

Des protéines et des mutations : une nouvelle vision (moléculaire) des maladies neuro-dégénératives

par Yves Christen

Fondation Ipsen, 24 rue Erlanger, 75016 Paris

Reçu le 19 décembre 2001

RÉSUMÉ

Les maladies neurodégénératives ont longtemps été considérées comme mal définies, mal connues et mal traitées. Au cours des dernières années, les recherches sur la maladie d'Alzheimer se sont traduites par de nombreuses avancées qui permettent non seulement de mieux comprendre cette forme de démence mais aussi l'ensemble des maladies neurodégénératives. Il apparaît ainsi que de nombreuses maladies neurodégénératives du système nerveux central correspondent à l'agrégation d'une protéine spécifique : la β -amyloïde dans la maladie d'Alzheimer, la protéine tau dans la maladie d'Alzheimer et dans les démences fronto-temporales ainsi que la paralysie supranucléaire progressive et la dégénérescence cortico-basale, l' α -synucléine dans la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy, la protéine PrP dans les maladies à prions, la SOD dans la sclérose latérale amyotrophique, les extensions de polyglutamine dans la chorée de Huntington et d'autres pathologies, etc. Il est remarquable que, dans tous les cas, on ait identifié des mutations des gènes codant pour ces protéines et capables de causer la maladie et que l'introduction du gène correspondant chez des souris transgéniques (ou d'autres animaux transgéniques) ait permis de créer des modèles animaux de ces affections. Ceci suggère que les protéines en question jouent un rôle déterminant dans la pathogenèse et qu'elles n'en sont pas de simples conséquences. Les maladies neurodégénératives sont donc des protéino-

pathies. Mais elles sont aussi des « networkopathies » dans la mesure où les diverses protéines neuronales sont associées en réseaux. Il faut par ailleurs noter que toutes ces maladies sont liées au processus de vieillissement puisqu'elles n'apparaissent pas d'emblée. Ce fait suggère que l'anomalie (génétique ou non) portant sur une protéine déterminée ne suffit pas à déclencher le processus pathologique. L'événement additionnel en cause, commun à toutes les affections neurodégénératives, pourrait être l'intervention de radicaux libres ainsi que le suggèrent de multiples observations. Nous proposons donc ici la théorie selon laquelle les diverses maladies neurodégénératives s'expliquent par l'addition de deux événements pathogéniques : l'un spécifique, lié à l'agrégation d'une protéine particulière dans le système nerveux, l'autre, non spécifique et impliqué dans la sénescence, lié à la production et à l'action délétère de radicaux libres. Cette interprétation unifiée débouche directement sur des hypothèses thérapeutiques : l'élaboration de médicaments capables soit d'inhiber la production ou l'agrégation des protéines spécifiquement en cause dans les diverses pathologies (ou de favoriser leur élimination) soit d'inhiber la production ou l'action des radicaux libres dans le système nerveux. Les premiers devraient exercer une action ciblée sur les diverses maladies considérées, les seconds agir sur un large spectre de pathologies. Il est en outre concevable d'associer les deux approches.

SUMMARY Proteins and mutations: neurodegenerative diseases revisited

Neurodegenerative diseases have long been considered to be poorly defined, misunderstood, and inadequately treated. In recent years, research on Alzheimer's disease has led to numerous advances that have improved our understanding of this form of dementia and also of the entire category of neurodegenerative diseases. It now appears that numerous neuro-

degenerative diseases of the central nervous system correspond to the aggregation of specific proteins: β -amyloid in Alzheimer disease, tau protein in Alzheimer disease, fronto-temporal dementia, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration, α -synuclein in Parkinson disease and Lewy body dementia, PrP protein in prion diseases, SOD in

amyotrophic lateral sclerosis, polyglutamine expansions in Huntington's disease and other diseases, etc. It is remarkable that in all these cases mutations have been identified for genes coding for these proteins and able to cause the disease and, moreover, that the introduction of the corresponding gene into transgenic mice (or other transgenic animals) has made it possible to create animal models of these conditions. This suggests that the proteins in question play a determinative role in the pathogenesis of these diseases and are not simply consequences of it. Neurodegenerative diseases are proteinopathies. But they are also networkopathies because the neuronal proteins are organized in functional networks.

We must also note that all these diseases are associated with the process of aging, for they do not appear in the young. This fact suggests that the anomaly (genetic or otherwise) concerning a given protein does not suffice by itself to induce the disease

process. Many observations suggest that the additional event involved, common to all neurodegenerative conditions, may be the intervention of free radicals. We thus propose here the theory that the diversity of neurodegenerative diseases is explained by the combination of two pathogenic events: one specific and associated with the aggregation of a particular protein in the nervous system, the other, non-specific and associated with aging and with the production and harmful actions of free radicals. This unified interpretation leads directly to treatment hypotheses: the development of drugs capable either of inhibiting the production or aggregation of proteins specifically implicated in diverse diseases (or promoting their elimination) or of inhibiting the production or action of free radicals in the nervous system. The former should target one of these various diseases, and the latter should act on a wide range of diseases. The two approaches may conceivably be combined.

INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer et les autres pathologies neurodégénératives ont longtemps été considérées comme mystérieuses, d'origine inconnue et de surcroît ni prévisibles, ni susceptibles d'être prévenues ou traitées. La prise de conscience, voici un quart de siècle, du fait que la maladie d'Alzheimer n'était pas seulement une démence présénile rare mais une maladie commune du sujet âgé a suscité l'émergence d'un important courant de recherches qui a permis de mieux en comprendre les causes et les mécanismes sous-jacents à sa pathogenèse. Mais il a aussi influencé la connaissance de l'ensemble du champ des démences, voire des maladies neurodégénératives (pour une synthèse sur les démences dégénératives, voir Duyckaerts *et al.*, 2000). L'« alzheimerologie » s'est confondue avec la démentologie et l'a fécondée. Tout ceci a permis la « découverte » ou l'individualisation de toute une série d'autres affections, jusqu'alors non ou mal définies. L'autre conséquence des progrès récents est la prise de conscience du fait que les mécanismes pathogéniques moléculaires identifiés dans le cas de la maladie d'Alzheimer semblent avoir leur équivalent dans les autres pathologies. L'alzheimerologie donne ainsi à la démentologie sa charpente intellectuelle autour de laquelle elle peut se bâtir.

LA CASCADE AMYLOÏDE À L'ORIGINE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Sans chercher à résumer l'ensemble des connaissances classiques acquises à propos de la maladie d'Alzheimer, rappelons simplement que deux lésions essentielles ont été décrites: les plaques séniles, extra-neurales, et les

