



ACADÉMIE
DES SCIENCES
INSTITUT DE FRANCE

Comptes Rendus

Biologies

Guillaume Cogan et Alexis Brice

La maladie de Parkinson : de la génétique aux thérapies ciblées

Volume 348 (2025), p. 21-33

En ligne depuis le 13 février 2025

<https://doi.org/10.5802/crbiol.174>

 Cet article est publié sous la licence
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Biologies sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte
www.centre-mersenne.org — e-ISSN : 1768-3238



Article de synthèse

La maladie de Parkinson : de la génétique aux thérapies ciblées

Guillaume Cogan^{*,*,a,b} et Alexis Brice^{*,a}

^a Sorbonne Université, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, Institut National de la Recherche Médicale-U1127, Centre National de la Recherche Scientifique-UMR7225, APHP, Paris, France

^b AP-HP Sorbonne Université, Département de génétique médicale, UF de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
Courriel : guillaume.cogan@icm-institute.org (G. Cogan)

Résumé. La maladie de Parkinson (MP) est une maladie multifactorielle impliquant des facteurs génétiques et environnementaux. Cependant, l'âge de début, l'étendue des lésions et la rapidité de la progression peuvent varier de façon considérable, ce qui conduit à s'interroger sur l'unicité de la MP. L'identification de formes monogéniques, dont certaines semblent impliquer des mécanismes différents, renforce l'hypothèse de formes distinctes qui partagent la présence d'un syndrome parkinsonien. Alors que le gène *SNCA* fut le premier identifié dans les formes rares, les variants pathogènes dans les gènes *GBA1* et *LRRK2* représentent les causes génétiques ou facteurs de risque de MP les plus communs, et *PRKN* est le gène le plus souvent impliqué dans les formes autosomiques récessives de MP. Les patients présentant des variants *SNCA*, *GBA1*, *LRRK2* ou *PRKN* diffèrent par certaines de leurs caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et biochimiques. Ainsi, ces quatre gènes associés à la MP sont d'un intérêt tout particulier pour le développement de thérapies spécifiques, d'autant que les approches thérapeutiques actuelles restent symptomatiques. Cependant, des essais cliniques fondés sur la nature du gène impliqué débutent. Dans cette revue, nous présentons les principales caractéristiques génétiques et physiopathologiques des gènes *SNCA*, *GBA1*, *LRRK2* et *PRKN* avant de discuter des nouvelles approches thérapeutiques qui les ciblent spécifiquement.

Mots-clés. Génétique, Maladie de Parkinson, Thérapeutiques, *SNCA*, *LRRK2*, *GBA1*, *PRKN*.

Manuscrit reçu le 2 novembre 2024, révisé le 6 janvier 2025, accepté le 15 janvier 2025.

1. Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Le nombre d'individus atteints dans le monde a doublé de 1990 à 2016 pour atteindre 6 millions d'individus aujourd'hui [1], et il est anticipé que 12 millions d'individus seront atteints en 2040, du fait du vieillissement de la population [2]. Le coût économique de la maladie est estimé à 23 milliards de dollars par an aux États-Unis

(21 milliards d'euros), et les projections tablent sur un doublement à 50 milliards en 2040 (46 milliards d'euros) [3]. Sur le plan clinique, la MP se caractérise par des symptômes moteurs (bradykinésie, rigidité extra-pyramidale et tremblement de repos) ainsi que par des symptômes non moteurs (constipation, hyposmie, dépression, troubles cognitifs et du sommeil principalement) d'évolution progressive. Les symptômes moteurs débutent typiquement après 60 ans et l'espérance de vie au diagnostic est d'environ 15–20 ans [4]. Elle touche plus les hommes que les femmes, avec un ratio de 1,5. La maladie est caractérisée neuropathologiquement par une perte progressive qui touche préférentiellement les neurones

*Auteur correspondant

dopaminergiques de la substance noire, et qui s'accompagne de corps de Lewy dont un composant majeur est l'alpha-synucléine.

Dans de nombreux cas l'étiologie de la MP est multifactorielle associant facteurs génétiques et environnementaux, il s'agit de la maladie de Parkinson idiopathique. Une des plus récentes études d'association pangénomique a identifié plus de 90 locus génétiques de susceptibilité à la maladie [5]), dont chacun a un effet très faible. Dans d'autres cas, il existe une cause majeure à la maladie : intoxication aux pesticides comme rare cause environnementale ou forme monogénique dans laquelle un variant pathogène dans un seul gène suffit à causer la maladie.

À ce jour, une douzaine de gènes sont responsables de formes monogéniques de MP [6]. L'existence de formes familiales dans lesquelles des mutations dans ces gènes sont exclues indique que d'autres gènes restent encore inconnus.

Les caractéristiques cliniques et physiopathologiques des patients avec une cause génétique diffèrent généralement de ceux avec une cause multifactorielle. Par exemple, les patients avec un variant pathogène du gène *Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2)* ont une progression plus lente, une survie plus longue et moins de symptômes moteurs que les MP classiques [7], tandis que les patients porteurs d'un variant pathogène du gène *Glucosidase, beta, acid 1 (GBA1)* ont une évolution plus rapide avec des troubles cognitifs plus précoces [8]. Les patients avec des variants pathogènes bi-alléliques du gène *Parkin (PRKN)* ont un début précoce (en moyenne autour de 25–35 ans), une évolution très lente et une très bonne réponse à la L-dopa [9]. La fréquence de mutations dans ces gènes parmi les patients atteints de MP varie. Elle est faible pour *Synuclein alpha (SNCA)* et *PRKN* (de 1 pour 1000 à 1 pour 100 patients parkinsoniens), modérée pour *LRRK2* et élevée pour *GBA1* dans les populations d'origine européenne (environ 2,5 % et de 7 à 12 %, respectivement) [10-12] et élevée pour *LRRK2* chez les Juifs Ashkénazes et Nords Africains (20 à 40 %) [13,14]. En population générale d'origine européenne, la fréquence cumulée des porteurs de mutations de variants à risque de *GBA1* est d'environ 4 %, contre 4/10 000 pour le variant de loin le plus fréquent de *LRRK2* (G2019S). Elle est extrêmement faible pour *SNCA* et *PRKN*. Il est important de noter ici que la pénétrance (i.e. le

risque de développer la maladie au cours de la vie chez un individu porteur) varie selon le gène. Elle est complète pour *SNCA* et *PRKN*, mais seulement de l'ordre de 10 à 30 % pour *LRRK2* et *GBA1* [15-17]. Ainsi, même si la fréquence des variants dans ces deux derniers gènes est relativement élevée en population générale, seule une minorité de ces individus développeront une maladie de Parkinson. Il est donc plus précis de considérer les individus porteurs de variants dans ces gènes comme étant à « haut risque » de développer la maladie de Parkinson, ce qui pose des difficultés en termes thérapeutiques comme nous le verrons plus loin.

À ce jour, il n'existe aucun traitement disponible qui permette de ralentir l'évolution naturelle de la maladie, encore moins de traitement curatif. La stratégie thérapeutique principale vise à compenser la perte des neurones dopaminergiques par l'administration du précurseur de la dopamine, la L-dopa, ou encore d'agonistes dopaminergiques. L'intensité des symptômes augmentant progressivement, les posologies doivent être augmentées avec des effets indésirables fréquents. Il est donc urgent de trouver des traitements capables de ralentir, voire stopper, l'évolution naturelle de la MP. Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent le rôle de certains gènes responsables de formes monogéniques constituent des cibles thérapeutiques intéressantes. Fondées sur la compréhension des mécanismes en jeu dans les formes génétiques, de nouvelles approches thérapeutiques sont déjà à l'essai qui pourraient ouvrir la voie à la médecine de précision dans la MP.

