



Journal Club 24.03.25

Sarmed Al-Shikaki

nature neuroscience

Article

<https://doi.org/10.1038/s41593-024-01866-2>

Propagation of pathologic α -synuclein from kidney to brain may contribute to Parkinson's disease

Received: 24 November 2022

Accepted: 5 December 2024

Published online: 23 January 2025

Xin Yuan^{1,8}, Shuke Nie^{1,8}, Yingxu Yang^{1,8}, Congcong Liu¹, Danhao Xia¹,
Lanxia Meng¹, Yue Xia², Hua Su³, Chun Zhang³, Lihong Bu⁴, Min Deng¹,
Keqiang Ye⁵, Jing Xiong¹, Liam Chen⁶ & Zhentao Zhang^{1,7}✉

Plan

Contexte : Parkinson, synucléopathie et Rein

Résultats : Cheminement de l'étude

Discussions: interprétation des résultats

Points faibles et forts de l'étude

Pistes et implications cliniques...

Contexte

Parkinson

Yi, S.; Wang, L.; Wang, H.; Ho, M.S.; Zhang, S. Pathogenesis of α -Synuclein in Parkinson's Disease: From a Neuron-Glia Crosstalk Perspective. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 14753. <https://doi.org/10.3390/ijms232314753>

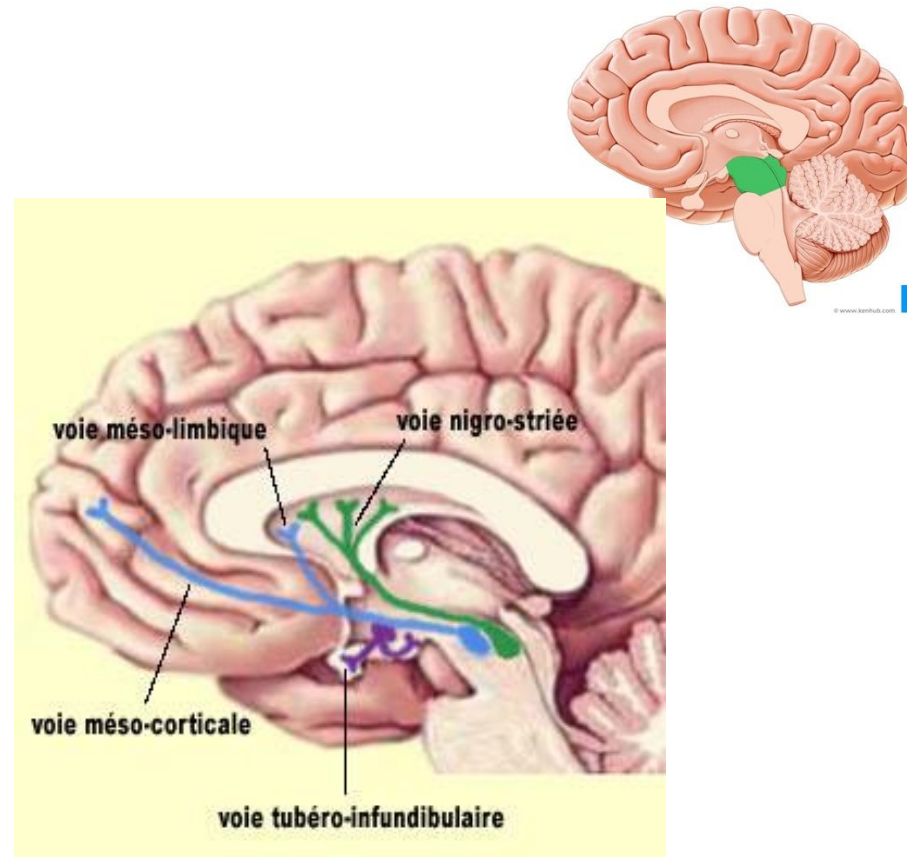
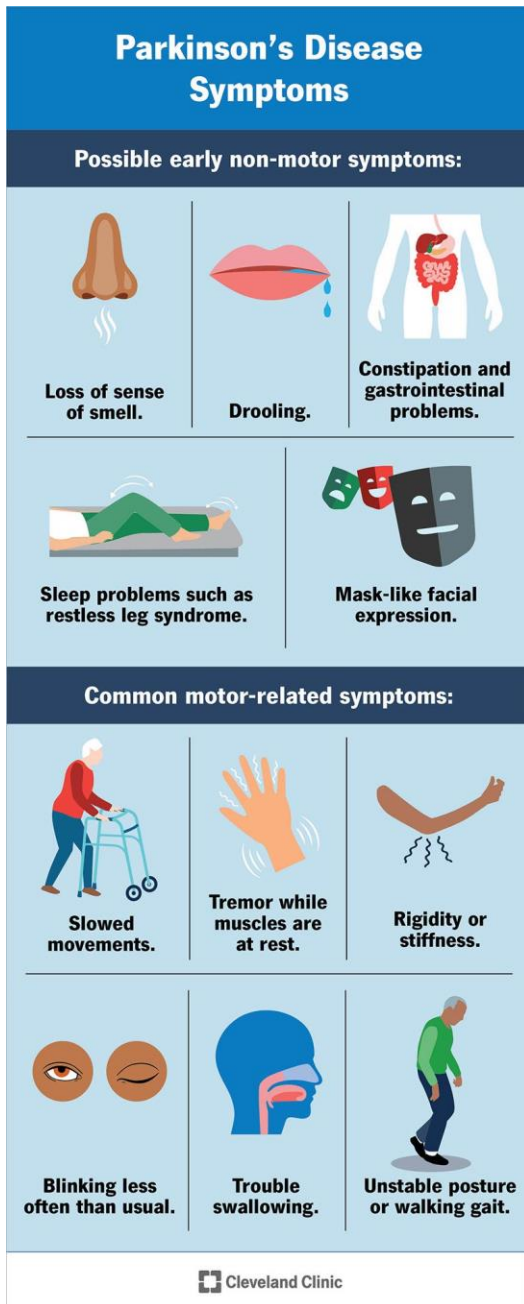
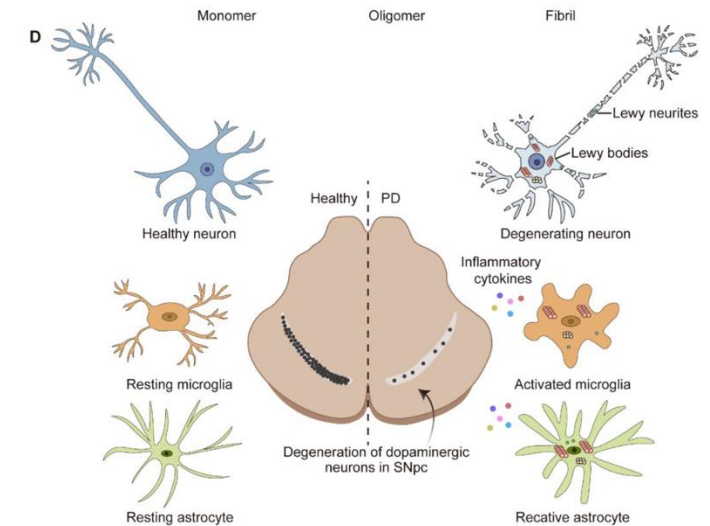


Illustration anatomique du mésencéphale:
<https://www.kenhub.com/fr/library/anatomie/mesencephale>

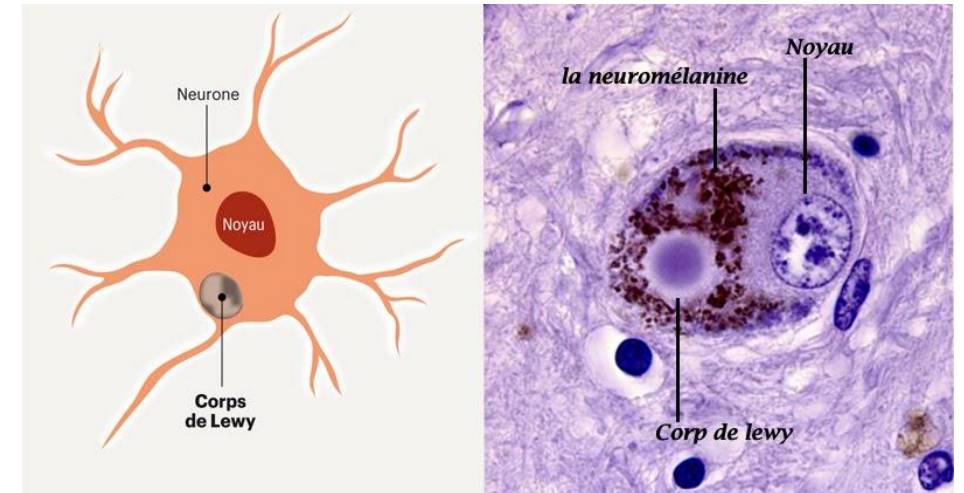
<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/8525-parkinsons-disease-an-overview>

