

## COMMUNICATION

### **Ensemencement et propagation des lésions dans les maladies neurodégénératives : un nouveau paradigme**

MOTS-CLÉS : SYSTÈME NERVEUX, PHYSIOPATHOLOGIE, ANATOMOPATHOLOGIE, COMPOSITION CHIMIQUE

#### *Seeding and propagation of lesions in neurodegenerative diseases: a new paradigm*

KEY WORDS: NERVOUS SYSTEM, PHYSIOPATHOLOGY, PATHOLOGY, CHEMISTRY

Charles DUYCKAERTS \*,\*\*, Danielle SEILHEAN \*, Véronique SAZDOVITCH \*, Isabelle PLU \*, Benoît DELATOUR \*\*, Marie-Claude POTIER \*\*

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

#### RÉSUMÉ

*La présence de dépôts extracellulaires ou d'inclusions neuronales ou gliales spécifiques définit un nombre croissant de maladies neurodégénératives. Les dépôts ou les inclusions sont de nature protéique, constitués d'agrégats insolubles de protéines (peptide A $\beta$  et protéine tau dans la maladie d'Alzheimer ou  $\alpha$ -synucléine dans la maladie de Parkinson, par exemple). La protéine spécifique qui compose une inclusion donnée peut être modifiée du fait d'une mutation, l'altération de la séquence protéique favorisant l'agrégation et l'insolubilisation. Le plus souvent la séquence est normale ; c'est alors un mauvais repliement de la protéine qui est rendu responsable de son agrégation. Le système ubiquitine-protéasome permet normalement de détecter et d'éliminer, à l'échelon cellulaire, les protéines mal repliées. Celles-ci sont en-effet détectées par la cellule : c'est la raison pour laquelle la majorité des inclusions sont immunomarquées par les anticorps anti-ubiquitines. Mais le système d'élimination n'est pas ou est trop peu efficace. La formation des agrégats protéiques de grande taille, présents dans les inclusions et peu réactifs, a été considérée comme*

\* Département de Neuropathologie Raymond Escourolle

\*\* Équipe Alzheimer-Prions Institut du Cerveau et de la Moëlle (ICM)

*Tirés à part* : Professeur Charles DUYCKAERTS Laboratoire de Neuropathologie Raymond Escourolle, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13 ; e-mail : charles.duyckaerts@aphp.fr

*Article reçu le 21 mai 2015, accepté le 8 juin 2015*

*protectrice. Des espèces oligomériques, solubles, comportant un petit nombre de molécules sont souvent considérés, au contraire, comme neurotoxiques : oligomères de peptide A $\beta$  ou de protéine tau dans la maladie d'Alzheimer, d'  $\alpha$ -synucléine dans la maladie de Parkinson par exemple. L'hypothèse du prion suppose que le mauvais repliement peut se produire à la suite d'un simple contact de la protéine native avec la protéine mal repliée. Des arguments expérimentaux laissent en effet penser que ce phénomène a bien lieu dans le cerveau et pourrait, par exemple, pour ce qui concerne la protéine tau ou l' $\alpha$ -synucléine, se propager le long des connexions axonales. Aucun élément épidémiologique ne suggère aujourd'hui la transmission d'une maladie neurodégénérative, d'une façon analogue à celle qui a été observée dans les maladies à prions. Les mécanismes mis en jeu à l'échelon tissulaire laissent penser, cependant, qu'une telle transmission est possible.*

## SUMMARY

*Specific extracellular deposits, glial or neuronal inclusions help defining an ever increasing number of neurodegenerative diseases. Deposits or inclusions are aggregates of proteins : A $\beta$  peptide and tau proteins in Alzheimer disease,  $\alpha$ -synuclein in Parkinson disease, for instance. The protein that specifically accumulates in a given disease may be modified by a mutation that can increase its aggregability. Most often the sequence of the protein is normal. Misfolding, despite the protein normal sequence, is then considered the cause of the aggregation. The ubiquitin-proteasome system detects and eliminates misfolded proteins from the cell. Almost all the inclusions are indeed labeled by anti-ubiquitin antibodies, but, in neurodegenerative diseases, the system is unable to get rid of them. The large protein aggregates constituting the inclusions are poorly reactive. Their formation has been considered a defense mechanism, protecting the cell against the toxic action of soluble oligomers that are, in that hypothesis, the real toxic agent, neutralized through aggregation. Soluble oligomers of A $\beta$  peptide, tau or  $\alpha$ -synuclein, for instance, have indeed been isolated and were shown to be toxic. In the prion hypothesis, the misfolded configuration may be passed from the misfolded to the normal protein by simple contact. There are indeed experimental evidences suggesting that this prion-like mechanism does occur in transgenic rodent models of A $\beta$ , tau or  $\alpha$ -synuclein pathology. This might be the explanation of the propagation of the pathology through connections, observed in many neurodegenerative diseases. There is currently no epidemiological data suggesting a transmission of neurodegenerative diseases, comparable to the transmission of Creutzfeldt-Jakob or other prion diseases. The prion-like mechanisms of protein aggregation observed in the experimental animals or suspected through human neuropathology make that possibility not as remote as previously thought.*