dégénérescences neurofibrillaires intra-neurales (Hauw *et al.*, 2000). Les premières sont principalement constituées de la protéine β -amyloïde ($A\beta$), les secondes de la protéine tau. La dualité des structures observées dans la maladie a inévitablement suscité celle des théories scientifiques correspondantes, certains expliquant la pathologie par l' $A\beta$, d'autres par tau. Des arguments de poids nourrissent chacune de ces interprétations. Mais les connaissances génétiques conduisent à attribuer le rôle pathogénique initial à l' $A\beta$ (Selkoe, 2000; St George-Hyslop, 2000). On connaît en effet des mutations du gène codant pour le précurseur de cette protéine (l'APP) lui-même situé sur le chromosome 21, qui causent la maladie. Ces mutations sont rarissimes n'expliquant qu'une infime minorité de cas de formes familiales précoces. Mais leur existence prouve un rôle causal de l'amyloïdogenèse. En outre, les autres mutations identifiées (celles des gènes des présénilines PS1 et PS2) se traduisent elles aussi par une production accrue d' $A\beta$ (Scheuner *et al.*, 1996). Il semble donc que tous les événements conduisant à la maladie d'Alzheimer puisse impliquer l'amyloïdogenèse, la formation d' $A\beta$, dont on n'a d'abord pensé qu'elle n'était neurotoxique que sous sa forme fibrillaire agrégée (Lansbury, 1999). En réalité, des observations plus récentes conduisent à penser que la forme soluble de ce peptide jouerait un rôle majeur dans la pathogenèse (Masters & Beyreuther, 2001), ou encore que de petits conglomerats d' $A\beta$, appelés ADDL (Amyloid β -Derived Diffusible Ligand) exerceraient une toxicité d'autant plus réelle que leur solubilité leur conférerait la capacité de se propager plus rapidement dans le tissu cérébral (Klein *et al.*, 2001). On peut donc penser que le danger ne vient pas de l'agrégation elle-même mais du processus qui y conduit. La découverte récente de la mutation « Arctic » (au sein du segment $A\beta$ de l'APP) est à cet égard essentielle puisqu'elle se traduit par une

diminution du niveau d'A β (et non une augmentation) dans le plasma associée à la formation de grandes quantités de protofibrilles, état intermédiaire dans la formation des fibrilles proprement dites (Nilsberth *et al.*, 2001). Cette observation conduit à accorder aux protofibrilles le réel rôle délétère. Quelle que soit la nature de l'agent toxique, une cascade biochimique, dite cascade amyloïde (Hardy & Higgins, 1992), rendrait compte de la pathogénèse, les divers processus pathogéniques pouvant intervenir à une étape ou l'autre de cette séquence d'événements, qu'il s'agisse des mutations causales, mais aussi des prédispositions génétiques (telles que celle liée à la présence de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E), ou des facteurs environnementaux (comme les traumatismes crâniens). Outre qu'elle pose un certain nombre de questions même aux tenants de la théorie amyloïde (Masters & Beyreuther, 2001), cette façon de voir fait encore l'objet de débats, ne serait-ce que parce que les dépôts amyloïdes sont, sous la forme des plaques, assez mal corrélés avec le déficit cognitif, bien que les niveaux totaux d'A β dans le cerveau le soient (Näslund *et al.*, 2000); ils peuvent même survenir sans se traduire par une démence, tout au moins chez le Chimpanzé. On sait en outre que, dans d'autres maladies que celle d'Alzheimer, la démence se produit sans amyloïdogénèse mais pas sans anomalies neurofibrillaires, ce qui donne à penser que les perturbations de tau sont plus indispensables à la démence (en général) que celles de l'amyloïde. Elles n'aboutissent toutefois pas à une amyloïdisation, ce qui implique que, si la lésion amyloïde se traduit obligatoirement par une altération de tau, l'inverse n'est pas vrai, confirmant ainsi l'antériorité de la première sur la seconde dans la maladie d'Alzheimer (Selkoe, 2000). Outre le fait qu'elle s'accorde avec les données génétiques, la théorie amyloïde présente l'avantage d'offrir un modèle central capable d'organiser les connaissances et d'élaborer des projets thérapeutiques. Elle conduit en particulier à s'intéresser à la formation même de l'A β . On sait que ce peptide dérive de l'APP, qui est elle-même une protéine membranaire dont la fonction normale n'est pas encore bien connue. L'APP peut être clivée selon deux voies différentes impliquant des enzymes baptisées sécrétases. L' α -sécrétase scinde l'APP au sein de la séquence A β ; elle n'est donc pas amyloïdogénique; les β - et γ -sécrétases le coupent aux extrémités de ce segment; elles peuvent donc donner naissance à l'A β . On voit d'emblée que cette découverte suggère qu'on peut espérer influencer de façon bénéfique l'évolution de la maladie soit en favorisant la voie de l' α -sécrétase, soit en inhibant celles des β - et γ -sécrétases, possibilités rendues plus opérationnelles par l'identification de la β -sécrétase (Vassar *et al.*, 1999) et celle des liens entre β -sécrétase et préséniline (Wolfe *et al.*, 1999; Haass & De Strooper, 1999). Mais la formation du peptide ne constitue pas le seul élément critique dans la pathogénèse. Celle-ci peut être aussi liée à son agrégation sous forme de feuilletts dits β , son effet neurotoxique, un éventuel défaut de sa clairance ainsi qu'une multitude d'interactions avec d'autres protéines impliquées dans les processus de signalisation cellulaire (Wetzel, 1999; Van Gassen *et al.*,

2000). Toutes ces étapes servent logiquement de cibles à des thérapeutiques potentielles.

DES AGRÉGATIONS PROTÉIQUES LIÉES AUX DIVERSES DÉMENCES

La maladie d'Alzheimer nous montre donc la présence, dans une situation pathologique, d'un agrégat protéique particulier (l'A β) et même de deux, puisque la protéine tau s'agrège elle aussi sous la forme des paires hélicoïdales de filaments.

Cette constatation suscite un intérêt d'autant plus grand qu'elle va de pair avec une série de découvertes concernant d'autres pathologies neurodégénératives. Certaines concernent d'autres amyloïdopathies, qui peuvent être liées à l'A β , comme l'angiopathie congophile, ou qui ne le sont pas. Parmi ces dernières, on doit notamment citer une forme de démence familiale avec angiopathie amyloïde liée à une mutation du gène BRI codant pour le précurseur de la sous-unité amyloïde ABri (Vidal *et al.*, 1999; Mead *et al.*, 2000). Indépendamment des amyloïdopathies, il faut mentionner le cas des autres pathologies liées à la protéine tau. On a pu, au cours des dernières années, montrer l'existence d'agrégats de cette protéine dans de multiples pathologies neurodégénératives (Lee *et al.*, 2000) en plus de la maladie d'Alzheimer: les démences fronto-temporales, la maladie de Pick, la sclérose latérale amyotrophique avec parkinsonisme du complexe des îles Guam, la dégénérescence cortico-basale, la paralysie supranucléaire progressive, l'aphasie primaire progressive (qui tend ainsi à se rapprocher, dans la majorité des cas, de la maladie de Pick davantage que de celle d'Alzheimer; Mesulam, 2001), la trisomie 21, la *dementia pugilistica* et les traumatismes crâniens, le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, la maladie d'Hallervorden-Spatz, la dystrophie myotonique, la maladie de Niemann-Pick, la panencéphalite sclérosante subaigüe, etc (Buée *et al.*, 2000). A ces découvertes s'est ajoutée celle de l'existence de mutations sur le gène de la protéine tau (lequel est situé sur le chromosome 17) qui causent la démence fronto-temporale avec parkinsonisme liée au chromosome 17 ou FTDP-17, atrophie des lobes temporaux et frontaux associée à une perte neuronale (Spillantini & Goedert, 2000). Des mutations du gène de tau ou un polymorphisme au niveau de ce gène seraient aussi impliqués dans d'autres pathologies telles que la maladie de Pick, la dégénérescence cortico-basale, la paralysie supranucléaire progressive et la maladie de Parkinson (Poorkaj *et al.*, 1998; Hutton *et al.*, 1998; Spillantini *et al.*, 1998; Hong *et al.*, 1998; Martin *et al.*, 2001). Aucune mutation de ce gène n'a, par contre, été identifiée dans la maladie d'Alzheimer. Ceci confirme à la fois le rôle de la « taupathie » dans la démence (Lee & Trojanowski, 1999) et le fait qu'elle ne constitue sans doute pas la cause primaire de la maladie d'Alzheimer. Notons encore que ces pathologies correspondent à l'agrégation anormale d'une protéine, en l'occurrence tau (Hong *et al.*, 1998). Plus intri-

gante, par rapport à l'ensemble de ces considérations, est la découverte du fait qu'une catégorie de désordres fronto-temporaux, la démence sans histopathologie distinctive ou dégénérescence fronto-temporale, caractérisée par une absence de lésion spécifique, serait liée à la perte de la protéine tau, le gène étant présent et capable de produire l'ARN messager correspondant (Zhukareva *et al.*, 2001). Si cette observation confirme l'implication de tau dans les maladies dégénératives fronto-temporales, elle s'accommode plus difficilement du schéma que nous proposons ici selon lequel les processus neurodégénératifs correspondent à l'agrégation pathologique de protéines spécifiques.

