

Les chimiokines, de nouveaux acteurs dans le système dopaminergique

Emmanuelle Apartis^{1,2}, Stéphane Mélik-Parsadaniantz², Alice Guyon³, Patrick Kitabgi^{2,4} et William Rostène⁵

¹ AP-HP, Service de Physiologie de l'Hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France

² CRICM-UPMC/Inserm UMR S 975/CNRS UMR 7225, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

³ Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS UNSA, UMR, 6097 CNRS, 660 route des Lucioles, Sophia Antipolis, 06560 Valbonne, France

⁴ CDR Saint-Antoine – UMR S 938, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France

⁵ Institut de la Vision INSERM-UPMC-CNRS UMRS 968, 17 Rue Moreau, 75012 Paris, France

Auteur correspondant : Emmanuelle Apartis, emmanuelle.apartis@sat.aphp.fr

Reçu le 2 septembre 2010

Résumé – Les travaux pionniers réalisés par notre équipe ont permis de démontrer l'expression neuronale et gliale de plusieurs chimiokines et de leurs récepteurs dans les voies dopaminergiques (DA) centrales. Ces travaux posent la question du rôle des chimiokines dans la physiologie du neurone DA et de leur implication dans un processus pathologique susceptible d'affecter les voies DA de type dégénératif, comme dans la maladie de Parkinson pour la voie DA nigro-striée. Nous focaliserons notre attention sur deux chimiokines particulières, le SDF-1 (CXCL12) et le MCP-1 (CCL2) et leurs récepteurs respectifs CXCR4 et CCR2, qui sont exprimés par pratiquement tous les neurones DA des noyaux mésencéphaliques. Nous avons démontré, par plusieurs approches *in vivo* et *in vitro*, que le SDF-1 et le MCP-1 peuvent moduler la neurotransmission DA dans la voie nigro-striée, modifiant l'état électrique du neurone et la libération de ce neurotransmetteur *via* leurs récepteurs spécifiques. Parmi les mécanismes impliqués dans ces effets, nous avons révélé la mise en jeu de canaux calciques de type N à haut seuil pour le SDF-1 et de canaux potassiques pour le MCP-1. Nous discutons ensuite l'implication possible du SDF-1 et de son dérivé clivé, le SDF-1 (5-67) dans la survie des neurones DA.

Mots clés : Dopamine / chimiokines / neurodégénérescence / neuromodulation / maladie de Parkinson

Abstract – Chemokines as new actors in the dopaminergic system.

Previous neuroanatomical studies realized in our team allowed us to demonstrate the neuronal and glial expression of various chemokines and their receptors in central dopaminergic (DA) pathways. In the light of these original observations, we questioned the role of chemokines on the physiology of DA neuron and on the neurodegenerative process in the DA nigro-striatal pathway, which characterizes Parkinson's disease. We focused our attention on two particular chemokines, the Stromal cell-Derived Factor-1 (SDF-1/CXCL12) and the Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1/CCL2) and their cognate receptors CXCR4 and CCR2, as they are expressed constitutively in nearly all DA mesencephalic neurons. We demonstrated, by using *in vivo* and *in vitro* approaches, that SDF-1 and MCP-1 can modulate DA neurotransmission in the nigro-striatal pathway, modifying the electrophysiological state of the neuron and DA release, through their cognate receptors. These effects are produced through N-type

high voltage-activated calcium currents for SDF-1 and potassium channels for MCP-1. We then discuss the possible implication of SDF-1 and its derivative SDF-1(5-67) in DA neurodegeneration.

Key words: Dopamine / chemokines / neurodegeneration / neuromodulation / Parkinson's disease

Liste des abréviations

ATV	aire tegmentale ventrale
CD4	cluster de différenciation 4
DA	dopaminergique
GABA	acide γ -aminobutyrique
GFAP	<i>glial fibrillary acidic protein</i>
gp120	glycoprotéine 120
IL-1 β	interleukine-1 β
MCP-1 (CCL2)	<i>monocyte chemoattractant protein-1</i>
MMP-2	métalloprotéinase de la matrice-2
MMP-9	métalloprotéinase de la matrice-9
MP	maladie de Parkinson
MPTP	1-méthyl-4-phényl-1, 2, 3, 6-tétrahydropyridine
MPP ⁺	1-méthyl-4-phénylpyridinium
6-OHDA	6-hydroxy-dopamine
SDF-1 (CXCL12)	<i>stromal cell-derived factor-1</i>
SNc	substance noire compacte
SN	substance noire
TNF- α	<i>tumor necrosis factor-α</i>
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

