porteurs de la mutation G2019S de LRRK2 [341]. Par ailleurs, des mutations de HTRA2 (high temperature requirement A2), protéine mitochondriale médiatrice de la mort cellulaire caspase-dépendante ou non, ont été associées avec le risque de MP [43].

Enfin, des souris transgéniques ayant une inactivation du facteur de transcription mitochondrial A dans les neurones dopaminergiques présentent un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale, une dégénérescence neuronale nigree progressive et un phénotype parkinsonien [119].

Toutes ces données démontrent l'importance de la mitochondrie dans la pathogénie de la MP.

1.1.4.3 VOIES DE DÉGRADATION DES PROTÉINES

Les voies de dégradation protéique de la cellule interviennent soit pour réguler le niveau des protéines normales soit pour détruire les protéines anormalement conformées.

La première voie de dégradation implique le protéasome qui est un complexe multi-protéique dégradant les protéines ubiquitinylées par les ligases E1, E2 et E3. Dans la MP, ce

système ubiquitine-protéasome (SUP) est défaillant avec une diminution de 40% de son activité dans la SNc [319]. La parkine et l' α -synucléine interviennent dans le fonctionnement du SUP. En effet, la parkine a une activité d'ubiquitine ligase, qui est diminuée en cas de mutation [458]. Concernant l' α -synucléine, sa surexpression ou ses mutations entraînent une diminution de l'activité du protéasome [479], alors que l'inhibition du SUP contribue à l'accumulation d' α -synucléine et à son agrégation intra-cytoplasmique [414].

Le second système de dégradation protéique est la voie de l'autophagie lysosomale. Il existe 3 types d'autophagie : la macroautophagie, l'autophagie médiée par les chaperones (CMA) et la microautophagie [306].

La macroautophagie est impliquée dans la dégradation des gros débris comme les agrégats protéiques et les organelles (mitochondrie). Un autophagosome, vésicule à double membrane, se forme autour du matériel à dégrader et fusionne avec un lysosome qui en dégrade le contenu.

La CMA concerne des protéines solubles cytoplasmiques ayant un motif spécifique KFERQ. Les protéines ciblées, reconnues par la chaperone cytosolique heat-shock cognate 70 (Hsc70), sont transportées vers les lysosomes grâce à leur association avec la protéine LAMP2A (lysosome-associated membrane protein 2A).

La microautophagie implique l'absorption directe par les lysosomes.

Dans la MP, l'augmentation du nombre d'autophagosomes [16, 97] et la diminution de l'expression de LAMP2A et Hsc70 [11] dans la SN laissent penser que des phénomènes d'autophagie entrent en jeu. Certains gènes codant pour des protéines lysosomales sont par ailleurs responsables de formes génétiques de MP comme ATP13A2 (syndrome de Kufor-Rakeb) et la glucocérébrosidase (maladie de Gaucher). L'autophagie est importante dans la régulation de la dégradation de l' α -synucléine : les formes solubles sont dégradées par le SUP et la CMA [523] alors que les formes insolubles sont détruites par macroautophagie [413]. Par ailleurs, les mutants de SNCA inhibent la CMA [88]. L'autophagie joue aussi un rôle dans l'effet pathogène des mutations de *LRRK2* puisque la rétraction des neurites entraînée par ces mutations est dépendante de l'autophagie [393]. Enfin, chez les souris traitées par le MPTP, la formation de ROS (espèces réactives de l'oxygène) dans la mitochondrie entraîne une perméabilisation anormale de la membrane lysosomale et une accumulation d'autophagosomes dans les neurones dopaminergiques [97].

Toutes ces données indiquent que les lysosomes sont un élément important de la pathogénie de la MP et qu'ils sont reliés aux événements mitochondriaux et au stress oxydant.

1.1.4.4 PHÉNOMÈNES INFLAMMATOIRES

Plusieurs processus inflammatoires ont été mis en évidence dans la MP. Les lésions neuropathologiques comportent une microgliose et une astrocytose dans les régions cérébrales affectées. De plus, les cellules gliales présentent elles aussi des perturbations du complexe I mitochondrial et du protéasome. Même si on ignore si l'activation microgliale est cause ou conséquence de la perte neuronale, une activation microgliale est détectée de nombreuses années après l'exposition au MPTP suggérant un rôle dans la pérennisation du processus délétère [317]. L'infiltration de cellules de l'immunité périphérique, en l'occurrence des lymphocytes T CD4+ et CD8+ a aussi été mise en évidence dans la SN de sujets parkinsoniens ou de modèles murins [52, 315], et pourrait être la conséquence d'une altération de la barrière hémato-encéphalique [241].

Enfin, une élévation des enzymes iNOS (inducible nitric oxide synthetase) et COX2 (cyclo-oxygenase 2) [238] et une élévation de nombreuses cytokines dans la SN comme l'interleukine 2 (IL2), l'IL6, le TNF- α (tumor necrosis factor alpha), le TGF- β (transforming growth factor beta) et l'IFN- γ (interferon gamma) [195, 316] ont été rapportées.

1.1.4.5 APOPTOSE

Le rôle de l'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est maintenant bien établi dans la MP. L'apoptose est un processus ATP-dépendant qui aboutit à l'auto-destruction de la cellule en réponse à un signal. Trois voies d'apoptose sont connues à l'heure actuelle : la voie extrinsèque est déclenchée en réponse à la liaison de ligands aux récepteurs de la superfamille des récepteurs au TNF ; la voie intrinsèque implique en cascade des protéines de la super-famille de Bcl-2 dans la mitochondrie et entraîne l'activation de caspases et la libération de cytochrome C dans le cytosol ; enfin la voie réticulaire implique également des caspases au sein du réticulum endoplasmique et participe à l'élimination des protéines toxiques en raison d'une conformation anormale. La fragmentation de l'ADN, témoin du

processus d'apoptose, ainsi que des modifications d'expression de différentes protéines appartenant aux 3 voies de l'apoptose ont montré l'implication de ce processus dans la MP ([12] pour revue).

Des modèles animaux et cellulaires ont aussi mis en évidence le rôle de l'apoptose dans la MP [273]. La mort neuronale associée aux gènes SNCA, Parkin, LRRK2, PINK1 et DJ-1 implique également l'activation des caspases. De la même façon, les modèles toxiques par MPTP, roténone et 6-OHDA produisent une activation des caspases et la libération de cytochrome c [274]. La dérégulation de voies ou de protéines impliquées dans la mort cellulaire par apoptose, comme JNK, les protéines de la famille Bcl-2 ou p53, a aussi été montrée dans de nombreux modèles et chez les patients ayant une forme sporadique ou génétique de la maladie (pour revues : [12, 274]). En particulier, une étude transcriptomique à partir de neurones dopaminergiques de patients parkinsoniens a trouvé une dérégulation de voies et de marqueurs liés aux voies extrinsèques et intrinsèques de l'apoptose [467].

Il apparaît ainsi que l'apoptose, à côté de la mort par autophagie, est un des principaux événements terminaux menant à la mort des neurones dopaminergiques dans la MP.

1.1.5 TRAITEMENT

La lévodopa, dont la découverte dans les années 60 fut une véritable révolution thérapeutique [86], reste le traitement le plus efficace pour la MP et le *gold-standard*. Elle est efficace sur les signes moteurs de la maladie, mais son utilisation est classiquement responsable de complications motrices (fluctuations d'efficacité et dyskinésies), qui apparaissent au bout de quelques années d'évolution [35, 65]. Il s'agit d'un traitement symptomatique même si on essaie de lui attribuer tantôt des effets neuroprotecteurs [123] tantôt des effets toxiques [361] sur les neurones dopaminergiques. Si l'un de ces effets existe réellement, on peut dire avec le recul qu'il est probablement marginal et que sa mise en évidence ne bouleversera pas le traitement de la maladie de Parkinson. La limite principale de la lévodopa, outre les complications motrices, est surtout l'absence d'efficacité sur les complications tardives et non motrices de la maladie, dites « doparésistantes ». Elle est administrée associée à un inhibiteur de la décarboxylase pour diminuer sa conversion périphérique en dopamine, et ainsi les effets indésirables qui sont liés à la stimulation des

récepteurs dopaminergiques périphériques (nausées, vomissements, hypotension orthostatique). L'efficacité de la lévodopa peut être prolongée par l'administration concomitante d'inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase (ICOMT).

La lévodopa peut être initialement avantageusement remplacée par les agonistes dopaminergiques chez les patients les plus jeunes (avant 60 à 70 ans), afin de retarder l'apparition des complications motrices, et d'assurer une stimulation dopaminergique plus continue, notamment avec les formes les plus récentes à libération prolongée. Cependant ces agonistes d'une part entraînent des complications spécifiques, notamment cognitivo-comportementales, qui en limitent l'usage, et d'autre part ont une efficacité moindre que la lévodopa, rendant le recours à cette dernière indispensable après quelques années en général.

Aux phases très précoces de la maladie, on peut utiliser transitoirement chez les sujets jeunes les anticholinergiques qui ont surtout un effet sur le tremblement, et l'amantadine, qui a un effet sur le syndrome akinéto-rigide. Ces 2 traitements ont un effet symptomatique très limité.

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ont une place à part dans l'arsenal thérapeutique puisque même si leur effet symptomatique est modéré, c'est actuellement la seule classe thérapeutique dont un des membres, la rasagiline, est reconnu comme susceptible d'avoir un effet modulateur sur l'évolution de la maladie [410].

Aux stades avancés de la maladie, on peut proposer aux patients la chirurgie fonctionnelle, l'apomorphine par voie injectable ou l'administration intraduodénale de gel de L-dopa [433].

Le principe de la chirurgie fonctionnelle est d'inhiber l'activité du NST ou du GPi qui est augmentée dans la MP [100]. Actuellement la technique la plus utilisée est la stimulation électrique à haute fréquence du NST, initiée par l'équipe grenobloise du Pr Benabid, et reprise par de nombreuses équipes européennes et américaines (elle a été approuvée par la FDA en 2002) après de nombreuses évaluations. En effet cette technique n'est adaptée et efficace que chez certains patients : ceux qui gardent une bonne dopasensibilité et n'ont pas de complications cognitives ou axiales de la maladie, pas de signes psychiatriques, et en principe n'ont pas atteint l'âge de 70 ans. Elle est désormais utilisée en routine chez des patients répondant à ces critères, pour qui la L-dopa ne permet plus de maintenir un état clinique satisfaisant, et de fait leur redonne le plus souvent une certaine autonomie ou tout

du moins un confort physique. Les signes les plus dopasensibles répondent mieux à la stimulation et l'amélioration clinique obtenue après stimulation est très liée à la dopasensibilité préopératoire [245, 284]. Les études sur le suivi à long terme font état d'un maintien global du bénéfice moteur et d'une diminution des complications motrices de la dopathérapie, en revanche il n'y a pas de modification de l'évolution de la maladie [31].

L'administration intraduodénale de gel de L-dopa est possible chez les patients ayant des contre-indications à la stimulation cérébrale profonde, elle permet d'administrer en continu la lévodopa et améliore les complications motrices de la dopathérapie. En revanche, les complications liées à la technique sont plus fréquentes [322]. Quant à la pompe à apomorphine, elle améliore les symptômes moteurs et notamment les complications motrices, mais elle entraîne d'une part les complications liées aux agonistes dopaminergiques, d'autre part les complications locales liées à la méthode et ne peut s'envisager sur du long terme dans la plupart des cas [64].

Tous ces traitements, lorsqu'on adopte une stratégie raisonnée, permettent de contrôler pendant très longtemps les symptômes liés au manque de dopamine, mais n'améliorent pas les symptômes doparésistants ou non liés à la déplétion dopaminergique. Ces derniers sont traités de manière purement symptomatique au fur et à mesure de leur diagnostic au cours du suivi des patients parkinsoniens. Ces symptômes sont souvent extrêmement handicapants (troubles cognitifs, troubles dysautonomiques...) [160], et leur observation met en évidence le besoin de traitements étiologiques qui permettraient de bloquer dans son ensemble l'évolution de la maladie.

1.1.6 VARIABILITÉ DE LA MALADIE DE PARKINSON

1.1.6.1 VARIABILITÉ CLINIQUE

La présentation de la maladie peut être très variable, selon l'âge de début, les signes moteurs, prémoteurs et non moteurs tardifs, et leur vitesse d'évolution. Nous ne développerons ici que quelques exemples.

A la phase initiale, environ 30% des patients n'ont pas de tremblement de repos ; ces patients qui débutent par un syndrome akinéto-rigide ont une évolution de la maladie plus rapide par rapport à ceux dont la symptomatologie reste dominée par le tremblement [210].

D'autres patients ayant eu un diagnostic clinique de syndrome parkinsonien atypique se révéleront avoir en fait une maladie de Parkinson typique à l'examen anatomopathologique dont on considère encore qu'il est le seul élément apportant le diagnostic de certitude [194]. *A contrario*, des cas de maladie de Parkinson cliniquement typique n'ont pas les caractéristiques anatomopathologiques de la maladie ; il s'agit souvent de certaines formes génétiques (*PRKN* ou *LRRK2*) [403].

Les complications tardives de la maladie ont aussi une fréquence et un délai d'apparition variables.

Concernant la démence, sa fréquence dépend de la population étudiée et de la définition retenue selon les études, elle est observée en moyenne chez 30% des parkinsoniens [1]. Des facteurs de risque de démence sont connus : l'âge, la durée d'évolution, les antécédents d'hallucinations [116, 480]. Il a été montré que des troubles dysexécutifs existent même au début de l'évolution de la maladie chez environ un quart des patients, avec encore comme facteur de risque un début tardif [343]. Il n'en reste pas moins que certains patients n'ont jamais de démence, et que les facteurs de risque connus n'expliquent pas toutes les variantes. Par ailleurs les patients ayant une démence ont des caractéristiques anatomopathologiques spécifiques, avec notamment des corps de Lewy plus nombreux dans le locus coeruleus, les neurones cholinergiques du noyau basal de Meynert, et dans le cortex cérébral [196]. Parmi les facteurs pouvant expliquer cette variabilité, un polymorphisme du BDNF a été associé à l'apparition de troubles cognitifs dans une famille italienne [171].

Pour ce qui concerne les symptômes psychotiques, leur fréquence est également variable selon les études, les facteurs de risque étant l'âge, la présence de troubles cognitifs, le type de traitement antiparkinsonien, le stade de la maladie, les troubles visuels, les troubles anxieux et dépressifs [435, 525]. Un facteur de risque génétique pour l'apparition de troubles psychotiques a aussi été mis en évidence : l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine [128].

Il est probable que la symptomatologie de chaque patient résulte de l'association de déterminants génétiques et environnementaux multiples, comme tendent à le prouver certaines études récentes portant notamment sur des variations génétiques liées à divers symptômes.

1.1.6.2 VARIABILITÉ DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT

La réponse à la L-dopa peut être extrêmement variable y compris dès le début de la maladie. Si la plupart des patients connaissent la « lune de miel », réponse nette et assez durable au traitement, certains ont une réponse très faible voire nulle [183], y compris des patients chez qui la preuve anatomopathologique de la maladie est ultérieurement apportée [193]. Pour ce qui concerne l'utilisation des agonistes dopaminergiques, les études d'efficacité donnent surtout des chiffres moyens d'amélioration sur une population de patients. Cependant, tous les neurologues ont fait l'expérience d'une efficacité variable des différents agonistes chez différents patients. De manière pragmatique, le neurologue essaie deux ou trois agonistes puis propose la lévodopa, mais la question demeure : pourquoi certains patients répondent à certains agonistes et d'autres non ? Il en est de même concernant les complications du traitement. Certains patients tolèrent très bien le traitement, d'autres non. On se demande rarement pourquoi, mais le phénomène a été étudié particulièrement pour un effet indésirable heureusement rare car potentiellement très grave, à savoir les troubles de contrôle des pulsions. Il s'agit de troubles compulsifs dans différents domaines, jeu, sexe, achats, alimentation, liés le plus souvent à la prise d'agonistes dopaminergiques, qui touchent jusqu'à 14% des patients [524]. La survenue de ces troubles préférentiellement chez les hommes avec une MP précoce, et leur association à des particularités neuropsychologiques préexistantes laisse penser que des déterminants génétiques pourraient favoriser l'apparition ou non de ce type de complication [76, 360].

1.1.7 GÉNÉTIQUE

La MP a longtemps été considérée comme une maladie sporadique même si des cas familiaux ont été décrits dès les années 50. Cependant, la composante génétique de la MP n'a été réellement étudiée qu'à partir des années 90, avec la mise en évidence de grandes familles de parkinsoniens dans diverses aires géographiques, permettant de faire des analyses génétiques précises. Le premier gène lié à la MP (SNCA, locus PARK1) a été découvert grâce à l'analyse d'une grande famille multigénérationnelle italienne dans laquelle la MP était clairement transmise sur un mode autosomique dominant [394, 395]. Depuis,

plus de 20 gènes ou loci liés à la MP ont été découverts par analyse de liaison, par des études d'association sur l'ensemble du génome (genomewide association studies, GWAS,) [30, 107, 126, 146, 178, 188, 258, 267, 372, 378, 379, 440, 465, 482], ou par étude d'exome (VPS53) [514, 552] (Tableau 1). Jusqu'à présent 8 gènes ont été identifiés (SNCA, LRRK2, PRKN, DJ1, PINK1, ATP13A2, EIF4G1 et VPS35) comme provoquant des formes familiales de MP. En outre, des polymorphismes courants au sein de plusieurs de ces gènes (SNCA, LRRK2, MAPT et GBA) et des variations dans 2 autres gènes indépendants d'un locus PARK se sont avérés être des facteurs de risque validés pour la MP (

Tableau 2) [371, 461, 543].

locus PARK	gène	position	transmission	particularité phénotypique
PARK1/4	<i>SNCA</i>	4q21	AD	début précoce, cas de démence à corps de Lewy (en fonction de la mutation)
PARK2	<i>Parkin</i>	6q25.2–q27	AR	Juvenile et début précoce
PARK3	inconnu	2p13	AD	début tardif
PARK5	<i>UCHL1</i>	4p14	AD	début tardif
PARK6	<i>PINK1</i>	1p35-p36	AR	début précoce
PARK7	<i>DJ-1</i>	1p36	AR	début précoce
PARK8	<i>LRRK2</i>	12q12	AD (pénétrance incomplète)	début tardif
PARK9	<i>ATP13A2</i>	1p36	AR	syndrome de Kufor-Rakeb
PARK10	inconnu	1p32	indéterminé	début tardif
PARK11	<i>GIGYF2</i>	2q36–q37	AD (pénétrance incomplète)	début tardif
PARK12	inconnu	Xq21-25	indéterminé	indéterminé
PARK13	<i>Omi/HTRA2</i>	2p12	indéterminé	indéterminé
PARK14	<i>PLA2G6</i>	22q13.1	AR	dystonie-parkinsonisme de l'adulte
PARK15	<i>FBXO7</i>	22q12–q13	AR	syndrome parkinsonien et pyramidal de début précoce
PARK16	<i>NUCKS1?</i>	1q32	indéterminé	indéterminé
PARK17	<i>VPS35</i>	16q11.2	AD	Début tardif

PARK18	<i>EIF4G1</i>	3q27.1	AD	MP
	<i>MAPT</i>	17q21	AD	syndrome parkinsonien et démence fronto-temporale
	<i>POLG</i>	15q25	indéterminé	syndrome parkinsonien et neuropathie, ophtalmoplégie
	<i>NR4A2</i>	2q22-q23	indéterminé	MP
	<i>SNCAIP</i>	5q23	indéterminé	MP
	<i>SCA2</i>	12q24	AD	ataxie spino-cérébelleuse, MP
	<i>SCA3</i>	14q24-q31	AD	ataxie spino-cérébelleuse, MP
	<i>GBA</i>	1q21	??	maladie de Gaucher, MP

Tableau 1 : Gènes et loci associés à des maladies de Parkinson monogéniques.

Abréviations: AD= autosomique dominant, AR= autosomique récessif

locus PARK	gène	position	variants à risque	Odds Ratio pour la MP
PARK1/4	<i>SNCA</i>	4q21	polymorphisme répétition REP1, SNPs multiples dans la moitié 3' du gène	1.2-1.4
PARK8	<i>LRRK2</i>	12q12	G2385R, R1628P	2.0-2.2
non attribué	<i>MAPT</i>	17q21.1	haplotype H1	1.4
non attribué	<i>GBA</i>	1q21	>300 mutations incluant N370S et L444P	5.4
PARK16	<i>NUCKS1?</i>	1q32	SNP multiples des études d'association GWAS	1.3-1.4
PARK17	<i>GAK</i>	4p16	SNP multiples des études d'association GWAS	1.5
PARK18	<i>HLA-DRA</i>	6p21.3	SNP multiples des études d'association GWAS	1.3

Tableau 2 : Gènes et loci de susceptibilité pour la MP.

Abréviations: GWAS= genomewide association studies, SNP= single nucleotide

polymorphism. Adapté du site PDGene (<http://www.pdgene.org>) et références 18, 27, et 28.

1.1.7.1 GÈNES ASSOCIÉS À DES FORMES AUTOSOMIQUES DOMINANTES DE MP

1.1.7.1.1 PARK1/PARK4 : SNCA

1.1.7.1.1.1 CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET GÉNÉTIQUES

Les MP liées à une mutation de *SNCA* sont souvent des formes précoces et de progression rapide, avec déclin cognitif, dysautonomie, parfois des myoclonies ou une hypoventilation [478]. La substitution A53T a été la première mutation identifiée dans une famille italienne [395]. Les substitutions A30P et E46K ont été identifiées ensuite respectivement dans des familles allemande et espagnole dont certains membres présentaient des formes de la maladie évoquant une démence à corps de Lewy [246, 546]. Les mutations faux-sens et les multiplications de *SNCA* sont des causes beaucoup plus rares de MP familiales [69, 125, 140, 201, 357, 468]. Des corrélations génotype/phénotype ont été décrites. Les patients ayant une triplication de *SNCA* ont une maladie plus sévère que les patients ayant une duplication, dont le phénotype est proche d'une MP idiopathique, ce qui suggère un effet de dosage génique [69, 201]. Les triplications et les mutations E46K et A53T sont plus souvent associés à une démence que les duplications et la mutation A30P. [161, 162]; [140, 357].

Plusieurs polymorphismes de *SNCA* ont été associés à la MP, notamment un polymorphisme de répétition (REP1) et plusieurs SNP (single nucleotide polymorphisms) en 3' du gène [222, 304]. *SNCA* est l'un des gènes les plus significativement associés à la MP dans les études d'association récentes [117, 178, 379, 440, 465]. Le mécanisme par lequel des variants courants de *SNCA* peuvent modifier le risque de MP n'est pas bien élucidé, mais il a été montré que le polymorphisme Rep1 augmente l'expression *in vitro* et les niveaux périphériques *in vivo* d' α -synucléine [71].

1.1.7.1.1.2 ALPHA-SYNUCLÉINE

L' α -synucléine est exprimée dans tout le cerveau des mammifères, en particulier au niveau du neocortex, de l'hippocampe, du striatum, du thalamus, et du cervelet ; elle est particulièrement présente au niveau des terminaisons nerveuses présynaptiques, où elle est associée aux vésicules synaptiques [151, 207], et des membranes plasmiques via les lipid

rafts, ou radeaux lipidiques, qui sont des micro-domaines membranaires servant de plateformes à la signalisation intracellulaire [135, 265]. Elle est également exprimée dans d'autres tissus, notamment les cellules hématopoïétiques [328].

Elle est impliquée dans la régulation de la dynamique vésiculaire, le métabolisme lipidique et la modulation de la concentration de dopamine intracellulaire [385]. L' α -synucléine favorise l'assemblage du complexe SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor) impliqué dans la fusion des vésicules présynaptiques [58], mais la surexpression de SNCA est aussi à l'origine d'une inhibition de la libération de neurotransmetteurs synaptiques en empêchant le recyclage des vésicules synaptiques après endocytose [352]. L' α -synucléine aurait aussi un rôle inhibiteur sur la fusion des mitochondries, favorisant leur fragmentation [218].

Un effet antiapoptotique de l' α -synucléine non mutée a par ailleurs été montré par plusieurs équipes (revue dans [13]). Cet effet, dû à une réduction de l'activité de la caspase 3 qui intervient dans l'apoptose, est aboli par la 6-hydroxydopamine, toxique pour la substance noire, mais qui se trouve aussi être un des métabolites de la dopamine [13].

La protéine peut adopter diverses structures spatiales et former des agrégats amorphes ou des fibrilles de type amyloïde [506]. Ces fibrilles sont une composante des corps de Lewy, marqueurs de la maladie dans les MP familiales et idiopathiques [476], mais on ne sait pas si les fibrilles ou les intermédiaires oligomériques de leur formation (protofibrilles) sont toxiques pour la cellule. L'agrégation semble sous la dépendance de modifications post-traductionnelles de la protéine comme sa phosphorylation sur la Sérine 129, sa troncature par des protéases ou sa nitration lors de processus inflammatoires, qui augmentent sa capacité à s'agréger [82]. Dans les cas de multiplication de SNCA, on trouve une augmentation de l'expression de la protéine [125] et une augmentation de la formation de protofibrilles dans le cerveau [328]. *In vitro*, les mutations A30P, A53T et E46K entraînent une augmentation de l'auto-agrégation de SNCA et de l'oligomérisation en protofibrilles, comparativement à la protéine non mutée [80, 375]. Seules les mutations A53T et E46K favoriseraient la formation de fibrilles [81, 167], alors que la mutation A30P semble perturber l'interaction entre l' α -synucléine et les radeaux lipidiques et éloignerait la protéine de la synapse [135]. La surexpression du gène SNCA chez la souris provoque des anomalies caractéristiques de la MP, notamment la perte de neurones dopaminergiques nigro-striés, des anomalies de localisation, l'accumulation d' α -synucléine insoluble, et des anomalies

motrices [134, 308, 420]. Les deux modèles de souris mutantes A30P et A53T montrent une perte neuronale et des anomalies motrices [321]. L'accumulation d' α -synucléine est responsable d'une altération du transport vésiculaire entre le réticulum endoplasmique (RE) et l'appareil de Golgi [84], d'une diminution de la libération des vésicules synaptiques, d'un dysfonctionnement mitochondrial avec perturbation énergétique et induction de la mort cellulaire et d'un dysfonctionnement des voies de dégradation protéique par le SUP [479]. Les mutations A53T et A30P bloquent les fonctions lysosomales, empêchant la dégradation protéique. Enfin, l' α -synucléine et ses agrégats peuvent se propager de cellule à cellule par exocytose [262]. Cela pourrait être une explication à la présence de corps de Lewy contenant de l' α -synucléine dans les greffons de tissus cérébraux fœtaux injectés dans le striatum de patients souffrant d'une maladie de Parkinson [240].

1.1.7.1.2 PARK8 : LRRK2

1.1.7.1.2.1 CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET GÉNÉTIQUES

La MP liée à PARK8, de transmission autosomique dominante, a été identifiée initialement dans une famille japonaise [141]. Le locus a été confirmé puis le gène LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2) cloné dans des familles d'origine européenne [373, 553]. La MP est le plus souvent typique, de début tardif, généralement sans démence, mais de nombreux phénotypes atypiques ont été décrits [553]. Sur un plan anatomopathologique, la maladie s'est avérée hétérogène, avec des corps de Lewy, des amas neurofibrillaires, des pertes neuronales sans inclusions intracellulaires [356, 532], et des aspects de maladie du motoneurone [553]. Des corps de Lewy corticaux ont été observés [226]. Cent vingt-trois variants exoniques ont été rapportés dans LRRK2, mais leur pathogénéicité reste pour la plupart inconnue [141, 310, 373, 423, 553]. A l'heure actuelle, 7 mutations semblent pathogènes (N1437H, R1441C, R1441G, R1441H, Y1699C, G2019S et I2020T). La mutation la plus répandue est G2019S, qui est trouvée chez 1 à 2 % des patients parkinsoniens d'origine européenne, 15 % à 20 % des patients Juifs Ashkénazes et environ 40% des patients Arabes d'Afrique du Nord [269, 366, 369, 544]. La pénétrance de la mutation G2019S est incomplète, elle a été estimée entre 24 % et près de 100 % à l'âge de 80 ans [164].

Deux polymorphismes fréquents de LRRK2 (G2385R et R1628P) présents seulement dans les populations asiatiques sont des facteurs de risque validés de MP [108, 424].

1.1.7.1.2.2 LRRK2

LRRK2 est une protéine tyrosine kinase-like appartenant à la superfamille Ras/GTPase et plus particulièrement à la famille ROCO, caractérisée par la présence d'un domaine GTPase (ROC) et d'un domaine COR [310]. Certaines mutations LRRK2 semblent entraîner une activité kinase accrue [158, 527]. Certains domaines de la protéine sont importants dans les interactions protéine – protéine, notamment un domaine riche en leucine [553]. LRRK2 interagit avec d'autres protéines impliquées dans les MP familiales, notamment la parkine [470]. L'expression de LRRK2 a été décrite dans le système nerveux central (cortex cérébral, tronc, cervelet, moelle épinière, putamen et substantia nigra) et d'autres tissus, notamment dans les leucocytes [344, 373, 553]. La protéine est présente dans le cytosol et la membrane mitochondriale externe, la membrane cytoplasmique [527], les lysosomes, les endosomes, les vésicules de transport, l'appareil de Golgi, les microtubules du cytosquelette, les vésicules synaptiques et les radeaux lipidiques [39, 179]. Rappelons que l' α -synucléine est aussi exprimée dans les membranes présynaptiques et les radeaux lipidiques [135]. Différentes études *in vitro* et sur modèles animaux ont impliqué LRRK2 dans le contrôle de la longueur des neurites [298] par un mécanisme d'autophagie [393], dans l'endocytose et la modulation du trafic des vésicules synaptiques [390, 460], et la polarisation des protéines des vésicules synaptiques vers les axones [432]. Elle joue également un rôle dans la transduction des signaux notamment par la voie MAPK en phosphorylant MKK3/4 et ERK1/2 [63, 159]. En phosphorylant 4E-BP, elle favorise la traduction des protéines médiée par eIF4E mais diminue la résistance au stress oxydatif des neurones dopaminergiques [202]. Elle interagit avec un micro-RNA pour réguler la synthèse protéique, et les mutations affectant la fonction kinase (dont G2019S) antagonisent ces miARN, ce qui a pour effet d'augmenter la production de E2F1 (E2F transcription factor 1) et de provoquer la dégénérescence des neurones dopaminergiques chez la drosophile [149]. LRRK2 est aussi impliquée dans la dynamique du cytosquelette par son interaction avec les microtubules [144, 156] et par sa capacité de phosphoryler la protéine tau et la moesin, qui lie la membrane plasmique au cytosquelette [209, 320]. Enfin, plusieurs données suggèrent que LRRK2 joue un rôle en amont de SNCA, car elle peut phosphoryler l' α -

synucléine sur la sérine 129 [401] et induire son expression [63]. Toutes deux ont des interactions avec les membranes biologiques et notamment les lipid rafts. De plus, l'altération du transport axonal lors des mutations de LRRK2 pourrait entraîner une accumulation d' α -synucléine avec augmentation de l'autophagie et de la mort cellulaire [499] et la mutation G2019S de LRRK2 favorise la phosphorylation, l'agrégation et la propagation de l' α -synucléine aux cellules voisines [239].

1.1.7.1.3 EIF4G1

Notre équipe, en collaboration avec M. Farrer, a récemment identifié un nouveau locus sur le chromosome 3q26-27 par analyse de liaison au sein d'une famille présentant une MP de forme autosomique dominante. Le séquençage de la région a identifié la mutation R1205H au sein du gène *EIF4G1* (eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1) ségrégeant avec la maladie [68]. Plusieurs autres mutations ponctuelles ont ensuite été identifiées dans d'autres familles présentant une MP ou une DCL (A502V, G686C, S1164R, R1197W et R1205H). La protéine eIF4G1 appartient au complexe protéique chargé d'initier la traduction de certains ARNm impliqués notamment dans la régulation de l'activité mitochondriale [407]. Les mutations R1205H et A502V entraîneraient des perturbations de la formation de ce complexe, augmentant ainsi la sensibilité des cellules mutées au stress oxydant (Figure 3).

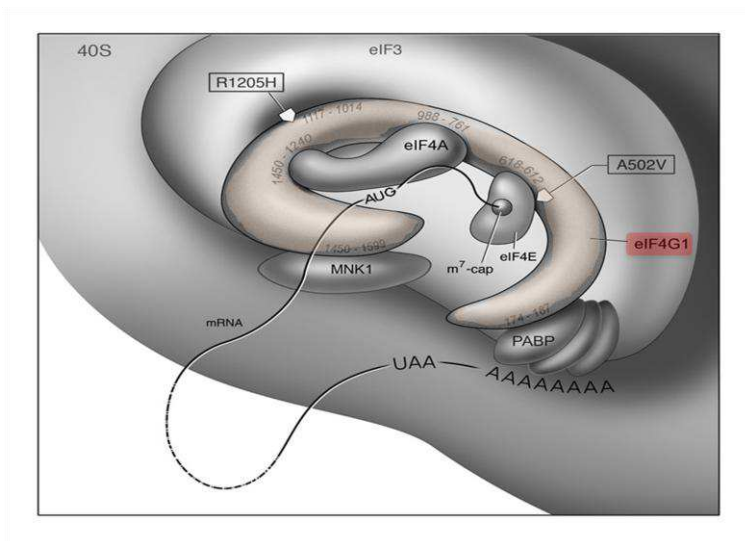


Figure 3: Représentation d'eIF4G1 dans le complexe initiant la traduction.

La partie N terminale d'eIF4G1 se lie à eIF4E et PAPB (polyadenine binding protein) afin de circulariser l'ARNm. Sa partie centrale se lie à eIF4A qui expose le codon start AUG. Les mutations R1205H et A502V sont localisées.

1.1.7.1.4 VPS35

Très récemment, deux mutations ponctuelles faux-sens de *VPS35* (vacuolar protein sorting 35) ont été décrites simultanément par 2 équipes comme responsables de MP de forme autosomique dominante [514, 552]. Les patients parkinsoniens des familles décrites avaient une forme typique de MP, de début plutôt Tardif. *VPS35* est une sous-unité du rétromère, qui intervient dans le transport rétrograde entre les endosomes et l'appareil de Golgi. *VPS35* a plusieurs fonctions. Elle intervient dans le recyclage membranaire, la voie de signalisation Wnt, la biogenèse des lysosomes. Elle est sous-exprimée dans les zones cérébrales vulnérables dans la maladie d'Alzheimer [469].

1.1.7.2 GÈNES ASSOCIÉS À DES FORMES AUTOSOMIQUES RÉCESSIVES DE MP

1.1.7.2.1 *PARK2*: *PARKN*

1.1.7.2.1.1 CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET GÉNÉTIQUES

Les MP familiales liées à *PARK2* sont de transmission autosomique récessive et typiquement précoces, survenant avant 40 ans [294]. Les autres caractéristiques sont la fréquence des signes dystoniques, une bonne dopasensibilité, une perte neuronale importante avec gliose dans la substantia nigra, l'absence de corps de Lewy dans la majorité des cas [124, 339, 397, 439, 488].

Plus de 100 mutations homozygotes ou hétérozygotes composites ont été décrites dans *PARK2* : mutations faux-sens, non-sens, délétions exoniques, réarrangements et duplications [2, 182, 185, 219, 235, 236]. Les mutations de *PARK2* sont responsables de plus de 50 % des MP juvéniles (âge de début ≤ 20 ans), la fréquence des mutations diminuant avec l'augmentation de l'âge de début [294, 309, 386] ; dans les formes tardives de MP, le

pourcentage de patients homozygotes ou hétérozygotes composites pour les mutations *PARK2* est inférieur à 1 % [223, 235, 362].

Le risque de MP lié à des mutations hétérozygotes simples de *PARK2* est discuté. Certaines études ont rapporté une fréquence significativement plus élevée des mutations hétérozygotes de *PARK2* chez les patients parkinsoniens par rapport aux contrôles [270, 377] et un début plus précoce de la maladie chez les parkinsoniens ayant une mutation de *PARK2* [483]. Les porteurs asymptomatiques d'une mutation de *PARK2* hétérozygote ont un dysfonctionnement dopaminergique striatal suggérant une haploinsuffisance [227]. Cependant, une étude de cas-témoin sur 2091 patients parkinsoniens et 1686 contrôles n'a trouvé aucune différence dans la fréquence de mutation de *PARK2* entre les 2 groupes [223].

1.1.7.2.1.2 PARKINE

PARK2 code pour la parkine, qui appartient à la famille des E3 ubiquitine ligases et interagit avec des enzymes de conjugaison à l'ubiquitine (E2) afin de catalyser l'attachement de l'ubiquitine aux cibles protéiques à détruire, les orientant ainsi vers les protéasomes [288, 458]. La parkine est principalement une protéine cytosolique mais se trouve aussi au niveau des vésicules synaptiques, de l'appareil de Golgi, du réticulum endoplasmique et de la membrane mitochondriale externe [91, 248, 342, 458, 516].

Certaines mutations ponctuelles modifient la localisation cellulaire, la solubilité ou la propension à s'agréger de la parkine [83, 169, 519]. D'autres mutations entraînent une perte de fonction de la parkine. La parkine a été identifiée au sein des corps de Lewy [448].

Dans une lignée de souris KO pour *PARK2*, une réduction des protéines de la phosphorylation oxydative mitochondriale, une diminution de la capacité respiratoire mitochondriale et une augmentation des dommages oxydatifs âge-dépendants ont été signalés [374]. La perturbation de l'élimination des mitochondries endommagées (mitophagie) semble être un des mécanismes principaux de la mort neuronale associée à la parkine. La parkine normale est en effet recrutée par les mitochondries endommagées et provoque leur autophagie [350], elle active le SUP en vue de la protéolyse de la membrane mitochondriale externe [66]. Les mutations de la parkine perturbent l'ubiquitination des mitochondries et la mitophagie médiée par HDAC6 [263]. La parkine participe aussi à la régulation par le SUP des niveaux cellulaires de PARIS (Parkin-interacting substrate), qui

diminue l'expression de PGC-1 α (PPAR γ coactivator 1 α), régulateur de l'expression des gènes de la chaîne respiratoire mitochondriale ; la diminution d'expression de la parkine entraîne par cette voie une dégénérescence des neurones dopaminergiques [459]. Des études *in vitro* ont aussi montré que la parkine pourrait avoir des propriétés antioxydantes [297].

Par ailleurs, la parkine est considérée comme un supresseur de tumeurs, des mutations de cette protéine ayant été mises en évidence dans certains cancers, notamment le glioblastome, les cancers du colon et du poumon. Elle est notamment capable de modifier l'expression de la protéine p53 [105].

Enfin, la parkine intervient dans l'absorption des lipides par le foie et les adipocytes, en stabilisant le transporteur lipidique par un mécanisme médié par l'ubiquitine [232].

1.1.7.2.2 PARK6 : *PINK1*

1.1.7.2.2.1 CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET GÉNÉTIQUES

PARK6 a été d'abord localisée sur le chromosome 1 p 35-p36 dans une grande famille italienne consanguine avec des MP de début précoce de transmission autosomique récessive [508]. Par la suite, *PINK1* (phosphatase and tensin homolog (PTEN)-induced putative kinase 1) a été identifié comme le gène pathogène. Des mutations de *PINK1* sont responsables de 1 à 9 % des MP de début précoce selon les populations [46, 184, 279, 490, 491]. Même si le début est précoce, les signes cliniques sont semblables aux MP de début tardif, avec une progression lente, une excellente réponse à la lévodopa et dans certains cas une démence [46, 181, 490, 508]. Les porteurs de mutations *PINK1* hétérozygotes semblent avoir un risque accru de MP [54, 228, 509].

La majorité des mutations *PINK1* connues sont des mutations faux-sens ou non-sens, les délétions sont plus rares [180, 181, 279, 421, 507]. La plupart des mutations ponctuelles sont situées dans le domaine protéine kinase [5].

1.1.7.2.2.2 *PINK1*

PINK1 est une protéine mitochondriale ubiquitaire, située dans la matrice et l'espace intermembranaire [145, 463]. Elle participe à la régulation de la fonction mitochondriale et

possiblement au transport mitochondrial [418]. Des études montrent que PINK1 a un rôle essentiel dans le maintien ou la destruction de la mitochondrie lorsqu'elle est lésée, en cas de stress cellulaire et oxydatif (revue dans [73]).

PINK1 a un rôle dans la neuroprotection en cas de dysfonction mitochondriale et d'apoptose induite par le protéasome. La mutation G309D affaiblit cet effet protecteur, peut-être en interférant avec la liaison de l'ADP, inhibant ainsi l'activité kinase [507, 508]. Les mutations E240K et L489P altèrent la protection en rendant la protéine instable ou en perturbant son activité kinase [389]. Des études *in vitro* indiquent que les cellules transfectées avec des mutants de PINK1 ont un potentiel de membrane mitochondriale perturbé en cas de stress [5]. PINK1 agit en amont de la Parkine, qu'elle recrute, dans la voie de dégradation par mitophagie des mitochondries endommagées, en cas de stress [350]. Des modèles de drosophile KO pour l'homologue de *PINK1* présentent des défauts de morphologie mitochondriale et une augmentation de sensibilité au stress oxydatif et peuvent être traités par la parkine humaine [78].

PINK1 est aussi considérée comme un suppresseur de tumeurs, en effet des mutations hétérozygotes ont été identifiées dans certains cancers, mais le mécanisme par lequel elle interviendrait est mal connu (potentiel oncogénique des dommages mitochondriaux et de leurs conséquences liés à la déficience de PINK1?) [105].

1.1.7.2.3 *PARK7 : DJ1*

1.1.7.2.3.1 CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET GÉNÉTIQUES

Des mutations de transmission récessive de *DJ1* ont été mises en évidence dans 2 familles européennes dont les membres présentaient une MP débutant entre 20 et 40 ans [44]. Les MP liées à *DJ1* semblent très rares et on connaît mal les caractéristiques de la maladie et les corrélations éventuelles génotype/phénotype [44, 176, 187]. Outre le syndrome parkinsonien, d'autres symptômes ont été parfois décrits chez certains patients, notamment des symptômes psychiatriques [99], une petite taille et une brachydactylie [98]. DJ-1 a été identifié comme potentiel marqueur salivaire de MP, au même titre que l' α -synucléine [104].

Des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites ont été décrites, avec un effet perte de fonction de la protéine. DJ-1 ne semble pas être une composante essentielle des corps de Lewy, car peu de cerveaux de parkinsoniens ont une immunoréactivité contre cette protéine [24].

1.1.7.2.3.2 DJ1

DJ1 est une protéine cytoplasmique, mais qui peut également se transloquer dans les mitochondries [336, 547]. L'expression de DJ-1 est ubiquitaire et importante dans la plupart des tissus chez les mammifères notamment dans le cerveau, dans les cellules neuronales et gliales [24]. Elle a essentiellement un rôle dans la lutte contre le stress oxydatif. Dans les cerveaux de parkinsoniens sporadiques, on observe plus d'altération de DJ-1 liée à l'oxydation et des niveaux de protéines DJ-1 plus élevés que chez des sujets contrôles [72]. La diminution de la protéine DJ-1 endogène dans des lignées de neurones par interférence ARN augmente la mort cellulaire induite par le stress oxydatif, le stress du réticulum endoplasmique et l'inhibition du protéasome [486, 540]. DJ-1 agit comme un antioxydant [4, 61, 337, 347]. Ses propriétés antioxydantes dépendraient d'un résidu de cystéine en position 106, qui sous forme oxydée forme une liaison disulfure [61]. La mutation L166P réduit l'activité antioxydante [487], augmente la dégradation par le protéasome en raison de modifications structurales [327, 336, 363], et réduit la fonction neuroprotectrice de DJ-1, probablement par une instabilité de la protéine [486] et une délocalisation vers la mitochondrie [45, 535]. DJ-1 peut aussi empêcher l'agrégation de l' α -synucléine en fonction de l'état d'oxydation, en jouant le rôle de molécule chaperonne [28, 61, 331, 332, 550, 551]. Elle peut également agir comme scavenger d'espèces réactives de l'oxygène en s'auto-oxydant [486]. Ces fonctions de DJ-1 sont importantes pour les neurones dopaminergiques nigraux qui sont exposés à des niveaux très élevés de stress oxydatif. Les souris KO pour *DJ1* sont hypersensibles au stress oxydatif et au MPTP [233] et l'expression de la protéine DJ-1 est augmentée lors du stress oxydatif induit par le paraquat [331]. DJ-1 joue aussi un rôle dans le maintien de l'intégrité des mitochondries lors d'un stress oxydatif en parallèle à la parkine et PINK1 [495], et les fonctions des mitochondries d'astrocytes déficients en DJ-1 sont perturbées [254]. Ces trois protéines pourraient notamment contrer l'effet inhibiteur de l' α -synucléine sur la fusion mitochondriale [218].

La parkine, PINK1 et DJ-1 interagissent également en formant un complexe qui joue un rôle de E3 ligase et entraîne l'ubiquitination et la dégradation des substrats de la parkine [533]. De plus, DJ-1 protège la protéine mitochondriale antiapoptotique BCL-XL en limitant sa dégradation par le SUP lors d'un stress induit par une irradiation UVB [411].

Un effet inducteur du cancer a aussi été décrit pour cette protéine (pour revue [105]). En effet DJ1 non mutée peut notamment diminuer l'expression de p53, ce qui pourrait favoriser l'oncogenèse [152], et la surexpression de cette protéine peut favoriser le cancer en permettant aux cellules d'échapper à l'apoptose.

1.1.7.2.4 PARK9 : *ATP13A2*

1.1.7.2.4.1 CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET GÉNÉTIQUES

Des mutations homozygotes et hétérozygotes composites dans le gène de l'ATPase de type P (*ATP13A2*) ont été découvertes dans une famille jordanienne [346, 348] et une famille chilienne [408] ayant un syndrome de Kufor-Rakeb, une forme de MP atypique héréditaire caractérisée par un âge de début très précoce (11-16 ans), un syndrome parkinsonien dopa-sensible, des signes pyramidaux, une démence et une paralysie supranucléaire du regard [348, 530]. L'IRM montre une atrophie marquée du pallidum et des voies pyramidales puis, aux stades évolués, une atrophie globale. Certains patients ont des myoclonies faciales et digitales, des hallucinations visuelles et des mouvements oculogyres [530].

1.1.7.2.4.2 *ATP13A2*

ATP13A2 est une protéine membranaire lysosomale avec un domaine ATPase [408], qui transporte des cations inorganiques et d'autres substrats. La fonction exacte de la protéine *ATP13A2* est encore inconnue. *ATP13A2* est principalement exprimée dans le tissu cérébral et surtout dans le mésencéphale ventral [408]. Les ARNm d'*ATP13A2* sont environ 10 fois plus élevés dans les neurones dopaminergiques nigraux chez des patients parkinsoniens sporadiques que chez les contrôles. Toutes les mutations connues d'*ATP13A2* altèrent directement ou indirectement des domaines transmembranaires [408]. *In vitro*, les

mutants tronqués instables sont retenus dans le réticulum endoplasmique et dégradés par le protéasome [408].

1.1.7.3 LES FACTEURS DE RISQUE GÉNÉTIQUES DE MP

Des variants fréquents dans 3 gènes (*LRRK2*, *MAPT* et *SNCA*) et des mutations perte de fonction dans la glucocérébrosidase sont des facteurs de risque reconnus de MP, les mutations de la glucocérébrosidase étant le facteur de risque génétique de MP le plus fréquent [268, 353]. En outre, 3 nouveaux locus possibles de susceptibilité pour la MP (*PARK16-18*) ont été identifiés dans des études d'association pangénomique (GWAS) récentes. *LRRK2* et *SNCA* ont déjà été évoqués plus haut.

1.1.7.3.1 *GBA*

Une mutation perte de fonction du gène de la glucocérébrosidase (*GBA*), provoque la maladie de Gaucher, un trouble du stockage des glycolipides de transmission autosomique récessive avec des manifestations multisystémiques impliquant le foie, la rate, la moelle osseuse, les poumons et le système nerveux [192]. Près de 300 mutations pathogènes ont été décrites, mais dans des populations d'origine européenne, 2 mutations (N370 et L444P) comptent pour environ les deux tiers des cas de maladie de Gaucher [192, 220]. Quelques patients atteints de maladie de Gaucher développent un syndrome parkinsonien avec des corps de Lewy soit dans le tronc cérébral soit diffus [531]. Une augmentation de l'incidence de la maladie de Parkinson a également été signalée chez les parents de patients atteints de maladie de Gaucher [177]. Les mutations hétérozygotes perte de fonction sont plus fréquentes chez les patients parkinsoniens, en particulier dans le sous-groupe des Juifs ashkénazes, sans toutefois modifier les caractéristiques cliniques de la maladie [461]. Les mutations de *GBA* sont aussi possiblement un facteur de risque de démence à corps de Lewy [79, 311].

Le mécanisme par lequel des mutations de *GBA* modifient le risque de MP n'est pas connu, mais les hypothèses de gain et de perte de fonction ont toutes deux été proposées. Certaines mutations de *GBA* aboutissent à une protéine mal repliée [443], qui pourrait contribuer à la neurodégénérescence en induisant une insuffisance lysosomale, en

perturbant les voies autophages nécessaires pour dégrader l'α-synucléine, ou en débordant la voie ubiquitine – protéasome [512]. Des mutations de *GBA* provoquent l'accumulation d'α-synucléine dans des modèles animaux et cellulaires [89]. La *GBA* interagit physiquement avec l'α-synucléine, la mutation N370S de la *GBA* altérant cette interaction [537]. Par ailleurs, la glucocérébrosidase dégrade le glucocérébroside en céramide, et une haploinsuffisance en *GBA* pourrait modifier la composition des sphingolipides de la membrane cellulaire, perturbant la liaison de l'α-synucléine à la membrane, et augmentant son agrégation dans le cytoplasme [512].

1.1.7.3.2 PROTEINE TAU ASSOCIÉE AUX MICROTUBULES (*MAPT*).

MAPT est principalement exprimée dans les neurones et Tau joue un rôle clé dans l'organisation et l'intégrité du cytosquelette [370]. Les inclusions filamenteuses de protéine Tau dans les neurones définissent les tauopathies, maladie neurodégénératives : maladie d'Alzheimer, dégénérescence corticobasale (DCB), paralysie supra-nucléaire progressive (PSP), et démence frontotemporale avec parkinsonisme liée au chromosome 17 (FTDP-17) [266, 392]. Deux grandes études cas-témoins ont montré que l'haplotype H1 de *MAPT* est associé à une augmentation du risque de MP, et la méta-analyse de 18 études a trouvé un odds ratio pour la MP (modèle dominant) de 1,40 [165, 543]. L'haplotype H1 de *MAPT* a été retrouvé comme facteur de risque de MP dans des GWAS menées récemment dans des populations d'origine européenne [117, 178, 379, 465]. Il semble que les différents variants de *MAPT* augmentent soit le risque de MP soit celui de tauopathie [396]. L'isoforme de tau à 4 répétitions du domaine de liaison aux microtubules sur l'exon 10 est augmentée dans le cerveau de patients parkinsoniens comparés à des contrôles ; ce n'est pas le cas pour l'isoforme à 3 répétitions [497]. Il en va de même pour les autres syndromes parkinsoniens liés à des tauopathies [489].

Dans la FTDP-17, les mutations de *MAPT* favorisent la fibrillation de Tau et altèrent sa capacité à réguler la dynamique des microtubules, ayant ainsi des effets neurotoxiques [260, 266]. Cependant, le mécanisme exact par lequel un variant fréquent de *MAPT* modifie le risque de MP, maladie dans laquelle les agrégats Tau sont rares, reste à déterminer.

1.1.7.3.3 PARK16-18.

Les GWAS récentes ont mis en évidence de potentiels nouveaux loci de susceptibilité dont 3 sont présentés ci dessous.

PARK16, région du chromosome 1q32 dans laquelle plusieurs SNP ont été associés à la MP [440], contient plusieurs gènes candidats, parmi lesquels *RAB7L1*, qui code pour une petite protéine liant le GTP qui régule les voies d'exo- et d'endocytose, et *NUCKS1*, qui code pour une protéine se liant à l'ADN nucléaire, exprimée dans le cerveau et d'autres tissus, qui pourrait réguler la structure et l'activité de la chromatine [368, 457, 554].

PARK17 [178, 379] est situé sur le chromosome 4 et contient plusieurs gènes, notamment *GAK* (kinase associée à la cycline G), un gène candidat qui participe à la régulation du cycle cellulaire et dont l'expression dans la substantia nigra de cerveaux de parkinsonien diffère de celle de contrôles [168, 379].

Enfin, PARK18, dans la région HLA, s'avère également un locus de susceptibilité de la MP [178]. Cela concorde avec des publications de plus en plus nombreuses qui mettent en cause l'inflammation chronique et l'immunité humorale dans la pathogenèse de la MP [316, 367].

1.2 ATAXIE SPINO-CÉRÉBELLEUSE DE TYPE 2

L'ataxie spino-cérébelleuse de type 2 (SCA2) est une maladie autosomique dominante caractérisée par une expansion de triplets CAG au sein du gène *ATXN2* localisé sur le chromosome 12q23-q24 codant pour la protéine Ataxine-2. Elle se présente le plus souvent comme une ataxie cérébelleuse familiale mais est aussi une cause de MP familiale.

