

# TRANSMISSION DES LÉSIONS AMYLOÏDES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER : APPORTS DES MODÈLES ANIMAUX

## TRANSMISSION OF AMYLOID LESIONS IN ALZHEIMER'S DISEASE: CONTRIBUTING DATA FROM ANIMAL MODELS

Par Charlotte GARY<sup>(1,2)</sup>, Emmanuel COMOY<sup>(3)</sup>, Marc DHENAIN<sup>(1,2)</sup>  
(Communication présentée le 19 Janvier 2017,  
Manuscrit accepté le 19 Juin 2017)

### RÉSUMÉ

Depuis la découverte du caractère transmissible des maladies à prions, d'autres protéinopathies cérébrales ont été soupçonnées d'être similairement transmissibles. La maladie d'Alzheimer (MA) est caractérisée par des dépôts cérébraux de peptides  $\beta$ -amyloïdes ( $A\beta$ ) et de protéines Tau hyperphosphorylées, respectivement en plaques amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires. Bien qu'aucune étude épidémiologique ne montre que la MA se transmette entre individus, plusieurs études ont récemment soulevé des soupçons de transmission iatrogène des dépôts  $\beta$ -amyloïdes chez l'Homme. Elles suggèrent que le changement de conformation (ou méplieusement) de l' $A\beta$  et son agrégation se produit par des mécanismes de nucléation-élongation et de propagation, similaires à ceux décrits pour les maladies à prions. Ici, nous présentons une revue de la littérature démontrant à partir d'études *in vivo* la pertinence des mécanismes de méplieusement et agrégation de type prion pour la pathologie  $\beta$ -amyloïde.

**Mots-clés :** Prion, Maladie d'Alzheimer, nucléation, propagation.

### ABSTRACT

Since the discovery of the transmissibility of prion diseases, other cerebral proteinopathies have been suspected to harbor similar transmissible properties. Alzheimer's disease (AD) is characterized by the deposition of misfolded  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) peptides and hyperphosphorylated Tau proteins, forming amyloid plaques and neurofibrillary tangles respectively in the brain. Although available epidemiological data suggest that AD is not transmitted between individuals, suspicion has recently been raised for iatrogenic  $\beta$ -amyloidosis transmission between humans. This suggests that  $A\beta$  misfolding and aggregation could occur through seeding and spreading mechanisms, virtually identical to those of prions. Here, we present a review of the literature focusing on the relevance of prion-like misfolding and aggregation mechanisms for  $A\beta$  in animal models.

**Key words:** Prion, Alzheimer's disease, seeding, propagation.

(1) Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay UMR 9199, Laboratoire des Maladies Neurodégénératives, 18 Route du Panorama, F-92265 Fontenay-aux-Roses, France.

(2) Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives (CEA), Direction de la Recherche Fondamentale (DRF), Molecular Imaging Research Center (MIRcen), 18 Route du Panorama, F-92265 Fontenay-aux-Roses, France.

(3) Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives (CEA), Direction de la Recherche Fondamentale (DRF), Institut des Maladies Émergentes et des Thérapies Innovantes (IMETI), SEPIA, 18 Route du Panorama, F-92265 Fontenay-aux-Roses, France.

## INTRODUCTION

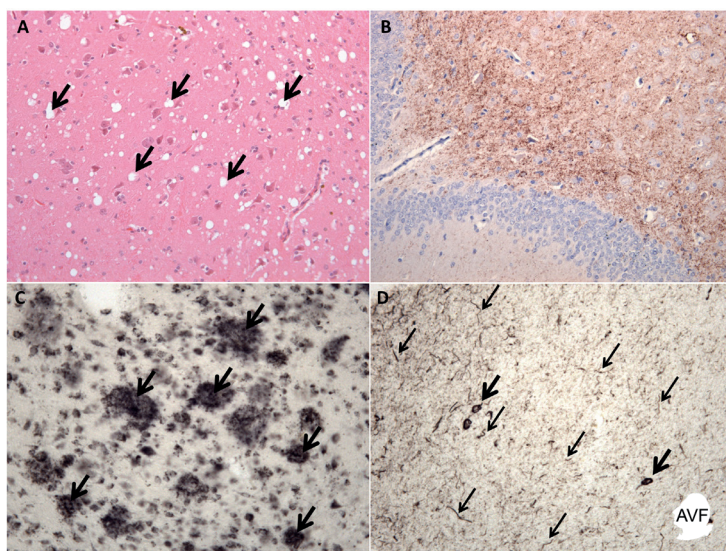
Les encéphalopathies spongiformes transmissibles ou maladies à prions sont des maladies neurodégénératives hétérogènes, mais toujours rapidement fatales, touchant l'Homme ou l'animal. Elles sont causées par l'accumulation intracérébrale d'une protéine prion (la Protease-resistant protein, PrP) malconformée. Différentes formes de maladies à prions humaines ont été décrites, dont la maladie de Creutzfeldt-Jakob, le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, l'insomnie fatale familiale ou sporadique et le Kuru. Les maladies à prions touchent aussi les animaux. Historiquement, la première maladie à prions identifiée a été la tremblante du mouton dont la transmission de mouton à mouton par inoculation de broyats de système nerveux central a été démontrée en 1936 par deux vétérinaires français (Cuillé & Chelle, 1936). Les autres principales maladies à prions animales sont l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et la maladie du dépérissement chronique des cervidés (MDCC) (Brugère-Picoux *et al.* 2005).

Les maladies à prions humaines sont décrites sous trois formes: génétique, sporadique et infectieuse. Les formes infectieuses sont appelées encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) et peuvent être d'origine iatrogène ou alimentaire. Le premier cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène fut rapporté en 1974 après une greffe cornéenne provenant d'un patient infecté (Duffy *et al.* 1974). Par la suite, différentes sources iatrogènes furent identifiées incluant l'utilisation d'instruments neurochirurgicaux, des greffes de dure-mère, l'administration d'extraits d'hypophyse de cadavres ou, plus récemment, l'administration de produits dérivés du sang dans le cas du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (Brown *et al.* 2012). Également, la contamination par l'alimentation est l'une des voies de transmission majeures des maladies à prions infectieuses. En particulier, la crise de la « vache folle » dans les années 1990 fut liée à une transmission de la vache à l'Homme avec près de 230 cas décrits comme « nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob », les patients présentant des spécificités cliniques, histopathologiques et moléculaires par rapport aux cas sporadiques. Pour finir, le Kuru, une maladie à prions endémique de Papouasie Nouvelle-Guinée, est l'une des premières formes de maladies à prions démontrée comme étant transmise d'Homme à Homme par des rituels de cannibalisme mortuaire (Collinge *et al.* 2006).

Les maladies à prions sont caractérisées par une démence progressive associée à divers signes cliniques tels que des troubles visuels, cérébelleux ou un mutisme akinétique. Le diagnostic définitif des maladies à prions humaines repose sur l'évaluation histopathologique des tissus cérébraux montrant des lésions spongiformes (**figure 1A**), de perte neuronale et de gliose, ainsi que la détection des agrégats de PrP (**figure 1B**).