La dopamine est un neurotransmetteur majeur du système nerveux central impliqué dans des fonctions essentielles, telles que le contrôle de la motricité, et de fonctions non motrices comprenant les émotions, la motivation et la mémorisation, ainsi que de fonctions hypothalamiques comme la faim, la soif ou la thermorégulation. Les systèmes dopaminergiques centraux sont organisés en noyaux répartis principalement dans le mésencéphale, mais aussi dans le diencéphale et l'hypothalamus. Les noyaux mésencéphaliques comportent la substance noire compacte (SNc) et l'aire tegmentale ventrale (ATV). La SNc projette vers le striatum et constitue la voie nigro-striée. Impliquée dans les fonctions motrices de la dopamine, elle est le siège d'une dégénérescence neuronale progressive au cours de la maladie de Parkinson. Les neurones de l'ATV constituent la voie méso-limbique par leurs projections vers le tubercule olfactif et le noyau accumbens ainsi que la voie méso-corticale par leurs projections vers le cortex pré-frontal et cingulaire et l'hippocampe. Les neurones de l'ATV et leurs aires de

projection sont impliqués dans les fonctions non motrices de la dopamine.

Les travaux princeps de neuroanatomie réalisés par notre équipe à l'Unité Inserm U732 ont permis de démontrer l'expression neuronale et gliale de plusieurs chimiokines et de leurs récepteurs dans les voies dopaminergiques centrales. Ils ont ouvert la voie vers la recherche de leur rôle dans la physiologie du neurone DA et de l'implication de ces chimiokines dans les processus pathologiques susceptibles d'affecter les voies DA : dégénératifs, comme dans la maladie de Parkinson pour la voie DA nigro-striée, ou liés à une plasticité pharmaco-induite à long terme, comme au cours de l'addiction à la cocaïne pour les voies DA méso-limbique et méso-corticale.

Dans cet exposé, nous allons focaliser notre attention sur deux chimiokines, SDF-1 (CXCL12) et MCP-1 (CCL2), et leurs récepteurs respectifs, CXCR4 et CCR2, qui sont fortement exprimés dans la voie DA nigro-striée. La première partie sera centrée sur l'étude du rôle de SDF-1/CXCR4 et de MCP-1/CCR2 dans la neurotransmission DA dans la voie nigro-striée en conditions physiologiques. La deuxième partie discutera de l'implication possible de la chimiokine SDF-1 et d'un de ses dérivés clivés, le SDF-1(5-67) dans la neurodégénérescence DA. Ces données pourraient avoir des implications dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson.

Les chimiokines : neuromodulateurs de la neurotransmission dopaminergique

Les travaux pionniers réalisés dans notre laboratoire ont permis de montrer que les neurones DA de la SN compacte (SNc) expriment de manière constitutive les chimiokines SDF-1(CXCL12) et MCP-1 (CCL2) et leurs récepteurs CXCR4 et CCR2 respectifs (Banisadr *et al.*, 2002a,b, 2003, 2005). Notre premier objectif a été de déterminer si le SDF-1 et son récepteur CXCR-4 ainsi que le MCP-1 et son récepteur CCR-2 pouvaient être impliqués dans la transmission DA dans le cerveau intact. Nous avons démontré, par de multiples approches *in vivo* et *in vitro*, que le SDF-1 et le MCP-1, *via* leurs récepteurs CXCR4 et CCR2 respectifs activent la neurotransmission DA, modifiant ainsi l'état électrique du neurone et la libération du

neurotransmetteur. Plusieurs résultats expérimentaux obtenus chez le rat ont également étayé cette conclusion pour les deux chimiokines.

