Chapitre 1

Processus neurodégénératifs et inflammation

Céline Véga-Roïatti

Neuro-inflammation

Physiopathologie

La neuro-inflammation se définit comme la réaction inflammatoire qui se développe dans le système nerveux central (SNC) en réponse à un traumatisme, à des infections et/ou à des pathologies neurodégénératives.

Il s'agit de l'inflammation d'un nerf ou de toute une partie du système nerveux. Elle implique deux types de cellules immunitaires : les lymphocytes, monocytes et macrophages du système hématopoïétique et les cellules microgliales du SNC. La neuro-inflammation perturbe la barrière hématoencéphalique (BHE), ce qui permet aux cellules du système hématopoïétique de quitter la circulation sanguine et d'entrer en contact avec le site de l'agression. Les cellules immunitaires répondent à des agressions en synthétisant et libérant une multitude de substances, comme les protéines du complément, les cytokines et chimiokines, le glutamate, les interleukines, l'oxyde nitrique, les espèces réactives de l'oxygène. Ces substances ont des effets à la fois bénéfiques et néfastes sur l'environnement cellulaire. Cependant, le rôle délétère ou protecteur de la neuro-inflammation, via la sécrétion de molécules pro- et anti-inflammatoires, est encore en discussion. Bien que la neuro-inflammation soit essentielle pour le fonctionnement normal et la protection du SNC, il est admis que ce processus peut dans certaines pathologies échapper à tout contrôle avec une forte activation des cellules microgliales, une production renforcée de cytokines pro-inflammatoires, ainsi que la libération accrue de molécules destructrices telles que les espèces réactives de l'oxygène produisant des radicaux libres. Nous pouvons distinguer la neuro-inflammation aiguë et chronique [1].

Neuro-inflammation aiguë

La neuro-inflammation aiguë comprend la réponse immédiate et précoce à un agent nuisible ou à une agression et est essentiellement une réaction de défense pour la réparation du site endommagé. L'activation gliale aiguë correspond à la libération par les cellules gliales de facteurs qui vont agir sur des cellules cibles de la même façon que la réponse cellulaire immune périphérique. À la périphérie, l'activation cellulaire d'origine immune aboutit normalement à l'infiltration leucocytaire dans les tissus agressés. Au niveau cérébral, cette infiltration est absente, sauf si la BHE est lésée ou détruite. En l'absence de rupture de la BHE, il existe une réaction du système immun cérébral intrinsèque, en particulier une activation des cellules microgliales [2, 3]. La neuro-inflammation aiguë est directement mise en cause dans l'aggravation des lésions cérébrales aiguës secondaires à une infection d'origine systémique périphérique, comme par exemple l'encéphalomyélite aiguë disséminée [4]. Elle est également directement liée à l'aggravation de lésion aiguë du cerveau comme lors d'accident vasculaire cérébral (AVC) [5]. En effet, le cerveau est en communication constante avec la périphérie. Les mécanismes par l'intermédiaire desquels l'inflammation aiguë périphérique est délétère sur le cerveau lésé

Les maladies neurodégénératives et maladies apparentées en pratique
© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

restent incomplètement décrits. Cependant, il a été retrouvé sur plusieurs cohortes de malades lésés au niveau cérébral, une relation négative entre l'inflammation périphérique et le pronostic neurologique, les conséquences étant plus sévères et irréversibles [4]. Il existe également une association statistique entre le pronostic des malades présentant un AVC et la concentration sérique en médiateurs pro-inflammatoires tels que l'interleukine 6 (IL-6), les cytokines, les chimiokines et les radicaux libres.

Neuro-inflammation chronique

La neuro-inflammation chronique est le résultat de stimuli répétés et persistants. C'est un concept plus adapté dans le contexte de la compréhension des pathologies cérébrales ; en effet, le terme « pathologie cérébrale » est lié au terme de chronicité. Il est maintenant bien documenté que la neuro-inflammation chronique est impliquée dans des maladies et troubles neurologiques, comme la maladie d'Alzheimer (MA), la sclérose latérale amyotrophique, l'épilepsie, la maladie de Huntington, la sclérose en plaques (SEP) et la maladie de Parkinson (MP). Il est proposé que la neuro-inflammation chronique soit un facteur accompagnant, voire causal, dans la pathogenèse de ces maladies et des troubles neurologiques [6]. Les cellules immunitaires et les substances pro-inflammatoires impliquées dans la neuro-inflammation sont liées aux mécanismes pathologiques des maladies neurodégénératives. Des cycles soutenus d'agressions et de réponses inflammatoires et les effets cumulatifs néfastes de l'activation microgliale et astrocytaire contribuent à élargir les premiers effets neurodestructifs et, ainsi, au maintien et l'aggravation du processus de la pathologie. La SEP est un exemple sans équivoque et reconnu depuis longtemps d'une maladie cérébrale neuro-inflammatoire chronique. Même si la cause sous-jacente n'est pas connue, il est permis de penser que la persistance de l'agression a minima due à la présence d'une protéine liée à la myéline immunogène conduit à la neuro-inflammation [7]. Malgré les grandes variabilités des processus physiopathologiques impliqués dans toutes ces altérations neuronales, elles ont en commun un phénomène neuro-inflammatoire localisé aux aires cérébrales atteintes, la partie compacte de la substance noire au niveau du mésencéphale (SNc) et le striatum concernant la MP [8]. Du point de vue cellulaire, il n'y a pas d'infiltration leucocytaire, mais la neuro-inflammation chronique est caractérisée par la mobilisation des cellules mononucléaires (macrophages, lymphocytes) et par l'activation microgliale [9].

Acteurs cellulaires cérébraux

La neuro-inflammation se caractérise par la production de facteurs inflammatoires dans le cerveau par les cellules résidentes du système de l'immunité innée cérébrale, les cellules microgliales, qui sont les macrophages résidents du SNC, et, à un moindre niveau, les astrocytes. Ces types cellulaires appartiennent à la famille des cellules gliales (ou de la glie).

La microglie est formée par des cellules microgliales qui constituent environ 20 % de la population cellulaire gliale cérébrale totale. Immunocompétentes, elles sont assimilées à des macrophages résidant dans le cerveau et la moelle spinale [10]. À ce titre, ce sont des cellules présentatrices d'antigènes étrangers, qui utilisent les mécanismes phagocytaires et cytotoxiques pour détruire les matières étrangères ou les débris cellulaires.

Les cellules microgliales sont produites localement ou recrutées depuis la périphérie et conduisent à l'activation de la microglie dans le SNC. Le SNC a longtemps été considéré comme un organe privilégié (« privilège immun »), car protégé par la BHE du passage des cellules du système immunitaire, ce qui empêche la plupart des infections ainsi que les anticorps d'atteindre le tissu nerveux. Dans le cas où les agents infectieux sont introduits directement dans le cerveau ou traversent une BHE endommagée, les cellules microgliales doivent être capables de reconnaître rapidement les corps étrangers, les phagocyter et agir en tant que cellules présentatrices d'antigène aux lymphocytes T pour diminuer l'inflammation et détruire les agents infectieux [11]. La microglie constitue donc la première ligne de défense du système immunitaire du SNC.

