HAL
open science

Rôle des ADAM dans le processus physiopathologique de la maladie d'Alzheimer

Geoffroy Laumet

To cite this version:

Geoffroy Laumet. Rôle des ADAM dans le processus physiopathologique de la maladie d'Alzheimer. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2010. Français. NNT : 2010LIL2S032 . tel-00576504

HAL Id: tel-00576504

https://theses.hal.science/tel-00576504

Submitted on 14 Mar 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE II

THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES DE LA VIE

Spécialité : Neurosciences

Rôle des ADAM dans le processus physiopathologique de la maladie d'Alzheimer

Soutenue publiquement le 30 novembre 2010 par Geoffroy LAUMET

Devant les membres du jury suivant :

Monsieur le Docteur Frédéric CHECLER	**Rapporteur**
Monsieur le Professeur Jean-Noël OCTAVE	**Rapporteur**
Monsieur le Professeur Charles DUYCKAERTS	**Examinateur**
Monsieur le Professeur Bruno DUBOIS	**Examinateur**
Monsieur le Professeur Philippe AMOUYEL	**Président du jury**
Monsieur le Docteur Jean-Charles LAMBERT	**Directeur de thèse**

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE II

THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES DE LA VIE

Spécialité : Neurosciences

Rôle des ADAM dans le processus physiopathologique de la maladie d'Alzheimer

Soutenue publiquement le 30 novembre 2010 par Geoffroy LAUMET

Devant les membres du jury suivant :

Monsieur le Docteur Frédéric CHECLER	**Rapporteur**
Monsieur le Professeur Jean-Noël OCTAVE	**Rapporteur**
Monsieur le Professeur Charles DUYCKAERTS	**Examinateur**
Monsieur le Professeur Bruno DUBOIS	**Examinateur**
Monsieur le Professeur Philippe AMOUYEL	**Président du jury**
Monsieur le Docteur Jean-Charles LAMBERT	**Directeur de thèse**

En accord avec mes convictions, j'ai choisi d'imprimer cette thèse *recto-verso*. Ce qui a deux conséquences :

- une conséquence directe qui est la diminution de la consommation de papier,
- une conséquence indirecte qui est la diminution des émissions de gaz à effets de serre pour son transport.

En plus, j'ai choisi d'imprimer cette thèse sur du papier recyclé afin de contribuer à la réduction de la déforestation.

Ces trois années de Doctorat m'ont permis de découvrir l'étude des Neurosciences. Je me suis passionné pour ce domaine d'étude qui tente de lier nos comportements à des réactions biochimiques.

Notre pensée consciente, finalité de l'évolution pour certains, ne serait que le résultat d'un assemblage particulier de molécules dans notre cerveau. Notre mémoire ne serait que le fruit de l'établissement de nouvelles connections synaptiques. Nos comportements, nos pensées ne seraient que la conséquence d'une charge positive en plus ou en moins dans une cellule.

Comment la simple substitution d'un seul acide-aminé sur l'APP (exemple : mutation londonienne, flamande…) peut entraîner la perte de notre mémoire, de nos capacités cognitives et de notre personnalité, des fonctions qui résultes des interactions complexes de notre environnement et de nos expériences pendant des dizaines d'années ?

Pour essayer de comprendre le chemin entre une mutation et un comportement, des animaux transgéniques ont été créées. Ces modèles ont permis de grand progrès dans la connaissance des maladies neurologiques liées à des mutations. Mais ils ont fait naître de nombreuses questions : Pourquoi les modèles de maladie d'Alzheimer ne reproduissent-ils pas la neuropathologie ? Comment expliquer qu'une seule mutation de l'APP chez l'homme conduit à la maladie d'Alzheimer alors que l'ablation complète du gène de l'APP murin ne produit aucun phénotype particulier ? Comment comparer les capacités cognitives des souris avec les nôtres ?

Principals suspects de la maladie d'Alzheimer : les peptides amyloïdes auraient-il une fonction physiologique ? La sélection naturelle dans sa grande logique ou Dieu dans sa grande bonté n'ont pas pu créer les peptides amyloïdes uniquement pour son rôle néfaste sur notre cerveau. Plusieurs travaux ont montré un rôle bénéfique des peptides amyloïdes sur notre tissu cérébral.

Les peptides amyloïdes seraient un poison, les peptides amyloïde seraient indispensables, « Rien n'est poisson, tout est poison, seule la dose est poison » (adaptation d'une citation du Dr. Paracelse).

De très nombreuses questions intéressantes et captivantes restent en suspens. La Neuroscience est une discipline relativement jeune, pour laquelle j'éprouve un grand intérêt. Après ce Doctorat, j'espère approfondir mes connaissances dans ce domaine. Mon intention est d'étudier les mécanismes moléculaires qui jouent sur la cognition et le comportement.

Monsieur le Docteur Frédéric Checler,

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté d'être Rapporteur de mon travail de thèse. Votre expertise dans l'étude du métabolisme de l'APP et des différents rôles de PS1 rend votre avis et votre jugement inestimable. Je vous remercie aussi pour l'envoi des cellules HEK293 ; en espérant que vous jugiez qu'elles aient été utilisées à bon escient.

Monsieur le Professeur Jean-Noël Octave,

Je suis honoré que vous soyez Rapporteur de cette thèse. Vos compétences scientifiques dans l'étude des fonctions de l'APP et de ses métabolites rendent votre jugement très précieux.

Monsieur le Professeur Bruno Dubois,

Je tiens à vous remercier sincèrement d'avoir accepté d'être Examinateur de ce travail. Je me réjouis de pouvoir bénéficier, lors de l'examen de ma thèse, de vos connaissances sur la neuropsychologie et sur l'aspect clinique de la pathologie.

Monsieur le Professeur Charles Duyckaerts,

Je souhaite sincèrement vous exprimer ma gratitude d'avoir accepté d'être Examinateur de mon travail de thèse. La clarté de vos nombreuses publications m'a réconcilié avec la neuropathologie. J'ai eu la chance d'assister à deux de vos conférences (Cap Hornu en 2008 et sur Canal-U via Internet) et j'espère, un jour, acquérir votre aisance et votre pédagogie lors de présentations orales.

Monsieur le Docteur Jean-Charles Lambert,

Je tiens à te remercier de m'avoir accueilli en M2R et de m'avoir confié un projet aussi intéressant que celui des « Métalloprotéases ». J'ai apprécié nos discussions à ce sujet et la confiance que tu m'as témoigné dans sa réalisation. Merci aussi de la liberté que tu m'as laissé pour la gestion du projet « *ADAM12 & SH3PXD2A* » et pour l'encadrement des étudiants et des techniciens.

Monsieur le Professeur Philippe Amouyel,

Je tiens d'abord à vous remercier sincèrement d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Ensuite, je souhaite vous remercier de m'avoir accueilli au sein de votre laboratoire. Merci pour le cadre idéal dans lequel vous m'avez permis d'évoluer pendant quatre ans. Recevez ici l'expression de mon profond respect.

Je tiens aussi à remercier l'ensemble des personnes avec qui j'ai évolué pendant ces quatre années de thèses :

Au sein de l'U744 :

D'abord à Anne-Marie, Franck et Xavier, qui bien plus que des collègues sont devenus de véritables amis, surtout merci à Anne-Marie pour la relecture de cette thèse,

A Florie, Adeline et Vincent P. car sans leur précieux travail, je n'aurai jamais fini à temps. Vous encadrer a été pour moi (et je l'espère pour vous) un véritable plaisir,

A Florent à qui je souhaite bonne chance pour la poursuite de ce travail, j'attends les résultats de ta thèse avec impatience,

A Nadine, Benjamin et Vincent C. pour leur joie de vivre, leurs nombreux conseils et dépannages informatiques,

A Chantal, Sabine, Marjorie et Anne-Sophie pour leur gentillesse et leur aide logistique, l'énergie avec laquelle vous faites votre travail est une chance pour tous ceux qui travaillent dans ce laboratoire,

A Nicole pour sa bonne humeur et sa relecture précieuse d'un article et de ce manuscrit,

A Florence R., Florence P., Louisa, Aline et Jean pour leur sympathie, leurs conseils et le temps passé à m'aider pour les présentations orales,

A Emilie pour sa gentillesse, ses coups de mains et pour avoir partagé cette aventure avec moi,

A Vanessa, Faïza, Julie et Marie pour leurs conseils, leurs soutiens et leurs gentillesse,

A Maggy, Olivia, Caroline, Valérie et je ne sais qui d'autre encore sans qui je n'aurais pu rendre mon mémoire de Master 2 à temps…et sans qui je ne serais peut-être pas là aujourd'hui,

A tous les autres étudiants dont j'ai eu la chance de croiser la route et à tout le personnel de l'U744 toujours agréable.

Les collaborateurs :

A toute l'équipe de l'U837-1, Morvane Collin, Luc Buée, Nicolas Sergeant et David Blum pour leur sympathie, leurs nombreux conseils et le temps qu'ils m'ont accordé pour tous les travaux ayant nécessité leurs expertises,

A Stéphanie Ferreira, Elisabeth Werkmeister et David Dombrowicz. pour leur sympathie et leurs conseils sur les protocoles d'immunofluorescence,

A David Tulasne et Fred pour les échanges très instructifs sur l'étude des ADAM et les discussions sur les analogies entre les protéines Met et APP,

A David Bernard et Arnaud pour leurs compétences dans la transfection stable et leur collaboration active malgré un déménagement,

A Rébecca et Benoît Deprez pour leur aide dans la recherche du substrat d'ADAM30 et à Hélène pour la mesure de l'activité de la Cathepsine D,

A l'équipe du VIB de Gand pour l'analyse protéomoque et particulièrement à Mathias Laga pour sa disponibilité,

A Thierry Brousseau pour m'avoir encadré pendant mon Monitorat et à toutes les personnes que j'ai côtoyées dans la réalisation des TP de biomol et de biochimie.

Plus intimement… :

Je tiens également à remercier chaleureusement mes nombreux amis sur le Campus : Emilie, Emeric, Nicolas, Stoyan, Gaylor et Arnaud sans qui ces quatre années n'auraient pas été aussi agréables,

Un immense merci à toute ma famille qui m'a toujours soutenu et encouragé dans mes choix. Vous m'avez toujours laissé gérer mes études avec la plus grande liberté et je ne pourrai jamais assez vous en remercier. Merci de m'avoir « incité » à aller à la Fac de bio, c'est grâce à vous si, aujourd'hui, je peux faire de ma passion mon métier. Merci d'avoir soigneusement relu ce manuscrit.
Je n'ai qu'une envie, être un aussi bon parent pour ma fille que vous l'avez été pour moi,

Merci à mon frère et mes grand-parents pour leur amour,

Sophie, si ces trois années de thèse ont été aussi plaisantes c'est sans aucun doute grâce à toi. Ton réconfort, ton soutient et ton amour apaisent tous mes mots. Tu es pour moi une source continuelle d'inspiration, de sagesse et d'amour. Chaque jour tu m'aides à être meilleur et je ne serai pas la où j'en suis sans toi…
Merci d'avoir accepté avec sourire les rentrés tardives ou les passages au labo le week-end et merci pour ton travail sur ce manuscrit. La poursuite de ma carrière nous emmènera sous d'autres cieux, mais avec toi, seul le bonheur est à attendre.
Aujourd'hui avec la naissance de Gabrielle, nous nous laissons emporter dans une nouvelle aventure qui sera pleine de joie et d'amour. Je t'aime,

Et surtout, un Grand merci aux patients et à leurs familles pour leurs généreuses participation qui a rendu possible ce travail,

Et sans oublier, un merci à la région Nord-Pas–de-Calais et à l'Institut Pasteur de Lille d'avoir financé ce travail.

Le travail effectué en vue de la préparation de ce Doctorat a donné lieu aux publications et communications suivantes :

PUBLICATIONS :

Is the Urea cycle involved in Alzheimer's disease ?

Hansmannel F, Sillaire A, Kamboh MI, Lendon C, Pasquier F, Hannequin D, Laumet G, Mounier A, Ayral AM, Dekosky ST, Hauw JJ, Berr C, Mann D, Amouyel P, Campion D, Lambert JC. ***J Alzheimers Dis***. 2010 Aug 6. [Epub ahead of print]

Systematic analysis of candidate genes for Alzheimer's disease in a French, genome-wide association study.

Laumet G, Chouraki V, Grenier-Boley B, Legry V, Heath S, Zelenika D, Fievet N, Hannequin D, Delepine M, Pasquier F, Hanon O, Brice A, Epelbaum J, Berr C, Dartigues JF, Tzourio C, Campion D, Lathrop M, Bertram L, Amouyel P, Lambert JC.
J Alzheimers Dis. 2010;20(4):1181-8.

A study of the association between the *ADAM12* and *SH3PXD2A* (SH3MD1) genes and Alzheimer's disease.

Laumet G, Petitprez V, Sillaire A, Ayral A-M, Hansmanel F, Chapuis J, Hannequin D, Pasquier F, Scarpini E, Galimberti D, Lendon C, Campion D, Amouyel P, Lambert J-C. ***Neurosci Lett***. 2010 Jan 1;468(1):1-2

Transcriptomic and genetic studies identify *IL-33* as a candidate gene for Alzheimer's disease.

Chapuis J, Hot D, Hansmannel F, Kerdraon O, Ferreira S, Hubans C, Maurage CA, Huot L, Bensemain F, Laumet G, Ayral AM, Fievet N, Hauw JJ, Dekosky ST, Lemoine Y, Iwatsubo T, WavrantDevrieze F, Dartigues JF, Tzourio C, Buee L, Pasquier F, Berr C, Mann D, Lendon C, Alperovitch A, Kamboh MI, Amouyel P, Lambert JC. ***Mol Psychiatry***. 2009 Nov;14(11):1004-16.

Is the ornithine transcarbamylase gene a genetic determinant of Alzheimer's disease?

Hansmannel F, Lendon C, Pasquier F, Dumont J, Hannequin D, Chapuis J, Laumet G, Ayral AM, Galimberti D, Scarpini E, Campion D, Amouyel P, Lambert JC. ***Neurosci Lett***. 2009 Jan 2;449(1):76-80.

Association study of the *CFH* Y402H polymorphism with Alzheimer's disease.
Le Fur I, Laumet G, Richard F, Fievet N, Berr C, Rouaud O, Delcourt C, Amouyel P, Lambert JC. ***Neurol Aging***. 2010 Jan;31(1):165-6

Communications orales :

Rôle d'ADAM30 dans le processus physiopathologique de la maladie d'Alzheimer.
Laumet G, Ayral A-M, Hot D, Hansmanel F, Chapuis J, Huot L, Checler F, Lemoine Y, Buee L, Pinet F, Amouyel P, Lambert J-C. **Journée André Verbert**, Septembre 2009, Lille.

Caractérisation d'ADAM30 comme régulatrice du métabolisme de l'APP via l'activation du lysosome
Laumet G, Letronne F, Demiautte F, Ayral A-M, Collin M, Hot D, Hansmannel F, Mounier A, Huot L, Hauw J-J, Berr C, Checler F, Lemoine Y, Buée L, Mann D, Amouyel P, Lambert J-C. **DN2M : Dementia Neurological Mental Disorders**, 5 Novembre 2010, Lille.

Communication écrite :

Association study of the ADAM12 and SH3PXD2A (SH3MD1) genes with the risk of developping Alzheimer's disease.
Laumet G, Petitprez V**,** Helbecque N, Ayral A-M, Hansmanel F, Chapuis J, Hannequin D, Pasquier F, Scarpini E, Galimberti D, Lendon C, Campion D, Amouyel P, Lambert J-C. **ICAD Vienna 2009**.

ABREVIATIONS …….....12

ETAT DES CONNAISSANCES…….....14

1.Généralités…….....15

2. Prévalence et incidence de la MA ……...…15

2.1. Estimations actuelles…….……..…15

2.2. Projection pour les prochaines années…….……...17

2.3. Durée de vie…….……...18

3. Aspects Cliniques de la maladie d'Alzheimer……..…..19

3.1. Troubles de la mémoire…….……19

3.2. Altérations des autres fonctions cognitives ……..……..19

3.3. Evolution clinique…….……..20

4. Diagnostic de maladie d'Alzheimer…….……21

4.1. Définition des critères de diagnostic ..……..…….……..21

4.2. Evaluation neuropsychologique……..21

4.3. Des nouveaux outils de diagnostic ?…….……..22

5. Difficultés des familles……..…24

6. Caractéristique neuropathologique de la MA……..……..25

6.1.1. Vue d'ensemble des lésions de Maladie d'Alzheimer…….……25

6.1.1. Lésions macroscopiques……..25

6.1.2. Lésions microscopiques…….……..25

6.1.2.1. Histoire d'Aloïs Alzheimer et d'Augusta D. ……...…….25

6.1.2.2. Localisation des lésions (ou topographie)…….….…..26

6.1.2.3. Diagnostic neuropathologique de la maladie d'Alzheimer…….…….26

6.1.2.4. Lésions chez les individus non-déments…….…….26

6.2. Dégénérescence neurofibrillaire (DNF)…….……..27

6.2.1. Description des DNF……..……..28

6.2.2. Evolution des DNF…….……28

6.2.3. Biologie des protéines Tau…….……..30

6.2.4. Modifications post-traductionnelles de Tau…….……30

6.3. Plaques séniles……..……..**33**
6.3.1. Description des plaques séniles……..…….**33**
6.3.2. Formation des plaques séniles…….…**34**
6.3.3. Evolution des plaques séniles……..**36**

6.4. Interaction entre les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques séniles…….…**38**

6.5. Autres marqueurs neuropathologiques de la MA ?…….……..**39**
6.5.1. Perte neuronale……...……..**39**
6.5.2. Perte synaptique……...……**39**
6.5.3. Angiopathie amyloïde cérébrale……..……**40**
6.5.4. Inflammation……..……..**41**
6.5.5. Corps de Lewy……**41**

7. Facteurs protecteurs et facteurs de risques de la MA…….……..**43**
7.1. Facteurs environnementaux…….…...**43**
7.1.1. Facteurs cardiovasculaires……..**43**
7.1.2. Environnement socio-psychologique……..**44**
7.2. Facteurs génétiques ……**45**
7.2.1. Identification de formes à transmission autosomique dominante……...**45**
7.2.2. Formes sans transmission mendélienne classique dites sporadiques……..**47**
7.2.2.1. Méthodologie de recherche des gènes de susceptibilité……..**47**
7.2.2.2. Gène de l'*APOE*……..**48**
7.2.2.3. Autres gènes proposés...……...……**49**
7.2.2.4. Nouveaux gènes identifiés par étude GWA……...**49**

8. De la génétique à une hypothèse physiopathologique……**51**

9. Métabolisme de l'APP……..**54**
9.1 Description…….…..**54**
9.1.1. Précurseur du Peptide Amyloïde…….……**55**
9.1.2. Enzymes clivant l'APP : les sécrétases…….……..**56**
9.1.2.1. α-secretase…….……..**56**
9.1.2.2. β-sécrétase…….…..**57**
9.1.2.3. γ-sécrétase…….……..**59**
9.1.2.4. ε-sécrétase…….……..**62**

9.1.3. Produits issus du métabolisme de l'APP…….…**62**
9.1.3.1. Fragments APP sécrétés …….**62**
9.1.3.2. Fragment C-terminaux de l'APP…….……**63**
9.1.3.3. Domaine Intracellulaire de l'APP…….……..**63**
9.1.3.4. Fragment C-terminal de l'APP de 3kD…….……..**64**
9.1.3.5. Peptides amyloïdes…….…….**65**
9.1.3.5.1. Différents peptides amyloïdes…….……**65**
9.1.3.5.2. Origine des peptides amyloïdes intracellulaires…….…**65**
9.1.3.5.3. Effets pro-apoptotiques des peptides amyloïdes…….....**65**
9.1.3.5.4. Effets des peptides amyloïdes sur le réseau vasculaire…...**67**
9.1.3.5.5. Dégradation des peptides amyloïdes…….……..**67**
9.2 Dynamique et régulation du métabolisme de l'APP…….……...**71**
9.2.1. Synthèse et acheminement de l'APP à la surface cellulaire……...**71**
9.2.2. Entrée de l'APP dans son métabolisme……..**72**
9.2.3. Dégradation de l'APP par le lysosome……...**73**

10. Discussion sur l'hypothèse de la cascade amyloïde……..……**76**
10.1. Critiques de l'hypothèse de la cascade amyloïde……**76**
10.2. Autres hypothèses physiopathologiques……...**77**
10.3. Implications physiopathologique des gènes identifiés dans l'étude des formes sporadiques……**79**
10.3.1. Lien entre l'ApoE et la cascade amyloïde……**79**
10.3.2. Implications physiopathologiques des gènes identifiés par études GWA…....**81**

11. Projet de thèse……**84**
11.1. Réplications des études d'associations génétiques…….……..**84**
11.2. Approfondir la compréhension du métabolisme de l'APP…….……..**84**

12. Métalloprotéases…….……**85**
12.1. Description…….……...**85**
12.1.1. MMP…….……**85**
12.1.2. MT-MMP……..……**85**
12.1.3. ADAM……..……**85**
12.1.4. ADAMTS……..……...**86**
12.2. Implications des métalloprotéases dans le fonctionnement cérébral et la MA...……..**87**
12.2.1. Implications des métalloprotéases dans le métabolisme de l'APP…...……**87**

12.2.2. Implications des métalloprotéases dans le développement et le fonctionnement cérébral……..…….**87**

DEMARCHE ET RESULTATS……..**90**

Partie I : Réplications des études d'associations génétiques…….**91**

1. Etudes d'associations des gènes *ADAM12* et *SH3PXD2A* sur le risque de développer la MA..**91**

2. Etude de l'association entre le polymorphisme Y402H du gène *CFH* et la MA……...……**102**

3. Analyse systématique des « gènes candidats » de la MA par étude GWA dans des populations française……...……**107**

4. Discussion sur les études de réplications d'associations génétiques……...……**111**

Partie II : Projet métalloprotéase……...……**114**

1. Implication d'ADAM30 dans la régulation du métabolisme de l'APP…….…….**114**

2. Discussion sur le rôle d'ADAM30 dans la régulation du métabolisme de l'APP……..…**116**

3. Perspectives…….**154**

3.1. Impact de la sur-expression d'ADAM30 sur le métabolisme de l'APP dans des cultures de neurones primaires…….**154**

3.2. Importance de la partie C-terminale de l'APP pour l'action d'ADAM30……**154**

3.3. Recherche et caractérisation du (des) substrat(s) d'ADAM30…….**155**

3.3.1. Interaction entre ADAM30 et APP……...**155**

3.3.2. Recherche du (des) substrat(s) d'ADAM30 par criblage systématique……**156**

DISCUSSION GENERALE……..…….**159**

ANNEXES…….……..**163**

REFERENCES……**166**

LISTES DE ABREVIATIONS UTILISEES :

ADAS-COG : « Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognition »
AAC : Angiopathie amyloïde cérébrale
Aβ : β-amyloïde
ACE :Enzyme de conversion de l'angiotensine
AChR :Récepteur à l'acétylcholine
ADAM : Métalloprotéase avec domaine desintégrine
ADAMTS : ADAM avec motif de type thrombospondine
ADNb : AND branché
ADNc : ADN complémentaire
AG : Appareil de Golgi
AICD : Domaine intracellulaire de l'APP
AMPA-R : Récepteur à l'α-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate
AP : ¨Protéine adaptatrice
Aph : Protéine Déficiente du Pharynx Antérieure
APLP : Protéine semblable à l'APP
Apo : Apolipoprotéine
APP : Précursseur du peptide amyloïde
APPmb : APP membranaire
APP-s : APP sécrété
ARNm : ARN messager
AVC : Accident vasculaire cérébral
BA2L2 : Protéine semblable à BAT2
BACE : Enzyme Clivant l'APP au site β
BAT-2 : Transcrit associé aux HLA-B
FGF : Facteur de Croissance des Fibroblastes
BHE : Barrière hémato-encéphalique
BIN1 : Amphiphysine 2
BRET : Transfert d'Energie Résonance par Biolumunescence
BSA : Sérum d'albumine bovine
Cdk : Kinase dépendante des cyclines
CERAD : « Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease"
CFH : Facteur H du complément
CHS : « Cardiovascular health study »
CLU : Clustérine
CMA : Autophagie régulé par les chaperonnes
CNV : Variation du nombre de copies
COP : Protéine manteaux
CR : Récepteur du complément
CT004 : Protéine non caractérisée
CTS : Cathepsine
DA : Dépôt amyloïde
DAPK : Kinase associée à la mort cellulaire
DMLA : Dégénérescence maculaire lié à l'âge
DNF : dégénérescence neurofibrillaire
DSM : « Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders »
DTM : Domaine trans-membranaire
ECE : Enzyme de Conversion de l'Endothéline
EF1A1 : Facteur d'élongation 1 α
EGF : Facteur de croissance épidermique
Eurodem : « European Community Concerted Action on the Epidemiology and Prevention of Dementia »
EEA : Antigène des endosomes précoces
FETUA ou AHSG : α-2-HS-glycoprotéine
FISH : Protéine avec cinq domaine SH3
FMF : Formes monogéniques familiale
FPRL : Récepteur aux formylpeptides
FUBP2 : « Far upstream element-binding protein »
GAB : Protéine de liaison à GRB2
GDS : « Global Deterioration Scale »
GFP : Protéine fluorescente verte
GGA : « golgi-associated gamma adaptin ear containing ARF binding protein 3 »
GPI : glycosyl-phosphatidylinositol
GRB : Protéine de Liaison aux Récepteurs des Facteurs de Croissance
GRP : Protéine G couplée au Récepteur
GSK : « Glycogène Synthétase Kinase »
GSTO : Glutathione-S-transférase-oméga
GUS : Glucuronidase
GWA : Association sur génome entier
HB-EGF : Facteur de croissance de type EGF qui se lie à l'héparine
HEK : Cellule de rein embryonnaire humaine
HNL1 : Protéine semblable à HN1
holo-APP : forme non-clivée de l'APP
Hsp : Protéine de choc thermique
IDE : Enzyme de dégradation de l'insuline
IGF : Facteur de croissance semblable à l'insuline
IL : Interleukine
IRM : Imagerie par résonance magnétique
J774A1 : lignée de macrophages murins
JNK : Kinase c-Jun N-terminale
KO : « Knock-out » déficience d'un gène
KPI : Domaine inhibiteur de sérine protéase de type Kunitz
KSR : Kinase suppressive de Ras
LAMP : Protéine membranaire associée au lysosome
LCR : Liquide céphalo-rachidien
LDL : Lipoprotéine de base densité
LRP ou LDLR : Récepteur des LDL
LTP : Potentialisation à long terme
MA : maladie d'Alzheimer
MAPT : Protéine Tau associé aux microtubules

MARCKS : Protéine Riche en Alanine, Myristoylée et Substrat de la PKC
MCI : Personnes atteintes de troubles cognitifs légers
MEC : Matrice extracellulaire
MMP : Métalloprotéase de la matrice
MMSE : « Mini mental state evaluation »
MT-MMP : MMP transmembranaire
mTOR : Protéine Mammalienne Cible de la Rapamycine
NEDD : Inhibiteur du développement exprimé par les cellules neurales
NEP : Néprilysine
NGF : Facteur de croissance neuronal
NINCDS-ADRDA : « National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association »
NMDA-R : Récepteur du N-méthyl-D-aspartate
NO : Monoxyde d'azote
NRG1 : Neuréguline
O-GlcNAc : β-O-N-acétylglucosamine
OR : Odds Ratio
pE : Pyroglutamate
Pen2 : Améliorateur de PS
S22A4 : « Solute carrier family 22 member 4 »
SAP : Protéine associée aux synapses
SD : Syndrome de Down
SILAC - COFRADIC : Marquage d'acide-aminés par des isotopes stables en culture cellulaire - « Combined FRActional Diagonal Chromatography »)
SKN-SH-SY5Y : Lignée de cellules de neurobalstome
SNC : Système nerveux central
SNP : Polymorphisme d'un seul nucléotide
SorCS : Récepteur contenant un domaine VSP10 apparenté à la Sortiline
SORL1 : Récepteur apparenté à la Sortiline
SPCD : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences
SynCAM : Molécule d'Adhésion Cellulaire Synaptique
SH3PXD2A : Protéine avec des domains SH3 et PX
TACE : Enzyme d'activation du facteur de nécrose tumorale
Tau : Unité d'Association à la Tubuline
TEP : Tomographie par émission de positrons
TFAM : Facteur de Transcription Mitochondriale
TGN : Réseau transgolgien
THP-1 : Monocytes humains
TIMP : Inhibiteur tissulaire de métalloprotéases
TNF : Facteur de nécrose tumorale
TNK : Tyrosine kinase non-récepteur
TOM34 : Sous-unité du récepteur imoprtation mitochondriale
tPA : Plasmine-Activateur Tissulaire du Plasminogène
uPA : Activateur de type Urokinase du Plasminogène
UTR : Région non traduite
VEGF : Facteur de croissance endothélial vasculaire
VLDL : Lipoprotéine de très basse densité
PGAM1 : Phosphoglycérate mutase 1
PHF : Filaments appariés en hélices
PI3K : Kinase de type PhosphoInositol
PIB : composé de Pittsburgh
PICALM : Protéine d'Assemblage des Clathrines liées au PhosphatIdylinositol
Pin1 : isomérase de type peptidyl-prolyl
PK : Protéine kinase
PP2A : Protéine Phosphatase 2 A
PPAR : Protéines Réceptrices Activatrices de la Prolifération du Peroxysome
PreP : Prolylendopeptidase
PrP : Protéine Prion
PS : Préséniline
PSA4 : Sous-unité α du protéasome
PSEN : Gène de la préséniline
P-Tau : Protéine Tau phosphorylée
Paquid : Quid pour personnes âgées
PAT : Protéines d'interaction avec la Queue cytoplasmique de l'APP
PC : Pro-convertase
RE : Réticulum endoplasmique
RS21 : Protéine ribosomale S21
RTN3 : Protéine réticulon

ETAT DES CONNAISSANCES

ETAT DES CONNAISSANCES

1. Généralités

La notion de démence en médecine revêt une signification spécialisée qui ne doit pas être confondue avec le sens commun. Elle est classiquement définie comme un affaiblissement psychique profond, global et progressif qui altère les fonctions intellectuelles basales et désintègre les conduites sociales. Il existe plusieurs formes de démence qui résultent de processus complexes.

La maladie d'Alzheimer (MA) en est la principale cause (environ 70% des cas) (Helmer et al., 2006). Les autres formes de démences les plus fréquentes sont les démences vasculaires (10%) et les démences mixtes (environ 20%)(Lobo et al., 2000). Dans le but de mieux appréhender les processus menant à la MA pour améliorer la prise en charge des patients, il est nécessaire de bien définir cette pathologie.

En attribuant à la MA le statut de « grande cause nationale » en 2007, le gouvernement en a fait une priorité nationale en terme de santé, de social et de recherche.

2. Prévalence et incidence de la MA

De façon arbitraire ont été définies des formes précoces de la MA (avant 65 ans) et des formes sporadiques tardives (après 65 ans). Les études épidémiologiques menées sur les personnes de moins de 65 ans sont rares. En France, la prévalence de ces cas est estimée à 0,041% et à 0,054% en Angleterre (Campion et al., 1999 ; Harvey et al., 2003). A cet âge, des questions particulières se posent quant au retentissement sur la vie professionnelle et familiale. Les patients sont difficilement intégrés dans les dispositifs médico-sociaux, conçus essentiellement pour une approche gériatrique ou psychiatrique.

La majorité des cas de MA se rencontre après 65 ans. Ce sont ces cas, nombreux, qui constituent un réel problème de santé publique : les données épidémiologiques seront donc présentées uniquement pour ces tranches d'âges.

Dans les paragraphes suivants, les termes prévalence et incidence seront utilisés. La prévalence est la proportion d'une population qui, à un moment donné, est affectée par une pathologie. L'incidence est le nombre de nouveaux cas qui apparaissent dans un intervalle de temps donné, et pour un nombre d'habitants donné.

2.1. Estimations actuelles

Le taux de prévalence des démences chez les sujets de plus de 65 ans est estimé à 6,4% dans les populations européennes (Lobo et al., 2000). En France, les chiffres obtenus dans l'étude Paquid (Personnes Agées QUID) lors du recrutement des sujets en 1988-1989 ont permis d'évaluer la prévalence chez les plus de 75 ans à 7,7% (Letenneur et al., 1993). Dix ans après, le suivi de cette même population a entraîné une révision à la hausse, la plaçant à 17,8% pour les sujets de plus de 75

ans, dont 13,2% pour les hommes et 20,5% pour les femmes (Ramaroson et al., 2003), indiquant que cette prévalence augmente très nettement avec l'âge. L'extrapolation de ces données au recensement de 2004 indique qu'il y aurait en France 766 000 personnes de plus de 75 ans atteintes de démence, plus des deux tiers étant des femmes (618 000) ou/et des sujets de plus de 85 ans (394 000) (Tableau 1). En extrapolant les données italiennes pour les 65-74 ans à la population française, le nombre total de personnes touchées par la démence atteindrait plus de 860 000, tous âges confondus.

	Maladie d'Alzheimer		**Démence vasculaire**	
Age (ans)	**H (%)**	**F (%)**	**H (%)**	**F (%)**
65-69	0,6	0,7	0,5	0,8
70-74	1,5	2,3	1,9	2,4
75-79	1,8	4,3	2,4	3,6
80-84	6,3	8,4	0,1	0,6
85-89	8,8	14,2	0,9	2,3
>90	17,6	23,6	3,5	5,8

Tableau 1: Estimation de la prévalence chez les personnes atteintes de démence en 2004 en France métropolitaine. F = Femmes et H = Hommes.

Il existe assez peu de publications sur l'incidence et comme pour les données de prévalence, les estimations sont très variables d'une étude à l'autre. Pour chaque tranche d'âge, une estimation du taux d'incidence a pu être établie à partir de l'analyse combinée de huit études européennes menées dans sept pays (Danemark, Espagne, Finlande, France, Grande-Bretagne, Suède, Pays-Bas). Le taux d'incidence moyen augmenterait fortement de 2/1000 personnes/année entre 65 et 69 ans à 70/1000 personnes/années après 90 ans (Fratiglioni et al., 2000). Les estimations les plus récentes ont été publiées en 2003 pour la France, en 2004 pour les Etats-Unis et en 2005 pour l'Italie (Tableau 2). Le suivi à 13 ans de l'étude Paquid avait permis d'évaluer que le nombre de nouveaux cas annuels de démences à 186 586 en France. Cependant, une nouvelle analyse a été réalisée en tenant compte des différents biais rencontrés dans les études de cohorte pour l'estimation de l'incidence. En appliquant ces données d'incidence à la population française de 2004, le nombre de nouveaux cas annuels de démences serait plutôt de 225 263 (Helmer et al., 2006).

	Europe (Eurodem)		France (Paquid)		Italie		Etats-Unis (CHS)	
Age (ans)	**H (%)**	**F (%)**	**H (%)**	**F (%)**	**H (%)**	**F (%)**	**H (%)**	**F (%)**
<75	-	-	-	-	-	-	13,7	10,4
65-69	2,4	2,5	3,4	1,8	8,7	8,5	-	-
70-74	6,4	4,7	6,6	4,8	25,6	21,3	-	-
75-79	13,7	17,5	19,1	18,5	26,2	60,7	26,7	36,2
80-84	27,6	34,1	26,5	36,3	40,3	65,7	58,4	57,0
85-89	38,8	53,8	37,3	53,0	-	-	-	-
>90	40,1	81,7	57,0	106,7	-	-	-	-
>85	-	-	-	-	83,0	138,3	84,3	108,2

Tableau 2: Incidence de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés en fonction de l'âge et du sexe (sur 10 années de suivi). F = Femmes et H = Hommes.

2.2. Projection pour les prochaines années

Des projections sur le nombre de personnes atteintes de démences dans les prochaines années peuvent être réalisées en partant des projections de populations fournies par l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques). Quels que soient les scénarios démographiques (scénario central, scénario de fécondité haute et scénario de fécondité basse), il est prédit une augmentation de la proportion des personnes âgées. Ainsi, la proportion des plus de 65 ans dans la population générale devrait passer de 16,5% en 2004 à 21% en 2020 et 28% en 2040 suivant le scénario central. Dans l'hypothèse d'une prévalence constante, on peut donc s'attendre à une augmentation du nombre de personnes atteintes de démences (Tableau 3). Le vieillissement de la population aura également pour conséquence une augmentation de l'âge moyen des patients (Tableau 3). En effet, si 73% des déments avaient 80 ans ou plus en 2004, cette proportion devrait augmenter à 79,4% en 2020 et à 83,1% en 2040.

	Hommes		Femmes		Total	
Age (ans)	**2020**	**2040**	**2020**	**2040**	**2020**	**2040**
65-69	13 511	14 215	23 978	24 441	37 489	38 656
70-74	27 972	31 131	57 851	63 997	85 823	95 128
75-79	72 183	119 925	67 480	110 730	139 663	230 655
80-84	88 063	155 024	177 088	289 551	265 151	444 575
85-89	101 356	194 337	254 758	418 838	356 114	613 175
>90	61 785	142 395	330 122	592 034	391 907	734 429
Total >65	364 870	657 027	911 277	1 499 591	1 276 147	2 156 618
Total>75	323 387	611 681	829 448	1 411 153	1 152 835	2 022 834

Tableau 3: Estimation du nombre de personnes atteintes de démence en France métropolitaine en 2020 et en 2040 (dans l'hypothèse d'une prévalence constante de la démence).

En conclusion, la MA et les syndromes apparentés concernent aujourd'hui un peu plus de 860 000 personnes en France métropolitaine, avec chaque année plus de 225 000 nouveaux cas ; si les choses n'évoluent pas, près de 1 300 000 personnes devraient être atteintes en 2020. Les dernières analyses internationales donnent une estimation à 24,3 millions de déments dans le monde (Ferri et al., 2005) et suivant les projections actuelles, le nombre de cas pourrait atteindre 80 millions en 2040.

Au vu de ces prévisions, une meilleure caractérisation de cette maladie demeure absolument nécessaire d'un point de vue épidémiologique en définissant les facteurs de risque et d'un point de vue biologique et étiologique afin de permettre la mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques.

2.3. Durée de vie

La MA ne provoque pas qu'une perte des capacités cognitives, des conduites sociales et de l'autonomie, mais elle diminue aussi drastiquement l'espérance de vie des personnes atteintes. L'espérance de vie après diagnostic est estimée de 5 à 10 ans en centre spécialisé. Cependant, dans une étude canadienne en population générale, celle-ci est seulement évaluée à 3,5 ans (Wolfson et al., 2001). La durée de vie des patients est évidement très hétérogène suivant l'âge de diagnostic et l'état d'avancement de la pathologie. Une méta-analyse du suivi Paquid et des données publiées aux Etats-Unis a permis de réaliser une estimation (Tableau 4)(Helmer et al., 2001 ; Larson et al., 2004). L'espérance de vie diminue, bien sûr, à mesure que l'âge de diagnostic augmente. Cependant pour les femmes atteintes, elle serait systématiquement réduite de moitié par rapport à des femmes non démentes. L'espérance de vie est de même particulièrement amoindrie pour les hommes diagnostiqués entre 70 et 80 ans. Quant à l'évolution de cette espérance de vie, en raison des modifications de diagnostic (voir paragraphe 4.) et la considération apportée à cette maladie depuis 2007, indiquer la survie des personnes atteintes de MA à l'avenir est actuellement impossible.

	Maladie d'Alzheimer		**Non déments**	
Age (ans)	**H**	**F**	**H**	**F**
70	4,4	8,0	13,2	16,9
80	3,6	5,3	8,1	9,9
90	2,7	2,1	5,2	5,8

Tableau 4: Estimation de l'espérance de vie selon l'âge de diagnostic des sujets en population générale**.** F = Femmes et H = Hommes.

3. Aspects cliniques de la maladie d'Alzheimer

3.1. Troubles de la mémoire

La maladie d'Alzheimer débute habituellement par des troubles de la mémoire, les premiers symptômes consistant en des pertes de souvenirs récents (amnésie) qui se manifestent initialement par des distractions mineures qui s'accentuent avec la progression de la maladie, tandis que les souvenirs plus anciens sont relativement préservés. Certains patients remarquent que leur mémoire fonctionne moins bien qu'autrefois et consultent leur médecin. Chez d'autres patients, l'entourage plus que le patient lui-même remarque ces difficultés de mémoire. Les symptômes liés à la mémoire (plainte mnésique) ne sont cependant pas spécifiques de la maladie d'Alzheimer ou d'autres démences, et peuvent être rencontrés dans diverses conditions : dépression, anxiété, surmenage, consommation de médicaments psychotropes...

Actuellement, les neuropsychologues considèrent la mémoire comme un ensemble fonctionnel comprenant une mémoire à court terme, assimilée grossièrement à la mémoire de travail, et une mémoire à long terme constituée de trois ensembles : (i) la mémoire épisodique qui concerne les événements précis, leurs relations spatiales et temporelles, (ii) la mémoire sémantique qui se rapporte aux connaissances générales organisées en catégorie (objets, faits, règles, concepts, propositions) et (iii) la mémoire procédurale qui est associée aux fonctions exécutives. La mémoire « fonctionnerait » par l'enchaînement des processus d'encodage, de stockage et de restitution d'une information.

Dans la MA, les perturbations se traduisent par des performances déficitaires dans ces trois procédés. La mémoire épisodique et la mémoire de travail sont les premières altérées et ce de façon relativement spécifique (Eustache et al., 2006). La mémoire sémantique est aussi touchée très rapidement alors qu'elle résiste bien aux effets de l'âge, ce qui fait de son atteinte un argument en faveur d'une maladie démentielle (Perry et al., 2000). La mémoire procédurale semble, elle, être plus longtemps préservée.

3.2. Altérations des autres fonctions cognitives

Les fonctions cognitives, autres que la mémoire, c'est à dire les grandes fonctions de l'esprit (langage, perception, raisonnement, décision, mouvement...), sont également altérées au cours de la pathologie. Sont observés des troubles du langage, de la compréhension, une difficulté à trouver les mots qui peuvent évoluer jusqu'à l'aphasie globale où tous les aspects du langage sont touchés. Une apraxie, incapacité à effectuer un mouvement ou une série de mouvements sur consigne, est fréquemment associée à ce tableau clinique. Des troubles des fonctions exécutives tels que la planification, l'anticipation, l'organisation, le raisonnement... sont également observés.

La pathologie semblerait affecter en priorité les systèmes de mémoire et les systèmes cognitifs les plus élaborés. En revanche, les systèmes de plus bas niveau, mettant en jeu des processus automatiques, semblent plus résistants, tout du moins, aux premiers stades de la pathologie.

3.3. Evolution clinique

L'évolution de la MA est relativement stéréotypée et suit la progression neuropathologique (voir paragraphe 6.2.2.). Elle est suivie d'un point de vue clinique par le déclin des fonctions cognitives et l'évolution de la dépendance. Ces deux paramètres peuvent être modulés par le statut familial, la qualité de la prise en charge et les pathologies associées.

Le test du MMSE (Mini Mental State Examination) est le plus couramment utilisé pour évaluer les fonctions cognitives ; il s'échelonne de 1 à 30, 30 décrivant des fonctions cognitives intactes. Un individu ayant obtenu un score inférieur à 25 est, en général, considéré comme potentiellement dément. La progression des symptômes distingue trois stades : une MA légère, modérée et sévère. Le stade de MA légère (25>MMSE>19) est défini par des oublis fréquents, une perte de la mémoire épisodique, une répétition des questions, une apathie, une dépression, une perte des fonctions instrumentales et une anosmie (trouble de l'odorat). Le stade de MA modérée (19>MMSE>10) est quant à lui suivi d'une progression des déficits cognitifs, une aphasie, une perte des fonctions exécutives, une perturbation des activités de la vie quotidienne élémentaire et de multiples symptômes psychologiques et comportementaux des démences (SPCD). Enfin le stade de MA sévère (MMSE<10), en plus des éléments précédemment décrits, s'accompagne d'une altération du sommeil et d'une multiplication des SPCD entraînant une dépendance totale du patient.

Cependant, la vitesse et l'évolution de la maladie sont variables d'un individu à l'autre rendant difficile tout pronostic précis. Ainsi l'espérance de vie varie en moyenne (hommes et femmes confondus) de 2 à 8 ans selon l'âge du patient au moment du diagnostic (Brookmeyer et al., 2002)(Tableau 4).

4. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer

En raison de l'hétérogénéité des symptômes et des autres types de démences, le diagnostic clinique de la MA ne peut être établi avec certitude du vivant du patient.

En consultation, le diagnostic de la MA est fondé sur des critères de présomption reposant sur des observations cliniques, para-cliniques et sur l'exclusion de toutes autres formes de pathologie. Ainsi, seul un examen anatomo-pathologique du cerveau (neuropathologie) après le décès permettra de poser le diagnostic avec certitude.

Ceci pose un certain nombre de problèmes quant à la réalisation des études épidémiologiques et des essais thérapeutiques.

4.1. Définition des critères de diagnostic

Les critères du DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, version IV) définissent trois notions permettant de retenir le diagnostic de MA : (i) une démence, diagnostiquée par un examen neuropsychologique, avec une perte sévère des capacités intellectuelles, une altération de la mémoire accompagnée d'une perturbation des fonctions cognitives supérieures ou d'une altération de la personnalité, (ii) un début insidieux avec aggravation progressive, (iii) l'exclusion de toutes autres causes de démence. Parallèlement aux critères du DSM-IV, les critères du NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) (McKhann et al., 1984) peuvent être utilisés, ceux-ci étant plus détaillés et sélectifs. Les critères du NINCDS-ADRDA définissent une MA probable par la présence (i) d'un syndrome démentiel également diagnostiqué par une évaluation neuropsychologique, (ii) d'un déficit d'au moins deux fonctions cognitives, (iii) d'une altération progressive de la mémoire et des autres fonctions cognitives, (iv) d'une absence de troubles de la conscience, (v) d'une survenue entre 40 et 90 ans et (vi) en l'absence de désordres systématiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant être à l'origine de ces symptômes. En fonction de ces différents critères, la MA est définie alors comme possible ou probable.

4.2. Evaluation neuropsychologique

A ce jour, excepté dans certains centres d'excellence, seul un examen neuropsychologique est réalisé pour diagnostiquer une MA. Outre le MMSE (Folstein et al., 1975), cette évaluation repose sur plusieurs autres tests psychométriques standardisés tels que l'échelle de Blessed (Blessed et al., 1968), le GDS (Global Deterioration Scale) (Reisberg et al., 1982) et l'ADAS-COG (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognition) (Rosen et al., 1984). Cependant, le MMSE demeure le test le plus utilisé car il permet une évaluation rapide des fonctions cognitives et il est nécessaire au diagnostic d'un syndrome démentiel selon les critères du NINCDS-ADRDA. Plusieurs biais sont susceptibles de modifier le résultat de ces tests. Pour leur interprétation, il faut tenir compte du niveau socioculturel, de l'âge des patients et de certaines affections qui peuvent provoquer une diminution temporaire des

fonctions cognitives. Dans les formes légères et modérées, les patients ayant déjà subi un test mémoire peuvent s'entraîner avant une nouvelle évaluation, donnant parfois une apparente stabilisation, voire une amélioration des fonctions cognitives.

Ainsi, le diagnostic ne peut être établi qu'à la suite d'un suivi du patient qui permettra d'évaluer l'évolution de ses fonctions cognitives et ainsi de préciser le diagnostic étiologique d'une démence. La comparaison entre le diagnostic porté en fin d'évolution de la maladie et le diagnostic neuropathologique indique un taux d'erreur de 10% environ (Mok et al., 2004). Les erreurs de diagnostic portent essentiellement sur d'autres types de démences. Il s'agit donc pour les cliniciens d'établir un diagnostic différentiel afin d'exclure toutes formes de démence autres que la MA.

La MA demeure peu diagnostiquée en France, seul un malade sur deux serait diagnostiqué. Les malades jeunes et les plus âgés sont les principaux concernés par cette déficience. A cela s'ajoute que les patients le sont, la plupart du temps, à un stade démentiel avancé. Améliorer le diagnostic d'un point de vue qualitatif et quantitatif est un enjeu capital pour optimiser la prise en charge médicale et sociale des patients, améliorer l'évaluation des essais cliniques et permetter d'alléger la charge des familles.

4.3. De nouveaux outils de diagnostic ?

Ces dernières années, de nouveaux critères de diagnostic ont été proposés permettant d'établir un diagnostic avant même l'apparition de la démence (Dubois et al., 2007 ; Dubois et al., 2009). Ces critères s'appuient sur la combinaison d'observations résultant des connaissances les plus récentes sur la maladie.

Ainsi, de nouveaux tests de mémoire plus spécifiques sont capables de déceler des troubles mnésiques ayant pour origine une atteinte de l'hippocampe (Dubois et al., 2007 ; Dubois et al., 2009). Les techniques d'imagerie cérébrale comme l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) ou le TEP (Tomographie par Emission de Positrons) peuvent respectivement mettre en évidence une atrophie de l'hippocampe (Colliot et al., 2008) et un déficit du métabolisme glucidique cérébral qui permet selon une méta-analyse regroupant 9 études, de discriminer les patients atteints de MA de sujets témoins (Patwardhan et al., 2004). L'imagerie en TEP permet aussi la visualisation de différents composés se liant aux peptides amyloïdes (Aβ), permettant du vivant du patient d'estimer la charge amyloïde de son cerveau. Parmi ces molécules le PIB (le composé B de Pittsburgh) est celui qui a connu le plus de succès (Mathis et al., 2003) (Figure 1). La plupart des études ont montré que les patients Alzheimer étaient PIB positif par rapport à des individus contrôles ou atteints d'autres démences (Klunk et al., 2004 ; Pike et al., 2007 ; Rowe et al., 2007).

Le dosage de bio-marqueurs spécifiques tels que la protéine Tau totale (Tau), la protéine Tau-phosphorylée (P-Tau) et le peptide amyloïde 1-42 (Aβ1-42), dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) peut aussi évoquer la pathologie (Blennow et al., 2010 ; Okonkwo et al., 2010). Ces résultats ont pu être confirmés par une étude multicentrique prospective (Mattsson et al., 2009). En plus de ces trois

bio-marqueurs qui semblent faire consensus, le dosage d'autres protéines dans le LCR a été proposé pour diagnostiquer la pathologie. Ainsi, il a été mis en évidence la présence de l'enzyme Ornithine Trans-Carbamylase spécifiquement dans le LCR de patients déments (Bensemain et al., 2009) ; l'équipe de Wiltfang a, quant à elle, découvert une augmentation significative de la partie sécrétée du précurseur du peptide amyloïde (APPs) dans le LCR des malades par rapport aux individus contrôles, cette augmentation des APPs concordant avec le résultat des dosages de Tau, P-Tau et Aβ1-42 préalablement effectués (Lewczuk et al., 2010).

Afin de s'affranchir des effets secondaires occasionnés par la ponction lombaire (prélèvement du LCR), d'autres études se sont penchées sur le dosage de bio-marqueurs plasmatiques tels que les cytokines ou autres molécules pro-inflammatoires (Ray et al., 2007). Très récemment, plusieurs études prospectives ont montré une association entre le ratio Aβ1-42/Aβ1-40 plasmatique et le risque de développer une démence (van Oijen et al., 2006 ; Lambert et al., 2009 ; Graff-Radford et al., 2007). Cependant, ces résultats sont très discutés.

Bien que l'utilisation de ces nouveaux outils de diagnostic ne soit pas généralisée et encore trop souvent restreinte à des services spécialisés, ils constituent un espoir important dans l'amélioration du diagnostic de la MA.

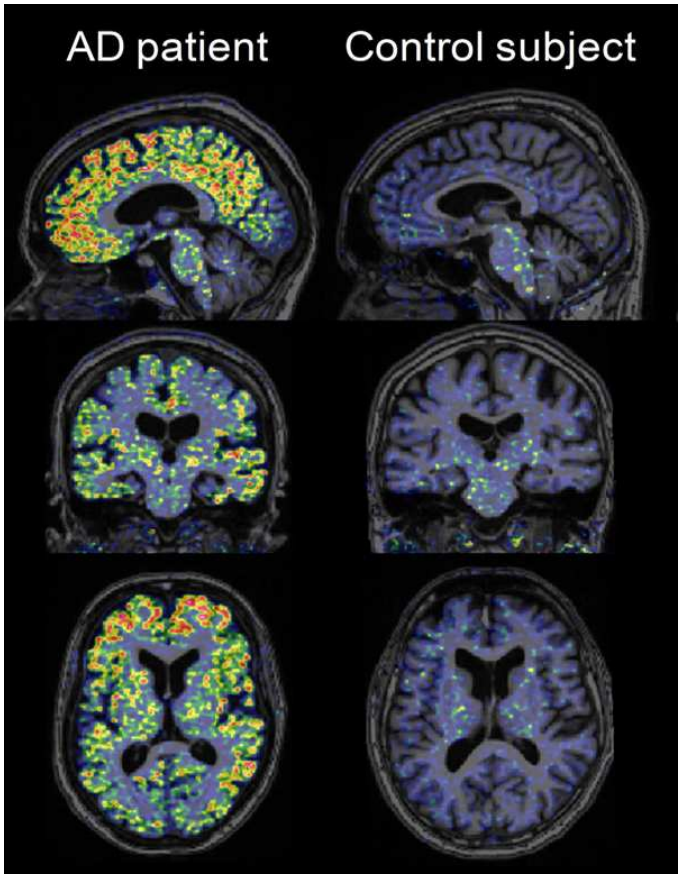


Figure 1 : Exemple d'un cerveau témoin PIB négatif et d'un cerveau provenant d'un patient atteint de MA PIB positif en TEP. Les zones bleues et violettes marquent une faible déposition de peptides Aβ alors que les zones rouges et jaunes marquent des dépôts de peptides Aβ importants (www.alzforum.org).

5. Difficultés des familles

Lorsqu'on fait de la recherche en laboratoire sur la maladie d'Alzheimer (comme pour d'autres pathologies), il est important de garder à l'esprit la réalité des patients et de leurs proches et les difficultés soulevées au quotidien.

La maladie d'Alzheimer évolue du déclin cognitif à une perte complète d'autonomie au stade avancé, entraînant logiquement une dépendance totale. Les aidants sont de deux types : (i) les professionnels de santé et de l'assistance sociale et (ii) les aidants informels, rôle joué le plus souvent par la famille. Même s'il existe des institutions spécialisées, 60 % des malades dont un tiers sont atteints de formes sévères de la pathologie vivent à domicile. La plupart du temps, il n'y a qu'un seul accompagnant par malade, il est le conjoint dans la moitié des cas ou un enfant dans un tiers des cas. Ces soutiens sont eux aussi des personnes d'un certain âge, 62 ans en moyenne et majoritairement des femmes (www.francealzheimer.org). Les aidants doivent faire face à la perte d'identité du malade, à l'oubli des liens et de leurs souvenirs communs. En plus de cela, la qualité de vie de ces assistants est considérablement dégradée : l'isolement est le premier désagrément ressenti (Rodriguez et al., 2003), vient ensuite une diminution de ses activités de loisir et parfois un sentiment de culpabilité peut s'installer. Des ennuis de santé se font aussi ressentir : une dépression est observée dans 30% des cas, l'anxiété et des troubles du sommeil sont déclarés pour 80% des aidants et une augmentation de la prise de psychotropes a été observée (Rodriguez et al., 2003). Un affaiblissement global de leur santé est perçu (Doran et al., 2003) allant, parfois, jusqu'à une diminution de leur espérance de vie (Luecken et Lemery, 2004).

Cependant, l'apport des aidants informels (donc très souvent familiaux) est apparu essentiel dans plusieurs études (Zunzunegui et al., 2001). Il permet également de retarder l'entrée en institution. Malheureusement, cet accompagnement n'est pas suffisamment caractérisé et doit faire l'objet de davantage d'études. Il semble important de placer ces proches au centre des programmes d'aide aux personnes dépendantes (aides professionnelles) et de ne pas négliger leurs propres besoins. Par exemple, en leu donnant accès à une formation afin qu'isl vivent mieux leur rôles d'auxiliaires ; c'est une des missions que s'est donnée l'association France Alzheimer (France Alzheimer a développé un plan de formation pour épauler ces aidants informels en améliorant leurs connaissances (de la MA, des aides financières et juridiques existantes, des besoins du malade au quotidien), la communication avec le malade et en accompagnant l'aidant lui-même). Depuis quelques années le statut d'aidant informel est reconnu.

6. Caractéristiques neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer

6.1. Vue d'ensemble des lésions de la maladie d'Alzheimer

6.1.1. Lésions macroscopiques

Comme nous l'avons vu, seul un examen neuropathologique après le décès du patient permet de confirmer la pathologie. D'un point de vue macroscopique, une atrophie cérébrale est observée, principalement au niveau de l'hippocampe, de l'amygdale temporale et du pôle du lobe temporal (Duyckaerts et al., 1985). La perte du volume cortical peut s'accompagner d'une dilatation des ventricules et d'un élargissement des sillons (Figure 2). Cependant, 43% des patients atteints de MA ne présentent pas de dilatation ventriculaire (Hubbard et al., 1981). Au cours du vieillissement normal, il peut apparaître une atrophie cérébrale plus ou moins importante (Rapoport, 1990). Le poids du cerveau diminue lui aussi de façon hétérogène. Au décès, il est observé chez les malades par rapport aux personnes exemptes de maladie neurologique, une diminution du poids des lobes temporal, pariétal et frontal respectivement de 41, 30 et 14% (Najlerahim et Bowen, 1988). L'atrophie du cortex n'est pas restreinte à la substance grise (zone où se situent les corps cellulaires des neurones) ; elle touche aussi la substance blanche (zone où se rencontrent les axones et dendrites des neurones). Ainsi, les altérations macroscopiques du cerveau observées au cours de la MA sont peu spécifiques.

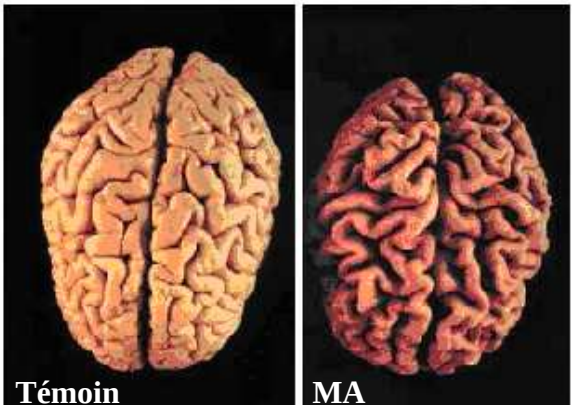


Figure 2 : Atrophie corticale dans la MA.
Vues supérieures de cerveaux provenant d'un témoin et d'un patient atteint de MA chez lequel l'atrophie des circonvolutions cérébrales conduit à l'élargissement des sillons corticaux.