Concernant le SDF-1, les études comportementales et en microdialyse ont montré que l'administration intra-nigrale unilatérale de SDF-1 (100 nM) augmente la libération de dopamine dans le striatum ipsilatéral et que cet effet s'accompagne d'un comportement de rotation controlatéral à l'injection. Cette modification comportementale est classiquement observée lors de la stimulation unilatérale de la voie DA nigro-striée (Pycoc, 1980). Ces effets du SDF-1 sont bloqués par l'antagoniste du CXCR4, le bicyclam (ou AMD 3100) et sont donc transmis par le récepteur CXCR4 (Skrzydelski *et al.*, 2007). Les études électrophysiologiques réalisées en collaboration avec Alice Guyon (CNRS UMR 6097) ont ensuite permis d'établir, par la technique de *patch-clamp* sur tranches de mésencéphale, que le SDF-1 (10 nM) induit une dépolarisation des neurones DA, augmente leur fréquence de décharge et suscite un pattern de décharge rythmique. Ces modifications électrophysiologiques sont connues pour faciliter la libération synaptique de dopamine (Wightman & Robinson, 2002). Dans ce cadre, nous avons pu démontrer que le SDF-1 (0.1–10 nM) augmente l'amplitude des courants calciques voltage-dépendants dans les neurones DA par l'intermédiaire du récepteur CXCR4. L'inhibition de cet effet par l' Ω -conotoxine suggère que ce sont les canaux calciques de type N à haut seuil, connus pour leur implication dans la libération de dopamine, qui sont mis en jeu. Ces changements d'activité neuronale DA pourraient être liés à des effets directs exercés sur les neurones DA ou à l'induction d'une libération pré-synaptique de GABA ou de glutamate dans la SN du rat (Guyon *et al.*, 2008). Enfin, nos études, effectuées sur des cultures mésencéphaliques primaires de neurones DA dépourvues de cellules gliales, ont permis d'établir que le SDF-1 à faible concentration (1–50 nM) potentialise la libération de dopamine induite par le potassium par l'intermédiaire de l'activation de son récepteur CXCR4, en dehors de tout effet neurotoxique (Guyon *et al.*, 2006).

La même approche expérimentale utilisée pour le MCP-1 a permis de mettre en évidence des effets neuromodulateurs de la neurotransmission DA, proches de ceux observés avec le SDF-1, différant toutefois par une cinétique moins rapide des effets électrophysiologiques (8 mn pour le MCP-1 et 2 mn pour le SDF-1) ainsi que par les mécanismes ioniques impliqués.

Comme le SDF-1, le MCP-1 injecté dans la SNc augmente la libération de dopamine dans le striatum et induit un comportement de rotation controlatérale à l'injection. Lors des enregistrements sur tranche de

SNc, le MCP-1 (10 nM) induit une augmentation de la fréquence de décharge des neurones DA et un mode de décharge en bouffées. L'étude en *patch-clamp* sur tranche des mécanismes membranaires à l'origine de ce changement de mode de décharge montre qu'il résulte de l'augmentation de la résistance membranaire dépendant de la fermeture de canaux potassiques. Bien que dans la SNc le récepteur CCR2 soit exprimé sur les corps cellulaires et les dendrites des neurones DA, l'effet de MCP-1 pourrait néanmoins être indirect et résulter de la libération d'autres neuromodulateurs ou neurotransmetteurs agissant sur les neurones DA.

Ces observations démontrent que les chimiokines MCP-1 et SDF-1 ont des effets neuromodulateurs sur une neurotransmission classique, la neurotransmission DA, et viennent s'ajouter aux preuves de plus en plus nombreuses en faveur d'une modulation de l'activité neuronale par les chimiokines dans le cerveau normal.

Les chimiokines : acteurs potentiels dans les processus de neurodégénérescence dopaminergique