Chez l'Homme, les encéphalopathies liées aux prions sont relativement rares par rapport aux autres maladies neurodégénératives telle que la maladie d'Alzheimer (MA). Cette maladie touche environ 850 000 personnes en France. C'est une maladie dévastatrice à la fois socialement et économiquement dans des sociétés où la population vieillit. Elle induit une altération progressive de la mémoire et des capacités cognitives entraînant à terme la dépendance totale des patients. Une fois le diagnostic clinique posé, elle mène au décès du patient après, en moyenne, 10 ans d'évolution lente mais inexorable. Cette maladie est caractérisée par une longue phase asymptomatique qui commence au moins 10 ans avant le diagnostic de la maladie (Bateman *et al.* 2012). Neuropathologiquement, elle est définie par une atrophie cérébrale et le dépôt de deux protéines malconformées dans le cerveau : les peptides  $\beta$ -amyloïde ( $A\beta$ , **figure 1C**) et les protéines Tau hyperphosphorylées (**figure 1D**). Les dépôts extracellulaires de peptides  $A\beta$  peuvent prendre des formes multiples : les plaques amyloïdes, qui sont principalement présentes dans le parenchyme cérébral, ou l'angiopathie amyloïde c'est-à-dire des dépôts amyloïdes dans la paroi des vaisseaux (Duyckaerts *et al.* 2009).

Contrairement aux maladies à prions, la maladie d'Alzheimer n'est pas considérée comme transmissible. Cependant, des données récentes suggèrent que des mécanismes moléculaires similaires se produiraient pour  $A\beta$ , Tau et PrP et que les lésions de la maladie d'Alzheimer pourraient être transmissibles. Au cours de cette revue, nous examinerons les données expérimentales suggérant une homologie pathogénique entre les prions et le peptide  $A\beta$  et nous soulignerons certaines différences majeures.



**Figure 1:** Lésions neuropathologiques des maladies à prions et de la maladie d'Alzheimer. A. Spongiose de l'hippocampe induite par la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (Hemalun Eosine, 200x). Certaines vésicules de spongiose sont pointées avec les flèches. B. Dépôts anormaux de PrPSc dans l'hippocampe également liés à la variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (anticorps anti-PrP 3F4, 200x). C. Plaques amyloïdes (4G8, 20x). D. Tauopathie (AT100, 20x). Les dégénérescences neurofibrillaires (accumulations de protéines dans le corps cellulaire des neurones) sont pointées avec les grosses flèches. Les fibres tortueuses (accumulations dans le neuropile, principalement dans les dendrites) sont pointées avec des flèches plus fines.

## BASES THÉORIQUES : TRANSCONFORMATION ET MÉPLIEMENT DES PROTÉINES DANS LES MALADIES À PRIONS ET DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

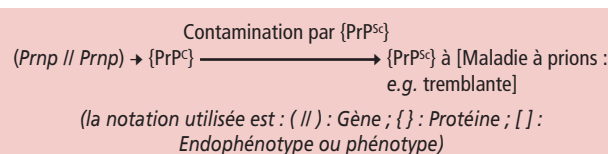
### Mépliage et agrégation des protéines prions

En 1982, Prusiner a développé l'hypothèse selon laquelle l'agent pathogène des maladies à prions serait une protéine seule (Prusiner, 1982) remettant ainsi en cause le dogme médical des trois types d'agents infectieux (virus, parasites et micro-organismes), tous contenant des acides nucléiques. La protéine prion cellulaire (PrP<sup>C</sup>), physiologique, est une glycoprotéine de surface codée par le gène *Prnp* (chromosome 20) (Liao *et al.* 1986) 1986 et très conservée dans de nombreuses espèces animales (Wuthrich & Riek, 2001).

Pour rappel, les protéines sont caractérisées par leur structure primaire qui correspond à la succession linéaire de leurs acides aminés. La structure secondaire décrit le repliement local du polypeptide. Elle résulte d'interactions locales entre les acides aminés principalement par l'intermédiaire de liaisons hydrogène. Les structures secondaires organisées les plus courantes sont les hélices  $\alpha$  et les feuillettes  $\beta$  mais il existe de nombreuses autres conformations (hélice  $3_{10}$ , hélice  $\pi$ , hélice de type II, coudes de types I, II, III,  $\gamma$ , etc...). Les hélices  $\alpha$  correspondent à une structure secondaire en forme d'hélice liée à l'association de groupements N-H des acides aminés avec des groupements C=O par des ponts hydrogènes. La conformation en feuillettes  $\beta$  repose également sur des ponts hydrogènes se mettant en place entre les groupements N-H et C=O de différents acides aminés mais ces liaisons hydrogène se font entre acides aminés distants plutôt qu'entre acides aminés proches, comme dans le cas des hélices  $\alpha$ . En fait, un brin  $\beta$  seul n'est pas stable. Il a besoin de former des liaisons hydrogène avec d'autres brins  $\beta$  pour se stabiliser. On définit aussi la structure en pelote statistique non périodique ou aléatoire (« random coil » en anglais). Il s'agit d'une catégorie par défaut, dans laquelle on classe les conformations non périodiques qui ne correspondent pas à une structure secondaire régulière, comme par exemple celle en hélices  $\alpha$  ou feuillettes  $\beta$  qui sont des structures périodiques. Le terme de pelote aléatoire ne signifie pas pour autant une absence de structuration. Ainsi, certaines protéines ne possèdent aucun élément de structure secondaire régulière (hélice  $\alpha$  ou feuillette  $\beta$ ) mais ont une structure parfaitement stable. Finalement, la structure tertiaire d'une protéine correspond au repliement tridimensionnel de la chaîne polypeptidique dans l'espace. Elle est maintenue par différentes interactions pouvant être covalentes (ponts disulfures entre cystéines), électrostatiques (ioniques, hydrogène), de van der Waals ou par des interactions avec le solvant et l'environnement (ions, lipides...).

Les maladies à prions résultent de la conversion de la PrP physiologique (PrP<sup>C</sup>) en une isoforme mépliée (PrP<sup>Sc</sup>) pathologique. Le terme « Sc » provient de « Scrapie », le nom anglais de la

tremblante du mouton. Les deux protéines sont codées par le même gène (Basler *et al.* 1986), présentent la même structure primaire mais diffèrent par leurs structures secondaires et tertiaires (Riesner, 2003). La PrP<sup>C</sup> est principalement composée d'hélices  $\alpha$  et de pelote aléatoire tandis que la PrP<sup>Sc</sup> se caractérise par une structure secondaire enrichie en feuillette  $\beta$  (Liautaud & Maria-Teresa Alvarez-Martinez, 2002). Ce changement de conformation est appelé « transconformation ». À l'exception des formes familiales impliquant une mutation ponctuelle d'un ou plusieurs acides aminés, la transconformation de la PrP<sup>C</sup> reste encore mal comprise mais semble requérir la présence de la protéine anormale PrP<sup>Sc</sup>. Cette transconformation déclenche alors la pathologie. Ainsi, on peut résumer le processus menant aux EST de la façon suivante.