## INTRODUCTION : LA MORT NEURONALE EST-ELLE LA MARQUE DISTINCTIVE DES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES ?

Les premières définitions des maladies neurodégénératives étaient basées sur la topographie de la mort neuronale. L'avènement de la biologie moléculaire, et surtout de l'immunohistochimie, a associé à ces descriptions initiales, la présence de lésions dont le caractère spécifique, d'abord contesté, s'est affirmé au cours du temps. Plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires de la maladie d'Alzheimer, et corps de Lewy de la maladie de Parkinson ou de la démence à corps

de Lewy sont les premiers exemples de ces lésions spécifiques. Celles-ci sont des « inclusions » — corps figurés se développant au sein des cellules et des « dépôts », accumulation extracellulaire d'un matériel non résorbé. Les inclusions comme les dépôts sont, dans les maladies neurodégénératives, constitués de protéine — c'est ce que trois décennies de recherche ont permis d'affirmer avec de plus en plus de certitude. Les exemples sont nombreux: accumulation de peptide Abeta dans la plaque sénile [1], de protéine tau dans la dégénérescence neurofibrillaire [2] ou d'alpha-synucléine dans le corps de Lewy [3] — pour ne citer que les lésions les plus fréquentes. Ces premières avancées ont été suivies par la découverte de nouvelles inclusions passées jusque-là inaperçues — tantôt l'identification d'une mutation a permis de découvrir la composition de l'inclusion — c'est le cas des maladies à expansions à polyglutamine [4] — tantôt c'est la composition de l'inclusion qui a conduit à l'identification des mutations — ce fut le cas pour TDP-43 [5].

Les progrès de la biologie et de la génétique moléculaires ont conduit à d'importantes avancées dans la compréhension des affections neurodégénératives. Ils ont aussi permis de conclure que nombre d'entre elles n'étaient pas transmises génétiquement, au moins sur un mode mendélien : les maladies d'Alzheimer du sujet âgé, la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy, la Paralyse Supranucléaire Progressive (PSP), la Dégénérescence Cortico-basale (DCD), la maladie de Pick, les Atrophies Multi-Systématisées (AMS) surviennent, dans la très grande majorité des cas, de façon sporadique. Leurs causes sont donc encore totalement méconnues.

## **INCLUSIONS ET DÉPÔTS : POURQUOI UNE PROTÉINE, SPÉCIFIQUE DE LA PATHOLOGIE, N'EST-ELLE PLUS MÉTABOLISÉE ?**

Pourquoi des protéines spécifiques forment-elles des dépôts ou des inclusions dans des conditions pathologiques déterminées ? Si la formation des inclusions était directement et seulement liée à la production accrue de la protéine ou à son élimination défectueuse, due, par exemple, à un défaut enzymatique, elles devraient apparaître chez des sujets jeunes — comme c'est le cas par exemple dans les maladies de surcharge. Le cas le plus simple est celui de la mutation : l'altération de la séquence de la protéine explique qu'elle soit moins soluble que sa forme sauvage et qu'elle s'agrège, à une concentration déterminée, sous une forme qui ne peut être métabolisée. C'est le cas des maladies à expansion de polyglutamines comme la maladie de Huntington ou un grand nombre d'ataxies spino-cérébelleuses (SCA). Les segments polyglutaminiques sont peu solubles et s'agrègent dans les inclusions intranucléaires spécifiques de ces affections. Mais la mutation n'est pas la situation la plus souvent rencontrée. La séquence en acides aminés de la protéine tau ou du peptide Abeta, dans la maladie d'Alzheimer, ou celle de l'alpha-synucléine, dans la maladie de Parkinson, sont normales dans les cas sporadiques, de loin les plus fréquents, et dans la plupart des formes génétiques. Le concept le plus souvent utilisé pour décrire l'agrégation de monomères protéiques dont la séquence primaire est