Les gènes connus de MP n'ont pas tous la même fonction et leurs mutations les mêmes conséquences, ce qui explique des phénotypes différents. Par exemple, les variants pathogènes du gène *PRKN* affectent principalement la mitochondrie, notamment les voies de sa dégradation (mitophagie), tandis que les variants pathogènes du gène *GBA1* altèrent essentiellement le fonctionnement du lysosome (cf. infra). Il s'agit donc d'aller vers une médecine de précision fondée sur le mécanisme de la pathologie. De plus, elle devra être personnalisée, car l'idée sera de la délivrer aussi au meilleur moment au cours de la maladie, voire avant l'apparition des symptômes. Enfin, les différents mécanismes physiopathologiques en lien avec un gène spécifique peuvent aussi jouer un rôle dans la MP idiopathique (patients sans cause génétique) avec l'espoir qu'à terme, une thérapie

ciblée efficace pour une forme de MP génétique particulière puisse bénéficier plus largement aux autres patients.

Nous nous proposons de centrer cette revue sur les quatre gènes majeurs de MP qui sont la cible de thérapies en cours d'évaluation : *SNCA*, *GBA1*, *LRRK2* et *PRKN*.

2. *SNCA* et l'alpha-synucléine

SNCA a été le premier gène de MP monogénique découvert dès 1997 [18]. Il a permis de comprendre le rôle central joué par l'alpha-synucléine dans la physiopathologie de la maladie [19]. En effet l'alpha-synucléine est la protéine majoritaire des corps de Lewy, principaux marqueurs anatomo-pathologiques de la maladie.

Les variants faux-sens pathogènes de *SNCA* prédisposent à l'accumulation et à l'agrégation d'alpha-synucléine (Figure 1). Il existe également une propagation de cellule en cellule de l'alpha-synucléine pathologique dans la MP [20] qui pourrait rendre compte de l'extension spatiale des lésions. Les duplications et les triplications de *SNCA* augmentent l'expression de l'allèle sauvage avec un effet de dosage génique [21]. Ces observations démontrent que la simple surexpression de la protéine normale est suffisante pour produire la maladie de Parkinson. Si la toxicité de l'alpha-synucléine est établie, il n'est pas encore démontré sous quelle forme (monomère, oligomère ou fibrille) celle-ci se manifeste. De plus, il est important de préciser que les corps de Lewy dont le composant majoritaire est l'alpha-synucléine sont présents chez la majorité des patients avec une MP idiopathique. Ainsi, les thérapies présentées ci-dessous ne concernent pas uniquement les MP liées à des variants pathogènes de *SNCA* mais pourraient également s'appliquer aux MP idiopathiques.

Une première stratégie consiste à utiliser des thérapies capables de prévenir l'agrégation des molécules d'alpha-synucléine mal conformées sans altérer les fonctions normales de l'alpha-synucléine en amont. Les inhibiteurs de la conformation anormale de l'alpha-synucléine NPT100-18A et NPT200-11 ont montré une efficacité dans des modèles transgéniques murins de MP surexprimant l'alpha-synucléine [22] (Figure 1). Le Minzsolmin (UBC0599), un dérivé de ces molécules, est capable de ramener à une forme monomérique les

alpha-synucléines oligomériques liées à la membrane en les détachant de celle-ci [23]. Cette molécule est actuellement en essai thérapeutique de phase 2 (NCT04658186) après un essai de phase 1 encourageant (NCT04875962) (Tableau 1).

Une seconde stratégie repose sur l'utilisation d'anticorps anti alpha-synucléine avec pour objectif de diminuer le taux de la protéine (Figure 1). Il s'agit d'anticorps monoclonaux ciblant différentes parties de la protéine. L'objectif est d'augmenter, via un processus d'immunité, l'élimination des formes oligomériques et/ou fibrillaires d'alpha-synucléine, et donc *in fine* de réduire sa toxicité cellulaire et sa diffusion pathologique [24,25]. Deux approches coexistent : une immunisation active contre la forme agrégée par vaccination (PD01A et PD03A, [26]) et une immunisation passive par l'injection d'anticorps monoclonaux (BIIB054, BAN0805, PRX002, [27]). Les premiers résultats ont montré un engagement de la cible ainsi qu'une sécurité suffisante (NCT02267434, NCT02459886), ce qui a permis la réalisation de deux essais de phase 2 contrôlés et randomisés (NCT03318523 et NCT03100149) (Tableau 1). Néanmoins, ces approches par anticorps visant essentiellement les agrégats d'alpha-synucléine extracellulaire sont probablement inefficaces dans le ciblage de l'alpha-synucléine intracellulaire [28]. Une autre approche permettant de surmonter cet inconvénient consiste à utiliser des oligonucléotides antisens. Les oligonucléotides antisens ont la propriété d'induire la dégradation de l'ARN messager cible intracellulaire et, ainsi, de réduire le niveau de la protéine correspondante. Leur efficacité dans l'initiation de l'agrégation et dans la progression spatiale des inclusions d'alpha-synucléine a été démontrée *in vivo* dans des modèles animaux de MP [29-31]. Aucun essai clinique utilisant des oligonucléotides antisens ciblant les ARN messagers de *SNCA* n'est en cours. Néanmoins, un essai clinique a débuté dans l'atrophie multisystématisée, une maladie proche de la MP sur le plan physiopathologique (NCT04165486) (Figure 1).

3. *GBA1*

Les variants bialléliques pathogènes du gène *GBA1* sont à l'origine de la maladie de Gaucher [32], une maladie rare affectant le lysosome. Plusieurs auteurs ont observé que certains patients avec une maladie

TABLE 1. Essais thérapeutiques ciblés passés et présents

| Substance active | Sponsor | Gène cible | Mécanisme d'action | Identifiant de l'essai clinique | Phase | Objectif primaire | Début | Résultats | Fin de l'essai |
|-------------------------|-------------------------------------|------------|----------------------|---------------------------------|-------|---|-------|--|----------------|
| PD03A | Affris AG | | Immunisation active | NCT02267434 | 1 | Sécurité et tolérance | 2014 | Bonne tolérance, réponse immune dose dépendante | 2017 |
| BIIB054 | Biogen | | Immunisation passive | NCT02459886 | 1 | Sécurité et tolérance | 2015 | Bonne tolérance | 2017 |
| BIIB054 | Biogen | SNCA | Immunisation passive | NCT03318523 | 2 | Evolution du score total MDS-UPDRS à 72 semaines | 2018 | Pas d'efficacité clinique comparativement au groupe contrôle | 2021 |
| Prasinezumab/ PRX002 | Hoffmann-La Roche | | Immunisation passive | NCT03100149 | 2 | Evolution du score total MDS-UPDRS à 52 semaines | 2017 | ND | 2026 |
| Minzasolmin/ UCB0599 | UCB Biopharma SRL | | Désoligomérisation | NCT04658186 | 2 | Sécurité, tolérance, évolution du score totale MDS-UPDRS à 18 mois | 2020 | ND | 11/2024 |
| Venglustat | Genzyme | | Molécule chaperone | NCT02906020 | 2 | Sécurité, tolérance, évolution du score total MDS-UPDRS à 52 semaines | 2016 | Détérioration de la fonction motrice dans le groupe traité | 2022 |
| Ambroxol | Lawson Health Research Institute | | Molécule chaperone | NCT02914366 | 2 | Evolution des scores ADAS-cog et CGIC à 26 et 52 semaines | 2015 | ND | 2025 |
| Ambroxol | University College London | GBAI | Molécule chaperone | NCT02941822 | 2 | Niveau de Gcase dans le LCR à 186 jours comparé à la baseline | 2016 | Ambroxol détecté dans le LCR, augmentation de l'activité de la Gcase | 2018 |

(continued on next page)