Des prions synthétiques peuvent être générés *in vitro* par l'induction d'un processus de transconformation en présence de plusieurs co-facteurs et déclenchent une maladie neurodégénérative lorsqu'ils sont inoculés à des souris (Legname *et al.* 2004).

Par analogie avec d'autres agents infectieux, des souches de PrP<sup>Sc</sup> ont été décrites. Ces souches induisent des maladies présentant notamment des temps d'incubation variables et une neuropathologie différente (distribution et intensité des dépôts de PrP<sup>Sc</sup>, spongiose variable) (Aguzzi *et al.* 2007), et par conséquent des phénotypes cliniques différents (Colby & Prusiner, 2011). De nos jours, le support moléculaire de ces souches reste encore mal compris mais pourrait reposer sur des profils d'agrégation (distribution des tailles d'agrégats) de PrP<sup>Sc</sup> différents (Laferrière *et al.* 2013). Les propriétés de ces souches sont fidèlement conservées à travers plusieurs passages de transmission expérimentale (Morales *et al.* 2007).

### Mépliage et agrégation du peptide $\beta$ -amyloïde

Le peptide A $\beta$  résulte du clivage séquentiel d'une protéine transmembranaire appelée « protéine précurseur du peptide A $\beta$  » (APP), par les complexes enzymatiques  $\beta$ - et  $\gamma$ -sécrétase. Les isoformes majoritaires du peptide A $\beta$  sont A $\beta_{40}$  et A $\beta_{42}$ , 40 ou 42 étant le nombre d'acides aminés du peptide A $\beta$  déterminé par l'activité du complexe  $\gamma$ -sécrétase en C-terminal de l'APP (Haass & De Strooper, 1999). Physiologiquement, les peptides A $\beta$  adoptent une conformation principalement en pelote aléatoire (Simmons *et al.* 1994; Lee *et al.* 1995). Les peptides A $\beta$  sont sujets à une transition de leur conformation depuis la structure en pelote aléatoire vers une structure enrichie en feuillette  $\beta$  (McLaurin *et al.* 2000) qui facilite leur agrégation (Barrow *et al.* 1992; Kirkitadze *et al.* 2001). *In vivo*, cette transconformation et l'agrégation du peptide A $\beta$  en plaques amyloïdes peut se produire de façon spontanée, même lorsque l'A $\beta$  ne présente pas

de mutation. Cette agrégation peut être liée à la concentration d'A $\beta$  dans le tissu (Burgold *et al.* 2014) et à son ratio d'isoformes (les isoformes les plus longues étant plus amyloïdogènes) (Jarrett *et al.* 1993). Une des hypothèses explicatives de la maladie d'Alzheimer (appelée « hypothèse de la cascade amyloïde ») suggère que l'agrégation d'A $\beta$  en plaques amyloïdes est responsable de l'accumulation des protéines Tau anormales et *in fine* de la neurodégénérescence (Hardy & Higgins, 1992). Cette « cascade amyloïde » se produirait de façon très lente, les plaques amyloïdes étant déjà détectables en quantité très importantes dans le cerveau plus de 15 ans avant le diagnostic clinique de la MA et de nombreux sujets âgés présentant une forte amyloïdose sans présenter de signes cliniques de MA (Bateman *et al.* 2012). Ainsi, le processus menant aux plaques amyloïdes et à leurs conséquences peut être simplifié de la façon suivante.

#### Pas de contamination

(APP // APP) → APP → {A $\beta$ <sub>40/42</sub>} → {A $\beta$ <sub>40/42</sub>aggr} → [Cascade amyloïde] → [MA]

Aussi, il est important de noter que dans des conditions physiologiques, divers mécanismes de clairance de l'A $\beta$  permettent de limiter son accumulation dans le cerveau. Cette clairance peut se produire par son évacuation à travers la paroi vasculaire vers la circulation, sa phagocytose par la microglie ou sa dégradation protéolytique (Miners *et al.* 2011) par de multiples enzymes telles que la népilylase et l'enzyme dégradant l'insuline (Marr & Hafez, 2014). Une sur-production d'A $\beta$  peut aussi contribuer à son accumulation dans le cerveau, comme c'est le cas dans certaines MA d'origine génétique (Mawuenyega *et al.* 2010). Il est important de noter que, bien que l'hypothèse de la « cascade amyloïde » soit l'hypothèse physiopathologique la plus acceptée, celle-ci est néanmoins très discutée à l'heure actuelle et la protéine Tau a de façon certaine un rôle important dans la progression de la MA.

En conclusion de cette première partie, nous pouvons noter deux différences majeures entre PrP et A $\beta$ . Tout d'abord, *in vitro*, l'A $\beta$  endogène peut adopter une conformation pathogène et s'agréger spontanément tandis que la PrP<sup>C</sup> nécessite des cofacteurs (sauf lors de mutations) ou une interaction avec PrP<sup>Sc</sup>. Aussi, la relation entre PrP<sup>Sc</sup> et la maladie cliniquement déclarée est assez directe tandis que la relation entre A $\beta$  agrégée et la maladie d'Alzheimer est beaucoup plus indirecte, prend plus de temps et dépend de l'activation d'une cascade menant, notamment, à l'accumulation de protéines Tau.

## HYPOTHÈSE DE TRANSMISSION DE L'AMYLOÏDOSE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER : OBSERVATIONS CHEZ L'HOMME

Depuis la découverte du caractère transmissible des maladies à prions, les autres protéinopathies cérébrales telles que la maladie d'Alzheimer ont été soupçonnées d'être également transmissibles. Cependant, une étiologie infectieuse de la maladie

d'Alzheimer n'a jamais été démontrée par des études épidémiologiques (Schmidt *et al.* 2012; Beekes *et al.* 2014; Edgren *et al.* 2016). Très récemment, plusieurs observations ont cependant relancé l'hypothèse d'une potentielle transmission de l'amyloïdose cérébrale dans des conditions très particulières. Une première étude publiée en 2015 a révélé une amyloïdose chez quatre jeunes sujets traités par des hormones de croissance dérivées d'hypophyses de cadavres (Jaunmuktane *et al.* 2015). Des cas similaires ont ensuite été suspectés suite à des greffes de dure-mère obtenues à partir de cadavres (Preusser *et al.* 2006; Frontzek *et al.* 2016) et présentant des dépôts amyloïdes (Kovacs *et al.* 2016). Ces sujets présentaient également une maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène, ce qui rend l'interprétation de ces cas délicate. De plus, aucune augmentation de l'incidence des formes cliniques de MA n'a été rapportée chez les receveurs d'hormones de croissance issues de cadavres jusqu'à présent (Irwin *et al.* 2013).