Contexte

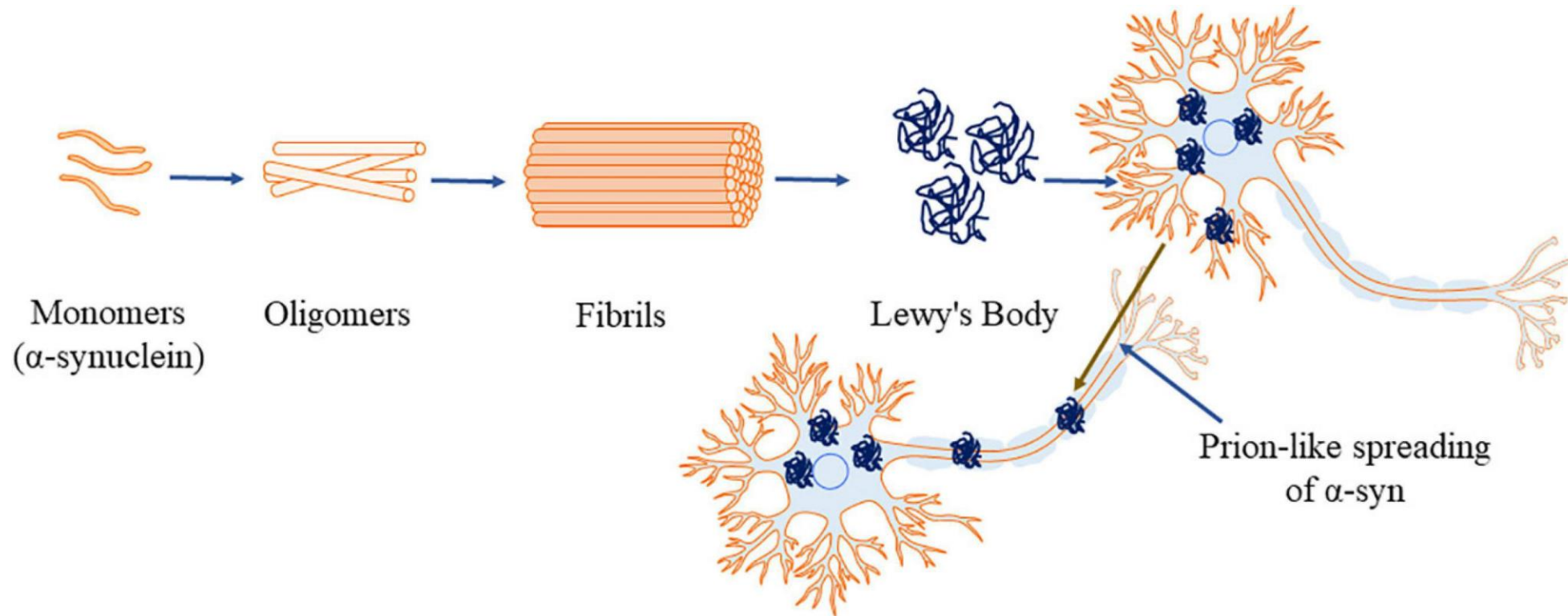


Démence à Corps de Lewy

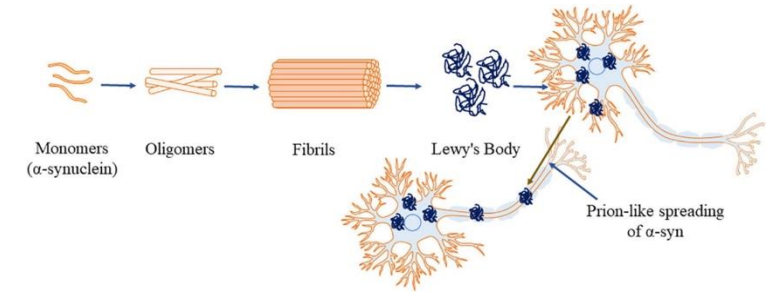
- 3ème démence la plus fréquente
- Diagnostic:
 - Fluctuations cognitives, hallucinations visuelles, signes parkinsoniens, tr.sommeil paradoxal (REM phase du « rêve »)
 - TTT: inhib Ach estérase (rivastigmine) et/ou antagoniste NDMA (mémantine)
- Âge moyen à 78 ans, survie médiane de 6 ans
- Marqueur DAT-scan (état système DA)
- Facteurs génétiques: mutations a-syn



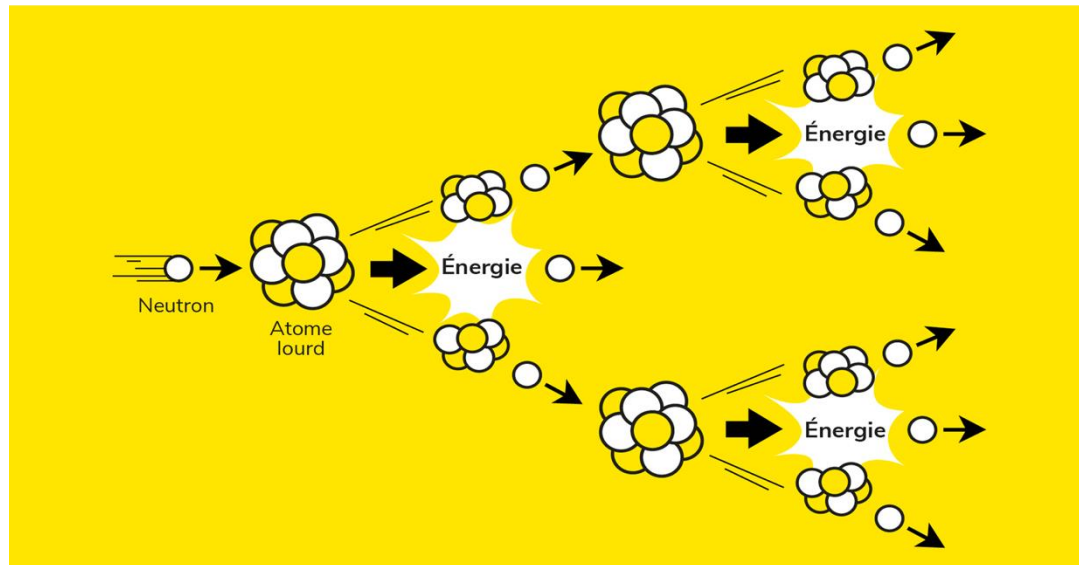
Propagation « Prion-like manner »



Propagation « Prion-like manner »



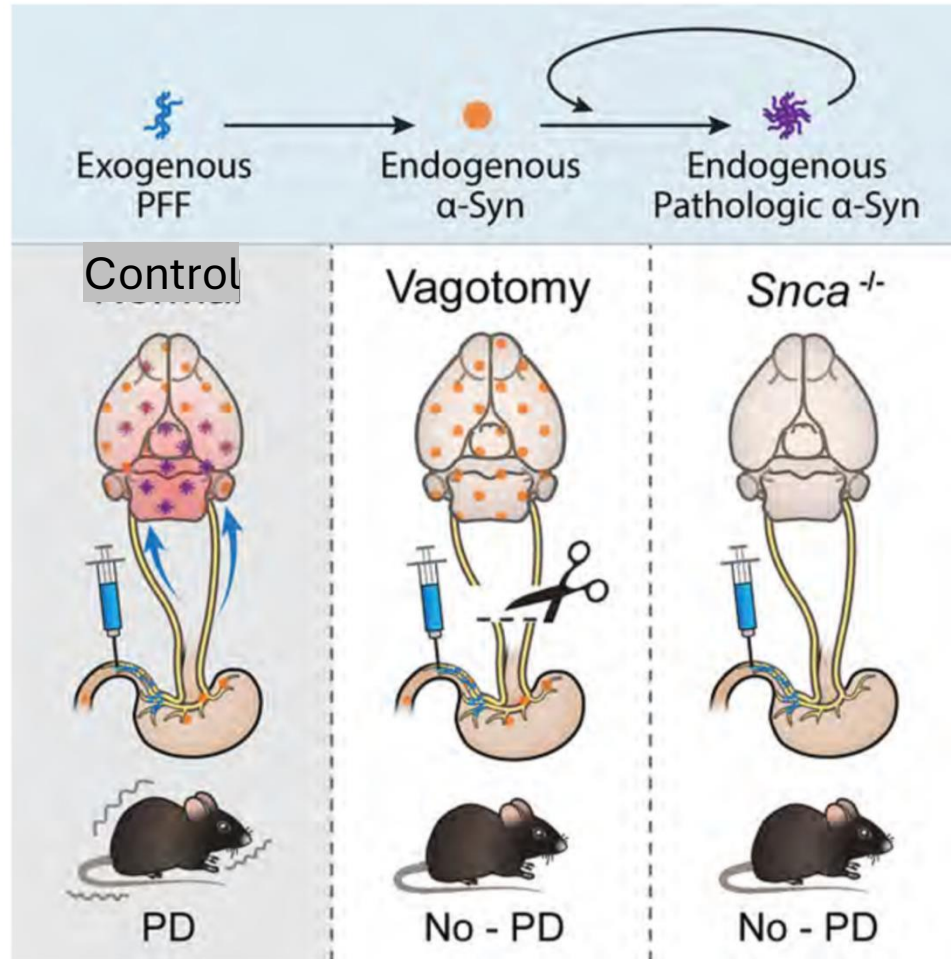
Concept de « Template », un modèle initial → cause réaction en chaîne



Ray B, Mahalakshmi AM, Tuladhar S, Bhat A, Srinivasan A, Pellegrino C, et al. “Janus-Faced” α -Synuclein: Role in Parkinson’s Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* [Internet]. 2021;9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2021.673395>

Connaissances actuelles

La Théorie de Braak (2003)



PD= Parkinson Disease





Hypothèses

$$f'(x) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(x+h) - f(x)}{h}$$

$$f(x) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{(x+h)^2 - x^2}{h}$$

$$= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{x^2 + 2xh + h^2 - x^2}{h}$$

$$= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{2xh + h^2}{h}$$

$$\begin{aligned} &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{h}{h(\sqrt{x+h} + \sqrt{x})} \\ &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{\sqrt{x+h} + \sqrt{x}} \\ &= \frac{1}{2\sqrt{x}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} f(x) &= \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{f(x+\Delta x) - f(x)}{\Delta x} \\ f(a) &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(a+h) - f(a)}{h} \end{aligned}$$

Hypothèse

- Corrélation entre Insuffisance rénale chronique (IRC) et incidence de la MP
- Aggrégats d' α -Syn détectés dans le rein

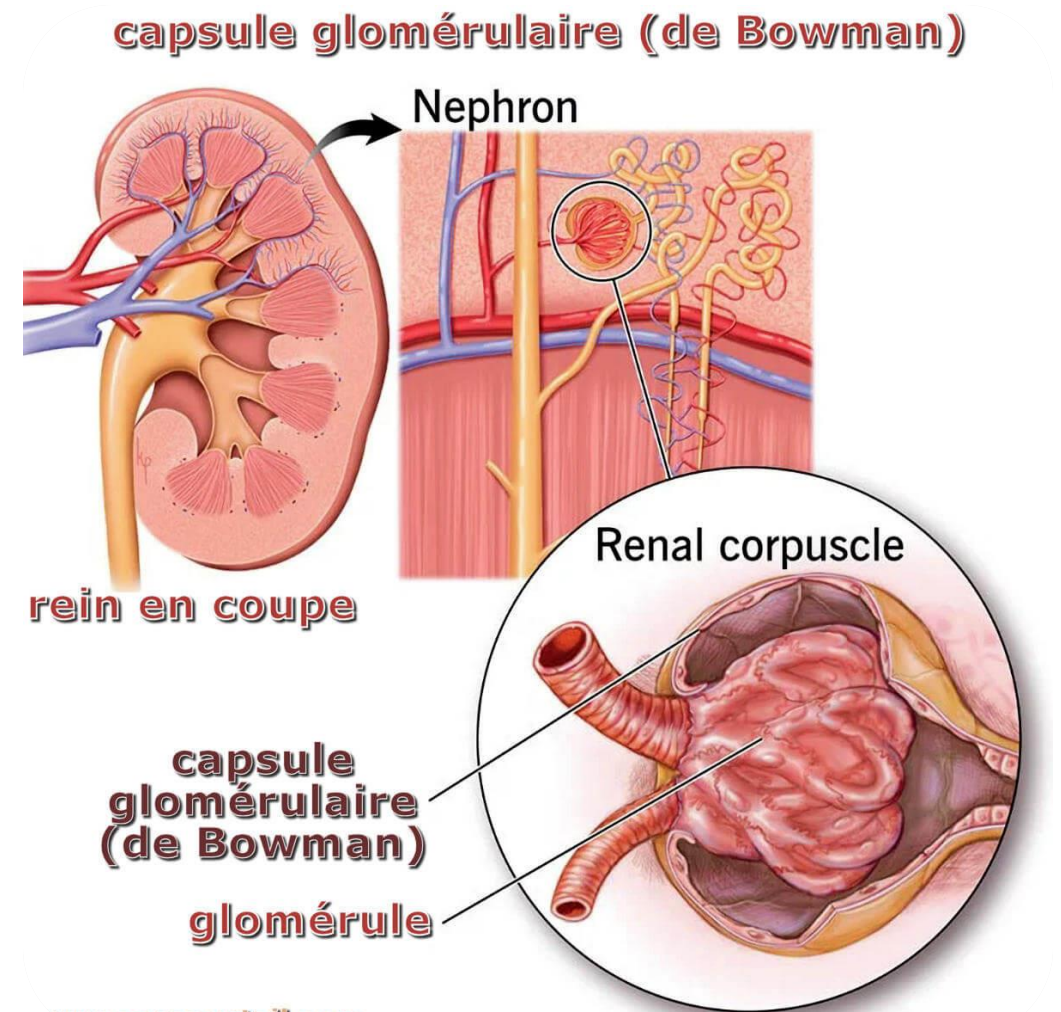
➔ L' α -syn pathologique s'accumulerait dans le rein pathologique et pourrait se propager vers le cerveau pour contribuer à la maladie de Parkinson (MP)