normale est celui de « mauvais repliement ». L'apparition de structures stables, telles les feuilletés  $\beta$ , diminue de façon marquée la solubilité de la protéine dans le milieu extra- ou intracellulaire. De nombreux facteurs influencent le repliement de la protéine : sa séquence primaire est évidemment un élément déterminant ; l'environnement (température, pH, force ionique) intervient aussi de façon importante. Mais à ces facteurs, il faut ajouter une donnée nouvelle : selon l'hypothèse, de plus en plus étayée, du prion, une solution de la protéine native, en contact avec la protéine mal repliée, adopte le repliement anormal. Ce dernier se transmet donc de façon « épidémique » d'une protéine à l'autre à partir d'un agrégat de molécules mal repliées jouant le rôle de « semence » ou de « germe ». Ce phénomène a pu être reproduit dans un tube à essai pour la protéine prion. La fragmentation par les ultrasons d'agrégats de la protéine mal repliée multiplie les germes et accélère le repliement anormal de la protéine native : c'est la technique de la PMCA (protein misfolding cyclic amplification). D'après de nombreuses données récentes, ces résultats obtenus en éprouvette sur des solutions purifiées de protéine prion sont applicables au tissu cérébral pour un ensemble de protéines, spécifiques de plusieurs maladies neurodégénératives.

## **MAUVAIS REPLIEMENT ET SYSTÈME UBIQUITINE-PROTÉASOME**

L'organisme dispose d'un « senseur » du mauvais repliement, le système ubiquitine-protéasome. Une E3-ligase spécifique — dont il existe entre 500 et 1 000 types différents — se lie à la protéine mal conformée et à l'enzyme E2-Ubiquitin Ligase qui lie l'ubiquitine. Une chaîne de quatre ubiquitines dirige la protéine mal conformée vers le protéasome où elle est dégradée. Le système peut être débordé ce qui explique la formation d'inclusions. Plusieurs d'entre elles ont été découvertes grâce à l'immunohistochimie de l'ubiquitine : c'est le cas pour un large groupe d'inclusions caractéristiques des démences fronto-temporales ; c'est aussi le cas pour les inclusions observées dans les maladies à expansion de séquence polyglutamine, qui furent initialement identifiées dans le premier modèle transgénique de maladie de Huntington. Les corps de Lewy de la maladie de Parkinson, les dégénérescences neurofibrillaires de la maladie d'Alzheimer sont aussi ubiquitinés [6].

## **INCLUSIONS PROTECTRICES ET OLIGOMÈRES TOXIQUES : CETTE DICHOTOMIE EST-ELLE JUSTIFIÉE ?**

Les agrégats protéiques constituent de larges structures supramoléculaires qui n'interagissent probablement pas avec les systèmes de signalisation de la cellule, basés sur des interactions de type ligand / récepteur. L'agrégat protéique est donc vraisemblablement insoluble et inerte. Le monomère est la molécule physiologique, active. Entre le monomère physiologique et le l'agrégat protéique, une forme intermédiaire, encore soluble, mais toxique, a été isolée ou parfois supputée : l'oligomère.

D'abord identifiée comme forme toxique du peptide Abeta dans la maladie d'Alzheimer [7], l'existence d'oligomères a été supposée sinon prouvée pour la protéine tau [8] et l'alpha-synucléine [9].

L'agrégat réputé inerte, et l'oligomère toxique, il n'y a qu'un pas à considérer que l'inclusion est en réalité un mode de protection cellulaire destiné à inactiver les espèces moléculaires nocives. L'effet « d'ensemencement » de la pathologie par l'injection d'agrégats protéiques — sur lequel nous allons revenir — souligne au contraire le rôle probablement néfaste de certains d'entre eux. Faut-il d'ailleurs généraliser ? Les corps de Lewy, par exemple, sont clairement associés à la mort neuronale [10]. Au contraire, il existe des arguments pour penser que les inclusions nucléaires des maladies à expansion de polyglutamine sont protectrices [11]. Le rôle des inclusions pourrait donc varier selon la maladie.

