

Maladies neurodégénératives: modèles physiopathologiques et cibles thérapeutiques

Laura Bossi, SPHERES

Séminaire Normastim

26 mars 2015

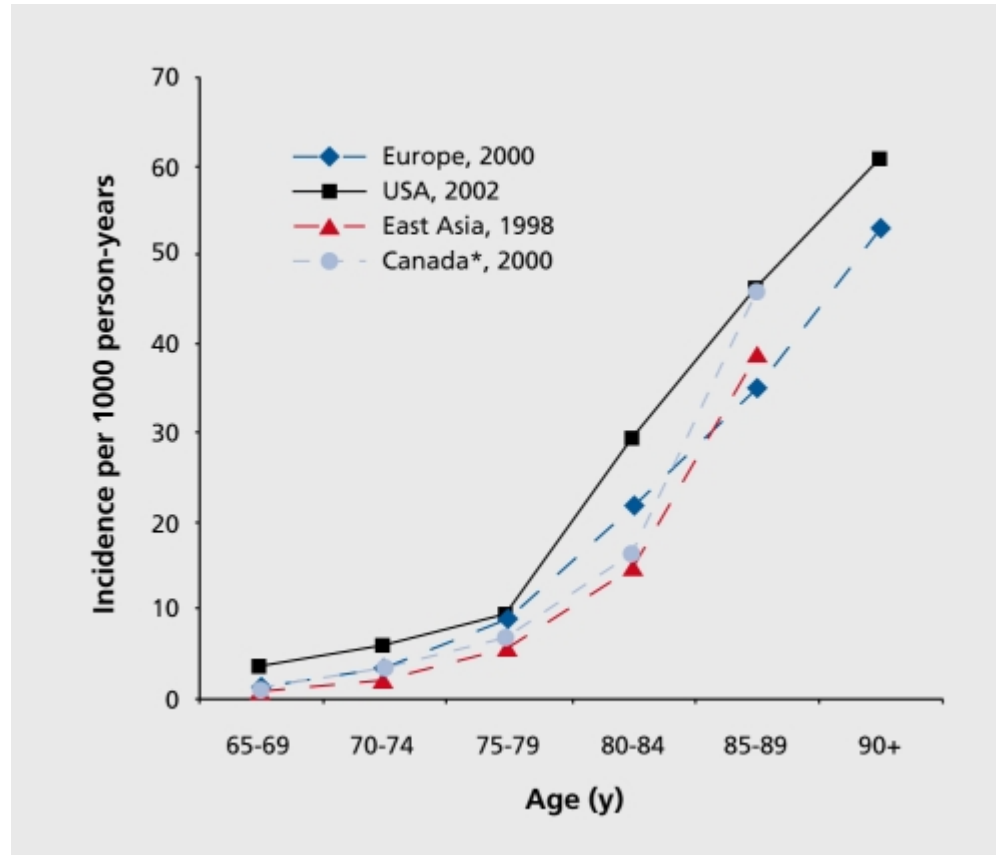
Les maladies neurodégénératives aujourd'hui

- Maladie d'Alzheimer (MA) (AD, DAT) (>550 000 personnes en France)
 - Maladie de Parkinson (MP) (PD) (150 000 personnes en France)
 - Démence à corps de Lewy (DLB) (env 80 000 personnes en France)
 - Paralyse supranucléaire progressive (PSP ou maladie de Steele-Richardson-Olszewski) (env .3000 personnes)
 - Dégénérescence Cortico-Basale (DCB) (CBD) (environ 3000 personnes)
 - Dégénérescence Fronto-Temporale (DFT) (FTD) dont la Maladie de Pick (5000 personnes)
 - Sclérose Latérale Amyotrophique ou maladie de Charcot (SLA) (ALS) (4200 personnes)
 - Maladie de Huntington ((HD) 6000 personnes)
 - Atrophies multisystématisées (AMS) (2000-3000 personnes)
 - Ataxies héréditaires (ataxies spinocérébelleuses dominantes env 3000, récessives env 3000)
 - Maladie de Creutzfeld Jacob (MCJ) (CJD) et variante liée à l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) (SBE) – quelques dizaines de cas en France
 - Sclérose en plaques (SEP) (MS) (80 000 personnes)
- 
- Parkinson +

- Une liste croissante de pathologies du système nerveux regroupant des maladies fréquentes et rares, héréditaires et sporadiques, avec des symptômes différents, réunies par des « mécanismes communs » mal définis
- Neurodégénérescence – une définition vague
- Évolution progressive
- Rôle du vieillissement ?
- Pas de thérapie efficace

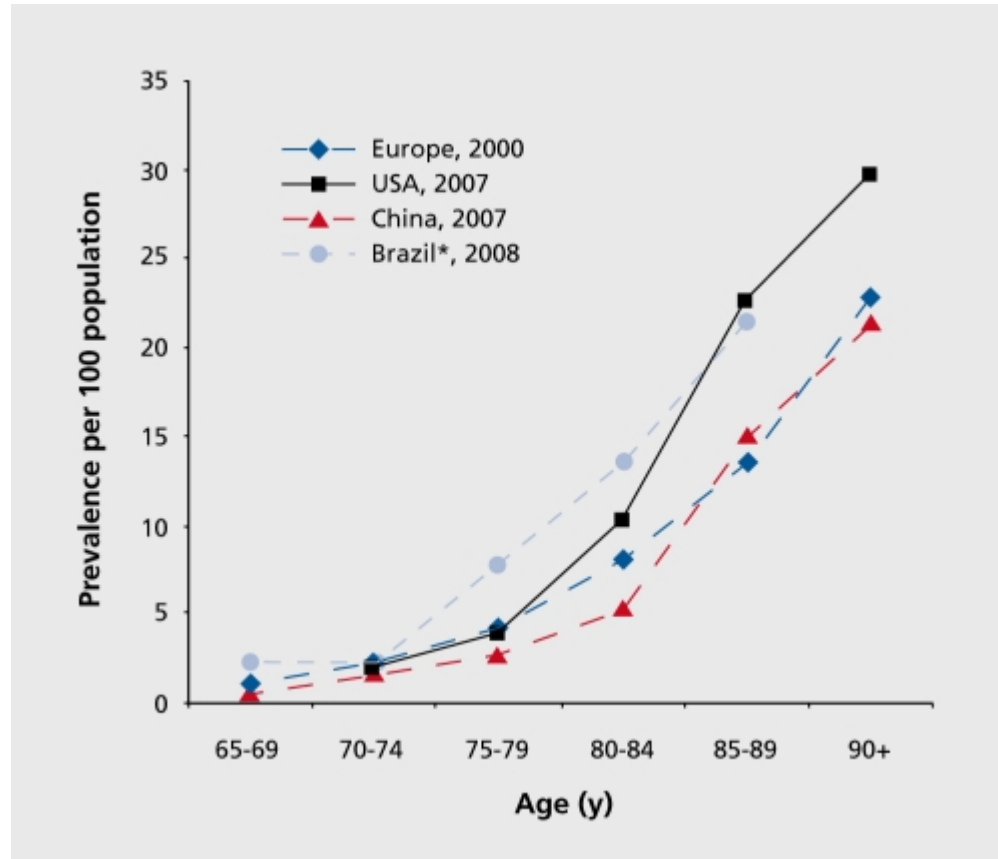
Age-specific incidence of Alzheimer's disease (per 1 000 person years) across continents and countries. *, incidence of all types of dementia,

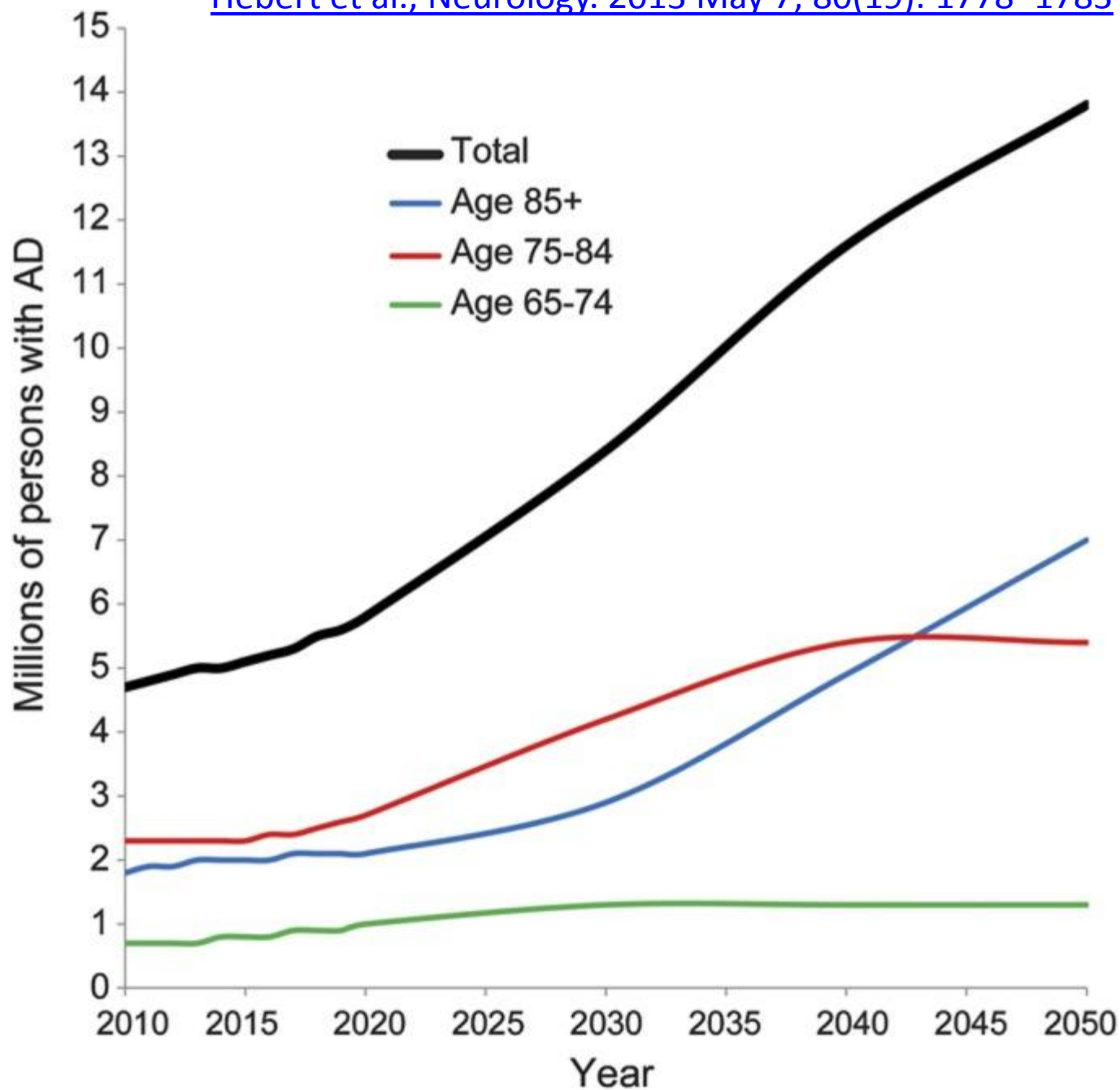
Qiu et al. *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11(2):111-128

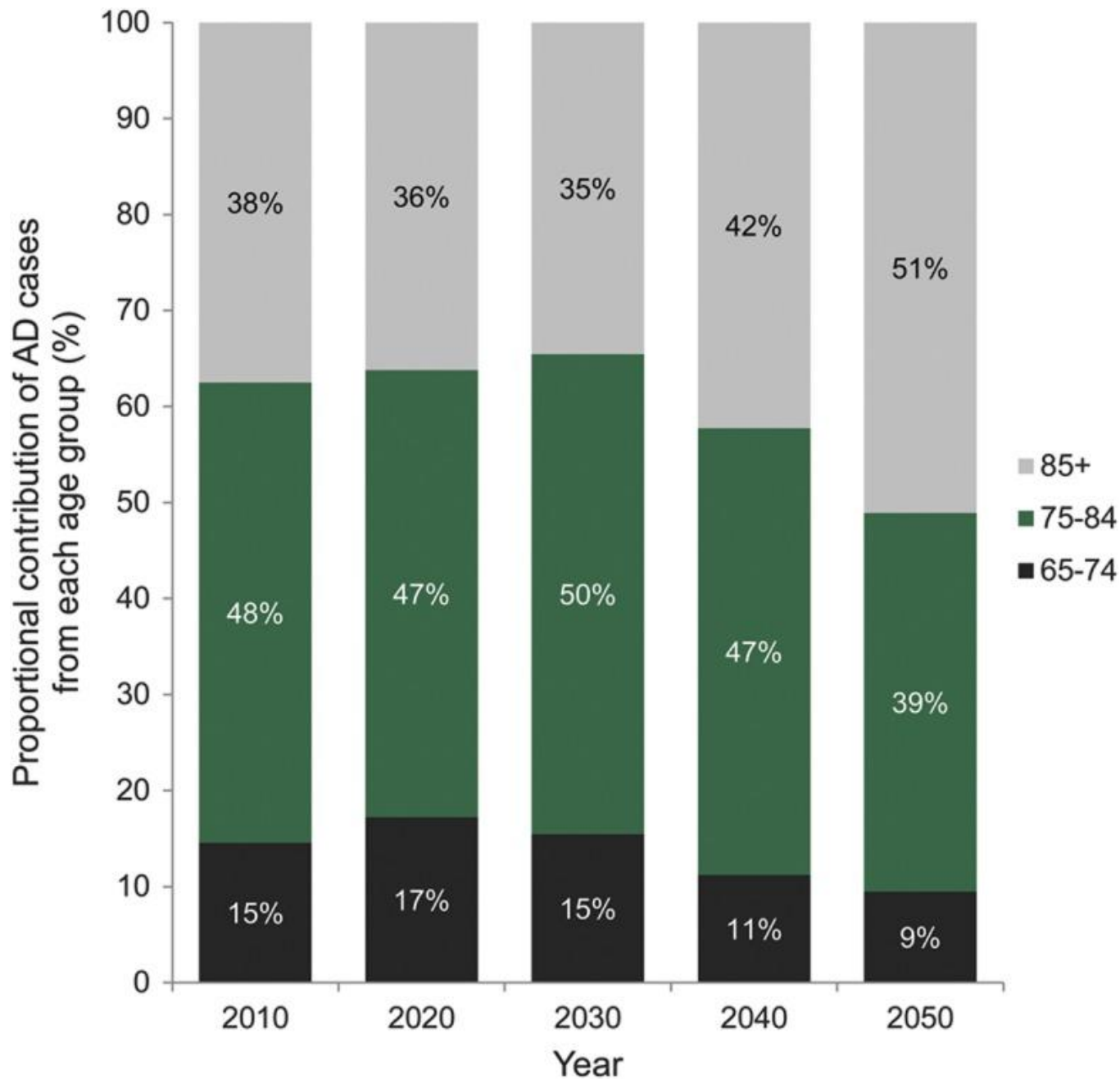


Age-specific prevalence of Alzheimer's disease (per 100 population) across continents and countries. *, prevalence of all types of dementia,

Qiu et al. *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11(2):111-128

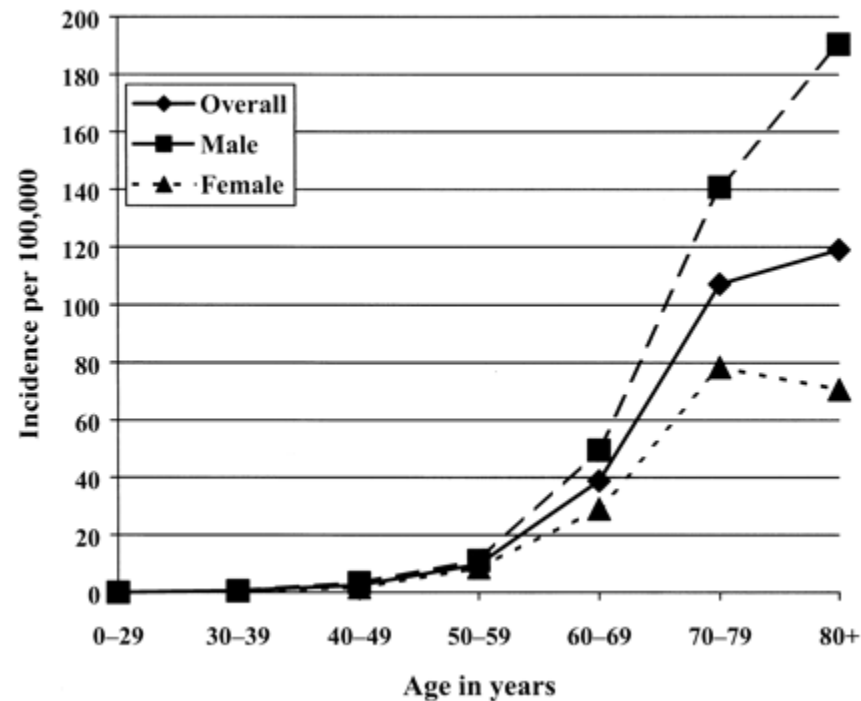






Am. J. Epidemiol. (2003) 157 (11): 1015-1022.

Incidence of Parkinson's disease by age and gender, Kaiser Permanente study, 1994–1995.



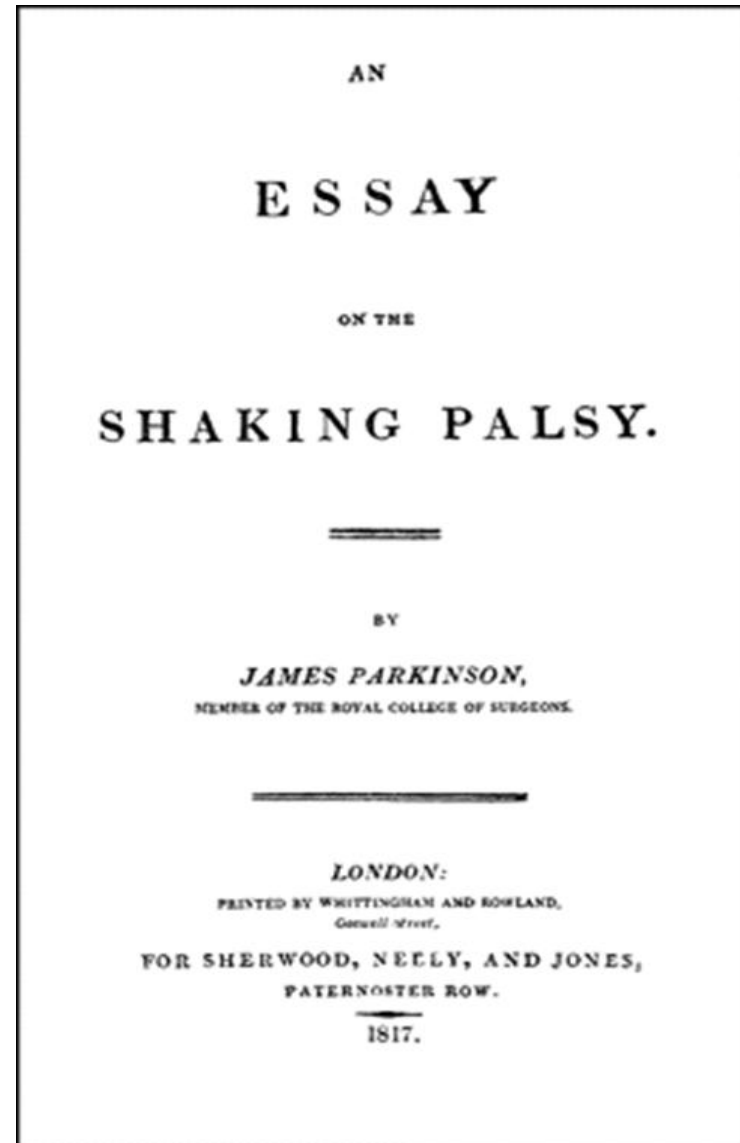
Description des principales maladies neurodégénératives au cours du XIX siècle

- 1817 James Parkinson décrit la « paralysie tremblante » (Charcot la nomme maladie de Parkinson en 1872)
- 1824 Charles Bell décrit la Sclérose latérale amyotrophique (SLA), qui sera caractérisée par Charcot en 1874
- 1872 Georges Huntington décrit la chorée de Huntington
- 1892 Arnold Pick décrit le syndrome clinique de la maladie de Pick (démence présénile, aujourd'hui variante frontale de la Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale (DLFT), à inclusions TAU) et les inclusions neuronales caractéristiques, les corps de Pick
- 1905 Klippel et Lhermitte découvrent que plus de 40% des démences ne sont pas d'origine vasculaire et proposent une entité « démence sénile » pure
- 1906 – 7 Alzheimer et 1909 – 11 Perusini décrivent la maladie d'Alzheimer et sa pathologie caractéristique (perte neuronale, plaques amyloïdes et dégénérescence neurofibrillaire)
- 1912 – 19 Fritz Jakob Heinrich Levy (Lewy) et Konstantin Tretjakoff décrivent les corps de Lewy dans la maladie de Parkinson

Maladie de Parkinson

En 1817 un médecin généraliste et géologue anglais, James Parkinson (1755-1824), publie une description détaillée de six patients présentant les symptômes de la maladie qui porte maintenant son nom, et qu'il dénomme alors *paralysis agitans* (*parlysie tremblante* dans la trad. Fr. de 1923).

An Essay on the Shaking Palsy décrit le tremblement au repos, la posture et la démarche anormales (tendance à plier le tronc en avant et à passer de la marche à la course), la diminution de la force musculaire, ainsi que la progression lente et insidieuse de la maladie.



Jean-Martin Charcot (1825-1893), neurologue à la Salpêtrière, contribue à la définition de la maladie par ses études effectuées entre 1868 et 1881.

Il distingue notamment la rigidité et la bradykinésie de la faiblesse (qui n'est pas caractéristique).

Il décrit la « main tenant une plume », la micrographie, la « rétropulsion », l'absence d'expression du visage et du regard, les troubles de la parole, les troubles végétatifs.

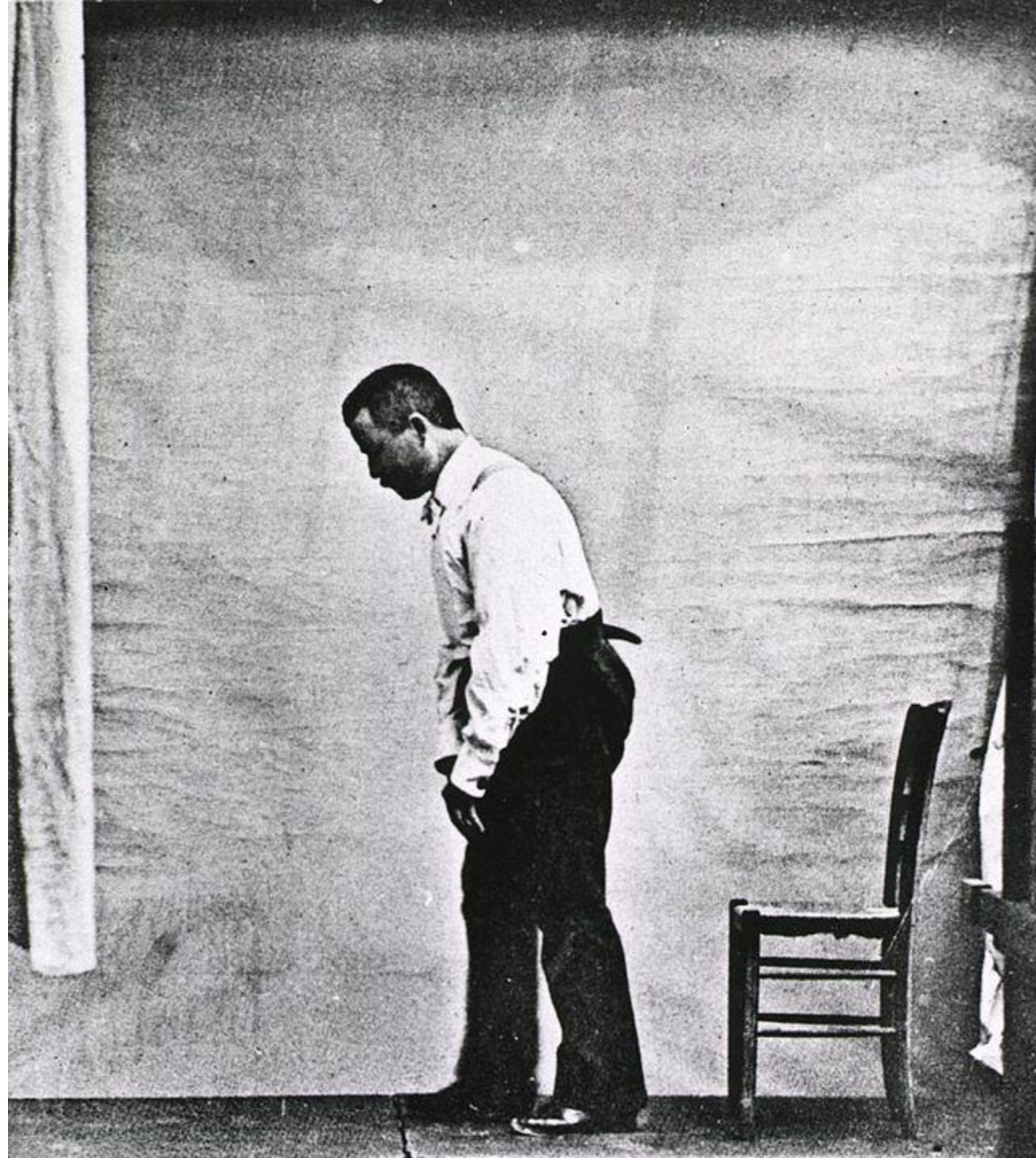
Mais « la lésion de la paralysie agitante est encore à trouver ».

C'est Charcot qui propose en 1876 de nommer la maladie d'après James Parkinson.

Voir J.-M. Charcot, *Leçons sur les maladies du système nerveux faites à la Salpêtrière*, 1872-1873 pour la première édition.



Les quatre signes cardinaux:
Tremblement au repos,
Rigidité,
Akinésie/bradykinésie et
Instabilité posturale.