6.1.2. Lésions microscopiques

C'est l'observation des lésions microscopiques qui permet de poser le diagnostic avec certitude.

6.1.2.1. Histoire d'Aloïs Alzheimer et d'Augusta D.

Ces lésions ont été observées en 1907 par le neuropsychiatre allemand Aloïs Alzheimer suite à l'autopsie du cerveau d'une de ses patientes qu'il suivit pendant 4,5 ans, Augusta D. décédée à 51 ans et qui présentait une légère aphasie, des délires, des troubles mnésiques et de l'orientation. La visualisation des lésions avait été réalisée au moyen de techniques de coloration argentique mettant en évidence des structures fibrillaires. Dès lors, la démence va sortir des psychoses, intégrer le champ des affections organiques du cerveau et devenir une maladie neurologique (Alzheimer, 1907 ; Alzheimer et al., 1995). Avec ses collègues, les Dr G. Perusini et F. Nissl, A. Alzheimer publiera 9 autres cas.

D'un point de vue morphologique, il existe deux types de lésions : les plaques séniles extracellulaires et la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) intracellulaire (Figure 3). D'un point de vue biochimique, on distingue les dépôts amyloïdes (DA) et l'accumulation de protéine Tau (Unité d'Association à la Tubuline). Il n'y a pas de superposition exacte entre la morphologie et la biochimie, car si la DNF résulte d'une accumulation intracellulaire de protéine Tau, les plaques séniles comportent les deux protéines.

6.1.2.2. Localisation des lésions (ou topographie)

La topographie des lésions est presque restreinte à la substance grise et est assez hétérogène et différente pour les DNF et les DA. Les DA sont retrouvés principalement dans l'isocortex (Gearing et al., 1997) mais leur répartition semble diffuse et s'étend à l'ensemble du cortex cérébral dans les stades avancés (Arnold et al., 1991). En revanche la localisation des DNF, pour les stades peu avancés, est très précise : les DNF s'accumulent principalement à l'intérieur du corps cellulaire des neurones du cortex entorhinal et de l'hippocampe qui sont deux structures associées à l'apprentissage et à la mémoire épisodique (Spedding et Lestage, 2005). D'après une étude originale, le rappel d'événements récents utiliserait principalement l'hippocampe et les structures associées alors que pour les faits plus anciens, entre 13 et 30 ans, ce serait principalement les cortex frontal, temporal et pariétal qui sont activés (Smith et Squire, 2009).

6.1.2.3. Diagnostic neuropathologique de la maladie d'Alzheimer

L'examen neuropathologique permettant de poser le diagnostic de MA avec certitude est réalisé *post-mortem*. Selon les critères du « National Institue of Aging - Reagan », la présence de nombreuses plaques séniles corticales, comptabilisées selon les critères du CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) doit être observée, ainsi que des DNF dans les régions hippocampiques, dans celle du cortex temporal et dans les aires corticales associatives (Ball et al., 1997 ; Braak et Braak, 1991).

Les DNF et les plaques séniles, prises séparément, ne sont pas spécifiques de la MA, mais c'est leur association ainsi que leurs répartitions topographiques dans le cerveau qui sont caractéristiques de la MA et établissent le diagnostic avec certitude.

6.1.2.4. Lésions chez les individus non-déments

Ces lésions sont retrouvées à l'autopsie chez des sujets ne présentant aucun signe clinique de la maladie (Nelson et al., 2009), parfois avant 40 ans. Une étude systématique sur 2661 cerveaux a permis d'observer que les DNF sont détectées dans le cortex entorhinal chez plus de 40% des 45-50 ans et dans 100% des plus de 80 ans (Braak et Braak, 1997). Cependant, ces chiffres restent discutés, car la plupart des cerveaux provenaient de service de médecine légale ou de personnes ayant séjourné en hospice, où la proportion de déments est plus élevée que dans la population générale à âge

équivalent (Duyckaerts et Hauw, 1997). Les DA atteignent une prévalence identique avec un décalage de quelques décennies (Braak et Braak, 1997 ; Duyckaerts et Hauw, 1997). Comme les DNF, les DA sont retrouvés chez 100% des centenaires (Delaère et al., 1993). Précédemment, dans une étude portant sur 12 centenaires, Hauw et ses collaborateurs ont observé, dans 11 cas sur 12, des DNF et des plaques séniles dans l'hippocampe (Hauw et al., 1986).

Ainsi, les lésions micro ou macroscopiques sont présentes chez les sujets sains considérés comme intellectuellement normaux et augmentent avec l'âge, jusqu'à être présentes dans la quasi-totalité des cerveaux de centenaires. Ceci sous-entend trois questions :

- Comment ces lésions évoluent-elles au cours de la vie et de la pathologie ?
- Sont-elles le signe d'une maladie d'Alzheimer pré-symptomatique ?
  (le patient serait-il devenu dément s'il avait vécu après 120 ans ?)
- Sont-elles le reflet du vieillissement normal du cerveau ?

Ces questions seront discutées après avoir exposé les lésions microscopiques caractéristiques de la MA et leurs interactions.

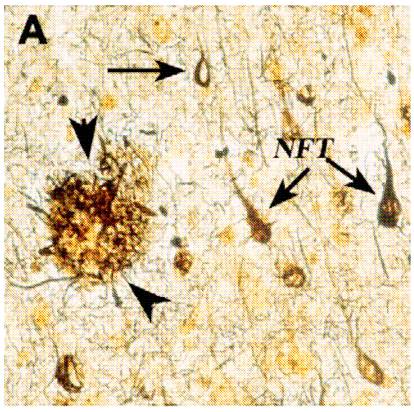


Figure 3 : Mise en évidence des DNF (NFT, flèches) et de la plaque sénile (tête de flèche) par coloration argentique (Nixon, 2007).

6.2. Dégénérescence neurofibrillaire (DNF)

Mises en évidence par Aloïs Alzheimer, par coloration argentique, ces structures sont dites argyrophiles (Figure 4)(Alzheimer, 1907 ; Alzheimer et al., 1995).

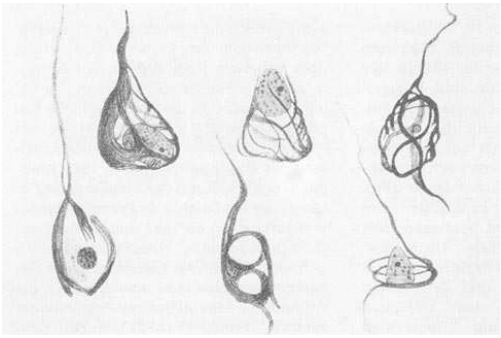


Figure 4 : Dessin d'Aloïs Alzheimer des DNF après coloration argentique.

Contrairement à leur nom, les DNF ne sont pas constituées de neurofilaments, composants physiologiques du cytosquelette de la cellule, mais d'une protéine appelée Tau déjà connue des spécialistes des tubules (Brion et al., 1986 ; Cleveland et al., 1977).

6.2.1. Description des DNF

Les protéines Tau s'accumulent en fibrilles intraneuronales, de façon caractérisée, pour former des paires de filaments appariés en hélices (PHF) (Figure 5). Ces filaments ont un diamètre de 10 nm et un pas d'hélice de 80 nm. Seule la microscopie électronique permet de les visualiser. Les PHF s'accumulent dans les corps cellulaires des neurones ainsi que dans leurs prolongements neuritiques. Cette accumulation de fibrilles pathologiques à l'échelle de la microscopie optique est appelée DNF (Anderton et al., 1982 ; Pollanen et al., 1994 ; Ruben et al., 1995). Autrement dit, les PHF sont l'aspect ultrastructural des DNF. Les DNF sont présentes presque exclusivement dans les neurones de l'isocortex, de l'hippocampe et des noyaux sous-corticaux (German et al., 1987) (quelques DNF ont été décrites dans les oligodendrocytes (Clavaguera et al., 2009)). D'autres composants cellulaires sont retrouvés en quantité mineure dans les PHF, tels que l'Apolipoprotéine E (ApoE) (Namba et al., 1991), l'Ubiquitine (Bancher et al., 1991) et des protéines du cycle cellulaire (Vincent et al., 1997).

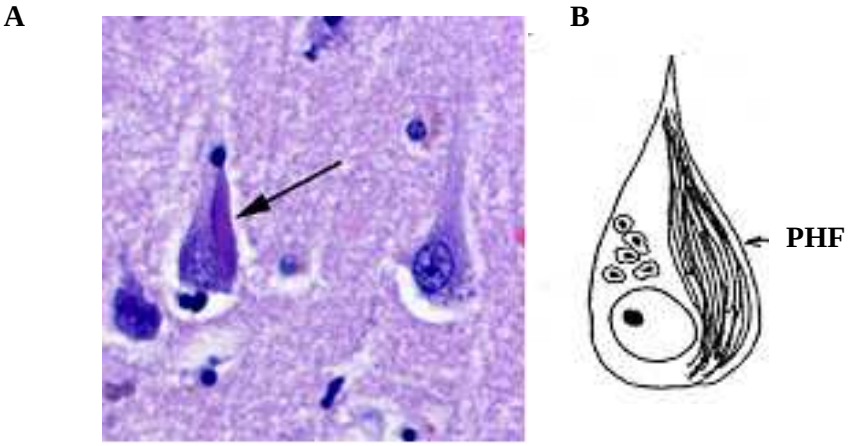


Figure 5 : A. Image de deux neurones, celui de gauche présente des DNF (flèche) contrairement à celui de droite. **B.** Représentation schématique de DNF dans un neurone.

6.2.2. Evolution des DNF

Comme décrit précédemment les DNF sont visibles chez les sujets sains et leurs nombres progressent avec l'âge. Dans le cerveau des malades, la progression des DNF est systématisée, c'est à dire qu'elle progresse toujours selon le même schéma en suivant de façon précise les frontières architectoniques du cortex cérébral. De récents travaux ont démontré, dans des modèles murins, la capacité de transmission intracérébrale de proche en proche de la pathologie tau ; ils proposent ainsi une hypothèse intéressante selon laquelle les protéines Tau agrégées pourraient passer d'un neurone à l'autre et recruter leurs homologues sains pour ensuite participer à leur agrégation (Clavaguera et al., 2009).

L'évolution systématisée des DNF a permis d'élaborer une classification neuropathologique de l'atteinte par la pathologie neurofibrillaire : les stades de Braak. Heiko et Eva Braak décrivent six

stades selon la topographie des DNF. Les stades I et II montrent une atteinte de la région transentorhinale. Les stades III et IV se caractérisent par l'altération plus sévère des régions transentorhinale et entorhinale, la détérioration des régions limbiques (dont l'hippocampe) et une légère atteinte de l'isocortex est observée. Enfin les stades V et VI sont définis par une forte densité des DNF dans l'ensemble de l'isocortex (Figure 6) (Braak et Braak, 1991).

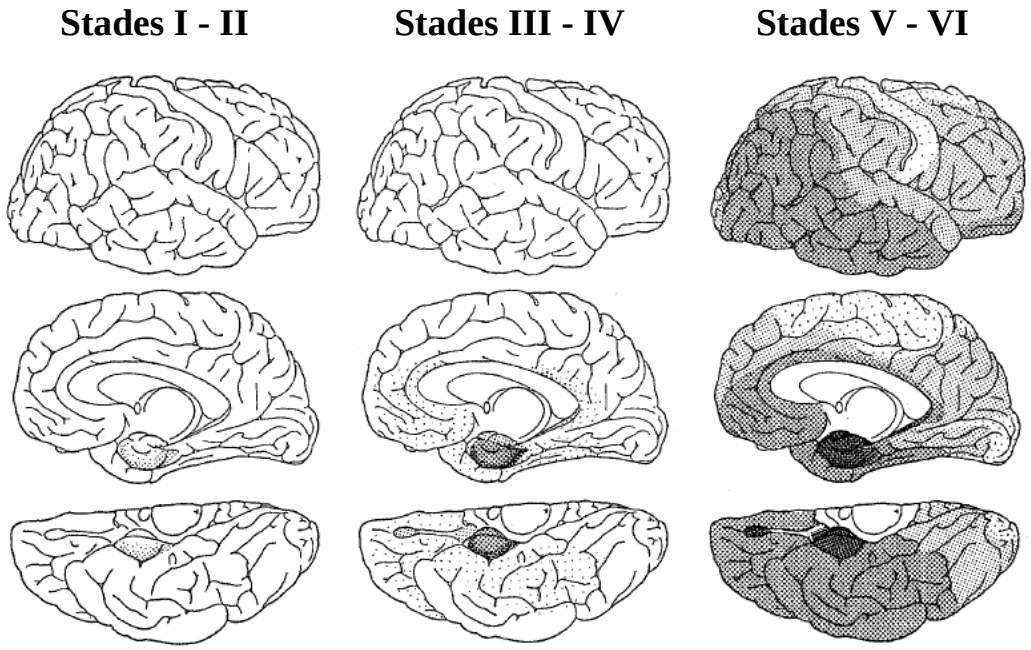


Figure 6 : Distribution schématique des DNF d'après Braak et Braak. L'intensité de coloration est représentative de la densité des DNF.

Dans les deux études de Braak et Braak publiées en 1991 et 1997, plus les stades de Braak sont élevés, plus il y a de déments. Autrement dit, aucune personne aux stades 0, I ou II n'a été diagnostiquée démente. Environ la moitié des personnes aux stades III et IV était démente alors que la totalité des patients aux stades V et VI présentait un syndrome démentiel (Braak et Braak, 1991 ; Braak et Braak 1997). De façon très intéressante, les DNF et autres lésions Tau positives, c'est-à-dire pouvant être marquées par des anticorps anti-Tau, sont principalement (dans les stades I à IV) situées dans les structures cérébrales impliquées dans la mémoire alors qu'elles s'étendent à l'ensemble de l'isocortex aux derniers stades. Ceci est en faveur d'une corrélation entre la topographie des DNF et les symptômes cliniques. Au départ, sont atteintes les structures entorhinale et hippocampique, ce qui peut être mis en parallèle avec les plaintes mnésiques. Puis l'extension des DNF à l'ensemble de l'isocortex peuvent se coupler à la perte de l'ensemble des fonctions cognitives. Cette relation entre topographie des DNF et capacités cognitives a été montrée par un grand nombre d'études (Duyckaerts et al., 1987 ; Delaère et al., 1989 ; Dickson et al., 1995 ; pour revue Nelson et al., 2009). La neuropathologie fibrillaire serait donc un marqueur de sévérité de la MA.

6.2.3. Biologie des protéines Tau

Pour acheminer les protéines et les vésicules du corps cellulaire du neurone vers l'extrémité de son axone (transport antérograde) ou dans le sens inverse (transport rétrograde), les cellules nerveuses utilisent un système dynamique : les microtubules. Les microtubules sont un assemblage de Tubuline agissant comme un rail pour le transport intracellulaire. La protéine Tau, en condition physiologique, est abondamment présente dans les axones et permet la stabilisation de l'assemblage des microtubules (Millecamps et Julien, 2008) (Figure 7).

L'expression de Tau est très finement régulée ; d'un point de vue qualitatif et quantitatif, cette protéine subit un épissage alternatif important et plusieurs modifications post-traductionnelles. Le gène *MAPT* codant pour la protéine Tau comprend 16 exons (Andreadis et al., 1992). L'expression des différentes isoformes varie au cours du développement. Dans le système nerveux central (SNC) adulte, les exons 2, 3 et 10 subissent un épissage alternatif et les exons 4A, 6 et 8 ne sont pas traduits, donnant lieu à 6 isoformes de la protéine Tau (Goedert et al., 1989a ; Goedert et al., 1989b). La présence de l'exon 10 augmente l'interaction avec la tubuline et peut moduler la longueur des extensions neuritiques et la plasticité cérébrale (Buée et al., 2000).

6.2.4. Modifications post-traductionnelles de Tau

L'activité de Tau est régulée par différentes modifications post-traductionnelles.

L'oxydation de Tau faciliterait sa fibrillogenèse en favorisant la création de ponts disulfures. De plus, des expériences ont montré qu'un environnement réducteur inhibe l'agrégation de Tau *in vitro* (Schweers et al., 1995 ; Friedhoff et al., 1998). Cette observation est particulièrement intéressante car les cerveaux de personnes souffrant de MA présentent des marqueurs d'un stress oxydatif important (Su et al., 2008).

La poly-glutamination, contrôlée par la Tissue trans-Glutaminase (TGase), permet la polymérisation et l'agrégation de Tau *in vitro* (Hoffner et Djian, 2005 ; Tucholski et al., 1999). La TGase voit son expression augmenter dans le cerveau de patients atteints de MA par rapport à des individus contrôles et peut être immunomarquée au niveau des PHF (Singer et al., 2002). Ces arguments sont en faveur d'une implication de cette enzyme dans la formation des PHF (Johnson et al., 1997 ; Jeitner et al., 2009).

La O-GlcNAcylation (ajout d'un sucre β-O-N-acétylglucosamine sur un résidu sérine ou thréonine) de Tau est diminuée dans le cerveau des malades par rapport aux sujets sains. La O-GlcNAcylation touche les mêmes sites que la phosphorylation. L'équilibre de ces deux modifications semble particulièrement important pour la régulation de l'activité de Tau (Liu et al., 2004).

La phosphorylation est la modification la plus importante, elle régulerait principalement la stabilité des microtubules. De plus, les PHF sont constitués de protéines Tau hyper- et anormalement

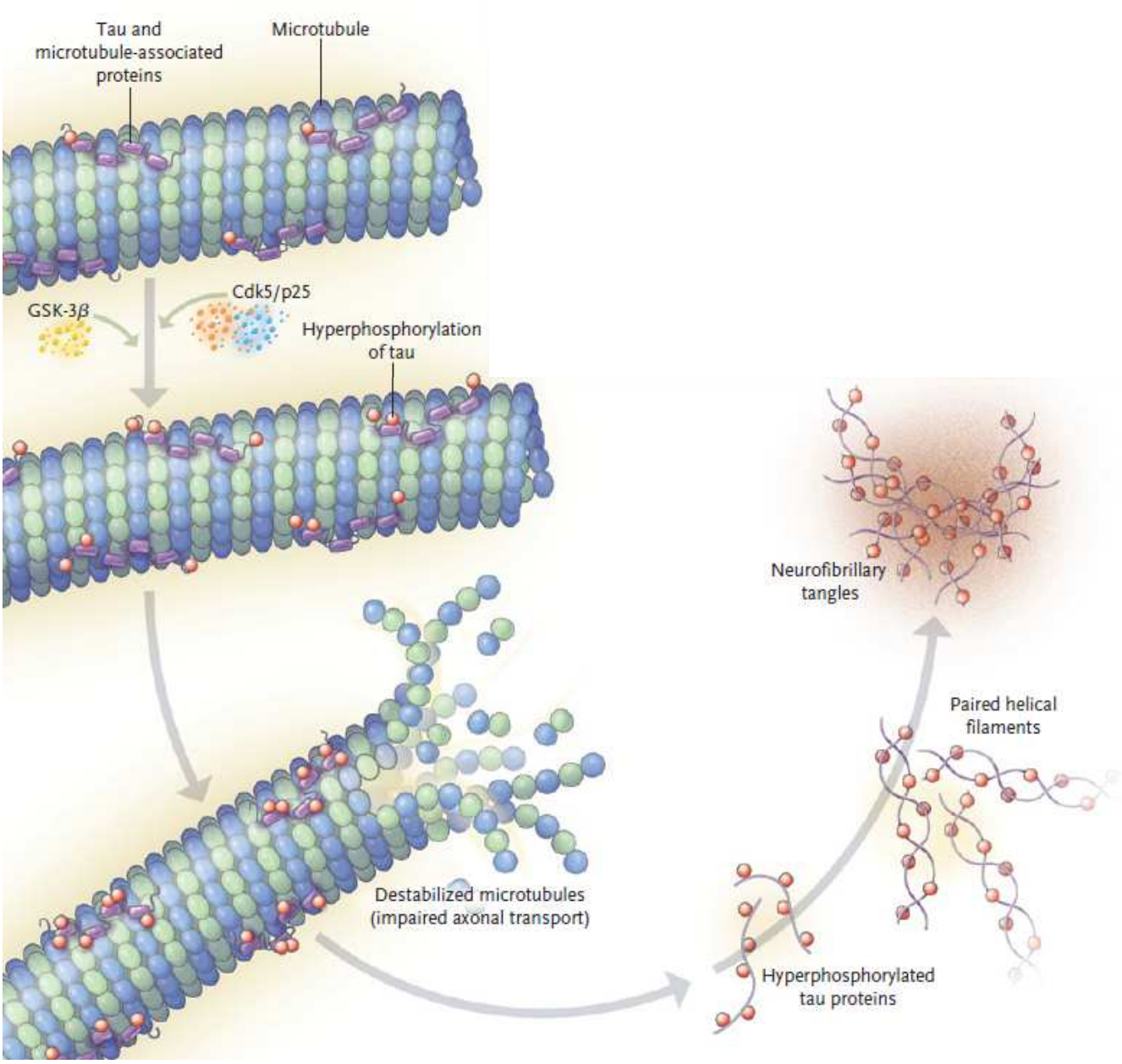


Figure 7 : Biologie des protéines Tau et leur dérégulation dans la MA d'après Quertfurth et LaFerla, 2010

phosphorylées (hyperphosphorylée indique que la protéine Tau est plus phosphorylée que dans son état physiologique, anormalement phosphorylée qu'elle est phosphorylée sur des épitopes non physiologiques). La phosphorylation de Tau faciliterait sa polymérisation (Paudel et al., 1993) (Figure 7). La phosphorylation de Tau résulte d'un équilibre entre les phosphatases (qui enlèvent un groupement phosphate) et les kinases (qui ajoutent un groupement phosphate). La principale

phosphatase semble être la Protéine Phosphatase 2 A (PP2A) dont l'expression et l'activité sont diminuées dans l'hippocampe de patients souffrant de MA (Vogelsberg-Ragaglia et al., 2001 ; Gong et al., 1993). Une isomérase de type peptidyl-prolyl appelée Pin1 faciliterait l'action de PP2A en changeant la conformation de Tau (Lu et al., 1999 ; Lu et Zhou, 2007). Les deux principales kinases phosphorylant Tau sont la « Glycogène Synthétase Kinase 3 β » (GSK3β) et le complexe « Kinase dépendante des cyclines 5 / p25 » (Cdk5/p25)(Ishiguro et al., 1992 ; Takahashi et al., 1991). GSK3β peut phosphoryler Tau en 15 sites, dont la thréonine 231 qui va influencer la liaison aux microtubules et les thréonine 212 et sérine 214 (pThr212/pSer214), ce qui va permettre l'apparition d'un épitope (AT100) uniquement présent sur les protéines Tau pathologiques (Zheng-Fischhofer et al., 1998 ; Hoffman et al., 1997). Dans les modèles d'animaux transgéniques, la sur-expression de GSK3β entraîne une hyperphosphorylation de Tau et des dysfonctions hippocampiques (Engel et al., 2006) Cdk5/p25 est également capable de créer des épitopes de Tau-PHF. Une accumulation de la sous-unité p25 a été rapportée dans les cerveaux des malades (Tsai et al., 2004).

Les différentes modifications post-traductionnelles comme l'oxydation, la poly-glutamination ou la phosphorylation participeraient à l'agrégation de Tau. Le fait que l'accumulation de PHF soit associée à la mort du neurone est un argument en faveur de leur rôle neurotoxique (Nuydens et al., 1995).

La compréhension de la formation des agrégats de Tau conduisant à l'élaboration des PHF, puis des DNF, est encore loin d'être complètement élucidée et représente un axe de recherche central sur la maladie d'Alzheimer. Plus récemment, des chercheurs ont porté leur attention sur les oligomères de Tau (formes pathologiques intermédiaire des agrégats) et ont découvert que ces oligomères sont également neurotoxiques et que leur concentration est en rapport avec les capacités cognitives chez le rongeur (Khlistunova et al., 2006 ; Santacruz et al., 2005). Ces résultats ont été appuyés par les travaux d'Andorfer et ses collaborateurs qui ont observés dans un modèle murin sur-exprimant la protéine Tau humaine mutée (P310L, mutation responsable de certain type de démence fronto-temporale), une mort neuronale indépendante des DNF (Andorfer et al., 2005). Il est intéressant de noter que les quantités de Tau totale et de Tau phosphorylée (voir paragraphe 4.3.) mesurées dans le LCR sont associées aux capacités cognitives des patients (Wallin et al., 2006).

6.3. Plaques séniles

Outre les DNF, les autres lésions identifiées par Aloïs Alzheimer et caractéristiques de la MA sont les plaques séniles (Figure 8). Les plaques séniles ne doivent pas être confondues avec les dépôts amyloïdes et réduites à de simples accumulations de peptides amyloïdes. Ces plaques sont, en leur centre, constituées de DA mais sont entourées par une couronne de prolongements nerveux argyrophiles (Braak et al., 1989).

6.3.1. Description des plaques séniles

Les plaques séniles sont observées pour la première fois en 1892 par les Docteurs Blocq et Marinesco. En 1898, le Dr Redlich les associera à la démence sénile. Puis lors de l'autopsie du cerveau d'Augusta D., Aloïs Alzheimer met en évidence leur co-existence avec les DNF (Alzheimer, 1907 ; Alzheimer et al., 1995). Les plaques séniles sont colorées par le Rouge Congo (qui marque les protéines en structures β-plissées). En microscopie, elles dédoublent la lumière polarisée (Biréfringence). Ces deux propriétés ont défini les plaques séniles comme « amyloïdes » (pour revue Perl, 2010). Cette structure, fortement insoluble, a longtemps résisté aux techniques de caractérisation des biochimistes. En 1984, George Glenner et Cain Wong à l'aide d'une solution d'acide formique ont dissous cet assemblage amyloïde et l'ont caractérisé par une technique de chromatographie liquide. Le cœur des plaques, Rouge Congo positif, est constitué d'un agrégat d'un seul type de peptide d'un poids moléculaire de 4 kDa (Glenner et Wong, 1984). Ce peptide est alors appelé peptide amyloïde ou peptide Aβ. Kang et ses collaborateurs découvrent trois ans plus tard que le peptide amyloïde dérive d'une protéine transmembranaire appelée Précurseur du Peptide Amyloïde (APP) (Kang et al., 1987). Il existe différentes formes de peptides amyloïdes classées suivant leurs extrémités N- et C-terminales (Aβ1-40, Aβ1-42, Aβx-40, Aβx-42…voir paragraphe 9.1.3.5.1.).

Les plaques séniles présentent donc un noyau composé des peptides Aβ, congophile, sphérique et bien limité (aussi appelé dépôt focal), entouré d'une couronne de prolongements nerveux (pour la plupart axonaux) contenant des protéines Tau-PHF (Braak et al., 1989). D'autres éléments minoritaires constituent également les plaques séniles. Ces différents constituants peuvent être classés en plusieurs catégories (Tableau 5).

Classe	Constituant	Citation
Métabolisme des lipides	ApoE, Cholestérol, récepteurs lipidiques (VLDL-R et LRP) Clusterin (ApoJ)	Uchihara et al., 1995 ; Dickson et al., 1997 ; Mori et al., 2001 ; Arelin et al., 2002 ; Calero et al., 2000 ; Choi-Miura et al., 1992
Enzymes lysosomales	CTSD et CTSB	Cataldo et al., 1990
Réaction immunitaire	protéines du complément cytockines (IL1-β, TNFα...) microglie, astrocytes	Rogers et al., 1992 ; Arends et al., 2000 ; Dickson et al., 1993 ; Arelin et al., 2002
Protéases, Métalloprotéases et leurs inhibiteurs	MMP3, MMP9, NEP ADAM10, ADAM17, TIMP α-1-antichymotrypsin α-2-macroglobuline	Yoshiyama et al., 2000 ; Backstrom et al., 1996 ; Sato et al., 1991 ; Bernstein et al., 2003 ; Skovronsky et al., 2001 ; Peress et al., 1995 ; Abraham et al., 1988 ; Abraham et al., 1990 ; Kovacs, 2000
Composant de la MEC	heparan, chondroitine keratine	Snow et al., 1988 ; Kalaria et al., 1992 ; De Witt et al., 1993
Autres	Ubiquitine, Super Oxyde Dismutase, acétylcholinestérase, Hsp70, Hsp20, etc....	He et al., 1993 ; Furuta et al., 1995 ; Kalaria et al., 1992 ; Carson et al., 1991 ; Wilhelmus et al., 2007

Abréviations : VLDL : Récepteur des lipoprotéines de très basse densité, LRP : Protéine réceptrice des LDL, CTSD et CTSB : Cathepsine D et B, IL : Interleukine, TNF : Facteur de nécrose tumorale, TIMP : inhibiteur tissulaire de métalloprotéase, MMP : métalloprotéase de la matrice, NEP : Néprilysine, ADAM : Métalloprotéase avec domaine desintégrine, MEC : matrice extracellulaire, Hsp : Protéine de choc thermique.

Tableau 5 : Constituants secondaires (sans les peptides amyloïdes) des plaques séniles (pour revue Atwood et al., 2002).

6.3.2. Formation des plaques séniles

Des analyses plus précises par spectrométrie de masse ont montré que le cœur de la plaque n'est composé que de peptides amyloïdes (Soderberg et al., 2006). Les neuropathologistes observent des DA de deux types : les dépôts « focaux » et « diffus ». Les dépôts focaux constituent le centre des plaques séniles. Les dépôts diffus ne sont pas colorables au Rouge Congo et donc non-amyloïdes (Tagliavini et al., 1988). Ils sont moins denses et moins délimités que les dépôts focaux. Leur fréquence, importante chez les personnes âgées intellectuellement saines (Delaère et al., 1990), laisse penser qu'ils constituent un stade pré-amyloïde et qu'ils évolueraient ensuite vers la formation d'un

dépôt focal puis d'une plaque sénile. Mais plusieurs études contredisent cette hypothèse, notamment parce que certaines régions cérébrales comme le striatum ou le cervelet peuvent être riches en dépôts diffus mais ne présentent jamais de dépôts focaux (Brilliant et al., 1997 ; Joachim et al., 1989). De plus, le noyau des dépôts diffus est constitué majoritairement de peptides de la forme Aβx-42 alors que le noyau des dépôts focaux est principalement composé de peptides Aβx-40 (Iwatsubo et al., 1994).

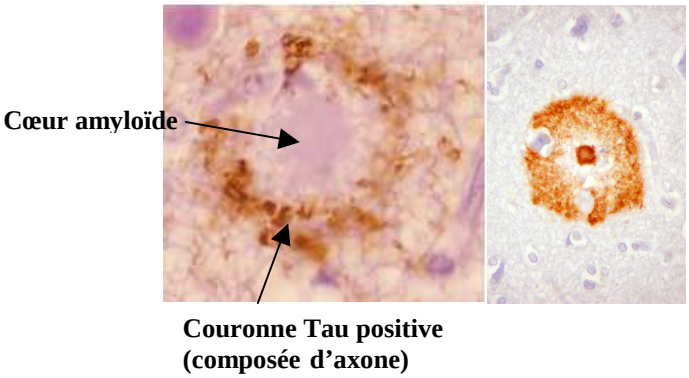


Figure 8 : (à gauche) Photo d'une plaque sénile immunomarquée par un anticorps anti-Tau. (à droite) Dépôt amyloïde immunomarqué par un anticorps anti-Aβ. Le centre est amyloïde, Rouge Congo positif, entouré d'un halo clair non-amyloïde. Un noyau d'astrocyte est observé dans le DA.

Les peptides amyloïdes sont sécrétés dans le milieu extracellulaire sous forme de monomères solubles (voir paragraphe 9.1.3.5.). Ces peptides Aβ solubles vont acquérir une conformation β-plissée (ou en feuillets β) puis s'agréger pour former d'abord des oligomères (assemblage de 12 molécules du peptide Aβx-42 formant un complexe de 56 kDa (Lesné et al., 2006)) et ensuite des fibrilles amyloïdes jusqu'à la formation de plaques séniles (Finder et Glockshuber, 2007).

La manière dont ces peptides Aβ solubles aboutissent à la formation de plaques est, depuis de nombreuses années, l'une des interrogations majeures portant sur l'étiologie de la MA. En 2009, une étude innovante a pour la première fois réussi à créer des plaques amyloïdes *in vitro* (les auteurs utilisent le terme de plaque amyloïde et non plaque sénile car elle ne présente pas de couronne nerveuse). Les auteurs ont cultivé différents types cellulaires (HEK293, SH-SY5Y, Hep-2, J774A1 et THP-1) en présence du peptide Aβ1-40 dissous dans le milieu de culture et ont pu observer que les peptides Aβ sont d'abord internalisés par les cellules, puis s'accumulent à l'intérieur des cellules dans les endosomes puis dans les corps multivésiculaires et ensuite dans l'ensemble des compartiments cellulaires. Ceci aboutissant à la mort de la cellule qui déverse ensuite son contenu intracellulaire dans l'espace extracellulaire (Friedrich et al., 2010). Cette hypothèse semble soutenue par la présence de protéines intracellulaires dans les plaques comme des enzymes lysosomales ou des protéines chaperonnes (voir Tableau 5)(Les auteurs précisent que cette mort cellulaire n'est pas à mettre en

parallèle avec la mort neuronale massive observée dans le cerveau des patients). La nécessité de cellules vivantes à la formation des plaques est suspectée depuis plusieurs années (Gellermann et al., 2006). Précédemment, des études d'échantillons de cerveaux de patients atteints de MA ont permis de découvrir l'implication de différents types cellulaires dans la biogenèse des plaques : neurones (Pappolla et al., 1991), astrocytes (Nagele et al., 2004), cellules microgliales (Wegiel et al., 1990), cellules musculaires lisses et monocytes (Wisniewski et al., 1992). De manière très intéressante, les cellules ayant les meilleures capacités de phago/endocytose (les monocytes humains THP-1 et murins J774A1) seraient les cellules qui produisent le plus de plaques amyloïdes. Ceci relance le débat sur le rôle des cellules immunitaires présentes aux abords des plaques séniles. En effet, il est généralement admis que leur action de phagocytose est associée à une tentative d'élimination des peptides Aβ et particulièrement ceux sous formes fibrillaires, mais cette nouvelle découverte renforce une hypothèse antérieure selon laquelle ces cellules immunitaires seraient indispensables à la transformation amyloïde des peptides Aβ (Frackowiak et al., 1992).

Comme pour les DNF, la formation des plaques séniles est un processus nécessitant sans doute plusieurs années. Une production trop importante de peptides Aβ par les neurones ou une élimination trop faible de ces peptides par les cellules gliales et immunitaires conduiraient à leur accumulation intra- et extracellulaire aboutissant à la formation des plaques. Plusieurs facteurs peuvent moduler cette agrégation tels que les ions métalliques lourds ou les glycosaminoglycanes (Gervais et al., 2007). Ces deux facteurs favorisant l'agrégation des peptides amyloïdes sont d'ailleurs des cibles thérapeutiques (Raman et al., 2005 ; Ibach et al., 2005 ; Gervais et al., 2001 ; Gervais et al., 2007). Pareillement à la propagation de la pathologie Tau, l'inoculation d'extraits de cerveaux provenant de patients atteints de MA (ou de souris sur-exprimant une protéine APP humaine mutée), contenant des peptides Aβ agrégés, entraîne l'induction d'une pathologie amyloïde et la formation de dépôts dans le cerveau des souris (Eisele et al., 2009). Les peptides amyloïdes agrégés seraient ainsi capables de recruter et de favoriser l'agrégation de leurs homologues solubles.

6.3.3. Evolution des plaques séniles

Contrairement aux DNF, la distribution des DA présente une grande variabilité interindividuelle et la caractérisation de plusieurs stades est plus difficile (Braak et Braak, 1991). Néanmoins, en fonction de la quantité et de la topographie des DA, trois stades A, B et C ont été décrits. Au stade A, les DA sont de faibles densités et essentiellement retrouvés dans les portions basales des lobes frontal, temporal et occipital. Au stade B, la pathologie amyloïde s'étend à l'ensemble des aires associatives de l'isocortex. Au stade C, les DA sont présents dans l'ensemble des aires de l'isocortex (Braak et Braak, 1991) (Figure 9).

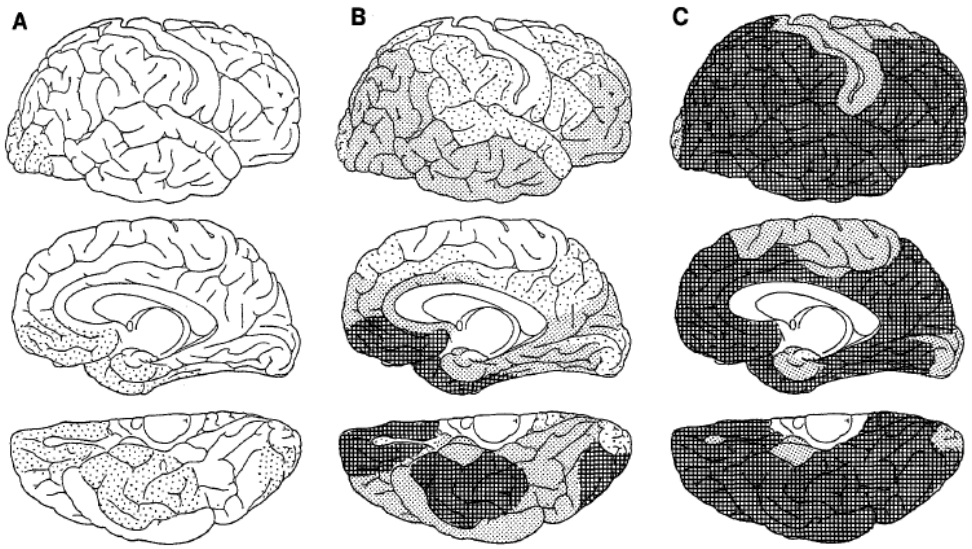


Figure 9 : Distribution topographique des DA aux stades A, B et C d'après Braak et Braak. L'intensité de coloration est représentative de la densité des DA.

L'hippocampe et le cortex entorhinal, structures cérébrales essentielles pour la mémoire épisodique, sont très peu touchés par les DA. Il n'y a pas de corrélation évidente entre les DA et les DNF. Cependant, tous les individus décrits par Braak et Braak aux stades V et VI (DNF) arborent un stade C de DA (Braak et Braak, 1991).

Dans plusieurs études, les dépôts diffus ne semblent pas être associés aux atteintes cognitives (Katzman et al., 1988 ; Morris et al., 1996). En 1966, une première étude avait montré une association entre la topographie des plaques séniles et les fonctions cognitives (Roth et al., 1966). Malgré quelques réplications (Cummings et al., 1996a ; Cummings et al., 1996b) ces résultats n'ont pas fait consensus (Wilcock et Esiri, 1982 ; Dickson et al., 1995 ; Hardy et Selkoe, 2002). L'association entre la pathologie amyloïde et les symptômes cliniques est très controversée et a donné lieu à des résultats hétérogènes (Nelson et al., 2009). Cinq niveaux de biais expliquent en partie cette hétérogénéité :

- les différentes techniques de mise en évidence de la pathologie Aβ (coloration argentique, Rouge Congo, Thioflavine ou immunomarquage)
- les différents « éléments amyloïdes » pris en compte (plaques séniles, DA diffus ou focaux, Aβ total)
- les différentes aires anatomiques étudiées
- l'évaluation du déclin cognitif
- les populations étudiées (suivi de cohorte, étude cas-témoin, sélection des sujets).

Récemment dans une étude longitudinale, des chercheurs ont pu mettre en évidence une corrélation entre la perte mnésique et les DA, grâce à l'utilisation de l'imagerie et du PIB (marqueur des dépôts de peptides Aβ fibrillaires) (Resnick et al., 2010). De plus, de nombreux travaux, effectués

post-mortem, ont montré une relation entre les concentrations de peptides Aβ solubles ou sous formes oligomériques (existant au début de l'agrégation mais pas encore fibrillaire), invisibles en immunohistochimie, et les capacités cognitives (Naslund et al., 2000 ; Lue et al., 1999 ; Tomic et al., 2009).

En conclusion, la compréhension de la formation et de la pathogénicité des plaques séniles a fait l'objet d'abondantes études. Les dernières avancées ont permis de montrer que la formation des plaques séniles est un processus dynamique et vivant, qui nécessite sans doute, chez l'homme, plusieurs décennies. Cependant, l'association entre les DA et les déficits cognitifs n'a pas encore fait consensus dans la communauté scientifique.

6.4. Interaction entre les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques séniles

L'interaction entre ces deux lésions semble être une clé de la compréhension de l'étiologie de la MA. Comme précédemment décrite, la topographie et la chronologie d'apparition des lésions est différente ; les DNF, dans l'archéocortex, précèdent les plaques séniles, dans l'isocortex, de plusieurs décennies et ces lésions ne sont pas toujours co-existantes (Braak et Braak, 1997 ; Duyckaerts et Hauw, 1997). Dans sa publication de 1991, Braak illustre cette difficulté à associer les lésions puisqu'il décrit un individu au stade IV pour les DNF et seulement au stade A pour les DA et un autre individu non-dément au stade III avec une charge amyloïde au stade C (Braak et Braak, 1991).

Dans l'étude de la compréhension de cette interaction, les modèles animaux ont permis d'élucider plusieurs questions mais aussi d'en poser de nouvelles. Ainsi, les souris sur-exprimant une protéine APP humaine mutée (mutation retrouvée dans les formes familiales voir paragraphe 7.2.1.) développent des DA extracellulaires et parfois intracellulaires selon les modèles, mais la pathologie Tau n'a jamais pu être reproduite. De même, les souris sur-exprimant une protéine Tau humaine mutée (mutation retrouvée dans certaines formes familiales de démence fronto-temporale avec syndrome parkinsonien) présentent des DNF mais pas de DA. L'observation de DNF et de plaques séniles, comparable à celles observées chez l'humain, nécessite la sur-expression à la fois de deux transgènes *APP* et *Tau* (pour revue Langui et al., 2007). L'interaction entre ces lésions reste donc mal comprise, et à première vue ces lésions apparaissent indépendantes. Les modèles murins n'ont peut-être pas la « machinerie moléculaire » nécessaire permettant d'établir le lien entre les deux lésions. Une étude récente basée sur l'analyse transcriptomique du tissu cérébral (provenant de patients, d'individus témoins et de différents modèles murins) a supposé que des différences dans l'expression coordonnée de certains gènes pourraient expliquer que la souris ne possède pas la même susceptibilité que l'espèce humaine (Miller et al., 2010).

Cependant, quelques investigations ont pu montrer que l'apparition de DNF chez des souris sur-exprimant Tau mutée est favorisée par l'augmentation de la concentration en peptides amyloïdes de la forme Aβ1-42, par injection intracérébrale ou par la sur-expression du gène d'un *APP* humain muté (Gotz et al., 2001 ; Lewis et al., 2001). L'élévation de la concentration en Aβ1-42 potentialiserait

la formation des DNF. Inversement, la sous-expression de Tau, chez des souris transgéniques sur-exprimant l'APP humaine mutée, réduit les déficits comportementaux. Ceci suggère que les deux composantes de la MA, les pathologies tau et Aβ, ont chacune une action délétère sur les capacités cognitives mais leur association synergique aggraverait la pathologie (Roberson et al., 2007).

Une étude menée par Delacourte et ses collaborateurs sur 130 personnes (la moitié atteinte de MA sévère, l'autre non-démente) conforte cette hypothèse en observant qu'une altération biochimique des peptides amyloïdes, particulièrement l'agrégation des peptides Aβx-42, précède et accélère la formation des DNF (Delacourte et al., 2002).

En conclusion, l'interaction entre ces deux lésions reste difficile à étudier et par conséquent encore très floue.

6.5. Autres marqueurs neuropathologiques de la MA ?

En plus des DNF et des plaques séniles, d'autres lésions microscopiques sont observées à l'autopsie des cerveaux provenant de patients atteints de MA. Ces lésions sont importantes pour la physiopathologie de la maladie mais sont moins spécifiques ou très difficiles à évaluer en tant que marqueurs diagnostics.

6.5.1. Perte neuronale

La MA est une maladie neurodégénérative, c'est-à-dire une maladie associée à la dégénérescence des neurones et donc à leur mort. La perte neuronale est difficile à quantifier. Par contre, il est possible de compter les « fantômes » de DNF, résultat de la mort d'un neurone très chargé en DNF. Après disparition du noyau, du cytoplasme et de la membrane plasmique, seule reste l'accumulation de protéine Tau pathologique insoluble et non éliminée par l'organisme. D'ailleurs dans les régions hippocampique et entorhinale, la somme « fantômes de DNF plus neurones vivants » correspondrait globalement au nombre total de neurones chez un sujet non-dément (Cras et al., 1995).

La mort neuronale est un phénomène également existant dans les cerveaux provenant de personnes âgées cognitivement saines (Dekaban, 1978). Mais cette perte pourrait être compensée par une augmentation de la plasticité neuronale. En effet, une augmentation de l'arborisation dendritique est observée chez les sujets âgés non-déments dans les structures hippocampiques (Buell et Coleman, 1979), alors que la plasticité neuronale diminue dans la MA (Koudinov et al., 2009). Cette information est particulièrement intéressante car les structures cérébrales présentant la plus « grande plasticité » sont celles impliquées dans la mémoire (Spedding et Lestage, 2005).

Les études menées par Grignon et ses collaborateurs ont montré que la perte neuronale n'est pas liée au déclin cognitif et qu'elle intervient tardivement lorsque les symptômes sont déjà constatés. Ceci suggère qu'elle ne soit qu'une conséquence, et non une cause, de la pathologie. En revanche, la perte neuronale est statistiquement corrélée à la densité des DNF, supposant que ces derniers pourraient en être responsables (Grignon et al., 1998) (Figure 10).

D'autre part, la corrélation entre les DA et la mort neuronale n'a, pour l'instant, pas été clairement établie (Irizarry et al., 1997 ; Kawasumi et al., 2002 ; Salehi et al., 1998) (Figure 10) mais des travaux ont récemment permis la mise en évidence de la neurotoxicité, particulièrement sur les neurones cholinergiques, des DA composés de peptides Aβ fibrillaires contrairement aux plaques diffuses composées d'oligomères insolubles de peptides Aβ non-fibrillaires (Shah et al., 2010).

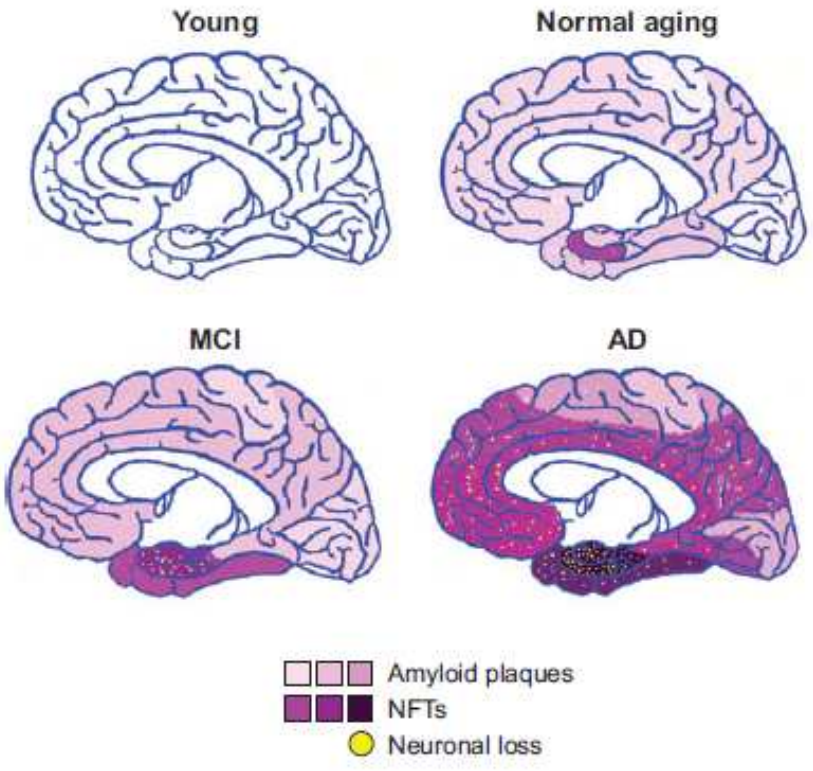


Figure 10 : Progression des DNF, des DA et de la perte neuronale dans des cerveaux : de personnes jeune, âgé, atteint de troubles cognitifs légers et de MA (Yankner et al., 2008).

6.5.2. Perte synaptique

En plus de la perte neuronale, des études se sont intéressées de manière plus précise à la perte synaptique qui est évaluée par microscopie ou par immunomarquage de la synaptophysine, une protéine spécifique des vésicules pré-synaptiques. Chez les sujets atteints de MA, une perte de 30 à 45% des boutons présynaptiques a été estimée par rapport à des individus non-déments (Masliah et al., 1989 ; Masliah et al., 1993). En plus de la réduction du nombre de synapses, une altération de l'arborisation nerveuse caractérisée par l'apparition de neurites (axones et dendrites) dystrophiques est également observée (Geddes et al., 1985). La diminution de la densité synaptique serait la lésion la mieux corrélée à la diminution des capacités intellectuelles chez les personnes souffrant de MA (Dekosky et Scheff, 1990 ; Terry et al., 1991), au point que Denis Selkoe affirme que la MA est une maladie du « dysfonctionnement synaptique » (Selkoe, 2002). La diminution des neurotransmetteurs et

l'altération des systèmes cholinergique et glutamatergique ont aussi été observées et mises en parallèle avec le déclin cognitif (Bartus et al., 1982 ; Lleo et al., 2006 ; Bell et al., 2007).

6.5.3. Angiopathie amyloïde cérébrale

Une pathologie vasculaire cérébrale est observée chez 60 à 90 % des patients atteints de MA (Kalaria, 2000) et plus précisement une angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) dans 80% des cas (Castellani et al., 2004). Cette lésion n'est pas spécifique de la MA et est retrouvée chez les personnes âgées non-démentes (Revesz et al., 2002). L'AAC est congophile et résulte d'une accumulation des peptides Aβx-40 dans la paroi des vaisseaux sanguins du cortex cérébral, particulièrement dans les petits vaisseaux et les artérioles de la substance grise. La sévérité de cette lésion est associée à une augmentation du risque d'hémorragie cérébrale, d'ischémie et à une hypoperfusion cérébrale (Perl, 2010 ; Thal et al., 2008). Ces données peuvent être mises en lien avec les facteurs de risque cardiovasculaire de la MA (voir paragraphe 7.1.1.). Même si les conséquences de l'AAC contribuent au déclin cognitif (Cadavid et al., 2000), la corrélation directe entre la sévérité de l'AAC et les facultés cognitives n'a pas encore été établie (Castellani et al., 2004).

6.5.4. Inflammation

Une activation microgliale et astrocytaire est observée dans les cerveaux autopsiés provenant de patients atteints de MA et particulièrement près des plaques séniles (Wyss-Coray et Mucke, 2002). Des inclusions d'éosinophiles et de monocytes sont également observées dans l'hippocampe (Perl, 2010 ; Simard et al., 2006). De plus, une augmentation des cytokines pro-inflammatoires est constatée dans le LCR (voir paragraphe 4.3.). Ces arguments sont en faveur d'une composante inflammatoire importante dans la physiopathologie de la MA. De façon cohérente, plusieurs données indiqueraient que les plaques séniles possèderaient des propriétés immunogènes et que les peptides Aβ fibrillaires activeraient le complément (Querfurth et LaFerla, 2010 ; McGeer et al., 2001).

6.5.5. Corps de Lewy

De manière moins fréquente, dans environ 50% des cas de MA est observé à l'autopsie la présence de corps de Lewy (agrégation anormale de protéine dans les neurones). Ces corps de Lewy sont constitués principalement par l'agrégation d'une protéine appelée α-synucléine et sont des marqueurs neuropathologiques de la démence à corps de Lewy. Il est intéressant de noter que les corps de Lewy sont retrouvés chez les patients souffrant de MA qui présentent l'atteinte cognitive la plus sévère (Raghavan et al., 1993 ; Hansen et al., 1990 ; Hansen et al., 1991 ; Kraybill et al., 2005).

Des travaux récents ont rapporté que des souris transgéniques sur-exprimant les gènes codant pour les protéines humaines Tau, APP et α-synucléine mutées développent des DNF, des DA et des corps de Lewy. Les auteurs de ces travaux ont remarqué que la détérioration des fonctions cognitives est plus rapide chez ces souris en comparaison avec des souris sur-exprimant uniquement Tau, APP ou

α-synucléine ou bien Tau et APP. Ils en concluent que ces trois lésions potentialisent mutuellement leurs effets sur la détérioration des fonctions cognitives (Clinton et al., 2010).

En conclusion, de nombreuses lésions sont observées à l'examen neuropathologique d'une personne atteinte de MA. Elles présentent une variabilité interindividuelle importante, sont séparément peu spécifiques et leurs interactions et leurs rôles dans la physiopathologie sont difficiles à déterminer. Ces lésions sont retrouvées dans un très grand nombre de cas non-déments et leur prévalence augmente avec l'âge.

7. Facteurs protecteurs et facteurs de risque de la MA

Les facteurs susceptibles d'influencer l'étiologie de la MA sont activement recherchés. La MA est une maladie multifactorielle résultant d'une somme de facteurs environnementaux et/ou génétiques et de leurs interactions. Par des études de comparaison de l'incidence de la MA entre jumeaux dizygote ou monozygote, Gatz et ses collaborateurs ont pu estimer le risque attribuable à des facteurs génétiques entre 60 et 80% (Gatz et al., 2006), bien que plusieurs chercheurs estiment cette composante génétique potentiellement surestimée (Pedersen, 2010).

7.1. Facteurs environnementaux

Un certain nombre de facteurs environnementaux sont capables d'influencer le risque de développer la pathologie, l'âge d'apparition et d'en moduler l'évolution. L'âge avancé comme vu précédemment est le premier facteur de risque de la MA. Le sexe féminin semble aussi être un facteur de risque. Hormis quelques études (Pfeffer et al., 1987 ; Hebert et al., 2001), la majorité des études observe une prévalence de la démence plus élevée chez les femmes et ceci dans différentes populations (Zhou et al., 2006 ; Letenneur et al., 1999 ; Graves et al., 1996 ; Corso et al., 1992 ; Bachman et al., 1992). Ni le niveau d'éducation légèrement plus bas des femmes de plus de 65 ans par rapport aux hommes du même âge, ni la différence d'espérance de vie ne semblent pouvoir expliquer cette différence. Les autres facteurs environnementaux pouvant influencer le risque, l'âge d'apparition ou l'évolution de la pathologie se classent en deux grandes catégories : les facteurs cardiovasculaires et les facteurs socio-psychologiques. De plus, une récente étude a également mis en évidence que l'exposition aux pesticides augmenterait le risque de développer une MA (Hayden et al., 2010). L'exposition aux pesticides a déjà été identifiée comme facteur de risque pour la maladie de Parkinson (Hatcher et al., 2008).

7.1.1. Facteurs cardiovasculaires

Comme il s'agit d'une pathologie qui survient à un âge avancé, il paraît nécessaire de s'intéresser aux facteurs modulant le risque sur la vie entière (Fratiglioni et al., 2004). Plusieurs études ont depuis confirmé cette hypothèse (Whalley et al., 2006 ; Brayne et al., 2007 ; Hachinski et al., 2008 ; Sabia et al., 2010 ; Sabia et al., 2009). Actuellement les études ciblent principalement les facteurs de risque en milieu de vie, la période entre 40 et 65 ans.

Plusieurs facteurs de risque vasculaire pourraient être des facteurs de risque de démence et notamment de maladie d'Alzheimer : l'hypertension artérielle (Skoog et al., 1996 ; Launer et al., 2000 ; Kivipelto et al., 2001), le diabète (Ott et al., 1996 ; Knopman et al., 2001 ; Xu et al., 2004 ; Boyle et al., 2001), l'hypercholestérolémie (Kivipelto et al., 2001), le tabagisme (particulièrement si les études sponsorisées par l'industrie du tabac sont exclues) (Graves et al., 1991 ; Ott et al., 1998 ; Garcia et al., 2010), l'alcoolisme chronique (Graves et al., 1991), le surpoids (Gustafon et al., 2003), les accidents vasculaires cérébraux (AVC) (Tatemichi et al., 1994 ; Henon et al., 2001 ; Desmond et

al., 2002 ; Altieri et al., 2004), la fibrillation auriculaire (Ott et al., 1997), l'athérosclérose (Hofman et al., 1997)…

Des études d'observation ont montré que les patients hypertendus traités semblaient avoir moins de risque de démence que les hypertendus non-traités (Launer et al., 2000 ; Guo et al., 1999 ; Tzourio et al., 1999 ; 20, in't Veld et al., 2001), de même que les patients hypercholestérolémiques traités semblaient avoir moins de risque de démence que les hypercholestérolémiques non traités (Jick et al., 2000). Cependant, seul le traitement de l'hypertension a confirmé une efficacité sur la prévention de la démence dans des essais thérapeutiques randomisées (études Syst-Eur (Forette et al., 1998 ; Forette et al., 2002) et Progress (Tzourio et al., 2003)).

La vasculopathie, résultant des complications du diabète, favoriserait aussi le développement de la MA. Cependant, une étude par IRM chez des sujets âgés de 60 à 90 ans a montré une association entre l'existence d'un diabète et une atrophie hippocampique, indépendamment de l'atteinte du réseau vasculaire (den Heijer et al., 2003). Il semblerait alors que le diabète puisse avoir un impact sur la démence non seulement en favorisant l'altération du réseau vasculaire mais également, de façon plus spécifique, sur la physiopathologie de la MA. Plusieurs pistes au niveau cellulaire et moléculaire sembleraient concorder entre les deux pathologies (voir paragraphe 10.2.).

Par ailleurs, si les AVC sont un facteur de risque de démence, la démence est en retour un facteur de risque d'AVC (Zhu et al., 2000 ; Helmer et al., 2001).

Le régime méditerranéen connu pour diminuer le risque de maladie cardiovasculaire pourrait également d'après plusieurs méta-analyses diminuer le risque de développer une démence ou une MA (Burgener et al., 2008 ; Peters, 2009).

De même que pour les pathologies cardiovasculaires et le diabète, le manque d'exercice physique pourrait être associé à une augmentation du risque de développer la MA. Récemment, une étude de cohorte sur des jumeaux suédois âgés de 40 à 60 ans a montré un effet protecteur de l'activité physique sur la survenue d'une démence (Andel et al., 2008). De plus, plusieurs études auprès de sujets de 65 ans et plus ont rapporté un effet protecteur d'une pratique sportive régulière sur la survenue d'un déclin cognitif (Yaffe et al., 2001 ; Weuve et al., 2004), en revanche très peu d'études d'intervention ont été réalisées.

