

# INTRODUCTION

Dans les années 1990 de nombreuses recherches concernent activement la maladie d'Alzheimer et en particulier divers composant non-A bêta du précurseur amyloïde de cette pathologie (NACP) On va progressivement [détecter 2 protéines que l'on baptisera alpha et beta SYNUCLEINE](#) Puis cela va conduire à l'identification par [cartographie à haute résolution de la SNCA codant pour l'alpha-synucléine](#).

On trouvera ainsi ci-dessous un tableau récapitulatif des données alors connues sur l'alpha-Synucléine.

Tableau récapitulatif des différentes séquences de l'alpha- SYNUCLEINE			
Protéine	PM	Locus gène	Distribution
SNCA	14,5kDa	4q22.1	.Membrane

Dès l'année 1988 on va par ailleurs découvrir que la [synucléine est une protéine est une protéine spécifique des neurones localisée dans le noyau et la terminaison nerveuse présynaptique](#). Il a ainsi été utilisé un antiserum contre les vésicules synaptiques cholinergiques purifiées de Torpedo et un criblage d'expression pour isoler un clone d'ADNc codant pour la synucléine, une protéine spécifique des neurones de 143 acides aminés. Un clone d'ADNc a également été isolé à partir d'une bibliothèque d'ADNc de cerveau de rat qui code pour une protéine hautement homologue de 140 acides aminés. Les 100 acides aminés terminaux des deux protéines sont constitués d'une unité répétitive de 11 acides aminés qui contient un noyau conservé de 6 résidus. **Le gène de la synucléine n'est exprimé que dans les tissus du système nerveux, mais pas dans les organes électriques, les muscles, le foie, la rate, le cœur ou les reins.** Dans la synapse de l'organe électrique, les protéines immunoréactives à la synucléine de Torpedo se répartissent en trois grandes classes de poids moléculaire de 17,5, 18,5 et 20,0 kDa. Dans le soma des cellules neuronales, l'espèce de 17,5 kDa est prédominante et l'immunoréactivité est localisée sur une partie de l'enveloppe nucléaire.

**En 1989 une étude indique [une Immunodétection du composant amyloïde P dans la maladie d'Alzheimer](#).** Le composant amyloïde P (AP), un constituant du plasma normalement absent du parenchyme cérébral, a été déterminé par immunohistochimie dans les cerveaux de

patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA). Les tissus provenaient de 11 patients atteints de la maladie d'Alzheimer ayant fait l'objet d'un diagnostic clinique et d'une vérification neuropathologique et de 6 témoins d'âge normal. Étant donné le poids moléculaire élevé de l'AP (environ 220 000), ces résultats indiquent une altération potentielle de la barrière hémato-encéphalique dans le cas de la maladie d'Alzheimer. Comme l'AP est toujours présent dans l'amylose systémique, sa détection dans l'amylose cérébrale associée à la MA peut suggérer des mécanismes communs aux deux maladies.

**Cette même année des études** parlent [d'approches génétiques moléculaires de la maladie d'Alzheimer](#). Cela est présenté sous forme d'une revue qui tente de résumer et d'interpréter les récentes découvertes moléculaires, génétiques et biochimiques concernant la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer.

**En 1991 il est question d' une immunoréactivité** de [la protéine précurseur de l'amyloïde et de l'ubiquitine dans les axones dystrophiques qui n'est pas unique à la maladie d'Alzheimer](#).

Une caractéristique distinctive de la maladie d'Alzheimer (MA) est la présence de neurites dystrophiques qui réagissent avec des anticorps dirigés contre la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) et l'ubiquitine (Ub). Les auteurs ont examiné les axones dystrophiques (AD) présents dans d'autres pathologies chroniques telles que la dystrophie neuroaxonale infantile familiale (INAD), le vieillissement, la fibrose kystique et l'obstruction biliaire, ainsi que dans des pathologies de plus courte durée telles que la leucoencéphalopathie due au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'infarctus et la radiothérapie, afin de déterminer si l'immunoréactivité de l'APP et de l'Ub était propre aux AD de la MA. Un grand nombre d'AD ont réagi avec des anticorps dirigés contre les régions A4, C- et N-terminales de l'APP ainsi que contre l'Ub. Les immunoréactivités Ub et APP étaient souvent, mais pas toujours, colocalisées. Les AD « aiguës » réagissaient généralement plus intensément et en plus grand nombre avec les anticorps dirigés contre l'APP qu'avec ceux dirigés contre l'Ub, alors que l'inverse était vrai pour les AD « chroniques ». **Les AD sans structure présentent une immunocoloration diffuse.** Dans les AD avec des noyaux ou des granules, l'immunoréaction Ub était parfois limitée à ces structures, alors que la réaction avec les anticorps contre l'APP était plus diffuse. Étant donné que l'altération de la protéolyse est l'étape pathogène commune dans la formation de l'AD, l'immunoréactivité Ub dans toutes les AD peut indiquer une tentative vicariante de dégrader les composants accumulés par le biais d'une activation du système Ub. Le rôle de l'APP dans la formation de l'AD reste à déterminer.

**En 1993 on obtient finalement un Clonage moléculaire** [de l'ADNc codant pour un composant non reconnu de l'amyloïde dans la maladie d'Alzheimer](#).

Il a été produit des anticorps contre des peptides synthétiques en utilisant des sous-séquences de ces peptides. Ces anticorps ont immunocoloré l'amyloïde dans les plaques névritiques et diffuses ainsi que l'amyloïde vasculaire. L'analyse au microscope électronique a montré que l'immunomarquage était localisé sur les fibrilles amyloïdes. **Il a été isolé un ADNc apparemment complet codant pour une protéine de 140 acides aminés dans laquelle deux séquences amyloïdes non signalées auparavant sont codées en tandem dans le domaine le plus hydrophobe.** Il est alors provisoirement nommé ce peptide de 35 acides aminés NAC (non-A beta component of AD amyloid) et son précurseur NACP. Le NAC est le deuxième composant, après l'A bêta, identifié chimiquement dans la préparation purifiée de l'amyloïde de la MA. Les prédictions de structure secondaire indiquent que la séquence peptidique NAC a une forte tendance à former des structures bêta compatibles avec son association avec l'amyloïde. La

NACP est détectée comme une protéine M(r) 19 000 dans la fraction cytosolique d'homogénats cérébraux et comigre sur les immunoblots avec la NACP synthétisée dans Escherichia coli à partir de l'ADNc de la NACP. L'ARNm de la NACP est exprimé principalement dans le cerveau, mais il est également exprimé en faibles concentrations dans tous les tissus examinés, à l'exception du foie, ce qui suggère que la NACP a des fonctions ubiquitaires et spécifiques au cerveau. La disponibilité de l'ADNc codant pour le NACP de pleine longueur devrait aider à élucider les mécanismes de l'amyloïdose dans la maladie d'Alzheimer.

**En 1994 on parle alors des protéines de la famille des synucléine et la maladie d'Alzheimer.** Dans la maladie d'Alzheimer, les protéines synucléine/NAC (composant bêta non amyloïde de l'amyloïde de la maladie d'Alzheimer) se trouvent dans les terminaisons nerveuses cholinergiques présynaptiques qui dégénèrent au début de la maladie d'Alzheimer, et elles sont également étroitement liées aux fibrilles bêta-amyloïdes dans les plaques séniles. **Les protéines synucléine/NAC constituent un lien moléculaire potentiel entre la dégénérescence des terminaisons nerveuses cholinergiques et la formation des plaques, et pourraient jouer un rôle primordial dans leur développement.**

**Cette année,** là on va identifier deux formes de synucléines distinctes dans le cerveau humain. Ces deux protéines abondantes de 140 et 134 acides aminés ont été purifiées et séquencées à partir du cerveau humain. Elles ont été identifiées grâce à leur réactivité sur les immunoblots avec un anticorps monoclonal partiellement caractérisé qui reconnaît la protéine tau de manière dépendante de la phosphorylation. **La protéine de 140 acides aminés est identique au précurseur du composant non-A bêta de l'amyloïde de la maladie d'Alzheimer qui, à son tour, est fortement homologue à la synucléine des électroplaques de Torpedo et du cerveau de rat.** La protéine de 134 acides aminés est l'homologue humain de la phosphoneuroprotéine 14 bovine ; sa séquence est identique à 61 % à celle de la protéine de 140 acides aminés. L'homologie jusqu'alors inconnue entre ces deux protéines définit une famille de synucléines cérébrales humaines. Les protéines de 140 et 134 acides aminés sont appelées respectivement alpha-synucléine et bêta-synucléine. Les deux synucléines sont exprimées principalement dans le cerveau, où elles sont concentrées dans les terminaisons nerveuses présynaptiques.

**On peut ainsi facilement comparer ces 2 séquences primaires de synucléine comme le montre le tableau suivant**

## Séquence primaire des Synucléines humaines

### alpha

1  
NH<sub>2</sub> MDVFMKGLSKAKEGVVAAAEKTKQGVAEAAGK  
TKEGVLYVGSKTKEGVVHGVATVAEKTKEQVTN  
VGGAVVTGVTAVAQKTVEGAGSIAAATGFVKKD  
QLGKNEEGAPQEGILEDMPVDPDNEAYEMPSE  
EGYQDYEP EA COOH  
140

### bêta

1  
NH<sub>2</sub> MDVFMKGLSMAKEGVVAAAEKTKQGVTEAAE  
KTKEGVLYVGSKTREGVVQGVASVAEKTKEQAS  
HLGGAVFSGAGNIAAATGLVKREEFPTDLKPEEV  
AQEA AEEPLIEPLMEPEGESYEDPPQEEYQEYEP  
EA COOH  
135

Selon Jakes et al., FEBS Lett. 1994 May 23;345(1):27-32.

En 1995 une étude présente [la caractérisation d'une nouvelle protéine régulée pendant la période critique de l'apprentissage du chant](#) chez le diamant mandarin. Il est alors montré que cette protéine, **qui fut appelée eynelfine, est l'homologue du composant humain non-Ap** (et de son précurseur) récemment purifié à partir de l'amyloïde de la maladie d'Alzheimer. Il est ainsi suggéré que cette protéine hautement conservée pourrait remplir une nouvelle fonction essentielle à la régulation de la plasticité neuronale chez les vertébrés.