## TRANSMISSION DE L'AMYLOÏDOSE CHEZ L'ANIMAL

### Accélération de l'amyloïdose par transmission expérimentale chez l'animal

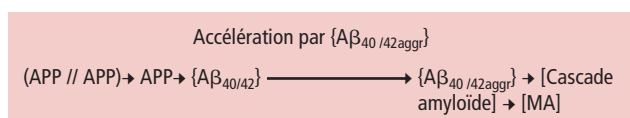
Étant donné les incertitudes concernant la possible transmission de l'amyloïdose chez l'Homme, seules des données expérimentales sont en mesure d'explorer ce risque de contamination. Dans les années 1970-1990, des homogénats de cerveau, de foie, de rate, de cœur ou de rein de patients Alzheimer ont été inoculés par voie intracérébrale, intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire à diverses espèces de primates allant des ouistitis aux chimpanzés. La plupart des travaux n'a pas démontré de transmission de l'amyloïdose même après des temps d'incubation longs (jusqu'à 11 ans) (Goudsmit *et al.* 1980; Brown *et al.* 1994). Vers le début des années 1990, l'hypothèse « prion » de la maladie d'Alzheimer a donc été progressivement abandonnée au profit de l'hypothèse de la « cascade amyloïde ». Cette hypothèse suggère que l'accumulation d'A $\beta$  dans le cerveau serait liée à un excès de production ou à un défaut de clairance de l'A $\beta$  et induirait une cascade d'événements qui mène à la MA (Hardy & Higgins, 1992).

Au milieu des années 2000, l'utilisation de souris transgéniques pour les gènes responsables de MA familiale (Games *et al.* 1995) a permis de démontrer que l'inoculation intracérébrale d'échantillons de cerveau de patients MA accélère l'apparition de la pathologie  $\beta$ -amyloïde localement et à distance du site d'injection (Meyer-Luehmann *et al.* 2006).

Ces résultats corroborent l'hypothèse de « nucléation/propagation » de la maladie d'Alzheimer. La nucléation primaire de l'A $\beta$  correspond à une phase initiale au cours de laquelle les peptides A $\beta$  natifs, générés par clivage protéolytique de l'APP et produits de façon « continue » dans le cerveau, changent spontanément de conformation pour passer du stade pelote aléatoire et structures en hélice  $\alpha$  vers une conformation en feuillets  $\beta$  (figure 2). Cette phase de nucléation primaire est assez lente et dépend de la



concentration locale en A $\beta$  (Burgold *et al.* 2014). Elle peut être accélérée si elle est court-circuitée par une phase de nucléation secondaire induite par des noyaux d'A $\beta$  en feuillets  $\beta$  (Jucker & Walker, 2011). On parle alors d'un « effet d'ensemencement » lié à l'administration de noyaux de protéines malconformées. Cette phase est suivie d'une phase d'élongation (croissance) au cours de laquelle des noyaux incorporent des monomères natifs, induisent leur transconformation et ainsi augmentent de taille. La fragmentation de ces assemblages génèrent de nouveaux noyaux de nucléation ce qui accélère encore l'agrégation des protéines par une réaction en chaîne. On peut résumer l'hypothèse « prion » de la maladie d'Alzheimer de la façon suivante.



L'une des critiques formulées à l'encontre de l'hypothèse prion de la pathologie  $\beta$ -amyloïde est que la plupart des travaux reposent sur l'inoculation de « noyaux » d'A $\beta$  à des souris transgéniques développant systématiquement des plaques amyloïdes et ne reflète qu'une accélération d'un processus d'amyloïdose inéluctable. Cela ne reflète pas la situation chez l'Homme où les patients n'ont pas, dans la plupart des cas, de mutations génétiques.

L'inoculation de modèles animaux ne développant pas spontanément la pathologie  $\beta$ -amyloïde au cours de leur vie mais exprimant des peptides A $\beta$  humains non mutés est une situation expérimentale beaucoup plus proche des cas humains. Des expériences de transmission menées sur des souris (Morales *et al.* 2012) ou des rats (Rosen *et al.* 2012) transgéniques pour l'APP humain non muté et ne développant pas la pathologie  $\beta$ -amyloïde de façon spontanée ont démontré une induction de la pathologie (**figure 2C**). Ces résultats supportent la pertinence de l'hypothèse prion de la pathologie  $\beta$ -amyloïde chez l'Homme. En outre, une pathologie  $\beta$ -amyloïde clairsemée a été observée 3,5 à 7 ans après l'inoculation intracérébrale d'homogénats cérébraux de patients Alzheimer à des ouistitis (*Callithrix jacchus*). Le second passage (utilisant des échantillons de cerveaux de ouistitis précédemment inoculés) a été réalisé et tous les animaux ayant des temps d'incubation supérieurs à 3,5 ans présentaient une pathologie  $\beta$ -amyloïde similaire (Baker *et al.* 1993; Baker *et al.* 1994; Maclean *et al.* 2000; Ridley *et al.* 2006). Ces résultats renforcent l'hypothèse du mécanisme d'ensemencement.

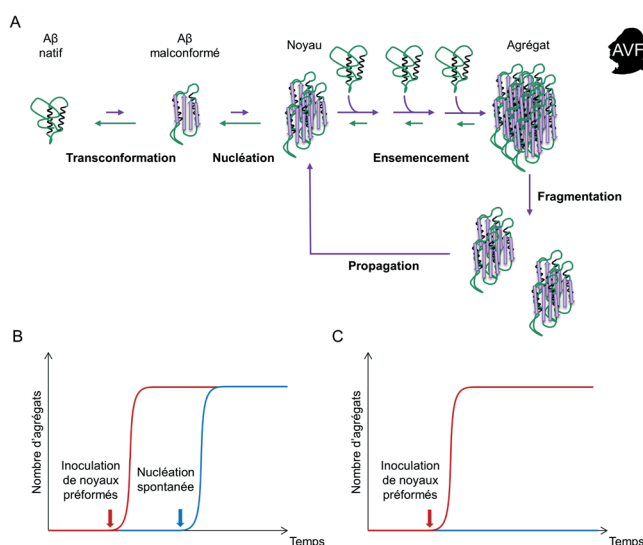
Chez l'Homme, aucun signe clinique typique de la MA n'a été décelée chez les patients ayant développé une pathologie  $\beta$ -amyloïde iatrogène. Chez les rongeurs, l'accélération de la pathologie  $\beta$ -amyloïde ne semble pas associée à l'aggravation de déficits cognitifs (Kane *et al.* 2000). Il est en effet important de dissocier la transmission de l'amyloïdose  $\beta$  de celle de la transmission d'une pathologie à expression clinique. La question cruciale de l'impact

fonctionnel des mécanismes de type prion reste actuellement sans réponse (Walsh & Selkoe, 2016). Des travaux préliminaires de notre équipe chez un primate (*Microcebus murinus*) sont les seuls à suggérer un impact fonctionnel de l'inoculation d'homogénats de cerveaux Alzheimer (Gary *et al.* 2015). Ils suggèrent que l'inoculation d'homogénats de cerveaux de malades d'Alzheimer induit une atrophie cérébrale, une atteinte des réseaux neuronaux mesurée avec des électro-encéphalogrammes (EEG), et des déficits d'apprentissage et de la mémoire à long terme. Il serait dès lors intéressant d'identifier quels éléments, présents dans les homogénats de cerveaux de patients, sont responsables de la transmission de cette pathologie « clinique ».