Un autre point de vue, selon lequel l'inclusion n'est qu'un sous-produit sans intérêt physiopathologique a été naguère exprimé. Elle n'a plus cours aujourd'hui. Les mutations portant sur le gène de la protéine qui compose l'inclusion sont des événements rares mais qui sont associés au développement de la maladie spécifique et démontrent de façon formelle le rôle physiopathologique de la protéine agrégée. Par exemple, les mutations du gène du précurseur du peptide Abeta sont responsables de maladies d'Alzheimer familiales ; les mutations du gène de l'alpha-synucléine sont associées à des maladies de Parkinson familiales ; celles de TDP-43 à la démence fronto-temporale.

## **PROGRESSION DES INCLUSIONS: VULNÉRABILITÉ SÉLECTIVE OU PROPAGATION ?**

Dans les affections à expansion de triplets, les inclusions nucléaires sont largement disséminées et concernent des aires encéphaliques qui ne sont pas directement concernées par la pathologie. Dans d'autres affections au contraire, le nombre d'aires impliquées augmente avec l'évolution, et leur séquence suggère l'existence de connexions — les connexions axonales étant les plus naturellement évoquées — reliant les aires touchées. La séquence des lésions a été particulièrement bien analysée dans trois affections mais il est probable qu'elle témoigne également du rôle des connexions dans d'autres maladies plus rares ou moins bien étudiées.

### **Maladie d'Alzheimer**

L'implication des voies de connexion nerveuses est facilement suggérée dans la taupathie de la maladie d'Alzheimer : le cortex entorhinal est connecté avec l'hippocampe, et le subiculum de l'hippocampe avec le néocortex. La progression des lésions tau dans le néocortex suit également l'ordre de connexions, des aires multimodales vers les aires primaires. L'hypothèse a donc été soulevée, il y a longtemps [12, 13], que cette séquence était expliquée par un transport d'une molécule toxique

le long des voies nerveuses. L'hypothèse est plus difficile à appliquer pour les dépôts de peptide Abeta : la très grande majorité d'entre eux surviennent dans la substance grise (ce qui suppose que les synapses ou les somas des neurones sont principalement concernés). Les dépôts occupent parfois les zones de projection. C'est le cas dans la couche moléculaire du gyrus denté où ils ne sont d'abord observés que dans la partie la plus superficielle de l'arbre dendritique de la couche des grains ; il s'agit précisément de la zone où se terminent les axones des neurones de la couche II du cortex entorhinal, riche en dégénérescences neurofibrillaires. C'est aussi le cas pour certains dépôts observés dans la couche moléculaire du cervelet qui ont le même trajet, perpendiculaire à l'axe du folium, que les fibres grimpantes. Mais d'autres dépôts, périvasculaires, ou sous-piaux, ne correspondent pas à des zones de projection.

### **Paralyse supra-nucléaire progressive**

Dans la paralysie supranucléaire progressive (PSP), l'atteinte corticale est liée à la lésion du noyau pédonculo-pontin. Quand il est peu affecté, la taupathie affecte principalement les structures sous-corticales [14]. Le transport d'espèces toxiques par les connexions nerveuses a été ici encore évoqué.

### **Maladie de Parkinson**

C'est probablement dans cette affection que la propagation par les voies nerveuses est la plus évidente [15] : les inclusions caractéristiques, les corps et les prolongements de Lewy, constitués d'accumulation d'alpha-synucléine, sont trouvés dans le système sympathique, et dans le système nerveux central suivant la séquence : bulbe, pont, mésencéphale, noyau basal de Meynert, hippocampe, circonvolution cingulaire, néocortex. Des accumulations d'alpha-synucléine sont, en outre, visibles dans les axones ce qui permet d'identifier les voies de propagation.