**La même année une autre étude [identifie le gène NACP/synucléine](#) : affectation chromosomique et dépistage des altérations dans la maladie d'Alzheimer.** Le peptide bêta amyloïde (A bêta) est le principal composant des dépôts amyloïdes vasculaires et des plaques de la maladie d'Alzheimer. Un second composant intrinsèque de l'amyloïde, le peptide NAC (non-A beta component of amyloid), a été récemment identifié et son précurseur a été nommé NACP. Une recherche informatique d'homologie nous a permis d'établir que le gène humain de la NACP était homologue au gène de la synucléine de rat. Il est alors cartographié le gène NACP/synucléine sur le chromosome 4 et cloné trois transcrits épissés alternativement dans des lymphocytes provenant d'un sujet normal. Il fut analysé par RT-PCR et séquençage direct l'ensemble de la région codante du gène NACP/synucléine dans un groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer familiale précoce. Aucune mutation n'a été trouvée chez 26 patients non apparentés. D'autres études sont nécessaires pour étudier l'implication du gène NACP/synucléine dans la maladie d'Alzheimer.

Cette année-là on découvre le **gène humain NACP/alpha-synucléine** : **assignation chromosomique à 4q21.3-q22 et analyse TaqI RFLP**. La NACP est une protéine présynaptique qui a été identifiée à l'origine comme le précurseur de la NAC (composant non-A/~ de l'amyloïde de la maladie d'Alzheimer). Elle présente une forte homologie avec des groupes de protéines appelées synucléine et PNP-14 qui sont spécifiques du cerveau (4, 5). La fonction exacte de la NACP n'est pas encore claire.

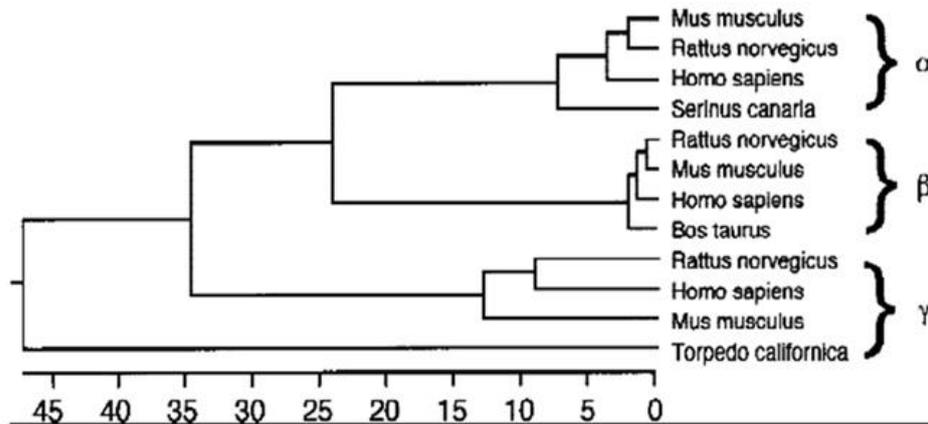
**En 1998, une récapitulation est conduite sur [les synucléines](#) : une famille de protéines impliquées dans la fonction synaptique, la plasticité, la neurodégénérescence et la maladie.** Les protéines synucléines sont produites, chez les vertébrés, par trois gènes. Elles présentent une ressemblance structurelle avec les apolipoprotéines, mais sont abondantes dans le cytosol neuronal et présentes en quantités enrichies au niveau des terminaux présynaptiques. Les synucléines ont été spécifiquement impliquées dans trois maladies : la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et le cancer du sein. Dans la MA, un peptide dérivé de la a-synucléine forme un composant intrinsèque de la plaque amyloïde. **Dans la maladie de Parkinson, un allèle de l'a-synucléine est génétiquement lié à plusieurs cas familiaux indépendants, et la protéine semble s'accumuler dans les corps de Lewy.** Dans le cancer du sein, l'augmentation de l'expression de la g-synucléine est corrélée à la progression de la maladie. Chez les oiseaux chanteurs, l'expression de la a-synucléine est corrélée à la plasticité du système de contrôle du chant en développement. Bien que la fonction normale des synucléines soit inconnue, un rôle dans la plasticité membranaire semble probable.

**Ainsi dès 1998 on parle de La** famille des synucléines. La famille des gènes de la synucléine s'est récemment retrouvée sous les feux de la rampe, lorsqu'on a découvert que l'un de ses membres, l'alpha-synucléine, était muté dans plusieurs familles atteintes de la maladie de Parkinson à transmission autosomique dominante. Un peptide de la protéine alpha-synucléine avait déjà été caractérisé comme un composant majeur des plaques amyloïdes dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Le mécanisme par lequel cette protéine présynaptique est impliquée dans les deux troubles neurodégénératifs les plus courants, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, n'est pas encore élucidé. **Fait remarquable, un autre membre de cette famille de gènes, la gamma-synucléine, s'est révélé surexprimé dans les carcinomes mammaires et pourrait également l'être dans les cancers de l'ovaire.** L'implication possible des protéines de la synucléine dans l'étiologie de maladies humaines courantes a soulevé des questions passionnantes et fait l'objet de recherches intensives. Les détails des propriétés de n'importe quel membre de la famille des synucléines peuvent fournir des informations utiles pour comprendre les caractéristiques et la fonction d'autres membres de la famille. La présente revue offre un résumé de l'état actuel des connaissances sur tous les membres de la famille des synucléines dans différentes espèces.

Un schéma récapitulatif montre l'arbre phylogénique de ces protéines

## Arbre Phylogénique de la famille des protéines : Les Synucléines

Selon Lavedan Genome Res. 1998 Sep;8(9):871-80.



En 1999 ce travail montre [l'expression de la synucléine qui est diminuée dans la substantia nigra du rat après induction de l'apoptose par la 6-hydroxydopamine intrastriale](#). Il fut montré précédemment que la synucléine est régulée à la hausse dans la substantia nigra après une lésion développementale du striatum cible. Dans ce modèle, la synucléine est préférentiellement exprimée dans les neurones d'apparence normale, plutôt que dans ceux qui subissent une apoptose. Cependant, il a été proposé que la synucléine puisse être un médiateur de l'apoptose dans d'autres contextes, tels que ceux induits par les neurotoxines. Pour examiner cette possibilité, il fut étudié un modèle dans lequel l'apoptose est induite dans les neurones dopaminergiques par une injection intrastriale de 6-hydroxydopamine. **Dans ce modèle, l'expression de l'ARNm et de la protéine de la synucléine n'est régulée à aucun moment, mais diminue au fur et à mesure que les neurones dopaminergiques meurent.** Il est alors observé une dissociation complète entre la morphologie apoptotique et l'expression de la protéine synucléine. La conclusion est donc qu'il est peu probable que la synucléine joue un rôle direct dans la mort apoptotique des neurones dopaminergiques et qu'il est plus probable, dans le modèle de lésion ciblée, qu'elle joue un rôle dans la protection ou la restauration des neurones qui survivent.

Il est alors découvert une relation entre Tau et synucléine [et leur rôle dans la neuropathologie](#). **La synucléine a été initialement découverte comme un composant de l'autre lésion histopathologique majeure de la MA, la plaque sénile.** Un fragment de synucléine copurifié avec l'amyloïde a été appelé composant non amyloïde des plaques.

**Puis il sera développé [des modèles transgéniques de tauopathies et de synucléinopathies.](#)** L'émergence rapide de concepts sur la pathobiologie et la définition des phénotypes de deux grandes classes de maladies neurodégénératives, les tauopathies et les synucléinopathies, permet de mieux cerner ces maladies. **La recherche récente a considérablement fait progresser la compréhension de ces troubles neurodégénératifs, offrant ainsi de nouvelles opportunités pour le développement de modèles de souris transgéniques (TG).** Étant donné que la disponibilité de tels modèles animaux accélérera les efforts visant à découvrir des thérapies plus efficaces, nous examinons l'état actuel des efforts visant à générer des modèles de souris transgéniques informatifs pour les tauopathies et les synucléinopathies ainsi que pour d'autres troubles neurodégénératifs caractérisés par des lésions cérébrales filamenteuses proéminentes.

**Enfin cette année-là une revue résume [des données sur l'alpha-synucléine dans la maladie à corps de Lewy et la maladie d'Alzheimer.](#)** La maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie à corps de Lewy (MCL) sont les causes les plus fréquentes de démence dans la population âgée. Des études antérieures ont montré que les altérations cognitives dans ces troubles sont associées à une perte synaptique. Les lésions et la perte de synapses pourraient être associées à une altération de la fonction des protéines synaptiques. Parmi celles-ci, des études récentes ont montré que l'agrégation et l'accumulation anormales de protéines synaptiques, telles que l'alpha-synucléine, pourraient être associées à la formation de plaques dans la MA et à la formation de corps de Lewy dans la LBD. **Renforçant encore l'hypothèse selon laquelle l'alpha-synucléine joue un rôle majeur dans la pathogenèse de ces troubles, des travaux récents ont montré que des mutations qui modifient la conformation de cette molécule sont associées à des formes familiales de la maladie de Parkinson.** Les mécanismes par lesquels l'altération de la fonction ou l'agrégation de l'alpha-synucléine peuvent conduire à la neurodégénérescence ne sont pas totalement clairs ; cependant, de nouvelles preuves indiquent un rôle potentiel de cette molécule dans les dommages synaptiques et la neurotoxicité via la formation de fibrilles de type amyloïde et le dysfonctionnement mitochondrial. Dans ce manuscrit, nous passons en revue les données établissant un lien entre l'alpha-synucléine et la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer et de la lombalgie.