Les recherches sur la maladie d'Alzheimer ont aussi abouti à la découverte d'une autre protéine associée aux plaques séniles, le composant non amyloïde de la maladie d'Alzheimer ou NAC dont on a ensuite identifié la protéine précurseur, le NACP qui s'est avéré appartenir à une famille de protéines (les synucléines) et a été rebaptisé α -synucléine. Cette dernière a été retrouvée dans d'autres pathologies dont elle est d'ailleurs l'élément caractéristique, à savoir la maladie de Parkinson et les démences à corps de Lewy. Les corps de Lewy sont en effet composés d' α -synucléine anormalement agrégée. La fibrillisation ou en tout cas l'oligomérisation de l' α -synucléine (Conway *et al.*, 2000; Lansbury, 2000) constitue un élément essentiel dans le cours de ces pathologies. Les données récentes invitent à penser que, comme dans le cas de la maladie d'Alzheimer, ce sont les protofibrilles et non les fibrilles d' α -synucléine qui exercent le rôle toxique, les fibrilles pouvant même avoir un effet protecteur (Conway *et al.*, 2001). A ces découvertes biochimiques se sont ajoutées, là aussi, celles de mutations du gène de l' α -synucléine impliquées dans des familles atteintes de maladie de Parkinson (Polymenopoulos *et al.*, 1997). Notons à ce propos qu'il est remarquable que, comme dans le cas de la maladie d'Alzheimer, les lésions cérébrales soient les mêmes dans les formes familiales dues à une anomalie du gène codant pour la protéine impliquée et dans les formes sporadiques communes où c'est la protéine normale qui est présente (Galvin *et al.*, 2001).

On peut rapprocher de ces découvertes, celles en partie plus anciennes, sur les maladies à prions (Prusiner, 1999). Ces dernières correspondent en effet, elles aussi, à l'agrégation d'une protéine, la protéine prion à la suite de son changement de conformation (de la protéine normale PrP^c à la protéine pathologique PrP^{sc}). L'agrégation est indispensable à la toxicité (Ryder & Good, 2000) et dans le cas de ces maladies aussi, on a identifié des mutations responsables de formes familiales génétiques.

Dans des domaines plus éloignées de la maladie d'Alzheimer, d'autres pathologies sont aussi associées à l'agrégation de protéines anormales. C'est le cas de la sclérose latérale amyotrophique. Des formes familiales sont causées par une mutation du gène de la superoxyde dismutase 1 à cuivre zinc (SOD1), enzyme impliquée dans le piégeage du radical libre superoxyde (Rosen *et al.*, 1993). Des agrégats de SOD ont été retrouvés dans

les lésions associées à la maladie (Durham *et al.*, 1997; Cleveland & Liu, 2000).

Dans la chorée de Huntington et d'autres maladies neurologiques liées à la répétition de triplets de nucléotides se traduisant (au niveau de la protéine correspondante) par des extensions de glutamine, on a également retrouvé des agrégats de la protéine anormale, l'huntingtine dans le cas de la chorée de Huntington (Gusella & MacDonald, 2000; Lunkes *et al.*, 2001). Perutz *et al.* (1994) avaient d'ailleurs prévu que des séries de glutamine avaient la propriété de conférer aux protéines la capacité de s'auto-agréger en se convertissant en feuillets β de type amyloïde (rappelons au passage qu'il existe de nombreuses structures amyloïdes, l'A β étant seulement celle caractéristique de la maladie d'Alzheimer) susceptibles de favoriser un processus de neurodégénérescence. Cette hypothèse a été confirmée par l'expérience (Scherzinger *et al.*, 1997; Huang *et al.*, 1998).

Notons que les processus d'agrégation dans les dégénérescences cérébrales joueraient aussi un rôle dans des pathologies concernant non les neurones mais les astrocytes ainsi que l'illustre le cas de plusieurs taupathies mais aussi celui de la maladie d'Alexander, une leuco-encéphalopathie du sujet jeune, le plus souvent fatale dès l'adolescence. Elle se caractérise, sur le plan histopathologique, par la présence d'agrégats cytoplasmiques, les fibres de Rosenthal, qui comprennent notamment la protéine astrocytaire GFAP (glial fibrillary acid protein). Or des mutations spontanées du gène de la GFAP sont associées avec la maladie d'Alexander (Brenner *et al.*, 2001; Quinlan, 2001).

UNE NOUVELLE CLASSIFICATION ?

Les découvertes que nous venons de mentionner ne conduisent pas seulement à une meilleure connaissance de plusieurs pathologies neurodégénératives. Elles débouchent directement sur la définition de nouvelles entités (comme la FTDP-17) et elles invitent aussi à des regroupements auxquels les cliniciens n'auraient pas forcément songé. Se dessinent ainsi plusieurs familles de pathologies : β -amyloïdopathies (maladie d'Alzheimer, angiopathie congophile), Bri-amyloïdopathies (syndrome de Worster-Drought, une démence avec paresthésie spastique), taupathies (maladies d'Alzheimer et de Parkinson, démences fronto-temporales y compris la maladie de Pick, dégénérescence cortico-basale, paralysie supranucléaire progressive, etc.), α -synucléinopathies (maladie de Parkinson, maladie à corps de Lewy), prionopathies (maladie de Creutzfeldt-Jakob, kuru, syndrome de Gerstmann-Sträussler-Sheinker, insomnie familiale fatale), polyglutaminopathies (chorée de Huntington, ataxies spinocérébelleuses), SODpathies (sclérose latérale amyotrophique), GFAPpathies (maladie d'Alexander), etc. (Hardy & Gwinn-Hardy, 1998; Christen, 2001). Peut-être faudrait-il distinguer ici les pathologies dans laquelle la protéinopathie constitue la cause spécifique de la maladie de celles dans laquelle elle n'est qu'un élément de

son évolution. Ainsi la FTDP-17 peut-elle être considérée comme une taupathie primaire ou causale tandis que la maladie d'Alzheimer et la plupart des autres démences seraient des taupathies secondaires. Notons que, dans tous les cas à l'exception de polyglutaminopathies, on trouve au sein de chacune de ces entités des formes familiales génétiques et des formes dites sporadiques (ce qui n'exclut pas l'intervention de gènes prédisposant à la pathologie).