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative caractérisée par une perte sélective et progressive des neurones dopaminergiques qui constituent la voie nigro-striée aboutissant à une diminution des terminaisons DA dans le striatum, qui engendre des symptômes moteurs. Les seuls traitements pharmacologiques efficaces ont pour principe de restaurer la transmission DA. La L-dopa, précurseur de la dopamine, permet d'augmenter la synthèse de dopamine par les neurones intacts. Ce traitement présente toutefois à terme des effets secondaires importants tels que des dyskinésies, et ne freine pas la neurodégénérescence DA ni l'évolution de la maladie. Afin de rechercher des stratégies thérapeutiques alternatives susceptibles de ralentir le processus de mort des neurones DA, de nombreux travaux ont été réalisés. Les effets neuroprotecteurs de plusieurs substances ont été étudiés chez l'animal, principalement dans deux modèles expérimentaux de neurotoxicité DA : l'administration de 6-hydroxydopamine (6-OHDA) chez le rat ou de la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) et de son dérivé, le MPP⁺ chez la souris. Si de nombreux mécanismes et molécules ont été identifiés *in vitro* et *in vivo* comme pouvant jouer un rôle dans cette neurodégénérescence (stress oxydatif, agrégats de protéines, métaux, voie des protéasomes, facteurs neurotrophiques, hormones stéroïdes), aucune de ces approches n'a encore débouché sur un traitement neuroprotecteur efficace de la maladie de Parkinson. L'hypothèse d'une inflammation précoce, susceptible de provoquer puis

d'entretenir des processus de mort cellulaire programmée dans la SN est étayée par plusieurs travaux expérimentaux (Kurkowska-Jastrzebska *et al.*, 1999; Cicchetti *et al.*, 2002). Les neurones DA de la SN sont particulièrement sensibles aux agressions inflammatoires relayées en partie par des cytokines pro-inflammatoires (comme le TNF- α ou l'IL-1 β) produites localement par les cellules gliales (microglie et astrocytes) ainsi que le suggèrent les études des modèles animaux décrits précédemment (Kurkowska-Jastrzebska *et al.*, 1999; Cicchetti *et al.*, 2002) et les analyses de tissu cérébral de patients parkinsoniens (Hirsch *et al.*, 2000; Nagatsu *et al.*, 2000; Vila *et al.*, 2001).

Il est fortement suggéré que les chimiokines jouent un rôle dans plusieurs maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer ou la démence associée à l'infection par le virus VIH. Le VIH pénètre dans la microglie après liaison de la protéine de surface gp120 au récepteur CD4 en conjonction avec le CXCR4, récepteur de la chimiokine SDF-1. Cette co-activation entraîne la mort neuronale (Kaul, 2001) par des mécanismes excito-toxiques glutamatergiques indirects dépendants des astrocytes activés, ces mécanismes étant amplifiés par la microglie (Bezzi *et al.*, 2001). À l'inverse, dans d'autres situations et avec d'autres chimiokines, ce sont des effets neuroprotecteurs qui ont été observés (Limatola *et al.*, 2000; Meucci *et al.*, 2000).

Le rôle des chimiokines et notamment de SDF-1 dans les processus de neurodégénérescence DA est encore mal connu. À titre d'approche préliminaire, nous avons utilisé la 6-OHDA afin de tester les effets d'une lésion DA spécifique sur l'expression du SDF-1 dans la SN. Lorsqu'elle est injectée dans le faisceau médian du télencéphale (12 μ g), cette neurotoxine induit une dégénérescence rétrograde ainsi qu'une réaction inflammatoire dans la SN. Nous avons observé, 7 jours après l'injection, une perte DA massive et une disparition de l'immuno-réactivité neuronale pour le SDF-1 et pour le CXCR-4 ainsi qu'une forte augmentation de l'expression de SDF-1 et de son récepteur dans les astrocytes réactifs identifiés par le marquage de la GFAP (Apartis *et al.*, 2005). Sachant que les astrocytes exercent des effets neuroprotecteurs dans certains modèles animaux de MP (Hirsch *et al.*, 2000; Vila *et al.*, 2001), il n'est pas exclu que le SDF-1 astroglial puisse limiter la mort neuronale dopaminergique. Dans le modèle de lésion DA induite par la neurotoxine MPTP chez la souris, une régulation positive de CXCR-4 a été observée dans la SN. Cette augmentation précède l'apparition de la mort neuronale DA (Shimoji *et al.*, 2009). Par conséquent, SDF-1/CXCR4 semblent être activés dans deux modèles différents de neurotoxicité nigro-striatale. De plus, les patients atteints de MP présentent une expression

nigrale de CXCR-4 et de SDF-1 plus élevée que les témoins dans les analyses neuropathologiques *post-mortem* (Shimoji *et al.*, 2009). Toutes ces observations suggèrent que le couple SDF-1/CXCR4 pourrait jouer un rôle dans la perte neuronale DA, soit neuroprotecteur, soit délétère.