**En 2000, Cette étude porte sur une [nouvelle immunolocalisation de l'alpha-synucléine dans le muscle humain de la myosite à inclusions, des fibres musculaires régénérantes et nécrotiques, et aux jonctions neuromusculaires.](#)** L'alpha-synucléine (alpha-syn) est un composant important des inclusions neuronales et gliales dans le cerveau de patients atteints de plusieurs troubles neurodégénératifs. La myosite sporadique à inclusions (s-IBM) est la maladie musculaire progressive la plus courante chez les patients âgés. Son phénotype musculaire présente plusieurs similitudes avec le cerveau de la maladie d'Alzheimer. Une caractéristique distincte de la pathologie s-IBM est la dégénérescence vacuolaire spécifique des fibres musculaires caractérisée par des inclusions amyloïdes intracellulaires formées à la fois de bêta-amyloïde (Abeta) et de filaments hélicoïdaux paires composés de tau phosphorylé. Il fut alors procédé à une immunocoloration de l'alpha-syn dans des biopsies musculaires de patients s-IBM, de patients témoins de la maladie et de patients normaux. Environ 60 % des fibres musculaires vacuolisées positives à l'Abêta (VMF) contenaient des inclusions bien définies immunoréactives avec des anticorps contre l'alpha-syn. Dans ces fibres, l'alpha-syn se colocalisait avec l'Abêta, à la fois au microscope optique et à l'ultrastructure. Les filaments paires hélicoïdaux ne contenaient pas d'immunoréactivité contre l'alpha-syn. Dans toutes les biopsies musculaires, l'alpha-syn était fortement immunoréactive dans la région postsynaptique des jonctions neuromusculaires. L'immunoréactivité de l'alpha-

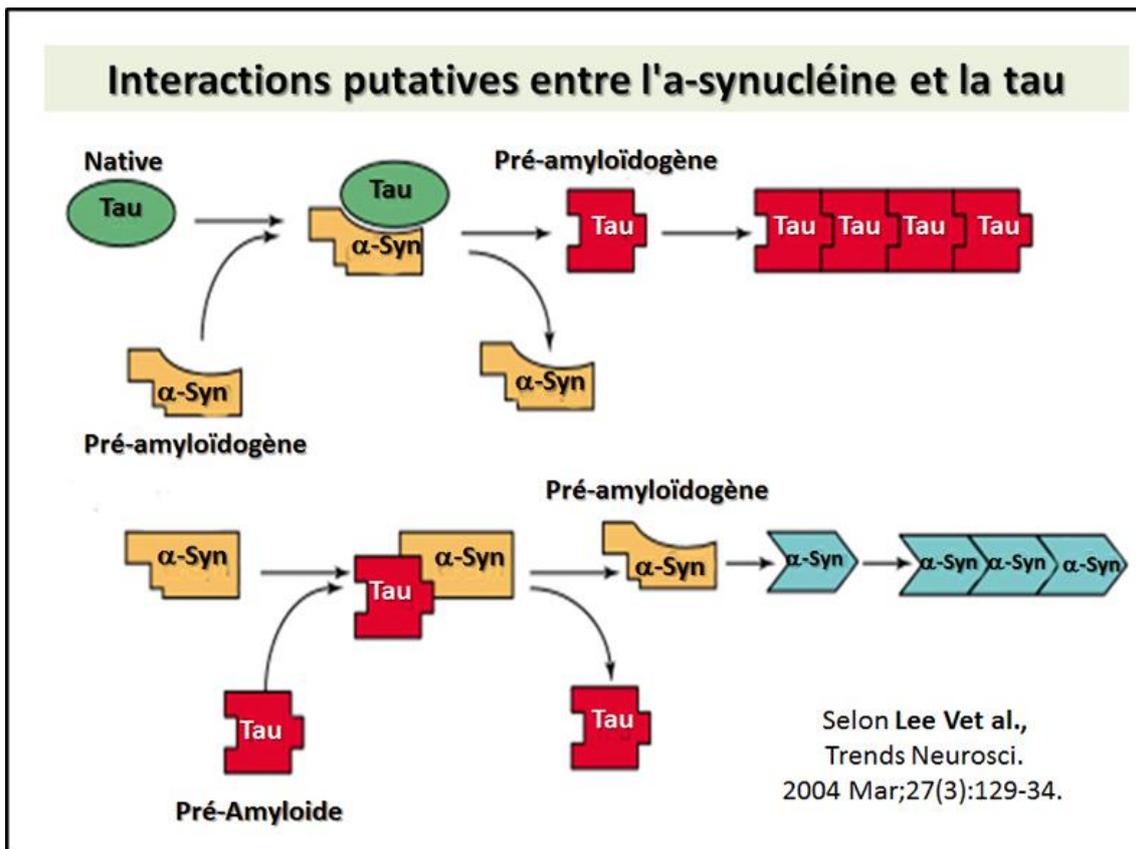
syn est également présente de façon diffuse dans les fibres musculaires en régénération et nécrotiques. Dans les fibres musculaires humaines en culture, l'alpha-syn et son ARNm ont été exprimés par immunocytochimie, immunoblots et Northern blots. Cette étude démontre pour la première fois que l'alpha-syn participe aux processus normaux et pathologiques du muscle humain. Par conséquent, sa fonction n'est pas exclusive au cerveau et aux maladies neurodégénératives.

Cette étude concerne [la Neuropathologie chez les souris exprimant l'alpha-synucléine humaine](#). La protéine présynaptique alpha-synucléine est l'une des principales suspectes de contribuer à la pathologie de Lewy et aux aspects cliniques des maladies, y compris la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy et une variante à corps de Lewy de la maladie d'Alzheimer. L'alpha-synucléine s'accumule dans les corps et les neurites de Lewy, et deux mutations faux-sens (A53T et A30P) dans le gène de l'alpha-synucléine sont génétiquement liées à des formes familiales rares de la maladie de Parkinson. Sous le contrôle des séquences régulatrices Thy1 de souris, l'expression de l'alpha-synucléine humaine mutante A53T dans le système nerveux de souris transgéniques a généré des animaux atteints d'alpha-synucléinopathie neuronale, des caractéristiques étonnamment similaires à celles observées dans les cerveaux humains avec une pathologie de Lewy, une dégénérescence neuronale et des défauts moteurs, malgré l'absence d'expression du transgène dans les neurones dopaminergiques de la substantia nigra pars compacta. Les neurones du tronc cérébral et les neurones moteurs semblaient particulièrement vulnérables. **La pathologie des motoneurones comprenait des lésions axonales et une dénervation des jonctions neuromusculaires dans plusieurs muscles examinés, ce qui suggère que l'alpha-synucléine interfère avec un mécanisme universel de maintien des synapses.** L'expression transgénique Thy1 de l'alpha-synucléine humaine de type sauvage a entraîné des changements pathologiques similaires, ce qui confirme le rôle central de l'alpha-synucléine mutante et de l'alpha-synucléine de type sauvage dans les formes familiales et idiopathiques des maladies avec alpha-synucléinopathie neuronale et pathologie de Lewy. Ces modèles de souris permettent d'aborder les aspects fondamentaux de l'alpha-synucléinopathie et de tester des stratégies thérapeutiques.

**En 2001**, avec cette approche [il est découvert l'existence d'une Co-association de la parkine et de l'alpha-synucléine](#). La parkine et l'alpha-synucléine sont deux protéines associées à la physiopathologie de la maladie de Parkinson (MP). La parkine est présente dans les corps de Lewy et les sphéroïdes axonaux dans les cerveaux affectés par la MP, et les mutations de la parkine provoquent des formes héréditaires de parkinsonisme. L'alpha-synucléine est un composant majeur des corps de Lewy et est associée à de rares cas de MP. **Il fut alors montré maintenant que la parkine se lie à l'alpha-synucléine, y compris dans des conditions associées à l'agrégation de l'alpha-synucléine.** Des complexes parkine et alpha-synucléine ont été observés dans des cellules BE-M17 dans des conditions basales, dans des cellules BE-M17 dans des conditions oxydatives et dans des cerveaux de donneurs témoins ou atteints de la maladie de Parkinson. La double coloration des cerveaux de personnes atteintes de la maladie de Parkinson montre que la parkine et l'alpha-synucléine se localisent dans les mêmes structures pathologiques (corps de Lewy et sphéroïdes axonaux). Ces résultats suggèrent que la parkine interagit avec l'alpha-synucléine et pourrait contribuer à la physiopathologie de la maladie de Parkinson d'une manière plus générale que ce qui avait été envisagé jusqu'à présent.

**En 2003, selon cette étude [il est observé une Oligomérisation de l'alpha-synucléine : un rôle pour les lipides](#) ?** L'alpha-synucléine est un composant central des agrégats protéiques observés dans plusieurs maladies neurodégénératives. Le rôle central de l'alpha-synucléine dans la neurodégénérescence a été démontré par la découverte de mutations missens de l'alpha-synucléine dans la maladie de Parkinson familiale. **Cependant, le mécanisme spécifique par lequel l'alpha-synucléine contribue à ces maladies n'est toujours pas clair.** Une étude récente de Sharon et al. a établi un lien entre la présence d'acides gras spécifiques et l'apparition d'oligomères d'alpha-synucléine in vivo. Les oligomères d'alpha-synucléine pourraient constituer une première étape dans la formation des agrégats d'alpha-synucléine présents dans un certain nombre de maladies neurodégénératives, bien que leur cytotoxicité n'ait pas encore été directement démontrée.

**En 2004, une nouvelle étude présente [les propriétés amyloïdogènes communes de la protéine Tau et de l'alpha-synucléine dans les maladies neurodégénératives.](#)** Les agrégats filamenteux intracytoplasmiques, tels que les enchevêtrements neurofibrillaires dans la maladie d'Alzheimer et les corps de Lewy dans la maladie de Parkinson, sont composés respectivement des protéines tau et alpha-synucléine. Ces inclusions pathologiques sont directement liées à l'étiologie et aux mécanismes de la maladie dans un large spectre de troubles neurodégénératifs, appelés « tauopathies » et « synucléinopathies ». De nouvelles données indiquent que les caractéristiques pathologiques et cliniques des patients atteints de tauopathies et de synucléinopathies se chevauchent fréquemment, ce qui renforce l'idée que ces troubles pourraient être liés d'un point de vue mécanique. En effet, plusieurs pistes de recherche suggèrent que la protéine Tau et l'alpha-synucléine pourraient constituer une classe unique de protéines non structurées qui s'assemblent principalement en fibrilles homopolymériques (plutôt qu'hétéropolymériques), qui se déposent principalement dans des inclusions amyloïdes séparées, mais qui se déposent occasionnellement ensemble. Ainsi, la capacité de la protéine Tau et de l'alpha-synucléine à s'influencer mutuellement, directement ou indirectement, pourrait contribuer au chevauchement des caractéristiques cliniques et pathologiques des tauopathies et des synucléinopathies. Un schéma montre les interactions putatives entre l'a-synucléine et la protéine Tau qui pourraient favoriser de manière synergique la formation de fibrilles. La protéine Tau native (en vert) peut interagir avec des espèces préamyloïdogènes (« graines ») de l'a-synucléine (orange), ce qui entraîne la conversion de la protéine Tau en une conformation pré-amyloïdogène (rouge). Ces molécules de tau peuvent alors se polymériser. Par ailleurs, l'a-synucléine native (orange) peut interagir avec les espèces pré-amyloïdogènes de Tau (rouge). Cette interaction facilite la transformation de l'a-synucléine en précurseurs pré-amyloïdes. (bleu). Ces précurseurs peuvent subir d'autres changements de conformation avant de s'allonger en homopolymères.