LES LÉSIONS MOLÉCULAIRES SONT EN RAPPORT AVEC LA PATHOLOGIE

Les lésions moléculaires observées dans la maladie d'Alzheimer et les autres affections évoquées ici sont-elles à l'origine de la pathologie? On s'est longtemps demandé dans quelle mesure les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires sont les causes de la maladie ou de simples cicatrices d'un processus pathologique plus fondamental. Cette question n'est pas définitivement tranchée. Par contre, il semble clair que les protéines évoquées dans cet article sont, elles, réellement impliquées dans la maladie (Wolozin & Behl, 2000). La preuve la plus évidente en est que, dans tous les cas énumérés, ont été trouvées des mutations des gènes codant pour elles et responsables directement de la maladie. Ce fait ne prouve pas que les lésions observées (plaques séniles, corps de Lewy, etc.) sont directement responsables de la souffrance ou de la mort neuronale. Notons à ce propos que les souris transgéniques exprimant la protéine précurseur de l'amyloïde humaine présentent des déficits d'apprentissage dont certains seulement sont corrélés avec les dépôts amyloïdes (Chen *et al.*, 2000) de sorte que ces derniers ne seraient pas indispensables à la survie de toutes les perturbations cognitives. Dans le même ordre d'idées, on observe que l'immunisation de ces souris par le peptide A β les protège contre les déficits comportementaux y compris quand la charge amyloïde n'est que partiellement réduite (Janus *et al.*, 2000; Morgan *et al.*, 2000). Il est même possible que les lésions visibles au microscope (corps de Lewy, plaque séniles, etc.) remplissent une fonction plutôt protectrice. A partir de l'exemple de la maladie de Parkinson, Chung *et al.* (2001) estiment que l'élimination de protéines agrégables délétères peut s'effectuer selon deux voies, celle, naturelle, du protéasome consistant à les détruire, celle consistant à les emballer sous la forme de corps d'inclusion (les corps de Lewy dans ce cas). Dans cette hypothèse, les gros agrégats seraient un moindre mal, une tentative de la cellule de mettre un peu à l'écart des facteurs délétères, faute d'avoir pu les détruire. S'il devient donc de plus en plus difficile d'affirmer que les dépôts sont la cause réelle de la pathologie, il semble clair les processus conduisant à l'amyloïdogénèse, à l' α -synucléinogénèse et autres (notamment par la formation de protofibrilles) jouent un rôle causal. En outre, même si l'agrégation n'explique pas tout, il est au moins vraisemblable que les protéines pathologiques

agrégées interviennent dans la toxicité. Celle-ci implique vraisemblablement des anomalies des interactions entre protéines. Dans le cas de l'huntingtine avec extensions de polyglutamine, on a des raisons de penser qu'elle séquestre la protéine CBP, conduisant ainsi à des perturbations de la transcription (Nucifora *et al.*, 2001). Il s'agit ici d'une anomalie affectant l'intérieur du noyau mais d'autres compartiments cellulaires se trouveraient impliqués dans les autres pathologies neurodégénératives.

Un autre argument vient à l'appui de l'hypothèse selon laquelle les protéines agrégables évoquées ici jouent un rôle crucial : le fait que dans tous ces cas, il ait été possible de créer des animaux transgéniques porteurs du gène pathologique humain (codant pour cette protéine) et présentant une forme de maladie assez proche de celle trouvée dans notre espèce, qu'il s'agisse des maladies d'Alzheimer (Games *et al.*, 1995; Hsiao *et al.*, 1996), de Parkinson (Masliah *et al.*, 2000), de taupathies (Ishihara *et al.*, 1999), de sclérose latérale amyotrophique (Gurney *et al.*, 1994), de chorée de Huntington (Mangiarini *et al.*, 1996), de maladie à prion, etc. Notons que de tels modèles transgéniques n'ont pas été seulement créés chez la Souris mais aussi dans des espèces plus éloignées de nous, comme la Drosophile ou le nématode *Caenorhabditis elegans* (Feany, 2000). Il n'est donc plus possible de penser que ces événements moléculaires sont indépendant de la pathologie.

DE LA PROTÉINOPATHIE À LA NETWORKOPATHIE

La tentation de faire des pathologies neurodégénératives des protéinopathies ne doit pas masquer la complexité de la réalité biologique. On sait déjà que se trouvent associées dans ces désordres des anomalies affectant plusieurs protéines. Ainsi peut-on développer une maladie de Parkinson à partir d'une anomalie de l' α -synucléine, de la parkine ou de tau. Cela tient évidemment au fait que les systèmes de signalisation cellulaires comprennent de multiples étapes et qu'une altération de l'une ou de l'autre peut aboutir in fine au même désordre. Dans le cas de la maladie de Parkinson, un certain nombre de données conduisent à impliquer le fonctionnement du système en charge de la dégradation des protéines devenues inutiles ou toxiques pour la cellule, à savoir le protéasome. Cette usine à incinération protéique implique notamment le système de l'ubiquitine qui intervient pour étiqueter les protéines à détruire. Il est remarquable que deux des mutations en cause dans la maladie de Parkinson (notamment celle du gène codant pour la parkine) soient liées à ce système (Kitada *et al.*, 1998; Leroy *et al.*, 1998; Chung *et al.*, 2001). Il semble en particulier que la parkine puisse contribuer à l'« ubiquitination » de l' α -synucléine (Shimura *et al.*, 2001), ce qui explique que la maladie de Parkinson puisse résulter de l'anomalie de l'une ou l'autre de ces protéines. Le complexe du protéasome pourrait être en cause dans de nom-

breuses maladies neurodégénératives, telles que la chorée de Huntington (Bence *et al.*, 2001) mais aussi la maladie d'Alzheimer (Checler *et al.*, 2000) et beaucoup d'autres (Chung *et al.*, 2001).

S'agissant des interactions entre protéines, notons aussi que des pathologies a priori distinctes peuvent se potentialiser. Ainsi les souris double transgéniques exprimant les A β et α -synucléine humaines présentent-elles un désordre moteur plus précoce que celles n'exprimant que la seconde de ces protéines, ce qui suggère que l'amyloïdopathie peut faciliter l' α -synucléinopathie, éventualité que confirme le fait qu'*in vitro*, l'A β promeut l'agrégation de l' α -synucléine (Masliah *et al.*, 2001). Inversement, certaines protéines peuvent exercer des effets antagonistes. C'est ainsi que la β -synucléine contrecarre les effets de l' α -synucléine (Hashimoto *et al.*, 2001).

Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, il ne faut pas non plus concevoir les divers partenaires moléculaires comme des éléments indépendants mais dans leurs interactions, au sein de certains compartiments cellulaires. Il semble, par exemple, que l'APP partagerait un comportement axonal avec la β -sécrétase, la préséniline 1 ainsi d'ailleurs que d'autres molécules (Gap43, synapsine-I, récepteur Trk des neurotrophines) participant à leur transport axonal ainsi qu'à celui de la kinésine-I (Kamal *et al.*, 2001). Par ailleurs l'application des outils de la protéomique aux neurosciences montre que les diverses protéines des neurones sont exprimées en réseaux. Les interactions protéiques dans les neurones s'effectuent de façon préférentielles dans le cadre de « networks » de protéines qui fonctionnent en quelque sorte de concert, notamment au niveau des synapses (Grant & Blackstock, 2001). Un tel exemple de protéines peut être individualisé parmi le complexe du récepteur au NMDA, impliqué dans l'induction de la potentialisation à long terme, ou encore autour d'ensembles tels que le protéasome ou le sécrétosome, groupe de protéines associées aux présénilines (Yu *et al.*, 2000). Fondamentalement, les pathologies neuronales doivent donc être des « networkopathies ».

DE L'ANOMALIE MOLÉCULAIRE À LA TOPOGRAPHIE DES LÉSIONS

Qu'on parle de protéinopathie ou de networkopathie, il reste toutefois à expliquer les raisons de leurs spécificités. Les amyloïdopathies, synucléinopathies, polyglutaminopathies et autres n'affectent pas les mêmes populations de neurones. C'est cette dimension topographique qui, pour l'essentiel, rend compte des aspects cliniques de la pathologie. Comme les molécules impliquées semblent relativement ubiquitaires, l'explication de cette sélectivité n'a rien d'évident. Il faut imaginer que les populations neuronales présentent certaines différences, par exemple en ce qui concerne les diverses isoformes de la protéine tau, ainsi que l'ont suggéré Buée & Delacourte (2001).