TABLE 1. (continued)

| Substance active | Sponsor | Gène cible | Mécanisme d'action | Identifiant de l'essai clinique | Phase | Objectif primaire | Début | Résultats | Fin de l'essai |
|--------------------|--|------------|-------------------------------|---------------------------------|-------|---|-------|---|----------------|
| Ambroxol | Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta | | Molécule chaperone | NCT05287503 | 2 | Evolution du score MOCA et des troubles cognitifs à 52 semaines | 2022 | ND | 2024 |
| Ambroxol | University College London | | Molécule chaperone | NCT05778617 | 3 | Evolution du score total MDS-UPDRS à 104 semaines | 2023 | ND | 2028 |
| LY3884961 | Prevail Therapeutics | | Thérapie génique | NCT04127578 | 1/2a | Sécurité, tolérance, immunogénicité | 2020 | ND | 2029 |
| BIIB094 | Biogen | | Oligonucléotide antisens | NCT03976349 | 1 | Sécurité et tolérance | 2019 | ND | 08/2024 |
| DNL151/ BIIB122 | Biogen | | Inhibition de la Kinase LRRK2 | NCT04056689 | 1 | Sécurité et tolérance, pharmacocinétique et pharmacodynamique | 2020 | Bonne tolérance et meilleure pharmacocinétique que DNL201 | 2020 |
| DNL151/ BIIB122 | Biogen | LRRK2 | Inhibition de la Kinase LRRK2 | NCT05348785 | 2 | Sécurité et évolution du score MDS-UPDRS parties II et III à 144 semaines | 2022 | ND | 2025 |
| DNL201 | Denali Therapeutics Inc. | | Inhibition de la Kinase LRRK2 | NCT03710707 | 1 | Sécurité et tolérance, pharmacocinétique et pharmacodynamique | 2018 | Bonne tolérance et sécurité, inhibition de LRRK2 | 2019 |
| DNL201 | Denali Therapeutics Inc. | | Inhibition de la Kinase LRRK2 | NCT04551534 | 1 | Sécurité et tolérance, pharmacocinétique et pharmacodynamique | 2017 | Bonne tolérance et sécurité, inhibition de LRRK2 | 2018 |

MDS UPDRS Movement Disorder Society — Unified Parkinson's Disease Rating Scale; ADAS-cog Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale; CGIS Clinical Global Impression Scale; LCR : Liquide Céphalo-Rachidien; MOCA : Montréal Cognitive Assessment Scale; ND : Non Disponible.

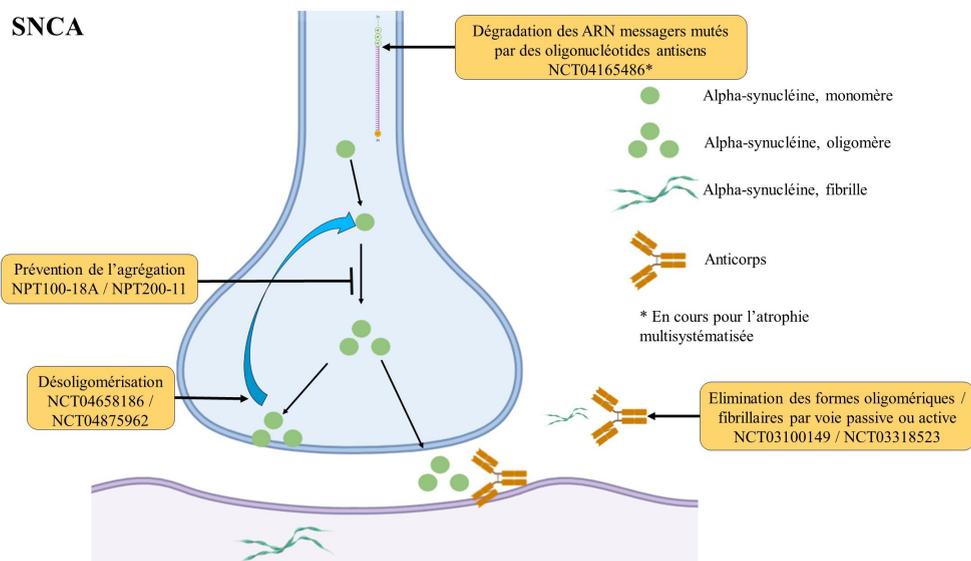


FIGURE 1. Représentation de la physiopathologie associée à l'alpha-synucléine (SNCA) et des stratégies thérapeutiques à l'essai.

de Gaucher présentent un syndrome parkinsonien et que les parents de patients avec une maladie de Gaucher ont une MP plus fréquemment qu'attendu [33]. L'association entre variants responsables de maladie de Gaucher et MP a été démontrée dans une étude internationale [34]. De nombreux variants rares ont été observés dans le gène *GBA1* dont certains, associés à la maladie de Gaucher, sont qualifiés de sévères alors que les autres ont un effet modéré. Sur le plan clinique, les patients MP-*GBA1* ont une maladie plus sévère avec un début plus précoce, une plus grande fréquence de symptômes non moteurs et une évolution plus rapide des symptômes moteurs et non moteurs que dans la MP idiopathique [8]. De plus, ils ont un déclin cognitif plus important et une plus grande fréquence de troubles psychiatriques (anxiété, dépression et hallucination, etc. [35]). Ces différences sont d'autant plus marquées que les patients sont porteurs de mutations dites sévères. Par ailleurs, la stimulation cérébrale profonde, efficace chez les patients MP-*PRKN*, semble aggraver les troubles cognitifs chez les patients MP-*GBA1* [36].

GBA1 code pour la Beta-glucocérébrosidase (Gcase), une enzyme située au niveau de la membrane lysosomale et responsable de la dégradation de plusieurs glycolipides, principalement le glucosylcéramide (Figure 2). La Gcase est synthétisée dans le réticulum endoplasmique et ensuite transportée

jusqu'au lysosome où elle va exercer son activité enzymatique [37]. Globalement, deux mécanismes physiopathologiques sont décrits lorsqu'un variant pathogène hétérozygote est présent dans *GBA1* : soit il entraîne une perte de la fonction enzymatique, soit il diminue l'adressage de la Gcase du réticulum endoplasmique jusqu'à la membrane du lysosome. Les deux mécanismes aboutissent à une accumulation toxique des substrats de la Gcase [38,39], et le second mécanisme produirait également une altération du fonctionnement global du réticulum endoplasmique [40]. Compte tenu de ces différents mécanismes, il existe actuellement trois stratégies pour restaurer la fonction de *GBA1* : les thérapies de remplacement enzymatique, les thérapies de réduction du substrat et enfin les thérapies géniques.

3.1. Les thérapies de remplacement enzymatique

Les thérapies de remplacement enzymatique visent à délivrer la forme active de l'enzyme non fonctionnelle. À ce jour, elles sont principalement utilisées dans la maladie de Gaucher non neuropathique (type 1), car l'enzyme administrée en périphérie ne pénètre pas dans le système nerveux [41]. Elles ne sont pas efficaces dans la MP-*GBA1* en raison de l'absence de passage au travers de la barrière hémato-encéphalique [42], il faudrait donc envisager