Résultats

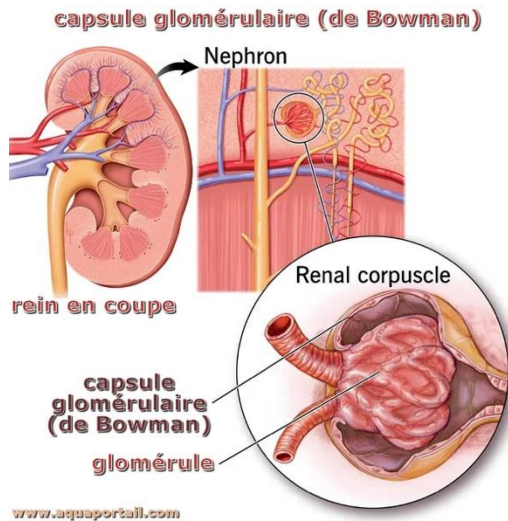
Le Rein

Double innervation par système nerveux autonome (SNA):

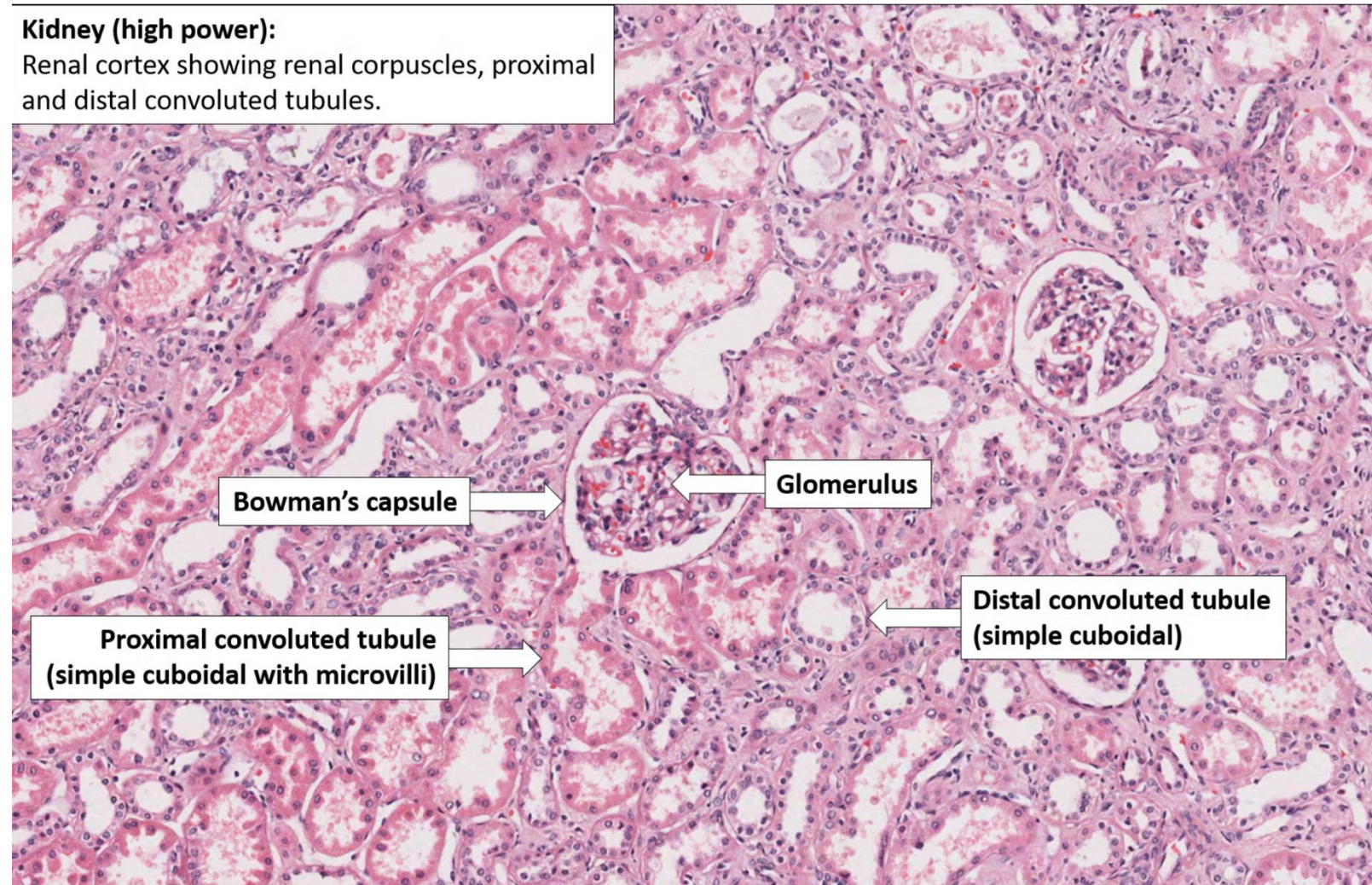
- Sympathique par la Moelle épinière (ME)
- Parasympathique (Ach) par noyau dorsal du vague (X)



Le Rein

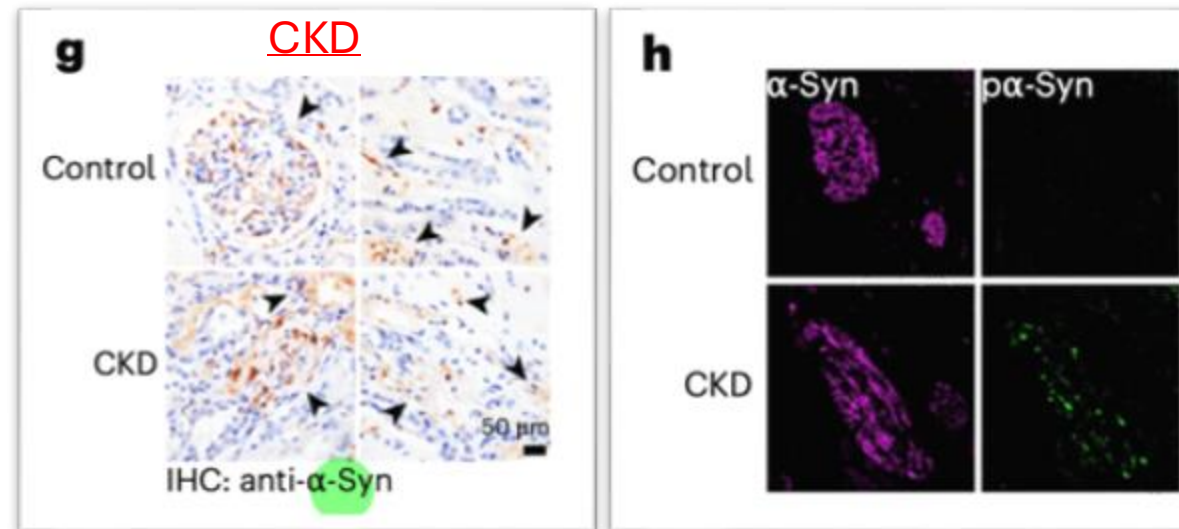
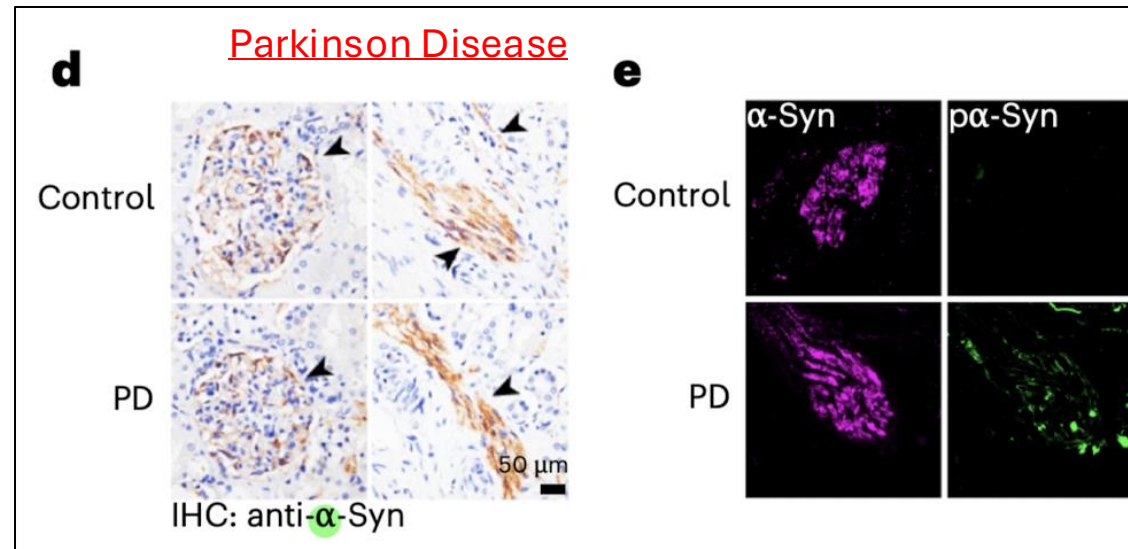
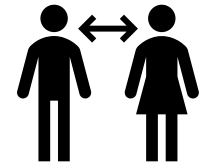


Kidney (high power):
Renal cortex showing renal corpuscles, proximal and distal convoluted tubules.