Dans le cas des α -synucléinopathies, les observations récentes de Conway *et al.* (2001) nous permettent de mieux comprendre les raisons pour lesquelles elles affectent le réseau dopaminergique dans la maladie de Parkinson. Ces auteurs ont étudié des molécules capables de se lier aux protofibrilles d' α -synucléine et trouvé qu'elles correspondaient aux cathécholamines et leurs dérivés, notamment la dopamine et la L-dopa. L' α -synucléine pourrait donc avoir tendance à former un complexe avec la dopamine, donc naturellement dans le réseau dopaminergique ce qui rendrait compte de la topologie des lésions dans la maladie de Parkinson.

UNE DOUBLE GRILLE DE LECTURE POUR UNE THÉORIE UNIFIÉE

La classification basée sur les données de la biologie moléculaire que nous proposons ici présente l'avantage de reposer sur l'analyse des causes spécifiques des maladies neurodégénératives. Observons toutefois que cette simple grille de lecture ne rend pas compte d'un élément essentiel, à savoir le fait qu'elles ne se manifestent pas d'emblée, même lorsqu'elles résultent de mutations génétiques présentes dans les cellules dès la naissance. Il faut donc imaginer qu'un processus associé à la sénescence rend compte de l'accroissement du risque chez le sujet âgé (Joseph *et al.*, 2001). On pourrait même dire que le vieillissement constitue une cause plus significative et systématique de la maladie d'Alzheimer que les modifications génétiques de l'amyloïdogenèse, car il est impliqué dans tous les cas alors que les mutations de l'APP sont rarissimes. L'explication la plus évidente de cet effet du vieillissement repose sur l'action délétère des radicaux libres, ce qui correspond à ce que l'on appelle le stress oxydatif. Nombre d'observations et de réflexions théoriques (Beal *et al.*, 1997) conduisent à penser que ces radicaux libres jouent un rôle dans la sénescence et notamment dans celle du système nerveux particulièrement sensible du fait de l'importance du métabolisme de l'oxygène dans le cerveau, de l'étendue des membranes et de leur reconstruction constante lors des phénomènes de plasticité synaptique, etc. Indépendamment de ces considérations générales, de nombreuses observations plus précises conduisent à impliquer les radicaux libres dans les diverses pathologies neurodégénératives. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, on sait notamment que la neurotoxicité de l'A β est liée au fait qu'elle est productrice de radicaux libres (Varadarajan *et al.*, 2000), que ces derniers facilitent son agrégation, que les mutations de l'APP inhibent l'activité hème oxygénase à effet antioxydant, favorisant ainsi la neurotoxicité (Takahashi *et al.*, 2000) et que les piègeurs de radicaux libres réduisent cette neurotoxicité (Markesberry & Carney, 1999, Christen, 2000). D'autres observations conduisent à mettre en cause le stress oxydatif et/ou des anomalies mitochondriales ou de l'énergétique cellulaire (tous ces processus sont très liés du fait de l'implication des mitochondries) dans les diverses pathologies neuro-

dégénératives: bien entendu la sclérose latérale amyotrophique (puisqu'elle peut résulter d'une mutation d'un gène codant pour une enzyme piègeuse d'un radical libre), mais aussi la maladie de Parkinson (Jellinger, 2000), l'ensemble des α -synucléinopathies (Giasson *et al.*, 2000), la paralysie supranucléaire progressive (Albers *et al.*, 2000), la chorée de Huntington (Beal, 2001), etc.

Nous proposons donc d'expliquer les diverses pathologies neurodégénératives à l'aide d'une double grille de lecture: l'addition de deux processus, un non spécifique, lié au vieillissement et au stress oxydatif, en cause dans toutes ces maladies, l'autre spécifique, correspondant à l'agrégation d'une protéine particulière dans le système nerveux central (Christen, 2001).

PERTE OU GAIN DE FONCTION ?

S'agissant des maladies d'origine génétique, on a traditionnellement tendance à les expliquer par le fait que la mutation en cause se traduit par un mauvais fonctionnement du gène incapable de remplir sa fonction normale. En réalité, dans bien des cas, les maladies correspondent non pas à une perte de fonction mais au gain d'une nouvelle fonction, délétère (Beyreuther *et al.*, 2001). C'est, semble-t-il, le cas des maladies étudiées dans cet article puisque les mutations qui en sont responsables s'accompagnent d'un gain de « fonction aggrégante ». De façon générale, les mutations dominantes correspondent à un gain de fonction (c'est le cas de la grande majorité de celles impliquées dans les maladies évoquées ici) puisqu'il suffit alors d'une seule copie du gène délétère pour que se produise la pathologie, tandis que les mutations récessives se traduisent plutôt par une perte de fonction, laquelle ne se manifeste pleinement que lorsque les deux allèles sont incapables de remplir leur fonction normale. Il est intéressant de noter avec Wolozin & Behl (2000) que, dans le cas des maladies neurodégénératives, le gain de fonction n'affecte pas véritablement la fonction originelle de la protéine affectée (comme c'est le cas par exemple pour des mutations se traduisant par l'activation constitutive d'une enzyme) mais sa capacité de s'agréger, ce qui ne correspond pas à sa fonction normale. C'est la raison pour laquelle Wolozin & Behl (2000) préfèrent parler d'un « gain d'agrégation » plutôt que d'un « gain de fonction ».

DES CONSÉQUENCES THÉRAPEUTIQUES

Une classification moléculaire des maladies neurodégénératives ne trouvera sa pleine justification que si elle s'accompagne de possibilités thérapeutiques nouvelles. Il semble que cela puisse être le cas. Les considérations que nous avons présentées ici débouchent directement sur l'élaboration de deux types de thérapeutiques. Les unes, non spécifiques, s'adressent en principe aux diverses pathologies neurodégénératives. Ce sont les piègeurs de

radicaux libres. L'idéal serait de disposer de molécules ayant un tropisme particulier pour le système nerveux et capables de franchir la barrière hémato-encéphalique. Les données obtenues avec la vitamine E et l'extrait de *Ginkgo biloba* EGB 761 soulignent l'intérêt de cette voie d'approche (notons aussi que les estrogènes exercent un effet anti-oxydant).

Les autres thérapeutiques envisageables seraient, elles, spécifiques de chacune des pathologies ciblant les protéines impliquées. Ainsi, dans le cas de la maladie d'Alzheimer, on peut envisager d'inhiber la formation du peptide A β , soit en activant l'activité α -sécrétase soit en réduisant les activités β - et γ -sécrétases, d'inhiber son agrégation, ou encore de faciliter sa clairance (Selkoe, 1999). On peut imaginer des thérapeutiques équivalentes pour les autres maladies neurodégénératives. On peut aussi songer à une approche nouvelle et, en théorie, susceptible de s'appliquer à toutes ces maladies: celle de l'immunisation. Les données obtenues sur les souris transgéniques modèles de maladie d'Alzheimer suggèrent qu'on peut protéger ces animaux en les immunisant par une administration d'A β (Schenk *et al.*, 1999). Ceci se traduit par une diminution des plaques amyloïdes dans le cerveau et une amélioration du comportement et des performances mnésiques (Janus *et al.*, 2000; Morgan *et al.*, 2000). Des essais chez l'Homme ont été entrepris. S'ils devaient s'avérer encourageants (mais des effets secondaires ont été notés), on disposerait d'une piste très sérieuse pour le traitement de la maladie d'Alzheimer mais aussi, peut-être, pour celui des autres pathologies liées à l'agrégation d'une protéine anormale dans le système nerveux central, notamment celles dues aux prions puisqu'un certain nombre de travaux récents mettent en évidence, dans ce cas aussi, le rôle bénéfique possible d'une immunisation (Peretz *et al.*, 2001; Enari *et al.*, 2001; Heppner *et al.*, 2001).