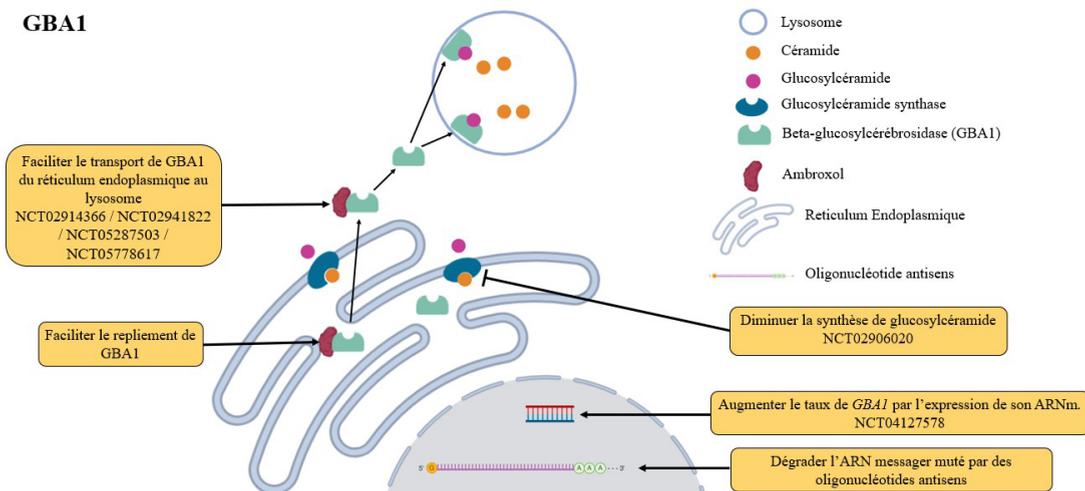


FIGURE 2. Représentation de la physiopathologie associée à la Beta-glucosylcébrrosidase (*GBA1*) et des stratégies thérapeutiques à l'essai.

de délivrer l'enzyme directement dans le système nerveux pour atteindre la cible de la pathologie.

3.2. Les thérapies de réduction du substrat

3.2.1. Deux options sont à l'essai

La première option consiste à diminuer la quantité de glucosylcéramide (le principal substrat toxique) au moyen d'inhibiteurs de la glucosylcéramide synthase tels que le venglustat [38] (Figure 2). Après des essais précliniques et de phase 1 encourageants, un essai de phase 2 du venglustat a montré une diminution de la quantité de glucosylcéramide (NCT02906020) [43]. Malheureusement, les patients sous venglustat se sont détériorés plus rapidement sur le plan moteur, cognitif et psychiatrique que le groupe placebo, ce qui a interrompu le développement de cette molécule dans la MP (Tableau 1).

La deuxième option consiste à restaurer la fonction GCCase en facilitant son adressage à la membrane lysosomale. Cette stratégie s'appuie sur des molécules chaperonnes qui ont la propriété de faciliter la conformation correcte d'enzymes anormalement repliées et leur transport. Parmi les molécules chaperonnes à l'essai pour la maladie de Gaucher, on peut citer l'isofagomine, le miglustat, l'éliglustat, le NN-DNJ et l'ambroxol [44]. Ces molécules ont la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique, de se lier à la GCCase dans le réticulum endoplasmique et

de faciliter son repliement et son transport jusqu'au lysosome (Figure 2). Les études sur modèles animaux et cliniques ont montré que la plus efficace est l'ambroxol [45]. Elle augmente l'activité et le niveau de GCCase, réduit la quantité de substrat, augmente la translocation au lysosome et agit comme un concurrent des inhibiteurs de GCCase dans différents modèles animaux ainsi que chez l'humain. Une étude de phase 2 a montré la sécurité et la bonne tolérance de l'ambroxol chez les patients Parkinsoniens (NCT02941822) (Tableau 1). Deux autres essais de phase 2 sont en cours (NCT02914366, NCT05287503) et un essai de phase 3 est en cours d'initiation (NCT05778617) (Tableau 1).

3.3. Les thérapies géniques

Les thérapies géniques, c'est-à-dire l'administration directe du gène fonctionnel, sont à un stade plus expérimental pour *GBA1*. L'administration du gène *GBA1* se fait par un vecteur viral, ce qui a montré une certaine efficacité chez les modèles murins via des administrations intracérébrales [46] et systémiques [47,48] (Figure 2). Sur ce principe, un essai multicentrique de phase 1/2a est en cours avec administration intracisternale de différentes doses de la molécule nommée LY3884961 chez des MP-*GBA1* (NCT04127578) (Tableau 1). Les premiers résultats sont attendus pour 2029.

Contrairement à LRRK2 (cf. plus bas), l'activité de GBA1 ne semble pas être diminuée chez les patients parkinsoniens sans variant *GBA1* comparativement à des individus sains [49]. Les traitements ciblant l'activité GCase concernent donc, probablement, uniquement les patients avec des variants *GBA1*, qui représentent néanmoins un contingent important de patients parkinsoniens (entre 7 % et 12 % selon les études réalisées en population européenne) [10-12].

4. *LRRK2*

Les variants pathogènes du gène *LRRK2* sont la cause la plus fréquente de forme monogénique de la maladie de Parkinson. Le variant pathogène G2019S de *LRRK2* rend compte de plus de 1 % des cas avec MP dans les populations européennes et de 20 à 40 % des cas chez les Juifs Ashkenazes et les Nord-Africains en raison d'un effet fondateur [13,14]. Néanmoins, la pénétrance est incomplète et varie beaucoup selon les études et les populations, de 14 à plus de 80 % à 80 ans [7,17]. Six autres variants pathogènes du gène *LRRK2* sont décrits, tous localisés dans les domaines catalytiques kinase ou GTPase de *LRRK2*. Ces variants ont pour point commun d'entraîner une augmentation de l'activité kinase de *LRRK2* et donc son autophosphorylation et celle de ses substrats, dont des protéines de la famille des Rab GTPases (par exemple Rab10 et Rab8). Cette augmentation est soit directe, soit indirecte via une augmentation de l'activité GTPase qui elle-même va augmenter l'activité Kinase [50,51]. Les altérations de protéines Rab en lien avec les mutations de *LRRK2* sont variées et dépendent du type de protéine Rab. Elles vont de la phosphorylation de sites aberrants (RAB8A, RAB7L1) à l'augmentation de la phosphorylation (RAB10, RAB35, RAB123, RAB129) en passant par leur dysfonctionnement médié par la diminution de l'activité protéique (RAB7) [52]. Les protéines Rabs contrôlent l'agrégation, la toxicité et la sécrétion d'alpha-synucléine (Rab8b, Rab11a, Rab13 et Rab39b [53]). Elles promeuvent l'élimination des inclusions d'alpha-synucléine et réduisent la toxicité induite par cette protéine. L'expression de Rab11a et Rab13 améliore aussi la sécrétion d'alpha-synucléine et son recyclage endocytique dans les cellules en réponse à une accumulation d'alpha-synucléine.

Des traitements visant à réduire l'activité kinase de *LRRK2* de manière directe ou indirecte sont ainsi

à l'essai (voir par exemple le tableau 2 dans [51]). Les essais précliniques d'inhibiteurs du domaine kinase (DNL151/BIIB122, DNL201, GNE-7915) indiquent qu'ils ont une bonne capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique et une fonction neuroprotectrice *in vitro* sur des modèles cellulaires et *in vivo* chez le rongeur [54,55]. Bien que les premières études cliniques de phase 1 des inhibiteurs de *LRRK2* aient été limitées par une toxicité pulmonaire, la tolérance des essais suivants a été bonne (NCT04056689, NCT04551534, NCT03710707) (Figure 3, Tableau 1). Le DNL151/BIIB122 est actuellement en essai de phase 2 (NCT05348785). La difficulté rencontrée pour ces inhibiteurs de l'activité kinase ciblés sur *LRRK2* reste leur spécificité, étant donné que les kinases ont en général un haut degré d'homologie de séquence et de structure.

En plus du ciblage direct de l'activité kinase, les inhibiteurs de la liaison du GTP agissant sur la fonction GTPase (elle-même favorisant l'activité kinase) pourraient être une méthode efficace d'inhibition de *LRRK2*. Trois molécules inhibitrices font actuellement l'objet d'essais précliniques [56].