Charcot: tentatives thérapeutiques

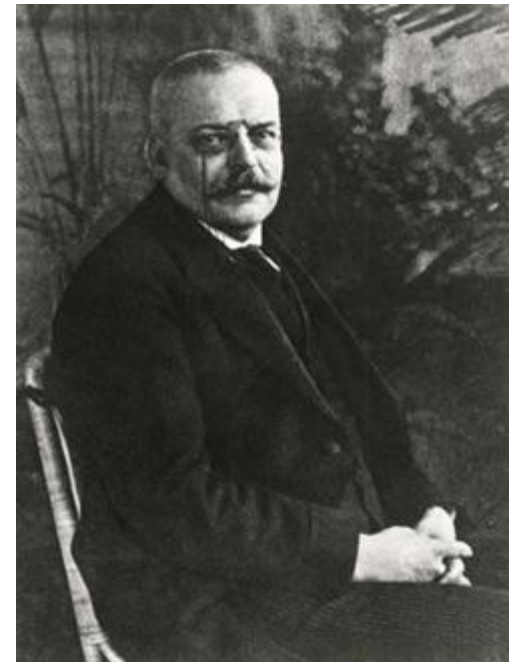
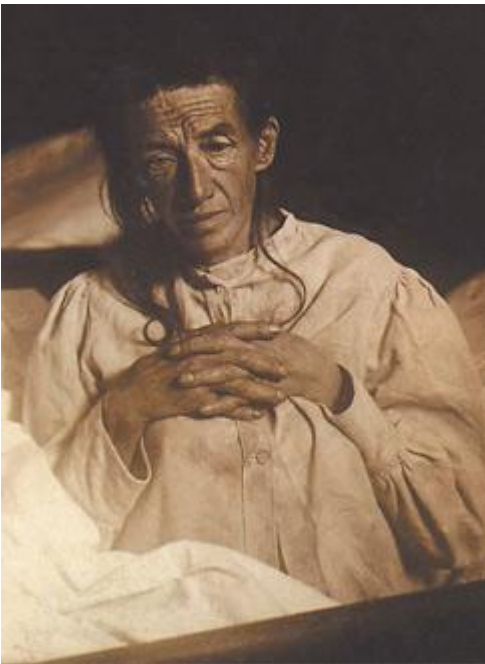
- Strychnine (noix vomique, stimulant), opium (laudanum, sédatif et analgésique), belladone (atropine, anticholinergique, analgésique), hyosciamine (anticholinergique), extraits d'argot de seigle (possible action dopaminergique), nitrate d'argent ...
- Stimulation électrique par courant continu
- « fauteuil trépidant » vibratoire



Sir William Richard Gowers,
*A Manual of Diseases of the
Nervous System*, 1886

Le cas de Augusta Deter

- 1907: Alois Alzheimer, Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde



26 novembre 1901

« Comment vous appelez vous?

-Auguste.

-Votre nom de famille?

-Auguste.

- Comment s'appelle votre mari?

-Auguste, je crois.

-Votre mari?

-Ah bon, mon mari...

- En novembre 1901, le neurologue allemand Alois Alzheimer (1864-1915) examine pour la première fois Auguste Deter, une femme de 51 ans qui souffre de troubles de mémoire, troubles du langage et d'autres troubles psychologiques (désorientation, hallucinations...).
- Son état correspondait à ce que l'on appelait alors la démence, mais elle était particulièrement jeune pour présenter ces symptômes; on diagnostiqua une « démence pré sénile ».
- Auguste D. décède le 8 avril 1906. Alzheimer obtient de la famille la permission de pratiquer une autopsie sur sa patiente. Il constate une importante atrophie de son cerveau, particulièrement au niveau du cortex.

La maladie d'Alzheimer

- Poursuivant son examen au microscope, Alzheimer utilise la technique d'imprégnation argentique (Golgi, Bielchowsky) pour colorer les fines tranches de tissu cérébral. Il observe deux types de dépôts anormaux à l'intérieur et entre les cellules nerveuses: à l'intérieur des neurones, il observe une **dégénérescence neurofibrillaire**, et à l'extérieur des neurones une profusion de dépôts d'une substance anormale (les **plaques amyloïdes**). Ces dépôts étaient déjà connus à l'époque, mais c'est la première fois qu'Alzheimer les observait chez une personne aussi jeune. Il conclut qu'il s'agit d'une nouvelle entité clinico-pathologique.
- Le 4 novembre 1906, lors de la 37^e Conférence des psychiatres allemands à Tübingen, Alois Alzheimer décrit pour la première fois la « maladie particulière du cortex cérébral » de sa patiente Auguste D.
- Une publication suit en 1907, une autre par Perusini en 1909; mais c'est seulement en 1911 que Alzheimer va publier un article plus détaillé sur l'interprétation de ses observations. Il y relate aussi le cas de Johann F., un autre patient atteint de ce qui était entre-temps devenu la « maladie d'Alzheimer ».

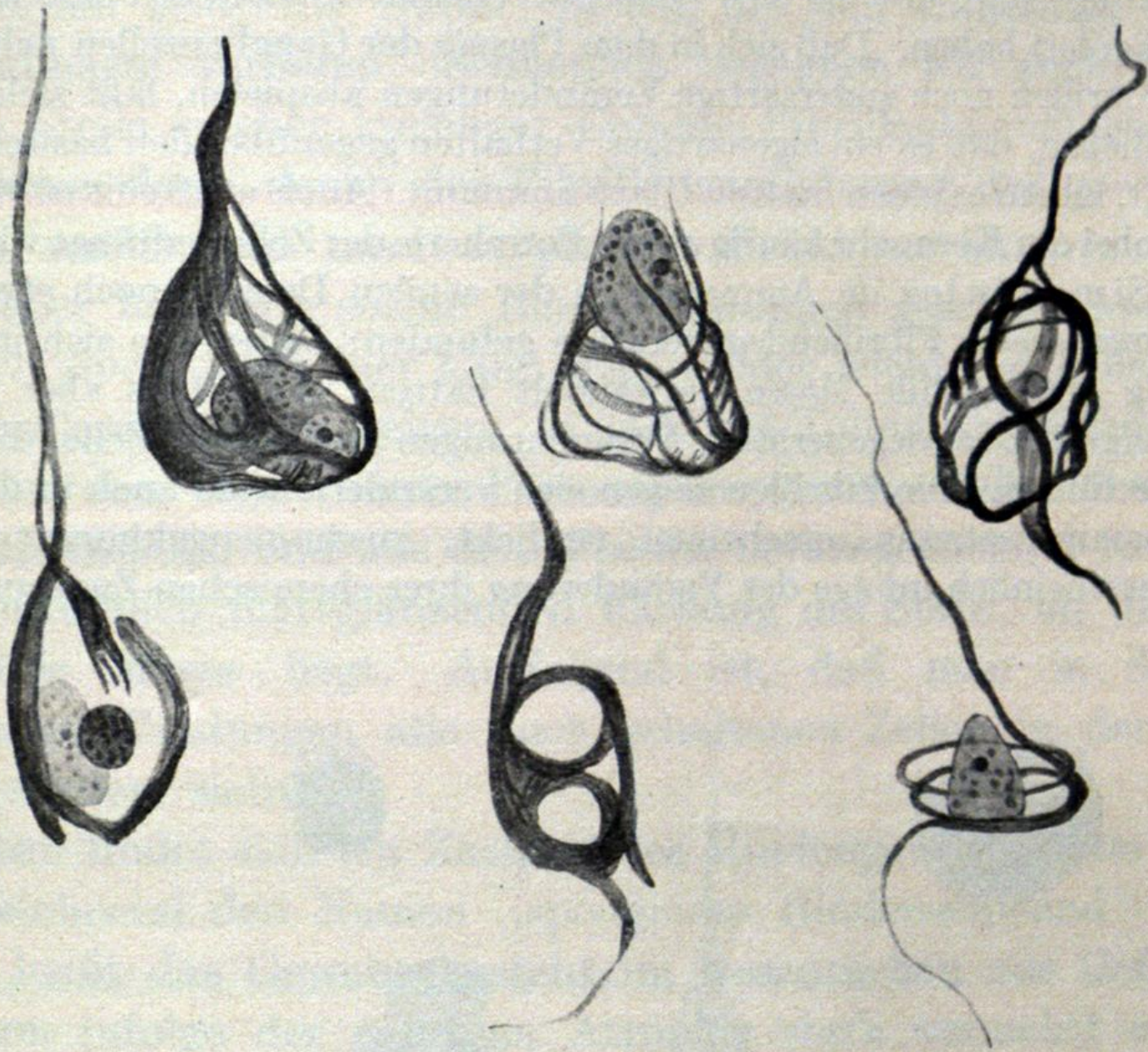


Fig. 8. Eigentümliche Fibrillenveränderung der Ganglienzellen. Fortgeschrittene Erkrankung.
Bielschowsky-Präparat.

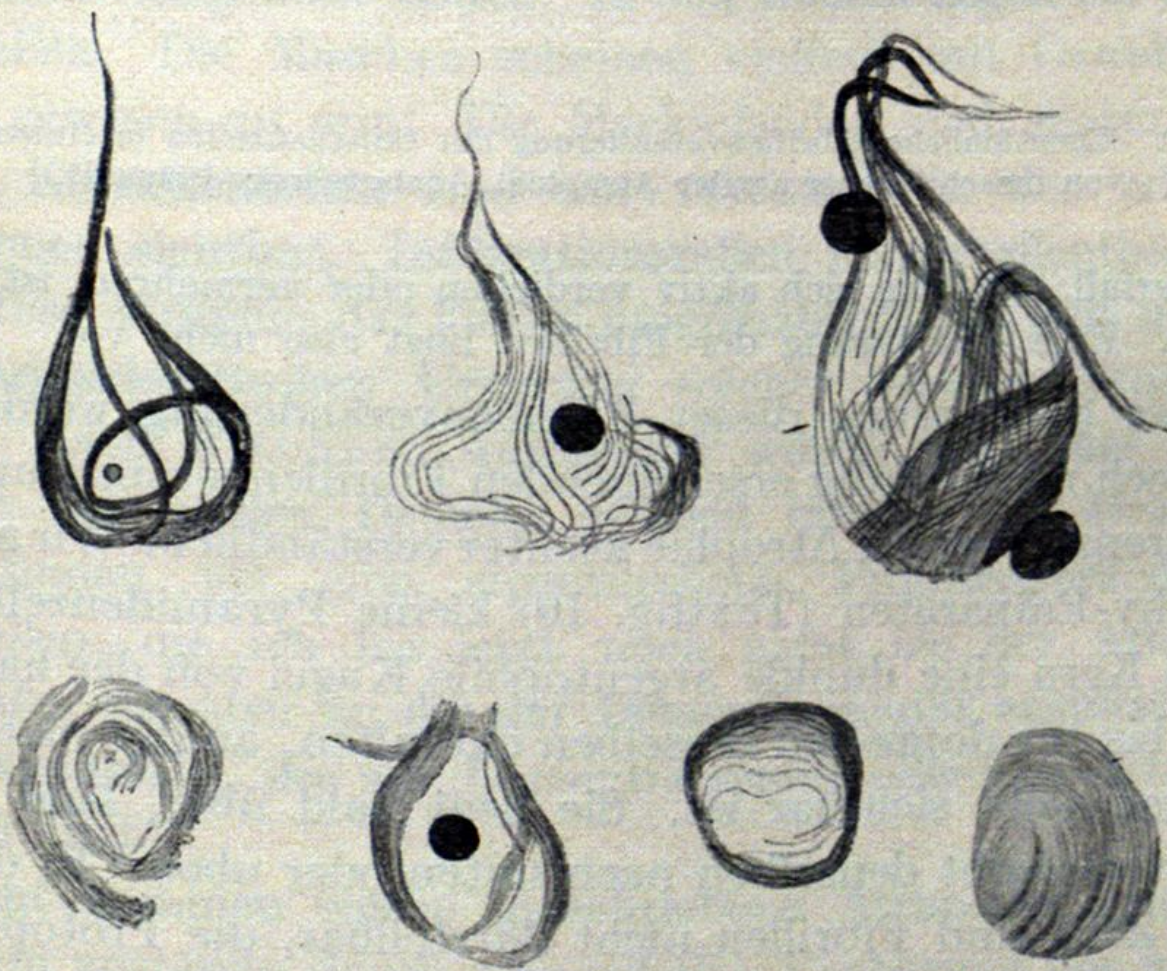


Fig. 9. Eigentümliche Fibrillenveränderung der Ganglienzellen. Endzustand der Erkrankung.
Bielschowsky-Präparat.

zellkern mehr in dem Fibrillenbündel, aber manchmal einen offenbar eingewanderten Gliakern. So kann dann das übriggebliebene Fibrillenbündel lange im Gewebe liegen bleiben.



Dr. Thoma.

Verlag von G. Fischer in Jena.

Dr. Thoma u. Dr. Stransky, Jena.

Mais la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson sont considérées comme **des maladies rares...**

- Correlation clinico-anatomopathologique
- Cause inconnue
- Thérapeutique empirique
- La notion de neurodégénérescence se développe lentement et selon des voies parallèles en médecine mentale (hérédité, facteurs infectieux et toxiques) et en anatomopathologie (histologie)

L'idée de « dégénérescence »

- Au dix-huitième siècle, les botanistes parlent de la dégénérescence des plantes
- Buffon : l'âne serait un cheval « dégénéré »?

L'idée de dégénérescence en médecine mentale: les « héréditaires dégénérés »

- 1847-1850 Prosper Lucas, Traité philosophique et physiologique de l'hérédité naturelle dans les états de santé et de maladie du système nerveux
- 1850 Vandeven de Louvain, Considérations sur les causes de la dégénérescence de l'espèce humaine
- 1857 Bénédicte Augustin Morel, Traité des dégénérescences physiques, intellectuelles et morales de l'espèce humaine
- 1859 Jacques-Joseph Moreau de Tours, La psychologie morbide
- 1876 - 77 Cesare Lombroso, L'Uomo delinquente; Genio e follia
- 1880, E. Ray Lankester, Degeneration, a chapter in Darwinism
- 1894 C. Féré, La famille névropathique
- 1895 Max Nordau, Dégénérescence
- 1913 G. Genil-Perrin , Histoire des origines et de l'évolution de l'idée de dégénérescence en médecine mentale, Paris, Alfred Leclerc.

DE CH. MILLER
ASILE DES VIKINGES
GENÈVE

TRAITÉ DES DÉGÉNÉRESCENCES PHYSIQUES, INTELLECTUELLES ET MORALES DE L'ESPÈCE HUMAINE

ET

DES CAUSES QUI PRODUISENT CES VARIÉTÉS MALADIVES

PAR LE DOCTEUR

B. A. MOREL

Médecin en chef de l'Asile des aliénés de Saint-Yon (Seine-Inférieure),
Ancien médecin en chef de l'Asile de Maréville (Meurthe),
Lauréat de l'Institut (Académie des sciences),
Membre correspondant de l'Académie royale de Savoie, de l'Académie royale de
médecine de Turin,
Des Sociétés de médecine de Nancy, de Metz, de Gand, de Lyon, etc., etc.

ACCOMPAGNÉ D'UN ATLAS DE XII PLANCHES

A PARIS

CHEZ J. B. BAILLIÈRE

LIBRAIRE DE L'ACADÉMIE IMPÉRIALE DE MÉDECINE

Rue Hautefeuille, 49

LONDRES

NEW-YORK

H. BAILLIÈRE, 219, REGENT-STREET

H. BAILLIÈRE, 290, BROAD-WAY

MADRID, C. BAILLY-BAILLIÈRE, CALLE DEL PRINCIPE, 11

1857.



1. Pierre... 41 ans.

Simple front. Exagération du diamètre bi-latéral.



2. Jean... 39 ans. Imbécile.

Proportions généralement defectueuses dans les formes de la tête.



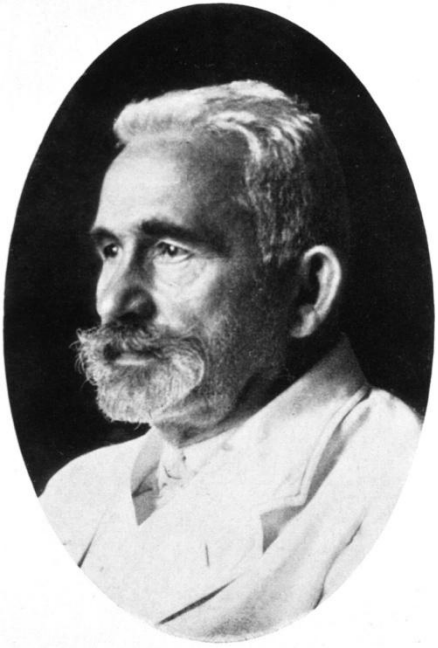
3. Nicolas... 48 ans.

Maladie native intellectuelle. Aplatissement postérieur de la tête.



4. Julien... 24 ans.

Atrophie cérébrale. Microcéphalisme. Arrêt général de développement.



La nosographie de Emil Kraepelin (1856-1926)

Dans la 8e et dernière édition de son Traité de psychiatrie (1909):

- Maladies exogènes (maladies curables).
- Maladies endogènes - transmises héréditairement (théorie de la dégénérescence) ou dues à la rencontre d'une prédisposition avec un facteur extérieur. Evolution chronique (maladies incurables).
- « Démences »: démence précoce (schizophrénie), démence présenile (Pick), maladie d'Alzheimer...

La dégénérescence cellulaire et neuronale

- 1838 Théorie cellulaire (Theodor Schwann et Matthias Jakob Schleiden)
- 1850 August Waller, Experiments on the Section of the Glossopharyngeal and Hypoglossal Nerves of the Frog
- 1856 Rudolf Virchow, Über die fettige Degeneration in den Nervenzentren
- 1858 Rudolf Virchow, Zellulärpathologie
- 1906 Le neurone - Santiago Samon y Cajal et Camillo Golgi prix Nobel
- 1913-14 Santiago Ramón y Cajal, Estudios sobre la Degeneración y Regeneración del sistema nervioso

La dégénérescence chez Rudolf Virchow (1821-1892): un concept complexe, parfois contradictoire

- Anthropologie
- Physiopathologie
- Anatomie pathologique

« Sie (die Heterologie im weiteren Sinne) ist die Verschiedenartigkeit in dem Typus der Entwicklung des Neuen gegenüber dem Altern, oder, wie man gewöhnlich zu sagen pflegt, die Entartung (Degeneration), die Abweichung von der Eigenart des typischen Gewebes ».

Rudolf Virchow

- Dégénérescences élémentaires:
 - Dégénérescence graisseuse, incl. dég. athéromateuse
 - Dégénérescence amyloïde
 - Calcification
- Processus complexes en relation avec la dégénérescence:
 - Inflammation
 - Atrophie (incl. malformations)
 - Néoplasies (cancer)

Houston Merritt, A textbook of neurology, 5th edition 1973, 841 p.

- Infections, including
 - Transmissible spongiform encephalitis
 - Encephalitis lethargica
 - Neurosyphilis
- Vascular disorders of brain and spinal cord
- Tumors
- Trauma
- Developmental defects
- **Degenerative and hereditary degenerative diseases**
- Metabolic diseases, including
 - Inborn metabolic defects
 - Polyneuritis (including Amyloid polyneuritis)
 - Lipid storage diseases
- Diseases of the myelin sheath, including
 - Multiple sclerosis
 - Leukodystrophies
- Paroxysmal disorders
- Diseases due to toxins

Houston Merritt, A textbook of neurology, 5th edition 1973, 841 p.

Degenerative and heredodegenerative diseases

- Cerebrum and cranial nerves -15 chapters including:
 - Tuberous sclerosis
 - **Presenile dementia (Pick's disease and Alzheimer's disease) : 4 pages**
 - Cerebral palsy
- Basal ganglia – 8 chapters including:
 - Chronic progressive chorea
 - Senile chorea
 - **Paralysis agitans (Parkinson's syndrome)**
 - Dystonia musculorum deformans
- Cerebellum – 6 chapters including:
 - Hereditary spinal and cerebellar ataxia
- Spinal cord – 8 chapters including:
 - Amyotrophic lateral sclerosis
 - Amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonism-Dementia complex
- Peripheral nerves - 5 chapters
- Muscles – 8 chapters
- Collagen tissue disorders – 7 chapters

Houston Merritt, A textbook of neurology, 5th edition 1973, 841 p.

Presenile dementia (Pick's disease and Alzheimer's disease) : 4 pages (p. 442-445)

« **Both Pick' and Alzheimer's diseases are rare.** (...) The age of onset of symptoms is usually between forty and sixty-five years, but cases of both diseases have occurred as early as age of thirty or as late as eighty years. (...). The presumptive diagnosis of presenile dementia can be made during life when progressive dementia combined with dysphasia, apraxia and agnosia develop in middle or late life. Presenile dementia should be differentiated from senile dementia, cerebral arteriosclerosis, brain tumor, dementia paralytica, Huntington's chorea and paralysis agitans ».

NB il n'y a pas de chapitre sur les démences « séniles », et les deux pages sur les « états lacunaires » décrivent seulement des syndromes neurologiques rares...

Houston Merritt, A textbook of neurology, 5th edition 1973, 841 p.

Paralysis agitans (Parkinson's syndrome)

« Some neurologists divide the patients into three groups: postencephalitic parkinsonism; symptomatic parkinsonism; and idiopathic paralysis agitans (symptoms appearing in middle life and without any obvious cause). This division is an artificial one (...).

It is now considered that the symptoms (...) are due to a disturbance in the regulation of the input of the thalamic nuclei from the cerebellum and the basal ganglia (particularly the globus pallidus, substantia nigra and other nuclei in the subthalamic region). There is evidence that transmission of the nerve impulses from these nuclei to the ventrolateral nucleus of the thalamus is mediated by dopamine. (...) **While the evidence to support the importance of dopamine is not complete, the dramatic therapeutic effects of the administration of levodopa, a precursor of dopamine, is supportive evidence for this hypothesis ».**

Brain and Bannister's clinical neurology, 7° ed., Oxford 1992

- Symptoms, signs, and investigations
 - The examination of the patient
 - ...
 - Headache and migraine
 - Epilepsy
- Disorders of anatomical regions
 - Disorders of the cerebral circulation
 - **Dementia and higher cerebral function**
 - Injuries to the brain
 - ...
 - **Parkinsonism and movement disorders**
- Infections
- Diffuse and system disorders
 - Multiple sclerosis and demyelinating diseases
 - **Motor neuron disease**
 - **Genetically determined degeneration of the nervous system**
 - Toxic and deficiency disorders
 - Neurological syndromes and associated malignant diseases
- Psychological factors in neurology

Brain and Bannister's clinical neurology, 7° ed., Oxford 1992, 622 p.

Dementia and higher cerebral function

« Nearly 20 per cent of people over the age of 75 and approximately 10 per cent over the age of 65 have dementia, defined as an intellectual incapacity requiring special care so that the common dangers of life can be avoided. In most surveys of dementia about 10 per cent of patients have proven to have treatable or reversible causes and many of the remainder have a cerebrovascular cause for their dementia. **Some 70 per cent of patients with dementia have Alzheimer's disease.** Of course, Alzheimers'disease and cerebrovascular disease not infrequently coexist. The terms presenile and senile are used according to whether the patient is below or above the age of 65 but do not have any particular pathological significance. »

« **Senile dementia of the Alzheimer type is occasionally inherited.** (...) The neuropathological changes include neurofibrillary tangles of paired helical filaments within the perykarion which are argyrophilic and react similarly to amyloid. (...) The senile plaque is a mass of extracellular amyloid in the cortical neuropil, surrounded by a halo of enlarged abnormal neurites which seems to be predominantly presynaptic terminals. (...) **Amyloid plaques** are very common in the elderly, in non demented individuals (...). The microtubule associated protien (called TAU) is also a part of the neurofibrillary tangle. Another protein in tangles is ubiquitin (...). **The significance of these abnormalities in Alzheimer's disease is unknown.** (...)

There is a marked diminution of choline acetyl-transferase (ChAT), the biosynthetic enzyme for acetylcholine. The loss is selective in certain regions (...) mainly the temporal neocortex, the hippocampus, and amygdala. »

« **There is marked degeneration of presynaptic cholinergic endings, but as postsynaptic receptors are relatively spared, cholinergic enhancing drugs may be useful. »**

Brain and Bannister's clinical neurology, 7° ed., Oxford 1992, 622 p.

Parkinsonism and movement disorders (20 p., 8 on PD)

« There are some 100 000 patients with Parkinson's disease in the UK. In Parkinson's disease there is a degeneration of pigmented neurons in the substantia nigra in association with Lewy body inclusions. It is a disease of late middle life and begins in most cases between the ages of 50 and 60, rarely before 40 or after 65. (...) The importance of Parkinsonism in neurology stems from the fact that it is a common disease and it is difficult to treat. On theoretical grounds, it represents a model of the type of neurological degenerative disease in which several types of receptor and transmitter defects can lead to a similar clinical appearance. **In Parkinson's disease there is a presynaptic defect, whereas after neuroleptic drugs or in certain primary striatonigral degenerations there is a postsynaptic defect.** The cause of Parkinson's disease is unknown but a clue might have been provided by observations on **MPTP Parkinsonism** (...) »

« **Levodopa is now the drug of choice** in Parkinsonian patients with a progressive disability in whom akinesia and rigidity are more prominent than tremor. It acts synergistically with anticholinergic treatment. Levodopa is always combined with an extracerebral dopa-decarboxylase inhibitor, such as carbidopa or benserazide, which does not cross the BBB and prevents the major destruction of levodopa outside the central nervous system that otherwise occurs. (...) The second group of drugs used to augment the effect of levodopa are the **dopamine agonists**. These act directly on the postsynaptic receptor (...). A third group of drugs are those that enhance the action of endogenous dopamine. Amantadine (...). Selegiline (...). The early and unrealistic hopes for transplant surgery have not been fulfilled. »

Que s'est il passé?

Alzheimer devient un problème de santé publique – un effort financier considérable

- 1948 Newton affirme l'identité de la maladie d'Alzheimer et de la démence sénile, mais il est ignoré
- 1968 Martin Roth, Gary Blessed et Bernard Tomlinson montrent dans l'étude prospective de Newcastle que les plaques amyloïdes et les neurofibrilles sont corrélées à l'évolution de la maladie, et que la majorité des démences sont du type Alzheimer
- 1976 Robert Katzman publie un éditorial dans les Archives of Neurology qui annonce que 800 000 à 1200 000 patients américains sont atteints de la maladie d'Alzheimer et annonce une « épidémie » de la maladie dans les pays développés
- 1977 Conférence du NIH et campagne : la « senilité » est une maladie; conférence du NINCDS, avec le NIA et le NIMH
- 1979 Création de la Fondation des familles des malades, Alzheimer's Association
- Programmes de recherche publique et industrielle
- 1980 le terme « dementia » entre dans le DSM III (au lieu de « organic brain syndrome »)
- 1984 Critères de diagnostic NINCDS-ADRDA (Mc Khann)

Katzman R. 1976. Editorial: The prevalence and malignancy of Alzheimer disease. A major killer. Arch Neurol 33: 217–218.

Katzman's 1976 landmark editorial published in the Archives of Neurology, and the 1977 Conference on Alzheimer's Disease (sponsored by NINCDS, NIA, and NIMH at the National Institutes of Health), which he organized along with his lifelong collaborator Robert Terry, and Katherine Bick, were important in attracting the attention of the medical-scientific communities.



Peter Davies, Robert D. Terry, and Robert Katzman.

Image credit: Peter Davies

<http://www.alzforum.org/news/research-news/tribute-robert-katzman>

Que s'est il passé?