Vers 1920, Del Rio Hortega identifie le rôle de ces cellules dans le SNC et propose la dénomination de « microglie » ; en 1927, il caractérise la réponse microgliale suite à des lésions cérébrales. Les cellules microgliales présentent une grande variété de changements structurels selon leur emplacement et leur rôle. Dans le cerveau adulte, elles se retrouvent essentiellement sous deux formes : ramifiée et ronde (ou amiboïde). Les études d'imagerie in vivo par microscopie photonique ont permis de montrer des cellules microgliales dans leur état ramifié et d'illustrer la capacité de ces cellules à s'activer rapidement et à réorganiser leur structure [12]. La majorité des cellules microgliales sont dans un état de « repos » avec une morphologie caractéristique ramifiée [2].

Cellules microgliales ramifiées

Cette forme ramifiée, dite également quiescente, est communément retrouvée dans l'ensemble du cerveau et la moelle spinale en l'absence de corps étrangers ou de débris cellulaires. Elle est composée d'un petit corps cellulaire avec de longues branches. Les cellules de « repos » ne sont pas statiques. Si le corps de la cellule ramifiée reste immobile, les branches sont constamment en mouvement [13] et surveillent les zones environnantes car elles sont très sensibles aux changements dans leur microenvironnement [12]. Elles interagissent avec les neurones, les astrocytes et les vaisseaux sanguins pour éliminer les composants métaboliques et les débris tissulaires du parenchyme cérébral, afin de maintenir l'intégrité neuronale. La forme ramifiée est incapable de phagocyter et expose peu ou pas de molécules de l'immunité ou de récepteurs de surface requis pour agir comme cellule présentatrice d'antigène aux lymphocytes [14]. Le but de cet état est de maintenir un taux constant de cellules microgliales disponibles pour détecter et combattre l'agression, tout en maintenant un environnement immunologique quiescent.

Cellules microgliales amiboïdes

Les cellules microgliales peuvent également avoir la forme amiboïde qui se trouve principalement dans les zones périnatales de la substance blanche des corps calleux [15]. Cette forme permet le mouvement microglial dans tout le tissu neural. Les cellules amiboïdes sont capables de phagocyter les débris cellulaires, mais ne remplissent pas leur rôle de cellules présentatrices d'antigène et ne participent pas au processus inflammatoire comme les microglies activées. Les cellules amiboïdes sont particulièrement répandues au cours du développement neuronal et du « câblage » du cerveau, quand il y a de grandes quantités de débris cellulaires à supprimer.

Acteur essentiel dans les mécanismes de défense du SNC, on leur a décrit également des missions non moins importantes dans la transmission synaptique, conduisant à une définition de quatrième partenaire de la synapse quadripartite qui comprend les neurones pré- et post-synaptiques et les astrocytes [16]. Par exemple, une fonction importante de la phagocytose est l'élagage synaptique — l'élimination des épines dendritiques des neurones — qui permet le renouvellement d'épines, l'élaboration des réseaux neuronaux et favorise les processus d'apprentissage [17]. Si au cours du développement, l'élimination des synapses non fonctionnelles par la microglie est essentielle, elle participe aussi à la neurogenèse et à la synaptogenèse.

Activation microgliale

En réponse à toute agression neuronale, les cellules de la microglie vont s'activer. Dans la neuroinflammation chronique, la microglie est activée de façon prolongée et produit de façon soutenue une grande diversité de molécules pro-inflammatoires, immunomodulatrices et neurotoxiques qui affectent la viabilité et les fonctions neuronales. Ces médiateurs potentialisent à leur tour l'activation microgliale en se liant à leurs récepteurs exprimés par la microglie [18]. Il s'agit :

- d'espèces réactives oxygénées et azotées (ROS, RNS), qui peuvent tuer les agents pathogènes environnants et participent également à la mort cellulaire neuronale ;
- de cytokines, comme les interleukines (IL-1 et IL-6) et le TNFα : les cytokines pro- inflammatoires ont la capacité d'induire une réponse immunitaire soutenue ;

- de chimiokines, comme la protéine chimio-attractive monocytaire (MCP-1) et les protéines inflammatoires des macrophages (MIP-1) qui ont un rôle dans le recrutement de cellules microgliales supplémentaires au site endommagé en stimulant migration directionnelle de celles-ci.

De façon contradictoire, d'autres études suggèrent un rôle protecteur de la microglie à travers la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires. Les facteurs neurotrophiques, tels que le facteur de croissance des neurones (NGF), libérés par la microglie, ont été proposés pour participer à la survie et à la régénération des neurones [19].

L'hypothèse dominante est que la microglie existerait sous différents états d'activation, en fonction de son environnement cellulaire, certains états favorisant la sécrétion de molécules neurotoxiques et d'autres ayant un rôle protecteur de phagocytose.

Une fois activée par des changements dans le microenvironnement extracellulaire du cerveau lésé ou malade, la microglie subit des changements morphologiques et phénotypiques. Un épaississement du corps cellulaire et une rétractation des branches font passer les cellules de la forme de repos ramifiée vers une forme amiboïde activée (figure 1.1).

En situation inflammatoire ou pathologique, les cellules microgliales adoptent la morphologie amiboïde en rétractant ses prolongements [20], ressemblant alors à un macrophage lui-même dépourvu de prolongements. Cette forme activée facilite la migration vers le site de la lésion, la phagocytose des toxines et des débris cellulaires, déclenche une réponse immunitaire et sécrète des

