

Séance dédiée :
« Les maladies conformationnelles : des maladies infectieuses aux affections dégénératives »

INTRODUCTION

Prions et transconformation protéique : une perspective historique

MOTS-CLÉS: PRIONS. CONFORMATION DES PROTÉINES. MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES. MALADIE DE PARKINSON. MALADIE D'ALZHEIMER

History of Prions and transmission of protein misfolding

KEY-WORDS: PRIONS. PROTEIN CONFORMATION. NEURODEGENERATIVE DISEASES. PARKINSON DISEASE. ALZHEIMER DISEASE

Jean-Jacques HAUW *, Stéphane HAÏK **, Jean-Philippe BRANDEL ***

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Depuis la transmission expérimentale de la tremblante du mouton par J Cuillé et PL Chelle en 1936 et, dans un second temps, celle du kuru et de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par DC Gajdusek, en 1966 et 1968, la nature des agents de ces « infections virales lentes » est longtemps restée mystérieuse. En 1982, S Prusiner les appela « PRIONS » (« PRoteinaeous Infectious particles ») car ils paraissaient dépourvus d'acides nucléiques qui auraient permis de les classer parmi les virus. Les maladies à Prions humaines sont très rares, le plus

* Membre de l'Académie nationale de médecine ; e-mail : j.hauw@academie-medecine.fr

** APHP, Cellule nationale de référence des maladies de Creutzfeldt-Jakob, GH Pitié-Salpêtrière ; Inserm, U1127, CNRS UMR 7225 ; UPMC-Sorbonne Universités, Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), équipe « Maladie d'Alzheimer-maladie à prions » ; APHP, Laboratoire de Neuropathologie Raymond Escourrolle, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France ; Centre national de référence des ATNC, Paris, France.

*** APHP, Cellule nationale de référence des maladies de Creutzfeldt-Jakob, GH Pitié-Salpêtrière ; Inserm, U1127, CNRS UMR 7225 ; UPMC-Sorbonne Universités, Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), équipe « Maladie d'Alzheimer-maladie à prions ».

Tirés à part: Professeur Jean-Jacques HAUW

souvent sporadiques, parfois infectieuses ou génétiques. Leurs caractères cliniques et neuropathologiques (évolution lente, atteinte exclusive du système nerveux, dépôts amyloïdes, faible réaction immunopathologique), étaient voisins de ceux des affections neurodégénératives bien plus fréquentes, considérées non infectieuses dans la majorité des cas. En 1991, H Braak décrivit, dans la maladie d'Alzheimer, le développement progressif le long de voies neuroanatomiques, longtemps avant l'apparition des signes cliniques, de lésions associées à la protéine tau anormalement phosphorylée. Les protéines mal conformées caractéristiques de nombreuses maladies neurodégénératives s'agrègent après un ensemencement initial (« seeding ») dont l'origine infectieuse ou non est inconnue, et sont capables de se propager d'un neurone à l'autre (« spreading »). La transconformation protéique est donc au cœur de la physiopathologie des maladies neurodégénératives. La propagation de ce phénomène agrégatif dans le système nerveux central constitue un nouveau paradigme pour la compréhension de leur histoire naturelle et de leur diversité phénotypique. Il a déjà permis de tester la valeur diagnostique de la biopsie cutanée et pourrait ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

SUMMARY

Since J. Cuillé and P.L. Chelle successfully transmitted scrapie between sheep by experimental inoculation in 1936 and D.C. Gajdusek kuru and Creutzfeldt-Jakob disease to chimpanzee in 1966 and 1968, respectively, the nature of the agents causing these "slow virus diseases" remains a mystery. In 1982, S. Prusiner called them "PRIONS" (for "PROteinaceous INfectious particles") because they appeared lacking the nucleic acids that would classify them viruses. Although infectious or genetic mechanisms were seldom found, most of the rare human PRION diseases appeared "sporadic". They shared many clinical and neuropathological properties with human neurodegenerative diseases (slow development, prominent nervous system involvement, amyloid deposits, paucity of immune response) the mechanism of which was not considered usually infectious. In 1991, H. Braak showed, in Alzheimer's disease brain, the slow spreading of neuropathological tau associated lesions along anatomic pathways. They appear long before the clinical signs. The abnormally misfolded proteins characteristics of many neurodegenerative diseases are thought to aggregate after an initial seeding. This leads to their cell-cell transmission and dissemination through neuronal and extra-neuronal pathways, which unexpected extent is under study. Whether the seeding is infectious or not remains debated. This new paradigm for understanding their natural history and phenotypic diversity, which has already led to assess the diagnostic value of skin biopsy, should open the door to new therapeutic approach.