Au-delà du ciblage de la fonction de *LRRK2*, les récents progrès en médecine de précision et en thérapie génique offrent la possibilité d'inactiver directement la production de la protéine *LRRK2* mutée et donc de réduire son activité kinase excessive. Différentes stratégies sont à l'œuvre : le clivage de l'ARN messager par un petit ARN en épingle à cheveux (hairpin RNA) [57], la dégradation de l'ARN messager par un oligonucléotide antisens [58], la modification de l'épissage pour exclure l'exon portant le site actif par un oligonucléotide antisens ciblant l'épissage de cet exon [59], ou encore la dégradation directe de la protéine synthétisée par des petites molécules chargées d'adresser la protéine dysfonctionnelle à la machinerie de dégradation protéique de la cellule via le recrutement d'une ubiquitine ligase E3 [60]. Les résultats précliniques, réalisés à la fois dans des modèles *in vitro* [60] et *in vivo* chez des rongeurs [58,59] sont encourageants, et à notre connaissance, seule une de ces pistes thérapeutiques a atteint le stade clinique (BIIB094, NCT03976349) (Figure 3, Tableau 1).

Par ailleurs, il a été démontré que dans la MP idiopathique, c'est à dire sans variant pathogène de *LRRK2* ou d'un autre gène connu, une augmentation de l'activité kinase de la protéine *LRRK2*

LRRK2

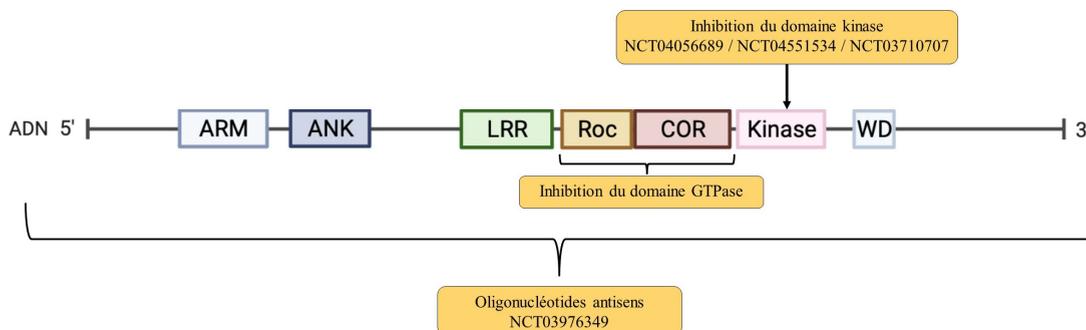


FIGURE 3. Représentation de la physiopathologie associée à LRRK2 et des stratégies thérapeutiques à l'essai.

est également présente [61]. Ainsi, ces thérapies ciblant LRRK2 pour les MP-*LRRK2*, si elles s'avéraient efficaces, pourraient avoir un effet bénéfique dans la MP idiopathique [51].

5. *PRKN*

Les variants bialléliques du gène *PRKN* sont la cause principale des MP de début précoce (âge moyen de début entre 25 et 35 ans). Le phénotype est assez spécifique, avec une bonne réponse à la L-dopa, une évolution lente, des dyskinésies et/ou des fluctuations motrices importantes, peu de troubles cognitifs et de symptômes non moteurs [9]. La protéine Parkin est une ubiquitine ligase E3. En association avec la kinase PINK1 (dont les variants bialléliques sont aussi responsables d'une forme précoce de MP), elle joue un rôle crucial dans la mitophagie en initiant la dégradation des mitochondries dysfonctionnelles [62]. L'accumulation d'espèces réactives à l'oxygène (ROS) étant le principal déclencheur de la mitophagie, le dysfonctionnement de ce mécanisme de dégradation aboutit à des niveaux anormalement élevés de ROS qui deviennent cytotoxiques, en particulier vis-à-vis des neurones dopaminergiques [63]. Au-delà de la perte de la fonction mitophagique de Parkin, sa diminution d'expression augmente la vulnérabilité des neurones dopaminergiques à la neuro-inflammation [64]. Parkin a de plus un rôle neuroprotecteur contre la toxicité de l'alpha-synucléine [65].

À ce stade, aucun traitement qui cible spécifiquement et directement la Parkin ou son gène n'a

atteint le stade d'essai clinique. Néanmoins, de multiples petites molécules sont en phase préclinique, avec pour objectif principal de rétablir la fonction mitophagique. L'une des approches en cours d'évaluation est l'activation directe de la Parkin par l'altération des mécanismes d'auto-inhibitions. En effet, en condition basale, la Parkin adopte une conformation autoinhibitrice qui peut être ciblée et modifiée par certaines molécules [66]. Les premiers essais ont montré cet effet *in vitro* [66], mais il reste à confirmer *in vivo*. Une autre stratégie thérapeutique visant au rétablissement de la fonction mitophagique de la Parkin est l'inhibition du système ubiquitine protéasome 30S dont le rôle à l'état physiologique est de cliver l'ubiquitine des substrats de Parkin et ainsi contrebalancer l'action mitophagique médiée par la Parkin [67]. L'inhibition de cette enzyme pourrait potentiellement compenser la réduction de l'activité mitophagique de la Parkin. Deux composés (MF-094 et MF-095) ont montré une inhibition efficace et sélective de l'ubiquitine protéasome 30S *in vitro* [68]. Ces stratégies ont pour objectif d'améliorer l'efficacité de la protéine Parkin produite.

Théoriquement, pour les variants conduisant à une perte de fonction, il serait possible d'exprimer la Parkin qui fait défaut par des approches de thérapie génique par exemple. Néanmoins, un certain nombre d'obstacles (perte neuronale déjà massive, difficulté à cibler les neurones dysfonctionnels et à contrôler précisément le niveau d'expression de la Parkin, etc.) rendraient difficile sa mise en œuvre. Aucune approche de thérapie génique n'est actuellement à l'essai pour *PRKN*.

6. Challenges, stratégies et directions futures

Depuis la découverte de l'implication du gène *SNCA* dans la MP en 1997, de nombreux gènes responsables de formes monogéniques ont été décrits [6,69]. Ces découvertes ont fourni de nouvelles connaissances sur les mécanismes biologiques sous-jacents de la maladie et ont été intégrées dans la stratégie diagnostique mise en œuvre devant des formes précoces et/ou familiales. Dès lors, la stratification des patients selon leurs variants génétiques est possible, ouvrant la voie aux essais thérapeutiques ciblant des gènes, voire des variants précis [70]. Alors que de nombreux essais précliniques sont en cours, les essais cliniques sont plus rares et ne concernent qu'un nombre limité de gènes (*SNCA*, *GBA1* et *LRRK2*), et aucun n'a encore franchi le stade d'une approbation par une agence du médicament.

En effet, plusieurs difficultés coexistent :