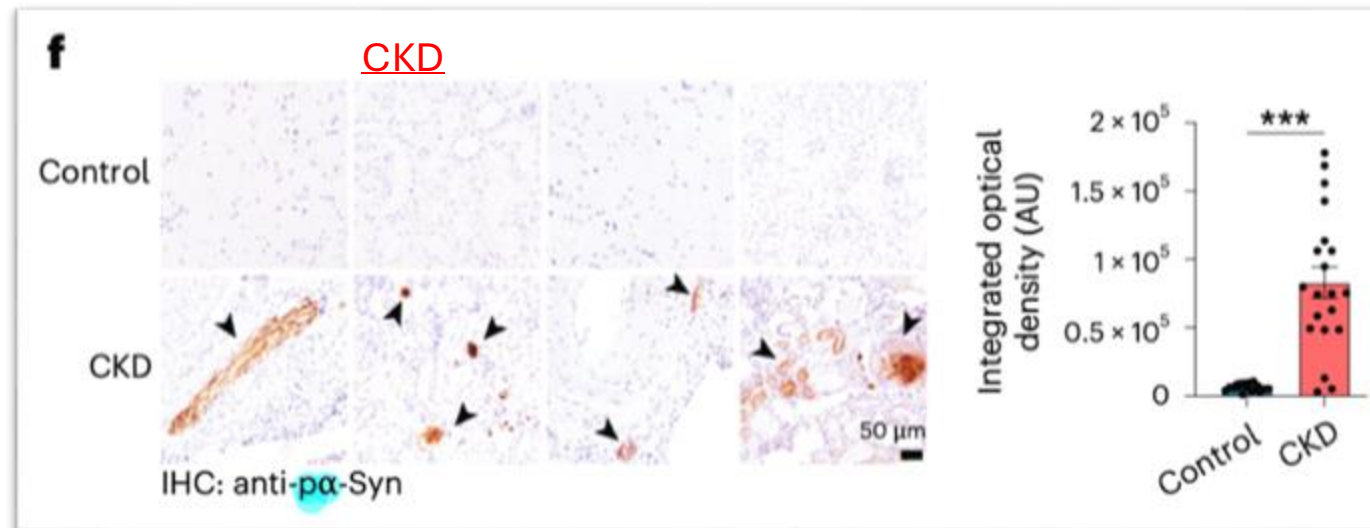
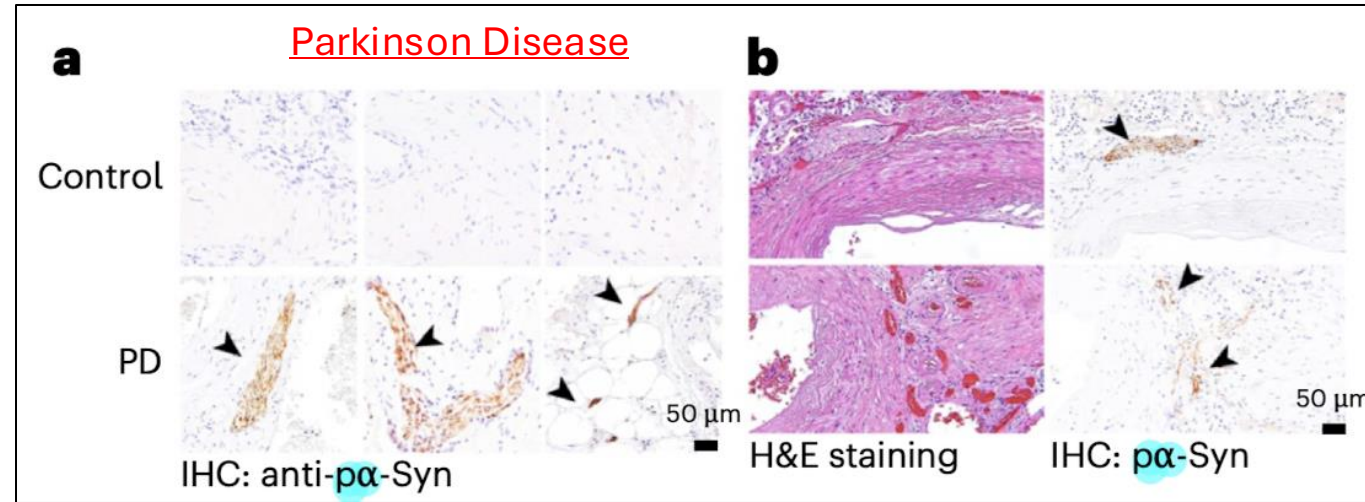
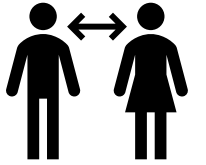
Coupe histologique rénale: <https://medicine.nus.edu.sg/pathweb/normal-histology/kidney/>

1.Présence rénale de a-syn normale et pathologique (pa-syn)



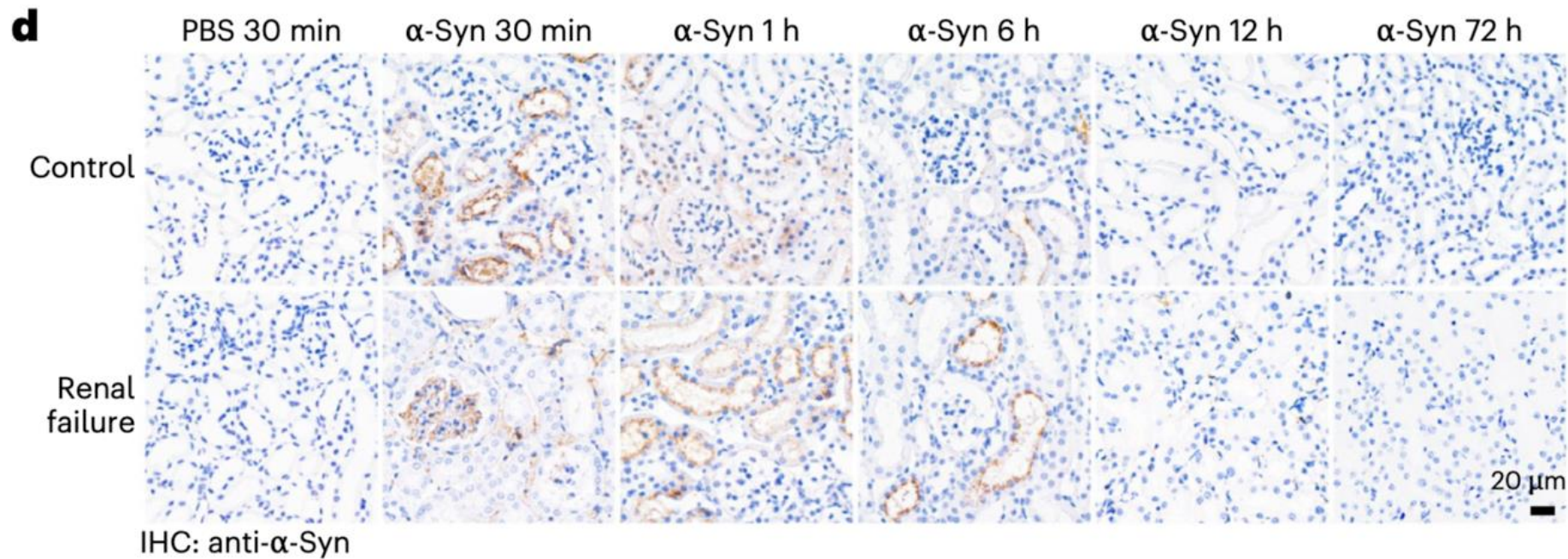
CKD: Chronic Kidney Disease
= IRC: insuffisance rénale
chronique

1.Présence rénale de a-syn pathologique (pa-syn)

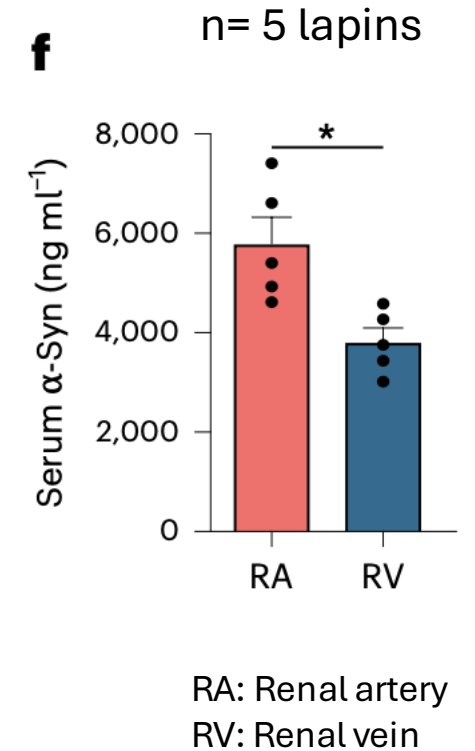
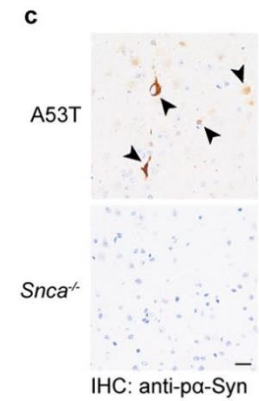