INTRODUCTION

La conformation spatiale de toute protéine lui est conférée par ses sites de liaison. Elle peut en changer sans que sa composition biochimique varie. Le phénomène de transconformation post-traductionnelle (modification des rapports de voisinage des acides aminés d'une protéine, par fixation ou départ d'un ion ou d'un substrat) est connu des biochimistes mais encore mal compris. Il peut être à l'origine de la propagation de la nouvelle conformation d'une molécule à sa voisine. Les multiples recherches sur son mécanisme, probablement membranaire pour

certaines protéines, seront évoquées. Depuis plusieurs années, le mécanisme de transconformation, qui semblait ne s'appliquer qu'aux maladies à Prions, telles la tremblante du mouton ou la maladie de Creutzfeldt-Jakob humaine, est impliqué dans de nombreux autres processus pathologiques, notamment la majorité des maladies neurodégénératives, comme les maladies de Parkinson et d'Alzheimer. Une brève histoire des découvertes successives ayant conduit à ce véritable changement de paradigme dans leur compréhension peut modifier notre regard sur leurs modalités de diagnostic et de traitement.

LES PRÉMICES: la tremblante du mouton, le kuru, la maladie de Creutzfeldt-Jakob

L'origine infectieuse de la tremblante (« scrapie ») du mouton, soupçonnée depuis plusieurs siècles, notamment en Angleterre [1] fut définitivement affirmée en 1936 lorsque Jean Cuillé et Paul Louis Chelle, deux vétérinaires toulousains, réussirent sa transmission en inoculant des broyats de système nerveux central (cerveau et moelle) de moutons affectés à d'autres moutons. Diverses voies d'inoculation (intra-oculaire ou cérébrale mais aussi sous-cutanée) s'avèrent efficaces [2]. La tremblante, affection atypique, survenait préférentiellement chez certaines races de moutons. Elle se caractérisait par une très longue durée d'incubation, une évolution progressive et l'atteinte du système nerveux central paraissait exclusive. Rapidement, apparut le concept d'infections lentes et la tremblante fut incluse dans un groupe hétérogène de maladies progressives du mouton dont certaines étaient dues à des virus [3].

En 1952-1953, Ronald Murray Berndt et sa femme Catherine, anthropologues australiens, signalèrent l'émergence récente, en Nouvelle Guinée australienne, d'une maladie neurologique, le Kuru (« tremblement »), comme l'appelaient les Fore qu'elle décimait. Ce fut en 1958 que Carlton Gajdusek, pédiatre et épidémiologiste américain, obtint du NIH les crédits pour aller l'étudier [4]. Avec Vincent Zigas, médecin de district australien qui avait identifié le kuru [5, 6], il entreprit d'en rechercher la cause. W J Hadlow, pathologiste vétérinaire américain, remarqua sa ressemblance clinique et neuropathologique avec la tremblante du mouton. Les lésions cérébrales qui les caractérisaient (cavités microscopiques du système nerveux central, « la spongiose », hypertrophie et prolifération des astrocytes, « la gliose » et raréfaction neuronale) étaient en effet similaires. Igor Klatzo, médecin neuropathologiste au NIH, avait aussi remarqué que ces lésions ressemblait à celles de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (appelée encéphalopathie spongiforme subaiguë au Royaume Uni). Carlton Gajdusek et son assistant, le virologiste américain Clarence Joseph Gibbs Jr., réussirent, en 1966 la transmission du Kuru, puis en 1988 celle de la maladie de Creutzfeldt-Jakob au chimpanzé [7, 8]. Le premier prix Nobel de l'histoire des prions vint récompenser le travail de Carlton Gajdusek en 1976.