L'augmentation des capacités cardiorespiratoires a été associée à une diminution de l'atrophie cérébrale chez les patients atteints de MA. Les capacités cardiorespiratoires sont par ailleurs amoindries chez les patients par rapport aux individus non déments (Burns et al., 2008). De plus, chez les rongeurs l'activité physique a été associée à une augmentation et une préservation des structures hippocampiques et du cortex entorhinal (Stranahan et al., 2007).

7.1.2. Environnement socio-psychologique

Un bas niveau d'éducation (évalué par le nombre d'années d'éducation formelle ou le plus haut niveau d'étude atteint) est souvent associé à un risque majoré de développer la maladie

d'Alzheimer (Sulkava et al., 1985 ; Stern et al., 1994). Une relation dose-effet a même été rapportée dans certaines études, le risque de développer la MA étant d'autant plus élevé que le niveau d'éducation est bas (Ott et al., 1995).

De nombreux travaux ont aussi mis en avant le rôle protecteur de la richesse du réseau social et des activités sociales sur le déclin des fonctions cognitives (Holtzman et al., 2004). Cependant, ces activités restent difficiles à quantifier pour les épidémiologistes. Il semble que la satisfaction liée à ces activités serait aussi importante à prendre en compte.

De même, d'autres études ont mis en évidence que les activités de loisirs comme la lecture, le jardinage, le bricolage, les voyages... soient associées à un risque moindre de MA (Fabrigoule et al., 1995). Un suivi par imagerie chez des sujets âgés sains (moyenne d'âge 71 ans) a mis en évidence une corrélation inverse entre les activités cognitives au cours de la vie et l'atrophie hippocampique (Valenzuela et al., 2008). Par contre, les activités moins stimulantes comme la télévision seraient associées à un risque accru d'altération cognitive (Wang et al., 2006).

Ces différents arguments sont en faveur de l'hypothèse de la « réserve cognitive » qui correspond au potentiel permettant à un individu d'améliorer ses ressources intellectuelles de base par l'apprentissage ou l'entraînement (Baltes et al., 1997). Cette hypothèse neuropsychologique coïncide en neurobiologie avec la plasticité synaptique. Les personnes qui possèdent une réserve cognitive importante seraient capables de retarder l'apparition de la MA (Wilson et al., 2010 ; Dartigues, 2010). Dans les modèles murins de MA, l'augmentation des réserves cognitives (apportée par un environnement enrichi) stimule la neurogenèse dans l'hippocampe (Kempermann, 2008) et diminue les DA (Lazarov et al., 2005).

En résumé, une hygiène de vie alliant une bonne santé cardiovasculaire (alimentation équilibrée, faible consommation d'alcool ou de tabac, activités physiques...) et un bien-être social serait capable de prévenir de la MA (Akbaraly et al., 2009).

7.2. Facteurs génétiques

Comme décrit précédemment, le risque de MA attribuable à des facteurs génétiques est estimée entre 60 et 80%.

7.2.1. Identification de formes à transmission autosomique dominante

Dès 1934, un mode de transmission autosomique dominant de la maladie est mis en évidence dans certaines familles (Lowenberg et Waggoner, 1934). Il faut attendre 1981 pour que Heston et ses collaborateurs rapportent une augmentation de la fréquence des syndromes démentiels chez les proches parents de personnes mortes de MA par rapport à la population générale. Ils noteront aussi une incidence plus forte à développer un Syndrome de Down (SD), résultant le plus souvent d'une Trisomie 21(Heston et al., 1981). Cette dernière observation est particulièrement intéressante car les

personnes atteintes de SD présentent également un nombre très élevée de lésions neuropathologiques caractéristiques de la MA (Heston, 1982 ; Lai et Williams, 1989). Un locus sur le chromosome 21, par étude de liaison génétique, a par la suite été caractérisé (St Georges-Hyslop et al., 1987). Simultanément, le gène codant pour le Précurseur du Peptide Amyloïde, (APP), a pu être identifié et localisé sur le chromosome 21 (Kang et al., 1987 ; Tanzi et al., 1987). Ainsi, en 1991, est découverte une mutation non-synonyme du gène de l'*APP* responsable d'une forme familiale autosomique dominante de la MA (Goate et al., 1991). Actuellement plus de 26 mutations de l'APP ont été référencées comme responsables de formes familiales de MA (www.alzforum.org). De plus, une duplication du gène de l'*APP* a été identifiée comme responsable de certaines formes autosomiques dominantes, indiquant qu'une sur-expression de l'APP serait suffisante pour développer la pathologie (Rovelet-Lecrux et al., 2006). En 2008 et 2009, deux mutations récessives de l'*APP* ont pour la première fois été caractérisées (Di Fede et al., 2009 ; Tomiyama et al., 2008).

Les mutations de l'*APP* n'expliquant pas à elles seules toutes les formes autosomiques dominantes de la MA, d'autres gènes ont été recherchés. En 1995, le gène de la préséniline-1 (*PSEN1*) puis son homologue la préséniline-2 (*PSEN2*), localisés respectivement sur les chromosomes 14 et 1, sont associés sans ambiguïté à des formes de MA à transmission mendélienne. A ce jour, 178 mutations de *PSEN1* et 14 mutations de *PSEN2* ont été décrites et sont responsables de formes familiales de MA (www.alzforum.org ; Lambert et Amouyel, 2007).

Actuellement, les mutations sur les gènes *APP*, *PSEN1* et *PSEN2* n'expliquent pas tous les cas de MA à transmission autosomique dominante (Figure 11). En France, pour 10% des personnes atteintes d'une forme monogénique de la maladie, la mutation causale n'est pas encore connue (Raux et al., 2005 ; Guyant-Maréchal et al., 2009).

Néanmoins, la MA n'est que rarement une maladie à transmission autosomique dominante (St Georges-Hyslop et al., 1990). Ces formes ne représentent que moins de 1% des cas (Campion et al., 1999).

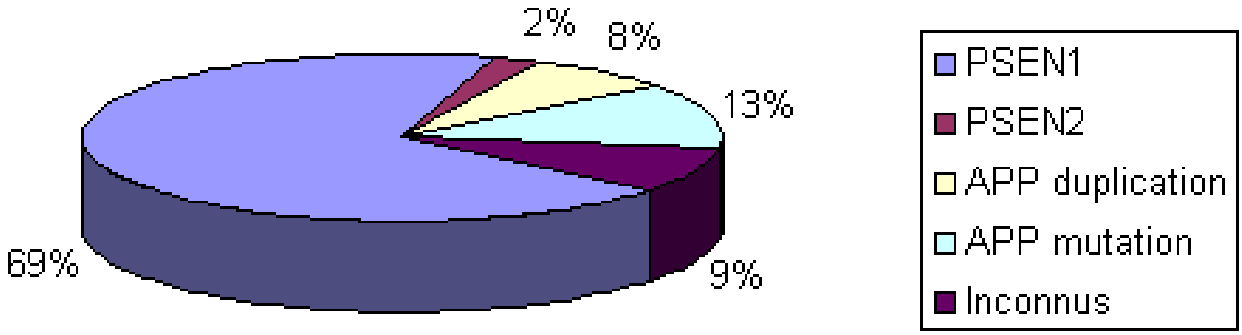


Figure 11 : Distribution des mutations responsables de formes familiales monogénique de MA en France en 2009 (d'après Guyant-Maréchal et al., 2009).

7.2.2. Formes sans transmission mendélienne classique dites sporadiques

Dans la grande majorité des cas (99%, des formes essentiellement à début tardif) la MA ne présente pas de transmission mendélienne classique, elle est dite sporadique et correspond à une maladie multifactorielle résultant de la combinaison de facteurs environnementaux et de facteurs génétiques et/ou de leurs interactions. Il n'existe pas de modèle unique ou simple expliquant le mode de transmission de la pathologie.

7.2.2.1. Méthodologies de recherche des gènes de susceptibilité

Deux approches principales sont utilisées pour caractériser des gènes de susceptibilité : les études de liaisons génétiques et les études d'associations. Les études de liaisons génétiques consistent à étudier la ségrégation de marqueurs génétiques répartis sur le génome au cours des générations et aboutissant à la définition de *loci* d'intérêts. Ces études sont très bien adaptées à la découverte de mutations pathogènes avec un mode de ségrégation monogénique. En revanche, elles sont peu efficaces lorsqu'il existe un nombre élevé de facteurs génétiques impliqués.

A l'inverse, l'utilisation des études d'associations peut être très efficace pour mettre en évidence des effets restreints sur le risque de développer l'affection ou des interactions entre les facteurs étudiés (génétiques ou environnementaux). Les études d'associations sont basées sur la comparaison de la fréquence d'un allèle d'un polymorphisme entre une population de témoins et une population de patients souffrant de MA. Les plus fréquentes sont les polymorphismes ponctuels ou SNP (Polymorphisme Nucléotidique Simple) qui sont, pour la plupart, bi-alléliques et correspondent à de simples substitutions d'un nucléotide par un autre. Si cette distribution est significativement différente entre les deux groupes, la variation génétique étudiée est associée à une modulation du risque de développer la MA. La sur- ou sous-représentation d'un allèle particulier dans l'un des deux groupes comparés suggère l'association de cet allèle avec la maladie. La force de l'association est alors estimée par le calcul de l'odds-ratio (OR) défini comme le rapport entre la proportion de sujets porteurs de l'allèle à risque chez les cas et la proportion de sujets porteurs de l'allèle à risque chez les témoins. Les calculs d'OR sont réalisés par des modèles de régression logistique ajustés sur les facteurs de risque conventionnels (âge, sexe, niveau d'éducation…). Cet OR illustre l'augmentation (OR>1) ou la diminution (OR<1) du risque de survenue de la maladie chez les sujets porteurs de l'allèle rare par rapport aux sujets non porteurs. Une association entre un polymorphisme et des variables quantitatives (par exemple la quantité de peptides Aβ présent dans le cerveau) peut également être recherchée. L'association est alors recherchée par une analyse de variance comparant les moyennes du phénotype étudié entre groupes de génotypes.

Afin de poursuivre les analyses pour un SNP donné, il faut s'assurer au préalable qu'aucun biais de sélection ne soit intervenu dans la composition de notre échantillon de sujets et qu'il n'existe aucun biais technique au niveau des génotypages.

La loi de Hardy-Weinberg, modèle théorique central de la génétique des populations, permet de vérifier cette hypothèse. En effet, cette loi stipule que dans une population fermée, d'effectif infini, non soumise à la sélection et dans laquelle il n'y a pas de mutation, les fréquences alléliques restent constantes. Si la reproduction est panmictique (mariage au hasard), les fréquences génotypiques se déduisent directement des fréquences alléliques et restent constantes. La structure d'équilibre est acquise en une génération. Ainsi, si les allèles 1 et 2 d'un locus biallélique ont des fréquences p et q, (avec p +q = 1), les trois génotypes possibles 11, 12 et 22 ont des fréquences respectives de p^2, 2pq et q^2. Une population présentant ces fréquences génotypiques est dite en équilibre de Hardy-Weinberg pour le polymorphisme considéré (Norton et Neel., 1965).

Pour chaque SNP testé, il est nécessaire de vérifier que celui-ci respecte l'équilibre de Hardy-Weinberg dans la population. Pour cela, on utilise le test statistique du χ^2 qui permet de calculer l'écart entre les fréquences observées et les fréquences respectives théoriques des différents génotypes. Si cet écart est significatif, la population n'est pas en équilibre. La raison la plus fréquente d'un déséquilibre correspond à des erreurs de génotypage.

Dans un premier temps, les études d'associations se sont fondées sur l'approche dite « gène candidat ». Le gène est sélectionné selon des connaissances bibliographiques. Puis dans un second temps, les recherches se sont progressivement tournées vers les analyses à haut débit. Ces approches consistent à étudier un très grand nombre de gènes sélectionnés selon divers critères (transcriptomique, physiologique…). Depuis quelques années se sont développées des approches permettant des analyses sur le génome entier (GWA) (Pearson et al., 2006).

7.2.2.2. Gène de l'*APOE*

Suite à l'identification d'un locus d'intérêt sur le chromosome 19 par des études de liaisons génétiques (Schellenberg et al., 1987 ; Pericak-Vance et al., 1991), l'association de l'*APOE* avec la MA est découverte par le groupe de Strittmatter grâce à une étude d'association génétique et à ses propriétés de liaison aux peptides Aβ (Srittmatter et al., 1993).

Le gène de l'*APOE*, localisé sur le chromosome 19, présente trois allèles majeurs dans la population générale appelés ε2, ε3 et ε4, leurs fréquences sont respectivement de 8%, 80% et 12%. Ces 3 allèles codent respectivement les isoformes protéiques ApoE2, ApoE3 et ApoE4 (*APOE* = gène ; ApoE = protéine) qui diffèrent par la présence d'une cystéine ou d'une arginine en positions 112 et 158 (ApoE2 : C112 et C158 ; ApoE3 : R112 et C158 ; ApoE4 : R112 et R158).

L'allèle ε4 qui à l'état homozygote augmente de 15 fois le risque de développer une MA, expliquerait, à lui seul, 20% du risque attribuable au développement d'une MA. Il est important de noter qu'être porteur de deux allèles de l'ε4 n'est une condition ni nécessaire ni suffisante pour

développer la MA (Tanzi et Bertram, 2005). En revanche, l'allèle ε2 a un effet protecteur sur le risque de développer la pathologie (Strittmatter et al., 1993 ; Sleegers et al., 2009).

7.2.2.3. Autres gènes proposés

A ce jour, l'approche « gène candidat » a permis de proposer plus de 500 gènes comme déterminants génétiques de la MA. La plupart de ces gènes codent des protéines impliquées dans des évènements connus de la physiopathologie de la MA (le métabolisme de l'APP, la phosphorylation de Tau, la neuroinflammation, la fonction mitochondriale, la mort neuronale, la plasticité synaptique….). Hormis l'*APOE*, aucun n'a été retenu comme déterminant génétique.

Plusieurs limites méthodologiques expliqueraient ces résultats (Lambert et Amouyel, 2007) :

- la constitution hétérogène des populations
- la difficulté du diagnostic (Lewis, 2002)
- l'influence des facteurs environnementaux
- les problèmes de puissance statistique (souvent dus à des populations d'effectifs trop réduits, à l'hétérogénéité du diagnostic et à la fréquence de la variation génétique étudiée)
- un nombre très restreint de variants génétiques analysés par gène (particulièrement pour les approches dites « gène candidat », il ne s'agit souvent pas des mêmes d'une étude à l'autre).

En plus, il existe un biais de publication favorisant les résultats positifs (Colhoun et al., 2003), entraînant un manque d'études de réplication, due à une censure des résultats négatifs.

A ce jour plus de 1300 études portant sur plus de 660 gènes ont été présentées. Afin de référencer, d'améliorer la visibilité de ces études et de déterminer la pertinence des résultats obtenus (en réalisant des méta-analyses), une base de données publique a été créée : « AlzGene » (www.alzforum.org ; Bertram et al., 2007).

7.2.2.4. Nouveaux gènes identifiés par étude GWA

Depuis quelques années se sont développées des approches permettant des analyses sur le génome entier (GWA), approches sans *a priori* analysant un très grand nombre de polymorphismes sur un très grand nombre d'individus. Ces deux dernières années ont été publiées plusieurs GWA qui ont analysé des effectifs très importants permettant d'obtenir une puissance statistique satisfaisante pour l'identification de nouveaux variants génétiques susceptibles de moduler le risque de MA. Ces études par GWA ont permis la caractérisation de cinq nouveaux gènes potentiellement impliqués dans l'étiologie de la maladie. Ces gènes codent pour différentes protéines : la Clusterine (CLU), la Protéine d'Assemblage des Clathrines liées au PhosphatIdylinositol (PICALM), le Récepteur 1 du Complément (CR1), le Composé du complexe EXOcyst (EXOC3L2) et l'Amphiphysine 2 (BIN1)

(Lambert et al., 2009 ; Harold et al., 2009 ; Seshadri et al., 2010). Ces résultats ont pu être répliqués dans différentes études et méta-analyses (Carrasquillo et al., 2010 ; Guerreiro et al., 2010 ; Jun et al., 2010).

En conclusion, entre 1993 (découverte de l'association de l'*APOE* avec la MA) et 2009, peu de progrès notables ont été réalisés dans la recherche de nouveaux déterminants génétiques de la MA. La multiplication des publications sur ce sujet a aboutit à la création de la base de donnée « AlzGene » dont le but principal est de réaliser des méta-analyses de ces publications. Les données obtenues ces dernières années, suite aux publications des GWA, ont considérablement changé les connaissances de la génétique de la maladie et permettent d'expliquer près de 58% du risque attribuable à la génétique de la MA. Les dernières prévisions (en estimant la composante génétique à 80%) attribuent à l'*APOE*ε4 18% du risque de développer la MA, moins de 10% pour chaque déterminant génétique des formes sporadiques et moins de 1% pour les formes familiales (Figure 12). Néanmoins, cette estimation considère les polymorphismes des différents gènes comme indépendants les uns des autres et utilise une méthode de calcul normalement conçue pour les études épidémiologiques prospectives et non pour des études cas-témoin transversales (Lambert et al., 2009 ; Harold et al., 2009 ; Seshadri et al., 2010).

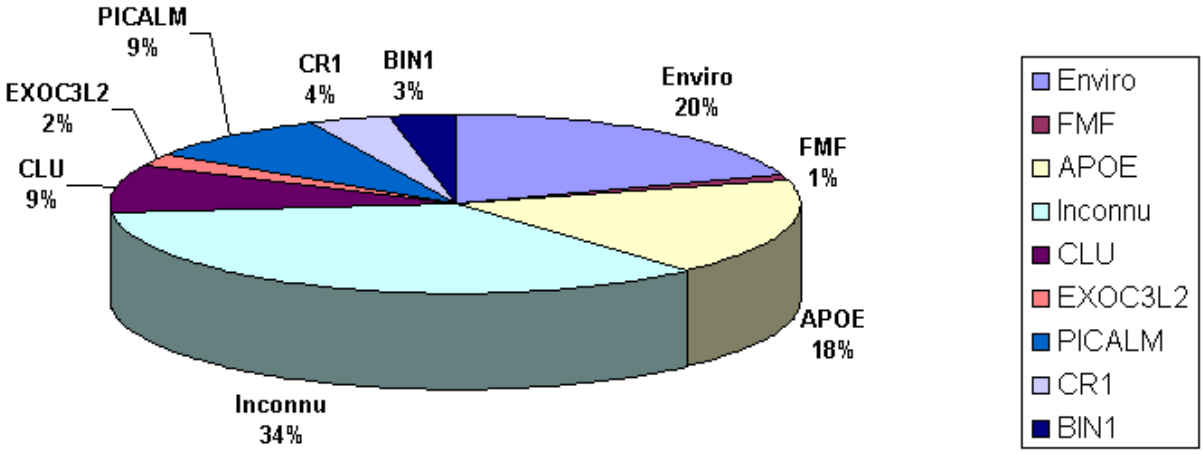


Figure 12 : Estimation en pourcentage du risque attribuable à chaque polymorphisme des différents gènes (en fixant la composante environnementale de la MA à 20%) (Enviro : composante environnemantale ; FMF : formes monogéniques familiales).

8. De la génétique à une hypothèse physiopathologique

L'étude des formes monogéniques a permis de constater qu'une seule mutation de l'*APP* ou des *PSEN* conduit au développement de la pathologie. Ces mutations ne sont pas réparties aléatoirement sur les protéines codées par ces gènes. De manière intéressante, la plupart des mutations de l'*APP* sont situées au niveau des exons codant pour la séquence du peptide Aβ (exons 16 et 17) (Figure 13) et modulent sa production (Bettens et al., 2010). *PSEN1* et *PSEN2* codent des protéines impliquées dans le complexe γ-sécrétase responsable de la coupure de l'APP qui génère les peptides Aβ. Ces mutations non-synonymes sont toutes situées aux alentours du site catalytique de ce complexe (Wolfe et al., 1999 ; Hardy, 2005) (voir paragraphe 9.1.2.3.) et ont été associées, en grande majorité, à une augmentation de la production des peptides Aβ et plus particulièrement des formes Aβx-42, les plus facilement agrégées et les plus neurotoxique (Tanzi et Bertram, 2005). Mais depuis quelques années la fonction des PS est discutée (voir paragraphe 10.2.).

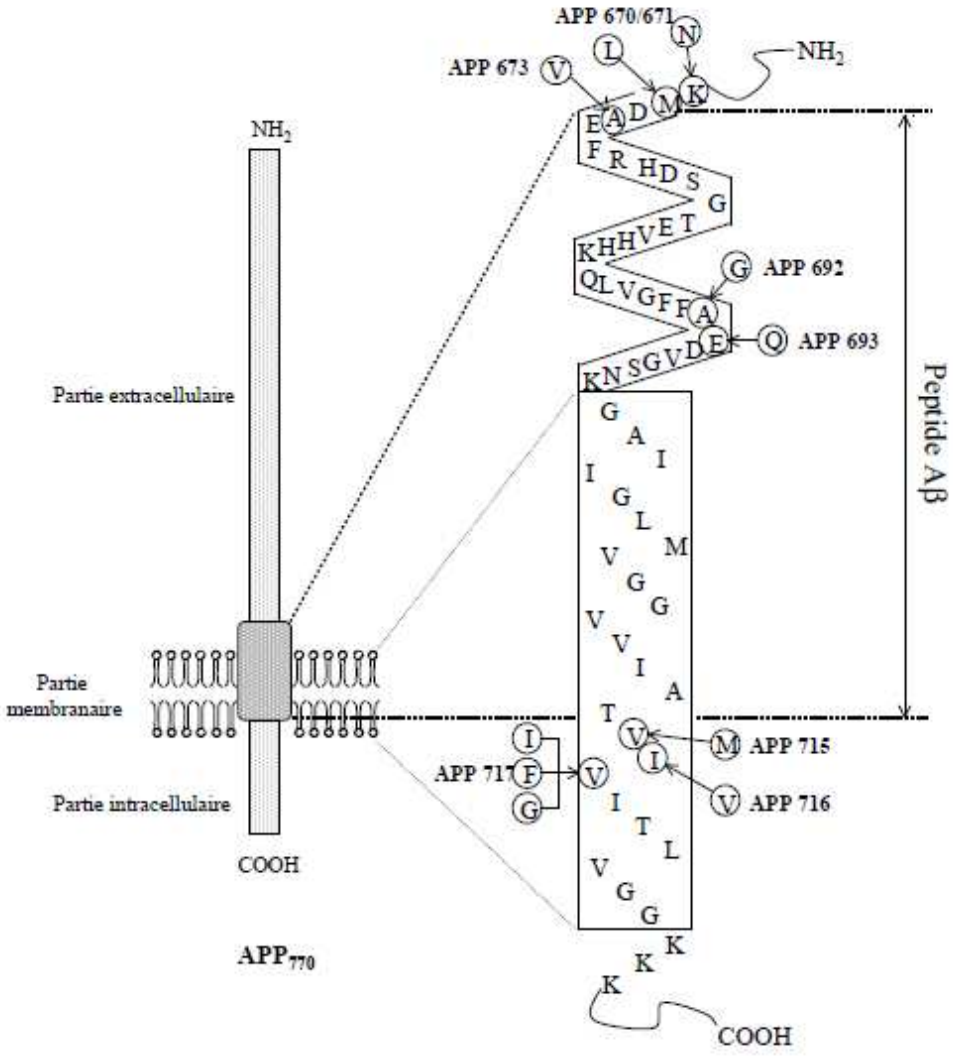


Figure 13 : Représentation schématique des principales mutations de l'APP.

Le constat qu'une seule mutation de l'*APP* ou des *PSEN* conduit à une modulation de la production des peptides Aβ et au développement de la pathologie a donc placé les peptides Aβ et le métabolisme de l'APP, dont ils sont issus, au centre de l'étiologie de la MA. Cette théorie, appelée hypothèse de la cascade amyloïde, propose qu'une surproduction du peptide amyloïde entraîne son agrégation menant à la formation des plaques séniles et l'hyperphosphorylation anormale des protéines Tau conduisant à la formation des DNF puis dans un second temps aux lésions synaptiques, à la neuroinflammation et à la mort neuronale (Hardy, 1997 ; Hardy et Selkoe, 2002). L'étude d'une mutation récessive de l'*APP* (A673V), découverte récemment, s'accorde aussi avec cette hypothèse. En effet, *in vitro,* à l'état homozygote, elle augmente la production des peptides Aβ et favorise la formation des fibrilles, alors que l'incubation conjointe de la protéine sauvage et mutée inhibe l'amyloïdogenèse et la neurotoxicité, expliquant l'absence d'effet à l'état hétérozygote (Di Fede et al., 2009).

L'observation que les mutations de ces trois gènes conduisent au développement de la MA a donc permis de poser une hypothèse physiopathologique (Figure 14). Cette hypothèse issue de l'étude des formes monogéniques (1% des cas) a alors été proposée comme pouvant s'appliquer aussi aux formes sporadiques sans mode de transmission méndélienne (99% des cas).

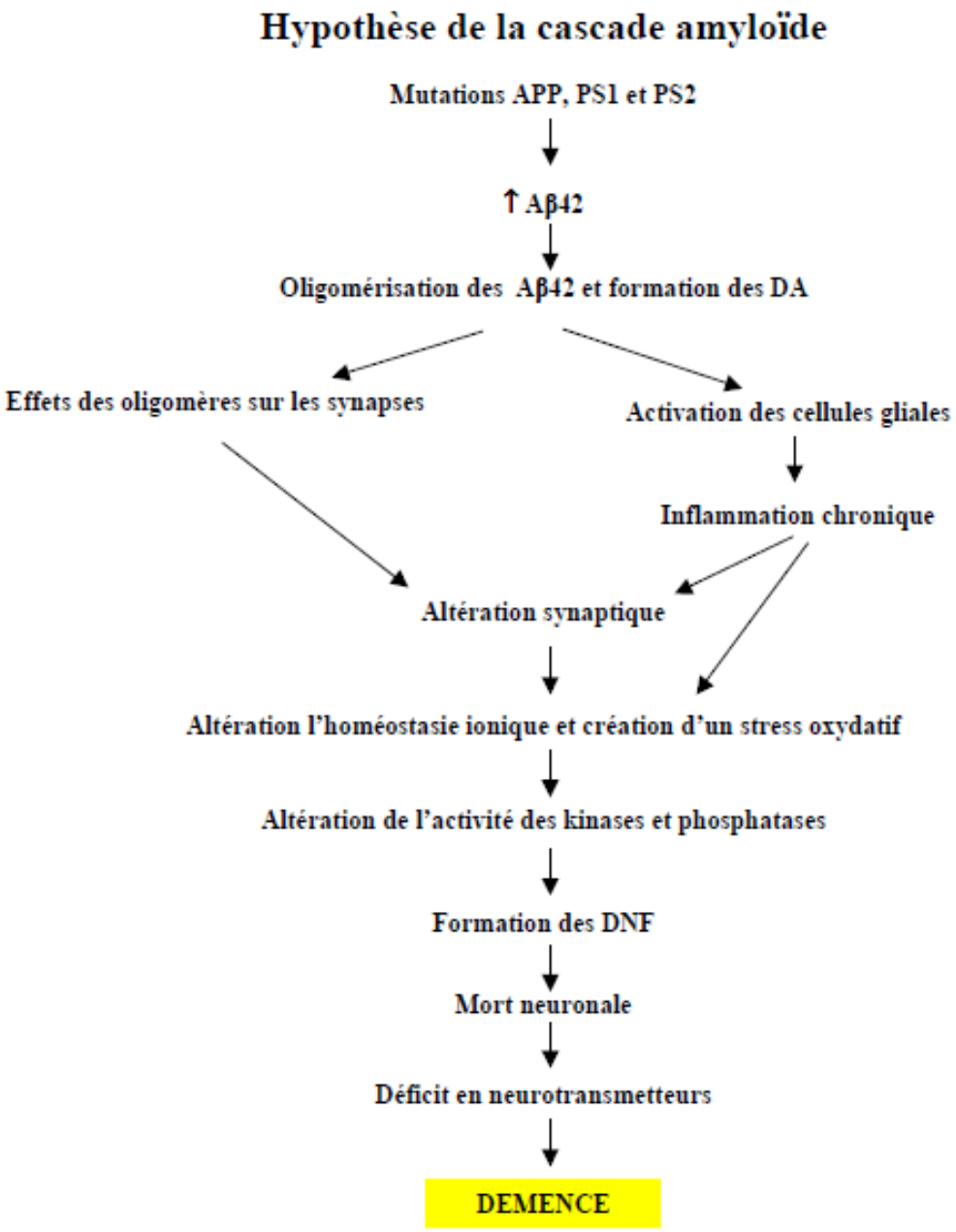


Figure 14 : Evènements pathologiques menant au développement de la MA selon l'hypothèse de la cascade amyloïde (Hardy et Selkoe, 2002).

9. Métabolisme de l'APP

Suite à la découverte du peptide amyloïde comme principal composant des plaques séniles (Glenner et Wong, 1984) et aux différentes études génétiques, le métabolisme de l'APP, aboutissant à la production du peptide amyloïde, a été proposé comme l'évènement central de l'étiologie de la MA (Hardy, 1997).

9.1. Description

Sommairement, l'APP (la forme non clivée est appelée holo-APP) est métabolisée par deux voies distinctes : la voie amyloïdogène conduisant à la formation des peptides amyloïdes et la voie non-amyloïdogène.

Dans la voie amyloïdogène, l'holo-APP est d'abord clivée par la β-sécrétase générant deux fragments : un fragment C-terminal (APP-Cterβ) et un fragment N-terminal (APPs-β). Puis l'APP-Cterβ va être clivé par la γ-sécrétase créant le peptide Aβ et un fragment intracellulaire (AICD).

Dans la voie non-amyloïdogène, l'holo-APP est d'abord clivée par l'α-sécrétase libérant deux fragments : un fragment C-terminal (APP-Cterα) et un fragment N-terminal (APPs-α). Ensuite l'APP-Cterα sera clivé par la γ-sécrétase produisant un peptide p3 et un AICD (Figure 15) (pour revue Querfurth et LaFerla, 2010).

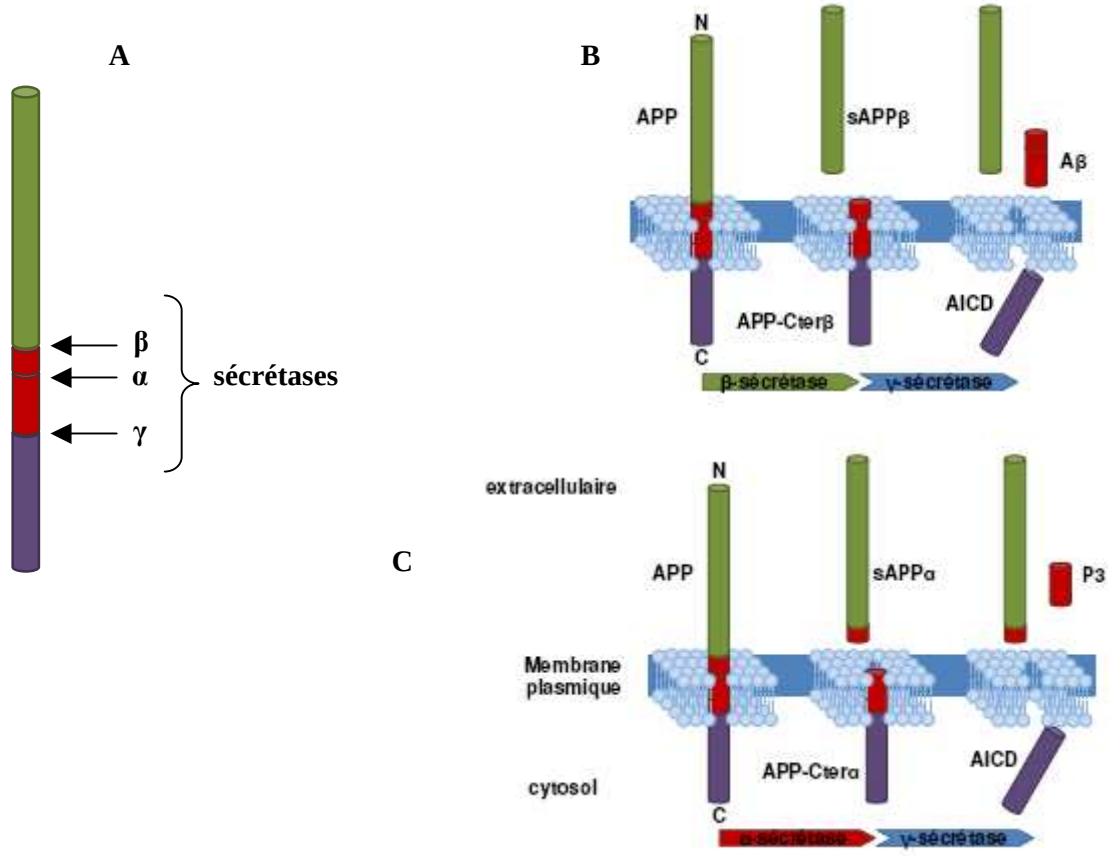


Figure 15 : Métabolisme de l'APP. **A**. holo-APP et les trois sites de coupures principaux. **B.** voie amyloïdogène. **C.** voie non-amyloïdogène.

9.1.1. Précurseur du Peptide Amyloïde

L'APP est une protéine ubiquitaire transmembranaire de type I (Extrémité C-terminale dans le cytosol) comprenant un seul domaine transmembranaire et environ 88% de ses acide-aminés côté N-terminal (par rapport à la membrane). L'APP participe à l'adhésion cellulaire (cellule-cellule et à la matrice extracellulaire (MEC))(Breen et al., 1991 ; Gralle et Ferreira, 2007), à l'agrégation plaquettaire via son domaine inhibiteur de sérine protéase de type Kunitz (KPI), au maintien du cytosquelette (Refolo et al., 1991), à la différenciation cellulaire (Bauer et al., 1991 ; Dichgans et al., 1993 ; Sugaya, 2008) et à la mort neuronale par apoptose (Yoshikawa, 2000). Cette protéine peut subir deux modifications post-traductionnelles principales : la phosphorylation et la glycosylation (Newton et al., 2006).

L'APP est majoritairement présente sous trois isoformes de 770, 751 et 695 acide-aminés codées par un seul gène (Figure 16). L'expression de l'isoforme APP695 est restreinte au système nerveux central et est majoritaire dans les neurones. Elle résulte de l'épissage alternatif des exons 7 et 8, perdant ainsi le domaine KPI (Checler, 1995).

Deux autres membres de la famille de l'APP existent chez les mammifères : ce sont les « APP like protein » (APLP1 et APLP2)(Wasco et al., 1992). Leur métabolisme est sensiblement identique à celui de l'APP ; elles sont aussi clivées par les α-, β- et γ-sécrétases, ne génèrant pas de peptide amyloïde (De Strooper et Annaert, 2000) mais un peptide p3-like qui ne s'agrège pas et qui n'est pas toxique *in vitro* (Minogue et al., 2009).

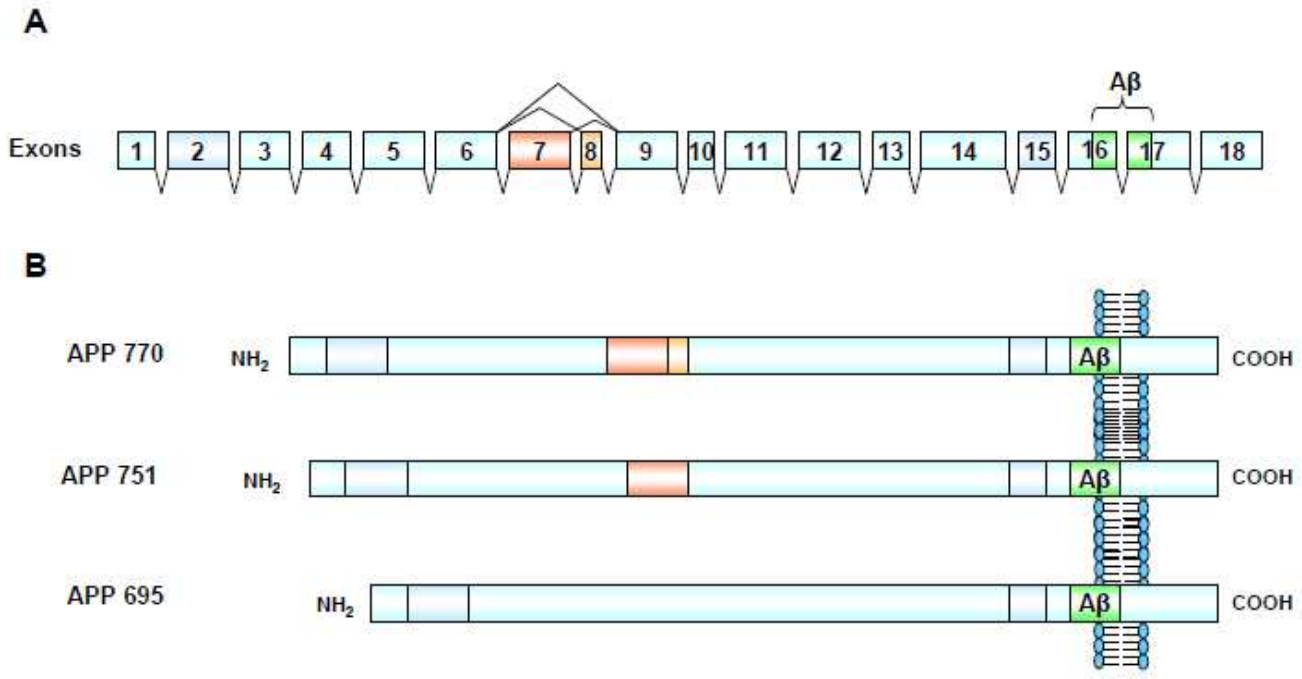


Figure 16 : **A.** Structure de l'ARNm de l'APP et **B.** de ses trois principales isoformes protéiques.

9.1.2. Enzymes clivant l'APP : les sécrétases

9.1.2.1. α-sécrétase

L' α-sécrétase coupe respectivement en position 687, 668 et 612 les isoformes de l'APP de 770, 751 et 695 acides-aminés entre une lysine (K) et une leucine (L). En clivant au milieu de la séquence correspondante aux peptides Aβ, cette coupure empêche sa formation. Dans un premier temps une protéine membranaire de la famille des métalloprotéases, ADAM10 (Figure 17), a été identifiée comme la principale α-sécrétase (Lammich et al., 1999). Puis deux autres ADAM : ADAM9 (MDC9) et ADAM17 (Enzyme d'activation du facteur de nécrose tumorale : TACE), ont été aussi caractérisées comme α-sécrétases (Asai et al., 2003) mais ADAM9 ne pourrait être qu'une activatrice d'ADAM10 (Tousseyn et al., 2009). ADAM10 semblerait être la principale responsable de l'activité α-sécrétase (Kuhn et al., 2010 ; Jorissen et al., 2010). De façon intéressante, ces protéines à activité α-sécrétase, ainsi que leurs inhibiteurs naturels les TIMP, sont immunomarqués dans les plaques séniles (Tableau 5). Les ADAM9, 10 et 17 sont également connues pour cliver et activer des cytokines pro-inflammatoires (TNFα)(Peiretti et al., 2009), des facteurs de croissance (HB-EGF), la chaîne β de l'insuline, des protéines d'adhésion (N-cadhérine) (Reiss et al., 2005) et des protéines de l'activité neuronale : Protéine à Prion (PrP^C) (Vincent et al., 2008 ; Taylor et al., 2009), Notch, le ligand delta-like de Notch... (Hartmann et al., 2002 ; Dyczynska et al., 2007).

L'expression d'ADAM10 serait favorisée par l'action conjointe d'une désacétylase nommée SIRT1 et de l'activation d'un Récepteur β à l'acide rétinoïque (Donmez et al., 2010 ; Fahrenholz et al., 2010 ; Jarvis et al., 2010). D'aileurs, les souris déficientes pour le gène codant SIRT1 présentent des problèmes mnésiques (Michan et al., 2010). L'activité α-sécrétase est stimulée par l'enzyme pro-convertase 7 (PC7), la protéine kinase C (PKC)(Nunan et Small, 2000), les protéases Furine et Nardilysine (Hwang et al., 2006 ; Hiraoka et al., 2007) et les oxystérols (Famer et al., 2007). En revanche, l'hypoxie diminue cette activité (Marshall et al., 2006).

Les α-sécrétases sont majoritairement présentes sous formes inactives dans le Réseau Trans-Golgien (TGN ou Golgi tardif) et sous formes actives à la membrane plasmique. *In vivo* au niveau de la fente synaptique, ADAM10 pourrait passer de la membrane plasmique pré-synaptique à la membrane plasmique post-synaptique en interagissant avec une Protéine Associée aux Synapses (SAP97). L'interaction entre SAP97 et ADAM10 régulerait l'activité α-sécrétase (Marcello et al., 2007) et la perturbation de cette interaction pourrait mener au développement d'une MA (Epis et al., 2010). Cette interaction est diminuée dans l'hippocampe des malades à partir du stade de Braak IV (Epis et al., 2010). Une activité α-sécrétase intracellulaire est suspectée mais n'a pas encore été clairement établie (Nunan et Small, 2000). La stimulation de l'activité α-sécrétase est une voie thérapeutique intéressante pour diminuer la production du peptide Aβ, mais la très grande diversité des processus dans lesquels les ADAM9, 10 et 17 sont impliquées risque d'entraîner de nombreux effets secondaires indésirables.

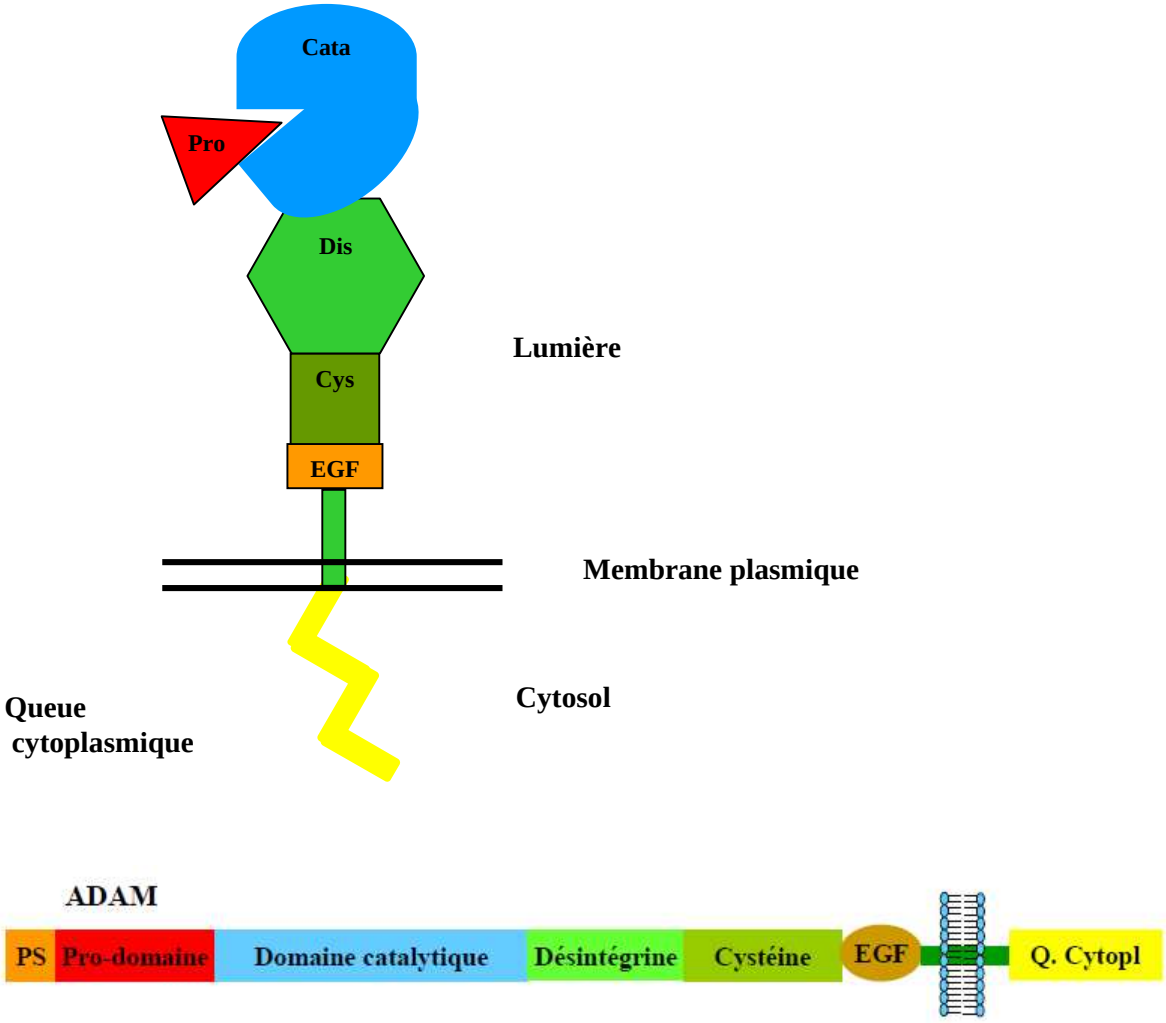


Figure 17 : Représentation schématique d'ADAM10 ou d'ADAM17. PS : peptide signal, Pro : pro-domaine, Cata : domaine catalytique, Dis : domaine désintégrine, Cys : domaine riche en cystéine, EGF : domaine semblable à l'EGF, Q. Cytopl : queue cytoplasmique.

9.1.2.2. β-sécrétase

La β-sécrétase coupe respectivement en position 671, 652 et 596 les isoformes de l'APP de 770, 751 et 695 acide-aminés entre une méthionine (M) et un acide aspartique (D). D'autres sites de coupure ont été décrits comme, par exemple, entre la sérine (S) et la glycine (G) 681. Cette coupure libère l'extrémité N-terminale du peptide amyloïde. En 1999, cinq laboratoires ont simultanément identifié et cloné le même gène codant pour la protéine, de type aspartylprotéase, responsable de l'activité β-sécrétase (Hussain et al., 1999 ; Sinha et Lieberburg, 1999 ; Yan et al., 1999 ; Lin et al.,

2000 ; Vassar et al., 1999 ; Vassar, 2001). Le nom d'Enzyme Clivant l'APP au site β (BACE1) a finalement été retenu. Les cellules qui expriment le plus haut niveau de BACE1 sont les neurones. Peu de temps après cette découverte, une protéine homologue présentant 64% de similitude (nommée BACE2) a également été proposée comme β-sécrétase (Vassar et al., 2009). Cependant, cette protéine est faiblement exprimée dans les neurones et son activité n'est pas corrélée à la concentration en peptides Aβ, contrairement à BACE1 (Ahmed et al., 2009). La mutation suédoise de l'*APP* (KM670/671NL), responsable de forme familiale de la pathologie, augmente de 10 à 100 fois l'activité de BACE1 (Vassar et al., 2009).

BACE1 est synthétisée dans le réticulum endoplasmique (RE) sous une proforme inactive où elle va subir plusieurs modifications post-traductionnelles. Elle est activée dans l'appareil de Golgi (AG) par la Furine. BACE1 migre ensuite vers les compartiments à pH acide, tels que le TGN et les endosomes, nécessaire à son activité catalytique puis termine sa route dans le lysosome où elle est dégradée (Vassar et al., 2009). L'affinité de BACE1 pour l'APP est maximale dans les endosomes, sauf pour l'APP portant la mutation suédoise qui a une affinité pour BACE1 plus élevée dans le TGN (Kinoshita et al., 2003). La protéine GGA (« golgi-associated gamma adaptin ear containing ARF binding protein 3 ») interagit avec BACE1, empêche son accumulation dans les endosomes acides et diminue la production de peptides Aβ. De manière analogue, la sur-expression de la protéine Réticulon 3 (RTN3) retient BACE1 dans le RE, où elle est inactive, et réduit la génération de peptides Aβ (Shi et al., 2009). Il est intéressant de noter que l'expression de la GGA et de la RTN3 est diminuée chez les patients atteints de MA. L'expression de BACE1 est augmentée chez les malades et en condition de stress (hypoxie, ischémie et en carence énergétique). D'autres protéases, comme la Cathepsin D (CTSD), ont été proposées comme β-sécrétase. Cette hypothèse n'a pu être confirmée *in vivo* (Vassar et al., 2009).

L'inhibition de BACE1 est apparue comme une cible thérapeutique prioritaire contre la MA, puisqu'elle est nécessaire à la production des peptides Aβ et les souris déficientes (KO) en BACE1 ne présentaient pas de phénotypes particuliers. Mais de récentes données ont montré que les souris KO BACE1 souffraient de désordres synaptiques et de problèmes comportementaux de type schizophrénie. En cohérence avec cette observation, la Neuréguline-1 (NRG1), déterminant génétique de la schizophrénie, a été identifiée comme un substrat de BACE1 (Stefansson et al., 2002 ; Vassar et al., 2009).

BACE1 est clivée par ADAM10 (Hussain et al., 2003) dans l'AG et libère un fragment catalytiquement actif rapidement sécrété dans le milieu extracellulaire. Ceci peut être une nouvelle stratégie pour réduire le clivage de l'APP par BACE1, car ce fragment sécrété ne peut spatialement pas interagir avec l'APP (Vassar et al., 2009).

9.1.2.3. Complexe γ-sécrétase

La découverte de mutations sur les gènes *PSEN1* et *PSEN2*, dans les formes familiales de MA, qui conduisaient à la modulation de la production des peptides Aβ, a immédiatement centré l'intérêt des chercheurs sur les protéines codées par ces gènes : les présénilines (PS) 1 et 2. Les PS sont la sous-unité catalytique du complexe γ-sécrétase (Figure 18). Les PS sont des protéines transmembranaires comportant 8 domaines transmembranaires (DTM). L'activité catalytique γ-sécrétase se situe entre les DTM 6 et 7. Bien que portant l'activité catalytique, PS1 ou PS2 ne peuvent agir seules. L'activité γ-sécrétase nécessite la formation d'un complexe protéique composé de quatre protéines transmembranaires : la Nicastrine, l'Améliorateur de PS (Pen2), la Protéine Déficiente du Pharynx Antérieure (Aph présent sous trois isoformes Aph-1aS, Aph-1aL et Aph-1b (Shirotani et al., 2004)) et la PS1 ou la PS2. La Nicastrine servirait de récepteur pour le substrat de la γ-sécrétase (Shah et al., 2005).

Le complexe γ-sécrétase est localisé dans différents compartiments cellulaires, principalement dans le RE, l'AG, les endosomes et à la surface de la membrane plasmique (Rechards et al., 2003), bien que l'assemblage de ce complexe ait lieu essentiellement dans l'AG et le TGN (Baulac et al., 2003). La Protéine G couplée au Récepteur 3 (GRP3), dont l'expression est augmentée dans les cerveaux de malades par rapport à ceux des témoins, stabilise ce complexe et favoriserait la production de peptides Aβ (Thathiah et al., 2009).

Ce complexe coupe l'APP en deux sites différents, γ et γ', séparés de deux acide-aminés permettant la formation des peptides Aβx-40 et Aβx-42 (40 ou 42 acide-aminés). Ces coupures ont lieu respectivement en position (711 et 713), (692 et 694) et (636 et 638) pour les isoformes 770, 751 et 695 de l'APP et libèrent la partie C-terminale du peptide amyloïde (à partir de l'APP-Cterβ)(Bergmans et De Strooper, 2010). La régulation « du choix » de la γ-sécrétase de couper en γ ou γ' n'a pas été clairement établie. Dans les formes familiales, la préférence pour la coupure en γ' peut-être favorisée par certaines mutations comme la délétion de l'exon 9 de *PSEN1* (Crook et al., 1998 ; Houlden et al., 2000). Pour les formes sporadiques les hypothèses sont plus discutées ; le choix de l'isoforme de Aph-1 (Bergmans et De Strooper, 2010) ou de la compartimentation cellulaire contrôleraient ces coupures. En effet, deux raisons peuvent expliquer la préférence de la coupure en γ dans l'AG et en γ' dans le RE : (i) la membrane du RE est plus épaisse et décalerait le site de coupure de deux acide-aminés par rapport à l'AG ou (ii) c'est la différence de pH qui influencerait l'activité catalytique et le choix du site de clivage (Hartmann et al., 1997).

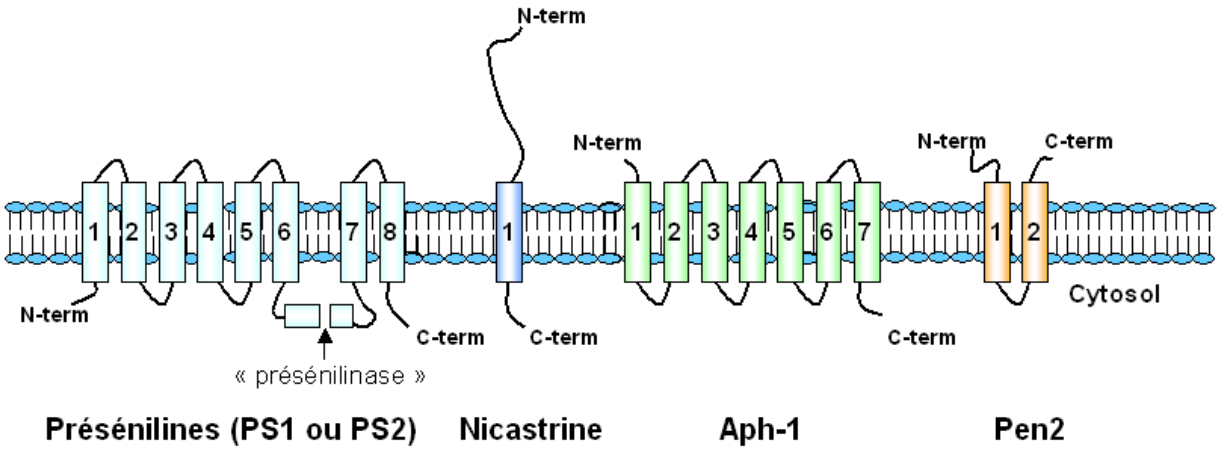
L'inhibition de la γ-sécrétase ou la sous-expression des PS ont constitué des cibles thérapeutiques de choix car, comme BACE1, elles sont nécessaires à la production des peptides Aβ. Mais pareillement aux α-sécrétases, le complexe γ-sécrétase est impliqué dans le clivage et la régulation d'un grand nombre de protéines (la plupart transmembranaires de type I) essentielles à l'adhésion cellulaire (N-Cadhérine), à la prolifération cellulaire (Met et ErbB4), au métabolisme des

lipides (LRP) et à l'activité neuronale (p75, Notch, le ligand delta-like de Notch...) (pour revue Vetrivel et al., 2006). Son inhibition pourrait donc entraîner des effets secondaires indésirables. Pour pallier à cela, il a été mis au point des inhibiteurs de γ-sécrétase pharmacologiques non peptidiques capables d'inhiber la production des peptides Aβ sans altérer la coupure de Notch (essentielle au bon fonctionnement neuronal)(Petit et al., 2001). Plus récemment, il a été montré, cette fois d'un point de vue physiologique, que l'inactivation du complexe γ-sécrétase contenant l'isoforme Aph-1b inhibe la coupure de l'APP mais n'affecte pas celle de Notch (Serneels et al., 2009).

Depuis plusieurs années grandit l'évidence que les PS1 et PS2 possèdent d'autres fonctions biologiques en dehors de l'activité γ-sécrétase : comme celui de canal calcique dans la membrane du RE (Tu et al., 2006) et participeraient aussi à la régulation du trafic cellulaire d'autres protéines tels que l'Aph-1, la Pen2, le Récepteur à l'Acétylcholine (AChR), l'α-synucléine, le NMDA-R (Récepteur du N-méthyl-D-aspartate) et l'APP. (Vetrivel et al., 2006 ; Zhang et al., 2009 ; Gandy et al., 2007). En contrôlant le trafic de l'APP, PS1 et PS2, en favoriseraient la coupure par BACE1 au détriment des α-sécrétases. PS1 et PS2 pourraient aussi être impliquées dans le fonctionnement des mitochondries (Schon et Area-Gomez, 2010), la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose via la protéine suppressive de tumeur p53 (Kallhoff-Munoz et al., 2008 ; Malik et al., 2008a ; Malik et al., 2008b ; Checler et al., 2007).

Ces fonctions des PS indépendantes du métabolisme de l'APP complexifient la compréhension du processus physiopathologique de la MA et ont donné lieu à de nouvelles hypothèses (qui seront discutées au paragraphe 10.2.).

A



B

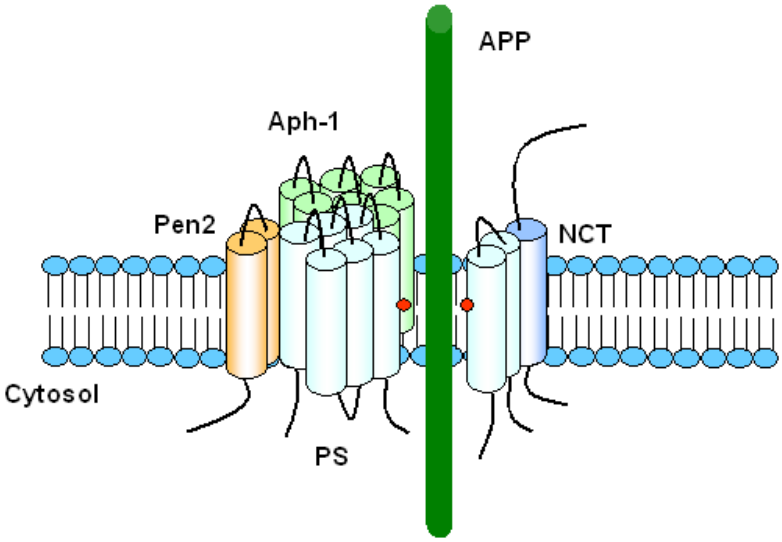


Figure 18 : Représentation schématique du complexe γ-sécrétase **A.** éclaté et **B.** assemblé (les points rouges marquent la localisation de l'activité catalytique).

9.1.2.4. ε-sécrétase

Plus récemment une nouvelle sécrétase a été découverte (Weidemann et al., 2002). Cette sécrétase appelée ε-sécrétase coupe l'APP à l'intérieur du DTM respectivement en position 720, 701 et 645 pour les APP770, 751 et 695. Elle semblerait, comme l'α- et γ-, capable de couper Notch (Chen et al., 2002). L'activité ε-sécrétase semble dépendante de celle de la γ-sécrétase. La sur-expression d'une PS1 mutée qui augmente la génération des peptides Aβx-42, inhibe l'activité ε-sécrétase (Chen et al., 2002). La protéine ou le complexe protéique qui porte cette activité n'a pas encore été caractérisé(e). L'implication de l'ε-sécrétase dans la physiopathologie de la MA n'est pas clairement comprise ; elle n'intervient pas dans la production des peptides Aβ, elle est inhibée par des mutations de PS1 et elle est diminuée dans le tissu cérébral des malades par rapport à celui des témoins (Kametani, 2008).