2) Optimisme thérapeutique – Essor de pharmacologie après la découverte de la chlorpromazine et de la levodopa

- 1946 anticholinergiques de synthèse
- 1952 premiers essais cliniques à Sainte Anne de la chlorpromazine (Largactil) dans la schizophrénie
- 1957 Carlsson et la théorie dopaminergique
- 1960 Ehringer et Hornykiewicz décrivent la distribution cérébrale de la dopamine et sa diminution dans la maladie de Parkinson
- 1961 Birkmeyer administre la levodopa IV
- 1967 premières administrations de la levodopa aux patients parkinsonien (Barbeau, Cotzias, Yahr...)
- 1967 Hoehn et Yahr définissent les stages de la maladie de Parkinson
- 1969 amantadine pour la maladie de Parkinson
- 1974 Agonistes de la dopamine pour la maladie de Parkinson
- 1975 Inhibiteurs de la MAO-B pour la maladie de Parkinson (selegiline)
- 1976 déficit acétylcholine dans la maladie d'Alzheimer
- Années 1980 Théorie cholinergique de la maladie d'Alzheimer (par ex. Perry et al. 1978, 1985)
- 1982 parkinsonisme induit par MPTP (développement de modèles animaux)
- Développement du premier inhibiteur des cholinesterases, Tacrine (Cognex), qui sera approuvé en octobre 1994 pour la maladie d'Alzheimer
- 1990 Inhibiteurs de la COMT pour la maladie de Parkinson

1911	D,L-Dopa synthesized in laboratory
1913	Levodopa isolated from <i>Vicia faba</i> (fava bean) seedlings
1927	Levodopa found to be biologically active
1938	L-Dopa decarboxylase enzyme identified
1960	Striatal dopamine deficiency in PD patients described [13]
1961	First reported trial of intravenous levodopa in PD [14]
1967	Levodopa activity enhanced with peripheral dopa decarboxylase inhibitor (benserazide)
1967	Effectiveness of oral levodopa demonstrated in patients with parkinsonism [16]
1969	First double-blind, placebo-controlled study showing efficacy of levodopa but with development of choreiform movements [17]
1969	Combined levodopa-decarboxylase inhibitor RO4-4602 (benserazide) proves more effective than levodopa alone
1974	Clinical use of carbidopa-levodopa reported [34]
1975	Continuous levodopa administration tried for preventing complications
1975	Levodopa-benserazide (Madopar) commercialized
1975	Carbidopa-levodopa (Sinemet) commercialized
1989	Sustained-release carbidopa-levodopa (Sinemet CR) reduces 'off' time and improves clinical disability better than standard carbidopa-levodopa (Sinemet), but effects are variable [36]
1989	Two COMT inhibitors found to be orally active [40]
1991	Sustained-release carbidopa-levodopa commercially available
1993	First clinical trial of enteral carbidopa-levodopa infusion [65, 72]
1998	First COMT inhibitor became commercially available (tolcapone; Tasmar)
2003	Combination carbidopa-levodopa-entacapone tablets (Stalevo) become commercially available

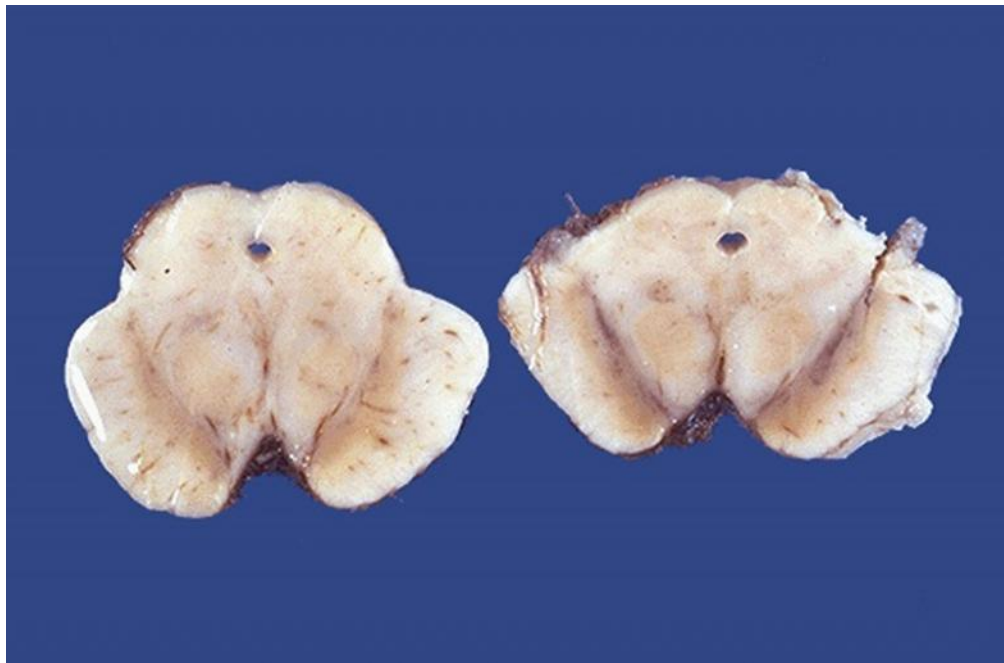
PD = Parkinson disease; COMT = catechol-*O*-methyltransferase.

Hauser RA, Eur Neurol 2009;62:1–8, Table 1

Landmarks in the history of levodopa in PD (from Hornykiewicz [2002] and Tolosa et al. [1998])

La maladie de Parkinson est conceptualisée comme une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la *substantia nigra*, probablement à la suite d'un vieillissement accéléré du à un agent environnemental – une toxine, comme le MPTP (1 - méthyl 4 - phényl 1,2,3,6 – tétrahydro-pyridine) ou un agent infectieux, comme dans l'encéphalite léthargique.

Le *striatum* module les mouvements volontaires; la voie dopaminergique nigro-striée inhibe le *striatum* et les neurones cholinergiques du *striatum* l'activent.



Hornykiewicz O. Basic Research on Dopamine in Parkinson's Disease and the Discovery of the Nigrostriatal Dopamine Pathway: The View of an Eyewitness. *Neurodegenerative Dis* 2008;5:114–117

The article recapitulates some of the historical facts that led up to the recognition of dopamine (DA) as a biologically active substance in the brain and its crucial role in Parkinson's disease (PD). Three events to which the writer has been an eyewitness are specially highlighted and placed in their proper historical perspective: (1) the discovery of the striatal DA deficit in the PD brain; (2) the development of the DA replacement treatment with L-dopa, and (3) the 'birth' of the nigrostriatal DA pathway. The opposition to the new observations and their unexpected and far-reaching consequences will be illustrated by briefly discussing the strongly negative opinions expressed by some famous brain scientists of the day about the relationship between the substantia nigra, PD, and the DA-containing nigrostriatal fiber connection.

Maladie de Parkinson – les grandes classes thérapeutiques sont en place

- Levodopa plus inhibiteur des décarboxylases périphériques: carbidopa (Sinemet), benserazide (Madopar)
- Agonistes des recepteurs dopaminergiques
 - Apomorphine
 - Bromocriptine
 - Lisuride
 - Pergolide
- Antiglutamate
 - Amantadine (faible antagoniste NMDA, elle augmente aussi la libération de dopamine et bloque la réabsorption de dopamine)
- IMAO-B
 - Selegiline
- Anticholinergiques : benzhexol, benztropine, biperiden, methixene, orphenadine, procyclidine

Que s'est-il passé?

3) Remaniement conceptuel – le phénotype neurochimique

- La définition classique d'une maladie associe un phénotype clinique (un syndrome) et un phénotype anatomo-pathologique.
- Dans la maladie d'Alzheimer, un syndrome à évolution progressive associant troubles mnésiques et aphaso-apracto-agnosie, et lésions neuropathologiques (atrophie, dégénérescence fibrillaire, plaques séniles)
- Dans la maladie de Parkinson, un syndrome à évolution progressive associant tremblement, akinésie, rigidité, et des corps de Lewy dans le tronc cérébral.
- Le succès extraordinaire de la levodopa a suscité un tel espoir que l'attention se focalise sur les synapses et les neurotransmetteurs: la maladie de Parkinson sera désormais souvent perçue comme une carence en dopamine et la maladie d'Alzheimer comme une carence en acetylcholine.
- C'est sans doute trop simpliste...

Que s'est-il passé?

3) Remaniement conceptuel débutant – le génotype

- Description des formes familiales
 - de la maladie de Pick depuis les années 1930,
 - de la maladie d'Alzheimer depuis 1960 (Leonard Heston) mais surtout en 1985 (Pollen, Foncin...)
 - De la maladie de Parkinson en 1990
- 1991 risque familial identifiée pour les formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer (Rocca et al. Étude EURODEM 1980-1990)
- 1984 – 1987 la protéine amyloïde est caractérisée et localisée sur le chromosome 21 (voir syndrome de Down)

Dejà en cours, mais pas encore répertorié dans le Brain &
Bannister en 1992:

renaissance de la chirurgie par la stimulation cérébrale profonde

- 1987 Alim-Louis Benabid découvre, au cours d'une exploration avant chirurgie stéréotaxique, qu'une stimulation du thalamus à haute fréquence (80 et 100 Hz) fait disparaître les tremblements chez un patient
- Benabid et Pollak valident cette stratégie sur une cohorte de malades atteints de tremblement : ils implantent deux électrodes dans le cerveau des patients (une dans chaque hémisphère afin de contrôler les deux parties du corps, droites et gauches) connectées à un électrostimulateur placé sous la peau au niveau du thorax. Le bénéfice est si important que l'indication est rapidement approuvée par les autorités de santé.
- Une étude avec stimulation du noyau subthalamique chez les malades Parkinsoniens résistants à la thérapie montre une efficacité sur la rigidité et l'akinésie, et l'indication est autorisée en 1993. Elle reste limitée à des patients sévères, résistants, sélectionnés.

Déjà en cours, mais pas encore répertorié dans le Brain &
Bannister en 1992:

Remaniement conceptuel – la maladie commence avant
l'apparition des symptômes?

Acta Neuropathol. 1991;82(4):239-59.

Neuropathological staging of Alzheimer-related changes.

Braak H. et Braak E.

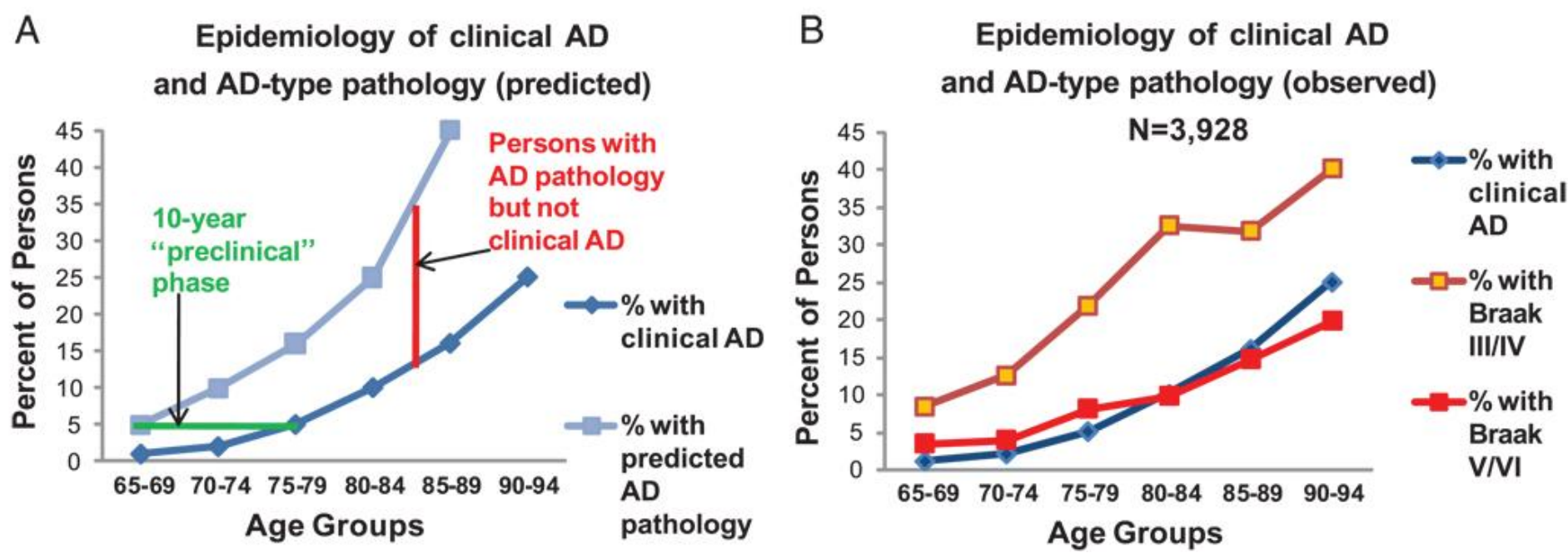
Abstract

Eighty-three brains obtained at autopsy from nondemented and demented individuals were examined for extracellular amyloid deposits and intraneuronal neurofibrillary changes. The distribution pattern and packing density of amyloid deposits turned out to be of limited significance for differentiation of neuropathological stages. Neurofibrillary changes occurred in the form of neuritic plaques, neurofibrillary tangles and neuropil threads. The distribution of neuritic plaques varied widely not only within architectonic units but also from one individual to another. Neurofibrillary tangles and neuropil threads, in contrast, exhibited a characteristic distribution pattern permitting the differentiation of six stages. The first two stages were characterized by an either mild or severe alteration of the transentorhinal layer Pre-alpha (transentorhinal stages I-II). The two forms of limbic stages (stages III-IV) were marked by a conspicuous affection of layer Pre-alpha in both transentorhinal region and proper entorhinal cortex. In addition, there was mild involvement of the first Ammon's horn sector. The hallmark of the two isocortical stages (stages V-VI) was the destruction of virtually all isocortical association areas. The investigation showed that recognition of the six stages required qualitative evaluation of only a few key preparations.

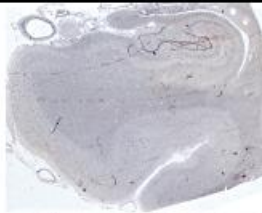
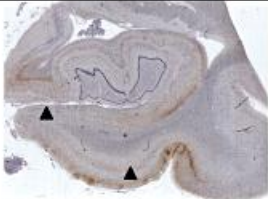
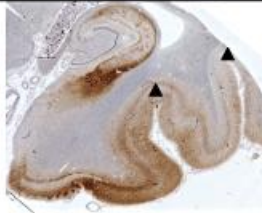
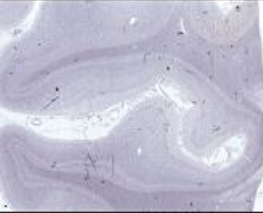
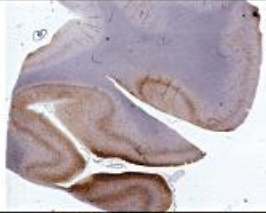
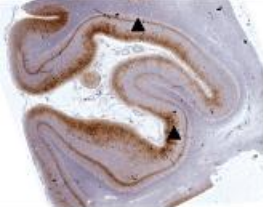
Les marqueurs pathologiques de la maladie d'Alzheimer sont présents avant les symptômes. Les DNF suivent une progression régulière et peuvent servir à établir des stages de la maladie

- Les Dégénérescences NeuroFibrillaires (DNF) progressent de façon presque immuable
 - du cortex temporal interne (cortex entorhinal, hippocampe)
 - vers les zones associatives temporales, puis les carrefours,
 - avant de gagner les zones frontales
 - et n'intéressant que très tard les zones primaires et les régions sous-corticales
 - C'est lorsque les DNF atteignent les zone primaires que la maladie d'Alzheimer est déclarée
 - Selon Braak, la dégénérescence récapitule dans le sens inversé le processus de myélinisation du cortex cérébral (maturation)
- Les dépôts amyloïdes envahissent progressivement l'ensemble du cortex associatif, de façon non systématisée
- (les stages de Braak ont été confirmées par André Delacourte à Lille avec des méthodes neurochimiques, mesurant les protéines tau et les peptides A β)

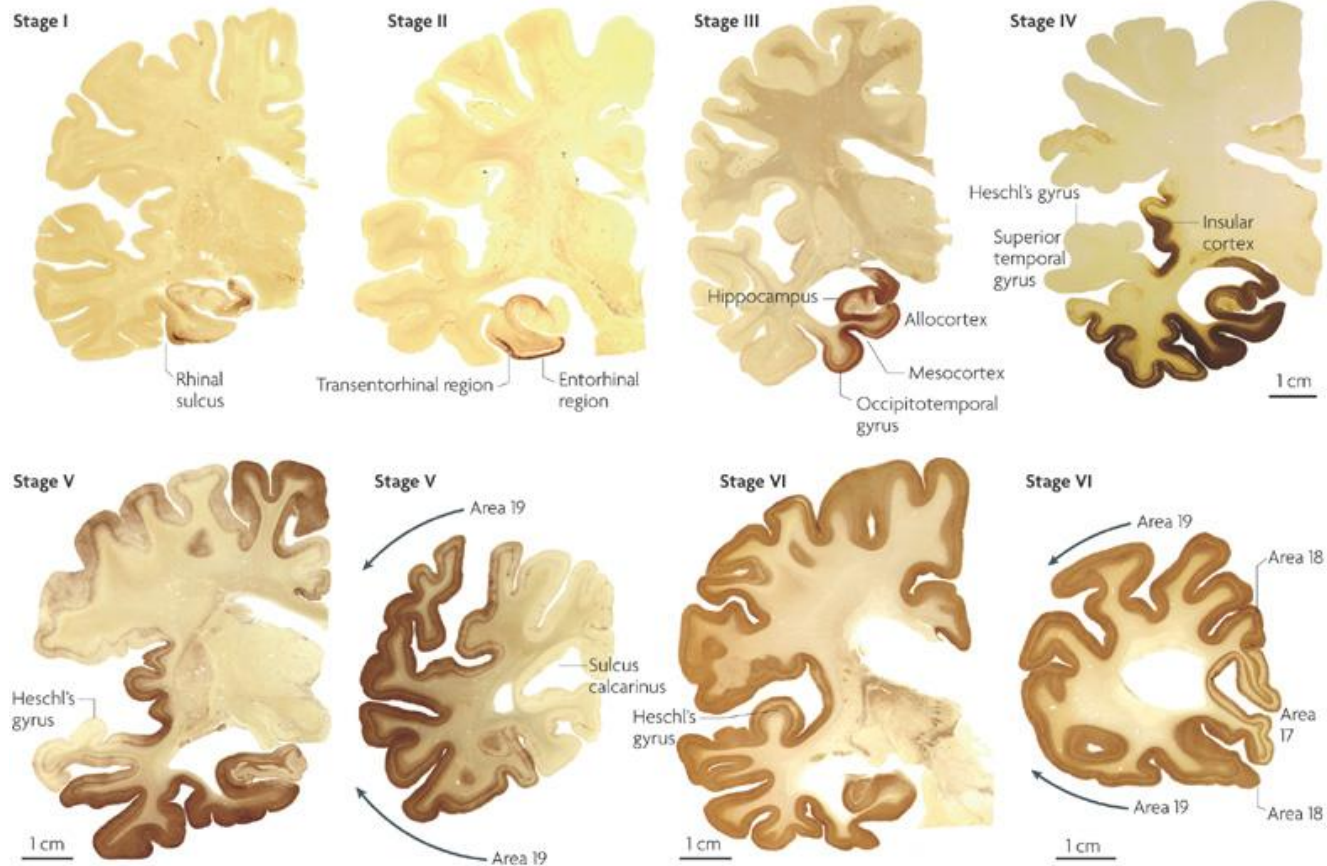
Nelson PT, Braak H, Markesbery WR. Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009 Jan; 68(1): 1–14.



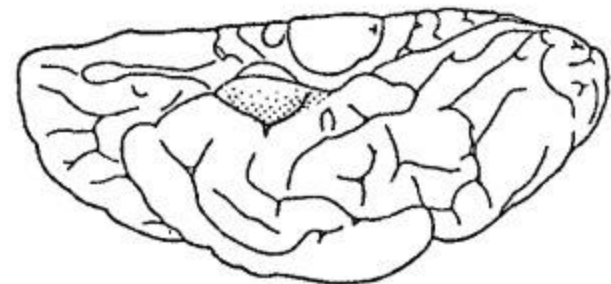
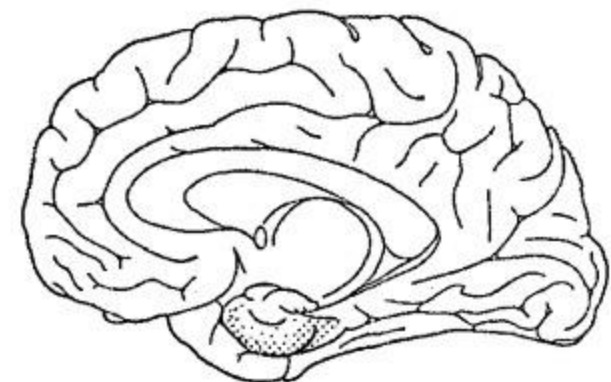
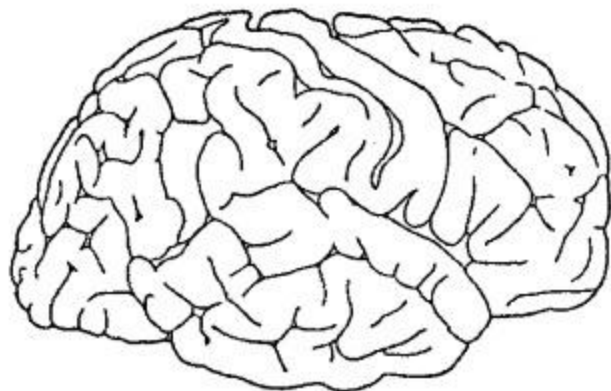
(A) The epidemiology of Alzheimer disease (AD) and the duration of the disease process predict that many persons with appreciable AD pathology die before the onset of dementia. Assuming a 10-year preclinical stage, approximately as many individuals would have significant AD pathology without the clinical disease as would manifest the disease during life. The epidemiological data represent an average of 6 large studies, as summarized previously (16). (B) Empirical data confirm the prediction that many individuals who die of other causes show appreciable AD-type pathology. Empirical data are from 3,928 cases in the indicated age ranges (25). Note that Braak Stages III/IV correspond to National Institute on Aging–Reagan Institute “intermediate likelihood” for the diagnosis of AD (46).

Block 1 Occipital cortex	Block 2 Temporal cortex	Block 3 Hippocampus anterior	Block 4 Hippocampus posterior
Braak stage I			
			
			
		Braak stage IV	
		Braak stage V	
	Braak stage VI		

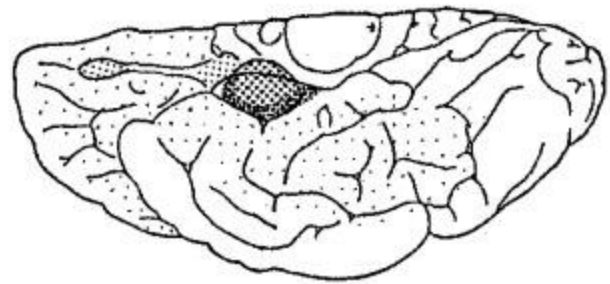
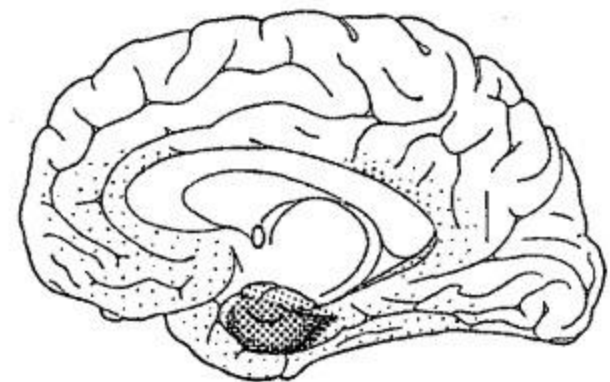
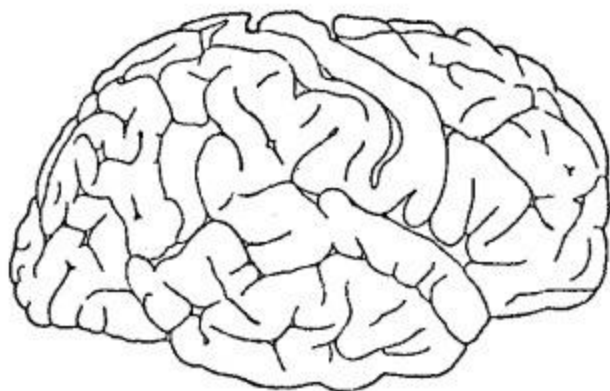
Brain Pathol. 2008 Oct; 18(4): 484–496.