LA PREMIÈRE RÉVOLUTION SCIENTIFIQUE : les PRIONS, Agents Transmissibles Non Conventionnels (ATNC)

L'agent infectieux de la tremblante se révéla très original lorsque des biophysiciens, notamment des radiopathologistes expérimentaux anglais et français, voulurent en analyser plus précisément les propriétés. Sa taille, sa grande résistance à l'aldéhyde formique, sa sensibilité aux radiations ionisantes, le distinguaient nettement des autres agents infectieux [9]. Le spectre d'action des radiations ultraviolettes qui l'inactivait était, de plus, différent de celui qui agissait sur les virus classiques, les cellules en culture ou les micro-organismes. Ce spectre n'était pas celui d'un acide nucléique, mais plutôt d'une protéine [10, 11]. Stanley B Prusiner, neurologue et biochimiste américain tenta d'isoler cet agent infectieux (qu'il pensait, à l'origine de ses travaux, être viral). Il arriva lui aussi à l'hypothèse d'une protéine car la purification des tissus infectieux conduisait à des fractions qui résistaient aux agents dénaturant les acides nucléiques. Il forgea le terme de Prion [12] pour « PROteinaeous INfectious particles ». La Protéine des Prions (PrP) était susceptible d'exister sous une forme non infectieuse (PrPc pour cellulaire) et sous une forme infectieuse (PrPsc, pour scrapie). Son article princeps valut à Stanley Prusiner un déluge de critiques car cette hypothèse se heurtait de front aux « données acquises de la science » : tout organisme vivant était issu d'acides nucléiques [13]. Le « dogme central de la biologie moléculaire » voulait que l'information sur les séquences d'acides aminés ne puisse être fournie par une protéine à une autre protéine ou à un acide nucléique [14]. Stanley Prusiner poursuivit ses recherches et montra que la protéine Prion normale était convertie en protéine infectieuse par un processus post-traductionnel qui l'enrichissait en feuillets β plissés. Les faits finirent par lui donner raison. Le prix Nobel de Médecine lui fut décerné en 1997 [15].

La morphologie des Prions est longtemps restée mystérieuse. La microscopie électronique conventionnelle ne montrait aucun agent infectieux identifiable au sein du tissu cérébral infecté. Patricia Merz, morphologiste américaine, et ses collaborateurs décrivirent en microscopie électronique, après coloration négative de broyats infectieux, des fibrilles associées à la tremblante (« scrapie ») : les « Scrapie Associated Fibrils » ou SAF [16]. Il est intéressant de souligner que, dès cette date, ces auteurs comparaient les SAF aux fibrilles des pathologies amyloïdes observées dans certaines maladies neurodégénératives humaines [17] qui avait été identifiées par le pathologiste moléculaire George Glenner. Stanley Prusiner rapporta avec lui la présence de structures similaires dans les maladies à prions (« prion rods ») [18]. On avait, certes, observé des dépôts amyloïdes dans le système nerveux central des maladies à prions, notamment le Kuru, le syndrome de Gerstmann-Strausler-Scheinker ou certaines maladies de Creutzfeldt-Jakob, mais ils n'avaient pas été détectés dans la tremblante par les techniques morphologiques classiques.

LA DEUXIÈME RÉVOLUTION SCIENTIFIQUE : la transconformation, mécanisme commun aux maladies à Prions et aux maladies neurodégénératives