1.2.1 EPIDÉMIOLOGIE

La SCA2 est l'une des trois ataxies spino-cérébelleuses les plus fréquentes, avec SCA3 et SCA6. Elle a d'abord été décrite en Inde [517]. La prévalence de l'ensemble des ataxies spino-cérébelleuses (quel que soit leur mode de transmission) est évaluée à 1 à 4/100000 [302], avec de grandes disparités géographiques, un effet fondateur augmentant la prévalence de la maladie dans certaines zones. C'est par exemple le cas d'une cohorte

cubaine d'environ 1000 patients de SCA2 ayant un ancêtre commun, qui a largement contribué à la connaissance de la maladie [21, 364, 365]. La SCA2 est notamment caractérisée par un ralentissement précoce et marqué des saccades oculaires [517]. Elle est une des causes de « maladie de Parkinson » familiale. En raison de la présence d'un syndrome parkinsonien *a minima* et d'une dépigmentation de la SN chez certains sujets, une mutation de l'*ATXN2* a été identifiée dans une famille chinoise de patients parkinsoniens [173]. Une étude menée dans une population chinoise à Singapour a trouvé une prévalence de 2.2% dans les MP de début précoce alors que la fréquence des mutations de l'*ATXN2* dans les MP familiales est de 1 à 4% [283, 333, 472], même si elle peut être plus élevée dans certaines zones géographiques avec un effet fondateur [292]. La mutation a aussi été retrouvée chez des patients ayant une MP sporadique [454].

1.2.2 MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le tableau clinique de la SCA2 est variable mais comporte le plus souvent une ataxie cérébelleuse, une ophtalmoparésie et une neuropathie périphérique. L'association à l'ataxie d'un ralentissement précoce des saccades horizontales, d'une dysarthrie, d'un syndrome akinéto-rigide, d'un tremblement postural ou d'action sévère, d'une hyperréflexie initiale évoluant vers une hyporéflexie, de myoclonies précoces ou de fasciculations et de crampes musculaires suggère fortement le diagnostic de SCA2 [364, 517] [143, 173, 204, 291, 437, 454, 464]. Des troubles de la sensibilité profonde d'origine périphérique ou centrale peuvent aussi être observés [3, 247, 387, 511]. La maladie évolue vers une grabatisation progressive avec amyotrophie distale, ophtalmoplégie, dysphagie, et parfois une dysautonomie. Sur le plan cognitif, on voit chez certaines familles des troubles sous corticaux-frontaux dont l'aggravation progressive peut altérer l'autonomie, définissant ainsi une démence [55, 259, 434, 481]. Sur le plan comportemental, dans la cohorte cubaine, 33 % des patients avaient un syndrome anxio-dépressif, 20 % une insomnie, 10 % des troubles sexuels [412]. Des troubles du comportement en sommeil paradoxal peuvent être observés [41, 501]. La durée d'évolution de la maladie est de 6 à 50 ans (Cuba et Amérique du Nord), avec une marche sans aide restant possible pendant 12 à 25 ans [237, 307].

1.2.3 DIAGNOSTIC NEUROPATHOLOGIQUE

L'examen anatomo-pathologique macroscopique montre classiquement une atrophie olivo-ponto-cérébelleuse (AOPC), avec une atrophie marquée du cervelet, du pont, du bulbe, du lobe frontal, des nerfs crâniens, et une pâleur de la substantia nigra [121, 154, 427, 430].

La dégénérescence du cervelet est caractérisée par une dégénérescence précoce et prononcée des cellules de Purkinje dans les hémisphères et le vermis, la perte de cellules granulaires étant plus tardive [122]. Le flocculus est également atteint [539]. La dégénérescence du tronc cérébral touche les voies entrant et sortant du cervelet, l'olive inférieure, les noyaux pontiques et les autres noyaux précérébelleux [428]. La substantia nigra est aussi le siège d'une neurodégénérescence précoce [121], ainsi que les motoneurones, particulièrement ceux des nerfs crâniens [154] et de la moelle cervicale, et les neurones de la colonne de Clarke [121, 428]. Aux stades tardifs de la maladie, une atrophie marquée du thalamus est également observée [427], ainsi qu'une dégénérescence striatale [426]. Il est décrit une prolifération astrocytaire et microgliale dans les zones touchées, comme le pallidum, le thalamus, les régions sous-thalamiques et périaqueducale [197, 365]. Il a été noté une démyélinisation marquée et une perte axonale au niveau des colonnes dorsales grâciles et cunéiformes, une démyélinisation modérée au niveau de la substance blanche du cervelet, des nerfs crâniens, des voies spino-cérébelleuses, des racines antérieures et postérieures de la moelle, et des pédoncules cérébelleux [154, 429, 430].

Des biopsies nerveuses ont montré une neuropathie avec dégénérescence rétrograde ou une axonopathie dans la majorité des cas [301, 387].

Globalement, la distribution de l'atrophie trouvée dans la SCA2 est proche de celle de l'atrophie multisystématisée (AMS) [536]. La SCA2 présente d'ailleurs aussi des inclusions protéiques oligodendrogiales, qui toutefois ne comportent pas d' α -synucléine [33]. Des microagrégats protéiques cytoplasmiques neuronaux sont observés dans tout le cerveau [198, 376], mais contrairement à d'autres SCA, les inclusions nucléaires neuronales sont rares ; il n'en a jamais été trouvé dans les cellules de Purkinje, rarement dans l'olive inférieure, plus souvent dans les neurones pontiques [242, 376]. L'ataxine-2 est moins souvent présente dans les inclusions nucléaires neuronales que d'autres protéines ayant une répétition polyglutamine [503].

L'autopsie d'un cas de MP associé à une mutation de l'*ATXN2* a identifié une atrophie olivo-ponto-cérébelleuse, une dégénérescence nigrée et des dépôts d' α -synucléine (type corps de Lewy) dans la SN, le locus coeruleus et le noyau dorsal du vague [541].

1.2.4 TRAITEMENT

Le traitement est uniquement symptomatique. Le syndrome akinéto-rigide et le tremblement peuvent être améliorés pendant plusieurs années par la L-dopa. Un cas de tremblement postural sévère a été amélioré durablement par la stimulation cérébrale profonde [139]. Les crampes musculaires sont traitées efficacement par le magnésium. Les troubles sphinctériens sont traités de manière symptomatique. Les risques liés à la grabatisation doivent bien sûr être prévenus [256].

1.2.5 *ATXN2*

Le gène *ATXN2* contient 25 exons, couvrant environ 130 kb de l'ADN génomique. L'épissage alternatif des exons varie en fonction des tissus. *ATXN2* a été localisé sur le chromosome 12q24.1 [157] puis indépendamment identifié par trois groupes qui ont montré que la mutation pathogène est une expansion de répétition de triplets codant pour un domaine polyglutamine dans la région N-terminale de la protéine ataxine-2 [203, 399, 436]. Cette répétition de triplets est : (CAG)₈-CAA-(CAG)₄-CAA-(CAG)₈ dans l'ADN et l'ARNm de la plupart des individus normaux, mais sa longueur peut varier chez l'homme et n'est pas présente dans les séquences homologues de rongeurs. Une expansion de plus de 31 triplets dans le gène *ATXN2* est considérée comme pathologique, avec le plus souvent une taille supérieure à 38 triplets [203, 399, 400, 416, 436]. L'expansion de la répétition entraîne souvent une perte des triplets CAA qui provoque une instabilité de longueur de la répétition, avec une expansion en cas de transmission paternelle [398]. Les patients ayant les répétitions les plus longues ont des maladies débutant plus tôt, progressant plus rapidement, et certains symptômes apparaissent plus précocement dans l'évolution : ralentissement des saccades, signes d'atteinte du premier et du second motoneurones, signes extrapyramidaux [60, 95, 131, 438, 449, 513]. Les patients ayant de très longues expansions de répétition de triplets CAG (200) peuvent présenter une rétinite pigmentaire

[22, 431] plus caractéristique de la SCA7 ou une épilepsie myoclonique comme dans l'atrophie dentato-pallido-luysienne [303, 492].

La différence génomique entre les phénotypes cérébelleux et parkinsoniens semble due à une taille d'expansion de triplets CAG plus courte et interrompue à des endroits différents par les triplets CAA chez les parkinsoniens, sachant que les expansions menant à un phénotype cérébelleux ne comprennent pas d'interruptions CAA [67, 230]. Cette différence a des conséquences sur la fonction des transcrits, les longs transcrits sans interruptions formant des épingles à cheveux simples alors que les transcrits plus courts et interrompus par les CAA formeraient des structures en épingle à cheveux branchées qui interféreraient avec les ARNm et gêneraient la traduction [471].

Enfin, il a été récemment démontré par plusieurs équipes que des expansions de triplets de taille intermédiaire avec des interruptions CAA au sein du gène *ATXN2* constituaient un facteur de risque pour la sclérose latérale amyotrophique [85, 120, 473, 510]. Le nombre d'interruptions CAA et l'haplotype pourraient avoir un rôle sur l'âge de début de la maladie [542].

1.2.6 ATAXINE-2

1.2.6.1 DESCRIPTION ET LOCALISATION

L'ataxine-2 humaine (*ATXN2*) est constituée de 1312 résidus (lorsque 22 glutamines sont traduites à partir du domaine polyglutamine) et a une masse moléculaire d'environ 140 kDa [7]. En dehors du domaine polyglutamine, elle n'a aucune similitude avec d'autres protéines à polyglutamine. Elle comporte deux domaines globulaires nommés Lsm (like Sm) et LsmAD (Lsm associated domain). Le domaine LsmAD comporte un signal trans-Golgi médié par la clathrine et un signal de sortie du réticulum endoplasmique [7]. Un motif PAM2 du côté C-terminal (exon 16) intervient dans l'association avec la protéine PABP (polyadenylate (poly(A))-binding protein) [442]. On trouve également une région A2D (Ataxin-2 Domain protein) C-terminale, qui est associée à Mpl (récepteur de cytokines) [324, 526].

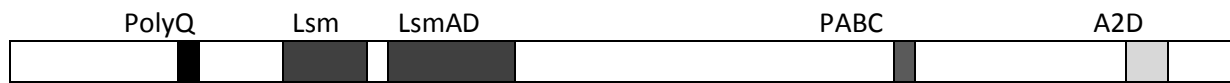


Figure 4: Représentation schématique des domaines de l'ataxine-2.

Adapté d'après Lastres-Becker, cerebellum 2008 [256]

L'expression de l'ataxine-2 n'est pas restreinte au système nerveux central. Chez la souris, elle est exprimée dans le cerveau, le cœur, les reins, le muscle, le poumon et la rate [351]. Dans le cerveau humain, l'ataxine-2 a été trouvée dans le cytoplasme apical des neurones pyramidaux, au sein des couches III, V et VI du cortex frontal, mais pas dans la substance blanche [197]. Dans l'hippocampe, elle est présente dans les neurones pyramidaux et en moins grande quantité dans les cellules granulaires du gyrus denté. Dans les noyaux gris centraux, on la trouve dans les neurones du pallidum et les noyaux de l'amygdale. Dans le mésencéphale et la moelle, elle est présente dans de grands neurones dans la substance noire et dans les noyaux trochléaires, avec une disposition polarisée dans le cytoplasme. Elle est exprimée en plus petite quantité dans les neurones des noyaux olivaires et du colliculus inférieur [197]. Dans le cervelet, elle est présente dans les cellules de Purkinje en grande quantité, dans toute la cellule, y compris les dendrites, de manière polarisée. Elle est moins exprimée dans les neurones du noyau dentelé [197]. L'expansion de triplet CAG n'entraîne pas d'inclusions intranucléaires comme dans d'autres maladies à polyglutamine, mais produit en immunohistochimie des signaux cytoplasmiques plus forts et plus diffus, y compris dans les cellules gliales, paraissant englober le noyau [197]. Plusieurs études ont été effectuées pour préciser la localisation subcellulaire de l'ataxine-2. Des études de fractionnement cellulaire par centrifugation d'échantillons de cerveaux humains et murins ont localisé l'ataxine-2 dans la fraction réticulum endoplasmique (RE) / Golgi et principalement dans la fraction cytosolique, alors qu'en immunocytochimie, elle a une distribution diffuse RE/cytoplasmique au-delà des limites de l'appareil de Golgi, parfois le long de la membrane cytoplasmique [200, 456]. L'expansion de triplets CAG provoque une dispersion de l'appareil de Golgi dans des cultures cellulaires [355]. L'ataxine-2 est associée aux polyribosomes par son domaine Lsm/LsmAD et son motif PAM2 [442], expliquant la distribution observée en immunocytochimie, mais une étude en gradients de densité trouve l'ataxine-2 dans la fraction cytosolique, distincte du marqueur de RE [502]. L'ataxine-2 humaine peut être

phosphorylée [502] sur un motif RXXSXP, comme l'ataxine-1. Ce motif sert de domaine de liaison pour les protéines 14-3-3 qui interviennent dans la modulation de la transcription, du cycle cellulaire, du transport et des canaux ioniques [70], et qui ont été impliqués dans d'autres maladies neurodégénératives [34]. L'ataxine-2 interagit par ailleurs avec de nombreux partenaires, le **Tableau 3** regroupe les données de 3 bases répertoriant les interactions protéiques avec l'ataxine-2 décrites dans la littérature.

gène	protéine	fonction
<i>ACTN1</i>	Actinin, alpha 1	
<i>ACTN2</i>	Actinin, alpha 2	
<i>ATXN1</i>	Ataxin 1	Rôle dans le métabolisme de l'ARN.
<i>BAG6 /BAT3</i>	BCL2-associated athanogene 6	Formation du RE, active p53 pour l'apoptose liée à des anomalies de l'ADN.
<i>BEND3</i>	BEN domain-containing protein 3	?
<i>BIN1</i>	Bridging integrator 1	Rôle dans l'endocytose des vésicules synaptiques. Suppresseur de tumeur.
<i>CASC3</i>	Cancer susceptibility candidate gene 3 protein	Composante du complexe de jonction des exons. Participe à l'assemblage des granules de stress.
<i>CD247</i>	T-cell surface glycoprotein CD3 zeta chain	Récepteur lymphocytes T.
<i>CHGB</i>	Chromogranin B (secretogranin 1)	Protéine neuroendocrine.
<i>GABARAP</i>	GABA(A) receptor-associated protein	Interaction entre le GABA et le cytosquelette.
<i>GATA4</i>	GATA binding protein 4	Activateur de la transcription. Protein zinc finger. Rôle dans l'embryogenèse.
<i>GFI1B</i>	Growth factor independent 1B transcription repressor	Régulateur de la transcription. Inhibe BCL2L1 en coopération avec GATA1.
<i>GOLGA6L3/5</i>	Golgin A6 family-like 3/5	?
<i>GSDMA</i>	Gasdermin A	Inducteur de l'apoptose.
<i>HIST2H2BE</i>	histone cluster 2, H2be	Histone.
<i>HTT</i>	Huntingtin	
<i>IDH3B</i>	Isocitrate dehydrogenase 3 (NAD+) beta	Décarboxylation de l'isocitrate en 2-oxoglutarate.
<i>KIAA1279</i>	KIF1-binding protein	Rôle dans la croissance et la maintenance des axones. Régulateur du transport mitochondrial.
<i>LCP1</i>	Lymphocyte cytosolic protein 1 (L-plastin)	Exprimée dans les cellules sanguines. Se lie à l'actine.
<i>NCOA4</i>	Nuclear receptor coactivator 4	Coactivateur d'un récepteur aux androgènes et du PPAR-gamma.
<i>NSMAF</i>	Neutral sphingomyelinase (N-SMase) activation associated factor	S'associe au récepteur p55 du TNF. Rôle dans l'inflammation.
<i>PABPC1</i>	Poly(A) binding protein, cytoplasmic 1	
<i>PLS3</i>	Plastin 3	Participe à la formation des faisceaux d'actine.
<i>PTK2</i>	PTK2 protein tyrosine kinase 2	Membre de la famille FAK. Rôle dans la prolifération, la mobilité cellulaire et l'apoptose.
<i>PRKN</i>	Parkin	
<i>RANGAP1</i>	Ran GTPase activating protein 1	GTPase activatrice de RAN, impliquée dans le transport nucléocytoplasmique.
<i>RAPGEF2</i>	Rap guanine nucleotide exchange factor 2	GEF pour les membres de la famille Rap, membres de la famille Ras.

<i>RBFOX1</i>	RNA binding protein, fox-1 homolog (C. elegans) 1	Ataxin-2-binding protein 1
<i>SH3GL2</i>	Endophilin A1	Rôle dans l'endocytose.
<i>SH3GL3</i>	Endophilin-A3	Rôle dans l'endocytose.
<i>SH3GLB1</i>	Endophilin-B1	Rôle dans l'endocytose.
<i>SNRPB</i>	Small nuclear ribonucleoprotein B	Rôle dans le splicing des pré-mRNA.
<i>STOM</i>	stomatin	?
<i>SUMO3</i>	SMT3 suppressor of mif two 3 homolog 3 (S. cerevisiae)	Rôle dans la sumoylation, qui intervient dans de nombreux processus cellulaires.
<i>TDRD7</i>	Tudor domain containing 7	Composante des granules cytoplasmiques d'ARN.
<i>VHL</i>	Von Hippel-Lindau tumor suppressor	Activité ubiquitine ligase E3, participe à la dégradation de HIF1.
<i>WDR45</i>	WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 4	Famille des protéines à répétition WD. Participe à de nombreux processus cellulaires.
<i>ZNRD1</i>	DNA-directed RNA polymerase I subunit RPA12	Composante de la RNA polymérase I.

Tableau 3: Protéines interagissant avec l'ataxine-2.

D'après les bases de données Innate data base (<http://www.innatedb.ca/>), biolink explorer (<http://www.diatomsoftware.com/>) et interologous interaction database (<http://ophid.utoronto.ca/ophidv2.201/>).

1.2.6.2 FONCTIONS DE L'ATAXINE-2.

Les fonctions physiologiques de l'ataxine-2 restent encore mal connues, mais elle semble intervenir dans plusieurs processus concernant le métabolisme de l'ARN, les granules de stress et les P-bodies, et la membrane cytoplasmique.

1.2.6.2.1 ATAXINE-2 ET MÉTABOLISME DE L'ARN

L'implication de l'ataxine-2 dans le métabolisme des ARN a été montrée par l'étude de sa structure et la mise en évidence d'interactions avec des protéines elles-mêmes impliquées dans le métabolisme des ARN. Les protéines à domaine Lsm sont en effet impliquées dans la modification des ARN, l'épissage des pré-ARN, le decapping (enlèvement de la coiffe) et la dégradation des ARNm [7]. L'ataxine-2 interagit avec le mécanisme traductionnel en s'assemblant avec les polyribosomes par le biais de son domaine Lsm/LsmAD et par son motif PAM2. Elle interagit également par son motif PAM2 avec le domaine PABC de PABP-C1 (cytoplasmic poly(A)-binding protein 1) qui joue un rôle dans l'initiation de la traduction et la

dégradation des ARNm [442] [404]. PABC est un domaine C-terminal qui s'associe avec les protéines PAIP1, PAIP2 et RF3 par leur motif PAM2 pour réguler la traduction et la stabilité de l'ARNm [50]. Le gène orthologue de l'ataxine-2 chez la levure, Pbp1 (Pab1-binding protein 1, ou Mrs16) [7], régule la polyadénylation et se lie à la région C-terminale de Pab1, homologue de la PABP humaine. Les PABP coopèrent avec le facteur d'initiation de la traduction eIF4 pour le recrutement de la petite sous-unité du ribosome au codon initiateur [388]. Il a été montré que l'ataxine-2 régule le niveau d'expression de PABP [359].

Il a également été montré que la portion C-terminale de l'ataxine-2 se lie à l'A2BP1 (ataxin-2 binding protein 1) [456], une protéine contenant un motif RNP (domaine de liaison à l'ARN) hautement conservé parmi les protéines liant l'ARN.

Des études sur l'orthologue de l'ataxine-2 chez *C. elegans* ont montré qu'une réduction de la fonction de l'ataxine-2 modifie l'abondance de certaines protéines sans modifier la quantité de transcrit, suggérant ainsi une régulation de la traduction par l'ataxine-2, en collaboration avec d'autres protéines (QKI et A2BP1) [77]. L'ataxine-1 a été également identifiée comme partenaire de l'ataxine-2, et de protéines se liant à l'ARN et participant à l'épissage, à savoir A2BP1, RBM9 et RBPMS [281].

1.2.6.2.2 RÔLE DANS LES P-BODIES ET LES GRANULES DE STRESS

Les P-bodies (Processing bodies) sont des structures cytoplasmiques dynamiques en équilibre avec les polyribosomes. Ils stockent les ARNm non traduits soit pour les conserver sous une forme bloquée (silencieuse) et ensuite les activer pour la synthèse protéique, soit pour les décoiffer et les dégrader dans le cytoplasme [51, 494]. Ils contiennent de nombreuses protéines ayant un rôle dans le métabolisme de l'ARN, notamment dans le décapping (DCP1, DCP2, les protéines Lsm), la déadénylation (CCR4), ou l'hélicase DDX6 (DEAD/H-box RNA helicase) [29, 48, 87, 205, 296]. Des microRNAs (miRNAs) sont aussi localisés dans ces structures et empêchent le démarrage de la traduction d'ARNm, PABPC1 jouant un rôle dans cette voie des miRNA [243]. Les granules de stress sont des régions cytoplasmiques où les ARNm non traduits sont bloqués en cas de stress environnemental. Ils comportent, en plus des ARNm non traduits, des composants de l'initiation de la traduction, et d'autres protéines affectant le métabolisme des ARN, notamment des protéines ayant une action stabilisatrice ou déstabilisatrice sur l'ARN comme PABP ou Tia-1, la sous-unité

ribosomale 40S, eIF4E/G/A/B, eIF3, eIF2, ainsi que l'ataxine-2 qui se lie à PABP dans des conditions de stress [14, 224, 405, 515]. Il existe une communication dynamique entre les granules de stress et les P-bodies, notamment en cas de stress environnemental [225, 529]. Des niveaux d'expression anormaux de l'ataxine-2 perturbent l'assemblage des granules de stress et des P-bodies, et le recrutement de DDX6 dans ces structures. DDX6 interagit en effet avec l'ataxine-2 et intervient aussi dans l'assemblage de ces 2 structures [359].

1.2.6.2.3 ATAXINE-2 ET MEMBRANES

L'ataxine-2 interagit avec l'endophiline A1 et l'endophiline A3 [406], qui participent à l'incurvation de la membrane aux sites d'endocytose. L'endophiline A1 est préférentiellement exprimés dans le cerveau, et l'endophiline A3 dans le cerveau et le testicule. Les endophilines A s'associent à l'amphiphysine I et II [325], la dynamine, la synaptojanine I et Cbl dans un complexe régulé par ubiquitination [93, 475], et une colocalisation de l'endophiline A3 avec les filaments d'actine a été décrite [406]. Des études chez la drosophile suggèrent que l'ataxine-2 est un régulateur dose-dépendant de la formation des filaments d'actine. La régulation exercée pourrait passer par le contrôle de la traduction, de la stabilité ou de la localisation des transcrits des médiateurs de la polymérisation de l'actine [441]. L'ataxine-2 et les deux endophilines sont toxiques pour la levure dépourvue de fimbrine, protéine maintenant les filaments de l'actine et participant à l'endocytose [406]. Les données actuelles vont dans le sens d'une interaction de l'ataxine-2 avec le processus d'endocytose régulé par l'ubiquitine, et avec le cytosquelette d'actine. De plus, la moitié N-terminale de l'ataxine-2 normale et mutée est ubiquitinylée par la parkine. La surexpression de la parkine réduit les niveaux d'ataxine-2, qui sont en revanche augmentés chez les souris KO pour la parkine. L'effet neuroprotecteur de la parkine diminue la neurotoxicité induite par l'ataxine-2 mutante [199].

1.2.6.2.4 AUTRES RÔLES DE L'ATAXINE-2

L'ataxine-2 a été impliquée chez la souris KO pour l'*ATXN2* dans le métabolisme des lipides et la régulation post-transcriptionnelle de l'expression du récepteur à l'insuline dans le foie et le cervelet [255]. Les souris KO pour l'*ATXN2* présentent une obésité à l'âge adulte

[229]. L'ataxine-2 a aussi été impliquée dans la voie des miRNA chez la drosophile, possiblement par son interaction avec PABP [314].

1.3 OBJECTIFS DE LA THÈSE

Notre équipe étudie les formes génétiques de la maladie de Parkinson, par une double approche : d'abord clinique, par l'identification des formes familiales et la caractérisation fine des phénotypes ; cette étude a débuté en 1994 par la constitution de la cohorte PARKFANORD qui regroupe les patients de la région ayant une forme familiale de MP. Le deuxième axe de recherche est moléculaire, avec pour objectifs l'identification des mécanismes physiopathologiques liés à diverses formes génétiques de la maladie, la recherche de marqueurs de la maladie, la découverte éventuelle de nouveaux gènes responsables de formes familiales de MP, tous ces objectifs visant à faciliter la découverte ou l'évaluation de nouveaux traitements de la maladie.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à deux problématiques: d'une part évaluer le résultat de la stimulation cérébrale profonde (SCP) du noyau sous-thalamique (NST) chez les patients ayant une forme génétique de MP en comparaison avec les patients ayant une forme familiale. Cette question a en effet encore été peu abordée jusqu'à présent dans la littérature. Sachant que les patients ayant des formes génétiques de la MP peuvent avoir des caractéristiques particulières tant cliniques que dans leur réponse au traitement, nous avons repris notre cohorte de patients stimulés à 5 ans et avons comparé les résultats des formes génétiques aux résultats des formes sporadiques.

Le deuxième objectif était de mieux caractériser le phénotype clinique et moléculaire et le génotype de sujets ayant une maladie de Parkinson liée à une mutation de l'*ATXN2*. Ce travail prend place dans une série de travaux similaires sur diverses formes familiales de MP. Notre laboratoire a une bonne expérience dans l'étude du profil d'expression génique (transcriptomique) des cellules mononucléées périphériques sanguines (PBMC) de sujets atteints par la maladie de Parkinson afin de tenter d'éclairer les mécanismes pathogènes en cause dans la maladie. Le principe est de comparer des groupes de sujets malades ou porteurs de mutations comparés à des sujets sains non apparentés pour y déceler les gènes et voies de signalisation cellulaire dérégulés. L'étude transcriptomique permet d'identifier

les mécanismes physiopathologiques connus ou non par une approche globale et sans *a priori* du fonctionnement d'un type cellulaire ou tissulaire dans la pathologie étudiée.

Cette approche a déjà permis à notre laboratoire de montrer que les PBMC peuvent aider à mieux comprendre la physiopathologie de la MP du vivant du patient. Nous avons notamment montré à partir de PBMC de sujets mutés pour le gène LRRK2, des perturbations de voies de signalisation cellulaire impliquées dans la MP ainsi que des altérations associées à la pathogénie de LRRK2. De plus, cette approche permet de discriminer les sujets en fonction de leur statut génétique y compris pour un sujet asymptomatique. La mutation G2019S de LRRK2 est donc associée à un profil d'expression génique particulier dès les stades précoces identifiable dans les PBMC [344]. Le même type d'étude réalisée chez un sujet porteur de la duplication de *SNCA* à un stade pauci-symptomatique a montré une surexpression de *SNCA* et de 13 autres gènes de la région dupliquée. [345].

L'hypothèse de travail est donc que la MP a un effet systémique et que les PBMC constituent un modèle d'étude intéressant, permettant d'appréhender les mécanismes de la dégénérescence *in vivo* du vivant du patient (à la différence des études de substance noire) et donc à un stade précoce de la maladie notamment chez les sujets porteurs de mutations délétères ne présentant pas encore les signes moteurs de la maladie. Le but du travail n'est pas d'identifier directement les mécanismes exacts de la pathogenèse de la maladie, puisque il faut garder en tête que l'expression des gènes en ARN ne permet de préjuger ni de leur traduction ni de l'activité protéique, des mécanismes de régulation multiples intervenant à tous les niveaux. Cependant, nous obtenons des indices sur les mécanismes à explorer par d'autres méthodes, sur d'éventuelles cibles thérapeutiques, et sur de potentiels biomarqueurs périphériques qui représentent à l'heure actuelle un enjeu très important de la recherche dans les maladies chroniques et notamment les maladies neurodégénératives.

2 ETUDE DE L'EFFET DE LA SCP CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE FORME GÉNÉTIQUE DE MP

2.1 MÉTHODE

2.1.1 PATIENTS

Nous avons étudié une cohorte de 52 patients consécutifs ayant bénéficié dans notre centre d'une stimulation électrique du NST entre 1998 et 2000. Parmi ces 52 patients, 5 avaient une forme génétique de MP : 2 avaient une mutation de *LRRK2* (G2019S), 1 de *PARK2* (ex6del/c.1385insA), 1 de *GBA* (L444P), et 1 de *ATXN2*.

Les critères de sélection étaient: MP définie cliniquement [153, 194], minimum de 5 ans d'évolution, présence de complications motrices liées à la L-dopa malgré une adaptation thérapeutique optimale, réponse à la L-dopa supérieure à 30%, âge inférieur à 70 ans, absence de maladie grave évolutive et état général satisfaisant, absence d'atrophie marquée ou de lésions focales sur l'IRM cérébrale, absence de troubles cognitifs, de troubles psychiatriques ou de psychose dopaminergique évolutifs ou survenus dans les 6 mois précédents.

L'intervention chirurgicale avait lieu dans le service de neurochirurgie du CHU de Lille de manière conforme à la description de Benabid *et al.* [32], sous anesthésie générale, à l'aide d'un cadre stéréotaxique de Talairach. Les coordonnées de la cible étaient déterminées à l'aide d'une ventriculographie en double contraste d'après le diagramme géométrique de Guyot, d'un enregistrement de l'activité électrique intracérébrale spontanée par des semi-microélectrodes exploratrices, et d'une évaluation peropératoire de l'effet de la stimulation à haute fréquence par ces mêmes électrodes. L'électrode quadripolaire définitive (Medtronic, Minneapolis, USA) était alors implantée, sa position était vérifiée par radiographie, et elle était connectée quelques jours plus tard à un pace maker (Medtronic: Itrel II jusqu'à novembre 2000, Kinétra pour les 2 derniers patients). La sélection du plot et des paramètres optimaux était réalisée à jeun de traitement ("defined-off") par télémétrie dans les jours suivants.

2.1.2 EVALUATION

Chaque patient a bénéficié d'une évaluation préopératoire, à 1 an et à 5 ans. Les échelles d'évaluation sont présentées en annexes.

- L'évaluation motrice était réalisée avec les échelles suivantes: échelle UPDRS III [253] et ses sous-scores de tremblement (items 20 et 21, score maximal 28), de rigidité (item 22, score maximal 20), d'akinésie (items 23, 24, 25, 26, 31, score maximal 36), et axial (18, 19, 22 face, 27, 28, 29, 30, score maximal 28), échelles du CAPSIT de dystonie du OFF et de dyskinésies du ON [96], échelle UPDRS 4A pour les dyskinésies.

En préopératoire ces échelles étaient cotées dans 2 conditions: OFF drug ("defined-off", soit après 12h de sevrage en traitements dopaminergiques) et ON drug (½h après administration d'une dose efficace de L-dopa dispersible). A 1 et 5 ans, 4 conditions étaient évaluées dans la même matinée dans l'ordre suivant: ON stim OFF drug ("defined-off"), OFF drug OFF stim (2h après arrêt du stimulateur), ON drug OFF stim (½h après administration d'une dose efficace de L-dopa dispersible) et enfin ON drug ON stim (½h après avoir rallumé le stimulateur).

- L'évaluation globale du stade de la maladie par l'échelle de Hoehn et Yahr [190] était réalisée uniquement ON stim, ON et OFF drug.
- Les échelles d'AVQ (UPDRS II), (Schwab et England) et d'évaluation globale de la maladie [452] étaient remplies en interrogeant le patient ou son accompagnant sur la possibilité de réaliser diverses activités ON drug et OFF drug.
- L'évaluation cognitive était réalisée selon les modalités décrites par Ardouin *et al.* [18], mais nous rapporterons uniquement le score à l'échelle de Mattis, qui permet d'avoir une idée assez précise de l'évolution cognitive globale des patients [312].
- La sévérité des symptômes dépressifs était appréciée par l'échelle MADRS [335].
- Les effets indésirables persistants étaient rapportés.
- Les paramètres de stimulation (plot actif, amplitude, fréquence, largeur, impédance) étaient colligés ainsi que le traitement dopaminergique en équivalent L-dopa (100 mg de L-dopa = 133 mg de L-dopa à libération prolongée = 10 mg de bromocriptine = 10 mg d'apomorphine = 5 mg de ropinirole = 1 mg de lisuride = 1 mg de pergolide) [290].

2.2 RÉSULTATS

Sur les 52 patients opérés entre 1998 et 2000, 36 ont pu être évalués au bout de 5 ans (entre le 55^{ème} et le 83^{ème} mois post-opératoires, 64^{ème} mois en moyenne). Le Tableau 4 montre les caractéristiques préopératoires des 36 patients finalement évalués. Compte tenu de la variation des résultats due à de multiples facteurs, épidémiologiques (âge), chirurgicaux (placement de l'électrode), ou encore indéterminés, nous ne détaillerons pas les résultats pour chaque forme génétique de la maladie mais décrivons les résultats de l'ensemble des formes génétiques comparés à l'ensemble des formes sporadiques.

		Ensemble	Forme génétique	Forme sporadique
Sexe (nombre de patients)	Femmes	11	3	8
	Hommes	25	2	23
Age lors de la chirurgie (années)	Moyenne	56,4 ± 7,7	56,8 ± 10,1	56,3 ± 7,5
	Extrêmes	43 - 70	43-70	45 - 69
Age de début (années)	Moyenne	43,4 ± 8,7	42,6 ± 12,7	43,5 ± 8,2
	Extrêmes	23 - 57	23 - 56	25 - 57
Durée d'évolution de la maladie (années)		13 ± 3,9	14,2 ± 4,4	12,8 ± 3,9
Ttt dopaminergique en éq L-dopa (mg/j)		1330 ± 485	971 ± 153	1392 ± 497
Dopasensibilité moyenne (%)		56,6	57,2	56,5

Tableau 4: Caractéristiques préopératoires des 36 patients évalués à 5 ans

2.2.1 SCORE ET SOUS-SCORES DE L'ÉCHELLE UPDRS III

Les données rapportées ont été obtenues avec le stimulateur allumé. L'ensemble des résultats ON et OFF drug pour chaque évaluation est décrit dans le Tableau 5. La dopasensibilité initiale estimée globalement sur l'UPDRS III était sensiblement identique pour les formes sporadiques et génétiques (respectivement 56 et 57%). En préopératoire, parmi les sous-scores, seul le score de tremblement différait franchement entre les deux groupes ; il était plus élevé dans les formes génétiques mais s'y révélait plus sensible à la lévodopa. En off drug, nous avons constaté une amélioration par la stimulation de tous les scores à 1 et 5 ans, nettement plus importante pour les formes génétiques que pour les

formes sporadiques. La sensibilité à la L-dopa lors du test aigu d'administration de L-dopa dispersible était moins bonne pour les formes génétiques à 1 et 5 ans, partant toutefois de scores plus faibles. L'amélioration post-opératoire à 1 et 5 ans semblait beaucoup plus régulière chez les patients ayant une forme génétique car les écarts-type étaient plus faibles, cette observation étant toutefois à considérer prudemment compte tenu du faible effectif du groupe des formes familiales comparé au groupe des formes sporadiques.

Score	OFF drug			ON drug						
	Sporadique	%/préop	Génétique	%/préop	Sporadique	%/préop	% dopaS	Génétique	%/préop	% dopaS
	Préopératoire									
UPDRS III	54,5 (14,9)		56,6 (13,4)		23,0 (7,2)		56 (13)	23,4 (6,9)		57 (14)
Tremblement	6,9 (5,7)		11,4 (3,2)		1,3 (2,0)		81 (64)	0,2 (0,4)		99 (3)
Rigidité	11,2 (4,4)		11,8 (4,4)		4,8 (2,7)		56 (22)	4,6 (3,7)		65 (28)
Akinésie	23,6 (6,3)		22,6 (7,1)		11,1 (4,8)		52 (20)	13,8 (8,0)		40 (20)
Axial	14,9 (6,0)		13,0 (4,4)		6,9 (2,4)		51 (17)	6,0 (1,2)		51 (12)
	1 an									
UPDRS III	32,4 (13,9)	-37 (27)	21,4 (8,6)	-60 (20)	16,8 (7,4)	-20 (54)	46 (20)	11,8 (2,5)	-48 (10)	40 (18)
Tremblement	2,1 (2,5)	-66 (46)	2,2 (2,2)	-80 (22)	0,3 (0,5)			0,2 (0,4)		
Rigidité	6,4 (3,8)	-35 (35)	2,6 (3,1)	-73 (30)	2,9 (2,1)			1,0 (1,0)		
Akinésie	14,8 (6,7)	-34 (30)	10,2 (2,9)	-51 (20)	8,1 (4,8)	-15 (58)	45 (27)	5,8 (3,3)	-57 (18)	43 (23)
Axial	9,7 (5,0)	-29 (40)	7,0 (3,4)	-45 (25)	6,2 (3,0)	4 (91)	34 (25)	5,4 (3,0)	-13 (37)	20 (26)
	5 ans									
UPDRS III	33,0 (10,6)	-35 (29)	27,0 (11,1)	-51 (23)	21,9 (8,2)	7 (71)	33 (16)	21,0 (7,3)	-9 (12)	26 (24)
Tremblement	2,1 (1,8)	-46 (55)	1,8 (2,5)	-82 (25)	0,8 (1,3)			0,3 (0,5)		
Rigidité	5,4 (2,9)	-47 (32)	3,8 (2,9)	-60 (35)	3,6 (2,3)			2,0 (1,6)		
Akinésie	15,0 (6,5)	-34 (33)	11,6 (6,1)	-50 (17)	9,5 (5,4)	17 (149)	37 (24)	10,5 (7,3)	-29 (28)	24 (3)
Axial	12,1 (4,1)	-5 (58)	10,8 (4,1)	-14 (30)	9,1 (3,2)	37 (93)	22 (23)	9,0 (0,0)	39 (12)	24 (17)

Tableau 5: scores et sous-scores de l'échelle UPDRS III en préopératoire, à 1 et 5 ans.

Les données rapportées sont les moyennes (écart-type). %/préop : évolution par rapport au score préopératoire en %, les chiffres négatifs traduisent une amélioration. %dopaS : dopasensibilité en %, soit (score OFF drug-score ON drug)/score OFF drug. Les pourcentages d'amélioration et de dopasensibilité pour le tremblement et l'akinésie ne sont pas donnés à 1 et 5 ans en raison du nombre important de scores de référence à 0, ce qui rend le calcul impossible.

2.2.2 MOUVEMENTS ANORMAUX INVOLONTAIRES INDUITS PAR LA L-DOPA

Les données sont rapportées avec le stimulateur allumé pour les scores de dyskinesies et de dystonies. Les résultats pour chaque évaluation sont rapportés dans le

Tableau 6. Les résultats ont été plus largement détaillés et commentés dans notre article, qui figure en annexe [466]. En préopératoire, tous les scores de dyskinésies et dystonies étaient plus élevés chez les patients ayant une forme génétique de MP. Nous avons constaté une amélioration moins bonne à 1 an mais supérieure à 5 ans des dyskinésies dans les formes génétiques, ainsi que de l'UPDRS IV qui traduit la gêne dans la vie quotidienne. Concernant les dystonies, l'amélioration apportée par la stimulation était beaucoup plus importante chez les patients ayant une forme génétique à 1 et 5 ans, quelle que soit la forme génétique. La variabilité de la réponse était moins élevée pour les formes génétiques.

Score	Préopératoire		1 an			5 ans				
	Sporadique	Génétique	Sporadique	%/préop	Génétique	%/préop	Sporadique	%/préop	Génétique	%/préop
Dyskinésies ON drug	7,5 (5,1)	10,8 (3,3)	2,8 (4,1)	-63 (49)	4,6 (3,4)	-55 (36)	1,4 (2,8)	-71 (44)	1,6 (2,2)	-87 (19)
UPDRS IV A	6,8 (2,9)	7,5 (2,1)	1,8 (2,2)	-77 (34)	2,6 (3,6)	-64 (42)	1,8 (2,3)	-63 (52)	3,0 (4,5)	-75 (50)
Dystonie OFF drug	2,8 (3,2)	6,2 (3,5)	1,9 (2,1)	-31 (86)	1,8 (2,4)	-57 (72)	1,2 (2,1)	-58 (46)	0,8 (1,1)	-86 (22)

Tableau 6: Scores de mouvements anormaux involontaires induits par la L-dopa en préopératoire, à 1 an et à 5 ans.

Les données rapportées sont les moyennes (écart-type). %/préop : évolution par rapport au score préopératoire en %, les chiffres négatifs traduisent une amélioration.

2.2.3 EVALUATION COGNITIVE ET COMPORTEMENTALE

Les résultats des échelles de Mattis et MADRS sont rapportés dans le Tableau 7.

Echelle	préopératoire		1 an		5 ans	
	Sporadique	Génétique	Sporadique	Génétique	Sporadique	Génétique
Mattis	136,9 (5,5)	137,6 (5,6)	134,5 (6,0)	136,2 (2,8)	129,6 (8,9)	130,2 (6,9)
MADRS	9 (4,1)	11,5 (3,3)	10,8 (6,1)	12,5 (14,3)	8,8 (4,5)	8,4 (8,0)

Tableau 7: Echelles de Mattis et MADRS en préopératoire, à 1 et 5 ans.

Les données rapportées sont les moyennes (écart-type).

2.2.3.1 EVALUATION COGNITIVE

Une aggravation statistiquement significative a été mise en évidence sur l'ensemble de la cohorte à 5 ans par rapport aux évaluations préopératoire et à 1 an. Une corrélation a été mise en évidence entre l'évolution (en pourcentage) à 5 ans du score préopératoire et l'âge, la baisse du score à l'échelle de Mattis étant plus importante chez les patients les plus âgés. La même tendance se retrouvait chez les patients ayant une forme sporadique et une forme génétique de MP (Figure 5).

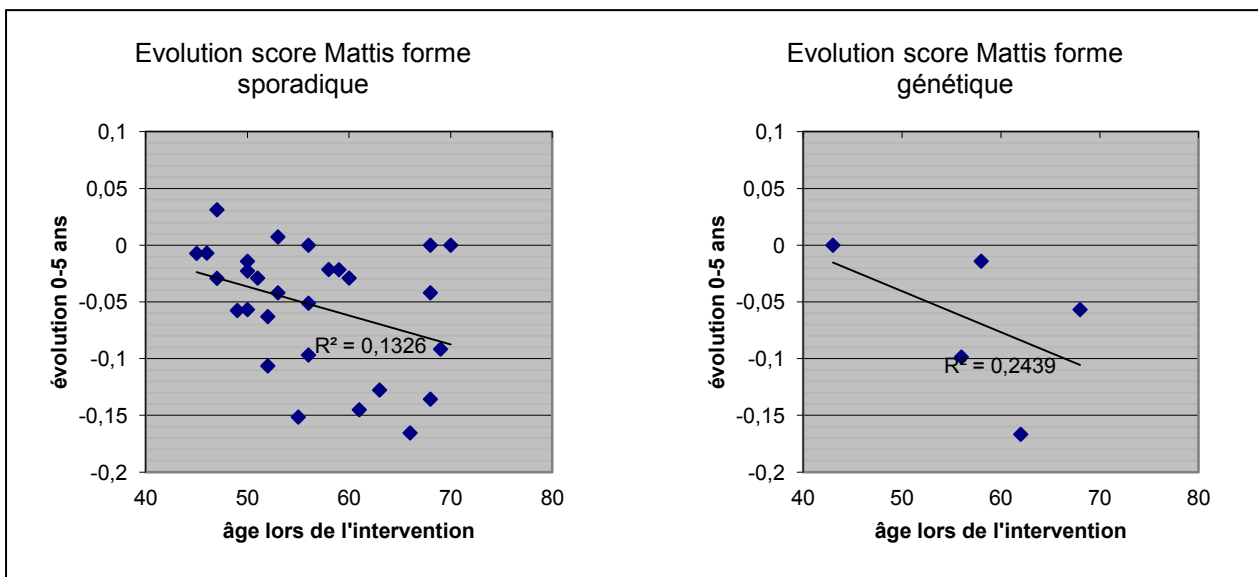


Figure 5: Evolution en pourcentage de l'échelle de Mattis à 5 ans (par rapport au score préopératoire) en fonction de l'âge des patients.

Il existe une corrélation négative dans les formes sporadiques et les formes génétiques.

2.2.3.2 EVALUATION COMPORTEMENTALE

Les troubles de l'humeur et comportementaux ont concerné au total 23 patients, 20 ayant une MP de forme sporadique et 3 une forme génétique. Il n'y avait pas de différence évidente entre la fréquence et le type de complications comportementales entre les formes génétiques et sporadiques. Le score à l'échelle MADRS évoluait de la même manière au cours du temps dans les 2 groupes.

2.2.4 ECHELLES D'ÉVALUATION GLOBALE ET D'ACTIVITÉS DE LA VIE QUOTIDIENNE

Les scores pour les échelles UPDRS II (activités de la vie quotidienne), de Schwab et England (activités de la vie quotidienne, S et E) et de Hoehn et Yahr (évaluation globale, H et Y) sont rapportés dans le Tableau 8.

L'analyse statistique a montré pour l'ensemble de la cohorte pour ces trois échelles une amélioration à 1 et 5 ans par rapport à l'évaluation préopératoire, et entre 1 et 5 ans une stabilisation de l'échelle de H et Y et une aggravation des autres scores. Il y avait pour toutes les échelles et à toutes les évaluations un effet de la L-dopa significatif, qui toutefois diminuait avec le temps, traduisant une diminution des fluctuations cliniques. Ce phénomène était constaté chez les patients des 2 groupes, forme sporadique et génétique. Les scores préopératoires étaient proches entre les 2 groupes sur toutes les échelles. Chez les patients ayant une forme génétique, le score à l'échelle UPDRS II était plus amélioré en périodes OFF et ON que chez les formes sporadiques à 1 an et à 5 ans.

Score	Période OFF				Période ON			
	Sporadique	%/préop	Génétique	%/préop	Sporadique	%/préop	Génétique	%/préop
	Préopératoire							
UPDRS II	30,4 (5,2)		31,0 (7,3)		12,3 (4,9)		14,5 (5,3)	
S et E	30,0 (15,4)		32,5 (12,6)		75,2 (9,5)		80,0 (8,2)	
H et Y	4,0 (1,0)		4,2 (0,8)		2,6 (0,7)		2,9 (0,2)	
	1 an							
UPDRS II	18,4 (7,3)	-38 (24)	12,8 (9,4)	-57 (38)	9,3 (3,7)	-9 (69)	5,5 (3,4)	-62 (20)
S et E	63,8 (17,6)	182 (203)	82,5 (22,2)	187 (154)	87,1 (10,4)	18 (23)	90,0 (8,2)	14 (18)
H et Y	3,0 (1,0)	-22 (26)	3,1 (1,1)	-26 (19)	2,2 (0,7)	-16 (21)	2,3 (0,7)	-21 (22)
	5 ans							
UPDRS II	22,7 (7,1)	-29 (30)	16,3 (11,3)	-44 (47)	14,4 (5,8)	51 (122)	13,0 (9,6)	-17 (43)
S et E	63,5 (17,6)	203 (221)	67,5 (33,0)	139 (171)	79,2 (11,9)	8 (23)	75,0 (26,5)	-8 (28)
H et Y	3,2 (0,6)	-22 (23)	3,5 (1,7)	-18 (38)	2,2 (0,8)	-20 (34)	2,3 (1,5)	-23 (49)

Tableau 8: Scores aux échelles UPDRS II, de Schwab et England et de Hoehn et Yahr en préopératoire, à 1 et 5 ans.

Les données rapportées sont les moyennes (écart-type). %/préop : évolution par rapport au score préopératoire en %, les chiffres négatifs traduisent une amélioration pour les échelles UPDRS II et HetY, mais une aggravation pour l'échelle SetE).

2.2.5 PARAMÈTRES DE STIMULATION ET POSOLOGIES DU TRAITEMENT DOPAMINERGIQUE

Le Tableau 9 Tableau 9: posologies de traitement dopaminergique en équivalents (Eq) L-dopa en préopératoire, à 1 et 5 ans, et amplitudes de stimulation à 1 et 5 ans. présente les posologies de traitement dopaminergique et l'amplitude de stimulation dans les 2 groupes. La posologie moyenne du traitement dopaminergique en équivalents L-dopa avait été significativement diminuée à 1 an et à 5 ans pour l'ensemble de la cohorte. L'évolution était la même pour les formes sporadiques et génétiques, avec toutefois une variabilité très importante de la posologie, surtout pour les formes génétiques (qui sont toutefois beaucoup moins nombreuses). L'augmentation d'amplitude entre 1 et 5 ans en moyennant les 2 côtés était significative ($p < 0,0001$) pour l'ensemble de la cohorte, elle était similaire pour les formes sporadiques et génétiques.

	Préopératoire		1 an				5 ans			
	Sporadique	Génétique	Sporadique %/préop	Génétique %/préop	Sporadique %/préop	Génétique %/préop	Sporadique %/préop	Génétique %/préop		
Eq L-dopa	1392 (497)	971 (153)	862 (459)	-35 (38)	454 (401)	-54 (37)	909 (498)	-30 (46)	715 (919)	-32 (88)
Amplitude	-	-	2,4 (0,5)	-	2,6 (3,6)	-	3,0 (1,0)	25 (36)	2,8 (0,6)	20 (16)

Tableau 9: posologies de traitement dopaminergique en équivalents (Eq) L-dopa en préopératoire, à 1 et 5 ans, et amplitudes de stimulation à 1 et 5 ans.

Les données rapportées sont les moyennes (écart-type). %/préop : évolution par rapport au score préopératoire en %.

2.2.6 EFFETS INDÉSIRABLES

2.2.6.1 COMPLICATIONS LIÉES AU MATÉRIEL ET À LA PROCÉDURE CHIRURGICALE

Les complications les plus fréquentes étaient les infections du matériel (8 pour l'ensemble de la cohorte) et les fractures d'électrode (8 également). Les formes génétiques sont responsables de 2 cas pour chacune de ces complications.

2.2.6.2 COMPLICATIONS APPARUES APRÈS LA STIMULATION (HORS COMPLICATIONS PSYCHIATRIQUES)

Les complications liées à la stimulation à long terme (mais pas à la procédure chirurgicale) et liées à l'évolution de la maladie de Parkinson étaient réparties de manière similaire dans les 2 groupes de patients. Les complications les plus fréquentes sont rapportées dans le Tableau 10. La fréquence des complications secondaires à la stimulation à haute fréquence du NST était comparable dans les 2 sous-groupes.

	sporadique	génétique
Troubles sphinctériens	11 (0,35)	2 (0,4)
Anomalies tensionnelles	6 (0,19)	1 (0,2)
Troubles de déglutition	9 (0,29)	1 (0,2)
Prise de poids	11 (0,35)	1 (0,2)

Tableau 10: Complications les plus courantes apparues après la stimulation.

Les données rapportées sont le nombre de patients (fréquence dans le groupe considéré).

2.3 DISCUSSION

2.3.1 COMPARAISON DE NOS RÉSULTATS AVEC LA LITTÉRATURE

Nos résultats ont montré une meilleure efficacité de la stimulation à haute fréquence du NST sur les signes moteurs, à la fois symptômes de la maladie et complications dopa-induites, chez les patients ayant une forme génétique de la MP par rapport aux patients ayant une forme sporadique, et une évolution des signes non moteurs comparable. Les caractéristiques cliniques initiales étaient les mêmes dans les 2 groupes de patients pour ce qui concerne l'âge de début, l'âge lors de la chirurgie, la dopasensibilité, seul le traitement dopaminergique était donné à des doses moindres pour les formes génétiques. L'absence de différence clinique avant la chirurgie entre les patients ayant des formes génétiques et des formes sporadiques a déjà été constatés dans d'autres études sur les patients ayant des mutations de *LRRK2* [451], *PRKN* et *PINK1* [340]. L'amélioration de l'UPDRS III avec la stimulation seule (OFF drug), de 60% à 1 an et 51% à 5 ans, était un peu meilleure que ce qui a été décrit dans des petites cohortes de patients ayant une mutation de *LRRK2* (Schupbach [451], 50% d'amélioration à 1 an) ou parkin (Moro [340], 42% à 3-6 ans). Les dyskinésies ont été moins étudiées dans la littérature, pour notre part nous avons observé des scores un peu moins bons à 1 an pour les dyskinésies de pic de dose mais meilleurs à 5 ans pour les formes génétiques. L'étude des dystonies n'est pas mentionnée non plus dans les études publiées. Dans notre cohorte, les dystonies étaient nettement plus présentes en préopératoire chez les formes génétiques, ce qui est en accord avec la description clinique de certaines formes génétiques, notamment les mutations de la parkine. L'amélioration apportée par la SCP sur les dystonies de ces patients était beaucoup plus importante que pour les formes sporadiques, et était meilleure à 5 ans qu'à 1 an (atteignant 86% d'amélioration à 5 ans), ce qui n'est pas négligeable car ces dystonies peuvent être douloureuses. Il n'est donc pas surprenant que les scores aux échelles fonctionnelles s'améliorent plus chez les formes génétiques, notamment sur l'échelle UPDRS II dans les périodes OFF et ON. Une amélioration des scores fonctionnels a été ainsi trouvée chez des patients ayant une mutation de *LRRK2* [451], mais

apparemment pas chez des patients ayant une mutation de la parkine [340]. Concernant l'évolution cognitive, nous avons observé une évolution semblable dans les 2 groupes de patients, avec une diminution au cours du temps du score à l'échelle de Mattis fonction de l'âge du patient, compatible avec l'évolution naturelle de la maladie. L'âge est en effet un des facteurs favorisant l'apparition d'une démence dans la maladie de Parkinson [112, 155, 210], et dans une cohorte de 82 patients non déments, l'incidence cumulée de démence sur 54 mois était de 19% [38]. L'aggravation progressive des capacités cognitives chez les patients parkinsoniens ayant une stimulation du NST a déjà été décrite comme faisant probablement partie de l'évolution de la maladie [244, 323].