## Caractéristiques des « noyaux » capables d'induire un effet d'ensemencement

### Présence de substance amyloïde dans les échantillons contaminants

De nombreuses expériences ont été menées pour démontrer la nature des agents responsables de l'effet d'ensemencement. Cet effet se produit avec tous les échantillons contenant des dépôts  $\beta$ -amyloïdes, qu'ils proviennent de sujets Alzheimer ou d'individus atteints de pathologie  $\beta$ -amyloïde asymptomatique (Kane *et al.* 2000; Meyer-Luehmann *et al.* 2006; Duran-Aniotz *et al.* 2013) ou même avec des préparations synthétiques d'A $\beta$  agrégé (Stohr *et al.* 2014). Inversement, la déplétion de l'amyloïde de cerveaux inoculés supprime l'effet d'ensemencement (Meyer-Luehmann *et al.* 2006). Comme dans les maladies à prions, l'agent responsable de l'ensemencement semble donc de nature protéique. Cette



**Figure 2 :** Hypothèse de nucléation/ propagation pour l'A $\beta$ . A. Les peptides A $\beta$  natifs, produits de façon continue, peuvent subir une transconformation. Les peptides A $\beta$  malconformés peuvent s'associer en multimères stables appelés « noyaux ». Lors de la phase de nucléation secondaire, les noyaux interagissent avec les peptides natifs entraînant leur transconformation et agrégation. La fragmentation de ces agrégats crée de nouveaux noyaux qui permettent la propagation (locale ou à distance) des protéines malconformées. B. Accélération de l'agrégation d'A $\beta$  (courbe rouge) par l'inoculation de noyaux de nucléation dans un modèle transgénique qui développe spontanément l'amyloïdose (courbe bleue). C. Induction de l'agrégation d'A $\beta$  (courbe rouge) par l'inoculation de noyaux de nucléation dans un modèle animal ne développant pas spontanément l'amyloïdose (courbe bleue).

hypothèse est renforcée la démonstration de mécanismes similaires pour la protéine Tau (Clavaguera *et al.* 2009), qui est l'autre protéine ayant un rôle majeur dans la maladie d'Alzheimer ou pour d'autres protéines impliquées dans d'autres maladies neurodégénératives, notamment les maladies de Parkinson et d'Huntington ainsi que pour la Sclérose Latérale Amyotrophique (Nonaka *et al.* 2013; Peelaerts *et al.* 2015; Tan *et al.* 2015).

### Effet de souche

Une caractéristique importante des prions est leur effet « souche », c'est-à-dire leur capacité à reproduire des propriétés biochimiques, pathologiques et des présentations cliniques spécifiques. Différentes morphologies de fibrilles A $\beta$  caractérisées par différentes structures moléculaires peuvent être obtenues *in vitro* et exercent des toxicités différentes dans des cultures cellulaires neuronales (Petkova *et al.* 2005; Spirig *et al.* 2014) y compris après plusieurs passages (Stohr *et al.* 2014). *In vivo*, la morphologie et le motif des dépôts d'A $\beta$  (Kane *et al.* 2000; Meyer-Luehmann *et al.* 2006) ainsi que d'autres caractéristiques telles que la liaison des colorants sensibles à la conformation amyloïde (rouge Congo, thioflavine) ou le rapport A $\beta_{40}$ /A $\beta_{42}$  peuvent être transmis d'une lignée de souris transgéniques à l'autre suggérant un effet de souche (Heilbronner *et al.* 2013). Finalement, des agrégats d'A $\beta$  provenant de patients avec des mutations génétiques différentes sur A $\beta$  ou sans mutation présentent une résistance distincte à la dénaturation (protéinase-K, chlorhydrate de guanidine, acide formique), un phénotype histologique et des rapports A $\beta_{40}$ /A $\beta_{42}$  différents suggérant des conformations A $\beta$  distinctes (Watts *et al.* 2014). Ces résultats plaident en faveur de l'existence de souches A $\beta$  codées par des conformations différentes mais cette hypothèse se doit encore d'être validée.

### Risques d'ensemencement par des hétéronucléants

Même si la substance amyloïde semble être l'agent principal capable d'induire un effet d'ensemencement, plusieurs publications interrogent la possibilité d'une interaction entre des protéines hétérologues malrepliées (hétéronucléants) et A $\beta$ . *In vitro*, l'hétéronucléation d'A $\beta$  par d'autres protéines amyloïdes telles que la caséine, l' $\alpha$ -synucléine (impliquée dans la maladie de Parkinson) ou des dépôts amyloïdes des îlots de Langerhans pancréatiques (« Islet Amyloid Protein » (IAPP), s'accumulant dans le diabète de type II) a été montrée (O'Nuallain *et al.* 2004; Ono *et al.* 2014; Hu *et al.* 2015). Les données *in vivo* sont plus contradictoires. Certaines études suggèrent que des phénomènes d'hétéronucléation pourraient intervenir entre A $\beta$  et Tau (Gotz *et al.* 2001; Bolmont *et al.* 2007; Vasconcelos *et al.* 2016) mais pourraient également limiter les processus de nucléation (Bachhuber *et al.* 2015). Bien que cette hypothèse soit intéressante, elle doit encore être démontrée *in vivo*.

### Accélération de l'amyloïdose par inoculation périphérique

Une autre question intéressante si on considère qu'un risque iatrogène de développer la MA existe est celle d'une contamination par voie périphérique. De telles contaminations constitue-

raient un risque non négligeable chez l'Homme, similairement aux maladies à prions. Si des inoculations par voie orale, intranasale, intraoculaire et intraveineuse n'ont pas permis d'accélérer l'amyloïdose (Eisele *et al.* 2009), des inoculations intrapéritonéales répétées d'extraits cérébraux riches en A $\beta$  induisent une accélération de l'amyloïdose 6 à 7 mois après inoculation chez la souris. Il est intéressant de noter que ces inoculations intrapéritonéales produisent un phénotype différent de la pathologie spontanément développée par ces souris avec une amyloïdose affectant principalement le système vasculaire et le parenchyme cérébral voisin des vaisseaux sanguins (Eisele *et al.* 2010).

Finalement, notons que dans les maladies à prions, la contamination périphérique nécessite une réplication des prions dans les organes lymphoïdes. Contrairement à la PrP (Blattler *et al.* 1997; Mabbott & MacPherson, 2006), la neuroinvasion liée à l'A $\beta$  ne nécessite pas d'expression d'APP périphérique. Ainsi, les monocytes, le sang ou les nerfs périphériques pourraient directement transporter les « noyaux » d'A $\beta$  inoculés vers le cerveau (Eisele *et al.* 2014), mais les mécanismes de neuroinvasion restent à étudier.

### Du concept de nucléation au concept de propagation

Après des expériences d'ensemencement *in vivo*, plusieurs auteurs ont rapporté une diffusion progressive des dépôts d'A $\beta$  depuis la structure anatomique inoculée vers d'autres régions (Walker *et al.* 2002; Meyer-Luehmann *et al.* 2006; Hamaguchi *et al.* 2012; Stohr *et al.* 2012), suggérant un processus de propagation des lésions. Cette propagation de type prion implique que le développement de lésions dans une structure induit leur apparition dans des structures à distance par le déplacement ou le transport des graines pathologiques d'un premier site vers d'autres sites (Eisele & Duyckaerts, 2016).