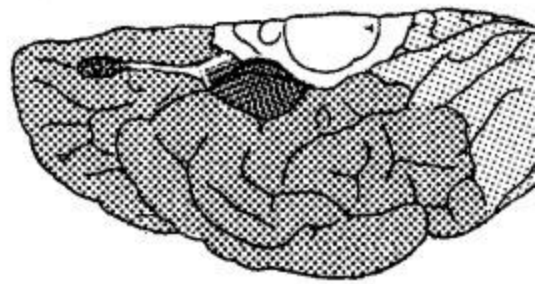
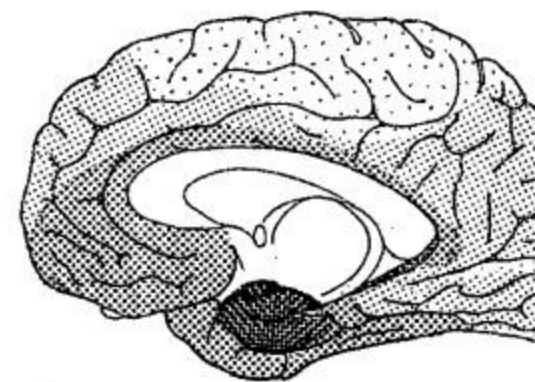
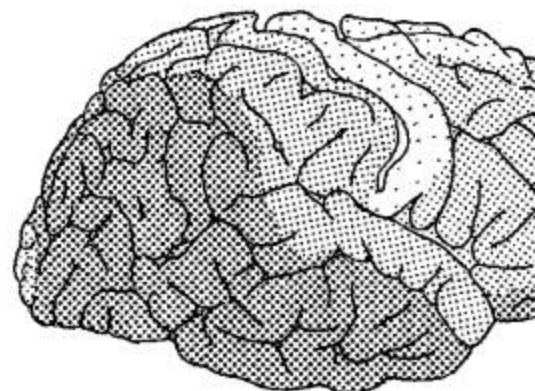
transentorhinal
I - II

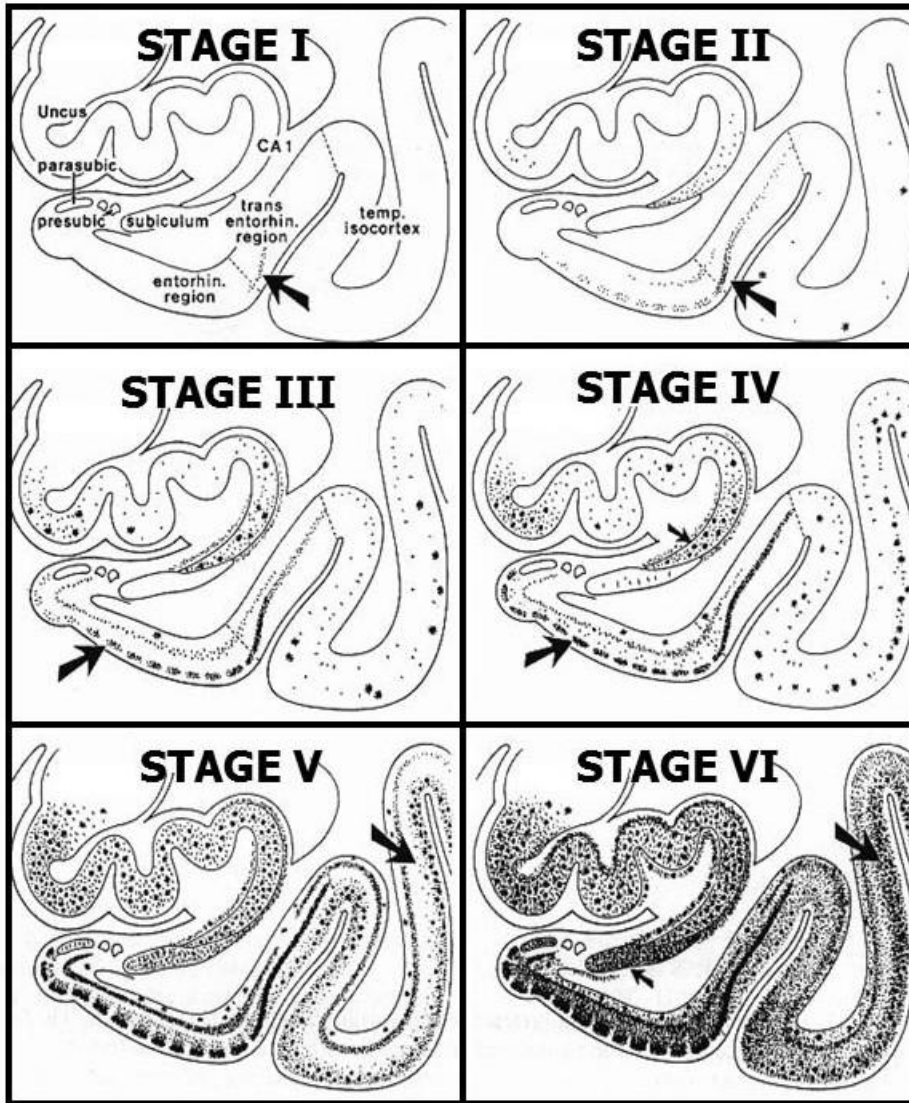


limbic
III - IV



isocortical
V - VI





Braak stages in Parkinson's disease

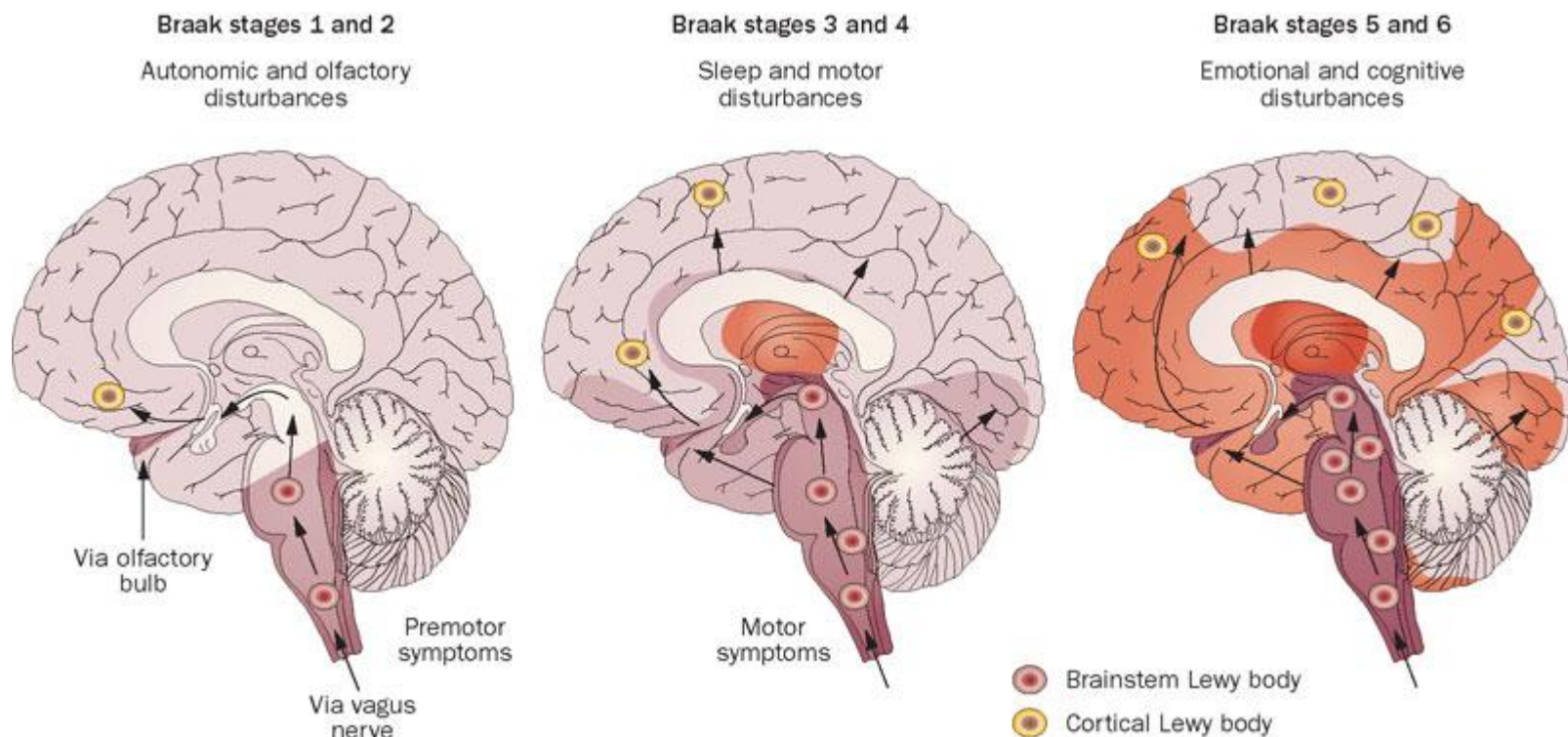
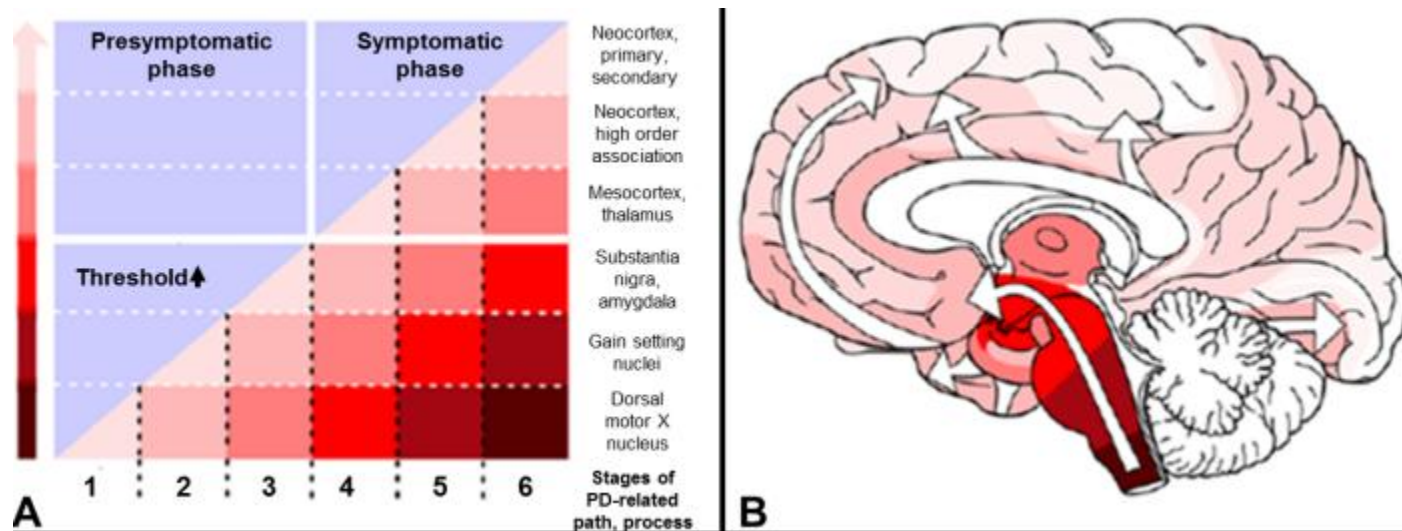


FIGURE 1 | The Braak staging system of Parkinson disease, showing the initiation sites in the olfactory bulb and the medulla oblongata, through to the later infiltration of Lewy pathology into cortical regions.

From the following article: Olfactory dysfunction in Parkinson disease. Richard L. Doty
Nature ReviewsNeurology 8, 329-339 (June 2012)

Braak staging in PD



(a)

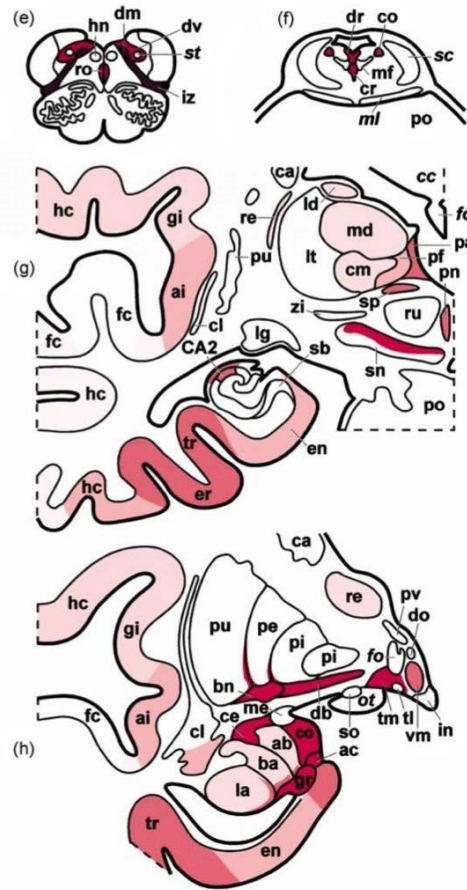
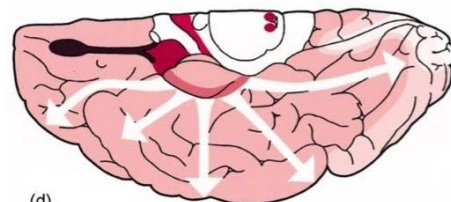
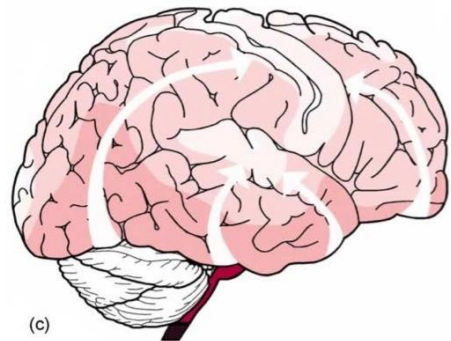
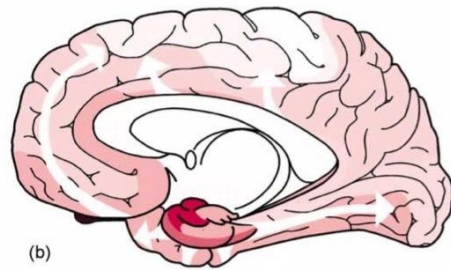


Image shows the progression of PD-related intraneuronal pathology. The depth of colour correlate with the density of Lewy pathology. The white arrow indicates the gradual involvement of related structures. Relevant abbr; dm, dorsal motor nucleus of the glossopharyngeal and vagal nerves; co, coeruleus–subcoeruleus complex; sn, substantia nigra; mc, anteromedial temporal mesocortex; fc, first order sensory association areas, premotor areas, as well as primary sensory and motor fields; hc, high order sensory association areas and prefrontal fields.

Image obtained from Heiko Braak et al.
Staging of brain pathology related to sporadic
Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*.
2003; 24:197-211.

De 1992 à aujourd'hui...

- Avancées de la génétique et de la biologie moléculaire
- Remaniements conceptuels et nouvelles hypothèses physiopathologiques
- Un regard « transversal » sur les maladies neurodégénératives (des protéinopathies?)
- Mais très peu de progrès en thérapeutique humaine, en dépit d'un nombre important de molécules candidates arrivées en clinique...

Avancées de la génétique et de la biologie moléculaire

- Avancées de la génétique
- Synucléine et corps de Lewy
- BAPtistes et TAUistes
- Les maladies neurodégénératives – des protéinopathies?
- Des maladies à prions?
- Un rôle pour la glie?
- Les mitochondries et le stress oxydatif

Avancées de la génétique - maladie de Parkinson

- 10 à 25 % de cas familiaux
- mutation du gène SNCA ou PARK 1 (4q21) codant pour l'**α-synucléine** observée en 1997 dans des cas de Parkinson à transmission autosomique dominante
 - En 1997 on montre la présence d' agrégats immunoréactifs pour l'α-synucléine dans les corps de Lewy
 - EN 1998 on montre au microscope électronique que les corps de Lewy et les neurites de Lewy sont constitués de filaments d'α-synucléine
- formes à début précoce, familiales à transmission autosomique récessive, mais aussi sporadiques, fréquemment associées à une mutation d'un autre gène codant pour une protéine appelée **parkine (PARK 2)** (6q25.2-27); elles se caractérisent anatomiquement par l'absence de corps de Lewy
- D'autres gènes sont impliqués dans des formes familiales autosomiques dominantes (PARK 3, 4, 5 et 8), notamment PARK5 (4p14) codant pour UCH-L1 impliqué dans la voie de l'ubiquitine de dégradation des protéines, ou des formes autosomiques récessives (PARK 6 et 7)
- En 2009, le gène codant pour **Microtubule-associated protein tau (MAPT)** est identifié comme un facteur de risque important pour la maladie de Parkinson idiopathique

Bien que l'origine de cette maladie ait été longtemps considérée comme environnementale, l'identification, durant ces 10 dernières années, d'au moins 13 loci et 9 gènes (Parkine, PINK1, DJ-1, ATP13A2, SNCA, UCHL1, LRRK2, GIGYF2 et Omi/HTRA2) impliqués dans des formes rares monogéniques de la maladie de Parkinson, a montré l'importance des facteurs génétiques dans la survenue de ce désordre complexe.

Certains des gènes impliqués dans les formes monogéniques de la maladie de Parkinson, tels que SNCA (Park 1) et LRRK2 (Park8 ou dardarine), sont aussi des facteurs de risque pour les cas sporadiques, les formes plus communes de la maladie.

Méta-analyse d'études d'associations à grande échelle: identification de nouveaux facteurs de risque pour la maladie de Parkinson

Depuis 2007, plusieurs études d'association à grande échelle menées chez des cas parkinsoniens et des témoins appariés, d'origines géographiques diverses, ont permis d'identifier au moins 6 régions chromosomiques contenant les gènes **MAPT**, **SNCA**, **HLA-DRB5**, **BST1**, **GAK** et **LRRK2**.

Parmi elles, cinq études d'association indépendantes ont été réalisées aux Etats-Unis et en Europe, portant sur un total de 5333 patients parkinsoniens et 12 019 témoins et couvrant quelque 7,7 millions de variants génétiques.

L'ensemble des nombreuses données issues de ces études à large échelle ont fait l'objet d'une analyse combinée (méta-analyse). Les régions génomiques les plus significativement associées à la maladie de Parkinson ont été par ailleurs retrouvées dans une population indépendante de 7053 patients parkinsoniens et 9564 témoins, ce qui valide les données de la méta-analyse.

Ces travaux, fruit d'une collaboration internationale entre les Etats-Unis, le Royaume-Uni, l'Allemagne, la France, les Pays-Bas, l'Islande, ont été menés **en France par Alexis Brice** (Université Pierre et Marie Curie-Paris, CNRS UMR 7225, INSERM UMR_S975, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Paris, France), Maria Martínez (Unité mixte Inserm 1043, Toulouse).

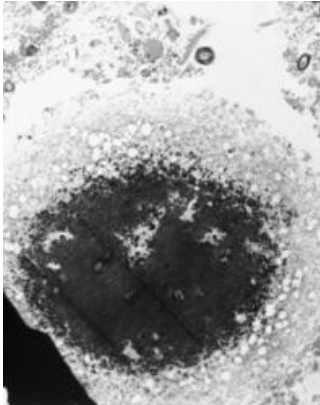
Ils ont abouti à l'identification de 5 nouvelles régions chromosomiques (**ACMSD**, **STK39**, **MCCC1/LAMP3**, **SYT11** et **CCDC62/HIP1R**), en plus de la confirmation des 6 régions génomiques déjà connues.

Les variants des gènes MAPT (Microtubule-associated protein tau) et SNCA (Park1, α -synucléine) expliquent à eux seuls, près de 30% du risque de survenue de la maladie de Parkinson.

Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors

PARK loci	Gene	Map position	Forms of PD	Mutations	Susceptibility variants
PD-associated loci and genes with conclusive evidence					
PARK1/PARK4	SNCA	4q21	EOPD AD and sporadic	A30P, E46K, A53T, Genomic duplications/triplications	Promotor Rep1, 5' and 3' variants ↑ risk for PD
PARK8	LRRK2	12q12	LOPD AD and sporadic	>40 missense variants, >7 of them pathogenic, including the common G2019S	G2385R, R1628P ↑ risk for PD in Asian populations
PARK2	Parkin	6q25–q27	Juvenile and EOPD AR and sporadic	>100 mutations (point mutations, exonic rearrangements)	Promoter polymorphisms ↑ risk for PD; heterozygous mutations may ↑ risk for LOPD
PARK6	PINK1	1p35–p36	ARPD	>40 point mutations, rare large deletions	Heterozygous mutations may ↑ risk for LOPD
PARK7	DJ-1	1p36	EOPD AR	>10 point mutations and large deletions	Heterozygous mutations may ↑ risk for LOPD
PARK9	ATP13A2	1p36	Juvenile AR Kufor–Rakeb syndrome and EOPD	>5 point mutations	Heterozygous variants ↑ risk for PD
PD-associated loci and genes with unknown relevance					
PARK3	Unknown	2p13	LOPD AD	Not identified	SPR variants may ↑ risk for PD
PARK5	UCHL1	4p14	LOPD AD	One mutation in a single PD sibling pair	S18Y variant ↓ risk for PD
PARK10	Unknown	1p32	Unclear	Not identified	ELAVL4, UPS24, RFN11 variants may ↑ risk for PD
PARK11?	GIGYF2	2q36–q37	LOPD AD	Seven missense variants	None
PARK13	Omi/HTRA2	2p13	Unclear	Two missense variants	Regulatory variants may contribute to risk for PD
PARK14?	PLA2G6	22q13.1	Juvenile AR levodopa-responsive dystonia-parkinsonism	Two missense mutations	Not investigated
PARK15?	FBXO7	22q12–q13	EO AR parkinsonian-pyramidal syndrome	Three point mutations	Not investigated
PARK12	Unknown	Xq	Unclear	Not identified	Unknown
PD-associated genes proposed by candidate gene approach					
Not assigned	SCA2	12q24.1	Unclear, dominant for SCA2	Low-range interrupted CAG expansions in SCA2	Not investigated
Not assigned	GBA	1q21	Unclear, recessive for GD		Heterozygous GD-associated mutations ↑ risk for PD

Remaniement conceptuel: la maladie de Parkinson – une synucléopathie?



Injectée en petites quantités dans le cerveau d'animaux, la forme « malade » de la protéine α -synucléine (140 AA) déclenche la neurodégénérescence associée à la maladie de Parkinson.

L' α -synucléine est naturellement présente chez les sujets sains, dans les terminaisons présynaptiques des neurones et dans la glie, mais pas sous sa forme agrégée.

Elle était déjà soupçonnée de jouer un rôle important dans la maladie de Parkinson pour deux raisons : 1- On la retrouve en grande quantité, sous sa forme agrégée, dans les amas protéiques typiques de la pathologie (les corps de Lewy). 2- Dans les formes familiales de la maladie, le gène muté est celui codant pour cette protéine.

Par ailleurs, plusieurs études ont montré que l' α -synucléine agrégée est toxique pour les neurones, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*.

A. Recasens et al., Lewy Body extracts from Parkinson's Disease Brains trigger α -Synuclein Pathology and Neurodegeneration in Mice and Monkeys. *Ann Neurol*, édition en ligne du 16 novembre 2013

Avancées de la génétique - Maladie d'Alzheimer

- Formes familiales précoces à transmission autosomique dominante (rares, < 1%)
Entre 1991 et 1995, trois gènes majeurs identifiés, liés à la production du peptide A β :
 - PSEN 1 (69%) chromosome 14
 - APP (13% mutation, 7% duplication) chromosome 21
 - PSEN 2 (2%) chromosome 1
- Formes à début tardif (familiales et sporadiques)
 - Apolipoprotéine E, chromosome 19; l'allèle E4, présent dans 15% de la population générale et chez 35%-40% des malades, est un facteur de risque génétique (gène de susceptibilité); le risque relatif est de 2 à 3 en cas de copie unique, de 12 à 15 en cas de copie double
 - Toutefois cela n'est pas vérifié pour toutes les populations. Par exemple, chez certaines populations nigérianes, il n'y a aucune relation entre la présence de l'APOE ϵ 4 et l'incidence ou l'âge de déclenchement de la maladie d'Alzheimer.

Avancées de la génétique – maladie d'Alzheimer/2

Après 2009, de nombreux autres gènes de susceptibilité ou protecteurs ont été identifiés : **GWAS (genome-wide association study)**

- Une mutation très rare du gène TREM2 augmente, dans à peu près les mêmes proportions que celle de l'APOE, le risque de contracter la maladie d'Alzheimer. (Guerreiro et al., 2013). La protéine codée par ce gène, TREM2 (« triggering receptor expressed on myeloid cells 2 ») est une protéine membranaire des cellules de la microglie qui interviendrait dans l'élimination des neurones nécrosés par apoptose.
- Une mutation protectrice rare, la mutation A673T dans le gène APP, a été découverte par deCode Genetics en Islande; elle ralentit la production de beta-amyloïde (Jonsson et al., 2012).
- BIN 1, gène codant pour la « nucleocytoplasmic adaptor protein, » avec une fonction antitumorale
- CLU, gène de la clusterine
- PICALM gène codant la protéine PICALM (phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein) qui contribue au système immunitaire
- CR1, gène codant pour le récepteur 1 du composant 3b/4b du complément
- D'autres gènes : MS4A, CD2AP, EPHA1, ABCA7, SORL1...

Pour une description complète voir <http://www.nia.nih.gov/alzheimers/publication/2012-2013-alzheimers-disease-progress-report/genetics-alzheimers-disease>

BAPtistes et TAUistes

Les symptômes cliniques de la démence de type Alzheimer sont précédés par une dégénérescence des neurones qui affecte d'abord la région de l'hippocampe et gagne progressivement d'autres régions du cerveau.

Outre les symptômes cliniques et l'atrophie progressive du cerveau, les deux grands marqueurs neurobiologiques utilisés (dans le LCR ou post mortem) pour établir le diagnostic de la maladie sont les amas de protéines bêta-amyloïdes (ou « plaques séniles »), et ceux de protéine tau anormale formant ce qu'on appelle des enchevêtrements neurofibrillaires (on parle aussi de « pathologie tau », en anglais NFT ou neurofibrillary tangles).

Cependant, on peut observer ces marqueurs chez de sujets jeunes ou âgés asymptomatiques, et ils sont quasiment constants chez les centenaires.

Les études génétiques suggèrent un rôle central de la substance amyloïde... mais c'est plus compliqué que ça...

BAPtistes et TAUistes

Pendant une bonne décennie (toutes les années 1990), la recherche sur l'Alzheimer a été dominée par ce qu'on a appelé **l'hypothèse amyloïde**.

L'accumulation anormale de la protéine bêta-amyloïde, sous forme de plaque amyloïde ou d'oligomères, est, dans cette hypothèse, considérée comme le mécanisme principal à l'origine de l'Alzheimer. Par conséquent, la majorité des médicaments et des vaccins expérimentaux visent les plaques amyloïdes.

Dans les années 1990 on a appelé « BAPtistes » (pour « Beta-Amyloid Peptide », en anglais) les chercheurs dont les travaux s'appuient sur cette hypothèse.

L'opposition principale aux BAPtistes a été de la part des « TAUistes », c'est-à-dire ceux qui pensent plutôt que l'Alzheimer se développe suite à l'apparition des dégénérescences neurofibrillaires, sur la base d'une meilleure corrélation avec la progression clinique de la maladie.

La protéine Tau (*tubule-associated unit* – mais aussi dernière lettre de l'alphabet hébraïque) a été découverte en 1975 dans l'équipe de Kirschner; en 1986 on a découvert qu'elle est la composante majeure des dégénérescences neurofibrillaires (voir Grundke Iqbal et al, et les revues de Iqbal sur le sujet).

