

IMMUNOTHÉRAPIE DES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES : LE TEMPS EST-IL VENU DE CHANGER DE PARADIGME ?

IMMUNOTHERAPY OF NEURODEGENERATIVE DISEASES: IS IT TIME TO CHANGE PARADIGM?

Par Véronique BACHY* et Claude CARNAUD⁽¹⁾
(Communication présentée le 9 juin 2011)

RÉSUMÉ

Les maladies à prions appartiennent à la famille des maladies neurodégénératives. Celles-ci se caractérisent par la présence, dans le système nerveux central, de protéines constitutives de l'hôte qui en changeant de conformation et en formant, dans un premier temps, des agrégats multimériques solubles, puis secondairement des dépôts fibrillaires de type amyloïde, deviennent neurotoxiques. Il n'existe à ce jour aucun traitement de fond capable de modifier le cours dramatique et inexorable de ces pathologies. Des données cliniques et expérimentales se sont cependant récemment accumulées montrant que des effecteurs de l'immunité innée et adaptative pouvaient freiner leur développement. L'immunothérapie est devenue l'une des voies les plus prometteuses de traitement, même si les premiers résultats ne sont pas encore à la hauteur des espérances.

Nous commencerons par une évaluation critique des stratégies actuellement développées, essentiellement fondées sur la mise en jeu d'anticorps dirigés contre les protéines pathogènes. Nous discuterons ensuite de l'opportunité de mettre en œuvre des approches alternatives reposant sur l'immunité cellulaire, et présenterons nos derniers résultats concernant le transfert adoptif de lymphocytes T. Nous concluons enfin sur une liste de questions ouvertes dont il ne sera sans doute pas possible de faire l'économie pour parvenir à des solutions thérapeutiques sûres et efficaces.

Mots-clés: maladies neurodégénératives, maladies à prions, immunothérapie, immunité adaptative, lymphocytes T, transfert adoptif.

SUMMARY

Prion diseases belong to the family of neurodegenerative disorders. They are characterized by the presence, in the central nervous system, of host proteins that by changing conformation and forming soluble multimeric aggregates, and fibrillar amyloid plaques become neurotoxic. To date, there is no treatment capable of deeply modifying the dramatic and lethal course of those diseases. Accumulating clinical and experimental data have nevertheless shown that innate and adaptive immune agents could slow down the course of neurodegenerative pathologies. Immunotherapy has become a promising therapeutic tool, despite the fact that the outcome of the first clinical trials has not fulfilled all promises. First, we will review currently developed strategies, most of them based on the use of antibodies directed against pathogenic proteins. Then, we will discuss alternative strategies relying on cellular immunity, and we will present our latest results involving the adoptive transfer of T lymphocytes. We will conclude by discussing pending issues and questions in the quest for safe and efficient treatments against neurodegenerative diseases.

Key words: neurodegenerative disorders, prion diseases, immunotherapy, adaptive immunity, T lymphocytes, adoptive transfer.

* Adresse actuelle: Veterinary Laboratories Agency, Woodham Lane, New Haw, Addlestone, Surrey KT15 3NB

(1) INSERM UMR S_938, UPMC Univ Paris 06, Hôpital St-Antoine, F-75012 Paris, France

Correspondance: Claude Carnaud, Email: claudc.carnaud@inserm.fr

COMMUNICATION

ABBREVIATIONS :

MA : Maladie d'Alzheimer
 MP : Maladie de Parkinson
 SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique
 MCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob
 Ac : Anticorps
 A : Amyloïde
 Th : T helper
 TCR : T cell Receptor

PrP : Protéine Prion
 SNC : Système Nerveux Central
 IL : Interleukine
 LPS : Lipopolysaccharide
 TNF : Tumeur Necrosis Factor
 IFN : Interferon
 GDNF : Glial Derived Neurotrophic Factor

LA THÉRAPIE PAR ANTICORPS : UN PREMIER BILAN MITIGÉ

L'immunothérapie, à savoir la vaccination active ou passive de sujets atteints par une affection, est née il y a plus d'un siècle avec Pasteur et la vaccination antirabique. Depuis les années 1980, son champ d'application s'est étendu aux cancers, puis aux maladies auto-immunes, avec des succès indiscutables (Sela & Hilleman, 2004). C'est au tournant des années 2000 qu'est apparue l'idée, plutôt inattendue au départ, de traiter par immunothérapie les patients souffrant de maladies neurodégénératives du type maladie d'Alzheimer (MA), maladie de Parkinson (MP), chorée de Huntington, sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Toutes ces maladies se caractérisent par des pertes neuronales dévastatrices dans des secteurs ciblés de l'encéphale. Elles ont en commun le fait d'être associées à un changement de conformation de protéines constitutives de l'hôte. Cet événement transconformationnel est le plus souvent de nature sporadique, mais il peut être également d'origine génétique, ou infectieuse dans le cas des maladies à prions. Ces protéines mal conformées s'auto-agrègent, forment des multimères solubles, soupçonnés actuellement d'être les espèces moléculaires neurotoxiques, puis des dépôts fibrillaires de type amyloïde, riches en feuillet β -plissés et positifs à la thioflavine.