## **L'ENSEMENCEMENT ET LA PROPAGATION DANS LES MODÈLES EXPÉRIMENTAUX (Tableau 1)**

L'observation humaine a fortement suggéré le rôle des connexions dans de nombreuses maladies neurodégénératives mais elle n'a pas permis de l'affirmer. Elle n'a pas pu déterminer, de plus, quel était le site initial et les mécanismes en cause. Les premières données expérimentales, qui ont profondément modifié la conception des lésions neurodégénératives, sont directement inspirées des modèles utilisés dans les maladies à prions. La première preuve expérimentale est probablement celle obtenue par l'injection à trois marmousets d'homogénats cérébraux provenant d'un patient atteint de maladie d'Alzheimer. Cette injection a provoqué l'apparition de plaques amyloïdes associées à des prolongements dystrophiques et à une angiopathie amyloïde, 6 à 7 années plus tard [16]. Les modèles transgéniques ont permis d'accélérer les observations : l'injection d'homogénats cérébraux contenant des

dépôts amyloïdes (d'origine humaine ou provenant de souris transgéniques) à des souris transgéniques APP jeunes produit l'apparition de dépôts au site d'injection et dans des zones de projection. Des expériences similaires d'injection chez des souris transgéniques pour le gène tau humain muté ont été réalisées avec des homogénats contenant des agrégats de protéine tau, et ont suscité l'apparition d'agrégats. Ces expériences répétées chez la souris sauvage ont aussi été positives et ont révélé un « effet souche » analogue à celui qui a été observé dans les maladies à prions : les agrégats étaient différents selon que l'homogénat injecté provenait d'un cas de maladie d'Alzheimer, de PSP, de DCB, de maladie des grains argyrophiles ou de maladie de Pick [17]. Mais l'effet de souche, indique probablement aussi que la propagation par les connexions est moins importante que la vulnérabilité sélective expliquant que les lésions intéressent plus volontiers tel ou tel système cellulaire.

C'est dans les maladies à corps de Lewy que les résultats se sont révélés les plus spectaculaires : des fibrilles synthétiques d'alpha-synucléine ont en effet été capables d'initier la formation de véritables corps de Lewy au point d'injection et dans les zones de projection [18]. La topographie de ces lésions dépend du point d'injection et apparait directement conditionnée par les connexions [19]. La maturation des corps de Lewy et la mort neuronale consécutive correspondent au modèle que nous avons pu en élaborer à partir des observations humaines [10, 20]

L'expérimentation animale a en outre démontré que l'ensemencement de la pathologie pouvait se produire à la suite d'une injection périphérique pour ce qui concerne le peptide Abeta [21], la protéine tau [22] et l'alpha-synucléine [23]. Dans ce dernier cas, les injections ont été réalisées dans le tube digestif : des inclusions de type Lewy sont en effet présentes chez l'homme dans les plexus de Meissner et d'Auerbach, suggérant une origine digestive à l'hypothétique molécule qui initierait la pathologie [24].

## **PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES**

La contamination de neurones sensibles ou d'un réseau de neurones par des agrégats protéiques suppose un transit, éventuellement bref, dans le milieu extracellulaire. Ce passage extracellulaire d'un neurone à l'autre constitue une fenêtre thérapeutique. Des anticorps dirigés contre les agrégats protéiques ont été administrés dans l'espoir d'entraver la propagation. Ils se sont révélés expérimentalement efficaces pour les agrégats d'Abeta [25], de tau [26] et d'alpha-synucléine [27]. L'efficacité clinique des anticorps anti-Abeta n'a pas pu être démontrée. Les anticorps anti-tau et anti-alpha-synucléine n'ont pas encore fait l'objet d'essais thérapeutiques.

## **CONCLUSIONS**

Après l'ère de la génétique, c'est aujourd'hui le temps du prion et de la mauvaise conformation. Ce changement de paradigme a déjà conduit, en un laps de temps très

court, à une moisson de découvertes. La propagation des protéines mal conformées donne enfin une explication mécanistique à la topographie si particulière des maladies neurodégénératives, que les neuropathologistes s'étaient appliqués à décrire. De nouvelles voies thérapeutiques ont été ouvertes. Les progrès soulèvent aussi un grand nombre de questions nouvelles : la plus importante concerne sans doute le mécanisme intime du changement de conformation et de l'agrégation qui en est la conséquence.

### **Remerciements**

Les auteurs tiennent à remercier les Associations de Malades France Alzheimer, France Parkinson, Fondation ARSEP, Connaître les Syndromes Cérébelleux qui soutiennent financièrement la Banque de Cerveaux GIE NeuroCEB, ainsi que l'IHU A-ICM, et la fondation Claude Pompidou.