9.1.3. Produits issus du métabolisme de l'APP

9.1.3.1. Fragments APP sécrétés

Les coupures par l'α- et β-sécrétase libèrent respectivement les APPs-α et APPs-β dans le milieu extracellulaire.

L'APPs-α favorise la prolifération cellulaire et la neurogenèse chez l'adulte (défaillante chez les personnes atteintes de MA (Caillé et al., 2004 ; Zhao et al., 2008)) en interagissant avec le Facteur de Croissance Epidermique (EGF) (Conti et Cattaneo, 2005). Il possède aussi des propriétés neurotrophiques. Il est capable, chez la souris, d'augmenter la densité synaptique et la mémoire spatiale, sans doute en régulant le NMDA-R impliqué dans la régulation de la potentialisation du neurone (Thinakaran et Koo, 2008 ; Taylor et al., 2008). De manière intéressante, la stimulation du NMDA-R augmente aussi la sécrétion de l'APPs-α (Fazeli et al., 1994). Le fragment APPs-α serait aussi capable de contrôler le flux calcique (la signalisation calcique est un événement déterminant dans la mise en place des mécanismes transcriptionnels associés à la formation et à la persistance de la mémoire (Thomas et Huganir, 2004)). Ces activités neurotrophiques et de régulation calcique passeraient par un site de liaison à l'Héparine présent sur l'APPs-α (Turner et al., 2003).

L'APPs-β ne possède pas ce site de liaison à l'Héparine et par conséquent ne présente pas les activités qui lui sont associées (Turner et al., 2003). Contrairement au APPs-α, l'ajout d'APPs-β ralentit la croissance des neurites (Li et al., 1997). Le fragment APPs-β aurait des propriétés pro-inflammatoires : il active les cellules gliales et entraîne une augmentation de la sécrétion de cytokines comme IL-1 (Li et al., 2000). Très récemment, Nikolaev et ses collaborateurs ont mis en évidence une coupure du APPs-β (en position 286 pour l'APP770) qui génère un fragment N-terminal de l'APP sécrété (N-APPs) de 35kD et ceci particulièrement en absence de facteur trophique. Ce N-APPs se lie à un Récepteur de Mort (DR6) sur les cellules nerveuses et provoque la dégénérescence des axones et des neurones (Nikolaev et al., 2009). La protéase responsable de sa génération n'est pas encore identifiée.

Les APPs-α et APPs-β sont captés par la microglie qui les dégrade par son activité lysosomale (Turner et al., 2003).

9.1.3.2. Fragments C-terminaux de l'APP

Les fragments C-terminaux de l'APP, APP-Cterα et APP-Cterβ, sont respectivement générés après coupure par les α- et β-sécrétases. Puis, ils sont immédiatement coupés par la γ-sécrétase. Cette demi-vie très courte des APP-Cter a rendu l'étude de leur rôle propre (indépendamment du rôle des autres métabolites de l'APP) très difficile. De très récent travaux ont mis en évidence un rôle surprenant pour l'APP-Cterα qui serait un inhibiteur de γ-sécrétase (Tian et al., 2010).

Des résultats *in vitro* dans un modèle de culture primaire de neurone de rats (cellules PC12) suggèrent un rôle neurotoxique des APP-Cterβ indépendant des peptides Aβ (Lee et al., 2000). D'autres études, *in vitro*, ont montré que les APP-Cter pourraient moduler l'activité des canaux ioniques (Fraser et al., 1996 ; Kim et al., 1999).

In vivo, dans des modèles murins, en injectant ou en sur-exprimant l'APP-Cterβ, une baisse des taux d'acétylcholine dans l'hippocampe et une altération de la densité des épines dendritiques ont été constatées, entraînant des défauts d'apprentissage et de mémorisation, mais l'implication des peptides amyloïdes reste difficile à contrôler (Bittner et al., 2009 ; Chang et Suh, 2005).

9.1.3.3. Domaine intracellulaire de l'APP

Le domaine intracellulaire de l'APP (AICD) est obtenu à partir des deux précurseurs APP-Cterα et APP-Cterβ. Les coupures en γ et γ' devraient produire des AICD59 et AICD57 (AICDn, n= nombre d'acide-aminés). Pourtant, en culture cellulaire comme dans le cerveau de patients ou de sujets sains, sont observés des AICD31, 48, 50, 51 et 54. Pour expliquer ces raccourcissements en N- et C-terminal, des coupures par les Caspases ou par l'ε-sécrétase ont été suspectées mais n'ont pour l'instant pas pu être caractérisées (Muller et al., 2008).

Le rôle des AICD est controversé. Ils sont très difficiles à observer dans le cerveau de par leur petite taille et leur rapide dégradation. Actuellement, le débat est ouvert pour savoir si la quantité d'AICD augmente ou diminue chez les malades souffrant de MA. *In vitro*, plus de vingt protéines ont été proposées pour interagir avec les AICD (Muller et al., 2008). Ces protéines sont impliquées dans le transport axonal, la transcription et l'apoptose. L'interaction avec la protéine adaptatrice Fe65 est la plus étudiée. Elle participerait à la formation d'un complexe tri-protéique impliquant Fe65, l'AICD et une protéine nommée TIP60. Ce complexe se translocalise (ou se forme) dans le noyau et permettrait la transcription des gènes codant pour la GSK3β, la NEP, l'EGF, la LRP1 et l'Acétylcholinestérase (chez le nématode (Bimonte et al., 2004)) en favorisant l'acétylation des histones (Muller et al., 2008 ; Pardossi-Piquard et al., 2005). Cependant, la sur-expression de Fe65 ne stabilise pas l'AICD qui continue à être rapidement dégradé (Huysseune et al., 2007). La localisation nucléaire de l'AICD pourrait dépendre de son origine (coupure de l'APP par ADAM10 ou BACE1) (Goodger et al., 2009).

Afin de mieux comprendre le rôle physiologique et pathologique des AICD, différents modèles animaux ont été développés. La sur-expression de l'AICD entraîne l'augmentation de l'activité de la GSK3β et la phosphorylation de Tau, induisant une détérioration des fonctions cognitives (Ghosal et al., 2009). La sur-expression de l'AICD serait aussi capable d'inhiber la neurogenèse chez les animaux adultes et favoriserait la neuroinflammation (Ghosal et al., 2010). Ces études ont également montré que le complexe AICD-Fe65 rend les neurones plus vulnérables au stress (Ghosal et al., 2010), est associé à une détérioration des transmissions neuronales mesurées par un électroencéphalogramme (Ghosal et Pimplikar, 2010) et provoque une réorganisation des circuits hippocampiques (Vogt et al., 2009 ; Ghosal et al., 2009). Les AICD auraient aussi des actions délétères pour le fonctionnement mitochondrial et sur la dynamique de l'assemblage de l'actine (Ward et al., 2010).

Cependant, une autre étude contredit ces résultats. En croisant des souris transgéniques sur-exprimant différents AICD (AICD50, AICD57 et AICD59) et Tau humains, ni l'augmentation de l'activité de la GSK3β ni une altération de la distribution neuronale de Tau n'ont été rapportées (Giliberto et al., 2010). Par contre, la sur-expression de l'AICD chez des souris déficientes en *APP* et en *APLP2* a permis de mettre en évidence sa participation à la formation des synapses neuro-musculaires (Li et al., 2010).

Le mécanisme de dégradation de l'AICD n'a pas encore été établi clairement. Les deux mécanismes classiques, le lysosome et le protéasome, ne semblent pas impliqués. Un clivage par l'Enzyme de Dégradation de l'Insuline (IDE ou Insulysine) est envisagé, d'autant plus que l'AICD s'accumule dans les souris KO *IDE*, mais l'interaction entre IDE et AICD reste discutée (Muller et al., 2008 ; Edbauer et al., 2002).

9.1.3.4. Fragment C-terminal de l'APP de 3kD (p3)

Le peptide p3 est sans aucun doute le métabolite de l'APP le moins étudié ; très peu de publications lui sont consacrées et des résultats contradictoires sont apparus. En 1996, il a été décrit comme le principal composant des dépôts pré-amyloïdes chez les personnes atteintes du SD. Ces dépôts sont Rouge Congo négatif et non fibrillaires, mais marqués par des Anticorps anti-Aβ (sans doute des dépôts diffus) (Lalowski et al., 1996). Dans un même temps, le p3 était décrit comme uniquement présent dans le cerveau des patients atteints de MA et absent du cerveau d'individus sains (Higgins et al., 1996). Cette dernière observation ne donne pas forcément au p3 une implication physiopathologique, car sa détection pourrait résulter d'une meilleure stabilité due à la formation des dépôts diffus ou à l'augmentation de la quantité d'APP ou encore à une détérioration des systèmes de dégradations dans le cerveau des malades.

Des travaux ont pu mettre en évidence un rôle pro-apoptotique du p3 dans deux types de cultures de neuroblastomes, où sa sur-expression induit l'activation des Caspases 8 et 3 et de la Kinase c-Jun N-terminale (JNK) (Wei et al., 2002).

Dans une autre étude, cette fois *in vivo*, la sur-expression du p3 n'entraîne pas d'altération de l'activité synaptique (Walsh et al., 2002).

Des effets contradictoires ont aussi été montrés sur l'inflammation. Fluhrer et ses collaborateurs ont rapporté une capacité du p3 à activer la microglie murine et les monocytes humains en induisant la sécrétion du plusieurs cytokines (IL-1α, IL-1β, IL-6 et TNFα). Mais d'un autre côté, l'équipe de Dickson montre que le p3 n'a pas la capacité d'activer la glie (Fluhrer et al., 2002 ; Dickson, 1997).

Une étude récente a cherché à étudier les capacités d'agrégation du p3. Les auteurs ont tronqué les 16 premiers acides-aminés du peptide Aβ1-42 (le peptide Aβ17-42 correspond au p3) et ont comparé son agrégation au peptide Aβ1-42 non modifié. Les oligomères du peptide Aβ1-42 s'accumulent rapidement alors que les oligomères de p3 ne sont pas stables et restent à l'état de monomères ou acquièrent, pour une minorité, un état fibrillaire (Dulin et al., 2008).

9.1.3.5. Peptides amyloïdes

Contrairement à son homologue de la voie α-sécrétase, le rôle du peptide amyloïde est largement documenté.

9.1.3.5.1. Différents peptides amyloïdes

Les peptides Aβ existent sous de multiples formes. En plus des formes Aβ1-40 et Aβ1-42, il existe des formes tronquées à l'extrémité N-terminale qui représenteraient 60% des peptides Aβ totaux, alors que le peptide Aβ1-42, forme la plus étudiée, n'en représenterait que 10% (Sergeant et al., 2003). Les peptides Aβ tronqués en N-terminal et commençant par un pyroglutamate (pE) : Aβ3pE-40 et Aβ3pE-42 représenteraient près de 25% des Aβ (Jarrett et al., 1993 ; Hook et al., 2008 ; Wirths et al., 2009). L'existence d'un Aβ1-15 engendré par les coupures α- et β-sécrétase indépendant de la γ-sécrétase est aussi envisagée (Portelius et al., 2009a ; Portelius et al., 2009b).

Les peptides Aβ sont présents aux niveaux intra- et extracellulaire où leurs actions seraient différentes. A ces deux premières sources de diversité s'ajoute la conformation des peptides Aβ : monomères, oligomères, fibrillaires, dépôts...., les oligomères et les fibrilles pouvant aussi être solubles ou insolubles. Ces différents facteurs montrent une très grande diversité de l'état physique des peptides Aβ, qui ne sont pas indépendants les uns des autres et qui pourrait expliquer la multitude des rôles physiopathologiques attribués à ces peptides.

9.1.3.5.2. Origine des peptides amyloïdes intracellulaires

Deux hypothèses pourraient expliquer l'origine des accumulations de peptides amyloïdes intracellulaires : soit une formation directement intracellulaire dans le TGN ou les endosomes, là où les peptides Aβ sont produits (la β- et la γ-sécrétase sont intracellulaires), soit une sécrétion des peptides Aβ dans le milieu extracellulaire puis un retour dans la cellule par endocytose ou

internalisation. Ces deux hypothèses ne sont pas exclusives mais la seconde paraît la plus vraisemblable pour expliquer l'accumulation de peptides Aβ intracellulaires. En effet, Friedrich et ses collaborateurs (voir paragraphe 6.3.2.) ont observé *in vitro* que les DA sont formés à partir des peptides Aβ préalablement sécrétés, avant d'être de nouveau expulsés dans le milieu extracellulaire. De plus, plusieurs travaux ont pu montrer, dans les cerveaux de personnes âgées saines, atteintes de troubles cognitifs modérés (MCI), de MA (Gouras et al., 2000) ou de SD (Mori et al., 2002 ; Gyure et al., 2001) et dans celui des souris transgéniques (Wirths et al., 2001; Takahashi et al., 2004) , que l'accumulation des peptides Aβ intracellulaires dans le cortex entorhinal et l'hippocampe précède la formation des plaques séniles et diminue même suite à la génération de ces plaques (Gouras et al., 2000 ; Gyure et al., 2001 ; Oddo et al., 2006 ; Wirths et al., 2001). Différents récepteurs permettant l'internalisation des peptides Aβ ont été caractérisés (ils se lient aux peptides Aβ puis entrent dans la cellule par endocytose) ; le NMDA-R (Snyder et al., 2005 ; Bi et al., 2002), le Récepteur de l'ApoE (LRP8 ou ApoER2) (Zerbinatti et al., 2006 ; Bu et al., 2006), le Récepteur Nicotinique à l'Acétylcholine α7 (α7nAchR) (Nagele et al., 2002) et le Récepteur aux formylpeptides (FPRL1) (Yazawa et al., 2001). Cette accumulation des peptides Aβ intracellulaires a été, le plus souvent, associée à une cytotoxicité dépendante de ces mécanismes d'internalisation, ce qui a amené à proposer l'inhibition de ces voies comme stratégie thérapeutique. Par exemple la Mémantine, un antagoniste du NMDA, bloque cette internalisation (D'Andrea et al., 2001 ; Snyder et al., 2005).

Les oligomères de peptides Aβ, dont la concentration est corrélée au déficit cognitif (Selkoe, 2002), débutent aussi leur assemblage dans les cellules avant d'être sécrétés (Walsh et al., 2000).

Enfin, les peptides Aβ amassés dans les endosomes ont la capacité de traverser les membranes et de venir s'accumuler dans le cytoplasme des neurones (Kayed et al., 2004).

9.1.3.5.3. Effets pro-apoptotiques des peptides amyloïdes

Divers mécanismes moléculaires pourraient expliquer la toxicité des peptides amyloïdes intracellulaires (Figure 19). Ils sont capables de traverser les bicouches lipidiques des compartiments cellulaires et peuvent donc provoquer un stress dans les cellules en dérégulant les équilibres ioniques et glucidiques (Friedrich et al., 2010 ; Mark et al., 1996 ; Mark et al., 1997). Leur accumulation inhibe la dégradation par le protéasome (Almeida et al., 2006), favorisant l'apoptose (Orlowski, 1999) et inhibant leur propre dégradation (Gregori et al., 1995 ; Gregori et al., 1994). En pénétrant dans les mitochondries, les peptides Aβ perturbent l'activité de la chaîne respiratoire (Caspersen et al., 2005) entraînant un stress oxydatif (Manczak et al., 2006) et parfois la mort neuronale par fission des mitochondries ou par re-largage du Cytochrome C (Cho et al., 2009). Paradoxalement, des propriétés antioxydantes ont été attribuées aux peptides Aβ à faible concentration (Kontush, 2001). D'autres mécanismes conduisant à l'apoptose des cellules ont également impliqué les peptides amyloïdes. Malinin et ses collaborateurs ont montré que l'exposition de neurones aux peptides Aβ induit une phosphorylation d'une protéine de signalisation de type FISH nommée SH3MD1 (codée par le gène

SH3PXD2A) qui à son tour, favorise l'activité catalytique d'ADAM12 entraînant la mort des neurones (Malinin et al., 2005).

La suppression de l'apoptose a été proposée comme cible thérapeutique par Rohn et ses collaborateurs. Ils ont pu, en effet, mettre en évidence une diminution du développement d'une pathologie de type MA chez des animaux triple transgénique (APP/PS1/Tau humaines mutés) sur-exprimant la protéine anti-apoptotique Bcl-2 (Rohn et al., 2008). En revanche, contrairement aux peptides Aβ intracellulaires, les peptides Aβ extracellulaires ne sont pas capables d'induire l'apoptose neuronale (Kienlen-Campard et al., 2002).

Divers travaux ont suggéré que les peptides Aβ pourraient inciter à une reprise aberrante du cycle cellulaire aboutissant à la mort des neurones (Busser et al., 1998 ; Mosch et al., 2007 ; Klein et Ackerman, 2003 ; Yang et al., 2003).

9.1.3.5.4. Effets des peptides amyloïdes sur le réseau vasculaire

Les peptides Aβ, selon leurs concentrations, sont capables d'induire une angiogenèse, dont les conséquences pour la pathologie sont encore discutés (Boscolo et al., 2007). En plus de réguler l'angiogenèse, les peptides Aβ possèderaient des propriétés vasoconstrictrices et contrôleraient le débit sanguin cérébral (Thomas et al., 1996 ; Iadecola et al., 2003 ; Rhodin et al., 2003).

La barrière hématoencéphalique (BHE) pourrait être impliquée dans l'élimination des peptides Aβ par la circulation. Or, les peptides Aβ sont aussi toxiques pour les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses (cellules composant la paroi des vaisseaux) (Paris et al., 2004 ; Van Nostrand et al., 1998). La BHE est altérée chez les patients souffrant de MA. Les peptides Aβ seraient eux-même responsables de cette altération, facilitant ainsi leur accumulation dans le cerveau (Bell et Zlokovic, 2009 ; Deane et al., 2009 ; Kalaria, 1997).

9.1.3.5.5. Dégradation des peptides amyloïdes

Différentes protéases sont capables de dégrader les peptides Aβ (huit metalloprotéases : IDE, NEP, PreP, ACE, ECE, MMP2, MMP3 et MMP9 ; une sérine protéase : Plasmine et une cystéine protéase : CTSB) (Figure 19).

L'IDE (découverte pour sa capacité de dégradation de l'Insuline) est aussi capable de cliver les peptides Aβ (Kurochkin, 2001). Elle a une activité réduite de 20% dans le tissu cérébral des malades par rapport aux témoins (Zhao et al., 2007).

La NEP, dont l'expression est diminuée (Wang et al., 2010), comme l'IDE dans le cerveau des malades par rapport aux témoins, est capable de cliver les peptides amyloïdes (El Amouri et al., 2008 ; Turner et Nalivaeva, 2007) ainsi que d'activer le Neuropeptide Y (Rose et al., 2009) (les fragments générés protégeraient les neurones de la toxicité des peptides Aβ). La NEP exercerait donc un double effet bénéfique. Cependant d'autres études ont constaté que la sur-expression de la NEP dans des souris transgéniques ne restaurait pas leurs capacités cognitives : la NEP ne dégrade sans

doute pas les oligomères des peptides Aβ responsables des troubles cognitifs (Meilandt et al., 2009 ; Walsh et al., 2002).

Récemment une nouvelle enzyme, dégradant les peptides amyloïdes, a été découverte : PreP. Cette enzyme détériore les peptides Aβ mitochondriaux, mais le stress induit par les peptides Aβ dans ces organites diminue l'activité de cette enzyme (Falkevall et al., 2006).

Autre métalloprotéase capable de dégrader les peptides Aβ : l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (ACE), déjà connue pour son rôle dans le contrôle de la pression sanguine en clivant l'Angiotensine I en Angiotensine II et en dégradant la Bradykinine (Johnston et al., 1989). Il est à noter que, comme vu ci-dessus, une implication des peptides Aβ dans le contrôle de la pression sanguine est de mieux en mieux documentée. L'ACE a la particularité de posséder deux domaines catalytiques, de part et d'autre de la membrane, en N- et C-terminal. Comme l'IDE et la NEP, son expression est diminuée dans le tissu cérébral des malades, bien que l'accumulation de peptides Aβ semble stimuler sa transcription (Wang et al., 2006). Les inhibiteurs d'ACE font partis des traitements couramment utilisés contre l'hypertension. Ils pourraient cependant favoriser l'accumulation de peptides amyloïdes sur un terrain déjà favorable au risque de démence (Wang et al., 2006).

L'Enzyme de Conversion de l'Endothéline (ECE) pareillement impliquée dans la vasoconstriction (Macours et al., 2004) est présente sous deux isoformes ECE-1 et ECE-2. Seule l'ECE-1 peut cliver les peptides Aβ et particulièrement le peptide Aβ1-40 (Eckman et al., 2001).

Plusieurs protéines de la grande famille des Métalloprotéases de la Matrice (MMP) ont été reconnues comme dégradant les peptides Aβ. Capable de cliver des substrats de grande taille, les MMP peuvent dégrader les peptides Aβ sous formes fibrillaires (Leissring, 2008). Les MMP sont exprimées dans les neurones ou sécrétées par les cellules gliales (Rosenberg, 2009). Les enzymes MMP2, MMP3 et MMP9, principalement impliquées dans la coupure des peptides amyloïdes, ne présentent pas de variations d'expression entre les cerveaux des malades et des témoins mais leurs expressions pourraient être toutefois influencées par des facteurs de stress tels que ceux provoqués par les peptides Aβ eux-même (Miners et al., 2008).

Le système Plasmine-Activateur Tissulaire du Plasminogène (tPA)- Activateur de type Urokinase du Plasminogène (uPA) intervenant dans la dégradation de protéines de la MEC peut aussi induire la dégradation du peptides amyloïdes. Les peptides Aβ agrégés stimulent le tPA et l'uPA qui vont cliver le Plasminogène pour donner la Plasmine catalytiquement active (Werb, 1997 ; Tucker et al., 2000a). Celle-ci est capable de dégrader les monomères et les fibrilles de peptides Aβ (Van Nostrand et Porter, 1999 ; Tucker et al., 2000b).

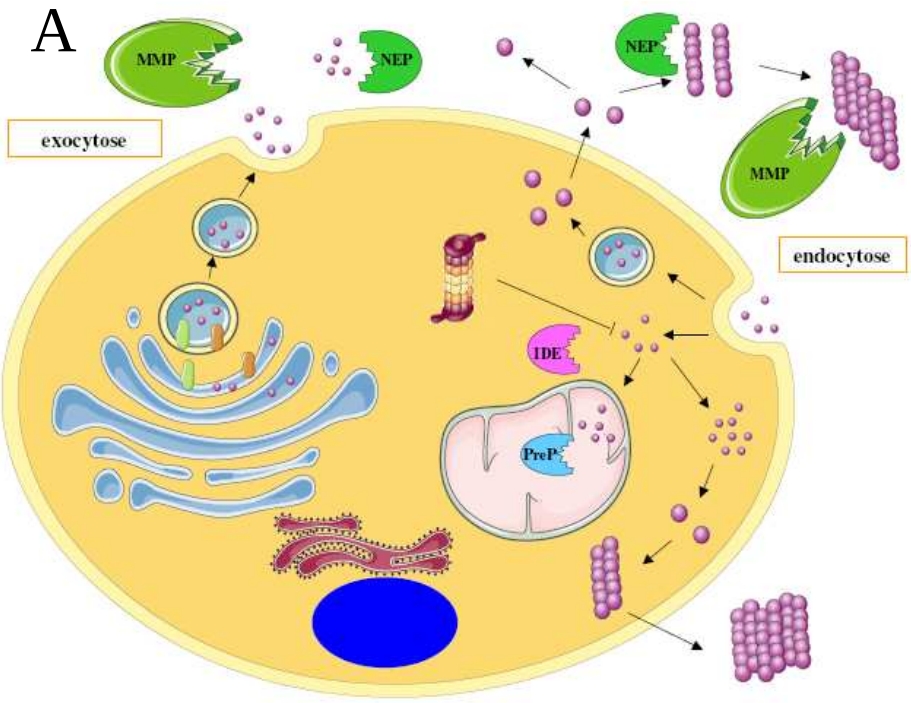
La CTSB, a d'abord été considérée comme une β-sécrétase suite à des expérimentations *in vitro*. L'étude des souris KO *CTSB* a montré une diminution des DA chez ces souris. La CTSB serait, en fait, impliquée dans le clivage des peptides Aβx-42 en Aβx-40 puis en Aβx-38 et en Aβx-33. La dégradation s'arrêterait ensuite (Mueller-Steiner et al., 2006).

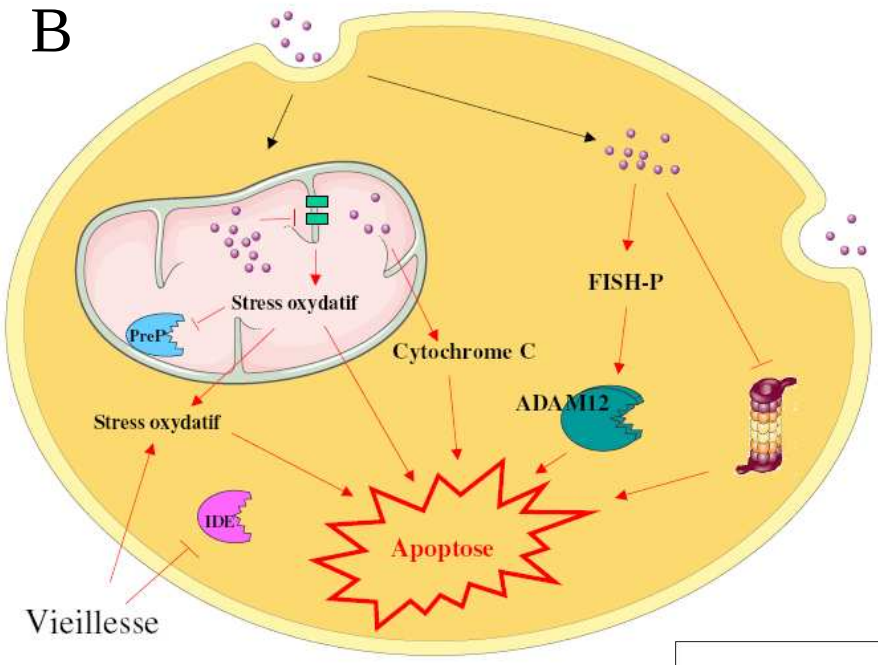
En conclusion, plusieurs de ces protéases, particulièrement des métalloprotéases, sont capables de couper et de dégrader les peptides Aβ ou d'en faciliter l'élimination. Mais ces différentes protéases n'agissent ni sur les mêmes formes de peptides Aβ ni aux mêmes emplacements subcellulaires (Tableau 6).

Nom	Nature	Lieu de clivage	Forme clivée
IDE	Métalloprotéase	Extracellulaire, cytosol et peroxisome	Monomère
NEP	Métalloprotéase	Extracellulaire, RE et AG	Monomère, fibrillaire, dépôt diffus
PreP	Métalloprotéase	Mitochondrie	Monomère et autres???
ACE	Métalloprotéase	Extracellulaire, endosome et cytosol	Monomère
ECE-1	Métalloprotéase	Extracellulaire, RE et AG	Monomère
MMP	Métalloprotéase	Extracellulaire, RE et AG	Monomère, oligomère et fibrillaire
Plasmine	Protéase à sérine	Extracellulaire	Monomère, oligomère et fibrillaire
CTSB	Protéase à cystéine	Endosome acide et lysosome	Monomère, fibrillaire et dépôt diffus

Tableau 6 : Récapitulatif des enzymes capables de cliver les différentes formes de peptides amyloïdes et leur localisation.

En conclusion, les peptides amyloïdes interviendraient dans divers processus cellulaires. Souvent leur accumulation inhibe les mécanismes responsables de leur dégradation ou favorise leur production. Cette accumulation participerait à un « cercle vicieux », en entraînant une modification de l'environnement, qui favoriserait la production et l'accumulation des peptides Aβ, conduisant à un mécanisme d'emballement toxique pour la cellule.





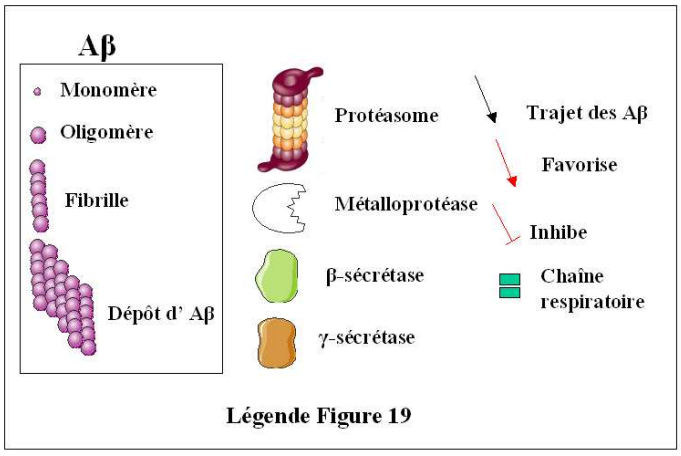


Figure 19 : Biologie des peptides amyloïdes. **A**. Génération et dégradation des polymères de peptides Aβ. **B**. Principaux mécanismes d'induction de l'apoptose par les peptides Aβ.

9.2. Dynamique et régulation du métabolisme de l'APP

9.2.1. Synthèse et acheminement de l'APP à la surface cellulaire

Le métabolisme de l'APP n'est pas un processus linéaire mais s'inscrit dans une dynamique « cyto-spatiale », et ce d'autant plus que l'APP et ses sécrétases sont des protéines transmembranaires (elles ne sont donc pas libres dans le cytosol). La régulation de leurs interactions est dépendante de la compartimentation et du trafic intracellulaire (Figure 20).

Comparé à la régulation du métabolisme de l'APP, peu d'études se sont intéressées à la régulation de sa transcription et de sa traduction. Plusieurs régions dans le promoteur du gène de l'*APP* ont été caractérisées comme pouvant réguler son expression sans qu'un lien avec la pathologie n'ait pu être mis en évidence (Lahiri et Robakis, 1991 ; Quitschke et Goldgaber, 1992 ; Avramovich-Tirosh et al., 2008). D'autres résultats ont rapporté une induction de l'expression de l'APP par des cytokines pro-inflammatoires (IL-1) (Donnelly et al., 1990) et des facteurs de croissance (Facteur de Croissance Transformant 1β (TGF1β), EGF et Facteur de Croissance des Fibroblastes (bFGF)) (Gray et Patel, 1993a ; Gray et Patel, 1993b). Plusieurs polymorphismes situés dans le promoteur du gène de l'APP seraient capables de moduler son expression et le risque de développer la pathologie (Athan et al., 2002 ; Lahiri, 2004 ; Guyant-Maréchal et al., 2007 ; Lv et al., 2008). Néanmoins ces résultats sont discutés (Nowotny et al., 2007).

Comme la grande majorité des protéines membranaires, l'APP est synthétisée dans le RE. Puis, elle va passer dans l'AG via des vésicules recouvertes de protéines Manteaux (COP). Dans l'AG précoce, l'APP est N-glycosylée (Suzuki et Nakaya, 2008). Caporaso et ses collaborateurs ont observé que plus de la moitié des molécules d'APP *neo*-synthétisées passent directement de l'AG au lysosome pour être dégradées sans être métabolisées (Caporaso et al., 1992). Les cytologistes ont observé une fragmentation de l'AG dans les neurones de personnes atteintes de MA. Ceci pourrait entraîner une dérégulation de l'AG perturbant l'homéostasie calcique, la maturation des protéines, l'activité des kinases et accélérant le trafic de l'APP, augmentant ainsi la sécrétion des peptides Aβ (Hu et al., 2007 ; Gonatas et al., 2006).

En progressant à travers l'AG, l'APP arrive dans le TGN où elle est O-glycosylée pour devenir la forme mature d'APP. Pour les cellules polarisées (les neurones par exemple), le TGN est pareil à une « station de transfert pour protéines transmembranaires ». Dans le TGN peuvent avoir lieu les coupures par les β- et γ-sécrétases produisant préférentiellement les peptides amyloïdes Aβx-42 (par rapport aux endosomes qui produisent en majorité les peptides Aβx-40). Mais ceci ne concerne qu'une minorité des molécules d'APP, excepté dans certaines formes familiales. En effet, certaines mutations de PS1 ou la mutation suédoise de l'APP favorisent les coupures de l'APP dans cet organite et la production des peptides Aβx-42 (Kahn et al., 1993 ; Small et Gandy, 2006). Les autres molécules d'APP matures sont transportées jusqu'à la membrane plasmique par la voie de sécrétion constitutive. L'APP est guidée par des Protéines d'interaction avec la Queue cytoplasmique de l'APP (PAT1 et PAT1a)(Kuan et al., 2006). D'après Samuel Gandy, un mauvais adressage de l'APP à la sortie de

l'AG et du TGN pourrait suffire à provoquer une surproduction des peptides Aβ et son agrégation de façon similaire à ce qui est observé dans le cas de la mutation suédoise de l'APP (Kinoshita et al., 2003).

9.2.2. Entrée de l'APP dans son métabolisme

Arrivée à la surface des cellules, l'APP peut entrer dans l'une des deux voies : non-amyloïdogénique ou amyloïdogénique. A la surface des cellules l'APP interagit avec des protéines de la MEC comme la Reeline et la F-spondine qui augmentent la durée de vie de l'APP à la membrane et inhibent la voie β-sécrétase au profit de la voie α-sécrétase (Hoe et Rebeck, 2008 ; Ho et Südhof, 2004). Une faible concentration en cholestérol et en sphingolipide favorise la coupure par l'α-sécrétase (Querfurth et LaFerla, 2010), la γ-sécrétase étant aussi active au niveau de la membrane plasmique, les fragments APPs-α, APP-Cterα puis AICD et p3 sont alors générés. En revanche, si la composition de la membrane est riche en cholestérol et en sphingolipide, la voie amyloïdogénique est privilégiée.

Une forte densité en cholestérol et en sphingolipide crée des radeaux lipidiques (à 37°C la membrane plasmique est liquide. Ces radeaux lipidiques sont des zones solides qui « flottent »). Ces radeaux lipidiques facilitent l'internalisation et l'endocytose de l'APP. Des récepteurs comme ApoER2 (LRP8) ou LRP1 amènent et stabilisent l'APP dans ces radeaux lipidiques (Riddell et al., 2001 ; Sannerud et Annaert, 2009). Plusieurs motifs d'acide-aminés sur la queue cytoplasmique de l'APP influencent cette internalisation.

La présence de la séquence YENPTY (682-687)(dans ce paragraphe la numérotation des acide-aminés correspond à l'APP695) permet, au moyen de vésicules recouvertes de Clathrine, cette internalisation vers les endosomes qui vont progressivement s'acidifier jusqu'à devenir des lysosomes où l'APP est dégradée par les enzymes lysosomales tels que les CTSB et CTSD (Lai et al., 1995 ; Small et Gandy, 2006 ; Mackay et al., 1997 ; Thompson et al., 1997 ; Mueller-Steiner et al., 2006 ; Boland et al., 2008). Plusieurs protéines adaptatrices sont connues pour lier les Clathrines au motif NPTY de l'APP : la Fe65, les protéines de la famille X11, l'homologue de la protéine de l'invalidité chez la drosophile (DAB). La sur-expression de ces protéines stabilise l'APP à la surface des cellules et favorise le clivage par les α-sécrétases (Fiore et al., 1995 ; Borg et al., 1996 ; Homayouni et al., 1999). Le statut de phosphorylation de la tyrosine Y682 et de la thréonine T668 influence l'interaction de ces protéines avec la séquence NPTY. Par exemple la phosphorylation de la T668 modifie la conformation de la partie C-terminale de l'APP et empêche l'interaction avec Fe65 régulant l'internalisation. Par contre, cette phosphorylation ne modifie pas l'affinité de l'APP pour X11 (Suzuki et Nakaya, 2008). D'autres protéines, telles que la Protéine de Liaison aux Récepteurs des Facteurs de Croissance 2 (GRB2) dont la liaison à l'APP est contrôlée par la phosphorylation de T668 et Y682, pilotent l'APP après son internalisation vers les différents endosomes (Tamayev et al., 2009).

L'internalisation de l'APP vers les endosomes pourrait également être contrôlée par la phosphorylation des Amphiphysines, dont l'une a récemment été (BIN1) identifiée comme

déterminant génétique de la maladie (Small et Gandy, 2006 ; Seshadri et al., 2010)(voir paragraphe 7.2.2.4.).

L'homodimérisation de l'APP à la membrane, sans doute aidée par les radeaux lipidiques, serait nécessaire - ou favorable - à l'internalisation et augmenterait l'amyloïdogenèse. Trois motifs (GxxxG) sur l'APP contrôleraient cette homodimérisation, leurs mutations diminuraient la synthèse des peptides Aβ mais pas celle de l'AICD (Sannerud et Annaert, 2009 ; Kienlen-Campard et al., 2008).

Dans les endosomes, APP et BACE1 interagissent au niveau des radeaux lipidiques. BACE1 est recrutée et amenée par la Flotilline (Sannerud et Annaert, 2009). La coupure par BACE1 produit les APPs-β et APP-Cterβ. La coupure par la γ-sécrétase peut aussi avoir lieu dans les endosomes générant l'AICD et les peptides Aβ.

L'APP peut aussi continuer vers le lysosome ou être recyclée vers le TGN après s'être liée à des Protéines d'Adressage Vacuolaires telles que Sortiline, SORL1 et SorCS1 (Sannerud et Annaert, 2009). L'expression de SORL1 est diminuée dans le cerveau des patients par rapport aux témoins, alors que sa sur-expression *in vitro* privilégie la voie non-amyloïdogène (Scherzer et al., 2004 ; Andersen et al., 2005.

9.2.3. Dégradation de l'APP par le lysosome

Un motif « tyrosine » YXX∅ (∅ est un acide-aminé avec une grande chaîne latérale hydrophobe) adresse l'APP vers les endosomes puis vers le lysosome par des vésicules recouvertes de Clathrine. Deux de ces séquences sont présentes sur l'APP : YTSI (653 – 656) et YKKF (687 – 690). Ces séquences peuvent aussi amener l'APP de l'AG (ou du TGN) directement vers le lysosome (Lai et al., 1995 ; Braulke et Bonifacino, 2009).

Un motif dileucine ExxxLL : EVDELL (486 - 491) permet aussi l'adressage de l'APP membranaire vers le lysosome via des vésicules recouvertes de Clatrines (Braulke et Bonifacino, 2009).

De très récents travaux ont aussi montré que l'APP membranaire pourrait être directement amenée au lysosome pour y être dégradée sans passer par l'endocytose et les endosomes. Cette nouvelle voie diminue l'ensemble des produits du métabolisme de l'APP, aussi bien pour ceux résultant de l'α- ou de la β-sécrétase. Cependant la présence sur l'APP d'une mutation suédoise ou londonienne (V717L) inhibe cette voie (Lorenzen et al., 2010).

Une neddylation (ajout d'une protéine NEDD8 par liaison covalente) (Rabut et Peter, 2008) des lysines sur la partie C-terminale de l'APP a aussi été rapportée (Lee et al., 2008). Cette modification post-traductionnelle, encore très peu documentée, pourrait être facilitée par une protéine, doublement nommée Protéine de liaison à l'APP et Enzyme d'Activation de NEDD8 (APPBP1/NAE1) (Walden et al., 2003), et ainsi conduire l'APP vers le lysosome (Braulke et Bonifacino, 2009 ; Bohnsack et Haas, 2003).

L'APP est également amenée au lysosome par les voies d'autophagie (digestion des éléments cytoplasmiques de la cellule par ses propres lysosomes, phénomène essentiel au bon fonctionnement neuronal). Il existe trois types d'autophagie : la macroautophagie, la microautophagie et l'autophagie régulée par les protéines chaperonnes (CMA). La macroautophagie est régulée par la Protéine Mammalienne Cible de la Rapamycine (mTOR). Son inhibition permet la formation d'un complexe, entre la Kinase de type PhosphoInositol (PI3K) et la Bécline, nécessaire à l'autophagie (Puyal et al., 2009). Des études sur des souris déficientes en Bécline ont permis d'observer une altération de la dégradation de l'APP et une perturbation de son métabolisme (Jaeger et al., 2010). La PS1 semblerait essentielle à cette dégradation lysosomale de l'APP en activant les CTS. Certaines mutations de PS1, responsables des formes familiales de la maladie, dérégleraient ce mécanisme (Lee et al., 2010). La microautophagie a été très peu étudiée dans le cadre de la MA. En revanche, la CMA connaît un intérêt grandissant pour l'étude des maladies neurodégénératives pour son implication dans la dégradation de Tau et de l'α-synucléine (Wang et al., 2009 ; Vogiatzi et al., 2008). Elle concerne spécifiquement les protéines qui portent une séquence de type KFERQ en C-terminal (Puyal et al., 2009 ; Massey et al., 2004 ; Massey et al., 2006). Ce motif protéique est reconnu par une protéine Chaperonne de Choc Thermique (Hsc70 ou Hsc73) et des co-chaperonnes qui dirigent ces protéines jusqu'au lysosome où elle est transloquée via la Protéine réceptrice Associée à la Membrane des Lysosome (LAMP2a). L'APP possède un motif assez voisin : KFFEQ (688 – 691) et pourrait être dégradée par la voie du CMA mais, à ce jour, aucune preuve expérimentale ne permet d'affirmer cette hypothèse (Nixon, 2007 ; Kouchi et al., 1999 ; Puyal et al., 2009) d'autant plus que la CMA concernerait essentiellement les protéines cytosoliques (Massey et al., 2006).

De plus, cette séquence se superpose avec un autre motif : YKFFE (687 – 690), qui intervient dans l'adressage de l'APP de l'AG vers le lysosome via une Protéine Adaptatrice (AP-4)(Burgos et al., 2010).

Il est intéressant de noter qu'une perturbation de la répartition des lysosomes et de la formation des autophagosomes sont constatées dans les neurones de patients souffrant de MA. De nombreux travaux ont mis en évidence une altération de l'autophagie dans le système nerveux central des personnes atteintes de MA (Nixon, 2007).(séquence d'adressage de l'APP vers le lysosome voir Figure 21)

Une dégradation de l'APP par le protéasome n'a pour l'instant pas été démontrée. Néanmoins, un dysfonctionnement du protéasome est propice à l'accumulation aberrante de protéines. De plus, certains éléments de la régulation de l'activité protéosomale semblent capables d'influencer le métabolisme de l'APP (Dennissen et al., 2010 ; Hiltunen et al., 2006).

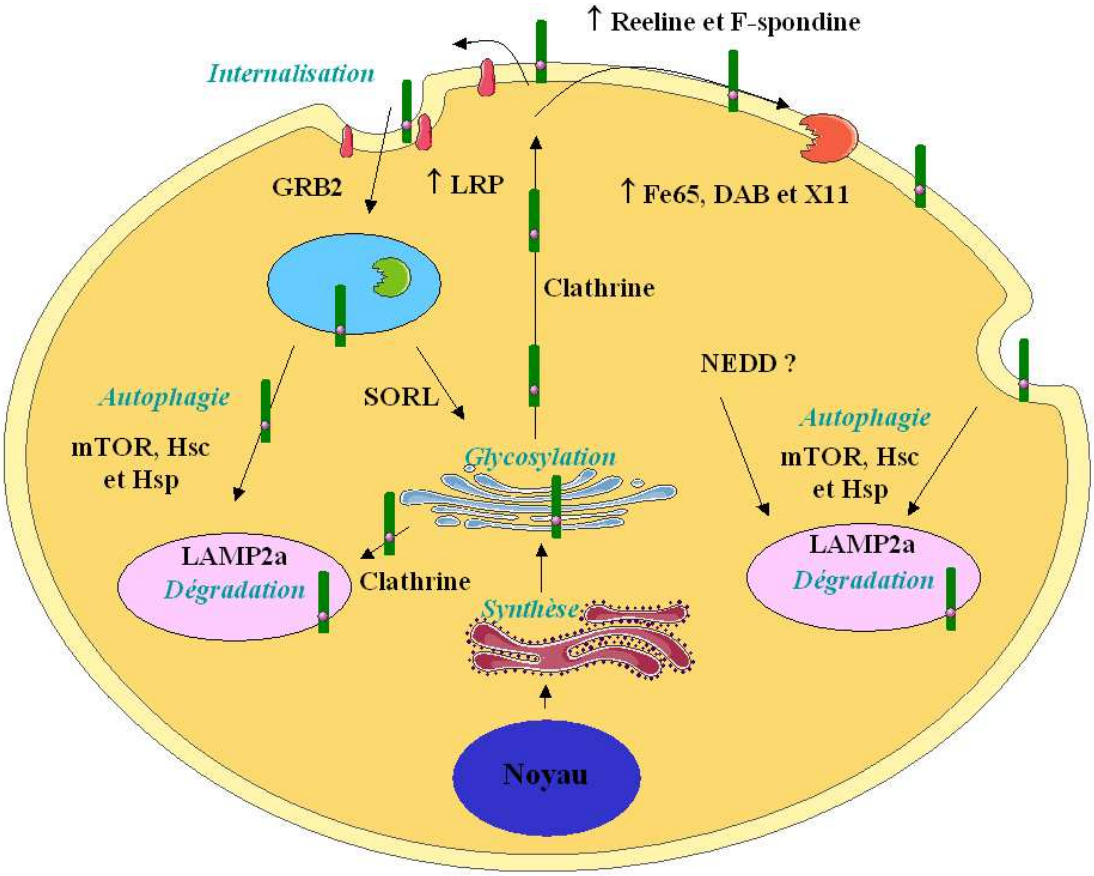
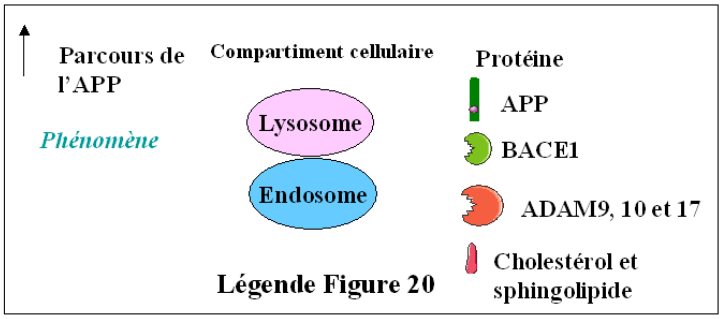


Figure 20 : Dynamique cellulaire de l'APP. L'ARNm de l'APP est transcrit dans le noyau. Ensuite l'APP est synthétisée dans le RE. Puis elle va être glycosylée dans l'AG avant d'être exportée vers les différents compartiments cellulaires.



APP695

MLPGLALLLLAAWTARALEVPTDGNAGLLAEPQIAMFCGRLNMHMNVQNGKWDSDPSGTKTCIDTKE
GILQYCQEVYPELQITNVVEANQPVTIQNWCKRGRKQCKTHPHFVIPYRCLVGEFVSDALLVPDKCKFL
HQERMDVCETHLHWHTVAKETCSEKSTNLHDYGMLLPCGIDKFRGVEFVCCPLAEESDNVDSADAEE
DDSDVWWGGADTDYADGSEDKVVEVAEEEEVAEVEEEEADDDEDDEDGDEVEEEAEEPYEEATERT
TSIATTTTTTTESVEEVVRVPTTAASTPDAVDKYLETPGDENEHAHFQKAKERLEAKHRERMSQVMRE
WEEAERQAKNLPKADKKAVIQHFQEKVESLEQEAANERQQLVETHMARVEAMLNDRRRLALENYITA
LQAVPPRPRHVFNMLKKYVRAEQKDRQHTLKHFEHVRMVDPKKAAQIRSQVMTHLRVIYERMNQSLS
LLYNVPAVAEEIQDEVDELLQKEQNYSDDVLANMISEPRISYGNDALMPSLTETKTTVELLPVNGEFSL
DDLQPWHSFGADSVPANTENEVEPVDARPAADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVKMDAEFRHDSGYEV
HHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIATVIVITLVMLKKKQYTSIHHGVVEVDAAVTPEERHLSK
MQQNGYENPTYKFFEQMQN

EVDELL : motif dileucine
YENPTY : motif nécessaire à l'internalisation
YxxI/K : motif d'adressage au lysosome
YKFFE : motif d'interaction avec AP-4
YKFFEQ : motif potentiel d'interaction avec des protéines chaperonnes pour la CMA

Figure 21 : Séquence protéique de de l'APP695^{WT}. Caractérisation des motifs permettant l'adressage de l'APP au lysosome.

10. Discussion sur l'hypothèse de la cascade amyloïde

Comme décrit précédemment, l'hypothèse de la cascade amyloïde suppose que la perturbation du métabolisme de l'APP, entraînant une surproduction de peptides amyloïdes, est l'événement central de l'étiologie de la MA. Depuis son énoncé (Hardy et Higgins, 1992), cette hypothèse a évolué. La pathogénicité a d'abord été attribuée aux DA (Hardy et Allsop, 1991) puis aux peptides Aβx-42 (Hardy, 1997 ; Mucke et al., 2000) et actuellement plus spécifiquement aux oligomères de peptides Aβx-42 (Lambert et al., 1998 ; Walsh et al., 2002 ; Hardy et Selkoe, 2002).
De nombreux travaux ont mis en évidence l'importance de la régulation du trafic sub-cellulaire de l'APP et des sécrétases pour la production de peptides amyloïdes (voir paragraphe 9.2.).

10.1. Critiques de l'hypothèse de la cascade amyloïde

Actuellement la majorité des travaux de biologie moléculaire et cellulaire sur la MA repose sur l'hypothèse de la cascade amyloïde. Néanmoins, cette hypothèse continue d'être critiquée. Cette contestation s'appuie sur différentes observations :

- cette hypothèse est basée sur l'observation des formes monogéniques qui ne représentent qu'environ 1% des cas
- les modèles murins sur-exprimant différentes formes d'APP ou PS1/2 ne présentent pas de DNF (Duyckaerts et al., 2008)
- le manque de lien entre les pathologies tau et amyloïde
- les symptômes sont davantage corrélés aux DNF qu'aux DA
- certaines mutations pathologiques de *PSEN1* (L435F) conduisant à une inhibition de l'activité γ-sécrétase (Heilig et al., 2010).

En revanche, comme il a été décrit au cours de cet exposé, des preuves nombreuses sont en faveur de cette hypothèse :

- la génétique a identifié des gènes impliqués dans la production des peptides Aβ (*APP, PSEN1, PSEN2)* et aucune mutation de *MAPT* (gène codant pour la protéine Tau) ne conduit au développement d'une MA
- un premier modèle murin non-transgénique de la MA a été mis au point suite à une altération de l'activité synaptique d'ADAM10, suggérant que la perturbation du métabolisme de l'APP serait suffisante pour enclencher le processus physiopathologique (Epis et al., 2010)
- récemment avec l'utilisation du composé PIB quelques études d'imagerie cérébrale semblent permettre de faire un lien entre la charge amyloïde et l'altération de la mémoire verbale (Resnick et al., 2010) et de la mémoire épisodique chez les patients MCI (Forsberg et al., 2008). L'association entre les DA (visualisé par imagerie cérébrale à l'aide du PIB) et le déclin cognitif ne serait observable qu'aux stades précoces de la pathologie (Rabinovici et al., 2009)

- l'augmentation et l'altération biochimique des peptides Aβ semblent précéder et potentialiser la phosphorylation de Tau et la formation des DNF (Delacourte et al., 2002). Des résultats similaires ont été observés dans différents modèles transgéniques (Lewis et al., 2001 ; Gotz et al., 2001 ; Oddo et al., 2003)
- plusieurs travaux ont mis en évidence l'activation de la GSK3β par les oligomères de peptides Aβ, favorisant la phosphorylation pathologique de Tau (Tomiyana et al., 2010 ; Zempel et al., 2010 ; DeFelice et al., 2008 ; Wang et al., 2006)
- l'une des approches thérapeutiques phare de la MA, la vaccination contre les peptides Aβ, a montré, dans des modèles de souris triple transgéniques, une diminution des DA, de l'accumulation du peptide Aβ intracellulaire, des désordres synaptiques, des troubles cognitifs et des DNF. Ceci prouvant que la sur-production du peptide Aβ est l'événement central dans le processus physiopathologique de la MA (Oddo et al., 2004 ; Kotilinek et al., 2002 ; Rowan et al., 2005).
- chez l'homme l'immunothérapie active ou passive a donné des résultats encourageants d'un point de vue neuropathologique (Masliah et al., 2005 ; Nicoll et al., 2003) et à l'examen des capacités cognitives (Hock et al., 2003) mais des effets secondaires graves ont provoqué l'arrêt des essais cliniques (Orgogozo et al., 2003 ; Gilman et al., 2005).

Ces constations sont partiellement biaisées car elles se basent sur l'hypothèse de la cascade amyloïde pour l'approuver. Il est très difficile de mettre en évidence des preuves « indépendantes de l'hypothèse de la cascade amyloïde » pour conforter celle-ci. A ce jour, les mutations de l'APP conduisant au développement des formes monogéniques et les essais de vaccinations anti-Aβ chez l'homme constituent, sans doute, les preuves les plus évidentes de la validité de cette hypothèse.

10.2. Autres hypothèses physiopathologiques

L'hypothèse de la cascade amyloïde ne permet pas d'expliquer tous les mécanismes moléculaires de la MA ; de plus, certaines découvertes ne sont pas en adéquation avec ce postulat (Schnabel, 2009). D'autres hypothèses ont donc été formulées.

Pour certains chercheurs, le métabolisme de l'APP reste central à l'étiologie mais le rôle toxique des peptides amyloïdes serait largement surestimé. Certains proposent l'AICD comme principal responsable de l'étiologie de la MA mais les récents travaux de Giliberto et ses collaborateurs semblent infirmer cette supposition (Galvan et al., 2006 ; Giliberto et al., 2010). La publication de Nikolaev et ses collaborateurs suggère que le N-APPs pourrait être responsable de la synaptotoxicité observée dans la MA mais cette opinion est critiquable car l'étude a été réalisée sur des cellules embryonnaires ce qui est donc assez différent de la physiopathologie de la MA (Nikolaev et al., 2009 ; Schnabel, 2009).

D'autres auteurs proposent une vision différente ; selon eux, l'ApoE serait directement responsable de la pathologie indépendamment du métabolisme de l'APP. L'ApoE perturberait le fonctionnement mitochondrial (Roses et Saunders, 2006), qui entraînerait une altération du métabolisme glucidique et énergétique des neurones (Zhong et Weisgraber, 2009). Les protéines Réceptrices Activatrices de la Prolifération du Peroxysome (PPAR) qui sont des puissantes régulatrices du métabolisme énergétique pourraient aussi intervenir dans cette voie (Landreth et al., 2008 ; Sundararajan et al., 2006).

Cette hypothèse possède plusieurs liens avec une autre théorie selon laquelle la MA serait un Diabète de type 3 ou Diabète cérébral (Kroner, 2009). Cette supposition s'appuie sur l'évidence des liens épidémiologiques entre le diabète et la MA. Une perturbation de la régulation de la glycémie par l'Insuline serait l'une des causes principales conduisant au développement de la MA. Le taux d'Insuline est inversement proportionnel à l'évolution des stades de Braak et l'injection d'Insuline ou du Facteur de croissance semblable à l'Insuline (IGF1)(facteur trophique) dans différents modèles animaux a montré un effet protecteur contre la toxicité des oligomères de peptides Aβ (Carro et al., 2002 ; Dickstein et al., 2010). Cette hypothèse n'est pas contradictoire avec l'hypothèse de la cascade amyloïde. D'ailleurs plusieurs études ont montré que les oligomères de peptides Aβ pourraient diminuer la densité de récepteur à l'Insuline sur la membrane des neurones entraînant une insulinorésistance (De Felice et al., 2009 ; Zhao et al., 2007). Ainsi, l'administration d'Insuline ou d'IGF1 a aussi été envisagée comme perspective thérapeutique (Reger et al., 2008a ; Reger et al., 2008b ; Zheng et al., 2000).

« L'hypothèse préséniline » serait l'alternative la plus crédible à l'hypothèse de la cascade amyloïde. Ce principe se déduit principalement de la constatation que la plupart des formes monogéniques de MA résultent d'une mutation de *PSEN1* ou *PSEN2* et que plusieurs de ces mutations ne sont pas associées à une augmentation de la génération des peptides amyloïdes (Aβx-40 ou Aβx-42) mais au contraire à une perte de fonction de l'activité γ-sécrétase diminuant leur production (Shen et Kelleher, 2007). Le groupe de Kelleher a, par ailleurs, étudié cinq mutations de *PSEN1* conduisant toutes à une diminution de la production de peptides Aβ (mutation L435F, P433L, L435R, P436Q et P436S). Les mutations L435F, P436Q et P436S sont pathologiques mais pas les mutations P433L et L435R (Heilig et al., 2010). Il est à noter que ces mutations pathologiques sont associées à la présence de « dépôts diffus » (de type « en laine de coton »). Ces observations sont à mettre en lien avec une étude montrant, à l'aide de souris KO, que la génération des peptides Aβx-42 serait indépendante de l'activité de PS1 et PS2 (Wilson et al., 2002). L'étiologie de la MA pourrait alors être controlée par l'une des 60 protéines (comme Notch), autres que l'APP, coupée et régulée par l'activité γ-sécrétase. Avec cette hypothèse, dans les formes sporadiques, les peptides Aβ agiraient comme des antagonistes de la γ-sécrétase bloquant son activité. De plus, les autres fonctions de PS1 et PS2 affranchies de l'activité γ-sécrétase pourraient aussi jouer sur la physiopathologie de la MA. Plusieurs études ont démontré que PS1 est indispensable à la dégradation de type autophagique de protéines par le

lysosome (Lee et al., 2010 ; Wilson et al., 2004 ; Esselens et al., 2004). D'ailleurs, des expériences, sur des souris KO (*ATG5* et *ATG7*), ont mis en évidence que dans ces modèles l'inhibition de l'autophagie est suffisante pour que ces animaux développent une maladie neurodégénérative en vieillissant (Hara et al., 2006 ; Komatsu et al., 2006). Par ce mécanisme, il est aussi envisageable que la diminution de la production de peptides Aβ, due à la perte d'activité γ-sécrétase suite à une mutation de PSEN1, soit « compensée » par une réduction de la dégradation de l'APP et des peptides Aβ par le lysosome et au final aboutit à un excés de peptides Aβ.