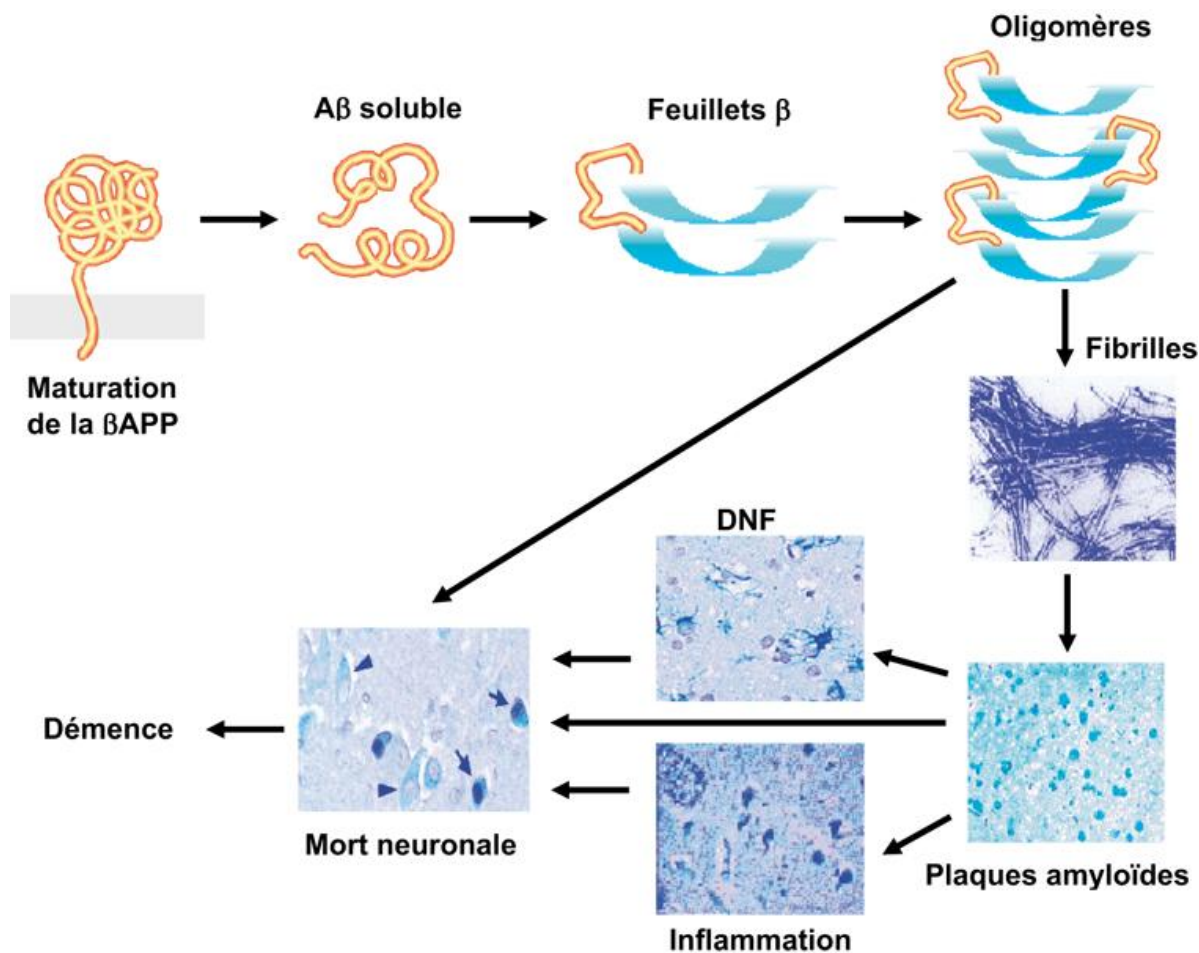
Alzheimer - hypothèse β -amyloïde

- 1892-1907: hystopathologie décrite par Blocq et Marinesco (1892), Redlich (1898), Alzheimer (1907), Perusini (1909)
- 1920-1940: plaques amyloïdes et dépôts périvasculaires reliés au déficit fonctionnel (Divry 1927; Scholtz 1938)
- 1970-1986: isolation (Nikaido et al 1971), composition en AA (Allsop et al 1983, Roher et al 1986, Selkoe et al 1986) et séquences N-terminales de l'A β amyloïde périvasculaire (Glenner & Wong 1984) et des plaques parenchymateuses (Masters et al 1985)
- 1984 Glenner et Wong montrent que les plaques séniles résultent de l'agrégation d'un peptide de 39-42 AA
- 1987-88: clonage du gène du précurseur de la protéine amyloïde APP; localisation sur le chromosome 21; A β identifié comme produit protéolytique (Kang et al 1987, Tanzi et al 1987,1988; Goldgaber et al 1987; Robakis et al 1987; Kitaguchi et al 1988; Ponte et al 1988)
- 1989-1999: toxicité de A β sur cellules en culture (Whitson et al 1989; Yankner et al 1989) par l'intermédiaire de processus oxydatifs (Behl et al 1992, 1994; Dyrks et al 1992; Butterfield et al 1994) et métaux (Bush et al 1994, Schubert & Chevion 1995, Huang et al 1999, Cherny et al 1999)
- 1990-1992: des mutations en proximité des sites des β secretases sont associés à la maladie – support à l'hypothèse d'un rôle centrale de la A β (Levy et al 1990, Chartier-Harlin 1991, Goate et al 1991, Murrell et al 1991, Citron et al 1992, Hendriks et al 1992)
- 1992 Hardy découvre des mutations du gène codant pour APP
- 1992 revue de J. Hardy et G. Higgins, Alzheimer's disease – the amyloid cascade hypothesis. Science 296;184-185, malheureusement fondée en partie sur des données animales truquées

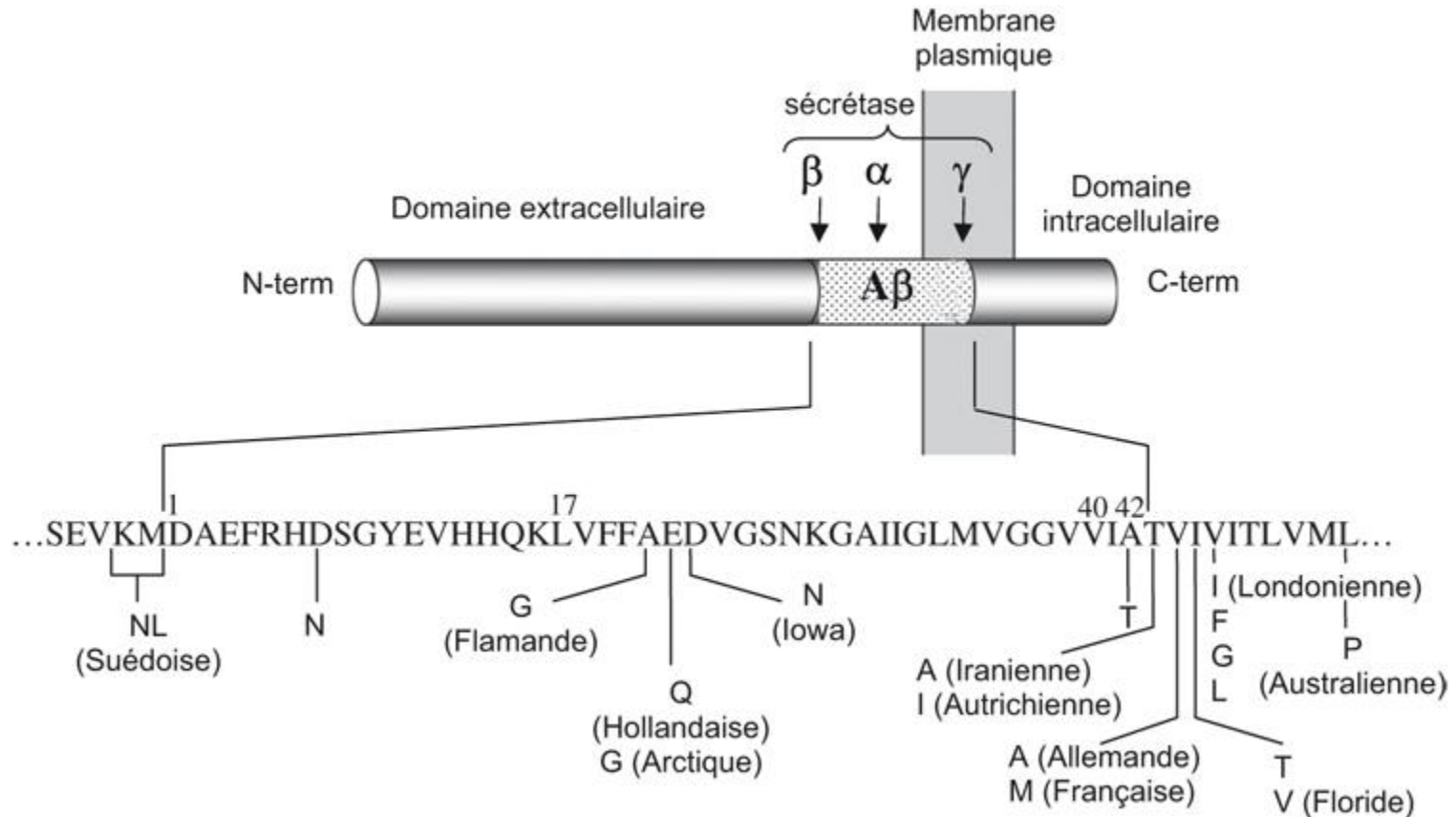
Alzheimer - hypothèse β -amyloïde - 2

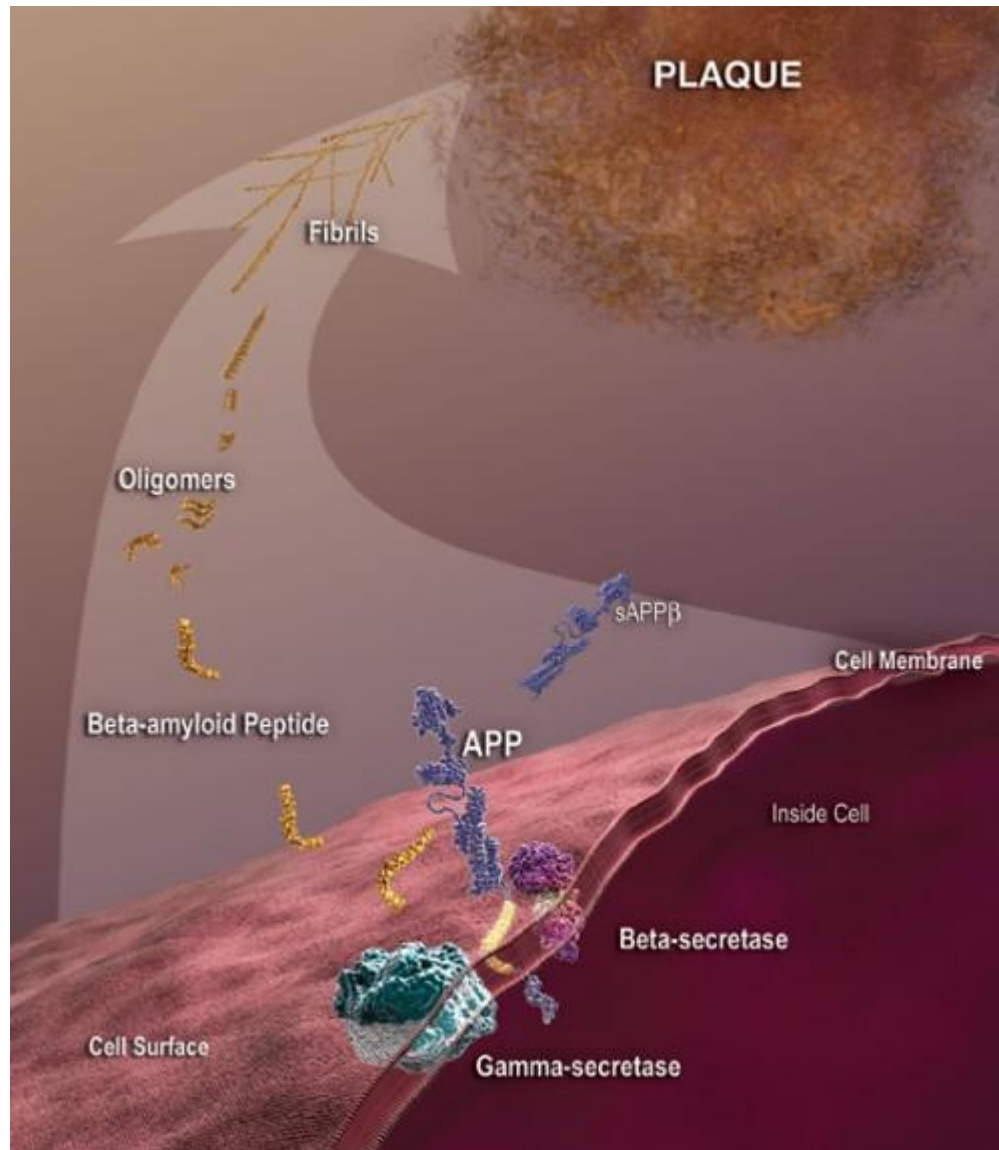
- 1992-1993: $A\beta$ et p3 identifiés comme produits protéolytiques de APP (Seubert et al 1992, 1993; Esch et al 1990; Gold et al 1991; Haass et al 1992, 1993; Schoji et al 1992, Busciglio et al 1993)
- 1992-1993: protéine Apo-E identifiée comme interagissant avec $A\beta$ (Wisniewski & Frangione 1992; Strittmatter et al 1993) et **allèles Apo-E identifiés comme facteurs** de risque pour les formes sporadiques de la maladie (Corder et al 1993)
- 1991-1997: modèles souris transgéniques $A\beta$ (Quon et al 1991; Borchelt et al 1997; Sturchler-Pierrat 1997; Games et al 1995; Hsiao et al 1996)
- **1995-2000: identification des présénilines** comme composantes importantes des voies amyloïdogéniques (Levy-Lahad 1995, Borchelt et al 1996, Sherrington et al 1995; Rogaev et al 1995; Scheuner et al 1996), probablement comme γ secretases (Ray et al 1999; Capell et al 2000; Kimberly et al 2000; Jacobsen et al 1999; Octave et al 2000; De Strooper et al 1998, 1999; Wolfe et al 1999; Steiner et al 1999)
- 1998-1999: identification des α secretases (Buxbaum et al 1998; Lammich et al 1999)
- 1999-2000: élucidation des principales voies métaboliques de $A\beta$ (Iwata et al 2000; Qiu et al 1999; Vekrellis et al 2000)
- **2000: l'« immunisation » avec $A\beta$ améliore l'élimination de $A\beta$** (Schenk et al 1999)
- 1999-2000: identification des β secretases (Vassar et al 1999; Yan et al 1999; Sinha et al 1999; Lin et al 2000; Hussain et al 1999)

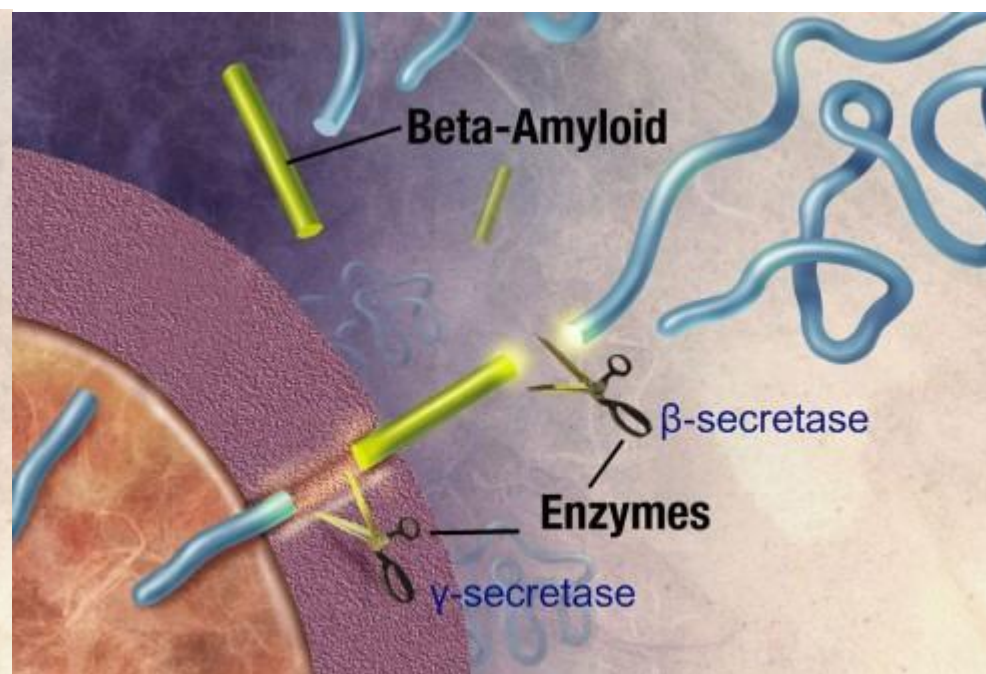
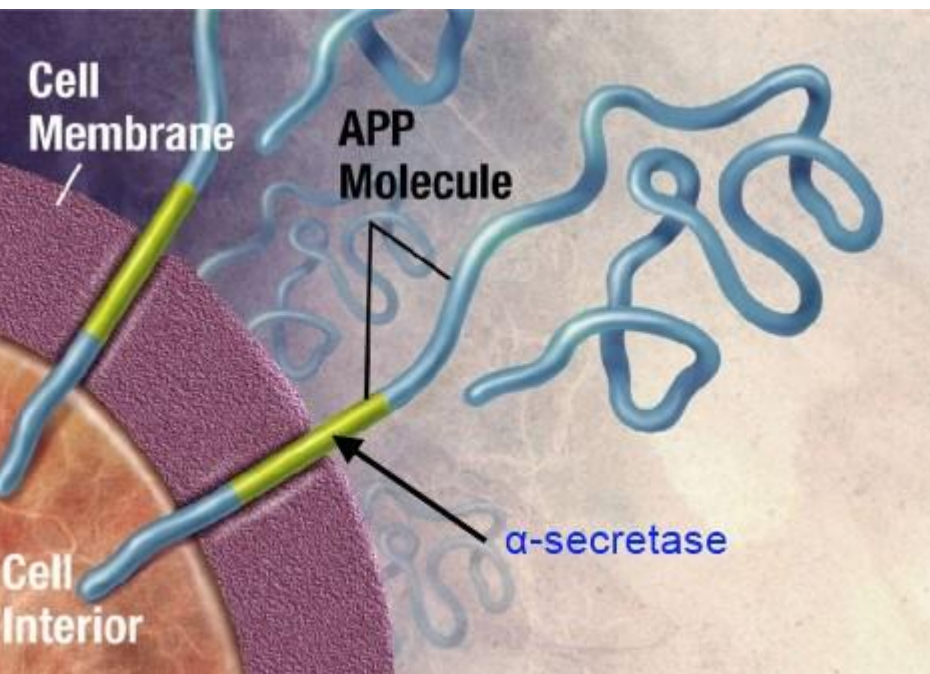
Hypothèse cascade amyloïde



Le précurseur du peptide β -amyloïde (β APP) est une protéine transmembranaire de 695 à 770 acides aminés. Le peptide A β résulte de l'action combinée de deux activités protéolytiques distinctes, la β -sécrétase et la γ -sécrétase, qui libèrent respectivement les extrémités N- et C-terminales du peptide







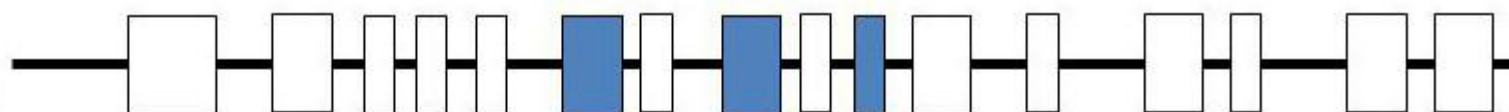
D'autre part, une coupure alternative intervient au milieu de la séquence A β par une activité α -sécrétase qui est responsable de la voie de maturation dite « non amyloïdogénique ». Non seulement cette coupure prévient la production de peptide A β mais aussi libère un fragment sécrété appelé sAPP α qui est trophique et neuroprotecteur.

Les TAUistes

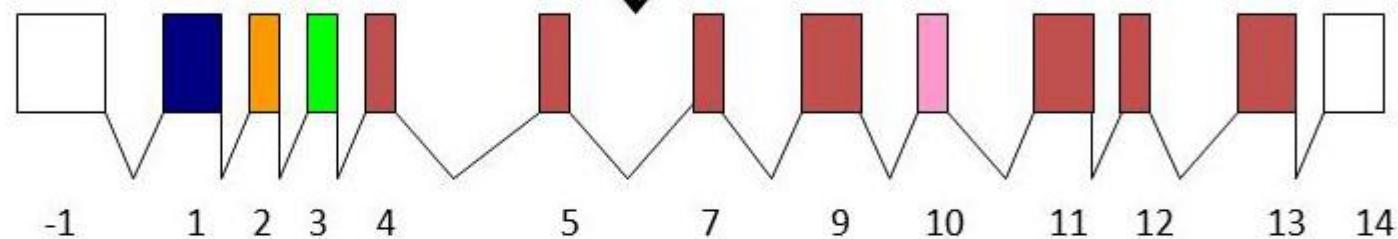
- Les TAUistes se sont focalisés sur l'hypothèse d'un rôle étiopathogénétique de Tau
- les dégénérescences fibrillaires sont mieux corrélées avec l'évolution de la maladie – stades de Braak
- Les dépôts amyloïdes ne précèdent pas les DNF dans l'Alzheimer sporadique
- l'hyperphosphorylation de Tau est-elle à l'origine de la maladie?
- Mais les données génétiques sur les mutations de APP et présénilines (1992-1995) ont focalisé l'attention sur l'hypothèse amyloïde...
- Jusqu'à la découverte en 1998 de la première mutation du gène Tau en FTDP-17... et la découverte de nombreuses tauopathies...
- La plupart des maladies neurodégénératives associées à une démence présentent une dégénérescence neurofibrillaire
- La dégénérescence neurofibrillaire seule semble capable d'induire une démence

16 exons: -1 1 2 3 4 4a 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

Human *MAPT* gene
chromosome 17q21



Transcription



Alternative splicing

Tau isoforms

Amino acids

2N/4R



441

2N/3R



410

1N/4R



412

1N/3R



381

0N/4R



383

0N/3R

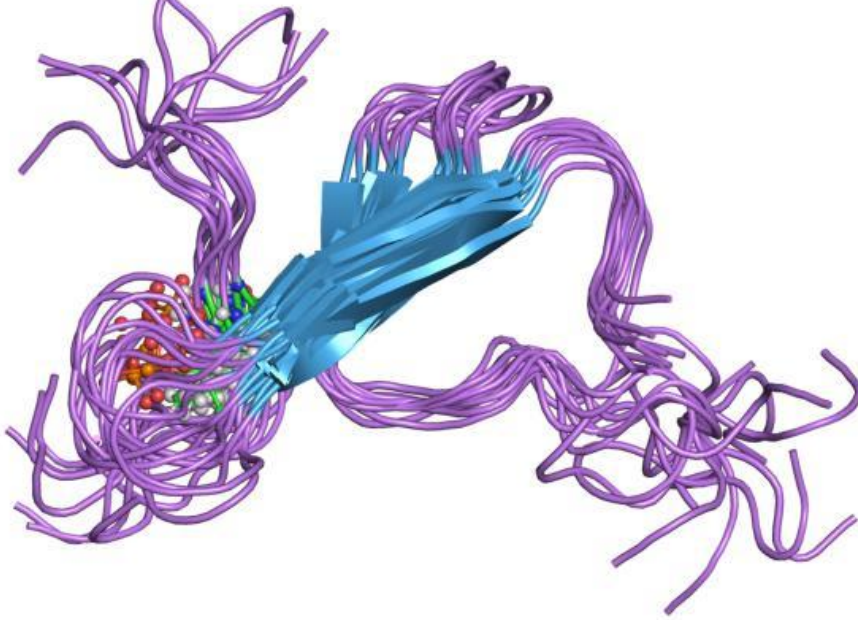


352

Tauopathies

Tau proteins (6 isoforms) are Microtubule associated Proteins (MAP) that are abundant in CNS neurons , at very low levels in CNS astrocytes and oligodendrocytes. Tau proteins interact with tubulin to stabilize microtubules and promote tubulin assembly into microtubules. Tau has two ways of controlling microtubule stability: isoforms and phosphorylation. Tau proteins are the product of alternative splicing from a single gene MAPT (microtubule-associated protein tau) located on chromosome 17. They were discovered in 1975 in Marc Kirschner's laboratory at Princeton University.

When misfolded, this otherwise very soluble protein can form extremely insoluble aggregates that are seen in a number of neurodegenerative disorders.



Alzheimer's disease (NFT)

Progressive supranuclear palsy

Corticobasal degeneration

Argyrophilic grain disease

Pick's disease

Frontotemporal dementia

Guam Parkinson dementia
complex

Huntington's disease

Les maladies neurodégénératives: des protéinopathies?

90 % des maladies neurodégénératives sont caractérisées par une altération de 3 protéines :

- **Tau** (Démences Fronto-Temporales/Paralysie Supranucléaire Progressive/Dégénérescence Cortico-Basale et Maladie d'Alzheimer)
- **Alpha-synucléine** (Maladie de Parkinson/ Démence à corps de Lewy/Atrophie Multi-Systémique et Maladie d'Alzheimer)
- **Beta-amyloïde** (Maladie d'Alzheimer)

...mais il y aussi l'ubiquitine (dans la maladie de Parkinson), la huntingtine (dans la maladie de Huntington)...

De nombreux chercheurs considèrent aujourd'hui les maladies neurodégénératives comme des protéinopathies

Mais A β et les DNF sont les causes ou les produits de la maladie?

Parkinson's Disease – the Debate on the Clinical Phenomenology, Aetiology, Pathology and Pathogenesis

Peter Jenner^{a,*}, Huw R. Morris^b, Trevor W. Robbins^c, Michel Goedert^d, John Hardy^e, Yoav Ben-Shlomo^f, Paul Bolam^g, David Burn^h, John V. Hindleⁱ and David Brooks^j
For The Parkinson's UK Discussion Group

^aNeurodegenerative Diseases Research Group, Institute of Pharmaceutical Sciences, School of Biomedical Sciences, King's College, London, UK

^bMRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Cardiff University School of Medicine, Cardiff, UK

^cBehavioural and Clinical Neuroscience Institute and Department of Psychology, University of Cambridge, Cambridge, UK

^dMRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK

^eDepartment of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology, London, UK

^fFaculty of Medicine and Dentistry, School of Social and Community Medicine, University of Bristol, Bristol, UK

^gMRC Anatomical Neuropharmacology Unit, Oxford, UK

^hInstitute for Ageing and Health, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

ⁱSchool of Medical Sciences, University of Bangor, Bangor, UK

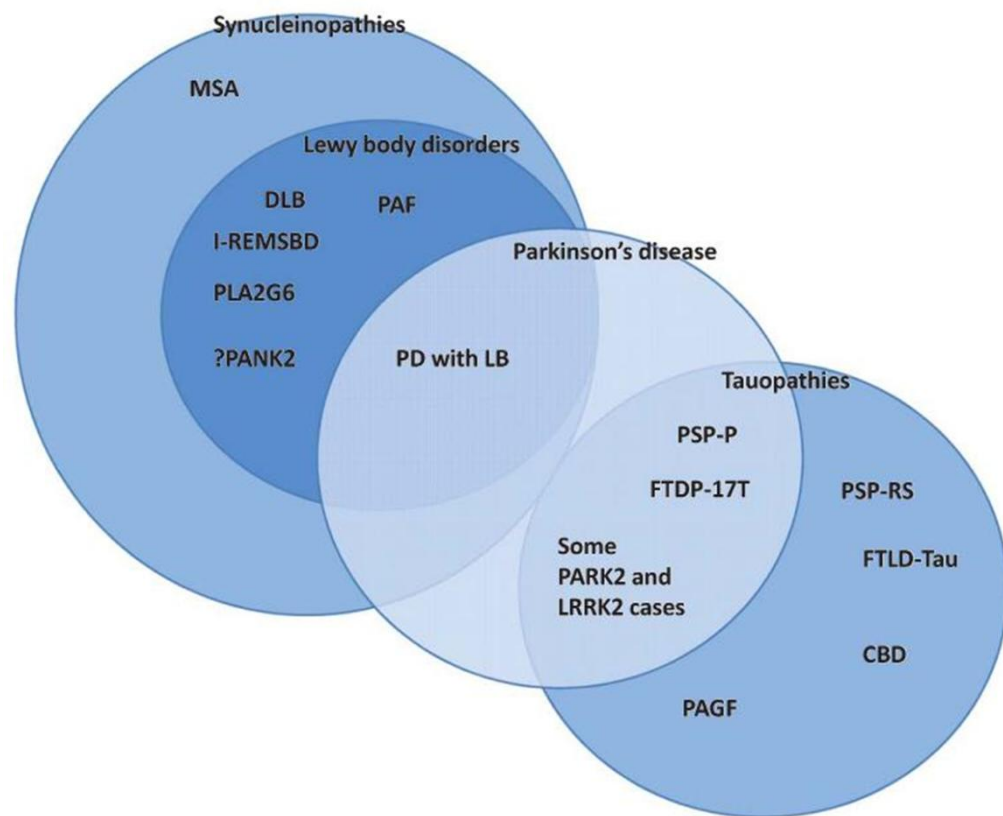
^jFaculty of Medicine, Centre for Neuroscience, Division of Experimental Medicine, Hammersmith Hospital, Imperial College, London, UK

Abstract. The definition of Parkinson's disease (PD) is changing with the expansion of clinical phenomenology and improved understanding of environmental and genetic influences that impact on the pathogenesis of the disease at the cellular and molecular level. This has led to debate and discussion with as yet, no general acceptance of the direction that change should take either at the level of diagnosis or of what should and should not be sheltered under an umbrella of PD. This article is one contribution to this on-going discussion. There are two different themes running through the article – widening the definition of PD/LBD/synucleinopathies and the heterogeneity that exists within PD itself from a clinical, pathological and genetic perspective. The conclusion reached is that in the future, further diagnostic categories will need to be recognized. These are likely to include – Parkinson's syndrome, Parkinson's syndrome likely to be Lewy body PD, clinical PD (defined by QSBB criteria), Lewy body disease (PD, LBD, REM SBD) and synucleinopathies (including LBD, MSA).