Toujours durant l'année 2004 une analyse présente des informations indiquant l'existence [des propriétés amyloïdogènes communes de la tau et de l'alpha-synucléine dans les maladies neurodégénératives](#). Les agrégats filamenteux intracytoplasmiques, tels que les enchevêtrements neurofibrillaires dans la maladie d'Alzheimer et les corps de Lewy dans la maladie de Parkinson, sont composés respectivement des protéines tau et alpha-synucléine. **Ces inclusions pathologiques sont directement liées à l'étiologie et aux mécanismes de la maladie dans un large spectre de troubles neurodégénératifs, appelés « tauopathies » et « synucléinopathies ».** De nouvelles données indiquent que les caractéristiques pathologiques et cliniques des patients atteints de tauopathies et de synucléinopathies se chevauchent fréquemment, ce qui renforce l'idée que ces troubles pourraient être liés d'un point de vue mécanique. En effet, plusieurs pistes de recherche suggèrent que la protéine Tau et l'alpha-synucléine pourraient constituer une classe unique de protéines non structurées qui s'assemblent principalement en fibrilles homopolymériques (plutôt qu'hétéropolymériques), qui se déposent principalement dans des inclusions amyloïdes séparées, mais qui se déposent occasionnellement ensemble. Ainsi, la capacité de la protéine Tau et de l'alpha-synucléine à s'influencer mutuellement, directement ou indirectement, pourrait contribuer au chevauchement des caractéristiques cliniques et pathologiques des tauopathies et des synucléinopathies.

**En 2005, on observe dans cette étude une [Homéostasie altérée de l'alpha-synucléine à l'origine de la maladie de Parkinson](#) : rôles potentiels de la dardarine.** La dernière décennie a été fructueuse pour les généticiens impliqués dans la recherche sur la maladie de Parkinson (MP). L'obstacle initial de l'identification du premier gène sous-jacent au parkinsonisme a été franchi avec une apparente facilité en 1997 et quatre autres gènes ont depuis été découverts comme contenant des mutations causant ce trouble. **Cette recherche est motivée par la conviction que ces données mettront en évidence les mécanismes de la maladie et impliqueront directement une voie susceptible de faire l'objet d'une intervention thérapeutique.** Cet article se concentre sur les avancées génétiques récentes dans ce domaine, en particulier sur les données qui suggèrent que l'expression de l'alpha-synucléine joue un rôle clé dans l'étiologie de la maladie de Parkinson. Il abordera également l'identification récente de la mutation LRRK2 comme cause de la maladie de Parkinson et le potentiel de cette découverte pour mieux comprendre la maladie.

**En 2006, cet article montre [la parkine et son association avec l'alpha-synucléine et l'AbetaPP dans la myosite à inclusions et les fibres musculaires humaines cultivées surexprimant l'AbetaPP](#).** La parkine, une E3-ubiquitine ligase du système ubiquitine-protéasome, facilite la dégradation de l'alpha-synucléine et d'autres protéines. Comme les agrégats multiprotéiques ubiquitinés contenant de la bêta-amyloïde (Abeta), de l'alpha-synucléine et d'autres protéines sont caractéristiques des fibres musculaires de la myosite sporadique à inclusions (s-IBM), nous nous sommes demandé si la parkine pouvait jouer un rôle dans la pathogenèse de la s-IBM. Il fut alors étudié l'association de la parkine avec l'alpha-synucléine et la protéine précurseur de l'Abeta (AbetaPP) dans des biopsies musculaires s-IBM et dans le présent modèle IBM basé sur la surexpression de l'AbetaPP dans des fibres musculaires humaines en culture. **Il est ainsi rapporté les éléments suivants dans les fibres musculaires s-IBM :** a) la parkine a été multipliée par 2,7 et s'est accumulée dans des agrégats contenant également de l'Abeta et de l'alpha-synucléine ; b) l'alpha-synucléine a été multipliée par 6,3 ; c) la parkine s'est physiquement associée à l'alpha-synucléine et à l'AbetaPP ; d) l'alpha-synucléine et l'AbetaPP ont été ubiquitinées. Dans ce modèle IBM : a) la parkine a été multipliée par 2,7 ; b) elle s'est associée à l'alpha-synucléine et à l'AbetaPP.

**En 2007, cette étude présente [des Anomalies neurocirculatoires et nigrostriales dans la maladie de Parkinson due à la mutation LRRK2](#).** **Le patient n'avait pas de radioactivité détectable dérivée de la 6-[(18)F] fluorodopamine dans le myocarde ventriculaire gauche, une chute progressive de la pression artérielle pendant la manœuvre de Valsalva et pas de dépassement de la pression après le relâchement de la manœuvre, et une diminution de la radioactivité dérivée de la 6-[(18)F] fluorodopamine bilatéralement dans le putamen et la substantia nigra.** Conclusion : Ce patient atteint de la maladie de Parkinson (MP) causée par la mutation LRRK2 présentait des signes de dénervation sympathique cardiaque, de défaillance baroréflexe-sympathoneurale et baroréflexe-cardiovagale, et de déficit nigrostriatal en dopamine, un schéma ressemblant à celui de la maladie sporadique. Les résultats s'accordent avec le concept selon lequel, dans la MP LRRK2, le parkinsonisme, la dénervation sympathique cardiaque et la défaillance du baroréflexe peuvent résulter d'un processus pathogénique commun.

**En 2008 il est présenté ici [des résultats sur la protéomique quantitative d'un modèle présymptomatique de la maladie de Parkinson chez la drosophile à alpha-synucléine A53T](#).** Pour caractériser l'expression normative de l'alpha-synucléine dans l'innervation du tube digestif, nous avons examiné à la fois les neurones postganglionnaires et les projections préganglionnaires par lesquels la maladie est supposée envahir le SNC de manière rétrograde.

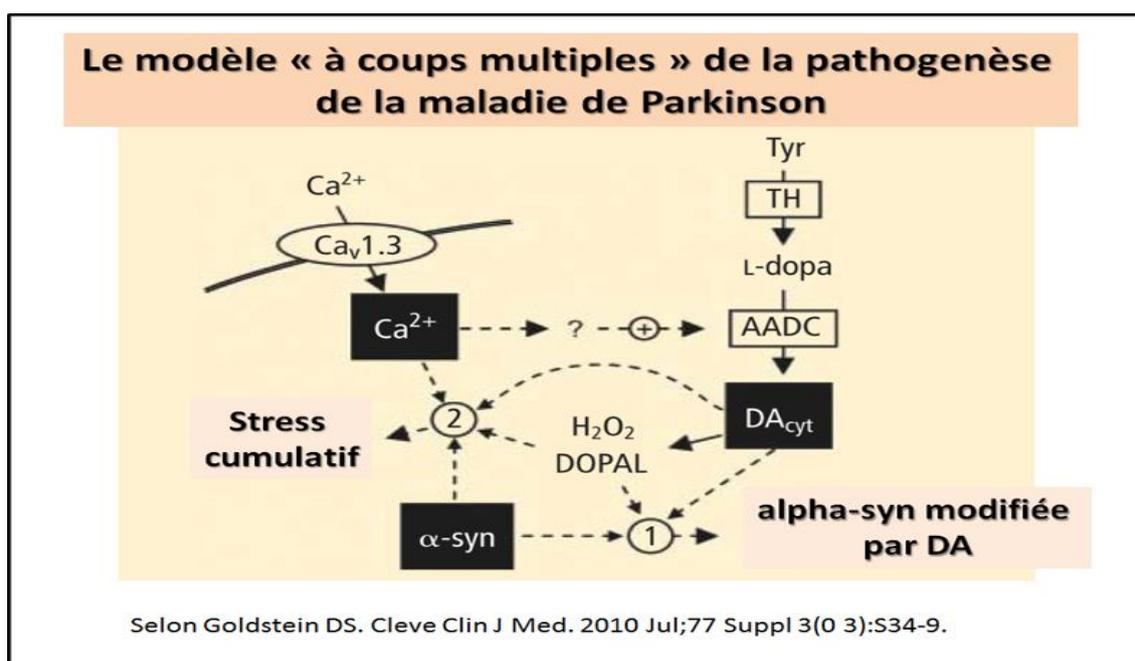
Plus précisément, chez les rats Fischer 344 et Sprague-Dawley, l'immunohistochimie associée à des injections du traceur Dextran-Texas Red a été utilisée pour déterminer, respectivement, l'expression de l'alpha-synucléine dans le plexus myentérique et dans les terminaisons vagales. **L'alpha-synucléine est exprimée dans une sous-population de neurones myentériques, la proportion de somates positifs augmentant de l'estomac (environ 3 %) au jéjunum (environ 22 %) en passant par le duodénum (proximal, environ 6 % ; distal, environ 13 %).** L'alpha-synucléine est co-exprimée avec l'enzyme nitroergique synthase d'oxyde nitrique (NOS) ou les marqueurs cholinergiques calbindine et calrétine selon des schémas régionaux spécifiques : environ 90 % des neurones du préestomac positifs pour l'alpha-synucléine expriment la NOS, tandis qu'environ 92 % des neurones du corpus-antrum positifs pour l'alpha-synucléine expriment les marqueurs cholinergiques. Les terminaisons afférentes vagales dans le plexus myentérique et le muscle lisse gastro-intestinal n'expriment pas d'alpha-synucléine, alors que pratiquement toutes les projections vagales pré-ganglionnaires vers l'intestin expriment de l'alpha-synucléine, à la fois dans les axones et dans les varicosités terminales en apposition avec les neurones myentériques et les neurones de l'intestin.