Le groupe de D. Schenk a jeté les bases expérimentales de l'immunothérapie des maladies neurodégénératives en montrant que la vaccination active ou l'administration passive d'anticorps (Ac) dirigés contre le peptide A β 1-42, l'une des protéines impliquées, à côté de la protéine tau, dans la pathogénie de la MA, faisaient régresser les dépôts amyloïdes et amélioraient les performances cognitives dans un modèle transgénique murin de la maladie (Schenk *et al.* 1999; Schenk *et al.* 2004). Ces résultats ont eu un retentissement considérable. C'est le premier et, jusqu'à ce jour, l'unique exemple – greffes de cellules neuronales souches mises à part – d'un traitement autre que palliatif, susceptible de modifier en profondeur le cours d'une maladie neurodégénérative. À la suite, cependant, de complications de méningoencéphalite auto-immune survenues lors du premier essai vaccinal chez l'homme, les stratégies thérapeutiques se sont réorientées vers le transfert passif d'Ac. Une dizaine d'essais cliniques sont aujourd'hui en cours d'évaluation. Tous confirment l'effet positif des Ac sur la clairance des dépôts amyloïdes A β et tau. En revanche, contrairement à ce qui avait été observé

chez la souris, le traitement chez l'homme ne se traduit pas par un ralentissement du déclin cognitif (Salloway *et al.* 2009). De plus, certains Ac induisent des effets secondaires indésirables, tels des microhémorragies cérébrales. Les études chez la souris se poursuivent en parallèle avec une nouvelle génération d'Ac monoclonaux conformationnels ciblant plus spécifiquement les formes oligomériques d'A β ou de la protéine tau.

Des résultats similaires ont rapidement suivi dans des modèles murins de maladie à prions, de MP, de chorée de Huntington et de SLA, accréditant l'idée que les stratégies vaccinales pouvaient être développées avec succès contre les pathologies neurodégénératives (Weksler *et al.* 2009). Les approches immunothérapeutiques contre les maladies à prions n'ont cependant pas encore dépassé le stade préclinique. Les Ac dirigés contre la protéine prion (PrP) donnent, en effet, des résultats d'une portée limitée. Ils ne procurent, à quelques exceptions près (White *et al.* 2003), que des rémissions provisoires. Au mieux, ils retardent de deux à trois semaines la survenue des signes cliniques. Mais surtout, ils sont inefficaces dès lors que les prions ont massivement envahi le cerveau et que les premiers signes neurologiques sont apparus. On peut donc raisonnablement en inférer que des Ac anti-PrP injectés à l'homme n'auront pas d'effet thérapeutique sur les formes sporadiques et familiales de MCJ qui débutent d'emblée dans le système nerveux central (SNC), pas plus qu'ils n'apporteront une protection contre les formes transmises qui n'auront pas été diagnostiquées immédiatement après l'accident infectieux (Heppner & Aguzzi, 2004).

Les Ac ont donc un effet bénéfique bien démontré chez l'animal comme chez l'homme, mais cet effet est d'une portée clinique limitée. Il est certain qu'ils accélèrent la phagocytose des dépôts fibrillaires et, vraisemblablement, qu'ils neutralisent ou séquestrent les multimères circulants potentiellement neurotoxiques. Ils inhibent également la transconformation infectieuse des prions tant que ceux-ci se propagent dans les organes lymphoïdes secondaires, à savoir les plaques de Peyer, la rate et les ganglions lymphatiques. Mais ils n'ont que peu ou pas d'effet sur la neuroinvasion, sur les pertes neuronales, sur le déclin moteur et cognitif qui en résulte et sans doute pas davantage sur les mécanismes de régénéscence neuronale qui se mettent éventuellement en place. Il faut donc réfléchir à d'autres agents effecteurs de l'immunité adaptative et innée qui auraient un spectre d'activité différent de celui des Ac et qui pourraient soit totalement se substituer à eux soit prendre leur relais.

FAIRE INTERVENIR LES LYMPHOCYTES T

L'immunité cellulaire a mauvaise presse dans le domaine de l'immunothérapie des maladies neurodégénératives depuis l'accident évoqué plus haut, survenu au cours du premier essai vaccinal contre la MA, et qui a contraint les responsables de l'essai à l'interrompre subitement. Sur les 298 patients vaccinés, 18 ont en effet développé des signes de méningoencéphalite aseptique sans conséquence sur le pronostic vital (Orgogozo *et al.* 2003). Toutefois, l'autopsie réalisée à la mort de ces patients a mis en évidence des infiltrats de cellules T CD4+ et de macrophages suggérant l'existence d'une réaction auto-immune. Les stratégies vaccinales conçues par la suite ont donc scrupuleusement évité l'intervention des lymphocytes T, en amputant les peptides vaccinaux de leurs déterminants antigéniques T dans les domaines central et C-terminal de A β , et en greffant, à la place, des motifs antigéniques T totalement non-apparentés. Ainsi, en voulant éviter tout risque de complication auto-immune, on s'est privé d'une composante essentielle de l'immunité adaptative, susceptible d'agir favorablement sur la neurodégénérescence. En effet, les lymphocytes T CD4+ ne sont pas seulement proinflammatoires ; ils orchestrent les réponses humorales de type Ac, les réponses cytotoxiques médiées par