2. Clearance rénale de l' α -Syn

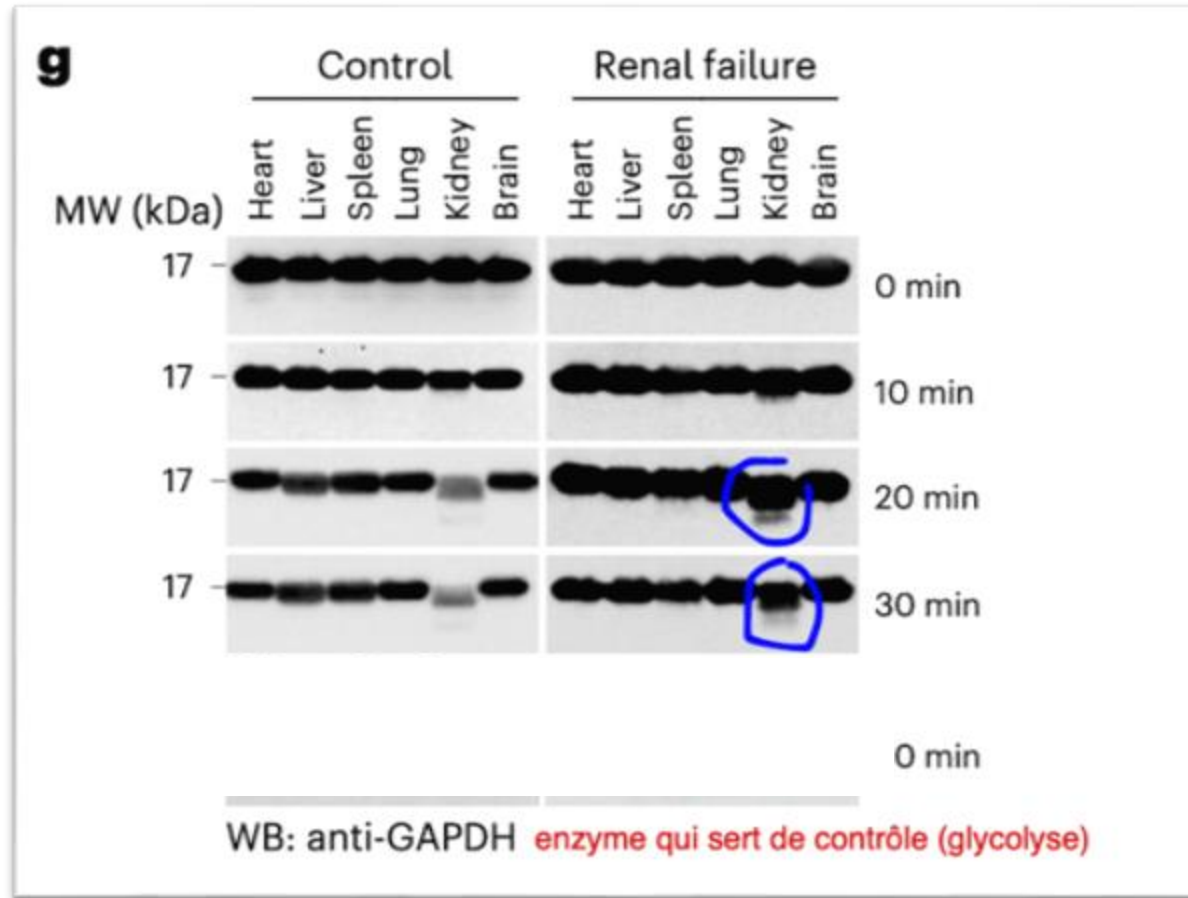
Injection IV de monomère de α -syn



PBS = phosphate buffer salt

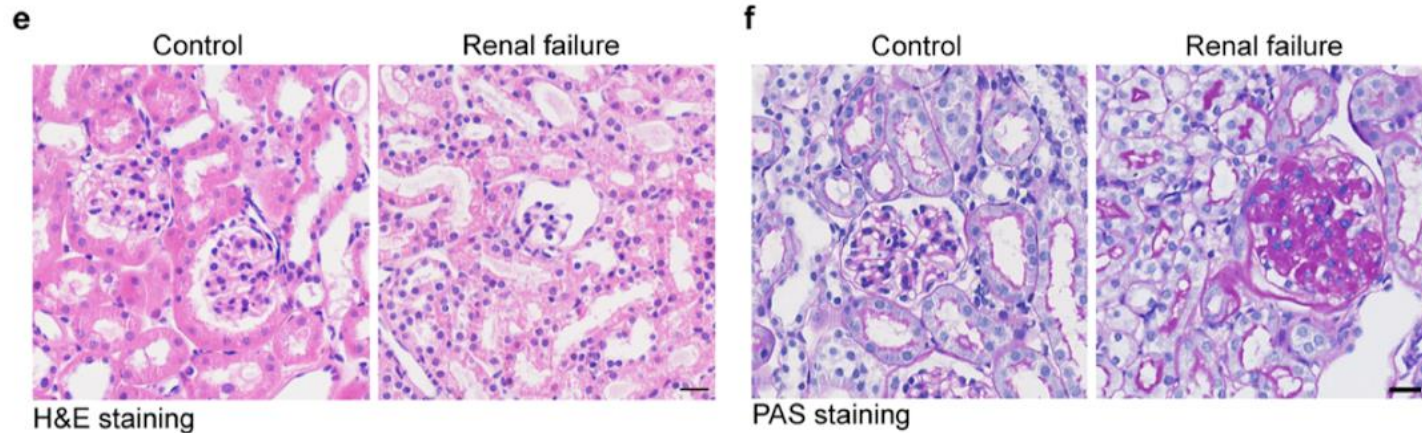


2. Clearance rénale de l'a-Syn

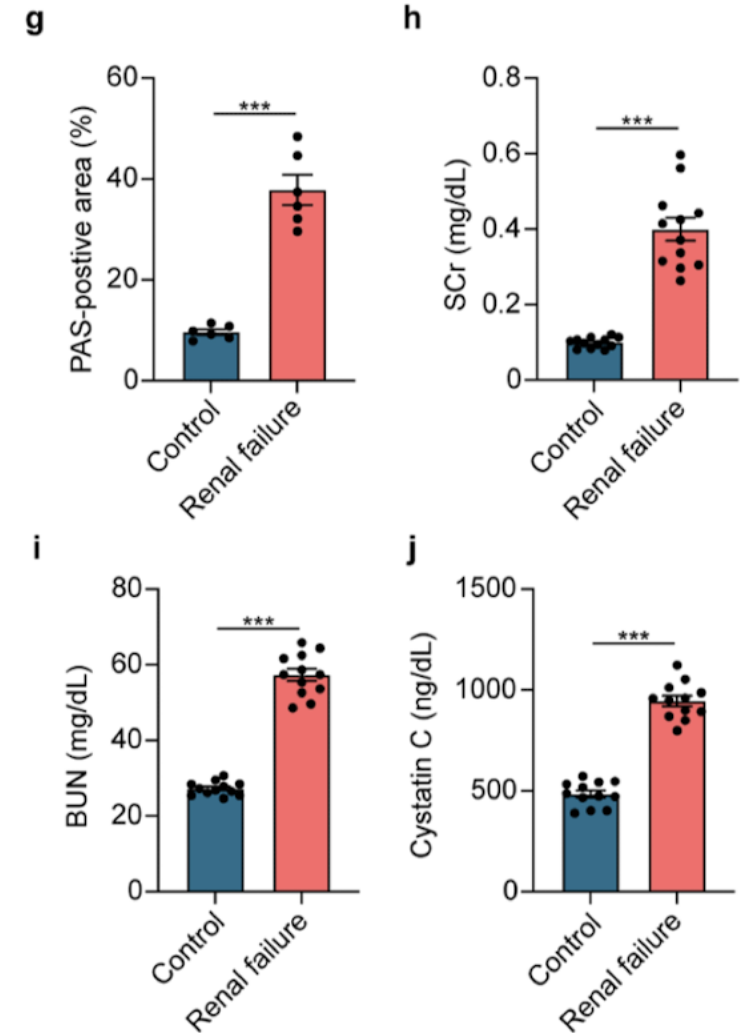


3. Insuffisance rénale aggrave la synculéopathie induite par a-syn PFFs

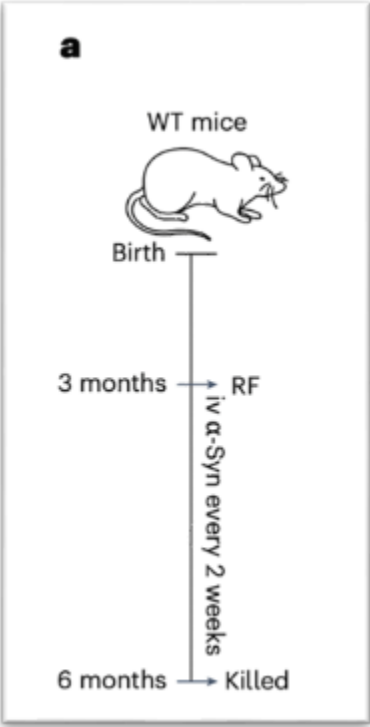
- Induction de l'IR/RF: injection IV d'Adriamycin



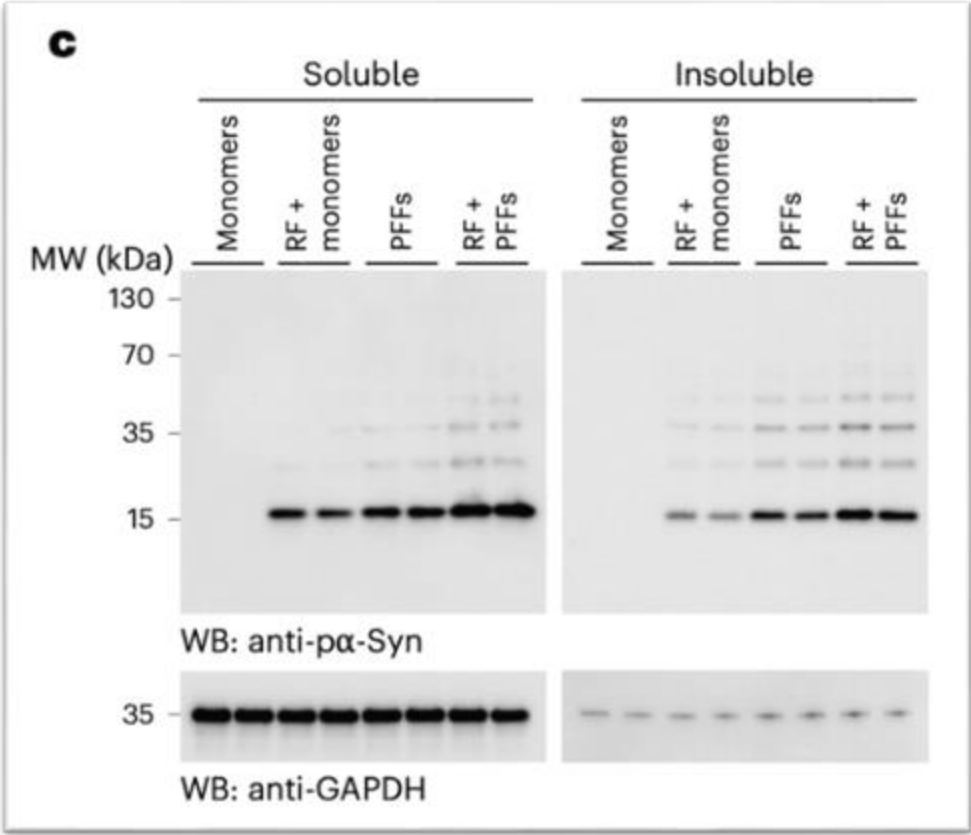
SCr: créatinine sérique
BUN: Blood urea nitrogen
PAS: détecte glycogène

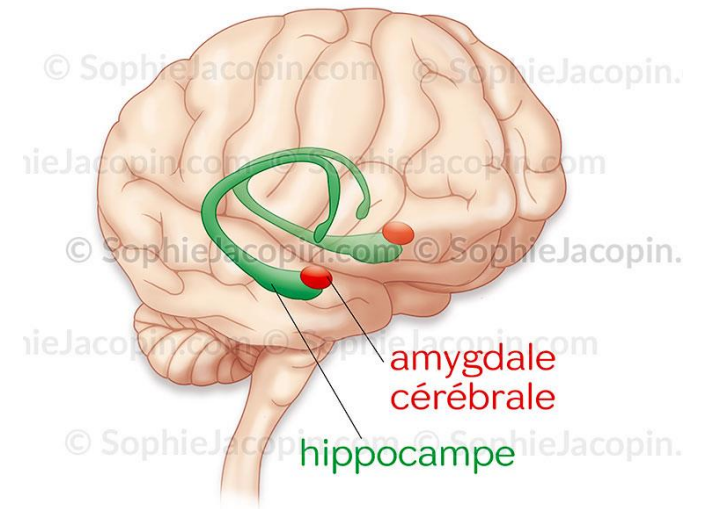
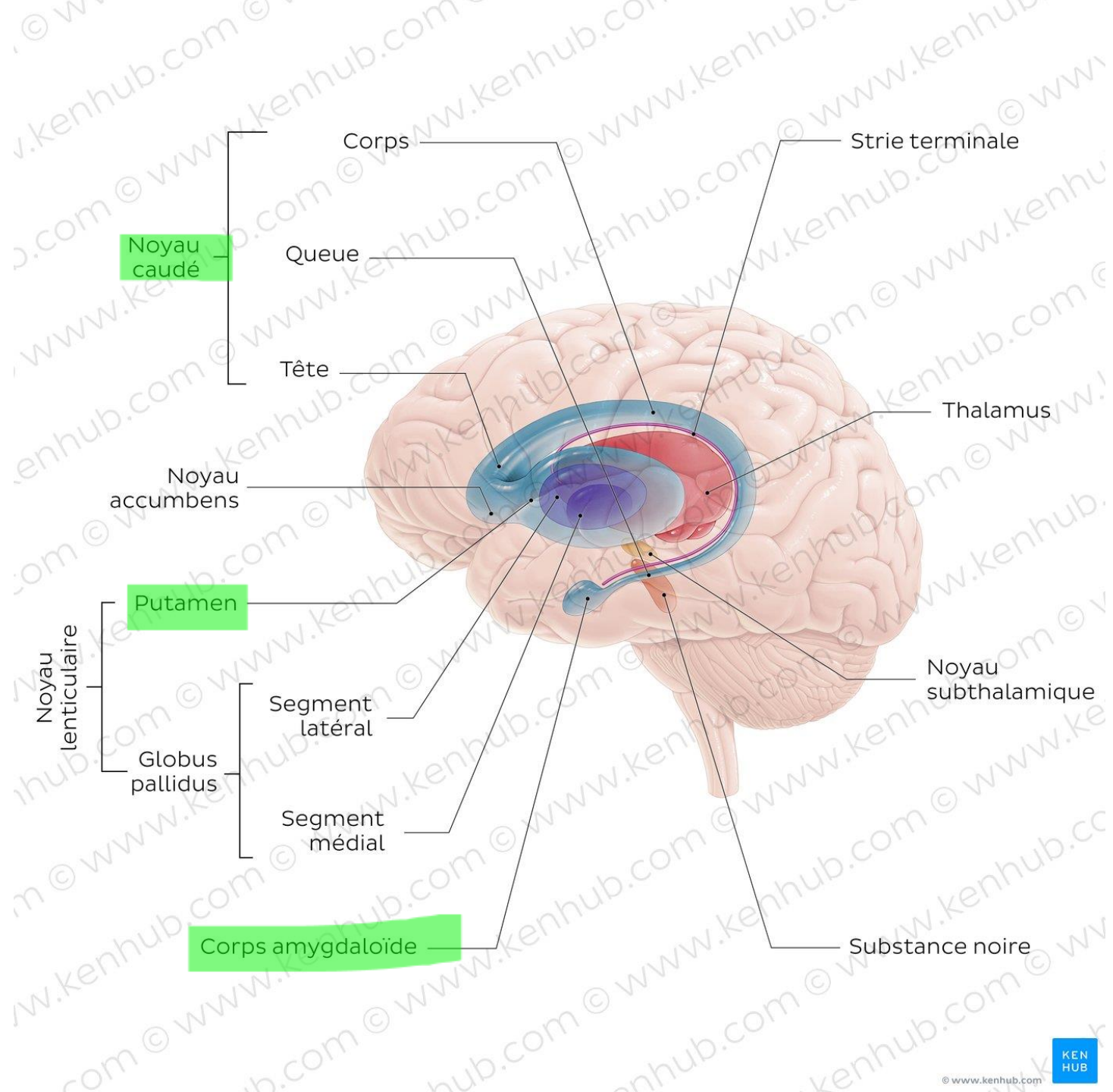