**En 2009, cette analyse indique [l'existence de Multiplications de l'alpha-synucléine avec parkinsonisme, démence ou myoclonie progressive](#) ?** Des duplications et des triplications du gène de l'alpha-synucléine (SNCA) ont été signalées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson appartenant à la « famille Lister » du sud de la Suède. Des recherches généalogiques plus approfondies ont montré que ces personnes descendent d'une grande famille caractérisée par Herman Lundborg en 1901-1913. Dans l'arbre généalogique élargi, 25 personnes au total étaient atteintes de la maladie de Parkinson selon un mode de transmission autosomique dominant. La démence héréditaire et, historiquement, la démence praecox ont été décrites chez d'autres membres de la famille. En outre, Lundborg a décrit dans le même pedigree une maladie pédiatrique à transmission autosomique récessive avec crises tonico-cloniques nocturnes, myoclonies progressives ultérieures, réactions de sursaut, tremblements et rigidité musculaire. Cette entité a ensuite été désignée sous le nom de maladie d'Unverricht-Lundborg (ULD) ou d'épilepsie myoclonique progressive de type 1 (EPM1). Cependant, la description clinique de cette maladie par Lundborg, basée sur 17 patients de cette famille, diffère de la définition moderne de l'EPM1, qui s'appuie sur des patients présentant une mutation du gène de la cystatine B (CSTB). **Il est alors émis l'hypothèse que l'ancienne maladie pédiatrique, ainsi que les phénotypes de parkinsonisme et de démence, sont associés à des duplications, des triplications et peut-être des multiplications d'ordre supérieur du gène de l'alpha-synucléine (SNCA).** Cette hypothèse est étayée par la répartition des membres de la famille touchés par la maladie.

Cette nouvelle étude montre [des Agrégats immunopositifs d'alpha-synucléine dans le plexus myentérique du rat Fischer 344 vieillissant](#). Des axones et des terminaisons dystrophiques positifs à l'alpha-synucléine étaient présents dans tout le tractus gastro-intestinal de rats d'âge moyen et de rats âgés, avec un double marquage immunohistochimique démontrant une colocalisation dans des neurites nettement enflés positifs à l'oxyde nitrique synthase, à la calrétine, à la calbindine ou à la tyrosine hydroxylase. **Cependant, d'autres neurites dystrophiques positifs pour chacun de ces quatre marqueurs n'étaient pas coréactifs pour l'alpha-synucléine.** De même, une sous-population d'inclusions d'alpha-synucléine contenait des dépôts immunocolorés avec un anticorps anti-tau phospho-spécifique Ser(262), mais tous ces agrégats tau-positifs hyperphosphorylés n'étaient pas co-localisés avec l'alpha-synucléine. La présence d'éléments neuronaux hétéroplastiques et potentiellement

dégénératifs et d'agrégats de protéines à la fois positifs et négatifs pour l'alpha-synucléine suggère une relation chronologique complexe entre le début des changements dégénératifs et l'accumulation de protéines mal repliées. En outre, des protéines autres que l'alpha-synucléine semblent être impliquées dans les axonopathies liées à l'âge. Enfin, cette étude établit l'utilité du rat Fischer 344 vieillissant pour l'étude des synucléopathies et des tauopathies dans le tractus gastro-intestinal.

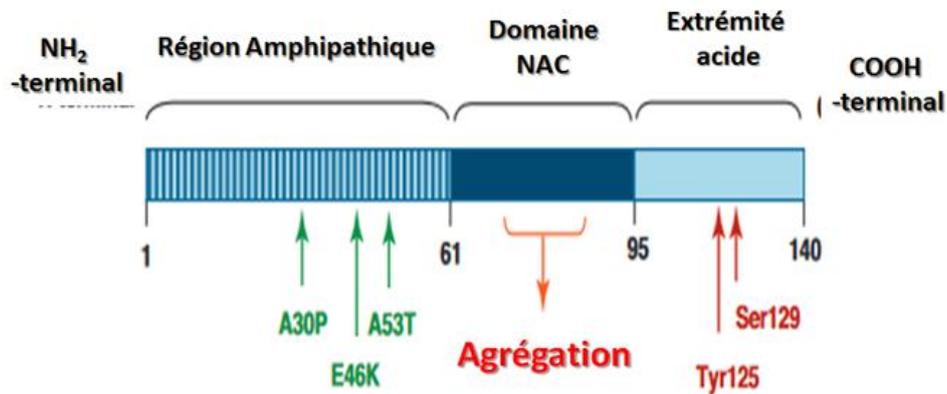
**En 2010, on trouve une étude sur les [Neurosciences et la médecine cardio-cérébrale](#) : bilan de l'année.** Les publications récentes importantes dans le domaine des neurosciences et de la médecine cardio-cérébrale s'articulent principalement autour de trois thèmes : (1) les mécanismes de dénervation du sympathique cardiaque dans la maladie de Parkinson, (2) les métabolites cytoplasmiques des monoamines en tant qu'autotoxines, et (3) la validité de l'analyse spectrale de puissance de la variabilité de la fréquence cardiaque pour indiquer le tonus sympathique cardiaque. **Les résultats obtenus par Orimo et al., confirment l'existence d'un processus pathogène centripète et rétrograde impliquant le dépôt d'alpha-synucléine et la dégénérescence des neurones noradrénergiques cardiaques dans la maladie de Parkinson.** Plusieurs études suggèrent que les processus augmentant les monoamines cytoplasmiques conduisent à la perte neuronale par auto-oxydation ou oxydation enzymatique. L'absence de corrélation entre les indices couramment utilisés de l'analyse spectrale de puissance de la variabilité de la fréquence cardiaque et le débordement de la noradrénaline cardiaque jette un doute sur la validité de l'analyse spectrale de puissance pour indiquer le tonus sympathique cardiaque. Le modèle « à coups multiples » de la pathogenèse de la maladie de Parkinson, selon lequel la neurotoxicité est le résultat de l'action d'un agent pathogène, n'a pas encore été confirmé. la neurotoxicité est le résultat de multiples facteurs, dont la présence d'alpha-synucléine ( $\alpha$ -syn), l'élévation du calcium cytoplasmique ( $Ca^{2+}$ ) et l'accumulation de dopamine cytoplasmique ( $DA_{cyt}$ ) cytoplasmique et de ses métabolites. Des étapes toxiques non exclusives peuvent résulter (1) de mécanismes qui nécessitent une interaction directe entre l'AD ou ses métabolites avec l' $\alpha$ -syn, tels que la stabilisation de l' $\alpha$ -syn modifiée par l'AD. la stabilisation des protofibrilles d' $\alpha$ -syn modifiée par l'AD ou l'inhibition de l'autophilie médiée par les chaperons. On trouvera dans ce travail un schéma récapitulatif sur l'effet de la dopamine (DA) dans la pathogénèse de la maladie de Parkinson



La même année on découvre que [la fibre nerveuse périvasculaire  \$\alpha\$ -synucléine régule la contractilité de l'aorte de la souris](#) : **un lien avec le dysfonctionnement autonome dans la maladie de Parkinson**. Pour évaluer l'effet de l' $\alpha$ -synucléine sur la réactivité vasculaire, des préparations d'anneaux aortiques obtenues à partir de souris knock-out déficientes en  $\alpha$ -synucléine et de souris transgéniques surexprimant l' $\alpha$ -synucléine humaine de type sauvage sous le contrôle du promoteur de la tyrosine hydroxylase ont été montées et équilibrées dans des bains d'organes pour l'enregistrement de la tension isométrique. **L'absence d' $\alpha$ -synucléine n'a pas modifié les réponses relaxantes aux vasodilatateurs dépendants de l'endothélium (acétylcholine) et indépendants (nitroprussiate de sodium), mais a entraîné une vasoconstriction induite par la norépinéphrine supérieure à la normale ainsi qu'une réponse plus faible à la dopamine, ce qui suggère des changements présynaptiques potentiels dans la libération de dopamine et de norépinéphrine chez les souris knock-out.** La surexpression de l' $\alpha$ -synucléine dans les fibres TH-positives a entraîné des réponses anormales complexes, caractérisées par une diminution de la relaxation induite par l'acétylcholine et une diminution de la contraction induite par la norépinéphrine. Dans l'ensemble, ces données montrent pour la première fois que l' $\alpha$ -synucléine est présente dans les fibres sympathiques alimentant l'aorte murine et apportent la preuve que les variations des niveaux d' $\alpha$ -synucléine dans les fibres périvasculaires jouent un rôle physiologique dans la régulation de la fonction vasculaire.

**En 2011, une revue indique [les rapports entre l' \$\alpha\$ -Synucléine et la dopamine au carrefour de la maladie de Parkinson](#)** L' $\alpha$ -Synucléine est au cœur de la neuropathologie à corps de Lewy de la maladie de Parkinson (MP), une maladie neurodégénérative dévastatrice caractérisée par de nombreuses manifestations motrices et non motrices. Les principaux symptômes moteurs sont liés à la mort des neurones dopaminergiques dans la voie nigrostriatale. Il est alors posé la question ici de savoir pourquoi ces neurones sont préférentiellement sensibles à la neurodégénérescence dans la MP et comment l' $\alpha$ -synucléine est impliquée. **Pour répondre à ces questions, il fut rassemblé les résultats récents des études d'association à l'échelle du génome, qui révèlent l'implication des variantes du gène de l' $\alpha$ -synucléine dans la maladie de Parkinson sporadique, ainsi que des études récentes soulignant les rôles importants de l' $\alpha$ -synucléine dans la transmission synaptique et la physiologie des neurones dopaminergiques.** Ces dernières avancées nous permettent de mieux comprendre l'étiologie de la MP et d'établir un lien central entre les découvertes génétiques et la neurodégénérescence observée dans la MP sporadique. On trouvera dans ce travail un schéma récapitulatif sur le portrait-robot actualisé de l' $\alpha$ -synucléine

## Mise à jour du Portrait robot de l'alpha-synucléine humaine



Selon Venda et al., Trends Neurosci 2010 Dec;33(12):559-68.

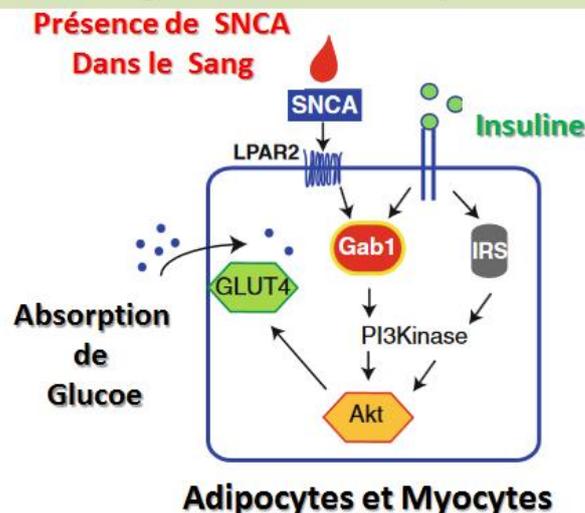
La même année on dispose [d'une étude sur la Pathologie neuromusculaire chez les souris dépourvues d'alpha-synucléine](#). Ce travail a été entrepris afin d'étudier le rôle possible de l'alpha-synucléine dans la fonction de la jonction neuro-musculaire dans les muscles squelettiques. La stimulation répétée des motoneurones des muscles squelettiques a révélé des signes de pathologie neuromusculaire chez des souris mutées (C57Bl/6J $\alpha$ Hsd) et knock-out (B6;129X1-Snca(tm1Ros1)/J) de l'alpha-synucléine. **Cette stimulation a produit des potentiels d'action musculaires composés répétitifs dans les deux lignées de souris déficientes en alpha-synucléine.** La force musculaire et la coordination musculaire pendant la marche n'ont pas été affectées, mais l'apprentissage moteur a été plus lent chez les souris déficientes en alpha-synucléine dans le test du Rotarod. La conclusion du travail est que l'alpha-synucléine peut jouer un rôle dans la compartimentation de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire et dans le contrôle fin de l'activité des muscles squelettiques.