2.3.2 INTERETS ET PERSPECTIVES

Il serait en théorie intéressant de comparer les différentes formes génétiques puisque nous avons des patients porteurs de mutation dans 4 gènes différents, mais il nous est apparu trop hasardeux de chercher à tirer des conséquences d'un ou 2 cas, et notre faible effectif ne nous aurait pas permis mieux. On peut, pour illustrer le propos, citer les rapports de SCP sur des patients ayant une mutation de la parkine : dans un cas clinique isolé, une amélioration de l'UPDRS III OFF drug à 1 an de 84% est rapportée (chez un patient ayant une dopasensibilité préopératoire de 90%)[62], alors que la description d'un groupe de 9 patients ayant une mutation de la parkine et 1 PINK1 ne rapporte à 1 an qu'une amélioration de 38% de leur score UPDRS III OFF drug [340]. Sans remettre en question les résultats décrits dans le premier cas, il est bien clair que ce patient n'est pas représentatif. De plus de nombreux paramètres influent sur la qualité du résultat, notamment les antécédents, l'âge, le positionnement de l'électrode...

Les autres études de cohorte de la littérature, plus homogènes sur le plan génétique [340, 422, 451], ne trouvent pas un meilleur résultat pour les cas génétiques que pour les cas sporadiques. Cette différence peut s'expliquer par le fait que ces 3 études ont été réalisées après un screening génétique systématique de la cohorte de patients parkinsoniens stimulés, alors que dans notre centre les patients ont été repérés grâce à leurs antécédents familiaux. Toutefois ce screening génétique n'a dans

aucune de ces études cherché toutes les mutations responsables de formes génétiques de MP, et d'ailleurs certains des gènes responsables de telles formes sont probablement encore à découvrir. Dans notre cohorte, il est par ailleurs possible que des patients porteurs de mutations responsables de MP mais n'ayant pas d'antécédents familiaux aient été classés dans le groupe « sporadiques » et qu'ils obtiennent de moins bons résultats ; d'ailleurs l'âge de début le plus précoce des formes sporadiques de notre cohorte est de 25 ans, et 9 autres patients ont un âge de début entre 33 et 39 ans, ce qui pourrait correspondre à des formes génétiques. On ne peut donc pas vraiment comparer notre étude à celles déjà publiées car le repérage des formes génétiques de MP est différent dans chaque étude, et n'est probablement exhaustif dans aucune. La seule chose que nous pouvons affirmer est que les patients ayant des antécédents familiaux de MP et une mutation génétique semblent avoir de meilleurs résultats moteurs de la stimulation à haute fréquence du NST.

Une autre observation intéressante est la constatation d'écart type plus faibles chez les formes génétiques que chez les formes sporadiques sur de nombreux paramètres, notamment sur les calculs de pourcentage d'évolution des signes moteurs et des complications dopa-induites. L'échantillon de formes génétiques étant environ 6 fois plus petit, les résultats chez nos patients ayant une forme génétique de MP sont donc beaucoup plus réguliers que chez les patients ayant une forme sporadique. Cela a une importance concernant le pronostic de la stimulation pour les formes génétiques, et peut influencer la prise de décision chirurgicale. Bien entendu, notre échantillon reste de petite taille, et il conviendrait de confirmer ces observations sur des échantillons plus larges. Si toutefois nous pouvions confirmer ces observations, la recherche plus systématique de formes génétiques pourrait être un argument supplémentaire pour conseiller un recours à la SCP chez les patients pour qui la décision est difficile à prendre.

Les observations que nous avons faites doivent donc être confirmées. En effet il n'a été publié jusqu'à présent que des études portant sur de petites cohortes, plus homogènes que la nôtre mais définies différemment. Les résultats montrent dans tous les cas un bénéfice de la stimulation dans les formes génétiques de MP, mais sont au mieux identiques aux résultats des patients ayant des formes sporadiques. Il convient par ailleurs de rechercher pourquoi ces résultats pourraient différer chez les patients

ayant une forme génétique. C'est là qu'interviennent des considérations biologiques, puisque certaines mutations entraînent des modifications du métabolisme membranaire et de la régulation des vésicules, pouvant ainsi modifier la libération de dopamine, des processus synaptiques dont l'altération peut entraîner des dyskinésies [132, 214], ou du métabolisme du calcium dont le rôle dans l'excitation des neurones et la transmission des signaux est primordial. La modification de ces éléments dans certaines formes génétiques de MP pourrait modifier la réponse à la stimulation électrique.

Il est donc important de mieux comprendre les mécanismes moléculaires mis en jeu, c'est pourquoi dans un deuxième temps nous nous sommes intéressés aux études transcriptomiques de formes génétiques de MP, avec notamment le Dr Eugénie Mutez. Ici, nous avons étudié les processus moléculaires perturbés dans une de ces formes génétiques de MP liée à une mutation de l'ATXN2.

2.4 ARTICLE

Simonin C, Tir M, Devos D, Kreisler A, Dujardin K, Salleron J, Delval A, Blond S, Defebvre L, Destee A, Krystkowiak P (2009) Reduced levodopa-induced complications after 5 years of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a second honeymoon. *Journal of neurology* 256:1736-1741

3 ETUDE DU PHÉNOTYPE PARKINSONIEN COMPARÉ AU PHÉNOTYPE CÉRÉBELLEUX CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE MUTATION DE L'ATXN2 : MÉTHODES ET RÉSULTATS

3.1 MÉTHODES

3.1.1 PATIENTS

Les sujets parkinsoniens et témoins étudiés sont issus des études PARADIGME (PARKinson Alzheimer Disease Gene Metabolism and Environment) et PARKFANORD (PARKinson dans les FAMilles du NORD de la France), toutes deux approuvées par le Comité de Protection des Personnes du CHRU de Lille. Tous les sujets inclus ont signé un consentement de participation. Ces études visent à identifier des facteurs de susceptibilité génétique impliqués dans le développement de maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson et à établir des corrélations entre les phénotypes cliniques et des déterminants génétiques et environnementaux. Le recrutement des patients pour PARADIGME a débuté en 2003 et la cohorte comporte à ce jour 371 sujets atteints d'une MP suivis dans le service de Neurologie et Pathologie du Mouvement du Pr Destée du CHRU de Lille. Les critères de sélection utilisés correspondent aux critères de diagnostic de l'UKPDSBRC (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Research Center) [153] et aux critères du NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) [150]. L'étude PARADIGME a été complétée par l'étude CONVERGENCE qui inclut des témoins.

L'étude PARKFANORD vise à recueillir depuis 1994 des données sur les patients de la région Nord-Pas de Calais qui présentent une forme familiale de MP (avec au moins un apparenté atteint). Un total de 229 familles a été collecté jusqu'à ce jour. Un arbre généalogique a été réalisé pour chaque famille et des données cliniques ont été recueillies pour chaque membre de la famille atteint.

Nous avons prélevé un échantillon sanguin chez 13 patients présentant des mutations du gène de l'ATXN2, dont 7 parkinsoniens (SCA2p) provenant de nos cohortes

PARADIGME et PARKFANORD et 6 cérébelleux (SCA2c) identifiés d'après leur phénotype, et 13 témoins non apparentés. Un patient avait un phénotype parkinsonien sporadique ; il appartenait à la cohorte PARADIGME et avait été identifié suite à un screening génétique systématique. Les témoins n'avaient aucun antécédent neurologique familial ou personnel et ont été appariés aux patients en fonction de leur âge et de leur sexe (les principales caractéristiques des sujets sont décrites dans le Tableau 11).

	sujets	familles	sexe	âge lors du prélèvement	contrôles	sexe	âge lors du prélèvement
phénotype parkinsonien familial	p5	P19	2	80	t2	2	80
	p6		1	76	t4	1	79
	p4		1	76	t9	2	70
	p2		2	55	t12	2	55
	p7	P 107	2	72	t1	2	72
	p3		2	55	t5	2	56
phénotype parkinsonien sporadique	p1		2	49	t10	2	49
phénotype cérébelleux familial	c4		2	49	t11	2	51
	c5		2	62	t3	2	66
	c2		2	44	t6	2	48
	c3		2	23	t8	2	44
	c1		1	59	t13	1	60
Patient cérébelleux avec symptômes parkinsoniens	c6		1	47	t7	1	48

Tableau 11: Caractéristiques des sujets SCA2 et des contrôles.

« p » signifie parkinsonien et « c » cérébelleux. Pour le sexe : 1 = homme. Les contrôles ont été appariés au mieux avec les patients selon l'âge et le sexe (p4 seul n'est pas apparié à un contrôle du même sexe). Les cases en gris indiquent des sujets de la même famille (une teinte pour chaque famille). Un patient (c6) avec un phénotype mixte a été analysé avec les patients cérébelleux, car les symptômes parkinsoniens étaient très discrets.

3.1.2 SÉQUENCAGE

La recherche de l'expansion de triplets dans l'*ATXN2* a été réalisée en collaboration avec le Pr Sablonnière du CHRU de Lille. Le gène *ATXN2* a été amplifié par PCR puis l'amplicon a été séquencé sur appareil 3130XL Genetic Analyser (Applied Biosystems) (cycles : 5' à 96°, 1' à 64°, puis 40 cycles: 1' à 94°, 14' à 64°, 1' à 72° ; extension finale: 5' à 72°). Les amorces utilisées étaient les suivantes : GGGCCCCTCACCATGTCG et CCAATGTCCGCAAGCCCG. Les deux allèles ont d'abord été séquencés ensemble, puis afin de déterminer à quel allèle appartenaient les différentes interruptions CAA hétérozygotes, l'allèle normal a été reséquencé seul.

3.1.3 EXTRACTION DE L'ARN

Les échantillons sanguins ont été collectés dans des tubes BD Vacutainer® CPT (Cell Preparation Tube) contenant de l'héparine sodique (Le Pont-de-Claix, France). Les tubes ont été centrifugés à $1800 \times g$ pendant 20 min à température ambiante pour isoler les cellules sanguines mononuclées périphériques (CSMP). Les échantillons ont ensuite été traités selon les instructions du fournisseur. L'ARN total de 5×10^6 cellules a été isolé à l'aide de colonnes RNeasy mini (Qiagen, Courtaboeuf, France). Le protocole du fournisseur pour l'extraction de l'ARN incorporait une étape de digestion par la DNase. La concentration d'ARN a été mesurée par absorbance à 260 nm avec un spectrophotomètre NanoDrop ND-1000 (NanoDrop Technologies, Wilmington, USA). Le calcul des rapports d'absorbance 260 nm/280 nm et 260 nm/230 nm permet d'évaluer la pureté de l'ARN. La qualité et l'intégrité de l'ARN ont ensuite été vérifiées à l'aide du kit RNA 6000 NanoChip sur un bioanalyseur Agilent 2100 (Agilent Technologies, Massy, France). Pour vérifier la qualité des ARN ont été utilisés : le rapport des fractions d'ARN ribosomal 28S/18S et le RIN (RNA Integrity Number), algorithme développé par Agilent® permettant d'évaluer la dégradation de l'ARN sur une échelle allant de 1 à 10.

3.1.4 PUCES D'EXPRESSION PANGÉNOMIQUE

Les puces sont des lames sur lesquelles sont déposées un grand nombre de transcrits du génome. Les ARN extraits des cellules ou du tissu étudiés, rétrotranscrits en ADNc et marqués, sont hybridés sur les ARN de la puce, et l'intensité du marquage est comparée à une puce témoin, réalisée de la même manière à partir d'un sujet sain. La comparaison permet d'identifier les gènes, fonctions et voies métaboliques dérégulées chez le sujet étudié.

3.1.4.1 PUCES AGILENT

La procédure a été réalisée par la plateforme de génomique fonctionnelle et structurale dirigée par le Dr Figeac (IFR114, IMPRT, IRCL). Nous avons utilisé les puces Agilent one-color whole human genome 44K selon les instructions du fournisseur pour tous les sujets et tous les contrôles. Ces puces contiennent plus de 41000 sondes ciblant 27958 ARNs de la base « Entrez Gene » réalisées à partir des informations des bases de référence « RefSeq version 36.3 », « Ensemble version 52 », « Unigene version 216 » et « GenBank Avril 2009 ». Ces puces contiennent peu de sondes ciblant les ARN non codants.

Des ADNc amplifiés et marqués par la cyanine 3 ont été synthétisés à partir de 300 ng d'ARN total. Le RNA spike-in (Agilent) a été ajouté aux échantillons comme contrôle positif lors des étapes de marquage et d'amplification. Le r^2 moyen réponse/concentration de spike-in était de 0,995 permettant de confirmer la linéarité de la gamme dynamique et la sensibilité élevée de la plate-forme Agilent. Après purification, 1650 ng de chaque ADNc marqué ont été fragmentés et hybridés sur les sondes nucléotidiques des puces pendant 17 h à 65 °C. Après lavage, les puces ont été scannées et les données ont été extraites à l'aide du logiciel Agilent's Feature Extraction Software.

3.1.4.2 PUCES ILLUMINA

De façon à valider les données de puces d'expression Agilent, nous avons utilisé la plateforme Illumina avec les puces Human HT-12 v4 Expression BeadChip (Plateforme de transcriptomique et génomique appliquée, Institut Pasteur de Lille, IFR 142, Dr Hot). Ces puces contiennent plus de 31000 gènes et variants d'épissages annotés et plus de 47000

sondes réalisées à partir des informations de séquences de référence de la base du National Center for Biotechnology Information (NCBI), RefSeq version 38 et d'autres sources. Ces puces contiennent également des sondes ciblant des ARN non codants comme les miRNA qui étaient absentes des puces Agilent. Pour chaque individu, 500 ng d'ARN ont été amplifiés, marqués à la biotine et rétro-transcrits. L'ADNc a été hybridé sur les sondes nucléotidiques des puces pendant 16h à 58°C. Après lavage, les puces ont été scannées et les données extraites par le logiciel iScan reader (Illumina).

3.1.5 ANALYSE DES RÉSULTATS

Les analyses des données ont été réalisées avec le logiciel GeneSpring GX 11.0 d'Agilent. Les signaux ont été normalisés par rapport au 75ème percentile par puce et à la médiane des contrôles par gène. Avant d'identifier les gènes dérégulés, la qualité et la reproductibilité des données des puces ont été évaluées en effectuant un Box plot de la distribution de l'intensité du signal de toutes les puces. Un test t de Welch a été utilisé pour identifier les gènes dérégulés en comparant les sujets, avec un seuil de significativité $p < 0,05$. Un filtrage sur le taux d'expression des gènes a été réalisé (Fold-Change \geq ou ≤ 1.3). La liste des gènes ayant une expression significativement différente a ensuite été soumise à Ingenuity Pathways Analysis (IPA, Ingenuity Systems, www.ingenuity.com) afin d'identifier les voies canoniques significativement dérégulées. Une voie canonique est la voie de signalisation la plus classiquement activée par une molécule par rapport à d'autres interactions possibles. Pour effectuer ces analyses, une liste de données comportant l'identifiant des gènes avec les valeurs d'expression correspondantes a été téléchargée dans l'application. Chaque identifiant de gène a été lié au gène correspondant dans la Base de connaissances d'IPA. Sur la base de la bibliothèque d'IPA, l'analyse des voies canoniques a identifié les voies les plus significatives dans l'ensemble de données. Un test exact de Fisher a été utilisé pour calculer un p pour la vraisemblance que l'association entre les gènes dans la liste de données et la voie canonique soit expliquée par le hasard seul.

3.2 RÉSULTATS

3.2.1 DESCRIPTION DES PATIENTS

Une expansion pathologique de triplets dans l'*ATXN2* a été identifiée chez 3 probants de notre cohorte de forme familiale autosomique dominante soit 1,5% et également chez 2 parkinsoniens sporadiques soit 0,6%. Ces valeurs sont proches de celles retrouvées dans la littérature en population caucasienne [143, 454]. La collecte des données a été réalisée de manière rétrospective, ne permettant pas d'analyser finement le syndrome parkinsonien. De manière certaine, tous ces individus présentaient une MP typique dopasensible sans troubles cognitifs initiaux ayant débuté en moyenne à $54,2 \pm 13$ ans [30-63]. La patiente ayant débuté sa MP à 30 ans présentait en plus de l'expansion pathologique de l'*ATXN2*, une mutation hétérozygote du gène de la parkine (c823C>T, pArg275Trp).

Pour l'étude transcriptomique, 4 sujets de la famille P19 ont été inclus dans cette étude : P19/02 et P19/10, respectivement sœur et frère de P19/01 (probante, décédée avant les prélèvements), âgés de 81 et 76 ans ; P19/06 fille de P19/01 âgée de 55 ans à un stade paucisymptomatique (akinésie du membre supérieur gauche uniquement) et P19/18, cousin de P19/01 âgé de 76 ans. Dans la famille P107, nous avons inclus la probante P107/01 âgée de 72 ans et sa fille P107/02 à un stade paucisymptomatique âgée de 52 ans (akinésie des membres supérieurs prédominant à droite). Le sujet parkinsonien sporadique était une femme âgée de 49 ans dont la MP évoluait depuis 19 ans, ayant bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques.

Nous avons recueilli des informations cliniques et des prélèvements biologiques pour 6 sujets présentant une ataxie spino-cérébelleuse SCA2, appartenant à 5 familles différentes (2 hommes et 4 femmes ; âge moyen $47,3 \pm 13$ ans [23-62]). Deux d'entre eux présentaient une neuropathie sensitive en plus de l'ataxie ; un sujet présentait également un syndrome parkinsonien au second plan avec dénervation dopaminergique à la scintigraphie cérébrale au DaTSCAN.

Pour chaque sujet, la ligne supérieure représente l'allèle pathologique et la ligne inférieure l'allèle normal. Les colonnes numérotées de 1 à 45 représentent chacune un triplet. Les interruptions CAA sont représentées en noir, et les interruptions CAA hétérozygotes que nous n'avons pas pu attribuer à l'un des 2 allèles sont représentées en gris.

3.2.3 ANALYSE DES PUCES

Pour chaque plateforme (Agilent et Illumina), nous avons comparé le profil d'expression génique des patients SCA2p et des patients SCA2c à leurs groupes de témoins appariés respectifs. Le logiciel Genespring GX 11.0 a comparé l'expression des sondes correspondant à chaque gène entre 2 groupes déterminés, SCA2c ou SCA2p par rapport à leurs témoins. Nous avons fixé le fold change à 1,3 ($p < 0,05$), c'est-à-dire que chaque sonde ayant dans le groupe de patients une expression supérieure ou inférieure à 1,3 fois le niveau d'expression de référence (du groupe de témoins) pour cette sonde était retenue. Les listes de sondes ainsi obtenues ont ensuite été soumises au logiciel IPA (www.ingenuity.com). Nous nous sommes principalement intéressés aux données des voies canoniques décrites par ce logiciel. Les voies canoniques sont des réseaux biologiques décrits largement dans la littérature et pour lesquels un consensus émerge (ex : bases Kegg). Ils permettent notamment de définir des interactions entre gènes, ARN ou protéines et d'illustrer ainsi des processus intervenant par exemple sur le plan de la régulation de gènes, du métabolisme ou de la transduction de signaux.

3.2.3.1 ANALYSE DU TRANSCRIPTOME DES CÉRÉBELLEUX SCA2 VERSUS LEURS TÉMOINS APPARIÉS

Nous avons identifié les gènes dérégulés chez les patients ataxiques SCA2c comparés à leurs témoins appariés sur les puces Agilent. Nous avons obtenu une liste contenant 2616 sondes : 1250 d'expression diminuée chez les patients cérébelleux et 1366 d'expression augmentée. Dans IPA, 41 voies canoniques étaient significativement dérégulées pour 1841 gènes reconnus. Ces voies canoniques sont répertoriées dans le Tableau 13. Les voies canoniques dérégulées étaient impliquées en particulier dans la réponse immunitaire, la

signalisation des cancers, la mort cellulaire par apoptose, le métabolisme de l'inositol phosphate, la signalisation MAPK et le métabolisme des ARN. Nous avons également comparé ces résultats avec l'analyse réalisée chez les mêmes sujets par les puces Illumina. Le logiciel Genespring a identifié 2195 sondes dont 1869 gènes reconnus par la base de données IPA. L'analyse des voies canoniques perturbées a identifié les voies communes avec l'analyse de la plateforme Agilent. Parmi celles-ci, il y a les voies de signalisation des cancers, la signalisation p53, les signalisations kinases ERK/MAPK et p70S6K, le cycle cellulaire et la réponse immunitaire et inflammatoire (Tableau 13). Certaines voies comme l'apoptose et le métabolisme des ARN n'étaient toutefois pas dérégulées sur les puces Illumina alors qu'on aurait pu s'attendre à ce qu'elles le soient. Nous avons donc regardé sur les 2 listes de gènes la concordance des modifications d'expression pour les gènes représentés par plusieurs sondes. Sur la plateforme Agilent, cette concordance était de 90% : pour tous les gènes auxquels correspondaient au moins 2 sondes, la variation d'expression se faisait dans le même sens pour 90% des gènes. Pour les puces Illumina en revanche, cette concordance n'était que de 64%. Les gènes présents dans les voies de signalisation dérégulées sur les 2 plateformes avec leurs fold-changes sont détaillés en annexe.

Voie Canonique	Agilent	Illumina
Mécanismes moléculaires des cancers	0,000004	0,00022
Signalisation apoptose médiée par Myc	0,0002	0,062
Signalisation cancer prostate	0,00028	0,032
Signalisation immunodéficience primaire	0,001	
Métabolisme inositol phosphate	0,0017	0,19
Signalisation adénocarcinome prostatique	0,0025	0,51
Signalisation p53	0,0037	0,036
Signalisation acide docosahexaénoïque	0,0038	0,15
Signalisation HER2 dans cancer sein	0,0039	0,05
Signalisation HMGB1	0,0042	0,018
Signalisation cancer pulmonaire	0,0063	0,018
Signalisation mélanome	0,0063	0,19
Signalisation 14-3-3	0,0067	0,02
Signalisation HGF	0,0069	0,29
Signalisation métastases cancer colorectal	0,0074	0,039
Signalisation RhoA	0,0078	0,16
Processing amyloïde	0,0079	0,51
Signalisation IL4	0,009	0,37
Signalisation p70S6K	0,0096	0,013
Signalisation gliome	0,011	0,019

Signalisation PI3K dans lymphocytes B	0,011	0,05
Signalisation rythme circadien	0,011	
Signalisation TREM1	0,012	0,0049
Signalisation GM-CSF	0,012	0,078
Signalisation cancer pulmonaire à petites cellules	0,013	0,032
Clivage et polyadénylation des pré-ARNm	0,013	0,21
Cycle cellulaire : régulation G1/S	0,015	0,048
Signalisation ERK/MAPK	0,017	0,0008
Signalisation FcγRIIB dans lymphocytes B	0,017	0,35
Signalisation cholecystokinine/gastine	0,018	0,06
Signalisation développement mélanocytes	0,02	0,039
Signalisation SAPK/JNK	0,022	0,078
Signalisation mTOR	0,026	0,095
Signalisation phospholipase C	0,026	0,17
Production NO et ROS dans macrophages	0,028	0,016
Signalisation carcinome rénal	0,028	0,13
Signalisation IGF1	0,032	
Signalisation Notch	0,034	0,018
Signalisation lupus érythémateux disséminé	0,035	0,3
Signalisation maladie de Huntington	0,036	0,52
Signalisation récepteur glucocorticoïdes	0,042	0,14
Signalisation invasion gliome	0,043	0,12
Signalisation FGF	0,043	
Signalisation cancer ovaire	0,044	0,098
Signalisation lymphocytaire dans polyarthrite rhumatoïde	0,049	0,021
Signalisation ERK5	0,068	0,034
Signalisation p38 MAPK	0,095	0,021
Signalisation Récepteur toll-like	0,11	0,0079
Signalisation macropinocytose	0,11	0,009
Potentialisation synaptique à long terme	0,15	0,018
Signalisation médiée par AMPc	0,16	0,029
Régulation cancer sein par Stathmin 1	0,17	0,022
Signalisation neuregulin	0,18	0,01
Signalisation récepteur ephrin	0,18	0,044
Signalisation PDGF	0,23	0,032
Signalisation guidance axonale	0,27	0,039
Signalisation leucémie aiguë myéloïde	0,3	0,009
Signalisation douleur neuropathique dans neurones corne	0,31	0,028
Entrée des virus par endocytose	0,32	0,0051
Différenciation lymphocytes T helper	0,34	0,026
Signalisation CDK5	0,43	0,049

Tableau 13: Voies canoniques dérégulées dans les PBMC des SCA2c par les puces d'expression Agilent et Illumina.

Les voies significatives dans les 2 plateformes sont en gras.

3.2.3.2 ANALYSE DU TRANSCRIPTOME DES PARKINSONIENS SCA2 VERSUS LEURS TÉMOINS APPARIÉS

Nous avons ensuite comparé les données obtenues chez les sujets parkinsoniens SCA2p à celles de leurs témoins respectifs. La liste qui a résulté de cette comparaison sur les puces Agilent comportait 1990 sondes : 551 d'expression diminuée chez les patients parkinsoniens et 1439 d'expression augmentée. Dans IPA, 1306 gènes ont été reconnus, 15 voies canoniques étaient significativement dérégulées (Tableau 14). L'analyse des voies moléculaires canoniques a montré notamment une dérégulation de la signalisation de la sclérose latérale amyotrophique, de la réponse immunitaire, de la signalisation des cancers, de la signalisation HIF1, de l'organisation du cytosquelette d'actine, de l'apoptose, de la signalisation VEGF, de la synthèse des folates et de la signalisation des kinases. La liste résultant de la même comparaison sur les puces Illumina a identifié 1556 sondes dérégulées entre les parkinsoniens SCA2 et les témoins appariés soit 1208 gènes reconnus par IPA. L'analyse des voies canoniques retrouvait les voies identifiées chez ces sujets par les puces Agilent mais seules 2 étaient significatives (Signalisation ERK5 et acide docosahexaénoïque). Les gènes présents dans les voies de signalisation dérégulées sur les 2 plateformes avec leurs fold-changes sont détaillés en annexe.

voie canonique	Agilent	Illumina
Signalisation sclérose latérale amyotrophique	0,00021	0,35
Extravasation leucocytaire	0,002	0,21
Signalisation HIF1	0,0029	0,38
Signalisation guidage axonale	0,0093	0,34
Signalisation ERK5	0,01	0,009
Signalisation cancer endomètre	0,01	0,46
Signalisation Wnt/ β -caténine	0,012	0,2
Signalisation VEGF	0,013	0,25
Signalisation cytosquelette d'actine	0,015	
Cycle cellulaire : régulation G1/S	0,016	0,29
Signalisation apoptose médiée par Myc	0,022	0,32
Signalisation PI3K/AKT	0,023	0,52
Signalisation ERK/MAPK	0,025	0,54
Signalisation métastases cancer colorectal	0,025	0,07
Signalisation DHA (acide docosahexaénoïque)	0,026	0,039
Signalisation IGF1	0,032	0,2
Signalisation diabète MODY	0,038	
Signalisation cellules NK	0,041	0,38

Régulation cyclines et cycle cellulaire	0,043	0,54
Signalisation Rac	0,043	
Signalisation cardiaque β -adrénergique	0,046	0,3
Signalisation ILK	0,047	
Mécanismes moléculaires des cancers	0,07	0,014
Voie pentose phosphate	0,12	0,004
Activation récepteur vitamine D / récepteur acide rétinoïque		0,035
Signalisation tight junction	0,21	0,04
Signalisation hormone de croissance	0,21	0,046

Tableau 14 : Voies canoniques dérégulées dans les PBMC des SCA2p par les puces d'expression Agilent et Illumina.

Les voies significatives dans les 2 plateformes sont surlignées en gras.

Nous avons ensuite étudié plus précisément les gènes dérégulés dans certaines voies qui nous ont paru d'un intérêt particulier soit parce qu'elles étaient en lien avec les fonctions connues de l'ataxine-2 et les anomalies trouvées chez les patients ayant une mutation de l'*ATXN2*, soit parce que ces voies étaient très dérégulées ou apparaissaient à plusieurs reprises dans les différentes listes. Cette étude a pris pour référence l'analyse faite sur les puces Agilent qui paraissaient plus fiables que les puces Illumina, mais avons regardé l'expression des gènes dans les deux plateformes. Lorsqu'un gène était représenté par plusieurs sondes qui n'étaient pas exprimées dans le même sens au sein de la même puce, nous n'avons pas retenu la dérégulation.

3.2.4 DÉRÉGULATION DE GÈNES IMPLIQUÉS DANS LE MÉTABOLISME DES ARN

D'après l'analyse réalisée dans IPA sur les puces Agilent, une voie canonique liée au métabolisme de l'ARN se trouvait dérégulée chez les patients SCA2c. Il s'agissait de la voie de clivage et polyadénylation des préARNm. Les gènes concernés étaient les 3 sous-unités du CSTF (cleavage stimulation factor), dont l'expression était augmentée dans les deux plateformes, et une sous-unité du CPSF (cleavage and polyadenylation specificity factor), dont l'expression n'était diminuée que dans la plateforme Agilent uniquement. D'autres gènes intervenant dans le fonctionnement des P-bodies étaient également dérégulés chez les SCA2c (Tableau 15). Seuls 2 gènes étaient dérégulés chez les patients SCA2p, notamment

DDX6 (DEAD box polypeptide 6), hélicase de l'ARN qui interagit avec la protéine Ataxin-2 et composant des granules de stress et des P-bodies. L'ataxine-2 est impliquée dans l'assemblage de ces éléments et joue ainsi un rôle dans le contrôle de la traduction [359]. Par ailleurs, le gène PABPC4 (poly(A) binding protein cytoplasmic 4) était significativement sous-exprimé chez les parkinsoniens SCA2 sur les puces agilent ; il appartient à la famille des PABP, composants des granules de stress qui interagissent avec l'ataxine-2 dans la régulation de la traduction.

Gène	Rôle de la protéine	SCA2p	SCA2c
voie de clivage et polyadénylation des préARNm			
CSTF1 (cleavage stimulation factor)	Polyadénylation et clivage 3' des pré-ARN.		+/+
CSTF2			+/+
CSTF3			+/+
CSTF2T (cleavage stimulation factor, 3' pre-RNA, subunit 2, tau variant)		+/0	+/0
CPSF (cleavage and polyadenylation specific factor)			-/0
fonctionnement des P-bodies et des granules de stress			
DDX6 (DEAD box polypeptide 6)	nécessaire à l'assemblage des P-bodies [74], répression de la transcription des ARNm [330], colocalise avec l'ataxine-2 dans les granules de stress	+/-	-/0
EDC3 (enhancer of mRNA decapping 3 homolog)	dégradation des ARNm dans les P-bodies [500]		-/0
DCP2 (DCP2 decapping enzyme homolog)	composant des P-bodies [137]		+/0
UPF1 (up-frameshift-1)	dégradation des ARNm dans les P-bodies [53]		+/0
PABPC4 (poly(A) binding protein cytoplasmic 4)	Régulation de la traduction, expression régulée par ataxine-2	-/0	

Tableau 15 : Gènes intervenant dans le fonctionnement des P-bodies et des granules de stress ayant une expression modifiée.

+ : augmentation de l'expression, - : diminution de l'expression, 0 : non significativement dérégulé. Les résultats sont donnés de la manière suivante : dérégulation puce Agilent/ puce Illumina.

Nous avons répertorié 11 autres gènes intervenant dans la modification post-transcriptionnelle qui avaient également une expression modifiée essentiellement chez les SCA2c ; ils sont regroupés dans le Tableau 16. Parmi ces gènes, seul TRA2A était dérégulé (expression diminuée) chez les SCA2p et SCA2c sur les 2 plateformes, tandis que SFRS1 avait une expression diminuée chez les SCA2p sur les seules puces Agilent.

Modifications post-transcriptionnelles			
Gène	Rôle de la protéine	SCA2p	SCA2c
TRA2A (Transformer-2 protein homolog alpha)	activateur de l'épissage des pré-mRNA [485]	-/-	-/-
SFRS1 (serine/arginine-rich splicing factor 1 ou ASF/SF2)	épissage [556], export nucléaire des ARNm et traduction [326]	-/0	+/0
PSIP1 (PC4 and SFRS1 interacting protein 1)	Coactivateur de la transcription, impliqué dans la différenciation des cellules souches neuroépithéliales et la neurogénèse. Rôle protecteur contre l'apoptose induite par le stress. L'isoforme 2 aurait un rôle d'adaptateur pour coordonner l'épissage des préARN.		-/-
RBM8A (RNA binding motif protein 8A, ou Y14)	Composant du complexe de jonction des exons [257]		-/-
MAGOH (mago-nashi homolog)	Composant du complexe de jonction des exons [257]		-/0
WIBG (within bgcn homolog, ou PYM)	désassemble du complexe de jonction des exons [148]		+/+
U2AF1 et U2AF1-like-4 (U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1)	composant du spliceosome [417]		-/-
RNPS1 (RNA binding protein S1, serine-rich domain)	appartient à un complexe post-épissage favorisant l'export nucléaire et vérifiant l'intégrité des ARNm en interagissant avec SFRS1 [277]		-/0
SFRS12 (splicing factor, arginine/serine-rich 12)	régulateur de l'épissage alternatif en fonction des tissus [26]		-/-
SRRM1 (serine/arginine repetitive matrix 1 ou SRM160)	Composant du complexe de jonction des exons, export nucléaire des ARN [518]		-/0
SFRS6 (splicing factor, arginine/serine-rich 6 ou SRP55)	Régulation de l'épissage alternatif, notamment de tau [522]		-/0

Tableau 16: gènes intervenant dans la modification post-transcriptionnelle ayant une expression modifiée.

+ : augmentation de l'expression, - : diminution de l'expression, 0 : non significativement dérégulé. Les résultats sont donnés ainsi : dérégulation sur Agilent/sur Illumina.

3.2.5 DÉRÉGULATION DE GÈNES IMPLIQUÉS DANS L'IMMUNITÉ ET L'INFLAMMATION

De nombreuses voies canoniques liées à l'immunité étaient dérégulées, sur une ou 2 plateformes, surtout chez les patients SCA2c. Les voies étaient impliquées dans l'immunité humorale ou cellulaire, et dans diverses maladies auto-immunes. Nous avons notamment constaté une dérégulation sur les 2 plateformes de la voie d'extravasation des leucocytes

chez les patients SCA2p et de la voie de signalisation lymphocytaire dans la polyarthrite rhumatoïde chez les patients SCA2c. Les gènes impliqués dans les différentes voies concernées sont regroupés dans le Tableau 22 et le Tableau 23 en annexes.

Pour les patients SCA2c, nous avons regroupé les gènes impliqués dans les voies dérégulées de la signalisation de l'immunodéficiences primaire, du lupus érythémateux disséminé et de la polyarthrite rhumatoïde, de la signalisation IL4, de la signalisation PI3K et FcγRIIB dans les lymphocytes B, de la signalisation TREM1 (qui stimule la réponse inflammatoire médiée par les macrophages et les neutrophiles et provoque la libération de cytokines), de la production NO et ROS (formes réactives de l'oxygène) dans les macrophages, de la différenciation des lymphocytes T helper, et enfin de la signalisation HMGB1 (high-mobility group box 1) et des récepteurs toll-like (TLR, impliqués dans la reconnaissance des agents pathogènes). HMGB1 est une protéine, libérée hors de la cellule lors des situations de stress, qui initie la réaction inflammatoire et intervient dans les processus de réparation tissulaire en passant par les TLR. Elle intervient aussi dans la croissance des neurites lors du développement.

Pour les patients SCA2p, seules la voie d'extravasation des leucocytes et la voie de signalisation des cellules NK étaient dérégulées. Il est à noter que pour les voies de signalisation dérégulées dans un des deux groupes de patients, il n'y avait pratiquement aucun gène dérégulé aussi dans l'autre groupe de patients.

3.2.6 DÉRÉGULATION DE GÈNES IMPLIQUÉS DANS LA MORT CELLULAIRE

Des voies impliquant l'apoptose étaient dérégulées chez les SCA2c et les SCA2p. Nous avons détaillé les gènes appartenant à ces voies (Tableau 17).

Les gènes pro-apoptotiques FASL, FADD, APAF1, CASP10 et TNFRSF1 (tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1A, ou TNFR1), un des principaux récepteurs du TNF- α ayant une action pro-apoptotique au même titre que FAS [20] avaient tous une expression augmentée chez les patients SCA2c. XAF1 (XIAP associated factor 1), antagoniste de XIA [285] et CASP10 avaient une expression augmentée chez les patients SCA2p.

Plusieurs gènes ayant un rôle antiapoptotique étaient aussi dérégulés. AVEN avait une expression diminuée sur les 2 plateformes chez les SCA2c. BCL2 avait une expression

diminuée chez les SCA2c sur les 2 plateformes et une expression augmentée sur Agilent et diminuée sur Illumina chez les SCA2p. D'autres gènes antiapoptotiques avaient une expression augmentée chez les SCA2p, mais seulement sur Agilent, avec des fold change proches de 1,3 : TP53 et XIAP(X-linked inhibitor of apoptosis) [102], alors que TNFRSF6B (ou DCR3), qui inhibe l'induction de l'apoptose par FASL [391], avait une expression diminuée sur Agilent mais augmentée sur Illumina.

L'étude de la voie de signalisation p53 (détail des gènes dans le Tableau 24 en annexe) a montré chez les SCA2p une dérégulation allant plutôt dans un sens antiapoptotique, même si cette voie était surtout dérégulée chez les SCA2c. Chez les patients SCA2c, nous n'avons pas pu dégager de tendance dans la dérégulation des gènes favorisant ou inhibant l'apoptose.

Au total, nous avons observé globalement chez les patients SCA2c plutôt une augmentation d'expression des gènes proapoptotiques et une diminution d'expression des gènes antiapoptotiques, et chez les SCA2p une augmentation d'expression des gènes antiapoptotiques et plutôt une diminution d'expression des gènes proapoptotiques.

Rôle dans l'apoptose	Gènes	SCA2p	SCA2c
proapoptotiques	FASL		+/+
	FADD		+/+
	CASP10	+/+	+/+
	APAF1		+/+
	XAF1	+/+	
	TNFRSF1		+/+
antiapoptotiques	TNFRSF6B		-/+
	AVEN		-/-
	BCL2	+/-	-/-
	TP53	+/0	
	XIAP	+/0	

Tableau 17: gènes intervenant dans l'apoptose ayant une expression modifiée.

+ : augmentation de l'expression, - : diminution de l'expression, 0 : non significativement dérégulé. Les résultats sont donnés ainsi : dérégulation sur Agilent/sur Illumina.

3.2.7 DÉRÉGULATION DE GÈNES IMPLIQUÉS DANS L'ORGANISATION DU CYTOSQUELETTE ET LE GUIDAGE AXONAL

L'ataxine-2 ayant un rôle dans l'organisation du cytosquelette et la plasticité de la membrane, nous avons étudié les voies liées à cette fonction. La comparaison de l'expression des gènes chez les patients SCA2p par rapport à leurs témoins appariés a montré une dérégulation des voies de signalisation du guidage axonal, Rac et du cytosquelette d'actine. Le Tableau 25 récapitule les gènes de ces voies et de la signalisation Rho. Nous avons constaté chez les patients SCA2p la dérégulation d'un nombre plus important de gènes liés à la réorganisation du cytosquelette, à la mobilité cellulaire, à la réponse au stress, au développement embryonnaire, à la différenciation neuronale ou à la plasticité cérébrale. Lorsque ces gènes étaient dérégulés chez les patients SCA2c, ils étaient souvent sous-exprimés, notamment pour ce qui concerne les gènes impliqués dans la neurogénèse.

3.2.8 DÉRÉGULATION DE GÈNES IMPLIQUÉS DANS LES VOIES DE SIGNALISATION DE LA SLA, DU VEGF ET DE HIF1 CHEZ LES SCA2 PARKINSONIENS

Des amplifications de la répétition de triplets dans l'*ATXN2* ayant été décrites dans des cas de SLA, il nous a paru particulièrement intéressant de constater la dérégulation de la voie de signalisation de la SLA chez les patients SCA2p. Le même type d'amplification a en effet été décrit : amplification modérée, interrompue par des triplets CAA. Nous avons regroupé les voies de signalisation de la SLA, du VEGF et de HIF1, car elles étaient parmi les plus dérégulées chez les SCA2p, avaient de nombreux gènes en commun (notamment le VEGF dans la voie de signalisation de la SLA), et il a été montré que les voies de signalisation VEGF et HIF1 jouent un grand rôle dans la SLA [42, 338] et dans d'autres pathologies neurodégénératives. Le détail des gènes et de leur dérégulation est indiqué dans le Tableau 26 en annexe. Les gènes de ces voies étaient dérégulés quasiment uniquement chez les SCA2p. Les gènes dérégulés étaient impliqués dans l'apoptose (notamment *BCL2* et ses homologues), le métabolisme du calcium, la mobilité cellulaire, et le métabolisme énergétique. Deux sous-unités de récepteur NMDA (*GRIN1*, *GRIN2D*) et 3 sous-unités de canal calcique (*CACNA1A*, C et E) étaient aussi dérégulées chez les patients SCA2p. Elles

étaient toutes surexprimées sur la plateforme Agilent et sous-exprimées sur la plateforme Illumina.

3.2.9 DÉRÉGULATION DE GÈNES IMPLIQUÉS DANS LES VOIES DE SIGNALISATION DU CANCER

La voie canonique des mécanismes du cancer était la plus dérégulée chez les patients SCA2c. D'autres autres voies en lien avec le cancer étaient dérégulées aussi bien chez les patients SCA2c que SCA2p. De nombreuses études montrent actuellement un lien entre la MP et le cancer, que ce soit le mélanome, pour lequel un lien avec le traitement par lévodopa a été suggéré puis réfuté [130], les autres cancers cutanés ou des cancers d'autres organes [23, 129]. Des processus physiopathologiques communs sont suspectés. Nous nous sommes donc particulièrement intéressés à ces voies impliquées dans le cancer, et avons étudié la voie des mécanismes du cancer dérégulée chez les patients SCA2c, ainsi que les gènes communs aux autres voies concernant le cancer (Tableau 27). La grande majorité de ces gènes était dérégulée chez les SCA2c mais pas chez les SCA2p. Les gènes des voies canoniques du cancer dérégulés chez les SCA2 appartenaient à plusieurs catégories. On y trouvait des gènes régulant l'apoptose / suppresseurs de tumeurs, des gènes appartenant aux voies de survie cellulaire MAPkinases, Akt/PI3K, Ras, des gènes régulant la morphologie cellulaire (CDC42/Rac/Rho) et la mobilité cellulaire (PIK3, PTK2, FZD2, FNBP1L, MMP9, GNA12), des gènes de régulation du cycle cellulaire, des gènes appartenant à la signalisation Wnt/ bêta-caténine. Les gènes impliqués dans l'apoptose avaient une expression plutôt en faveur de l'apoptose chez les SCA2c et en défaveur chez les SCA2p, mais de manière moins marquée que ce que nous avons observé dans le paragraphe sur les voies canoniques liées à l'apoptose. Nous avons aussi trouvé une dérégulation de gènes liés à la réponse au stress (FOXO1, MAPK14), des gènes du développement et de la différenciation neuronale (WNT6, FZD2/3, MRAS, MYC, GSK3B, HHAT), et des modulateurs de la transcription (gènes SMAD, MYC, E2F6, RBPJ). Les gènes dérégulés chez les patients SCA2p étaient peu nombreux, ils étaient liés à la morphologie et à la mobilité cellulaires (voies Rho, CDC42), et aux voies de survie cellulaire.

3.2.10 DÉRÉGULATION DE GÈNES IMPLIQUÉS DANS LE MÉTABOLISME DU PHOSPHATE INOSITOL

Nous avons étudié les gènes impliqués dans le métabolisme du phosphate inositol car cette voie canonique était très dérégulée chez les SCA2c sur la plateforme Agilent même si elle ne l'était pas significativement sur la plateforme Illumina. En effet cette voie a été impliquée dans la pathogénie de la SCA2 [286]. Nous avons constaté que de nombreuses enzymes du métabolisme du phosphate inositol étaient dérégulées chez les SCA2c, ainsi que des gènes des gènes impliqués notamment dans la voie de survie cellulaire AKT/PI3K et dans la voie Rho qui intervient dans la morphologie cellulaire et notamment neuronale. Chez les patients SCA2p, nous avons trouvé une dérégulation de gènes de la voie AKT/PI3K.

3.2.11 ETUDE DES GÈNES IMPLIQUÉS DANS D'AUTRES FORMES GÉNÉTIQUES DE MALADIE DE PARKINSON

Nous avons recherché si les gènes impliqués dans d'autres formes génétiques de MP ou dans le risque de MP sporadique étaient dérégulés (Tableau 18). Le seul gène clairement dérégulé sur les deux plateformes était SNCA, dont l'expression était augmentée chez les patients SCA2c et diminuée chez les patients SCA2p.

gène	SCA2p	SCA2c	gène	SCA2p	SCA2c
<i>SNCA</i>	-/-	+/+	<i>FBXO7</i>		0/+
<i>Parkin</i>			<i>MAPT</i>		-/0
<i>UCHL1</i>			<i>POLG</i>		
<i>PINK1</i>		0/+	<i>NR4A2</i>		0/-
<i>DJ-1</i>			<i>SNCAIP</i>		
<i>LRRK2</i>	0/+		<i>SCA2</i>		
<i>ATP13A2</i>			<i>SCA3</i>		
<i>VPS35</i>		0/+	<i>EIF4G1</i>		
<i>GIGYF2</i>	+/0	+/0	<i>GBA</i>		+/0
<i>Omi/HTRA2</i>			<i>GAK</i>	0/-	
<i>PLA2G6</i>					

Tableau 18: Expression des gènes responsables de formes génétiques de MP ou d'une augmentation du risqué de MP.

+ : augmentation de l'expression, - : diminution de l'expression, 0 : non significativement dérégulé. Le résultat dans la seconde colonne est donné ainsi : dérégulation sur Agilent/sur Illumina.

3.2.12 MICRORNA

L'ataxine-2 a été impliquée dans la voie des microRNA, qui ont un rôle important dans le blocage de la transcription au sein des P-bodies. Plusieurs micro-RNA étaient dérégulés chez les patients SCA2c et SCA2p sur les puces Illumina, les puces Agilent ne détectant pas les miRNA (liste dans le Tableau 19). Le niveau d'expression de 6 miRNA sur 11 dérégulés était diminué chez les patients SCA2p et de 10 sur 12 chez les SCA2c.

Par ailleurs nous avons trouvé une dérégulation de l'expression du gène *DICER1*, qui code pour une ribonucléase de type III requise par le processus d'ARN interférence, chez les patients SCA2p (surexpression sur les puces Agilent et 2 sondes, l'une surexprimée, l'autre sous-exprimée, sur les puces Illumina). Le gène *EIF2C1* (eukaryotic translation initiation factor 2C, 1), membre de la famille Argonaute qui joue un rôle dans l'interférence ARN et interagit avec *DICER1*, était sous-exprimé sur la puce Illumina chez les patients SAC2p.

Nous avons soumis ces 2 listes au logiciel IPA pour savoir dans quelles fonctions ces miRNA étaient impliqués.

Parmi les miRNA dérégulés chez les patients SCA2c, 5 (let-7, mir-7, mir-138, mir -181, mir -548) étaient intégrés à un réseau moléculaire ayant un rôle dans le cancer, le cycle cellulaire, les maladies génétiques. Parmi les miRNA dérégulés chez les patients SCA2p, 5 (mir-15, mir -30, mir -188, mir -223, mir -329) étaient intégrés à un réseau moléculaire ayant un rôle dans le cancer, le cycle cellulaire, et la mort cellulaire. Par ailleurs, mir-15 et mir-30 étaient répertoriés par IPA comme impliqués dans la maladie d'Alzheimer.

patients	microRNA	fold-change
SCA2p	mir-15 microRNA 16-1	12,825
	mir-188 microRNA 188	-22,928
	mir-223 microRNA 223	-1,401
	mir-30 microRNA 30c-1	15,657
	mir-329 microRNA 329-1	11,679
	mir-33 microRNA 33a	-32,038
	mir-455 microRNA 455	-17,635

	mir-485	microRNA 485	-13,006
	mir-557	microRNA 557	17,059
	mir-604	microRNA 604	33,798
	mir-624	microRNA 624	-4,579
SCA2c	let-7	microRNA let-7a-1	-27,241
	mir-1284	microRNA 1284	-8,712
	mir-138	microRNA 138-1	9,788
	mir-142	microRNA 142	-2,144
	mir-181	microRNA 181a-1	-5,839
	mir-490	microRNA 490	-11,772
	mir-548	microRNA 548d-2	-20,198
	mir-550	microRNA 550a-1	-12,025
	mir-554	microRNA 554	-11,232
	mir-7	microRNA 7-1	-46,853
	mir-802	microRNA 802	7,312
	MIR1470	microRNA 1470	-17,849

Tableau 19: MicroRNA dérégulés chez les patients SCA2c et SCA2p sur les puces Illumina.

3.3 DISCUSSION

3.3.1 COMMENTAIRES SUR LES OBSERVATIONS CLINIQUES ET GENETIQUES

Tous les patients parkinsoniens inclus dans cette étude présentaient un syndrome parkinsonien typique, aucun n'ayant ou ne développant de syndrome cérébelleux au cours de l'évolution de la maladie. Les résultats du séquençage de leur expansion CAG sont en grande partie conformes à ce qui a déjà été décrit dans la littérature [67, 230]: ils avaient une expansion en moyenne légèrement moins longue que les SCA2c, avec au plus 39 triplets, ce qui est le maximum rapporté dans la littérature pour des SCA2p [67]. L'analyse des interruptions par des triplets CAA appelle plus de commentaires. Deux publications ont mis en évidence des caractéristiques communes à plusieurs patients ayant une SCA2p. Le premier article [230] concernait trois patients coréens ayant sur leur allèle muté une seule interruption par un triplet CAA, qui était suivi dans les 3 cas par 8 triplets CAG jusqu'à la fin de la répétition. Le second article concernait des familles françaises qui avaient toutes 4 interruptions CAA [67]. D'autres publications concernant des patients SCA2p peuvent être rapprochées de ces observations. Deux études chinoises décrivaient des patients ayant une seule interruption CAA, suivie par 8 triplets CAG jusqu'à la fin de la répétition [283] [520].

Une étude américaine décrivait 2 familles dont l’une, caucasienne, avait une répétition de triplets ininterrompue, et l’autre, hispanique, avait une seule interruption CAA, là encore suivie par 8 triplets CAG jusqu’à la fin de la répétition [381]. Deux études taiwanaises décrivaient des patients n’ayant aucune interruption CAA [293] [334]. La dernière étude concernait une famille canadienne d’origine anglaise, qui avait 4 interruptions CAA [142]. Il en va de même pour 2 de nos familles. Les mutations décrites sont résumées dans le Tableau 20. Il existe donc 3 types de mutations de l’*ATXN2* menant à un phénotype parkinsonien, décrites jusqu’à présent, variables en fonction de l’origine géographique du patient : chez les patients asiatiques (sauf Taïwan) et chez un patient hispanique, les mutations ont une seule interruption CAA, suivie quelle que soit la longueur de l’expansion par 8 CAG jusqu’à la fin de la répétition de CAG. Chez les patients caucasiens, les mutations décrites comportent au moins 4 interruptions CAA, trois d’entre elles étant situées en position 9, 19 et 29 de la répétition de triplets. Enfin on trouve chez des patients caucasiens et à Taïwan des élancements de triplets sans aucune interruption CAA.

publication	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39							
Nos patients									■					■					■					■				■																		
Charles [67]									■					■					■																											
Furtado [142]									■										■							■																				
Payami [381]																																														
Lu [293]																												■																		
Momeni [334]																																														
Kim [230]																																														
Lim [283]																																														
Wang [520]																																														

Tableau 20: Mutations de l’*ATXN2* décrites dans la littérature conduisant à un phénotype parkinsonien.

Les carrés représentent des triplets, les CAG sont représentés en blanc et les CAA en noir. Les carrés grisés représentent des répétitions de 8 CAG suivant un CAA, et situés à la fin de l’expansion de triplets.