Depuis 1991, l'équipe neuropathologique allemande de Heiko Braak, Eva Braak et Kelly Del Tredici s'est attachée à l'analyse de la sévérité des lésions dans le tissu nerveux des maladies neurodégénératives humaines. Elle a comparé la répartition des lésions cérébrales chez des personnes atteintes de maladies d'Alzheimer de sévérités cliniques variées. Les lésions liées à l'apparition de protéines tau anormalement phosphorylées étaient présentes dès les stades précliniques de la maladie dans certaines régions, tel le cortex transentorhinal. Elles n'étaient observées dans d'autres régions, comme les cortex associatifs pluri- puis uni-modaux, qu'aux stades tardifs de la maladie. Cela a été expliqué par une progression des lésions selon les voies neuroanatomiques [19]. De façon surprenante, des lésions identiques furent trouvées dans la grande majorité des cerveaux de personnes âgées de 4 à 29 ans, notamment dans le complexe noradrénergique locus coeruleus/subcoeruleus [20]. Une répartition différente des lésions liées à l'autre protéine anormale dans la maladie d'Alzheimer, le peptide A β (présent dans le néocortex cérébral dès les stades précliniques, dans le diencephale, le striatum, les noyaux de Meynert, le tronc cérébral puis le cervelet aux stades évolués de la maladie) fut constatée [21]. Les premières lésions n'étaient détectées qu'à partir d'environ 40 ans [21-24]. Dans la maladie de Parkinson, les lésions induites par l' α -synucléine étaient présentes dans le noyau olfactif antérieur et les noyaux moteurs dorsaux des IX et X aux stades précliniques. Ce n'est que dans les atteintes cliniquement sévères que les autres noyaux pigmentés du tronc cérébral (dont la pars compacta de la substantia nigra), puis le cortex cérébral, étaient affectés [25]. Pour Heiko Braak et son école, les lésions progressaient des régions où elles étaient observées aux stades précliniques vers celles où on les observait aux stades avancés de la maladie. Certains auteurs ont objecté que l'hypothèse de Braak n'expliquait pas les différentes formes cliniques des maladies de Lewy [26]. Cependant, la constatation d'observations analogues dans d'autres maladies neurodégénératives (sclérose latérale amyotrophique, dégénérescences fronto-temporales, maladie de Huntington...) et leur reproduction expérimentale dans des modèles murins transgéniques laissent penser que le mécanisme décrit par Braak est valide [27-31]. Le passage trans-synaptique est attribué aux voies d'exocytose et d'endocytose [32, 33]. Dans la maladie de Parkinson, il serait réglé par un processus de sumoylation [34]. De là à comparer les mécanismes des maladies dégénératives à ceux des maladies à prions, le pas fut vite franchi [35-37].

LES PISTES DE TRAVAIL

Le mécanisme

Il est donc tentant de rapprocher les propriétés de la PrP infectieuse de celles qui caractérisent de multiples maladies dites « dégénératives » du système nerveux,

telles la protéine tau de la maladie d'Alzheimer ou l' α -synucléine de la maladie de Parkinson, puisque toutes peuvent polymériser et former de long agrégats fibrillaires. Il a été démontré que le seul ensemencement d'une protéine humaine mal conformée, comme les protéines tau ou α -synucléine, ou de préparations issues d'échantillons cérébraux d'individus atteints, à un macaque ou une souris transgénique suffisait à initier le processus pathologique et la propagation des lésions [29-31].

Le mécanisme moléculaire précis de la malconformation puis de la transconformation décrite par Stanley Prusiner reste cependant encore mal compris. L'hypothèse d'un calibrage organique (« templating ») des protéines de l'hôte induit par les protéines malconformées ensemencées suivi de leur déplacement antérograde puis rétrograde dans le neurone a été émise [32]. Le modèle de la *nucléation - polymérisation* a été suggéré. Dans cette hypothèse, les protéines transconformées sont des polymères de protéines initiales monomériques qui peuvent se développer par addition de nouveaux monomères et se répliquer en se fragmentant. Ce modèle n'est probablement pas suffisant car il vient d'être montré que la dimérisation des α , β et γ -synucléines était identique alors que seule l' α -synucléine possède des propriétés de transconformation [38].