- Les formes génétiques sont individuellement assez rares d'où la difficulté de constituer des cohortes suffisamment grandes, étape nécessaire pour atteindre une puissance statistique suffisante. C'est surtout vrai pour *SNCA*, un peu moins pour *LRRK2* et *GBA1* dont les mutations sont plus fréquentes. Dans cette perspective, les collaborations internationales, la création de registres de données longitudinales ainsi que leur partage sont précieux et indispensables pour la réalisation d'essais cliniques d'envergure.
- L'évaluation de l'efficacité d'un traitement est difficile dans une maladie d'évolution relativement lente. Ce dernier point est d'autant plus vrai pour les MP-*PRKN* qui ont une évolution s'étalant généralement sur de nombreuses décennies. Il est important de pouvoir connaître l'histoire naturelle de ces formes génétiques de MP et de les modéliser à l'échelle individuelle.
- L'absence de biomarqueurs complique également l'évaluation de l'efficacité. La vérification de l'engagement de la cible au niveau biologique n'est pas encore possible pour *SNCA*, *GBA1* et *PRKN*. Néanmoins, pour *LRRK2*, il a été montré que le taux urinaire de RAB10 phosphorylé sur la thréonine 73 est associée positivement à la progression de la MP, permettant de suivre partiellement l'activité *LRRK2* [71,72]. Certains tests récemment développés permettent également de mesurer le niveau et l'activité de *LRRK2* dans le sang [73].
- Certaines molécules ne passent pas la barrière hémato-encéphalique (BHE) et ainsi n'atteignent pas leur cible biologique. Des équipes de recherche élaborent de nouvelles stratégies pour augmenter le passage de la barrière hémato-encéphalique, notamment par l'utilisation de nouveaux récepteurs, de nouveaux transporteurs, d'ultrasons ou encore par la création de nanomatériaux [74,75].
- L'identification du moment opportun pour débiter le traitement dans une maladie où les mutations génétiques s'expriment dès le développement du système nerveux donc bien avant le début des signes cliniques reste difficile.
- La dégénérescence neuronale débute au moins une dizaine d'années avant le début des symptômes cliniques. L'utilisation de traitements pendant cette phase présymptomatique pourrait donc à l'avenir permettre de retarder, voire de prévenir, la survenue de la maladie. L'identification des individus à risque, notamment via la génétique, serait alors essentielle pour débiter un traitement en phase présymptomatique. Néanmoins, rappelons que la majorité des individus porteurs de variants à risque *LRRK2* et *GBA1* ne développeront pas la maladie malgré un risque largement accru comparé au reste de la population générale [15,16]. Ainsi, comment déterminer quel individu à risque développera la maladie et donc lequel traiter de manière présymptomatique? La réponse à cette question est complexe et dépasse le cadre de cette revue. Il est probable que, chez les individus porteurs à risque, la prise en compte de biomarqueurs et de données cliniques, associés aux données génétiques et environnementales, sera nécessaire pour distinguer ceux qui développeront la maladie des autres et pour choisir la meilleure fenêtre d'intervention.
- L'administration du traitement doit être simple, sécurisée et acceptable pour les pa-

tients, car elle sera probablement prolongée du fait de l'évolution relativement lente de la maladie.

Néanmoins, les progrès réalisés ces dernières décennies montrent qu'il est possible d'espérer que la MP entre dans l'ère de la médecine de précision grâce aux connaissances générées par les découvertes faites dans les formes monogéniques et à la possibilité de stratifier les patients selon leur cause génétique. La question majeure sera alors celle de l'applicabilité de ces thérapies ciblées aux autres patients atteints de MP idiopathique. Cette avancée majeure pourrait changer complètement l'évolution de cette maladie qui, plus de 200 ans après sa découverte, reste à ce jour incurable [76].

Déclaration d'intérêts

Les auteurs ne travaillent pas, ne conseillent pas, ne possèdent pas de parts, ne reçoivent pas de fonds d'une organisation qui pourrait tirer profit de cet article, et n'ont déclaré aucune autre affiliation que leurs organismes de recherche.

Références

- [1] GBD 2016 NEUROLOGY COLLABORATORS, « Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016 : A systematic analysis for the global burden of disease study 2016 », *Lancet. Neurol.* **18** (2019), no. 5, p. 459-480.
- [2] E. R. DORSEY, T. SHERER, M. S. OKUN and B. R. BLOEM, « The emerging evidence of the Parkinson pandemic », *J. Parkinson's Dis.* **8** (2018), no. s1, S3-S8.
- [3] R. C. DODEL, M. SINGER, R. KÖHNE-VOLLAND, T. SZUCS, B. RATHAY, E. SCHOLZ and W. H. OERTEL, « The economic impact of Parkinson's disease. An estimation based on a 3-month prospective analysis », *Pharmacoeconomics* **14** (1998), no. 3, p. 299-312.
- [4] P. C. POORTVLIET, A. GLUCH, P. A. SILBURN and G. D. MELLICK, « The Queensland Parkinson's project : An overview of 20 years of mortality from Parkinson's disease », *J. Mov. Disord.* **14** (2021), no. 1, p. 34-41.
- [5] M. A. NALLS, C. BLAUWENDRAAT, C. L. VALLERGA et al., « Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease : A meta-analysis of genome-wide association studies », *Lancet. Neurol.* **18** (2019), no. 12, p. 1091-1102.
- [6] A. LUNATI, S. LESAGE and A. BRICE, « The genetic landscape of Parkinson's disease », *Rev. Neurol.* **174** (2018), no. 9, p. 628-643.
- [7] M. J. KMIĘCZ, S. MICHELETTI, D. COKER et al., « Genetic analysis and natural history of Parkinson's disease due to the LRRK2 G2019S variant », *Brain : J. Neurol.* **147** (2024), no. 6, p. 1996-2008.
- [8] Y. ZHANG, L. SHU, X. ZHOU, H. PAN, Q. XU, J. GUO, B. TANG and Q. SUN, « A meta-analysis of GBA-related clinical symptoms in Parkinson's disease », *Parkinson's Dis.* **2018** (2018), article no. 3136415.
- [9] P. J. MENON, S. SAMBIN, B. CRINIÈRE-BOIZET et al., « Genotype-phenotype correlation in PRKN-associated Parkinson's disease », *NPJ Parkinson's Dis.* **10** (2024), no. 1, article no. 72.
- [10] A. WESTENBERGER, V. SKRAHINA, T. USNICH et al., « Relevance of genetic testing in the gene-targeted trial era : The Rostock Parkinson's disease study », *Brain* **147** (2024), no. 8, p. 2652-2667.
- [11] L. COOK, J. VERBRUGGE, T.-H. SCHWANTES-AN et al., « Parkinson's disease variant detection and disclosure : PD Generation, a North American study », *Brain : J. Neurol.* **147** (2024), no. 8, p. 2668-2679.
- [12] C. TOWNS, M. RICHER, S. JASAITYTE et al., « Defining the causes of sporadic Parkinson's disease in the global Parkinson's Genetics Program (GP2) », *NPJ Parkinson's Dis.* **9** (2023), no. 1, article no. 131.
- [13] S. HASSIN-BAER, Y. LAITMAN, E. AZIZI, I. MOLCHADSKI, G. GALORE-HASKEL, F. BARAK, O. S. COHEN and E. FRIEDMAN, « The leucine rich repeat kinase 2 (LRRK2) G2019S substitution mutation. Association with Parkinson Disease, malignant melanoma and prevalence in ethnic groups in Israel », *J. Neurol.* **256** (2009), no. 3, p. 483-487.
- [14] S. LESAGE, A. DÜRR, M. TAZIR, FRENCH PARKINSON'S DISEASE GENETICS STUDY GROUP et al., « LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in north African Arabs », *N. Engl. J. Med.* **354** (2006), no. 4, p. 422-423.
- [15] E. MENOZZI, A. H. V. SCHAPIRA, F. BLANDINI and M. AVENALI, « Who is at risk of Parkinson disease? refining the preclinical phase of GBA1 and LRRK2 Variant Carriers : A clinical, biochemical, and imaging approach », *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **23** (2023), no. 4, p. 121-130.
- [16] R. BALESTRINO, S. TUNESI, S. TESEI, L. LOPIANO, A. L. ZECCHINELLI and S. GOLDWURM, « Penetrance of glucocerebrosidase (GBA) mutations in Parkinson's disease : A kin cohort study », *Mov. Disord. Official J. Mov. Disord. Soc.* **35** (2020), no. 11, p. 2111-2114.
- [17] A. R. TROIANO, A. ELBAZ, E. LOHMANN et al., « Low disease risk in relatives of North African LRRK2 Parkinson disease patients », *Neurology* **75** (2010), no. 12, p. 1118-1119.
- [18] M. H. POLYMERPOULOS, C. LAVEDAN, E. LEROY et al., « Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease », *Science* **276** (1997), no. 5321, p. 2045-2047.
- [19] A. B. SINGLETON, J. A. HARDY and T. GASSER, « The birth of the modern era of Parkinson's disease genetics », *J. Parkinson's Dis.* **7** (2017), no. s1, S87-S93.
- [20] L. XU and J. PU, « Alpha-synuclein in Parkinson's disease : From pathogenetic dysfunction to potential clinical application », *Parkinson's Dis.* **2016** (2016), article no. 1720621.
- [21] A. BOOK, I. GUELLA, T. CANDIDO, SNCA MULTIPLICATION INVESTIGATORS OF THE GEOPD CONSORTIUM et al., « A meta-analysis of α -synuclein multiplication in familial parkinsonism », *Front. Neurol.* **9** (2018), article no. 1021.
- [22] D. L. PRICE, M. A. KOIKE, A. KHAN, W. WRASIDLO, E. ROCKENSTEIN, E. MASLIAH and D. BONHAUS, « The small