Le clivage des quatre résidus amino-terminaux du SDF-1 par les métalloprotéinases MMP-2 et MMP-9 de la matrice extracellulaire engendre un fragment SDF-1(5-67) (McQuibban *et al.*, 2001). Ce peptide perd d'importantes propriétés du SDF-1. Il ne se lie plus au récepteur CXCR-4 et n'a plus ses fonctions chimiotactiques (Bleul *et al.*, 1996; Oberlin *et al.*, 1996; Valenzuela-Fernandez *et al.*, 2002). Le SDF-1(5-67) possède des propriétés neurotoxiques vis-à-vis de certaines lignées neuronales humaines (LAN-2) (Vergote *et al.*, 2006), de neurones humains fœtaux et de neurones striataux de rat (Zhang *et al.*, 2003). L'infusion de SDF-1(5-67) dans le striatum de la souris produit une mort neuronale striatale associée à une inflammation (Zhang *et al.*, 2003). Le SDF-1 (5-67) se lie au récepteur CXCR-3 et les effets neurotoxiques du SDF-1 (5-67) sont bloqués par les antagonistes du CXCR-3 (Vergote *et al.*, 2006).

Des études *post-mortem* effectuées sur des cerveaux de patients atteints de MP et dans le modèle MPTP rongeur suggèrent l'implication de la voie des métalloprotéinases de la matrice extracellulaire dans la physiopathologie de la MP (Lorenzl *et al.*, 2002, 2004). En particulier, l'activation de la MMP-9 observée trois jours après injection de MPTP chez la souris (Hébert *et al.* 2003) pourrait induire la production de SDF-1 (5-67). Dans ces conditions, on peut émettre l'hypothèse suivante : le SDF-1(5-67) pourrait être exprimé en excès, en raison de l'hyperproduction de MMPs, soit neuronale (MMP-1-3-9), soit gliale (MMP-2) au cours du processus neurotoxique. Les effets neurotoxiques potentiels du SDF-1(5-67) et de la chimiokine native, le SDF-1, sur les neurones DA eux-mêmes restent à déterminer. Pour cela, les cultures mésencéphaliques primaires constituent un système *in vitro* qui a été largement utilisé pour étudier les facteurs susceptibles de moduler le développement et les fonctions des neurones DA (Brouard *et al.*, 1992; Callier *et al.*, 2002). Ce modèle permet d'évaluer la vulnérabilité de ces neurones vis-à-vis de différents agents, comme le MPP⁺. Nous avons proposé d'étudier les effets directs du SDF-1 et du SDF-1(5-67) sur la survie des neurones DA en culture mésencéphalique primaire de rat dépourvue d'astrocytes et sur la toxicité DA induite par le MPP⁺ sur le même modèle. Nos résultats préliminaires suggèrent de possibles effets neuroprotecteurs dans ce modèle (données non publiées), dont les mécanismes restent à préciser. Le SDF-1 et son dérivé pourraient donc contribuer à limiter partiellement le processus de mort

cellulaire résultant de l'effet des neurotoxiques et des interactions neurogliales mises en jeu au cours du processus neurodégénératif de la MP.

Remerciements. Ces travaux ont été financés par la Fédération Française des Groupements Parkinsoniens, par l'Association France Parkinson et par la Fondation de France. Les auteurs remercient Anne Blancher, Jean-Marc Trocello, Claire Ewencyk, Ghazal Banisadr, Delphine Skrzydelski et Patricia Mechighel pour les expérimentations réalisées à l'U732, Sylvie Chalon et Lucette Gareau (U316, Tours) et Françoise Baleux (Institut Pasteur) pour la synthèse du SDF-1(5-67).