les T CD8+, les réponses cellulaires associant lymphocytes et macrophages et les réponses régulatrices. Ils ont la capacité de se différencier à partir d'un stade initial Th0 en lymphocytes de type Th1, Th2, Th17 ou Treg. La décision du lignage revient à une autre cellule tout aussi essentielle, la cellule dendritique, qui capture les antigènes et les présente aux lymphocytes T CD4+, mais qui, intégrant en même temps le contexte pathogénique, dicte la réponse qui sera la mieux adaptée aux circonstances, par exemple, une réponse humorale pour une bactérie qui se développe rapidement dans la circulation, une réponse cytotoxique pour un virus ou une réponse proinflammatoire ou granulomateuse pour endiguer des parasites ou des bactéries à croissance lente (*figure 1*) (Carnaud & Bachy, 2010). Dans le cas des maladies neurodégénératives, des lymphocytes de type Th2 pourraient favoriser la coopération T-B et stimuler la production d'Ac anti-protéine pathogène ou encore recruter des macrophages anti-inflammatoires ou « alternativement activés » (Gordon & Martinez, 2010). Inversement, des lymphocytes Th1 pourraient recruter localement des cellules phagocytaires et accélérer la destruction des espèces moléculaires neurotoxiques ou bloquer leur propagation dans le cerveau. Enfin, des T régulateurs pourraient se révéler utiles aux stades avancés de la maladie afin d'atténuer l'action destructrice

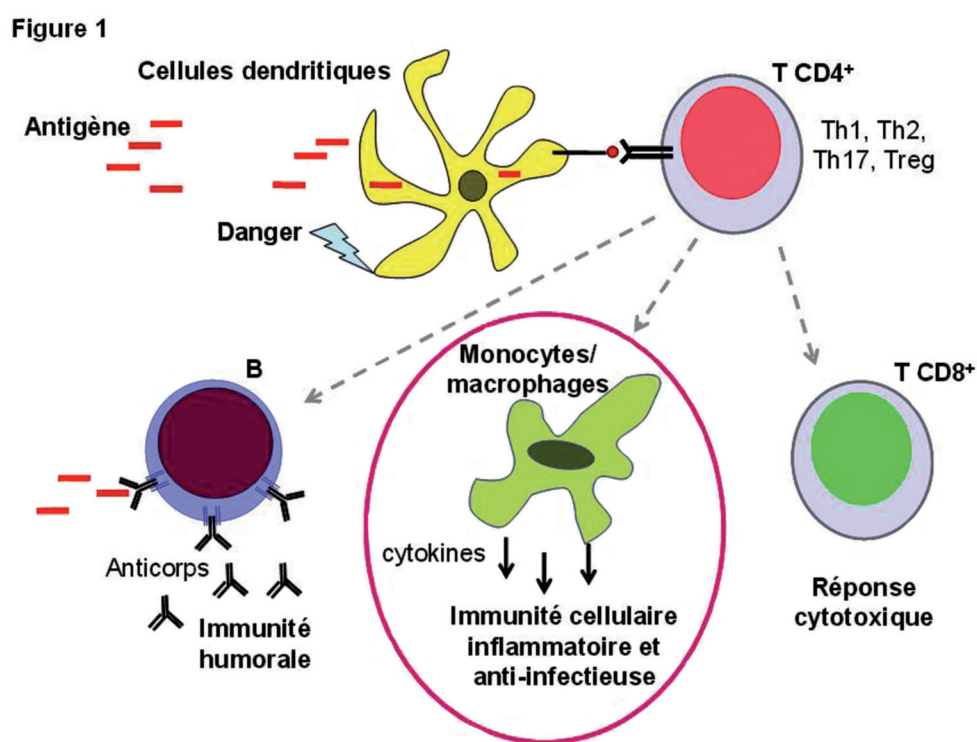


Figure 1 : Représentation schématique des différentes classes de réponse de l'immunité adaptative. La réponse de type cellulaire T, encerclée en rouge, est celle qui est discutée dans la présente communication.