10.3. Implications physiopathologiques des gènes identifiés dans l'étude des formes sporadiques

L'intérêt porté sur la régulation du métabolisme de l'APP résulte en partie de l'hypothèse de la cascade amyloïde formulée à partir de la caractérisation des gènes responsables des formes monogéniques de la pathologie. La découverte des facteurs de susceptibilités génétiques dans les formes sporadiques a conduit à étudier le rôle biologique des protéines correspondantes et devrait permettre de proposer des voies physiopathologiques différentes ou complémentaires du métabolisme de l'APP. Au delà du gène de l'*APOE*, qui a été étudié comme « gène candidat », les études GWA ont identifié des gènes sans *a priori* bibliographique.

10.3.1. Lien entre l'Apolipoprotéine E et la cascade amyloïde

Depuis la découverte du gène de l'*APOE* comme déterminant génétique majeur de la MA, de nombreux mécanismes ont été proposés pour expliquer l'impact pathologique de l'ApoE4 sur la MA. Il a ainsi été proposé que l'ApoE et particulièrement l'ApoE4 pourrait favoriser ou provoquer une altération de la croissance et de l'arborisation neuritique (Nathan et al., 1994), altérer les systèmes cholinergiques (Darreh-Shori et al., 2010) augmenter le stress oxydant (Miyata et Smith, 1996) , favoriser l'hyperphosphorylation des protéines Tau (Strittmatter et al., 1994), provoquer une altération des fonctions mitochondriales (Gibson et al., 2000 ; Roses et Saunders, 2006) ou exercer une toxicité propre via un produit de son métabolisme (Crutcher et al., 1994). En effet, l'ApoE pourrait être elle-même toxique suite au clivage par une protéase non encore identifiée pour donner un fragment ApoE-Cter. Ce fragment perturberait le fonctionnement mitochondrial et l'organisation du cytosquelette (Zhong et Weisgraber, 2009). L'isoforme ApoE4 serait plus sensible à cette protéolyse (Kim et al., 2009 ; Zhong et Weisgraber, 2009). L'hypothèse d'une action délétère de l'ApoE4 à de multiples niveaux dans le processus physiopathologique semblerait confirmer par l'observation que l'atrophie de l'hippocampe et du cortex entorhinal chez les malades est plus sévère pour les porteurs de l'allèle ε4 (Agosta et al., 2009).

Cependant, depuis quelques années, un consensus semble se développer quant à l'implication de l'ApoE dans la formation DA, permettant son intégration dans l'hypothèse de la cascade amyloïde. Comme vu précédemment l'ApoE est localisée dans les plaques séniles et dans l'AAC (Uchihara et al., 1995 ; Namba et al., 1991). La présence d'un allèle ε4 est d'ailleurs corrélée à une augmentation

des DA chez les patients souffrant de MA (Rebeck et al., 1994) et les témoins non-déments (Berr et al., 2001) et des peptides Aβ intracellulaires (Christensen et al., 2010). De plus, dans le tissu cérébral des malades, l'expression de l'ARNm de l'*APOE* est inversement corrélée à la charge amyloïde (Lambert et al., 2005). D'ailleurs ces résultats peuvent être mis en parallèle avec d'autres approches suggèrant que les effets de l'ApoE4 résultent en fait d'une stabilité plus faible de cette isoforme ayant une demi-vie plus courte (Riddell et al., 2008 ; Zhong et Weisgraber, 2009). De plus, des polymorphismes associés à une diminution de l'expression de ce gène sont aussi associés à une augmentation de la quantité de dépôts amyloïdes et à une augmentation du risque de développer la MA (Artiga et al., 1998 ; Lambert et al., 2001 ; Lambert et al., 2002 ; Lambert et al., 2005).

L'ApoE, principalement exprimée par les cellules gliales et plus spécifiquement par les astrocytes, jouerait à différents niveaux sur les peptides amyloïdes : leur agrégation et leur dégradation.

L'isoforme ApoE4 favoriserait, de façon directe ou indirecte, la formation des DA. Une étude utilisant des souris transgéniques à la fois humanisées pour le gène de l'*APP* porteur d'une mutation au codon 717 (mutation responsable de formes familiales précoces de la MA) et pour lesquelles le nombre de copies de l'*APOE* humaine variait de 0 à 2 a montré que la quantité de DA diminue avec un nombre croissant de copies du gène de l'*APOE* humaine chez les animaux âgés de neuf mois (Holtzman et al., 1999). A quinze mois cette relation s'inversait (Holtzman et al., 2000). De même, les travaux menés sur des souris sur-exprimant l'APP humaine mutée et déficiente ou non pour le gène du *LDLR* (principal récepteur de l'ApoE) mettent en évidence une augmentation des DA en l'absence du récepteur de l'ApoE (Thirumangalakudi et al., 2008). Inversement la sur-expression du gène du *LDLR* dans des souris transgéniques (sur-exprimant APP et PS1 humaines mutées) est associée à une diminution des DA dans le cortex de ces souris par rapport à celui des souris ne sur-exprimant que l'APP et PS1 (Kim et al., 2009).

En plus de moduler l'agrégation des peptides Aβ, l'ApoE pourrait participer à leur dégradation. L'isoforme ApoE2 faciliterait sa dégradation par les métalloprotéases NEP et IDE (Jiang et al., 2008) alors que l'isoforme ApoE4 serait la moins efficace (Koistinaho et al., 2004).

Des études *in vivo* ont rapporté que l'ApoE serait impliquée dans la clairance des peptides Aβ à travers la BHE, l'isoforme ApoE4 étant la moins efficace (Deane et al., 2008).

Enfin, l'ApoE pourrait aussi influencer le métabolisme de l'APP en modulant la concentration en cholestérol dans les membranes (l'ApoE est une apolipoprotéine : transporteur du cholestérol). Une forte concentration en cholestérol favoriserait la production de peptides amyloïdes (pour revue Andersen et Willnow, 2006 ; Puglielli et al., 2003) et son agrégation (Martins et al., 2008).

10.3.2. Implications physiopathologiques des gènes identifiés par les études GWA

Les études GWA menées ces dernières années ont bouleversé les connaissances de la génétique de la MA et, par là même, ont apporté de nouveaux éléments à la compréhension de la

physiopathologie de la MA. Cinq gènes ont été identifiés, ils codent pour : *CLU, PICALM, CR1, EXOC3L2* et *BIN1* (voir paragraphe 7.2.2.4.).

La CLU, aussi nommée ApoJ, est comme l'ApoE un transporteur du cholestérol (la deuxième apolipoprotéine la plus présente dans le cerveau), elle participe donc à la régulation du métabolisme lipidique et cholestérique du tissu cérébral. Son expression est augmentée dans le tissu cérébral chez les malades par rapport aux témoins et elle est immunomarquée dans les DA. CLU est une protéine sécrétée et ses propriétés de chaperonne des peptides Aβ la rendent capable de réguler son élimination en l'internalisant via LRP1 et LRP2 et en le transportant à travers la BHE ou vers le LCR. CLU pourrait également favoriser l'endocytose des peptides Aβ par les cellules gliales. Des travaux ont montré que la CLU peut prévenir l'agrégation des peptides Aβ1-40 et Aβ1-42 et augmenter leurs solubilités. Selon le ratio peptide Aβ/CLU, elle serait capable d'inhiber l'oligomérisation des peptides Aβ mais faciliterait la formation de structures fibrillaires. Ainsi, en présence d'un excès de peptides Aβ, CLU favoriserait son agrégation en fibrilles. Dans le cerveau des animaux transgéniques qui sur-expriment l'APP humaine sauvage, CLU induit la formation de DA. Néanmoins, les souris transgéniques KO *CLU* et sur-exprimant une APP humaine mutée, présentent plus de DA que les souris exprimant CLU. De façon cohérente, les DA favoriseraient l'expression de CLU. Le stress occasionné par le peptide Aβ induit une translocation de CLU dans le cytoplasme, ceci l'empêcherait d'exercer son rôle d'élimination des peptides Aβ. CLU a aussi la propriété d'inhiber l'activation du complément (qui pourrait être activé par l'agrégation de protéines). La translocation de CLU dans le cytoplasme prévient aussi ses activités anti-inflammatoires (en inhibant la réponse du complément). La CLU pourrait aussi moduler l'apoptose (pour revue sur les rôles de la Clustérine Nuutinen et al., 2009). En résumé, la CLU serait induite par le stress causé par les peptides Aβ, permettrait leurs éliminations et inhiberait la neuroinflammation. La CLU apparaîtrait comme une gardienne du tissu cérébral.

PICALM participerait à l'endocytose contrôlée par les Clatrines et au trafic intracellulaire des vésicules contenant les neurotransmetteurs (Tebar et al., 1999 ; Harel et al., 2008). Suivant ces données, il est imaginable que PICALM intervienne dans le trafic de l'APP par l'intermédiaire des vésicules recouvertes de Clatrines (voir paragraphe 9.2.) (Harold et al., 2009). Dans des cultures de neurones hippocampiques, la sous-expression de PICALM entraîne la formation de dendrites dystrophiques (Bushlin et al., 2008). Cependant, une étude récente a montré que PICALM est essentiellement exprimée dans les cellules endothéliales vasculaires (Baig et al., 2010). En raison de la fonction de PICALM et de l'importance de la clairance des peptides Aβ à travers la BHE, il est aussi proposé que PICALM puisse participer à la dégradation des peptides amyloïdes (Baig et al., 2010).

Comme PICALM, BIN1 est impliquée dans l'endocytose contrôlée par les Clatrines et pourrait intervenir dans le trafic de l'APP (voir paragraphe 9.2.2.). Les souris KO *Amphiphysine 1* (homologue de *BIN1*) présenteraient des problèmes de mémorisation (Di Paolo et al., 2002).

CR1 est localisé en 1q32 dans un cluster de gènes codant des récepteurs du complément (Moulds et al., 2001). CR1 jouerait un rôle important dans la régulation du complément (Khera et Das, 2009) en se liant à C3b et C4b (issus des clivages de C3 et C4). La diminution de l'expression de CR1 est associée à une altération de l'élimination des complexes immuns (Iida et al., 1982). Le peptide C3b, qui est un ligand de CR1, est immunomarqué dans les DA (Zanjani et al., 2005) et son expression est stimulée *in vitro* par les peptidesAβ fibrillaires (Webster et al., 1997). Ce peptide aurait la capacité de se lier aux oligomères de peptides Aβ et de les éliminer de la circulation via sa liaison avec CR1 localisée dans la membrane plasmique des érythrocytes (Rogers et al., 2006). Il est intéressant de noter que chez les souris sur-exprimant une APP humaine mutée et déficiente pour le gène codant C3, est observée une augmentation des DA et une neurodégénérescence plus marquée que chez les souris sur-exprimant cette APP humaine mais exprimant C3 (Wyss-Coray et al., 2002). CR1 pourrait avoir un rôle protecteur dans l'étiologie de la MA en favorisant l'élimination des peptides Aβ via C3b. CR1 pourrait aussi avoir une fonction dans la physiopathologie de la MA par sa capacité à réguler la réponse du complément de manière indépendante du peptide Aβ (Sleegers et al., 2009).

La fonction du gène EXOC3L2 est encore très peu connue.

En conclusion, alors que les déterminants génétiques caractérisés par les études GWA ont été obtenus sans *a priori* quant à leurs fonctions biologiques, ceux-ci ont pu être replacés dans le cadre de l'hypothèse de la cascade amyloïde (Figure 22), pointant plus particulièrement les mécanismes de clairance de ces peptides. Ce constat a d'ailleurs été récemment renforcé par des analyses génétiques consistant à déterminer si des voies physiopathologiques pourraient présenter un enrichissement significatif de gènes associés nominalement ($p<0,05$) au risque de développer la MA. Ce type d'analyse complexe à partir des données provenant des études GWA a mis alors en évidence une sur-représentation de gènes associés au risque de développer la MA dans les voies de présentation des antigènes et d'autophagie nécessaire à cette présentation. Cette observation a été mis en lien avec une réponse immunitaire susceptible de permettre la dégradation des peptides amyloides (Lambert et al., 2010).

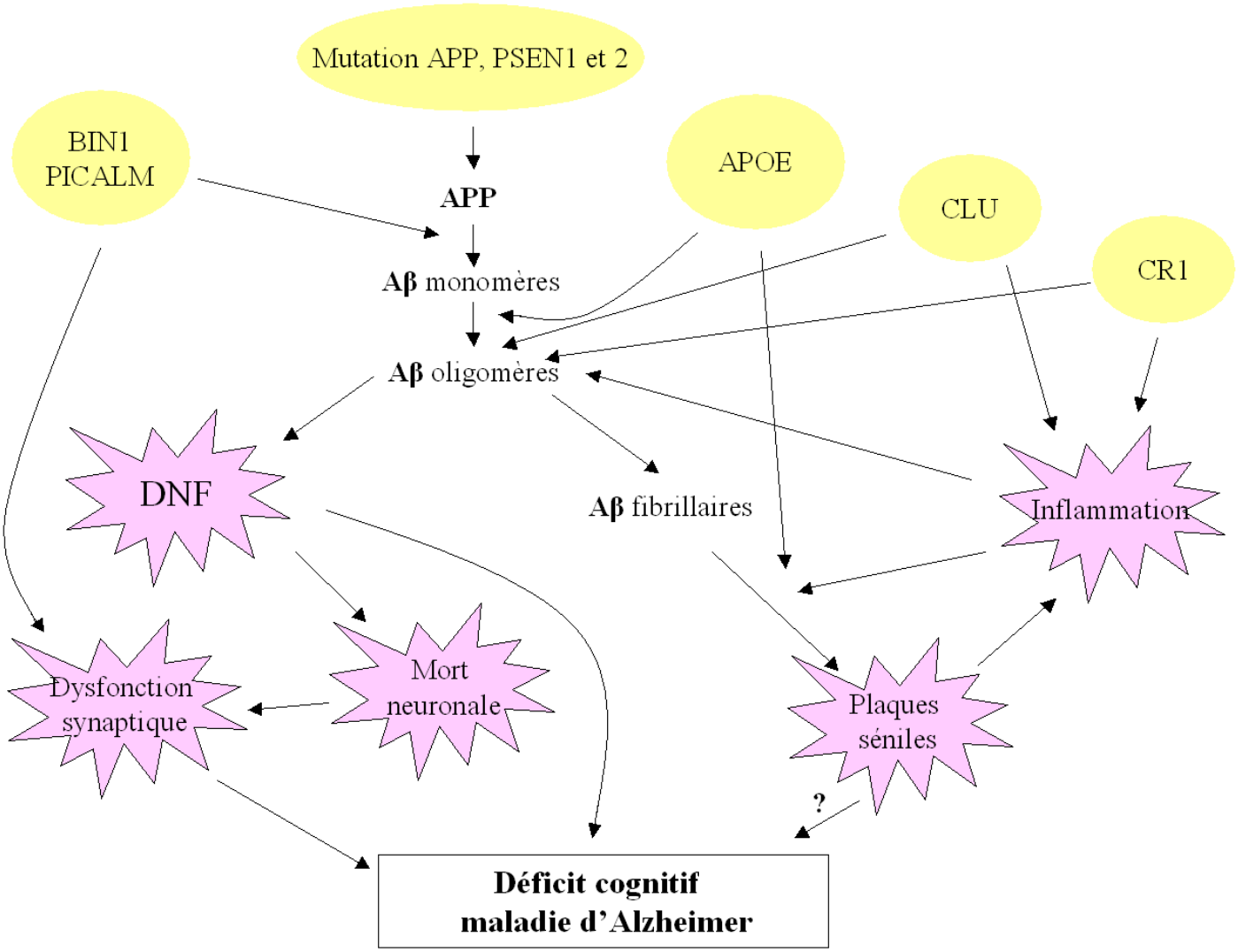


Figure 22 : Représentation schématique de l'hypothèse de la cascade amyloïde à la lumière des dernières découvertes dans le domaine de la génétique des formes sporadiques.

11. Projet de thèse

La recherche sur la MA est un domaine en constante évolution, nécessitant une adaptation des projets de recherche à un afflux incessant de connaissances et au développement de nouvelles technologies. Mon projet de thèse s'inscrit dans cette dynamique en tenant compte de deux axes principaux.

11.1. Réplications des études d'associations génétiques

Comme indiqué dans le paragraphe précédent, notre connaissance de la génétique de la MA est en train d'évoluer, les gènes caractérisés récemment comme déterminants de la MA n'avaient pas été proposés comme « gènes candidats » de la pathologie (à l'exception de *CLU* en 1996 (Tycko et al., 1996)). Cependant cela ne signifie pas pour autant que les gènes précédemment étudiés ne sont pas valides. Il est donc toujours nécessaire de répliquer ces résultats pour confirmer ou invalider l'association de ceux-ci avec le risque de développer la MA.

Dans ce contexte, une première partie de mon travail de thèse a consisté à réaliser des analyses de réplication d'association de gènes d'intérêt. Ce travail a porté sur les gènes *ADAM12, SH3PXD2A, CFH,* mais aussi sur une analyse systématique des vingt gènes/*loci* les plus prometteurs répertoriés sur la base de données « AlzGene », à l'exclusion des gènes caractérisés dans le cadre des études GWA. En effet, ce travail a été réalisé sur la base de données des 2032 malades et 5328 témoins ayant été utilisé pour caractériser les implications de *CLU, CR1, PICALM, EXOC3L2* et *BIN1* (Lambert et al, 2009, Seshadri et al, 2010).

11.2. Approfondir la compréhension du métabolisme de l'APP

Les données génétiques récentes sur les formes sporadiques tardives de MA semblent renforcer la place centrale du métabolisme de l'APP et l'élimination des peptides amyloïdes dans l'étiologie de la maladie. Approfondir notre compréhension du métabolisme de l'APP est donc un enjeu majeur pour la recherche sur la MA.

Dans ce contexte, la seconde partie de mon travail de thèse a consisté à mettre en évidence de nouveaux acteurs de ce métabolisme. Pour cela a été développé une approche de « convergence biologique » basée sur l'hypothèse suivante : les métalloprotéases et protéines apparentées présentant une différence d'expression entre le tissu cérébral des patients et celui des témoins seraient potentiellement des acteurs du métabolisme de l'APP. Plusieurs métalloprotéases sont connues pour être impliquées dans le métabolisme de l'APP et la dégradation des peptides amyloïdes.

12. Métalloprotéases

12.1. Description

Comme il a été exposé dans les paragraphes précédents relatifs au processus physiopathologique de la MA, plusieurs métalloprotéases sont connues pour être impliquées dans le métabolisme de l'APP.

Les métalloprotéases sont une grande famille de protéases dont l'activité catalytique est dépendante d'un ion métallique (notamment l'ion Zn^{2+} ou l'ion Cu^{2+}). Les métalloprotéases se divisent en cinq groupes : (i) les métalloprotéases de la matrice (MMP), (ii) les MMP transmembranaires (MT-MMP), (iii) les métalloprotéases avec un domaine de type désintégrine (ADAM), (iv) les ADAM avec un motif de type thrombospondine (ADAMTS) et (v) les autres ne rentrant pas dans les quatre catégories précédentes (par exemple : NEP, ACE… ; cette dernière catégorie ne sera pas décrite). La structure générale de ces différentes classes de métalloprotéases est rapidement décrite ci-dessous (Figure 23).

Ces enzymes sont régulées à trois niveaux : leur expression, leur activation par clivage de la proforme latente et leur activité par quatre inhibiteurs naturels : les TIMP. Certaines peuvent aussi être inhibées par l'α-2-macroglobuline.

12.1.1. MMP

Près de 25 MMP ont été décrites à ce jour. Elles sont basiquement composées de quatre domaines : un peptide signal pour l'adressage sub-cellulaire, un pro-domaine dont l'ablation est nécessaire pour l'activité catalytique, un domaine protéolytique et un domaine hémopexine interagissant avec un hème. Mais il existe aussi des MMP ne contenant que le domaine catalytique (MMP7 ou MMP26) (Parks et al., 2004). Le clivage activateur est obtenu généralement par une Furine (ou une protéine semblable) dans l'AG (Novak, 2004). Ce sont des enzymes sécrétées.

12.1.2. MT-MMP

Il existe 6 MT-MMP, dont la structure est proche de celle des MMP mais sans domaine hémopexine. Certaines sont ancrées dans la membrane par un motif glycosyl-phosphatidylinositol (GPI) (MT4-MMP et MT6-MMP), les autres ont un domaine transmembranaire et une queue cytoplasmique (MT1-MMP, MT2-MMP, MT3-MMP et MT5-MMP) (Yong, 2005).

12.1.3. ADAM

Trente trois ADAM sont connues actuellement. Comme le sous entend leur patronyme biblique, elles ont été découvertes suite aux études sur les serpents et la procréation. Le venin de certains reptiles est composé de protéines possédant un domaine protéolytique (ou catalytique) et un domaine de liaison aux Intégrines (protéines transmembranaires qui interagissent avec les protéines de la MEC ou avec les protéines sécrétées ou encore avec les protéines des cellules adjacentes). L'analyse

des séquences de ces toxines a révélé une parenté avec les enzymes intervenant dans la fusion ovocyte-spermatozoïde (Wolfsberg et al., 1995).

Les ADAM sont constituées d'un peptide signal, d'un pro-domaine, d'un domaine protéolytique qui nécessite un motif consensus (HExxHxxGxxH : les histidines servent à l'interaction avec le Zn^{2+}) formant une poche catalytique, un domaine désintégrine (séquence consensus CRDAVN**ECD**ITEYC) se liant aux Intégrines, un domaine riche en cystéine s'attachant aux protéoglycanes conduisant le substrat vers la poche catalytique (Blobel, 1997), un domaine semblable à EGF ou « EGF-like » qui peut interagir avec différentes protéines, un domaine transmembranaire et une queue cytoplasmique plus ou moins longue qui est capable de fixer différentes protéines (de type GRB2, PKC, SH3PX…) (voir Figure 17). Certaines ADAM n'ont pas d'activité catalytique (ADAM11)(Novak, 2004 ; Primakoff et Myles, 2000).

12.1.4. ADAMTS

Vingt et une ADAMTS ont été répertoriées. Contrairement aux ADAM, celles-ci ne possèdent pas de domaine transmembranaire, sont solubles et disposent d'un ou plusieurs domaines thrombospondines permettant des interactions avec des protéines telles que l'Héparine, la Thrombospondine…(Kuno et al., 1997 ; Porter et al., 2005).

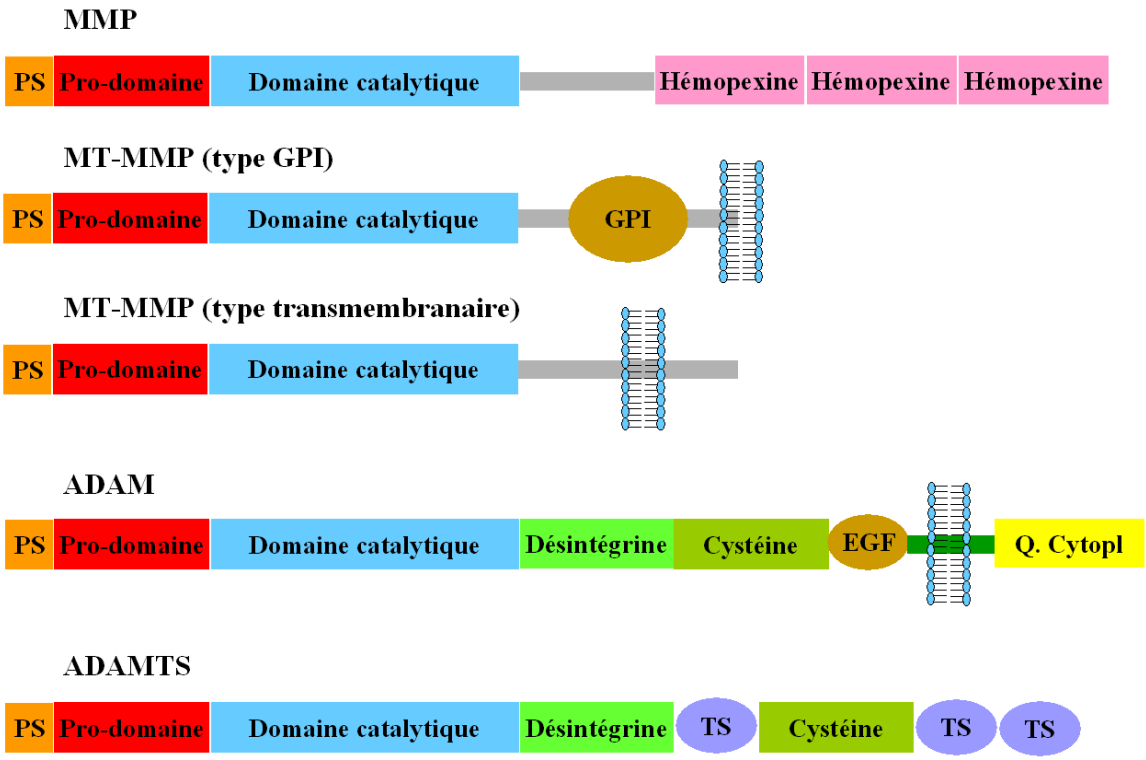


Figure 23 : Schématisation des principales classes de métalloprotéases.

12.2. Implications des métalloprotéases dans la MA et le fonctionnement cérébral

Les métalloprotéases et protéines apparentées sont apparues comme des cibles de choix en raison de leur implication déjà connue dans la physiopathologie de la MA et de façon plus générale pour leurs implications dans le développement et le fonctionnement cérébral.

12.2.1. Implications des métalloprotéases dans le métabolisme de l'APP

Il est connu que les ADAM9, ADAM10 et ADAM17 sont des α-sécrétases. Elles coupent l'APP de façon à produire l'APPs-α et à inhiber la conception des peptides Aβ. D'autres métalloprotéases, sont impliquées dans la dégradation des peptides Aβ (paragraphe 9.1.3.5.5.). En revanche, ADAM12 (Malinin et al., 2005), tout comme MMP7 (Ethell et al., 2002) joue les intermédiaires dans la mort neuronale induite par les peptides Aβ. Enfin, de manière indirecte : plusieurs études ont mis en évidence que l'état de la MEC, résultant de l'activité des métalloprotéases, influence la biogenèse de l'APP (Monning et al., 1995 ; Bellucci et al., 2007).

12.2.2. Implications des métalloprotéases dans le développement et le fonctionnement cérébral

Dès 1985, l'implication des métalloprotéases dans la croissance axonale (ou axonogenèse) est suspectée (Pittman, 1985). Sheffield et ses collaborateurs montrent qu'en utilisant des inhibiteurs de métalloprotéases à large spectre, ils inhibent la croissance axonale (Sheffield et al., 1994). De manière plus précise, en utilisant des inhibiteurs de MMP et ADAM (N-[(2R)-2 (hydroxamideocarbonylmethyl)-4-methylpantanoyl]-l-tryptophan methylamide et le batimastate), l'équipe de Webber prouve l'utilité de ces deux types de protéases dans l'axonogenèse (Webber et al., 2002).

La croissance axonale peut être stimulée par l'administration du Facteur de Croissance Neuronal (NGF). Ce facteur trophique, comme son récepteur p75, est régulé par clivage par des ADAM (Yang et al., 2006). Cet ajout de NGF entraîne l'augmentation de l'expression de MMP2 et de MMP3 qui permettent une destruction de la MEC nécessaire à l'avancée de l'axone (Weeks et al., 1998 ; Machida et al., 1989 ; Rivera et al., 2004). Les expériences sur des animaux KO MMP9 ont montré le rôle également essentiel de cette enzyme dans l'élongation de l'axone durant le développement cérébral (Vaillant et al., 2003). D'ailleurs, les analyses par zymogène ont mis en évidence que l'activité protéolytique des ADAM et des MMP est concentrée au niveau de la partie apicale de l'élongation axonale (Yang et al., 2006).

D'autres métalloprotéases voient aussi leur activité s'acroître durant l'élongation de l'axone (ADAM14, ADAM21, ADAM23…) (Huang et al., 2003 ; Galko et Tessier-Lavigne, 2000 ; Cauwe et al., 2007). Cependant, le principal acteur de la croissance axonale semble être ADAM10. Son inhibition dans différents modèles a systématiquement montré un défaut d'axonogenèse (Hartmann et al., 2002 ; Salama-Cohen et al., 2005 ; Yang et al., 2006). Il est intéressant de noter que l'homologue d'ADAM10 chez *D.melanogaster* (Kuz) est également impliqué dans ce phénomène (Rooke et al.,

1996). ADAM10 paraîtrait n'être responsable de ce mécanisme qu'aux stades embryonnaires, ADAM21 prendrait ensuite le relais aux stades *post-natals* et chez l'adulte (Yang et al., 2006). L'implication d'ADAM10 dans ce mécanisme et dans le métabolisme de l'APP, influançant lui-même la plasticité synaptique (Mucke et al., 2000 ; Puzzo et al., 2008 ; Walsh et al., 2002 ; Wang et al., 2009 ; Yang et al., 2005), est un argument confortant le rôle des métalloprotéases dans la physiopathologie de la MA.

Comme la croissance, la régénération d'un axone nécessite l'induction de diverses MMP (MMP1, MMP2, MMP3, MMP9) (Yong, 2005).

Etant indispensable à l'axonogenèse, il paraît fort probable que les métalloprotéases soient aussi nécessaires à la croissance des dendrites. Plusieurs études se sont intéressées à ce mécanisme et ont confirmé cette hypothèse. Ainsi MT5-MMP est utile à la mise en place et au maintien de l'arborisation dendritique (Sekine-Aizawa et al., 2001 ; Jaworski, 2000). La Neureguline, molécule aux propriétés dendritogéniques, est activée suite au clivage par ADAM19 dans l'hippocampe (Shirakabe et al., 2001 ; Gerecke et al., 2004). L'expression d'ADAM19 est corrélée à l'expression de la Neureguline et est un marqueur de la différenciation dendritique (Fritsche et al., 2000). MMP2, ADAM10, ADAM15 et plusieurs ADAMTS sont aussi impliquées dans la dendritogenèse (Salama-Cohen et al., 2005 ; Bosse et al., 2000 ; Hamel et al., 2008).

La neurogenèse dans l'hippocampe, stimulée par la LTP (Potentialisation à Long Terme) et l'activation des voies glutamatergiques, dépendraient des Intégrines α5 et αV (Jacques et al., 1998). Les ADAM9, ADAM15, ADAM23 et ADAM33 sont connues pour interagir avec ces Intégrines dans le cerveau (Chun et al., 2001 ; Kramar et al., 2003 ; Yang et al., 2006). La Neureguline activée par ADAM19 est aussi utile à la différenciation neuronale (Beites et al., 2005). Pour éviter une sur-activation des métalloprotéases, un de leur inhibiteur, TIMP3, est également induit (Jaworski et Fager, 2000).

Les métalloprotéases ont une double action en favorisant à la fois la synaptogenèse et la synaptotoxicité. Elles sont donc des intervenantes majeures du contrôle de l'homéostasie synaptique. L'expression de MMP9 est d'ailleurs très influencée par une perturbation de cette homéostasie dans l'hippocampe et interviendrait dans la régulation de la LTP (Takacs et al., 2010 ; Bozdagi et al., 2007). ADAM17 agit sur la formation des synapses en activant par clivage une protéine nommée Molécule d'Adhésion Cellulaire Synaptique (SynCAM) (Tanabe et al., 2008 ; Marcinkiewicz et Seidah, 2000) qui se lie à l'APP (Wang et al., 2009). Pareillement, ADAM8 faciliterait la jonction entre les neurones (Naus et al., 2004). Suite à une hypoxie, l'induction de MMP2 semblerait être un moyen de contrôler la perte synaptique pour l'organisme (Ding et al., 2009 ; Fredrich et Illing, 2010).

Les métalloprotéases ne sont pas uniquement essentielles à la formation du système nerveux, elles ont aussi un rôle dans le fonctionnement synaptique. Des travaux ont montré que MMP7 contribuerait au recyclage des vésicules pré-synaptiques et que sa sur-expression perturbe ce recyclage en aboutissant à une atrophie synaptique (Szklarczyk et al., 2007). Lors d'une transmission synaptique

dans l'hippocampe, de type LTP, il y a induction de TIMP1 (Rivera et al., 2004). L'activation des récepteurs glutamatergiques entraînerait la formation d'un complexe entre ADAM22, ADAM23 et AMPA-R (Récepteur à l'α-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate) (Fukata et al., 2010) dont le rôle n'est pas encore connu précisément mais les animaux KO ADAM23 présentent des troubles de l'activité électrique neuronale (Leighton et al., 2001 ; Mitchell et al., 2001). La transmission synaptique fait aussi intervenir une Protéine Associée aux Synapses (SAP97), dont la fonction est d'emmener ADAM10 et ADAM17 pré-synaptiques au niveau de la membrane post-synaptique favorisant la coupure en α-sécrétase de l'APP (Marcello et al., 2007). L'activité de SAP97 serait stimulée par l'activation du NMDA-R (Zhou et al., 2008) (lui-même stimulé par les APPs-α). SAP97 se lierait aussi au AMPA-R pour réguler son trafic intracellulaire, cette liaison serait bénéfique mais pas indispensable à la LTP (Howard et al., 2010 ; Jeyifous et al., 2009). Une autre protéine concourt au trafic intracellulaire des ADAM : Eve-1. Son action est nécessaire pour certains clivages d'ADAM10 et d'ADAM17 comme l'activation de l'HB-EGF mais ne serait pas indispensable à la coupure de l'APP (Tanaka et al., 2004 ; Ikin et al., 2007).

Le rôle des ADAMTS et MT-MMP n'a pas encore été clairement décrit dans le cerveau.

En conclusion, les métalloprotéases sont des éléments majeurs du SNC. Elles contribuent à son développement, son organisation, sa plasticité, sa réparation et son fonctionnement. Leurs actions peuvent être bénéfiques ou délétères dans l'étiologie d'une pathologie cérébrale. Il est à remarquer que l'APP serait aussi impliquée dans ces mécanimes. De plus, certaines métalloprotéases sont impliquées dans le métabolisme de l'APP et dans la dégradation des peptides amyloïdes. Analyser leur impact dans l'étiologie de la MA apparaît donc comme un champ d'investigation intéressant.

DEMARCHE ET RESULTATS

DEMARCHE ET RESULTATS

Afin de mieux comprendre la physiopathologie de la MA, nous avons développé deux projets en parallèle : la réplication d'études d'associations pour l'identification de déterminants génétiques de la pathologie et la caractérisation de nouveaux acteurs du métabolisme de l'APP par une approche intégrée.

I – Réplications des études d'associations génétiques

Tout d'abord, nous nous sommes intéressés à la confirmation ou à l'infirmation de l'associations de « gènes candidats » avec le risque de développer la MA. En effet, comme il a été décrit dans l'introduction (voir Etat des connaissances (EDC) paragraphe 7.2.2.), si un gène est défini comme déterminant génétique, la protéine codée est forcément un élément important du processus physiopathologique.

Dans ce contexte, nous avons mené trois études de réplication : la première de ces études porte sur les gènes codant les protéines ADAM12 et SH3MD1 (codée par le gène *SH3PXD2A*), la seconde étude s'est intéressée au gène *CFH*, un gène codant pour une des principales protéines dans la réponse du complément et la troisième étude est une analyse systématique de vingt « gènes candidats » de la MA, considérés comme potentiellement les plus intéressants par la base de donnée « AlzGene ». Cette dernière étude a été basée sur les données générées par une étude GWA réalisée au laboratoire dans une population française. Chacune de ces études a donné lieu à une publication.

1. Etude d'associations des gènes *ADAM12* et *SH3PXD2A* sur le risque de développer la MA

Au cours de ma thèse a été publié un article mettant en évidence l'interaction de deux polymorphismes, situés dans les gènes *ADAM12* et *SH3PXD2A*, avec le risque de développer la MA (Harold et al., 2007). Cette étude est particulièrement intéressante car l'interaction des deux protéines codées par ces gènes : ADAM12 et SH3MD1 (protéine de type FISH qui interagit avec la queue cytoplasmique d'ADAM12 et permet la génération d'une voie de signalisation cellulaire) contribue à la neurotoxicité induite par les peptides Aβ (voir EDC paragraphe 9.1.3.5.3.) (Malinin et al., 2005). De plus, ADAM12 est une régulatrice du métabolisme de Notch qui est essentiel au fonctionnement cérébral (Dyczynska et al., 2007).

Cette analyse a été réalisée sur une population caucasienne britannique (recrutée à Cardiff, Londres et Cambridge ; parents nés au Royaume-Uni), ces différentes études cas-témoins regroupent au final 1000 patients atteints de MA et 1200 témoins. Les auteurs ont réalisé un premier criblage (186 patients et 186 contrôles) et ils ont alors observé une interaction statistique entre les polymorphismes rs3740473 (*SH3PXD2A*) et rs11244787 (*ADAM12*). Après stratification, en gardant uniquement les individus hétérozygotes pour le rs3740473 *(SH3PXD2A*), ils ont constaté que le fait d'être porteur du

génotype AA pour le rs11244787 (*ADAM12* ; A/G) augmenterait de l'ordre de 2,5 fois le risque de développer une MA (p=0,0008).

En raison de l'hypothèse physiopathologique qui a aboutie à la sélection de ces gènes comme « gènes candidats » de la MA, il nous est apparu intéressant de répliquer ces données. Cette réplication était d'autant plus nécessaire que la mise en évidence d'interactions statistiques entre gènes est particulièrement sensible au risque d'erreur de type I (faux positif). De plus, cette approche nous est apparue critiquable car la stratification est effectuée sur un polymorphisme rare (<10%). Ainsi en ne gardant que les hétérozygotes pour le gène *SH3PXD2A*, les auteurs éliminent près de 85 % de leurs effectifs. Cette diminution drastique du nombre de sujets fait apparaître des biais statistiques dus à la taille réduite de cette nouvelle population (169 malades et 188 témoins).

Suite à ces observations, nous avons cherché à déterminer si les polymorphismes rs3740473 (*SH3PXD2A*) et rs11244787 (*ADAM12*) étaient indépendamment associés au risque de MA et s'ils étaient susceptibles d'interagir entre-eux pour augmenter ce risque. Cette analyse a été réalisée dans quatre populations indépendantes européennes et caucasiennes regroupant 1900 malades atteints de MA et 1500 contrôles.

Voir l'article « A study of the association between the *ADAM12* and the *SH3PXD2A* (SH3MD1) and the Alzheimer's disease »

Au final, nous n'avons retrouvé ni d'interaction entre les deux polymorphismes ni d'association entre cette interaction et le risque de développer la MA. Cependant, dans la population anglaise que nous avons utilisée (développée à Birmingham), nous retrouvons le même effet que celui constaté par Harold et ses collaborateurs. En effet dans cette population, une tendance similaire quant à l'association du génotype AA pour le SNP rs11244787 (*ADAM12*) dans la population hétérozygote pour le polymorphisme rs3740473 (*SH3PXD2A*) a été observée. Ce génotype a alors été associé à une augmentation de l'ordre de 4 fois du risque de développer une MA (p=0,03). Il existerait peut-être une spécificité génétique des britanniques pour les gènes *ADAM12* et/ou *SH3PXD2A*. Néanmoins, cette remarque se base sur une très petite population (400 patients et 174 témoins) donc très sensible aux erreurs statistiques et nécessite une réplication dans d'autres populations indépendantes originaires du Royaume-Uni de tailles plus importantes, combinée à d'autres études cas-témoins d'origines contrastés.

Afin d'améliorer au maximum la puissance de notre étude, nous avons mis en commun les effectifs des deux études (toutes sont d'origine caucasienne), rassemblant ainsi plus de 10 000 individus. Cette méta-analyse montre clairement que les SNP rs3740473 (*SH3PXD2A*) et rs11244787 (*ADAM12*) ne sont pas associés à une modulation du risque de développer la MA (Figure 24). Ces données sembleraient indiquer que la première publication (Harold et al., 2007) décrit avant tout un faux positif. Le résultat publié serait la conséquence d'une stratification inadéquate, probablement due

à la taille réduite des populations finalement étudiées (169 malades et 188 témoins) et augmentant ainsi le risque de mesurer une variation d'échantillonnage du au hasard entre malades et témoins. La stratification entraîne la perte de 85% des effectifs. L'interaction entre deux SNP rares (<10%) est une méthode qui nécessite une puissance statistique très importante pour être exécutée correctement.

Cette remarque illustre un biais connu en épidémiologie génétique, confortant la nécessité de grandes études cas-témoins afin de limiter ce type de biais, d'autant plus si une interaction entre gènes est recherchée.

Cependant après stratification, en conservant uniquement les hétérozygotes pour le polymorphisme rs3740473 (*SH3PXD2A*), nous constatons une tendance d'un effet protecteur de l'allèle rare du SNP rs11244787 (*ADAM12*) sur le risque de développer la MA mais cet effet protecteur n'est pas significatif. De plus, même avec une population de départ de plus de 10 000 individus, les effectifs sont trop amoindris après stratification et deviennent donc très sensibles aux erreurs statistiques.

En conclusion, nos travaux indiquent que ces 2 polymorphismes ne sont pas des facteurs de risque de développer la MA. Cependant au niveau biologique, ces deux protéines ont un rôle important dans le processus physiopathologique de la MA.

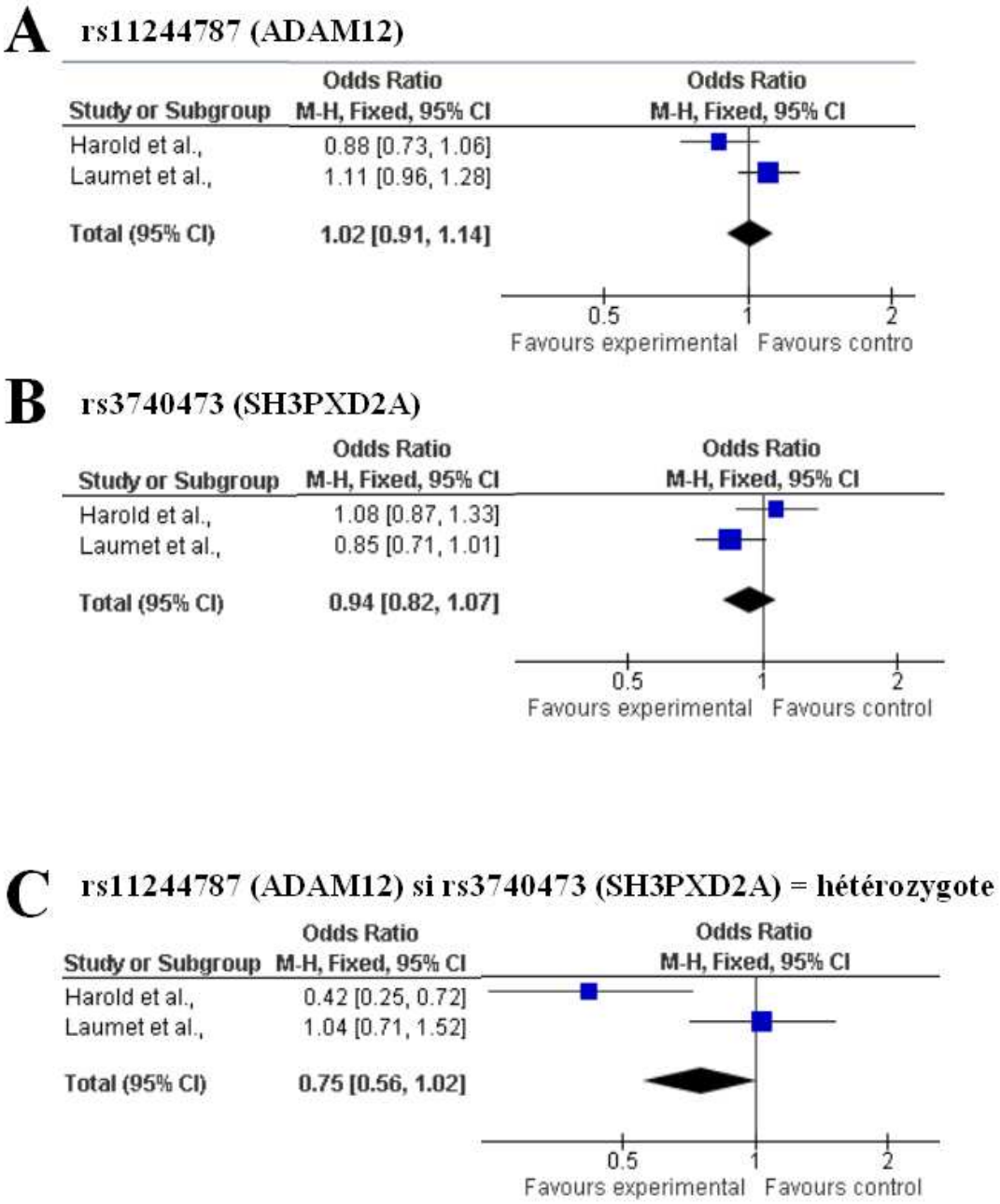


Figure 24 : Impact des polymorphismes **A.** rs11244787 *(ADAM12*), **B.** rs3740473 (*SH3PXD2A*) et **C.** rs11244787 (*ADAM12*) pour les individus hétérozygotes sur le SNP rs3740473 (*SH3PXD2A*) sur le risque de développer la MA dans les populations combinées des études Harold et al., et Laumet et al.,.

2. Etude de l'association entre le polymorphisme Y402H du gène *CFH* et la MA

Dans cette même démarche, nous avons cherché à confirmer si le polymorphisme Y402H (changement d'une tyrosine pour une histidine en position 402, rs1061170) du gène codant la protéine Facteur H du Complément (CFH) pouvait être un facteur modulant le risque de développer la MA (Zetterberg et al., 2008). Ce gène a été initialement sélectionné par une approche « gène candidat » classique pour plusieurs raisons : (i) Le taux de CFH, plasmatique et cérébral, augmente chez les malades par rapport à des individus témoins. (ii) CFH a d'ailleurs été proposé comme marqueur plasmatique de la MA (Hye et al., 2006 ; Lovestone et al., 2009). (iii) Le polymorphisme Y402H de *CFH* est le déterminant génétique majeur de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (Thakkinstian et al., 2006a). La DMLA est une maladie de la rétine résultant de la dégénérescence de la macula qui touche principalement les patients après 65 ans. Des DA sont observé chez les personnes atteintes de DMLA dans l'épithélium pigmenté de la rétine (Johnson et al., 2001). De plus, l'allèle ε4 de l'*APOE* est un facteur protecteur pour la DMLA (Thakkinstian et al., 2006b).

Afin d'évaluer l'association du polymorphisme Y402H sur le risque de développer la MA, nous avons analysé celui-ci sur une étude cas-témoins lilloise regroupant 562 malades souffrant de MA et 642 témoins ainsi que sur l'étude prospective des trois cités (Montpellier, Dijon et Bordeaux (3C study Groupe, 2003)).

Voir l'article « Association study of the *CFH* Y402H polymorphism with Alzheimer's disease »

Au final, nous n'avons pas détecté d'association entre ce polymorphisme et le risque de développer la MA que ce soit en étude transversale ou en étude longitudinale. Nous ne répliquons pas l'association observée par Zetterberg et ses collaborateurs. Nous concluons que le polymorphisme Y402H de *CFH* n'est pas un facteur modulant le risque de développer la MA, du moins dans nos populations. Ce polymorphisme n'est pas présent sur la GWA réalisée au laboratoire.

3. Analyse systématique des « gènes candidats » de la MA par étude GWA dans des populations françaises

Comme nous l'avons vu en introduction (voir EDC paragraphe 7.2.2.3.), à ce jour, plus de 660 gènes ont été proposés comme facteurs de risque de la MA, correspondant à plus 1370 publications. De façon systématique, la base de donnée « AlzGene » référence toutes ces études et réalise des méta-analyses afin d'évaluer la validité des associations observées avec le risque de développer la MA. Les gènes susceptibles d'influencer le risque de développer la MA sont ensuite classés en trois classes (A, B et C) selon trois critères principaux : l'homogénéité des résultats, la taille des populations et les biais méthodologiques potentiels. Ce classement est régulièrement mis à jour.

Suite à l'étude GWA menée au laboratoire, nous disposons d'une grande quantité d'information génétique (537 029 SNP) dans une étude cas-témoin regroupant 2032 cas de MA et 5328 témoins (provenant de Lille, Rouen, Paris, Dijon, Bordeaux et Montpellier). En excluant le gène de l'*APOE* et les gènes identifiés par GWA dans ces mêmes populations (*CLU, CR1* et *PICALM*), nous avons souhaité répliquer (confirmer ou infirmer) les associations des 20 gènes/*loci* les mieux classés (liste « AlzGene » arrêtée au 16 septembre 2009, Tableau 7). Ces gènes/*loci* ont, soit été proposés en tant que « gène candidat », soit sont issus d'analyses dites à haut débit.

Nom du gène/*locus*	références	Types d'approches	Classe « AlzGene »
TNK1	Grupe et al., 2007	GWA	A
ACE	Chapman et al., 1998 Kehoe et al., 1999	« gène candidat »	A
TFAM	Gunther et al., 2004	« gène candidat »	A
CST3	Finckh et al., 2000 Crawford et al., 2000	« gène candidat »	A
IL1B	Grimaldi et al., 2000	« gène candidat »	A
hCG2039140	Grupe et al., 2006	scan du chromosome 10	B
SORL1	Rogaeva et al., 2007	« gène candidat »	B
CHRNB2	Cook et al., 2004	« gène candidat »	B
SORCS1	Grupe et al., 2006	scan du chromosome 10	B
DAPK1	Li et al., 2006	scan chromosome 9	C
PRNP	Berr et al., 1998 Combarros et al., 2000 Dermaut et al., 2003	« gène candidat »	C
MTHFR	Chapman et al., 1998	« gène candidat »	C
GAB2	Reiman et al., 2007	GWA	C
LOC651924	Grupe et al., 2007	GWA	C
GWA14q32,13	Grupe et al., 2007	GWA	C
BDNF	Kunugi et al., 2001	« gène candidat »	C
NEDD9	Li et al., 2008	« gène candidat » étude à haut débit (4700 SNP)	C
CH25H	Papassotiropoulos et al., 2005	« gène candidat »	C
IL1A	Grimaldi et al., 2000	« gène candidat »	C
TF	Namekata et al., 1997 Van Landeghem et al., 1998	« gène candidat »	C

Tableau 7 : Liste des « meilleurs gènes » établie par « Alzgene » arrêtée au 16 septembre 2009. Les gènes *APOE, CLU, PICALM* et *CR1* ont été exclus.

Ce travail a été divisé en deux étapes : une réplication exacte et une réplication « locale ». La réplication exacte a pour but de confirmer ou d'infirmer les associations référencées sur « AlzGene ». En plus de répliquer le(s) SNP référencé(s) sur « AlzGene » pour chaque gène, nous avons réalisé une réplication « locale » : l'analyse de l'ensemble des SNP pour lesquels nous possédions l'information génétique (la fréquence de l'allèle rare était supérieure à 1% et la distribution génotypique dans la population témoin ne déviait pas de plus d'une probabilité de 10^{-6} par rapport l'équilibre de Hardy-Weinberg).

Les fréquences des variants génétiques ont été calculées, soit par génotypage, soit après estimation par imputation à partir de la base de donnée « HapMap » (Cette méthode consiste à estimer le génotype d'un individu pour un polymorphisme donné en se basant sur les cartes de déséquilibre de liaison pour les populations d'origines caucasiennes).

Cette approche nous a permis d'analyser 55 SNP pour la réplication exacte (dont 45 imputés) et 526 pour la réplication « locale ». Les résultats ont été ajustés sur l'âge, le sexe et les composantes principales (les composantes principales sont des marqueurs répartis sur le génome ; l'ajustement sur les composantes principales permet d'éviter un biais de stratification de la population due à une hétérogénéité génétique entre les témoins et les malades (Price et al., 2006)).

Voir l'article « Systematic analysis of candidate genes for Alzheimer's disease in a French, genome-wide association study »

Ainsi pour la réplication exacte, sur les 50 SNP analysés, un seul SNP associé au risque de développer la MA, référencé sur « AlzGene », a été répliqué. Ce SNP est situé sur le gène *TFAM* codant un Facteur de Transcription Mitochondriale, il est associé à une diminution du risque de développer la MA de 7% (p=0,048). Cependant, le niveau d'association de ce SNP est faible et n'atteint pas le seuil de significativité appliquée aux études GWA ($p=10^{-8}$).

L'analyse de réplication « locale » nous a permis d'observer une association significative nominale (p<0,05 mais qui n'atteint pas le seuil de significativité des études GWA) pour 22 SNP situés dans 9 gènes/*loci* différents : *SORL1, CHRNB2, SORCS1, DAPK1, MTHFR, GWA14q32,13, BDNF, NEDD9* et *CH25H*.

Pour affiner nos analyses dans un second temps, nous avons ajusté sur l'âge, le sexe, les composantes principales et les génotypes des polymorphismes modulant le risque de développer la MA (*APOE, CLU, CR1* et *PICALM* ; *BIN1* et *EXOC3L2* n'étaient pas encore connus). Suite à cet ajustement, 18 SNP situés sur 8 gènes/*loci* (*SORL1, CHRNB2, SORCS1, DAPK1, GWA14q32,13, BDNF, NEDD9* et *CH25H*) différents étaient associés nominalement au risque de développer la MA. Sept de ces SNP, dont celui qui présente l'association la plus robuste (p=0,0007), sont situés sur le gène SORCS1.

Il est à noter que d'autres réplications systématiques de la base de données « AlzGene » ont été réalisées suite à des études GWA. Ainsi, Feulner et ses collaborateurs qui ont utilisé une réplication « locale » ont pu observé des polymorphismes associés de façon nominale avec le risque de développer une MA dans les gènes *SORL1* et *CHRNB2* (Feulner et al., 2010). Schjeide et ses collaborateurs ont quant à eux réalisé une réplication exacte des SNP répertoriés sur « AlzGene » mais dans des familles. Seul une SNP situé sur le gène *CHRNB2* a été confirmé dans les trois études (Feulner et al., 2010 ; Schjeide et al., 2009 ; Laumet et al., 2010).

En conclusion, très peu de SNP présentant une association significative sur « AlzGene » ont été répliqués dans notre étude. Ces travaux sembleraient indiquer que l'approche « gène candidat » n'est pas très pertinente pour l'identification de nouveaux déterminants génétiques de la MA et mettent en évidence la nécessité de répliquer les études d'associations génétiques. Cependant, nos travaux présentent aussi certaines limites : des erreurs de génotypage dues aux imputations et une puissance statistique limitée qui ne permet pas de détecter des OR<1,15.

L'identification de déterminants génétiques de la MA nécessite des études avec une importante puissance statistique afin de pouvoir analyser des variants très rares (<1%) et détecter des effets très faibles.

4. Discussion sur les réplications des études d'associations génétiques

La démarche scientifique dans le domaine de la génétique des maladies multi-factorielles consiste à proposer de nouveaux « gènes candidats » de la pathologie étudiée. Les associations sont ensuite confirmées ou invalidées dans le cadre d'études de réplication. Dans ce contexte, nous avons tenté de répliquer deux études d'associations génétiques basées sur l'approche « gène candidat » et de manière systématique les vingt gènes/*loci* les mieux classés sur la base de donnée « AlzGene ».

Les polymorphismes rs3740473 (*SH3PXD2A*) et rs11244787 (*ADAM12*) ou leur interaction ne semblent pas, d'après nos données, être des déterminants génétiques de la MA.

Le polymorphisme Y402H de *CFH* qui module le risque de développer la DMLA, ne semble pas non plus être associé à une modulation du risque de développer la MA dans nos populations.

Ces résultats sont représentatifs des problèmes rencontrés depuis de nombreuses années dans le domaine de la génétique de la MA. En effet, depuis la découverte de l'association du gène de l'*APOE* avec le risque de développer la MA en 1993, aucun consensus n'a pu être obtenu quant à l'implication d'un nouveau déterminant génétique de la pathologie. Différents biais méthodologiques expliquent cela (voir EDC paragrapge 7.2.2.3.).

Cependant, depuis l'avènement des analyses systématiques à très haut-débit (GWA), nos connaissances de la génétique de la MA ont fortement évolué avec la découverte de cinq nouveaux déterminants génétiques de la pathologie : *BIN1, CLU, CR1, EXOC3L2* et *PICALM*. L'association de ces cinq gènes a d'ores et déjà été répliquée par plusieurs études (Carrasquillo et al., 2010 ; Guerreiro et al., 2010 ; Jun et al., 2010), ces gènes occupant dorénavant le haut du classement de la base de données « AlzGene », derrière l'*APOE*.

Au delà de la caractérisation de nouveaux déterminants génétiques de la MA, ces analyses GWA nous donnent aussi l'opportunité de réévaluer l'association de nombreux « gènes candidats » de la MA pour lesquels une ambiguïté quant à leurs associations avec le risque de développer la pathologie persiste. C'est dans ce contexte que nous avons réalisé une analyse systématique des « gènes candidats » les mieux classés dans la base de données « AlzGene » (à l'exclusion des gènes obtenus par GWA et du gène de l'*APOE*). Sur les 20 gènes/*loci* analysés, seuls 10 ont montré au moins un polymorphisme associé nominalement au risque de développer une MA. Ceci indique que nos connaissances sur la génétique de la MA vont être amenées à évoluer. Néanmoins, un certain nombre de résultats obtenus avant l'avènement des analyses GWA, pourrait s'avérer pertinents, comme le suggère notre étude.

Sur la réplication exacte des 55 polymorphismes (répartis sur les 20 « meilleurs » gènes/*loci*), nous avons confirmé l'association d'un seul gène (*TFAM*). En revanche, la réplication « locale » nous a permis de montrer une association entre des polymorphismes de 9 gènes avec le risque de développer la MA.

Une association nominale a pu être mise en évidence pour *SORCS1*, particulièrement après ajustement sur les génotypes d'*APOE*, de *CLU*, de *CR1* et de *PICALM*. D'un point de vue biologique, SorCS1 est une protéine intéressante puisqu'elle participe au recyclage de l'APP : son expression pourrait potentiellement favoriser le recyclage de l'APP de l'endosome vers le RE et l'AG empêchant la coupure par la β-sécrétase et donc la production de peptide Aβ (voir EDC paragraphe 9.2.2.) (Sannerud et Annaert, 2009 ; Lane et al., 2010). D'un point de vue génétique, les résultats sur *SORCS1* sont assez hétérogènes (« AlzGene ») ; différentes études ont montré une association de *SORCS1* avec la pathologie (Liang et al., 2009 ; Rogaeva et al., 2007) d'autres ont montré des résultats négatifs (Schjeide et al., 2009 ; Reiman et al., 2007) et l'étude menée par Grupe et ses collaborateurs, qui avait impliqué *SORCS1* en tant que déterminant génétique de la MA, a montré des résultats différents selon les populations étudiées (Grupe et al., 2006). Au final, plusieurs études de réplications sont nécessaires pour trancher quant à l'implication des polymorphismes de *SORCS1* dans le déterminisme génétique de la MA.