3. Insuffisance rénale aggrave la synculéopathie induite par a-syn PFFs

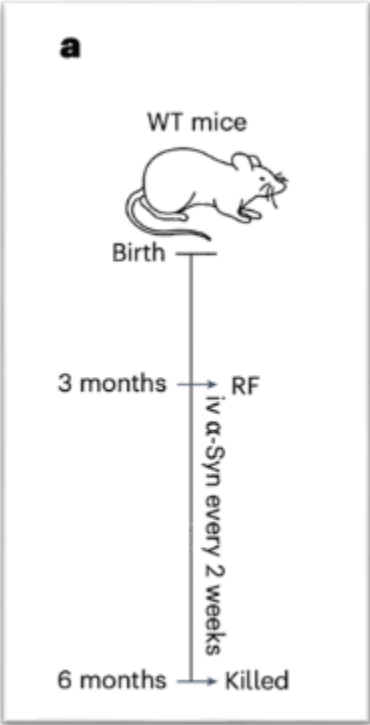


RF = Renal failure
= insuffisance rénale

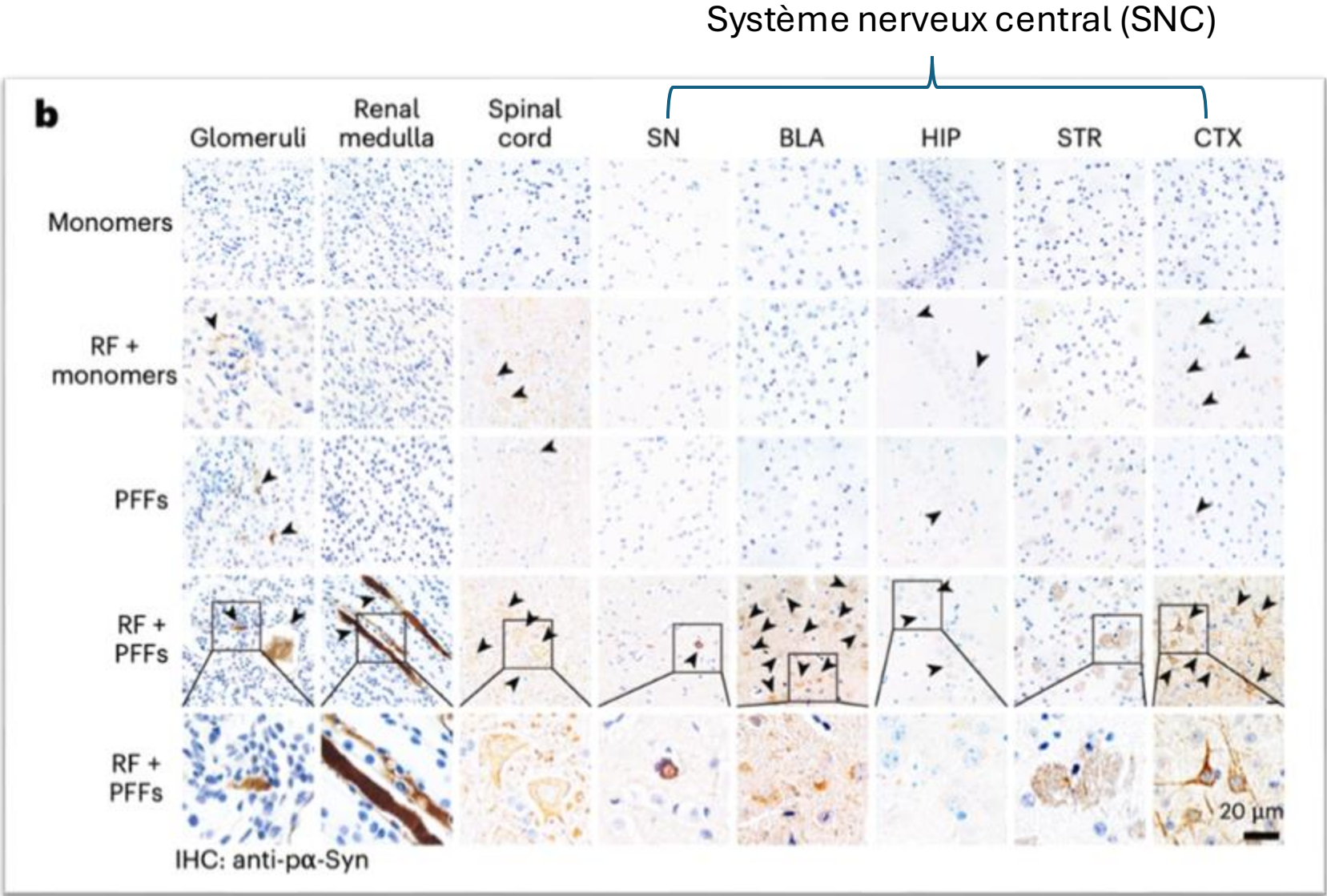




3. Insuffisance rénale aggrave la synculéopathie induite par a-syn PFFs



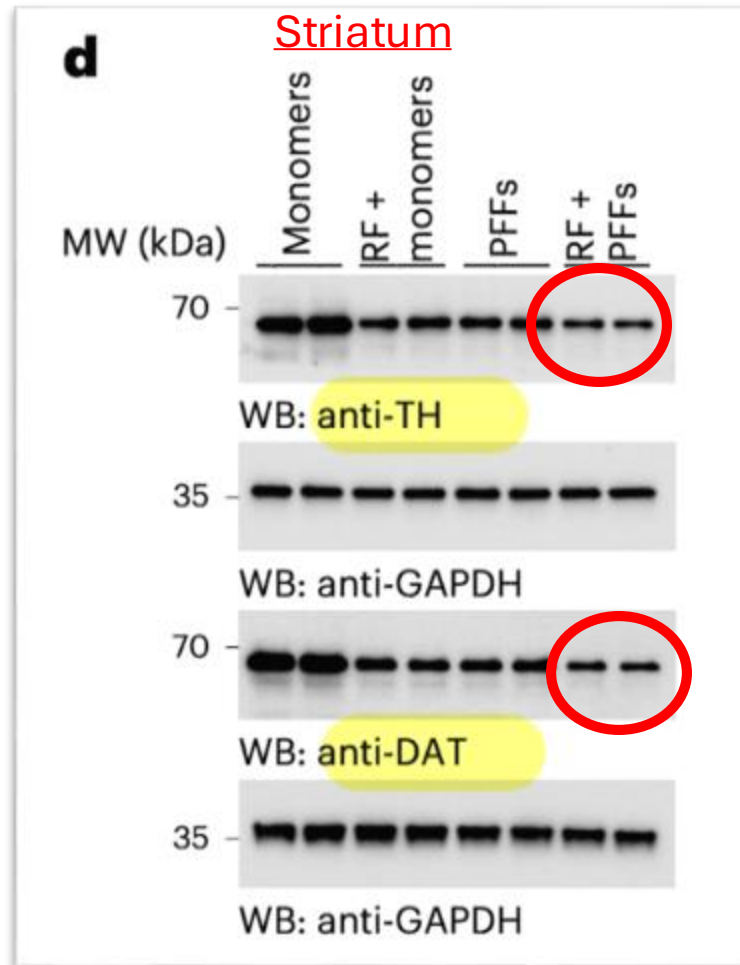
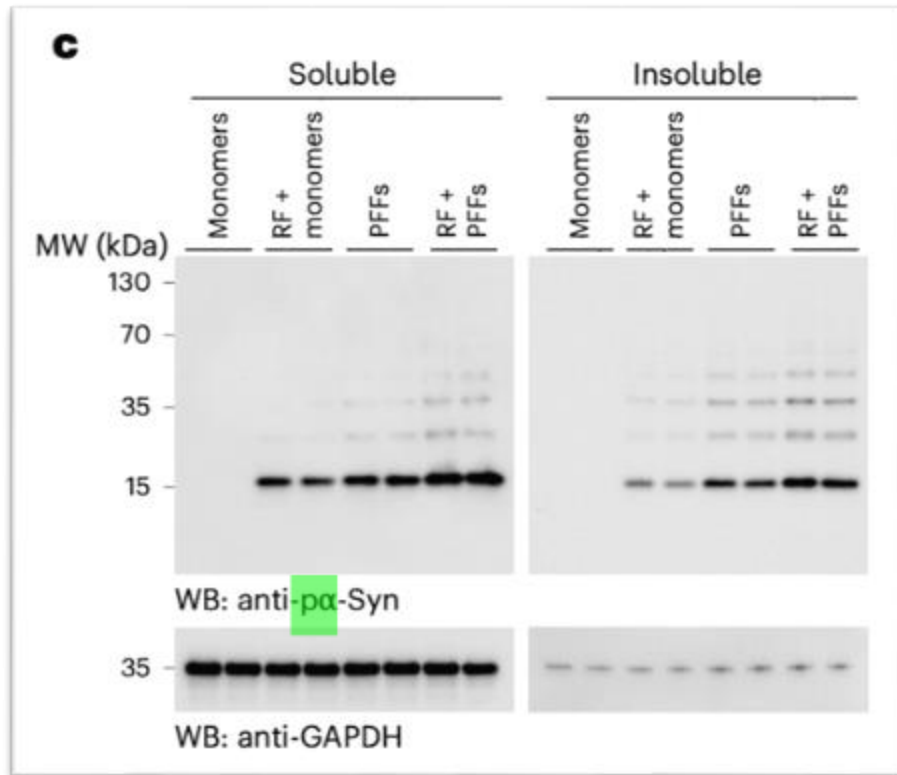
RF = Renal failure
= insuffisance rénale