COMMUNICATION

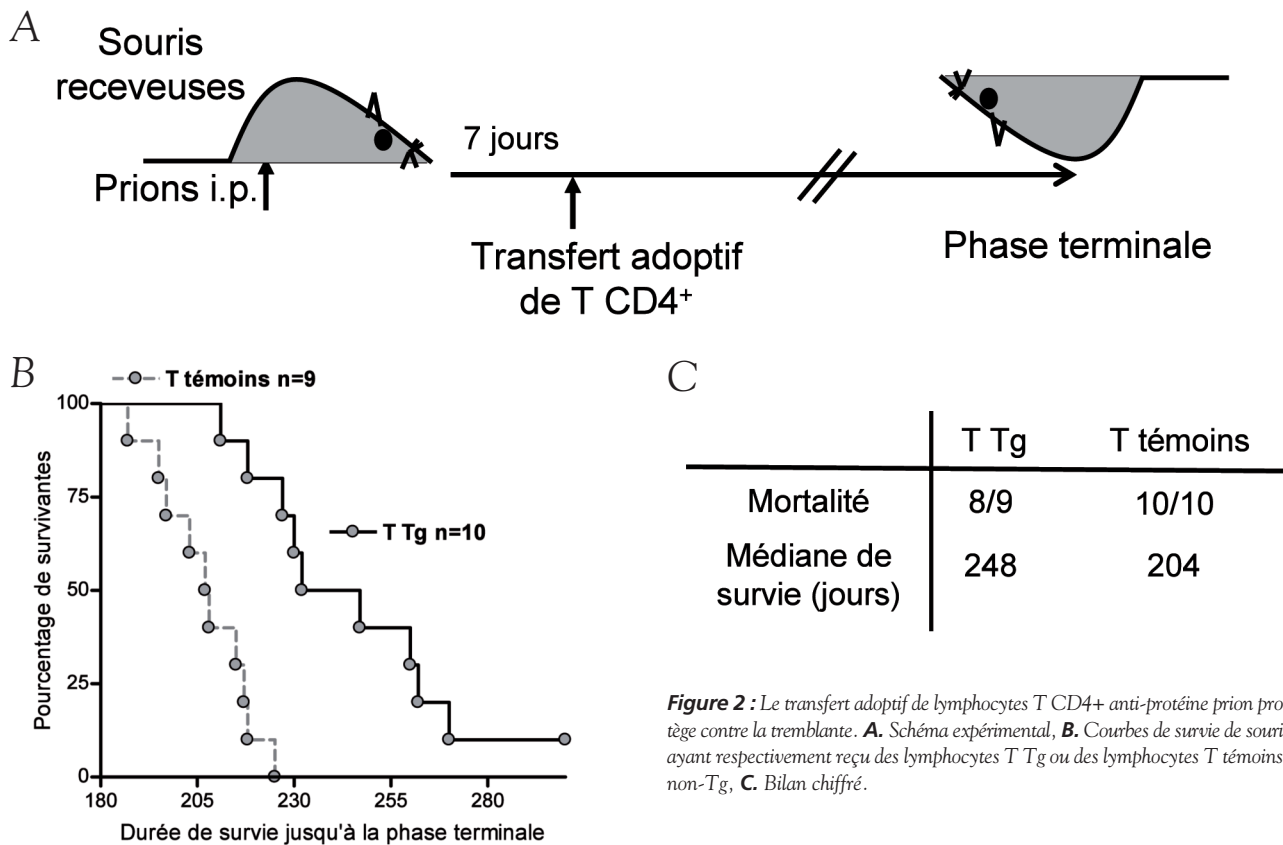


Figure 2 : Le transfert adoptif de lymphocytes T CD4⁺ anti-protéine prion protège contre la tremblante. **A.** Schéma expérimental, **B.** Courbes de survie de souris ayant respectivement reçu des lymphocytes T Tg ou des lymphocytes T témoins, non-Tg, **C.** Bilan chiffré.

d'autres agents de l'immunité. Pour comprendre le rôle des lymphocytes T et éventuellement jeter les bases d'une thérapie cellulaire adoptive, nous avons conçu des modèles de transfert de lymphocytes T, utilisant comme donneuses, dans un premier temps, des souris normales (Gourdain *et al.* 2009) et, plus récemment, des souris transgéniques exprimant un répertoire T CD4⁺ fortement biaisé en faveur de précurseurs anti-protéine prion. Ces souris contiennent dans leur génome un transgène issu d'une chaîne bêta réarrangée (TRBV12-1-01*/TRBD1-01*/TRBJ1-4-02) d'un récepteur de lymphocyte T (TCR) CD4⁺ spécifique d'un motif de la PrP. Bien que la chaîne α se réarrange librement, les TCR α/β issus de cette souris expriment majoritairement une spécificité anti-protéine prion (Iken *et al.* Plos Pathogens, sous presse). Le transfert adoptif de ces lymphocytes anti-PrP prolonge la survie de souris infectées par la tremblante. Cette protection n'est pas absolue, la quasi-totalité des souris finit par succomber à l'infection, mais elle est néanmoins substantielle, comme le montre la **figure 2C**. La protection conférée par les lymphocytes T CD4⁺ s'exerce sans l'aide d'anticorps. Elle se développe dans un contexte Th2 lié à une production majoritaire d'IL-4 par les lymphocytes T protecteurs (**figures 3A et 3B**). De plus, une fraction de ces lymphocytes infiltre le cerveau, suggérant que ceux-ci agissent sur la phase neuronale de la maladie (**figures 3C et 3D**). Leur présence n'entraîne pas de complications auto-immunes locales.

La démonstration du rôle protecteur des lymphocytes T CD4⁺ dans les maladies à prions a donc été faite. Ces résultats ne repré-

sentent qu'une preuve de concept. Ils marquent le début d'un long chemin restant à parcourir pour parvenir à des traitements vaccinaux sûrs et efficaces. Avant cela, plusieurs questions devront être résolues, concernant notamment la façon dont les lymphocytes T exercent ce pouvoir protecteur, les voies physiopathologiques qui conduisent à la neurodégénérescence, et les conséquences à double tranchant de l'activation des cellules gliales.

QUESTIONS OUVERTES

La première hypothèse qui vient à l'esprit pour expliquer l'action protectrice des lymphocytes T tient à leur capacité à recruter des cellules phagocytaires, macrophagiques en périphérie et microgliales dans le SNC, aptes à détruire les oligomères toxiques. Les expériences *in vitro* de Carp et Callahan (1982) et *in vivo* de Beringue *et al.* (2002) ont montré que les macrophages péritonéaux et spléniques réduisaient le titre infectieux d'homogénats contenant des prions. Le profil de ces lymphocytes T CD4⁺ qui favorisent indirectement la phagocytose et la dégradation des prions reste à définir plus précisément. Les macrophages activés classiquement par des Th1 sécréteurs d'IFN- γ , stimulent l'élimination des bactéries intracellulaires, mais les macrophages dits « activés de façon alternative » par des lymphocytes Th2 sécrétant de l'IL-4, de l'IL-10 ou de l'IL-13 phagocytent et/ou participent à la destruction de pathogènes de type levures/champignons et nématodes (Loke *et al.*