Références

- Apartis E., Trocello J.M., Skrzydelski D., Mélik-Parsadaniantz S., Sorokine A., Kitabgi P., Rostène W., Changes in SDF-1/CXCR4 and MCP-1/CCR2 expression in the substantia nigra of the 6-hydroxydopamine-lesioned rat. Communication à la Société des Neurosciences. Mai 2005, Lille.
- Banisadr G., Quéraud-Lesaux F., Boutterin M.C., Pélaprat D., Zalc B., Rostène W., Haour F., Parsadaniantz S.M., Distribution, cellular localization and functional role of CCR2 chemokine receptors in adult rat brain. *J Neurochem*, 2002a, 81, 257–269.
- Banisadr G., Fontanges P., Haour F., Kitabgi P., Rostène W., Mélik-Parsadaniantz S., Neuroanatomical distribution of CXCR4 in adult rat brain and its localization in cholinergic and dopaminergic neurons. *Eur J Neurosci*, 2002b, 16, 1661–1671.
- Banisadr G., Skrzydelski D., Kitabgi P., Rostène W., Parsadaniantz S.M., Highly regionalized distribution of stromal cell-derived factor-1/CXCL12 in adult rat brain: constitutive expression in cholinergic, dopaminergic and vasopressinergic neurons. *Eur J Neurosci*, 2003, 18, 1593–1560.
- Banisadr G., Gosselin R., Mechighel P., Kitabgi P., Rostène W., Mélik-Parsadaniantz S., Highly regionalized neuronal expression of MCP-1/CCL2 in rat brain. Evidence for its colocalization with neurotransmitters and neuropeptides. *J Comp Neurol*, 2005, 489, 275–292.
- Bezzi P., Domercq M., Brambilla L., Galli R., Schols D., De Clercq E., Vescovi A., Baggioni G., Kollias G., Meldolesi J., Volterra A., CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNF α : amplification by microglia triggers neurotoxicity. *Nat Neurosci*, 2001, 4, 702–710.
- Bleul C.C., Farzan M., Choe H., Parolin C., Clark-Lewis I., Sodroski J., Springer T.A., The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry. *Nature*, 1996, 382, 829–833.
- Brouard A., Pélaprat D., Dana C., Vial M., Lhiaubet A.M., Rostène W., Mesencephalic dopaminergic neurons in primary cultures express functional neurotensin receptors. *Neuroscience*, 1992, 12, 1409–1415.
- Callier S., Le Saux M., Lhiaubet A.M., Di Paolo T., Rostène W., Pélaprat D., Evaluation of the protective effect of oestradiol against toxicity induced by 6-hydroxydopamine and 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP+) towards dopaminergic mesencephalic neurons in primary culture. *J Neurochem*, 2002, 80, 307–316.
- Cicchetti F., Brownell A.L., William K., Chen Y.I., Livni E., Isacson O., Neuroinflammation of the nigrostriatal pathway during progressive 6-OHDA dopamine degeneration in rats monitored by immunohistochemistry and PET imaging. *Eur J Neurosci*, 2002, 15, 991–998.
- Guyon A., Skrzydelski D., Rovère C., Rostène W., Mélik-Parsadaniantz S., Nahon J.L., Stromal cell-derived factor-1 α modulation of the excitability of rat substantia nigra dopaminergic neurons: presynaptic mechanisms. *J Neurochem*, 2006, 96, 1540–1550.
- Guyon A., Skrzydelski D., Rovère C., Apartis E., Rostène W., Kitabgi P., Mélik-Parsadaniantz S., Nahon J.L., Stromal-cell-derived factor1 α /CXCL12 modulates high-threshold calcium currents in rat substantia nigra. *Eur J Neurosci*, 2008, 28, 862–870.
- Guyon A., Skrzydelski D., De Giry I., Rovère C., Conductier G., Trocello J.M., Daugé V., Kitabgi P., Rostène W., Nahon J.L., Mélik-Parsadaniantz S., Long term exposure to the chemokine CCL2 activates the nigrostriatal dopamine system: a novel mechanism for the control of dopamine release. *Neuroscience*, 2009, 15, 1072–1080.
- Hébert G., Arsaut J., Dantzer R., Demotes-Mainard J., Time-course of the expression of inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in the striatum and mesencephalon of mice injected with 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, a dopaminergic neurotoxin. *Neurosci Lett*, 2003, 349, 191–195.
- Hirsch E.C., Glial cells and Parkinson's disease. *J Neurol*, 2000, 247, II/58–II/62.
- Kaul M., Garden G.A., Lipton S.A., Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature*, 2001, 410, 988–994.
- Kurkowska-Jastrzebska I., Wronska A., Kohutnicka M., Czlonkowski A., Czlonkowska A., The inflammatory reaction following 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine intoxication in mouse. *Exp Neurol*, 1999, 156, 50–61.
- Limatola C., Giovannelli A., Maggi L., Ragozzino D., Castellani L., Ciotti M.T., Vacca F., Mercanti D., Santoni A., Eusebi, F., SDF-1 α -mediated modulation of synaptic transmission in rat cerebellum. *Eur J Neurosci*, 2000, 12, 2497–2504.
- Lorenz S., Albers D.S., Narr S., Chirichigno J., Beal M.F., Expression of MMP-2, MMP-9, and MMP-1 and their endogenous counterregulators TIMP-1 and TIMP-2 in postmortem brain tissue of Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 2002, 178, 13–20.
- Lorenz S., Calingasan N., Yang L., Albers D.S., Shugama S., Gregorio J., Krell H.W., Chirichigno J., Joh T.,