3.3.2.1 INTÉRÊTS

L'étude transcriptomique sur PBMC utilise un matériel facilement accessible, obtenu par prise de sang, et permet d'étudier des modifications biologiques à des stades variés de la maladie, contrairement aux études sur tissus cérébraux qui sont réalisées le plus souvent à des stades très avancés de la maladie puisque faites après autopsie. Il faut cependant s'interroger sur la signification d'un point de vue physiopathologique des anomalies mises en évidence dans les PBMC. L'ataxine 2 normale et l'ataxine 2 mutée sont exprimées toutes deux dans des lignées lymphoblastoïdes de patients SCA2 [399]. Dans la MP ainsi que dans d'autres maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, des anomalies ont été décrites dans les cellules sanguines, notamment des anomalies mitochondriales dans les lymphocytes et les plaquettes [445], des anomalies du système ubiquitine-protéasome ou des caspases dans les PBMC [40, 504]. Dans une autre maladie à répétition de triplets CAG, la maladie de Huntington, des anomalies d'activation de caspases ont été rapportées dans les cellules sanguines [300]. Des anomalies concernant des fonctions impliquées dans la pathogénie de ces maladies ont donc été décrites dans des tissus non cérébraux. Des études du transcriptome des PBMC ont d'ailleurs aussi été menées dans d'autres maladies neurologiques, notamment la maladie d'Alzheimer, et ont trouvé une dérégulation de voies métaboliques impliquées dans la pathogénie de ces maladies [299].

Si on cherche à étudier des événements précoces dans la physiopathologie de la maladie, aucun modèle n'est parfait : l'animal n'est pas l'homme comme en témoignent les essais thérapeutiques indénombrables couronnés de succès chez des modèles animaux et voués à l'échec chez l'homme ; les lignées de cellules soit cancéreuses soit immortalisées expriment des gènes liés à la prolifération et la survie cellulaire qui peuvent n'avoir aucune relation avec la pathologie étudiée et être liés au caractère immortel des lignées ; de la même manière les PBMC ne sont pas des témoins fidèles de la pathologie cérébrale, puisque les mêmes gènes n'y sont pas exprimés, et l'analyse risque d'être perturbée par l'expression de gènes spécifiques de ces cellules, notamment les gènes des voies de l'immunité. Il

convient alors de comparer ces différentes techniques entre elles afin de s'approcher au mieux des processus pathologiques cérébraux.

Les études transcriptomiques réalisées dans différents modèles cellulaires et animaux de MP montrent de manière récurrente la dérégulation de certaines voies, par exemple le système ubiquitine-protéasome, l'apoptose, le cycle cellulaire, la différenciation cellulaire, l'inflammation [27, 115, 168, 174, 175, 329, 548].

Un autre intérêt de l'étude sur PBMC est la mise en évidence de marqueurs périphériques potentiels de la maladie qui prennent de plus en plus d'importance à l'heure où les recherches thérapeutiques s'intéressent tout particulièrement à la modulation de l'évolution de la maladie et non plus au seul traitement symptomatique.

3.3.2.2 LIMITES

3.3.2.2.1 VALIDATION DES DONNÉES TRANSCRIPTOMIQUES

Les résultats des études du transcriptome par puces d'expression nécessitent d'être validés par une autre technologie. Certains gènes d'intérêt significativement dérégulés peuvent être validés par RT-PCR, méthode reconnue pour les mesures d'expression génique [521]. Cependant, cette approche, outre sa lourdeur de mise en œuvre, apporte peu d'informations sur les voies métaboliques dérégulées. Nous avons donc préféré valider les données de la plateforme Agilent par une autre plateforme de puces Illumina. Nous avons constaté que la concordance entre les plateformes n'est pas parfaite, mais cela a déjà été évoqué dans la littérature. En effet, une analyse réalisée à partir des échantillons du projet MAQC (MicroArray Quality Contrôle) trouvait seulement entre 9 et 34% de gènes dérégulés à la fois sur plusieurs plateformes (Affymetrix, Agilent, Illumina, Applied Biosystems et GE Healthcare) alors que les fonctions et voies métaboliques dérégulées se recoupaient dans 47 à 70% des cas dans une analyse par le logiciel IPA [455]. Différentes plateformes peuvent cependant apporter des visions complémentaires des processus biologiques impliqués et déceler des gènes dont l'expression est peu modifiée [382]. Comme nous l'avons déjà précisé, nous avons cependant mené nos analyses en nous basant plutôt sur les résultats de la plateforme Agilent dans la mesure où sur la plateforme Illumina, la concordance entre les variations des ratios d'expression pour les gènes représentés par plusieurs sondes était

moins bonne. De plus, les résultats obtenus sur la plateforme Agilent ont une meilleure sensibilité et une meilleure fiabilité par rapport à la RT-PCR que sur la plateforme Illumina, [59].

Nous avons finalement raisonné plutôt en termes de voies et non en fonction du niveau d'expression des gènes, même si dans certains cas nous avons souligné que la majorité des gènes d'une voie étaient dérégulés dans le même sens. En effet les observations faites au niveau du transcriptome ne préjugent en rien de l'activité protéique qui devra être étudiée ultérieurement.

3.3.2.2.2 INTERPRÉTATION

Les résultats de l'étude transcriptomique sont difficiles à interpréter. Les modifications d'expression mises en évidence peuvent en effet être directement liées à la mutation de l'*ATXN2*, ou n'être qu'une réaction à ses conséquences. Elles peuvent être le reflet de ce qui se passe au niveau neuronal (car les lymphocytes contiennent la machinerie nécessaire à la synthèse de la dopamine et présentent des récepteurs dopaminergiques), ou n'être qu'une expression périphérique (par exemple la dérégulation des gènes des voies de signalisation de l'immunité). Quant aux dérégulations observées en comparant les deux phénotypes SCA2, elles peuvent être en relation avec l'un ou l'autre phénotype, ou protectrices contre les mécanismes induisant l'un des phénotypes. Tous les patients SCA2 ont une atteinte anatomique des noyaux gris centraux et du cervelet quel que soit leur phénotype. Il a été postulé que tous ces patients ont en fait un syndrome parkinsonien, mais qu'il est la plupart du temps masqué par le syndrome cérébelleux. Les patients qui développent un syndrome parkinsonien isolé, généralement à un âge plus tardif que l'âge de début du syndrome cérébelleux chez la majorité des patients, pourraient donc être considérés comme des patients chez qui le syndrome cérébelleux ne s'est pas développé ou a été mieux compensé, laissant la place à l'expression de la symptomatologie parkinsonienne. L'hypothèse serait donc que soit des mécanismes délétères pour le cervelet sont inhibés, soit des mécanismes protecteurs contre la dégénérescence cérébelleuse sont mis en place.

3.3.3 DÉRÉGULATION DE GÈNES EN RELATION AVEC LES FONCTIONS CONNUES DE L'ATXN2

Comme nous l'avons décrit dans l'introduction, les rôles connus de l'ataxine-2 concernent le métabolisme des ARN et notamment leur modification, notamment dans les P-bodies et les granules de stress, et l'endocytose et les relations avec le cytosquelette d'actine. Nous avons trouvé de nombreux gènes dérégulés en relation avec ces fonctions, essentiellement dans le groupe des patients SCA2c.

La voie de clivage et de polyadénylation des préARNm et les gènes intervenant dans les P-bodies et les granules de stress étaient dérégulés surtout chez les patients SCA2c. Des protéines interagissant directement avec l'ataxine-2 dans les P-bodies et les granules de stress comme DDX6 ou PABP étaient aussi dérégulés chez les patients SCA2p. Des gènes impliqués dans les modifications post-transcriptionnelles étaient dérégulés là encore en majorité chez les patients SCA2c. Nous avons donc constaté que la mutation de l'ataxine-2 entraîne des anomalies de transcription de gènes impliqués dans le métabolisme des ARN beaucoup plus larges chez les patients SCA2c, alors que chez les SCA2p ce sont surtout les gènes de protéines interagissant directement avec l'ataxine-2 qui se trouvent dérégulés.

Concernant l'endocytose et les fonctions du cytosquelette d'actine, de nombreux gènes étaient dérégulés dans les deux groupes de patients. Ces gènes ont été classés soit dans les voies d'organisation du cytosquelette, Rac et du guidage axonal, et les gènes étaient dérégulés surtout chez les patients SCA2p, soit dans les voies liées au cancer, et cela concernait surtout les SCA2c.

Nous avons donc mis en évidence la dérégulation de gènes liés aux fonctions connues de l'ataxine-2, l'analyse de l'étude transcriptomique sur PBMC semble donc pertinente.

Nous avons également mis en évidence la dérégulation de plusieurs voies de signalisation concernant l'immunité et l'inflammation. Les modifications d'expression de ces voies étaient très différentes entre les deux groupes de patients. Il a été décrit dans la SCA2 une prolifération astrocytaire et microgliale, qui témoigne d'une réaction inflammatoire [197, 365]. Il a aussi été montré que l'ATXN2 est significativement associé avec la polyarthrite rhumatoïde et la maladie cœliaque [114, 549], la voie de signalisation lymphocytaire dans la polyarthrite rhumatoïde étant justement significativement dérégulée

chez les patients SCA2c. Nos résultats sont donc cohérents avec les données de la littérature. Dans la maladie de Parkinson aussi, les phénomènes inflammatoires sont marqués, comme nous l'avons décrit dans l'introduction. Cependant nous avons été étonnés de constater cette différence d'expression entre les 2 groupes de patients, avec des profils de dérégulation de gènes bien marqués pour chaque phénotype. Dans la mesure où l'ataxine-2 a été impliquée dans des maladies inflammatoires et où nous avons trouvé finalement assez peu de voies dérégulées chez les patients SCA2p, il est possible que l'ataxine-2 ait un rôle de régulation dans la réponse immunitaire, sur lequel les mutations ont un impact variable en fonction de leur type.

3.3.4 VOIES DÉRÉGULÉES CHEZ LES PATIENTS SCA2C ET SCA2P : SURVIE, PROLIFÉRATION, MORPHOLOGIE, MOBILITÉ ET MORT CELLULAIRES.

Nous avons choisi de commenter ensemble ces voies car elles sont difficiles à dissocier. En effet elles agissent souvent de concert, et interagissent entre elles. Des protéines ayant des fonctions multiples sont impliquées dans plusieurs de ces voies. Cela s'est exprimé dans nos résultats puisque de nombreuses voies de signalisation, notamment celles liées au cancer, sont liées à toutes ces fonctions.

3.3.4.1 DESCRIPTION DES VOIES CONCERNÉES DANS NOTRE ÉTUDE

3.3.4.1.1 VOIES RÉGULANT LA SURVIE CELLULAIRE

Les principales voies régulant la survie cellulaire sont les voies PI3K/AKT/mTOR et les voies des MAP Kinases. Ces voies sont activées par des signaux extra-cellulaires et transmettent l'information à des protéines effectrices par l'activation en cascade par phosphorylations de protéines intermédiaires.

La voie PI3K/AKT/mTOR a des fonctions cruciales dans la survie cellulaire, la régulation de l'apoptose, de la croissance et du cycle cellulaire, ainsi que de l'angiogenèse. Elle est fréquemment dérégulée dans les cellules cancéreuses. Elle est activée notamment par différents facteurs de croissance. L'activation de Akt a plusieurs effets: inhibition de la

signalisation JNK et p53, activation de la signalisation mTOR. L'activation de mTOR a également des effets favorisant la survie cellulaire, en inhibant l'autophagie et en augmentant la traduction de certaines protéines, particulièrement des protéines anti-apoptotiques comme les homologues de Bcl2.

Quant à la voie des MAP kinases, elle regroupe en fait plusieurs voies: la voie Ras/Raf/MEK1,2/ERK1,2, qui a une fonction d'activation de la prolifération, activée notamment par les facteurs de croissance ; La voie P38, surtout active dans la réponse immune et inflammatoire ; la voie JNK, qui répond principalement aux cytokines et aboutit à l'activation de c-jun, régulateur de l'expression de gènes impliqués dans la mort cellulaire. JNK active aussi des gènes pro-apoptotiques et inhibe des gènes anti-apoptotiques [425].

3.3.4.1.2 PROTÉINES RHO: MORPHOLOGIE ET MOBILITÉ CELLULAIRE

La morphologie et la mobilité cellulaire impliquent principalement les protéines Rho : RhoA, Rac1 et Cdc42, qui ont un rôle majeur dans la réorganisation du cytosquelette. Ces protéines appartiennent à la famille des GTPases Ras, et sont activées comme Ras par des GEF (guanine nucléotide exchange factor). Elles sont très exprimées dans le système nerveux central et régulent le trafic membranaire (notamment l'exo- et l'endocytose), la croissance des axones et des neurites [110, 138, 295, 358, 415]. Les principaux effecteurs sont N-WASP, Arp2/3, et les protéines PAK [216].

3.3.4.1.3 VOIE WNT/BÊTA-CATÉLINE

Enfin la voie Wnt/bêta-caténine est surtout connue pour son implication dans l'embryogenèse, lors de laquelle elle a notamment un rôle dans la polarisation du tube neural, et dans le cancer. Dans le cerveau adulte, Wnt est impliqué dans l'auto-renouvellement des cellules souches, et lorsqu'il est surexprimé dans une zone cérébrale comportant des cellules souches neurales, il peut favoriser la neurogénèse [217, 280].

3.3.4.2 SYNTHÈSE DE NOS RÉSULTATS

L'examen transversal des différentes voies de signalisation que nous avons décrites dans nos résultats fait apparaître plusieurs points :

Chez les patients SCA2p, les gènes des voies CDC42/Rac/Rho étaient globalement surexprimés, les gènes participant directement à l'apoptose étaient dérégulés dans le sens d'une réduction d'expression des gènes activateurs et d'une surexpression des gènes inhibiteurs.

Chez les patients SCA2c, les gènes des voies PI3K-AKT et Ras étaient globalement sous-exprimés, des gènes de la voie JNK étaient dérégulés dans le sens d'une surexpression des gènes activateurs et d'une réduction d'expression des gènes inhibiteurs.

Chez les patients SCA2c et SCA2p, des gènes des voies Wnt/bêta-caténine et p53 étaient dérégulés sans tendance dans le sens d'une sur- ou d'une sous-expression. Cependant 2 récepteurs de Wnt exprimés dans le cerveau étaient surexprimés, l'un chez les patients SCA2p et l'autre chez les SCA2c. La voie de signalisation Wnt/bêta-caténine était significativement dérégulée chez les patients SCA2p uniquement (puces Agilent). D'autres gènes du développement avaient une expression modifiée comme Hedgehog ou Notch.

Comme nous l'avons souligné dans les résultats, il est aussi apparu que parmi les gènes impliqués directement dans le processus de l'apoptose, les gènes pro-apoptotiques avaient le plus souvent une expression diminuée chez les patients SCA2p et augmentée chez les SCA2c, et qu'inversement les gènes anti-apoptotiques avaient une expression plus souvent augmentée chez les patients SCA2p et diminuée chez les SCA2c.

Nous observons donc pour résumer et en simplifiant une dérégulation des voies de survie et de mort cellulaire avec des modifications d'expression des gènes impliqués dans ces voies allant plus dans le sens de la survie cellulaire chez les patients SCA2p par rapport aux patients SCA2c, et plus dans le sens de la mort cellulaire chez les patients SCA2c. Bien entendu, nous gardons à l'esprit le fait que nous étudions des niveaux d'ARN et que cela ne préjuge pas des niveaux de traduction ni d'activation des protéines concernées. Par ailleurs nous observons une surexpression des protéines Rho chez les patients SCA2p et une dérégulation de gènes embryonnaires dans les deux groupes de patients. Il est à noter que des protéines impliquées dans chacune de ces fonctions, mis à part la dérégulation des gènes embryonnaires, sont connues pour s'associer à l'ataxie-2 (tableau 3).

3.3.4.3 DISCUSSION SUR LES VOIES DE SURVIE, PROLIFÉRATION, MORPHOLOGIE, MOBILITÉ ET MORT CELLULAIRES.

3.3.4.3.1 SURVIE, PROLIFÉRATION ET MORT CELLULAIRE

Ces voies sont intéressantes à plusieurs titres : plusieurs gènes responsables de formes familiales de MP y sont impliqués, les études sur les formes sporadiques de MP montrent aussi des anomalies sur ces voies. Ces voies sont par ailleurs très importantes dans le processus physiopathologique du cancer, et des relations, certes complexes, ont été décrites.

Plusieurs gènes responsables de formes familiales de MP sont impliqués dans les voies de survie cellulaire. Par exemple, AKT interagit avec l' α -synucléine, dont la mutation perturbe la signalisation AKT [75]. ERK2 interagit également avec l' α -synucléine, qui altère la voie MAP/ERK, d'autant plus lorsqu'elle est mutée [208]. PINK1 active AKT par l'intermédiaire de mTORC2 [19, 75]. DJ1 interagit avec la voie Ras/ERK et module la voie AKT [10, 19]. La perte d'AKT a été liée à la dégénérescence dopaminergique et un haplotype protecteur d'AKT a été décrit dans la MP idiopathique [496, 534]. Enfin, des molécules protectrices ou thérapeutiques dans la maladie de Parkinson, comme les œstrogènes, la caféine, la bromocriptine, exercent au moins partiellement leur effet en activant la voie AKT/PI3K [282, 349, 402]. Le GDNF, qui a un effet neuroprotecteur dans la MP, active ERK et Akt mais réduit l'expression de JNK et p38 [111]. La voie JKN participe d'ailleurs à la mort des cellules dopaminergiques, et son inhibition a un effet protecteur (pour revue : [57]). Les voies de l'apoptose, notamment la voie p53, sont aussi très impliquées dans les formes sporadiques et génétiques de la MP, comme en attestent les résultats d'études anatomopathologiques, génétiques, toxiques, *in vitro* et *in vivo* (revue dans [12]).

On pourrait citer d'autres données de la littérature, le propos resterait identique : les voies de survie et de mort cellulaire sont fortement impliquées dans la physiopathologie de la MP. Elles ont d'ailleurs été proposées comme cibles thérapeutiques pour la maladie de Parkinson et d'autres maladies neurodégénératives dans lesquelles elles interviennent aussi, comme la maladie d'Alzheimer [56].

Ces gènes et ces voies interviennent aussi très largement dans les cancers, de même que plusieurs gènes responsables de formes familiales de MP. En effet, l' α -synucléine est

exprimée dans les tumeurs cérébrales, ovariennes et mammaires ; la parkine est considérée comme un suppresseur de tumeur ; PINK1 et DJ-1 sont considérés comme des oncogènes, DJ-1 pourrait d'ailleurs être un marqueur pronostique de certains cancers (revue dans [90, 462]); enfin, EIF4G1 a été récemment décrit comme un marqueur de cancer du sein inflammatoire [462]. Cela tend à expliquer les données épidémiologiques qui lient la MP au cancer (revue dans [90]).

Nous avons trouvé une dérégulation de nombreuses voies liées au cancer chez les patients SCA2p, et les gènes dérégulés dans ces voies étaient en partie liés aux voies de survie et de mort cellulaire. Ces données confirment l'implication, dans la MP liée à une mutation de SCA2, de ces voies de signalisation déjà connues pour être dérégulées dans d'autres formes génétiques et dans les formes sporadiques de MP.

Ces voies étaient aussi dérégulées chez les patients SCA2c. Quelques études dans la littérature montrent la relation entre les voies de survie et de mort cellulaire et la SCA2. Une étude sur une lignée cellulaire de neuroblastome a montré que l'augmentation d'expression de l'ataxine-2 favorise la mort cellulaire par apoptose [528] en activant les caspases. De manière surprenante, cette étude montrait une toxicité moindre de l'ataxine-2 mutée (79 CAG). Le rôle de la dérégulation de l'homéostasie calcique et du métabolisme des inositols phosphates a aussi beaucoup été étudié [450], et ces voies impliquent PI3K. Enfin, une étude sur l'ataxine-2 et la huntingtine a montré que ces protéines à polyglutamine mutées sont séquestrées par les radeaux lipidiques membranaires et activent la NADPH oxydase, qui propage le stress oxydant et implique ERK1/2. Nous confirmons dans notre étude que les voies des MAP kinases sont fortement impliquées dans la dégénérescence neuronale de la SCA2.

Il est à noter que les gènes des voies induisant la mort cellulaire ou l'apoptose étaient plutôt sous-exprimés chez les patients SCA2p et surexprimés chez les patients SCA2c, et les voies de survie cellulaire étaient en revanche surexprimées chez les patients SCA2p et sous-exprimées chez les patients SCA2c. Il serait intéressant de regarder si cette différence se traduit au niveau protéique, car elle pourrait contribuer à comprendre la différence phénotypique entre nos deux groupes de patients.

3.3.4.3.2 MORPHOLOGIE ET MOBILITÉ CELLULAIRES

Ces voies sont aussi communes à la MP et aux cancers. La dérégulation chez les patients SCA2p des protéines Rho, de la signalisation du cytosquelette d'actine et de la signalisation du guidage axonal fait écho à plusieurs études récentes de génomique sur la voie de guidage des axones par rapport au risque de MP. La première étude (GWA) a mis en évidence un ensemble de 23 SNP (single nucleotide polymorphism), dans 22 gènes intervenant dans le guidage des axones, liés à la MP, ainsi qu'à la SLA [271, 272]. Les SNP mis en évidence ont été testés indépendamment par 3 autres équipes, dont 2 n'ont pas reproduit les résultats [231, 278], l'une d'entre elles ayant tout de même trouvé un lien entre 4 de ces SNP et la MP. Dans notre étude, outre le fait que l'ensemble de la voie de signalisation du guidage des axones était très significativement dérégulée chez les SCA2p sur la plateforme Agilent, 6 gènes concernés par les SNP décrits étaient dérégulés chez ces mêmes patients, à savoir *CDC42*, *MRAS*, *PAK4*, *PLXNA2*, *PLXNC1* et *SLIT3*. Cette dérégulation était moins marquée chez les patients SCA2c, la voie de signalisation n'était que peu significativement dérégulée sur les puces Illumina. Dans notre population de patients SCA2p, nous trouvons donc une dérégulation de la voie de signalisation des axones qui a été décrite de manière inconstante dans la littérature dans la MP, et qui est plus marquée que chez les patients SCA2c. Dans la mesure où cette perturbation a déjà été décrite dans la MP, on peut avancer l'hypothèse qu'elle est liée au phénotype parkinsonien plutôt qu'elle ne protège du phénotype cérébelleux.

Dans les deux groupes de patients mais surtout chez les patients SCA2p, plusieurs types de gènes impliqués dans la mobilité cellulaire étaient dérégulés : des gènes impliqués dans la morphologie de la cellule, dans les interactions cellule-cellule ou cellule-matrice, et chez les patients SCA2p uniquement des métallopeptidases de la matrice. Deux explications paraissent pouvoir être avancées : d'une part la réaction inflammatoire et notamment l'extravasation leucocytaire, dérégulée chez les patients SCA2p, peuvent faire appel à ces voies, d'autre part l'activation de cellules souches neuronales à visée réparatrice peut aussi être impliquée. La réaction inflammatoire est un phénomène maintenant bien étudié dans la MP, et on sait que non seulement la MP mais aussi la SCA2, entraînent une réaction inflammatoire dans le cerveau, avec notamment une microgliose mais nous n'avons pas connaissance d'études sur l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique dans la SCA2 [197,

365]. La deuxième hypothèse est appuyée par la dérégulation de gènes embryonnaires et notamment de la voie Wnt/bêta-caténine qui a un rôle sur la neurogénèse à partir des cellules souches neurales présentes dans le cerveau adulte [217, 280]. Il a été montré dans plusieurs maladies neurodégénératives et particulièrement dans des modèles de MP, ainsi que dans des modèles d'ischémie cérébrale, que les cellules souches neurales adultes, situées notamment dans la zone sous-ventriculaire, ont tendance à proliférer et migrer pour réparer les tissus endommagés [17, 163]. Dans un modèle d'ischémie cérébrale, l'activation de ces cellules souches neurales passerait par les voies de signalisation Wnt, Notch et Sox [287]. Dans notre étude, la dérégulation de certaines de ces voies du développement est observée dans les 2 groupes de patients. Elle n'apporte pas d'éléments pour différencier les patients SCA2p et SCA2c mais laisse penser que des mécanismes compensateurs sont mis en place dans les 2 pathologies.

3.3.5 VOIES DIFFÉRENCIANT LES SCA2C ET LES SCA2P

Le but principal de ce travail était de mettre en évidence les différences transcriptomiques pouvant expliquer la différence phénotypique entre les patients SCA2c et SCA2p. Nous nous intéresserons principalement dans ce chapitre à 2 voies de signalisation particulières : le métabolisme des inositol phosphates et la voie de signalisation de la SLA à laquelle nous avons associé les voies de signalisation du VEGF et de HIF-1. En effet ces voies sont significativement dérégulées quasi-exclusivement chez les patients SCA2c pour la première, et chez les SCA2p pour les secondes. Par ailleurs des données de la littérature (développées dans les paragraphes suivants) suggèrent que ces voies pourraient avoir un rôle très important dans la pathogénie de chacun des 2 phénotypes de SCA2.

3.3.5.1 MÉTABOLISME DU CALCIUM ET DES INOSITOL PHOSPHATES

Les cellules de Purkinje sont très sensibles aux modifications de calcium intracellulaire, et il a été proposé que la neurodégénérescence cérébelleuse dans la SCA2 débute lorsque l'homéostasie calcique est perturbée [221]. En effet, chez la souris, l'ataxie-

2 mutée (58Q) s'associe spécifiquement à ITPR1 (inositol-triphosphate receptor type 1), qui provoque la libération de calcium intracellulaire. Cette association augmente la sensibilité du récepteur à l'inositol triphosphate. L'ataxine-2 sauvage en revanche ne s'associe pas à ce récepteur. La mutation 58Q de l'*ATXN2* augmente la toxicité du glutamate sur des cultures de cellules de Purkinje, qui peut être atténuée par le dantrolène, un stabilisateur du calcium [286]. Le rôle de la signalisation calcique semble donc important dans la physiopathologie de la SCA2. Une signalisation calcique anormale serait aussi liée à la mort cellulaire dans d'autres SCA (1, 3, 5, 6, 14, 15/16) et dans la maladie de Huntington, où les récepteurs à l'inositol triphosphate joueraient un rôle important [37]. Dans un modèle murin de maladie de Huntington, la huntingtine mutée (polyglutamine) se lie aussi à la portion C-terminale de ITPR1, et l'administration de fragments C-terminaux du récepteur a un effet neuroprotecteur [493]. Le rôle d'ITPR1 et son interaction avec l'inositol triphosphate et le métabolisme calcique seraient aussi cruciaux dans le dysfonctionnement cérébelleux, et pas seulement dans la mort cellulaire, de la SCA2 et des autres SCA [450]. Par ailleurs les phosphoinositides interagissent avec les protéines Rho, Ras, CDC42 dans la polymérisation du cytosquelette d'actine [92], et ces voies n'étaient pas exprimées de la même manière chez les patients SCA2c et SCA2p.

Le lien entre la dérégulation du métabolisme des inositol phosphates et le phénotype des patients SCA2c mérite donc d'être étudié. La dérégulation de ce métabolisme pourrait en effet entraîner des perturbations de la signalisation calcique toxiques pour les cellules de Purkinje. Chez les patients SCA2p, le cycle des inositol phosphates à proprement parler n'était pas dérégulé, seuls des gènes liés aux fonctions dans lesquelles les inositol phosphates interviennent l'étaient (*PI3K, PRKCH*). La moindre dérégulation du métabolisme des inositol phosphates chez les patients SCA2p pourrait donc expliquer en partie l'absence d'atteinte cérébelleuse chez ces patients.

3.3.5.2 VOIE DE SIGNALISATION DE LA SLA

La dérégulation de la voie de signalisation de la SLA chez les patients SCA2p est très intéressante puisque des expansions de triplets dans l'*ATXN2* dans des cas de SLA ont été décrites. Ces expansions ont les mêmes caractéristiques que celles trouvées chez les SCA2p:

expansion modérée (jusqu'à 39 répétitions de triplets dans la SLA), et interrompue par des triplets CAA [85, 120, 473, 510]. Le cas d'un patient SCA2p évoluant vers un tableau de SLA a même été rapporté [204]. Un des mécanismes liés à la pathogénie de la SLA chez ces patients serait une interaction entre l'ataxine-2 mutée et la protéine TDP-43 (TAR DNA-binding protein 43). Cette interaction, survenant dans une situation de stress, provoque le déplacement de TDP-43 du noyau vers le cytoplasme où elle forme des agrégats [120]. De tels agrégats sont constatés dans les SLA sporadiques, ainsi que dans la démence frontotemporale, dans la maladie d'Alzheimer ou dans la MP [250, 354]. TDP-43 est une protéine se liant à l'ADN et à l'ARN, qui régule la transcription et l'épissage. La relation entre l'ataxine-2 et la SLA ne s'arrête pas là puisque des anomalies de localisation de l'ataxine-2 ont été constatées dans la moelle épinière de patients souffrant de SLA, même s'ils n'avaient pas de mutation de l'*ATXN2* [120]. Dans notre étude, l'expression du gène codant pour TDP-43, *TARDBP*, était augmentée uniquement chez les SCA2c (sur les puces Agilent), mais quasiment aucun gène de la voie de la SLA n'était dérégulé chez les patients SCA2c.

Nous avons par ailleurs fait le lien entre la voie de la signalisation de la SLA et les voies du VEGF et de HIF-1, représentées par des gènes dérégulés quasi exclusivement chez les patients SCA2p, et par ailleurs impliquées dans la physiopathologie de la SLA [42, 172, 338]. Les fonctions de HIF-1 dérégulées concernaient en particulier le rôle qu'a cette protéine dans la régulation du métabolisme du glucose, dans l'activation du VEGF, et dans la réorganisation tissulaire (modification d'expression de métallopeptidases de la matrice. HIF-1 lui-même n'était pas dérégulé. Les gènes dérégulés dans la signalisation VEGF concernaient la survie cellulaire et l'apoptose, et la réorganisation du cytosquelette d'actine. Dans un modèle de MP par intoxication au MPTP, il a été montré que l'induction de HIF-1 améliore la fonction motrice chez la souris, et sur le plan biologique améliore la synthèse de la dopamine, l'homéostasie du fer, les défenses antioxydantes, et prévient un dysfonctionnement mitochondrial [261]. Le VEGF aurait aussi un rôle globalement neuroprotecteur [545], notamment dans des modèles de MP où ses rôles dans l'angiogenèse et la prolifération gliale seraient bénéfiques [538]. Nous n'avons en revanche pas trouvé de lien entre les SCA, HIF-1 et le VEGF dans la littérature.

La dérégulation de ces voies de signalisation (SLA, HIF-1 et VEGF) s'avèrerait donc plus spécifique des patients SCA2p que des patients SCA2c.

3.3.5.3 HYPOTHÈSES SUR LA RELATION ENTRE LES ANOMALIES TRANSCRIPTOMIQUES ET GÉNÉTIQUES.

La relation entre le phénotype cérébelleux et la voies des inositols phosphates d'une part, et entre le phénotype parkinsonien et la voie de la SLA d'autre part, est liée dans les 2 cas à une interaction protéique modifiée par le type de mutation de l'ataxine-2. Il s'agit d'une interaction entre l'ataxine-2 et ITPR1 pour les SCA2c, et entre l'ataxine-2 et TDP-43 pour les SCA2p. Il est à noter que le gène de l'ITPR1 n'était pas dérégulé chez les patients SCA2c, et que le gène de TDP-43 ne l'était pas non plus chez les patients SCA2p. Il s'agirait donc purement d'interactions physiques entre les protéines, et dans les 2 cas seule la forme mutée de l'ataxine-2 interagit avec la protéine en question. Des anomalies de fonctionnement de divers mécanismes cellulaires liées à des interactions protéiques anormales ont d'ailleurs été mises en cause dans d'autres maladies à polyglutamine, comme la maladie de Huntington ou la SCA1 [25, 275, 555].

3.3.5.4 SNCA

L'expression de *SNCA* était significativement diminuée chez les sujets SCA2p dans les 2 séries de puces et augmentée chez les SCA2c dans les 2 séries de puces également. Cela fait de la sous-expression de *SNCA* un marqueur périphérique de la « MP », même dans cette forme induite par une expansion de triplets polyglutamine. Dans la littérature, les dosages sanguins ou dans le liquide cérébro-spinal d' α -synucléine varient en fonction des études, notamment pour des raisons techniques, de par la propension de la protéine à s'agréger, et en fonction de la forme recherchée, phosphorylée ou non [136, 264, 498]. La diminution d'expression de l' α -synucléine a été décrite dans d'autres études de transcriptomique, dans des formes sporadiques de MP [474].

3.3.6 CONSIDÉRATIONS SUR L'EFFET PATHOGÈNE DES MUTATIONS MENANT AUX PHÉNOTYPES DE SCA2 ET RNA INTERFÉRENCE

Plusieurs explications peuvent être avancées concernant la relation entre mutations génétiques, modifications transcriptomiques, et phénotypes des patients SCA2. La première

a déjà été évoquée : une interaction altérée entre l'ataxine-2 et les protéines auxquelles elle s'associe a probablement lieu, notamment avec TDP-43 et ITPR1. Ce type d'interaction a été montré dans d'autres pathologies à polyglutamine et peut notamment avoir lieu avec des protéines ayant un rôle dans la transcription [25, 275, 555].

La seconde hypothèse est celle d'une interaction directe de l'ARN avec d'autres partenaires, notamment des protéines ayant un site de liaison à l'ARN [318], qui pourrait être modifiée en fonction de la mutation génétique. Cette idée est appuyée par le fait que les interruptions de la répétition de triplets CAG par des CAA entraînent des modifications de la structure tridimensionnelle des ARN, et a aussi été montrée dans d'autres pathologies à polyglutamine [249, 471].

Enfin, l'étude de l'interférence ARN dans diverses pathologies neurodégénératives a montré la grande importance de ces petites molécules et le contrôle important qu'elles peuvent exercer sur divers processus cellulaires. Dans les cellules de Purkinje, une diminution globale des miRNA due à l'inactivation de *DICER* entraîne la mort cellulaire [444]. Dans notre étude, *DICER* n'était pas sous-exprimé chez les patients SCA2c, mais il était surexprimé chez les patients SCA2p. La proportion de miRNA sous-exprimés était supérieure chez les patients SCA2c. Il n'est pas impossible que la surexpression de *DICER* chez les patients SCA2p soit liée à une moindre dégénérescence des cellules de Purkinje.

Il a également été montré chez la drosophile que l'ataxine-2 intervient dans la plasticité synaptique liée au processus de mémoire olfactive en interaction avec les orthologues d'*EIF2C1* (*Ago1*) et *DDX6* (*Me31b*), le premier étant sous-exprimé chez les patients SCA2p dans notre étude, le second étant sous-exprimé chez les patients SCA2c et surexprimé chez les SCA2p. Dans cette interaction, l'ataxine-2 a un rôle essentiel pour le bon fonctionnement de la voie des miRNA [314]. La localisation de ces protéines dans les P-bodies et leur rôle dans la plasticité synaptique laisse à penser que les P-bodies sont impliqués dans cette plasticité synaptique en intervenant dans la régulation des ARNm localisés dans les dendrites [189]. La différence que nous avons observée entre les patients SCA2p et SCA2c concernant l'expression des protéines Rho, qui ont un rôle important dans la plasticité synaptique, pourrait ainsi être liée à une différence de contrôle des transcrits entre les deux groupes de patients par la voie des miRNA. *Let-7*, dont l'expression est diminuée chez nos patients SCA2c, a aussi été impliqué dans la pathogénie de la mutation de *LRRK2* dans la MP. En effet *LRRK2* est un antagoniste de *let-7*, et la diminution d'expression de *let-7*

chez la drosophile a des effets toxiques comparables à ceux entraînés par la mutation de *LRRK2* (ralentissement et perte de neurones dopaminergiques). L'augmentation du niveau de let-7 en revanche diminue l'effet toxique de la mutation de *LRRK2* [149]. La diminution d'expression de microRNA a aussi été constatée et impliquée dans la physiopathologie de la maladie de Huntington, entraînant une dérégulation du transcriptome [215]. La modulation de l'expression des miRNA que nous avons constatée dans notre étude, qui ne se recoupe pas entre les deux groupes de patients, pourrait donc en partie expliquer les variations du transcriptome et du phénotype dans la SCA2.

4 DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

Le but général de notre travail, qui s'inscrit dans la problématique actuelle de la prise en charge de la MP, était de regarder si des caractéristiques physiopathologiques particulières dans une forme génétique de MP étaient en relation avec un profil de réponse à un traitement particulier. Cela permettrait d'adapter la prise en charge des patients en fonction de certains déterminismes, notamment génétiques, dans le cadre plus global de la médecine personnalisée. Cette démarche a fait la preuve de sa pertinence et de son efficacité dans d'autres pathologies, et particulièrement le cancer, où les traitements peuvent être adaptés en fonction de la présence ou non de certains marqueurs biologiques. La constatation d'une variabilité notable au sein de « la » maladie de Parkinson, sur les plans clinique, génétique et thérapeutique, fait entrevoir la possibilité d'adopter le même type de raisonnement pour le traitement de cette maladie.

Nous avons montré dans la première partie de notre travail qu'un petit groupe de patients ayant une forme génétique de « MP » avait de meilleurs résultats 5 ans après un traitement par stimulation à haute fréquence du NST. L'effet de la stimulation était en effet meilleur sur les signes moteurs, particulièrement sur l'amélioration des mouvements involontaires compliquant l'administration à long terme de L-dopa. Cependant cette amélioration restait partielle, et les signes non moteurs, notamment cognitifs, progressaient de la même manière dans les formes sporadiques et génétiques. Ainsi quelle que soit la forme de la maladie, l'éventail de traitements disponibles, pour la plupart dopaminergiques ou dopaminergiques-« like » (comme la SCP) sont insuffisants à la prise en charge globale de la maladie. La constatation d'un effet différent, mais toujours insuffisant, de la SCP du NST dans les formes génétiques et sporadiques de la maladie justifie donc de deux manières l'intérêt que nous portons aux mécanismes physiopathologiques de la MP : d'une part optimiser le traitement en fonction des déterminants de la maladie, d'autre part rechercher des traitements étiologiques qui corrigeraient les processus pathogènes mis en évidence.

Dans la seconde partie de notre travail, nous avons donc essayé de mettre en évidence les mécanismes moléculaires impliqués dans une forme génétique de MP, en décrivant les particularités transcriptomiques de la MP liée à une mutation de l'*ATXN2*, et en les comparant aux anomalies trouvées par la même méthode chez des patients ayant un phénotype cérébelleux lié à la même mutation. Nous allons discuter des modifications mises

en évidence chez nos patients parkinsoniens par rapport aux données de la littérature sur les formes sporadiques et génétiques obtenues par d'autres études génétiques ou transcriptomiques à grande échelle. Puis, nous nous interrogerons sur les liens qui pourraient exister entre nos résultats sur la stimulation cérébrale profonde dans les formes génétiques de MP et les modifications d'expression génique que nous avons mises en évidence. Enfin, nous décrirons les études potentielles ou en cours pour aller plus loin dans notre thématique.

4.1 COMPARAISON DE NOS RÉSULTATS AVEC D'AUTRES ÉTUDES GÉNÉTIQUES OU TRANSCRIPTOMIQUES À GRANDE ÉCHELLE

De nombreuses études génétiques ou transcriptomiques sur la MP ont maintenant été publiées. Sutherland *et al.* ont réanalysé sur IPA les gènes dérégulés dans plusieurs études transcriptomiques réalisées sur la SN et d'autres tissus de patients parkinsoniens, en retirant les gènes liés à la dégénérescence des neurones dopaminergiques, afin de mieux cerner les voies à l'origine de la mort neuronale et non les voies perturbées en conséquence de cette mort neuronale [484]. La plupart des voies qui étaient dérégulées dans notre étude étaient dérégulées également dans au moins une de ces études, en particulier des voies de survie cellulaire, la signalisation du VEGF, des voies concernant la régulation du cytosquelette d'actine et du guidage axonal, ainsi que plusieurs voies liées à l'immunité. Les analyses décrites mettaient aussi fréquemment en évidence les voies liées à la signalisation du calcium et des inositol phosphates. Edwards *et al.* ont réalisé une méta-analyse des voies dérégulées dans la MP sur les résultats de plusieurs GWAS disponibles sur la maladie de Parkinson et sur des ensembles de gènes dérégulés dans plusieurs régions cérébrales de patients parkinsoniens [118]. Les voies identifiées par cette étude sont indiquées dans le Tableau 21. Nous constatons que la plupart de ces voies étaient aussi dérégulées dans notre étude sur les patients SCA2p, notamment le guidage des axones, les jonctions adhérentes, la régulation du cytosquelette d'actine, la signalisation des cancers, les voies de survie cellulaire.

Guidage des axones	Potentialisation à long terme
Adhésion focale	Gliome
Signalisation calcique	Diabète de type 1
Molécules d'adhésion cellulaire	Cancer pancréatique
Jonction adhérente	Signalisation des phosphatidylinositols
Cancer rénal	Interaction ligand-récepteur neuroactive
Régulation du cytosquelette d'actine	Complément et coagulation
Cancer pulmonaire non à petites cellules	Biosynthèse des héparane sulfates
Mélanogenèse	Signalisation MAPK
Signalisation ErbB	Cancer endométrial

Tableau 21: Voies dérégulées dans l'étude de Edwards *et al*, 2011 [118]

Une autre étude transcriptomique sur cellules sanguines cherchant à définir un ensemble de gènes particulièrement dérégulés dans des formes sporadiques de MP a mis en évidence la dérégulation d'un gène exprimé dans les cellules NK, correspondant à une voie qui était dérégulée dans notre étude, et une diminution d'expression de l' α -synucléine [474]. L'étude transcriptomique réalisée au sein de notre équipe par le Dr Mutez [344] sur des patients ayant une forme génétique de MP liée à *LRRK2* montre aussi la dérégulation de voies mises en évidence dans notre étude ou dans d'autres études chez des patients ayant des formes sporadiques de MP. Maraganore *et al.* ont réalisé une GWAS sur des patients ayant une forme sporadique et des patients ayant une mutation de *GIGYF2*(PARK11), et ont mis en évidence dans les 2 groupes de patients des gènes appartenant aux voies déjà citées [305].

Il apparaît donc que l'étude des voies dérégulées dans la maladie de Parkinson met en évidence les mêmes voies dans les formes sporadiques et certaines formes génétiques. Ces études permettent d'identifier des mécanismes physiopathologiques qui n'étaient pas connus auparavant, comme la perturbation étendue des voies de l'immunité. Cependant l'identification seule de ces voies n'apporte pas d'éléments différenciant diverses formes de la maladie, qui pourraient être utiles à visée thérapeutique. Il est donc nécessaire d'étudier l'expression de gènes sélectionnés et d'aller plus loin dans l'étude des mécanismes perturbés.

4.2 NOTRE ÉTUDE TRANSCRIPTOMIQUE APPORTE-T-ELLE DES ÉLÉMENTS D'EXPLICATION AUX BONS RÉSULTATS DE LA SCP DANS LES FORMES GÉNÉTIQUES DE MP ?

Nous allons nous intéresser dans ce paragraphe plus particulièrement à l'amélioration des mouvements involontaires induits par la L-dopa. Des mécanismes multiples ont été évoqués pour expliquer les dyskinésies dopa-induite (revue dans [214]). Certaines perturbations moléculaires en cause coïncident avec des voies ou des gènes dérégulés chez nos patients SCA2p : dérégulation de kinases (notamment ERK1 et ERK2, mTOR), dérégulation des récepteurs NMDA, désensibilisation des récepteurs glutamatergiques. Un des principaux mécanismes impliqués dans les dyskinésies est la dérégulation de la potentialisation à court et long terme par le manque de dopamine, dont nous avons vu qu'elle est possiblement contrôlée par les P-bodies dendritiques où l'ataxine-2 joue un rôle. La stimulation à haute fréquence du NST, pour sa part, entraîne une modification de la potentialisation synaptique, une modification du largage de glutamate, l'expression de gènes comme c-Fos ou c-Jun (revue dans [170]). Une étude transcriptomique réalisée chez le rat après une courte stimulation du NST a montré une dérégulation notamment de CaMKIIa (calcium/calmodulin-dependent protein kinase type IIA) et homer-1 (protéine dendritique qui régule les récepteurs métabotropiques au glutamate)[186]. Les modifications moléculaires observées dans la stimulation cérébrale profonde montrent donc une modification d'expression de gènes qui peuvent être liés avec certaines voies de notre étude. L'élément le plus intéressant toutefois pour expliquer l'efficacité de la SCP du NST semble être l'implication de la potentialisation au niveau synaptique dans laquelle l'ataxine-2 est impliquée. Des modifications propres à la mutation de l'*ATXN2* au niveau synaptique pourraient être bénéfiques dans la réponse à la stimulation.

4.3 PERSPECTIVES

Le travail réalisé dans cette thèse soulève des questions, nécessite des approfondissements et des confirmations.

Pour ce qui concerne l'étude de l'effet de la stimulation du NST dans les formes génétiques de MP, nous avons décrit les formes génétiques de notre cohorte à 5 ans.

Cependant, quelques autres patients ayant une forme génétique de MP ont depuis été stimulés. Nous allons donc étudier leur évolution à long terme afin de confirmer nos résultats. L'étude après plus de 10 ans d'évolution des patients que nous avons décrit ici pourrait aussi être envisagée, elle nécessiterait néanmoins d'étudier en parallèle des patients ayant une forme sporadique.

Une question qui se pose sur l'étude de la mutation de l'ATXN2 concerne les patients ayant une élongation de répétitions de triplets CAG ininterrompue par des triplets CAA. Un de nos patients est dans ce cas, d'autres ont été décrits dans la littérature. Ils ont donc une mutation qui chez la très grande majorité des patients SCA2 provoque un phénotype cérébelleux. Un effet fondateur a été mis en évidence chez les patients taiwanais par étude d'haplotype, tous les patients SCA2 partageant un haplotype relativement rare dans la population [334]. Les patients taiwanais SCA2 ayant un phénotype parkinsonien n'ont justement pas d'interruption CAA. En Europe, les haplotypes sont beaucoup plus variés, et les allèles avec interruptions partagent un haplotype ancestral commun avec les allèles sans interruption [409]. L'étude des haplotypes de nos patients est en cours.

Enfin, les données transcriptomiques nécessitent des études allant plus loin dans l'analyse des mécanismes perturbés. La prochaine étape pourrait être de réaliser des analyses sur des lignées cellulaires venant de nos patients. L'utilisation de cellules souches d'organes est envisagée.