Relier la traduction de l'ARNm et la transconformation des protéines qu'il code est un exercice délicat [39]. La grande sous-unité du ribosome chargée d'agrégérer les acides aminés en effectuant des liaisons peptidiques émet, par un tunnel, la chaîne protéique en cours de synthèse. À ce moment, cette dernière se replie, acquérant ainsi dans certaines régions une forme tridimensionnelle, nécessaire à sa fonction. Celle-ci associe à des degrés divers des éléments hélicoïdaux (notamment les « hélices α ») et d'autres en rubans (« feuillets β »). Mais le mécanisme post-traductionnel qui permet à une protéine de transmettre sa conformation à la protéine voisine (en augmentant sa richesse en feuillets β , demeure encore sujet de discussions. L'intervention d'une protéine X, selon le terme de Stanley Prusiner (protéine chaperonne, petit ARN...) a été maintes fois suggérée, mais non prouvée. Des fibrilles de PrP recombinante (Prion synthétique de mammifère) sont susceptibles de transmettre la maladie soit parce que l'inoculum comporte quelques fibrilles de PrPsc, soit parce que celles-ci se forment spontanément après l'inoculation [40-41].

Les protéines agrégées transconformées peuvent devenir toxiques pour les cellules où elles se développent par plusieurs mécanismes. D'abord, elles peuvent déborder les systèmes de dégradation protéique (ubiquitine/protéasome, lysosomes). Ensuite, elles peuvent perdre une ou plusieurs fonctions nécessaires à la cellule [27].

Plusieurs questions restent toujours posées: quel est le phénomène initiateur de la transconformation dans les maladies neurodégénératives ? Quel est le support moléculaire et conformationnel des différences d'évolution et de présentation phénotypique observées dans ces maladies ? S'agit-il d'une véritable propagation selon les voies neuroanatomiques ou bien de l'atteinte sélective de neurones sensibles ? S'apparente-t-il au phénomène de souche décrit dans les affections transmissibles à

prions ? [27]. Il pourrait alors être dû à des différences dans les conditions nécessaires à la réplication, telles les préférences pour certains cofacteurs cellulaires et glycoformes de la PrPc qui modulent l'expression phénotypique de la molécule [42]. Que penser des relations entre les affections à Prions — qui peuvent être transmises alors même qu'aucune lésion neuropathologique n'est décelable [43] et dont l'incubation peut être très longue [44] — et les maladies neurodégénératives qui surviennent préférentiellement chez les personnes âgées selon un mode apparemment sporadique ?

Les perspectives diagnostiques et thérapeutiques, préventives et curatives

Outre les travaux sur la transmissibilité des maladies à Prions classiques, notamment par voie sanguine chez des primates dans le but de réduire le risque transfusionnel, [45], de multiples recherches à buts diagnostique et curatif se développent. De façon inattendue, il est apparu que la propagation des dépôts de protéines mal-conformées le long des voies nerveuses au cours des maladies neurodégénératives conduisait à une atteinte bien plus étendue que ne le laissaient soupçonner les observations morphologiques classiques. À titre d'exemple, dans la maladie de Parkinson, la synucléinopathie atteignait les plexus nerveux digestifs, l'innervation des glandes salivaires, du cœur et même de la peau. Des constatations similaires ont été faites dans la maladie d'Alzheimer et dans de multiples protéinopathies [36,37,41,42]. Les protéines anormales pourraient même être présentes dans des cellules cutanées non nerveuses [46].

Bien entendu, cela permet de mettre au point des outils diagnostiques (scintigraphie cardiaque au MIBG et surtout biopsie cutanée, notamment rétro-auriculaire) [46-48], alors que, jusqu'ici, seul un diagnostic probabiliste pouvait être porté avant l'examen d'un fragment de tissu cérébral, dont la biopsie n'est pas anodine. Bien entendu, aussi, la découverte du mécanisme de transconformation fait émerger des stratégies thérapeutiques nouvelles : à titre d'exemple, dans le cas de la maladie de Parkinson, à côté, par exemple, des tentatives d'amélioration des fonctions mitochondriales ou de destruction des mitochondries déficientes, des inhibiteurs de kinase, des bloqueurs des canaux calciques, il faut aujourd'hui faire place aux approches modulant la malconformation, le calibrage organique et la transmission de l' α -synucléine [49].