### **RÉFÉRENCES**

- [1] Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuter K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985; 82:4245-9.
- [2] Brion JP, Passareiro H, Nunez J, Flament-Durand J. Mise en évidence immunologique de la protéine tau au niveau des lésions de dégénérescence neurofibrillaire de la maladie d'Alzheimer. *Arch Biol (Brux)*. 1985;95:229-35.
- [3] Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388:839-40.
- [4] Davies SW, Turmaine M, Cozens BA, DiFiglia M, Sharp AH, Ross CA, et al. Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation. *Cell*. 1997;90:537-48.
- [5] Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2006;314(5796):130-3.
- [6] Lowe J, Mayer RJ, Landon M. Ubiquitin in degenerative diseases. *Brain Pathol*. 1993; 3:55-65.
- [7] Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva J V, Cullen WK, Anwyl R, Wolfe MS, et al. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation *in vivo*. *Nature*. 2002;416(6880):535-9.
- [8] Henkins KM, Sokolow S, Miller CA, Vinters H V, Poon WW, Cornwell LB, et al. Extensive p-tau pathology and SDS-stable p-tau oligomers in Alzheimer's cortical synapses. *Brain Pathol*. 2012;22(6):826-33.
- [9] Volpicelli-Daley L, Luk KC, Patel TP, Tanik S a, Riddle DM, Stieber A, et al. Exogenous  $\alpha$ -synuclein fibrils induce Lewy body pathology leading to synaptic dysfunction and neuron death. *Neuron*. Elsevier Inc. ; 2011;72(1):57-71.
- [10] Greffard S, Verny M, Bonnet A-M, Seilhean D, Hauw J-J, Duyckaerts C. A stable proportion of Lewy body bearing neurons in the substantia nigra suggests a model in which the Lewy body causes neuronal death. *Neurobiol Aging*. 2010;31(1):99-103.



- [11] Saudou F, Finkbeiner S, Devys D, Greenberg ME. Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with the formation of intranuclear inclusions. *Cell*. 1998; 95(1):55-66.
- [12] Hyman BT, Duyckaerts CD, Christen Y. Connections, Cognition and Alzheimer disease. Research and Perspective in Alzheimer's disease. Berlin: Springer Verlag ; 1997.
- [13] Duyckaerts C, Colle MA, Benneceb M, Grignon Y, Uchihara T, Hauw J-J. Plaques and tangles: Where and when? In: Hyman BT, Duyckaerts C, Christen Y, editors. Connections, Cognition, and Alzheimer's disease. Berlin: Springer-Verlag ; 1997 ;p. 33-9.
- [14] Verny M, Duyckaerts C, Agid Y, Hauw JJ. The significance of cortical pathology in progressive supranuclear palsy. Clinicopathological data in 10 cases. *Brain*. 1996;119(Pt 4):1123-36.
- [15] Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197-211.
- [16] Baker HF, Ridley RM, Duchen LW, Crow TJ, Bruton CJ. Evidence for the experimental transmission of cerebral beta-amyloidosis to primates. *Int J Exp Pathol*. 1993;74(5):441-54.
- [17] Clavaguera F, Akatsu H, Fraser G, Crowther R a., Frank S, Hench J, et al. Brain homogenates from human tauopathies induce tau inclusions in mouse brain. *Proc Natl Acad Sci*. 2013; 110(23):9535-40.
- [18] Luk KC, Kehm V, Carroll J, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ, et al. Pathological  $\alpha$ -synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science* (80-). 2012;338:949-53.
- [19] Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Kubo M, Shimozawa A, Akiyama H, et al. Pathological alpha-synuclein propagates through neural networks. *Acta Neuropathol Commun*. 2014;2(1):88.
- [20] Osterberg VR, Spinelli KJ, Weston LJ, Luk KC, Woltjer RL, Unni VK. Progressive Aggregation of Alpha-Synuclein and Selective Degeneration of Lewy Inclusion-Bearing Neurons in a Mouse Model of Parkinsonism. *Cell Rep*. 2015;10(8):1252-60.
- [21] Eisele YS, Fritschi SK, Hamaguchi T, Obermüller U, Föger P, Skodras A, et al. Multiple factors contribute to the peripheral induction of cerebral  $\beta$ -amyloidosis. *J Neurosci*. 2014; 34(31):10264-73.
- [22] Clavaguera F, Hench J, Lavenir I, Schweighauser G, Frank S, Goedert M, et al. Peripheral administration of tau aggregates triggers intracerebral tauopathy in transgenic mice. *Acta Neuropathol*. 2014;127(2):299-301.
- [23] Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, Li W, Björklund T, Laurent ZW, et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. 2014;805-20.
- [24] Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2007;33(6):599-614.
- [25] Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*. 1999; 400:173-7.
- [26] Yanamandra K, Jiang H, Mahan TE, Maloney SE, Wozniak DF, Diamond MI, et al. Anti-tau antibody reduces insoluble tau and decreases brain atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015; 2(3):278-88.
- [27] Bae E-J, Lee H-J, Rockenstein E, Ho D-H, Park E-B, Yang N-Y, et al. Antibody-Aided Clearance of Extracellular — Synuclein Prevents Cell-to-Cell Aggregate Transmission. *J Neurosci*. 2012;32(39):1345469.
- [28] Meyer-Luehmann M, Coomaraswamy J, Bolmont T, Kaeser S, Schaefer C, Kilger E, et al. Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host. *Science* (80-). 2006;313(5794):1781-4.