5 BIBLIOGRAPHIE

1. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C (2005) A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 20:1255-1263
2. Abbas N, Lucking CB, Ricard S, Durr A, Bonifati V, De Michele G, Bouley S, Vaughan JR, Gasser T, Marconi R, Broussolle E, Brefel-Courbon C, Harhangi BS, Oostra BA, Fabrizio E, Bohme GA, Pradier L, Wood NW, Filla A, Meo G, Deneffe P, Agid Y, Brice A (1999) A wide variety of mutations in the parkin gene are responsible for autosomal recessive parkinsonism in Europe. French Parkinson's Disease Genetics Study Group

- and the European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. *Human molecular genetics* 8:567-574
3. Abele M, Burk K, Andres F, Topka H, Laccone F, Bosch S, Brice A, Cancel G, Dichgans J, Klockgether T (1997) Autosomal dominant cerebellar ataxia type I. Nerve conduction and evoked potential studies in families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain* 120 (Pt 12):2141-2148
 4. Abou-Sleiman PM, Healy DG, Quinn N, Lees AJ, Wood NW (2003) The role of pathogenic DJ-1 mutations in Parkinson's disease. *Annals of neurology* 54:283-286
 5. Abou-Sleiman PM, Muqit MM, McDonald NQ, Yang YX, Gandhi S, Healy DG, Harvey K, Harvey RJ, Deas E, Bhatia K, Quinn N, Lees A, Latchman DS, Wood NW (2006) A heterozygous effect for PINK1 mutations in Parkinson's disease? *Annals of neurology* 60:414-419
 6. Albin RL, Young AB, Penney JB (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12:366-375
 7. Albrecht M, Golatta M, Wullner U, Lengauer T (2004) Structural and functional analysis of ataxin-2 and ataxin-3. *European journal of biochemistry / FEBS* 271:3155-3170
 8. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR (1990) Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 85:119-146
 9. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9:357-381
 10. Aleyasin H, Rousseaux MW, Marcogliese PC, Hewitt SJ, Irrcher I, Joselin AP, Parsanejad M, Kim RH, Rizzu P, Callaghan SM, Slack RS, Mak TW, Park DS DJ-1 protects the nigrostriatal axis from the neurotoxin MPTP by modulation of the AKT pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107:3186-3191
 11. Alvarez-Erviti L, Rodriguez-Oroz MC, Cooper JM, Caballero C, Ferrer I, Obeso JA, Schapira AH Chaperone-mediated autophagy markers in Parkinson disease brains. *Archives of neurology* 67:1464-1472
 12. Alves da Costa C, Checler F (2011) Apoptosis in Parkinson's disease: is p53 the missing link between genetic and sporadic Parkinsonism? *Cellular signalling* 23:963-968
 13. Alves Da Costa C, Paitel E, Vincent B, Checler F (2002) Alpha-synuclein lowers p53-dependent apoptotic response of neuronal cells. Abolishment by 6-hydroxydopamine and implication for Parkinson's disease. *The Journal of biological chemistry* 277:50980-50984
 14. Anderson P, Kedersha N (2006) RNA granules. *J Cell Biol* 172:803-808
 15. Angeles DC, Gan BH, Onstead L, Zhao Y, Lim KL, Dachsel J, Melrose H, Farrer M, Wszolek ZK, Dickson DW, Tan EK Mutations in LRRK2 increase phosphorylation of peroxiredoxin 3 exacerbating oxidative stress-induced neuronal death. *Human mutation*
 16. Anglade P, Vyas S, Javoy-Agid F, Herrero MT, Michel PP, Marquez J, Mouatt-Prigent A, Ruberg M, Hirsch EC, Agid Y (1997) Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease. *Histology and histopathology* 12:25-31
 17. Aponso PM, Faull RL, Connor B (2008) Increased progenitor cell proliferation and astrogenesis in the partial progressive 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 151:1142-1153

18. Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, Bejjani P, Limousin P, Damier P, Arnulf I, Benabid AL, Agid Y, Pollak P (1999) Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol* 46:217-223
19. Aron L, Klein P, Pham TT, Kramer ER, Wurst W, Klein R Pro-survival role for Parkinson's associated gene DJ-1 revealed in trophically impaired dopaminergic neurons. *PLoS biology* 8:e1000349
20. Ashkenazi A, Dixit VM (1998) Death receptors: signaling and modulation. *Science* (New York, NY 281:1305-1308
21. Auburger G, Diaz GO, Capote RF, Sanchez SG, Perez MP, del Cueto ME, Meneses MG, Farrall M, Williamson R, Chamberlain S, et al. (1990) Autosomal dominant ataxia: genetic evidence for locus heterogeneity from a Cuban founder-effect population. *American journal of human genetics* 46:1163-1177
22. Babovic-Vuksanovic D, Snow K, Patterson MC, Michels VV (1998) Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA 2) in an infant with extreme CAG repeat expansion. *American journal of medical genetics* 79:383-387
23. Bajaj A, Driver JA, Schernhammer ES Parkinson's disease and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 21:697-707
24. Bandopadhyay R, Kingsbury AE, Cookson MR, Reid AR, Evans IM, Hope AD, Pittman AM, Lashley T, Canet-Aviles R, Miller DW, McLendon C, Strand C, Leonard AJ, Abou-Sleiman PM, Healy DG, Ariga H, Wood NW, de Silva R, Revesz T, Hardy JA, Lees AJ (2004) The expression of DJ-1 (PARK7) in normal human CNS and idiopathic Parkinson's disease. *Brain* 127:420-430
25. Bao J, Sharp AH, Wagster MV, Becher M, Schilling G, Ross CA, Dawson VL, Dawson TM (1996) Expansion of polyglutamine repeat in huntingtin leads to abnormal protein interactions involving calmodulin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93:5037-5042
26. Barnard DC, Li J, Peng R, Patton JG (2002) Regulation of alternative splicing by SRp86 through coactivation and repression of specific SR proteins. *RNA* (New York, NY 8:526-533
27. Bassilana F, Mace N, Li Q, Stutzmann JM, Gross CE, Pradier L, Benavides J, Menager J, Bezard E (2005) Unraveling substantia nigra sequential gene expression in a progressive MPTP-lesioned macaque model of Parkinson's disease. *Neurobiology of disease* 20:93-103
28. Batelli S, Albani D, Rametta R, Polito L, Prato F, Pesaresi M, Negro A, Forloni G (2008) DJ-1 modulates alpha-synuclein aggregation state in a cellular model of oxidative stress: relevance for Parkinson's disease and involvement of HSP70. *PLoS one* 3:e1884
29. Beelman CA, Parker R (1995) Degradation of mRNA in eukaryotes. *Cell* 81:179-183
30. Belin AC, Westerlund M (2008) Parkinson's disease: a genetic perspective. *The FEBS journal* 275:1377-1383
31. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P (2009) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet neurology* 8:67-81
32. Benabid AL, Krack PP, Benazzouz A, Limousin P, Koudsie A, Pollak P (2000) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: methodologic aspects and clinical criteria. *Neurology* 55:S40-44

33. Berciano J, Ferrer I (2005) Glial cell cytoplasmic inclusions in SCA2 do not express alpha-synuclein. *Journal of neurology* 252:742-744
34. Berg D, Holzmann C, Riess O (2003) 14-3-3 proteins in the nervous system. *Nature reviews* 4:752-762
35. Bergmann KJ, Mendoza MR, Yahr MD (1987) Parkinson's disease and long-term levodopa therapy. *Adv Neurol* 45:463-467
36. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT (2000) Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature neuroscience* 3:1301-1306
37. Bezprozvanny I Role of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in pathogenesis of Huntington's disease and spinocerebellar ataxias. *Neurochemical research* 36:1186-1197
38. Biggins CA, Boyd JL, Harrop FM, Madeley P, Mindham RH, Randall JI, Spokes EG (1992) A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:566-571
39. Biskup S, Moore DJ, Celsi F, Higashi S, West AB, Andrabi SA, Kurkinen K, Yu SW, Savitt JM, Waldvogel HJ, Faull RL, Emson PC, Torp R, Ottersen OP, Dawson TM, Dawson VL (2006) Localization of LRRK2 to membranous and vesicular structures in mammalian brain. *Annals of neurology* 60:557-569
40. Blandini F, Sinforiani E, Pacchetti C, Samuele A, Bazzini E, Zangaglia R, Nappi G, Martignoni E (2006) Peripheral proteasome and caspase activity in Parkinson disease and Alzheimer disease. *Neurology* 66:529-534
41. Boesch SM, Frauscher B, Brandauer E, Wenning GK, Hogg B, Poewe W (2006) Disturbance of rapid eye movement sleep in spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord* 21:1751-1754
42. Bogaert E, Van Damme P, Van Den Bosch L, Robberecht W (2006) Vascular endothelial growth factor in amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases. *Muscle & nerve* 34:391-405
43. Bogaerts V, Nuytemans K, Reumers J, Pals P, Engelborghs S, Pickut B, Corsmit E, Peeters K, Schymkowitz J, De Deyn PP, Cras P, Rousseau F, Theuns J, Van Broeckhoven C (2008) Genetic variability in the mitochondrial serine protease HTRA2 contributes to risk for Parkinson disease. *Human mutation* 29:832-840
44. Bonifati V, Rizzu P, Squitieri F, Krieger E, Vanacore N, van Swieten JC, Brice A, van Duijn CM, Oostra B, Meco G, Heutink P (2003) DJ-1(PARK7), a novel gene for autosomal recessive, early onset parkinsonism. *Neurol Sci* 24:159-160
45. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, Dekker MC, Squitieri F, Ibanez P, Joosse M, van Dongen JW, Vanacore N, van Swieten JC, Brice A, Meco G, van Duijn CM, Oostra BA, Heutink P (2003) Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science (New York, NY)* 299:256-259
46. Bonifati V, Rohe CF, Breedveld GJ, Fabrizio E, De Mari M, Tassorelli C, Tavella A, Marconi R, Nicholl DJ, Chien HF, Fincati E, Abbruzzese G, Marini P, De Gaetano A, Horstink MW, Maat-Kievit JA, Sampaio C, Antonini A, Stocchi F, Montagna P, Toni V, Guidi M, Dalla Libera A, Tinazzi M, De Pandis F, Fabbrini G, Goldwurm S, de Klein A, Barbosa E, Lopiano L, Martignoni E, Lamberti P, Vanacore N, Meco G, Oostra BA (2005) Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology* 65:87-95

47. Bonnet AM, Loria Y, Saint-Hilaire MH, Lhermitte F, Agid Y (1987) Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? *Neurology* 37:1539-1542
48. Bouveret E, Rigaut G, Shevchenko A, Wilm M, Seraphin B (2000) A Sm-like protein complex that participates in mRNA degradation. *The EMBO journal* 19:1661-1671
49. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K (2004) Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research* 318:121-134
50. Bravo J, Aguilar-Henonin L, Olmedo G, Guzman P (2005) Four distinct classes of proteins as interaction partners of the PABC domain of *Arabidopsis thaliana* Poly(A)-binding proteins. *Mol Genet Genomics* 272:651-665
51. Brengues M, Teixeira D, Parker R (2005) Movement of eukaryotic mRNAs between polysomes and cytoplasmic processing bodies. *Science (New York, NY)* 310:486-489
52. Brochard V, Combadiere B, Prigent A, Laouar Y, Perrin A, Beray-Berthet V, Bonduelle O, Alvarez-Fischer D, Callebert J, Launay JM, Duyckaerts C, Flavell RA, Hirsch EC, Hunot S (2009) Infiltration of CD4+ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. *The Journal of clinical investigation* 119:182-192
53. Brogna S, Ramanathan P, Wen J (2008) UPF1 P-body localization. *Biochemical Society transactions* 36:698-700
54. Brooks J, Ding J, Simon-Sanchez J, Paisan-Ruiz C, Singleton AB, Scholz SW (2009) Parkin and PINK1 mutations in early-onset Parkinson's disease: comprehensive screening in publicly available cases and control. *Journal of medical genetics* 46:375-381
55. Burk K, Globas C, Bosch S, Klockgether T, Zuhlke C, Daum I, Dichgans J (2003) Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *Journal of neurology* 250:207-211
56. Burke RE (2007) Inhibition of mitogen-activated protein kinase and stimulation of Akt kinase signaling pathways: Two approaches with therapeutic potential in the treatment of neurodegenerative disease. *Pharmacology & therapeutics* 114:261-277
57. Burke RE Intracellular signalling pathways in dopamine cell death and axonal degeneration. *Progress in brain research* 183:79-97
58. Burre J, Sharma M, Tsetsenis T, Buchman V, Etherton MR, Sudhof TC Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. *Science (New York, NY)* 329:1663-1667
59. Canales RD, Luo Y, Willey JC, Austermiller B, Barbacioru CC, Boysen C, Hunkapiller K, Jensen RV, Knight CR, Lee KY, Ma Y, Maqsoodi B, Papallo A, Peters EH, Poulter K, Ruppel PL, Samaha RR, Shi L, Yang W, Zhang L, Goodsaid FM (2006) Evaluation of DNA microarray results with quantitative gene expression platforms. *Nature biotechnology* 24:1115-1122
60. Cancel G, Durr A, Didierjean O, Imbert G, Burk K, Lezin A, Belal S, Benomar A, Abada-Bendib M, Vial C, Guimaraes J, Chneiweiss H, Stevanin G, Yvert G, Abbas N, Saudou F, Lebre AS, Yahyaoui M, Hentati F, Vernant JC, Klockgether T, Mandel JL, Agid Y, Brice A (1997) Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia 2: a study of 32 families. *Human molecular genetics* 6:709-715
61. Canet-Aviles RM, Wilson MA, Miller DW, Ahmad R, McLendon C, Bandyopadhyay S, Baptista MJ, Ringe D, Petsko GA, Cookson MR (2004) The Parkinson's disease protein

- DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101:9103-9108
62. Capecchi M, Passamonti L, Annesi F, Annesi G, Bellesi M, Candiano IC, Ricciuti R, Iacoangeli M, Scerrati M, Zappia M, Tarantino P, De Marco EV, Civitelli D, Carrideo S, Provinciali L, Ceravolo MG, Quattrone A (2004) Chronic bilateral subthalamic deep brain stimulation in a patient with homozygous deletion in the parkin gene. *Mov Disord* 19:1450-1452
 63. Carballo-Carbajal I, Weber-Endress S, Rovelli G, Chan D, Wolozin B, Klein CL, Patenge N, Gasser T, Kahle PJ Leucine-rich repeat kinase 2 induces alpha-synuclein expression via the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Cellular signalling* 22:821-827
 64. Carron R, Fraix V, Maineri C, Seigneuret E, Piallat B, Krack P, Pollak P, Benabid AL, Chabardes S High frequency deep brain stimulation of the subthalamic nucleus versus continuous subcutaneous apomorphine infusion therapy: a review. *J Neural Transm* 118:915-924
 65. Cedarbaum JM, McDowell FH (1987) Sixteen-year follow-up of 100 patients begun on levodopa in 1968: emerging problems. *Adv Neurol* 45:469-472
 66. Chan NC, Chan DC Parkin uses the UPS to ship off dysfunctional mitochondria. *Autophagy* 7:771-772
 67. Charles P, Camuzat A, Benammar N, Sellal F, Destee A, Bonnet AM, Lesage S, Le Ber I, Stevanin G, Durr A, Brice A (2007) Are interrupted SCA2 CAG repeat expansions responsible for parkinsonism? *Neurology* 69:1970-1975
 68. Chartier-Harlin MC, Dachsel JC, Vilarino-Guell C, Lincoln SJ, Leprete F, Hulihan MM, Kachergus J, Milnerwood AJ, Tapia L, Song MS, Le Rhun E, Mutez E, Larvor L, Duflot A, Vanbesien-Mailliot C, Kreisler A, Ross OA, Nishioka K, Soto-Ortolaza AI, Cobb SA, Melrose HL, Behrouz B, Keeling BH, Bacon JA, Hentati E, Williams L, Yanagiya A, Sonenberg N, Lockhart PJ, Zubair AC, Uitti RJ, Aasly JO, Krygowska-Wajs A, Opala G, Wszolek ZK, Frigerio R, Maraganore DM, Gosal D, Lynch T, Hutchinson M, Bentivoglio AR, Valente EM, Nichols WC, Pankratz N, Foroud T, Gibson RA, Hentati F, Dickson DW, Destee A, Farrer MJ Translation Initiator EIF4G1 Mutations in Familial Parkinson Disease. *American journal of human genetics* 89:398-406
 69. Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C, Mouroux V, Douay X, Lincoln S, Levecque C, Larvor L, Andrieux J, Hulihan M, Waucquier N, Defebvre L, Amouyel P, Farrer M, Destee A (2004) Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet* 364:1167-1169
 70. Chen HK, Fernandez-Funez P, Acevedo SF, Lam YC, Kaytor MD, Fernandez MH, Aitken A, Skoulakis EM, Orr HT, Botas J, Zoghbi HY (2003) Interaction of Akt-phosphorylated ataxin-1 with 14-3-3 mediates neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 1. *Cell* 113:457-468
 71. Chiba-Falek O, Nussbaum RL (2001) Effect of allelic variation at the NACP-Rep1 repeat upstream of the alpha-synuclein gene (SNCA) on transcription in a cell culture luciferase reporter system. *Human molecular genetics* 10:3101-3109
 72. Choi J, Sullards MC, Olzmann JA, Rees HD, Weintraub ST, Bostwick DE, Gearing M, Levey AI, Chin LS, Li L (2006) Oxidative damage of DJ-1 is linked to sporadic Parkinson and Alzheimer diseases. *The Journal of biological chemistry* 281:10816-10824
 73. Chu CT (2010) A pivotal role for PINK1 and autophagy in mitochondrial quality control: implications for Parkinson disease. *Human molecular genetics* 19:R28-37

74. Chu CY, Rana TM (2006) Translation repression in human cells by microRNA-induced gene silencing requires RCK/p54. *PLoS biology* 4:e210
75. Chung JY, Lee SJ, Lee SH, Jung YS, Ha NC, Seol W, Park BJ Direct interaction of alpha-synuclein and AKT regulates IGF-1 signaling: implication of Parkinson disease. *Neuro-Signals* 19:86-96
76. Cilia R, van Eimeren T Impulse control disorders in Parkinson's disease: seeking a roadmap toward a better understanding. *Brain structure & function*
77. Ciosk R, DePalma M, Priess JR (2004) ATX-2, the *C. elegans* ortholog of ataxin 2, functions in translational regulation in the germline. *Development (Cambridge, England)* 131:4831-4841
78. Clark IE, Dodson MW, Jiang C, Cao JH, Huh JR, Seol JH, Yoo SJ, Hay BA, Guo M (2006) *Drosophila pink1* is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin. *Nature* 441:1162-1166
79. Clark LN, Kartsaklis LA, Wolf Gilbert R, Dorado B, Ross BM, Kisselev S, Verbitsky M, Mejia-Santana H, Cote LJ, Andrews H, Vonsattel JP, Fahn S, Mayeux R, Honig LS, Marder K (2009) Association of glucocerebrosidase mutations with dementia with lewy bodies. *Archives of neurology* 66:578-583
80. Conway KA, Harper JD, Lansbury PT (1998) Accelerated in vitro fibril formation by a mutant alpha-synuclein linked to early-onset Parkinson disease. *Nature medicine* 4:1318-1320
81. Conway KA, Harper JD, Lansbury PT, Jr. (2000) Fibrils formed in vitro from alpha-synuclein and two mutant forms linked to Parkinson's disease are typical amyloid. *Biochemistry* 39:2552-2563
82. Cookson MR (2009) alpha-Synuclein and neuronal cell death. *Molecular neurodegeneration* 4:9
83. Cookson MR, Lockhart PJ, McLendon C, O'Farrell C, Schlossmacher M, Farrer MJ (2003) RING finger 1 mutations in Parkin produce altered localization of the protein. *Human molecular genetics* 12:2957-2965
84. Cooper AA, Gitler AD, Cashikar A, Haynes CM, Hill KJ, Bhullar B, Liu K, Xu K, Strathearn KE, Liu F, Cao S, Caldwell KA, Caldwell GA, Marsischky G, Kolodner RD, Labaer J, Rochet JC, Bonini NM, Lindquist S (2006) Alpha-synuclein blocks ER-Golgi traffic and Rab1 rescues neuron loss in Parkinson's models. *Science (New York, NY)* 313:324-328
85. Corrado L, Mazzini L, Oggioni GD, Luciano B, Godi M, Brusco A, D'Alfonso S ATXN-2 CAG repeat expansions are interrupted in ALS patients. *Human genetics*
86. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM (1967) Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 276:374-379
87. Cougot N, Babajko S, Seraphin B (2004) Cytoplasmic foci are sites of mRNA decay in human cells. *J Cell Biol* 165:31-40
88. Cuervo AM, Stefanis L, Fredenburg R, Lansbury PT, Sulzer D (2004) Impaired degradation of mutant alpha-synuclein by chaperone-mediated autophagy. *Science (New York, NY)* 305:1292-1295
89. Cullen V, Sardi SP, Ng J, Xu YH, Sun Y, Tomlinson JJ, Kolodziej P, Kahn I, Saftig P, Woulfe J, Rochet JC, Glicksman MA, Cheng SH, Grabowski GA, Shihabuddin LS, Schlossmacher MG Acid beta-glucosidase mutants linked to Gaucher disease, Parkinson disease, and Lewy body dementia alter alpha-synuclein processing. *Annals of neurology* 69:940-953

90. D'Amelio M, Ragonese P, Sconzo G, Aridon P, Savettieri G (2009) Parkinson's disease and cancer: insights for pathogenesis from epidemiology. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1155:324-334
91. Darios F, Corti O, Lucking CB, Hampe C, Muriel MP, Abbas N, Gu WJ, Hirsch EC, Rooney T, Ruberg M, Brice A (2003) Parkin prevents mitochondrial swelling and cytochrome c release in mitochondria-dependent cell death. *Human molecular genetics* 12:517-526
92. Dawes AT, Edelstein-Keshet L (2007) Phosphoinositides and Rho proteins spatially regulate actin polymerization to initiate and maintain directed movement in a one-dimensional model of a motile cell. *Biophysical journal* 92:744-768
93. de Heuvel E, Bell AW, Ramjaun AR, Wong K, Sossin WS, McPherson PS (1997) Identification of the major synaptojanin-binding proteins in brain. *The Journal of biological chemistry* 272:8710-8716
94. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A (2000) Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 54:S21-23
95. De Rosa A, Striano P, Barbieri F, de Falco A, Rinaldi C, Tucci T, Striano S, Filla A, De Michele G (2006) Suppression of myoclonus in SCA2 by piracetam. *Mov Disord* 21:116-118
96. Defer GL, Widner H, Marie RM, Remy P, Levivier M (1999) Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 14:572-584
97. Dehay B, Bove J, Rodriguez-Muela N, Perier C, Recasens A, Boya P, Vila M Pathogenic lysosomal depletion in Parkinson's disease. *J Neurosci* 30:12535-12544
98. Dekker MC, Galjaard RJ, Snijders PJ, Heutink P, Oostra BA, van Duijn CM (2004) Brachydactyly and short stature in a kindred with early-onset parkinsonism. *Am J Med Genet A* 130A:102-104
99. Dekker MC, van Swieten JC, Houwing-Duistermaat JJ, Snijders PJ, Boeren E, Hofman A, Breteler MM, Heutink P, Oostra BA, van Duijn CM (2003) A clinical-genetic study of Parkinson's disease in a genetically isolated community. *Journal of neurology* 250:1056-1062
100. DeLong MR (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13:281-285
101. Deng H, Dodson MW, Huang H, Guo M (2008) The Parkinson's disease genes pink1 and parkin promote mitochondrial fission and/or inhibit fusion in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105:14503-14508
102. Deveraux QL, Takahashi R, Salvesen GS, Reed JC (1997) X-linked IAP is a direct inhibitor of cell-death proteases. *Nature* 388:300-304
103. Devi L, Raghavendran V, Prabhu BM, Avadhani NG, Anandatheerthavarada HK (2008) Mitochondrial import and accumulation of alpha-synuclein impair complex I in human dopaminergic neuronal cultures and Parkinson disease brain. *The Journal of biological chemistry* 283:9089-9100
104. Devic I, Hwang H, Edgar JS, Izutsu K, Presland R, Pan C, Goodlett DR, Wang Y, Armaly J, Tumas V, Zabetian CP, Leverenz JB, Shi M, Zhang J Salivary alpha-synuclein and DJ-1: potential biomarkers for Parkinson's disease. *Brain* 134:e178

105. Devine MJ, Plun-Favreau H, Wood NW (2011) Parkinson's disease and cancer: two wars, one front. *Nat Rev Cancer* 11:812-823
106. Dexter DT, Carayon A, Javoy-Agid F, Agid Y, Wells FR, Daniel SE, Lees AJ, Jenner P, Marsden CD (1991) Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain* 114 (Pt 4):1953-1975
107. Di Fonzo A, Dekker MC, Montagna P, Baruzzi A, Yonova EH, Correia Guedes L, Szczerbinska A, Zhao T, Dubbel-Hulsman LO, Wouters CH, de Graaff E, Oyen WJ, Simons EJ, Breedveld GJ, Oostra BA, Horstink MW, Bonifati V (2009) FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology* 72:240-245
108. Di Fonzo A, Wu-Chou YH, Lu CS, van Doeselaar M, Simons EJ, Rohe CF, Chang HC, Chen RS, Weng YH, Vanacore N, Breedveld GJ, Oostra BA, Bonifati V (2006) A common missense variant in the LRRK2 gene, Gly2385Arg, associated with Parkinson's disease risk in Taiwan. *Neurogenetics* 7:133-138
109. Dickson DW, Fujishiro H, Orr C, DelleDonne A, Josephs KA, Frigerio R, Burnett M, Parisi JE, Klos KJ, Ahlskog JE (2009) Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. *Parkinsonism & related disorders* 15 Suppl 3:S1-5
110. Doussau F, Gasman S, Humeau Y, Vitiello F, Popoff M, Boquet P, Bader MF, Poulain B (2000) A Rho-related GTPase is involved in Ca(2+)-dependent neurotransmitter exocytosis. *The Journal of biological chemistry* 275:7764-7770
111. Du Y, Li X, Yang D, Zhang X, Chen S, Huang K, Le W (2008) Multiple molecular pathways are involved in the neuroprotection of GDNF against proteasome inhibitor induced dopamine neuron degeneration in vivo. *Experimental biology and medicine* (Maywood, NJ 233:881-890
112. Dubois B, Pillon B, Sternic N, Lhermitte F, Agid Y (1990) Age-induced cognitive disturbances in Parkinson's disease. *Neurology* 40:38-41
113. Dubois B, Ruberg M, Javoy-Agid F, Ploska A, Agid Y (1983) A subcortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease. *Brain Res* 288:213-218
114. Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, Zhernakova A, Heap GA, Adany R, Aromaa A, Bardella MT, van den Berg LH, Bockett NA, de la Concha EG, Dema B, Fehrmann RS, Fernandez-Arquero M, Fiatal S, Grandone E, Green PM, Groen HJ, Gwilliam R, Houwen RH, Hunt SE, Kaukinen K, Kelleher D, Korponay-Szabo I, Kurppa K, MacMathuna P, Maki M, Mazzilli MC, McCann OT, Mearin ML, Mein CA, Mirza MM, Mistry V, Mora B, Morley KI, Mulder CJ, Murray JA, Nunez C, Oosterom E, Ophoff RA, Polanco I, Peltonen L, Platteel M, Rybak A, Salomaa V, Schweizer JJ, Sperandeo MP, Tack GJ, Turner G, Veldink JH, Verbeek WH, Weersma RK, Wolters VM, Urcelay E, Cukrowska B, Greco L, Neuhausen SL, McManus R, Barisani D, Deloukas P, Barrett JC, Saavalainen P, Wijmenga C, van Heel DA Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nature genetics* 42:295-302
115. Duke DC, Moran LB, Kalaitzakis ME, Deprez M, Dexter DT, Pearce RK, Graeber MB (2006) Transcriptome analysis reveals link between proteasomal and mitochondrial pathways in Parkinson's disease. *Neurogenetics* 7:139-148
116. Ebmeier KP, Calder SA, Crawford JR, Stewart L, Besson JA, Mutch WJ (1990) Clinical features predicting dementia in idiopathic Parkinson's disease: a follow-up study. *Neurology* 40:1222-1224

117. Edwards TL, Scott WK, Almonte C, Burt A, Powell EH, Beecham GW, Wang L, Zuchner S, Konidari I, Wang G, Singer C, Nahab F, Scott B, Stajich JM, Pericak-Vance M, Haines J, Vance JM, Martin ER Genome-wide association study confirms SNPs in SNCA and the MAPT region as common risk factors for Parkinson disease. *Annals of human genetics* 74:97-109
118. Edwards YJ, Beecham GW, Scott WK, Khuri S, Bademci G, Tekin D, Martin ER, Jiang Z, Mash DC, ffrench-Mullen J, Pericak-Vance MA, Tsinoemas N, Vance JM Identifying consensus disease pathways in Parkinson's disease using an integrative systems biology approach. *PLoS one* 6:e16917
119. Ekstrand MI, Terzioglu M, Galter D, Zhu S, Hofstetter C, Lindqvist E, Thams S, Bergstrand A, Hansson FS, Trifunovic A, Hoffer B, Cullheim S, Mohammed AH, Olson L, Larsson NG (2007) Progressive parkinsonism in mice with respiratory-chain-deficient dopamine neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104:1325-1330
120. Elden AC, Kim HJ, Hart MP, Chen-Plotkin AS, Johnson BS, Fang X, Armakola M, Geser F, Greene R, Lu MM, Padmanabhan A, Clay-Falcone D, McCluskey L, Elman L, Juhr D, Gruber PJ, Rub U, Auburger G, Trojanowski JQ, Lee VM, Van Deerlin VM, Bonini NM, Gitler AD Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature* 466:1069-1075
121. Estrada R, Galarraga J, Orozco G, Nodarse A, Auburger G (1999) Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2): morphometric analyses in 11 autopsies. *Acta Neuropathol* 97:306-310
122. Estrada R, Galarraga J, Orozco G, Nodarse A, Auburger G (1999) Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2): morphometric analyses in 11 autopsies. *Acta Neuropathologica* 97:306-310
123. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K (2004) Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 351:2498-2508
124. Farrer M, Chan P, Chen R, Tan L, Lincoln S, Hernandez D, Forno L, Gwinn-Hardy K, Petrucelli L, Hussey J, Singleton A, Tanner C, Hardy J, Langston JW (2001) Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutations. *Annals of neurology* 50:293-300
125. Farrer M, Kachergus J, Forno L, Lincoln S, Wang DS, Hulihan M, Maraganore D, Gwinn-Hardy K, Wszolek Z, Dickson D, Langston JW (2004) Comparison of kindreds with parkinsonism and alpha-synuclein genomic multiplications. *Annals of neurology* 55:174-179
126. Farrer MJ (2006) Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects. *Nat Rev Genet* 7:306-318
127. Fearnley JM, Lees AJ (1991) Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114 (Pt 5):2283-2301
128. Feldman B, Chapman J, Korczyn AD (2006) Apolipoprotein epsilon4 advances appearance of psychosis in patients with Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica* 113:14-17
129. Ferreira JJ, Neutel D, Mestre T, Coelho M, Rosa MM, Rascol O, Sampaio C Skin cancer and Parkinson's disease. *Mov Disord* 25:139-148
130. Fiala KH, Whetteckey J, Manyam BV (2003) Malignant melanoma and levodopa in Parkinson's disease: causality or coincidence? *Parkinsonism & related disorders* 9:321-327

131. Filla A, De Michele G, Santoro L, Calabrese O, Castaldo I, Giuffrida S, Restivo D, Serlenga L, Condorelli DF, Bonuccelli U, Scala R, Coppola G, Caruso G, Coccozza S (1999) Spinocerebellar ataxia type 2 in southern Italy: a clinical and molecular study of 30 families. *Journal of neurology* 246:467-471
132. Fisone G, Bezard E Molecular Mechanisms of L-DOPA-Induced Dyskinesia. *International review of neurobiology* 98:95-122
133. Flaherty AW, Graybiel AM (1994) Input-output organization of the sensorimotor striatum in the squirrel monkey. *J Neurosci* 14:599-610
134. Fleming SM, Salcedo J, Fernagut PO, Rockenstein E, Masliah E, Levine MS, Chesselet MF (2004) Early and progressive sensorimotor anomalies in mice overexpressing wild-type human alpha-synuclein. *J Neurosci* 24:9434-9440
135. Fortin DL, Troyer MD, Nakamura K, Kubo S, Anthony MD, Edwards RH (2004) Lipid rafts mediate the synaptic localization of alpha-synuclein. *J Neurosci* 24:6715-6723
136. Foulds PG, Mitchell JD, Parker A, Turner R, Green G, Diggle P, Hasegawa M, Taylor M, Mann D, Allsop D Phosphorylated {alpha}-synuclein can be detected in blood plasma and is potentially a useful biomarker for Parkinson's disease. *Faseb J*
137. Franks TM, Lykke-Andersen J (2008) The control of mRNA decapping and P-body formation. *Molecular cell* 32:605-615
138. Frantz C, Coppola T, Regazzi R (2002) Involvement of Rho GTPases and their effectors in the secretory process of PC12 cells. *Experimental cell research* 273:119-126
139. Freund HJ, Barnikol UB, Nolte D, Treuer H, Auburger G, Tass PA, Samii M, Sturm V (2007) Subthalamic-thalamic DBS in a case with spinocerebellar ataxia type 2 and severe tremor-A unusual clinical benefit. *Mov Disord* 22:732-735
140. Fuchs J, Nilsson C, Kachergus J, Munz M, Larsson EM, Schule B, Langston JW, Middleton FA, Ross OA, Hulihan M, Gasser T, Farrer MJ (2007) Phenotypic variation in a large Swedish pedigree due to SNCA duplication and triplication. *Neurology* 68:916-922
141. Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, Saito M, Tsuji S, Obata F (2002) A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Annals of neurology* 51:296-301
142. Furtado S, Farrer M, Tsuboi Y, Klimek ML, de la Fuente-Fernandez R, Hussey J, Lockhart P, Calne DB, Suchowersky O, Stoessl AJ, Wszolek ZK (2002) SCA-2 presenting as parkinsonism in an Alberta family: clinical, genetic, and PET findings. *Neurology* 59:1625-1627
143. Furtado S, Payami H, Lockhart PJ, Hanson M, Nutt JG, Singleton AA, Singleton A, Bower J, Utti RJ, Bird TD, de la Fuente-Fernandez R, Tsuboi Y, Klimek ML, Suchowersky O, Hardy J, Calne DB, Wszolek ZK, Farrer M, Gwinn-Hardy K, Stoessl AJ (2004) Profile of families with parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Mov Disord* 19:622-629
144. Gandhi PN, Wang X, Zhu X, Chen SG, Wilson-Delfosse AL (2008) The Roc domain of leucine-rich repeat kinase 2 is sufficient for interaction with microtubules. *Journal of neuroscience research* 86:1711-1720
145. Gandhi S, Muqit MM, Stanyer L, Healy DG, Abou-Sleiman PM, Hargreaves I, Heales S, Ganguly M, Parsons L, Lees AJ, Latchman DS, Holton JL, Wood NW, Revesz T (2006) PINK1 protein in normal human brain and Parkinson's disease. *Brain* 129:1720-1731

146. Gasser T, Muller-Myhsok B, Wszolek ZK, Oehlmann R, Calne DB, Bonifati V, Bereznai B, Fabrizio E, Vieregge P, Horstmann RD (1998) A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nature genetics* 18:262-265
147. Gautier CA, Kitada T, Shen J (2008) Loss of PINK1 causes mitochondrial functional defects and increased sensitivity to oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105:11364-11369
148. Gehring NH, Lamprinaki S, Kulozik AE, Hentze MW (2009) Disassembly of exon junction complexes by PYM. *Cell* 137:536-548
149. Gehrke S, Imai Y, Sokol N, Lu B Pathogenic LRRK2 negatively regulates microRNA-mediated translational repression. *Nature* 466:637-641
150. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S (1999) Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of neurology* 56:33-39
151. George JM (2002) The synucleins. *Genome biology* 3:REVIEWS3002
152. Giaime E, Sunyach C, Druon C, Scarzello S, Robert G, Grosso S, Auburger P, Goldberg MS, Shen J, Heutink P, Pouyssegur J, Pages G, Checler F, Alves da Costa C (2010) Loss of function of DJ-1 triggered by Parkinson's disease-associated mutation is due to proteolytic resistance to caspase-6. *Cell death and differentiation* 17:158-169
153. Gibb WR, Lees AJ (1989) The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 15:27-44
154. Gierga K, Burk K, Bauer M, Orozco Diaz G, Auburger G, Schultz C, Vuksic M, Schols L, de Vos RA, Braak H, Deller T, Rub U (2005) Involvement of the cranial nerves and their nuclei in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Acta Neuropathol* 109:617-631
155. Giladi N, Treves TA, Paleacu D, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, Simon ES, Korczyn AD (2000) Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neural Transm* 107:59-71
156. Gillardon F (2009) Leucine-rich repeat kinase 2 phosphorylates brain tubulin-beta isoforms and modulates microtubule stability--a point of convergence in parkinsonian neurodegeneration? *Journal of neurochemistry* 110:1514-1522
157. Gispert S, Twells R, Orozco G, Brice A, Weber J, Heredero L, Scheufler K, Riley B, Allotey R, Nothers C, et al. (1993) Chromosomal assignment of the second locus for autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA2) to chromosome 12q23-24.1. *Nature genetics* 4:295-299
158. Gloeckner CJ, Kinkl N, Schumacher A, Braun RJ, O'Neill E, Meitinger T, Kolch W, Prokisch H, Ueffing M (2006) The Parkinson disease causing LRRK2 mutation I2020T is associated with increased kinase activity. *Human molecular genetics* 15:223-232
159. Gloeckner CJ, Schumacher A, Boldt K, Ueffing M (2009) The Parkinson disease-associated protein kinase LRRK2 exhibits MAPKKK activity and phosphorylates MKK3/6 and MKK4/7, in vitro. *Journal of neurochemistry* 109:959-968
160. Goetz CG, Stebbins GT (1993) Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 43:2227-2229
161. Golbe LI (1990) The genetics of Parkinson's disease: a reconsideration. *Neurology* 40:suppl 7-14; discussion 14-16
162. Golbe LI, Di Iorio G, Bonavita V, Miller DC, Duvoisin RC (1990) A large kindred with autosomal dominant Parkinson's disease. *Annals of neurology* 27:276-282
163. Goldman SA (2007) Disease targets and strategies for the therapeutic modulation of endogenous neural stem and progenitor cells. *Clinical pharmacology and therapeutics* 82:453-460

164. Goldwurm S, Tunesi S, Tesesi S, Zini M, Sironi F, Primignani P, Magnani C, Pezzoli G Kin-cohort analysis of LRRK2-G2019S penetrance in Parkinson's disease. *Mov Disord*
165. Goris A, Williams-Gray CH, Clark GR, Foltynie T, Lewis SJ, Brown J, Ban M, Spillantini MG, Compston A, Burn DJ, Chinnery PF, Barker RA, Sawcer SJ (2007) Tau and alpha-synuclein in susceptibility to, and dementia in, Parkinson's disease. *Annals of neurology* 62:145-153
166. Graham DG, Tiffany SM, Bell WR, Jr., Gutknecht WF (1978) Autoxidation versus covalent binding of quinones as the mechanism of toxicity of dopamine, 6-hydroxydopamine, and related compounds toward C1300 neuroblastoma cells in vitro. *Molecular pharmacology* 14:644-653
167. Greenbaum EA, Graves CL, Mishizen-Eberz AJ, Lupoli MA, Lynch DR, Englander SW, Axelsen PH, Giasson BI (2005) The E46K mutation in alpha-synuclein increases amyloid fibril formation. *The Journal of biological chemistry* 280:7800-7807
168. Grunblatt E, Mandel S, Jacob-Hirsch J, Zeligson S, Amariglio N, Rechavi G, Li J, Ravid R, Roggendorf W, Riederer P, Youdim MB (2004) Gene expression profiling of parkinsonian substantia nigra pars compacta; alterations in ubiquitin-proteasome, heat shock protein, iron and oxidative stress regulated proteins, cell adhesion/cellular matrix and vesicle trafficking genes. *J Neural Transm* 111:1543-1573
169. Gu WJ, Corti O, Araujo F, Hampe C, Jacquier S, Lucking CB, Abbas N, Duyckaerts C, Rooney T, Pradier L, Ruberg M, Brice A (2003) The C289G and C418R missense mutations cause rapid sequestration of human Parkin into insoluble aggregates. *Neurobiology of disease* 14:357-364
170. Gubellini P, Salin P, Kerkerian-Le Goff L, Baunez C (2009) Deep brain stimulation in neurological diseases and experimental models: from molecule to complex behavior. *Progress in neurobiology* 89:79-123
171. Guerini FR, Beghi E, Riboldazzi G, Zangaglia R, Pianezzola C, Bono G, Casali C, Di Lorenzo C, Agliardi C, Nappi G, Clerici M, Martignoni E (2009) BDNF Val66Met polymorphism is associated with cognitive impairment in Italian patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 16:1240-1245
172. Gupta PK, Prabhakar S, Abburi C, Sharma NK, Anand A Vascular endothelial growth factor-A and chemokine ligand (CCL2) genes are upregulated in peripheral blood mononuclear cells in Indian amyotrophic lateral sclerosis patients. *Journal of neuroinflammation* 8:114
173. Gwinn-Hardy K, Chen JY, Liu HC, Liu TY, Boss M, Seltzer W, Adam A, Singleton A, Koroshetz W, Waters C, Hardy J, Farrer M (2000) Spinocerebellar ataxia type 2 with parkinsonism in ethnic Chinese. *Neurology* 55:800-805
174. Habig K, Walter M, Poths S, Riess O, Bonin M (2008) RNA interference of LRRK2-microarray expression analysis of a Parkinson's disease key player. *Neurogenetics* 9:83-94
175. Habig K, Walter M, Stappert H, Riess O, Bonin M (2009) Microarray expression analysis of human dopaminergic neuroblastoma cells after RNA interference of SNCA-a key player in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Brain research* 1256:19-33
176. Hague S, Rogaeva E, Hernandez D, Gulick C, Singleton A, Hanson M, Johnson J, Weiser R, Gallardo M, Ravina B, Gwinn-Hardy K, Crawley A, St George-Hyslop PH, Lang AE, Heutink P, Bonifati V, Hardy J, Singleton A (2003) Early-onset Parkinson's disease caused by a compound heterozygous DJ-1 mutation. *Annals of neurology* 54:271-274

177. Halperin A, Elstein D, Zimran A (2006) Increased incidence of Parkinson disease among relatives of patients with Gaucher disease. *Blood cells, molecules & diseases* 36:426-428
178. Hamza TH, Zabetian CP, Tenesa A, Laederach A, Montimurro J, Yearout D, Kay DM, Doheny KF, Paschall J, Pugh E, Kusel VI, Collura R, Roberts J, Griffith A, Samii A, Scott WK, Nutt J, Factor SA, Payami H Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease. *Nature genetics* 42:781-785
179. Hatano T, Kubo S, Imai S, Maeda M, Ishikawa K, Mizuno Y, Hattori N (2007) Leucine-rich repeat kinase 2 associates with lipid rafts. *Human molecular genetics* 16:678-690
180. Hatano Y, Li Y, Sato K, Asakawa S, Yamamura Y, Tomiyama H, Yoshino H, Asahina M, Kobayashi S, Hassin-Baer S, Lu CS, Ng AR, Rosales RL, Shimizu N, Toda T, Mizuno Y, Hattori N (2004) Novel PINK1 mutations in early-onset parkinsonism. *Annals of neurology* 56:424-427
181. Hatano Y, Sato K, Elibol B, Yoshino H, Yamamura Y, Bonifati V, Shinotoh H, Asahina M, Kobayashi S, Ng AR, Rosales RL, Hassin-Baer S, Shinar Y, Lu CS, Chang HC, Wu-Chou YH, Atac FB, Kobayashi T, Toda T, Mizuno Y, Hattori N (2004) PARK6-linked autosomal recessive early-onset parkinsonism in Asian populations. *Neurology* 63:1482-1485
182. Hattori N, Matsumine H, Asakawa S, Kitada T, Yoshino H, Elibol B, Brookes AJ, Yamamura Y, Kobayashi T, Wang M, Yoritaka A, Minoshima S, Shimizu N, Mizuno Y (1998) Point mutations (Thr240Arg and Gln311Stop) [correction of Thr240Arg and Ala311Stop] in the Parkin gene. *Biochemical and biophysical research communications* 249:754-758
183. Hauser RA, Auinger P, Oakes D (2009) Levodopa response in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 24:2328-2336
184. Healy DG, Abou-Sleiman PM, Gibson JM, Ross OA, Jain S, Gandhi S, Gosal D, Muqit MM, Wood NW, Lynch T (2004) PINK1 (PARK6) associated Parkinson disease in Ireland. *Neurology* 63:1486-1488
185. Hedrich K, Marder K, Harris J, Kann M, Lynch T, Meija-Santana H, Pramstaller PP, Schwinger E, Bressman SB, Fahn S, Klein C (2002) Evaluation of 50 probands with early-onset Parkinson's disease for Parkin mutations. *Neurology* 58:1239-1246
186. Henning J, Koczan D, Glass A, Karopka T, Pahnke J, Rolfs A, Benecke R, Gimsa U (2007) Deep brain stimulation in a rat model modulates TH, CaMKIIa and Homer1 gene expression. *The European journal of neuroscience* 25:239-250
187. Hering R, Strauss KM, Tao X, Bauer A, Voitalla D, Mietz EM, Petrovic S, Bauer P, Schaible W, Muller T, Schols L, Klein C, Berg D, Meyer PT, Schulz JB, Wollnik B, Tong L, Kruger R, Riess O (2004) Novel homozygous p.E64D mutation in DJ1 in early onset Parkinson disease (PARK7). *Human mutation* 24:321-329
188. Hicks AA, Petursson H, Jonsson T, Stefansson H, Johannsdottir HS, Sainz J, Frigge ML, Kong A, Gulcher JR, Stefansson K, Sveinbjornsdottir S (2002) A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease. *Annals of neurology* 52:549-555
189. Hillebrand J, Barbee SA, Ramaswami M (2007) P-body components, microRNA regulation, and synaptic plasticity. *TheScientificWorldJournal* 7:178-190
190. Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17:427-442
191. Hornykiewicz O (1963) [The tropical localization and content of noradrenalin and dopamine (3-hydroxytyramine) in the substantia nigra of normal persons and patients with Parkinson's disease.]. *Wien Klin Wochenschr* 75:309-312

192. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E (2008) Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Human mutation* 29:567-583
193. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ (1993) A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Archives of neurology* 50:140-148
194. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:181-184
195. Hunot S, Hirsch EC (2003) Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. *Annals of neurology* 53 Suppl 3:S49-58; discussion S58-60
196. Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, Ewbank D, Schmidt ML, Lee VM, Clark CM, Glosser G, Stern MB, Gollomp SM, Arnold SE (2000) Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 54:1916-1921
197. Huynh DP, Del Bigio MR, Ho DH, Pulst SM (1999) Expression of ataxin-2 in brains from normal individuals and patients with Alzheimer's disease and spinocerebellar ataxia 2. *Annals of neurology* 45:232-241
198. Huynh DP, Figueroa K, Hoang N, Pulst SM (2000) Nuclear localization or inclusion body formation of ataxin-2 are not necessary for SCA2 pathogenesis in mouse or human. *Nature genetics* 26:44-50
199. Huynh DP, Nguyen DT, Pulst-Korenberg JB, Brice A, Pulst SM (2007) Parkin is an E3 ubiquitin-ligase for normal and mutant ataxin-2 and prevents ataxin-2-induced cell death. *Experimental neurology* 203:531-541
200. Huynh DP, Yang HT, Vakharia H, Nguyen D, Pulst SM (2003) Expansion of the polyQ repeat in ataxin-2 alters its Golgi localization, disrupts the Golgi complex and causes cell death. *Human molecular genetics* 12:1485-1496
201. Ibanez P, Bonnet AM, Debarges B, Lohmann E, Tison F, Pollak P, Agid Y, Durr A, Brice A (2004) Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet* 364:1169-1171
202. Imai Y, Gehrke S, Wang HQ, Takahashi R, Hasegawa K, Oota E, Lu B (2008) Phosphorylation of 4E-BP by LRRK2 affects the maintenance of dopaminergic neurons in *Drosophila*. *The EMBO journal* 27:2432-2443
203. Imbert G, Saudou F, Yvert G, Devys D, Trottier Y, Garnier JM, Weber C, Mandel JL, Cancel G, Abbas N, Durr A, Didierjean O, Stevanin G, Agid Y, Brice A (1996) Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nature genetics* 14:285-291
204. Infante J, Berciano J, Volpini V, Corral J, Polo JM, Pascual J, Combarros O (2004) Spinocerebellar ataxia type 2 with Levodopa-responsive parkinsonism culminating in motor neuron disease. *Mov Disord* 19:848-852
205. Ingelfinger D, Arndt-Jovin DJ, Luhrmann R, Achsel T (2002) The human LSm1-7 proteins colocalize with the mRNA-degrading enzymes Dcp1/2 and Xrnl in distinct cytoplasmic foci. *RNA (New York, NY)* 8:1489-1501
206. Itier JM, Ibanez P, Mena MA, Abbas N, Cohen-Salmon C, Bohme GA, Laville M, Pratt J, Corti O, Pradier L, Ret G, Joubert C, Periquet M, Araujo F, Negroni J, Casarejos MJ, Canals S, Solano R, Serrano A, Gallego E, Sanchez M, Deneffe P, Benavides J, Tremp G, Rooney TA, Brice A, Garcia de Yébenes J (2003) Parkin gene inactivation alters behaviour and dopamine neurotransmission in the mouse. *Human molecular genetics* 12:2277-2291

207. Iwai A, Masliah E, Yoshimoto M, Ge N, Flanagan L, de Silva HA, Kittel A, Saitoh T (1995) The precursor protein of non-A beta component of Alzheimer's disease amyloid is a presynaptic protein of the central nervous system. *Neuron* 14:467-475
208. Iwata A, Miura S, Kanazawa I, Sawada M, Nukina N (2001) alpha-Synuclein forms a complex with transcription factor Elk-1. *Journal of neurochemistry* 77:239-252
209. Jaleel M, Nichols RJ, Deak M, Campbell DG, Gillardon F, Knebel A, Alessi DR (2007) LRRK2 phosphorylates moesin at threonine-558: characterization of how Parkinson's disease mutants affect kinase activity. *The Biochemical journal* 405:307-317
210. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, Huber S, Koller W, Olanow C, Shoulson I, et al. (1990) Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 40:1529-1534
211. Javitch JA, D'Amato RJ, Strittmatter SM, Snyder SH (1985) Parkinsonism-inducing neurotoxin, N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 -tetrahydropyridine: uptake of the metabolite N-methyl-4-phenylpyridine by dopamine neurons explains selective toxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 82:2173-2177
212. Jellinger K, Paulus W, Grundke-Iqbal I, Riederer P, Youdim MB (1990) Brain iron and ferritin in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect 2*:327-340
213. Jellinger KA (1999) Post mortem studies in Parkinson's disease--is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *Journal of neural transmission* 56:1-29
214. Jenner P (2008) Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia. *Nature reviews* 9:665-677
215. Johnson R, Buckley NJ (2009) Gene dysregulation in Huntington's disease: REST, microRNAs and beyond. *Neuromolecular medicine* 11:183-199
216. Kaibuchi K, Kuroda S, Amano M (1999) Regulation of the cytoskeleton and cell adhesion by the Rho family GTPases in mammalian cells. *Annual review of biochemistry* 68:459-486
217. Kalani MY, Cheshier SH, Cord BJ, Bababeygy SR, Vogel H, Weissman IL, Palmer TD, Nusse R (2008) Wnt-mediated self-renewal of neural stem/progenitor cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105:16970-16975
218. Kamp F, Exner N, Lutz AK, Wender N, Hegermann J, Brunner B, Nuscher B, Bartels T, Giese A, Beyer K, Eimer S, Winklhofer KF, Haass C Inhibition of mitochondrial fusion by alpha-synuclein is rescued by PINK1, Parkin and DJ-1. *The EMBO journal* 29:3571-3589
219. Kann M, Jacobs H, Mohrmann K, Schumacher K, Hedrich K, Garrels J, Wieggers K, Schwinger E, Pramstaller PP, Breakefield XO, Ozelius LJ, Vieregge P, Klein C (2002) Role of parkin mutations in 111 community-based patients with early-onset parkinsonism. *Annals of neurology* 51:621-625
220. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD (2006) The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 160:603-608
221. Kasumu A, Bezprozvanny I Deranged Calcium Signaling in Purkinje Cells and Pathogenesis in Spinocerebellar Ataxia 2 (SCA2) and Other Ataxias. *Cerebellum* (London, England)

222. Kay DM, Factor SA, Samii A, Higgins DS, Griffith A, Roberts JW, Leis BC, Nutt JG, Montimurro JS, Keefe RG, Atkins AJ, Yearout D, Zabetian CP, Payami H (2008) Genetic association between alpha-synuclein and idiopathic Parkinson's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B:1222-1230
223. Kay DM, Stevens CF, Hamza TH, Montimurro JS, Zabetian CP, Factor SA, Samii A, Griffith A, Roberts JW, Molho ES, Higgins DS, Ganchar S, Moses L, Zarepari S, Poorkaj P, Bird T, Nutt J, Schellenberg GD, Payami H A comprehensive analysis of deletions, multiplications, and copy number variations in PARK2. *Neurology* 75:1189-1194
224. Kedersha N, Anderson P (2002) Stress granules: sites of mRNA triage that regulate mRNA stability and translatability. *Biochemical Society transactions* 30:963-969
225. Kedersha N, Stoecklin G, Ayodele M, Yacono P, Lykke-Andersen J, Fritzler MJ, Scheuner D, Kaufman RJ, Golan DE, Anderson P (2005) Stress granules and processing bodies are dynamically linked sites of mRNP remodeling. *J Cell Biol* 169:871-884
226. Khan NL, Jain S, Lynch JM, Pavese N, Abou-Sleiman P, Holton JL, Healy DG, Gilks WP, Sweeney MG, Ganguly M, Gibbons V, Gandhi S, Vaughan J, Eunson LH, Katzenschlager R, Gayton J, Lennox G, Revesz T, Nicholl D, Bhatia KP, Quinn N, Brooks D, Lees AJ, Davis MB, Piccini P, Singleton AB, Wood NW (2005) Mutations in the gene LRRK2 encoding dardarin (PARK8) cause familial Parkinson's disease: clinical, pathological, olfactory and functional imaging and genetic data. *Brain* 128:2786-2796
227. Khan NL, Scherfler C, Graham E, Bhatia KP, Quinn N, Lees AJ, Brooks DJ, Wood NW, Piccini P (2005) Dopaminergic dysfunction in unrelated, asymptomatic carriers of a single parkin mutation. *Neurology* 64:134-136
228. Khan NL, Valente EM, Bentivoglio AR, Wood NW, Albanese A, Brooks DJ, Piccini P (2002) Clinical and subclinical dopaminergic dysfunction in PARK6-linked parkinsonism: an 18F-dopa PET study. *Annals of neurology* 52:849-853
229. Kiehl TR, Nechiporuk A, Figueroa KP, Keating MT, Huynh DP, Pulst SM (2006) Generation and characterization of Sca2 (ataxin-2) knockout mice. *Biochemical and biophysical research communications* 339:17-24
230. Kim JM, Hong S, Kim GP, Choi YJ, Kim YK, Park SS, Kim SE, Jeon BS (2007) Importance of low-range CAG expansion and CAA interruption in SCA2 Parkinsonism. *Archives of neurology* 64:1510-1518
231. Kim JM, Park SK, Yang JJ, Shin ES, Lee JY, Yun JY, Kim JS, Park SS, Jeon BS SNPs in axon guidance pathway genes and susceptibility for Parkinson's disease in the Korean population. *Journal of human genetics* 56:125-129
232. Kim KY, Stevens MV, Akter MH, Rusk SE, Huang RJ, Cohen A, Noguchi A, Springer D, Bocharov AV, Eggerman TL, Suen DF, Youle RJ, Amar M, Remaley AT, Sack MN Parkin is a lipid-responsive regulator of fat uptake in mice and mutant human cells. *The Journal of clinical investigation* 121:3701-3712
233. Kim RH, Smith PD, Aleyasin H, Hayley S, Mount MP, Pownall S, Wakeham A, You-Ten AJ, Kalia SK, Horne P, Westaway D, Lozano AM, Anisman H, Park DS, Mak TW (2005) Hypersensitivity of DJ-1-deficient mice to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102:5215-5220
234. Kimmelman AC, Nunez Rodriguez N, Chan AM (2002) R-Ras3/M-Ras induces neuronal differentiation of PC12 cells through cell-type-specific activation of the mitogen-activated protein kinase cascade. *Molecular and cellular biology* 22:5946-5961

235. Klein C, Hedrich K, Wellenbrock C, Kann M, Harris J, Marder K, Lang AE, Schwinger E, Ozelius LJ, Vieregge P, Pramstaller PP, Kramer PL (2003) Frequency of parkin mutations in late-onset Parkinson's disease. *Annals of neurology* 54:415-416; author reply 416-417
236. Klein C, Pramstaller PP, Kis B, Page CC, Kann M, Leung J, Woodward H, Castellan CC, Scherer M, Vieregge P, Breakefield XO, Kramer PL, Ozelius LJ (2000) Parkin deletions in a family with adult-onset, tremor-dominant parkinsonism: expanding the phenotype. *Annals of neurology* 48:65-71
237. Klockgether T, Ludtke R, Kramer B, Abele M, Burk K, Schols L, Riess O, Laccone F, Boesch S, Lopes-Cendes I, Brice A, Inzelberg R, Zilber N, Dichgans J (1998) The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain* 121 (Pt 4):589-600
238. Knott C, Stern G, Wilkin GP (2000) Inflammatory regulators in Parkinson's disease: iNOS, lipocortin-1, and cyclooxygenases-1 and -2. *Molecular and cellular neurosciences* 16:724-739
239. Kondo K, Obitsu S, Teshima R alpha-Synuclein aggregation and transmission are enhanced by leucine-rich repeat kinase 2 in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Biological & pharmaceutical bulletin* 34:1078-1083
240. Kordower JH, Brundin P (2009) Lewy body pathology in long-term fetal nigral transplants: is Parkinson's disease transmitted from one neural system to another? *Neuropsychopharmacology* 34:254
241. Kortekaas R, Leenders KL, van Oostrom JC, Vaalburg W, Bart J, Willemsen AT, Hendrikse NH (2005) Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Annals of neurology* 57:176-179
242. Koyano S, Iwabuchi K, Yagishita S, Kuroiwa Y, Uchiyama T (2002) Paradoxical absence of nuclear inclusion in cerebellar Purkinje cells of hereditary ataxias linked to CAG expansion. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 73:450-452
243. Kozlov G, Safaee N, Rosenauer A, Gehring K Structural basis of binding of P-body-associated proteins GW182 and ataxin-2 by the M1 domain of poly(A)-binding protein. *The Journal of biological chemistry* 285:13599-13606
244. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P (2003) Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 349:1925-1934
245. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A, Benabid AL (1998) Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 121 (Pt 3):451-457
246. Kruger R, Kuhn W, Muller T, Woitalla D, Graeber M, Kosel S, Przuntek H, Epplen JT, Schols L, Riess O (1998) Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nature genetics* 18:106-108
247. Kubis N, Durr A, Gugenheim M, Chneiweiss H, Mazzetti P, Brice A, Bouche P (1999) Polyneuropathy in autosomal dominant cerebellar ataxias: phenotype-genotype correlation. *Muscle & nerve* 22:712-717
248. Kubo SI, Kitami T, Noda S, Shimura H, Uchiyama Y, Asakawa S, Minoshima S, Shimizu N, Mizuno Y, Hattori N (2001) Parkin is associated with cellular vesicles. *Journal of neurochemistry* 78:42-54