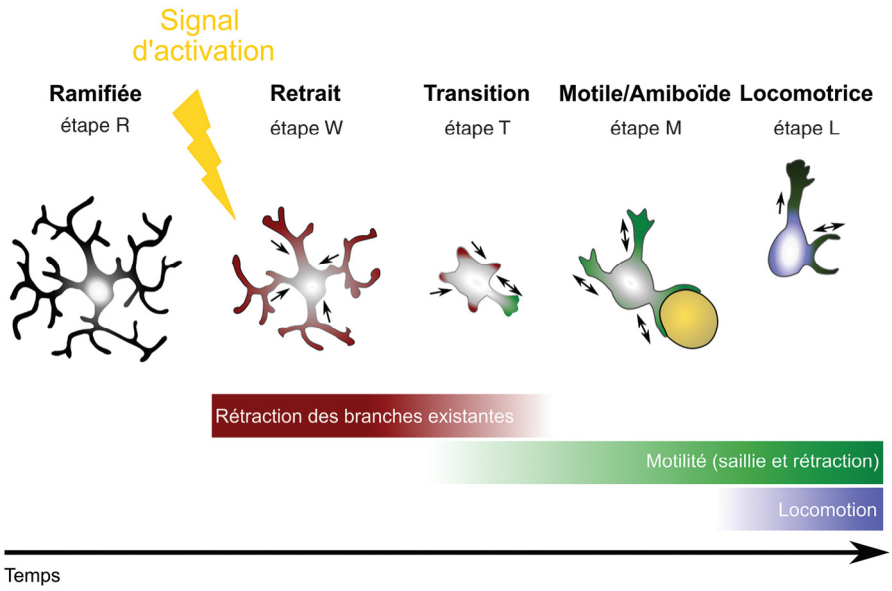

Figure 1.1. Séquence d'activation microgliale.
Avant l'activation, les cellules microgliales présentent une morphologie très ramifiée (étape R). En réponse à un signal d'activation, la microglie commence à rétracter ses branches ramifiées (en rouge). Lorsque les branches sont rétractées, de nouvelles saillies peuvent être générées (en vert). La microglie à un stade de transition (étape T) peut présenter plusieurs nouvelles protubérances, même si les anciens processus sont résorbés dans le corps cellulaire. Au stade de la motilité (étape M), les protubérances nouvellement générées peuvent croître et rétrécir à des vitesses dépassant 4 µm/min. Certaines cellules ne commencent pas immédiatement à former de nouvelles saillies dynamiques. Les cellules mobiles (forme amiboïde) commencent à entrer en contact actif avec les cellules voisines (en jaune). Pendant le stade locomoteur (étape L), la microglie peut se déplacer à travers le tissu à des vitesses dépassant 110 µm/h. Ce faisant, elles entrent en contact de façon transitoire avec des cellules ou engloutissent parfois d'autres cellules.
(D'après : Stence N, Waite M, Dailey ME. Dynamics of microglial activation : a confocal time-lapse analysis in hippocampal slices. Glia 2001 ;33(3) :256–66 [51].)

facteurs pro-inflammatoires afin de promouvoir sa prolifération sur le site inflammatoire. Ces cellules expriment alors de nombreux marqueurs membranaires témoignant d'une activité de type macrophagique et produisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1β, le TNFα et l'IL-6, mais aussi anti-inflammatoires, telles que l'IL-10, l'IL-1ra et le TGF-β [21]. À noter que les modifications morphologiques de la microglie ne sont pas toujours le signe de modifications d'activité.

Les cellules amiboïdes activées agissent comme des cellules présentatrices d'antigènes : elles sont capables de phagocyter les pathogènes et d'afficher les immuno-molécules qui en résultent aux lymphocytes T pour générer une réponse adaptative immunitaire. La présence de l'antigène CMH de classes I et II exprimé par la microglie activée corrobore cette théorie. Elles participent également activement aux processus cytotoxiques et inflammatoires par la sécrétion des médiateurs pro-inflammatoires. La microglie activée interagit également avec les astrocytes pour combattre l'infection le plus rapidement possible avec un minimum de dommages aux cellules du cerveau environnantes. Par conséquent, les cellules endommagées sont englouties par phagocytose et les cellules voisines protégées [22].

Une activation modérée a en apparence des effets bénéfiques sur les cellules environnantes, mais quand la microglie est continuellement activée de façon soutenue, des effets néfastes inappropriés, comme la mort des cellules viables alentour, en particulier des neurones, en découlent. L'exposition chronique à des signaux pro-inflammatoires lors d'infections systémiques qui se produisent tout au long de la vie, favorise une réponse microgliale exagérée et contribue à la détérioration neuronale [23]. En raison de l'implication de l'inflammation à travers l'activation microgliale chronique dans la MP [24] et d'autres maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer [25], il est admis qu'un cercle vicieux impliquant l'inflammation peut se former, quel que soit le facteur d'activation initial. En effet, la microglie activée — soit de façon directe par l'intermédiaire d'une toxine, une protéine pathogène ou endogène, ou indirecte via des signaux des neurones endommagés — peut persister en raison d'un feedback positif à partir des neurones endommagés, même si l'agression initiale a cessé. Des travaux ont d'ailleurs montré que les neurones nécrotiques endommagés peuvent activer la microglie [26]. L'activation microgliale peut se propager et se prolonger pour amplifier la destruction des neurones : ce scénario est une caractéristique commune des maladies neurodégénératives [27]. Par ailleurs, il a été constaté que la présence de neurones sains diminue la réponse microgliale, ce qui sous-tend l'idée qu'ils ont un effet inhibiteur sur l'activation microgliale [28].

En effet, les activités des cellules microgliales reposent en partie sur des signaux endogènes émis par les neurones qui informent la microglie de leur état (système dit ON/OFF) [29]. Pour ce faire, les neurones utilisent différentes classes de molécules de signalisation comme les purines, les neurotransmetteurs ou encore des protéines solubles, telles que des facteurs immuns, cytokines et chimiokines, ou des protéines liées à la membrane [29].

Points clés

Les cellules microgliales constituent un acteur majeur dans le maintien de l'homéostasie du cerveau.

La réponse inflammatoire conduite par ces cellules est un mécanisme naturel et protecteur en général, mais qui peut avoir des effets délétères sur la survie des cellules.

Il est facile d'imaginer qu'un facteur qui viendrait perturber cette organisation microgliale pourrait alors perturber l'intégrité neuronale, contribuer au développement et à la progression de pathologies neuronales.

De la neuro-inflammation aux maladies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives sont caractérisées par une perte des neurones et, avant ceux-ci, des synapses, ce qui conduit à des pertes fonctionnelles comme un déclin cognitif, une démence et une perte des fonctions motrices. C'est le cas par exemple dans la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

La perte neuronale est attribuée à la formation, à la diffusion et au dépôt d'agrégats protéiques pathogènes (protéines amyloïde β, α-synucléine phosphorylée, tau hyperphosphorylée, etc.), qui peuvent survenir spontanément ou sont la résultante d'une fragilité d'origine génétique.

Le dépôt des agrégats protéiques commence typiquement dans une région spécifique du cerveau et diffuse à d'autres régions. Dans chaque trouble, à partir des zones initialement touchées, la neuropathologie progresse suivant une chorégraphie anatomique prévisible [30] (figure 1.2). Les pertes neuronales associées ne suivent pas forcément ce schéma, mais correspondent plus à des types cellulaires, différents pour chaque protéine, plus ou moins sensibles à l'agrégation de celles-ci — par exemple, les neurones dopaminergiques dans la MP en réponse à l'accumulation d'α-synucléine agrégée.

L'âge reste le facteur de risque principal du développement des maladies neurodégénératives. En effet, le système immunitaire dysfonctionne au cours du vieillissement et cela s'accompagne de l'activation des cellules microgliales avec un niveau basal de production de cytokines pro-inflammatoires plus élevé.

En d'autres termes, l'activation chronique de ces cellules immunitaires due au vieillissement ou à l'accumulation d'agrégats protéiques toxiques induit une rupture de l'équilibre de l'organisme (« homéostasie »), favorisant le développement de processus neuro-inflammatoires et neurodégénératifs [20].

De plus, la perte progressive des systèmes de défense antioxydants liée à l'âge conduit à des dommages cellulaires et membranaires qui accélèrent la mort neuronale. En effet, les membranes neuronales sont riches en lipides polyinsaturés sensibles à l'oxydation. L'accumulation de ROS (*Reactive Oxygen Species*) dans les neurones stimule alors les cellules microgliales et la libération de cytokines, créant un cercle vicieux dénommé « *inflamm-aging* », qui se définit par un état pro-inflammatoire systémique à bas bruit et se caractérise par un niveau élevé de cytokines et de médiateurs inflammatoires sans cause spécifique [31]. Les cellules microgliales activées ne peuvent alors plus phagocyter les agrégats protéiques, ce qui contribue à la propagation des agrégats d'amyloïde β, d'α-synucléine ou de tau [20].