- molecule alpha-synuclein misfolding inhibitor, NPT200-11, produces multiple benefits in an animal model of Parkinson's disease », *Sci. Rep.* **8** (2018), no. 1, article no. 16165.
- [23] D. L. PRICE, A. KHAN, R. ANGERS et al., « *In vivo* effects of the alpha-synuclein misfolding inhibitor minzasolmin supports clinical development in Parkinson's disease », *NPJ Parkinson's Dis.* **9** (2023), no. 1, article no. 114.
- [24] V. SANCHEZ-GUAJARDO, A. ANNIBALI, P. HENNING JENSEN and M. ROMERO-RAMOS, « α -synuclein vaccination prevents the accumulation of Parkinson disease-like pathological inclusions in striatum in association with regulatory T cell recruitment in a rat model », *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **72** (2013), no. 7, p. 624-645.
- [25] Z. CHEN, Y. YANG, X. YANG et al., « Immune effects of optimized DNA vaccine and protective effects in a MPTP model of Parkinson's disease », *Neurol. Sci. : Official J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* **34** (2013), no. 9, p. 1559-1570.
- [26] A. SCHNEEBERGER, L. TIERNEY and M. MANDLER, « Active immunization therapies for Parkinson's disease and multiple system atrophy », *Mov. Disord. Official J. Mov. Disord. Soc.* **31** (2016), no. 2, p. 214-224.
- [27] A.-L. BERGSTRÖM, P. KALLUNKI and K. FOG, « Development of passive immunotherapies for synucleinopathies », *Mov. Disord. Official J. Mov. Disord. Soc.* **31** (2016), no. 2, p. 203-213.
- [28] T. SANO, T. NAGATA, S. EBIHARA et al., « Effects of local reduction of endogenous α -synuclein using antisense oligonucleotides on the fibril-induced propagation of pathology through the neural network in wild-type mice », *Acta Neuropathol. Commun.* **12** (2024), no. mai, article no. 75.
- [29] S. W. BOUTROS, J. RABER and V. K. UNNI, « Effects of alpha-synuclein targeted antisense oligonucleotides on lewy body-like pathology and behavioral disturbances induced by injections of pre-formed fibrils in the mouse motor cortex », *J. Parkinson's Dis.* **11** (2021), no. 3, p. 1091-1115.
- [30] T. A. COLE, H. ZHAO, T. J. COLLIER et al., « α -synuclein antisense oligonucleotides as a disease-modifying therapy for Parkinson's disease », *JCI Insight* **6** (2021), no. 5, article no. e135633.
- [31] T. UEHARA, C.-J. CHOONG, M. NAKAMORI et al., « Amido-bridged nucleic acid (AmNA)-modified antisense oligonucleotides targeting α -synuclein as a novel therapy for Parkinson's disease », *Sci. Rep.* **9** (2019), no. 1, article no. 7567.
- [32] J. STIRNEMANN, N. BELMATOUG, F. CAMOU et al., « A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments », *Int. J. Mol. Sci.* **18** (2017), no. 2, article no. 441.
- [33] J. F. NEIL, R. H. GLEW and S. P. PETERS, « Familial psychosis and diverse neurologic abnormalities in adult-onset Gaucher's disease », *Arch. Neurol.* **36** (1979), no. 2, p. 95-99.
- [34] E. SIDRANSKY, M. A. NALLS, J. O. AASLY et al., « Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease », *N. Engl. J. Med.* **361** (2009), no. 17, p. 1651-1661.
- [35] B. CREESE, E. BELL, I. JOHAR, P. FRANCIS, C. BALLARD and D. AARSLAND, « Glucocerebrosidase mutations and neuropsychiatric phenotypes in Parkinson's disease and lewy body dementias : Review and meta-analyses », *Am. J. Med. Genet. B* **177** (2018), no. 2, p. 232-241.
- [36] G. MANGONE, S. BEKADAR, F. CORMIER-DEQUAIRE et al., « Early cognitive decline after bilateral subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease patients with GBA mutations », *Parkinsonism Relat. Disord.* **76** (2020), no. juillet, p. 56-62.
- [37] D. RECZEK, M. SCHWAKE, J. SCHRÖDER et al., « LIMP-2 is a receptor for lysosomal mannose-6-phosphate-independent targeting of beta-glucocerebrosidase », *Cell* **131** (2007), no. 4, p. 770-783.
- [38] S. P. SARDI, C. VIEL, J. CLARKE et al., « Glucosylceramide synthase inhibition alleviates aberrations in synucleinopathy models », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **114** (2017), no. 10, p. 2699-2704.
- [39] Y. V. TAGUCHI, J. LIU, J. RUAN et al., « Glucosylsphingosine promotes α -synuclein pathology in mutant GBA-associated Parkinson's disease », *J. Neurosci. Official J. Soc. Neurosci.* **37** (2017), no. 40, p. 9617-9631.
- [40] K. SENKEVICH and Z. GAN-OR, « Autophagy lysosomal pathway dysfunction in Parkinson's disease; evidence from human genetics », *Parkinsonism Relat. Disord.* **73** (2020), no. avril, p. 60-71.
- [41] E. SHEMESH, L. DEROMA, B. BEMBI, P. DEEGAN, C. HOLLAK, N. J. WEINREB and T. M. COX, « Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease », *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015** (2015), no. 3, article no. CD010324.
- [42] Z. CYSKE, L. GAFFKE, E. RINTZ, K. WIŚNIEWSKA, G. WĘGRZYŃ and K. PIERZYNOWSKA, « Molecular mechanisms of the ambroxol action in gaucher disease and GBA1 mutation-associated Parkinson disease », *Neurochem. Int.* **178** (2024), no. mai, article no. 105774.
- [43] M. J. PETERSCHMITT, H. SAIKI, T. HATANO et al., « Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of oral venglustat in patients with Parkinson's disease and a GBA mutation : results from Part 1 of the randomized, double-blinded, placebo-controlled MOVES-PD trial », *J. Parkinson's Dis.* **12** (2022), no. 2, p. 557-570.
- [44] D. THIRUMAL KUMAR, S. IYER, J. PRIYADHARSHINI CHRISTY, R. SIVA, I. A. TAYUBI, C. GEORGE PRIYA DOSS and H. ZAYED, « A comparative computational approach toward pharmacological chaperones (NN-DNJ and Ambroxol) on N370S and L444P mutations causing Gaucher's disease », *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* **114** (2019), p. 315-339.
- [45] E. MENOZZI, M. TOFFOLI and A. H. V. SCHAPIRA, « Targeting the GBA1 pathway to slow Parkinson disease : Insights into clinical aspects, pathogenic mechanisms and new therapeutic avenues », *Pharm. Ther.* **246** (2023), no. juin, article no. 108419.
- [46] E. M. ROCHA, G. A. SMITH, E. PARK, H. CAO, E. BROWN, P. HALLETT and O. ISACSON, « Progressive decline of glucocerebrosidase in aging and Parkinson's disease », *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **2** (2015), no. 4, p. 433-438.
- [47] G. MORABITO, S. G. GIANNELLI, G. ORDAZZO et al., « AAV-PHPB-mediated global-scale expression in the mouse nervous system enables GBA1 gene therapy for wide protection from synucleinopathy », *Mol. Ther. : J. Am. Soc. Gene Ther.* **25** (2017), no. 12, p. 2727-2742.