BIBLIOGRAPHIE

- Albers D.S., Augood S.J., Park L.C.H., Browne S.E., Martin D.M., Adamson J., Hutton M., Standaert D.G., Vonsattel J.P.G., Gibson G.E. & Beal M.F., Frontal lobe dysfunction in progressive supranuclear palsy : evidence for oxidative stress and mitochondrial impairment. *J. Neurochem.*, 2000, 74, 878-881.
- Beal M.F., Howell N. & Bodis-Wollner I.B. eds., *Mitochondria and free radicals in neurodegenerative diseases*. Wiley-Liss, New York, 1997.
- Beal F., A gain of function of the Huntington's disease and ALS associated genetic mutations maybe a loss of bioenergetics. In: *Neurodegenerative diseases: loss of functions through gain of functions* (Beyreuther C., Masters C., Christen Y., eds.). Springer Verlag, Heidelberg, 2001, 173-185.
- Bence N., Sampat R.M. & Kopito R.R., Impairment of the ubiquitin-proteasome system by protein aggregation. *Science*, 2001, 292, 1552-1555.
- Beyreuther K., Christen Y. & Masters C., eds., *Neurodegenerative diseases: loss of functions through gain of functions*. Springer Verlag, Heidelberg, 2001.
- Brenner M., Johnson A.B., Boespflug-Tanguy, Rodriguez D., Goldman J.E. & Messing A., Mutations in *GFAP*, encoding

- glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease. *Nature Gen.*, 2001, 27, 117-120.
- Buée L., Bussi re T., Bu e-Scherrer V., Delacourte A. & Hof P.R., Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain. Res. Rev.*, 2000, 33, 95-130.
- Bu e L. & Delacourte A., Neuronal subpopulations and genetic background in tauopathies: a catch 22 story? *Neurobiol. Aging.*, 2001, 22, 115-118.
- Checler F., Alves da Costa C., Ancolio K., Chevalier N., Lopez-Perez E. & Marambaud P., Role of the proteasome in Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000, 1502, 133-138.
- Chen G., Chen K.S., Knox J., Inglis J., Bernard A., Martin S.J., Justice A., McConlogue L., Games D., Freedman S.B. & Morris R.G.M., A learning deficit related to age and β -amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature*, 2000, 408, 975-979.
- Christen Y., Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 71 (Suppl.), 621S-629S.
- Christen Y., Vers une théorie unifiée des maladies neurodégénératives. *Rev. Fr. Psych. Psychol. M d.*, 2001, Tome V, n  48, 31-38.
- Chung K.K.K., Dawson V.L. & Dawson T.M., The role of the ubiquitin-proteasomal pathway in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.*, 2001, 24 (Suppl.), S7-S14.
- Cleveland D.W. & Liu J., Oxidation versus aggregation -how do SOD1 mutants cause ALS? *Nature Med.*, 2000, 6, 1320-1321.
- Conway K.A., Lee S.J., Rochet J.C., Ding T.T., Williamson R.E. & Lansbury P.T. Jr., Acceleration of oligomerization, not fibrillization, is a shared property of both β -synuclein mutations linked to early-onset Parkinson disease: implications for pathogenesis and therapy. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2000, 97, 571-576.
- Conway K.A., Rochet J.-C., Bieganski R.M. & Lansbury P.T. Jr., Kinetic stabilization of the α -synuclein protofibril by a dopamine- α -synuclein adduct. *Science*, 2001, 294, 1346-1349.
- Durham H.D., Roy J., Dong L. & Figlewicz D.A., Aggregation of mutant Cu/Zn superoxide dismutase proteins in a culture model of ALS. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1997, 56, 523-530.
- Duyckaerts C., Takahashi J., Hogenhuis J. & Hauw J.-J., Les démences dégénératives à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer. *Ann. Pathol.*, 2000, 20, 459-469.
- Enari M., Flechsigs E. & Weissmann, Scrapie prion protein accumulation by scrapie-infected neuroblastoma cells abrogated by exposure to a prion protein antibody. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2001, 98, 9295-9299.
- Feany M.B., Studying human neurodegenerative diseases in flies and worms. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2000, 59, 847-856.
- Galvin J.E., Lee V.M.-Y. & Trojanowski J.Q., Synucleinopathies. Clinical and pathological implications. *Arch. Neurol.*, 2001, 58, 186-180.
- Games D., Adams D., Alessandrini R., Barbour R., Berthelette P., Blackwell C., Carr T., Clemens J., Donaldson T., Gillespie F., Guido T., Hagopian S., Johnson-Wood K., Khan K., Lee M., Liebowitz P., Lieberburg I., Little S., Masliah E., McConlogue L., Montoya-Zavala M., Mucke L., Paganini L., Penniman E., Power M., Schenk D., Seubert P., Snyder B., Soriano F., Tan H., Vitale J., Wadsworth S., Wolozin B. & Zhao J., Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F β -amyloid precursor protein. *Nature*, 1995, 373, 523-527.
- Giasson B.I., Duda J.E., Murray I.V.J., Chen Q., Souza J.M., Hurtig H.I., Ischiropoulos H., Trojanowski J.Q. & Lee V.M.-Y., Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective β -synuclein nitration in synucleinopathy lesion. *Science*, 2000, 290, 985-989.
- Grant S.G.N. & Blackstock W.P., Proteomics in neuroscience: from protein to network. *J. Neurosci.*, 2001, 21, 8315-8318.
- Gurney M.E., Pu H.F., Chiu A.Y., Dal Canto M.C., Polchow C.Y., Alexander D.D., Caliendo J., Hentati A., Kwon Y.W., Deng H.-X., Chen W., Zhai P., Sufit R.L. & Siddique T., Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu,Zn superoxide dismutase mutation. *Science*, 1994, 264, 1772-1775.
- Gusella J.F. & MacDonald M.E., Molecular genetics: unmasking polyglutamine triggers in neurodegenerative disease. *Nature Rev. Neurosci.*, 2000, 1, 109-115.
- Haass C. & De Strooper B., The presenilins in Alzheimer's disease-proteolysis holds the key. *Science*, 1999, 286, 916-919.
- Hardy J.A. & Higgins G.A., Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 1992, 256, 184-185.
- Hardy J. & Gwinn-Hardy K., Genetic classification of primary neurodegenerative disease. *Science*, 1998, 282, 1075-1079.
- Hashimoto M., Rockenstein E., Mante M., Mallory M. & Masliah E., β -synuclein inhibits α -synuclein aggregation. A possible role as an anti-parkinsonian factor. *Neuron*, 2001, 32, 213-223.
- Hauw J.-J., Escourolle F., Colle M.-A. & Duyckaerts C., Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer. *Ann. Pathol.*, 2000, 20, 448-457.
- Heppner F.L., Musahl C., Arrighi I., Klein M.A., Rulicke T., Oesch R.M., Zinkernagel R.M., Kalinke U. & Aguzzi A., Prevention of scrapie pathogenesis by transgenic expression of anti-prion protein antibodies. *Science*, 2001, 294, 178-182.
- Hong M., Zhukareva V., Voglsberg-Ragaglia, Wszolek Z., Reed L., Miller B.I., Geschwind D.H., Bird T.D., McKeel D., Goate A., Morris J.C., Wilhelmsen K.C., Schellenberg G.D., Trojanowski J.Q. & Lee W.M.Y., Mutation-specific functional impairments in distinct tau isoforms of hereditary FTDP-17. *Science*, 1998, 282, 1914-1917.
- Hsiao K., Chapman P., Nilsen S., Eckman C., Harigaya Y., Younkin S., Yang F. & Cole G., Correlative memory deficits, A β elevation and amyloid plaques in transgenic mice. *Science*, 1996, 274, 99-102.
- Huang C.C., Faber P.W., Persichetti F., Mittal V., Vonsattel J.P., MacDonald M.E. & Gusella J.F., Amyloid formation by mutant huntingtin: threshold, progressivity and recruitment of normal polyglutamine proteins. *Somat. Cell. Mol. Genet.*, 1998, 24, 217-233.
- Hutton M., Lendon C.L., Rizzu P., Baker M., Froelich S., Houdon H., Pickering-Brown S., Chakraverty S., Isaacs A., Grover A., Hackett J., Adamson J., Lincoln S., Dickson D., Davies P., Petersen R.C., Stevens M., de Graaf E., Wauters E., van Baren J., Hillebrand M., Joosse M., Kwoon J.M., Nowotny P., Che L.K., Norton J., Morris J.C., Reed L.A., Trojanowski J., Basun H., Lannfelt L., Neystat M., Fahn S., Dark F., Tannenbaum T., Dodd P.R., Hayward N., Kwok J.B.J., Schofield P.R., Andreadis A., Snowden J., Craufurd D., Neary D., Owen F., Oostra B.A., Hardy J., Goate A., van Swieten J., Mann D., Lynch T. & Heutink P., Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998, 393, 702-705.
- Ishihara T., Hong M., Zhang B., Nakagawa Y., Lee M.K., Trojanowski J.Q. & Lee V.M., Age-dependent emergence and progression of a tauopathy in transgenic mice overexpressing the shortest human tau isoform. *Neuron*, 1999, 24, 751-762.
- Janus C., Pearson J., McLaurin J.A., Mathews P.M., Jiang Y., Schmidt S.D., Chishti M.A., Horne P., Heslin D., French J., Mount H.T.J., Nixon R.A., Mercken M., Bergeron C., Fraser P.E., St George-Hyslop P. & Westaway D., A β peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature*, 2000, 408, 979-982.
- Jellinger K.A., Cell death mechanisms in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.*, 2000, 107, 1-30.