Plusieurs travaux ont suggéré que des mécanismes de propagation des lésions A $\beta$  le long de connexions neuroanatomiques (George *et al.* 2014; Ye *et al.* 2015) ou par un transport transneuronal pourraient contribuer à la propagation de l'A $\beta$  (Kane *et al.* 2000; Walker *et al.* 2002; Eisele *et al.* 2009; Hu *et al.* 2009; Domert *et al.* 2014; Brahic *et al.* 2016). Un transport par la microglie et les astrocytes pourrait également permettre la migration de l'A $\beta$  dans le cerveau (Thal *et al.* 2015). Une diffusion parenchymateuse passive de l'A $\beta$  a aussi été suggérée. Cette hypothèse est soutenue par le fait que l'A $\beta$  est sécrétée dans le liquide interstitiel, que les plaques amyloïdes sont extracellulaires et que les oligomères A $\beta$  peuvent voyager rapidement et largement dans le cerveau (Epelbaum *et al.* 2015). Finalement, une diffusion *via* le système vasculaire a également été envisagée. En effet, l'administration intracérébrale ou intrapéritonéale d'extraits cérébraux contenant de l'A $\beta$  induit souvent une angiopathie amyloïde (Kane *et al.* 2000; Meyer-Luehmann *et al.* 2006; Eisele *et al.* 2009; Eisele *et al.* 2010; Eisele *et al.* 2014). En conclusion, plusieurs mécanismes pourraient participer à la propagation de la pathologie A $\beta$ . Il faut cependant souligner que des processus ne faisant pas intervenir des mécanismes de type prion pourraient expliquer l'évolution stéréotypée de l'amyloïdose chez l'Homme.

En effet, la toxicité neuronale de l'A $\beta$  dans une région pourrait conduire à une réponse à distance augmentant la sécrétion d'A $\beta$ , conduisant ainsi indirectement à la propagation de l'amyloïdose sans nécessiter de mécanisme de type prion (Eisele & Duyckaerts, 2016). De même, la PrPc jouant un rôle critique dans l'autophagie de l'A $\beta$ , une dérégulation du métabolisme de la PrP pourrait perturber l'élimination de l'A $\beta$  (Onodera, 2017).

## CONCLUSION

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par une longue période cliniquement silencieuse d'agrégation de protéines intracérébrales précédant la démence de plusieurs décennies. Plusieurs études suggèrent que les cerveaux Alzheimer abritent des agents transmissibles susceptibles d'accélérer ou d'induire une patho-

logie  $\beta$ -amyloïde chez l'Homme ou chez des modèles animaux. Il n'y a cependant aucune preuve à ce jour que la MA soit transmissible entre individus et les connaissances actuelles supportent principalement le concept de génération spontanée de noyaux d'A $\beta$  dans le cerveau.

Également, plusieurs éléments suggèrent que des mécanismes de type prion impliquant le méplieiment, l'agrégation et la diffusion de l'amyloïde pourraient intervenir dans la progression de la MA.

Plusieurs questions restent sans réponse, comme la compréhension de l'origine des premiers noyaux d'A $\beta$ , la caractérisation des mécanismes de propagation, l'évaluation de l'impact de la transmission expérimentale de la pathologie  $\beta$ -amyloïde sur les fonctions cognitives et l'identification des espèces les plus préjudiciables. Répondre à ces questions permettra de progresser vers des stratégies thérapeutiques efficaces contre la MA.

## BIBLIOGRAPHIE

- Aguzzi A, Heikenwalder M, Polymenidou M. Insights into prion strains and neurotoxicity. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007; 8(7): 552-561.
- Bachhuber T, Katzmarski N, McCarter JF, Loreth D, Tahirovic S, Kamp F *et al.* Inhibition of amyloid-beta plaque formation by alpha-synuclein. *Nat Med.* 2015; 21(7): 802-807.
- Baker HF, Ridley RM, Duchen LW, Crow TJ, Bruton CJ. Evidence for the experimental transmission of cerebral beta-amyloidosis to primates. *Int J Exp Pathol.* 1993; 74(5): 441-454.
- Baker HF, Ridley RM, Duchen LW, Crow TJ, Bruton CJ. Induction of beta (A4)-amyloid in primates by injection of Alzheimer's disease brain homogenate. Comparison with transmission of spongiform encephalopathy. *Mol Neurobiol.* 1994; 8(1): 25-39.
- Barrow CJ, Yasuda A, Kenny PT, Zagorski MG. Solution conformations and aggregational properties of synthetic amyloid beta-peptides of Alzheimer's disease. Analysis of circular dichroism spectra. *J Mol Biol.* 1992; 225(4): 1075-1093.
- Basler K, Oesch B, Scott M, Westaway D, Walchli M, Groth DF *et al.* Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gene. *Cell.* 1986; 46(3): 417-428.
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC *et al.* Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012; 367(9): 795-804.
- Beekes M, Thomzig A, Schulz-Schaeffer WJ, Burger R. Is there a risk of prion-like disease transmission by Alzheimer- or Parkinson-associated protein particles? *Acta Neuropathol.* 2014; 128(4): 463-476.
- Blattler T, Brandner S, Raeber AJ, Klein MA, Voigtlander T, Weissmann C *et al.* PrP-expressing tissue required for transfer of scrapie infectivity from spleen to brain. *Nature.* 1997; 389(6646): 69-73.
- Bolmont T, Clavaguera F, Meyer-Luehmann M, Herzig MC, Radde R, Staufenbiel M *et al.* Induction of tau pathology by intracerebral infusion of amyloid-beta-containing brain extract and by amyloid-beta deposition in APP x Tau transgenic mice. *Am J Pathol.* 2007; 171(6): 2012-2020.
- Brahic M, Bousset L, Bieri G, Melki R, Gitler AD. Axonal transport and secretion of fibrillar forms of alpha-synuclein, Abeta42 peptide and HTTExon 1. *Acta Neuropathol.* 2016.
- Brown P, Gibbs CJ, Jr., Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A *et al.* Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol.* 1994; 35(5): 513-529.
- Brown P, Brandel JP, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, Ladogana A, Pocchiari M, Leschek EW, Schonberger LB. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18(6): 901-907.
- Brugère-Picoux J, Adjou K, Couquet C, Allix S, El Hachimi H, Brugère H. Épidémiologie et aspects cliniques des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) animales [Epidemiology and clinical aspects of animal transmissible spongiform subacute encephalopathies (TSSE)]. *Bull Acad Vét Fr.* 2005; 158(4): 423-428.
- Burgold S, Filser S, Dorostkar MM, Schmidt B, Herms J. In vivo imaging reveals sigmoidal growth kinetic of beta-amyloid plaques. *Acta Neuropathol Commun.* 2014; 2: 30.
- Clavaguera F, Bolmont T, Crowther RA, Abramowski D, Frank S, Probst A *et al.* Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. *Nature Cell Biology.* 2009; 11(7): 909-913.
- Colby DW & Prusiner SB. Prions. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011; 3(1): a006833.
- Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, Beck J, Mead S, Thomas DJ, Alpers MP. Kuru in the 21<sup>st</sup> century--an acquired human prion disease with very long incubation periods. 2006. *Lancet.* 367(9528): 2068-2074.
- Cuillé J & Chelle PL. La tremblante du mouton est bien inoculable. *C.R. Acad. Sci. (Paris).* 1936; 206: 78-79.
- Duffy P, Wolf J, Collins G, DeVoe AG, Streeten B, Cowen D. Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med.* 1974; 290(12): 692-693.
- Domert J, Rao SB, Agholme L, Brorsson AC, Marcusson J, Hallbeck M *et al.* Spreading of amyloid-beta peptides via neuritic cell-to-cell transfer is dependent on insufficient cellular clearance. *Neurobiol Dis.* 2014; 65: 82-92.
- Duran-Aniotz C, Morales R, Moreno-Gonzalez I, Hu PP, Soto C. Brains from non-Alzheimer's individuals containing amyloid deposits accelerate Abeta deposition in vivo. *Acta Neuropathol Commun.* 2013; 1: 76.
- Duyckaerts C, Delatour B, Potier MC. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol.* 2009; 118(1): 5-36.
- Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Lambert P, Wikman A, Norda R *et al.* Transmission of Neurodegenerative Disorders Through Blood Transfusion: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2016; 165(5): 316-324.
- Eisele YS, Bolmont T, Heikenwalder M, Langer F, Jacobson LH, Yan ZX *et al.* Induction of cerebral beta-amyloidosis: intracerebral versus systemic Abeta inoculation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106(31): 12926-12931.
- Eisele YS & Duyckaerts C. Propagation of Abeta pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(1): 5-25.