249. La Spada AR, Taylor JP Repeat expansion disease: progress and puzzles in disease pathogenesis. *Nat Rev Genet* 11:247-258
250. Lagier-Tourenne C, Polymenidou M, Cleveland DW TDP-43 and FUS/TLS: emerging roles in RNA processing and neurodegeneration. *Human molecular genetics* 19:R46-64
251. Lang AE (2003) Subthalamic stimulation for Parkinson's disease--living better electrically? *The New England journal of medicine* 349:1888-1891
252. Langston JW (2002) Parkinson's disease: current and future challenges. *Neurotoxicology* 23:443-450
253. Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, Watts R (1992) Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord* 7:2-13
254. Larsen NJ, Ambrosi G, Mullett SJ, Berman SB, Hinkle DA DJ-1 knock-down impairs astrocyte mitochondrial function. *Neuroscience*
255. Lastres-Becker I, Brodesser S, Lutjohann D, Azizov M, Buchmann J, Hintermann E, Sandhoff K, Schurmann A, Nowock J, Auburger G (2008) Insulin receptor and lipid metabolism pathology in ataxin-2 knock-out mice. *Human molecular genetics* 17:1465-1481
256. Lastres-Becker I, Rub U, Auburger G (2008) Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2). *Cerebellum* (London, England) 7:115-124
257. Lau CK, Diem MD, Dreyfuss G, Van Duyne GD (2003) Structure of the Y14-Magoh core of the exon junction complex. *Curr Biol* 13:933-941
258. Lautier C, Goldwurm S, Durr A, Giovannone B, Tsiaras WG, Pezzoli G, Brice A, Smith RJ (2008) Mutations in the GIGYF2 (TNRC15) gene at the PARK11 locus in familial Parkinson disease. *American journal of human genetics* 82:822-833
259. Le Pira F, Zappala G, Saponara R, Domina E, Restivo D, Reggio E, Nicoletti A, Giuffrida S (2002) Cognitive findings in spinocerebellar ataxia type 2: relationship to genetic and clinical variables. *Journal of the neurological sciences* 201:53-57
260. LeBoeuf AC, Levy SF, Gaylord M, Bhattacharya A, Singh AK, Jordan MA, Wilson L, Feinstein SC (2008) FTDP-17 mutations in Tau alter the regulation of microtubule dynamics: an "alternative core" model for normal and pathological Tau action. *The Journal of biological chemistry* 283:36406-36415
261. Lee DW, Rajagopalan S, Siddiq A, Gwiazda R, Yang L, Beal MF, Ratan RR, Andersen JK (2009) Inhibition of prolyl hydroxylase protects against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity: model for the potential involvement of the hypoxia-inducible factor pathway in Parkinson disease. *The Journal of biological chemistry* 284:29065-29076
262. Lee HJ, Patel S, Lee SJ (2005) Intravesicular localization and exocytosis of alpha-synuclein and its aggregates. *J Neurosci* 25:6016-6024
263. Lee JY, Nagano Y, Taylor JP, Lim KL, Yao TP Disease-causing mutations in parkin impair mitochondrial ubiquitination, aggregation, and HDAC6-dependent mitophagy. *J Cell Biol* 189:671-679
264. Lee PH, Lee G, Park HJ, Bang OY, Joo IS, Huh K (2006) The plasma alpha-synuclein levels in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neural Transm* 113:1435-1439
265. Lee SJ, Jeon H, Kandror KV (2008) Alpha-synuclein is localized in a subpopulation of rat brain synaptic vesicles. *Acta neurobiologiae experimentalis* 68:509-515

266. Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ (2001) Neurodegenerative tauopathies. *Annual review of neuroscience* 24:1121-1159
267. Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, Harta G, Brownstein MJ, Jonnalagada S, Chernova T, Dehejia A, Lavedan C, Gasser T, Steinbach PJ, Wilkinson KD, Polymeropoulos MH (1998) The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 395:451-452
268. Lesage S, Anheim M, Condroyer C, Pollak P, Durif F, Dupuits C, Viallet F, Lohmann E, Corvol JC, Honore A, Rivaud S, Vidailhet M, Durr A, Brice A Large-scale screening of the Gaucher's disease-related glucocerebrosidase gene in Europeans with Parkinson's disease. *Human molecular genetics* 20:202-210
269. Lesage S, Durr A, Tazir M, Lohmann E, Leutenegger AL, Janin S, Pollak P, Brice A (2006) LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. *The New England journal of medicine* 354:422-423
270. Lesage S, Lohmann E, Tison F, Durif F, Durr A, Brice A (2008) Rare heterozygous parkin variants in French early-onset Parkinson disease patients and controls. *Journal of medical genetics* 45:43-46
271. Lesnick TG, Papapetropoulos S, Mash DC, French-Mullen J, Shehadeh L, de Andrade M, Henley JR, Rocca WA, Ahlskog JE, Maraganore DM (2007) A genomic pathway approach to a complex disease: axon guidance and Parkinson disease. *PLoS genetics* 3:e98
272. Lesnick TG, Sorenson EJ, Ahlskog JE, Henley JR, Shehadeh L, Papapetropoulos S, Maraganore DM (2008) Beyond Parkinson disease: amyotrophic lateral sclerosis and the axon guidance pathway. *PLoS one* 3:e1449
273. Lev N, Melamed E, Offen D (2003) Apoptosis and Parkinson's disease. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 27:245-250
274. Levy OA, Malagelada C, Greene LA (2009) Cell death pathways in Parkinson's disease: proximal triggers, distal effectors, and final steps. *Apoptosis* 14:478-500
275. Li SH, Li XJ (2004) Huntingtin-protein interactions and the pathogenesis of Huntington's disease. *Trends Genet* 20:146-154
276. Li WW, Yang R, Guo JC, Ren HM, Zha XL, Cheng JS, Cai DF (2007) Localization of alpha-synuclein to mitochondria within midbrain of mice. *Neuroreport* 18:1543-1546
277. Li X, Niu T, Manley JL (2007) The RNA binding protein RNPS1 alleviates ASF/SF2 depletion-induced genomic instability. *RNA (New York, NY)* 13:2108-2115
278. Li Y, Rowland C, Xiromerisiou G, Lagier RJ, Schrodi SJ, Dradiotis E, Ross D, Bui N, Catanese J, Aggelakis K, Grupe A, Hadjigeorgiou G (2008) Neither replication nor simulation supports a role for the axon guidance pathway in the genetics of Parkinson's disease. *PLoS one* 3:e2707
279. Li Y, Tomiyama H, Sato K, Hatano Y, Yoshino H, Atsumi M, Kitaguchi M, Sasaki S, Kawaguchi S, Miyajima H, Toda T, Mizuno Y, Hattori N (2005) Clinicogenetic study of PINK1 mutations in autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Neurology* 64:1955-1957
280. Lie DC, Colamarino SA, Song HJ, Desire L, Mira H, Consiglio A, Lein ES, Jessberger S, Lansford H, Dearie AR, Gage FH (2005) Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature* 437:1370-1375
281. Lim J, Hao T, Shaw C, Patel AJ, Szabo G, Rual JF, Fisk CJ, Li N, Smolyar A, Hill DE, Barabasi AL, Vidal M, Zoghbi HY (2006) A protein-protein interaction network for

- human inherited ataxias and disorders of Purkinje cell degeneration. *Cell* 125:801-814
282. Lim JH, Kim KM, Kim SW, Hwang O, Choi HJ (2008) Bromocriptine activates NQO1 via Nrf2-PI3K/Akt signaling: novel cytoprotective mechanism against oxidative damage. *Pharmacol Res* 57:325-331
 283. Lim SW, Zhao Y, Chua E, Law HY, Yuen Y, Pavanni R, Wong MC, Ng IS, Yoon CS, Puong KY, Lim SH, Tan EK (2006) Genetic analysis of SCA2, 3 and 17 in idiopathic Parkinson's disease. *Neuroscience letters* 403:11-14
 284. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid AL (1998) Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 339:1105-1111
 285. Liston P, Fong WG, Kelly NL, Toji S, Miyazaki T, Conte D, Tamai K, Craig CG, McBurney MW, Korneluk RG (2001) Identification of XAF1 as an antagonist of XIAP anti-Caspase activity. *Nature cell biology* 3:128-133
 286. Liu J, Tang TS, Tu H, Nelson O, Herndon E, Huynh DP, Pulst SM, Bezprozvanny I (2009) Deranged calcium signaling and neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurosci* 29:9148-9162
 287. Liu XS, Zhang ZG, Zhang RL, Gregg S, Morris DC, Wang Y, Chopp M (2007) Stroke induces gene profile changes associated with neurogenesis and angiogenesis in adult subventricular zone progenitor cells. *J Cereb Blood Flow Metab* 27:564-574
 288. Lorick KL, Jensen JP, Fang S, Ong AM, Hatakeyama S, Weissman AM (1999) RING fingers mediate ubiquitin-conjugating enzyme (E2)-dependent ubiquitination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96:11364-11369
 289. Love S (2005) Neuropathological investigation of dementia: a guide for neurologists. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 76 Suppl 5:v8-14
 290. Lozano AM, Lang AE, Galvez-Jimenez N, Miyasaki J, Duff J, Hutchinson WD, Dostrovsky JO (1995) Effect of GPi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease. *Lancet* 346:1383-1387
 291. Lu CS, Chang HC, Kuo PC, Liu YL, Wu WS, Weng YH, Yen TC, Chou YH (2004) The parkinsonian phenotype of spinocerebellar ataxia type 3 in a Taiwanese family. *Parkinsonism & related disorders* 10:369-373
 292. Lu CS, Chou YH, Weng YH, Chen RS (2006) Genetic and DAT imaging studies of familial parkinsonism in a Taiwanese cohort. *Journal of neural transmission*:235-240
 293. Lu CS, Wu Chou YH, Kuo PC, Chang HC, Weng YH (2004) The parkinsonian phenotype of spinocerebellar ataxia type 2. *Archives of neurology* 61:35-38
 294. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, Harhangi BS, Meco G, Deneffe P, Wood NW, Agid Y, Brice A (2000) Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *The New England journal of medicine* 342:1560-1567
 295. Luo L, Hensch TK, Ackerman L, Barbel S, Jan LY, Jan YN (1996) Differential effects of the Rac GTPase on Purkinje cell axons and dendritic trunks and spines. *Nature* 379:837-840
 296. Lykke-Andersen J (2002) Identification of a human decapping complex associated with hUpf proteins in nonsense-mediated decay. *Molecular and cellular biology* 22:8114-8121

297. Machida Y, Chiba T, Takayanagi A, Tanaka Y, Asanuma M, Ogawa N, Koyama A, Iwatsubo T, Ito S, Jansen PH, Shimizu N, Tanaka K, Mizuno Y, Hattori N (2005) Common anti-apoptotic roles of parkin and alpha-synuclein in human dopaminergic cells. *Biochemical and biophysical research communications* 332:233-240
298. MacLeod D, Dowman J, Hammond R, Leete T, Inoue K, Abeliovich A (2006) The familial Parkinsonism gene LRRK2 regulates neurite process morphology. *Neuron* 52:587-593
299. Maes OC, Xu S, Yu B, Chertkow HM, Wang E, Schipper HM (2007) Transcriptional profiling of Alzheimer blood mononuclear cells by microarray. *Neurobiology of aging* 28:1795-1809
300. Maglione V, Cannella M, Gradini R, Cislighi G, Squitieri F (2006) Huntingtin fragmentation and increased caspase 3, 8 and 9 activities in lymphoblasts with heterozygous and homozygous Huntington's disease mutation. *Mechanisms of ageing and development* 127:213-216
301. Malandrini A, Galli L, Villanova M, Palmeri S, Parrotta E, DeFalco D, Cappelli M, Grieco GS, Renieri A, Guazzi G (1998) CAG repeat expansion in an Italian family with spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2): a clinical and genetic study. *European neurology* 40:164-168
302. Manto MU (2005) The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum (London, England)* 4:2-6
303. Mao R, Aylsworth AS, Potter N, Wilson WG, Breningstall G, Wick MJ, Babovic-Vuksanovic D, Nance M, Patterson MC, Gomez CM, Snow K (2002) Childhood-onset ataxia: testing for large CAG-repeats in SCA2 and SCA7. *American journal of medical genetics* 110:338-345
304. Maraganore DM, de Andrade M, Elbaz A, Farrer MJ, Ioannidis JP, Kruger R, Rocca WA, Schneider NK, Lesnick TG, Lincoln SJ, Hulihan MM, Aasly JO, Ashizawa T, Chartier-Harlin MC, Checkoway H, Ferrarese C, Hadjigeorgiou G, Hattori N, Kawakami H, Lambert JC, Lynch T, Mellick GD, Papapetropoulos S, Parsian A, Quattrone A, Riess O, Tan EK, Van Broeckhoven C (2006) Collaborative analysis of alpha-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease. *Jama* 296:661-670
305. Maraganore DM, de Andrade M, Lesnick TG, Strain KJ, Farrer MJ, Rocca WA, Pant PV, Frazer KA, Cox DR, Ballinger DG (2005) High-resolution whole-genome association study of Parkinson disease. *American journal of human genetics* 77:685-693
306. Martinez-Vicente M, Cuervo AM (2007) Autophagy and neurodegeneration: when the cleaning crew goes on strike. *Lancet neurology* 6:352-361
307. Maschke M, Oehlert G, Xie TD, Perlman S, Subramony SH, Kumar N, Ptacek LJ, Gomez CM (2005) Clinical feature profile of spinocerebellar ataxia type 1-8 predicts genetically defined subtypes. *Mov Disord* 20:1405-1412
308. Masliah E, Rockenstein E, Veinbergs I, Mallory M, Hashimoto M, Takeda A, Sagara Y, Sisk A, Mucke L (2000) Dopaminergic loss and inclusion body formation in alpha-synuclein mice: implications for neurodegenerative disorders. *Science (New York, NY)* 287:1265-1269
309. Mata IF, Lockhart PJ, Farrer MJ (2004) Parkin genetics: one model for Parkinson's disease. *Human molecular genetics* 13 Spec No 1:R127-133
310. Mata IF, Ross OA, Kachergus J, Huerta C, Ribacoba R, Moris G, Blazquez M, Guisasola LM, Salvador C, Martinez C, Farrer M, Alvarez V (2006) LRRK2 mutations are a common cause of Parkinson's disease in Spain. *Eur J Neurol* 13:391-394

311. Mata IF, Samii A, Schneer SH, Roberts JW, Griffith A, Leis BC, Schellenberg GD, Sidransky E, Bird TD, Leverenz JB, Tsuang D, Zabetian CP (2008) Glucocerebrosidase gene mutations: a risk factor for Lewy body disorders. *Archives of neurology* 65:379-382
312. Mattis S (1988) dementia rating scale. In: Inc FPAR (ed), Odessa
313. McCance-Katz EF, Marek KL, Price LH (1992) Serotonergic dysfunction in depression associated with Parkinson's disease. *Neurology* 42:1813-1814
314. McCann C, Holohan EE, Das S, Dervan A, Larkin A, Lee JA, Rodrigues V, Parker R, Ramaswami M The Ataxin-2 protein is required for microRNA function and synapse-specific long-term olfactory habituation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108:E655-662
315. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG (1988) Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology* 38:1285-1291
316. McGeer PL, McGeer EG (2008) Glial reactions in Parkinson's disease. *Mov Disord* 23:474-483
317. McGeer PL, Schwab C, Parent A, Doudet D (2003) Presence of reactive microglia in monkey substantia nigra years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine administration. *Annals of neurology* 54:599-604
318. McLaughlin BA, Spencer C, Eberwine J (1996) CAG trinucleotide RNA repeats interact with RNA-binding proteins. *American journal of human genetics* 59:561-569
319. McNaught KS, Olanow CW, Halliwell B, Isacson O, Jenner P (2001) Failure of the ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease. *Nature reviews* 2:589-594
320. Melrose HL, Dachsel JC, Behrouz B, Lincoln SJ, Yue M, Hinkle KM, Kent CB, Korvatska E, Taylor JP, Witten L, Liang YQ, Beevers JE, Boules M, Dugger BN, Serna VA, Gaukhman A, Yu X, Castanedes-Casey M, Braithwaite AT, Ogholikhan S, Yu N, Bass D, Tyndall G, Schellenberg GD, Dickson DW, Janus C, Farrer MJ Impaired dopaminergic neurotransmission and microtubule-associated protein tau alterations in human LRRK2 transgenic mice. *Neurobiology of disease* 40:503-517
321. Melrose HL, Lincoln SJ, Tyndall GM, Farrer MJ (2006) Parkinson's disease: a rethink of rodent models. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung* 173:196-204
322. Merola A, Zibetti M, Angrisano S, Rizzi L, Lanotte M, Lopiano L Comparison of subthalamic nucleus deep brain stimulation and Duodopa in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 26:664-670
323. Merola A, Zibetti M, Angrisano S, Rizzi L, Ricchi V, Artusi CA, Lanotte M, Rizzone MG, Lopiano L Parkinson's disease progression at 30 years: a study of subthalamic deep brain-stimulated patients. *Brain* 134:2074-2084
324. Meunier C, Bordereaux D, Porteu F, Gisselbrecht S, Chretien S, Courtois G (2002) Cloning and characterization of a family of proteins associated with Mpl. *The Journal of biological chemistry* 277:9139-9147
325. Micheva KD, Ramjaun AR, Kay BK, McPherson PS (1997) SH3 domain-dependent interactions of endophilin with amphiphysin. *FEBS letters* 414:308-312
326. Michlewski G, Sanford JR, Caceres JF (2008) The splicing factor SF2/ASF regulates translation initiation by enhancing phosphorylation of 4E-BP1. *Molecular cell* 30:179-189

327. Miller DW, Ahmad R, Hague S, Baptista MJ, Canet-Aviles R, McLendon C, Carter DM, Zhu PP, Stadler J, Chandran J, Klinefelter GR, Blackstone C, Cookson MR (2003) L166P mutant DJ-1, causative for recessive Parkinson's disease, is degraded through the ubiquitin-proteasome system. *The Journal of biological chemistry* 278:36588-36595
328. Miller DW, Hague SM, Clarimon J, Baptista M, Gwinn-Hardy K, Cookson MR, Singleton AB (2004) Alpha-synuclein in blood and brain from familial Parkinson disease with SNCA locus triplication. *Neurology* 62:1835-1838
329. Miller RM, Callahan LM, Casaceli C, Chen L, Kiser GL, Chui B, Kaysser-Kranich TM, Sendera TJ, Palaniappan C, Federoff HJ (2004) Dysregulation of gene expression in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse substantia nigra. *J Neurosci* 24:7445-7454
330. Minshall N, Standart N (2004) The active form of Xp54 RNA helicase in translational repression is an RNA-mediated oligomer. *Nucleic acids research* 32:1325-1334
331. Mitsumoto A, Nakagawa Y (2001) DJ-1 is an indicator for endogenous reactive oxygen species elicited by endotoxin. *Free radical research* 35:885-893
332. Mitsumoto A, Nakagawa Y, Takeuchi A, Okawa K, Iwamatsu A, Takanezawa Y (2001) Oxidized forms of peroxiredoxins and DJ-1 on two-dimensional gels increased in response to sublethal levels of paraquat. *Free radical research* 35:301-310
333. Modoni A, Contarino MF, Bentivoglio AR, Tabolacci E, Santoro M, Calcagni ML, Tonali PA, Neri G, Silvestri G (2007) Prevalence of spinocerebellar ataxia type 2 mutation among Italian Parkinsonian patients. *Mov Disord* 22:324-327
334. Momeni P, Lu CS, Chou YH, Chang HC, Chen RS, Chen CC, Hsu JT, Singleton A, Hardy J (2005) Taiwanese cases of SCA2 are derived from a single founder. *Mov Disord* 20:1633-1636
335. Montgomery SA, Asberg M (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134:382-389
336. Moore DJ, Zhang L, Dawson TM, Dawson VL (2003) A missense mutation (L166P) in DJ-1, linked to familial Parkinson's disease, confers reduced protein stability and impairs homo-oligomerization. *Journal of neurochemistry* 87:1558-1567
337. Moore DJ, Zhang L, Troncoso J, Lee MK, Hattori N, Mizuno Y, Dawson TM, Dawson VL (2005) Association of DJ-1 and parkin mediated by pathogenic DJ-1 mutations and oxidative stress. *Human molecular genetics* 14:71-84
338. Moreau C, Gosset P, Kluza J, Brunaud-Danel V, Lassalle P, Marchetti P, Defebvre L, Destee A, Devos D Deregulation of the hypoxia inducible factor-1alpha pathway in monocytes from sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neuroscience* 172:110-117
339. Mori H, Kondo T, Yokochi M, Matsumine H, Nakagawa-Hattori Y, Miyake T, Suda K, Mizuno Y (1998) Pathologic and biochemical studies of juvenile parkinsonism linked to chromosome 6q. *Neurology* 51:890-892
340. Moro E, Volkmann J, Konig IR, Winkler S, Hiller A, Hassin-Baer S, Herzog J, Schnitzler A, Lohmann K, Pinsker MO, Voges J, Djarmatic A, Seibler P, Lozano AM, Rogaeva E, Lang AE, Deuschl G, Klein C (2008) Bilateral subthalamic stimulation in Parkin and PINK1 parkinsonism. *Neurology* 70:1186-1191
341. Mortiboys H, Johansen KK, Aasly JO, Bandmann O Mitochondrial impairment in patients with Parkinson disease with the G2019S mutation in LRRK2. *Neurology* 75:2017-2020

342. Mouatt-Prigent A, Muriel MP, Gu WJ, El Hachimi KH, Lucking CB, Brice A, Hirsch EC (2004) Ultrastructural localization of parkin in the rat brainstem, thalamus and basal ganglia. *J Neural Transm* 111:1209-1218
343. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B (2005) Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 65:1239-1245
344. Mutez E, Larvor L, Lepretre F, Mouroux V, Hamalek D, Kerckaert JP, Perez-Tur J, Waucquier N, Vanbesien-Mailliot C, Dufлот A, Devos D, Defebvre L, Kreisler A, Frigard B, Destee A, Chartier-Harlin MC Transcriptional profile of Parkinson blood mononuclear cells with LRRK2 mutation. *Neurobiology of aging* 32:1839-1848
345. Mutez E, Lepretre F, Le Rhun E, Larvor L, Dufлот A, Mouroux V, Kerckaert JP, Figeac M, Dujardin K, Destee A, Chartier-Harlin MC SNCA locus duplication carriers: from genetics to Parkinson disease phenotypes. *Human mutation* 32:E2079-2090
346. Myhre R, Steinkjer S, Stormyr A, Nilsen GL, Abu Zayyad H, Horany K, Nusier MK, Klungland H (2008) Significance of the parkin and PINK1 gene in Jordanian families with incidences of young-onset and juvenile parkinsonism. *BMC neurology* 8:47
347. Nagakubo D, Taira T, Kitaura H, Ikeda M, Tamai K, Iguchi-Arigo SM, Ariga H (1997) DJ-1, a novel oncogene which transforms mouse NIH3T3 cells in cooperation with ras. *Biochemical and biophysical research communications* 231:509-513
348. Najim al-Din AS, Wriekat A, Mubaidin A, Dasouki M, Hiari M (1994) Pallido-pyramidal degeneration, supranuclear upgaze paresis and dementia: Kufor-Rakeb syndrome. *Acta neurologica Scandinavica* 89:347-352
349. Nakaso K, Ito S, Nakashima K (2008) Caffeine activates the PI3K/Akt pathway and prevents apoptotic cell death in a Parkinson's disease model of SH-SY5Y cells. *Neuroscience letters* 432:146-150
350. Narendra D, Tanaka A, Suen DF, Youle RJ (2008) Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *J Cell Biol* 183:795-803
351. Nechiporuk T, Huynh DP, Figueroa K, Sahba S, Nechiporuk A, Pulst SM (1998) The mouse SCA2 gene: cDNA sequence, alternative splicing and protein expression. *Human molecular genetics* 7:1301-1309
352. Nemani VM, Lu W, Berge V, Nakamura K, Onoa B, Lee MK, Chaudhry FA, Nicoll RA, Edwards RH Increased expression of alpha-synuclein reduces neurotransmitter release by inhibiting synaptic vesicle reclustering after endocytosis. *Neuron* 65:66-79
353. Neumann J, Bras J, Deas E, O'Sullivan SS, Parkkinen L, Lachmann RH, Li A, Holton J, Guerreiro R, Paudel R, Segarane B, Singleton A, Lees A, Hardy J, Houlden H, Revesz T, Wood NW (2009) Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease. *Brain* 132:1783-1794
354. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretschmar HA, Trojanowski JQ, Lee VM (2006) Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science (New York, NY)* 314:130-133
355. Ng H, Pulst SM, Huynh DP (2007) Ataxin-2 mediated cell death is dependent on domains downstream of the polyQ repeat. *Experimental neurology* 208:207-215
356. Nicholl DJ, Vaughan JR, Khan NL, Ho SL, Aldous DE, Lincoln S, Farrer M, Gayton JD, Davis MB, Piccini P, Daniel SE, Lennox GG, Brooks DJ, Williams AC, Wood NW (2002) Two large British kindreds with familial Parkinson's disease: a clinico-pathological and genetic study. *Brain* 125:44-57

357. Nishioka K, Hayashi S, Farrer MJ, Singleton AB, Yoshino H, Imai H, Kitami T, Sato K, Kuroda R, Tomiyama H, Mizoguchi K, Murata M, Toda T, Imoto I, Inazawa J, Mizuno Y, Hattori N (2006) Clinical heterogeneity of alpha-synuclein gene duplication in Parkinson's disease. *Annals of neurology* 59:298-309
358. Nobes CD, Hall A (1995) Rho, rac and cdc42 GTPases: regulators of actin structures, cell adhesion and motility. *Biochemical Society transactions* 23:456-459
359. Nonhoff U, Ralser M, Welzel F, Piccini I, Balzereit D, Yaspo ML, Lehrach H, Krobitsch S (2007) Ataxin-2 interacts with the DEAD/H-box RNA helicase DDX6 and interferes with P-bodies and stress granules. *Molecular biology of the cell* 18:1385-1396
360. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ (2009) Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS drugs* 23:157-170
361. Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, Albanese A, Bonuccelli U, Damier P, De Yebenes J, Gershanik O, Guttman M, Grandas F, Hallett M, Hornykiewicz O, Jenner P, Katzenschlager R, Langston WJ, LeWitt P, Melamed E, Mena MA, Michel PP, Mytilineou C, Obeso JA, Poewe W, Quinn N, Raisman-Vozari R, Rajput AH, Rascol O, Sampaio C, Stocchi F (2004) Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Mov Disord* 19:997-1005
362. Oliveri RL, Zappia M, Annesi G, Annesi F, Spadafora P, Pasqua AA, Tomaino C, Nicoletti G, Bosco D, Messina D, Logroscino G, Manobianca G, Epifanio A, Morgante L, Savettieri G, Quattrone A (2001) The parkin gene is not a major susceptibility locus for typical late-onset Parkinson's disease. *Neurol Sci* 22:73-74
363. Olzmann JA, Brown K, Wilkinson KD, Rees HD, Huai Q, Ke H, Levey AI, Li L, Chin LS (2004) Familial Parkinson's disease-associated L166P mutation disrupts DJ-1 protein folding and function. *The Journal of biological chemistry* 279:8506-8515
364. Orozco Diaz G, Nodarse Fleites A, Cordoves Sagaz R, Auburger G (1990) Autosomal dominant cerebellar ataxia: clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguin, Cuba. *Neurology* 40:1369-1375
365. Orozco G, Estrada R, Perry TL, Arana J, Fernandez R, Gonzalez-Quevedo A, Galarraga J, Hansen S (1989) Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from eastern Cuba. Clinical, neuropathological, and biochemical findings. *Journal of the neurological sciences* 93:37-50
366. Orr-Urtreger A, Shifrin C, Rozovski U, Rosner S, Bercovich D, Gurevich T, Yagev-More H, Bar-Shira A, Giladi N (2007) The LRRK2 G2019S mutation in Ashkenazi Jews with Parkinson disease: is there a gender effect? *Neurology* 69:1595-1602
367. Orr CF, Rowe DB, Mizuno Y, Mori H, Halliday GM (2005) A possible role for humoral immunity in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Brain* 128:2665-2674
368. Ostvold AC, Norum JH, Mathiesen S, Wanvik B, Sefland I, Grundt K (2001) Molecular cloning of a mammalian nuclear phosphoprotein NUCKS, which serves as a substrate for Cdk1 in vivo. *European journal of biochemistry / FEBS* 268:2430-2440
369. Ozelius LJ, Senthil G, Saunders-Pullman R, Ohmann E, Deligtisch A, Tagliati M, Hunt AL, Klein C, Henick B, Hailpern SM, Lipton RB, Soto-Valencia J, Risch N, Bressman SB (2006) LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *The New England journal of medicine* 354:424-425
370. Paglini G, Peris L, Mascotti F, Quiroga S, Caceres A (2000) Tau protein function in axonal formation. *Neurochemical research* 25:37-42
371. Paisan-Ruiz C (2009) LRRK2 gene variation and its contribution to Parkinson disease. *Human mutation* 30:1153-1160

372. Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, Hernandez D, Davis M, Wood NW, Hardy J, Houlden H, Singleton A, Schneider SA (2009) Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Annals of neurology* 65:19-23
373. Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simon J, van der Brug M, Lopez de Munain A, Aparicio S, Gil AM, Khan N, Johnson J, Martinez JR, Nicholl D, Carrera IM, Pena AS, de Silva R, Lees A, Marti-Masso JF, Perez-Tur J, Wood NW, Singleton AB (2004) Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 44:595-600
374. Palacino JJ, Sagi D, Goldberg MS, Krauss S, Motz C, Wacker M, Klose J, Shen J (2004) Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in parkin-deficient mice. *The Journal of biological chemistry* 279:18614-18622
375. Pandey N, Schmidt RE, Galvin JE (2006) The alpha-synuclein mutation E46K promotes aggregation in cultured cells. *Experimental neurology* 197:515-520
376. Pang JT, Giunti P, Chamberlain S, An SF, Vitaliani R, Scaravilli T, Martinian L, Wood NW, Scaravilli F, Ansorge O (2002) Neuronal intranuclear inclusions in SCA2: a genetic, morphological and immunohistochemical study of two cases. *Brain* 125:656-663
377. Pankratz N, Kissell DK, Pauciulo MW, Halter CA, Rudolph A, Pfeiffer RF, Marder KS, Foroud T, Nichols WC (2009) Parkin dosage mutations have greater pathogenicity in familial PD than simple sequence mutations. *Neurology* 73:279-286
378. Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, Halter C, Murrell J, Rudolph A, Shults CW, Conneally PM, Foroud T (2003) Genome-wide linkage analysis and evidence of gene-by-gene interactions in a sample of 362 multiplex Parkinson disease families. *Human molecular genetics* 12:2599-2608
379. Pankratz N, Wilk JB, Latourelle JC, DeStefano AL, Halter C, Pugh EW, Doheny KF, Gusella JF, Nichols WC, Foroud T, Myers RH (2009) Genomewide association study for susceptibility genes contributing to familial Parkinson disease. *Human genetics* 124:593-605
380. Park J, Lee SB, Lee S, Kim Y, Song S, Kim S, Bae E, Kim J, Shong M, Kim JM, Chung J (2006) Mitochondrial dysfunction in *Drosophila* PINK1 mutants is complemented by parkin. *Nature* 441:1157-1161
381. Payami H, Nutt J, Gancher S, Bird T, McNeal MG, Seltzer WK, Hussey J, Lockhart P, Gwinn-Hardy K, Singleton AA, Singleton AB, Hardy J, Farrer M (2003) SCA2 may present as levodopa-responsive parkinsonism. *Mov Disord* 18:425-429
382. Pedotti P, t Hoen PA, Vreugdenhil E, Schenk GJ, Vossen RH, Ariyurek Y, de Hollander M, Kuiper R, van Ommen GJ, den Dunnen JT, Boer JM, de Menezes RX (2008) Can subtle changes in gene expression be consistently detected with different microarray platforms? *BMC genomics* 9:124
383. Percheron G, Filion M (1991) Parallel processing in the basal ganglia: up to a point. *Trends Neurosci* 14:55-59
384. Percheron G, Yelnik J, Francois C (1984) A Golgi analysis of the primate globus pallidus. III. Spatial organization of the striato-pallidal complex. *J Comp Neurol* 227:214-227
385. Perez RG, Waymire JC, Lin E, Liu JJ, Guo F, Zigmond MJ (2002) A role for alpha-synuclein in the regulation of dopamine biosynthesis. *J Neurosci* 22:3090-3099
386. Periquet M, Latouche M, Lohmann E, Rawal N, De Michele G, Ricard S, Teive H, Fraix V, Vidailhet M, Nicholl D, Barone P, Wood NW, Raskin S, Deleuze JF, Agid Y, Durr A,

- Brice A (2003) Parkin mutations are frequent in patients with isolated early-onset parkinsonism. *Brain* 126:1271-1278
387. Perretti A, Santoro L, Lanzillo B, Filla A, De Michele G, Barbieri F, Martino G, Ragno M, Coccozza S, Caruso G (1996) Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: multimodal electrophysiological study and comparison between SCA1 and SCA2 patients. *Journal of the neurological sciences* 142:45-53
388. Pestova TV, Kolupaeva VG, Lomakin IB, Pilipenko EV, Shatsky IN, Agol VI, Hellen CU (2001) Molecular mechanisms of translation initiation in eukaryotes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98:7029-7036
389. Petit A, Kawarai T, Paitel E, Sanjo N, Maj M, Scheid M, Chen F, Gu Y, Hasegawa H, Salehi-Rad S, Wang L, Rogaeva E, Fraser P, Robinson B, St George-Hyslop P, Tandon A (2005) Wild-type PINK1 prevents basal and induced neuronal apoptosis, a protective effect abrogated by Parkinson disease-related mutations. *The Journal of biological chemistry* 280:34025-34032
390. Piccoli G, Condliffe SB, Bauer M, Giesert F, Boldt K, De Astis S, Meixner A, Sarioglu H, Vogt-Weisenhorn DM, Wurst W, Gloeckner CJ, Matteoli M, Sala C, Ueffing M LRRK2 controls synaptic vesicle storage and mobilization within the recycling pool. *J Neurosci* 31:2225-2237
391. Pitti RM, Marsters SA, Lawrence DA, Roy M, Kischkel FC, Dowd P, Huang A, Donahue CJ, Sherwood SW, Baldwin DT, Godowski PJ, Wood WI, Gurney AL, Hillan KJ, Cohen RL, Goddard AD, Botstein D, Ashkenazi A (1998) Genomic amplification of a decoy receptor for Fas ligand in lung and colon cancer. *Nature* 396:699-703
392. Pittman AM, Fung HC, de Silva R (2006) Untangling the tau gene association with neurodegenerative disorders. *Human molecular genetics* 15 Spec No 2:R188-195
393. Plowey ED, Cherra SJ, 3rd, Liu YJ, Chu CT (2008) Role of autophagy in G2019S-LRRK2-associated neurite shortening in differentiated SH-SY5Y cells. *Journal of neurochemistry* 105:1048-1056
394. 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 (1996) Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science (New York, NY)* 274:1197-1199
395. 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, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL (1997) Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science (New York, NY)* 276:2045-2047
396. Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, Nemens E, Garruto RM, Anderson L, Andreadis A, Wiederholt WC, Raskind M, Schellenberg GD (1998) Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Annals of neurology* 43:815-825
397. Pramstaller PP, Schlossmacher MG, Jacques TS, Scaravilli F, Eskelson C, Pepivani I, Hedrich K, Adel S, Gonzales-McNeal M, Hilker R, Kramer PL, Klein C (2005) Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 Parkin mutation carriers. *Annals of neurology* 58:411-422
398. Pujana MA, Corral J, Gratacos M, Combarros O, Berciano J, Genis D, Banchs I, Estivill X, Volpini V (1999) Spinocerebellar ataxias in Spanish patients: genetic analysis of familial and sporadic cases. The Ataxia Study Group. *Human genetics* 104:516-522

399. Pulst SM, Nechiporuk A, Nechiporuk T, Gispert S, Chen XN, Lopes-Cendes I, Pearlman S, Starkman S, Orozco-Diaz G, Lunkes A, DeJong P, Rouleau GA, Auburger G, Korenberg JR, Figueroa C, Sahba S (1996) Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nature genetics* 14:269-276
400. Pulst SM, Santos N, Wang D, Yang H, Huynh D, Velazquez L, Figueroa KP (2005) Spinocerebellar ataxia type 2: polyQ repeat variation in the CACNA1A calcium channel modifies age of onset. *Brain* 128:2297-2303
401. Qing H, Wong W, McGeer EG, McGeer PL (2009) Lrrk2 phosphorylates alpha synuclein at serine 129: Parkinson disease implications. *Biochemical and biophysical research communications* 387:149-152
402. Quesada A, Lee BY, Micevych PE (2008) PI3 kinase/Akt activation mediates estrogen and IGF-1 nigral DA neuronal neuroprotection against a unilateral rat model of Parkinson's disease. *Developmental neurobiology* 68:632-644
403. Rajput AH, Uitti RJ, Sudhakar S, Rozdilsky B (1989) Parkinsonism and neurofibrillary tangle pathology in pigmented nuclei. *Annals of neurology* 25:602-606
404. Ralser M, Albrecht M, Nonhoff U, Lengauer T, Lehrach H, Krobitsch S (2005) An Integrative Approach to Gain Insights into the Cellular Function of Human Ataxin-2. *Journal of Molecular Biology* 346:203-214
405. Ralser M, Albrecht M, Nonhoff U, Lengauer T, Lehrach H, Krobitsch S (2005) An integrative approach to gain insights into the cellular function of human ataxin-2. *J Mol Biol* 346:203-214
406. Ralser M, Nonhoff U, Albrecht M, Lengauer T, Wanker EE, Lehrach H, Krobitsch S (2005) Ataxin-2 and huntingtin interact with endophilin-A complexes to function in plastin-associated pathways. *Human molecular genetics* 14:2893-2909
407. Ramirez-Valle F, Braunstein S, Zavadil J, Formenti SC, Schneider RJ (2008) eIF4GI links nutrient sensing by mTOR to cell proliferation and inhibition of autophagy. *The Journal of cell biology* 181:293-307
408. Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP, Goebel I, Mubaidin AF, Wriekat AL, Roeper J, Al-Din A, Hillmer AM, Karsak M, Liss B, Woods CG, Behrens MI, Kubisch C (2006) Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nature genetics* 38:1184-1191
409. Ramos EM, Martins S, Alonso I, Emmel VE, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB, Coutinho P, Sequeiros J, Silveira I Common origin of pure and interrupted repeat expansions in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B:524-531
410. Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R, Jankovic J, Lang A, Langston JW, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E, Eyal E, Weiss YM, Olanow CW A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet neurology* 10:415-423
411. Ren H, Fu K, Wang D, Mu C, Wang G Oxidized DJ-1 interacts with the mitochondrial protein BCL-XL. *The Journal of biological chemistry*
412. Reynaldo-Arminan RD, Reynaldo-Hernandez R, Paneque-Herrera M, Prieto-Avila L, Perez-Ruiz E (2002) [Mental disorders in patients with spinocerebellar ataxia type 2 in Cuba]. *Revista de neurologia* 35:818-821

413. Rideout HJ, Lang-Rollin I, Stefanis L (2004) Involvement of macroautophagy in the dissolution of neuronal inclusions. *The international journal of biochemistry & cell biology* 36:2551-2562
414. Rideout HJ, Larsen KE, Sulzer D, Stefanis L (2001) Proteasomal inhibition leads to formation of ubiquitin/alpha-synuclein-immunoreactive inclusions in PC12 cells. *Journal of neurochemistry* 78:899-908
415. Ridley AJ (2001) Rho proteins: linking signaling with membrane trafficking. *Traffic (Copenhagen, Denmark)* 2:303-310
416. Riess O, Laccone FA, Gispert S, Schols L, Zuhlke C, Vieira-Saecker AM, Herlt S, Wessel K, Epplen JT, Weber BH, Kreuz F, Chahrokh-Zadeh S, Meindl A, Lunkes A, Aguiar J, Macek M, Jr., Krebsova A, Macek M, Sr., Burk K, Tinschert S, Schreyer I, Pulst SM, Auburger G (1997) SCA2 trinucleotide expansion in German SCA patients. *Neurogenetics* 1:59-64
417. Rino J, Desterro JM, Pacheco TR, Gadella TW, Jr., Carmo-Fonseca M (2008) Splicing factors SF1 and U2AF associate in extrasplliceosomal complexes. *Molecular and cellular biology* 28:3045-3057
418. Rintoul GL, Reynolds IJ (2010) Mitochondrial trafficking and morphology in neuronal injury. *Biochimica et biophysica acta* 1802:143-150
419. Rocca WA, McDonnell SK, Strain KJ, Bower JH, Ahlskog JE, Elbaz A, Schaid DJ, Maraganore DM (2004) Familial aggregation of Parkinson's disease: The Mayo Clinic family study. *Annals of neurology* 56:495-502
420. Rockenstein E, Mallory M, Hashimoto M, Song D, Shults CW, Lang I, Masliah E (2002) Differential neuropathological alterations in transgenic mice expressing alpha-synuclein from the platelet-derived growth factor and Thy-1 promoters. *Journal of neuroscience research* 68:568-578
421. Rohe CF, Montagna P, Breedveld G, Cortelli P, Oostra BA, Bonifati V (2004) Homozygous PINK1 C-terminus mutation causing early-onset parkinsonism. *Annals of neurology* 56:427-431
422. Romito LM, Contarino MF, Ghezzi D, Franzini A, Garavaglia B, Albanese A (2005) High frequency stimulation of the subthalamic nucleus is efficacious in Parkin disease. *Journal of neurology* 252:208-211
423. Ross OA, Soto-Ortolaza AI, Heckman MG, Aasly JO, Abahuni N, Annesi G, Bacon JA, Bardien S, Bozi M, Brice A, Brighina L, Van Broeckhoven C, Carr J, Chartier-Harlin MC, Dardiotis E, Dickson DW, Diehl NN, Elbaz A, Ferrarese C, Ferraris A, Fiske B, Gibson JM, Gibson R, Hadjigeorgiou GM, Hattori N, Ioannidis JP, Jasinska-Myga B, Jeon BS, Kim YJ, Klein C, Kruger R, Kyratzi E, Lesage S, Lin CH, Lynch T, Maraganore DM, Mellick GD, Mutez E, Nilsson C, Opala G, Park SS, Puschmann A, Quattrone A, Sharma M, Silburn PA, Sohn YH, Stefanis L, Tadic V, Theuns J, Tomiyama H, Uitti RJ, Valente EM, van de Loo S, Vassilatis DK, Vilarino-Guell C, White LR, Wirdefeldt K, Wszolek ZK, Wu RM, Farrer MJ Association of LRRK2 exonic variants with susceptibility to Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet neurology* 10:898-908
424. Ross OA, Wu YR, Lee MC, Funayama M, Chen ML, Soto AI, Mata IF, Lee-Chen GJ, Chen CM, Tang M, Zhao Y, Hattori N, Farrer MJ, Tan EK, Wu RM (2008) Analysis of Lrrk2 R1628P as a risk factor for Parkinson's disease. *Annals of neurology* 64:88-92
425. Roux PP, Blenis J (2004) ERK and p38 MAPK-activated protein kinases: a family of protein kinases with diverse biological functions. *Microbiol Mol Biol Rev* 68:320-344

426. Rub U, Brunt ER, Petrasch-Parwez E, Schols L, Theegarten D, Auburger G, Seidel K, Schultz C, Gierga K, Paulson H, van Broeckhoven C, Deller T, de Vos RA (2006) Degeneration of ingestion-related brainstem nuclei in spinocerebellar ataxia type 2, 3, 6 and 7. *Neuropathology and applied neurobiology* 32:635-649
427. Rub U, Del Turco D, Burk K, Diaz GO, Auburger G, Mittelbronn M, Gierga K, Ghebremedhin E, Schultz C, Schols L, Bohl J, Braak H, Deller T (2005) Extended pathoanatomical studies point to a consistent affection of the thalamus in spinocerebellar ataxia type 2. *Neuropathology and applied neurobiology* 31:127-140
428. Rub U, Gierga K, Brunt ER, de Vos RA, Bauer M, Schols L, Burk K, Auburger G, Bohl J, Schultz C, Vuksic M, Burbach GJ, Braak H, Deller T (2005) Spinocerebellar ataxias types 2 and 3: degeneration of the pre-cerebellar nuclei isolates the three phylogenetically defined regions of the cerebellum. *J Neural Transm* 112:1523-1545
429. Rub U, Schultz C, Del Tredici K, Gierga K, Reifenberger G, de Vos RA, Seifried C, Braak H, Auburger G (2003) Anatomically based guidelines for systematic investigation of the central somatosensory system and their application to a spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) patient. *Neuropathology and applied neurobiology* 29:418-433
430. Rub U, Seidel K, Ozerden I, Gierga K, Brunt ER, Schols L, de Vos RA, den Dunnen W, Schultz C, Auburger G, Deller T (2007) Consistent affection of the central somatosensory system in spinocerebellar ataxia type 2 and type 3 and its significance for clinical symptoms and rehabilitative therapy. *Brain research reviews* 53:235-249
431. Rufa A, Dotti MT, Galli L, Orrico A, Sicurelli F, Federico A (2002) Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) associated with retinal pigmentary degeneration. *European neurology* 47:128-129
432. Sakaguchi-Nakashima A, Meir JY, Jin Y, Matsumoto K, Hisamoto N (2007) LRK-1, a *C. elegans* PARK8-related kinase, regulates axonal-dendritic polarity of SV proteins. *Curr Biol* 17:592-598
433. Samii A, Nutt JG, Ransom BR (2004) Parkinson's disease. *Lancet* 363:1783-1793
434. Sanchez-Cruz G, Velazquez-Perez L, Gomez-Pena L, Martinez-Gongora E, Castellano-Sanchez G, Santos-Falcon N (2001) [Dysautonomic features in patients with Cuban type 2 spinocerebellar ataxia]. *Revista de neurologia* 33:428-434
435. Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW (1996) Visual hallucinations associated with Parkinson disease. *Archives of neurology* 53:1265-1268
436. Sanpei K, Takano H, Igarashi S, Sato T, Oyake M, Sasaki H, Wakisaka A, Tashiro K, Ishida Y, Ikeuchi T, Koide R, Saito M, Sato A, Tanaka T, Hanyu S, Takiyama Y, Nishizawa M, Shimizu N, Nomura Y, Segawa M, Iwabuchi K, Eguchi I, Tanaka H, Takahashi H, Tsuji S (1996) Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nature genetics* 14:277-284
437. Sasaki H, Fukazawa T, Wakisaka A, Hamada K, Hamada T, Koyama T, Tsuji S, Tashiro K (1996) Central phenotype and related varieties of spinocerebellar ataxia 2 (SCA2): a clinical and genetic study with a pedigree in the Japanese. *Journal of the neurological sciences* 144:176-181
438. Sasaki H, Wakisaka A, Sanpei K, Takano H, Igarashi S, Ikeuchi T, Iwabuchi K, Fukazawa T, Hamada T, Yuasa T, Tsuji S, Tashiro K (1998) Phenotype variation correlates with CAG repeat length in SCA2--a study of 28 Japanese patients. *Journal of the neurological sciences* 159:202-208

439. Sasaki S, Shirata A, Yamane K, Iwata M (2004) Parkin-positive autosomal recessive juvenile Parkinsonism with alpha-synuclein-positive inclusions. *Neurology* 63:678-682
440. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, Kawaguchi T, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Tomiyama H, Nakashima K, Hasegawa K, Obata F, Yoshikawa T, Kawakami H, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T (2009) Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nature genetics* 41:1303-1307
441. Satterfield TF, Jackson SM, Pallanck LJ (2002) A *Drosophila* homolog of the polyglutamine disease gene SCA2 is a dosage-sensitive regulator of actin filament formation. *Genetics* 162:1687-1702
442. Satterfield TF, Pallanck LJ (2006) Ataxin-2 and its *Drosophila* homolog, ATX2, physically assemble with polyribosomes. *Human molecular genetics* 15:2523-2532
443. Sawkar AR, Adamski-Werner SL, Cheng WC, Wong CH, Beutler E, Zimmer KP, Kelly JW (2005) Gaucher disease-associated glucocerebrosidases show mutation-dependent chemical chaperoning profiles. *Chemistry & biology* 12:1235-1244
444. Schaefer A, O'Carroll D, Tan CL, Hillman D, Sugimori M, Llinas R, Greengard P (2007) Cerebellar neurodegeneration in the absence of microRNAs. *The Journal of experimental medicine* 204:1553-1558
445. Schapira AH (1994) Evidence for mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease--a critical appraisal. *Mov Disord* 9:125-138
446. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Clark JB, Jenner P, Marsden CD (1990) Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry* 54:823-827
447. Schapira AH, Jenner P Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 26:1049-1055
448. Schlossmacher MG, Frosch MP, Gai WP, Medina M, Sharma N, Forno L, Ochiishi T, Shimura H, Sharon R, Hattori N, Langston JW, Mizuno Y, Hyman BT, Selkoe DJ, Kosik KS (2002) Parkin localizes to the Lewy bodies of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *The American journal of pathology* 160:1655-1667
449. Schols L, Gispert S, Vorgerd M, Menezes Vieira-Saecker AM, Blanke P, Auburger G, Amoiridis G, Meves S, Epplen JT, Przuntek H, Pulst SM, Riess O (1997) Spinocerebellar ataxia type 2. Genotype and phenotype in German kindreds. *Archives of neurology* 54:1073-1080
450. Schorge S, van de Leemput J, Singleton A, Houlden H, Hardy J Human ataxias: a genetic dissection of inositol triphosphate receptor (ITPR1)-dependent signaling. *Trends in neurosciences* 33:211-219
451. Schupbach M, Lohmann E, Anheim M, Lesage S, Czernecki V, Yaici S, Worbe Y, Charles P, Welter ML, Pollak P, Durr A, Agid Y, Brice A (2007) Subthalamic nucleus stimulation is efficacious in patients with Parkinsonism and LRRK2 mutations. *Mov Disord* 22:119-122
452. Schwab RS, England AC (1969) Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: GILLIGHAM F.J., DONALDSON IML., eds. Third symposium on Parkinson's disease. Livingstone, Edinburgh, 152-157.
453. Sellbach AN, Boyle RS, Silburn PA, Mellick GD (2006) Parkinson's disease and family history. *Parkinsonism & related disorders* 12:399-409

454. Shan DE, Liu RS, Sun CM, Lee SJ, Liao KK, Soong BW (2004) Presence of spinocerebellar ataxia type 2 gene mutation in a patient with apparently sporadic Parkinson's disease: clinical implications. *Mov Disord* 19:1357-1360
455. Shi L, Reid LH, Jones WD, Shippy R, Warrington JA, Baker SC, Collins PJ, de Longueville F, Kawasaki ES, Lee KY, Luo Y, Sun YA, Willey JC, Setterquist RA, Fischer GM, Tong W, Dragan YP, Dix DJ, Frueh FW, Goodsaid FM, Herman D, Jensen RV, Johnson CD, Lobenhofer EK, Puri RK, Schrf U, Thierry-Mieg J, Wang C, Wilson M, Wolber PK, Zhang L, Amur S, Bao W, Barbacioru CC, Lucas AB, Bertholet V, Boysen C, Bromley B, Brown D, Brunner A, Canales R, Cao XM, Cebula TA, Chen JJ, Cheng J, Chu TM, Chudin E, Corson J, Corton JC, Croner LJ, Davies C, Davison TS, Delenstarr G, Deng X, Dorris D, Eklund AC, Fan XH, Fang H, Fulmer-Smentek S, Fuscoe JC, Gallagher K, Ge W, Guo L, Guo X, Hager J, Haje PK, Han J, Han T, Harbottle HC, Harris SC, Hatchwell E, Hauser CA, Hester S, Hong H, Hurban P, Jackson SA, Ji H, Knight CR, Kuo WP, LeClerc JE, Levy S, Li QZ, Liu C, Liu Y, Lombardi MJ, Ma Y, Magnuson SR, Maqsodi B, McDaniel T, Mei N, Myklebost O, Ning B, Novoradovskaya N, Orr MS, Osborn TW, Papallo A, Patterson TA, Perkins RG, Peters EH, Peterson R, Philips KL, Pine PS, Puzstai L, Qian F, Ren H, Rosen M, Rosenzweig BA, Samaha RR, Schena M, Schroth GP, Shchegrova S, Smith DD, Staedtler F, Su Z, Sun H, Szallasi Z, Tezak Z, Thierry-Mieg D, Thompson KL, Tikhonova I, Turpaz Y, Vallanat B, Van C, Walker SJ, Wang SJ, Wang Y, Wolfinger R, Wong A, Wu J, Xiao C, Xie Q, Xu J, Yang W, Zhang L, Zhong S, Zong Y, Slikker W, Jr. (2006) The MicroArray Quality Control (MAQC) project shows inter- and intraplatform reproducibility of gene expression measurements. *Nature biotechnology* 24:1151-1161
456. Shibata H, Huynh DP, Pulst SM (2000) A novel protein with RNA-binding motifs interacts with ataxin-2. *Human molecular genetics* 9:1303-1313
457. Shimizu F, Katagiri T, Suzuki M, Watanabe TK, Okuno S, Kuga Y, Nagata M, Fujiwara T, Nakamura Y, Takahashi E (1997) Cloning and chromosome assignment to 1q32 of a human cDNA (RAB7L1) encoding a small GTP-binding protein, a member of the RAS superfamily. *Cytogenetics and cell genetics* 77:261-263
458. Shimura H, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S, Shimizu N, Iwai K, Chiba T, Tanaka K, Suzuki T (2000) Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nature genetics* 25:302-305
459. Shin JH, Ko HS, Kang H, Lee Y, Lee YI, Pletinkova O, Troconso JC, Dawson VL, Dawson TM PARIS (ZNF746) repression of PGC-1alpha contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease. *Cell* 144:689-702
460. Shin N, Jeong H, Kwon J, Heo HY, Kwon JJ, Yun HJ, Kim CH, Han BS, Tong Y, Shen J, Hatano T, Hattori N, Kim KS, Chang S, Seol W (2008) LRRK2 regulates synaptic vesicle endocytosis. *Experimental cell research* 314:2055-2065
461. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, Bar-Shira A, Berg D, Bras J, Brice A, Chen CM, Clark LN, Condroyer C, De Marco EV, Durr A, Eblan MJ, Fahn S, Farrer MJ, Fung HC, Gan-Or Z, Gasser T, Gershoni-Baruch R, Giladi N, Griffith A, Gurevich T, Januario C, Kropp P, Lang AE, Lee-Chen GJ, Lesage S, Marder K, Mata IF, Mirelman A, Mitsui J, Mizuta I, Nicoletti G, Oliveira C, Ottman R, Orr-Urtreger A, Pereira LV, Quattrone A, Rogaeva E, Rolfs A, Rosenbaum H, Rozenberg R, Samii A, Samaddar T, Schulte C, Sharma M, Singleton A, Spitz M, Tan EK, Tayebi N, Toda T, Troiano AR, Tsuji S, Wittstock M, Wolfsberg TG, Wu YR, Zabetian CP, Zhao Y,

