

# Info PROGENI

BULLETIN D'INFORMATION DU GROUPE DE RECHERCHE SUR LA MALADIE DU PARKINSON : L'INITIATIVE DE GÉNÉTIQUE ORGANISÉE  
Volume 8 • 2007

## Qu'est-ce que PROGENI?

Le projet Recherche sur la maladie de Parkinson : l'initiative de génétique organisée, mieux connu sous le nom de PROGENI, constitue un effort de recherche auquel participent plusieurs groupes. Beaucoup de familles ont été adressées au projet par l'entremise du Groupe d'études sur le Parkinson. Il s'agit d'un groupe de neurologues des États-Unis et du Canada qui dirigent des essais cliniques sur les médicaments servant au traitement de la maladie de Parkinson (MP).

Les scientifiques qui participent à l'étude le font à partir de l'Université de l'Indiana, l'Université de Rochester, l'Hôpital pour enfants de Cincinnati de même que l'Université de Californie à San Diego et à Irvine.

L'étude PROGENI est commanditée par les Instituts nationaux de la santé (NIH) et concerne environ 700 paires de frères et sœurs atteints, ou possiblement atteints, de la MP, et ce, à travers l'Amérique du Nord.

Pour être admissibles à l'étude, les familles doivent comprendre au moins deux paires de frères et sœurs vivants ayant la MP ou chez qui l'on soupçonne la MP.

Nous aimerions remercier les nombreuses familles qui ont participé à PROGENI en fournissant l'information concernant leurs antécédents familiaux et en effectuant la visite d'étude. Nous espérons que grâce aux efforts fournis par tous les participants, nous puissions un jour parvenir à résoudre le mystère de maladies dévastatrices telles que la MP. En ce sens, nous souhaitons vivement accueillir de nouvelles familles dans notre étude afin d'atteindre ce but.

### Recherche sur la maladie de Parkinson : l'initiative de génétique organisée

Département de génétique clinique et  
moléculaire

410 West 10th Street  
Suite 4000

Indianapolis, IN 46202

Téléphone : 1 888 830-6299

Courriel : [chalter@iupui.edu](mailto:chalter@iupui.edu)

or [cwegel@iupui.edu](mailto:cwegel@iupui.edu)

## Nouvelles publications de PROGENI

par Tatiana Foroud, Ph.D.

La génétique de la maladie de Parkinson (MP) se révèle plutôt compliquée. Par conséquent, il est essentiel que des études telles que PROGENI examinent minutieusement chaque gène qui semble important pour la génétique de la maladie. Au cours des derniers mois, PROGENI a publié trois articles sur les gènes *LRRK2* et *DJ-1* traitant de cette importante question.

### **LRRK2**

Dans le dernier numéro de ce bulletin, nous avons présenté le gène appelé *LRRK2* (pour *leucine-rich repeat kinase 2*, ou kinase 2 à séquence répétée riche en leucines). Ce gène code pour une protéine appelée dardarine. Jusqu'ici, un changement particulier dans l'ADN (une mutation) du gène *LRRK2*, appelé G2019S, s'est révélé la lésion la plus courante dans la forme d'apparition tardive la plus typique de la MP, en particulier chez les sujets de race blanche. Par ailleurs, on a découvert que d'autres lésions de l'ADN étaient assez fréquentes chez les Chinois Han et dans une petite collectivité du Pays Basque espagnol.

Une importante question encore sans réponse est de savoir si d'autres changements dans l'ADN du gène *LRRK2* peuvent entraîner la MP. Lorsqu'une modification de l'ADN provoque une maladie, on parle

d'une mutation. Il est important de se rappeler que beaucoup de changements dans notre ADN ne modifient en rien la production et le fonctionnement de la protéine encodée et, par conséquent, ne provoquent pas de maladie. Ces changements de la séquence d'ADN *ne* sont généralement *pas* appelés des mutations.

Dans un article paru récemment, les chercheurs de l'étude PROGENI ont évalué 12 autres mutations découvertes dans l'ADN du gène *LRRK2*. Sauf une exception, aucune des 430 familles examinées n'était porteuse de l'une ou l'autre de ces 12 mutations. Ce vaste ensemble de données a permis aux chercheurs de l'étude PROGENI de montrer que ces 12 mutations étaient plutôt rares chez les patients de race blanche atteints de la forme familiale de la MP.