4. Neurotoxicité causée par la synucléopathie

- Neurotoxicité: atteinte de la voie nigro-striée dopaminergique

Cortex cérébral

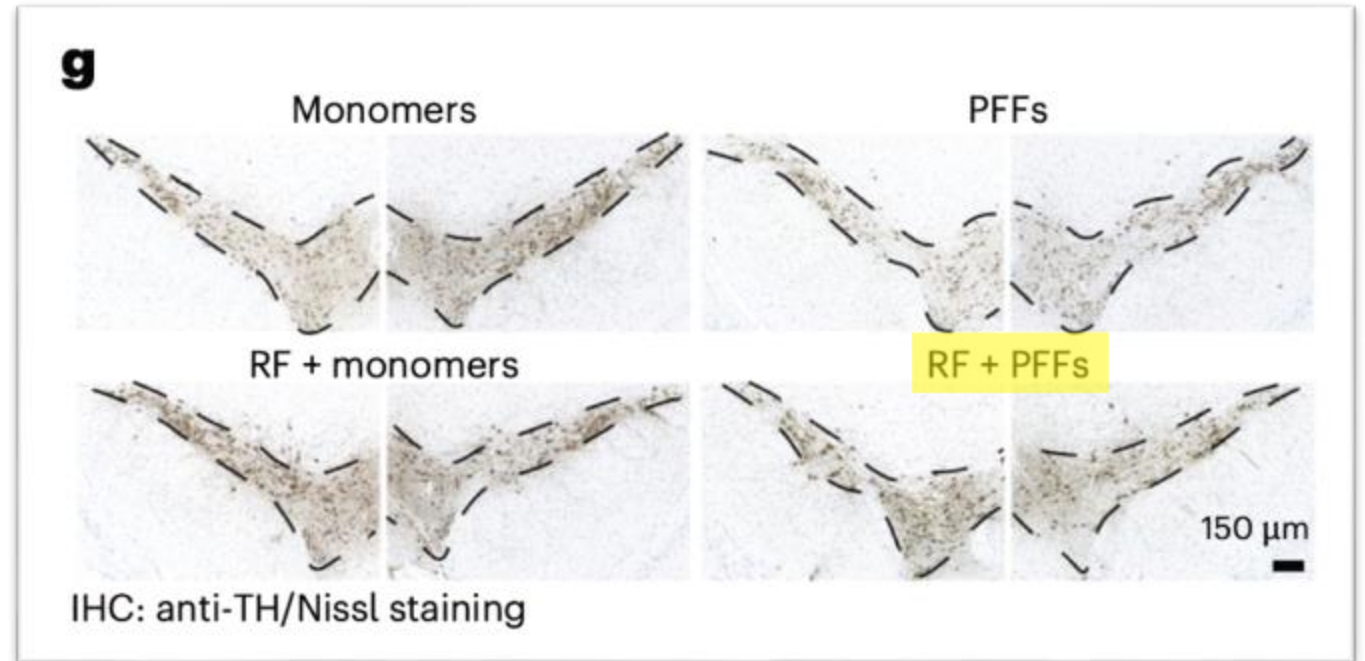
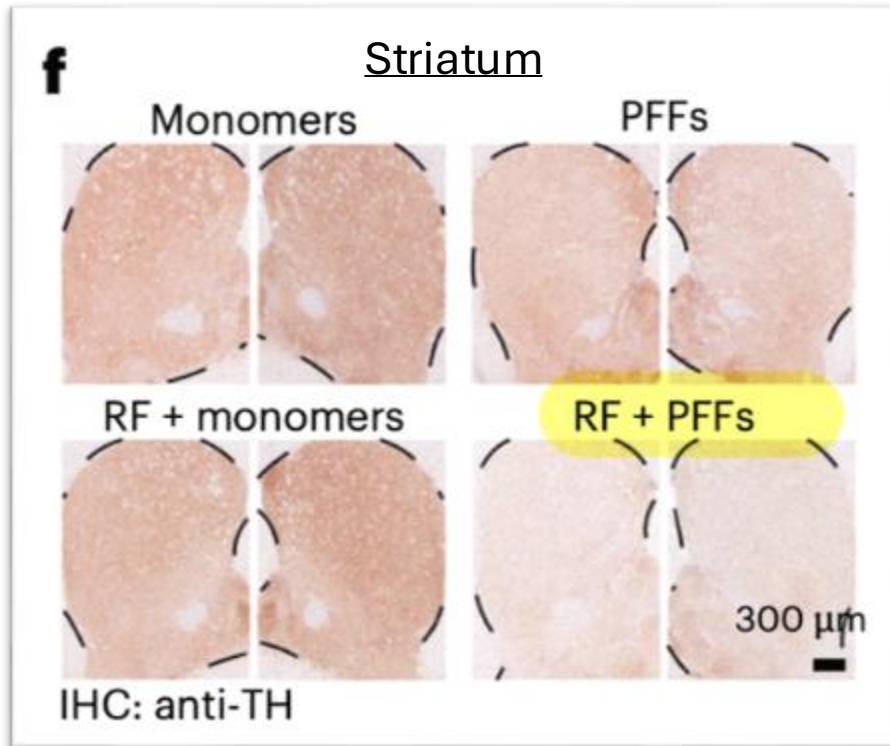


TH: tyrosine hydroxylase

DAT: Dopamine transporter

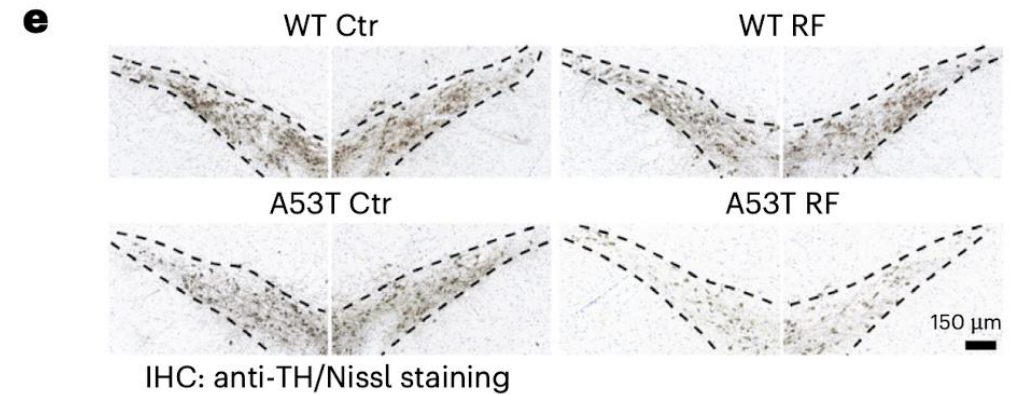
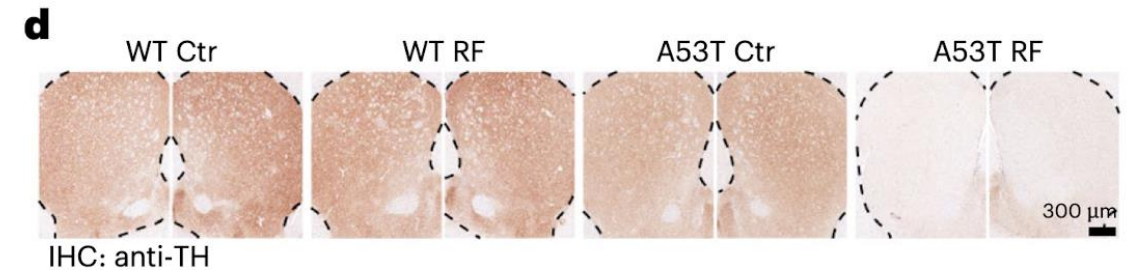
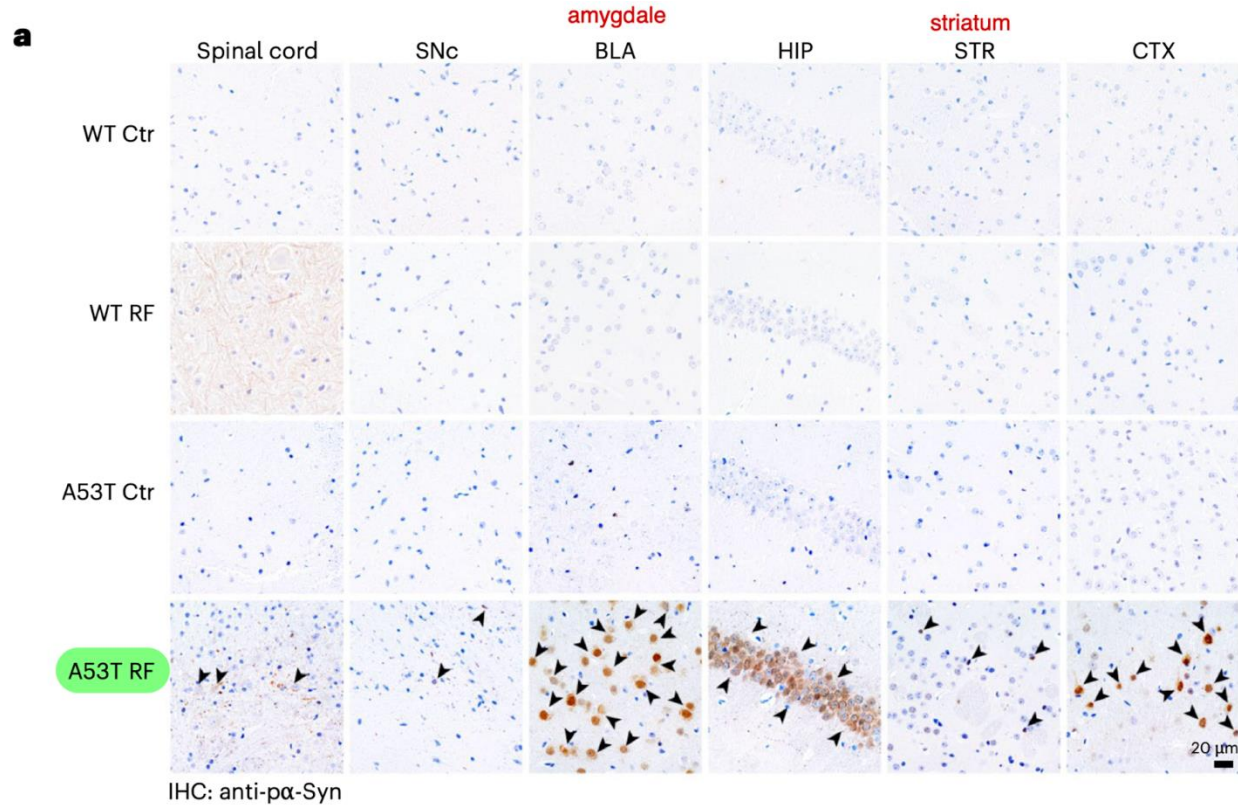
4. Neurotoxicité causée par la synucléopathie

- Neurotoxicité de la Substance noire compacta (SNc): atteinte de la voie nigro-striée dopaminergique