- Ziegler SG (2009) Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 361:1651-1661
462. Silvera D, Arju R, Darvishian F, Levine PH, Zolfaghari L, Goldberg J, Hochman T, Formenti SC, Schneider RJ (2009) Essential role for eIF4GI overexpression in the pathogenesis of inflammatory breast cancer. *Nature cell biology* 11:903-908
463. Silvestri L, Caputo V, Bellacchio E, Atorino L, Dallapiccola B, Valente EM, Casari G (2005) Mitochondrial import and enzymatic activity of PINK1 mutants associated to recessive parkinsonism. *Human molecular genetics* 14:3477-3492
464. Simon-Sanchez J, Hanson M, Singleton A, Hernandez D, McInerney A, Nussbaum R, Werner J, Gallardo M, Weiser R, Gwinn-Hardy K, Singleton AB, Clarimon J (2005) Analysis of SCA-2 and SCA-3 repeats in Parkinsonism: evidence of SCA-2 expansion in a family with autosomal dominant Parkinson's disease. *Neuroscience letters* 382:191-194
465. Simon-Sanchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, Berg D, Paisan-Ruiz C, Lichtner P, Scholz SW, Hernandez DG, Kruger R, Federoff M, Klein C, Goate A, Perlmutter J, Bonin M, Nalls MA, Illig T, Gieger C, Houlden H, Steffens M, Okun MS, Racette BA, Cookson MR, Foote KD, Fernandez HH, Traynor BJ, Schreiber S, Arepalli S, Zonozi R, Gwinn K, van der Brug M, Lopez G, Chanock SJ, Schatzkin A, Park Y, Hollenbeck A, Gao J, Huang X, Wood NW, Lorenz D, Deuschl G, Chen H, Riess O, Hardy JA, Singleton AB, Gasser T (2009) Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nature genetics* 41:1308-1312
466. Simonin C, Tir M, Devos D, Kreisler A, Dujardin K, Salleron J, Delval A, Blond S, Defebvre L, Destee A, Krystkowiak P (2009) Reduced levodopa-induced complications after 5 years of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a second honeymoon. *Journal of neurology* 256:1736-1741
467. Simunovic F, Yi M, Wang Y, Macey L, Brown LT, Krichevsky AM, Andersen SL, Stephens RM, Benes FM, Sonntag KC (2009) Gene expression profiling of substantia nigra dopamine neurons: further insights into Parkinson's disease pathology. *Brain* 132:1795-1809
468. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, Hulihan M, Peuralinna T, Dutra A, Nussbaum R, Lincoln S, Crawley A, Hanson M, Maraganore D, Adler C, Cookson MR, Muentzer M, Baptista M, Miller D, Blancato J, Hardy J, Gwinn-Hardy K (2003) alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science (New York, NY)* 302:841
469. Small SA, Kent K, Pierce A, Leung C, Kang MS, Okada H, Honig L, Vonsattel JP, Kim TW (2005) Model-guided microarray implicates the retromer complex in Alzheimer's disease. *Annals of neurology* 58:909-919
470. Smith WW, Pei Z, Jiang H, Moore DJ, Liang Y, West AB, Dawson VL, Dawson TM, Ross CA (2005) Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) interacts with parkin, and mutant LRRK2 induces neuronal degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102:18676-18681
471. Sobczak K, Krzyzosiak WJ (2005) CAG repeats containing CAA interruptions form branched hairpin structures in spinocerebellar ataxia type 2 transcripts. *The Journal of biological chemistry* 280:3898-3910
472. Socal MP, Emmel VE, Rieder CR, Hilbig A, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB (2009) Intrafamilial variability of Parkinson phenotype in SCAs: novel cases due to SCA2 and SCA3 expansions. *Parkinsonism & related disorders* 15:374-378

473. Soraru G, Clementi M, Forzan M, Orsetti V, D'Ascenzo C, Querin G, Palmieri A, Ermani M, Angelini C, Pegoraro E ALS risk but not phenotype is affected by ataxin-2 intermediate length polyglutamine expansion. *Neurology* 76:2030-2031
474. Soreq L, Israel Z, Bergman H, Soreq H (2008) Advanced microarray analysis highlights modified neuro-immune signaling in nucleated blood cells from Parkinson's disease patients. *Journal of neuroimmunology* 201-202:227-236
475. Soubeyran P, Kowanetz K, Szymkiewicz I, Langdon WY, Dikic I (2002) Cbl-CIN85-endophilin complex mediates ligand-induced downregulation of EGF receptors. *Nature* 416:183-187
476. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M (1997) Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388:839-840
477. Spina MB, Cohen G (1989) Dopamine turnover and glutathione oxidation: implications for Parkinson disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 86:1398-1400
478. Spira PJ, Sharpe DM, Halliday G, Cavanagh J, Nicholson GA (2001) Clinical and pathological features of a Parkinsonian syndrome in a family with an Ala53Thr alpha-synuclein mutation. *Annals of neurology* 49:313-319
479. Stefanis L, Larsen KE, Rideout HJ, Sulzer D, Greene LA (2001) Expression of A53T mutant but not wild-type alpha-synuclein in PC12 cells induces alterations of the ubiquitin-dependent degradation system, loss of dopamine release, and autophagic cell death. *J Neurosci* 21:9549-9560
480. Stern Y, Marder K, Tang MX, Mayeux R (1993) Antecedent clinical features associated with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 43:1690-1692
481. Storey E, Forrest SM, Shaw JH, Mitchell P, Gardner RJ (1999) Spinocerebellar ataxia type 2: clinical features of a pedigree displaying prominent frontal-executive dysfunction. *Archives of neurology* 56:43-50
482. Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, Marx FP, Kautzmann S, Berg D, Gasser T, Wszolek Z, Muller T, Bornemann A, Wolburg H, Downward J, Riess O, Schulz JB, Kruger R (2005) Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. *Human molecular genetics* 14:2099-2111
483. Sun M, Latourelle JC, Wooten GF, Lew MF, Klein C, Shill HA, Golbe LI, Mark MH, Racette BA, Perlmutter JS, Parsian A, Guttman M, Nicholson G, Xu G, Wilk JB, Saint-Hilaire MH, DeStefano AL, Prakash R, Williamson S, Suchowersky O, Labelle N, Growdon JH, Singer C, Watts RL, Goldwurm S, Pezzoli G, Baker KB, Pramstaller PP, Burn DJ, Chinnery PF, Sherman S, Vieregge P, Litvan I, Gillis T, MacDonald ME, Myers RH, Gusella JF (2006) Influence of heterozygosity for parkin mutation on onset age in familial Parkinson disease: the GenePD study. *Archives of neurology* 63:826-832
484. Sutherland GT, Matigian NA, Chalk AM, Anderson MJ, Silburn PA, Mackay-Sim A, Wells CA, Mellick GD (2009) A cross-study transcriptional analysis of Parkinson's disease. *PLoS one* 4:e4955
485. Tacke R, Tohyama M, Ogawa S, Manley JL (1998) Human Tra2 proteins are sequence-specific activators of pre-mRNA splicing. *Cell* 93:139-148
486. Taira T, Saito Y, Niki T, Iguchi-Ariga SM, Takahashi K, Ariga H (2004) DJ-1 has a role in antioxidative stress to prevent cell death. *EMBO reports* 5:213-218
487. Takahashi-Niki K, Niki T, Taira T, Iguchi-Ariga SM, Ariga H (2004) Reduced anti-oxidative stress activities of DJ-1 mutants found in Parkinson's disease patients. *Biochemical and biophysical research communications* 320:389-397

488. Takahashi H, Ohama E, Suzuki S, Horikawa Y, Ishikawa A, Morita T, Tsuji S, Ikuta F (1994) Familial juvenile parkinsonism: clinical and pathologic study in a family. *Neurology* 44:437-441
489. Takanashi M, Mori H, Arima K, Mizuno Y, Hattori N (2002) Expression patterns of tau mRNA isoforms correlate with susceptible lesions in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Brain Res Mol Brain Res* 104:210-219
490. Tan EK, Yew K, Chua E, Puvan K, Shen H, Lee E, Puong KY, Zhao Y, Pavanni R, Wong MC, Jamora D, de Silva D, Moe KT, Woon FP, Yuen Y, Tan L (2006) PINK1 mutations in sporadic early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 21:789-793
491. Tan EK, Yew K, Chua E, Shen H, Jamora RD, Lee E, Puong KY, Zhao Y, Pavanni R, Wong MC, Puvan K, Yih Y, Tan LC (2005) Analysis of PINK1 in Asian patients with familial parkinsonism. *Clinical genetics* 68:468-470
492. Tan NC, Zhou Y, Tan AS, Chong SS, Lee WL (2004) Spinocerebellar ataxia type 2 with focal epilepsy--an unusual association. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 33:103-106
493. Tang TS, Guo C, Wang H, Chen X, Bezprozvanny I (2009) Neuroprotective effects of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor C-terminal fragment in a Huntington's disease mouse model. *J Neurosci* 29:1257-1266
494. Teixeira D, Sheth U, Valencia-Sanchez MA, Brengues M, Parker R (2005) Processing bodies require RNA for assembly and contain nontranslating mRNAs. *RNA (New York, NY)* 11:371-382
495. Thomas KJ, McCoy MK, Blackinton J, Beilina A, van der Brug M, Sandebring A, Miller D, Maric D, Cedazo-Minguez A, Cookson MR DJ-1 acts in parallel to the PINK1/parkin pathway to control mitochondrial function and autophagy. *Human molecular genetics* 20:40-50
496. Timmons S, Coakley MF, Moloney AM, C ON (2009) Akt signal transduction dysfunction in Parkinson's disease. *Neuroscience letters* 467:30-35
497. Tobin JE, Latourelle JC, Lew MF, Klein C, Suchowersky O, Shill HA, Golbe LI, Mark MH, Growdon JH, Wooten GF, Racette BA, Perlmutter JS, Watts R, Guttman M, Baker KB, Goldwurm S, Pezzoli G, Singer C, Saint-Hilaire MH, Hendricks AE, Williamson S, Nagle MW, Wilk JB, Massood T, Laramie JM, DeStefano AL, Litvan I, Nicholson G, Corbett A, Isaacson S, Burn DJ, Chinnery PF, Pramstaller PP, Sherman S, Al-hinti J, Drasby E, Nance M, Moller AT, Ostergaard K, Roxburgh R, Snow B, Slevin JT, Cambi F, Gusella JF, Myers RH (2008) Haplotypes and gene expression implicate the MAPT region for Parkinson disease: the GenePD Study. *Neurology* 71:28-34
498. Tokuda T, Salem SA, Allsop D, Mizuno T, Nakagawa M, Qureshi MM, Locascio JJ, Schlossmacher MG, El-Agnaf OM (2006) Decreased alpha-synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease. *Biochemical and biophysical research communications* 349:162-166
499. Tong Y, Yamaguchi H, Giaime E, Boyle S, Kopan R, Kelleher RJ, 3rd, Shen J Loss of leucine-rich repeat kinase 2 causes impairment of protein degradation pathways, accumulation of alpha-synuclein, and apoptotic cell death in aged mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107:9879-9884
500. Tritschler F, Eulalio A, Truffault V, Hartmann MD, Helms S, Schmidt S, Coles M, Izaurralde E, Weichenrieder O (2007) A divergent Sm fold in EDC3 proteins mediates DCP1 binding and P-body targeting. *Molecular and cellular biology* 27:8600-8611

501. Tuin I, Voss U, Kang JS, Kessler K, Rub U, Nolte D, Lochmuller H, Tinschert S, Claus D, Krakow K, Pflug B, Steinmetz H, Auburger G (2006) Stages of sleep pathology in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Neurology* 67:1966-1972
502. Turnbull VJ, Storey E, Tarlac V, Walsh R, Stefani D, Clark R, Kelly L (2004) Different ataxin-2 antibodies display different immunoreactive profiles. *Brain research* 1027:103-116
503. Uchihara T, Fujigasaki H, Koyano S, Nakamura A, Yagishita S, Iwabuchi K (2001) Non-expanded polyglutamine proteins in intranuclear inclusions of hereditary ataxias--triple-labeling immunofluorescence study. *Acta Neuropathol* 102:149-152
504. Ullrich C, Mlekusch R, Kuschnig A, Marksteiner J, Humpel C Ubiquitin enzymes, ubiquitin and proteasome activity in blood mononuclear cells of MCI, Alzheimer and Parkinson patients. *Current Alzheimer research* 7:549-555
505. Ungerstedt U, Ljungberg T, Steg G (1974) Behavioral, physiological, and neurochemical changes after 6-hydroxydopamine-induced degeneration of the nigro-striatal dopamine neurons. *Advances in neurology* 5:421-426
506. Uversky VN (2003) A protein-chameleon: conformational plasticity of alpha-synuclein, a disordered protein involved in neurodegenerative disorders. *Journal of biomolecular structure & dynamics* 21:211-234
507. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, Ali Z, Del Turco D, Bentivoglio AR, Healy DG, Albanese A, Nussbaum R, Gonzalez-Maldonado R, Deller T, Salvi S, Cortelli P, Gilks WP, Latchman DS, Harvey RJ, Dallapiccola B, Auburger G, Wood NW (2004) Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science (New York, NY)* 304:1158-1160
508. Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH, Ferraris A, Ialongo T, Frontali M, Albanese A, Wood NW (2001) Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35-p36. *American journal of human genetics* 68:895-900
509. Valente EM, Salvi S, Ialongo T, Marongiu R, Elia AE, Caputo V, Romito L, Albanese A, Dallapiccola B, Bentivoglio AR (2004) PINK1 mutations are associated with sporadic early-onset parkinsonism. *Annals of neurology* 56:336-341
510. Van Damme P, Veldink JH, van Blitterswijk M, Corveleyn A, van Vught PW, Thijs V, Dubois B, Matthijs G, van den Berg LH, Robberecht W Expanded ATXN2 CAG repeat size in ALS identifies genetic overlap between ALS and SCA2. *Neurology* 76:2066-2072
511. van de Warrenburg BP, Notermans NC, Schelhaas HJ, van Alfen N, Sinke RJ, Knoers NV, Zwarts MJ, Kremer BP (2004) Peripheral nerve involvement in spinocerebellar ataxias. *Archives of neurology* 61:257-261
512. Velayati A, Yu WH, Sidransky E The role of glucocerebrosidase mutations in Parkinson disease and Lewy body disorders. *Current neurology and neuroscience reports* 10:190-198
513. Velazquez-Perez L, Seifried C, Santos-Falcon N, Abele M, Ziemann U, Almaguer LE, Martinez-Gongora E, Sanchez-Cruz G, Canales N, Perez-Gonzalez R, Velazquez-Manresa M, Viebahn B, von Stuckrad-Barre S, Fetter M, Klockgether T, Auburger G (2004) Saccade velocity is controlled by polyglutamine size in spinocerebellar ataxia 2. *Annals of neurology* 56:444-447
514. Vilarino-Guell C, Wider C, Ross OA, Dachsel JC, Kachergus JM, Lincoln SJ, Soto-Ortolaza AI, Cobb SA, Wilhoite GJ, Bacon JA, Behrouz B, Melrose HL, Hentati E, Puschmann A, Evans DM, Conibear E, Wasserman WW, Aasly JO, Burkhard PR,

- Djaldeetti R, Ghika J, Hentati F, Krygowska-Wajs A, Lynch T, Melamed E, Rajput A, Rajput AH, Solida A, Wu RM, Uitti RJ, Wszolek ZK, Vingerhoets F, Farrer MJ VPS35 Mutations in Parkinson Disease. *American journal of human genetics* 89:162-167
515. Villace P, Marion RM, Ortin J (2004) The composition of Staufen-containing RNA granules from human cells indicates their role in the regulated transport and translation of messenger RNAs. *Nucleic acids research* 32:2411-2420
516. von Coelln R, Dawson VL, Dawson TM (2004) Parkin-associated Parkinson's disease. *Cell and tissue research* 318:175-184
517. Wadia NH, Swami RK (1971) A new form of heredo-familial spinocerebellar degeneration with slow eye movements (nine families). *Brain* 94:359-374
518. Wagner S, Chiosea S, Ivshina M, Nickerson JA (2004) In vitro FRAP reveals the ATP-dependent nuclear mobilization of the exon junction complex protein SRm160. *J Cell Biol* 164:843-850
519. Wang C, Tan JM, Ho MW, Zaiden N, Wong SH, Chew CL, Eng PW, Lim TM, Dawson TM, Lim KL (2005) Alterations in the solubility and intracellular localization of parkin by several familial Parkinson's disease-linked point mutations. *Journal of neurochemistry* 93:422-431
520. Wang JL, Xiao B, Cui XX, Guo JF, Lei LF, Song XW, Shen L, Jiang H, Yan XX, Pan Q, Long ZG, Xia K, Tang BS (2009) Analysis of SCA2 and SCA3/MJD repeats in Parkinson's disease in mainland China: genetic, clinical, and positron emission tomography findings. *Mov Disord* 24:2007-2011
521. Wang Y, Barbacioru C, Hyland F, Xiao W, Hunkapiller KL, Blake J, Chan F, Gonzalez C, Zhang L, Samaha RR (2006) Large scale real-time PCR validation on gene expression measurements from two commercial long-oligonucleotide microarrays. *BMC genomics* 7:59
522. Wang Y, Wang J, Gao L, Lafyatis R, Stamm S, Andreadis A (2005) Tau exons 2 and 10, which are misregulated in neurodegenerative diseases, are partly regulated by silencers which bind a SRp30c.SRp55 complex that either recruits or antagonizes htra2beta1. *The Journal of biological chemistry* 280:14230-14239
523. Webb JL, Ravikumar B, Atkins J, Skepper JN, Rubinsztein DC (2003) Alpha-Synuclein is degraded by both autophagy and the proteasome. *The Journal of biological chemistry* 278:25009-25013
524. Weintraub D (2008) Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Annals of neurology* 64 Suppl 2:S93-100
525. Weintraub D, Stern MB (2007) Intervening in the neuropsychiatric features of Parkinson's disease. *Expert review of neurotherapeutics* 7:699-710
526. Wendling F, Vainchenker W (1998) Thrombopoietin and its receptor. *European cytokine network* 9:221-231
527. West AB, Moore DJ, Biskup S, Bugayenko A, Smith WW, Ross CA, Dawson VL, Dawson TM (2005) Parkinson's disease-associated mutations in leucine-rich repeat kinase 2 augment kinase activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102:16842-16847
528. Wiedemeyer R, Westermann F, Wittke I, Nowock J, Schwab M (2003) Ataxin-2 promotes apoptosis of human neuroblastoma cells. *Oncogene* 22:401-411
529. Wilczynska A, Aigueperse C, Kress M, Dautry F, Weil D (2005) The translational regulator CPEB1 provides a link between dcp1 bodies and stress granules. *Journal of cell science* 118:981-992

530. Williams DR, Hadeed A, al-Din AS, Wreikat AL, Lees AJ (2005) Kufor Rakeb disease: autosomal recessive, levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, and dementia. *Mov Disord* 20:1264-1271
531. Wong K, Sidransky E, Verma A, Mixon T, Sandberg GD, Wakefield LK, Morrison A, Lwin A, Colegial C, Allman JM, Schiffmann R (2004) Neuropathology provides clues to the pathophysiology of Gaucher disease. *Molecular genetics and metabolism* 82:192-207
532. Wszolek ZK, Pfeiffer RF, Tsuboi Y, Uitti RJ, McComb RD, Stoessl AJ, Strongosky AJ, Zimprich A, Muller-Myhsok B, Farrer MJ, Gasser T, Calne DB, Dickson DW (2004) Autosomal dominant parkinsonism associated with variable synuclein and tau pathology. *Neurology* 62:1619-1622
533. Xiong H, Wang D, Chen L, Choo YS, Ma H, Tang C, Xia K, Jiang W, Ronai Z, Zhuang X, Zhang Z (2009) Parkin, PINK1, and DJ-1 form a ubiquitin E3 ligase complex promoting unfolded protein degradation. *The Journal of clinical investigation* 119:650-660
534. Xiromerisiou G, Hadjigeorgiou GM, Papadimitriou A, Katsarogiannis E, Gourbali V, Singleton AB (2008) Association between AKT1 gene and Parkinson's disease: a protective haplotype. *Neuroscience letters* 436:232-234
535. Xu J, Zhong N, Wang H, Elias JE, Kim CY, Woldman I, Pifl C, Gygi SP, Geula C, Yankner BA (2005) The Parkinson's disease-associated DJ-1 protein is a transcriptional co-activator that protects against neuronal apoptosis. *Human molecular genetics* 14:1231-1241
536. Yagishita S, Inoue M (1997) Clinicopathology of spinocerebellar degeneration: its correlation to the unstable CAG repeat of the affected gene. *Pathology international* 47:1-15
537. Yap TL, Gruschus JM, Velayati A, Westbroek W, Goldin E, Moaven N, Sidransky E, Lee JC Alpha-synuclein interacts with Glucocerebrosidase providing a molecular link between Parkinson and Gaucher diseases. *The Journal of biological chemistry* 286:28080-28088
538. Yasuhara T, Shingo T, Muraoka K, Kameda M, Agari T, Wen Ji Y, Hayase H, Hamada H, Borlongan CV, Date I (2005) Neurorescue effects of VEGF on a rat model of Parkinson's disease. *Brain research* 1053:10-18
539. Ying SH, Choi SI, Lee M, Perlman SL, Baloh RW, Toga AW, Zee DS (2005) Relative atrophy of the flocculus and ocular motor dysfunction in SCA2 and SCA6. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1039:430-435
540. Yokota T, Sugawara K, Ito K, Takahashi R, Ariga H, Mizusawa H (2003) Down regulation of DJ-1 enhances cell death by oxidative stress, ER stress, and proteasome inhibition. *Biochemical and biophysical research communications* 312:1342-1348
541. Yomono HS, Kurisaki H, Hebisawa A, Sakiyama Y, Saito Y, Murayama S [Autopsy case of SCA2 with Parkinsonian phenotype]. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology* 50:156-162
542. Yu Z, Zhu Y, Chen-Plotkin AS, Clay-Falcone D, McCluskey L, Elman L, Kalb RG, Trojanowski JQ, Lee VM, Van Deerlin VM, Gitler AD, Bonini NM PolyQ repeat expansions in ATXN2 associated with ALS are CAA interrupted repeats. *PloS one* 6:e17951
543. Zabetian CP, Hutter CM, Factor SA, Nutt JG, Higgins DS, Griffith A, Roberts JW, Leis BC, Kay DM, Yearout D, Montimurro JS, Edwards KL, Samii A, Payami H (2007)

- Association analysis of MAPT H1 haplotype and subhaplotypes in Parkinson's disease. *Annals of neurology* 62:137-144
544. Zabetian CP, Hutter CM, Yearout D, Lopez AN, Factor SA, Griffith A, Leis BC, Bird TD, Nutt JG, Higgins DS, Roberts JW, Kay DM, Edwards KL, Samii A, Payami H (2006) LRRK2 G2019S in families with Parkinson disease who originated from Europe and the Middle East: evidence of two distinct founding events beginning two millennia ago. *American journal of human genetics* 79:752-758
545. Zachary I (2005) Neuroprotective role of vascular endothelial growth factor: signalling mechanisms, biological function, and therapeutic potential. *Neuro-Signals* 14:207-221
546. Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, Vidal L, Hoenicka J, Rodriguez O, Atares B, Llorens V, Gomez Tortosa E, del Ser T, Munoz DG, de Yebenes JG (2004) The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Annals of neurology* 55:164-173
547. Zhang L, Shimoji M, Thomas B, Moore DJ, Yu SW, Marupudi NI, Torp R, Torgner IA, Ottersen OP, Dawson TM, Dawson VL (2005) Mitochondrial localization of the Parkinson's disease related protein DJ-1: implications for pathogenesis. *Human molecular genetics* 14:2063-2073
548. Zhang Y, James M, Middleton FA, Davis RL (2005) Transcriptional analysis of multiple brain regions in Parkinson's disease supports the involvement of specific protein processing, energy metabolism, and signaling pathways, and suggests novel disease mechanisms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 137B:5-16
549. Zhernakova A, Stahl EA, Trynka G, Raychaudhuri S, Festen EA, Franke L, Westra HJ, Fehrmann RS, Kurreeman FA, Thomson B, Gupta N, Romanos J, McManus R, Ryan AW, Turner G, Brouwer E, Posthumus MD, Remmers EF, Tucci F, Toes R, Grandone E, Mazzilli MC, Rybak A, Cukrowska B, Coenen MJ, Radstake TR, van Riel PL, Li Y, de Bakker PI, Gregersen PK, Worthington J, Siminovitch KA, Klareskog L, Huizinga TW, Wijmenga C, Plenge RM Meta-analysis of genome-wide association studies in celiac disease and rheumatoid arthritis identifies fourteen non-HLA shared loci. *PLoS genetics* 7:e1002004
550. Zhou W, Freed CR (2005) DJ-1 up-regulates glutathione synthesis during oxidative stress and inhibits A53T alpha-synuclein toxicity. *The Journal of biological chemistry* 280:43150-43158
551. Zhou W, Zhu M, Wilson MA, Petsko GA, Fink AL (2006) The oxidation state of DJ-1 regulates its chaperone activity toward alpha-synuclein. *J Mol Biol* 356:1036-1048
552. Zimprich A, Benet-Pages A, Struhal W, Graf E, Eck SH, Offman MN, Haubenberger D, Spielberger S, Schulte EC, Lichtner P, Rossle SC, Klopp N, Wolf E, Seppi K, Pirker W, Presslauer S, Mollenhauer B, Katzenschlager R, Foki T, Hotzy C, Reinthaler E, Harutyunyan A, Kralovics R, Peters A, Zimprich F, Brucke T, Poewe W, Auff E, Trenkwalder C, Rost B, Ransmayr G, Winkelmann J, Meitinger T, Strom TM A Mutation in VPS35, Encoding a Subunit of the Retromer Complex, Causes Late-Onset Parkinson Disease. *American journal of human genetics* 89:168-175
553. Zimprich A, Muller-Myhsok B, Farrer M, Leitner P, Sharma M, Hulihan M, Lockhart P, Strongosky A, Kachergus J, Calne DB, Stoessl J, Uitti RJ, Pfeiffer RF, Trenkwalder C, Homann N, Ott E, Wenzel K, Asmus F, Hardy J, Wszolek Z, Gasser T (2004) The PARK8 locus in autosomal dominant parkinsonism: confirmation of linkage and further

- delineation of the disease-containing interval. American journal of human genetics 74:11-19
554. Ziolkowski P, Gamian E, Osiecka B, Zougman A, Wisniewski JR (2009) Immunohistochemical and proteomic evaluation of nuclear ubiquitous casein and cyclin-dependent kinases substrate in invasive ductal carcinoma of the breast. Journal of biomedicine & biotechnology 2009:919645
 555. Zoghbi HY, Orr HT (2009) Pathogenic mechanisms of a polyglutamine-mediated neurodegenerative disease, spinocerebellar ataxia type 1. The Journal of biological chemistry 284:7425-7429
 556. Zuo P, Manley JL (1993) Functional domains of the human splicing factor ASF/SF2. The EMBO journal 12:4727-4737

6.1 ECHELLES D'ÉVALUATION DES PATIENTS PARKINSONIENS STIMULÉS

6.1.1 ECHELLE D'ÉVALUATION UNIFIÉE POUR LA MALADIE DE PARKINSON (UPDRS)

I- Etat mental, comportemental et thymique

1- Affaiblissement intellectuel

0 = absent.

1 = léger. Manque de mémoire habituel avec souvenir partiel des événements.

2 = perte mnésique modérée, désorientation, difficultés modérées à faire face à des problèmes complexes. Atteinte légère mais indiscutable des capacités fonctionnelles avec besoin d'une incitation occasionnelle de l'entourage.

3 = déficit mnésique grave avec désorientation dans le temps et souvent dans l'espace. Handicap grave face aux problèmes.

4 = perte mnésique sévère avec uniquement préservation de sa propre orientation. Incapacité de porter des jugements et de résoudre des problèmes, demande d'aide pour les soins personnels, ne peut être laissé seul.

2- Troubles de la pensée

0 = aucun.

1 = rêves animés.

2 = hallucinations bénignes critiquées.

3 = hallucinations occasionnelles ou fréquentes ou idées délirantes non critiquées.

4 = hallucinations continues, psychose expansive, incapacité de prendre soin de soi.

3- Dépression

0 = absente.

1 = périodes de tristesse ou sentiment de culpabilité excessif ne persistant pas plusieurs jours.

2 = dépression durable (une semaine ou plus).

3 = dépression durable avec symptômes végétatifs (insomnie, anorexie, perte de poids).

4 = dépression durable avec troubles végétatifs, pensées ou intentions suicidaires.

4- Motivation – Initiative

0 = normale.

1 = moins franche que d'habitude, plus passif.

2 = perte d'initiative et désintérêt pour certaines activités non routinières.

3 = perte d'initiative ou désintérêt dans les activités routinières.

4 = absence d'initiative, perte totale d'intérêt.

II- Activités de la vie quotidienne (à déterminer en période ON et en période OFF)

5- Parole

0 = normale.

1 = légèrement perturbée, pas de difficulté à être compris.

2 = modérément perturbée. On doit lui demander occasionnellement de répéter.

3 = gravement perturbée. On doit lui demander fréquemment de répéter.

4 = incompréhensible la plupart du temps.

6- Salivation

0 = normale.

1 = légère, mais excès habituel de salive dans la bouche, peut baver le nuit.

2 = hypersialorrhée modérée, peut baver un peu.

3 = hypersialorrhée nette avec un peu de bave.

4 = écoulement habituel de bave nécessitant en permanence un mouchoir.

7- Déglutition

0 = normale.

1 = s'étrangle rarement.

2 = s'étrangle occasionnellement.

3 = nécessite une alimentation semi-liquide.

4 = nécessite une alimentation par sonde gastrique ou une gastrectomie.

8- Ecriture

0 = normale.

1 = légèrement ralentie ou micrographique.

2 = nettement ralentie ou micrographique, tous les mots sont lisibles.

3 = gravement perturbée, tous les mots ne sont pas lisibles.

4 = la majorité des mots est illisible.

9- S'alimenter et manipuler les couverts

0 = normal.

1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé.

2 = peut se débrouiller seul pour la plupart des aliments mais lent et maladroit.

3 = a besoin d'une aide pour les repas mais peut encore s'alimenter lentement.

4 = on doit lui donner à manger.

10- Habillage

0 = normal.

1 = un peu lent mais ne doit pas être aidé.

2 = aide occasionnelle pour boutonner ou enfiler une manche.

3 = a besoin d'être très aidé mais peut faire certaines choses seul.

4 = totalement dépendant.

11- Hygiène

0 = normale.

1 = un peu lent, mais n'a pas besoin d'aide.

2 = nécessite une aide pour la douche ou le bain, très lent dans les soins hygiéniques.

3 = nécessite une aide pour se laver, se brosser les dents, se coiffer, se baigner.

4 = sonde urinaire ou autres aides mécaniques.

12- Se retourner dans le lit, arranger les draps et couvertures

0 = normal.

1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé.

2 = peut se retourner seul ou arranger les draps mais avec une grande difficulté.

3 = peut commencer le geste mais n'arrive pas à se retourner ou arranger les draps.

4 = dépendant.

13- Chute non liée au piétinement

0 = aucune.

1 = chutes rares.

2 = chutes occasionnelles mais moins d'une fois par jour.

3 = en moyenne une chute par jour.

4 = chutes pluriquotidiennes.

14- Piétinement lors de la marche

0 = aucun.

1 = rare, peut avoir une hésitation au départ.

2 = piétinement occasionnel lors de la marche.

3 = piétinement fréquent entraînant occasionnellement des chutes.

4 = chutes fréquentes dues au piétinement.

15- Marche

0 = normale.

1 = difficultés légères, peut balancer les bras, traîne les pieds.

2 = difficultés modérées mais ne demande que peu ou pas d'aide.

3 = difficultés importantes nécessitant une aide.

4 = ne peut marcher du tout même avec aide.

16- Tremblement

0 = absent.

1 = léger et rarement présent.

2 = modéré, gênant le patient.

3 = important, gênant certaines activités.

4 = marqué, gênant la plupart des activités.

17- Troubles subjectifs sensitifs liés au syndrome parkinsonien

0 = aucun.

1 = occasionnellement, engourdissements, picotements, douleurs légères.

2 = engourdissements, picotements, douleurs fréquentes, pas gênant.

3 = sensations douloureuses fréquentes.

4 = douleurs très vives.

III- Examen moteur

18- Parole

0 = normale.

1 = légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal.

2 = voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée.

3 = altération marquée, difficile à comprendre.

4 = incompréhensible.

19- Expression faciale

0 = normale.

1 = hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible.

2 = diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale.

3 = hypomimie modérée, lèvres souvent entrouvertes.

4 = masque facial avec perte importante de l'expression faciale, lèvres entrouvertes.

20- Tremblement de repos

0 = absent.

1 = léger et rarement présent.

2 = tremblement de faible amplitude mais persistant. Ou amplitude modérée mais intermittent.

3 = tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps.

4 = tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps.

21- Tremblement d'action ou tremblement postural des mains

0 = absent.

1 = léger : présent lors de l'action.

2 = modéré en amplitude, présent lors de l'action.

3 = modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action.

4 = amplitude marquée: gêne l'alimentation.

22- Rigidité

0 = absent.

1 = minime ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation.

2 = légère à modérée.

3 = marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément.

4 = sévère, les mouvements sont effectués difficilement.

23- Tapotement des doigts

0 = normal.

1 = ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude.

2 = modérément perturbé, se fatigue rapidement, occasionnels arrêts du mouvement.

3 = sévèrement perturbé, hésitation au début du mouvement ou arrêt du mouvement.

4 = peut à peine effectuer la tâche.

24- Mouvements des mains

0 = normal.

1 = ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude.

2 = modérément perturbé, se fatigue rapidement, occasionnels arrêts du mouvement.

3 = sévèrement perturbé, hésitation au début du mouvement ou arrêt du mouvement.

4 = peut à peine effectuer la tâche.

25- Mouvements alternatifs rapides

0 = normal.

1 = ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude.

2 = modérément perturbé, se fatigue rapidement, occasionnels arrêts du mouvement.

3 = sévèrement perturbé, hésitation au début du mouvement ou arrêt du mouvement.

4 = peut à peine effectuer la tâche.

26- Agilité de la jambe

0 = normal.

1 = ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude.

2 = modérément perturbé, se fatigue rapidement, occasionnels arrêts du mouvement.

3 = sévèrement perturbé, hésitation au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement.

4 = peut à peine effectuer la tâche.

27- Se lever d'une chaise

0 = normal.

1 = lentement ou a besoin de plus d'un essai.

2 = se pousse sur les bras du siège.

3 = tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide.

4 = incapable de se lever sans aide.

28- Posture

0 = normalement droite.

1 = pas tout à fait droite, posture légèrement fléchie, normale pour une personne plus âgée.

2 = posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penché d'un côté.

3 = flexion sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penchée d'un côté.

4 = flexion marquée avec posture très anormale.

29- Stabilité posturale

0 = normale.

1 = rétropulsion mais l'équilibre est rétabli sans aide.

2 = absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur.

3 = très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément.

4 = incapable de se tenir debout sans aide.

30- Démarche

0 = normale.

1 = marche lentement, peut trainer les pieds et faire des petits pas, mais sans festination.

2 = marche avec difficultés ; peut avoir un peu de festination, des petits pas.

3 = perturbations sévères de la marche, nécessitant une aide.

4 = ne peut marcher du tout, même avec aide.

31- Bradykinésie corporelle

0 = aucune.

1 = lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré. Réduction d'amplitude.

2 = lenteur et pauvreté du mouvement qui est nettement anormal.

3 = lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement.

4 = lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement.

IV- Complications du traitement (au cours de la dernière semaine)

A- Dyskinésies

32- Durée

0 = aucune.

1 = 1 à 25% de la journée.

2 = 26 à 50% de la journée.

3 = 51 à 75% de la journée.

4 = 76 à 100% de la journée.

33- Incapacité

0 = aucune.

1 = légère.

2 = modérée.

3 = sévère.

4 = complète.

34- Douleur

0 = aucune.

1 = légère.

2 = modérée.

3 = sévère.

4 = complète.

35- Présence d'une dystonie matinale précoce

0 = non.

1 = oui.

B- Fluctuations motrices

36- Y a-t-il des périodes off dont on peut prédire le moment après une prise médicamenteuse ?

0 = non.

1 = oui.

37- Y a-t-il des périodes off dont on ne peut pas prédire le moment après une prise médicamenteuse ?

0 = non.

1 = oui.

38- Est-ce que certaines des périodes off viennent soudainement ?

0 = non.

1 = oui.

39- Quelle est la proportion de la journée durant laquelle le patient est en situation off ?

0 = aucune.

1 = 1 à 25% de la journée.

2 = 26 à 50% de la journée.

3 = 51 à 75% de la journée.

4 = 76 à 100% de la journée.

C- Autres complications

40- Le patient a-t-il de l'anorexie, des nausées, des vomissements ?

0 = non.

1 = oui.

41- Le patient a-t-il une hypotension orthostatique symptomatique ?

0 = non.

1 = oui.

V- Stade de Hoehn et Yahr

- Stade 1 = maladie unilatérale.

- Stade 1,5 = maladie unilatérale avec atteinte axiale.

- Stade 2 = maladie bilatérale sans trouble de l'équilibre.

- Stade 2,5 = maladie bilatérale légère avec rétablissement lors du test de la poussée.

- Stade 3 = maladie bilatérale légère à modérée, instabilité posturale, physiquement autonome.

- Stade 4 = handicap sévère, toujours capable de marcher ou de se tenir debout sans aide.

- Stade 5 = malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome.

VI- Echelle de Schwab et England

- 100% = totalement indépendant.

- 90% = indépendant mais plus lent.

- 80% = indépendant mais conscient de sa lenteur.

- 70% = pas tout à fait indépendant, 3 à 4 fois plus lent.

- 60% = partiellement dépendant.

- 50% = aidé dans 50% des activités.

- 40% = très dépendant.

- 30% = peu d'activités effectuées seul.

- 20% = ne fait rien seul, aide légèrement.

- 10% = alité, totalement dépendant.

- 0% = alité, troubles végétatifs.

**6.2 VOIES CANONIQUES DÉRÉGULÉES SUR LES DEUX PLATEFORMES DE
TRANSCRIPTOMIQUE**

6.2.1 PATIENTS SCA2 CÉRÉBELLEUX

MECANISMES MOLECULAIRES DES CANCERS		Fold-change Agilent	Fold-change Illumina
GENE			
ABL1	c-abl oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase	-2,248	-2,133
AKT2	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 2	-1,332	
APAF1	apoptotic peptidase activating factor 1	2,016	1,609
ARHGEF1	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 1	-1,333	
ARHGEF11	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 11	1,388	1,782
ARHGEF19	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 19	-1,347	
AURKA	aurora kinase A	1,435	
BCL2	B-cell CLL/lymphoma 2	-1,375	-15,415
BMPR1A	bone morphogenetic protein receptor, type IA	-1,639	
CAMK2D	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II delta	-1,323	
CASP10	caspase 10, apoptosis-related cysteine peptidase	1,41	
CDKN1B	cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (p27, Kip1)	-1,475	-1,435
CDKN2A	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (melanoma, p16, inhibits CDK4)	-1,851	
CRK	v-crck sarcoma virus CT10 oncogene homolog (avian)	1,681	1,629
CTNNB1	catenin (cadherin-associated protein), beta 1, 88kDa	-1,441	-27,679
CYCS	cytochrome c, somatic	-1,311	
E2F6	E2F transcription factor 6	1,715	
FADD	Fas (TNFRSF6)-associated via death domain	1,795	1,699
FASLG	Fas ligand (TNF superfamily, member 6)	2,043	
FBNP1	formin binding protein 1	-1,488	
FOXO1	forkhead box O1	-1,364	
FZD2	frizzled family receptor 2	1,537	2,536
FZD3	frizzled family receptor 3	-1,394	
GNA12	guanine nucleotide binding protein (G protein) alpha 12	-1,318	
GNAQ	guanine nucleotide binding protein (G protein), q polypeptide	1,306	
GRB2	growth factor receptor-bound protein 2	-1,431	
HHAT	hedgehog acyltransferase	-1,327	-8,171
MAP3K5	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 5	1,356	
MAPK14	mitogen-activated protein kinase 14	1,502	
NAIP	--	1,836	
PIK3CB	phosphoinositide-3-kinase, catalytic, beta polypeptide	1,335	
PIK3R1	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 1 (alpha)	-2,219	-3,667
PRKACB	protein kinase, cAMP-dependent, catalytic, beta	-1,861	-31,449
PRKAR2A	protein kinase, cAMP-dependent, regulatory, type II, alpha	-1,433	
PRKCE	protein kinase C, epsilon	-1,374	
PRKCH	protein kinase C, eta	-1,638	-1,303
PSEN1	presenilin 1	1,427	
PTK2	PTK2 protein tyrosine kinase 2	-2,562	
RALB	v-ral simian leukemia viral oncogene homolog B (ras related; GTP binding protein)	1,319	
RAP2B	RAP2B, member of RAS oncogene family	-1,311	
RAPGEF1	--	-1,326	
RB1	retinoblastoma 1	-1,578	
RBPJ	recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region	1,51	1,639
RHOF	ras homolog gene family, member F (in filopodia)	-1,321	
RHOH	ras homolog gene family, member H	-1,448	-1,753
RHOU	ras homolog gene family, member U	-1,757	
RRAS2	related RAS viral (r-ras) oncogene homolog 2	-1,99	-2,122
SIN3A	SIN3 homolog A, transcription regulator (yeast)	-1,365	
SMAD1	SMAD family member 1	1,419	3,301

SMAD3	SMAD family member 3	-1,465	
SMAD4	SMAD family member 4	1,337	1,357
SUFU	suppressor of fused homolog (Drosophila)	-1,354	

SIGNALISATION P53			
GENE		Fold-change Agilent	Fold-change Illumina
AKT2	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 2	-1,332	
APAF1	apoptotic peptidase activating factor 1	2,016	1,609
BCL2	B-cell CLL/lymphoma 2	-1,375	-15,415
CDKN2A	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (melanoma, p16, inhibits CDK4)	-1,851	
CSNK1D	casein kinase 1, delta	1,336	
DRAM1	DNA-damage regulated autophagy modulator 1	1,499	1,561
GSK3B	glycogen synthase kinase 3 beta	-1,529	
JMY	junction mediating and regulatory protein, p53 cofactor	-1,709	-2,627
MAPK14	mitogen-activated protein kinase 14	1,502	
MDM2	Mdm2 p53 binding protein homolog (mouse)	1,919	
MDM4	Mdm4 p53 binding protein homolog (mouse)	-1,318	
PIK3CB	phosphoinositide-3-kinase, catalytic, beta polypeptide	1,335	
PIK3R1	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 1 (alpha)	-2,219	-3,667
PIK3R4	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 4	1,413	
PLAGL1	pleiomorphic adenoma gene-like 1	1,436	
RB1	retinoblastoma 1	-1,578	

SIGNALISATION HMGB1			
GENE		Fold-change Agilent	Fold-change Illumina
DIRAS3	DIRAS family, GTP-binding RAS-like 3		24,06
IFNG	interferon, gamma		-3,592
IFNGR2	interferon gamma receptor 2 (interferon gamma transducer 1)		1,523
KAT2B	K(lysine) acetyltransferase 2B		-1,308
MAPK1	mitogen-activated protein kinase 1		1,381
MYST3	MYST histone acetyltransferase (monocytic leukemia) 3	-1,425	-1,304
PIK3R1	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 1 (alpha)	-2,219	-3,667
RHOH	ras homolog gene family, member H	-1,448	-1,753
RRAS2	related RAS viral (r-ras) oncogene homolog 2	-1,99	-2,122
RRAS	related RAS viral (r-ras) oncogene homolog		1,403
SERPINE1	serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1		2,564
TLR4	toll-like receptor 4	1,641	1,772
TNFRSF1A	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1A	1,67	1,972

SIGNALISATION 14-3-3			
GENE		Fold-change Agilent	Fold-change Illumina
CDKN1B	cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (p27, Kip1)	-1.475	-1.435
GSK3A	glycogen synthase kinase 3 alpha		-12.336
MAPK1	mitogen-activated protein kinase 1		1.381
PIK3R1	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 1 (alpha)	-2.219	-3.667
PLCB4	phospholipase C, beta 4		28.523
PLCG1	phospholipase C, gamma 1		-1.458
PRKCD	protein kinase C, delta		1.354
PRKCH	protein kinase C, eta	-1.638	-1.303

RRAS2	related RAS viral (r-ras) oncogene homolog 2	-1.990	-2.122
RRAS	related RAS viral (r-ras) oncogene homolog		1.403
SRC	v-src sarcoma (Schmidt-Ruppin A-2) viral oncogene homolog (avian)		1.367
TNFRSF1A	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1A	1.670	1.972
TUBB4Q	tubulin, beta polypeptide 4, member Q, pseudogene		-1.844
TUBG1	tubulin, gamma 1		1.545
YWHAH	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, eta polypeptide		1.357

SIGNALISATION P70S6K			
GENE		Fold-change Agilent	Fold-change Illumina
AKT2	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 2	-1.332	
CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha	-1.837	-1.734
CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta	-1.728	
GNAQ	guanine nucleotide binding protein (G protein), q polypeptide	1.306	
GRB2	growth factor receptor-bound protein 2	-1.431	
IL2RG	interleukin 2 receptor, gamma	-1.444	-1.310
MAPT	--	-1.847	
PIK3CB	phosphoinositide-3-kinase, catalytic, beta polypeptide	1.335	
PIK3R1	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 1 (alpha)	-2.219	-3.667
PLCH2	phospholipase C, eta 2	-1.456	
PLD1	phospholipase D1, phosphatidylcholine-specific	1.485	
PPP2R5C	protein phosphatase 2, regulatory subunit B', gamma	-1.948	-26.877
PRKCE	protein kinase C, epsilon	-1.374	
PRKCH	protein kinase C, eta	-1.638	-1.303
RRAS2	related RAS viral (r-ras) oncogene homolog 2	-1.990	-2.122
YWHAH	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, epsilon polypeptide	1.431	
YWHAG	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, gamma polypeptide	1.302	

SIGNALISATION GLIOME			
GENE		Fold-change Agilent	Fold-change Illumina
ABL1	c-abl oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase	-2,248	-2,133
AKT2	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 2	-1,332	
CAMK2D	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II delta	-1,323	
CDKN2A	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (melanoma, p16, inhibits CDK4)	-1,851	
E2F6	E2F transcription factor 6	1,715	
GRB2	growth factor receptor-bound protein 2	-1,431	
MDM2	Mdm2 p53 binding protein homolog (mouse)	1,919	
PDGFC	platelet derived growth factor C	1,470	
PIK3CB	phosphoinositide-3-kinase, catalytic, beta polypeptide	1,335	
PIK3R1	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 1 (alpha)	-2,219	-3,667
PIK3R4	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 4	1,413	
PRKCE	protein kinase C, epsilon	-1,374	
RB1	retinoblastoma 1	-1,578	
RRAS2	related RAS viral (r-ras) oncogene homolog 2	-1,990	-2,122
SIN3A	SIN3 homolog A, transcription regulator (yeast)	-1,365	

SIGNALISATION TREM1			
GENE		Fold-change Agilent	Fold-change Illumina

AKT2	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 2	-1,332	
GRB2	growth factor receptor-bound protein 2	-1,431	
IL6	interleukin 6 (interferon, beta 2)	-2,341	
MPO	myeloperoxidase	1,937	
NOD2	nucleotide-binding oligomerization domain containing 2	1,506	
TLR1	toll-like receptor 1	1,611	
TLR2	toll-like receptor 2	1,914	
TLR4	toll-like receptor 4	1,641	1,772
TLR5	toll-like receptor 5	1,523	2,092
TLR6	toll-like receptor 6	1,516	1,959

CYCLE CELLULAIRE: REGULATION G1/S			
GENE		Fold-change Agilent	Fold-change Illumina
ABL1	c-abl oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase	-2,248	-2,133
CDKN1B	cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (p27, Kip1)	-1,475	-1,435
CDKN2A	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (melanoma, p16, inhibits CDK4)	-1,851	
E2F6	E2F transcription factor 6	1,715	
GSK3B	glycogen synthase kinase 3 beta	-1,529	
HDAC4	histone deacetylase 4	1,530	
RB1	retinoblastoma 1	-1,578	
SIN3A	SIN3 homolog A, transcription regulator (yeast)	-1,365	
SMAD3	SMAD family member 3	-1,465	
SMAD4	SMAD family member 4	1,337	1,357

SIGNALISATION ERK/MAPK			
GENE		Fold-change Agilent	Fold-change Illumina
ATF2	activating transcription factor 2	1.303	
CREB5	cAMP responsive element binding protein 5	1.577	
CRK	v-crk sarcoma virus CT10 oncogene homolog (avian)	1.681	1.629
DUSP2	dual specificity phosphatase 2	-4.097	-3.134
DUSP6	dual specificity phosphatase 6	2.696	3.446
DUSP9	dual specificity phosphatase 9	1.311	
ETS1	v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1 (avian)	-1.521	
GRB2	growth factor receptor-bound protein 2	-1.431	
H3F3A/H3F3B	H3 histone, family 3B (H3.3B)	-1.525	-1.771
PIK3CB	phosphoinositide-3-kinase, catalytic, beta polypeptide	1.335	
PIK3R1	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 1 (alpha)	-2.219	-3.667
PLA2G4A	phospholipase A2, group IVA (cytosolic, calcium-dependent)	2.512	
PPP1R10	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 10	1.597	
PPP1R12A	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 12A	1.308	
PPP2R5C	protein phosphatase 2, regulatory subunit B', gamma	-1.948	-26.877
PRKACB	protein kinase, cAMP-dependent, catalytic, beta	-1.861	-31.449
PRKAR2A	protein kinase, cAMP-dependent, regulatory, type II, alpha	-1.433	
PRKCE	protein kinase C, epsilon	-1.374	
PTK2	PTK2 protein tyrosine kinase 2	-2.562	
RAPGEF1	--	-1.326	
RPS6KA5	ribosomal protein S6 kinase, 90kDa, polypeptide 5	1.495	
RRAS2	related RAS viral (r-ras) oncogene homolog 2	-1.990	-2.122
YWHAG	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, gamma polypeptide	1.302	

SIGNALISATION DEVELOPPEMENT MELANOCYTES			Fold- change Agilent	Fold- change Illumina
GENE				
ATF2	activating transcription factor 2		1,303	
BCL2	B-cell CLL/lymphoma 2		-1,375	-15,415
CREB5	cAMP responsive element binding protein 5		1,577	
CRK	v-crk sarcoma virus CT10 oncogene homolog (avian)		1,681	1,629
GRB2	growth factor receptor-bound protein 2		-1,431	
MITF	microphthalmia-associated transcription factor		1,355	
PIK3CB	phosphoinositide-3-kinase, catalytic, beta polypeptide		1,335	
PIK3R1	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 1 (alpha)		-2,219	-3,667
PIK3R4	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 4		1,413	
PRKACB	protein kinase, cAMP-dependent, catalytic, beta		-1,861	-31,449
PRKAR2A	protein kinase, cAMP-dependent, regulatory, type II, alpha		-1,433	
RPS6KA5	ribosomal protein S6 kinase, 90kDa, polypeptide 5		1,495	
RRAS2	related RAS viral (r-ras) oncogene homolog 2		-1,990	-2,122

PRODUCTION NO ET ROS DANS LES MACROPHAGES			Fold- change Agilent	Fold- change Illumina
GENE				
AKT2	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 2		-1,332	
FBNP1	formin binding protein 1		-1,488	
IFNGR1	interferon gamma receptor 1		1,393	
MAP3K5	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 5		1,356	
MAP3K6	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 6		1,396	1,361
MAPK14	mitogen-activated protein kinase 14		1,502	
MPO	myeloperoxidase		1,937	
PIK3CB	phosphoinositide-3-kinase, catalytic, beta polypeptide		1,335	
PIK3R1	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 1 (alpha)		-2,219	-3,667
PIK3R4	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 4		1,413	
PPP1R10	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 10		1,597	
PPP1R12A	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 12A		1,308	
PPP2R5E	protein phosphatase 2, regulatory subunit B', epsilon isoform		-1,355	
PRKCE	protein kinase C, epsilon		-1,374	
RHOF	ras homolog gene family, member F (in filopodia)		-1,321	
RHOH	ras homolog gene family, member H		-1,448	-1,753
RHOU	ras homolog gene family, member U		-1,757	
TLR2	toll-like receptor 2		1,914	
TLR4	toll-like receptor 4		1,641	1,772
TNFRSF1A	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1A		1,670	1,972

SIGNALISATION NOTCH			Fold- change Agilent	Fold- change Illumina
GENE				
ADAM17	ADAM metallopeptidase domain 17		1,517	
LFNG	LFNG O-fucosylpeptide 3-beta-N-acetylglucosaminyltransferase		1,670	1,721
MAML1	mastermind-like 1 (Drosophila)		1,406	
NOTCH4	notch 4		1,548	2,491
NUMB	numb homolog (Drosophila)		1,325	1,319
PSEN1	presenilin 1		1,427	
RBPJ	recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region		1,467	1,639

SIGNALISATION LYMPHOCYTAIRE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE			Fold- change Agilent	Fold- change Illumina
GENE				
CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha		-1,837	-1,734
CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta		-1,728	
FASLG	Fas ligand (TNF superfamily, member 6)		2,043	
HLA-DOB	major histocompatibility complex, class II, DO beta		-1,652	
IL6	interleukin 6 (interferon, beta 2)		-2,341	
TLR1	toll-like receptor 1		1,611	
TLR2	toll-like receptor 2		1,914	
TLR4	toll-like receptor 4		1,641	1,772
TLR5	toll-like receptor 5		1,523	2,092
TLR6	toll-like receptor 6		1,516	1,959
TNFRSF13B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 13B		-1,986	
TNFRSF13C	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 13C		-2,155	

6.2.2 PATIENTS SCA2 PARKINSONIENS

SIGNALISATION ERK5			Fold- change Agilent	Fold- change Illumina
GENE				
GNA12	guanine nucleotide binding protein (G protein) alpha 12		-1,326	-1,507
GNAQ	guanine nucleotide binding protein (G protein), q polypeptide		-1,317	
LOC729991-				
MEF2B	MEF2BNB-MEF2B readthrough		1,567	
MRAS	muscle RAS oncogene homolog		1,482	
MYC	v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog (avian)		1,386	
RPS6KA5	ribosomal protein S6 kinase, 90kDa, polypeptide 5		1,823	
WNK1	WNK lysine deficient protein kinase 1		-1,317	
YWHAE	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, epsilon polypeptide		-1,439	
YWHAH	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, eta polypeptide		-1,478	

SIGNALISATION DHA			Fold- change Agilent	Fold- change Illumina
GENE				
BCL2	B-cell CLL/lymphoma 2		2,204	
BCL2L1	BCL2-like 1		-1,484	-1,737
BIK	BCL2-interacting killer (apoptosis-inducing)		-1,334	
PIK3R1	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 1 (alpha)		1,404	
PIK3R6	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 6		-1,421	
SERPINF1	serpin peptidase inhibitor, clade F (alpha-2 antiplasmin, pigment epithelium derived factor), member 1		1,409	

6.3 TABLEAUX DESCRIPTIFS DES GÈNES IMPLIQUÉS DANS LES VOIES ÉTUDIÉES, COMPARANT LEUR EXPRESSION CHEZ LES PATIENTS SCA2P ET SCA2C.