La transconformation apparaît donc un nouveau paradigme, qui n'a pu être reconnu que par la coopération de chercheurs de disciplines très diverses, après de multiples controverses. Faut-il, comme il l'a été suggéré, modifier la signification du terme « Prions » en transformant la signification de l'acronyme élaboré par Stanley Prusiner: « PROteinaceous INfectious particles », en « PROteinaceous Nucleating particles », pour rendre le concept moins effrayant [48] ?

RÉFÉRENCES

- [1] Field EJ. Scrapie. A review of its relation to human disease and aging. *J Med Genetics*. 1976; 13:479-495.
- [2] Cuillé J, Chelle PL. La tremblante du mouton est bien inoculable. *C.R. Séances Acad. Sci. Paris*. 1936;206:78-79.
- [3] Sigurdsson B. Observations on three slow infections of sheep. *British Veterinary Journal*. 1954; 110:255-270, 307-322 et 341-354.
- [4] Asher DM. Kuru: Memories of the NIH years. *Phil. Trans. R. Soc. B*. 2008;363:3618-3625.
- [5] Gajdusek D. C., Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: the endemic occurrence of 'kuru' in the native population. *N. Engl. J. Med*. 1957;257:974-978.
- [6] Zigas V., Gajdusek D. C. Kuru: clinical study of a new syndrome resembling paralysis agitans in natives of the Eastern Highlands of Australian New Guinea. *Med. J. Aust*. 1957;2:745-754.
- [7] Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Alpers, M. Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature (Lond.)*. 1966;209:794-796.
- [8] Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Asher DM *et al*. Creutzfeldt-Jakob disease (subacute spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science*. 1968;161:388-38.
- [9] Field E. J., Farmer F., Caspary E. A *et al.* Susceptibility of scrapie agent to ionizing radiation. *Nature*. 1969;222:90-1.
- [10] Alper T, Cramp WA, Haig DA *et al*. Does the agent of scrapie replicates without nucleic acid? *Nature*. 1967;214:764-766.
- [11] Latarget R, Muel B, Haig DA *et al*. Inactivation of the scrapie agent by near monochromatic ultraviolet light. *Nature*. 1970;227:1341-3.
- [12] Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*. 1982;216:136-44.
- [13] Manuelidis L, Skalaviadis T, Manuelidis EE. Evidence suggesting that PrP is not the infectious agent in Creutzfeldt-Jakob disease. *The EMBO Journal*. 1987;6:341-347.
- [14] Crick F. Central dogma of molecular biology. *Nature*. 1970;227:561-563.
- [15] Prusiner SB. Prions, Nobel lecture. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998;95:13363-83.
- [16] Merz, P A, Somerville R A, Wisniewski HM *et al*. Abnormal fibrils from scrapie-infected brains. *Acta neuropathologica*. 1981;54:63-74.
- [17] Merz, P. A., Somerville R A, Wisniewski H M. Abnormal fibrils in scrapie and senile dementia of the Alzheimer type. *In: Court LA, Cathala F: Virus Non-conventionnels et Affections du Système Nerveux Central*. Paris: Masson ; 1983 p. 259-281.
- [18] Prusiner S B, McKinley M P, Bowman K A *et al*. Scrapie prions aggregate to form amyloid-like birefringent rods. *Cell*. 1983;35:349-358.
- [19] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82:239-259.
- [20] Braak H, Del Tredici K. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol*. 2011;121:171-181.
- [21] Thal DR, Rub U, Orantes M, Braak H. Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 2002;58:1791-1800.