À cet égard, de récentes études génétiques ont identifié des variants de plusieurs gènes exprimés

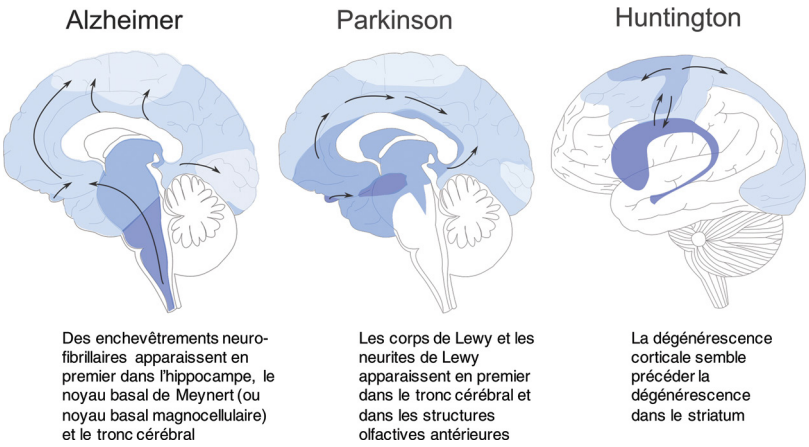

Figure 1.2. Représentation schématique de la progression spatiotemporelle des modifications neuropathologiques au cours de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson et de la maladie de Huntington.
Une vue mi-sagittale est montrée pour la MA et la MP et une vue latérale pour la MH. Un ombrage plus sombre représente les zones du cerveau dans lesquelles la neuropathologie se développe plus tôt. Les modèles de propagation sont indiqués par des flèches. Dans chaque trouble, à partir des zones initialement touchées, la neuropathologie progresse suivant des voies anatomiques prévisibles.
(D'après : Costanzo M, Zurzolo C. The cell biology of prion-like spread of protein aggregates : mechanisms and implication in neurodegeneration. Biochem J 2013 ;452(1) :1–17 [52].)

par les cellules microgliales et impliqués dans la fonction de phagocytose comme facteurs de risque de la pathologie d'Alzheimer : *TREM2* (*Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells* 2), *CD33* et *CR1* (*Complement Receptor 1*) [20].

Points clés

- Les stimuli inflammatoires ou infectieux, en activant de façon excessive la réponse inflammatoire des cellules microgliales pathogéniques, peuvent conduire à un renouvellement accéléré des synapses des neurones fonctionnels avec son cortège de dysfonctionnements synaptiques et cognitifs. Ils peuvent également accélérer le processus vicieux et l'apparition d'épisodes de démence.
- La neuro-inflammation doit son apparition aux cellules microgliales.
- Elle contribue activement à la pathogenèse des maladies neurodégénératives, ce qui fait d'elle une cible de choix pour de nouvelles voies thérapeutiques.

Neuro-inflammation dans la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France et constitue une cause majeure de handicap chez le sujet âgé.

Elle est caractérisée par la destruction d'une population spécifique de neurones, les neurones à dopamine de la substance noire, impliquée notamment dans le contrôle de la coordination motrice. La disparition de ces cellules s'accompagne de perturbations des réseaux de neurones qui leur sont associés dans différentes zones du cerveau : au niveau du striatum, du thalamus, du noyau sous-thalamique, etc. Cette maladie évolutive aboutit à l'impossibilité de se mouvoir et à la perte d'autonomie. Cette pathologie concerne à ce jour 6,3 millions de personnes au niveau mondial et affecte plus de 150 000 personnes en France.

La physiopathologie de la MP est caractérisée par une neuro-inflammation chronique, des inclusions cytoplasmiques de type corps de Lewy et une perte de neurones producteurs de dopamine dans la partie compacte de la substance noire (SNpc) du mésencéphale.

Depuis plus de trente ans, il a été entendu que des changements inflammatoires se produisent dans le cerveau des patients atteints de MP, mais ce n'est que ces dernières années que l'inflammation a été considérée comme faisant partie de la cause de la nature évolutive de la maladie et non seulement comme un résultat de la maladie. Cela signifie que la maladie peut commencer en raison d'une accumulation anormale de la protéine α-synucléine dans des amas connus sous le nom de corps de Lewy, mais cette accumulation anormale peut déclencher une réponse inflammatoire chronique, ce qui provoque ensuite les dommages et la progression de la maladie. On peut aussi penser, à la suite de certains auteurs, qu'une inflammation chronique favorisera l'accumulation anormale de la protéine α -synucléine, là encore reproduisant le concept de cercle vicieux.

Les traitements actuels permettent de contrôler la sévérité des principaux symptômes moteurs associés à la maladie. Les patients se plaignent toutefois de nombreux troubles dits non moteurs encore mal pris en charge. La dégénérescence neuronale ainsi que sa progression, responsable de l'aggravation des symptômes, est encore inéluctable et sans traitement disponible pour la contrecarrer. Les chercheurs tâchent de développer des stratégies neuroprotectrices visant à enrayer cette progression. Ils cherchent aussi comment repérer les patients à risque, pour leur administrer au plus tôt ce type de traitement.

Facteurs de risque

Les facteurs de risque sous-tendant l'implication de la neuro-inflammation dans la MP peuvent être abordés selon trois points de vue : biologiques, génétiques et épidémiologiques.

Facteurs de risque biologiques

Des études biologiques montrent, entre autres, une corrélation positive entre un taux plasmatique élevé en interleukine IL-6 et l'occurrence du développement de la MP [32].

Facteurs de risque génétiques

De nombreuses études génétiques ont analysé la relation entre certains polymorphismes de molécules pro-inflammatoires ou liés à la neuro-inflammation et le risque de développer la MP [33]. Il a été trouvé une relation entre certaines expressions génotypiques et le risque de MP, comme par exemple plusieurs polymorphismes du TNFα, des interleukines IL-1β et IL-1α [34], et des modifications alléliques de l'interféron γ et du récepteur CD14 monocytaire [35]. Ces polymorphismes peuvent affecter le niveau basal de réponse inflammatoire des patients et leur réponse à des stimuli ; ils augmentent ou diminuent également les effets inflammatoires sur la mort neuronale. De même, la mutation de certains gènes jouant un rôle dans l'activation microgliale peut être associée à la survenue de MP familiale ; par exemple, une diminution de l'expression du gène *Nurr1*, répresseur transcriptionnel de gènes qui codent les facteurs pro-inflammatoires [36].