GENES DES VOIES LIEES A L'IMMUNITE ET L'INFLAMMATION DEREGULEES CHEZ LES PATIENTS SCA2C					
gène		SCA2p		SCA2c	
		FC Agilent	FC Illumina	FC Agilent	FC Illumina
ABL1	c-abl oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase			-2,248	-2,133
AKT2	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 2			-1,332	
ATF2	activating transcription factor 2			1,303	
ATF4	activating transcription factor 4 (tax-responsive enhancer element B67)				-1,538
BCL10	B-cell CLL/lymphoma 10			1,385	
BLK	B lymphoid tyrosine kinase			-2,308	-2,076
CAMK2D	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II delta			-1,323	
CAT	catalase				1,351
CD3D	CD3d molecule, delta (CD3-TCR complex)			-1,336	
CD3E	CD3e molecule, epsilon (CD3-TCR complex)			-1,602	
CD3G	CD3g molecule, gamma (CD3-TCR complex)			-1,395	
CD79A	CD79a molecule, immunoglobulin-associated alpha			-1,837	-1,734
CD79B	CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta			-1,728	
CD81	CD81 molecule			-1,502	
CD86	CD86 molecule				1,592
CIITA	class II, major histocompatibility complex, transactivator			-1,307	
CR2	complement component (3d/Epstein Barr virus) receptor 2				-1,484
CREM	cAMP responsive element modulator			-1,383	
DAPP1	dual adaptor of phosphotyrosine and 3-phosphoinositides			1,522	
DIRAS3	DIRAS family, GTP-binding RAS-like 3				24,060
FASLG	Fas ligand (TNF superfamily, member 6)			2,043	
FCER2	Fc fragment of IgE, low affinity II, receptor for (CD23)			-1,438	
FNBP1	formin binding protein 1			-1,488	
FYN	FYN oncogene related to SRC, FGR, YES				-1,525
GRB2	growth factor receptor-bound protein 2			-1,431	
HLA-DOB	major histocompatibility complex, class II, DO beta		-1,712	-1,652	
IFNG	interferon, gamma				-3,592
IFNGR1	interferon gamma receptor 1			1,393	
IFNGR2	interferon gamma receptor 2 (interferon gamma transducer 1)				1,523
IGHA1	immunoglobulin heavy constant alpha 1	-3,081		-2,612	
IGHG1	immunoglobulin heavy constant gamma 1 (G1m marker)	-2,501		-2,762	
IGKC	immunoglobulin kappa constant	-2,337		-2,555	
IGLL1/IGLL5	immunoglobulin lambda-like polypeptide 1			-2,937	-2,220
IL10RA	interleukin 10 receptor, alpha			-1,322	
IL10RB	interleukin 10 receptor, beta		1,381		1,455
IL12A	interleukin 12A (natural killer cell stimulatory factor 1, cytotoxic lymphocyte maturation factor 1, p35)				-57,729
IL12RB1	interleukin 12 receptor, beta 1		1,407		-1,414
IL13RA1	interleukin 13 receptor, alpha 1			1,642	1,616
IL18	interleukin 18 (interferon-gamma-inducing factor)				-1,302
IL1F8	interleukin 1 family, member 8 (eta)		2,597		13,696
IL23A	interleukin 23, alpha subunit p19				-2,396
IL2RG	interleukin 2 receptor, gamma			-1,444	-1,310
IL6	interleukin 6 (interferon, beta 2)			-2,341	

IL6R	interleukin 6 receptor		1,356	2,054
IL7R	interleukin 7 receptor		1,377	
IRAK3	interleukin-1 receptor-associated kinase 3		1,390	1,537
IRF8	interferon regulatory factor 8			1,325
ITGA5	integrin, alpha 5 (fibronectin receptor, alpha polypeptide)			1,394
ITPR3	inositol 1,4,5-triphosphate receptor, type 3		-1,432	
KAT2B	K(lysine) acetyltransferase 2B			-1,308
MAP3K5	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 5		1,356	
MAP3K6	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 6		1,396	1,361
MAP4K1	mitogen-activated protein kinase kinase kinase kinase 1		-1,520	
MAPK1	mitogen-activated protein kinase 1			1,381
MAPK14	mitogen-activated protein kinase 14		1,502	
MPO	myeloperoxidase		1,937	
MYST3	MYST histone acetyltransferase (monocytic leukemia) 3		-1,425	-1,304
MYST4	MYST histone acetyltransferase (monocytic leukemia) 4	1,753	-1,444	
NFATC2	nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic, calcineurin-dependent 2	1,933	-1,572	
NFATC3	nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic, calcineurin-dependent 3			-2,034
NOD2	nucleotide-binding oligomerization domain containing 2		1,506	
PIK3CB	phosphoinositide-3-kinase, catalytic, beta polypeptide		1,335	
PIK3R1	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 1 (alpha)	1,404	-2,219	-3,667
PIK3R4	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 4		1,413	
PLCB4	phospholipase C, beta 4			28,523
PLCG1	phospholipase C, gamma 1			-1,458
PLCH2	phospholipase C, eta 2		-1,456	
PLCL1	phospholipase C-like 1		-1,613	
PPARA	peroxisome proliferator-activated receptor alpha			-29,391
PPP1R10	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 10		1,597	
PPP1R12A	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 12A		1,308	
PPP1R14D	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 14D			10,157
PPP1R3D	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 3D			1,732
PPP2R2A	protein phosphatase 2, regulatory subunit B, alpha			1,435
PPP2R5C	protein phosphatase 2, regulatory subunit B', gamma			-26,877
PPP2R5E	protein phosphatase 2, regulatory subunit B', epsilon isoform	-1,335	-1,355	
PPP3CC	protein phosphatase 3, catalytic subunit, gamma isozyme		-1,557	-1,414
PRKCD	protein kinase C, delta	16,901		1,354
PRKCE	protein kinase C, epsilon		-1,374	
PRKCH	protein kinase C, eta			-1,303
RHOF	ras homolog gene family, member F (in filopodia)	-1,631	-1,321	
RHOH	ras homolog gene family, member H		-1,448	-1,753
RHOU	ras homolog gene family, member U		-1,757	
RRAS	related RAS viral (r-ras) oncogene homolog			1,403
RRAS2	related RAS viral (r-ras) oncogene homolog 2		-1,990	-2,122
SERPINE1	serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1			2,564
SOCS1	suppressor of cytokine signaling 1		-1,694	
SP1	Sp1 transcription factor		1,453	
TIRAP	toll-interleukin 1 receptor (TIR) domain containing adaptor protein			1,400
TLR1	toll-like receptor 1		1,611	
TLR2	toll-like receptor 2		1,914	
TLR4	toll-like receptor 4		1,641	1,772
TLR5	toll-like receptor 5		1,523	2,092
TLR6	toll-like receptor 6		1,516	1,959
TLR7	toll-like receptor 7			2,020

TLR8	toll-like receptor 8			2,135
TNFRSF13B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 13B			-1,986
TNFRSF13C	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 13C			-2,155
TNFRSF1A	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1A			1,670 1,972

Tableau 22: Gènes des voies liées à l'immunité et à l'inflammation dérégulées chez les patients SCA2c, avec leur variation d'expression chez les patients SCA2p et SCA2c.

FC : fold change

GENES DES VOIES LIEES A L'IMMUNITE ET L'INFLAMMATION DEREGULEES CHEZ LES PATIENTS SCA2P					
gène		SCA2p		SCA2c	
		FC Agilent	FC Illumina	FC Agilent	FC Illumina
ACTC1	actin, alpha, cardiac muscle 1	2,105			
ACTN1	actinin, alpha 1	-1,765			
BTK	Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase	-1,387			
CDC42	cell division cycle 42 (GTP binding protein, 25kDa)	1,472			
CLDN11	claudin 11	1,523			
CLDN18	claudin 18		-20,423		
CLDN3	claudin 3	1,446			
CLDN7	claudin 7		-2,304		
CLDN9	claudin 9	1,488			
CTNNB1	catenin (cadherin-associated protein), beta 1, 88kDa	-1,425			-27,679
F11R	F11 receptor		-2,787		
FCGR3B	Fc fragment of IgG, low affinity IIIb, receptor (CD16b)		-1,785		
GNAI1	guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha inhibiting activity polypeptide 1		-9,004		
GRLF1	glucocorticoid receptor DNA binding factor 1	1,856		-1,345	
JAM3	junctional adhesion molecule 3	-2,313			
KIR2DL2	killer cell immunoglobulin-like receptor, two domains, long cytoplasmic tail, 2		-18,411		
KIR2DL3	killer cell immunoglobulin-like receptor, two domains, long cytoplasmic tail, 1	2,374			
KIR2DL4	killer cell immunoglobulin-like receptor, two domains, long cytoplasmic tail, 4	2,331			
KIR2DL5A	killer cell immunoglobulin-like receptor, two domains, long cytoplasmic tail, 5A		2,717		
KLRC1	killer cell lectin-like receptor subfamily C, member 1	1,476			
KLRK1	killer cell lectin-like receptor subfamily K, member 1	1,436			
MLLT4	myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia (trithorax homolog, Drosophila); translocated to, 4	-1,624			16,241
MMP16	matrix metalloproteinase 16 (membrane-inserted)		-22,166		
MMP17	matrix metalloproteinase 17 (membrane-inserted)	1,731			
MMP19	matrix metalloproteinase 19	1,533			
MMP25	matrix metalloproteinase 25	-2,170	-2,438		
MMP9	matrix metalloproteinase 9 (gelatinase B, 92kDa gelatinase, 92kDa type IV collagenase)	-2,679			
MRAS	muscle RAS oncogene homolog	1,482			
MSN	moesin	1,431			
NCR1	natural cytotoxicity triggering receptor 1	1,639			
PAK4	p21 protein (Cdc42/Rac)-activated kinase 4	1,552			

PIK3CG	phosphoinositide-3-kinase, catalytic, gamma polypeptide		1,725		
PIK3R1	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 1 (alpha)	1,404		-2,219	-3,667
PIK3R6	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 6	-1,421			
PRKCD	protein kinase C, delta		16,901		1,354
PRKCG	protein kinase C, gamma		-22,903		
RASSF5	Ras association (RalGDS/AF-6) domain family member 5	1,418			-1,546
SH3BP2	SH3-domain binding protein 2	1,317			
SPN	sialophorin	1,860	1,379		
SRC	v-src sarcoma (Schmidt-Ruppin A-2) viral oncogene homolog (avian)			-1,471	1,367
THY1	Thy-1 cell surface antigen	1,830			
VAV3	vav 3 guanine nucleotide exchange factor	1,924			
WIPF1	WAS/WASL interacting protein family, member 1			-11,130	

Tableau 23 : Gènes des voies liées à l'immunité et à l'inflammation dérégulées chez les patients SCA2p, avec leur variation d'expression chez les patients SCA2p et SCA2c.

FC : fold change

SIGNALISATION P53			
Gène	Fonction de la protéine	SCA2p	SCA2c
AKT2 (v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 2)	Kinase. Oncogène. Médiateur de la voie PI3K. Rôle dans la survie cellulaire, la signalisation de l'insuline, l'angiogenèse et la tumorigenèse. Favorise la prolifération astrocytaire (Endersby et al.). Son inhibition entraîne la mort cellulaire par autophagie de la mitochondrie (mitophagie)(Santi et al.). Rôle dans la conformation du cytosquelette d'actine (Chin et al.).		-/-
APAF1	proapoptotique		+/+
BAI1 (brain-specific angiogenesis inhibitor 1)	Inhibiteur angiogenèse, notamment dans le cerveau. Expression induite par p53		0/+
BAX (BCL2-associated X protein)	Activateur de l'apoptose, régulé par p53, impliqué dans l'apoptose médiée par p53	0/-	
BBC3 (BCL2 binding component 3)	Médiateur de l'apoptose	0/-	
BCL2	antiapoptotique	+/-	-/-
BCL2L1	antiapoptotique	-/-	
CCNK (cyclin K)	Régulation de la transcription	+/0	
CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A)	Inhibiteur CDK4 et stabilisateur p53, globalement rôle supresseur de tumeur. Peut induire l'arrêt du cycle cellulaire en G1 et G2, proapoptotique. Sa surexpression est impliquée dans la sénescence, notamment diminue la neurogénèse.(Molofsky et al., 2006)		-/+
CSNK1D (casein kinase 1, delta)	Réplication et réparation de l'ADN		+/0
CTNNB1 (catenin (cadherin-associated protein), beta 1)	Participe aux jonctions adhérentes et à l'ancrage du cytosquelette d'actine. Impliquée dans la transduction du signal par la voie WNT. Dans le noyau, impliquée dans la régulation de la transcription.	-/-	
DRAM1 (DNA-damage)	Inducteur de l'autophagie dans l'apoptose médiée par p53		+/+

regulated autophagy modulator 1)			
E2F1 (E2F transcription factor 1)	Contrôle de la prolifération du cycle cellulaire. Impliqué dans la prolifération cellulaire et l'apoptose		0/-
GRB2 (growth factor receptor-bound protein 2)	Se lie à l'EGFR et au PDGFR. Diminue la survie cellulaire dans certaines leucémies, facteur de risque génétique dans la schizophrénie (Sun et al.). Intervient dans la signalisation Ras/ERK. Se lie à AKT (Tari et al., 2001). Active la voie Ras/Raf/MEK/MAPK		0/-
HIPK2 (homeodomain interacting protein kinase 2)	Inhibe la croissance cellulaire et favorise l'apoptose. Impliqué dans l'activation transcriptionnelle de p53 et p73. Active JNK en réponse au TGFβ. Phosphoryle le facteur antiapoptotique CTBP1 et entraîne sa dégradation par le protéasome.		0/-
JMY (junction mediating and regulatory protein, p53 cofactor)	Augmente activité p53 et favorise polymérisation de l'actine.		-/-
KAT2B (K(lysine) acetyltransferase 2B)	Favorise la transcription		0/-
MAPK14	Activé par le stress environnemental et des cytokines pro-inflammatoires. Phosphoryle des régulateurs de la transcription (ATF2, MEF2C, MAX), du cycle cellulaire (CDC25B), p53, et d'autres kinases (MAPKAPK2, MAPKAPK5).		+/-
MDM2 (Mdm2 p53 binding protein homolog (mouse))	Inhibiteur de l'apoptose. E3 ubiquitine ligase qui entraîne la dégradation de p53, RB1 et DAXX par le protéasome. Participe à la stabilisation de p53 dans le complexe TRIM28/KAP1-MDM2-p53/TP53, et à la réponse à la dégradation de l'ADN par le complexe TRIM28/KAP1-ERBB4-MDM2.		+/0
MDM4 (Mdm4 p53 binding protein homolog (mouse))	Inhibe l'apoptose médiée par p53 et p73. Inhibe la dégradation de MDM2		-/0
MED1 (mediator complex subunit 1)	Impliqué dans la régulation de la transcription des gènes dépendant de la RNAPolymérase II. Régule l'apoptose dépendant de p53.	0/+	
PIK3CB	Sous unité PI3K		+/0
PIK3CG (phosphoinositide-3-kinase, catalytic, gamma polypeptide)	Favorise l'assemblage des jonctions adhérentes, rôle dans le contrôle de la cytotoxicité des cellules NK.	0/+	
PIK3R1	Sous-unité de PIK3, intervient dans la mobilité cellulaire (Dawes et al., 2007), la prolifération et la survie cellulaire, la dégranulation, le trafic vésiculaire. Nécessaire à la captation du glucose et la formation du glycogène stimulés par l'insuline. PI3K active AKT/mTOR.	+/-	-/-
PIK3R4 (phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 4)	Sous-unité de PIK3.		+/0
PIK3R6 (phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 6)	Sous-unité PIK3	-/0	
PLAGL1 (pleiomorphic adenoma gene-like 1)	Activateur de la transcription, supresseur de tumeur.		+/0
PML (promyelocytic)	Suppresseur de tumeur, régulateur de la transcription	0/+	0/-

leukemia)			
RB1 (retinoblastoma 1)	Gene supresseur de tumeur, régulateur negatif du cycle cellulaire. Maintient la structure de la chromatine.		-/0
SCO2 (SCO cytochrome oxidase deficiant homolog 2 (yeast))	Chaperone du cuivre pour COX2	0/+	
TP53	Supresseur de tumeur. Induit l'arrêt du cycle cellulaire ou l'apoptose	+/0	
TP53INP1 (tumor protein p53 inducible nuclear protein 1)	Favorise l'apoptose		0/-
TP73 (tumor protein p73)	Participe à l'apoptose en réponse aux dommages de l'ARN	+/0	

Tableau 24: Gènes intervenant dans la signalisation p53 ayant une expression modifiée.

+ : augmentation de l'expression, - : diminution de l'expression, 0 : non significativement dérégulé. Les résultats sont donnés ainsi : dérégulation sur Agilent/sur Illumina.

ORGANISATION DU CYTOSQUELETTE ET GUIDAGE AXONAL			
gène	Fonction de la protéine	SCA2p	SCA2c
ABL1 (c-abl oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase)	Protooncogène, rôle dans la croissance, différenciation, survie, adhésion cellulaires, dans la réponse au stress oxydatif et génotoxique, migration cellulaire et organisation du cytosquelette d'actine.		-/-
ACTC1 (actin, alpha, cardiac muscle 1)		+/-	
ACTN1 (actinin alpha 1)	Lie l'actine à la membrane dans les cellules non musculaires	-/-	
ACTR2 (actin-related protein 2 homolog (yeast))	Homologue de Arp2. le complexe Arp2/3 intervient dans le développement axonal (Kessels et al.). Intervient dans la mobilisation cellulaire, dans la polymérisation de l'actine, la formation de lamellipodes.	+/0	
ADAM28 (ADAM metallopeptidase domain 28)	Les proteins ADAM ont un rôle dans les processus impliquant des interactions cellule/matrice ou cellule/cellule, notamment la neurogenèse.	-/-	-/-
ANK1 (ankyrin1)	Protéine de liaison de la membrane au cytosquelette (érythrocytes, myocytes)	-/-	
APC2 (adenomatosis polyposis coli 2)	Organisation de l'actine (nécessite localisation au cortex de la cellule) chez la drosophile (Zhou et al.). Entraîne la dégradation de CTNNB1.	+/-	
ARHGEF11 (Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 11)	Rho GTPase, pourrait activer GNA12 et GNA13. La protéine murine a un role dans la reorganisation du cytosquelette d'actine et sa surexpression entraîne la formation de filipodes.	+/-	+/+
BAIAP2 (BAI1-associated protein 2) = IRSP53 (Insulin receptor substrate p53)	Se lie et est activé par CDC42 et RAC1. Rôle dans la réorganisation du squelette d'actine et la croissance de neurites.	+/0	
CDC42 (cell division cycle 42)	GTPase de la famille Rho associée à la membrane, favorise la polymérisation de l'actine par liaison à N-WASP (Neural	+/-	

	Wiskott-Aldrich syndrome protein), qui active ensuite le complexe Arp2/3. Interagit avec APC. Favorise la formation de filipodes.		
CDC42EP1 (CDC42 effector protein (Rho GTPase binding) 1)	Effecteur CDC42, participe à l'organisation du cytosquelette d'actine (Hirsch et al., 2001).	+/-	
CDC42EP4 (CDC42 effector protein (Rho GTPase binding) 4)	Effecteur CDC42, participe à l'organisation du cytosquelette d'actine. Impliqué dans le changement de conformation cellulaire? Lorsqu'il est surexprimé dans les fibroblastes, induit la formation de pseudopodes (Hirsch et al., 2001)	+/0	
CRK (v-crk sarcoma virus CT10 oncogene homolog (avian))	Réorganisation du cytosquelette d'actine, augmente le potentiel invasif des tumeurs. Médiateur de l'activation de MAPK8 induite par l'attachement, et de la mobilité cellulaire dépendante de Rac. Impliqué dans la phagocytose des cellules apoptotiques et la mobilité cellulaire par ses interactions avec DOCK1 et DOCK4	+/+	
CXCR4 (chemokine (C-X-C motif) receptor 4)	Récepteur de CXCL12/SDF-1 (stromal cell-derived factor-1) qui augmente le Ca intracellulaire et active MAPK1/MAPK3. Récepteur de l'ubiquitine extracellulaire. Pourrait être impliqué dans le développement du cervelet et la survie des neurones hippocampaux.	-/-	
DPYSL2 (dihydropyrimidinase-like 2)	Nécessaire à la signalisation des sémaphorines de classe 3, rôle dans le remodelage du cytosquelette, le guidage des axones, la migration cellulaire	+/+	
EPHA4 (EPH receptor A4)	Récepteur à l'éphrine, famille des tyrosine kinases. Impliqué dans le développement du système nerveux central.	-/-	
FGD1 (FYVE, RhoGEF and PH domain containing 1)	Active CDC42, rôle dans la régulation du cytosquelette d'actine et dans la forme de la cellule. Active la voie SAPK/JNK1, rôle dans le développement. Favorise l'export de protéines cargo du Golgi (Egorov et al., 2009)	+/-	
FGF3 (fibroblast growth factor 3)	Mitogène, favorise la survie cellulaire. Rôle dans le développement, la croissance cellulaire, la morphogénèse, la réparation tissulaire, la croissance et l'invasion tumorale. Régulerait la polarité cellulaire (Shi et al., 2009)	+/+	
FNBP1L = Toca-1	Interagit avec CDC42 et WASP-N, favorise la nucléation de l'actine, l'endocytose et la mobilité des vésicules (Bu et al.), le potentiel invasif	-/-	+/+
FZD9 (frizzled homolog 9 (Drosophila))	Récepteur de Wnt exprimé dans le cerveau	+/+	
GNA12 (guanine nucleotide binding protein (G protein) alpha 12)	Active Rho. Rôle dans la migration neuronale, stoppe au bon endroit les neurones corticaux et les cellules de Purkinje. Stimule la formation de fibres de stress. Favorise l'apoptose, active JNK par les voies MAPK (ce qui inhibe BCL2) (Juneja et al., 2009).	-/-	-/-
GNG13 (guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 13)	Sous-unité d'une protéine G exprimée dans les tissus neuronaux	+/-	
GRLF1 (glucocorticoid receptor DNA binding factor 1)= ARHGAP35	Réprime la transcription du récepteur aux glucocorticoïdes. Son niveau d'expression est régulé par les glucocorticoïdes. La diminution de son expression favorise la cytokinésie lors de la division cellulaire (Manchinelly et al., ; Tomar et al., 2009)	+/-	-/-
GSN (gelsolin)	Participe à l'assemblage / désassemblage de l'actine. Des mutations provoquent l'amyloïdose familiale finnoise	-/-	
IQGAP2 (IQ motif containing GTPase activating protein 2)	Effecteur de CDC42. Régulation de la morphologie et de la motilité cellulaires.	+/-	

ITSN1(intersectin 1)	Protein associée à la membrane cytoplasmique, lien indirect entre le trafic de la membrane endocytaire et l'assemblage d'actine. L'isoforme 1 pourrait être impliquée dans le recyclage des vésicules synaptiques spécifiques du cerveau.		+/0
KLK (kallikrein)	sérine protease, clive ponts Met-Lys et Arg-Ser du kininogène pour libérer la Lys-bradykinine	+/-	0/+
MAP2K7 (mitogen-activated protein kinase kinase 7)	Impliquée dans la réponse cellulaire aux cytokines proinflammatoires et au stress environnemental. Active MAPK8/JNK1, MAPK9/JNK2 et MAPK10/JNK3, phosphorylée et activée par des MAP kinase kinase kinases (MAP3K1/MEKK1, MAP3K2/MEKK2, MAP3K3/MEKK5, et MAP4K2/GCK).	+/0	
MRAS (muscle RAS oncogene homolog)	Favorise la prolifération cellulaire, favorise la différenciation neuronale (Kimmelman et al., 2002)	+/-	
MSN (moesin)	Relie le cytosquelette d'actine à la membrane. Role dans la reconnaissance cellule-cellule et dans la mobilité cellulaire.	+/0	
PAK4 (p21 protein (Cdc42/Rac)-activated kinase)	Effecteur de CDC42, rôle dans la formation des filopodes et la reorganization du cytosquelette d'actine. Active la voie de signalisation JNK.	+/-	
PDGFD (platelet derived growth factor D)	Mitogène, rôle dans la réparation tissulaire, le développement, l'angiogenèse., la tumorigenèse, l'invasion. Active l'activité kinase intracellulaire (MAPK, P I3K, PCKgamma)	+/+	
PIK3R1 (phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 1 (alpha))	Sous-unité de PIK3, intervient dans la mobilité cellulaire (Dawes et al., 2007), la prolifération et la survie cellulaire, la dégranulation, le trafic vésiculaire. Nécessaire à la captation du glucose et la formation du glycogène stimulés par l'insuline.	+/-	-/-
PIP5K1C (phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase, type I, gamma)	Rôle dans l'endocytose et la migration cellulaire. Médiateur de la réorganisation des filaments d'actine dépendant de RAC1. Downrégulé par EXH2. Augmente PIP2 et ainsi le relargage intracellulaire de Ca, favorisant la différenciation neuronale (Yu et al.). PIP2 intervient dans la mobilité cellulaire (Dawes et al., 2007)	+/-	
PLXNC1(plexin C1)	Récepteur transmembranaire des séphorines, qui régulent le guidage axonal, la mobilité et la migration cellulaire et la réponse immunitaire. La plexine C1 et son ligand régulent l'adhésion des mélanocytes.	+/0	+/+
PPP3CC (protein phosphatase 3, catalytic subunit, gamma isozyme)	Phosphatase stimulée par la calmoduline calcium-dépendante. Rôle dans l'activation de la calcineurine		-/-
PRKCH	Rôle antiapoptotique par inhibition de l'activité JNK dans des cellules MCF-7 (adénocarcinome mammaire). (Rotem-Dai et al., 2009)	+/0	-/-
RRAS2 (related RAS viral (r-ras) oncogene homolog 2)	Inhibe la prolifération cellulaire. Favorise la mobilité cellulaire.		-/-
RTN4RL2 (reticulon 4 receptor-like 2)	Possible role dans la regulation de la regeneration axonale et la plasticité du système nerveux central adulte.	+/+	
SLIT3 (slit homolog (Drosophila))	Activité chimiotactique dans la migration cellulaire	+/0	+/-
VAV3 = vav 3 guanine nucleotide exchange factor (GEF famille Rho)	Rôle dans le réarrangement du cytosquelette, la modulation de la transcription, l'angiogénèse.	+/-	

Tableau 25: Gènes intervenant dans l'organisation du cytosquelette d'actine et le guidage axonal ayant une expression modifiée chez les patients SCA2.

+ : augmentation de l'expression, - : diminution de l'expression, 0 : non significativement dérégulé. Le résultat dans la seconde colonne est donné ainsi : dérégulation sur Agilent/sur Illumina.

gène	Fonction de la protéine	SCA2p	SCA2c
SIGNALISATION DE LA SLA			
CAPN5 (calpain 5)	Calcium dépendante, fonction dans l'attachement du cytosquelette à la membrane lors de la mobilité cellulaire, intervient dans les voies de transduction du signal, le cycle cellulaire, la régulation de l'expression des gènes, l'apoptose. Impliquée dans la potentialisation à long terme.	+/+	0/0
GRIN1 (glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 1)	sous-unité des récepteurs NMDA. Rôle dans la plasticité synaptique, la synaptogenèse, les mécanismes d'apprentissage et de la mémoire, l'excitotoxicité	+/-	0/+
GRIN2D (glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2D)	sous-unité des récepteurs NMDA	+/-	
CACNA1C (calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit)	sous-unité canal calcique voltage-dépendant	+/-	
CACNA1A (calcium channel, voltage-dependent, P/Q type, alpha 1A subunit)	sous-unité canal calcique voltage-dépendant. Exprimée surtout dans les tissus neuronaux, associée à l'ataxie épisodique de type 2 et à la migraine hémiplégique familiale.	+/-	
CCS (copper chaperone for superoxide dismutase)	délivre le cuivre à SOD1 (copper zinc superoxide dismutase)	-/0	
CACNA1E (calcium channel, voltage-dependent, R type, alpha 1E subunit)	sous-unité canal calcique voltage-dépendant	+/-	
NEFM (neurofilament, medium polypeptide)	maintien du calibre des neurones, rôle dans le transport vers les axones et les dendrites. Biomarqueur de lésions neuronales.	+/-	
TP53		+/0	
PGF	Homologue VEGF	+/-	
VEGFA	Agit sur les cellules endothéliales, augmente la perméabilité vasculaire, induit l'angiogenèse, la vasculogenèse et la croissance des cellules endothéliales, favorise la migration cellulaire et inhibe l'apoptose.	+/-	
BCL2	antiapoptotique	+/-	-/-
BCL2L1	antiapoptotique	-/-	
BCL2L2	antiapoptotique	-/-	
PIK3R1	Sous-unité de PIK3, intervient dans la mobilité cellulaire [92], la prolifération et la survie cellulaire, la dégranulation, le trafic vésiculaire. Nécessaire à la captation du glucose et la	+/-	-/-

formation du glycogène stimulés par l'insuline. PI3K active AKT/mTOR.		
SIGNALISATION DE HIF1 alpha		
SLC2A5 (solute carrier family 2 facilitated glucose/fructose transporter member 5)	Transporteur de fructose	-/-
CREBBP (CREB binding protein)	coactivateur de la transcription. Rôle dans le développement et le contrôle de la croissance cellulaire.	+/0
LDHC (lactate déshydrogénase C)	catalyse conversion lactate en pyruvate dans la glycolyse anaérobie	+/+
SLC2A3 (solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 3)	Transporteur de glucose neuronal	+/0
MMP25 (matrix metallopeptidase)	Destruction de la matrice extracellulaire	-/-
MMP17	Destruction de la matrice extracellulaire	+/+
MMP9	Destruction de la matrice extracellulaire	-/-
MMP19	Destruction de la matrice extracellulaire	+/+
MRAS	Favorise la prolifération cellulaire, favorise la différenciation neuronale [234]	+/-
Et les gènes présents dans la voie de signalisation de la SLA : PIK3R1, TP53, PGF, VEGFA		
SIGNALISATION DU VEGF		
YWHAE (tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, epsilon polypeptide)	Famille des protéines 14-3-3, impliqué dans la prolifération cellulaire, la survie, l'apoptose, les voies de signalization du stress, augmente l'activité des Raf kinases, antagonise l'activité de protéines entraînant la mort cellulaire et la sénescence. Interagit avec PCK	-/0 +/-
FLT4 (fms-related tyrosine kinase 4)	code pour VEGFR3	+/-
ACTC1	actine	+/-
ACTN1	Lie l'actine à la membrane dans les cellules non musculaires	-/-
Et les gènes présents dans les voies de la SLA et de HIF1 : PGF, VEGFA, BCL2, BCL2L1, MRAS, PIK3R1		

Tableau 26: gènes intervenant dans les voies de signalisation de la SLA, du VEGF et de HIF1alpha ayant une expression modifiée chez les patients SCA2.

+ : augmentation de l'expression, - : diminution de l'expression, 0 : non significativement dérégulé. Le résultat dans la seconde colonne est donné ainsi : dérégulation sur Agilent/sur Illumina.

SIGNALISATION DU CANCER			
gène	fonction	SCA2p	SCA2c
ABL1 (c-abl oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase)	Protooncogène, rôle dans la croissance, différenciation, survie, adhésion cellulaires, dans la réponse au stress oxydatif et génotoxique, migration cellulaire et organisation du cytosquelette		-/-

		d'actine.		
AKT2	(v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 2)	Kinase. Oncogène. Médiateur de la voie PI3K. Rôle dans la survie cellulaire, la signalisation de l'insuline, l'angiogenèse et la tumorigenèse. Favorise la prolifération astrocytaire (Endersby et al.). Son inhibition entraîne la mort cellulaire par autophagie de la mitochondrie (mitophagie)(Santi et al.). Rôle dans la conformation du cytosquelette d'actine (Chin et al.).	-/-	
APAF1		Initiation de l'apoptose	+/+	
ARHGEF1	((Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 1)	Activateur de la voie Rho par GNA12, GNA13 et l'angiotensine 2	-/0	
ARHGEF11	(Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 11)	Rho GTPase, pourrait activer GNA12 et GNA13. La protéine murine a un rôle dans la reorganisation du cytosquelette d'actine et sa surexpression entraîne la formation de filipodes.	+/-	+/+
ARHGEF19	(Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 19)	Accélère l'activité GTPase des GTPases Rho	-/0	
AURKA	(aurora kinase A)	Rôle dans la régulation du cycle cellulaire, dans la formation et la stabilisation des microtubules. Intervient dans la mitose, la formation des axones et l'extension des neurites.	+/+	
BCL2		antiapoptotique	+/-	-/-
BCL2L1		antiapoptotique	-/-	
BMPR1A	(bone morphogenetic protein receptor, type IA)	Kinase sérine/thréonine, récepteur des BMP 2 et 4, active le complexe SMAD	-/-	
CAMK2D	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II delta	Rôle dans le métabolisme calcique	-/-	
CASP10		proapoptotique	+/+	+/+
CDKN1B	cyclin-dependent inhibitor 1B	Inhibiteur complexes cycline E-CDK2 et cycline D-CDK4 complexes, bloque le cycle cellulaire.	-/-	
CDKN2A	(cyclin-dependent inhibitor 2A)	Inhibiteur CDK4 et stabilisateur p53, globalement rôle suppresseur de tumeur. Peut induire l'arrêt du cycle cellulaire en G1 et G2, proapoptotique. Sa surexpression est impliquée dans la sénescence, notamment diminue la neurogenèse.(Molofsky et al., 2006)	-/+	
CRK	(v-crck sarcoma virus CT10 oncogene homolog (avian)	Réorganisation du cytosquelette d'actine, augmente le potentiel invasif des tumeurs. Médiateur de l'activation de MAPK8 induite par l'attachement, et de la mobilité cellulaire dépendante de Rac. Impliqué dans la phagocytose des cellules apoptotiques et la mobilité cellulaire par ses interactions avec DOCK1 et DOCK4	+/+	
CTNNB1	(catenin (cadherin-associated protein), beta 1)	Participe aux jonctions adhérentes et à l'ancrage du cytosquelette d'actine. Impliquée dans la transduction du signal par la voie WNT. Dans le noyau, impliquée dans la régulation de la transcription.	-/-	
CYCS	(cytochrome c, somatic)	Transporteur d'électron dans la mitochondrie. Rôle activateur de l'apoptose, active caspase 9 lorsqu'il est lié à Apaf-1	-/0	
E2F6	(E2F transcription factor 6)	Régulation du cycle cellulaire, répresseur de la transcription dépendant de E2F, inhibiteur de l'apoptose (Shu et al., 2008)	+/-	
FADD		proapoptotique	+/+	

FASL		proapoptotique		+/+
FNBP1 (formin binding protein 1)		Favorise l'endocytose (Tsuji et al., 2006) et la polymérisation de l'actine par l'intermédiaire de WASL/N-WASP.		-/0
FNBP1L=Toca1		Interagit avec CDC42 et WASP-N, favorise la nucléation de l'actine, l'endocytose et la mobilité des vésicules (Bu et al.), le potentiel invasif	-/-	+/+
FOXO1 (forkhead box O1)		Facteur de transcription, rôle dans la croissance et la différenciation cellulaire. Réponse au stress oxydatif. Neuroprotection contre l'ischémie cérébrale par AKT/FOXO (AKT inhibe FOXO) (Zhan et al.).		-/0
FZD2 (frizzled family receptor)		récepteur des protéines Wnt, Intervient dans signalisation beta caténine et PKC (Sato et al.). L'ARN FZD2 a été détecté dans le cerveau (Sagara et al., 1998).		+/+
FZD3 (frizzled homolog 3 (Drosophila))		récepteur des protéines Wnt, Intervient dans signalisation beta caténine et PKC.		-/0
GNA12 (guanine nucleotide binding protein (G protein) alpha 12)		Active Rho. Rôle dans la migration neuronale, stoppe au bon endroit les neurones corticaux et les cellules de Purkinje. Stimule la formation de fibres de stress. Favorise l'apoptose, active JNK par les voies MAPK (ce qui inhibe BCL2) (Juneja et al., 2009).	-/-	-/-
GNAQ (guanine nucleotide binding protein (G protein), q polypeptide)		Modulateur de la transduction du signal	-/-	+/0
GRB2 (growth factor receptor-bound protein 2)		Se lie à l'EGFR et au PDGFR. Diminue la survie cellulaire dans certaines leucémies, facteur de risque génétique dans la schizophrénie (Sun et al.). Intervient dans la signalisation Ras/ERK. Se lie à AKT (Tari et al., 2001). Active la voie Ras/Raf/MEK/MAPK		-/0
GSK3B (glycogen synthase kinase 3 beta)		sérine-thréonine kinase, impliquée dans le métabolisme énergétique, le développement neuronal, participe à la signalisation Wnt. Des polymorphismes ont été impliqués dans le risque de MP, et une surexpression dans la pathogenèse de la MA (chez la souris). Interaction avec JUN et CTNNB1/beta-caténine.		-/0
HHAT (hedgehog acyltransferase)		Rôle dans la signalisation hedgehog		-/-
ITPR3 (inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, type 3)		Rôle dans le métabolisme calcique		-/0
MAP3K5 (includes EG:4217)		Phosphoryle et active MAP2K4 et MAP2K6, qui activent à leur tour les MAP kinases JNK et p38. La surexpression de MAP3K5 induit l'apoptose.		+/0
MAPK14		Active par stress environnemental et cytokines pro-inflammatoires. Phosphoryle des régulateurs de la transcription (ATF2, MEF2C, MAX), du cycle cellulaire (CDC25B), p53, et d'autres kinases (MAPKAPK2, MAPKAPK5).		+/-
MDM2 (Mdm2 binding protein homolog (mouse))	p53	Inhibiteur de l'apoptose. E3 ubiquitine ligase qui entraîne la dégradation de p53, RB1 et DAXX par le protéasome. Participe à la stabilisation de p53 dans le complexe TRIM28/KAP1-MDM2-p53/TP53, et à la réponse à la dégradation de l'ADN par le complexe TRIM28/KAP1-ERBB4-MDM2 .		+/0
MMP9 (matrix metalloproteinase 9)		Dégradation de la matrice extracellulaire	-/-	
MRAS		Favorise la prolifération cellulaire, favorise la différenciation neuronale (Kimmelman et al., 2002)		+/-

MYC (v-myc myelocytomatosis oncogene (avian))	homolog viral	Médiateur ubiquitaire de la croissance et de la prolifération cellulaires, active et réprime la transcription en fonction des facteurs associés. TGFbeta diminue la transcription de MYC.	+/0	
NAIP (NLR family, apoptosis inhibitory protein)		Prévient l'apoptose des motoneurones, notamment dans l'amyotrophie spinale.	+/+	
PDGFC (platelet derived growth factor C)		Mitogène et chémoattractant pour les cellules mésenchymateuses. impliqué dans la cicatrisation (inflammation, prolifération et reconstruction) et dans la fibrose.	+/+	
PGF		Homologue VEGF	+/-	
PIK3CB		Sous unité PI3K	+/0	
PIK3R1		Sous-unité de PI3K, intervient dans la mobilité cellulaire (Dawes et al., 2007), la prolifération et la survie cellulaire, la dégranulation, le trafic vésiculaire. Nécessaire à la captation du glucose et la formation du glycogène stimulés par l'insuline. PI3K active AKT/mTOR.	+/-	-/-
PIK3R4 (phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 4)		Sous-unité de PI3K.	+/0	
PRKACB (protein kinase, cAMP-dependent, catalytic, beta)		Médiateur du signal de récepteurs couplés à la protéine G. impliquée dans la régulation du métabolisme des lipides et du glucose. Participe à la régulation de nombreux processus : prolifération, différenciation, cycle cellulaire, dynamique des microtubules, condensation et décondensation de la chromatine, assemblage et désassemblage de l'enveloppe nucléaire, mécanismes de transport intracellulaire et flux ioniques.	-/-	
PRKAR2A (protein kinase, cAMP-dependent, regulatory, type II, alpha)		Sous-unité PKA. Régule le transport de protéines des endosomes à l'appareil de Golgi et au réticulum endoplasmique.	+/+	-/0
PRKCE (protein kinase C, epsilon)		Kinase impliquée dans l'activation des canaux ioniques, l'apoptose, la réponse au choc thermique, l'exocytose de l'insuline. Stimule la croissance et la différenciation cellulaire. Rôle dans la transduction du signal dans les neurones et les maladies neurologiques (Chen et al.).	-/0	
PRKCH		Rôle antiapoptotique par inhibition de l'activité JNK dans des cellules MCF-7 (adénocarcinome mammaire). (Rotem-Dai et al., 2009)	+/0	-/-
PSEN1 (presenilin 1)		Sous-unité de la gamma-sécrétase. Stimule l'adhésion cellule/cellule en s'associant au complexe E-cadhérine/caténine. En cas d'apoptose ou d'influx calcique, clive l'E-cadhérine ce qui augmente la bêta-caténine cytoplasmique et inhibe la signalisation Wnt. Rôle dans la formation amyloïde, des mutations sont responsables de MA familiale.	+/+	
PTK2 (protein tyrosine kinase 2)		Rôle dans la mobilité cellulaire, la prolifération et l'apoptose. Etape dans la réponse à certains neuropeptides ou à l'interaction cellule/matrice. Intervient dans la réponse au TGF beta par des voies non-Smad (c-Abl, PAK2, Akt). (Hong et al.)	-/-	
RALB (v-ral leukemia homolog B GTP binding protein)	simian	GTPase de la famille Ras impliquée dans l'expression des gènes, la migration et la prolifération cellulaires, l'oncogenèse, l'exocytose et le trafic membranaire. Participe à l'inhibition de l'apoptose.	+/0	

RAP2B, member of RAS oncogene family	Appartient à la famille Ras. Rôle dans la signalisation EGFR et le réarrangement du cytosquelette.	-/+
RAPGEF1 (Rap guanine nucleotide exchange factor (GEF) 1)	Transduction du signal de CRK pour activer RAS. Rôle dans l'apoptose, la transformation cellulaire, la transduction du signal médiée par les intégrines.	+/- -/0
RB1 (retinoblastoma 1)	Gene suppresseur de tumeur, régulateur négatif du cycle cellulaire. Maintient la structure de la chromatine.	-/0
RBPJ (recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region)	Modulateur de la transcription, rôle dans la signalisation Notch.	+/+
RHOF ras homolog gene family, member F (in filopodia)=RIF	GTPase, favorise la formation de fibres de stress dans les cellules épithéliales. Interagit avec CDC42 et RAC.	-/0
RHOH (ras homolog gene family, member H)	Protéine G-like, inhibe hématopoïèse, intervient dans la sélection des lymphocytes T. Inhibe l'activité de RAC1, RHOA et CDC42.	-/-
RHOU (ras homolog gene family, member U)	active PAK1 et JNK1, rôle dans l'organisation du cytosquelette, induit la formation de filopodes et la dissolution des fibres de stress. Augmente la migration et la prolifération cellulaire.	-/0
RRAS2 (related RAS viral (r-ras) oncogene homolog 2)	Inhibe la prolifération cellulaire. Favorise la mobilité cellulaire (hépatocarcinome) (Luo et al.)	-/-
RXRA (AK090416) (retinoid X receptor, alpha)	Récepteur de l'acide rétinoïque	+/+
SIN3A (SAP18 = Homo sapiens Sin3A-associated protein)	Facteur de régulation transcriptionnelle. Répresseur de la transcription. Antagonise myc	-/0
SMAD1 (SMAD family member 1)	Forme un complexe avec d'autres SMAD, qui régule la transcription. Cible d'E3 ubiquitine ligases spécifiques de SMAD.	+/+
SMAD3	Participe à la réponse au TGFbeta. Forme un complexe avec d'autres SMAD, qui régule la transcription. Rôle dans la cancérogenèse	-/0
SMAD4	Inhibe croissance cellulaire. Participe à la réponse au TGFbeta. Forme un complexe avec d'autres SMAD, qui régule la transcription.	+/+
SUFU (suppressor of fused homolog (Drosophila))	Régulateur négatif de la signalisation Hedgehog et bêta-caténine.	-/+
TP53		+/0
VEGFA (vascular endothelial growth factor A)	Agit sur les cellules endothéliales, augmente la perméabilité vasculaire, induit l'angiogenèse, la vasculogenèse et la croissance des cellules endothéliales, favorise la migration cellulaire et inhibe l'apoptose.	+/-
WNT6	Impliqué dans l'oncogenèse et le développement (regulation différenciation cellulaire et pattern). Impliqué dans l'induction de la crête neurale (Schmidt et al., 2008)	+/+

Tableau 27: gènes intervenant dans la signalisation du cancer ayant une expression modifiée chez les patients SCA2.

+ : augmentation de l'expression, - : diminution de l'expression, 0 : non significativement dérégulé. Le résultat dans la seconde colonne est donné ainsi : dérégulation sur Agilent/sur Illumina.

gène	fonction de la protéine	SCA2p	SCA2c
AKT2 (v-akt murine thymoma oncogene homolog 2)	Kinase. Oncogène. Médiateur de la voie PI3K. Rôle dans la survie cellulaire, la signalisation de l'insuline, l'angiogenèse et la tumorigenèse. Favorise la prolifération astrocytaire (Endersby et al.). Son inhibition entraîne la mort cellulaire par autophagie de la mitochondrie (mitophagie)(Santi et al.). Rôle dans la conformation du cytosquelette d'actine (Chin et al.).		-/-
CSNK1D (casein kinase 1, delta)	Rôle dans la réplication et la réparation de l'ADN		+/0
DMPK (dystrophia myotonica-protein kinase (ou DM1))	Interagit avec des membres de la famille Rho. A pour substrats la myogénine, la sous-unité bêta d'un canal calcique de type L et phospholemman. comporte une répétition CTG dont l'expansion est la cause de la dystrophie myotonique de type 1.		-/-
GRK6 (G protein-coupled receptor kinase 6)	phosphoryle les formes actives de récepteurs couplés à des protéines G et initie leur désactivation		-/0
IMPA2 (inositol(myo)-1(or 4)-monophosphatase 2)	Entraîne la déphosphorylation de l'inositol monophosphate. A été associée avec le risque de trouble bipolaire. Pourrait être la cible pharmacologique du lithium.		+/+
INPP1 (inositol polyphosphate-1-phosphatase)	Intervient dans la voie du phosphate inositol		+/+
IP6K2+L(24)C hexakisphosphate kinase 2)	Inositol phosphokinase		+/-
ISYNA1 (inositol-3-phosphate synthase 1 (ou IPS))	catalyse la synthèse de novo du myoinositol 1-phosphate à partir du glucose 6-phosphate (Seelan et al., 2004)		-/-
ITPKB (inositol-trisphosphate 3-kinase B)	Régule les niveaux de nombreux inositol polyphosphates qui ont un rôle dans la signalisation cellulaire. Son activité est contrôlée par le couple calcium/calmoduline et les mécanismes de phosphorylation		-/0
ITPKC (inositol-trisphosphate 3-kinase C)	Activité dans l'import et l'export nucléaires		+/+
MAP3K6 (mitogen-activated protein kinase kinase 6)	Interagit avec MAP3K5/ASK (qui active MAPK7/JNK et MAPK14/p38), active MPAK7		+/+
MINPP1 (multiple inositol-polyphosphate phosphatase 1)	Retire un 3-phosphate des substrats inositol phosphate. Seule enzyme capable d'hydrolyser l'inositol pentakisphosphate et l'inositol hexakisphosphate.		+/0
OCRL (oculocerebrorenal syndrome of Lowe)	phosphatase impliquée dans la polymérisation de l'actine et présente dans le réseau trans-Golgi		+/0
PI4K2A (phosphatidylinositol kinase type 2 alpha (ou PI4KII))	Participe à la croissance cellulaire, l'organisation du cytosquelette d'actine, l'endo et l'exocytose, étape essentielle de la biosynthèse des PtdInsPs (Barylko et al., 2001)		-/0

PIK3CB (phosphoinositide-3-kinase, catalytic, beta polypeptide)	Sous-unité PIK3		+/0
PIK3R1 (ou p85)	Sous-unité de PIK3, intervient dans la mobilité cellulaire (Dawes et al., 2007), la prolifération et la survie cellulaire, le trafic vésiculaire. Nécessaire à la captation du glucose et la formation du glycogène stimulés par l'insuline. PI3K active AKT/mTOR.	+/-	-/-
PIP4K2B = PIP5K2B (phosphatidylinositol-5-phosphate 4-kinase, type II, beta)	phosphorylation du phosphatidylinositol-5-phosphate		-/0
PIP5K1A (phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase, type I, alpha)	Participe à la synthèse du phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate. Interagit avec le récepteur p55 du TNF	+/0	+/0
PKN1 (protein kinase N1)	Appartient à la superfamille des protéines kinases C. Activé par des protéines de la famille Rho. Phosphorylée par la protéine kinase-1 (PDK1/PDK1) ce qui pourrait médier les signaux de l'insuline au cytosquelette d'actine. Elle est activée par la caspase-3 lors de l'apoptose.		-/0
PLCH2 (phospholipase C, eta 2)	clive PtdIns(4,5) P2 pour générer des seconds messagers inositol 1,4,5-trisphosphate et diacylglycerol (Zhou et al., 2005). Pourrait avoir un rôle dans la formation et le maintien des réseaux neuronaux dans le cerveau postnatal.		-/-
PRKCE (protein kinase C, epsilon)	Kinase impliquée dans l'activation des canaux ioniques, l'apoptose, la réponse au choc thermique, l'exocytose de l'insuline. Stimule la croissance et la différenciation cellulaire. Rôle dans la transduction du signal dans les neurones et les maladies neurologiques (Chen et al.).		-/0
PRKCH (protein kinase C, eta)	Famille PKC. Rôle antiapoptotique par inhibition de l'activité JNK dans des cellules MCF-7 (adénocarcinome mammaire). (Rotem-Dai et al., 2009)	+/0	-/-

Tableau 28: Gènes intervenant dans le métabolisme du phosphate inositol ayant une expression modifiée chez les patients SCA2.

+ : augmentation de l'expression, - : diminution de l'expression, 0 : non significativement dérégulé. Le résultat dans la seconde colonne est donné ainsi : dérégulation sur Agilent/sur Illumina.