2007; Wang *et al.* 2010). Le transfert adoptif de lymphocytes T transgéniques polarisés uniquement vers Th1, ou vers Th2, devrait permettre de répondre à cette question. De même, les lymphocytes T infiltrant le SNC pourraient activer les cellules de la microglie ou les monocytes intracérébraux provenant du sang et leur permettre d'éliminer la PrP^{Sc} de façon plus efficace (Falsig *et al.* 2008). La dégradation par la microglie et les monocytes de protéines mal conformées a été bien démontrée dans d'autres pathologies neurodégénératives. Ainsi, l'instillation intranasale d'un adjuvant de type protéosome permet de réduire l'accumulation d'amyloïdes cérébrovasculaires, ainsi que la survenue de microhémorragies, et améliore les troubles cogni-

tifs dans un modèle murin d'amyloïdose cérébrovasculaire (Lifshitz *et al.* 2011). De même, la microglie et les macrophages circulants participent à la phagocytose et à la dégradation des formes solubles et fibrillaires de la protéine A β dans la MA (Lee & Landreth, 2010)

Une immunothérapie efficace doit se donner pour objectif non seulement l'élimination des agrégats de protéines mal conformées, mais aussi l'atténuation de l'inflammation délétère pour le SNC. Dans notre modèle de transfert adoptif, il est très probable que les lymphocytes T CD4⁺ de type Th2 exercent une action protectrice à travers la production d'IL-4. Les effets bénéfiques des lymphocytes T sécrétant de l'IL-4 ont été décrits dans

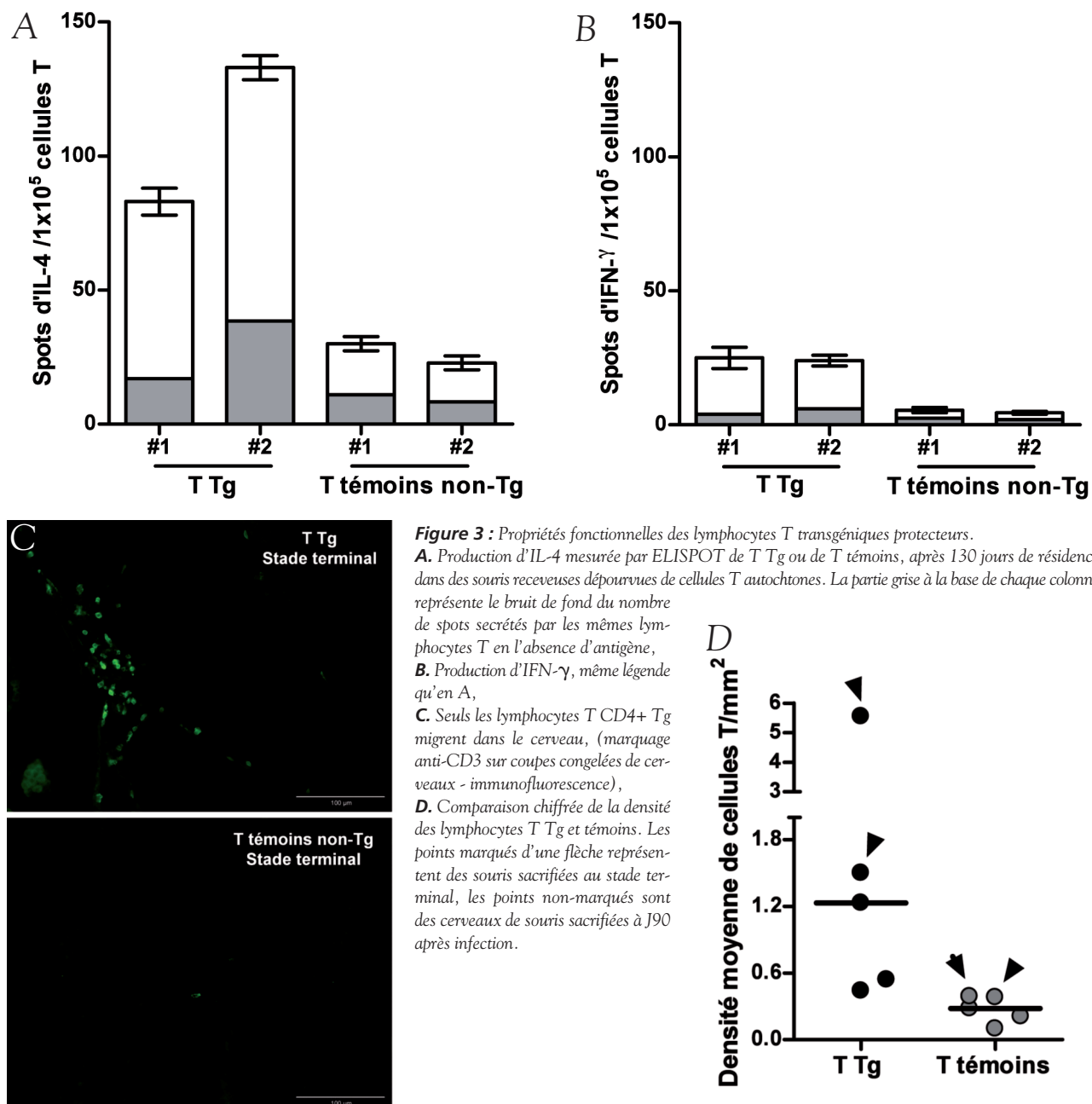


Figure 3 : Propriétés fonctionnelles des lymphocytes T transgéniques protecteurs.