Facteurs de risque épidémiologiques

Certaines études épidémiologiques montrent un lien entre infection systémique et neurodégénérescence. Il semble en effet que des maladies neurodégénératives aient tendance à être aggravées par des infections systémiques ; cependant, il n'est pas encore évident de dire si les patients parkinsoniens souffrent d'une aggravation des symptômes après avoir subi une infection systémique. Deux grandes observations ont permis de suggérer que l'infection peut augmenter le risque de développer la MP. La première est le développement de la MP chez des patients ayant subi une encéphalite [37]. La seconde est le lien entre certaines infections gastro-intestinales comme la maladie de Crohn [38], les ulcérations avec présence d'*Helicobacter pylori* et la survenue de la MP. D'autres études, de nature épidémiologique, montrent que le risque de survenue de la MP est moins important chez les personnes ayant pris régulièrement au long cours des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, tels que l'aspirine et l'ibuprofène [39], confirmant, indirectement mais pas conclusivement, le rôle de la neuro-inflammation dans le développement de la MP.

Points clés

- Les facteurs génétiques ainsi que les facteurs environnementaux contribuent au développement de la MP.
- Cependant, ni les uns ni les autres ne sont considérés comme suffisants pour provoquer une maladie sporadique.
- Ainsi, il est généralement admis que l'interaction complexe entre les facteurs génétiques et environnementaux prédispose les gens au développement d'une MP sporadique.

Perméabilité de la barrière hématoencéphalique

Il est supposé que l'augmentation de l'état inflammatoire dans le SNC liée à l'âge pourrait également augmenter la perméabilité de la BHE à des toxines périphériques et aux cellules immunitaires, augmentant ainsi la vulnérabilité de la voie nigrostriatale à la dégénérescence. Cependant, l'idée la plus répandue est que la perturbation de la BHE associée à l'inflammation se produit uniquement *après* la dégénérescence d'un nombre important de neurones dopaminergiques nigrostriés ; dans ce cas, elle est susceptible de contribuer à la progression de la MP idiopathique plutôt que d'être un facteur causal majeur [40].

Activation microgliale

Plusieurs études ont pu montrer un lien entre l'activation microgliale et la dégénérescence neuronale dans la MP. Par exemple, il a été décrit une forte densité de cellules microgliales activées dans les cerveaux de patients atteints de la MP en post mortem, principalement au niveau de la SNc dans le voisinage des neurones dopaminergiques dégénératifs [41]. De même, dans des modèles animaux de la MP, l'induction d'une activation de la microglie en lien avec une neurodégénérescence dopaminergique a été décrite [33]. L'activation microgliale est-elle une conséquence de la perte neuronale importante ou une cause de la progression de la maladie ? La question reste ouverte.

Nous pourrions envisager que les neurones nigrostriés qui subissent un stress ou sont

endommagés exacerbent l'activation de la microglie et l'incitent à libérer des facteurs neurotoxiques [27]. Parmi les candidats produits par les neurones dopaminergiques dégénérescents et qui peuvent activer — ou réactiver — la microglie, se trouvent les agrégats d'α-synucléine, l'ATP, le MMP-3 et la neuromélanine.

La SNc contenant une forte concentration de cellules microgliales, les neurones dopaminergiques qui s'y trouvent sont particulièrement sensibles et vulnérables au stress oxydatif et à l'excès de ROS produits consécutifs à l'activation microgliale [42].

Au cours de la MP, les débris cellulaires stimuleraient la réaction microgliale qui augmenterait elle-même la neurodégénérescence. Ce processus peut vite former le fameux cercle vicieux qui aboutit à une surproduction de cytokines et médiateurs pro-inflammatoires, ainsi que d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) [6]. Il a également été postulé que ce cercle vicieux de l'inflammation peut exacerber les effets de la perte de neurones dopaminergiques dans la MP, indépendamment du fait que l'inflammation soit une cause ou une conséquence de la maladie [43] (figure 1.3).

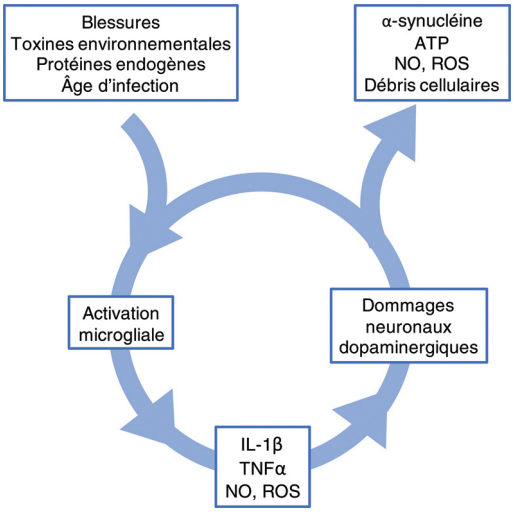

Figure 1.3. Cercle vicieux entre activation microgliale et neurodégénérescence dopaminergique.
(D'après : Collins LM, Toulouse A, Connor TJ, Nolan YM. Contributions of central and systemic inflammation to the pathophysiology of Parkinson's disease. Neuropharmacology 2012 ;62(7) :2154–68 [53].)

Points clés

- La microglie activée contribuerait au processus de la maladie à un stade précoce et jouerait un rôle important dans sa progression.
- Ceci suggère que les changements dans l'activation de la microglie au niveau de la voie nigrostriée sont susceptibles de se produire au début de la maladie et/ou en parallèle avec la perte des terminaisons dopaminergiques.
- De plus, lors du vieillissement, la microglie reste dans un état « amorcé », ce qui peut entraîner des réponses exagérées neuro-inflammatoires dans les cerveaux âgés, comparativement aux cerveaux jeunes [44].
- Quel que soit le nombre d'années de présence de la maladie, les patients avec une MP idiopathique présentent une neuro-inflammation sensiblement plus élevée au niveau des noyaux gris centraux et du striatum par rapport à des témoins sains appariés [8].
- Cela laisse penser que la microglie est activée au début de la MP et reste amorcée, lui laissant la possibilité de réagir fortement ou de façon aberrante suite à un stimulus ultérieur, au détriment de populations de neurones vulnérables.

Stress oxydatif

L'hypothèse du rôle du stress oxydatif dans la physiopathologie de la MP s'alimente du fait qu'un facteur d'initiation transitoire (toxines, infections bactériennes ou virales, particules, pesticides, etc.) peut déclencher un cycle autoentretenu de neuro-inflammation chronique par les microglies activées à travers l'augmentation de la production des chimiokines, des cytokines, des radicaux libres ROS/RNS et des molécules d'adhérence [45].

Si tous les tissus peuvent être endommagés à la suite d'un stress oxydatif, le cerveau semble être particulièrement sensible, sans doute en raison de ses besoins importants en oxygène, bien que nous puissions observer des différences régionales : par exemple, la SNc semble être particulièrement vulnérable au stress oxydatif.

La microglie activée est capable, dans des conditions pathologiques, de produire et de relarguer dans son environnement un grand nombre de dérivés oxygénés et azotés toxiques (ROS et RNS). Elle induit l'activation de différents

systèmes enzymatiques comme la NADPH oxydase, la *Nitric Oxide Synthase* (iNOS) et les myéloperoxydases (MPO) qui jouent respectivement sur la production de quantité toxique d'ion superoxyde (O_2^-), de radicaux libres comme le NO et d'acides hypochloreux (HOCl). Cette cascade oxydative est surexprimée dans la SNc de cerveaux de patients parkinsoniens [46]. Les ions O_2^- et radicaux libres $NO^\bullet$ peuvent réagir à leur tour pour générer du peroxynitrite ($ONOO^-$) très réactif, qui cause des dommages oxydatifs sur plusieurs protéines comme la tyrosine hydroxylase (TH) et l'α-synucléine, promouvant par là son agrégation pathologique.