- Eisele YS, Fritschl SK, Hamaguchi T, Obermuller U, Fuger P, Skodras A *et al.* Multiple factors contribute to the peripheral induction of cerebral beta-amyloidosis. *J Neurosci.* 2014; 34(31): 10264-10273.
- Eisele YS, Obermuller U, Heilbronner G, Baumann F, Kaeser SA, Wolburg H *et al.* Peripherally applied Abeta-containing inoculates induce cerebral beta-amyloidosis. *Science.* 2010; 330(6006): 980-982.
- Epelbaum S, Youssef I, Lacor PN, Chaurand P, Duplus E, Brugg B *et al.* Acute amnesic encephalopathy in amyloid-beta oligomer-injected mice is due to their widespread diffusion in vivo. *Neurobiol Aging.* 2015; 36: 2043-2052.
- Frontzek K, Lutz MI, Aguzzi A, Kovacs GG, Budka H. Amyloid-beta pathology and cerebral amyloid angiopathy are frequent in iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dural grafting. *Swiss Med Wkly.* 2016; 146: w14287.
- Games D, Adams D, Alessandrini R, Barbour R, Berthelette P, Blackwell C *et al.* Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein. *Nature.* 1995; 373: 523-527.
- Gary C, Pifferi F, Koch J, Petit F, Comoy E, Picq J-L *et al.* Experimental transmissibility of Alzheimer pathology in a non-human primate. *Neurodegen Dis.* 2015; 15(suppl 1): 74.
- George S, Ronnback A, Gouras GK, Petit GH, Grueninger F, Winblad B *et al.* Lesion of the subiculum reduces the spread of amyloid beta pathology to interconnected brain regions in a mouse model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2014; 2: 17.
- Gotz J, Chen F, van Dorpe J, Nitsch RM. Formation of neurofibrillary tangles in P301L tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils. *Science.* 2001; 293(5534): 1491-1495.
- Goudsmit J, Morrow CH, Asher DM, Yanagihara RT, Masters CL, Gibbs CJ, Jr. *et al.* Evidence for and against the transmissibility of Alzheimer disease. *Neurology.* 1980; 30(9): 945-950.
- Haass C & De Strooper B. The presenilins in Alzheimer's disease--proteolysis holds the key. *Science.* 1999; 286(5441): 916-919.
- Hamaguchi T, Eisele YS, Varvel NH, Lamb BT, Walker LC, Jucker M. The presence of Abeta seeds, and not age per se, is critical to the initiation of Abeta deposition in the brain. *Acta Neuropathol.* 2012; 123(1): 31-37.
- Hardy JA & Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science.* 1992; 256(5054): 184-185.
- Heilbronner G, Eisele YS, Langer F, Kaeser SA, Novotny R, Nagarathinam A *et al.* Seeded strain-like transmission of beta-amyloid morphotypes in APP transgenic mice. *EMBO Rep.* 2013; 14(11): 1017-1022.
- Hu R, Zhang M, Chen H, Jiang B, Zheng J. Cross-Seeding Interaction between beta-Amyloid and Human Islet Amyloid Polypeptide. *ACS Chem Neurosci.* 2015; 6(10): 1759-1768.
- Hu X, Crick SL, Bu G, Frieden C, Pappu RV, Lee JM. Amyloid seeds formed by cellular uptake, concentration, and aggregation of the amyloid-beta peptide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106(48): 20324-20329.
- Irwin DJ, Abrams JY, Schonberger LB, Leschek EW, Mills JL, Lee VM *et al.* Evaluation of potential infectivity of Alzheimer and Parkinson disease proteins in recipients of cadaver-derived human growth hormone. *JAMA Neurol.* 2013; 70(4): 462-468.
- Jarrett JT, Berger EP, Lansbury PT, Jr. The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry.* 1993; 32(18): 4693-4697.
- Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, Wadsworth JD, Nicoll AJ, Kenny J *et al.* Evidence for human transmission of amyloid-beta pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature.* 2015; 525(7568): 247-250.
- Jucker M & Walker LC. Pathogenic protein seeding in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Ann Neurol.* 2011; 70(4): 532-540.
- Kane MD, Lipinski WJ, Callahan MJ, Bian F, Durham RA, Schwarz RD *et al.* Evidence for seeding of beta -amyloid by intracerebral infusion of Alzheimer brain extracts in beta -amyloid precursor protein-transgenic mice. *J Neurosci.* 2000; 20(10): 3606-3611.
- Kirkitadze MD, Condron MM, Teplow DB. Identification and characterization of key kinetic intermediates in amyloid beta-protein fibrillogenesis. *J Mol Biol.* 2001; 312(5): 1103-1119.
- Kovacs GG, Lutz MI, Ricken G, Strobel T, Hoffberger R, Preusser M *et al.* Dura mater is a potential source of Abeta seeds. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6): 911-923.
- Laferriere F, Tixador P, Moudjou M, Chapuis J, Sibille P, Herzog L *et al.* Quaternary structure of pathological prion protein as a determining factor of strain-specific prion replication dynamics. *PLoS Pathog.* 2013; 9(10): e1003702.
- Lee JP, Stimson ER, Ghilardi JR, Mantyh PW, Lu YA, Felix AM *et al.* 1H NMR of A beta amyloid peptide congeners in water solution. Conformational changes correlate with plaque competence. *Biochemistry.* 1995; 34(15): 5191-5200.
- Legname G, Baskakov IV, Nguyen HO, Riesner D, Cohen FE, DeArmond SJ *et al.* Synthetic mammalian prions. *Science.* 2004; 305(5684): 673-676.
- Liao YC, Lebo RV, Clawson GA, Smuckler EA. Human prion protein cDNA: molecular cloning, chromosomal mapping, and biological implications. *Science.* 1986; 233(4761): 364-367.
- Liautard J-P & Maria-Teresa Alvarez-Martinez CF, Joan Torrent. La protéine prion : structure, dynamique et conversion in vitro. *Med Sci.* 2002.
- Mabbott NA & MacPherson GG. Prions and their lethal journey to the brain. *Nat Rev Microbiol.* 2006; 4(3): 201-211.
- Maclean CJ, Baker HF, Ridley RM, Mori H. Naturally occurring and experimentally induced beta-amyloid deposits in the brains of marmosets (*Callithrix jacchus*). *J Neural Transm.* 2000; 107(7): 799-814.
- Marr RA & Hafez DM. Amyloid-beta and Alzheimer's disease: the role of neprilysin-2 in amyloid-beta clearance. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6: 187.
- Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris JC *et al.* Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science.* 2010; 330(6012): 1774.
- McLaurin J, Yang D, Yip CM, Fraser PE. Review: modulating factors in amyloid-beta fibril formation. *J Struct Biol.* 2000; 130(2-3): 259-270.
- Meyer-Luehmann M, Coomaraswamy J, Bolmont T, Kaeser S, Schaefer C, Kilger E *et al.* Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host. *Science.* 2006; 313(5794): 1781-1784.
- Miners JS, Barua N, Kehoe PG, Gill S, Love S. Abeta-degrading enzymes: potential for treatment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011; 70(11): 944-959.
- Morales R, Abid K, Soto C. The prion strain phenomenon: molecular basis and unprecedented features. *Biochim Biophys Acta.* 2007; 1772(6): 681-691.
- Morales R, Duran-Aniotz C, Castilla J, Estrada LD, Soto C. De novo induction of amyloid-beta deposition in vivo. *Mol Psychiatry.* 2012; 17(12): 1347-1353.
- Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Arai T, Hasegawa Y, Akatsu H, Obi T *et al.* Prion-like properties of pathological TDP-43 aggregates from diseased brains. *Cell Rep.* 2013; 4: 124-134.
- O'Nuallain B, Williams AD, Westermarck P, Wetzel R. Seeding specificity in amyloid growth induced by heterologous fibrils. *J Biol Chem.* 2004; 279(17): 17490-17499.
- Ono K, Takahashi R, Ikeda T, Mizuguchi M, Hamaguchi T, Yamada M. Exogenous amyloidogenic proteins function as seeds in amyloid beta-protein aggregation. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1842(4): 646-653.
- Onodera T. Dual role of cellular Prion protein in normal host and Alzheimer disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(4): 155-173.
- Peelaerts W, Bousset L, Van der Perren A, Moskalyuk A, Pulizzi R, Giugliano M *et al.*  $\alpha$ -Synuclein strains cause distinct synucleinopathies after local and systemic administration. *Nature* 2015; 522: 340-344.