A. Production d'IL-4 mesurée par ELISPOT de T Tg ou de T témoins, après 130 jours de résidence dans des souris receveuses dépourvues de cellules T autochtones. La partie grise à la base de chaque colonne représente le bruit de fond du nombre de spots sécrétés par les mêmes lymphocytes T en l'absence d'antigène, **B.** Production d'IFN- γ , même légende qu'en A,

C. Seuls les lymphocytes T CD4⁺ Tg migrent dans le cerveau, (marquage anti-CD3 sur coupes congelées de cerveaux - immunofluorescence),

D. Comparaison chiffrée de la densité des lymphocytes T Tg et témoins. Les points marqués d'une flèche représentent des souris sacrifiées au stade terminal, les points non-marqués sont des cerveaux de souris sacrifiées à J90 après infection.

COMMUNICATION

des situations pathologiques et physiologiques telles que la réparation des traumatismes de la moelle épinière (Shechter *et al.* 2009), ou les processus d'apprentissage et de mémorisation (Derecki *et al.* 2010). La microglie activée par l'IL-4 induit l'oligodendrogenèse des cellules du tronc cérébral, cet effet étant médié par l'insuline-like growth factor-1. L'IL-4 peut aussi contrer les effets nocifs de la microglie activée par du LPS. L'IL-4 exerce ses effets neuroprotecteurs via la diminution de la production de TNF- α et d'oxyde nitrique. Elle induit également un profil de macrophage de type « activé de façon alternative » dans le SNC et réduit les symptômes d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (un modèle murin de sclérose en plaque) (Ponomarev *et al.* 2007).

Un mécanisme protecteur reposant sur des lymphocytes T de type Th2 ou T régulateurs s'applique vraisemblablement aux maladies neurodégénératives autres que les maladies à prions. Plusieurs études suggèrent, en effet, l'existence de voies pathogéniques communes à l'ensemble des affections neurodégénératives. L'une de ces voies concerne la propagation des protéines amyloïdogènes sur un mode nucléation/ensemencement assez proche de celui observé dans les maladies à prions. Ainsi, des injections intrapéritonéales de peptide β -amyloïde peuvent induire une amyloïdose intracérébrale dans un modèle de souris transgéniques exprimant un précurseur protéique du peptide β -amyloïde (Eisele *et al.* 2010). La superoxyde dismutase 1, dont des isoformes anormalement conformées jouent un rôle prépondérant dans la pathogénie de la SLA, se propage sur un mode prion dans les neurones moteurs. Il en va de même de l' α -synucléine, qui s'accumule sous forme anormalement repliée dans les neurones des patients atteints de MP, se propage à partir des zones de tissu cérébral atteintes jusqu'aux greffes de neurones dopaminergiques sains et, *in vitro*, ensemence des cultures de neurones humains (Hansen *et al.* 2011). Enfin, les polyglutamines agrégées, qui sont impliquées dans la pathogénie de la chorée de Huntington et de l'ataxie spinocérébelleuse, ont la capacité de franchir la membrane cytoplasmique *via* le réticulum endosomal et de se transmettre de cellule à cellule (Ren *et al.* 2009). On peut donc raisonnablement supposer que, s'ils sont capables de limiter directement ou indirectement l'expansion des prions dans le SNC, les lymphocytes T devraient pouvoir en faire autant sur d'autres amyloïdes pathogènes qui se propagent sur un mode identique.

Les mécanismes pathogéniques qui conduisent à la mort neuronale sont, eux aussi, encore mal élucidés. Parmi les mécanismes connus on trouve le stress oxydatif et les dysfonctionnements mitochondriaux résultant d'une réponse inflammatoire non-maîtrisée de la microglie. À un moment donné, la quantité d'agrégats fibrillaires submerge les capacités des cellules phagocytaires et stimule encore davantage la microglie dans une spirale inflammatoire et neurotoxique mettant en jeu la sécrétion de TNF- α et de cyclo-oxygénase 2 (D'Ambrosi *et al.* 2009). Les réponses immunes adaptatives de type Th1 avec sécrétion

d'IFN- γ , initiées ou entretenues par les cellules microgliales, exacerbent à leur tour les pertes de fonction neuronale. Il était donc logique de chercher à calmer l'activation microgliale. Or, les thérapies anti-inflammatoires, en principe efficaces dans ce domaine, n'ont pour l'instant pas produit les résultats escomptés (Chen *et al.* 2005; Cudkowicz *et al.* 2006; Banerjee *et al.* 2008). Les raisons de l'échec des molécules anti-inflammatoires tiennent sans doute à ce qu'elles touchent d'autres cibles cellulaires et surtout mettent hors-jeu le potentiel trophique des cellules de la microglie et des astrocytes. Un traitement ayant une chance de réussir doit donc à la fois préserver les capacités phagocytaires de la microglie, bloquer son pouvoir de nuisance neurotoxique et favoriser son aptitude à stimuler, à côté des astrocytes, la neurogenèse à partir de précurseurs neuronaux. Seuls les lymphocytes T de profil Th2 semblent être en mesure de résoudre cette apparente quadrature du cercle. Les maladies à prions sont un bon exemple du rôle thérapeutique des lymphocytes T. D'autres preuves de concept peuvent être trouvées dans la littérature. Ainsi, des résultats encourageants d'immunisation thérapeutique ont été obtenus dans le cadre de la MP sur des modèles précliniques. Un polymère aléatoire d'acides aminés utilisé dans le traitement de la sclérose en plaque, le glatiramer, induit la genèse de lymphocytes T CD4+ régulateurs spécifiques de ce copolymère, qui atténuent l'activation de la microglie et protègent contre la neurodégénérescence dans la MP (Laurie *et al.* 2007). Le transfert adoptif de ces lymphocytes T CD4+ spécifiques confère des bénéfices supplémentaires en augmentant l'expression locale du facteur neurotrophique GDNF produit par la glie (Benner *et al.* 2004; Reynolds *et al.* 2007).