L'association des gènes *SORL1* et *CHRNB2* avec le risque de développer la MA a été confirmé dans deux études de réplications systématiques (Feulner et al., 2009 et Schjeide et al., 2009). Comme SorCS1, SORL1 est impliquée dans le recyclage de l'APP et sa sur-expression favorise la voie non-amyloïdogène (voir EDC paragraphe 9.2.2.).

Le gène *CHRNB2* code une sous-unité Récepteur Neuronal à AcétylCholine (nAChR). L'expression de ce gène est diminué dans le tissu cérébral des malades par rapport à celui des témoins (Tohgi et al., 1998). Les expériences menées sur des souris déficientes pour ce gène ont montré une dégénération des neurones pyramidaux de l'hippocampe, une gliose et une perte de la mémoire spatiale (Zoli et al., 1999). La restauration du système cholinergique est actuellement la stratégie thérapeutique utilisée en clinique (Bowen et al., 1976 ; Summers et al., 1986 ; Farlow et al., 1992 ; Farlow, 2002).

Les études « gènes candidat » ne paraissent pas adaptées à la recherche de déterminants génétiques. Actuellement, hormis l'*APOE*, aucun « gène candidat » n'a été retenu comme déterminant génétique. En revanche, les études GWA menées depuis quelques années et leurs méta-analyses s'avéreraient beaucoup plus adéquates pour la caractérisation de nouveaux déterminants génétiques.

Ainsi, le développement d'une méta-analyse incluant les principales études GWA pourra probablement :

- confirmer l'association des gènes *CLU, CR1, PICALM, EXOC3L2* et *BIN1* avec le risque de développer la MA
- confirmer ou infirmer l'association des gènes qui ont été initialement sélectionné par une approche « gènes candidats »
- permettre de caractériser de nouveaux déterminants génétiques de la MA.

Les travaux dans les prochaines années devraient s'orienter sur différents axes :

- l'étude des polymorphismes contenu dans les 25% du génome non analysé aujourd'hui
- l'étude de la ségrégation des blocs haplotypiques (qui demande une puissance de calcul importante)
- le séquençage à très haut débit du génome entier qui devrait aussi permettre de détecter les variants les plus rares et d'analyser l'intégralité des SNP
- les autres variations génétiques, comme les Variations du Nombre de Copies d'un allèle (CNV) dont la première cartographie du génome a récemment été publiée (Redon et al., 2006 ; Conrad et al., 2010 ; Murphy et al., 2010) et dont les premiers résultats dans l'étude de différentes pathologies commencent à être publiés : schizophrénie (Glessner et al., 2010), obésité (Wang et al., 2010), sclérose latérale amyotrophique (Blauw et al., 2008 ; Blauw et al., 2010)…
- l'épigénétique qui consiste à étudier le profil de méthylation de l'ADN et la compactage de la chromatine. Cette complexité est encore difficile à appréhender au niveau du génome entier. Mais il est probable que l'épigénétique devienne un champ d'investigation majeure de la génétique des maladies multi-factorielles dans les prochaines années. Il est à noter qu'une étude portant sur des jumeaux monozygotes, exerçant la même profession dont un seul a développé une MA, a montré une différence de méthylation de leur ADN (Mastroeni et al., 2009).

En conclusion, de grands progrès ont été réalisés ces dernières années dans la connaissance de l'architecture génétique de la MA. Néanmoins, une part importante reste à éclaircir. L'identification de nouveaux déterminants génétiques est complexe. De nouvelles technologies, couplées à des études de grande envergure (ayant une importante puissance statistique), permettront de détecter de nouvelles variations génomiques associées à une modulation du risque de développer la MA. Ensuite, l'identification des variants fonctionnels (actuellement l'identification porte sur des marqueurs) permettra d'améliorer nos connaissances sur l'étiologie de la MA et, à plus long terme, de proposer des traitements personnalisés.

II - Projet Métalloprotéases

1. Implication d'ADAM30 dans la régulation du métabolisme de l'APP

Parallèlement aux réplications d'études d'associations génétiques, la seconde partie de ma thèse s'est axée sur le métabolisme de l'APP car, comme nous l'avons préalablement décrit, la perturbation de ce métabolisme semble être le carrefour du processus physiopathologique de la MA. Afin de mieux comprendre ce métabolisme et d'en caractériser de nouveaux acteurs, nous avons développé une approche de convergence biologique s'appuyant sur trois observations :

- certaines métalloprotéases sont impliquées dans le métabolisme de l'APP
- certaines métalloprotéases sont impliquées dans le développement et le fonctionnement cérébral (voir EDC paragraphe 12.2.)
- de nombreux gènes présentent une différence d'expression entre le tissu cérébral des patients et celui des témoins (Loring et al., 2001 ; Colangelo et al., 2002 ; Blalock et al., 2004 ; Williams et al., 2009 ; Miller et al., 2010). Il est supposé que les protéines codées par ces gènes auraient une implication majeure dans les processus biologiques menant à la MA.

Notre objectif a donc été d'identifier des métalloprotéases, différentiellement exprimées entre le tissu cérébral des patients et celui des témoins, potentiellement impliquées de façon directe ou indirecte dans le métabolisme de l'APP.

Cependant, l'analyse transcriptomique systématique sur les tissus sains et pathologiques peut présenter certaines limites. Afin de les limiter, nous avons alors cherché à développer une approche similaire à celles précédemment mises en place au laboratoire (Bensemain et al., 2009 ; Chapuis et al., 2009).

Cette approche de convergence biologique nous permettra de définir de nouveaux acteurs et de nouvelles voies moléculaires de ce métabolisme, améliorant ainsi notre connaissance du processus physiopathologique de la MA et donc d'ouvrir la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Notre approche a consisté, dans un premier temps, à comparer le transcriptome de 132 métalloprotéases (et protéases apparentées) entre le tissu cérébral de 12 malades et de 12 témoins, puis à valider ce résultat par une autre technologie sur un plus grand nombre d'échantillons. Ensuite, la protéine sélectionnée ont été sur- et sous-exprimée dans deux modèles cellulaires indépendants, afin de nous permettre d'étudier l'impact de la modulation de leur expression sur le métabolisme de l'APP.

Voir l'article en preparation : « Characterisation of ADAM30 as a key player of the APP metabolism »

Le métabolisme de l'APP est, à ce jour, considéré comme l'élément central de la physiopathologie de la MA. Bien que très étudié, de nombreuses zones d'ombres persistent. Dans la perspective de caractériser de nouveaux acteurs de ce métabolisme et de mieux comprendre sa régulation, nous avons développé une approche originale dite de « convergence biologique » basée sur deux observations : les métalloprotéases sont impliquées dans le métabolisme de l'APP et le transcriptome est modulé au cours de l'étiologie de la MA.

Nous avons réalisé un premier criblage par une analyse transcriptomique systématique sur 132 ORF de métalloprotéases et protéases apparentées. Quatre métalloprotéases ont présenté une différence d'expression. Nous avons ensuite confirmé cette différence d'expression pour ADAM30 et ADAM33 par une autre technologie sur un plus grand nombre d'échantillons.

Cette approche nous a amené à sélectionner ADAM30 pour trois raisons : ADAM30 est sous-exprimée dans le cerveau des malades par rapport à celui des témoins, l'expression d'ADAM30 est principalement neuronale (comme l'APP) et elle est inversement corrélée à la quantité de peptides Aβx-42 déposés dans le parenchyme cérébral des malades. ADAM30 est spécifiquement localisée dans l'appareil de Golgi et dans le réticulum endoplasmique.

Nous avons ensuite montré dans deux modèles cellulaires que la sur-expression d'ADAM30 entraîne une diminution de l'ensemble des produits issus du métabolisme de l'APP. L'impact d'ADAM30 sur le métabolisme de l'APP semble dépendant de son activité catalytique. De façon cohérente, de la sous-expression d'ADAM30 découle une augmentation des métabolites de l'APP. Ces résultats nous ont amenés à suggérer qu'ADAM30 agirait avant les coupures par les sécrétases. Les résultats *in vitro* sont cohérents avec ceux obtenus sur les cerveaux de patients : la sous-expression *in vitro* d'ADAM30 (SKNSH-SY5Y-APP) entraîne une forte augmentation de la sécrétion peptide Aβ1-42 et *in vivo* la diminution de l'expression d'ADAM30 chez les patients est corrélée à une augmentation des dépôts de peptides Aβx-42. Seule la quantité d'holo-APP n'est pas affectée par la modulation de l'expression d'ADAM30 et comme nous l'avons observé, ADAM30 est localisée dans le RE et l'AG. Au vue de ces données, nous avons supposé qu'ADAM30 contrôlerait l'adressage de l'APP du RE et/ou de l'AG vers un mécanisme de dégradation.

L'utilisation d'inhibiteurs du protéasome et du lysososme nous ont permis d'observer que l'activité lysosomale est nécessaire à l'action d'ADAM30 sur le métabolisme de l'APP. L'activité catalytique d'ADAM30 serait capable d'augmenter celle des enzymes lysosomales comme celle de la Cathepsine D. En revanche, une inhibition du protéasome n'en affecte pas l'action.

Les 8 derniers acide-aminés de l'APP (connus pour contenir des séquences peptidiques d'adressage au lysosome) semblent indispensable à l'effet d'ADAM30 sur celle-ci. L'action d'ADAM30 pourrait être double : d'une part elle favoriserait l'adressage de l'APP de l'AG vers le lysosome et d'autre part elle activerait les enzymes lysosomales (telle que la CTSD) capables de dégrader l'APP.

En conclusion, nous émettons l'hypothèse qu'ADAM30 serait impliquée dans l'adressage de l'APP vers une voie de dégradation lysosomale avant les coupures par les α-, β- et γ-sécrétases.

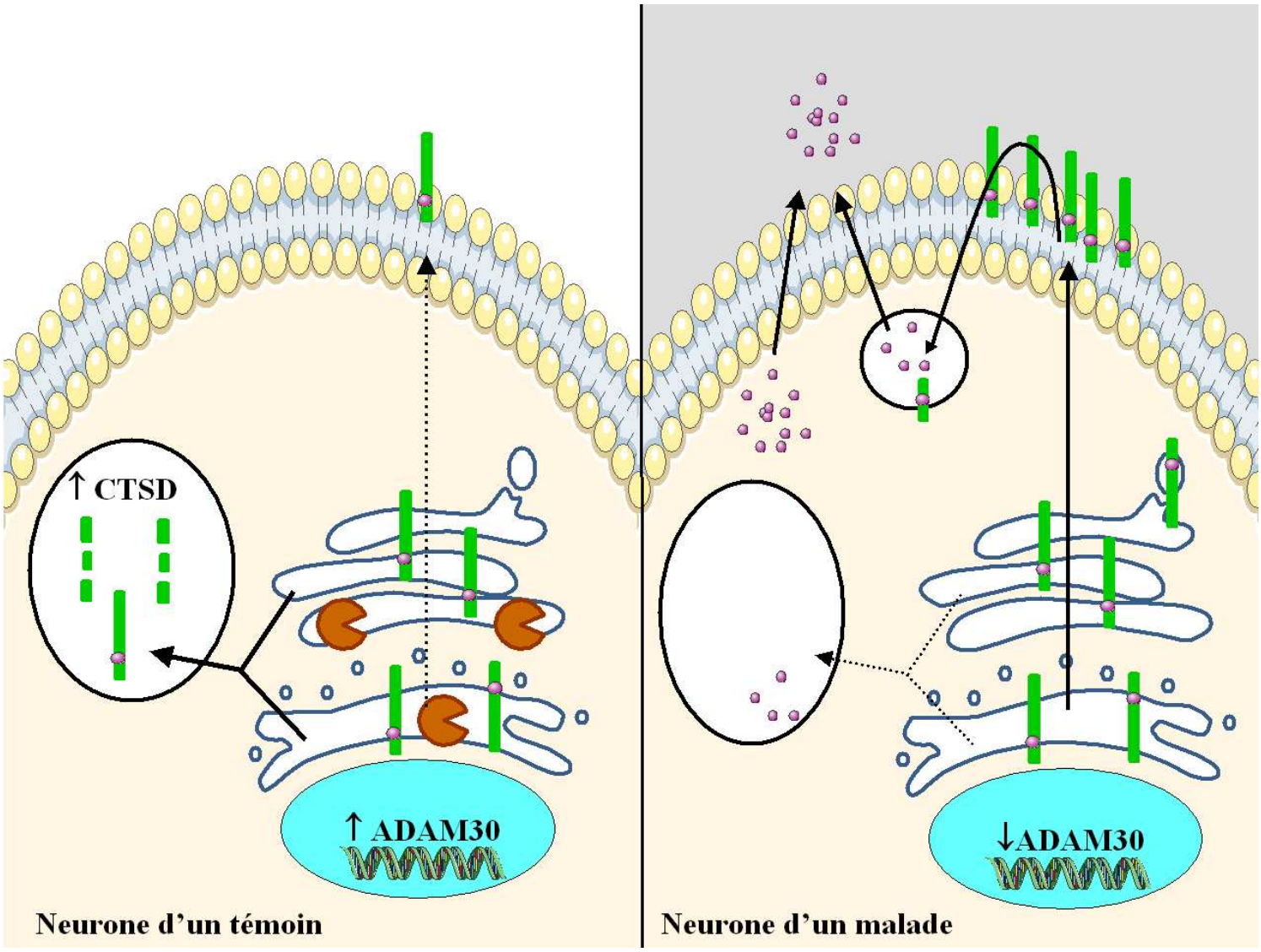
2. Discussion du rôle d'ADAM30 dans la régulation du métabolisme de l'APP

Les résultats de nos travaux suggèrent qu'ADAM30 serait une protéine clé dans la régulation du métabolisme de l'APP. La diminution de l'expression cérébrale d'ADAM30 chez les malades entraînerait une réduction de l'activité protéolytique lysosomale et donc de la dégradation de l'APP, aboutissant à une surproduction de peptides Aβ. La diminution de l'expression d'ADAM30 entraînerait une augmentation de la quantité d'APP. Il est intéressant de noter que la sur-expression du gène de l'*APP*, par duplication (Rovelet-Lecrux et al., 2006) ou dérégulation transcriptionelle, semble suffisante pour développer la MA (Sleegers et al., 2006 ; Brouwers et al., 2006). Dans ce contexte, la sous-expression d'ADAM30 dans le tissu cérébral des patients atteints de MA serait potentiellement un facteur causal de l'affection et non pas seulement un marqueur d'une atteinte sévère.

Une étude réalisée sur différents modèles murins a montré qu'une élévation de l'activité lysosomale entraînait une réduction de la production de peptides Aβ et une amélioration des fonctions cognitives (Caccamo et al., 2010). En combinant ces résultats avec ceux obtenus au laboratoire sur ADAM30, nous pouvons formuler l'hypothèse suivante : une restauration de l'expression d'ADAM30 dans le tissu cérébral des malades pourrait constituer une cible thérapeutique intéressante

En résumé, la sous-expression d'ADAM30 dans le tissu cérébral des malades par rapport à celui des témoins peut avoir pour conséquence une augmentation de la quantité d'APP métabolisée menant à une augmentation de la sécrétion des peptides Aβ. Ce mécanisme pourrait favoriser l'apparition de la pathologie (Figure 25).

Cependant, ADAM30 peut être pléiotrope et nous ne pouvons pas exclure qu'ADAM30 aurait une implication dans la physiopathologie de la MA autre que son rôle dans la régulation du métabolisme de l'APP.



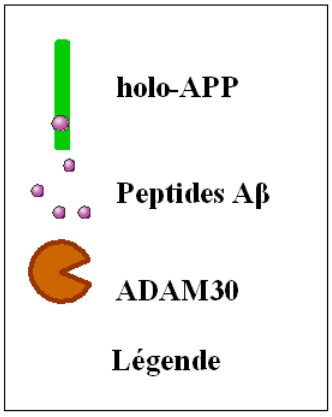


Figure 25 : Schéma présentant les différents mécanismes reliant ADAM30 à la pathologie. A gauche un neurone sain qui exprime ADAM30, l'APP est majoritairement amenée au lysosome et peu de peptide amyloïde est produit. A droite un neurone pathologique qui exprime très peu d'ADAM30, l'APP est majoritairement amenée à la surface où elle sera métabolisée aboutissant à une forte production de peptide amyloïde.

3. Perspectives

Ces travaux nous ont permis de caractériser ADAM30 comme une protéine clé dans la régulation du métabolisme de l'APP et donc dans la physiopathologie de la MA. Néanmoins, plusieurs points devront encore être éclaircis. Le travail au laboratoire devra s'orienter vers trois axes :

- validation de l'impact de la sur-expression d'ADAM30 sur le métabolisme de l'APP en cultures de neurones primaires
- caractérisation du motif peptidique en C-terminal de l'APP impliqué à la fois dans l'adressage au lysosome et dans la régulation du métabolisme de l'APP par ADAM30
- caractérisation du (des) substrat(s) d'ADAM30 susceptible(s) d'être impliqué(s) dans cette régulation.

3.1. Impact de la sur-expression d'ADAM30 sur le métabolisme de l'APP dans des cultures de neurones primaires

Nous souhaitons reproduire nos résultats obtenus avec les cellules SKN-SH-SY5Y-APP^{695wt} et HEK293-APP^{695wt} dans un modèle plus physiologique : des neurones primaires.

Les neurones primaires sont issus du cortex cérébral de souris (souche C57Bl6), puis mis en culture et infectés par des lenti-virus contenant les ADNc humains de l'APP^{695wt}, d'ADAM30^{WT} et d'ADAM30^{mut} (les mêmes que ceux utilisés précédemment). Ce travail est réalisé en collaboration avec les Dr. Morvane Colin et Luc Buée (U837). La mise au point de ce modèle est en cours ; l'expression des différents transcrits suite à l'infection a été validée. Cette expérimentation devrait nous permettre de mesurer l'impact de la sur-expression d'ADAM30 sur le métabolisme de l'APP dans un modèle de neurones, plus physiologique que les lignées cellulaires utilisées précédemment.

3.2. Importance de la partie C-terminale de l'APP pour l'action d'ADAM30

Nos expériences ont montré que les 8 derniers acide-aminés de l'APP sont indispensables à l'action d'ADAM30 sur le métabolisme de l'APP, ceci suggérerait que cette action passe par un mécanisme de dégradation dépendant de l'activité lysosomale.

En effet, la séquence des 8 derniers acides-aminés de l'APP^{695wt} contient différents motifs d'adressage aux lysosomes. Pour discriminer le(s)quel(s) de ce(s) mécanisme(s) est stimulé par ADAM30, nous réaliserons différentes constructions plasmidiques en mutant les acide-aminés les plus importants de chaque motif. Pour rappel, les séquences d'adressage aux lysosomes sont les suivantes : YXX∅ et YX[FYL][FL]E (capable de fixer l'AP-4) (voir EDC paragraphe 9.2.3).

Cependant, les deux séquences consensus YXX∅ et YX[FYL][FL]E sont aussi retrouvées au niveau des séquences C-terminale APLP1 et APLP2 (voir séquence en annexes). De plus, l'inhibition de l'interaction entre AP-4 et l'APP n'a aucun effet sur la voie non amyloïdogène, ce qui n'est pas

cohérent avec nos résultats. Ces différentes observations suggèrent donc que ces deux séquences consensus ne seraient pas suffisantes à elles seules, à expliquer l'impact d'ADAM30 sur le métabolisme de l'APP. Il a été aussi décrit une séquence KFFEQ dans la queue C-terminale de l'APP considérée comme une séquence consensus dégénérée de la séquence KFERQ (voir EDC paragraphe 9.2.3). Cette séquence a été décrite comme potentiellement impliquée dans les mécanismes d'autophagie régulée par des protéines chaperonnes (CMA) et n'est pas retrouvée sur les protéines APLP1 et APLP2. Cependant, la CMA ne semble cibler que des protéines cytoplasmiques et la séquence KFFEQ de l'APP n'est pas capable de fixer la protéine Hsc73 (Kouchi et al., 1999), un effecteur important de ce mécanisme (Massey et al., 2006). Il est donc peu probable que la CMA soit impliquée dans le mode d'action d'ADAM30 sur le métabolisme de l'APP. Mais si le cas se présente pour confirmer l'implication de la CMA, nous inhiberons celle-ci par l'utilisation d'un shRNA dirigé contre un récepteur spécifique : LAMP2a.

En conclusion, la caractérisation des mécanismes d'adressage de l'APP aux lysosomes, potentiellement dépendent d'ADAM30, risque d'être plus complexe qu'initialement envisagé.

3.3. Recherche et caractérisation du (des) substrat(s) d'ADAM30

Comme nous l'avons observé, l'impact d'ADAM30 sur le métabolisme de l'APP passe par son activité catalytique. Nous avons donc cherché à caractériser ses substrats. Aucune donnée bibliographique n'étant disponible à ce jour, simultanément nous avons développé plusieurs approches.

3.3.1. Interaction entre ADAM30 et APP

Comme nous l'avons vu, la sur-expression d'ADAM30 ne semble pas influencer le métabolisme de l'APLP1 et de l'APLP2. Pour expliquer cette spécificité d'ADAM30 pour l'APP, nous allons tenter de voir si ces protéines interagissent entre elles. Pour cela, nous allons développer deux approches en parallèles : des expériences de co-immunoprécipitations (coIP) et des expériences de Transfert d'Energie de Résonance de Bioluminescence (BRET).

Les techniques de coIP seront réalisées de trois manières différentes : (i) immunoprécipitation de l'APP par un anticorps dirigé contre sa partie C-terminale (APP-C17) et révélation par western-blots par un anticorps anti-ADAM30, (ii) immunoprécipitation de l'APP par un anticorps dirigé contre sa partie N-terminale (22C11, $6^{E}10$ ou 4G8) et révélation par western-blots par un anticorps anti-ADAM30 et (iii) immunoprécipitation de l'ADAM30 par un anticorps dirigé contre sa partie C-terminale et révélation par western-blot par un anticorps anti-APP (APP-C17, 22C11, $6^{E}10$ ou 4G8).

La technique de BRET, réalisée en collaboration avec le Dr. Couturier (U761), est plus sensible et plus spécifique que la technique de coIP. En effet, l'interaction étant mesurée dans les cellules vivantes, elle souffre moins de biais dus à l'extraction des protéines. Pour réaliser cette manipulation nous avons sous-cloné les ADNc d'APP et d'$ADAM30^{WT}$ dans deux vecteurs

d'expressions mammalien contenant les ADNc de deux fluorophores. Une fois transfectées, si les deux protéines de fusions interagissent, il y aura transfert d'énergie entre les deux fluorophores générant l'émission d'un signal bioluminescent (dos Remedios et al., 1987 ; Bacart et al., 2010).

Les premiers résultats obtenus semblent indiquer qu'ADAM30 et l'APP n'interagissent pas entre-eux.

3.3.2. Recherche du (des) substrat(s) d'ADAM30 par criblage systématique

Deux approches complémentaires sont actuellement développées pour tenter de caractériser les substrats d'ADAM30 sans *a priori*.

En collaboration avec l'unité U761 (Pr. Déprez), nous allons réaliser un criblage d'une banque de peptides. Nous comparerons le profil de digestion enzymatique d'une banque de peptides de séquences aléatoires en présence de protéines recombinantes $ADAM30^{WT}$ ou $ADAM30^{mt}$. Les séquences des peptides digérés seront comparées aux bases de données pour caractériser et sélectionner des substrats potentiels.

Parallèlement, en collaboration avec le VIB de Gand (Pr. Vandekerckhove), une approche protéomique globale quantitative à l'aide de la technologie SILAC - COFRADIC a été développée. Cette approche consiste à comparer le protéome de cultures cellulaires dans différentes conditions (Staes et al., 2008 ; Van Damme et al., 2009) (ici exposées à la protéine recombinante $ADAM30^{wt}$ ou $ADAM30^{mut}$). La méthodologie est détaillée en annexes.

Le tableau 8 indique les résultats de l'analyse SILAC-COFRADIC réalisée dans la lignée HEK293-APP^{695wt} (ces cellules n'ont pas d'expression endogène d'ADAM30).

Au vu de ces résultats, il apparaît difficile de caractériser un motif peptidique préférentiellement coupé par ADAM30. Néanmoins, nous remarquons que l'acide-aminé le plus représenté à l'extrémité N-terminale après coupure est l'arginine (R) (7/16) et le plus représenté en C-terminale est la sérine (S) (9/16).

Les résultats obtenus par ces deux approches complémentaires seront recoupés et nous permettront d'identifier les substrats d'ADAM30 (et potentiellement le motif nécessaire à ce clivage). Nous sélectionnons ensuite le(s) plus pertinent(s) selon les hypothèses physiopathologiques formulées à partir des données de cultures cellulaires.

Ratio	Nom	Abréviation
10^{10}	kinase suppressive de Ras 1	KSR1
Séquence clivée	VVQEIPRDLTLDALLEMNEA/KVKETLRRCGASGDECGRLQ	
10^{10}	α-2-HS-glycoprotéine	FETUA
Séquence clivée	CDFQLLKLDGKFSVVYAKCD/SSPDSAEDVRKVCQDCPLLA	
10^{10}	sous-unité β de l'ATP synthétase	ATPB
Séquence clivée	TDPAPATTFAHLDATTVLSR/AIAELGIYPAVDPLDSTSRI	
100.000	"solute carrier family 22 member 4"	S22A4
Séquence clivée	VPAVIFDSVEELNPLKQQKA/FILDLFRTRNIAIMTIMSLL	
8,04	Isovaleryl-CoA deshydrogénase	IVD
Séquence clivée	QTMAKFLQEHLAPKAQEIDR/SNEFKNLREFWKQLGNLGVL	
3,38	protéine Riche en Alanine, Myristoylée et Substrat de la protéine Kinase C	MARCKS
Séquence clivée	EPGSPTAAEGEAASAASSTS/SPKAEDGATPSPSNETPKKK	
3,10	Protéine S21 des ribosomes 40S	RS21
Séquence clivée	DLYVPRKCSASNRIIGAKDH/ASIQMNVAEVDKVTGRFNGQ	
2,58	semblable à la protéine à l'expression hématologique et neurologique	HNL1
Séquence clivée	HVFLCEGEEPKSDLKAARSI/PAGAEPGEKGSARKAGPAKE	
2,29	Protéine semblable à BAT-2	BA2L2
Séquence clivée	GNNGPPKSGRNFSGPRNERR/SGPPSKSGKRGPFDDQPAGT	
1,64	Sous-unité de la translocase de la membrane mitochondriale de 34kD	TOM34
Séquence clivée	MA/PKFPDSVEELRAAGNESFRN	
1,50	Phosphoglycérate mutase 1	PGAM1
Séquence clivée	LLDEVFFSEKIYKLNEDMAC/SVAGITSDANVLTNELRLIA	
1,50	protéine de Liaison à l'Elément Régulateur de Far	FUBP2
Séquence clivée	PPDRCEHAARIINDLLQSLR/SGPPGPPGGPGMPPGGRGRG	
1,43	Glutathione S-transférase ω	GSTO1
Séquence clivée	MSGESAR/SLGKGAPPS-GPVPEGSIRIY	
1,42	Facteur d'élongation 1 α	EF1A1
Séquence clivée	LLEALDCILPPTRPTDKPLR/LPLQDVYKIGGIGTVPVGRV	
1,41	Protéine inconnue	CT004
Séquence clivée	VGPKFRGVKMIPPGIHFLHY/SSVDKANPKEVGPRMGFFLS	
1,40	sous-unité α de type 4 du protéasome	PSA4
Séquence clivée	LLDEVFFSEKIYKLNEDMAC/SVAGITSDANVLTNELRLIA	

Tableau 8 : 16 protéines identifiées par la méthode SILAC-COFRADIC dans les cellules HEK293-APP^{695wt}

Parmi les différentes protéines potentiellement caractérisées comme substrats d'ADAM30, plusieurs ont un rôle physiologique connu qui serait cohérent avec notre hypothèse :

- la Kinase suppressive de Ras 1 (KSR1) est impliquée dans la survie neuronale, la plasticité synaptique et la formation de la mémoire dans l'hippocampe (Szatmari et al., 2007 ; Shalin et al., 2006)
- la protéine Riche en Alanine, Myristoylée et Substrat de la protéine Kinase C (MARCKS) intervient dans l'apprentissage associée à l'APP (Solomonia et al., 2003), l'inhibition des activités protéolytiques du lysosome (Larocca et al., 2002) et le métabolisme de l'APP (Yang et al., 2007)
- la sous-unité de la translocase de la membrane mitochondriale de 34kD (TOM34) qui interagit avec des protéines chaperonnes telles Hsp90 (Tsaytler et al., 2009)
- la protéine de Liaison à l'Elément Régulateur de Far (FUBP2) qui pourrait intervenir avec la Parkine dans la dégradation protéosomale (Ko et al., 2006)(à noter que les mutations de la Parkine sont une des causes de maladie de Parkinson autosomale récessive (Dawson et Dawson, 2010))
- la sous-unité α de type 4 du protéasome (PSA4)(Matias et al., 2010).

Il est en effet imaginable qu'en clivant FUBP2 ou PSA4, ADAM30 favorise le lysosome au détriment du protéasome.

Deux pistes sont apparues particulièrement intéressante : (i) MARCKS parce qu'elle est impliquée dans l'inhibition du lysosome et le métabolisme de l'APP et (ii) KSR1 car c'est la protéine qui présente le meilleur ratio entre les 2 conditions ($ADAM30^{WT}/ADAM30^{Mut}$) et qu'elle intervient dans les mécanismes de mémorisation dans l'hippocampe.

DISCUSSION GENERALE

DISCUSSION GENERALE

A cours de ces trois années de thèse, j'ai cherché à mieux comprendre la physiopathologie de la MA par deux approches : la réplication d'études d'associations génétiques pour l'identification de déterminants génétiques de la pathologie et la caractérisation de nouveaux acteurs du métabolisme de l'APP par une approche intégrée.

Partie I : Réplications d'études d'associations génétiques

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la réplication d'études d'associations génétiques. Pour commencer, nôtre intérêt s'est porté sur les gènes *ADAM12* et *SH3PXD2A*, dans un deuxième temps, sur le gène *CFH* et dans un troisième temps, suite à l'apport des études GWA, sur la liste des « meilleurs » déterminants génétiques établie par la base de données « AlzGene ». Des deux premières études, aucun résultat positif n'a été rapporté (pas de réplication de l'effet observé dans la publication originale). Les gènes analysés avaient été proposé comme « gène candidat » au vu des connaissances bibliographiques.

Le travail de réplication systématique des déterminants génétiques les plus prometteurs (Liste établie par « AlzGene ») permet de réévaluer l'association de ces gènes avec le risque de développer la MA. Sur les vingt gènes/*loci* analysé, dix ont montré au moins un polymorphisme associé nominalement au risque de développer la MA.

L'approche « gène candidat », depuis la caractérisation de l'*APOE*, n'a connu aucun succès en 25 ans dans la recherche de déterminant génétique de la MA, suggérant que cette approche n'est pas adaptée pour cela. Les analyses à haut débit et les premières études GWA ne sont pas parvenues à résoudre les difficultés à répliquer les associations initialement observées. En effet, un certain nombre de limites des études d'associations (voir EDC paragraphe 7.2.2.3.) sont également imputables à ces analyses à haut débit. En revanche, les études GWA publiées ces deux dernières années (Lambert et al., 2009 ; Harold et al., 2009 ; Seshadri et al., 2010) ont permis l'identification de cinq déterminants génétiques de la pathologie (*CLU, PICALM, CR1, EXOC3L2* et *BIN1*). Ces études GWA présentent deux avantages majeurs : une puissance statistique nécessaire pour l'observation d'effet faible et une importante couverture du génome (74%).

En résumé, seules des approches de criblage à haut débit sans *a priori* permettront de caractériser de nouveaux déterminants génétiques de la MA.

L'hypothèse de la cascade amyloïde avait été formulée suite à l'étude des formes monogéniques familiales de la pathologie. L'étude de la génétique des formes sporadiques (99% des cas) a considérablement progressé ces deux dernières années et semble confirmer l'hypothèse de la cascade amyloïde. Il est d'ailleurs intéressant de noter que le gène présentant l'association la plus forte

avec le risque de développer la MA dans notre étude est *SORCS1*. La protéine SorCS1 codée par ce gène a récemment été impliquée dans le métabolisme de l'APP (Lane et al., 2010).

Dans ce cadre, la caractérisation de nouveaux acteurs du métabolisme de l'APP reste un enjeu majeur de la recherche sur la MA.

Partie II : Projet concernant la protéine ADAM30

Pour améliorer la compréhension de la régulation du métabolisme de l'APP, une approche originale a été développée au laboratoire, combinant données bibliographies, analyse transcriptomique et biologie cellulaire.

Dans un premier temps, une analyse bibliographique a rapporté que les métalloprotéases sont impliquées dans le métabolisme de l'APP et dans le développement et le fonctionnement cérébral.

Dans un second temps, une étude transcriptomique en deux étapes a mis en évidence qu'ADAM30 est sous-exprimée dans le tissu cérébral des patients par rapport à celui d'individus témoins. De plus, la localisation cérébrale d'ADAM30 est restreinte aux cellules nerveuses et son expression est inversement corrélée à la quantité de dépôts de peptides Aβx-42 dans le parenchyme des malades.

Dans un troisième temps, une approche *in vitro* a permis d'observer que la sous-expression d'ADAM30 entraîne une augmentation de tous les produits du métabolisme de l'APP y compris la sécrétion des peptides Aβx-42, ce qui est cohérent avec les observations faites sur le tissu cérébral des patients. Inversement, la sur-expression d'ADAM30 entraîne une diminution de la quantité de tous les dérivés du métabolisme de l'APP. ADAM30 serait capable de contrôler l'adressage de l'APP du RE et/ou de l'AG vers le lysosome et en parallèle d'activer les enzymes lysosomales, aboutissant à une dégradation précoce de l'APP (avant d'être clivée par les α-, β- et γ-sécrétases).

La diminution de l'expression d'ADAM30 chez les malades entraînerait une perte des capacités de dégradation lysosomale, conduisant à une altération de la dégradation de l'APP. Ceci entraînait une surproduction d'APP, aboutissant à une surproduction de peptides Aβ. En effet, ces données peuvent êtres mises en relations avec différentes publications qui ont montré qu'une sur-expression de l'APP pourrait être suffisante pour développer une MA.

Ainsi, notre approche intégrée a permis l'identification d'une nouvelle protéine dans la physiopathologie de la MA. Notre étude met en avant la nécessité des étapes de criblages permettant la caractérisation de nouveaux acteurs de la physiopathologie afin d'en améliorer la compréhension.

Afin de mieux cerner le rôle d'ADAM30, nous avons développé différentes approches pour caractériser ses substrats et particulièrement celui (ceux) impliqué(s) dans l'adressage de l'APP et l'activation des enzymes lysosomales. Deux substrats potentiels ont notamment retenu notre attention : KSR1 et MARCKS. KSR1 est statistiquement la protéine la plus intéressante mais son rôle dans la physiopathologie de la MA est très peu connu. Plusieurs études ont montré que KSR1 jouerait sur la survie neuronale et sur la mémorisation dans l'hippocampe, deux mécanismes dans lesquels les métabolites de l'APP sont impliqués. La seconde protéine retenue est MARCKS, de manière très cohérente avec nos résultats, MARCKS pourrait influencer le métabolisme de l'APP et l'activité lysosomale et interviendrait, comme l'APP, dans les mécanismes de mémorisation. De plus, une publication de Baldassarre et ses collaborateurs a mis en évidence que l'adressage de la CTSD de l'AG vers le lysosome, et donc son activité, serait contrôlé par la PKC (MARCKS est un substrat de la PKC) et que l'inhibition de l'activité protéolytique du lysosome est contrôlée par l'état de phosphorylation de MARCKS. De plus dans le cerveau de patients atteints de MA, l'expression des enzymes lysosomales, à l'image de la CTSD seraient augmentées (Callahan et al., 1999) alors que leurs activités seraient réduites (Nixon, 2007).

Nos travaux suggèrent que l'étude d'ADAM30 pourrait être une piste très intéressante pour mieux comprendre la régulation du métabolisme de l'APP et l'étiologie de la MA.

La restauration de l'expression cérébrale d'ADAM30 chez les patients pourrait être proposée comme perspective thérapeutique.

Conclusion générale

Ces deux approches indépendantes, mais menées en parallèle, sembleraient souligner la nécessité d'utiliser des stratégies intégrées et originales de criblage à partir d'échantillons de patients, pour identifier et caractériser de nouveaux acteurs de l'étiologie de la MA. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de la MA permettra d'améliorer le diagnostic, les stratégies thérapeutiques et la prise en charge des patients.

La stratégie mise en place au laboratoire a permis de caractériser ADAM30 comme une nouvelle protéine clé de la régulation du métabolisme de l'APP. La restauration de l'expression d'ADAM30 chez les patients pourrait être une cible thérapeutique intéressante.

ANNEXES

Séquence protéique des APP, APLP1 et APLP2 et leurs motifs peptidiques d'adressage au lysosome

APLP1
MGPASPAARGLSRRPGQPPLPLLLPLLLLLLRAQPAIGSLAGGSPGAAEAPGSAQVAGLCGRL
TLHRDLRTGRWEPDPQRSRRCLRDPQRVLEYCRQMYPELQIARVEQATQAIPMERWCGGSRS
GSCAHPHHQVVPFRCLPGEFVSEALLVPEGCRFLHQERMDQCESSTRRHQEAQEACSSQGLIL
HGSGMLLPCGSDRFRGVEYVCCPPPGTPDPSGTAVGDPSTRSWPPGSRVEGAEDEEEEESFPQ
PVDDYFVEPPQAEEEEETVPPPSSHTLAVVGKVTPTPRPTDGVDIYFGMPGEISEHEGFLRAKM
DLEERRMRQINEVMREWAMADNQSKNLPKADRQALNEHFQSILQTLEEQVSGERQRLVETH
ATRVIALINDQRRAALEGFLAALQADPPQAERVLLALRRYLRAEQKEQRHTLRHYQHVAAV
DPEKAQQMRFQVHTHLQVIEERVNQSLGLLDQNPHLAQELRPQIQELLHSEHLGPSELEAPAP
GGSSEDKGGLQPPDSKDADTPMTLPKGSTEQDAASPEKEKMNPLEQYERKVNASVPRGFPFH
SSEIQRDELAPAGTGVSREAVSGLLIMGAGGGSLIVLSMLLLRRKKPYGAISHGVVEVDPMLT
LEEQQLRELQRHGYENPTYRFLEERP

APLP2
MAATGTAAAAATGRLLLLLLVGLTAPALALAGYIEALAANAGTGFAVAEPQIAMFCGKLNM
HVNIQTGKWEPDPTGTKSCFETKEEVLQYCQEMYPELQITNVMEANQRVSIDNWCRRDKKQ
CKSRFVTPFKCLVGEFVSDVLLVPEKCQFFHKERMEVCENHQHWHTVVKEACLTQGMTLYS
YGMLLPCGVDQFHGTEYVCCPQTKIIGSVSKEEEEEDEEEEEEEDEEEDYDVYKSEFPTEADL
EDFTEAAVDEDDEDEEEGEEVVEDRDYYYDTFKGDDYNEENPTEPGSDGTMSDKEITHDVK
AVCSQEAMTGPCRAVMPRWYFDLSKGKCVRFIYGGCGGNRNNFESEDYCMAVCKAMIPPTP
LPTNDVDVYFETSADDNEHARFQKAKEQLEIRHRNRMDRVKKEWEEAELQAKNLPKAERQT
LIQHFQAMVKALEKEAASEKQQLVETHLARVEAMLNDRRRMALENYLAALQSDPPRPHRIL
QALRRYVRAENKDRLHTIRHYQHVLAVDPEKAAQMKSQVMTHLHVIEERRNQSLSLLYKVP
YVAQEIQEEIDELLQEQRADMDQFTASISETPVDVRVSSEESEEIPPFHPFHPFPALPENEDTQPE
LYHPMKKGSGVGEQDGGLIGAEEKVINSKNKVDENMVIDETLDVKEMIFNAERVGGLEEERE
SVGPLREDFSLSSSALIGLLVIAVAIATVIVISLVMLRKRQYGTISHGIVEVDPMLTPEERHLNK
MQNHGYENPTYKYLEQMQI

APP695
MLPGLALLLLAAWTARALEVPTDGNAGLLAEPQIAMFCGRLNMHMNVQNGKWDSDPSGTK
TCIDTKEGILQYCQEVYPELQITNVVEANQPVTIQNWCKRGRKQCKTHPHFVIPYRCLVGEFV
SDALLVPDKCKFLHQERMDVCETHLHWHTVAKETCSEKSTNLHDYGMLLPCGIDKFRGVEF
VCCPLAEESDNVDSADAEEDDSDVWWGGADTDYADGSEDKVVEVAEEEEVAEVEEEEADD
DEDDEDGDEVEEEAEEPYEEATERTTSIATTTTTTTESVEEVVRVPTTAASTPDAVDKYLETPG
DENEHAHFQKAKERLEAKHRERMSQVMREWEEAERQAKNLPKADKKAVIQHFQEKVESLE
QEAANERQQLVETHMARVEAMLNDRRRLALENYITALQAVPPRPRHVFNMLKKYVRAEQK
DRQHTLKHFEHVRMVDPKKAAQIRSQVMTHLRVIYERMNQSLSLLYNVPAVAEEIQDEVDE
LLQKEQNYSDDVLANMISEPRISYGNDALMPSLTETKTTVELLPVNGEFSLDDLQPWHSFGAD
SVPANTENEVEPVDARPAADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVKMDAEFRHDSGYEVHHQKLVF
FAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIATVIVITLVMLKKKQYTSIHHGVVEVDAAVTPEERHLSKM
QQNGYENPTYKFFEQMQN

Motif « tyrosine » YXX∅ ; motif dileucine ExxxLL ; motif d'internalisation YENPTY ; motif d'adressage au lysosome via AP-4 YX [FYL][FL]E.

Méthodologie de la recherche du substrat d'ADAM30 par la technologie SILAC – COFRADIC

La technologie SILAC – COFRADIC (Marquage d'acide-aminés par des isotopes stables en culture cellulaire - « Combined FRActional Diagonal Chromatography ») est une approche protéomique permettant de comparer le protéome de deux cultures cellulaires (Staes et al., 2008 ; Van Damme et al., 2009). Des cellules HEK-APP (qui ne présentent pas d'expression endogène d'ADAM30) ont été cultivées en présence, ou non, d'arginine et de lysine marquées au deutérium. Les cellules qui ont incorporé les isotopes marqués sont incubées avec une protéine recombinante d'ADAM30^{WT} produite chez *E.Coli* (Genescript®), les autres avec une protéine recombinante d'ADAM30^{Mut}. Les cellules sont ensuite lysées. Puis les protéines sont acétylées en N-terminale et digérées à la Trypsine. Les protéines provenant des deux conditions sont alors mélangées et examinées en spectrométrie de masse. Les pics observés correspondant à un même peptide sont décalés dus au marquage par les isotopes, permettant de connaître l'origine des peptides. Le ratio des peptides acétylés en N-terminale est alors calculé et permet de caractériser des extrémités N-terminales sur- ou sous-représentées dans l'une de nos conditions (Figure 26). Une extrémité N-terminale sur-représentée dans les cellules exposées à ADAM30^{WT} indique que ce peptide provient d'une protéine clivée par ADAM30. Cette expérimentation est ensuite réalisée en miroir (les cellules marquées sont incubées avec ADAM30^{Mut}) et les résultats répliqués seront retenus. Les mises au point ont été adaptées à partir d'une publication où les auteurs ont utilisé une protéine recombinante ADAM9 (Taylor et al., 2009) (ADAM9 est la protéine humaine dont la séquence est la plus semblable à la séquence d'ADAM30). Le protocole complet utilisé est disponible en annexe.

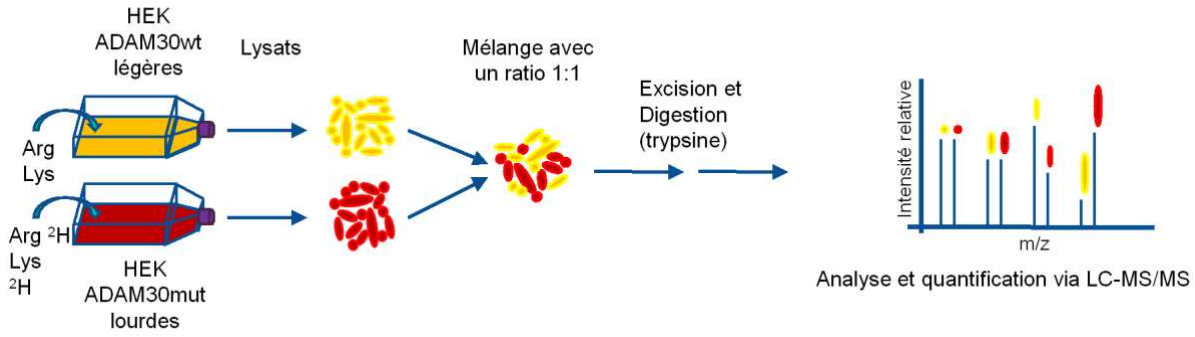


Figure 26 : Schématisation simplifiée du protocole de la technologie COFRADIC. Les cellules de l'une des conditions sont marquées au deutérium. Les cellules sont ensuite lysées, mélangées et digérées. Les peptides sont alors analysés en spectrométrie de masse.

REFERENCES

2003. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. Neuroepidemiology 22:pp. 316-325.

Abisambra JF, Fiorelli T, Padmanabhan J, Neame P, Wefes I, Potter H. 2010. LDLR expression and localization are altered in mouse and human cell culture models of Alzheimer's disease. PLoS One 5:p. e8556.

Abraham CR, Selkoe DJ, Potter H. 1988. Immunochemical identification of the serine protease inhibitor alpha 1-antichymotrypsin in the brain amyloid deposits of Alzheimer's disease. Cell 52:pp. 487-501.

Abraham CR, Shirahama T, Potter H. 1990. Alpha 1-antichymotrypsin is associated solely with amyloid deposits containing the beta-protein. Amyloid and cell localization of alpha 1-antichymotrypsin. Neurobiol Aging 11:pp. 123-129.

Abramov E, Dolev I, Fogel H, Ciccotosto GD, Ruff E, Slutsky I. 2009. Amyloid-beta as a positive endogenous regulator of release probability at hippocampal synapses. Nat Neurosci 12:pp. 1567-1576.

Agosta F, Vossel KA, Miller BL, Migliaccio R, Bonasera SJ, Filippi M, Boxer AL, Karydas A, Possin KL, Gorno-Tempini ML. 2009. Apolipoprotein E epsilon4 is associated with disease-specific effects on brain atrophy in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Proc Natl Acad Sci U S A 106:pp. 2018-2022.

Ahmed RR, Holler CJ, Webb RL, Li F, Beckett TL, Murphy MP. 2010. BACE1 and BACE2 enzymatic activities in Alzheimer's disease. J Neurochem 112:pp. 1045-1053.

Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, Ziolko SK, James JA, Snitz BE, Houck PR, Bi W, Cohen AD, Lopresti BJ, Dekosky ST, Halligan EM, Klunk WE . 2008. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. Arch Neurol 65:pp. 1509-1517.

Akbaraly TN, Portet F, Fustinoni S, Dartigues JF, Artero S, Rouaud O, Touchon J, Ritchie K, Berr C. 2009. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: results from the Three-City Study. Neurology 73:pp. 854-861.

Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, Cooper NR, Eikelenboom P, Emmerling M, Fiebich BL, Finch CE, Frautschy S, Griffin WS, Hampel H, Hull M, Landreth G, Lue L, Mrak R, Mackenzie IR, McGeer PL, O'Banion MK, Pachter J, Pasinetti G, Plata-Salaman C, Rogers J , Rydel R, Shen Y, Streit W, Strohmeyer R, Tooyoma I, Van Muiswinkel FL, Veerhuis R, Walker D, Webster S , Wegrzyniak B, Wenk G, Wyss-Coray T. 2000. Inflammation and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 21:pp. 383-421.

Allinson TM, Parkin ET, Turner AJ, Hooper NM. 2003. ADAMs family members as amyloid precursor protein alpha-secretases. J Neurosci Res 74:pp. 342-352.

Almeida CG, Takahashi RH, Gouras GK. 2006. Beta-amyloid accumulation impairs multivesicular body sorting by inhibiting the ubiquitin-proteasome system. J Neurosci %19;26:pp. 4277-4288.

Altieri M, Di P, V, Pasquini M, Gasparini M, Vanacore N, Vicenzini E, Lenzi GL. 2004. Delayed poststroke dementia: a 4-year follow-up study. Neurology 62:pp. 2193-2197.

Alzheimer A. 1907. Uber eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde. Allgemeine Zeitschr Psychiatr Gerichtlisch Med 64:pp 146-148

Alzheimer A. 1911 U¨ ber eigenartige Krankheitsfa¨lle des spa¨teren Alters.Zeitschrift fu¨r die gesamte Neurologie und Psychiatrie ;4:356–385.

Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, Murtagh FR. 1995. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Uber eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde". Clin Anat 8:pp. 429-431.

Andel R, Crowe M, Pedersen NL, Fratiglioni L, Johansson B, Gatz M. 2008. Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: a population-based study of Swedish twins. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 63:pp. 62-66.

Andersen OM, Reiche J, Schmidt V, Gotthardt M, Spoelgen R, Behlke J, von Arnim CA, Breiderhoff T, Jansen P, Wu X, Bales KR, Cappai R, Masters CL, Gliemann J, Mufson EJ, Hyman BT, Paul SM, Nykjaer A, Willnow TE. 2005. Neuronal sorting protein-related receptor sorLA/LR11 regulates processing of the amyloid precursor protein. Proc Natl Acad Sci U S A %20;102:pp. 13461-13466.

Andersen OM, Willnow TE. 2006. Lipoprotein receptors in Alzheimer's disease. Trends Neurosci 29:pp. 687-694.

Anderton BH, Breinburg D, Downes MJ, Green PJ, Tomlinson BE, Ulrich J, Wood JN, Kahn J. 1982. Monoclonal antibodies show that neurofibrillary tangles and neurofilaments share antigenic determinants. Nature 298:pp. 84-86.

Andorfer C, Acker CM, Kress Y, Hof PR, Duff K, Davies P. 2005. Cell-cycle reentry and cell death in transgenic mice expressing nonmutant human tau isoforms. J Neurosci 25:pp. 5446-5454.

Andreadis A, Brown WM, Kosik KS. 1992. Structure and novel exons of the human tau gene. Biochemistry 31:pp. 10626-10633.

Anton ES, Ghashghaei HT, Weber JL, McCann C, Fischer TM, Cheung ID, Gassmann M, Messing A, Klein R, Schwab MH, Lloyd KC, Lai C. 2004. Receptor tyrosine kinase ErbB4 modulates neuroblast migration and placement in the adult forebrain. Nat Neurosci 7:pp. 1319-1328.

Arelin K, Kinoshita A, Whelan CM, Irizarry MC, Rebeck GW, Strickland DK, Hyman BT. 2002. LRP and senile plaques in Alzheimer's disease: colocalization with apolipoprotein E and with activated astrocytes. Brain Res Mol Brain Res 104:pp. 38-46.

Arends YM, Duyckaerts C, Rozemuller JM, Eikelenboom P, Hauw JJ. 2000. Microglia, amyloid and dementia in alzheimer disease. A correlative study. Neurobiol Aging 21:pp. 39-47.

Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR, Van Hoesen GW. 1991. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. Cereb Cortex 1:pp. 103-116.

Artiga MJ, Bullido MJ, Frank A, Sastre I, Recuero M, Garcia MA, Lendon CL, Han SW, Morris JC, Vazquez J, Goate A, Valdivieso F. 1998. Risk for Alzheimer's disease correlates with transcriptional activity of the APOE gene. Hum Mol Genet 7:pp. 1887-1892.

Asai M, Hattori C, Szabo B, Sasagawa N, Maruyama K, Tanuma S, Ishiura S. 2003. Putative function of ADAM9, ADAM10, and ADAM17 as APP alpha-secretase. Biochem Biophys Res Commun 301:pp. 231-235.

Athan ES, Lee JH, Arriaga A, Mayeux RP, Tycko B. 2002. Polymorphisms in the promoter of the human APP gene: functional evaluation and allele frequencies in Alzheimer disease. Arch Neurol 59:pp. 1793-1799.

Atwood CS, Martins RN, Smith MA, Perry G. 2002. Senile plaque composition and posttranslational modification of amyloid-beta peptide and associated proteins. Peptides 23:pp. 1343-1350.

Avagyan H, Goldenson B, Tse E, Masoumi A, Porter V, Wiedau-Pazos M, Sayre J, Ong R, Mahanian M, Koo P, Bae S, Micic M, Liu PT, Rosenthal MJ , Fiala M. 2009. Immune blood biomarkers of Alzheimer disease patients. J Neuroimmunol 210:pp. 67-72.

Avramovich-Tirosh Y, Amit T, Bar-Am O, Weinreb O, Youdim MB. 2008. Physiological and pathological aspects of Abeta in iron homeostasis via 5'UTR in the APP mRNA and the therapeutic use of iron-chelators. BMC Neurosci 9 Suppl 2:S2.:p. S2.

Bacart J, Leloire A, Levoye A, Froguel P, Jockers R, Couturier C. 2010. Evidence for leptin receptor isoforms heteromerization at the cell surface. FEBS Lett 584:pp. 2213-2217.

Bachman DL, Wolf PA, Linn R, Knoefel JE, Cobb J, Belanger A, D'Agostino RB , White LR. 1992. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. Neurology 42:pp. 115-119.

Backstrom JR, Lim GP, Cullen MJ, Tokes ZA. 1996. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) is synthesized in neurons of the human hippocampus and is capable of degrading the amyloid-beta peptide (1-40). J Neurosci 16:pp. 7910-7919.

Bacskai BJ, Kajdasz ST, Christie RH, Carter C, Games D, Seubert P, Schenk D, Hyman BT. 2001. Imaging of amyloid-beta deposits in brains of living mice permits direct observation of clearance of plaques with immunotherapy. Nat Med 7:pp. 369-372.

Baig S, Joseph SA, Tayler H, Abraham R, Owen MJ, Williams J, Kehoe PG, Love S. Distribution and expression of picalm in Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol.60.pp. 1071-1077.

Balducci C, Beeg M, Stravalaci M, Bastone A, Sclip A, Biasini E, Tapella L , Colombo L, Manzoni C, Borsello T, Chiesa R, Gobbi M, Salmona M, Forloni G. 2010. Synthetic amyloid-beta oligomers impair long-term memory independently of cellular prion protein. Proc Natl Acad Sci U S A 107:pp. 2295-2300.

Ball MJ, Murdoch GH. 1997. Neuropathological criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: are we really ready yet? Neurobiol Aging 18:pp. S3-12.

Bancher C, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Fried VA, Smith HT, Wisniewski HM. 1991. Abnormal phosphorylation of tau precedes ubiquitination in neurofibrillary pathology of Alzheimer disease. Brain Res 539:pp. 11-18.

Bard F, Cannon C, Barbour R, Burke RL, Games D, Grajeda H, Guido T, Hu K, Huang J, Johnson-Wood K, Khan K, Kholodenko D, Lee M, Lieberburg I, Motter R, Nguyen M, Soriano F, Vasquez N, Weiss K, Welch B, Seubert P, Schenk D, Yednock T. 2000. Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. Nat Med 6:pp. 916-919.

Barger SW, Horster D, Furukawa K, Goodman Y, Krieglstein J, Mattson MP. 1995. Tumor necrosis factors alpha and beta protect neurons against amyloid beta-peptide toxicity: evidence for involvement of a kappa B-binding factor and attenuation of peroxide and Ca2+ accumulation. Proc Natl Acad Sci U S A 92:pp. 9328-9332.

Barger SW, Mattson MP. 1997. Isoform-specific modulation by apolipoprotein E of the activities of secreted beta-amyloid precursor protein. J Neurochem 69:pp. 60-67.

Barrachina M, Castano E, Ferrer I. 2006. TaqMan PCR assay in the control of RNA normalization in human post-mortem brain tissue. Neurochem Int 49:pp. 276-284.

Bartus RT, Dean RL, III, Beer B, Lippa AS. 1982. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. Science 217:pp. 408-414.

Bauer J, Konig G, Strauss S, Jonas U, Ganter U, Weidemann A, Monning U, Masters CL, Volk B, Berger M, . 1991. In-vitro matured human macrophages express Alzheimer's beta A4-amyloid precursor protein indicating synthesis in microglial cells. FEBS Lett 282:pp. 335-340.

Baulac S, LaVoie MJ, Kimberly WT, Strahle J, Wolfe MS, Selkoe DJ, Xia W. 2003. Functional gamma-secretase complex assembly in Golgi/trans-Golgi network: interactions among presenilin, nicastrin, Aph1, Pen-2, and gamma-secretase substrates. Neurobiol Dis 14:pp. 194-204.

Bayer AJ, Bullock R, Jones RW, Wilkinson D, Paterson KR, Jenkins L, Millais SB, Donoghue S. 2005. Evaluation of the safety and immunogenicity of synthetic Abeta42 (AN1792) in patients with AD. Neurology 64:pp. 94-101.

Beecham GW, Schnetz-Boutaud N, Haines JL, Pericak-Vance MA. 2009. CALHM1 polymorphism is not associated with late-onset Alzheimer disease. Ann Hum Genet 73:pp. 379-381.

Beglopoulos V, Sun X, Saura CA, Lemere CA, Kim RD, Shen J. 2004. Reduced beta-amyloid production and increased inflammatory responses in presenilin conditional knock-out mice. J Biol Chem 279:pp. 46907-46914.

Beites CL, Kawauchi S, Crocker CE, Calof AL. 2005. Identification and molecular regulation of neural stem cells in the olfactory epithelium. Exp Cell Res 306:pp. 309-316.

Bell KF, Bennett DA, Cuello AC. 2007. Paradoxical upregulation of glutamatergic presynaptic boutons during mild cognitive impairment. J Neurosci 27:pp. 10810-10817.

Bell KF, Cuello AC. 2008. [Paradoxical increase in glutamatergic synaptic terminations in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease]. Med Sci (Paris) 24:pp. 807-809.

Bell RD, Zlokovic BV. 2009. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 118:pp. 103-113.

Bellucci C, Lilli C, Baroni T, Parnetti L, Sorbi S, Emiliani C, Lumare E, Calabresi P, Balloni S, Bodo M. 2007. Differences in extracellular matrix production and basic fibroblast growth factor response in skin fibroblasts from sporadic and familial Alzheimer's disease. Mol Med 13:pp. 542-550.

Bengoechea TG, Chen Z, O'Leary DA, Masliah E, Lee KF. 2009. p75 reduces beta-amyloid-induced sympathetic innervation deficits in an Alzheimer's disease mouse model. Proc Natl Acad Sci U S A 106:pp. 7870-7875.