**En 2012 on disposera alors de nouvelles données sur [les Effets de la surexpression de l'alpha-synucléine dans des souches transgéniques de Caenorhabditis elegans](#).** **C.aenorhabditis elegans** Des variantes de la protéine fluorescente verte (GFP), Cerulean (C) ou Venus (V), ont été fusionnées à l'extrémité C-terminale de l' $\alpha$ -synucléine humaine (S) ; les gènes de fusion résultants ont été désignés SV et SC, plus une fusion CV ainsi que S, C et V séparément. Le comportement d'agrégation des protéines de fusion purifiées (exprimées dans E. coli) sera décrit ailleurs. **Ces constructions ont été fusionnées à un promoteur de myosine unc-54 de C. elegans, et des lignées transgéniques intégrées ont été générées par micro-injection,  $\lambda$ -irradiation, et outcrossing de la descendance fluorescente.** Toutes les lignées transgéniques exprimant l' $\alpha$ -synucléine ont montré des réductions significatives ( $p < 0,05$ ) de la durée de vie, de la motilité et du pompage pharyngé, par rapport aux vers de type sauvage ou aux lignées exprimant uniquement le CFP et/ou le YFP. Il fut alors montré que les étiquettes CFP et YFP se colocalisaient dans des inclusions granulaires à travers la paroi du corps dans les lignées transgéniques exprimant les fusions SC et SV (SC+SV), tandis que les

vers SV+C présentait des inclusions marquées YFP sur un fond CFP diffus. Ces résultats impliquent que les parties  $\alpha$ -synucléine de ces protéines de fusion continuent à s'agréger ensemble in vivo, alors que les parties CFP ou YFP seules ne le font pas. Ceci suggère que le transfert d'énergie par résonance de Foerster (FRET) entre les étiquettes CFP et YFP dans les agrégats d' $\alpha$ -synucléine pourrait permettre de quantifier l'étendue de l'agrégation. En conséquence, il fut alors également montré que les signaux FRET nets étaient multipliés par 2 entre les cellules L4 et les cellules SC+ adultes.

**En 2013 cette nouvelle étude rapporte [que l'alpha-synucléine provoque l'absorption et l'utilisation du glucose dans les adipocytes par la voie de transduction Gab1/PI3K/Akt](#).** L'insuline est le principal glucorégulateur qui favorise l'absorption du glucose par les tissus et l'utilisation ultérieure du glucose comme source d'énergie. Dans cet article, nous décrivons un nouveau glucorégulateur, la protéine alpha-synucléine (SNCA), qui a déjà été associée à la maladie de Parkinson. **Le traitement par SNCA recombinante favorise l'absorption du glucose in vitro dans les préadipocytes et in vivo dans les tissus adipeux et les muscles squelettiques des souris par la voie LPAR2/Gab1/PI3K/Akt** ; ces effets se produisent indépendamment du récepteur de l'insuline. Cette fonction de la SNCA représente un nouvel aperçu mécanistique qui ouvre de nouvelles voies de recherche en ce qui concerne le processus de régulation du glucose. Un schéma récapitulatif résume ces données.

## Représentation schématique de la voie de signalisation dépendante de la SNCA



Selon Rodriguez-Araujo G et al., Cell Mol Life Sci. 2013 Mar;70(6):1123-33

**En 2015, dans cette analyse on constate la présence [de faibles niveaux d'alpha-synucléine dans le sang sont associés à la résistance à l'insuline.](#)** Des mutations de la protéine alpha-synucléine (SNCA) ont été associées à la maladie de Parkinson. Nous avons récemment rapporté que la SNCA non mutée augmentait l'absorption du glucose par la voie Gab1-PI3 kinase-Akt et élucidé ses effets sur la régulation du glucose. Ici, il fut examiné l'association de la SNCA avec la résistance à l'insuline (IR), une condition caractérisée par une diminution de l'absorption du glucose par les tissus. Ces observations comprennent celles d'une étude de population ainsi qu'un modèle de souris déficiente en SNCA, qui n'avait pas encore été caractérisé dans un scénario de résistance à l'insuline. Chez 1 152 patients, il fut alors constaté que les taux sériques de SNCA étaient inversement corrélés aux indicateurs de l'IR - indice de masse corporelle, évaluation du modèle homéostatique de l'IR (HOMA-IR) et insuline immunoréactive (IRI) - et, dans une moindre mesure, à la pression artérielle et à l'âge. En outre, les souris déficientes en SNCA présentent des altérations des réponses au glucose et à l'insuline au cours de l'IR induite par l'alimentation. De plus, lors des évaluations du clamp euglycémique, les souris knock-out SNCA nourries avec un régime riche en graisses ont montré une IR sévère dans les tissus adipeux et les muscles squelettiques. Ces résultats fournissent de nouvelles informations sur l'IR et le diabète et désignent la SNCA comme un candidat potentiel pour des recherches ultérieures.

**En 2017, il est alors mieux déterminé dans ce travail [le Rôle des apolipoprotéines et de l'alpha-synucléine dans la maladie de Parkinson.](#)** La maladie de Parkinson (MP) est une affection cérébrale progressive qui interfère avec les activités de la vie normale. La principale caractéristique pathologique de cette maladie est la perte de plus de 80 % des neurones producteurs de dopamine dans la substantia nigra (SN). La mort des neurones dopaminergiques survient lorsque des protéines agrégées, insolubles et intraneurales commencent à former des corps de Lewy (LB), dont le composant le plus important est une protéine appelée  $\alpha$ -synucléine ( $\alpha$ -syn). L' $\alpha$ -syn contient structurellement des répétitions hexamériques de 11 acides aminés, qui sont caractéristiques des apolipoprotéines, et l' $\alpha$ -syn peut donc également être considérée comme une apolipoprotéine. De plus, les apolipoprotéines semblent être impliquées dans l'incidence et le développement de la maladie de Parkinson. Certaines apolipoprotéines, comme l'ApoD, ont un rôle neuroprotecteur dans le cerveau. Dans la MP, les niveaux d'apoD augmentent dans les cellules gliales entourant les cellules dopaminergiques. Cependant, des niveaux élevés d'autres apolipoprotéines telles que l'ApoA1 et l'ApoE sont considérés comme un facteur de vulnérabilité de la maladie de Parkinson. À l'heure actuelle, lorsqu'un diagnostic clinique de la maladie de Parkinson est posé sur la base de symptômes tels que des tremblements, une raideur musculaire et une lenteur des mouvements, les cellules nerveuses du SN ont déjà subi de graves dommages. **Le diagnostic de la maladie de Parkinson à un stade précoce, avant ces dommages irréversibles, serait extrêmement utile pour les futures stratégies de traitement visant à ralentir ou à arrêter la progression de la maladie de Parkinson.** Cette revue présente les rôles des apolipoprotéines et de l' $\alpha$ -syn dans la maladie de Parkinson et la façon dont certaines d'entre elles pourraient être utilisées dans le traitement de la maladie de Parkinson.

**En 2018, l'étude suivante montre l'existence [d'une petite molécule susceptible d'inhiber l'agrégation de l'alpha-synucléine, détruit les fibrilles amyloïdes et prévient la dégénérescence des neurones dopaminergiques.](#)** La maladie de Parkinson (MP) se caractérise par une perte progressive des neurones dopaminergiques, un processus que les approches thérapeutiques

actuelles ne peuvent pas empêcher. Dans la MP, la caractéristique pathologique typique est l'accumulation d'inclusions protéiques intracellulaires, connues sous le nom de corps de Lewy et de neurites de Lewy, qui sont principalement composées d' $\alpha$ -synucléine. **Ici, il fut exploité une méthodologie de criblage à haut débit pour identifier une petite molécule (SynuClean-D) capable d'inhiber l'agrégation de l' $\alpha$ -synucléine.** SynuClean-D réduit significativement l'agrégation in vitro de l' $\alpha$ -synucléine de type sauvage et des variantes familiales A30P et H50Q dans un rapport molaire substoichiométrique. Ce composé empêche la propagation des fibrilles dans les essais d'amplification cyclique du repliement des protéines et diminue le nombre d'inclusions d' $\alpha$ -synucléine dans les cellules de neurogliome humain. L'analyse informatique suggère que SynuClean-D peut se lier aux cavités des fibrilles matures d' $\alpha$ -synucléine et, en effet, il présente une forte activité de désagrégation des fibrilles. Le traitement par SynuClean-D de deux modèles de PD Caenorhabditis elegans, exprimant l' $\alpha$ -synucléine soit dans les muscles, soit dans les neurones dopaminergiques, réduit de manière significative la toxicité exercée par l' $\alpha$ -synucléine. Les vers traités avec SynuClean-D- présentent une diminution de l'agrégation de l' $\alpha$ -synucléine dans les muscles et un rétablissement concomitant de la motilité. Plus important encore, ce composé est capable de sauver les neurones dopaminergiques de l'agrégation de l' $\alpha$ -synucléine.