Dans un deuxième article, les chercheurs de l'étude PROGENI ont examiné un autre changement de l'ADN du gène *LRRK2* qui était soupçonné de provoquer la MP. Nous avons analysé un grand nombre d'échantillons d'ADN provenant de patients atteints de la MP et de personnes qui n'ont *pas* la maladie. Nous avons découvert que ce changement particulier de l'ADN du gène *LRRK2* n'était pas plus fréquent chez les patients atteints de la MP que chez les témoins normaux en bonne santé. En conséquence, les chercheurs de l'étude PROGENI ont été en mesure de montrer qu'il était peu probable que ce changement particulier de la séquence de l'ADN, appelé R1514Q, soit une mutation fonctionnelle ou qu'il provoque la MP. Être en mesure de montrer qu'un changement dans la séquence d'ADN ne provoque pas la MP est presque aussi important que de démontrer qu'un changement donné peut entraîner la MP. Cette information est extrêmement importante lorsque l'on envisage d'utiliser le gène *LRRK2* à des fins diagnostiques. Il est essentiel que nous soyons capables de dire aux patients et à leur famille quels changements précis de la séquence d'ADN du gène *LRRK2* peuvent provoquer la MP et lesquels sont peu susceptibles d'augmenter le risque de MP.

### ***DJ-1***

Les chercheurs de l'étude PROGENI ont également analysé un gène appelé *DJ-1*, mis en évidence il y a quelques années. Des mutations de ce gène ont été mises en cause dans la MP. Toutefois, elles semblent assez rares. Les chercheurs de l'étude PROGENI pensaient qu'il était important d'établir la fréquence de ces mutations dans un échantillon de patients atteints de la forme familiale de la MP. Après une présélection des échantillons à analyser, 93 patients atteints de la MP ont été choisis pour une analyse détaillée. Aucun changement de la séquence d'ADN (mutation) n'a été découvert chez les 93 patients examinés. À partir de ces résultats, nous avons pu conclure qu'il était peu probable que les mutations du gène *DJ-1* soient une cause importante de la forme familiale de la MP.

C'est grâce à l'appui indéfectible des familles participant à l'étude PROGENI ainsi que des sujets et des témoins participant à l'étude PROGENI Cares que des études importantes telles que celles rapportées dans ces articles sont possibles. Votre participation à ce type de recherche génétique est d'une importance vitale pour déchiffrer l'énigme de la maladie de Parkinson. Merci.

## **National Institute of Neurological Disorders and Stroke**

par Claire Wegel, MPH, Indiana University

Comme vous le savez peut-être, l'étude PROGENI est financée par les National Institutes of Health, plus précisément le National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Cet institut a été créé par le Congrès en 1950 pour soutenir et diriger des études sur les quelque 600 troubles qui touchent le système nerveux, sa mission étant de réduire le fardeau des maladies neurologiques. Étant donné que la maladie de Parkinson est le deuxième trouble neurodégénératif en importance, l'une des priorités du NINDS est la recherche sur cette maladie.

Dans ses efforts soutenus pour améliorer notre connaissance et notre compréhension des causes génétiques de la maladie de Parkinson, l'étude PROGENI a commencé à envoyer au centre de ressources sur la génétique humaine du NINDS des échantillons de sang fraîchement prélevé. Quant à l'étude PROGENI, depuis ses débuts, elle confie des échantillons à la banque de tissus.

Le but du centre de ressources en génétique humaine est de réunir des ressources génétiques pour les partager avec l'ensemble des chercheurs et soutenir les efforts de recherche. Bien que la banque de tissus mette de l'information sur la génétique et la santé générale à la disposition de tous les chercheurs, la confidentialité des données des participants est rigoureusement préservée et aucune information permettant de les identifier n'est divulguée. Plusieurs centres PROGENI, dont l'Indiana University Medical Center, ont déjà commencé à envoyer des échantillons au centre de ressources en génétique humaine du NINDS. L'objectif que nous poursuivons est d'en arriver à ce que 50 centres PROGENI envoient des échantillons à la banque de tissus au cours des prochains mois. Si tous les centres PROGENI fournissent du matériel génétique, nous serons mieux en mesure de soutenir la recherche sur les causes de la maladie de Parkinson.