- [48] G. MASSARO, M. P. HUGHES, S. M. WHALER, K.-L. WALLOM, D. A. PRIESTMAN, F. M. PLATT, S. N. WADDINGTON and A. A. RAHIM, « Systemic AAV9 gene therapy using the synapsin I promoter rescues a mouse model of neuronopathic gaucher disease but with limited cross-correction potential to astrocytes », *Hum. Mol. Genet.* **29** (2020), no. 12, p. 1933-1949.
- [49] R. N. ALCALAY, P. WOLF, M. S. R. CHIANG et al., « Longitudinal measurements of glucocerebrosidase activity in Parkinson's patients », *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **7** (2020), no. 10, p. 1816-1830.
- [50] E. TSAKA and D. J. MOORE, « Contribution of GTPase activity to LRRK2-associated Parkinson disease », *Small GTPases* **4** (2013), no. 3, p. 164-170.
- [51] D. N. WOJEWSKA and A. KORTHOLT, « LRRK2 targeting strategies as potential treatment of Parkinson's disease », *Bio-molecules* **11** (2021), no. 8, article no. 1101.
- [52] A. BELLUCCI, F. LONGHENA and M. G. SPILLANTINI, « The role of rab proteins in parkinson's disease synaptopathy », *Biomedicines* **10** (2022), no. 8, article no. 1941.
- [53] S. A. GONÇALVES, D. MACEDO, H. RAQUEL et al., « shRNA-based screen identifies endocytic recycling pathway components that act as genetic modifiers of alpha-synuclein aggregation, secretion and toxicity », *PLoS Genet.* **12** (2016), no. 4, article no. e1005995.
- [54] B. D. LEE, J.-H. SHIN, J. VAN KAMPEN et al., « Inhibitors of leucine-rich repeat kinase-2 protect against models of Parkinson's disease », *Nat. Med.* **16** (2010), no. 9, p. 998-1000.
- [55] A. B. WEST, « Achieving neuroprotection with LRRK2 kinase inhibitors in Parkinson disease », *Exp. Neurol.* **298** (2017), no. Pt B, p. 236-245.
- [56] T. LI, D. YANG, S. ZHONG et al., « Novel LRRK2 GTP-binding inhibitors reduced degeneration in Parkinson's disease cell and mouse models », *Hum. Mol. Genet.* **23** (2014), no. 23, p. 6212-6222.
- [57] L. de YÑIGO-MOJADO, I. MARTÍN-RUFÍ and J. D. SUTHERLAND, « Efficient allele-specific targeting of LRRK2 R1441 mutations mediated by RNAi », *PLoS One* **6** (2011), no. 6, article no. e21352.
- [58] H. T. ZHAO, N. JOHN, V. DELIC et al., « LRRK2 antisense oligonucleotides ameliorate α -synuclein inclusion formation in a Parkinson's disease mouse model », *Mol. Ther. Nucleic Acids* **8** (2017), no. septembre, p. 508-519.
- [59] J. A. KORECKA, R. THOMAS, A. J. HINRICH, A. M. MOSKITES, Z. K. MACBAIN, P. J. HALLETT, O. ISACSON and M. L. HASTINGS, « Splice-switching antisense oligonucleotides reduce LRRK2 kinase activity in human LRRK2 transgenic mice », *Mol. Ther. Nucleic Acids* **21** (2020), no. Septembre, p. 623-635.
- [60] R. B. KARGBO, « Degradation of LRRK2 in the treatment of Parkinson's disease », *ACS Med. Chem. Lett.* **11** (2020), no. 11, p. 2070-2071.
- [61] R. DI MAIO, E. K. HOFFMAN, E. M. ROCHA et al., « LRRK2 activation in idiopathic Parkinson's disease », *Sci. Transl. Med.* **10** (2018), no. 451, article no. eaar5429.
- [62] R. HAN, Y. LIU, S. LI, X.-J. LI and W. YANG, « PINK1-PRKN mediated mitophagy : Differences between *in vitro* and *in vivo* models », *Autophagy* **19** (2023), no. 5, p. 1396-1405.
- [63] N. A. KOLODKIN, R. P. SHARMA, A. M. COLANGELO et al., « ROS networks : Designs, aging, parkinson's disease and precision therapies », *NPJ Syst. Biol. Appl.* **6** (2020), no. 1, article no. 34.
- [64] T. C. FRANK-CANNON, T. TRAN, K. A. RUHN et al., « Parkin deficiency increases vulnerability to inflammation-related nigral degeneration », *J. Neurosci. Official J. Soc. Neurosci.* **28** (2008), no. 43, p. 10825-10834.
- [65] T.-W. LIU, C.-M. CHEN and K.-H. CHANG, « Biomarker of neuroinflammation in Parkinson's disease », *Int. J. Mol. Sci.* **23** (2022), no. 8, article no. 4148.
- [66] S. MILLER and M. M. K. MUQIT, « Therapeutic approaches to enhance PINK1/Parkin mediated mitophagy for the treatment of Parkinson's disease », *Neurosci. Lett.* **705** (2019), no. juillet, p. 7-13.
- [67] D. KOMANDER, M. J. CLAGUE and S. URBÉ, « Breaking the chains : Structure and function of the deubiquitinases », *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **10** (2009), no. 8, p. 550-563.
- [68] A. F. KLUGE, B. R. LAGU, P. MAITI et al., « Novel highly selective inhibitors of ubiquitin specific protease 30 (USP30) accelerate mitophagy », *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **28** (2018), no. 15, p. 2655-2659.
- [69] C. BLAUWENDRAAT, M. A. NALLS and A. B. SINGLETON, « The genetic architecture of Parkinson's disease », *Lancet. Neurol.* **19** (2020), no. 2, p. 170-178.
- [70] K. SENKEVICH, U. RUDAKOU and Z. GAN-OR, « New therapeutic approaches to Parkinson's disease targeting GBA, LRRK2 and Parkin », *Neuropharmacology* **202** (2022), no. janvier, article no. 108822.
- [71] S. WANG, S. UNNITHAN, N. BRYANT et al., « Elevated urinary Rab10 phosphorylation in idiopathic Parkinson disease », *Mov. Disord. Official J. Mov. Disord. Soc.* **37** (2022), no. 7, p. 1454-1464.
- [72] F. ATASHRAZM, D. HAMMOND, G. PERERA et al., « LRRK2-mediated Rab10 phosphorylation in immune cells from Parkinson's disease patients », *Mov. Disord. Official J. Mov. Disord. Soc.* **34** (2019), no. 3, p. 406-415.
- [73] X. WANG, E. NEGROU, M. T. MALONEY et al., « Understanding LRRK2 kinase activity in preclinical models and human subjects through quantitative analysis of LRRK2 and pT73 Rab10 », *Sci. Rep.* **11** (2021), no. 1, article no. 12900.
- [74] Z. QU, J. LUO, Z. LI, R. YANG, J. ZHAO, X. CHEN, S. YU and H. SHU, « Advancements in strategies for overcoming the blood-brain barrier to deliver brain-targeted drugs », *Front. Aging Neurosci.* **16** (2024), article no. 1353003.
- [75] L. QIAO, X. DU, H. WANG, Z. WANG, S. GAO and C.-Q. ZHAO, « Research progress on the strategies for crossing the blood-brain barrier », *Mol. Pharm.* **21** (2024), no. 10, p. 4786-4803.
- [76] J. PARKINSON, « An Essay on the Shaking Palsy. 1817 », *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **14** (2002), no. 2, p. 223-236. discussion 222.