Keywords: Parkinson's disease, phenomenology, aetiology, pathology, pathogenesis, synucleinopathies

INTRODUCTION

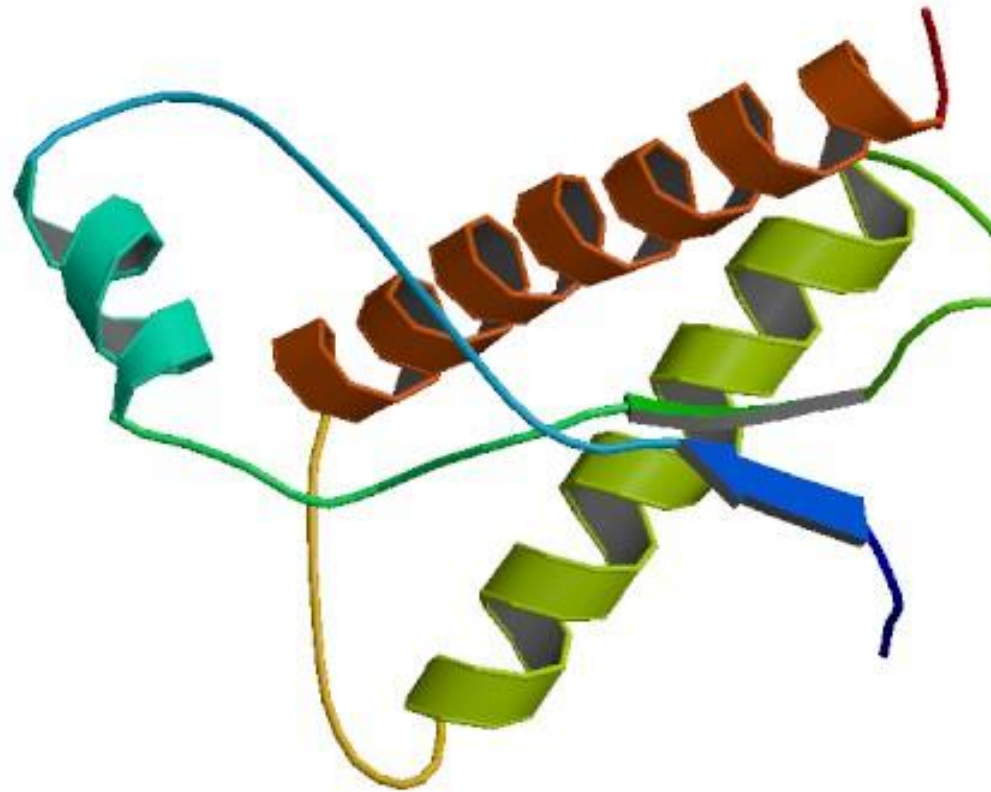
The understanding of what is meant by Parkinson's disease (PD) has altered markedly over the past decade. The original definition by James Parkinson, and as subsequently modified by Jean-Martin Charcot,



*Correspondence to: Professor Peter Jenner, Neurodegenerative Diseases Research Group, Institute of Pharmaceutical Sciences, School of Biomedical Sciences, King's College, London SE1 1UL, UK. E-mail: peter.jenner@kcl.ac.uk

	Disorder	Anatomy	Major clinical feature
Amyloidoses			
A β	Alzheimer disease	Corticolimbic	Dementia
ABri	Familial British dementia	Corticolimbic & cerebellar	Dementia & ataxia
PrP	Creutzfeldt-Jakob disease	Cortical & basal ganglia	Dementia & movement disorder
	Gerstmann-Straussler-Scheinker	Cortical & Cerebellar	Ataxia & dementia
Tauopathies			
4R	Progressive supranuclear palsy	Basal ganglia & brainstem	Parkinsonism
	Corticobasal degeneration	Cortical & basal ganglia	Focal cortical syndrome & parkinsonism
	Argyrophilic grain disease	Limbic	Amnestic cognitive impairment
3R	Pick's disease	Corticolimbic	Dementia & focal cortical syndromes
3R+4R	Tangle predominant dementia	Limbic	Dementia
	Guam Parkinson dementia complex	Cortex & brainstem	Dementia & parkinsonism
Synucleinopathies			
	Parkinson disease	Brainstem	Parkinsonism
	Dementia with Lewy bodies	Corticolimbic & brainstem	Dementia & parkinsonism
	Multiple system atrophy	Basal ganglia, brainstem & cerebellum	Parkinsonism & ataxia
TDP-43 proteinopathies			
	Amyotrophic lateral sclerosis	Motor neurons	Spasticity & weakness
	Frontotemporal lobar degeneration with	Cortex & basal ganglia	Dementia & focal cortical

Les maladies neurodégénératives – des maladies à prions?



Etapes clés de la descriptions des maladies à prion

- 1732 Première description de la tremblante du mouton
- 1917-1918 : Première description de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.
- 1936 : Première description du syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker.
- 1938 : Démonstration expérimentale du caractère transmissible de la tremblante. Cuillé et Chelle ont injecté à des moutons des homogénats (tissus broyés) de cerveaux de moutons morts de la tremblante.
- 1957 : Première description du kuru par Gajdusek et Zigas.
- 1959 : Hadlow remarque qu'il existe de nombreuses similitudes du point de vue de l'anatomo-pathologie entre la tremblante du mouton et le Kuru. Ces observations le conduisent à émettre l'hypothèse que le kuru pourrait également être causé par un agent infectieux.
- 1966 : Démonstration par le groupe de Gajdusek du caractère transmissible du Kuru au chimpanzé.
- 1967 : Alper ainsi que Pattison réalisent des études d'inactivation (ou destruction) de l'agent infectieux de la tremblante par des rayonnements ionisants.
- 1967 : Griffith propose l'hypothèse de protéine seule (ou de protein only).
- 1968 : Le groupe de Gajdusek montre que la maladie de Creutzfeldt-Jakob est également transmissible.
- 1978 : Première description du CWD
- 1982 : Le groupe de Prusiner réalise une étude systématique portant sur l'inactivation de l'agent de la tremblante après transmission au hamster syrien. Ils montrent que tous les traitements physiques et chimiques détruisant les acides nucléiques sont incapables d'inactiver l'agent infectieux
- 1982 : Le groupe de Prusiner identifie une protéine qui copurifie avec l'agent infectieux. Ils nommèrent cette protéine PrP, abréviation pour l'anglais : Protease Resistant Protein
- 1991 : Le groupe de Prusiner établit que la PrP n'est pas une protéine codée par le génome de l'agent infectieux mais par le génome de l'hôte. Ces résultats montrent que chez les individus infectés la PrP normale ou PrP^C, exprimée par l'hôte, est convertie (ou subit un repliement) en PrP anormale ou PrP^{Sc}.
- 1986 : Première description de l'ESB.
- 1986 : Première description de l'IFF.
- 1993 : Développement des premières souris avec le gène Prnp, codant pour la protéine PrP, invalidé. Ces souris qui n'expriment plus la PrP^C ne peuvent plus contracter une maladie à prion après infection expérimentale.
- 1996 : Première description du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Les maladies neurodégénératives – des maladies à prions?

Neurodegenerative Diseases and Prions

Stanley B. Prusiner, M.D.

N Engl J Med 2001; 344:1516-1526

“Twenty years ago, little was known about the causes of neurodegenerative diseases. Now, however, it is clear that they result from abnormalities in the processing of proteins. In each of these diseases, defective processing causes the accumulation of one or more specific neuronal proteins.”

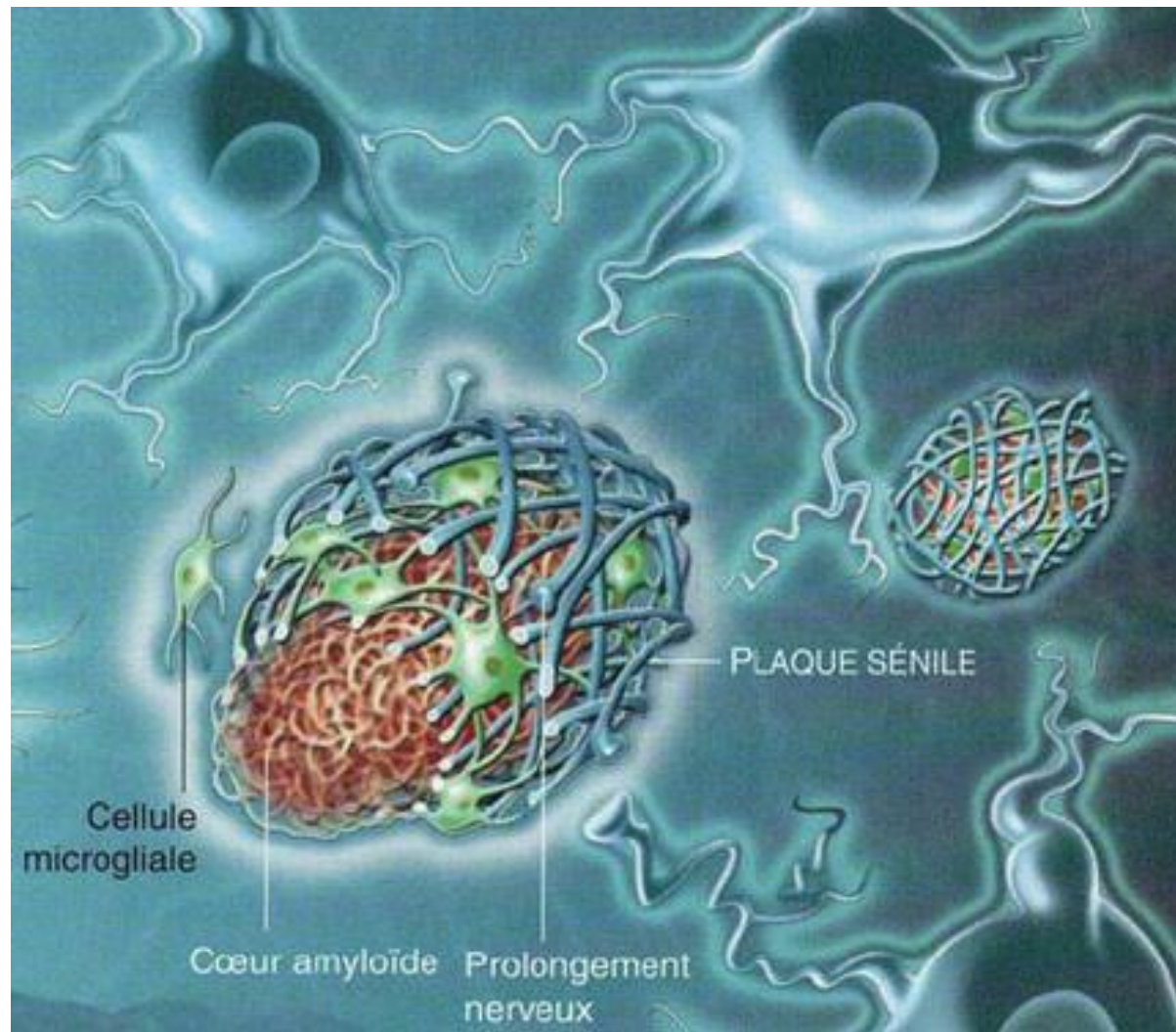
“Virtually all neurodegenerative disorders involve abnormal processing of neuronal proteins. The aberrant mechanism can entail a misfolding of proteins, altered post-translational modification of newly synthesized proteins, abnormal proteolytic cleavage, anomalous gene splicing, improper expression, or diminished clearance of degraded protein. Misprocessed proteins often accumulate because the cellular mechanisms for removing them are ineffective. The particular protein that is improperly processed determines the malfunction of distinct sets of neurons and thus the clinical manifestations of the disease.”

Un rôle pour la glie?

- Une théorie allant à contre-courant des idées reçues, bien que se situant dans le cadre de l'hypothèse amyloïde, a été publiée en 2006 par l'équipe de Serge Rivest (Université de Laval, Quebec).
- Elle part de l'observation que les cellules de défense du cerveau, les microglies, s'accumulent autour des plaques amyloïdes, mais semblent incapables de les éliminer. D'où l'idée généralement admise d'une inflammation subséquente qui finirait par tuer les neurones. La prescription d'anti-inflammatoires aux personnes souffrant d'Alzheimer découle d'ailleurs de cette interprétation du phénomène.
- Or, pour l'équipe de Serge Rivest, les microglies ne font pas partie du problème, mais bien de la solution. Car si les microglies du cerveau peinent à contenir les plaques amyloïdes, celles provenant des cellules souches de la moelle osseuse parviennent à les détruire avec une efficacité bien supérieure.

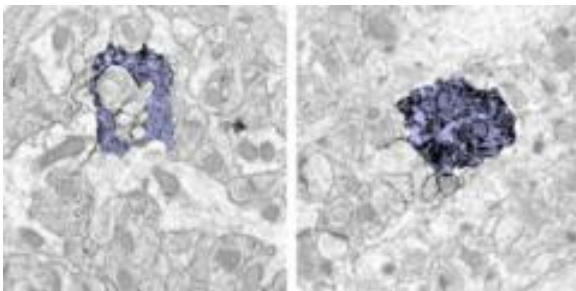
Un rôle pour la glie?

- La raison pour laquelle l'Alzheimer se développe malgré tout n'est pas claire. D'une part, il semble qu'au début de la formation des plaques, le processus par lequel les cellules souches migrent par la circulation sanguine jusqu'au cerveau pour s'y transformer en microglie n'est pas activé. Et plus tard, lorsque les plaques sont abondantes, le processus est actif mais ne suffit plus à les contenir.
- Une nouvelle approche consisterait donc à cesser les anti-inflammatoires qui ne peuvent qu'entraver ce moyen naturel de défense, et à développer des façons de **stimuler davantage le travail des microglies issues de la moelle osseuse**.
- On pourrait le faire par manipulation génétique, en prélevant des cellules souches chez la souris (et dans le futur chez l'humain) et en réinjectant ses propres cellules modifiées à l'animal, qui ne souffrirait de cette manière d'aucun phénomène de rejet.



Society of Neurosciences 2013

Marie-Ève Tremblay, de l'Université de Laval observe une réduction de la phagocytose dans les souris transgéniques APP/PS1



Microglia (purple) in the hippocampus of wild-type mice chomp synapses (uncolored inclusions) heartily (left image), microglia from age-matched APP/PS1 mice much less so (right image). Image courtesy of Marie-Ève Tremblay.

<http://www.alzforum.org/news/conference-coverage/glia-cells-refine-neural-circuits>

Society of Neurosciences 2013

Besides chewing things up—whether synapses, amyloid or other debris—activated microglia also release trophic factors that help build connections.

At SfN, two-photon imaging data on a poster by Akiko Miyamoto and Junichi Nabekura of the National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Japan, showed that microglia are required for dendritic spines to form in the somatosensory cortex of early postnatal mice. Taken together, the data from the Canadian and Japanese groups suggests that microglia not only break down synapses but also help make new ones, adding synapse formation to the list of potential mechanisms that go awry in aging and AD

Dysfonctionnement des mitochondries et maladies neurodégénératives

- Est-ce qu'un défaut mitochondrial peut causer ou contribuer à l'apparition de la maladie de Parkinson?
- Des mutations dans le gène PARK6 (1p36), codant pour la protéine PINK1 (PTEN-induced putative kinase 1), une protéine mitochondriale, sont associées à une augmentation du risque de maladie de Parkinson.

Antioxid Redox Signal. 2011 May 15; 14(10): 1929–1938.

Targeting Mitochondrial Dysfunction: Role for PINK1 and Parkin in Mitochondrial Quality Control

Derek P. Narendra and Richard J. Youle

Abstract

Mitochondria, which convert energy for the cell, accumulate damage with age, and the resulting mitochondrial dysfunction has been linked to the development of degenerative diseases and aging. To curb the accumulation of damaged mitochondria, the cell has elaborated a number of mitochondrial quality control processes. We describe recent work suggesting that Parkin and PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1), two gene products linked to familial forms of parkinsonism, may constitute one of the cell's mitochondrial quality control pathways—identifying impaired mitochondria and selectively trimming them from the mitochondrial network by **mitophagy**. In particular, we discuss the regulation of PINK1 protein expression and Parkin localization by the bioenergetic status of individual mitochondria; the mechanism by which PINK1 recruits Parkin to the outer mitochondrial membrane; and Parkin's promotion of mitophagy through its ubiquitination of outer mitochondrial membrane proteins. This recent work suggests that Parkin and PINK1 may be among the first mammalian proteins identified with a direct role in regulating mitophagy, and implicate a failure of mitophagy in the pathogenesis of Parkinson's disease. Antioxid. Redox Signal. 14, 1929–1938.

Gottschalk WK, Lutz MW, He YT, Saunders AM, Burns DK, et al.
The Broad Impact of TOM40 on Neurodegenerative Diseases in Aging.
J Parkinsons Dis Alzheimer Dis. 2014;1(1): 12

Mitochondrial dysfunction is an important factor in the pathogenesis of age-related diseases, including neurodegenerative diseases like Alzheimer's and Parkinson's spectrum disorders. A polymorphism in Translocase of the Outer Mitochondrial Membrane – 40 kD (TOMM40) is associated with risk and age-of onset of late-onset AD, and is the only nuclear- encoded gene identified in genetic studies to date that presumably contributes to LOAD-related mitochondria dysfunction.

In this review, we describe the TOM40-mediated mitochondrial protein import mechanism, and discuss the evidence linking TOM40 with Alzheimer's (AD) and Parkinson's (PD) diseases.

All but 36 of the >~1,500 mitochondrial proteins are encoded by the nucleus and are synthesized on cytoplasmic ribosomes, and most of these are imported into mitochondria through the TOM complex, of which TOM40 is the central pore, mediating communication between the cytoplasm and the mitochondrial interior. APP enters and obstructs the TOM40 pore, inhibiting import of OXPHOS-related proteins and disrupting the mitochondrial redox balance. Other pathogenic proteins, such as A β and alpha-synuclein, readily pass through the pore and cause toxic effects by directly inhibiting mitochondrial enzymes. Healthy mitochondria normally import and degrade the PD-related protein Pink1, but Pink1 exits mitochondria if the membrane potential collapses and initiates Parkin-mediated mitophagy. Under normal circumstances, this process helps clear dysfunctional mitochondria and contributes to cellular health, but P1.1 mutations associated with PD exit mitochondria with intact membrane potentials, disrupting mitochondrial dynamics, leading to pathology. Thus, TOM40 plays a central role in the mitochondrial dysfunction that underlies age-related neurodegenerative diseases.

Learning about the factors that control TOM40 levels and activity, and how TOM40, specifically, and the TOM complex, generally, interacts with potentially pathogenic proteins, will provide deeper insights to AD and PD pathogenesis, and possibly new targets for preventative and/or therapeutic treatments.

Une réactivation de la différenciation cellulaire?

- Un autre modèle proposé vers la fin des années 2000 fait remonter la cause première de l'Alzheimer à un dérèglement du processus de division cellulaire.
- Il s'agirait donc d'une réactivation tardive d'un processus ayant cours normalement très tôt durant le développement, celui de la différenciation des cellules souches en neurones.
- Mais les neurones matures et bien différenciés au niveau de leurs dendrites et de leur axone ne sont évidemment plus adaptés à la division cellulaire. Par conséquent, la réactivation des processus à l'origine de celle-ci serait fatale aux neurones du cerveau des adultes souffrant d'Alzheimer.

Un dérèglement de la neurogenèse?

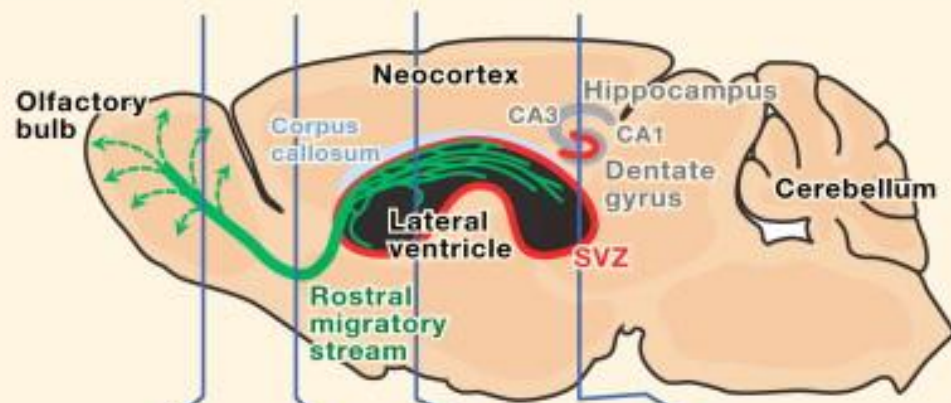
Cell, Volume 132, Issue 4, 22 February 2008, Pages 645–660

Mechanisms and Functional Implications of Adult Neurogenesis

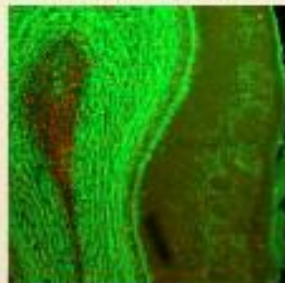
Chunmei Zhao, Wei Deng, Fred H. Gage

Neurogenesis in the brain of adult mammals occurs throughout life, and has been clearly demonstrated at two locations under normal conditions: the subventricular zone (SVZ) of the lateral ventricles and the subgranular zone (SGZ) of the dentate gyrus in the hippocampus. Neurons born in the adult SVZ migrate over a great distance through the rostral migratory stream and become granule neurons and periglomerular neurons in the **olfactory bulb**. Neurons born in the adult SGZ migrate into the granule cell layer of the dentate gyrus and become **dentate granule cells**. Recent studies also showed that newborn neurons in the adult brain integrate into the existing circuitry and receive functional input. (...) Furthermore, these cells may be required for certain forms of brain function involving the olfactory bulb and the hippocampus, which is important for some forms of learning and memory.

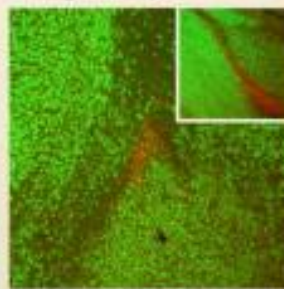
A



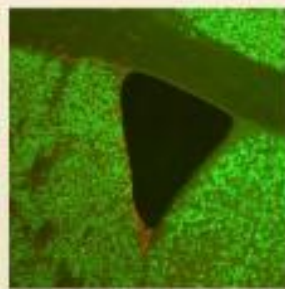
B Olfactory bulb



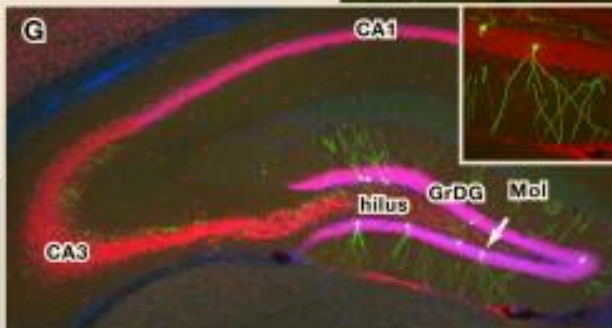
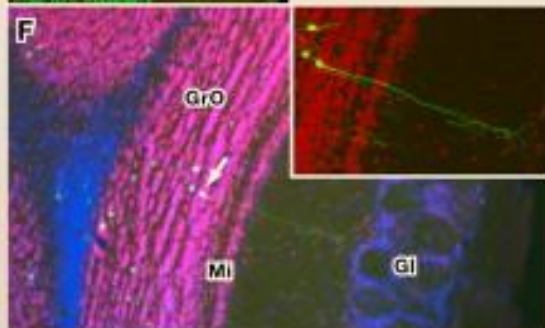
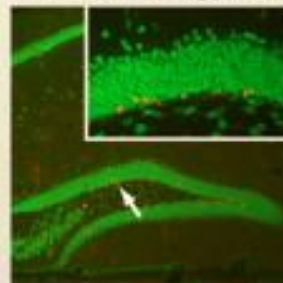
C Rostral migratory stream



D Subventricular zone



E Dentate gyrus



Altérations de la neurogenèse?

Prolifération de cellules immatures et augmentation des marqueurs des cellules immatures observés chez l'homme et/ou dans des modèles animaux de:

- Maladie de Huntington
- Alzheimer

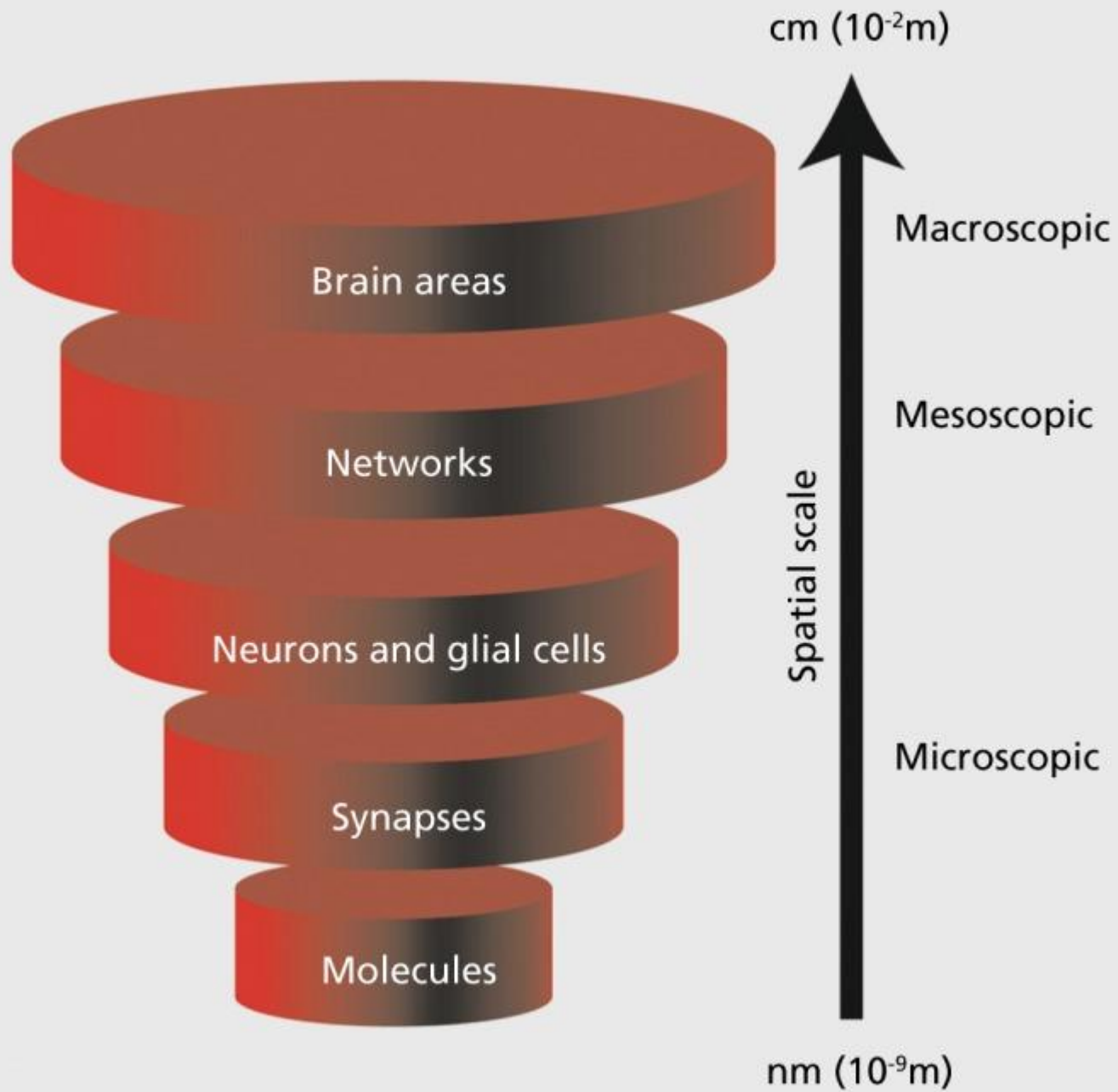
Dysfonction précoce

Une réaction compensatoire?

Rôle des facteurs neurotrophiques et des stéroïdes?