- [29] Mirbaha H, Holmes BB, Sanders DW, Bieschke J, Diamond MI. Tau trimers are the minimal propagation unit spontaneously internalized to seed intracellular aggregation. *J Biol Chem.* 2015 ; (publication électronique avant impression).
- [30] Clavaguera F, Bolmont T, Crowther RA, Abramowski D, Frank S, Probst A, et al. Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. *Nat Cell Biol.* Nature Publishing Group ; 2009;11(7):909-13.
- [31] Recasens A, Dehay B, Bové J, Carballo-Carbajal I, Dovero S, Pérez-Villalba A, et al. Lewy body extracts from Parkinson disease brains trigger  $\alpha$ -synuclein pathology and neurodegeneration in mice and monkeys. *Ann Neurol.* 2014;75(3):351-62.
- [32] Hansen C, Angot E, Bergström A-L, Steiner JA, Pieri L, Paul G, et al.  $\alpha$ -Synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultured human cells. *J Clin Invest.* 2011;121(2):715-25.
- [33] Furukawa Y, Kaneko K, Watanabe S, Yamanaka K, Nukina N. A seeding reaction recapitulates intracellular formation of Sarkosyl-insoluble transactivation response element (TAR) DNA-binding protein-43 inclusions. *J Biol Chem.* 2011;286(21):18664-72.

Le tableau énumère les principaux modèles expérimentaux dans lesquels des injections d'homogénats cérébraux ou de protéines recombinantes mal conformées ont été injectées dans l'encéphale de souris sauvages (S) ou transgéniques (T) APP (maladie d'Alzheimer) ou porteuses de mutations tau ou  $\alpha$ -synucléine. Administration périphérique : intrapéritonéale sauf pour Holmqvist (injection intragastrique).

TABLEAU 1. — Enseignement et propagation dans les modèles animaux de maladie neurodégénérative

	Protéine agrégée	Souris transgénique (T) ou sauvages (S)	Primates	Culture cellulaire	Administration périphérique
<b>Maladie d'Alzheimer</b>					
agrégats de peptide Aβ	peptide Aβ	Meyer-Luehmann <i>et al.</i> 2006 (28) — <b>T</b>	Baker <i>et al.</i> 1993 (16)		Eisele <i>et al.</i> 2014 (21)
agrégats de protéine tau		Clavaguera <i>et al.</i> 2013 (17) <b>S &amp; T</b>			
<b>Autres tauopathies</b>					
Paralysie supranucléaire progressive	Protéine tau			Mirbaha <i>et al.</i> 2015 (29)	Clavaguera <i>et al.</i> 2014 (22)
Dégénérescence corticobasale		Clavaguera <i>et al.</i> 2013 (17) <b>S &amp; T</b>			
Maladie des grains argyrophiles					
Maladie de Pick					
Mutation de tau (P301L et P301S)	Protéine tau	Clavaguera <i>et al.</i> 2009 (30) <b>T</b>			
<b>Maladie à corps de Lewy (m de Parkinson et démence à corps de Lewy)</b>	alpha-synucléine	Luk <i>et al.</i> 2012 (18) <b>S</b>	Recasens <i>et al.</i> 2014 (31)	Hansen <i>et al.</i> 2011 (32)	Holmqvist <i>et al.</i> 2015 (23)
<b>Démence fronto-temporale de type TDP43</b>	TDP-43				Furukawa <i>et al.</i> 2011 (33)