- Joseph J., Shukitt-Hale B., Denisova N.A., Martin A., Perry G. & Smith M.A., Copernicus revisited: amyloid beta in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 2001, 22, 131-146.
- Kamal A., Almenar-Queralt A., LeBlanc J.F., Roberts E.A. & Goldstein L.S.B., Kinesin-mediated axonal transport of a membrane compartment containing β -secretase and presenilin-1 requires APP. *Nature*, 2001, 414, 643-648.
- Kitada T., Asakawa S., Hattori N., Matsumine H., Yamamura Y., Minoshima S., Yokochi M., Mizuno Y. & Shimizu N., Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*, 1998, 392, 605-608.
- Klein W.L., Kraft G.A. & Finch C., Targeting small A β oligomers: the solution to an Alzheimer's disease conundrum? *Trends Neurosci.*, 2001, 24, 219-224.
- Lansbury P.T., Evolution of amyloid : what normal protein folding may tell us about fibrillogenesis and disease. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, 3342-3344.
- Lansbury Jr. P.T., The role of α -synuclein in Parkinson's disease: a biophysical analogy to A β and Alzheimer's disease. In: *Fatal attractions : protein aggregates in neurodegenerative disorders* (Lee V.M.-Y., Trojanowski J.Q., Christen Y., eds.). Springer Verlag, Heidelberg, 2000, 1-9.
- Lee V.M.-Y. & Trojanowski J.Q., Neurodegenerative tauopathies: human disease and transgenic mouse models. *Neuron*, 1999, 24, 507-510.
- Lee V.M.-Y., Trojanowski J.Q., Buée L. & Christen Y. eds., *Fatal attractions: protein aggregates in neurodegenerative disorders*. Springer Verlag, Heidelberg, 2000.
- Leroy E., Boyer R., Auburger G., Leube B., Ulm G., Mezey E., Harta G., Brownstein M.J., Jonnalagada S., Chernova T., Dehejia A., Lavedan C., Gasser T., Steinbach P.J., Wilkinson K.D. & Polymeropoulos M.H., The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature*, 1998, 395, 451-452.
- Lunkes A., Yvert G., Trottier Y., Devys D. & Mandel J.-L., Pathological mechanisms in Huntington's and other polyglutamine expansion disease. In: *Neurodegenerative disease : loss of functions through gain of function* (Beyreuther K., Christen Y. & Masters Y., eds.). Springer Verlag, Paris, 2001, 41-53.
- Mangiarini L., Sathasivam K., Seller M., Cozens B., Harper A., Hetherington C., Lawton M., Trottier Y., Lehrach H., Davies S.W. & Bates G.P., Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. *Cell*, 1996, 87, 493-506.
- Markesbery W.R. & Carney J.M., Oxidative alterations in Alzheimer's disease. *Brain Pathol.*, 1999, 9, 133-146.
- Martin E.R., Scott W.K., Nance M.A., Watts R.L., Hubble J.P., Koller W.C., Lyons K., Pahwa R., Stern M.B., Colcher A., Hiner B.C., Jankovic J., Ondo W.G., Allen Jr. F.H., Goetz C.G., Small G.W., Masterman D., Mastaglia F., Lang N.G., Stafich J.M., Ribble R.C., Booze M.W., Rogala A., Hauser M.A., Zhang F., Gibson R.A., Middleton L.T., Roses A.D., Haines J.L., Scott B.L., Pericak-Vance J.M. & Vance J.M., Association of single-nucleotide polymorphisms of the tau gene with late-onset Parkinson disease. *JAMA*, 2001, 286, 2245-2250.
- Masliah E., Rockenstein E., Veinbergs I., Mallory M., Hashimoto M., Takeda A., Sagara Y., Sisk A. & Mucke L., Dopaminergic loss and inclusion body in β -synuclein mice : implications for neurodegenerative disorders. *Science*, 2000, 287, 1265-1269.
- Masliah E., Rockenstein E., Veinbergs I., Sagara Y., Mallory M., Hashimoto M. & Mucke L., β -amyloid peptides enhance α -synuclein accumulation and neuronal deficits in a transgenic mouse model linking Alzheimer disease and Parkinson disease. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2001, 98, 12245-12250.
- Masters C. & Beyreuther K., The natural history of Alzheimer's disease: minding the gaps in understanding the mechanism of neurodegeneration. In: *Neurodegenerative diseases: loss of functions through gain of functions* (Beyreuther K., Christen Y. & Masters C., eds.). Springer Verlag, Heidelberg, 2001, 1-21.
- Mead S., James-Galton M., Revesz T., Doshi R.B., Harwood G., Pan E.L., Ghiso J., Frangione B. & Plant G., Familial british dementia with amyloid angiopathy: early clinical, neuropsychological and imaging findings. *Brain*, 2000, 123, 975-991.
- Mesulam M.-M., Primary progressive aphasia. *Ann. Neurol.*, 2001, 49, 425-432.
- Morgan D., Diamond D.M., Gottschall P.E., Ugen K.E., Dickey C., Hardy J., Duff K., Jantzen P., DiCarlo G., Wilcock D., Connor K., Hatcher J., Hope C., Gordon M. & Arendash G.W., A β peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature*, 2000, 408, 982-985.
- Näslund J., Haroutunian V., Mohs R., Davis K.L., Greengard P. & Buxbaum J.D., Correlation between elevated levels of amyloid β -peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA*, 2000, 283, 1571-1577.
- Nilsberth C., Westlind-Danielsson A., Eckman C.B., Condron M.M., Axelman K., Forsell C., Styenhi C., Luthman J., Teplow D.B., Younkin S.G., Näslund J. & Lannfeldt L., The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced A β protofibril formation. *Nature Neurosci.*, 2001, 4, 887-893.
- Nucifora F.C. Jr., Sasaki M., Peters M.F., Huang H., Cooper J.K., Yamada M., Takahashi H., Tsuji S., Troncoso J., Dawson V.L., Dawson T.M. & Ross C.A., Interference by huntington and atrophin-1 with CBP-mediated transcription leading to cellular toxicity. *Science*, 2001, 291, 2423-2428.
- Peretz D., Williamson R.A., Kaneko K., Vergata J., Leclerc E., Schmitt-Ulms G., Mehlhorn I.R., Legname G., Wormald M.R., Rudd P.M., Dwek R.A., Burton D.R. & Prusiner S.B., Antibodies inhibit prion propagation and clear cell cultures of prion infectivity. *Nature*, 2001, 412, 739-743.
- Perutz M.F., Johnson T., Suzuki M. & Finch J.T., Glutamine repeats as polar zippers: their possible role in inherited neurodegenerative diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 5355-5358.
- Poorkaj P., Bird T.D., Wijsman E., Nemens E., Garruto R.M., Anderson L., Andreadis A., Wiederholdt W.C., Raskind M. & Schellenberg G.D., Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann. Neurol.*, 1998, 43, 815-825.
- Prusiner S.B., *Prion biology and diseases*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1999.
- Quinlan R., Cytoskeletal catastrophe causes brain degeneration. *Nature Gen.*, 2001, 27, 10-11.
- Rosen D., Siddique T., Paterson D., Figlewicz D.A., Sapp P., Hentati A., Donaldson D., Goto J., O'Regan J.P., Deng H.-X., Rhamani Z., Krizus A., McKenna-Yasek D., Cayabyab A., Gaston S.M., Berger R., Tanzi R.E., Halperin J.J., Herzfeldt B., Van den Bergh R., Hung W.-Y., Bird T., Deng G., Mulder D.W., Smyth C., Laing N.G., Soriano E., Pericak-Vance M.A., Haines J., Rouleau G.A., Gusella J.S., Horvitz H.R. & Brown R.H., Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 1993, 362, 59-62.
- Rymer D.L. & Good T.A., The role of prion peptide structure and aggregation in toxicity and membrane binding. *J. Neurochem.*, 2000, 75, 2536-2545.
- Schenk D., Barbour R., Dunn G., Gordon G., Grajeda H., Guido T., Hu K., Huang J., Johnson-Wood K., Khan K., Kholodenko D., Lee M., Liao Z., Lieberburg I., Motter R., Mutter L., Soriano F., Shopp G., Vasquez N., Vandever C., Walker S., Wodulis M., Yednock T., Games D. & Seubert P., Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer's