*Pour de plus amples renseignements sur le NINDS ou le Human Genetics Resource Center, veuillez visiter le site Internet du NINDS au <http://www.ninds.nih.gov>.*

## Vista à domicile

par Deborah Hall, M.D., University of Colorado Health Sciences Center



Le soleil se couchait sur les plaines de l'Ouest. Des rubans de couleur défilaient à l'horizon. Tandis que le soleil se couchait, je me sentais devenir moins alerte, même si j'étais au volant. Nous étions au milieu de l'une de nos nombreuses tournées des patients participant aux projet de recherche dans la région des Rocheuses. Je voyageais avec Cathlin, une conseillère en génétique. Nous commençons à maîtriser l'art de préparer nos bagages pour la route, moi avec ma trousse de médecin, mes fiches d'interrogatoire et d'examen et mes questionnaires et Cathlin avec ses tableaux généalogiques, ses

formulaires de consentement et ses trousse de prise de sang. Toutes deux banlieusardes, nous avons dû rapidement apprendre les façons de faire de l'Ouest. Nous prenions nos repas dans des villes rurales, découvrant (par hasard) des restaurants servant steaks et tartes maison. Nous avons fini par nous familiariser avec les plantes cultivées dans l'Ouest et par comprendre l'importance des distances entre les îlots de civilisation dans les plaines rurales. N'ayant passé que peu de temps dans des régions rurales durant ma formation, l'absence de centres médicaux sur des centaines de kilomètres et, par conséquent, de ressources pour les maladies moins courantes affectant nos familles participantes est une réalité que j'ai dû rapidement assimiler. Nous étions en train d'étudier un trouble génétique nouvellement diagnostiqué qui touche généralement au moins trois générations dans nos familles. Les visites à domicile nous semblaient une démarche logique pour cette population étant donné le nombre élevé de personnes atteintes dans chaque famille. Les déplacements dans l'ouest, en particulier l'hiver, sont difficiles pour ces familles parce qu'il faut voyager avec des enfants et des grands-parents malades.

À notre première visite à domicile, nous avons réalisé à quel point il était inhabituel pour un médecin et un conseiller de se rendre dans la demeure de leurs patients. On nous faisait toujours très bon accueil en nous offrant une foule de plats délicieux. On nous faisait visiter la maison et on nous présentait à toute la famille. Après un certain temps, nous procédions à l'entrevue de consentement puis à l'examen, et le protocole d'évaluation était enregistré sur vidéo. Nous terminions en discutant de

différentes choses, de points reliés à la maladie, des médicaments, des études présentement en cours sur le sujet, etc. Ensuite, c'était la course pour livrer les échantillons de sang par Federal Express. Notre voyage au Nebraska s'est déroulé comme une visite de la ville plutôt que des visites à domiciles. Nous nous y sommes rendues le weekend de la fête du Travail, espérant rencontrer le plus grand nombre possible de membres de la famille biologique. Il s'agissait d'une petite ville : il n'y avait qu'une route principale et aucun feu de circulation. La famille avait obtenu la permission d'utiliser gratuitement une clinique médicale qui avait servi auparavant à l'unique omnipraticien de la région (qui ne venait plus dans la ville). Les salles contenaient du matériel qui semblait dater des années 1950, mais qui était tout à fait fonctionnel. À notre arrivée, nous nous sommes rendues immédiatement au domicile de la famille. Ils nous ont accueillies à la voiture et nous ont escortées jusque dans leur demeure, pleine de vie, d'arômes appétissants et de conversations animées. Nous avons soupé avec la famille, le premier de nombreux repas pris sur une période de quatre jours, et nous avons parlé de notre vie et de notre travail. Nous avons tout de suite été accueillies chaleureusement même si nous étions de parfaites étrangères. Notre séjour s'est poursuivi sur la même note et nous avons rencontré chaque membre de la famille à la clinique. Le taux de recrutement a été très élevé étant donné que chaque personne partait de la maison principale pour se rendre à la clinique à l'heure prévue.