- Petkova AT, Leapman RD, Guo Z, Yau WM, Mattson MP, Tycko R. Self-propagating, molecular-level polymorphism in Alzheimer's beta-amyloid fibrils. *Science*. 2005; 307(5707): 262-265.
- Preusser M, Strobel T, Gelpi E, Eiler M, Broessner G, Schmutzhard E *et al.* Alzheimer-type neuropathology in a 28 year old patient with iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dural grafting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(3): 413-416.
- Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*. 1982; 216(4542): 136-144.
- Ridley RM, Baker HF, Windle CP, Cummings RM. Very long term studies of the seeding of beta-amyloidosis in primates. *J Neural Transm*. 2006; 113(9): 1243-1251.
- Riesner D. Biochemistry and structure of PrP(C) and PrP(Sc). *Br Med Bull*. 2003; 66: 21-33.
- Rosen RF, Fritz JJ, Dooyema J, Cintron AF, Hamaguchi T, Lah JJ *et al.* Exogenous seeding of cerebral beta-amyloid deposition in betaAPP-transgenic rats. *J Neurochem*. 2012; 120(5): 660-666.
- Schmidt C, Karch A, Korth C, Zerr I. On the issue of transmissibility of Alzheimer disease: a critical review. *Prion*. 2012; 6(5): 447-452.
- Simmons LK, May PC, Tomaselli KJ, Rydel RE, Fuson KS, Brigham EF *et al.* Secondary structure of amyloid beta peptide correlates with neurotoxic activity in vitro. *Mol Pharmacol*. 1994; 45(3): 373-379.
- Spirig T, Ovchinnikova O, Vagt T, Glockshuber R. Direct evidence for self-propagation of different amyloid-beta fibril conformations. *Neurodegener Dis*. 2014; 14(3): 151-159.
- Stohr J, Condello C, Watts JC, Bloch L, Oehler A, Nick M *et al.* Distinct synthetic Abeta prion strains producing different amyloid deposits in bigenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(28): 10329-10334.
- Stohr J, Watts JC, Mensinger ZL, Oehler A, Grillo SK, Dearmond SJ *et al.* Purified and synthetic Alzheimer's amyloid beta (Abeta) prions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012.
- Tan Z, Dai W, van Erp TGM, Overman J, Demuro A, Digman MA *et al.* Huntington's disease cerebrospinal fluid seeds aggregation of mutant huntingtin. *Mol. Psychiatry*. 2015; 20: 1286-1293.
- Thal DR, Walter J, Saido TC, Fandrich M. Neuropathology and biochemistry of Abeta and its aggregates in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2015; 129(2): 167-182.
- Vasconcelos B, Stancu IC, Buist A, Bird M, Wang P, Vanoosthuyse A *et al.* Heterotypic seeding of Tau fibrillization by pre-aggregated Abeta provides potent seeds for prion-like seeding and propagation of Tau-pathology in vivo. *Acta Neuropathol*. 2016; 131(4): 549-569.
- Walker LC, Callahan MJ, Bian F, Durham RA, Roher AE, Lipinski WJ. Exogenous induction of cerebral beta-amyloidosis in betaAPP-transgenic mice. *Peptides*. 2002; 23(7): 1241-1247.
- Walsh DM & Selkoe DJ. A critical appraisal of the pathogenic protein spread hypothesis of neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci*. 2016; 17(4): 251-260.
- Watts JC, Condello C, Stohr J, Oehler A, Lee J, DeArmond SJ *et al.* Serial propagation of distinct strains of Abeta prions from Alzheimer's disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(28): 10323-10328.
- Wuthrich K & Riek R. Three-dimensional structures of prion proteins. *Adv Protein Chem*. 2001; 57: 55-82.
- Ye L, Hamaguchi T, Fritsch SK, Eisele YS, Obermuller U, Jucker M *et al.* Progression of Seed-Induced Abeta Deposition within the Limbic Connectome. *Brain Pathol*. 2015; 25(6): 743-752.