Réduction des cellules immatures dans la maladie de Parkinson

Approches thérapeutiques



Approches thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer

- Patient - approche « holistique »: réduction des facteurs de risque, alimentation, activité physique et intellectuelle, style de vie, soutien familial et psychologique, physiothérapie...
- Régions du cerveau et réseaux impliquées: stimulation cérébrale (électrique / magnétique)
- Neurones: greffes (cellules souche), facteurs de croissance
- Organites intracellulaires : mitochondries
- Synapses: inhibiteurs acétylcholinestérase, antagonistes NMDA...
- Molécules: protéines ou peptides (β -amyloïde, TAU), ciblées par petites molécules ou anticorps

Cibles des principaux développements thérapeutiques

- Déficit cholinergique
- Excitotoxicité du glutamate
- Plaques amyloïdes extracellulaires
- Dégénérescence neurofibrillaire
- Perte neuronale
- Dysfonctionnement des mitochondries
- Stress oxydatif

Déficit cholinergique et maladie d'Alzheimer

- 1974 David Drachman montre les effets négatifs de la scopolamine (anticholinergique) sur la mémoire : **hypothèse cholinergique**
- 1976 David Bowen montre une diminution de l'acétylcholine-transférase dans le cerveau la maladie d'Alzheimer
- **1982 Whitehouse et al montrent une diminution de 75% de neurones cholinergiques dans le cortex et la substantia innominata (noyau basal de Meynert)**
- 1986 Summers publie les premiers résultats cliniques avec la Tacrine, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase qui se révélera hépatotoxique
- Trois inhibiteurs réversibles de l'acétylcholinestérase arriveront sur le marché:
 - **1996 donepezil (Aricept Pfizer)**
 - **1998 rivastigmine (Exelon Novartis)**
 - **2000 galantamine (Reminyl Janssen)**
- Ils potentialisent l'action de l'acétylcholine en empêchant sa dégradation dans la fente synaptique. Ils ont donc une action parasymphomimétique indirecte
- Mais **effets thérapeutiques modestes** sur la cognition, et effets secondaires gênants (nausées et vomissements dus à l'activation muscarinique, augmentation du péristaltisme intestinal conduisant à des diarrhées)
- D'autres molécules agissant sur les récepteurs acétylcholine (agonistes muscariniques...) n'ont pas donné de résultats.

Déficit cholinergique et maladie d'Alzheimer

- Le paradigme de la thérapie de substitution fondé sur l'expérience avec la levodopa n'est pas applicable
- Proablement les lésions ne sont pas aussi sélectives que dans le cas des voies dopaminergiques nigro-striatales
- D'autres neurotransmetteurs sont réduits, comme l'adrénaline, la sérotonine, et des neuropeptides comme la somatostatine
- On a invoqué l'hypothèse d'une dégénération corticale primaire avec dégénérescence axonale rétrograde qui induirait une dégénérescence sous-corticale
- Aussi, l'atrophie du cerveau dans la maladie d'Alzheimer est trop importante pour que une dégénération sélective des neurones cholinergiques puisse être invoquée
- Par ailleurs, des expériences chez le rongeur de lésion du nucleus basalis magnocellularis (équivalent du noyau de Meunert) n'ont pas donné des résultats concluants

Excitotoxicité du glutamate

- Hypothèse d'un hyperfonctionnement et d'une excitotoxicité glutamatergique dans la mort neuronale de la maladie d'Alzheimer
- Développement de la mémantine, un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA (2002)
- Action aussi comme antagoniste non compétitif du récepteur 5HT3 et du récepteur nicotinique
- Synthétisée en 1968 par Ely Lilly, commercialisée sous le nom d'Axura et Akatinol par Merz, de Namenda par Forest, de Ebixa et Abixa par Lundbeck et de Memox par Unipharm.
- Effect modeste symptomatique sur la cognition, l'humeur, le comportement et la capacité d'assumer les activités quotidiennes

Plaques amyloïdes et immunothérapie

- 1997 Beka Solomon montre que des anticorps anti A beta empêchent la formation de fibrilles amyloïdes in vitro.
- 1999 : Dale Schenk, un chercheur américain, présentait dans la revue Nature (400:173-177) des résultats in vivo. En immunisant contre le peptide A beta des souris transgéniques qui le surexpriment, il arrivait à prévenir l'apparition de dépôts chez les animaux jeunes et à limiter et même réduire leur extension chez les individus âgés.
- D'autres essais in vivo chez les rongeurs montrent des effets positifs sur les performances comportementales des animaux transgéniques (Morgan et al Nature 2000, Janus et al Nature 2000)
- En 2000, Elan et Wyeth s'associent pour tester un vaccin antiamyloïde chez l'homme.
- Un premier essai clinique de phase 1 chez l'homme conduit en Angleterre avec un vaccin A β 42 sur 80 patients a montré une bonne tolérance de la vaccination; le quart des patients produisent bien des anticorps.
- Le suivi ultérieur des patients qui ont reçu le vaccin est peu encourageant : même si chez certains patients traités les dépôts amyloïdes intracérébraux sont moins importants, le vaccin n'a pas empêché la progression de la détérioration intellectuelle jusqu'au stade terminal (C Holmes et al. The Lancet, 372 (9634): 216 – 223, 2008).
- Un second essai clinique multicentrique qui prévoyait 375 patients a dû être interrompu en 2002 en raison d'effets indésirables graves (méningoencéphalites), voir Orgogozo et al. Neurology 61:46-54, 2003.
- Probablement une réaction autoimmune. L'analyse de l'étude interrompue ne montre pas d'effet significatif sur les endpoints principaux mais quelques effets sur des Z scores. Voir Gilman et al, Neurology 2005 May 10; 64(9):1553-62.

Un futur pour les vaccins?

Amyloid- β immunisation for Alzheimer's disease

Wysniewsky et Koniesko

The Lancet Neurology 2008

Alzheimer's disease is the main cause of dementia in elderly people and is becoming an ever greater problem as societies worldwide age. Treatments that stop or at least effectively modify disease course do not yet exist. In Alzheimer's disease, the conversion of the amyloid- β peptide ($A\beta$) from a physiological water-soluble monomeric form into neurotoxic oligomeric and fibrillar forms rich in stable β -sheet conformations is an important event. The most toxic forms of $A\beta$ are thought to be oligomers, and dimers might be the smallest neurotoxic species.

Numerous immunological approaches that prevent the conversion of the normal precursor protein into pathological forms or that accelerate clearance are in development. **More than ten new approaches to active and passive immunotherapy are under investigation** in clinical trials with the aim of producing safe methods for immunological therapy and prevention. A delicate balance between immunological clearance of an endogenous protein with acquired toxic properties and the induction of an autoimmune reaction must be found.

Immunisation passive

Eli Lilly's solanezumab and Janssen and Pfizer's bapineuzumab (originally developed by the Dublin-based company Elan), are using monoclonal antibodies that work with the immune system, binding to amyloid- β and helping to clear accumulated amyloid- β peptides in the brain. Both are being tested in phase III trials on thousands of participants with mild-to-moderate Alzheimer's disease .

Discov Med. 2013 May ; 15(84): 319–326

Advances in the Development of Vaccines for Alzheimer's Disease

Doris Lambracht-Washington, Ph.D. and Roger N. Rosenberg, M.D.

Abstract

One of the challenges of our society is to find a treatment or cure for Alzheimer's disease (AD). AD is the leading form of age-related dementia and with the increase of life expectancy worldwide, the social and economic burden from this disease will increase dramatically. It is a progressive and, in regard to clinical scores, a highly variable disease. AD pathogenesis has been associated with the accumulation, aggregation, and deposition of amyloid beta (Abeta) peptides in the brain. Hallmarks of AD are the amyloid plaques consisting of fibrillar Abeta and neurofibrillary tangles which are intracellular fibrils of hyperphosphorylated tau protein that develop later in this disease. The amyloid cascade hypothesis postulates that Abeta deposition is an initial event in the multifactorial pathogenesis and Abeta deposition may precede AD symptoms in some patients by at least 20 years. Amyloid beta therapy with active and passive immunizations against Abeta has a high possibility to be effective in removing Abeta from brain and might thus prevent the downstream pathology. **Since 2000 a number of clinical trials for AD immunotherapy have started, have failed, and are continuing to be pursued.** This article will review these clinical trials and ongoing research in this regard.

	Name/Company	Drugs Used and Binding Characteristics	Clinical Trial Identifier* ClinicalTrials.gov	Patient Group	Outcome
Active Immunization	AN1792, AIP-001 (Elan/Wyeth)	Synthetic Aβ42 peptide with Qs21 as adjuvant	Phase 2 (Sept. 2001–Sept. 2003) NCT00021723	Mild to moderate Alzheimer's disease	6% of patients developed meningoencephalitis due to inflammatory T cell response, terminated in January 2002
	CAD106 (Novartis)	B cell epitope peptide, Aβ1–6, coupled to carrier protein (bacteriophage coat protein)	Phase 2 (Mar. 2010–Dec. 2012) NCT01097096	Alzheimer's disease	Phase I safety/tolerability, immunological and clinical study completed, continued
	ACC001 (Pfizer)	B cell epitope peptide, Aβ1–6, coupled to carrier protein, Qs21 as adjuvant	Phase 2 (May 2007–Jan. 2013) NCT00479557	Mild to moderate Alzheimer's disease	Phase I safety/tolerability, immunological and clinical study completed, continued
	Affitope AD02 (Affiriis AG)	Peptide mimicking the B cell epitope peptide, Aβ1–6, with no sequence similarities	Phase 2 (Sept. 2010–Mar. 2014) NCT01117818	Early Alzheimer's disease	Phase I safety/tolerability, immunological and clinical study completed, continued
Passive Immunization	Bapineuzemab (3D6) (Pfizer)	AAB-001, ELN115727 humanized monoclonal IgG1 anti-Aβ42 antibody (Aβ1–5), binds fibrillar Aβ and plaques	Phase 3 (Dec. 2009–Nov. 2012) NCT00996918	Alzheimer's disease	Slight differences for CSF Tau but not for CSF Aβ between treatment and placebo groups, vasogenic edema limits its clinical applicability, terminated
	Solanezumab (m266) (Eli Lilly and Company)	LY2062430, humanized monoclonal IgG1 anti-Aβ42 antibody (Aβ13–28), binds soluble Aβ	Phase 3 (May 2009–Apr. 2012) NCT00905372	Alzheimer's disease	In patients with mild Alzheimer's disease slowing of cognitive decline compared with placebo, p value = ns, continued
	Crenezumab (Genentech)	MABT5102A, humanized monoclonal IgG4 antibody against Aβ42 (Aβ12–23)	Phase 2 (Apr. 2011–Jun. 2014) NCT01343966	Mild to moderate Alzheimer's disease	Phase I safety/tolerability, immunological and clinical study completed, continued
	Gantenerumab (Hoffmann-La Roche)	Fully human monoclonal IgG1 antibody against Aβ42 (Aβ3–11 and Aβ19–28), does not bind soluble	Phase 3 (Nov. 2010–Sept. 2016) NCT01224106	Prodromal Alzheimer's disease	Capable of reducing cerebral β-amyloid burden, ability to slow disease uncertain, no

Inhibiteurs des secretases

“Following the hypothesis of preventing aggregates, β -secretase and γ -secretase inhibitors have also been used therapeutically, but with mixed results due to inhibition of other vital pathways, for example, the Notch pathway.

Although the main goal is to block the production of $A\beta$, γ -secretase inhibitors also block the proteolytic processing and function of Notch, which is essential for brain morphogenesis, making γ -secretase a worthwhile but difficult target for intervention.

In sum, the therapeutic outcome of current $A\beta$ -related trials is rather discouraging .”

Mondragon Rodrigues et al, Int J Alz Dis 2012

Failure of semagestat, Lilly's gamma secretase inhibitor

- INDIANAPOLIS, Aug 17, 2010 /PRNewswire via COMTEX News Network/ -- Eli Lilly and Company (NYSE: LLY) will halt development of semagacestat, a gamma secretase inhibitor being studied as a potential treatment for Alzheimer's disease, because preliminary results from two ongoing long-term Phase III studies showed it did not slow disease progression and was associated with worsening of clinical measures of cognition and the ability to perform activities of daily living.
- The company's decision does not affect the ongoing clinical trials of solanezumab, Lilly's other compound in Phase III trials as a potential Alzheimer's treatment. While both drugs focus on amyloid-beta proteins, which are believed to play a critical role in Alzheimer's disease, they have different mechanisms of action. Lilly also has two other compounds in earlier stages of clinical development; those studies are not affected by today's announcement.
- In two pivotal Phase III trials, semagacestat was compared with placebo in more than 2,600 patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Lilly has now reviewed data from a pre-planned interim analysis of semagacestat studies. This interim analysis showed that, as expected, cognition and the ability to complete activities of daily living of placebo-treated patients worsened. However, by these same measures, patients treated with semagacestat worsened to a statistically significantly greater degree than those treated with placebo. In addition, data showed semagacestat is associated with an increased risk of skin cancer compared with those who received placebo.

Déclin de l'hypothèse amyloïde

« Yesterday [18 sept 2013], the National Institutes of Health (NIH) announced that it is giving \$33 million to a study that researchers hope will either revive the amyloid hypothesis, or put it to bed. »

<http://news.sciencemag.org/brain-behavior/2013/09/nihs-33-million-alzheimers-gamble>

- aducanumab (formerly B1B037), a monoclonal antibody developed by Biogen, apparently showed promising results in a phase 2 B study in prodromal or mild AD (presented march 2015 at the International Conference on Alzheimer's and Parkinson's diseases in Nice)
- 137 pts evaluated at 26 w, 89 at 1 y
- Improvement in amyloid imaging and composite efficacy score
- The company plans to go directly into phase III
- aducanumab is a human recombinant monoclonal antibody that selectively binds aggregated forms of β -amyloid, including soluble oligomers and insoluble fibrils, but does not bind β -amyloid monomers,
- <http://www.medscape.com/viewarticle/841856>

Dégénérescence neurofibrillaire

- Après les nombreuses déceptions des thérapies ciblant $A\beta$, plusieurs équipes et compagnies pharmaceutiques développent des traitements visant l'hyperphosphorylation de Tau, ciblant ses kinases et phosphatases, ou bien développant des produits empêchant l'agrégation de Tau.
- Mais les approches suivies jusqu'à ce jour n'ont pas donné de résultats concluants.
- D'autres équipes développent des vaccins, dont le premier est déjà testé chez l'homme sous le nom de ADvac1 (voir Kontsekova et al. Alz Res Ther 2014)

Neurobiol Aging. 2015 Mar;36(3):1316-32. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.11.022. Epub 2014 Dec 30.

Tau immunization: a cautionary tale?

Mably AJ, Kanmert D, Mc Donald JM, Liu W1, Caldarone BJ, Lemere CA, O'Nuallain B, Kosik KS, Walsh DM.

The amyloid β ($A\beta$)-protein and microtubule-associated protein, tau, are the major components of the amyloid plaques and neurofibrillary tangles that typify Alzheimer's disease (AD) pathology. As such both $A\beta$ and tau have long been proposed as therapeutic targets.

Immunotherapy, particularly targeting $A\beta$, is currently the most advanced clinical strategy for treating AD. However, several $A\beta$ -directed clinical trials have failed, and there is concern that targeting this protein may not be useful. In contrast, there is a growing optimism that tau immunotherapy may prove more efficacious. Here, for the first time, we studied the effects of chronic administration of an anti-tau monoclonal antibody (5E2) in amyloid precursor protein transgenic mice. For our animal model, we chose the J20 mouse line because prior studies had shown that the cognitive deficits in these mice require expression of tau. Despite the fact that 5E2 was present and active in the brains of immunized mice and that this antibody appeared to engage with extracellular tau, 5E2-treatment did not recover age-dependent spatial reference memory deficits. These results indicate that the memory impairment evident in J20 mice is unlikely to be mediated by a form of extracellular tau recognized by 5E2. **In addition to the lack of positive effect of anti-tau immunotherapy, we also documented a significant increase in mortality among J20 mice that received 5E2.** Because both the J20 mice used here and tau transgenic mice used in prior tau immunotherapy trials are imperfect models of AD our results recommend extensive preclinical testing of anti-tau antibody-based therapies using multiple mouse models and a variety of different anti-tau antibodies

Harnessing the immune system for treatment and detection of tau pathology.

Congdon EE, Krishnaswamy S, Sigurdsson EM.

The tau protein is an attractive target for therapy and diagnosis. We started a tau immunotherapy program about 13 years ago and have since demonstrated that active and passive immunotherapies diminish tau pathology and improve function, including cognition, in different mouse models. These findings have been confirmed and extended by several groups. We routinely detect neuronal, and to a lesser extent microglial, antibody uptake correlating with tau pathology. Antibodies bind tau aggregates in the endosomal/lysosomal system, enhancing clearance presumably by promoting their disassembly. Extracellular clearance has recently been shown by others, using antibodies that apparently are not internalized. As most pathological tau is neuronal, **intracellular targeting** may be more efficacious. However, **extracellular tau may be more accessible to antibodies**, with tau-antibody complexes a target for microglial phagocytosis. The extent of involvement of each pathway may depend on numerous factors including antibody properties, degree of pathology, and experimental model. On the imaging front, multiple tau ligands derived from β -sheet dyes have been developed by several groups, some with promising results in clinical PET tests. Postmortem analysis should clarify their tau specificity, as in theory and based on histological staining, those are likely to have some affinity for various amyloids. We are developing antibody-derived tau probes that should be more specific, and have in mouse models shown in vivo detection and binding to pathological tau after peripheral injection. These are exciting times for research on tau therapies and diagnostic agents that hopefully can be applied to humans in the near future.

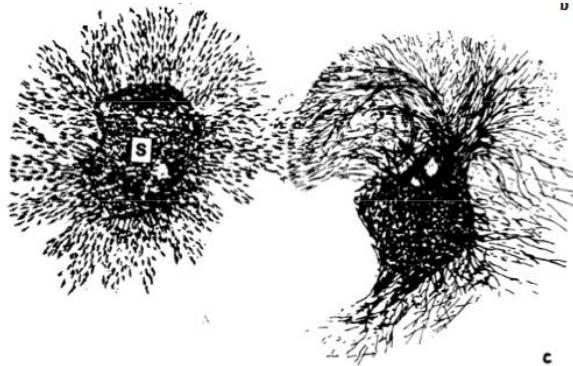
Les facteurs neurotrophiques

Victor Hamburger (1900-2001) première hypothèse neurotrophique dans les années 1930-40

Rita Levi Montalcini (1909-2012) montre l'effet neurotrophique d'un facteur sécrété par la cible en 1950

le NGF est synthétisé en 1960 –

Prix Nobel en 1986 de Rita avec Stanley Cohen



Hamburger, V. and Levi-Montalcini, R. (1949) J. Exp. Zool. 1949, 111: 457-502.

Levi-Montalcini R, Hamburger V: Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. J Exp Zool 1951, 116:321-361.

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1986/levi-montalcini-lecture.html

- A "trophic factor" can be generally defined as any molecule that supports the survival of cells.
- Nerve growth factors are polypeptides/proteins that regulate the proliferation, survival, migration, and differentiation of cells in the nervous system. Most of the studies have focused on the effect of growth factors on neuronal survival and maintenance, hence, the term "neurotrophic factors."
- By definition, a neurotrophic factor is synthesized by and released from target cells of the neurons. It is bound to specific receptors, then internalized and transported by retrograde axonal transport to the cell soma where multiple survival-promoting effects are initiated. Neurotrophic factors act via 2 different classes of receptors and activation of various signaling pathways in the target cells .
- Neurotrophins (NTs) activate Trks (transmembrane tyrosine kinases) and p75 receptors (mediating apoptosis).

Classification of Neurotrophic Factors, Growth Factors with Neurotrophic Effects

- **Neurotrophin family**
 - Nerve growth factor (NGF)**
 - Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)**
 - Neurotrophins: NT-3, NT-4/5, NT-6**
- Neuropoietic cytokines (neurokines)
 - Ciliary neurotrophic factor family (CNTF)**
 - Leukemia inhibitory factor (LIF) and cholinergic differentiation factor (CDF)
 - Cardiotrophin-1
 - Oncostatin M
 - Growth promoter activity factor
 - Tumor necrosis factor
- Ligands for epidermal growth factor receptor family (p185erbB2, p160erbB3, p180erbB4)
- Neuregulins
 - Neu differentiation factor or heregulin
 - Acetylcholine receptor-inducing activity
 - Glial growth factors (GGF)**
- **Fibroblast growth factors (FGF)**
 - Acidic & basic aFGF & bFGF

Classification of Neurotrophic Factors, Growth Factors with Neurotrophic Effects

- Transforming growth factors:
 - **Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)**
 - Neurturin (homologue of glial cell line-derived neurotrophic factor)
 - Persephin (identical to glial cell line-derived neurotrophic factor and neurturin)
 - Osteogenic protein-1
 - Bone morphogenetic proteins and growth differentiation factors
- **Insulin-like growth factors (Insulin, IGF-1, IGF2)**
- Platelet-derived growth factor
- Hepatocyte growth factor
- Neurotransmitters and neuromodulators
- Serine protease inhibitors: protease nexin-1
- Hedgehog family of inducing proteins
- Proteins involved in synapse formation: agrin, laminin 2, and ARIA (ACh-inducing activity)
- Neuroimmunophilins
- Pigment epithelium-derived factor
- Activity-dependent neurotrophic factors
 - Activity-dependent neuroprotective protein (ADNP)
 - Neuritin (activity-induced neurotrophic factor)
- Angiogenesis growth factor
- Vascular endothelial growth factor
- Cerebral dopamine neurotrophic factor (CDNF) and mesencephalic astrocyte- derived neurotrophic factor (MANF) –a new family of evolutionary conserved neurotrophic factors.

Neurotrophic factor selectivity and possible indications

F. Hefti, 1993

Indication	Neurotrophic factors
Peripheral neuropathies -sensory neurons -sympathetic neurosn -parasympathetic neurons	NGF , BDNF, NT-3, NT-4/5 NGF, bFGF CNTF
ALS – motor neurons	CNTF , BDNF, NT-4/5, IGF-1
Alzheimer's disease Basal forebrain cholinergic neurons Cortical neurons Hippocampal neurons Loc. Ceruleus noradrenergic neurons	NGF , (BDNF, bFGF) BDNF, NT-3, NT-4/5 BDNF, NT-3, NT-4/5 NT-4/5
Parkinson's disease – dopaminergic neurons	BDNF, NT-4/5, TGF- α , EGF, aFGF, bFGF, IGF-1
Huntington's disease	BDNF, NT-3, NT-4/5
Ischemic stroke – striatal, hippocampal, cortical neurons	TGF- β , IGF-1, bFGF
Acute brain injury	TGF- β , IGF-1
Acute spinal cord injury	?
Nervous system tumors – neuroblastoma, glioma cells	NGF, BDNF, NT-3, NT-4/5
Multiple sclerosis - oligodendrocytes	GMF- β , heregulin

Therapeutic indications of neurotrophic factors

Lomko, Drugs news and perspectives, 1993

Neurotrophic factor	Manufacturer	Therapeutic indications	
NGF (nerve growth factor)	Genentech/Synergen/Syntex	Peripheral neuropathies, Alzheimer	
BDNF (brain-derived neurotrophic factor)	Regeneron/Amgen	ALS, Peripheral neuropathies	
NT-3	Regeneron/Amgen	Peripheral neuropathies, Parkinson's disease	
CNTF (ciliary)	Synergen/Syntex/Regeneron	ALS, Parkinson's disease	
IGF-1	Cephalon/Kyowa Hakko/Genentech	ALS, peripheral neuropathies, AIDS	
bFGF (Trofak)	Synergen	Brain injuries	
GDNF (glial-derived neurotrophic factor)	Synergen	Parkinson's disease	
GGF-II	Cambridge Neurosciences	Peripheral neuropathies	

Findings supporting the development of NGF for the treatment of Alzheimer's disease

F. Hefti, 1993 (modified)

- Alzheimer's disease pathology
 - Decrease of cholinergic function in hippocampus and cortex; loss of presynaptic cholinergic markers; loss of cholinergic cells in basal forebrain providing cholinergic innervation of cortex and hippocampus; surviving neurons continue to express NGF receptors
- Alzheimer's disease pharmacology (acetylcholinesterase inhibitors)
- Role of cholinergic neurons in memory (animal studies)
- Administration of NGF to animals with experimental brain lesions
- Administration of NGF to animals with age-related behavioral deficits

Une première étude de thérapie génique peu encourageante...

- En 2001 une étude chez 8 patients atteint d'Alzheimer précoce ont été traités par implantation de fibroblastes modifiés pour produire du NGF (Tuszinsky et al, *Nat Med* 11(5):551-555, 2005).
- Deux patients ont eu des effets secondaires graves, dont un mortel
- Les 6 autres ont été suivis jusqu'à 22 mois, avec semble-t-il une amélioration de la MMSE et de la captation du fluoro-desoxyglucose au PET scan
- En 2008 publication des autopsies de 4 patients semblait montrer une augmentation des cellules cholinergiques (<http://tuszinskylab.used.edu.gt.php>).

Nat Neurosci. 2002 Nov;5 Suppl:1046-50.

Neurotrophins: from enthusiastic expectations through sobering experiences to rational therapeutic approaches.

Thoenen H, Sendtner M.

Abstract

Despite high enthusiasm, early attempts to develop clinical treatments based on animal research with neurotrophins were not successful. Here we survey clinical trials with neurotrophins, compared with neurotrophic factors of other gene families, and delineate the most likely reasons for their failure. We then suggest improved methods for regulated local supply of NTs to specific populations of neurons and discuss future therapeutic procedures evolving from the more detailed knowledge of the signal transduction pathways activated by neurotrophins via their receptors.

« Great optimism led to very early clinical investigations mainly driven by wishful thinking, undertaken without much information in the hope of « lucky shots ».

Administration strategies for neurotrophic factors

- Subcutaneous or IV administration (PNS)
- Mechanical pump devices for intraventricular infusion (but limited penetration in parenchyma)
- Slow releasing implants of NGF embodied in a biodegradable polymer matrix
- Chemical modification or drug delivery system to pass the bbb
- Cell therapy (cells producing recombinant NGF)
- Gene therapy (delivery vectors or local injection of a nucleic acid construct)
- Production of active fragments
- Production of molecules mimicking the active site of the neurotrophin

Neurotrophic factors that are currently under study for treatment of various disorders

	Neurotrophic factor	Target neurons	Current status
ALS	NGF and BDNF	Motor neurons	Recruiting for Phase 1 and Phase 2 Some Phase 1 complete, ongoing in Phase 1 and Phase 2
Parkinson's disease	GDNF/neurturin	Striatal neurons	Pre-clinical
Huntington's disease	BDNF	Striatal neurons	Ongoing in Phase 1
Alzheimer's disease	NGF and BDNF	Cholinergic neurons, entorhinal neurons	Pre-clinical
Down Syndrome	NGF	Cholinergic neurons	Pre-clinical
Spinal Cord Injury	BDNF and NT-3	Site of injury	Pre-clinical
Obesity	BDNF	Hypothalamus	Pre-clinical
Lysosomal storage disorders	BDNF	Various in CNS	Pre-clinical
Sensory neuropathies	NGF	Sensory and sympathetic neurons	Phase 2 completed
Supranuclear Palsy	GDNF	Various in CNS	Phase 2 completed

Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures

Jeffrey L Cummings, Travis Morstorf and Kate Zhong

Five symptomatic treatments are marketed, with only modest efficacy.
No new treatments have been approved for AD since 2003.