- Beal M.F., Matrix metalloproteinase-9 is elevated in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism in mice. *Neuromolecular Med*, 2004, 5, 119–132.
- Meucci O., Fatatis A., Simen A.A., Miller R.J., Expression of CX3CR1 chemokine receptors on neurons and their role in neuronal survival. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97, 8075–8080.
- McQuibban G.A., Butler G.S., Gong G.H., Bendall L., Power C., Clark-Lewis I., Overall C.M., Matrix metalloproteinase activity inactivates the CXC chemokine stromal cell-derived factor-1. *J Biol Chem*, 2001, 276, 43503–43508.
- Nagatsu T., Mogi M., Ichinose H., Togari A., Cytokines in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.*, 2000, 58, 143–51.
- Oberlin E., Amara A., Bachèlerie F., Bessia C., Virelizier J.L., Arenzana-Seisdedos F., Schwartz O., Heard J.M., Clark-Lewis I., Legler D.F., Loetscher M., Baggiolini M., Moser B., The CXC chemokine SDF-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T-cell-line-adapted HIV-1. *Nature*, 1996, 382, 833–835. *Erratum in: Nature* 1996, 384, 288.
- Pycock C.J., Turning behaviour in animals. *Neuroscience*, 1980, 5, 461–514.
- Skrzydelski D., Guyon A., Dauge V., Rovère C., Apartis E., Kitabgi P., Nahon J.L., Rostène W., Mélik-Parsadaniantz S., The chemokine stromal cell-derived factor-1/CXCL12 activates the nigrostriatal dopamine system. *J Neurochem*, 2007, 102, 1175–1183.
- Valenzuela-Fernandez A., Planchenault T., Baleux F., Staropoli I., Le Barillec K., Leduc D., Delaunay T., Lazarini F., Virelizier J.L., Chignard M., Pidard D., Arenzana-Seisdedos F., Leukocyte elastase negatively regulates stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)/CXCR4 binding and functions by amino-terminal processing of SDF-1 and CXCR4. *J Biol Chem*, 2002, 277, 15677–15689.
- Vila M., Jackson-Lewis V., Guégan C., Wu D.C., Teismann P., Choi D.K., Tieu K., Przedborski S., The role of glial cells in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*, 2001, 14, 483–489.
- Shimoji M., Pagan F., Heaton E.B., Mochetti I., CXCR4 and CXCL12 expression is increased in the nigrostriatal system of Parkinson's disease. *Neurotox Res*, 2009, 16, 318–328.
- Vergote D., Butler G.S., Ooms M., Cox J.H., Silva C., Hollenberg M.D., Jhamandas J.H., Overall C.M., Power C., Proteolytic processing of SDF-1a reveals a change in receptor specificity mediating HIV-associated neurodegeneration. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2006, 103, 19182–19187.
- Wightman R.M., Robinson D.L., Transient changes in mesolimbic dopamine and their association with “reward”. *J Neurochem*, 2002, 82, 721–35.
- Zhang K., McQuibban G.A., Silva C., Butler G.S., Johnston J.B., Holden J., Clark-Lewis I., Overall C.M., Power C., HIV-induced metalloproteinase processing of the chemokine stromal cell derived factor-1 causes neurodegeneration. *Nature Neurosci*, 2003, 6, 1064–1070.