En conclusion, il est sans doute trop tôt pour renoncer définitivement à la thérapie par anticorps. De nouvelles générations d'anticorps plus spécifiques des espèces amyloïdes toxiques vont être prochainement testées. Certains d'entre eux pourraient se révéler cliniquement plus efficaces, notamment sur le déclin des facultés cognitives, sans présenter d'effets secondaires indésirables. Mais, comme nous l'avons vu plus haut, leur champ d'action n'en demeurera pas moins limité. Le temps est donc venu d'explorer d'autres stratégies immunothérapeutiques. La voie des lymphocytes T présente un intérêt certain (Schwartz *et al.* 2009). Les lymphocytes T migrent dans le cerveau et se différencient en sous-types fonctionnels pouvant avoir leur utilité spécifique aux différentes étapes du processus morbide. Ils mobilisent les effecteurs de l'immunité innée – monocytes et microglie – et modulent les propriétés phagocytaires, inflammatoires et neurotrophiques de ces derniers en les activant sur un mode classique ou alternatif (Henkel *et al.* 2009). Les deux paradigmes ne sont pas incompatibles ; on peut en effet imaginer de conjuguer le pouvoir thérapeutique des anticorps à celui des lymphocytes T, eux-mêmes associés aux effecteurs de l'immunité innée. L'immunothérapie des maladies neurodégénératives n'en est qu'à ses débuts. Gageons qu'elle nous réservera encore bien des surprises et bien des remises en question.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Saci Iken, Pauline Gourdain et Thomas Chaigneau pour leurs contributions essentielles aux travaux mentionnés dans cette communication. Ces travaux ont été subventionnés par l'Union européenne : FOOD-CT-2006-023144, par le Groupement d'intérêt scientifique GIS « Maladies à prions », par l'INSERM et l'Université Pierre et Marie Curie Paris 6. Véronique Bachy était soutenue par une bourse postdoctorale « Poste d'accueil INSERM pour vétérinaires ».