Cholinesterase inhibitors:

- tacrine approved by the US FDA in 1993,
- donepezil in 1996,
- rivastigmine in 1998,
- galantamine in 2001.

NMDA receptor antagonists:

- memantine in 2003 (made available in the US in 2004).

Table 1 Overview of Alzheimer' s disease clinical trials
from clinicaltrials.gov (2014)

Year registered	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Total
2002	0	2	3	5
2003	0	5	7	12
2004	1	9	4	14
2005	4	19	9	32
2006	5	14	6	25
2007	16	22	8	46
2008	25	27	9	61
2009	28	30	14	72
2010	16	24	11	51
2011	15	26	4	45
2012	14	28	8	50
Total	124	206	83	413

Comparison of number of trials of symptomatic cognitive-enhancing agents and of disease-modifying agents in the 2002 through 2012 period.

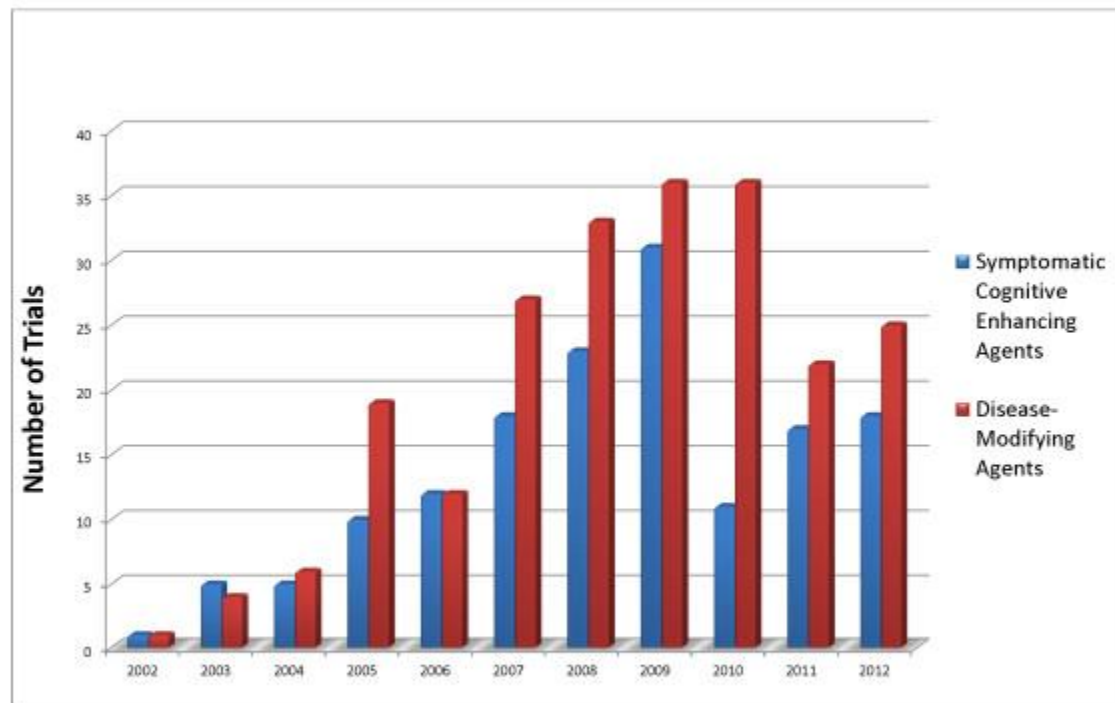


Table 3 Mechanisms of action of drugs currently in Phase 1, Phase 2, and Phase 3 clinical trials (as of February 27, 2014)

Unique compounds per MoA (current pipeline 02–27)	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Total
Symptomatic for cognition	5	10	10	25
Symptomatic for behavior	2	3	4	9
Disease-modifying small molecule (amyloid-related)	4	5	1	10
Disease-modifying small molecule (tau-related)	3	0	1	4
Disease-modifying small molecule (neuroprotector)	2	19	4	25
Disease-modifying Immunotherapy	4	8	3	15
Therapeutic device	2	4	0	6
Stem cells	0	1	0	1
Total	22	50	23	95

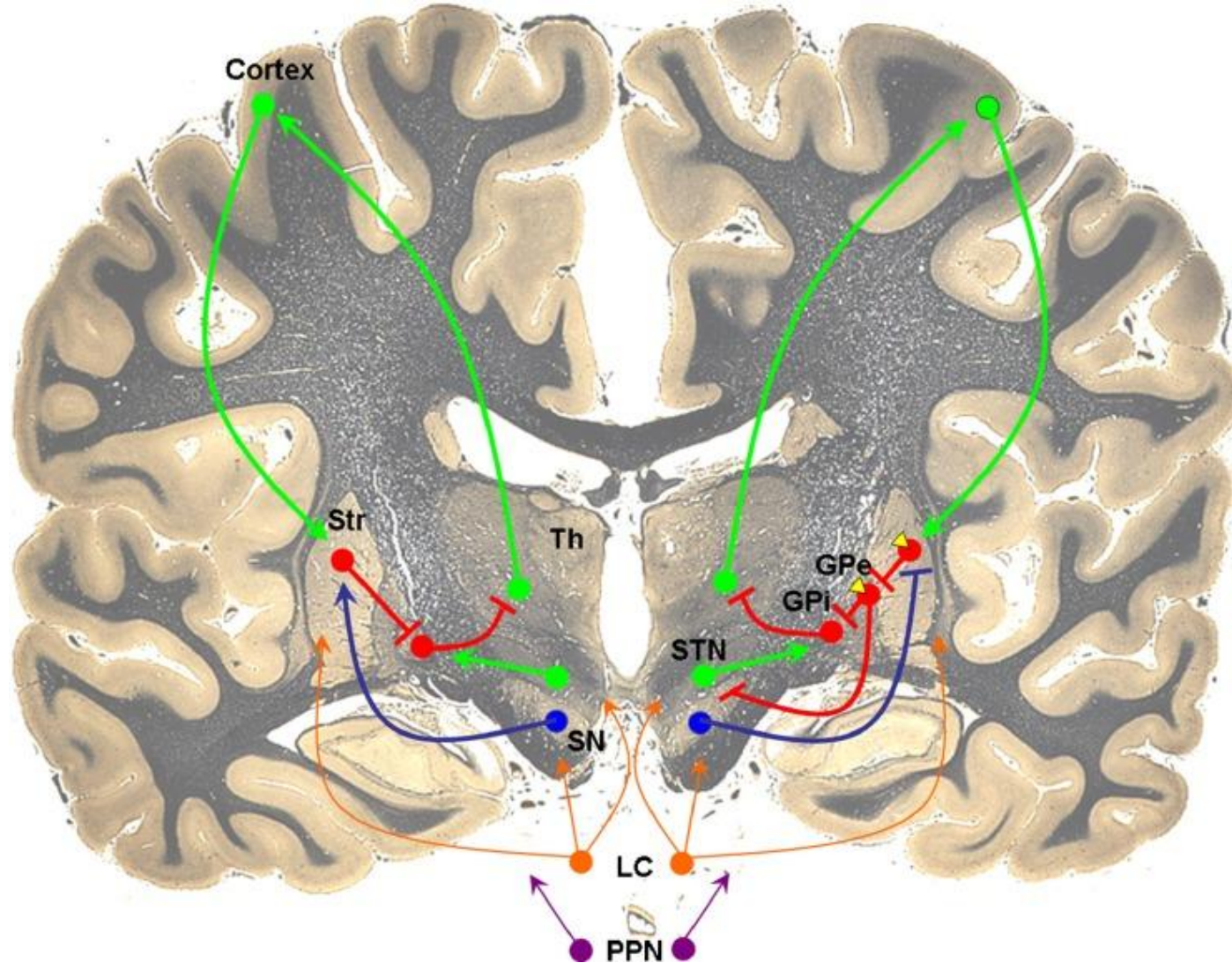
Most disease-modifying trials have some form of A β protein as the pharmacologic target (that is, four of six current Phase 3 compounds of disease-modifying agents target the amyloid-beta protein). One-hundred forty-five (65.6%) of 221 trials of disease-modifying agents registered in the 2002 through 2012 period were directed at this target. The target is unvalidated, and no class of agents has shown efficacy for this target in human clinical trials.

Conclusion

- The failure rate since 2002 (excluding agents currently in Phase 3) is 99.6%.
- Currently, 108 trials of AD therapies represent 94 unique agents.
- Only 22 agents in phase I.
- This compares with 1,438 ongoing trials for oncology agents.
- The success rate of development of oncology compounds is 19%.

Approches thérapeutiques dans la maladie de Parkinson

- Depuis 20 ans, pas beaucoup d'innovation...
- Quelques nouveaux agoniste dopaminergiques, dont
 - Pramipexole (Mirapex®) – 1997
 - Ropinirole (Requip®) – 1997
 - Rotigotine (Neupro® patch)
 - Mais: somnolence, confusion, hallucinations, comportements compulsifs...
- Un antagoniste du récepteur adenosine A2A, l'istradefilline (Kyowa) a été approuvé au Japon en 2013 et est en phase III aux USA
- Un nouvel IMAO-B, la safinamide (Newron/Zambon), vient d'être approuvé en Europe



Neurotransmitter systems involved in basal ganglia circuitry. Excitatory **glutamatergic efferents (green)** from cortex project to gamma-aminobutyric acid (**GABAergic (red)**) striatal neurons. In the direct pathway (left), striatal neurons receive excitatory **dopaminergic inputs (blue)** from substantia nigra and project directly to globus pallidus interna (GPi). In the indirect pathway (right), dopamine inhibits striatal GABAergic output to the globus pallidus externa (GPe), which then projects to GPi. Adenosine A2A receptors (**yellow**) are localized to dopamine D2 receptor-containing cells in the indirect pathway. **Noradrenergic and cholinergic efferents from the locus coeruleus (orange)** and **pedunculopontine nucleus (purple)**, respectively, project widely to multiple brain regions, including cortex and basal ganglia.

Kyowa Hakko Kirin – NouriastrR - istradefylline

News Release

March 25, 2013

Approval for manufacturing and marketing of NOURIASTR[®] tablets 20 mg, a novel antiparkinsonian agent

Tokyo, Japan, March 25, 2013 - Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (President and CEO: Nobuo Hanai; "Kyowa Hakko Kirin"), announced today that NOURIASTR[®] tablets 20 mg (nonproprietary name: istradefylline; referred to below as "NOURIASTR[®]"), a novel antiparkinsonian agent, has been approved for manufacturing and marketing in Japan.

NOURIASTR[®] is a selective adenosine A_{2A} receptor¹ antagonist for Parkinson's disease² of which action site is clearly distinct from the existing agents acting on dopamine receptors or dopamine metabolism. In clinical trials in Japan, NOURIASTR[®] improved wearing-off phenomena and was well tolerated in Parkinson's disease patients treated with levodopa³. Based on the clinical outcomes, Kyowa Hakko Kirin submitted an application for manufacturing and marketing approval on March 30, 2012. NOURIASTR[®] is authorized as the world's first antiparkinsonian agent of a first-in-class adenosine A_{2A} receptor antagonist.

Kyowa Hakko Kirin has four strategic categories⁴ including the central nervous system (CNS) area, and will contribute to the treatment of patients suffering from Parkinson's disease and other CNS diseases.

1: About Adenosine A_{2A} receptor

Adenosine A_{2A} receptors are a G protein-coupled receptor (GPCR), and also one of the receptors of adenosine, a substance widely distributed in the human body. In the brain, adenosine A_{2A} receptors are considered to be present specifically in the basal ganglia, of which degeneration or abnormality is noted in Parkinson's disease. The basal ganglia are known to play an important role in motor control.

Parkinson's Disease – Phase II–III Pipeline, Segmented by Indication, 2014

		Phase I	Phase II	Phase III	EndPoints
Early	safinamide 			NCT00605683 End Date: May 2012	ΔUPDRS III; QOL
Advanced Patients (Add-on)	safinamide 			NCT00627640, End Date: March 2012	Δ ON time; QOL
	opicapone 			NCT01851850, End Date: May 2016	Δ OFF time w/o dyskinesia.
	tozadenant 			NCT01283594, End Date: Oct 2012	Reduction in OFF time; Δ in dyskinesia
	CVT-301 		NCT01777555, End Date: Jan 2014		ΔUPDRS III; Time to reach ON state
	mavoglurant 		NCT01491932, End Date: Dec 2015		Incidence and severity of AEs; Δ UPDRS III
Levodopa	Rytary 			NCT00974974, End Date: March 2011	Patient diary (On/Off time in advanced PD)
	CD/LD-GR 		NCT00947037, Start Date: Feb 2013		CGI; QOL

Source: GlobalData.

CD/LD-GR: carbidopa/levodopa – gastric retentive; UPDRS: unified Parkinson's disease rating scale; QOL: quality of life; PD: Parkinson's disease; AE: adverse events; CGI: clinical global impression; w/o: without; Δ: change

Symptomatic drugs in the pipeline

Symptomatic drugs targeting motor and non-motor effects of Parkinson's disease:

- **safinamide**, an inhibitor of MAO B, DA uptake and glutamate release (Newron – Zambon; Merck Serono stepped out 2011): NDA submitted (Europe and US) as an adjunct to levodopa (mid-late stage parkinson) or to a single dopaminergic agent (early parkinson) to increase “ON” time; approved in Europe
- **Opicapone**, a COMT inhibitor (Bial), is in preregistration in Europe
- **Tozadenant**, an adenosine 2a (A2a) receptor ((SYN115; Biotie) has completed ph. 2
- CVT301 (Acorda) is a form of inhaled levodopa starting phase III
- Mavoglurant (Novartis), a metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) antagonist, was recently discontinued because of lack of efficacy
- **pardoprinox - SLV-308** (Solvay / Abbott), a D2-D3 partial agonist, 5HT1A agonist and NA antagonist, is (still? Since 2010...) in phase III in Parkinsonian patients with motor fluctuations. Two Phase II trials have shown a decrease in OFF time and an increase in ON time without troublesome dyskinesia

Neuroprotective treatments that would slow or prevent the progression of Parkinson's disease

- **So far, no therapies have been proven to be neuroprotective.**
- A potential neuroprotective candidate that has just entered **phase III** is **isradipine** (DynaCirc[®] CR), a calcium channel blocker:
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT02168842>
- ongoing trials (sponsored by NIH) with **Coenzyme Q10** (CoQ10) ; two studies with **creatine** were stopped for futility, a third study is ongoing.

Disease modifying drugs in the pipeline

Table 59: Parkinson's Disease-Modifying Therapeutics Pipeline, 2014					
Product	Company	Therapy Class	Phase	Indication	Location
Safinamide	Newron	MAO-B inhibitor, glutamate release inhibitor	Phase III	Parkinson's disease	Global
Mavoglurant	Novartis	mGluR5 antagonist	Phase III (Fragile X Syndrome) Phase IIb (Parkinson's)	Parkinson's disease; dyskinesia	Global
Dipraglurant	Addex	mGluR5 negative allosteric modulator	Phase IIa	Dyskinesia; dystonia	Global
AZD-3241	AstraZeneca	Myeloperoxidase inhibitor	Phase IIa	Parkinson's disease	Global
GM608	Genervon	Oligopeptide of human motoneuronotrophic factor	Phase II	Parkinson's disease; neurodegeneration	Global
GDNF	MedGenesis	Human GDNF derived from glial cells	Phase II	Parkinson's disease	Global
Posiphen	QR Pharma	Small molecule, enhances IRP1 binding	Phase II	Alzheimer's disease; Parkinson's disease	Global
sNN-0031	NeuroNova	Human PDGF-BB delivered by intracerebroventricular delivery	Phase II	Parkinson's disease	Global
NP001	Neuraltus	Small molecule anti-inflammatory	Phase II (Amyotrophic Lateral Sclerosis [ALS])	ALS; Multiple Sclerosis; Alzheimer's disease; Parkinson's disease	Global
TRx0237	TauRx	Phenothiazine derivative, targets protein aggregates	Phase I (Parkinson's) Phase III (Alzheimer's)	Alzheimer's disease; Parkinson's disease; Protein aggregation	Global
AAV2-GDNF	uniQure	Adenoviral delivery of GDNF	Phase I	Parkinson's disease	Global
NTCELL	Living Cell Technologies	Pig choroid plexus cell implantation	Phase I	Parkinson's disease	New Zealand
PD01	AFFIRIS	Vaccine against α -synuclein	Phase I	Parkinson's disease	Global
ProSavin	Oxford BioMedica	Lentiviral delivery of three enzymes to synthesize dopamine	Phase I	Parkinson's disease	Global
RNS60	Revalerio	Charge stabilized nanostructure, anti-inflammatory and cytoprotective	Phase I (Neurodegeneration)	Alzheimer's disease; Parkinson's disease; Neurodegeneration	Global
PN401	Wellstat Therapeutics	Uridine triacetate	Phase I	Alzheimer's disease; Huntington's disease; Parkinson's disease; Neurodegeneration	Global

Source: GlobalData, Pharma eTrack, [Accessed on: December 2, 2013]; Affiris, 2013; MedGenesis, 2013; Oxford BioMedica, 2013.

Immunotherapy for neurodegenerative diseases: focus on α -synucleinopathies.

Valera E¹, Masliah E.

¹Department of Neurosciences, University of California, San Diego, La Jolla, CA 92093, USA.

Abstract

Immunotherapy is currently being intensively explored as much-needed disease-modifying treatment for neurodegenerative diseases. While Alzheimer's disease (AD) has been the focus of numerous immunotherapeutic studies, less attention has been paid to Parkinson's disease (PD) and other neurodegenerative disorders. The reason for this difference is that the amyloid beta (A β) protein in AD is a secreted molecule that circulates in the blood and is readably recognized by antibodies. In contrast, α -synuclein (α -syn), tau, huntingtin and other proteins involved in neurodegenerative diseases have been considered to be exclusively of intracellular nature. However, the recent discovery that **toxic oligomeric versions of α -syn and tau accumulate in the membrane and can be excreted to the extracellular environment** has provided a rationale for the development of immunotherapeutic approaches for PD, dementia with Lewy bodies, frontotemporal dementia, and other neurodegenerative disorders characterized by the abnormal accumulation of these proteins. **Active immunization, passive immunization, and T cell-mediated cellular immunotherapeutic approaches have been developed targeting A β , α -syn and tau.** Most advanced studies, including results from phase III clinical trials for passive immunization in AD, have been recently reported. Results suggest that immunotherapy might be a promising therapeutic approach for neurodegenerative diseases that progress with the accumulation and propagation of toxic protein aggregates. In this manuscript we provide an overview on immunotherapeutic advances for neurodegenerative disorders, with special emphasis on α -synucleinopathies.

Où en sommes nous?

Plan Maladies Neurodégénératives 2014-2019

« Les maladies neuro -dégénératives ont plusieurs caractéristiques communes.

Ce sont des affections très souvent invalidantes et pour la plupart, dépourvues de traitement curatif même si des traitements médicamenteux et non médicamenteux existent pour agir sur les symptômes et la qualité de vie. Les traitements symptomatiques spécifiques présentent par ailleurs des effets secondaires importants.

Elles sont caractérisées par des mécanismes communs (par exemple l'accumulation anormale de protéines, un stress oxydant, une dysfonction mitochondriale ou encore des phénomènes neuro-inflammatoires) dont la compréhension fine doit être améliorée.

Le système nerveux va être diversement touché, de manière localisée, expliquant la diversité des symptômes: troubles de la motricité, de l'équilibre, du comportement, de la cognition et suggérant des mécanismes physiopathologiques spécifiques ou communs à plusieurs maladies. Enfin, lorsque l'entrée dans la maladie survient tard, les effets du vieillissement s'ajoutent aux conséquences de la maladie ».

http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_maladies_neuro_degeneratives_def.pdf

- Plan Alzheimer – Plan maladies neurodégénératives
- Une liste de pathologies du système nerveux regroupant des maladies fréquentes et rares, héréditaires et sporadiques, avec des symptômes différents, réunies par des « mécanismes communs » à préciser dont l'accumulation de protéines
- Une définition vague
- Rôle du vieillissement ?
- Constat: pas de thérapie efficace

- Pratiquement tous les grands groupes pharmaceutiques ont abandonné leurs programmes de R&D dans les maladies neurodégénératives
- Les « start - up » de biopharmacie et biotechnologie ont peu de moyens et espèrent vendre leurs projets à la « big pharma »

Dégénérescence et sénescence

- Les maladies neurodégénératives, une « épidémie » du 20^e siècle?
- Les maladies neuro-dégénératives, un vieillissement « accéléré »?
- Si nous vivions jusqu'à 120 ans, serions nous tous déments?
- Qu'est-ce une maladie?
- La vieillesse est-elle une maladie?

Den Levens-loop van den Mensch of den Mensch in zyne verscheyde Jaeren.



Les exemplaires exigés ont été remis à qui de droit.

De la fabrique de A. F. HUREZ, imprimeur-libraire, grande place, à Cambrai.

Thomas de Quincey,
Les derniers jours d'Emmanuel Kant, 1827,
Cahiers de l'Herne, 2013, p. 42 et suiv.

« **Les infirmités de la vieillesse** commencèrent maintenant à affecter Kant et se manifestèrent sous bien de formes. Quoique la mémoire de Kant fut prodigieuse pour tout ce qui avait une portée intellectuelle, il avait depuis sa jeunesse souffert d'une extraordinaire faiblesse de cette faculté en ce qui concernait les affaires communes de la vie de tous les jours. (...) Et maintenant que **sa seconde enfance** allait commencer, cette infirmité s'accrut en lui très sensiblement.

Un des premiers signes fut qu'il se mit à répéter les mêmes histoires plusieurs fois dans la même journée. La déchéance de sa mémoire fut si palpable même qu'elle ne put échapper à son attention; et afin d'y remédier et de se garantir contre toute crainte d'infliger de l'ennui à ses invités, il entreprit d'écrire un Syllabus ou liste des sujets de conversation pour chaque jour, sur des cartes de visite, des enveloppes de lettres, des morceaux de papier variés. Mais ces memoranda s'accumulaient si rapidement, se perdaient si aisément ou étaient si difficiles à retrouver au moment opportun, que je le persuadai de les remplacer par un carnet qui existe encore et où on retrouve de touchants souvenirs sur la conscience qu'il avait de sa propre faiblesse. Comme il arrive souvent d'ailleurs en de tels cas, il conservait une mémoire parfaite des événements lointains de sa vie et pouvait réciter, à simple réquisition, de très longs passages de poèmes allemands ou latins, spécialement de l'Énéide, au lieu que des paroles qu'on venait de proférer il n'y a qu'une seconde, fuyaient de son souvenir. **Le passé se dressait avec la netteté et la vivacité d'une existence immédiate, tandis que le présent s'évanouissait dans les ténèbres d'une distance infinie.**

Thomas de Quincey,
Les derniers jours d'Emmanuel Kant, 1827,
Cahiers de l'Herne, 2013, p. 42 et suiv.

« Un autre signe de sa déchéance mentale fut la faiblesse que prit maintenant sa faculté de théorie. Il rendait compte de tout par l'électricité. Une singulière mortalité à cette époque s'était abattue sur les chats de Vienne, de Bâle, de Copenhague et d'autres villes fort écartées les unes des autres. Le chat étant si notoirement un animal électrique, il attribua naturellement cette épidémie à l'électricité. (...) Ses maux de tête, qui probablement étaient indirectement causés par sa vieillesse, et immédiatement par l'incapacité de réfléchir avec autant d'aise et de netteté que jadis, lui parurent devoir être expliqués par le même principe. (...) Il se rendait parfaitement compte de sa condition, et dès l'année 1799, il dit devant moi à quelques-uns de ses amis: « Messieurs, je suis vieux, affaibli et tombé en enfance, et il faut me traiter en enfant. » (...)

Un troisième signe de la déchéance de ses facultés fut qu'il perdit alors toute mesure du temps. Une minute, même sans exagération, un espace de temps bien plus réduit, s'allongeait, en son appréhension des choses, à une lassante étendue. (...) Il fallait apporter le café « sur le champ » (mot qu'il avait constamment à la bouche durant les derniers jours de sa vie), « à la seconde »: et ses expressions d'impatience, encore douces selon son ancienne habitude, étaient pourtant si vives, et avaient tant de naïveté puérile qu'aucun de nous ne pouvait se défendre de sourire. »

Thomas de Quincey,
Les derniers jours d'Emmanuel Kant, 1827,
Cahiers de l'Herne, 2013, p. 42 et suiv.

« Ce déclin général des faculté de Kant, actives et passives, amena peu à peu une révolution de ses habitudes. Jusque-là (...) il se mettait au lit à dix heures et se levait un peu avant cinq. (...) En 1802, il se retirait dès neuf heures, ensuite encore plus tôt. (...) Ses promenades se bornaient maintenant à quelque tour dans le parc royal qui était peu éloigné de sa maison. Afin de marcher avec plus de fermeté, il avait adopté une méthode particulière de pas: **il portait le pied à terre non point en avant et obliquement, mais perpendiculairement et en frappant de manière à s'assurer une base de soutien plus large e posant la plante entière d'un coup. Malgré cette précaution, il tomba une fois dans la rue: il fut tout à fait incapable de se relever (...)** Tous ses travaux, même les lectures, ne s'accomplissaient plus que lentement et avec un effort manifeste (...). Ses pieds lui refusèrent de plus en plus leur office: il tombait continuellement, parfois en traversant la chambre, même quand il se tenait debout immobile. (...) très souvent, même le matin, il s'endormait sur sa chaise (...) Plus son imbécillité augmentait, plus **il devint de jour en jour sujet aux illusions mentales**, et en particulier, il tomba en bien d'idées fantastiques sur la conduite de ses serviteurs, d'où il suivit que parfois il les traitait avec acrimonie. »

Thomas de Quincey,
Les derniers jours d'Emmanuel Kant, 1827,
Cahiers de l'Herne, 2013, p. 42 et suiv.

«En décembre 1803, il devint incapable de signer son nom. Sa vue s'était abaissée au point qu'à table il ne pouvait trouver sa cuillère sans qu'on la lui donnât, et quand je me trouvais diner avec lui, je commençais par couper en petits morceaux ce qu'il y avait dans son assiette; puis je les plaçai dans une cuillère à dessert; puis enfin je lui conduisais la main jusqu'à la cuillère. Mais son incapacité de signer son nom n'avait pas pour seule cause la cécité. La vérité était que, par impuissance de mémoire, il ne pouvait se souvenir des lettres qui composaient son nom et quand on les lui répétait, il ne pouvait représenter la figure de ces lettres dans son imagination. (...)

Dans les dernières semaines de sa vie, un grand changement se fit dans son humeur. A sa table, où jadis régnait un serein esprit de gaieté, il n'y avait plus qu'un mélancolique silence. (...)

Pendant les derniers quinze jours de la vie de Kant, il s'occupait incessamment à un travail qui semblait non seulement dépourvu de but, mais en lui-même contradictoire. Vingt fois à la minute il détachait et rattachait son foulard, de même une sorte de ceinture qu'il portait à sa robe de chambre (...)

Dès ce temps, il reconnaissait rarement ceux qui étaient autour de lui et nous prenait tous pour des étrangers. Ceci arriva d'abord pour sa sœur, puis pour moi, enfin pour son domestique. (...)

Le 3 février, les ressorts de la vie semblèrent s'arrêter de jouer, car à partir de ce jour il ne mangea littéralement plus rien.(...)

Depuis ce moment et jusqu'à ce que tout fut fini, pas un mouvement d'impatience, pas une expression d'agacement lui échappa. »

MERCI....