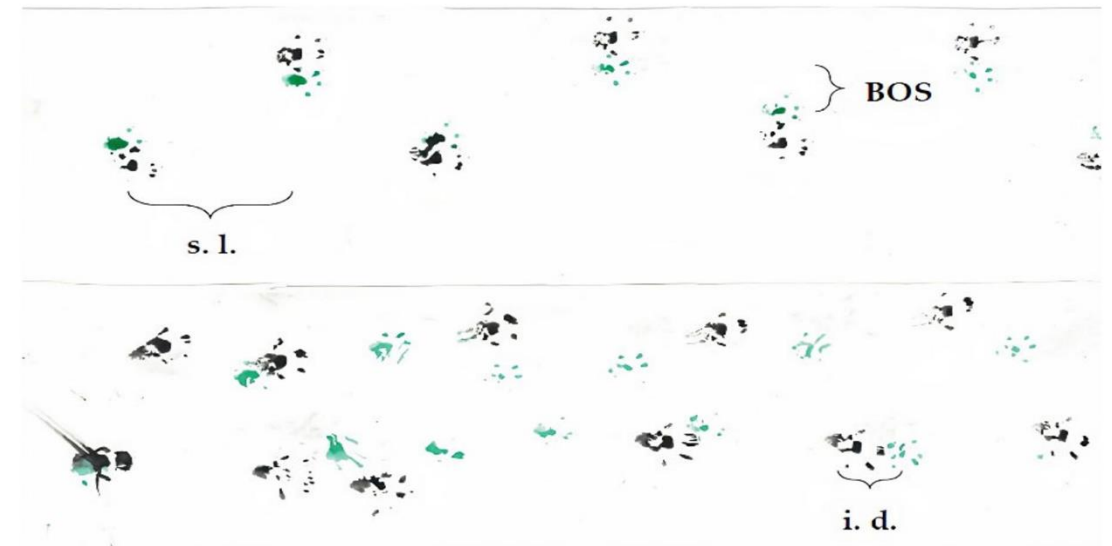
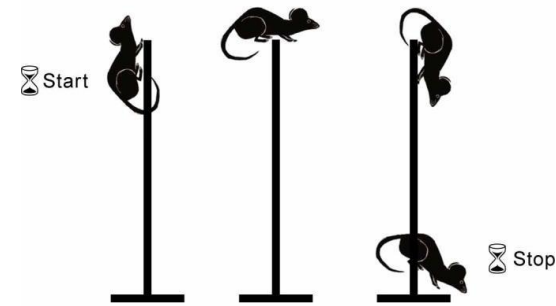
5. Synculéopathie chez souris A53T

- Neurotoxicité de la SNc : atteinte de la voie nigro-striée DA chez souris A53T



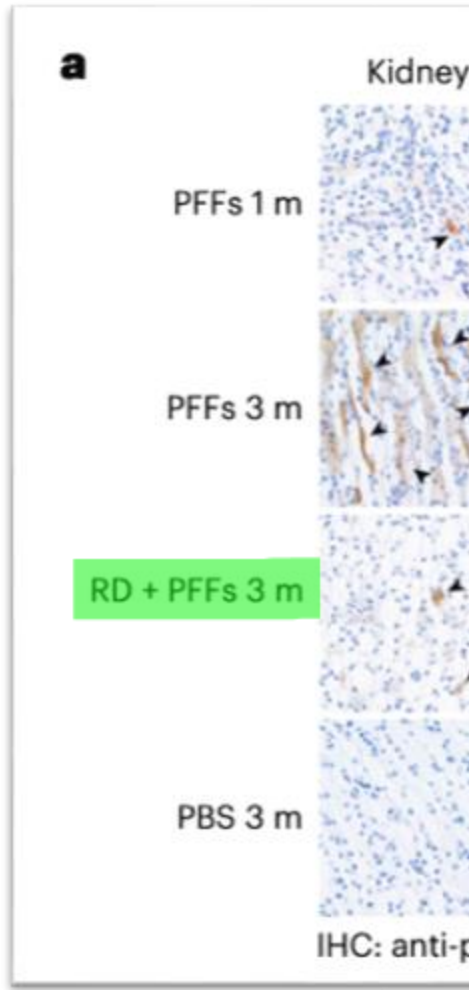
Neurodégénération en cas d'injection rénale d' α -syn PFF

- Pole test
- Beam-walking test
- Foot Print test

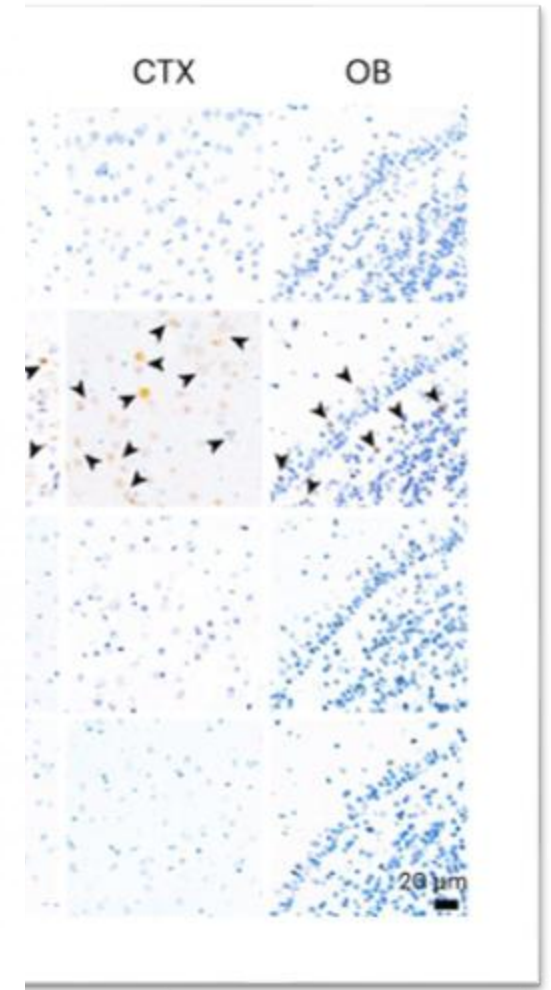
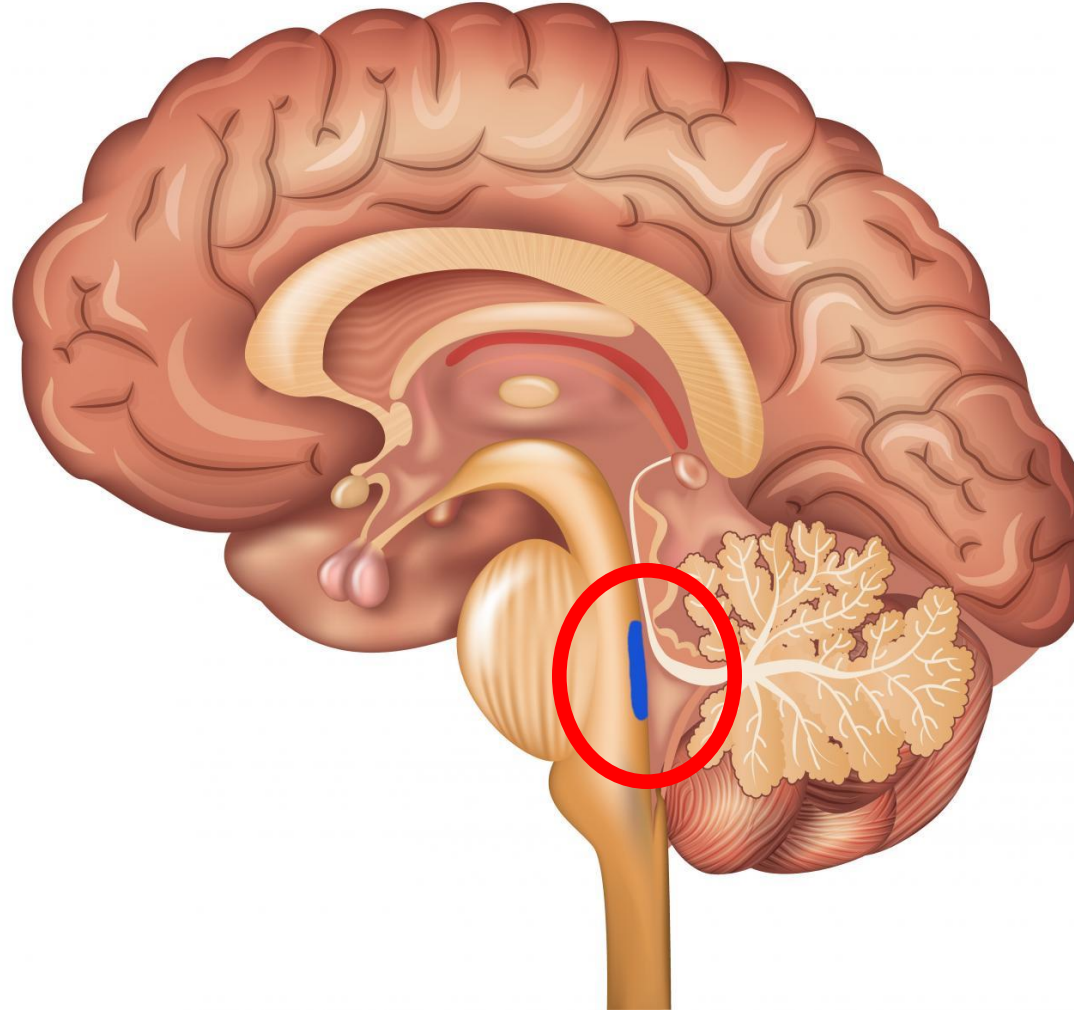


(A)

6. Propagation a-Syn pathologique en cas de **dénervation rénale** (souris A53T)



PBS: phosphate buffer salt



LC: Locus coeruleus
OB: olfactory bulb



Discussions et Analyse

Discussions et analyse

Vérification de l'hypothèse

En faveur

- pa-syn dans rein et cerveau
 - IR aggrave MP
- Implications du SNA : DR

Limites

- Autres causes systémiques ?
 - Transmission sanguine ?
 - ≠Extrapolation à l'humain
- Évaluation comportementale (cognition)

Forces de l'étude

Hypothèse originale et peu explorée

Modèle animal varié (WT vs A53T)

Approches combinées

Comparaisons avec humain (post-mortem)

Liens avec la clinique humaines

Faiblesses de l'étude



Pistes et implications cliniques



Autres voies de propagation α -syn (sang ? organes ?) → Anticorps arrêt transmission ?



Traitement:

Anticorps anti- α -syn =
Prasinezumab ?
Anticorps vs trajet rein-
cerveau



Détection précoce de la MP par biomarqueur urinaire ?



Prévenir IR → Prévenir MP (lien existant ?)

Bibliographie:

- Démence à corps de Lewy - MSD: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/syndrome-confusionnel-et-démence/démence-avec-corps-lewy-et-démence-de-la-maladie-de-parkinson>
- Stancu, P., et al. Démence à corps de Lewy : état de l'art et perspectives pour le clinicien, *Rev Med Suisse*, Vol. 19, no. 824, 2023, pp. 810–813. Stancu, P., et al. Démence à corps de Lewy : état de l'art et perspectives pour le clinicien, *Rev Med Suisse*, Vol. 19, no. 824, 2023, pp. 810–813.
- Ray B, Mahalakshmi AM, Tuladhar S, Bhat A, Srinivasan A, Pellegrino C, et al. "Janus-Faced" α -Synuclein: Role in Parkinson's Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* [Internet]. 2021;9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2021.673395>
- Pagano G, Taylor KI, Anzuers-Cabrera J, Marchesi M, Simuni T, Marek K, et al. Trial of Prasinezumab in Early-Stage Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 3 août 2022 [cité 19 mars 2025];387(5):421-32. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2202867>

1.

1.