**En 2019, cette nouvelle investigation montre [que l'Alpha-Synucléine est présente dans les tissus périphériques de patients atteints de la maladie de Parkinson](#).** La maladie de Parkinson (MP) est un trouble neurodégénératif courant. À ce jour, le diagnostic de la MP repose principalement sur les manifestations cliniques, tandis que la confirmation neuropathologique du cerveau n'est possible qu'avec des études post-mortem. La perte neuronale dans la substantia nigra pars compacta (SNc) associée à des corps/neurites de Lewy est la caractéristique pathologique de la MP. La principale composante de la pathologie de Lewy (LP) est l'alpha-synucléine mal repliée ( $\alpha$ -SYN). **Il est prouvé que la distribution de la LP ne se limite pas au cerveau mais s'étend aux tissus périphériques, y compris le tractus gastro-intestinal, les glandes salivaires, la muqueuse olfactive, la peau, la rétine, les glandes surrénales et le cœur.** La sensibilité et la spécificité de la détection de l' $\alpha$ -SYN dans la MP varient considérablement d'une étude à l'autre en raison de l'hétérogénéité méthodologique, notamment en ce qui concerne les sites d'échantillonnage et la taille des échantillons, la préparation des tissus, les techniques de coloration et les anticorps utilisés. Il convient de noter que l' $\alpha$ -SYN a également été détecté dans des formes précliniques et prodromiques de la maladie de Parkinson. D'autres études in vivo portant sur des sites de biopsie favorables et des techniques standard sont nécessaires pour mieux comprendre les dépôts d' $\alpha$ -SYN dans la MP préclinique, prodromique et clinique.

La même année il est observé un [Effet réducteur de la résistance à l'insuline sur l'expression du gène de l'alpha-synucléine dans le muscle squelettique](#). Les résultats obtenus ont montré une diminution significative de  $\sim 27\%$  du niveau d'expression de SNCA dans le tissu musculaire des souris diabétiques ( $P = 0,022$ ). En outre, il y avait un changement significatif de l'expression de SNCA dans les cellules C2C12 résistantes à l'insuline ( $P < 0,001$ ). Conclusion : **Le diabète de type 2 dû à la résistance à l'insuline peut diminuer l'expression du gène SNCA dans les muscles.** Outre le rôle de la SNCA dans la sensibilité

des cellules à l'insuline et l'absorption du glucose, l'expression de la SNCA peut également être affectée par le métabolisme de l'insuline.

**En 2020 il apparaît alors l'existence d'une [atteinte de la moelle épinière dans les alpha-synucléinopathies à corps de Lewy \(LBAS\)](#) .** Le LBAS de la moelle épinière est associé à celui de la formation réticulaire médullaire et du locus ceruleus du tronc cérébral, mais pas à celui du bulbe olfactif et de l'amygdale. Les colonnes intermédiolatérales de la moelle thoracique et sacrée sont les régions de la moelle épinière les plus fréquemment et les plus gravement touchées. Le SAPL se produit dans les neurones de la moelle épinière à projection centrale qui intègrent la douleur, en particulier celle provenant de la périphérie de la partie inférieure du corps. Il implique également le noyau parasymphatique sacré qui innerve les muscles lisses de la vessie et du côlon distal, ainsi que le noyau d'Onuf qui innerve les sphincters striés. **Les lésions de la moelle épinière peuvent donc jouer un rôle crucial dans la genèse de symptômes non moteurs fréquents tels que la douleur, les symptômes urinaires, les dysfonctionnements intestinaux, la défaillance autonome, y compris l'hypotension orthostatique et les troubles sexuels.** De plus, ces lésions peuvent également contribuer aux symptômes moteurs, puisque des inclusions d' $\alpha$ -synucléine ont été observées dans les voies pyramidales de patients atteints de MP et d'atrophie du système multiple. Conclusion : La reconnaissance de cette pathologie médullaire particulière peut aider à la prise en charge des symptômes associés chez les sujets atteints d' $\alpha$ -synucléinopathies.

**En 2021 cette étude révèle une possibilité [d'activité d'ensemencement de l'alpha-synucléine transmissible dans le cerveau et l'estomac de patients atteints de la maladie de Parkinson](#).** Afin de faire progresser l'évaluation des risques éventuels liés à l' $\alpha$ SynPD en fournissant des données supplémentaires, nous avons examiné les effets neuropathologiques et cliniques de la transmission i.c. de tissus cérébraux, stomacaux et musculaires ainsi que de sang de patients atteints de la maladie de Parkinson à des souris TgM83+/- jusqu'à 612 jours après l'exposition. **Cette étude a révélé une stimulation subtile, mais distincte, de l'agrégation d' $\alpha$ Syn localisée dans le compartiment somatodendritique et des neurites dystrophiques de neurones cérébraux individuels ou groupés de manière focale après l'administration d'homogénats de cerveau et de paroi stomacale.** Aucun effet de ce type n'a été observé avec le sang transmis ou le tissu musculaire homogénéisé. La stimulation détectée de l'agrégation de l' $\alpha$ Syn n'était pas accompagnée de déficiences motrices apparentes ou de maladies neurologiques manifestes chez les souris TgM83+/- . Cette étude a démontré que les graines d' $\alpha$ SynPD transmises, y compris celles provenant de la paroi de l'estomac, sont capables de se propager dans de nouveaux hôtes mammifères. Les conséquences d'une telle propagation et les mesures de protection potentielles doivent être étudiées plus avant.

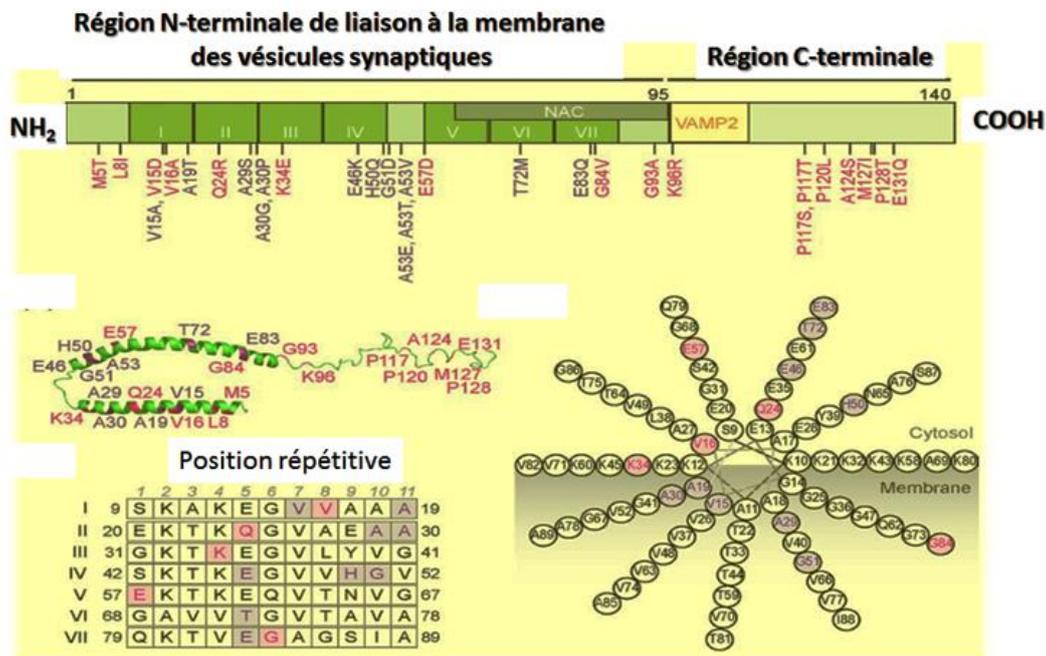
**En 2022, cette analyse démontre l'existence d'un [équilibre des acides gras qui permet de réguler la pathologie de l' \$\alpha\$ -synucléine](#).** Une étude récente de Tripathi et al. a utilisé une approche d'ingénierie des protéines pour démontrer que le stress cellulaire causé par les mutations familiales de l' $\alpha$ -synucléine peut être atténué en modifiant l'équilibre des acides gras monoinsaturés dans les cellules neuronales. **Ces travaux soutiennent l'idée qu'une perturbation métabolique des lipides peut être impliquée dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson.**

**En 2023** , cet article porte [sur l'agrégation de l' \$\alpha\$ -Synucléine provoque une atrophie musculaire par la dégénérescence de la jonction neuromusculaire](#). La protéine h $\alpha$ -Syn surexprimée se localise dans les axones des motoneurones et les NMJ dans les muscles et forme des agrégats. L'agrégation d' $\alpha$ -Syn a augmenté le nombre de mitochondries anormales dans les axones intramusculaires et les NMJ de plus de 60 % (P < 0,01), ce qui a inhibé la libération d'acétylcholine (ACh) des vésicules présynaptiques dans les NMJ (P < 0,05). L'expression des gènes associés à l'activité de la NMJ, à la neurotransmission et à la régulation du processus métabolique des espèces réactives de l'oxygène (ROS) a été significativement réduite chez les souris mThy1-hSNCA, ce qui a entraîné une augmentation de la production de ROS d'environ 220 % (P < 0,05), exacerbant ainsi le stress oxydatif. Ce processus a altéré les relations spatiales des mitochondries avec les structures sarcomériques, a diminué l'espacement des lignes Z de 36 % (P < 0,05) et a augmenté l'apoptose des myofibrilles de ~10 % (P < 0,05). La surexpression de l' $\alpha$ -Syn a modifié le profil métabolique des cellules satellites musculaires (MuSC), y compris la capacité respiratoire basale (réduction de ~170%) et la capacité glycolytique (réduction de ~150%) (P < 0,05) et a diminué la migration et la fusion des cellules pendant la régénération musculaire (~60% et ~40%, respectivement) (P < 0,05). **Il a été démontré que le traitement par Mito-TEMPO pouvait restaurer l'état de stress oxydatif (les activités protéiques et enzymatiques du complexe I/V ont augmenté de ~200% et ~150%, respectivement), causé par l'agrégation de l' $\alpha$ -Syn, et améliorer la capacité de régénération musculaire après une lésion.** En outre, la fragmentation des récepteurs de la NMJ et la sécrétion d'ACh ont également été améliorées. Conclusions : Ces résultats révèlent que l'agrégation de l' $\alpha$ -synucléine joue un rôle important dans la régulation de la libération d'acétylcholine par les jonctions neuromusculaires et induit un stress oxydatif mitochondrial intramusculaire, ce qui peut permettre de mieux comprendre l'étiologie de l'atrophie musculaire chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