Je venais juste de terminer ma résidence et j'avais encore beaucoup de sommeil à rattraper. Je n'ai donc pas réalisé tout de suite à quel point cette situation était unique. Au cours de ces quatre jours, nous avons participé nous aussi à cette réunion de famille. Nous avons commencé à comprendre le stress que représente une maladie neurologique et l'effet néfaste que cela pouvait avoir sur les relations familiales. À la fin de notre séjour, nous avons été invitées au défilé de la fête du Travail et on nous a offert un emplacement de choix sur la rue principale. Tandis que nous regardions les chevaux dansants et les chars avec nos hôtes, nous avons senti que nous comprenions un peu mieux ce qui arrive lorsqu'une maladie héréditaire touche une famille : comment la maladie s'installe avec une seule mutation, puis s'étend pour affecter génération après génération. En regardant avec fascination un cheval ramasser un chapeau par terre et le lancer à son cavalier, j'ai souhaité que tous les jeunes chercheurs dans le domaine des maladies génétiques aient la chance d'observer d'aussi près la maladie et ses ramifications.

*Deborah Hall, M.D., est chercheur à l'Université du Colorado et travaille sur les causes génétiques des troubles du mouvement. Elle continue de faire des visites à domicile dans le cadre de ses projets de recherche, dont PROGENI.*

## **L'autopsie : une partie importante de notre recherche**

par Tatiana Foroud, Ph.D., Indiana University

Le mot « autopsie » est un dérivé du grec *autopsia*, qui signifie voir de ses propres yeux. L'autopsie est l'examen des tissus du cerveau par un pathologiste ayant une formation spécialisée dans le domaine des troubles neurologiques tels que la maladie de Parkinson. Le pathologiste cherche à découvrir dans les tissus cérébraux des changements qui ne se produisent que chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson.

Bien qu'il soit souvent difficile de décider de faire exécuter une autopsie chez un proche, il y a plusieurs raisons importantes de considérer cette option. Premièrement, un examen post-mortem du cerveau est le seul moyen de fournir un diagnostic formel de maladie de Parkinson. Deuxièmement, les données obtenues à l'aide de l'autopsie peuvent fournir des renseignements essentiels aux membres de la famille, en particulier dans le cas de maladies héréditaires. Troisièmement, l'autopsie fournit d'autres échantillons de tissus pour l'étude des causes et des mécanismes de la maladie.

Bien des familles sont réticentes à l'idée de consentir à une autopsie et attendent ainsi jusqu'au dernier moment pour agir. Or, le moment du décès d'un proche est chargé d'émotions et cette période est

difficile parce qu'il faut s'occuper des arrangements funéraires et informer les proches et les relations du défunt. En planifiant l'autopsie à l'avance, on évite le stress supplémentaire, au moment du décès, d'avoir à décider si on procède ou non à l'autopsie, à communiquer avec toutes les personnes concernées par la décision et à entrer en contact avec le médecin approprié.

Vivre avec un proche qui souffre d'une maladie dégénérative est difficile sur le plan émotif, tout comme la décision de prévoir une autopsie; toutefois, c'est un geste important tant pour la famille que pour la collectivité. Nous paierons tous les coûts associés à l'autopsie, soit le transport de la dépouille, le prélèvement des tissus cérébraux et l'examen neuropathologique du tissu.

Des membres du personnel de PROGENI peuvent discuter avec vous de l'autopsie et répondre à toutes les questions que vous vous posez. Nous pouvons organiser ensemble l'autopsie et faire en sorte que cette occasion d'accéder à cette précieuse information médicale familiale ne soit pas perdue.

Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec Sue Fox (PROGENI) ou Claire Wegel (PROGENI Cares) au 1-888-830-6299.

## Participer à la recherche clinique

par Claire Wegel, MPH, Indiana University

### *Participer à la recherche clinique*

Pour bien des gens, un diagnostic de maladie neurodégénérative s'accompagne d'un sentiment d'impuissance. Ce sentiment est souvent partagé par les proches du patient, sa famille et ses amis. La participation à la recherche clinique est l'une des façons dont les personnes atteintes de la maladie de Parkinson (MP) ou d'autres maladies neurologiques peuvent jouer un rôle actif et prendre leur « revanche » sur la maladie. Cet exutoire n'est pas toujours possible pour leurs proches. Toutefois, les chercheurs commencent à se rendre compte que les personnes non atteintes pourraient être tout aussi importantes que les patients pour les recherches sur la MP.