BIBLIOGRAPHIE

- Banerjee, R., Mosley, R.L., Reynolds, A.D., Dhar, A., Jackson-Lewis, V., Gordon, P.H., Przedborski, S., Gendelman, H.E. 2008. Adaptive immune neuroprotection in G93A-SOD1 amyotrophic lateral sclerosis mice. *PLoS One* 3: e2740.
- Benner, E.J., Mosley, R.L., Destache, C.J., Lewis, T.B., Jackson-Lewis, V., Gorantla, S., Nemachek, C., Green, S.R., Przedborski, S., Gendelman, H.E. 2004. Therapeutic immunization protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101: 9435–9440.
- Beringue, V., Couvreur, P., Dormont, D. 2002. Involvement of macrophages in the pathogenesis of transmissible spongiform encephalopathies. *Dev Immunol.* 9: 19–27.
- Carnaud, C. & Bachy, V. 2010. Cell-based immunotherapy of prion diseases by adoptive transfer of antigen-loaded dendritic cells or antigen-primed CD(4+) T lymphocytes. *Prion.* 4: 66–71.
- Carp, R.I. & Callahan, S.M. 1982. Effect of mouse peritoneal macrophages on scrapie infectivity during extended in vitro incubation. *Intervirology* 17: 201–207.
- Chen, H., Jacobs, E., Schwarzschild, M.A., McCullough, M.L., Calle, E.E., Thun, M.J., Ascherio, A. 2005. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and the risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 58: 963–967.
- Cudkovic, M.E., Shefner, J.M., Schoenfeld, D.A., Zhang, H., Andreasson, K.I., Rothstein, J.D., Drachman, D.B. 2006. Trial of celecoxib in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 60: 22–31.
- D'Ambrosi, N., Finocchi, P., Apolloni, S., Cozzolino, M., Ferri, A., Padovano, V., Pietrini, G., Carri, M.T., Volonte, C. 2009. The proinflammatory action of microglial P2 receptors is enhanced in SOD1 models for amyotrophic lateral sclerosis. *J Immunol.* 183: 4648–4656.
- Derecki, N.C., Cardani, A.N., Yang, C.H., Quinlan, K.M., Ciriak, A., Lynch, K.R., Kipnis, J. 2010. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4. *J Exp Med.* 207: 1067–1080.
- Eisele, Y.S., Obermüller, U., Heilbronner, G., Baumann, F., Kaeser, S.A., Wolburg, H., Walker, L.C., Staufenbiel, M., Heikenwalder, M., Jucker, M., 2010. Peripherally applied Abeta-containing inoculates induce cerebral beta-amyloidosis. *Science* 330: 980–982.
- Falsig, J., Julius, C., Margalith, I., Schwarz, P., Heppner, F.L., Aguzzi, A. 2008. A versatile prion replication assay in organotypic brain slices. *Nat Neurosci.* 11: 109–117.
- Gordon, S., Martinez, F.O. 2010. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity* 32: 593–604.
- Gourdain, P., Gregoire, S., Iken, S., Bachy, V., Dorban, G., Chaigneau, T., Debiec, H., Bergot, A.S., Renault, I., Aucouturier, P., Carnaud, C. 2009. Adoptive transfer of T lymphocytes sensitized against the prion protein attenuates prion invasion in scrapie-infected mice. *J Immunol.* 183: 6619–6628.
- Hansen, C., Angot, E., Bergstrom, A.L., Steiner, J.A., Pieri, L., Paul, G., Outeiro, T.F., Melki, R., Kallunki, P., Fog, K., Li, J.Y., Brundin, P. 2011. Alpha-Synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultured human cells. *J Clin Invest.* 121: 715–725.
- Henkel, J.S., Beers, D.R., Zhao, W., Appel, S.H. 2009. Microglia in ALS: the good, the bad, and the resting. *J Neuroimmune Pharmacol.* 4: 389–398.
- Heppner, F.L., Aguzzi, A. 2004. Recent developments in prion immunotherapy. *Curr Opin Immunol.* 16: 594–598.
- Laurie, C., Reynolds, A., Coskun, O., Bowman, E., Gendelman, H.E., Mosley, R.L. 2007. CD4+ T cells from Copolymer-1 immunized mice protect dopaminergic neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *J Neuroimmunol.* 183: 60–68.
- Lee, C.Y., Landreth, G.E. 2010. The role of microglia in amyloid clearance from the AD brain. *J Neural Transm.* 117: 949–960.
- Lifshitz, V., Weiss, R., Benromano, T., Kfir, E., Blumenfeld-Katzir, T., Tempel-Brami, C., Assaf, Y., Xia, W., Wyss-Coray, T., Weiner, H.L., Frenkel, D. 2011. Immunotherapy of cerebrovascular amyloidosis in a transgenic mouse model. *Neurobiol Aging.* [Epub ahead of print].
- Loke, P., Gallagher, I., Nair, M.G., Zang, X., Brombacher, F., Mohrs, M., Allison, J.P., Allen, J.E. 2007. Alternative activation is an innate response to injury that requires CD4+ T cells to be sustained during chronic infection. *J Immunol.* 179: 3926–3936.
- Orgogozo, J.M., Gilman, S., Dartigues, J.F., Laurent, B., Puel, M., Kirby, L.C., Jouanny, P., Dubois, B., Eisner, L., Flitman, S., Michel, B.F., Boada, M., Frank, A., Hock, C. 2003. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurolog.* 61: 46–54.
- Ponomarev, E.D., Maresz, K., Tan, Y., Dittel, B.N. 2007. CNS-derived interleukin-4 is essential for the regulation of autoimmune inflammation and induces a state of alternative activation in microglial cells. *J Neurosci.* 27: 10714–10721.
- Ren, P.H., Lauckner, J.E., Kachirskaja, I., Heuser, J.E., Melki, R., Kopito, R.R. 2009. Cytoplasmic penetration and persistent infection of mammalian cells by polyglutamine aggregates. *Nat Cell Biol.* 11: 219–225.
- Reynolds, A.D., Banerjee, R., Liu, J., Gendelman, H.E., Mosley, R.L. 2007. Neuroprotective activities of CD4+CD25+ regulatory T cells in an animal model of Parkinson's disease. *J Leukoc Biol.* 82: 1083–1094.
- Salloway, S., Sperling, R., Gilman, S., Fox, N.C., Blennow, K., Raskind, M., Sabbagh, M., Honig, L.S., Doody, R., van Dyck, C.H., Mulnard, R., Barakos, J., Gregg, K.M., Liu, E., Lieberburg, I., Schenk, D., Black, R., Grundman, M. 2009. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 73: 2061–2070.
- Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., Gordon, G., Grajeda, H., Guido, T., Hu, K., Huang, J., Johnson-Wood, K., Khan, K., et al. 1999. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 400: 173–177.
- Schenk, D., Hagen, M., Seubert, P. 2004. Current progress in beta-amyloid immunotherapy. *Curr Opin Immunol.* 16: 599–606.

COMMUNICATION

- Schwartz, M., London, A., Shechter, R. 2009. Boosting T-cell immunity as a therapeutic approach for neurodegenerative conditions: the role of innate immunity. *Neuroscience* 158: 1133–1142.
- Sela, M., Hilleman, M.R. 2004. Therapeutic vaccines: realities of today and hopes for tomorrow. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 101 Suppl 2: 14559.
- Shechter, R., London, A., Varol, C., Raposo, C., Cusimano, M., Yovel, G., Rolls, A., Mack, M., Pluchino, S., Martino, G., Jung, S., Schwartz, M. 2009. Infiltrating blood-derived macrophages are vital cells playing an anti-inflammatory role in recovery from spinal cord injury in mice. *PLoS Med.* 6: e1000113.
- Wang, J., Gigliotti, F., Bhagwat, S.P., George, T.C., Wright, T.W. 2010. Immune modulation with sulfasalazine attenuates immunopathogenesis but enhances macrophage-mediated fungal clearance during *Pneumocystis pneumonia*. *PLoS Pathog.* 6: e1001058.
- Weksler, M.E., Pawelec, G., Franceschi, C. 2009. Immune therapy for age-related diseases. *Trends Immunol.* 30: 344–350.
- White, A.R., Enever, P., Tayebi, M., Mushens, R., Linehan, J., Brandner, S., Anstee, D., Collinge, J., Hawke, S. 2003. Monoclonal antibodies inhibit prion replication and delay the development of prion disease. *Nature* 422: 80–83.