Les ions O_2^- peuvent aussi se dismuter en H_2O_2 qui produit des radicaux hydroxyles par la réaction de Fenton en présence de Fe^{2+}. Les radicaux NO_2^- non réactifs dont la concentration augmente dans les cerveaux de parkinsoniens peuvent être oxydés par les MPO en radicaux NO_2^- activés et vont contribuer à la nitrosylation des protéines. Sur la base de ces observations, Hirsch et Hunot ont proposé un schéma du mécanisme des dommages causés par le stress oxydatif sur les neurones dopaminergiques (figure 1.4).

Par ailleurs, certaines données indiquent que le stress oxydatif associé au métabolisme de la dopamine contribue à une réaction inflammatoire accrue au niveau nigrostrié. Le stress oxydatif dans la MP est associé in fine à l'oxydation accrue des lipides, de l'ADN et des protéines qui conduit à l'apoptose cellulaire à travers l'activation de caspases [47].

Immunité innée et adaptative

Le système immunitaire est en dialogue constant avec notre environnement, tolérant certaines expositions ou antigènes tout en répondant à d'autres. Les réponses immunitaires dérégulées conduisent à la maladie. Une réponse inadéquate

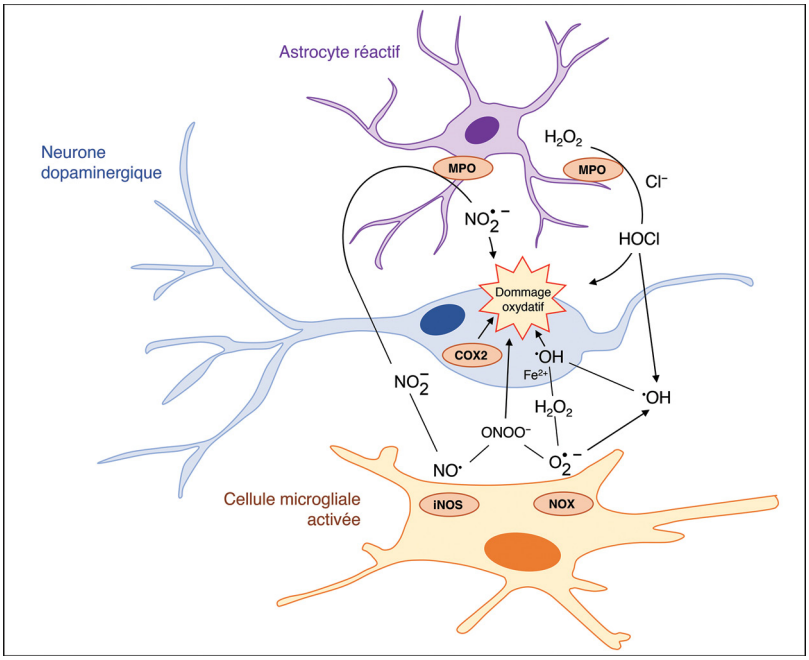

Figure 1.4. Lien possible entre le stress oxydatif, la neuro-inflammation et la neurodégénérescence dopaminergique dans la maladie de Parkinson.
Les cellules microgliales activées surexpriment la iNOS et la NADPH oxydase induisant la production de grande quantité de ROS et RNS (H_2O_2, $NO^\bullet$) conduisant à un stress oxydatif des neurones dopaminergiques. Les cellules astrocytaires activées surexpriment la myéloperoxydase (MPO) induisant la production de HOCl et de radicaux $NO_2^{\bullet\cdot}$ qui contribuent également au stress oxydatif.
(D'après : Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease : a target for neuroprotection ? Lancet Neurol 2009 ;8(4) :382–97 [33].)

à une infection entraîne une bactériémie (bactérie pathogène dans le sang), tandis qu'une hyperréactivité à un antigène inoffensif peut provoquer des allergies. Le système immunitaire inné joue un rôle clé dans le déclenchement de l'inflammation en réponse aux antigènes ou signaux de mort cellulaire tels que les flagelles bactériens, l'ADN viral ou la libération de cytokines inflammatoires à partir des cellules blessées.

Une fois activé, le système immunitaire inné induit une réponse immunitaire adaptative, qui est spécifique, ciblée et très puissante, contre les antigènes présents au niveau de la région enflammée. Étant donné que les cellules immunitaires adaptatives peuvent favoriser à la fois des réactions anti-inflammatoires et pro-inflammatoires en réponse à des antigènes spécifiques, elles sont particulièrement adaptées pour moduler l'inflammation dans le contexte de certaines expositions environnementales et lors d'un dysfonctionnement neuronal.

En outre, des processus immunorégulateurs complexes qui nécessitent une transmission complexe entre les systèmes immunitaires adaptatif et inné se produisent sur les surfaces muqueuses, qui sont constamment exposées aux antigènes [48]. Fait intéressant, l'hypothèse de Braak suggère que ces sites muqueux (muqueuses nasale et intestinale) peuvent être le point de départ de la pathologie de la MP. Ainsi, le système immunitaire serait prêt à déterminer la réponse du corps à diverses expositions environnementales en prédisposant à ou en protégeant de la MP. De plus, la MP étant une maladie évolutive multisystémique, le système immunitaire pourrait jouer un rôle dans la propagation de la dysfonction neuronale et de la pathologie au sein du système nerveux central. Néanmoins, contextualiser le rôle du système immunitaire reste particulièrement difficile compte tenu des contributions du contexte génétique, du dysfonctionnement neuronal, de l'exposition environnementale et de la mémoire immunologique. Cependant, le rôle coordonné des systèmes immunitaires innés et adaptatifs dans la pathogenèse et la physiopathologie de la MP est de plus en plus clairement compris (figure 1.5).

Le système immunitaire adaptatif répond normalement à des agents pathogènes ou antigènes spécifiques et possède divers mécanismes effecteurs pour les éliminer, à savoir la cytotoxicité directe, la production de cytokines et la production d'anticorps. Le système immunitaire adaptatif doit recevoir les signaux appropriés des cellules immunitaires innées activées afin de répondre à des antigènes spécifiques reconnus par des récepteurs spécifiques et uniques.

Les cellules T reconnaissent les peptides présentés sur les molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité), tandis que les cellules B reconnaissent les antigènes à travers leurs récepteurs de surface cellulaire. Il existe de nombreuses preuves du rôle de l'inflammation dans la MP humaine ainsi que de la propagation de la neurodégénérescence dans des modèles animaux. Une étude plus approfondie dans la délimitation d'un rôle pour le système immunitaire adaptatif dans la pathologie de la MP est nécessaire.