La même année une [large revue présente l' \$\alpha\$ -synucléine et sa fonction et le dysfonctionnement synaptiques](#) L'alpha-synucléine appartient à une famille de protéines vertébrées, codées par trois gènes différents : alpha, ss et gamma. La protéine a suscité l'intérêt de la communauté neuroscientifique ces dernières années après la découverte qu'une mutation du gène de l'alpha-synucléine est associée à des formes familiales autosomiques dominantes à début précoce de la maladie de Parkinson. **Cependant, le rôle de la protéine dans la maladie n'est pas encore clairement établi.** Plusieurs études ont suggéré que l'alpha-synucléine joue un rôle dans la libération des neurotransmetteurs et la plasticité synaptique. Cette hypothèse pourrait aider à élucider comment le dysfonctionnement de l'alpha-synucléine contribue au développement d'une série de troubles connus sous le nom de synucléinopathies. On trouve ainsi dans le schéma ci-contre la Structure du domaine de l' $\alpha$ -synucléine. L' $\alpha$ -synucléine est composée d'une région N-terminale de liaison à la membrane qui assure la médiation de son association avec les vésicules synaptiques par la formation d'une hélice  $\alpha$  amphipathique, et d'une région C-terminale qui se lie à VAMP2 La région N-terminale peut être divisée en 11 répétitions imparfaites de KTKEGV , et contient le domaine NAC sujet à l'agrégation. Plusieurs mutations de l' $\alpha$ -synucléine ont été identifiées et conduisent à la maladie (violet) ou ont une signification encore inconnue (rose). L'analyse de la position des mutations dans les régions répétitives KTKEGV montre que les mutations se concentrent dans les positions 5, 10 et 11, tandis que les autres positions sont épargnées . Les groupes en positions 10 et 11 sont orientés vers la membrane,

## Mise à jour des données de structure sur l'alpha-synucléine

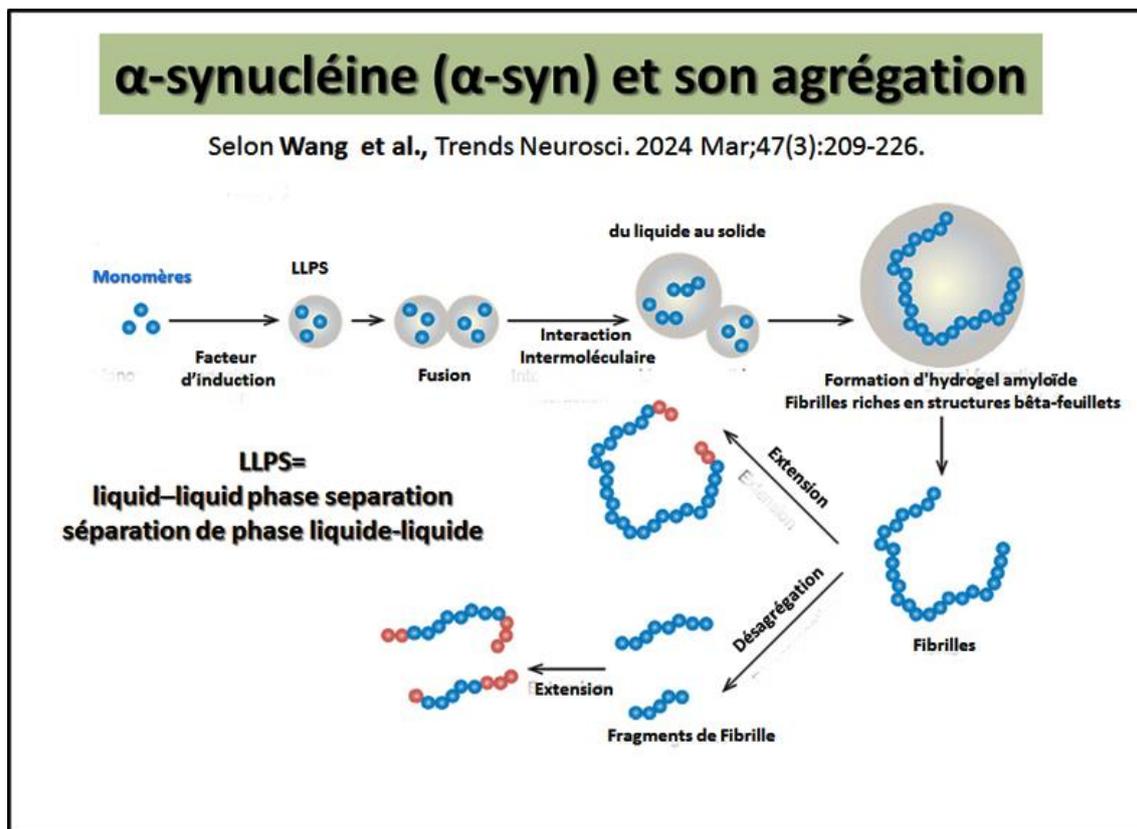
Selon Di Rosa G, Histol Histopathol. 2003 Oct;18(4):1257-66.



En 2024, une analyse propose l'existence [d'un effet des facteurs de l'hôte et de la souche sur la pathogenèse du prion  \$\alpha\$ -synucléine](#). Les maladies à prions sont un groupe de troubles neurodégénératifs causés par un mauvais repliement des protéines dans des conformations pathogènes qui s'auto-templisent pour propager la maladie. Bien que ce mécanisme soit largement associé à la protéine prion (PrP) dans les maladies à prion classiques, une littérature croissante indique que d'autres protéines, y compris l' $\alpha$ -synucléine, reposent sur un mécanisme pathologique similaire. **En particulier, l' $\alpha$ -synucléine se replie mal dans des conformations distinctes, ou souches, qui provoquent des troubles cliniques distincts, notamment l'atrophie multisystémique (AMS) et la maladie de Parkinson (MP).** Les similitudes reconnues entre la PrP et l' $\alpha$ -synucléine étant de plus en plus nombreuses, cet article de synthèse s'inspire de la recherche sur la PrP pour identifier les facteurs liés à l'hôte et à la souche qui ont un impact sur la pathogenèse de la maladie, principalement dans les modèles de rongeurs, et se concentre sur les considérations clés pour la recherche future sur les prions de l' $\alpha$ -synucléine.

Selon cette étude il existe [des interactions protéine-protéine régulant la pathologie de l' \$\alpha\$ -synucléine](#). La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative caractérisée par la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la substantia nigra pars compacta (SNpc) et la formation de corps de Lewy (LB). Le principal composant protéique des LB est l' $\alpha$ -synucléine agrégée ( $\alpha$ -syn). Cependant, les mécanismes qui sous-tendent l'agrégation de l' $\alpha$ -syn ne sont pas encore totalement compris. **Des lignes de preuves convergentes indiquent que, dans certaines conditions pathologiques, diverses protéines peuvent interagir avec l' $\alpha$ -syn et réguler son agrégation.** La compréhension de ces interactions protéine-protéine est cruciale pour élucider les mécanismes moléculaires contribuant à la pathogenèse de la maladie de Parkinson. Dans cette revue, il est donné un aperçu des connaissances actuelles sur les interactions protéine-protéine qui régulent l'agrégation de l' $\alpha$ -

syn. En outre, il est brièvement résumé les méthodes utilisées pour étudier l'influence des interactions protéine-protéine sur l'agrégation et la propagation de l' $\alpha$ -syn. Un schéma présente la protéine  $\alpha$ -synucléine ( $\alpha$ -syn) et son agrégation. Schéma de l' $\alpha$ -synucléine illustrant ses trois régions et leurs caractéristiques : l'extrémité N (magenta), le composant non-amyloïde- $\beta$  (non-A $\beta$ ) (NAC) (jaune), et l'extrémité C (turquoise). Courbe d'agrégation typique de l' $\alpha$ -syn à partir du test de fluorescence à la thioflavine (ThT). Les facteurs qui favorisent l'agrégation peuvent raccourcir la phase de latence de la courbe d'agrégation de l' $\alpha$ -syn, augmenter la phase de croissance et accroître l'intensité de la fluorescence de la plaque.



**En 2025, cependant une étude fait mention du fait [que L'alpha-synucléine dans la maladie de Parkinson demeure un débat qui doit continuer.](#)** En fait, on ne peut pas ignorer la multitude de preuves qui impliquent l'aSyn comme un acteur central de la MP - par souci d'équité il est souligné plusieurs preuves les plus solides, issues d'études génétiques : (i) plusieurs mutations ponctuelles sont liées à des formes familiales de la maladie En conclusion, il va falloir un travail collectif d'experts dans le domaine, capables de peser les arguments pour et contre, afin de donner un sens à cette énigme complexe et, espérons-le, de concevoir des stratégies capables d'aider ceux qui en ont besoin - les patients et leurs familles.

**La même année il apparaît [que l'inflammation provoquée par la microglie induit des tauopathies et des synucléinopathies progressives.](#)** Ici, en utilisant le séquençage de l'ARN d'une seule cellule, il est observé que les microglies exposées à l' $\alpha$ -synucléine ou à la tau subissaient des changements dans leurs caractéristiques et présentaient des types distincts de réponse inflammatoire. **Les souris naïves qui ont reçu ces greffes de cellules microgliales ont développé à la fois une tauopathie et une synucléinopathie, ainsi qu'une gliose et une inflammation.** Il est important de noter que ces caractéristiques pathologiques ne se sont pas

limitées aux sites d'injection, mais se sont étendues à d'autres régions du cerveau, y compris l'hémisphère opposé. Parallèlement à ces changements pathologiques, les souris ont présenté des déficits moteurs et cognitifs progressifs. Ces résultats démontrent de manière concluante que l'inflammation induite par la microglie peut à elle seule déclencher l'ensemble des caractéristiques pathologiques observées dans les maladies neurodégénératives, et que la neuropathologie locale induite par l'inflammation peut s'étendre à des régions cérébrales plus vastes. Par conséquent, ces résultats suggèrent que l'inflammation induite par la microglie joue un rôle précoce et central dans le développement des maladies neurodégénératives. La transplantation de microglies activées par les protéines  $\alpha$ Syn ou tau dans le cerveau de souris naïves a entraîné la formation d'une synucléinopathie, d'une tauopathie, d'une gliose, d'une neuroinflammation et d'anomalies comportementales. La microglie activée a montré des altérations dans les sous-clusters ainsi que dans les gènes caractéristiques correspondants.

## **En conclusion**

Pour suivre l'évolution des connaissances sur la **Synucléine** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

1. ) La **Synucléine alpha** avec son lot de références historiques.
2. ) La principale maladie actuellement connue qui résulte d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

### **La Protéine :**

**SYNUCLEIN, ALPHA; [SNCA](#)**

### **Les Pathologies :**

**DEMENTIA, LEWY BODY; [DLB](#)**

**PARKINSON DISEASE 1, AUTOSOMAL DOMINANT; [PARK1](#)**

**PARKINSON DISEASE 4, AUTOSOMAL DOMINANT; [PARK4](#)**