On sait très peu de choses sur le vieillissement en santé. Or, la participation de volontaires en bonne santé dans les comparaisons avec les personnes atteintes de la MP ou de la maladie d'Alzheimer nous aide à comprendre non seulement la maladie, mais également le vieillissement normal.

À mesure que nous en apprenons davantage sur la génétique de maladies telles que la MP et la maladie d'Alzheimer, il devient crucial d'inclure des personnes bien portantes dans les études pour nous aider à répondre à des questions telles que celles-ci :

« Les personnes qui n'ont pas la MP sont-elles porteuses d'une variation génétique que l'on retrouve chez les personnes atteintes de la maladie? »

« Quelle est l'importance d'un gène donné dans l'apparition de la MP? »

« Les personnes atteintes de la forme sporadique de la MP présentent-elles un profil génétique semblable à celui des personnes atteintes de la forme familiale de la MP? Et qu'en est-il des personnes qui n'ont pas la maladie? »

Pour aider à mieux comprendre la génétique de la MP, les études PROGENI et PROGENI CARES comprennent toutes les deux des personnes qui n'ont pas la MP. Ainsi, l'étude PROGENI a commencé à inviter les frères et sœurs qui ne présentent pas de symptômes de MP à participer au projet, et l'étude PROGENI CARES encourage les conjoints et les amis qui n'ont pas la MP ni d'antécédents familiaux de MP à participer à l'étude.

Si vous êtes le conjoint ou l'ami d'une personne atteinte de MP et que vous habitez le centre de l'Indiana, veuillez appeler Claire Wegel au 1-888-830-6299 pour de plus amples renseignements sur la manière de participer à l'étude PROGENI CARES.

Si vous ne pouvez pas participer à l'étude PROGENI CARES en tant que témoin parce que vous avez des antécédents familiaux de MP, il est possible que vous puissiez participer à la recherche clinique sur d'autres maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. Si vous vivez dans la région d'Indianapolis et que vous aimeriez en savoir plus sur la participation à l'étude sur la génétique de la maladie d'Alzheimer d'apparition tardive à titre de témoin, veuillez appeler au 1-800-526-2839.

## **D'autres centres de recherche se joignent au projet PROGENI**

Nous profitons de l'occasion pour souhaiter la bienvenue à trois nouvelles équipes de chercheurs et de coordonnateurs dans le projet de recherche PROGENI. Le D<sup>r</sup> Padma Mahant et M<sup>me</sup> Elizabeth Karoll, Banner Good Samaritan Medical Center, Phoenix, Arizona, le D<sup>r</sup> Michael Rezak et M<sup>me</sup> Gina Medalle, Evanston Northwestern Healthcare, Evanston, Illinois et le D<sup>r</sup> Richard Zweig et M<sup>me</sup> Rhonda Feldt, LSU Health Sciences Center in Shreveport, Shreveport, Louisiane. L'ajout de ces centres porte le nombre total de centres de recherche PROGENI à 49.

## **Nouvelle coordonnatrice de l'étude PROGENI Cares**

Claire Wegel, qui a récemment reçu son diplôme de maîtrise de l'école de santé publique de l'Université du Minnesota, s'est jointe à l'équipe PROGENI en septembre dernier à titre de nouvelle coordonnatrice de l'étude PROGENI Cares. Claire apporte trois ans d'expérience en recherche en santé, entre autres dans des études épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus, le mélanome et les accidents cardiaques, ainsi que dans des études communautaires sur les politiques en matière de tabagisme et de consommation d'alcool.

Pour toute question à propos de l'étude PROGENI Cares, n'hésitez pas à communiquer avec Claire par téléphone au 317-278-6158 (ligne sans frais : 1-888-830-6299) ou par courriel à [cwegel@iupui.edu](mailto:cwegel@iupui.edu).