Les facteurs environnementaux et génétiques sont en synergie pour créer une sensibilité à la MP. Il reste à voir si ces facteurs créent une sensibilité principalement en induisant un dysfonctionnement neuronal ou en activant directement le système immunitaire qui se propage ensuite en un dysfonctionnement neuronal. Quoi qu'il en soit, l'activation du système immunitaire inné pour présenter des antigènes au système immunitaire adaptatif pourrait précipiter davantage le dysfonctionnement neuronal d'une manière spécifique, c'est-à-dire à partir d'antigènes dérivés des neurones dopaminergiques. La modification de ces antigènes par l'inflammation et des facteurs environnementaux peuvent permettre une réponse immunitaire adaptative en contournant les mécanismes de tolérance normaux. L'α-synucléine agrégée sous forme d'oligomères ou de fibrilles, notamment porteuse de modifications post-translationnelles comme la phosphorylation, la nitration ou la glycation, est un antigène potentiel dans ce cas. À partir du site d'initiation de cette inflammation par le système immunitaire inné, une réaction immunitaire adaptative chronique pourrait propager des dommages neuronaux et un dysfonctionnement à d'autres voies du SNC impliquées dans la MP sporadique. Le système immunitaire adaptatif peut s'avérer être le chaînon manquant entre l'environnement,

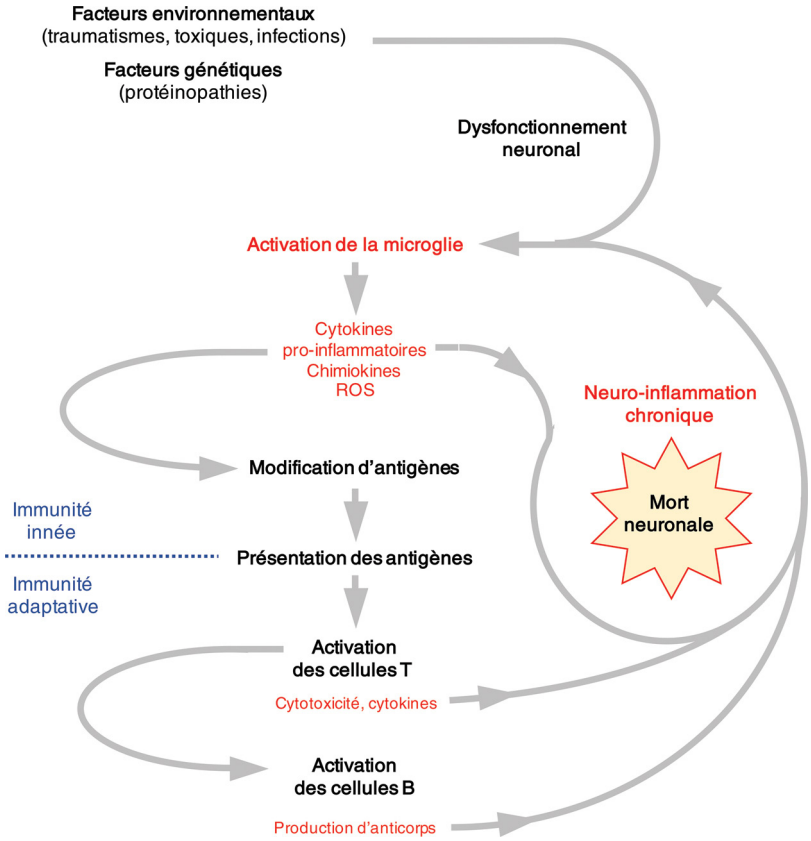

Figure 1.5. Paradigme général pour l'engagement de l'immunité adaptative dans la maladie de Parkinson.
Des facteurs environnementaux/génétiques peuvent déclencher : 1) un dysfonctionnement neuronal ou 2) une activation de la microglie et/ou d'autres mécanismes immunitaires innés qui pourraient s'amplifier les uns les autres. La présentation de l'antigène par la microglie activerait les cellules T qui à leur tour activeraient les cellules B pour produire des anticorps. La libération et la présentation continues d'antigènes des neurones mourants ou d'antigènes modifiés permettraient la propagation d'une réponse inflammatoire chronique spécifique médiée par le système immunitaire adaptatif vers les neurones qui dégénèrent dans la MP.
(Source : Kannarkat GT, Boss JM, Tansey MG. The role of innate and adaptive immunity in Parkinson's disease. J Park Dis 2013 ;3(4) :493–514, publié avec la permission d'IOS Press.)

la génétique et la propagation de la pathologie avancée par l'hypothèse de Braak [49].

L'hypothèse de Braak propose un modèle spécifique à la MP pour la progression de la présence des corps de Lewy, un agrégat intraneuronal de diverses protéines, y compris l'α-synucléine, tau et l'ubiquitine. Elle suppose que les corps de Lewy se forment initialement dans le bulbe olfactif ou le tractus gastro-intestinal — zones constamment exposées à l'environnement. Au fur et à mesure que la maladie progresse, on pense que des stigmates pathologiques apparaissent alors dans le nerf vague ou le nerf olfactif, puis dans le tronc cérébral. Lorsque les patients présentent cliniquement des symptômes moteurs, plus de 50 % des neurones à dopamine dans le SNpc sont morts, une progression importante des corps de Lewy ainsi qu'une inflammation sont présentes dans de nombreuses régions du cerveau de même que dans la SNc. Aux stades finaux de la maladie, la pathologie est présente également dans le cerveau antérieur et les régions corticales. Une caractéristique intéressante de cette hypothèse est qu'elle peut expliquer la présence et la cinétique d'apparition des symptômes non moteurs (trouble du comportement pendant la phase du sommeil paradoxal, constipation, dépression, anosmie, douleurs, etc.) et moteurs

(bradykinésie, tremblements au repos et rigidité musculaire). Les symptômes non moteurs précédant la manifestation des symptômes moteurs de plusieurs années à plusieurs décennies [50].

Références

[1] Streit WJ, Mrak RE, Griffin WST. Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective. J Neuroinflammation 2004;1(1):14.

[2] Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. Trends Neurosci 1996;19(8): 312–8.

[3] Heneka MT, Rodríguez JJ, Verkhratsky A. Neuroglia in neurodegeneration. Brain Res Rev 2010;63(1–2): 189–211.

[4] Degos V, Teissier N, Gressens P, Puybasset L, Mantz J. Inflammation et lésions cérébrales aiguës en anesthésie réanimation. Ann Fr Anesth Réanimation 2008;27(12):1008–15.

[5] Ginsberg MD. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview. Stroke 2009;40(3 Suppl):S111–114.

[6] Whitton PS. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. Br J Pharmacol 2007;150(8):963–76.

[7] D'Aversa TG, Eugenin EA, Lopez L, Berman JW. Myelin basic protein induces inflammatory mediators from primary human endothelial cells and blood-brain barrier disruption: implications for the pathogenesis of multiple sclerosis. Neuropathol Appl Neurobiol 2013;39(3):270–83.

[8] Gerhard A, Pavese N, Hotton G, Turkheimer F, Es M, Hammers A, et al. In vivo imaging of microglial activation with [11C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease. Neurobiol Dis 2006;21(2):404–12.

[9] Eikelenboom P, Bate C, Van Gool WA, Hoozemans JJM, Rozemuller JM, Veerhuis R, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease and prion disease. Glia 2002;40(2):232–9.