- [22] Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*. 1997;18:351-7.
- [23] Duyckaerts C, Hauw JJ. Prevalence, incidence and duration of Braak's stages in the general population: can we know? *Neurobiol Aging*. 1997;18:362-9 ; discussion 389-92.
- [24] Duyckaerts C, Hauw JJ. Diagnosis and staging of Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. 1997; 18:S33-42.
- [25] Braak H, Del Tredici K, Rüb U *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:197-211.
- [26] Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JPG. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2008;64:485-491.
- [27] Jucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2013;501:45-51.
- [28] Duyckaerts C. Neurodegenerative lesions: seeding and spreading. *Rev Neurol*. 2013;169:825-833.
- [29] Clavaguera F, Goedert F, Tolnay M. Induction et propagation de la pathologie tau chez un modèle murin de la maladie d'Alzheimer. *Med. Sci. (Paris)*, 2010;26:121-4.
- [30] De Calignon A, Polydoro M, Suarez-Calvet M *et al.* Propagation of tau pathology in a model of early Alzheimer's disease. *Neuron.*, 2012;73:685-697.
- [31] Recasens A, Dehay B, Bove J *et al.* Lewy body extracts from Parkinson disease brains trigger α -Synuclein pathology and neurodegeneration in mice and monkeys. *Ann Neurol* 2014; 75:351-36.
- [32] Wu JW, Herman M, Liu L *et al.* Small misfolded tau species are internalized via bulk endocytosis and anterogradely and retrogradely transported in neurons *J Biol Chem*. 2013; 288:1856-1870.
- [33] Vingtdoux V, Sergeant N, Buée L. Potential contribution of exosomes to the prion-like propagation of lesions in Alzheimer's disease. *Front Physiol*. 2012;3:229-45.
- [34] Kunadt M, Eckermann K, Stuedl A *et al.* Extracellular vesicle sorting of α -Synuclein is regulated by sumoylation. *Acta Neuropathol*. 2015;129:695-713.
- [35] Braak H, Rub U, Gai WP *et al.* Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm*. 2003;110:517-536.
- [36] Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H, Parkinson's disease: the dual hit theory revisited. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1170:615-622.
- [37] Kumar A, Pate KM., Moss MA, *et al.* Self-propagative replication of A β oligomers suggests potential transmissibility in Alzheimer disease. *PLoS ONE*. 2014;9:e111492. doi:10.1371/journal.pone.0111492
- [38] Eckermann K, Kügler S, Bähr M. Dimerization propensities of synucleins are not predictive for synuclein aggregation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2015;1852:1658-1664.
- [39] Puglisi JD. The delicate dance of translation and folding. *Science*. 2015;348:399-400.
- [40] Acquatella-Tran Van Ba I, Imberdis T, Perrier V. From Prion diseases to Prion-like propagation mechanisms of neurodegenerative diseases. *Int J Cell Biol*. 2013;975832. doi: 10.1155/2013/975832. Epub 2013 Oct 10.
- [41] Brettschneider J, Del Tredici K, Lee V *et al.* Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015;16:109-120 DOI: 10.1038/nrn3887

- [42] Kovacs GG, Makarava N, Savtchenko R *et al.* Atypical and classical forms of the disease-associated state of the prion protein exhibit distinct neuronal tropism, deposition patterns, and lesion profiles. *Am J Pathol.* 2013;183:1539-47.
- [43] Lasmezas CI, Deslys JP, Robain O. *et al.* Transmission of the BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein. *Science.* 1997;275:402-5.
- [44] Comoy E, Mikol J, Luccantoni-Freire S *et al.* Transmission of scrapie prions to primate after an extended silent incubation period. *Sci Rep.* 2015;5:11573.doi:1038/srep11573.
- [45] Lescoutra-Etcheagaray N, Jaffré N, Sumian C *et al.* Evaluation of the protection of primates transfused with variant Creutzfeldt-Jakob disease-infected blood products filtered with prion removal devices: a 5-year update. *Transfusion.* 2015 Feb 3. doi: 10.1111/trf.12999
- [46] Rodriguez-Leyva IN, Chi-Ahumada EN, Calderon-Garciduenas A *et al.* (2015) Skin cells express altered proteins that characterize the most common neurodegenerative diseases. *Neurology.* 2015;84:S33.006
- [47] Giannoccaro MP, Donadio V, Incensi A *et al.* Skin biopsy and I-123 MIBG scintigraphy findings in idiopathic Parkinson's disease and parkinsonism: A comparative study. *Mov Disord.* 2015. doi: 10.1002/mds.26189.
- [48] Walker LC, Jucker M. Neurodegenerative diseases: Expanding the Prion concept. *Annu Rev Neurosci.* 2015;38:87-103.
- [49] Schapira AH, Olanow CW, Greenamyre JT *et al.* Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: future therapeutic perspectives. *Lancet.* 2014.9:545-55.