- mer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 1999, 400, 173-177.
- Scherzinger E., Lurz R., Turmaine M., Mangiarini L., Hollenbach B., Hasenbank R., Bates G.P., Davies S.W., Leherach H. & Wanker E.E., Huntingtin-encoded polyglutamine expansions form amyloid-like protein aggregates *in vitro* and *in vivo*. *Cell*, 1997, 90, 549-558.
- Scheuner D., Eckman C., Jensen M., Song X., Citron M., Suzuki N., Bird T.D., Hardy J., Hutton M., Kukull W., Larson E., Levy-Lahad E., Viitanen M., Peskind E., Poorkay P., Schellenberg G., Tanzi R., Wasco W., Lannfelt L., Selkoe D. & Younkin S., Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques Alzheimer's disease is increased *in vivo* by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nature Med.*, 1996, 2, 864-870.
- Selkoe D.J., Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature*, 1999, 399, A23-A31.
- Selkoe D.J., The origins of Alzheimer disease. A is for amyloid. *JAMA*, 2000, 283, 1615-1617.
- Shimura H., Schlossmacher M.G., Hattori N., Frosch M.P., Trockenbacher A., Schneider R., Mizuno Y., Kosik K.S. & Selkoe D.J., Ubiquitination of a new form of α -synuclein by parkin from human brain: implications for Parkinson's disease. *Science*, 2001, 293, 263-269.
- Spillantini M.G. & Goedert M., Tau mutations in familial frontotemporal dementia. *Brain*, 2000, 123, 857-859.
- Spillantini M.G., Bird T.D. & Ghetti B., Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a new group of tauopathies. *Brain Pathol.*, 1998, 8, 387-402.
- St George-Hyslop P.H., Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry*, 2000, 47, 183-199.
- Takahashi M., Doré S., Ferris C.D., Tomita T., Sawa A., Wolosker H., Borchardt D.R., Iwatsubo T., Kim S.-H., Thinakaran G., Sisodia S.S. & Snyder S.H., Amyloid precursor proteins inhibit heme oxygenase activity and augment neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Neuron*, 2000, 28, 461-473.
- Van Gassen G., Annaert W. & Van Broeckhoven C., Binding partners of Alzheimer's disease proteins: are they physiologically relevant? *Neurobiol. Dis.*, 2000, 7, 135-151.
- Varadarajan S., Yatin S., Aksenova M. & Butterfield D.A., Alzheimer's amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity. *J. Struct. Biol.*, 2000, 130, 184-208.
- Vassar R., Bennett B.D., Babu-Khan S., Mendiaz E.A., Denis P., Teplow D.B., Ross S., Amarante P., Loeloff R., Luo Y., Fisher S., Fuller J., Edenson S., Lile J., Jarosinski M.A., Biere A.L., Curran E., Burgess T., Louis J.C., Collins F., Treanor J., Rogers G. & Citron M., β -secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science*, 1999, 286, 735-741.
- Vidal R., Frangione B., Rostagno A., Mead S., Revesz T., Plant G. & Ghiso J., A stop-codon mutation in the BRL gene associated with familial British dementia. *Nature*, 1999, 399, 776-781.
- Wetzel R., ed., *Amyloid, prions, and other protein aggregates*. Academic Press, San Diego, 1999.
- Wolfe M.S., Xia W., Ostaszewski B.L., Diehl T.S., Kimberly W.T. & Selkoe D.J., Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and γ -secretase activity. *Nature*, 1999, 398, 513-517.
- Wolozin B. & Behl C., Mechanisms of neurodegenerative disorders. Part 1: protein aggregates. *Arch. Neurol.*, 2000, 57, 793-796.
- Yu G., Nishimura M., Arawaka S., Levitan D., Zhang L., Tandon A., Song Y.-Q., Rogaeva E., Chen F., Kawai T., Supala A., Levesque L., Yu H., Yang D.-S., Holmes E., Milman P., Liang Y., Zhang D.M., Xu D.H., Sato C., Rogaev E., Smith M., Janus C., Zhang Y., Aebersold R., Farrer L., Sorbi S., Bruni A., Fraser P. & St George-Hyslop P., A novel protein (nicastrin) modulates presenilin-mediated Notch/Gli1 and β APP processing. *Nature*, 2000, 407, 48-54.
- Zhukareva V., Vogelsberg-Ragaglia V., Van Deerlin V.M.D., Bruce J., Shuck T., Grossman M., Clark C.M., Arnold S.E., Masliah E., Galasko D., Trojanowski J.Q. & Lee V.M.-Y., Loss of brain tau defines novel sporadic and familial tauopathies with frontotemporal dementia. *Ann. Neurol.*, 2001, 49, 165-175.