[10] Ajami B, Bennett JL, Krieger C, Tetzlaff W, Rossi FMV. Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life. Nat Neurosci 2007;10(12):1538–43.

[11] Dissing-Olesen L, Ladeby R, Nielsen HH, Toft-Hansen H, Dalmau I, Finsen B. Axonal lesion-induced microglial proliferation and microglial cluster formation in the mouse. Neuroscience 2007;149(1):112–22.

[12] Davalos D, Grutzendler J, Yang G, Kim JV, Zuo Y, Jung S, et al. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo. Nat Neurosci 2005;8(6):752–8.

[13] Schafer DP, Lehrman EK, Stevens B. The quadpartite" synapse: microglia-synapse interactions in the developing and mature CNS. Glia 2013;61(1):24–36.

[14] Chung YC, Ko HW, Bok E, Park ES, Huh SH, Nam JH, et al. The role of neuroinflammation on the pathogenesis of Parkinson's disease. BMB Rep 2010;43(4):225–32.

[15] Rio-Hortega P. The microglia. The Lancet 1939;233(6036):1023–6.

[16] Salter MW, Beggs S. Sublime microglia: expanding roles for the guardians of the CNS. Cell 2014;158(1):15–24.

[17] Biber K, Neumann H, Inoue K, Boddeke HWGM. Neuronal "On" and "Off" signals control microglia. Trends Neurosci 2007;30(11):596–602.

[18] Kim SU, de Vellis J. Microglia in health and disease. J Neurosci Res 2005;81(3):302–13.

[19] Batchelor PE, Porritt MJ, Martinello P, Parish CL, Liberatore GT, Donnan GA, et al. Macrophages and microglia produce local trophic gradients that stimulate axonal sprouting toward but not beyond the wound edge. Mol Cell Neurosci 2002;21(3):436–53.

[20] Orihuela R, McPherson CA, Harry GJ. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. Br J Pharmacol 2016;173(4):649–65.

[21] Jucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. Nature 2013;501(7465):45–51.

[22] Garden GA, Möller T. Microglia biology in health and disease. J Neuroimmune Pharmacol Off J Soc NeuroImmune Pharmacol 2006;1(2):127–37.

[23] Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. Nat Rev Immunol 2007;7(2):161–7.

[24] McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. Neurology 1988;38(8):1285–91.

[25] McGeer PL, Itagaki S, Akiyama H, McGeer EG. Rate of cell death in parkinsonism indicates active neuropathological process. Ann Neurol 1988;24(4):574–6.

[26] Pais TF, Figueiredo C, Peixoto R, Braz MH, Chatterjee S. Necrotic neurons enhance microglial neurotoxicity through induction of glutaminase by a MyD88-dependent pathway. J Neuroinflammation 2008;5:43.

[27] Gao H-M, Hong J-S. Why neurodegenerative diseases are progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression. Trends Immunol 2008;29(8): 357–65.

[28] Pabon MM, Bachstetter AD, Hudson CE, Gemma C, Bickford PC. CX3CL1 reduces neurotoxicity and microglial activation in a rat model of Parkinson's disease. J Neuroinflammation 2011;8:9.

[29] Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. Lancet Neurol 2015;14(4):388–405.

[30] Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014;69(Suppl 1):S4–9.
[31] Factor SA, Weiner W. Parkinson's disease: Diagnosis and clinical management. Demos Medical Publishing; 2007.
[32] Chen H, O'Reilly EJ, Schwarzschild MA, Ascherio A. Peripheral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson's disease. Am J Epidemiol 2008;167(1):90–5.
[33] Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? Lancet Neurol 2009;8(4):382–97.
[34] Wahner AD, Sinsheimer JS, Bronstein JM, Ritz B. Inflammatory cytokine gene polymorphisms and increased risk of Parkinson disease. Arch Neurol 2007;64(6):836–40.
[35] Lin JJ, Chen CH, Yueh KC, Chang CY, Lin SZ. A CD14 monocyte receptor polymorphism and genetic susceptibility to Parkinson's disease for females. Parkinsonism Relat Disord 2006;12(1):9–13.
[36] Maguire-Zeiss KA, Federoff HJ. Future directions for immune modulation in neurodegenerative disorders: focus on Parkinson's disease. J Neural Transm Vienna Austria 2010;117(8):1019–25. 1996.
[37] Dale RC, Church AJ, Surtees RAH, Lees AJ, Adcock JE, Harding B, et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. Brain J Neurol 2004;127(Pt 1):21–33.
[38] Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. Nat Genet 2008;40(8):955–62.
[39] Chen H, Jacobs E, Schwarzschild MA, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk for Parkinson's disease. Ann Neurol 2005;58(6):963–7.
[40] Lee J-K, Tran T, Tansey MG. Neuroinflammation in Parkinson's disease. J Neuroimmune Pharmacol Off J Soc NeuroImmune Pharmacol 2009;4(4):419–29.
[41] Sawada M, Imamura K, Nagatsu T. Role of cytokines in inflammatory process in Parkinson's disease. J Neural Transm Suppl 2006;(70):373–81.
[42] Long-Smith CM, Sullivan AM, Nolan YM. The influence of microglia on the pathogenesis of Parkinson's disease. Prog Neurobiol 2009;89(3):277–87.
[43] Block ML, Hong J-S. Chronic microglial activation and progressive dopaminergic neurotoxicity. Biochem Soc Trans 2007;35(Pt 5):1127–32.
[44] Henry V, Paillé V, Lelan F, Brachet P, Damier P. Kinetics of microglial activation and degeneration of dopamine-containing neurons in a rat model of Parkinson disease induced by 6-hydroxydopamine. J Neuropathol Exp Neurol 2009;68(10):1092–102.
[45] Banati RB, Daniel SE, Blunt SB. Glial pathology but absence of apoptotic nigral neurons in long-standing Parkinson's disease. Mov Disord Off J Mov Disord Soc 1998;13(2):221–7.
[46] Hunot S, Boissière F, Faucheux B, Brugg B, Mouatt-Prigent A, Agid Y, et al. Nitric oxide synthase and neuronal vulnerability in Parkinson's disease. Neuroscience 1996;72(2):355–63.
[47] Friedlander RM. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. N Engl J Med 2003;348(14):1365–75.
[48] Kannarkat GT, Boss JM, Tansey MG. The role of innate and adaptive immunity in Parkinson's disease. J Park Dis 2013;3(4):493–514.
[49] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2003;24(2):197–211.
[50] Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota – Masters of host development and physiology. Nat Rev Microbiol 2013;11(4):227–38.
[51] Stence N, Waite M, Dailey ME. Dynamics of microglial activation: a confocal time-lapse analysis in hippocampal slices. Glia 2001;33(3):256–66.
[52] Costanzo M, Zurzolo C. The cell biology of prion-like spread of protein aggregates: mechanisms and implication in neurodegeneration. Biochem J 2013;452(1):1–17.
[53] Collins LM, Toulouse A, Connor TJ, Nolan YM. Contributions of central and systemic inflammation to the pathophysiology of Parkinson's disease. Neuropharmacology 2012;62(7):2154–68.