Bensemain F, Hot D, Ferreira S, Dumont J, Bombois S, Maurage CA, Huot L, Hermant X, Levillain E, Hubans C, Hansmannel F, Chapuis J, Hauw JJ, Schraen S, Lemoine Y, Buee L, Berr C, Mann D, Pasquier F, Amouyel P, Lambert JC. 2009. Evidence for induction of the ornithine transcarbamylase expression in Alzheimer's disease. Mol Psychiatry 14:pp. 106-116.

Bergmans BA, De Strooper B. 2010. gamma-secretases: from cell biology to therapeutic strategies. Lancet Neurol 9:pp. 215-226.

Bernstein HG, Bukowska A, Krell D, Bogerts B, Ansorge S, Lendeckel U. 2003. Comparative localization of ADAMs 10 and 15 in human cerebral cortex normal aging, Alzheimer disease and Down syndrome. J Neurocytol 32:pp. 153-160.

Berr C, Lambert JC, Sazdovitch V, Amouyel P, Chartier-Harlin MC, Mohr M, Heldt N, Kiesmann M, Hauw JJ. 2001. Neuropathological epidemiology of cerebral aging: a study of two genetic polymorphisms. Neurobiol Aging 22:pp. 227-235.

Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. 2007. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. Nat Genet 39:pp. 17-23.

Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. 2010. Current status on Alzheimer disease molecular genetics: from past, to present, to future. Hum Mol Genet 19:p. R4-R11.

Bezprozvanny I, Mattson MP. 2008. Neuronal calcium mishandling and the pathogenesis of Alzheimer's disease. Trends Neurosci 31:pp. 454-463.

Bhangale TR, Rieder MJ, Nickerson DA. 2008. Estimating coverage and power for genetic association studies using near-complete variation data. Nat Genet 40:pp. 841-843.

Bi X, Gall CM, Zhou J, Lynch G. 2002. Uptake and pathogenic effects of amyloid beta peptide 1-42 are enhanced by integrin antagonists and blocked by NMDA receptor antagonists. Neuroscience 112:pp. 827-840.

Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. 2006. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol 5:pp. 64-74.

Bimonte M, Gianni D, Allegra D, Russo T, Zambrano N. 2004. Mutation of the feh-1 gene, the Caenorhabditis elegans orthologue of mammalian Fe65, decreases the expression of two acetylcholinesterase genes. Eur J Neurosci 20:pp. 1483-1488.

Bittner T, Fuhrmann M, Burgold S, Jung CK, Volbracht C, Steiner H, Mitteregger G, Kretzschmar HA, Haass C, Herms J. 2009. Gamma-secretase inhibition reduces spine density in vivo via an amyloid precursor protein-dependent pathway. J Neurosci %19;29:pp. 10405-10409.

Blalock EM, Geddes JW, Chen KC, Porter NM, Markesbery WR, Landfield PW. 2004. Incipient Alzheimer's disease: microarray correlation analyses reveal major transcriptional and tumor suppressor responses. Proc Natl Acad Sci U S A 101:pp. 2173-2178.

Blauw HM, Veldink JH, van Es MA, van Vught PW, Saris CG, van der ZB, Franke L, Burbach JP, Wokke JH, Ophoff RA, van den Berg LH. 2008. Copy-number variation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a genome-wide screen. Lancet Neurol 7:pp. 319-326.

Blauw HM, Al Chalabi A, Andersen PM, van Vught PW, Diekstra FP, van Es MA, Saris CG, Groen EJ, van Rheenen W, Koppers M, Van't Slot R, Strengman E, Estrada K, Rivadeneira F, Hofman A, Uitterlinden AG, Kiemeney LA, Vermeulen SH, Birve A, Waibel S, Meyer T, Cronin S, McLaughlin RL, Hardiman O, Sapp PC, Tobin MD, Wain LV, Tomik B, Slowik A, Lemmens R, Rujescu D, Schulte C, Gasser T, Brown RH, Jr., Landers JE, Robberecht W, Ludolph AC, Ophoff RA, Veldink JH, van den Berg LH. 2010. A large genome scan for rare CNVs in amyotrophic lateral sclerosis. Hum Mol Genet.

Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. 2010. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. Nat Rev Neurol 6:pp. 131-144.

Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. 1968. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. Br J Psychiatry 114:pp. 797-811.

Blobel CP. 1997. Metalloprotease-disintegrins: links to cell adhesion and cleavage of TNF alpha and Notch. Cell 90:pp. 589-592.

Boada M, Antunez C, Lopez-Arrieta J, Galan JJ, Moron FJ, Hernandez I, Marin J, Martinez-Lage P, Alegret M, Carrasco JM, Moreno C, Real LM, Gonzalez-Perez A, Tarraga L, Ruiz A. 2010. CALHM1 P86L polymorphism is associated with late-onset Alzheimer's disease in a recessive model. J Alzheimers Dis 20:pp. 247-251.

Bodick NC, Offen WW, Shannon HE, Satterwhite J, Lucas R, van Lier R, Paul SM. 1997. The selective muscarinic agonist xanomeline improves both the cognitive deficits and behavioral symptoms of Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 11 Suppl 4:S16-22.:p. S16-S22.

Bohnsack RN, Haas AL. 2003. Conservation in the mechanism of Nedd8 activation by the human AppBp1-Uba3 heterodimer. J Biol Chem 278:pp. 26823-26830.

Boland B, Kumar A, Lee S, Platt FM, Wegiel J, Yu WH, Nixon RA. 2008. Autophagy induction and autophagosome clearance in neurons: relationship to autophagic pathology in Alzheimer's disease. J Neurosci 28:pp. 6926-6937.

Boland B, Kumar A, Lee S, Platt FM, Wegiel J, Yu WH, Nixon RA. 2008. Autophagy induction and autophagosome clearance in neurons: relationship to autophagic pathology in Alzheimer's disease. J Neurosci 28:pp. 6926-6937.

Borg JP, Ooi J, Levy E, Margolis B. 1996. The phosphotyrosine interaction domains of X11 and FE65 bind to distinct sites on the YENPTY motif of amyloid precursor protein. Mol Cell Biol 16:pp. 6229-6241.

Boscolo E, Folin M, Nico B, Grandi C, Mangieri D, Longo V, Scienza R, Zampieri P, Conconi MT, Parnigotto PP, Ribatti D. 2007. Beta amyloid angiogenic activity in vitro and in vivo. Int J Mol Med 19:pp. 581-587.

Bosse F, Petzold G, Greiner-Petter R, Pippirs U, Gillen C, Muller HW. 2000. Cellular localization of the disintegrin CRII-7/rMDC15 mRNA in rat PNS and CNS and regulated expression in postnatal development and after nerve injury. Glia 32:pp. 313-327.

Bowen DM, Smith CB, White P, Davison AN. 1976. Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. Brain 99 :pp. 459-496.

Boyle DI, Cunningham S, Sullivan FM, Morris A. 2001. Technology integration for the provision of population-based equitable patient care: The Tayside Regional Diabetes Network--a brief description . Diabetes Nutr Metab 14:pp. 100-103.

Bozdagi O, Nagy V, Kwei KT, Huntley GW. 2007. In vivo roles for matrix metalloproteinase-9 in mature hippocampal synaptic physiology and plasticity. J Neurophysiol 98:pp. 334-344.

Bozkulak EC, Weinmaster G. 2009. Selective use of ADAM10 and ADAM17 in activation of Notch1 signaling. Mol Cell Biol 29:pp. 5679-5695.

Braak H, Braak E, Ohm T, Bohl J. 1989. Alzheimer's disease: mismatch between amyloid plaques and neuritic plaques. Neurosci Lett 103:pp. 24-28.

Braak H, Braak E. 1991. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 82:pp. 239-259.

Braak H, Braak E. 1997. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. Neurobiol Aging 18:pp. 351-357.

Bradt BM, Kolb WP, Cooper NR. 1998. Complement-dependent proinflammatory properties of the Alzheimer's disease beta-peptide. J Exp Med 188:pp. 431-438.

Brandenburg LO, Konrad M, Wruck CJ, Koch T, Lucius R, Pufe T. 2010. Functional and physical interactions between formyl-peptide-receptors and scavenger receptor MARCO and their involvement in amyloid beta 1-42-induced signal transduction in glial cells. J Neurochem 113:pp. 749-760.

Braulke T, Bonifacino JS. 2009. Sorting of lysosomal proteins. Biochim Biophys Acta 1793:pp. 605-614.

Brayne C. 2007. The elephant in the room - healthy brains in later life, epidemiology and public health. Nat Rev Neurosci 8:pp. 233-239.

Breen KC, Bruce M, Anderton BH. 1991. Beta amyloid precursor protein mediates neuronal cell-cell and cell-surface adhesion. J Neurosci Res 28:pp. 90-100.

Brendza RP, Bacskai BJ, Cirrito JR, Simmons KA, Skoch JM, Klunk WE, Mathis CA, Bales KR, Paul SM, Hyman BT, Holtzman DM. 2005. Anti-Abeta antibody treatment promotes the rapid recovery of amyloid-associated neuritic dystrophy in PDAPP transgenic mice. J Clin Invest 115:pp. 428-433.

Briand S, Facchinetti P, Clamagirand C, Madeira A, Pommet JM, Pimplikar SW, Allinquant B. 2009. PAT1 induces cell death signal and SET mislocalization into the cytoplasm by increasing APP/APLP2 at the cell surface. Neurobiol Aging.

Brilliant MJ, Elble RJ, Ghobrial M, Struble RG. 1997. The distribution of amyloid beta protein deposition in the corpus striatum of patients with Alzheimer's disease. Neuropathol Appl Neurobiol 23:pp. 322-325.

Brion JP, Flament-Durand J, Dustin P. 1986. Alzheimer's disease and tau proteins. Lancet 2:p. 1098.

Brookmeyer R, Corrada MM, Curriero FC, Kawas C. 2002. Survival following a diagnosis of Alzheimer disease. Arch Neurol 59:pp. 1764-1767.

Brouwers N, Sleegers K, Engelborghs S, Bogaerts V, Serneels S, Kamali K, Corsmit E, De Leenheir E, Martin JJ, De Deyn PP, Van Broeckhoven C, Theuns J. 2006. Genetic risk and transcriptional variability of amyloid precursor protein in Alzheimer's disease. Brain 129:pp. 2984-2991.

Bu G, Cam J, Zerbinatti C. 2006. LRP in amyloid-beta production and metabolism. Ann N Y Acad Sci 1086:35-53.:pp. 35-53.

Buee L, Hof PR, Roberts DD, Delacourte A, Morrison JH, Fillit HM. 1992. Immunohistochemical identification of thrombospondin in normal human brain and in Alzheimer's disease. Am J Pathol 141:pp. 783-788.

Buee L, Bussiere T, Buee-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. 2000. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. Brain Res Brain Res Rev 33:pp. 95-130.

Buell SJ, Coleman PD. 1979. Dendritic growth in the aged human brain and failure of growth in senile dementia. Science 206:pp. 854-856.

Buggia-Prevot V, Sevalle J, Rossner S, Checler F. 2008. NFkappaB-dependent control of BACE1 promoter transactivation by Abeta42. J Biol Chem 283:pp. 10037-10047.

Burgener SC, Buettner L, Coen BK, Beattie E, Bossen AL, Fick DM, Fitzsimmons S, Kolanowski A, Richeson NE, Rose K, Schreiner A, Pringle Specht JK, Testad I, Yu F, McKenzie S. 2008. Evidence supporting nutritional interventions for persons in early stage Alzheimer's disease (AD). J Nutr Health Aging 12:pp. 18-21.

Burgos PV, Mardones GA, Rojas AL, daSilva LL, Prabhu Y, Hurley JH, Bonifacino JS. 2010. Sorting of the Alzheimer's disease amyloid precursor protein mediated by the AP-4 complex. Dev Cell 18:pp. 425-436.

Burns JM, Cronk BB, Anderson HS, Donnelly JE, Thomas GP, Harsha A, Brooks WM, Swerdlow RH. 2008. Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early Alzheimer disease. Neurology 71:pp. 210-216.

Busche MA, Eichhoff G, Adelsberger H, Abramowski D, Wiederhold KH, Haass C, Staufenbiel M, Konnerth A, Garaschuk O. 2008. Clusters of hyperactive neurons near amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. Science %19;321:pp. 1686-1689.

Bush AI. 2003. Copper, zinc, and the metallobiology of Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 17:pp. 147-150.

Bushlin I, Petralia RS, Wu F, Harel A, Mughal MR, Mattson MP, Yao PJ. 2008. Clathrin assembly protein AP180 and CALM differentially control axogenesis and dendrite outgrowth in embryonic hippocampal neurons. J Neurosci 28:pp. 10257-10271.

Busser J, Geldmacher DS, Herrup K. 1998. Ectopic cell cycle proteins predict the sites of neuronal cell death in Alzheimer's disease brain. J Neurosci 18:pp. 2801-2807.

Buttini M, Masliah E, Barbour R, Grajeda H, Motter R, Johnson-Wood K, Khan K, Seubert P, Freedman S, Schenk D, Games D. 2005. Beta-amyloid immunotherapy prevents synaptic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. J Neurosci 25:pp. 9096-9101.

Caccamo A, Oddo S, Billings LM, Green KN, Martinez-Coria H, Fisher A, LaFerla FM. 2006. M1 receptors play a central role in modulating AD-like pathology in transgenic mice. Neuron 49:pp. 671-682.

Caccamo A, Majumder S, Richardson A, Strong R, Oddo S. 2010. Molecular interplay between mammalian target of rapamycin (mTOR), amyloid-beta, and Tau: effects on cognitive impairments. J Biol Chem 285:pp. 13107-13120.

Cacquevel M, Lebeurrier N, Cheenne S, Vivien D. 2004. Cytokines in neuroinflammation and Alzheimer's disease. Curr Drug Targets 5:pp. 529-534.

Cadavid D, Mena H, Koeller K, Frommelt RA. 2000. Cerebral beta amyloid angiopathy is a risk factor for cerebral ischemic infarction. A case control study in human brain biopsies. J Neuropathol Exp Neurol 59:pp. 768-773.

Caille I, Allinquant B, Dupont E, Bouillot C, Langer A, Muller U, Prochiantz A. 2004. Soluble form of amyloid precursor protein regulates proliferation of progenitors in the adult subventricular zone. Development 131:pp. 2173-2181.

Cal S, Obaya AJ, Llamazares M, Garabaya C, Quesada V, Lopez-Otin C. 2002. Cloning, expression analysis, and structural characterization of seven novel human ADAMTSs, a family of metalloproteinases with disintegrin and thrombospondin-1 domains. Gene 283:pp. 49-62.

Calero M, Rostagno A, Matsubara E, Zlokovic B, Frangione B, Ghiso J. 2000. Apolipoprotein J (clusterin) and Alzheimer's disease. Microsc Res Tech 50:pp. 305-315.

Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, Thomas-Anterion C, Michon A, Martin C, Charbonnier F, Raux G, Camuzat A, Penet C, Mesnage V, Martinez M, Clerget-Darpoux F, Brice A, Frebourg T. 1999. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. Am J Hum Genet 65:pp. 664-670.

Canales RD, Luo Y, Willey JC, Austermiller B, Barbacioru CC, Boysen C, Hunkapiller K, Jensen RV, Knight CR , Lee KY, Ma Y, Maqsodi B, Papallo A, Peters EH, Poulter K, Ruppel PL, Samaha RR, Shi L, Yang W, Zhang L, Goodsaid FM. 2006. Evaluation of DNA microarray results with quantitative gene expression platforms. Nat Biotechnol 24:pp. 1115-1122.

Canals F, Colome N, Ferrer C, Plaza-Calonge MC, Rodriguez-Manzaneque JC. 2006. Identification of substrates of the extracellular protease ADAMTS1 by DIGE proteomic analysis. Proteomics 6 Suppl 1:S28-35.:p. S28-S35.

Candelario-Jalil E, Taheri S, Yang Y, Sood R, Grossetete M, Estrada EY, Fiebich BL, Rosenberg GA. 2007. Cyclooxygenase inhibition limits blood-brain barrier disruption following intracerebral injection of tumor necrosis factor-alpha in the rat. J Pharmacol Exp Ther 323:pp. 488-498.

Candelario-Jalil E, Yang Y, Rosenberg GA. 2009. Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia. Neuroscience 158:pp. 983-994.

Caporaso GL, Gandy SE, Buxbaum JD, Greengard P. 1992. Chloroquine inhibits intracellular degradation but not secretion of Alzheimer beta/A4 amyloid precursor protein. Proc Natl Acad Sci U S A 89:pp. 2252-2256.

Carrasquillo MM, Belbin O, Hunter TA, Ma L, Bisceglio GD, Zou F, Crook JE, Pankratz VS, Dickson DW, Graff-Radford NR, Petersen RC, Morgan K, Younkin SG. 2010. Replication of CLU, CR1, and PICALM associations with alzheimer disease. Arch Neurol 67:pp. 961-964.

Carro E, Trejo JL, Gomez-Isla T, LeRoith D, Torres-Aleman I. 2002. Serum insulin-like growth factor I regulates brain amyloid-beta levels. Nat Med 8:pp. 1390-1397.

Carson KA, Geula C, Mesulam MM. 1991. Electron microscopic localization of cholinesterase activity in Alzheimer brain tissue. Brain Res 540:pp. 204-208.

Caspersen C, Wang N, Yao J, Sosunov A, Chen X, Lustbader JW, Xu HW, Stern D, McKhann G, Yan SD. 2005. Mitochondrial Abeta: a potential focal point for neuronal metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. FASEB J 19:pp. 2040-2041.

Castellani RJ, Smith MA, Perry G, Friedland RP. 2004. Cerebral amyloid angiopathy: major contributor or decorative response to Alzheimer's disease pathogenesis. Neurobiol Aging 25:pp. 599-602.

Castellani RJ, Lee HG, Siedlak SL, Nunomura A, Hayashi T, Nakamura M, Zhu X, Perry G, Smith MA. 2009. Reexamining Alzheimer's disease: evidence for a protective role for amyloid-beta protein precursor and amyloid-beta. J Alzheimers Dis 18:pp. 447-452.

Cataldo AM, Thayer CY, Bird ED, Wheelock TR, Nixon RA. 1990. Lysosomal proteinase antigens are prominently localized within senile plaques of Alzheimer's disease: evidence for a neuronal origin. Brain Res 513:pp. 181-192.

Cataldo AM, Hamilton DJ, Barnett JL, Paskevich PA, Nixon RA. 1996. Properties of the endosomal-lysosomal system in the human central nervous system: disturbances mark most neurons in populations at risk to degenerate in Alzheimer's disease. J Neurosci 16:pp. 186-199.

Cataldo AM, Peterhoff CM, Troncoso JC, Gomez-Isla T, Hyman BT, Nixon RA. 2000. Endocytic pathway abnormalities precede amyloid beta deposition in sporadic Alzheimer's disease and Down syndrome: differential effects of APOE genotype and presenilin mutations. Am J Pathol 157:pp. 277-286.

Cataldo AM, Petanceska S, Terio NB, Peterhoff CM, Durham R, Mercken M, Mehta PD, Buxbaum J, Haroutunian V, Nixon RA. 2004. Abeta localization in abnormal endosomes: association with earliest Abeta elevations in AD and Down syndrome. Neurobiol Aging 25:pp. 1263-1272.

Cauwe B, Van den Steen PE, Opdenakker G. 2007. The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases. Crit Rev Biochem Mol Biol 42:pp. 113-185.

Cerpa W, Toledo EM, Varela-Nallar L, Inestrosa NC. 2009. The role of Wnt signaling in

neuroprotection. Drug News Perspect 22:pp. 579-591.

Cerretti DP, DuBose RF, Black RA, Nelson N. 1999. Isolation of two novel metalloproteinase-disintegrin (ADAM) cDNAs that show testis-specific gene expression. Biochem Biophys Res Commun 263:pp. 810-815.

Chang KA, Suh YH. 2005. Pathophysiological roles of amyloidogenic carboxy-terminal fragments of the beta-amyloid precursor protein in Alzheimer's disease. J Pharmacol Sci 97:pp. 461-471.

Chapuis J, Hot D, Hansmannel F, Kerdraon O, Ferreira S, Hubans C, Maurage CA, Huot L, Bensemain F, Laumet G, Ayral AM, Fievet N, Hauw JJ, Dekosky ST, Lemoine Y, Iwatsubo T , Wavrant-Devrieze F, Dartigues JF, Tzourio C, Buee L, Pasquier F, Berr C, Mann D, Lendon C, Alperovitch A, Kamboh MI, Amouyel P, Lambert JC. 2009. Transcriptomic and genetic studies identify IL-33 as a candidate gene for Alzheimer's disease . Mol Psychiatry 14:pp. 1004-1016.

Checler F. 1995. Processing of the beta-amyloid precursor protein and its regulation in Alzheimer's disease. J Neurochem 65:pp. 1431-1444.

Checler F, Sunyach C, Pardossi-Piquard R, Sevalle J, Vincent B, Kawarai T, Girardot N, George-Hyslop P, da Costa CA. 2007. The gamma/epsilon-secretase-derived APP intracellular domain fragments regulate p53. Curr Alzheimer Res 4:pp. 423-426.

Chen F, Gu Y, Hasegawa H, Ruan X, Arawaka S, Fraser P, Westaway D, Mount H, George-Hyslop P. 2002. Presenilin 1 mutations activate gamma 42-secretase but reciprocally inhibit epsilon-secretase cleavage of amyloid precursor protein (APP) and S3-cleavage of notch. J Biol Chem 277:pp. 36521-36526.

Chen KL, Yuan RY, Hu CJ, Hsu CY. 2010. Amyloid-beta peptide alteration of tau exon-10 splicing via the GSK3beta-SC35 pathway. Neurobiol Dis.

Chen QS, Wei WZ, Shimahara T, Xie CW. 2002. Alzheimer amyloid beta-peptide inhibits the late phase of long-term potentiation through calcineurin-dependent mechanisms in the hippocampal dentate gyrus. Neurobiol Learn Mem 77:pp. 354-371.

Cho DH, Nakamura T, Fang J, Cieplak P, Godzik A, Gu Z, Lipton SA. 2009. S-nitrosylation of Drp1 mediates beta-amyloid-related mitochondrial fission and neuronal injury. Science 324:pp. 102-105.

Choi-Miura NH, Ihara Y, Fukuchi K, Takeda M, Nakano Y, Tobe T, Tomita M . 1992. SP-40,40 is a constituent of Alzheimer's amyloid . Acta Neuropathol 83:pp. 260-264.

Christensen DZ, Schneider-Axmann T , Lucassen PJ, Bayer TA, Wirths O. 2010. Accumulation of intraneuronal Abeta correlates with ApoE4 genotype. Acta Neuropathol 119:pp. 555-566.

Chun D, Gall CM, Bi X, Lynch G. 2001. Evidence that integrins contribute to multiple stages in the consolidation of long term potentiation in rat hippocampus. Neuroscience 105:pp. 815-829.

Clavaguera F, Bolmont T, Crowther RA, Abramowski D, Frank S, Probst A, Fraser G, Stalder AK, Beibel M, Staufenbiel M, Jucker M, Goedert M, Tolnay M. 2009. Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. Nat Cell Biol 11:pp. 909-913.

Cleveland DW, Hwo SY, Kirschner MW. 1977. Purification of tau, a microtubule-associated protein that induces assembly of microtubules from purified tubulin. J Mol Biol 116:pp. 207-225.

Clinton LK, Blurton-Jones M, Myczek K, Trojanowski JQ, LaFerla FM. 2010. Synergistic Interactions between Abeta, tau, and alpha-synuclein: acceleration of neuropathology and cognitive decline. J Neurosci 30 :pp. 7281-7289.

Cohen E, Bieschke J, Perciavalle RM, Kelly JW, Dillin A. 2006. Opposing activities protect against age-onset proteotoxicity. Science 313:pp. 1604-1610.

Colangelo V, Schurr J, Ball MJ, Pelaez RP, Bazan NG, Lukiw WJ. 2002. Gene expression profiling of 12633 genes in Alzheimer hippocampal CA1: transcription and neurotrophic factor down-regulation and up-regulation of apoptotic and pro-inflammatory signaling. J Neurosci Res 70:pp. 462-473.

Cole GM, Frautschy SA. 2007. The role of insulin and neurotrophic factor signaling in brain aging and Alzheimer's Disease. Exp Gerontol 42:pp. 10-21.

Colhoun HM, McKeigue PM, Davey SG. 2003. Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. Lancet 361:pp. 865-872.

Colliot O, Chetelat G, Chupin M, Desgranges B, Magnin B, Benali H, Dubois B, Garnero L, Eustache F, Lehericy S. 2008. Discrimination

between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. Radiology 248:pp. 194-201.

Conant K, St Hillaire C, Nagase H, Visse R, Gary D, Haughey N, Anderson C, Turchan J, Nath A. 2004. Matrix metalloproteinase 1 interacts with neuronal integrins and stimulates dephosphorylation of Akt. J Biol Chem 279:pp. 8056-8062.

Connor B, Young D, Yan Q, Faull RL, Synek B, Dragunow M. 1997. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. Brain Res Mol Brain Res 49:pp. 71-81.

Conrad DF, Pinto D, Redon R, Feuk L, Gokcumen O, Zhang Y, Aerts J, Andrews TD, Barnes C, Campbell P, Fitzgerald T, Hu M, Ihm CH, Kristiansson K, Macarthur DG, MacDonald JR, Onyiah I, Pang AW, Robson S, Stirrups K, Valsesia A, Walter K, Wei J, Tyler-Smith C, Carter NP, Lee C, Scherer SW, Hurles ME. 2010. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. Nature 464:pp. 704-712.

Conti L, Cattaneo E. 2005. Controlling neural stem cell division within the adult subventricular zone: an APPealing job. Trends Neurosci 28:pp. 57-59.

Cook DG, Leverenz JB, McMillan PJ, Kulstad JJ, Ericksen S, Roth RA, Schellenberg GD, Jin LW, Kovacina KS, Craft S. 2003. Reduced hippocampal insulin-degrading enzyme in late-onset Alzheimer's disease is associated with the apolipoprotein E-epsilon4 allele. Am J Pathol 162:pp. 313-319.

Cooper JD, Salehi A, Delcroix JD, Howe CL, Belichenko PV, Chua-Couzens J, Kilbridge JF, Carlson EJ, Epstein CJ, Mobley WC. 2001. Failed retrograde transport of NGF in a mouse model of Down's syndrome: reversal of cholinergic neurodegenerative phenotypes following NGF infusion. Proc Natl Acad Sci U S A 98:pp. 10439-10444.

Cordle A, Landreth G. 2005. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors attenuate beta-amyloid-induced microglial inflammatory responses. J Neurosci 25:pp. 299-307.

Corso EA, Campo G, Triglio A, Napoli A, Reggio A, Lanaia F. 1992. Prevalence of moderate and severe Alzheimer dementia and multi-infarct dementia in the population of southeastern Sicily. Ital J Neurol Sci 13:pp. 215-219.

Cras P, Smith MA, Richey PL, Siedlak SL, Mulvihill P, Perry G. 1995. Extracellular neurofibrillary tangles reflect neuronal loss and provide further evidence of extensive protein cross-linking in Alzheimer disease. Acta Neuropathol 89:pp. 291-295.

Cribbs DH, Ghochikyan A, Vasilevko V, Tran M, Petrushina I, Sadzikava N, Babikyan D, Kesslak P, Kieber-Emmons T, Cotman CW, Agadjanyan MG. 2003. Adjuvant-dependent modulation of Th1 and Th2 responses to immunization with beta-amyloid. Int Immunol 15:pp. 505-514.

Crook R, Verkkoniemi A, Perez-Tur J, Mehta N, Baker M, Houlden H, Farrer M, Hutton M, Lincoln S, Hardy J, Gwinn K, Somer M, Paetau A, Kalimo H, Ylikoski R, Poyhonen M, Kucera S, Haltia M. 1998. A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1. Nat Med 4:pp. 452-455.

Cross AK, Haddock G, Stock CJ, Allan S, Surr J, Bunning RA, Buttle DJ, Woodroofe MN. 2006. ADAMTS-1 and -4 are up-regulated following transient middle cerebral artery occlusion in the rat and their expression is modulated by TNF in cultured astrocytes. Brain Res 1088:pp. 19-30.

Crowther RA, Wischik CM. 1985. Image reconstruction of the Alzheimer paired helical filament. EMBO J 4:pp. 3661-3665.

Crutcher KA, Clay MA, Scott SA, Tian X, Tolar M, Harmony JA. 1994. Neurite degeneration elicited by apolipoprotein E peptides. Exp Neurol 130:pp. 120-126.

Cummings BJ, Pike CJ, Shankle R, Cotman CW. 1996. Beta-amyloid deposition and other measures of neuropathology predict cognitive status in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 17:pp. 921-933.

Cummings BJ, Head E, Afagh AJ, Milgram NW, Cotman CW. 1996. Beta-amyloid accumulation correlates with cognitive dysfunction in the aged canine. Neurobiol Learn Mem 66:pp. 11-23.

D'Andrea MR, Nagele RG, Wang HY, Peterson PA, Lee DH. 2001. Evidence that neurones accumulating amyloid can undergo lysis to form amyloid plaques in Alzheimer's disease. Histopathology 38:pp. 120-134.

Dafnis I, Stratikos E, Tzinia A, Tsilibary EC, Zannis VI, Chroni A. 2010. An apolipoprotein E4 fragment can promote intracellular accumulation of amyloid peptide beta 42. J Neurochem %20..

Dang AB, Tay BK, Kim HT, Nauth A, Alfonso-Jaume MA, Lovett DH. 1976. Inhibition of MMP2/MMP9 after spinal cord trauma reduces apoptosis. Spine (Phila Pa %2008 Aug 1;33:p. E576-E579.

Darreh-Shori T, Forsberg A, Modiri N, Andreasen N, Blennow K, Kamil C, Ahmed H, Almkvist O, Langstrom B, Nordberg A. 2010. Differential levels of apolipoprotein E and butyrylcholinesterase show strong association with pathological signs of Alzheimer's disease in the brain in vivo. Neurobiol Aging.

Dartigues JF. 2010. [Ageing, cognition and perspectives of prevention]. Med Sci (Paris) 26:pp. 223-224.

Davis AA, Fritz JJ, Wess J, Lah JJ, Levey AI. 2010. Deletion of M1 muscarinic acetylcholine receptors increases amyloid pathology in vitro and in vivo. J Neurosci 30:pp. 4190-4196.

Dawson GR, Seabrook GR, Zheng H, Smith DW, Graham S, O'Dowd G, Bowery BJ, Boyce S, Trumbauer ME, Chen HY, Van der Ploeg LH, Sirinathsinghji DJ. 1999. Age-related cognitive deficits, impaired long-term potentiation and reduction in synaptic marker density in mice lacking the beta-amyloid precursor protein. Neuroscience 90:pp. 1-13.

Dawson TM, Dawson VL. 2010. The role of parkin in familial and sporadic Parkinson's disease. Mov Disord 25 Suppl 1:S32-9.:p. S32-S39.

de Duve C, de Barsy T, Poole B, Trouet A, Tulkens P, Van Hoof F. 1974. Commentary. Lysosomotropic agents. Biochem Pharmacol 23:pp. 2495-2531.

De Felice FG, Velasco PT, Lambert MP, Viola K, Fernandez SJ, Ferreira ST, Klein WL. 2007. Abeta oligomers induce neuronal oxidative stress through an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism that is blocked by the Alzheimer drug memantine. J Biol Chem 282:pp. 11590-11601.

De Felice FG, Wu D, Lambert MP, Fernandez SJ, Velasco PT, Lacor PN, Bigio EH, Jerecic J, Acton PJ, Shughrue PJ, Chen-Dodson E, Kinney GG, Klein WL. 2008. Alzheimer's disease-type neuronal tau hyperphosphorylation induced by A beta oligomers. Neurobiol Aging 29:pp. 1334-1347.

De Felice FG, Vieira MN, Bomfim TR, Decker H, Velasco PT, Lambert MP, Viola KL, Zhao WQ, Ferreira ST, Klein WL. 2009. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of Abeta oligomers. Proc Natl Acad Sci U S A 106:pp. 1971-1976.

De Felice FG, Vieira MN, Bomfim TR, Decker H, Velasco PT, Lambert MP, Viola KL, Zhao WQ, Ferreira ST, Klein WL. 2009. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of Abeta oligomers. Proc Natl Acad Sci U S A 106:pp. 1971-1976.

de la Monte SM, Tong M, Lawton M, Longato L. 2009. Nitrosamine exposure exacerbates high fat diet-mediated type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic steatohepatitis, and neurodegeneration with cognitive impairment. Mol Neurodegener 4:54.:p. 54.

De Strooper B, Annaert W. 2000. Proteolytic processing and cell biological functions of the amyloid precursor protein. J Cell Sci 113:pp. 1857-1870.

Deane R, Sagare A, Hamm K, Parisi M, Lane S, Finn MB, Holtzman DM, Zlokovic BV. 2008. apoE isoform-specific disruption of amyloid beta peptide clearance from mouse brain. J Clin Invest 118:pp. 4002-4013.

Deane R, Bell RD, Sagare A, Zlokovic BV. 2009. Clearance of amyloid-beta peptide across the blood-brain barrier: implication for therapies in Alzheimer's disease. CNS Neurol Disord Drug Targets 8:pp. 16-30.

Dekaban AS. 1978. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. Ann Neurol 4 :pp. 345-356.

Dekosky ST, Scheff SW. 1990. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. Ann Neurol 27:pp. 457-464.

Delacourte A, Sergeant N, Champain D, Wattez A, Maurage CA, Lebert F, Pasquier F, David JP. 2002. Nonoverlapping but synergetic tau and APP pathologies in sporadic Alzheimer's disease . Neurology 59:pp. 398-407.

Delaere P, Duyckaerts C, Brion JP, Poulain V, Hauw JJ. 1989. Tau, paired helical filaments and amyloid in the neocortex: a morphometric study of 15 cases with graded intellectual status in aging and senile dementia of Alzheimer type. Acta Neuropathol 77:pp. 645-653.

Delaere P, Duyckaerts C, Masters C, Beyreuther K, Piette F, Hauw JJ. 1990. Large amounts of

neocortical beta A4 deposits without neuritic plaques nor tangles in a psychometrically assessed, non-demented person. Neurosci Lett 116:pp. 87-93.

Delaere P, He Y, Fayet G, Duyckaerts C, Hauw JJ. 1993. Beta A4 deposits are constant in the brain of the oldest old: an immunocytochemical study of 20 French centenarians. Neurobiol Aging 14:pp. 191-194.

DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Dodart JC, Paul SM, Holtzman DM. 2001. Peripheral anti-A beta antibody alters CNS and plasma A beta clearance and decreases brain A beta burden in a mouse model of Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A 98:pp. 8850-8855.

den Heijer M. 2003. Hyperhomocysteinaemia as a risk factor for venous thrombosis: an update of the current evidence. Clin Chem Lab Med 41:pp. 1404-1407.

den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, Prins ND, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. 2003. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. Diabetologia 46:pp. 1604-1610.

Dennissen FJ, Kholod N, Steinbusch HW, Van Leeuwen FW. 2010. Misframed proteins and neurodegeneration: a novel view on Alzheimer's and Parkinson's diseases. Neurodegener Dis 7:pp. 76-79.

Deshpande A, Kawai H, Metherate R, Glabe CG, Busciglio J. 2009. A role for synaptic zinc in activity-dependent Abeta oligomer formation and accumulation at excitatory synapses. J Neurosci 29:pp. 4004-4015.

Desmond DW, Moroney JT, Sano M, Stern Y. 2002. Incidence of dementia after ischemic stroke: results of a longitudinal study. Stroke 33:pp. 2254-2260.

DeWitt DA, Silver J, Canning DR, Perry G. 1993. Chondroitin sulfate proteoglycans are associated with the lesions of Alzheimer's disease. Exp Neurol 121:pp. 149-152.

Di Fede G, Catania M, Morbin M, Rossi G, Suardi S, Mazzoleni G, Merlin M , Giovagnoli AR, Prioni S, Erbetta A, Falcone C, Gobbi M, Colombo L, Bastone A, Beeg M, Manzoni C, Francescucci B, Spagnoli A, Cantu L, Del Favero E, Levy E, Salmona M, Tagliavini F. 2009. A recessive mutation in the APP gene with dominant-negative effect on amyloidogenesis. Science 323:pp. 1473-1477.

Di Paolo G, Sankaranarayanan S, Wenk MR, Daniell L, Perucco E, Caldarone BJ, Flavell R, Picciotto MR, Ryan TA, Cremona O, De Camilli P. 2002. Decreased synaptic vesicle recycling efficiency and cognitive deficits in amphiphysin 1 knockout mice. Neuron 33:pp. 789-804.

Dichgans M, Monning U, Konig G, Sandbrink R, Masters CL, Beyreuther K. 1993. APP expression in primary neuronal cell cultures from P6 mice during in vitro differentiation. Dementia 4 :pp. 301-307.

Dickson DW, Lee SC, Mattiace LA, Yen SH, Brosnan C. 1993. Microglia and cytokines in neurological disease, with special reference to AIDS and Alzheimer's disease. Glia 7:pp. 75-83.

Dickson DW, Crystal HA, Bevona C, Honer W, Vincent I, Davies P. 1995. Correlations of synaptic and pathological markers with cognition of the elderly. Neurobiol Aging 16:pp. 285-298.

Dickson DW. 1997. Discovery of new lesions in neurodegenerative diseases with monoclonal antibody techniques: is there a non-amyloid precursor to senile plaques? Am J Pathol 151:pp. 7-11.

Dickson TC, Saunders HL, Vickers JC. 1997. Relationship between apolipoprotein E and the amyloid deposits and dystrophic neurites of Alzheimer's disease. Neuropathol Appl Neurobiol 23:pp. 483-491.

Dickstein DL, Walsh J, Brautigam H, Stockton SD, Jr., Gandy S, Hof PR. 2010. Role of vascular risk factors and vascular dysfunction in Alzheimer's disease. Mt Sinai J Med 77:pp. 82-102.

Dietschy JM, Turley SD. 2001. Cholesterol metabolism in the brain. Curr Opin Lipidol 12:pp. 105-112.

Dinamarca MC, Colombres M, Cerpa W, Bonansco C, Inestrosa NC. 2008. Beta-amyloid oligomers affect the structure and function of the postsynaptic region: role of the Wnt signaling pathway. Neurodegener Dis 5:pp. 149-152.

Ding Z, Gau D, Deasy B, Wells A, Roy P. 2009. Both actin and polyproline interactions of profilin-1 are required for migration, invasion and capillary morphogenesis of vascular endothelial cells. Exp Cell Res 315:pp. 2963-2973.

Dodart JC, Bales KR, Gannon KS, Greene SJ, DeMattos RB, Mathis C, DeLong CA, Wu S, Wu X, Holtzman DM, Paul SM. 2002. Immunization reverses memory deficits without reducing brain

Abeta burden in Alzheimer's disease model. Nat Neurosci 5:pp. 452-457.

Donmez G, Wang D, Cohen DE, Guarente L. 2010. SIRT1 suppresses beta-amyloid production by activating the alpha-secretase gene ADAM10. Cell 142:pp. 320-332.

Donnelly RJ, Friedhoff AJ, Beer B, Blume AJ, Vitek MP. 1990. Interleukin-1 stimulates the beta-amyloid precursor protein promoter. Cell Mol Neurobiol 10:pp. 485-495.

Doran T, Drever F, Whitehead M. 2003. Health of young and elderly informal carers: analysis of UK census data. BMJ 327:p. 1388.

dos Remedios CG, Miki M, Barden JA. 1987. Fluorescence resonance energy transfer measurements of distances in actin and myosin. A critical evaluation. J Muscle Res Cell Motil 8 :pp. 97-117.

Dreses-Werringloer U, Lambert JC, Vingtdeux V, Zhao H, Vais H, Siebert A, Jain A, Koppel J, Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Pasquier F, Galimberti D, Scarpini E, Mann D, Lendon C, Campion D, Amouyel P, Davies P, Foskett JK, Campagne F, Marambaud P. 2008. A polymorphism in CALHM1 influences Ca2+ homeostasis, Abeta levels, and Alzheimer's disease risk. Cell 133:pp. 1149-1161.

Du AT, Schuff N, Zhu XP, Jagust WJ, Miller BL, Reed BR, Kramer JH, Mungas D, Yaffe K, Chui HC, Weiner MW. 2003. Atrophy rates of entorhinal cortex in AD and normal aging. Neurology 60:pp. 481-486.

Du Y, Wei X, Dodel R, Sommer N, Hampel H, Gao F, Ma Z, Zhao L, Oertel WH, Farlow M . 2003. Human anti-beta-amyloid antibodies block beta-amyloid fibril formation and prevent beta-amyloid-induced neurotoxicity. Brain 126:pp. 1935-1939.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. 2007. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol 6:pp. 734-746.

Dubois B, Picard G, Sarazin M. 2009. Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria. Dialogues Clin Neurosci 11:pp. 135-139.

Dulin F, Leveille F, Ortega JB, Mornon JP, Buisson A, Callebaut I, Colloc'h N. 2008. P3 peptide, a truncated form of A beta devoid of synaptotoxic effect, does not assemble into soluble oligomers. FEBS Lett 582:pp. 1865-1870.

Duyckaerts C, Hauw JJ, Piette F, Rainsard C, Poulain V, Berthaux P, Escourolle R. 1985. Cortical atrophy in senile dementia of the Alzheimer type is mainly due to a decrease in cortical length. Acta Neuropathol 66:pp. 72-74.

Duyckaerts C, Brion JP, Hauw JJ, Flament-Durand J. 1987. Quantitative assessment of the density of neurofibrillary tangles and senile plaques in senile dementia of the Alzheimer type. Comparison of immunocytochemistry with a specific antibody and Bodian's protargol method. Acta Neuropathol 73:pp. 167-170.

Duyckaerts C, Hauw JJ. 1997. Diagnosis and staging of Alzheimer disease. Neurobiol Aging 18:p. S33-S42.

Duyckaerts C, Hauw JJ. 1997. Prevalence, incidence and duration of Braak's stages in the general population: can we know? Neurobiol Aging 18:pp. 362-369.

Duyckaerts C, Potier MC, Delatour B. 2008. Alzheimer disease models and human neuropathology: similarities and differences. Acta Neuropathol 115:pp. 5-38.

Dyczynska E, Sun D, Yi H, Sehara-Fujisawa A, Blobel CP, Zolkiewska A. 2007. Proteolytic processing of delta-like 1 by ADAM proteases. J Biol Chem 282:pp. 436-444.

Eckman EA, Reed DK, Eckman CB. 2001. Degradation of the Alzheimer's amyloid beta peptide by endothelin-converting enzyme. J Biol Chem 276:pp. 24540-24548.

Edbauer D, Willem M, Lammich S, Steiner H, Haass C. 2002. Insulin-degrading enzyme rapidly removes the beta-amyloid precursor protein intracellular domain (AICD). J Biol Chem %19;277:pp. 13389-13393.

Ehrnhoefer DE, Bieschke J, Boeddrich A, Herbst M, Masino L, Lurz R, Engemann S, Pastore A, Wanker EE. 2008. EGCG redirects amyloidogenic polypeptides into unstructured, off-pathway oligomers. Nat Struct Mol Biol 15:pp. 558-566.

Eisele YS, Bolmont T, Heikenwalder M, Langer F, Jacobson LH, Yan ZX, Roth K, Aguzzi A, Staufenbiel M, Walker LC, Jucker M. 2009. Induction of cerebral beta-amyloidosis: intracerebral versus systemic Abeta inoculation. Proc Natl Acad Sci U S A 106:pp. 12926-12931.

El Amouri SS, Zhu H, Yu J, Marr R, Verma IM, Kindy MS. 2008. Neprilysin: an enzyme candidate to slow the progression of Alzheimer's disease. Am J Pathol 172:pp. 1342-1354.

Engel T, Hernandez F, Avila J, Lucas JJ. 2006. Full reversal of Alzheimer's disease-like phenotype in a mouse model with conditional overexpression of glycogen synthase kinase-3. J Neurosci 26:pp. 5083-5090.

Epis R, Marcello E, Gardoni F, Vastagh C, Malinverno M, Balducci C, Colombo A, Borroni B, Vara H, Dell'agli M, Cattabeni F, Giustetto M, Borsello T, Forloni G, Padovani A, Di Luca M. 2010. Blocking ADAM10 synaptic trafficking generates a model of sporadic Alzheimer's disease. Brain.

Ernfors P, Bramham CR. 2003. The coupling of a trkB tyrosine residue to LTP. Trends Neurosci 26:pp. 171-173.

Esselens C, Oorschot V, Baert V, Raemaekers T, Spittaels K, Serneels L, Zheng H, Saftig P, De Strooper B, Klumperman J, Annaert W. 2004. Presenilin 1 mediates the turnover of telencephalin in hippocampal neurons via an autophagic degradative pathway. J Cell Biol 166:pp. 1041-1054.

Ethell DW, Kinloch R, Green DR. 2002. Metalloproteinase shedding of Fas ligand regulates beta-amyloid neurotoxicity. Curr Biol 12:pp. 1595-1600.

Eustache F, Giffard B, Rauchs G, Chetelat G, Piolino P, Desgranges B. 2006. [Alzheimer's disease and human memory]. Rev Neurol (Paris) 162:pp. 929-939.

Fabrigoule C, Letenneur L, Dartigues JF, Zarrouk M, Commenges D, Barberger-Gateau P. 1995. Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. J Am Geriatr Soc 43:pp. 485-490.

Fahrenholz F, Tippmann F, Endres K. 2010. Retinoids as a perspective in treatment of Alzheimer's disease. Neurodegener Dis 7:pp. 190-192.

Falkevall A, Alikhani N, Bhushan S, Pavlov PF, Busch K, Johnson KA, Eneqvist T, Tjernberg L, Ankarcrona M, Glaser E. 2006. Degradation of the amyloid beta-protein by the novel mitochondrial peptidasome, PreP. J Biol Chem 281:pp. 29096-29104.

Famer D, Meaney S, Mousavi M, Nordberg A, Bjorkhem I, Crisby M. 2007. Regulation of alpha- and beta-secretase activity by oxysterols: cerebrosterol stimulates processing of APP via the alpha-secretase pathway. Biochem Biophys Res Commun %20;359:pp. 46-50.

Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, Lewis KW, Sadowsky CH, Dolan-Ureno J. 1992. A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group . JAMA 268:pp. 2523-2529.

Farlow M. 2002. A clinical overview of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr 14 Suppl 1:93-126.:pp. 93-126.

Fazeli MS, Breen K, Errington ML, Bliss TV. 1994. Increase in extracellular NCAM and amyloid precursor protein following induction of long-term potentiation in the dentate gyrus of anaesthetized rats. Neurosci Lett 169:pp. 77-80.

Feng Y, Yang SG, Du XT, Zhang X, Sun XX, Zhao M, Sun GY, Liu RT. 2009. Ellagic acid promotes Abeta42 fibrillization and inhibits Abeta42-induced neurotoxicity. Biochem Biophys Res Commun 390:pp. 1250-1254.

Fenteany G, Standaert RF, Lane WS, Choi S, Corey EJ, Schreiber SL. 1995. Inhibition of proteasome activities and subunit-specific amino-terminal threonine modification by lactacystin. Science 268:pp. 726-731.

Ferrer I, Boada RM, Sanchez Guerra ML, Rey MJ, Costa-Jussa F. 2004. Neuropathology and pathogenesis of encephalitis following amyloid-beta immunization in Alzheimer's disease. Brain Pathol 14:pp. 11-20.

Feulner TM, Laws SM, Friedrich P, Wagenpfeil S, Wurst SH, Riehle C, Kuhn KA, Krawczak M, Schreiber S, Nikolaus S, Forstl H, Kurz A, Riemenschneider M. 2010. Examination of the current top candidate genes for AD in a genome-wide association study. Mol Psychiatry 15:pp. 756-766.

Finder VH, Glockshuber R. 2007. Amyloid-beta aggregation. Neurodegener Dis 4:pp. 13-27.

Fiore F, Zambrano N, Minopoli G, Donini V, Duilio A, Russo T. 1995. The regions of the Fe65 protein homologous to the phosphotyrosine interaction/phosphotyrosine binding domain of Shc bind the intracellular domain of the Alzheimer's amyloid precursor protein. J Biol Chem 270:pp. 30853-30856.

Fluhrer R, Capell A, Westmeyer G, Willem M, Hartung B, Condron MM, Teplow DB, Haass C, Walter J. 2002. A non-amyloidogenic function of BACE-2 in the secretory pathway. J Neurochem 81:pp. 1011-1020.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12:pp. 189-198.

Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseyev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. 1998. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet 352:pp. 1347-1351.

Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B , Laks T, Kobalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH. 2002. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. Arch Intern Med 162:pp. 2046-2052.

Forsberg A, Engler H, Almkvist O, Blomquist G, Hagman G, Wall A, Ringheim A, Langstrom B, Nordberg A. 2008. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. Neurobiol Aging 29:pp. 1456-1465.

Frackowiak J, Wisniewski HM, Wegiel J, Merz GS, Iqbal K, Wang KC. 1992. Ultrastructure of the microglia that phagocytose amyloid and the microglia that produce beta-amyloid fibrils. Acta Neuropathol 84:pp. 225-233.

Fraser SP, Suh YH, Chong YH, Djamgoz MB. 1996. Membrane currents induced in Xenopus oocytes by the C-terminal fragment of the beta-amyloid precursor protein. J Neurochem 66:pp. 2034-2040.

Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Lobo A, Martinez-Lage J, Soininen H, Hofman A. 2000. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology 54:p. S10-S15.

Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. 2004. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. Lancet Neurol 3:pp. 343-353.

Fredrich M, Illing RB. 2010. MMP-2 is involved in synaptic remodeling after cochlear lesion. Neuroreport 21:pp. 324-327.

Friedhoff P, von Bergen M, Mandelkow EM, Davies P, Mandelkow E. 1998. A nucleated assembly mechanism of Alzheimer paired helical filaments. Proc Natl Acad Sci U S A 95:pp. 15712-15717.

Friedrich RP, Tepper K, Ronicke R, Soom M, Westermann M, Reymann K, Kaether C, Fandrich M. 2010. Mechanism of amyloid plaque formation suggests an intracellular basis of Abeta pathogenicity. Proc Natl Acad Sci U S A 107:pp. 1942-1947.

Fritsche J, Moser M, Faust S, Peuker A, Buttner R, Andreesen R, Kreutz M . 2000. Molecular cloning and characterization of a human metalloprotease disintegrin--a novel marker for dendritic cell differentiation . Blood 96:pp. 732-739.

Fu HJ, Liu B, Frost JL, Lemere CA. 2010. Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease. CNS Neurol Disord Drug Targets 9:pp. 197-206.

Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, Watanabe A, Yokoi N, Tabuchi K, Shigemoto R, Nicoll RA, Fukata M. 2010. Disruption of LGI1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. Proc Natl Acad Sci U S A 107:pp. 3799-3804.

Furukawa K, Mattson MP. 1998. The transcription factor NF-kappaB mediates increases in calcium currents and decreases in NMDA- and AMPA/kainate-induced currents induced by tumor necrosis factor-alpha in hippocampal neurons. J Neurochem 70:pp. 1876-1886.

Furuta A, Price DL, Pardo CA, Troncoso JC, Xu ZS, Taniguchi N, Martin LJ. 1995. Localization of superoxide dismutases in Alzheimer's disease and Down's syndrome neocortex and hippocampus. Am J Pathol 146:pp. 357-367.

Galko MJ, Tessier-Lavigne M. 2000. Function of an axonal chemoattractant modulated by metalloprotease activity. Science 289:pp. 1365-1367.

Galvan V, Gorostiza OF, Banwait S, Ataie M, Logvinova AV, Sitaraman S, Carlson E, Sagi SA, Chevallier N , Jin K, Greenberg DA, Bredesen DE. 2006. Reversal of Alzheimer's-like pathology and behavior in human APP transgenic mice by mutation of Asp664. Proc Natl Acad Sci U S A 103:pp. 7130-7135.

Gandy S, DeMattos RB, Lemere CA, Heppner FL, Leverone J, Aguzzi A, Ershler WB, Dai J, Fraser P, St George HP, Holtzman DM, Walker LC, Keller ET. 2004. Alzheimer's Abeta vaccination of rhesus monkeys (Macaca mulatta). Mech Ageing Dev 125:pp. 149-151.

Gandy S, Zhang YW, Ikin A, Schmidt SD, Bogush A, Levy E, Sheffield R, Nixon RA, Liao FF, Mathews PM, Xu H, Ehrlich ME. 2007. Alzheimer's presenilin 1 modulates sorting of APP and its carboxyl-terminal fragments in cerebral neurons in vivo. J Neurochem 102:pp. 619-626.

Gao S, De Geyter C, Kossowska K, Zhang H. 2007. FSH stimulates the expression of the ADAMTS-16 protease in mature human ovarian follicles. Mol Hum Reprod 13:pp. 465-471.

Garcia AM, Ramon-Bou N, Porta M. 2010. Isolated and joint effects of tobacco and alcohol consumption on risk of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 20:pp. 577-586.

Garlisi CG, Zou J, Devito KE, Tian F, Zhu FX, Liu J, Shah H, Wan Y, Motasim BM, Egan RW, Umland SP. 2003. Human ADAM33: protein maturation and localization. Biochem Biophys Res Commun 301:pp. 35-43.

Garzon DJ, Fahnestock M. 2007. Oligomeric amyloid decreases basal levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA via specific downregulation of BDNF transcripts IV and V in differentiated human neuroblastoma cells. J Neurosci 27:pp. 2628-2635.

Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, Fiske A, Pedersen NL. 2006. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. Arch Gen Psychiatry 63:pp. 168-174.

Gearing M, Levey AI, Mirra SS. 1997. Diffuse plaques in the striatum in Alzheimer disease (AD): relationship to the striatal mosaic and selected neuropeptide markers. J Neuropathol Exp Neurol 56:pp. 1363-1370.

Geddes JW, Monaghan DT, Cotman CW, Lott IT, Kim RC, Chui HC. 1985. Plasticity of hippocampal circuitry in Alzheimer's disease. Science 230:pp. 1179-1181.

Gellermann GP, Ullrich K, Tannert A, Unger C, Habicht G, Sauter SR, Hortschansky P, Horn U, Mollmann U, Decker M, Lehmann J, Fandrich M. 2006. Alzheimer-like plaque formation by human macrophages is reduced by fibrillation inhibitors and lovastatin. J Mol Biol 360:pp. 251-257.

George-Hyslop PH, Tanzi RE, Polinsky RJ, Haines JL, Nee L, Watkins PC, Myers RH, Feldman RG, Pollen D, Drachman D, . 1987. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. Science %20;235:pp. 885-890.

George-Hyslop PH, Haines JL, Farrer LA, Polinsky R, Van Broeckhoven C, Goate A, McLachlan DR, Orr H, Bruni AC, Sorbi S, . 1990. Genetic linkage studies suggest that Alzheimer's disease is not a single homogeneous disorder. FAD Collaborative Study Group. Nature 347:pp. 194-197.

Gerecke KM, Wyss JM, Carroll SL. 2004. Neuregulin-1beta induces neurite extension and arborization in cultured hippocampal neurons. Mol Cell Neurosci 27:pp. 379-393.

German DC, White CL, III, Sparkman DR. 1987. Alzheimer's disease: neurofibrillary tangles in nuclei that project to the cerebral cortex. Neuroscience 21:pp. 305-312.

Gerst JL, Raina AK, Pirim I, McShea A, Harris PL, Siedlak SL, Takeda A, Petersen RB, Smith MA. 2000. Altered cell-matrix associated ADAM proteins in Alzheimer disease. J Neurosci Res 59:pp. 680-684.

Gervais F, Chalifour R, Garceau D, Kong X, Laurin J, Mclaughlin R, Morissette C, Paquette J. 2001. Glycosaminoglycan mimetics: a therapeutic approach to cerebral amyloid angiopathy. Amyloid 8 Suppl 1:28-35.:pp. 28-35.

Gervais F, Paquette J, Morissette C, Krzywkowski P, Yu M, Azzi M, Lacombe D, Kong X, Aman A, Laurin J, Szarek WA, Tremblay P. 2007. Targeting soluble Abeta peptide with Tramiprosate for the treatment of brain amyloidosis. Neurobiol Aging 28:pp. 537-547.

Ghosal K, Vogt DL, Liang M, Shen Y, Lamb BT, Pimplikar SW. 2009. Alzheimer's disease-like pathological features in transgenic mice expressing the APP intracellular domain. Proc Natl Acad Sci U S A 106:pp. 18367-18372.

Ghosal K, Pimplikar SW. 2010. Aging and excitotoxic stress exacerbate neural circuit reorganization in amyloid precursor protein intracellular domain transgenic mice. Neurobiol Aging %19..

Ghosal K, Stathopoulos A, Pimplikar SW. 2010. APP Intracellular Domain Impairs Adult Neurogenesis in Transgenic Mice by Inducing Neuroinflammation. PLoS One 5:p. e11866.

Gibson GE, Haroutunian V, Zhang H, Park LC, Shi Q, Lesser M, Mohs RC, Sheu RK, Blass JP. 2000. Mitochondrial damage in Alzheimer's disease varies with apolipoprotein E genotype. Ann Neurol 48:pp. 297-303.

Gijbels K, Masure S, Carton H, Opdenakker G. 1992. Gelatinase in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and other inflammatory neurological disorders. J Neuroimmunol 41:pp. 29-34.

Giliberto L, d'Abramo C, Acker CM, Davies P, D'Adamio L. 2010. Transgenic expression of the amyloid-beta precursor protein-intracellular domain does not induce Alzheimer's Disease-like traits in vivo. PLoS One 5:p. e11609.

Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, Eisner L, Kirby L, Rovira MB, Forette F, Orgogozo JM. 2005. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. Neurology 64:pp. 1553-1562.

Gimbel DA, Nygaard HB, Coffey EE, Gunther EC, Lauren J, Gimbel ZA, Strittmatter SM. 2010. Memory impairment in transgenic Alzheimer mice requires cellular prion protein. J Neurosci 30:pp. 6367-6374.

Glenner GG, Wong CW. 1984. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. Biochem Biophys Res Commun 120:pp. 885-890.

Glessner JT, Reilly MP, Kim CE, Takahashi N, Albano A, Hou C, Bradfield JP, Zhang H, Sleiman PM, Flory JH, Imielinski M, Frackelton EC, Chiavacci R, Thomas KA, Garris M, Otieno FG, Davidson M, Weiser M, Reichenberg A, Davis KL, Friedman JI, Cappola TP, Margulies KB, Rader DJ, Grant SF, Buxbaum JD, Gur RE, Hakonarson H. 2010. Strong synaptic transmission impact by copy number variations in schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A 107:pp. 10584-10589.

Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L, . 1991. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature 349:pp. 704-706.

Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D, Crowther RA. 1989. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. Neuron 3:pp. 519-526.

Goedert M, Spillantini MG, Potier MC, Ulrich J, Crowther RA. 1989. Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNAs in human brain. EMBO J 8:pp. 393-399.

Gonatas NK, Stieber A, Gonatas JO. 2006. Fragmentation of the Golgi apparatus in neurodegenerative diseases and cell death. J Neurol Sci 246:pp. 21-30.

Gong CX, Singh TJ, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. 1993. Phosphoprotein phosphatase activities in Alzheimer disease brain. J Neurochem 61:pp. 921-927.

Gong Y, Chang L, Viola KL, Lacor PN, Lambert MP, Finch CE, Krafft GA, Klein WL. 2003. Alzheimer's disease-affected brain: presence of oligomeric A beta ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss. Proc Natl Acad Sci U S A 100:pp. 10417-10422.

Goodger ZV, Rajendran L, Trutzel A, Kohli BM, Nitsch RM, Konietzko U. 2009. Nuclear signaling by the APP intracellular domain occurs predominantly through the amyloidogenic processing pathway. J Cell Sci 122:pp. 3703-3714.

Gottschall PE, Deb S. 1996. Regulation of matrix metalloproteinase expressions in astrocytes, microglia and neurons. Neuroimmunomodulation 3:pp. 69-75.

Gotz J, Chen F, van Dorpe J, Nitsch RM. 2001. Formation of neurofibrillary tangles in P301l tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils. Science 293:pp. 1491-1495.

Gouras GK, Tsai J, Naslund J, Vincent B, Edgar M, Checler F, Greenfield JP, Haroutunian V, Buxbaum JD , Xu H, Greengard P, Relkin NR. 2000. Intraneuronal Abeta42 accumulation in human brain. Am J Pathol 156:pp. 15-20.

Graff-Radford NR, Crook JE, Lucas J, Boeve BF, Knopman DS, Ivnik RJ, Smith GE, Younkin LH, Petersen RC, Younkin SG. 2007. Association of low plasma Abeta42/Abeta40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. Arch Neurol 64:pp. 354-362.

Gralle M, Ferreira ST. 2007. Structure and functions of the human amyloid precursor protein: the whole is more than the sum of its parts. Prog Neurobiol 82:pp. 11-32.

Grathwohl SA, Kalin RE, Bolmont T, Prokop S, Winkelmann G, Kaeser SA, Odenthal J, Radde R,

Eldh T, Gandy S, Aguzzi A, Staufenbiel M, Mathews PM, Wolburg H, Heppner FL, Jucker M. 2009. Formation and maintenance of Alzheimer's disease beta-amyloid plaques in the absence of microglia. Nat Neurosci 12:pp. 1361-1363.

Graves AB, van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Heyman A, Jorm AF, Kokmen E, Kondo K, Mortimer JA, Rocca WA, . 1991. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. Int J Epidemiol 20 Suppl 2:S48-57.:p. S48-S57.

Graves AB, Larson EB, Edland SD, Bowen JD, McCormick WC, McCurry SM, Rice MM, Wenzlow A, Uomoto JM. 1996. Prevalence of dementia and its subtypes in the Japanese American population of King County, Washington state. The Kame Project. Am J Epidemiol 144:pp. 760-771.

Gray CW, Patel AJ. 1993. Induction of beta-amyloid precursor protein isoform mRNAs by bFGF in astrocytes. Neuroreport 4:pp. 811-814.

Gray CW, Patel AJ. 1993. Regulation of beta-amyloid precursor protein isoform mRNAs by transforming growth factor-beta 1 and interleukin-1 beta in astrocytes. Brain Res Mol Brain Res 19:pp. 251-256.

Green KN, Smith IF, LaFerla FM. 2007. Role of calcium in the pathogenesis of Alzheimer's disease and transgenic models. Subcell Biochem 45:507-21.:pp. 507-521.

Green KN, LaFerla FM. 2008. Linking calcium to Abeta and Alzheimer's disease. Neuron 59:pp. 190-194.

Gregori L, Bhasin R, Goldgaber D. 1994. Ubiquitin-mediated degradative pathway degrades the extracellular but not the intracellular form of amyloid beta-protein precursor. Biochem Biophys Res Commun 203:pp. 1731-1738.

Gregori L, Fuchs C, Figueiredo-Pereira ME, Van Nostrand WE, Goldgaber D. 1995. Amyloid beta-protein inhibits ubiquitin-dependent protein degradation in vitro. J Biol Chem 270:pp. 19702-19708.

Grignon Y, Duyckaerts C, Bennecib M, Hauw JJ. 1998. Cytoarchitectonic alterations in the supramarginal gyrus of late onset Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 95:pp. 395-406.

Grimm MO, Grimm HS, Hartmann T. 2007. Amyloid beta as a regulator of lipid homeostasis. Trends Mol Med 13:pp. 337-344.

Grimm MO, Grimm HS, Tomic I, Beyreuther K, Hartmann T, Bergmann C. 2008. Independent inhibition of Alzheimer disease beta- and gamma-secretase cleavage by lowered cholesterol levels. J Biol Chem 283:pp. 11302-11311.

Grupe A, Li Y, Rowland C, Nowotny P, Hinrichs AL, Smemo S, Kauwe JS, Maxwell TJ, Cherny S, Doil L, Tacey K, van Luchene R, Myers A, Wavrant-De Vrieze F, Kaleem M, Hollingworth P, Jehu L, Foy C, Archer N, Hamilton G, Holmans P, Morris CM, Catanese J, Sninsky J, White TJ, Powell J, Hardy J, O'Donovan M, Lovestone S, Jones L, Morris JC, Thal L, Owen M, Williams J, Goate A. 2006. A scan of chromosome 10 identifies a novel locus showing strong association with late-onset Alzheimer disease. Am J Hum Genet 78:pp. 78-88.

Grupe A, Abraham R, Li Y, Rowland C, Hollingworth P, Morgan A, Jehu L, Segurado R, Stone D, Schadt E, Karnoub M, Nowotny P, Tacey K, Catanese J, Sninsky J, Brayne C, Rubinsztein D, Gill M, Lawlor B, Lovestone S, Holmans P, O'Donovan M, Morris JC, Thal L, Goate A, Owen MJ, Williams J. 2007. Evidence for novel susceptibility genes for late-onset Alzheimer's disease from a genome-wide association study of putative functional variants. Hum Mol Genet 16:pp. 865-873.

Gu Z, Kaul M, Yan B, Kridel SJ, Cui J, Strongin A, Smith JW, Liddington RC, Lipton SA. 2002. S-nitrosylation of matrix metalloproteinases: signaling pathway to neuronal cell death. Science 297:pp. 1186-1190.

Guerreiro RJ, Beck J, Gibbs JR, Santana I, Rossor MN, Schott JM, Nalls MA, Ribeiro H, Santiago B, Fox NC, Oliveira C, Collinge J, Mead S, Singleton A, Hardy J. 2010. Genetic variability in CLU and its association with Alzheimer's disease. PLoS One 5:p. e9510.

Guo JP, Arai T, Miklossy J, McGeer PL. 2006. Abeta and tau form soluble complexes that may promote self aggregation of both into the insoluble forms observed in Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A 103:pp. 1953-1958.

Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L, Fastbom J, Winblad B, Viitanen M. 1999. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. Arch Neurol 56:pp. 991-996.

Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. 2003. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. Arch Intern Med 163:pp. 1524-1528.

Guyant-Marechal L, Rovelet-Lecrux A, Goumidi L, Cousin E, Hannequin D, Raux G, Penet C, Ricard S, Mace S, Amouyel P, Deleuze JF, Frebourg T, Brice A, Lambert JC, Campion D. 2007. Variations in the APP gene promoter region and risk of Alzheimer disease . Neurology 68:pp. 684-687.

Guyant-Marechal L, Campion D, Hannequin D. 2009. [Alzheimer disease: autosomal dominant forms]. Rev Neurol (Paris) 165:pp. 223-231.

Gyure KA, Durham R, Stewart WF, Smialek JE, Troncoso JC. 2001. Intraneuronal abeta-amyloid precedes development of amyloid plaques in Down syndrome. Arch Pathol Lab Med 125:pp. 489-492.

Hachinski V. 2008. Shifts in thinking about dementia. JAMA 300:pp. 2172-2173.

Ham C, Levkau B, Raines EW, Herren B. 2002. ADAM15 is an adherens junction molecule whose surface expression can be driven by VE-cadherin. Exp Cell Res 279:pp. 239-247.

Hamel MG, Ajmo JM, Leonardo CC, Zuo F, Sandy JD, Gottschall PE. 2008. Multimodal signaling by the ADAMTSs (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) promotes neurite extension. Exp Neurol 210:pp. 428-440.

Han C, Choi E, Park I, Lee B, Jin S, Kim dH, Nishimura H, Cho C. 2009. Comprehensive analysis of reproductive ADAMs: relationship of ADAM4 and ADAM6 with an ADAM complex required for fertilization in mice. Biol Reprod 80:pp. 1001-1008.

Hansen L, Salmon D, Galasko D, Masliah E, Katzman R, DeTeresa R, Thal L, Pay MM, Hofstetter R, Klauber M, . 1990. The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. Neurology 40:pp. 1-8.

Hansen LA, Masliah E, Quijada-Fawcett S, Rexin D. 1991. Entorhinal neurofibrillary tangles in Alzheimer disease with Lewy bodies. Neurosci Lett %19;129 :pp. 269-272.

Hara T, Nakamura K, Matsui M, Yamamoto A, Nakahara Y, Suzuki-Migishima R, Yokoyama M, Mishima K, Saito I, Okano H, Mizushima N. 2006. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. Nature 441:pp. 885-889.

Hardy J, Allsop D. 1991. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. Trends Pharmacol Sci 12:pp. 383-388.

Hardy J. 1997. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. Trends Neurosci 20:pp. 154-159.

Hardy J, Selkoe DJ. 2002. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science %19;297:pp. 353-356.

Hardy J. 2005. Expression of normal sequence pathogenic proteins for neurodegenerative disease contributes to disease risk: 'permissive templating' as a general mechanism underlying neurodegeneration. Biochem Soc Trans 33:pp. 578-581.

Hardy JA, Higgins GA. 1992. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. Science 256:pp. 184-185.

Harel A, Wu F, Mattson MP, Morris CM, Yao PJ. 2008. Evidence for CALM in directing VAMP2 trafficking. Traffic 9:pp. 417-429.

Harold D, Jehu L, Turic D, Hollingworth P, Moore P, Summerhayes P, Moskvina V, Foy C, Archer N, Hamilton BA, Lovestone S, Powell J, Brayne C, Rubinsztein DC, Jones L, O'Donovan MC, Owen MJ, Williams J. 2007. Interaction between the ADAM12 and SH3MD1 genes may confer susceptibility to late-onset Alzheimer's disease. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 144B:pp. 448-452.

Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, Pahwa JS, Moskvina V, Dowzell K, Williams A, Jones N, Thomas C, Stretton A, Morgan AR, Lovestone S, Powell J, Proitsi P, Lupton MK, Brayne C, Rubinsztein DC, Gill M, Lawlor B, Lynch A, Morgan K, Brown KS, Passmore PA, Craig D, McGuinness B, Todd S, Holmes C, Mann D, Smith AD, Love S, Kehoe PG, Hardy J, Mead S, Fox N, Rossor M, Collinge J, Maier W, Jessen F, Schurmann B, van den BH, Heuser I, Kornhuber J, Wiltfang J, Dichgans M, Frolich L , Hampel H, Hull M, Rujescu D, Goate AM, Kauwe JS, Cruchaga C, Nowotny P , Morris JC, Mayo K, Sleegers K, Bettens K, Engelborghs S, De Deyn PP, Van Broeckhoven C, Livingston G, Bass NJ, Gurling H, McQuillin A, Gwilliam R, Deloukas P, Al Chalabi A, Shaw CE, Tsolaki M, Singleton AB, Guerreiro R, Muhleisen TW, Nothen MM, Moebus S, Jockel KH, Klopp N, Wichmann HE, Carrasquillo MM, Pankratz VS, Younkin SG, Holmans PA, O'Donovan M, Owen MJ, Williams J. 2009. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. Nat Genet 41:pp. 1088-1093.

Hartman RE, Izumi Y, Bales KR, Paul SM, Wozniak DF, Holtzman DM. 2005. Treatment with an amyloid-beta antibody ameliorates plaque load, learning deficits, and hippocampal long-term potentiation in a mouse model of Alzheimer's disease . J Neurosci 25:pp. 6213-6220.

Hartmann D, De Strooper B, Serneels L, Craessaerts K, Herreman A, Annaert W, Umans L, Lubke T, Lena IA, von Figura K, Saftig P. 2002. The disintegrin/metalloprotease ADAM 10 is essential for Notch signalling but not for alpha-secretase activity in fibroblasts. Hum Mol Genet 11:pp. 2615-2624.

Hartmann T, Bieger SC, Bruhl B, Tienari PJ, Ida N, Allsop D, Roberts GW, Masters CL, Dotti CG, Unsicker K, Beyreuther K. 1997. Distinct sites of intracellular production for Alzheimer's disease A beta40/42 amyloid peptides. Nat Med 3:pp. 1016-1020.

Hartmann T, Kuchenbecker J, Grimm MO. 2007. Alzheimer's disease: the lipid connection. J Neurochem 103 Suppl 1:159-70.:pp. 159-170.

Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. 2003. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74:pp. 1206-1209.

Hashimoto T, Wen G, Lawton MT, Boudreau NJ, Bollen AW, Yang GY, Barbaro NM , Higashida RT, Dowd CF, Halbach VV, Young WL. 2003. Abnormal expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in brain arteriovenous malformations. Stroke 34:pp. 925-931.

Hatcher JM, Pennell KD, Miller GW. 2008. Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective. Trends Pharmacol Sci 29:pp. 322-329.

Hauw JJ, Vignolo P, Duyckaerts C, Beck H, Forette F, Henry JF, Laurent M, Piette F, Sachet A, Berthaux P. 1986. [Neuropathological study of 12 centenarians: the incidence of Alzheimer type senile dementia is not particularly increased in this group of very old patients]. Rev Neurol (Paris) 142:pp. 107-115.

Hayden KM, Norton MC, Darcey D, Ostbye T, Zandi PP, Breitner JC, Welsh-Bohmer KA. 2010. Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD: the Cache County study. Neurology 74:pp. 1524-1530.

He Y, Delaere P, Duyckaerts C, Wasowicz M, Piette F, Hauw JJ. 1993. Two distinct ubiquitin immunoreactive senile plaques in Alzheimer's disease: relationship with the intellectual status in 29 cases. Acta Neuropathol 86:pp. 109-116.

Heber S, Herms J, Gajic V, Hainfellner J, Aguzzi A, Rulicke T, von Kretzschmar H, von Koch C, Sisodia S , Tremml P, Lipp HP, Wolfer DP, Muller U. 2000. Mice with combined gene knock-outs reveal essential and partially redundant functions of amyloid precursor protein family members. J Neurosci 20:pp. 7951-7963.

Hebert LE, Scherr PA, McCann JJ, Beckett LA, Evans DA. 2001. Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men? Am J Epidemiol 153:pp. 132-136.

Heilig EA, Xia W, Shen J, Kelleher RJ, III. 2010. A presenilin-1 mutation identified in familial Alzheimer disease with cotton wool plaques causes a nearly complete loss of gamma-secretase activity. J Biol Chem 285:pp. 22350-22359.

Helmer C, Joly P, Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF. 2001. Mortality with dementia: results from a French prospective community-based cohort. Am J Epidemiol 154:pp. 642-648.

Helmer C, Pasquier F, Dartigues JF. 2006. [Epidemiology of Alzheimer disease and related disorders]. Med Sci (Paris) 22:pp. 288-296.

Henon H, Durieu I, Guerouaou D, Lebert F, Pasquier F, Leys D. 2001. Poststroke dementia: incidence and relationship to prestroke cognitive decline. Neurology 57:pp. 1216-1222.

Hernandez CM, Kayed R, Zheng H, Sweatt JD, Dineley KT. 2010. Loss of alpha7 nicotinic receptors enhances beta-amyloid oligomer accumulation, exacerbating early-stage cognitive decline and septohippocampal pathology in a mouse model of Alzheimer's disease . J Neurosci 30:pp. 2442-2453.

Hernandez F, Gomez dB, Fuster-Matanzo A, Lucas JJ, Avila J. 2010. GSK3: a possible link between beta amyloid peptide and tau protein. Exp Neurol 223:pp. 322-325.

Heston LL, Mastri AR, Anderson VE, White J. 1981. Dementia of the Alzheimer type. Clinical genetics, natural history, and associated conditions. Arch Gen Psychiatry 38:pp. 1085-1090.

Heston LL. 1982. Alzheimer's dementia and Down's syndrome: genetic evidence suggesting an association. Ann N Y Acad Sci 396:29-37.:pp. 29-37.

Hickey WF. 2001. Basic principles of immunological surveillance of the normal central nervous system. Glia 36:pp. 118-124.

Higgins LS, Murphy GM, Jr., Forno LS, Catalano R, Cordell B. 1996. P3 beta-amyloid peptide has a unique and potentially pathogenic immunohistochemical profile in Alzheimer's disease brain. Am J Pathol 149:pp. 585-596.

Higuchi M, Ishihara T, Zhang B, Hong M, Andreadis A, Trojanowski J, Lee VM. 2002. Transgenic mouse model of tauopathies with glial pathology and nervous system degeneration. Neuron 35:pp. 433-446.

Hiltunen M, Lu A, Thomas AV, Romano DM, Kim M, Jones PB, Xie Z, Kounnas MZ, Wagner SL, Berezovska O, Hyman BT, Tesco G, Bertram L, Tanzi RE. 2006. Ubiquilin 1 modulates amyloid precursor protein trafficking and Abeta secretion. J Biol Chem 281:pp. 32240-32253.

Hiraoka Y, Ohno M, Yoshida K, Okawa K, Tomimoto H, Kita T, Nishi E. 2007. Enhancement of alpha-secretase cleavage of amyloid precursor protein by a metalloendopeptidase nardilysin. J Neurochem 102:pp. 1595-1605.

Ho A, Sudhof TC. 2004. Binding of F-spondin to amyloid-beta precursor protein: a candidate amyloid-beta precursor protein ligand that modulates amyloid-beta precursor protein cleavage. Proc Natl Acad Sci U S A 101:pp. 2548-2553.

Hock C, Konietzko U, Streffer JR, Tracy J, Signorell A, Muller-Tillmanns B, Lemke U, Henke K, Moritz E, Garcia E, Wollmer MA, Umbricht D, de Quervain DJ, Hofmann M, Maddalena A, Papassotiropoulos A, Nitsch RM. 2003. Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. Neuron 38:pp. 547-554.

Hoe HS, Cooper MJ, Burns MP, Lewis PA, van der BM, Chakraborty G, Cartagena CM, Pak DT, Cookson MR, Rebeck GW. 2007. The metalloprotease inhibitor TIMP-3 regulates amyloid precursor protein and apolipoprotein E receptor proteolysis. J Neurosci 27:pp. 10895-10905.

Hoe HS, Rebeck GW. 2008. Functional interactions of APP with the apoE receptor family. J Neurochem 106:pp. 2263-2271.

Hoe HS, Fu Z, Makarova A, Lee JY, Lu C, Feng L, Pajoohesh-Ganji A, Matsuoka Y, Hyman BT, Ehlers MD, Vicini S, Pak DT, Rebeck GW. 2009. The effects of amyloid precursor protein on postsynaptic composition and activity. J Biol Chem 284:pp. 8495-8506.

Hoffmann R, Lee VM, Leight S, Varga I, Otvos L, Jr. 1997. Unique Alzheimer's disease paired helical filament specific epitopes involve double phosphorylation at specific sites . Biochemistry 36:pp. 8114-8124.

Hoffner G, Djian P. 2005. Transglutaminase and diseases of the central nervous system. Front Biosci 10:3078-92.:pp. 3078-3092.

Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, van Duijn CN, Van Broeckhoven C, Grobbee DE. 1997. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. Lancet 349:pp. 151-154.

Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. 2010. Genetics of allergic disease. J Allergy Clin Immunol 125:p. S81-S94.

Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW , Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E, Nicoll JA. 2008. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. Lancet %19;372:pp. 216-223.

Holtzman DM, Bales KR, Paul SM, DeMattos RB. 2002. Abeta immunization and anti-Abeta antibodies: potential therapies for the prevention and treatment of Alzheimer's disease. Adv Drug Deliv Rev 54:pp. 1603-1613.

Holtzman RE, Rebok GW, Saczynski JS, Kouzis AC, Wilcox DK, Eaton WW. 2004. Social network characteristics and cognition in middle-aged and older adults. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 59:pp. 278-284.

Homayouni R, Rice DS, Sheldon M, Curran T. 1999. Disabled-1 binds to the cytoplasmic domain of amyloid precursor-like protein 1. J Neurosci 19:pp. 7507-7515.

Hook V, Schechter I, Demuth HU, Hook G. 2008. Alternative pathways for production of beta-amyloid peptides of Alzheimer's disease. Biol Chem 389:pp. 993-1006.

Horiuchi K, Weskamp G, Lum L, Hammes HP, Cai H, Brodie TA, Ludwig T, Chiusaroli R, Baron R, Preissner KT, Manova K, Blobel CP. 2003. Potential role for ADAM15 in pathological neovascularization in mice. Mol Cell Biol 23:pp. 5614-5624.

Houlden H, Baker M, McGowan E, Lewis P, Hutton M, Crook R, Wood NW, Kumar-Singh S,

Geddes J, Swash M, Scaravilli F, Holton JL, Lashley T, Tomita T, Hashimoto T, Verkkoniemi A, Kalimo H, Somer M, Paetau A, Martin JJ, Van Broeckhoven C, Golde T, Hardy J, Haltia M, Revesz T. 2000. Variant Alzheimer's disease with spastic paraparesis and cotton wool plaques is caused by PS-1 mutations that lead to exceptionally high amyloid-beta concentrations. Ann Neurol 48:pp. 806-808.

Howard MA, Elias GM, Elias LA, Swat W, Nicoll RA. 2010. The role of SAP97 in synaptic glutamate receptor dynamics. Proc Natl Acad Sci U S A 107:pp. 3805-3810.

Hu Z, Zeng L, Huang Z, Zhang J, Li T. 2007. The study of Golgi apparatus in Alzheimer's disease. Neurochem Res 32:pp. 1265-1277.

Huang X, Huang P, Robinson MK, Stern MJ, Jin Y. 2003. UNC-71, a disintegrin and metalloprotease (ADAM) protein, regulates motor axon guidance and sex myoblast migration in C. elegans. Development 130:pp. 3147-3161.

Hubbard BM, Anderson JM. 1981. Age, senile dementia and ventricular enlargement. J Neurol Neurosurg Psychiatry 44:pp. 631-635.

Huber G, Bailly Y, Martin JR, Mariani J, Brugg B. 1997. Synaptic beta-amyloid precursor proteins increase with learning capacity in rats. Neuroscience 80:pp. 313-320.

Hunter R, Dayan AD, Wilson J. 1972. Alzheimer's disease in one monozygotic twin. J Neurol Neurosurg Psychiatry 35:pp. 707-710.

Hussain I, Powell D, Howlett DR, Tew DG, Meek TD, Chapman C, Gloger IS, Murphy KE, Southan CD, Ryan DM, Smith TS, Simmons DL, Walsh FS, Dingwall C, Christie G. 1999. Identification of a novel aspartic protease (Asp 2) as beta-secretase. Mol Cell Neurosci 14:pp. 419-427.

Hussain I, Hawkins J, Shikotra A, Riddell DR, Faller A, Dingwall C. 2003. Characterization of the ectodomain shedding of the beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1 (BACE1). J Biol Chem %19;278:pp. 36264-36268.

Huysseune S, Kienlen-Campard P, Octave JN. 2007. Fe65 does not stabilize AICD during activation of transcription in a luciferase assay. Biochem Biophys Res Commun 361:pp. 317-322.

Hwang EM, Kim SK, Sohn JH, Lee JY, Kim Y, Kim YS, Mook-Jung I. 2006. Furin is an endogenous regulator of alpha-secretase associated APP processing. Biochem Biophys Res Commun %20;349:pp. 654-659.

Hye A, Lynham S, Thambisetty M, Causevic M, Campbell J, Byers HL, Hooper C , Rijsdijk F, Tabrizi SJ, Banner S, Shaw CE, Foy C, Poppe M, Archer N , Hamilton G, Powell J, Brown RG, Sham P, Ward M, Lovestone S. 2006. Proteome-based plasma biomarkers for Alzheimer's disease. Brain 129:pp. 3042-3050.

Iadecola C. 2003. Cerebrovascular effects of amyloid-beta peptides: mechanisms and implications for Alzheimer's dementia. Cell Mol Neurobiol 23 :pp. 681-689.

Ibach B, Haen E, Marienhagen J, Hajak G. 2005. Clioquinol treatment in familiar early onset of Alzheimer's disease: a case report. Pharmacopsychiatry 38 :pp. 178-179.

Iida K, Mornaghi R, Nussenzweig V. 1982. Complement receptor (CR1) deficiency in erythrocytes from patients with systemic lupus erythematosus. J Exp Med 155:pp. 1427-1438.

Ikin AF, Causevic M, Pedrini S, Benson LS, Buxbaum JD, Suzuki T, Lovestone S, Higashiyama S, Mustelin T , Burgoyne RD, Gandy S. 2007. Evidence against roles for phorbol binding protein Munc13-1, ADAM adaptor Eve-1, or vesicle trafficking phosphoproteins Munc18 or NSF as phospho-state-sensitive modulators of phorbol/PKC-activated Alzheimer APP ectodomain shedding. Mol Neurodegener 2:23.:p. 23.

in't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Stricker BH, Breteler MM. 2001. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. Neurobiol Aging 22:pp. 407-412.

Inestrosa NC, Dinamarca MC, Alvarez A. 2008. Amyloid-cholinesterase interactions. Implications for Alzheimer's disease. FEBS J 275:pp. 625-632.

Irizarry MC, McNamara M, Fedorchak K, Hsiao K, Hyman BT. 1997. APPSw transgenic mice develop age-related A beta deposits and neuropil abnormalities, but no neuronal loss in CA1 . J Neuropathol Exp Neurol 56:pp. 965-973.

Ishiguro K, Takamatsu M, Tomizawa K, Omori A, Takahashi M, Arioka M, Uchida T, Imahori K. 1992. Tau protein kinase I converts normal tau protein into A68-like component of paired helical filaments. J Biol Chem 267:pp. 10897-10901.

Istrin G, Bosis E, Solomon B. 2006. Intravenous immunoglobulin enhances the clearance of fibrillar

amyloid-beta peptide. J Neurosci Res 84:pp. 434-443.

Ito A, Mukaiyama A, Itoh Y, Nagase H, Thogersen IB, Enghild JJ, Sasaguri Y, Mori Y. 1996. Degradation of interleukin 1beta by matrix metalloproteinases. J Biol Chem 271:pp. 14657-14660.

Ittner LM, Ke YD, Delerue F, Bi M, Gladbach A, van Eersel J, Wolfing H, Chieng BC, Christie MJ, Napier IA, Eckert A, Staufenbiel M, Hardeman E, Gotz J. 2010. Dendritic Function of Tau Mediates Amyloid-beta Toxicity in Alzheimer's Disease Mouse Models. Cell.

Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, Mizusawa H, Nukina N, Ihara Y. 1994. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). Neuron 13:pp. 45-53.

Jackson LF, Qiu TH, Sunnarborg SW, Chang A, Zhang C, Patterson C, Lee DC. 2003. Defective valvulogenesis in HB-EGF and TACE-null mice is associated with aberrant BMP signaling. EMBO J 22:pp. 2704-2716.

Jacobsen JS, Wu CC, Redwine JM, Comery TA, Arias R, Bowlby M, Martone R, Morrison JH, Pangalos MN, Reinhart PH, Bloom FE. 2006. Early-onset behavioral and synaptic deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A 103:pp. 5161-5166.

Jacques TS, Relvas JB, Nishimura S, Pytela R, Edwards GM, Streuli CH, ffrench-Constant C. 1998. Neural precursor cell chain migration and division are regulated through different beta1 integrins. Development 125:pp. 3167-3177.

Jaeger PA, Pickford F, Sun CH, Lucin KM, Masliah E, Wyss-Coray T. 2010. Regulation of amyloid precursor protein processing by the Beclin 1 complex. PLoS One 5:p. e11102.

Janus C, Pearson J, McLaurin J, Mathews PM, Jiang Y, Schmidt SD, Chishti MA, Horne P, Heslin D, French J, Mount HT, Nixon RA, Mercken M, Bergeron C, Fraser PE, George-Hyslop P, Westaway D. 2000. A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. Nature 408:pp. 979-982.

Jarrett JT, Berger EP, Lansbury PT, Jr. 1993. The C-terminus of the beta protein is critical in amyloidogenesis. Ann N Y Acad Sci 695:144-8.:pp. 144-148.

Jaworski DM. 2000. Developmental regulation of membrane type-5 matrix metalloproteinase (MT5-MMP) expression in the rat nervous system. Brain Res 860:pp. 174-177.

C.I. Jarvis,M. B. Goncalves,E. Clarke, M. Dogruel,S. B. Kalindjian, S. A. Thomas, M. Maden and J. P. T. Corcoran. 2010. European Journal of Neuroscience, Vol. 32, pp. 1246–1255, 2010

Jaworski DM, Fager N. 2000. Regulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-3 (Timp-3) mRNA expression during rat CNS development. J Neurosci Res 61:pp. 396-408.

Jeitner TM, Pinto JT, Krasnikov BF, Horswill M, Cooper AJ. 2009. Transglutaminases and neurodegeneration. J Neurochem 109 Suppl 1:160-6.:pp. 160-166.

Jendroska K, Hoffmann OM, Patt S. 1997. Amyloid beta peptide and precursor protein (APP) in mild and severe brain ischemia. Ann N Y Acad Sci 826:401-5.:pp. 401-405.

Jeyifous O, Waites CL, Specht CG, Fujisawa S, Schubert M, Lin EI, Marshall J, Aoki C, de Silva T, Montgomery JM, Garner CC, Green WN. 2009. SAP97 and CASK mediate sorting of NMDA receptors through a previously unknown secretory pathway. Nat Neurosci 12:pp. 1011-1019.

Jiang Q, Lee CY, Mandrekar S, Wilkinson B, Cramer P, Zelcer N, Mann K, Lamb B, Willson TM, Collins JL, Richardson JC, Smith JD, Comery TA, Riddell D, Holtzman DM, Tontonoz P, Landreth GE. 2008. ApoE promotes the proteolytic degradation of Abeta. Neuron 58:pp. 681-693.

Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. 2000. Statins and the risk of dementia. Lancet 356:pp. 1627-1631.

Joachim CL, Mori H, Selkoe DJ. 1989. Amyloid beta-protein deposition in tissues other than brain in Alzheimer's disease. Nature 341:pp. 226-230.

Joe B, Saad Y, Lee NH, Frank BC, Achinike OH, Luu TV, Gopalakrishnan K, Toland EJ, Farms P, Yerga-Woolwine S, Manickavasagam E, Rapp JP, Garrett MR, Coe D, Apte SS, Rankinen T, Perusse L, Ehret GB, Ganesh SK, Cooper RS, O'Connor A, Rice T, Weder AB, Chakravarti A, Rao DC , Bouchard C. 2009. Positional identification of variants of Adamts16 linked to inherited hypertension. Hum Mol Genet 18:pp. 2825-2838.

Johnson CD, Duckett JG, Culotti JG, Herman RK, Meneely PM, Russell RL. 1981. An

acetylcholinesterase-deficient mutant of the nematode Caenorhabditis elegans. Genetics 97:pp. 261-279.

Johnson GV, Cox TM, Lockhart JP, Zinnerman MD, Miller ML, Powers RE. 1997. Transglutaminase activity is increased in Alzheimer's disease brain. Brain Res 751:pp. 323-329.

Johnson LV, Leitner WP, Rivest AJ, Staples MK, Radeke MJ, Anderson DH. 2002. The Alzheimer's A beta -peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A 99:pp. 11830-11835.

Johnston CI, Fabris B, Yamada H, Mendelsohn FA, Cubela R, Sivell D, Jackson B. 1989. Comparative studies of tissue inhibition by angiotensin converting enzyme inhibitors. J Hypertens Suppl 7:p. S11-S16.

Jones L, Harold D, Williams J. 2010. Genetic evidence for the involvement of lipid metabolism in Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta 1801:pp. 754-761.

Jones RW, Kivipelto M, Feldman H, Sparks L, Doody R, Waters DD, Hey-Hadavi J, Breazna A, Schindler RJ, Ramos H. 2008. The Atorvastatin/Donepezil in Alzheimer's Disease Study (LEADe): design and baseline characteristics. Alzheimers Dement 4:pp. 145-153.

Jorissen E, Prox J, Bernreuther C, Weber S, Schwanbeck R, Serneels L, Snellinx A, Craessaerts K, Thathiah A, Tesseur I, Bartsch U, Weskamp G, Blobel CP, Glatzel M, De Strooper B, Saftig P. 2010. The disintegrin/metalloproteinase ADAM10 is essential for the establishment of the brain cortex. J Neurosci 30:pp. 4833-4844.

Jourquin J, Tremblay E, Decanis N, Charton G, Hanessian S, Chollet AM, Le Diguardher T, Khrestchatisky M, Rivera S. 2003. Neuronal activity-dependent increase of net matrix metalloproteinase activity is associated with MMP-9 neurotoxicity after kainate. Eur J Neurosci 18 :pp. 1507-1517.

Jun G, Naj AC, Beecham GW, Wang LS, Buros J, Gallins PJ, Buxbaum JD, Ertekin-Taner N, Fallin MD, Friedland R, Inzelberg R, Kramer P, Rogaeva E, George-Hyslop P, Arnold SE, Baldwin CT, Barber R, Beach T, Bigio EH, Bird TD, Boxer A, Burke JR, Cairns N, Carroll SL, Chui HC, Clark DG, Cotman CW, Cummings JL, Decarli C, Diaz-Arrastia R, Dick M, Dickson DW, Ellis WG, Fallon KB, Farlow MR, Ferris S, Frosch MP, Galasko DR, Gearing M, Geschwind DH, Ghetti B, Gilman S, Giordani B, Glass J, Graff-Radford NR , Green RC, Growdon JH, Hamilton RL, Harrell LE, Head E, Honig LS, Hulette CM, Hyman BT, Jicha GA, Jin LW, Johnson N, Karlawish J, Karydas A, Kaye JA, Kim R, Koo EH, Kowall NW, Lah JJ, Levey AI, Lieberman A, Lopez OL, Mack WJ, Markesbery W , Marson DC, Martiniuk F, Masliah E, McKee AC, Mesulam M, Miller JW, Miller BL, Miller CA, Parisi JE, Perl DP, Peskind E, Petersen RC, Poon W, Quinn JF, Raskind M, Reisberg B, Ringman JM, Roberson ED, Rosenberg RN, Sano M, Schneider JA, Schneider LS, Seeley W, Shelanski ML, Smith CD, Spina S, Stern RA, Tanzi RE, Trojanowski JQ, Troncoso JC, Van Deerlin VM, Vinters HV, Vonsattel JP, Weintraub S, Welsh-Bohmer KA, Woltjer RL, Younkin SG, Cantwell LB, Dombroski BA, Saykin AJ, Reiman EM, Bennett DA, Morris JC, Lunetta KL, Martin ER, Montine TJ, Goate AM, Blacker D, Tsuang DW, Beekly D, Cupples LA, Hakonarson H, Kukull W, Foroud TM, Haines J, Mayeux R, Farrer LA, Pericak-Vance MA, Schellenberg GD, Arnold SE, Baldwin CT, Barber R, Beach T, Bigio EH, Bird TD, Boxer A, Burke JR, Cairns N, Carroll SL, Chui HC, Clark DG, Cotman CW, Cummings JL, Decarli C, Diaz-Arrastia R, Dick M, Dickson DW, Ellis WG, Fallon KB, Farlow MR, Ferris S, Frosch MP, Galasko DR, Gearing M, Geschwind DH, Ghetti B, Gilman S, Giordani B, Glass J, Graff-Radford NR, Green RC, Growdon JH, Hamilton RL, Harrell LE, Head E, Honig LS, Hulette CM, Hyman BT, Jicha GA, Jin LW, Johnson N, Karlawish J, Karydas A, Kaye JA, Kim R, Koo EH, Kowall NW, Lah JJ, Levey AI, Lieberman A, Lopez OL, Mack WJ, Markesbery W, Marson DC, Martiniuk F, Masliah E, McKee AC, Mesulam M, Miller JW, Miller BL, Miller CA, Parisi JE, Perl DP, Peskind E, Petersen RC, Poon W, Quinn JF, Raskind M, Reisberg B, Ringman JM, Roberson ED, Rosenberg RN , Sano M, Schneider JA, Schneider LS, Seeley W, Shelanski ML, Smith CD, Spina S, Stern RA, Tanzi RE, Trojanowski JQ, Troncoso JC, Van Deerlin VM, Vinters HV, Vonsattel JP, Weintraub S, Welsh-Bohmer KA, Woltjer RL, Younkin SG. 2010. Meta-analysis Confirms CR1, CLU, and PICALM as Alzheimer Disease Risk Loci and Reveals Interactions With APOE Genotypes. Arch Neurol.

Kahn RA, Yucel JK, Malhotra V. 1993. ARF signaling: a potential role for phospholipase D in membrane traffic. Cell 75:pp. 1045-1048.

Kalaria RN, Kroon SN, Grahovac I, Perry G. 1992. Acetylcholinesterase and its association with heparan sulphate proteoglycans in cortical amyloid deposits of Alzheimer's disease. Neuroscience 51:pp. 177-184.

Kalaria RN, Bhatti SU, Lust WD, Perry G. 1993. The amyloid precursor protein in ischemic brain injury and chronic hypoperfusion. Ann N Y Acad Sci 695:190-3.:pp. 190-193.

Kalaria RN. 1997. Cerebrovascular degeneration is related to amyloid-beta protein deposition in Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci 826:263-71.:pp. 263-271.

Kalaria RN. 2000. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 21:pp. 321-330.

Kallhoff-Munoz V, Hu L, Chen X, Pautler RG, Zheng H. 2008. Genetic dissection of gamma-secretase-dependent and -independent functions of presenilin in regulating neuronal cell cycle and cell death. J Neurosci 28:pp. 11421-11431.

Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, Seabrook G, Borchelt D, Iwatsubo T, Sisodia S, Malinow R. 2003. APP processing and synaptic function. Neuron 37:pp. 925-937.

Kametani F. 2008. Epsilon-secretase: reduction of amyloid precursor protein epsilon-site cleavage in Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res 5:pp. 165-171.

Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, Multhaup G, Beyreuther K, Muller-Hill B. 1987. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. Nature %19-25;325:pp. 733-736.

Kataoka M, Yoshiyama K, Matsuura K, Hijiya N, Higuchi Y, Yamamoto S. 1997. Structure of the murine CD156 gene, characterization of its promoter, and chromosomal location. J Biol Chem 272:pp. 18209-18215.

Katzman R, Terry R, DeTeresa R, Brown T, Davies P, Fuld P, Renbing X, Peck A. 1988. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. Ann Neurol 23:pp. 138-144.

Kawasumi M, Hashimoto Y, Chiba T, Kanekura K, Yamagishi Y, Ishizaka M, Tajima H, Niikura T, Nishimoto I. 2002. Molecular mechanisms for neuronal cell death by Alzheimer's amyloid precursor protein-relevant insults. Neurosignals 11:pp. 236-250.

Kayed R, Sokolov Y, Edmonds B, McIntire TM, Milton SC, Hall JE, Glabe CG. 2004. Permeabilization of lipid bilayers is a common conformation-dependent activity of soluble amyloid oligomers in protein misfolding diseases. J Biol Chem 279:pp. 46363-46366.

Kempermann G. 2008. The neurogenic reserve hypothesis: what is adult hippocampal neurogenesis good for? Trends Neurosci 31:pp. 163-169.

Khachaturian ZS. 1987. Hypothesis on the regulation of cytosol calcium concentration and the aging brain. Neurobiol Aging 8:pp. 345-346.

Khera R, Das N. 2009. Complement Receptor 1: disease associations and therapeutic implications. Mol Immunol 46:pp. 761-772.

Khlistunova I, Biernat J, Wang Y, Pickhardt M, von Bergen M, Gazova Z, Mandelkow E, Mandelkow EM. 2006. Inducible expression of Tau repeat domain in cell models of tauopathy: aggregation is toxic to cells but can be reversed by inhibitor drugs. J Biol Chem 281:pp. 1205-1214.

Kienlen-Campard P, Miolet S, Tasiaux B, Octave JN. 2002. Intracellular amyloid-beta 1-42, but not extracellular soluble amyloid-beta peptides, induces neuronal apoptosis. J Biol Chem 277:pp. 15666-15670.

Kienlen-Campard P, Feyt C, Huysseune S, de Diesbach P, N'Kuli F, Courtoy PJ, Octave JN. 2006. Lactacystin decreases amyloid-beta peptide production by inhibiting beta-secretase activity. J Neurosci Res 84:pp. 1311-1322.

Kienlen-Campard P, Tasiaux B, Van Hees J, Li M, Huysseune S, Sato T, Fei JZ, Aimoto S, Courtoy PJ, Smith SO, Constantinescu SN, Octave JN. 2008. Amyloidogenic processing but not amyloid precursor protein (APP) intracellular C-terminal domain production requires a precisely oriented APP dimer assembled by transmembrane GXXXG motifs. J Biol Chem 283:pp. 7733-7744.

Kim D, Tsai LH. 2009. Bridging physiology and pathology in AD. Cell 137:pp. 997-1000.

Kim HS, Lee JH, Suh YH. 1999. C-terminal fragment of Alzheimer's amyloid precursor protein inhibits sodium/calcium exchanger activity in SK-N-SH cell. Neuroreport 10:pp. 113-116.

Kim J, Basak JM, Holtzman DM. 2009. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. Neuron 63 :pp. 287-303.

Kim J, Castellano JM, Jiang H, Basak JM, Parsadanian M, Pham V, Mason SM, Paul SM, Holtzman DM. 2009. Overexpression of low-density lipoprotein receptor in the brain markedly

inhibits amyloid deposition and increases extracellular A beta clearance. Neuron 64:pp. 632-644.

Kim YS, Kim SS, Cho JJ, Choi DH, Hwang O, Shin DH, Chun HS, Beal MF, Joh TH. 2005. Matrix metalloproteinase-3: a novel signaling proteinase from apoptotic neuronal cells that activates microglia. J Neurosci 25:pp. 3701-3711.

Kinoshita A, Fukumoto H, Shah T, Whelan CM, Irizarry MC, Hyman BT. 2003. Demonstration by FRET of BACE interaction with the amyloid precursor protein at the cell surface and in early endosomes. J Cell Sci 116:pp. 3339-3346.

Kirszbaum L, Bozas SE, Walker ID. 1992. SP-40,40, a protein involved in the control of the complement pathway, possesses a unique array of disulphide bridges. FEBS Lett 297:pp. 70-76.

Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A. 2001. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. BMJ 322:pp. 1447-1451.

Klein JA, Ackerman SL. 2003. Oxidative stress, cell cycle, and neurodegeneration. J Clin Invest 111:pp. 785-793.

Klein WL, Krafft GA, Finch CE. 2001. Targeting small Abeta oligomers: the solution to an Alzheimer's disease conundrum? Trends Neurosci 24:pp. 219-224.

Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergstrom M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausen B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Langstrom B. 2004. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. Ann Neurol 55:pp. 306-319.

Klyubin I, Walsh DM, Lemere CA, Cullen WK, Shankar GM, Betts V, Spooner ET , Jiang L, Anwyl R, Selkoe DJ, Rowan MJ. 2005. Amyloid beta protein immunotherapy neutralizes Abeta oligomers that disrupt synaptic plasticity in vivo. Nat Med 11:pp. 556-561.

Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, McGovern P, Folsom AR. 2001. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. Neurology 56:pp. 42-48.

Ko HS, Kim SW, Sriram SR, Dawson VL, Dawson TM. 2006. Identification of far upstream element-binding protein-1 as an authentic Parkin substrate. J Biol Chem 281:pp. 16193-16196.

Koistinaho M, Lin S, Wu X, Esterman M, Koger D, Hanson J, Higgs R, Liu F, Malkani S, Bales KR, Paul SM. 2004. Apolipoprotein E promotes astrocyte colocalization and degradation of deposited amyloid-beta peptides. Nat Med 10:pp. 719-726.

Kolev MV, Ruseva MM, Harris CL, Morgan BP, Donev RM. 2009. Implication of complement system and its regulators in Alzheimer's disease. Curr Neuropharmacol 7:pp. 1-8.

Komatsu M, Waguri S, Chiba T, Murata S, Iwata J, Tanida I, Ueno T, Koike M, Uchiyama Y, Kominami E, Tanaka K. 2006. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. Nature 441:pp. 880-884.

Kontush A. 2001. Amyloid-beta: an antioxidant that becomes a pro-oxidant and critically contributes to Alzheimer's disease. Free Radic Biol Med 31:pp. 1120-1131.

Kotilinek LA, Bacskai B, Westerman M, Kawarabayashi T, Younkin L, Hyman BT, Younkin S, Ashe KH. 2002. Reversible memory loss in a mouse transgenic model of Alzheimer's disease. J Neurosci 22:pp. 6331-6335.

Kotilinek LA, Bacskai B, Westerman M, Kawarabayashi T, Younkin L, Hyman BT, Younkin S, Ashe KH. 2002. Reversible memory loss in a mouse transgenic model of Alzheimer's disease. J Neurosci 22:pp. 6331-6335.

Kouchi Z, Sorimachi H, Suzuki K, Ishiura S. 1999. Proteasome inhibitors induce the association of Alzheimer's amyloid precursor protein with Hsc73. Biochem Biophys Res Commun 254:pp. 804-810.

Koudinov A, Kezlya E, Koudinova N, Berezov T. 2009. Amyloid-beta, tau protein, and oxidative changes as a physiological compensatory mechanism to maintain CNS plasticity under Alzheimer's disease and other neurodegenerative conditions. J Alzheimers Dis 18:pp. 381-400.

Kovacs DM. 2000. alpha2-macroglobulin in late-onset Alzheimer's disease. Exp Gerontol 35:pp. 473-479.

Krainc D. 2010. Clearance of mutant proteins as a therapeutic target in neurodegenerative diseases. Arch Neurol 67:pp. 388-392.

Kramar EA, Bernard JA, Gall CM, Lynch G. 2003. Integrins modulate fast excitatory transmission at hippocampal synapses . J Biol Chem 278:pp. 10722-10730.

Kraybill ML, Larson EB, Tsuang DW, Teri L, McCormick WC, Bowen JD, Kukull WA, Leverenz JB, Cherrier MM. 2005. Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology, or both. Neurology 64:pp. 2069-2073.

Krizanac-Bengez L, Mayberg MR, Janigro D. 2004. The cerebral vasculature as a therapeutic target for neurological disorders and the role of shear stress in vascular homeostatis and pathophysiology. Neurol Res 26:pp. 846-853.

Kroner Z. 2009. The relationship between Alzheimer's disease and diabetes: Type 3 diabetes? Altern Med Rev 14:pp. 373-379.

Kuan YH, Gruebl T, Soba P, Eggert S, Nesic I, Back S, Kirsch J, Beyreuther K, Kins S. 2006. PAT1a modulates intracellular transport and processing of amyloid precursor protein (APP), APLP1, and APLP2. J Biol Chem 281:pp. 40114-40123.

Kuchibhotla KV, Goldman ST, Lattarulo CR, Wu HY, Hyman BT, Bacskai BJ. 2008. Abeta plaques lead to aberrant regulation of calcium homeostasis in vivo resulting in structural and functional disruption of neuronal networks. Neuron 59:pp. 214-225.

Kuchibhotla KV, Lattarulo CR, Hyman BT, Bacskai BJ. 2009. Synchronous hyperactivity and intercellular calcium waves in astrocytes in Alzheimer mice. Science 323:pp. 1211-1215.

Kuhn PH, Wang H, Dislich B, Colombo A, Zeitschel U, Ellwart JW, Kremmer E , Rossner S, Lichtenthaler SF. 2010. ADAM10 is the physiologically relevant, constitutive alpha-secretase of the amyloid precursor protein in primary neurons. EMBO J.

Kuno S. 1997. [Treatment of Parkinson's disease with multiple drugs]. Nippon Rinsho 55:pp. 59-64.

Kurochkin IV. 2001. Insulin-degrading enzyme: embarking on amyloid destruction. Trends Biochem Sci 26:pp. 421-425.

Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. 2000. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. Nat Med 6:pp. 1399-1402.

LaFerla FM. 2002. Calcium dyshomeostasis and intracellular signalling in Alzheimer's disease. Nat Rev Neurosci 3:pp. 862-872.

LaFerla FM, Green KN, Oddo S. 2007. Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease. Nat Rev Neurosci 8:pp. 499-509.

Lahiri DK, Robakis NK. 1991. The promoter activity of the gene encoding Alzheimer beta-amyloid precursor protein (APP) is regulated by two blocks of upstream sequences. Brain Res Mol Brain Res 9:pp. 253-257.

Lahiri DK. 2004. Functional characterization of amyloid beta precursor protein regulatory elements: rationale for the identification of genetic polymorphism. Ann N Y Acad Sci 1030:282-8.:pp. 282-288.

Lai A, Sisodia SS, Trowbridge IS. 1995. Characterization of sorting signals in the beta-amyloid precursor protein cytoplasmic domain. J Biol Chem 270:pp. 3565-3573.

Lai F, Williams RS. 1989. A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. Arch Neurol 46:pp. 849-853.

Lalowski M, Golabek A, Lemere CA, Selkoe DJ, Wisniewski HM, Beavis RC, Frangione B, Wisniewski T. 1996. The "nonamyloidogenic" p3 fragment (amyloid beta17-42) is a major constituent of Down's syndrome cerebellar preamyloid. J Biol Chem 271:pp. 33623-33631.

Lambert JC, Mann D, Goumidi L, Harris J, Amouyel P, Iwatsubo T, Lendon C, Chartier-Harlin MC. 2001. Effect of the APOE promoter polymorphisms on cerebral amyloid peptide deposition in Alzheimer's disease. Lancet 357:pp. 608-609.

Lambert JC, Araria-Goumidi L, Myllykangas L, Ellis C, Wang JC, Bullido MJ, Harris JM, Artiga MJ, Hernandez D, Kwon JM, Frigard B, Petersen RC, Cumming AM, Pasquier F, Sastre I, Tienari PJ, Frank A, Sulkava R, Morris JC, St Clair D, Mann DM, Wavrant-Devrieze F, Ezquerra-Trabalon M, Amouyel P, Hardy J, Haltia M, Valdivieso F, Goate AM, Perez-Tur J, Lendon CL, Chartier-Harlin MC. 2002. Contribution of APOE promoter polymorphisms to Alzheimer's disease risk. Neurology 59:pp. 59-66.

Lambert JC, Mann D, Richard F, Tian J, Shi J, Thaker U, Merrot S, Harris J, Frigard B, Iwatsubo T, Lendon C, Amouyel P. 2005. Is there a relation between APOE expression and brain amyloid load

in Alzheimer's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry 76:pp. 928-933.

Lambert JC, Amouyel P. 2007. Genetic heterogeneity of Alzheimer's disease: complexity and advances. Psychoneuroendocrinology 32 Suppl 1:S62-70. Epub;%2007 Jul 30.:p. S62-S70.

Lambert JC, Schraen-Maschke S, Richard F, Fievet N, Rouaud O, Berr C, Dartigues JF, Tzourio C, Alperovitch A, Buee L, Amouyel P. 2009. Association of plasma amyloid beta with risk of dementia: the prospective Three-City Study. Neurology 73:pp. 847-853.

Lambert JC, Heath S, Even G, Campion D, Sleegers K, Hiltunen M, Combarros O, Zelenika D, Bullido MJ, Tavernier B, Letenneur L, Bettens K, Berr C, Pasquier F, Fievet N, Barberger-Gateau P, Engelborghs S, De Deyn P, Mateo I, Franck A, Helisalmi S, Porcellini E, Hanon O, de Pancorbo MM, Lendon C, Dufouil C, Jaillard C, Leveillard T, Alvarez V, Bosco P, Mancuso M, Panza F, Nacmias B, Bossu P, Piccardi P, Annoni G, Seripa D, Galimberti D, Hannequin D, Licastro F, Soininen H, Ritchie K, Blanche H, Dartigues JF, Tzourio C, Gut I, Van Broeckhoven C, Alperovitch A, Lathrop M, Amouyel P. 2009. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. Nat Genet 41:pp. 1094-1099.

Lambert JC, Grenier-Boley B, Chouraki V, Heath S, Zelenika D, Fievet N, Hannequin D, Pasquier F, Hanon O , Brice A, Epelbaum J, Berr C, Dartigues JF, Tzourio C, Campion D, Lathrop M, Amouyel P. 2010. Implication of the Immune System in Alzheimer's Disease: Evidence from Genome-Wide Pathway Analysis. J Alzheimers Dis.

Lambert MP, Barlow AK, Chromy BA, Edwards C, Freed R, Liosatos M, Morgan TE, Rozovsky I, Trommer B, Viola KL, Wals P, Zhang C, Finch CE, Krafft GA, Klein WL. 1998. Diffusible, nonfibrillar ligands derived from Abeta1-42 are potent central nervous system neurotoxins. Proc Natl Acad Sci U S A 95:pp. 6448-6453.

Lammich S, Kojro E, Postina R, Gilbert S, Pfeiffer R, Jasionowski M, Haass C, Fahrenholz F. 1999. Constitutive and regulated alpha-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by a disintegrin metalloprotease. Proc Natl Acad Sci U S A 96:pp. 3922-3927.

Landreth G, Jiang Q, Mandrekar S, Heneka M. 2008. PPARgamma agonists as therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease. Neurotherapeutics 5:pp. 481-489.

Lane RF, Raines SM, Steele JW, Ehrlich ME, Lah JA, Small SA, Tanzi RE, Attie AD, Gandy S. 2010. Diabetes-associated SorCS1 regulates Alzheimer's amyloid-beta metabolism: evidence for involvement of SorL1 and the retromer complex. J Neurosci 30:pp. 13110-13115.

Lango H, Palmer CN, Morris AD, Zeggini E, Hattersley AT, McCarthy MI, Frayling TM, Weedon MN. 2008. Assessing the combined impact of 18 common genetic variants of modest effect sizes on type 2 diabetes risk. Diabetes 57:pp. 3129-3135.

Langui D, Lachapelle F, Duyckaerts C. 2007. [Animal models of neurodegenerative diseases]. Med Sci (Paris) 23:pp. 180-186.

Larocca MC, Ochoa EJ, Rodriguez Garay EA, Marinelli RA. 2002. Protein kinase C-dependent inhibition of the lysosomal degradation of endocytosed proteins in rat hepatocytes. Cell Signal 14:pp. 641-647.

Larsen PH, Wells JE, Stallcup WB, Opdenakker G, Yong VW. 2003. Matrix metalloproteinase-9 facilitates remyelination in part by processing the inhibitory NG2 proteoglycan. J Neurosci 23:pp. 11127-11135.

Larson EB, Shadlen MF, Wang L, McCormick WC, Bowen JD, Teri L, Kukull WA. 2004. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. Ann Intern Med 140:pp. 501-509.

Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, Havlik RJ. 2000. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. Neurobiol Aging 21:pp. 49-55.

Lauren J, Gimbel DA, Nygaard HB, Gilbert JW, Strittmatter SM. 2009. Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid-beta oligomers. Nature 457:pp. 1128-1132.

Lautier C, Grigorescu F. 2009. [Glucose homeostasis, diabetes and neurodegenerative disorders]. Med Sci (Paris) 25:pp. 337-340.

Lazarov O, Robinson J, Tang YP, Hairston IS, Korade-Mirnics Z, Lee VM, Hersh LB, Sapolsky RM, Mirnics K, Sisodia SS. 2005. Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice . Cell 120:pp. 701-713.

Ledesma MD, Dotti CG. 2006. Amyloid excess in Alzheimer's disease: what is cholesterol to be blamed for? FEBS Lett 580:pp. 5525-5532.

Lee JH, Yu WH, Kumar A, Lee S, Mohan PS, Peterhoff CM, Wolfe DM, Martinez-Vicente M, Massey AC, Sovak G, Uchiyama Y, Westaway D, Cuervo AM, Nixon RA. 2010. Lysosomal proteolysis and autophagy require presenilin 1 and are disrupted by Alzheimer-related PS1 mutations. Cell 141:pp. 1146-1158.

Lee JP, Chang KA, Kim HS, Kim SS, Jeong SJ , Suh YH. 2000. APP carboxyl-terminal fragment without or with abeta domain equally induces cytotoxicity in differentiated PC12 cells and cortical neurons. J Neurosci Res 60:pp. 565-570.

Lee KJ, Moussa CE, Lee Y, Sung Y, Howell BW, Turner RS, Pak DT, Hoe HS. 2010. Beta amyloid-independent role of amyloid precursor protein in generation and maintenance of dendritic spines. Neuroscience 169:pp. 344-356.

Lee MH, Knauper V, Becherer JD, Murphy G. 2001. Full-length and N-TIMP-3 display equal inhibitory activities toward TNF-alpha convertase. Biochem Biophys Res Commun 280:pp. 945-950.

Lee MR, Lee D, Shin SK, Kim YH, Choi CY. 2008. Inhibition of APP intracellular domain (AICD) transcriptional activity via covalent conjugation with Nedd8. Biochem Biophys Res Commun 366:pp. 976-981.

Leighton PA, Mitchell KJ, Goodrich LV, Lu X, Pinson K, Scherz P, Skarnes WC, Tessier-Lavigne M. 2001. Defining brain wiring patterns and mechanisms through gene trapping in mice. Nature 410:pp. 174-179.

Leissring MA, Murphy MP, Mead TR, Akbari Y, Sugarman MC, Jannatipour M, Anliker B, Muller U, Saftig P, De Strooper B, Wolfe MS, Golde TE, LaFerla FM. 2002. A physiologic signaling role for the gamma -secretase-derived intracellular fragment of APP. Proc Natl Acad Sci U S A 99:pp. 4697-4702.

Leissring MA. 2008. The AbetaCs of Abeta-cleaving proteases. J Biol Chem 283:pp. 29645-29649.

Lemere CA, Beierschmitt A, Iglesias M, Spooner ET, Bloom JK, Leverone JF, Zheng JB, Seabrook TJ, Louard D , Li D, Selkoe DJ, Palmour RM, Ervin FR. 2004. Alzheimer's disease abeta vaccine reduces central nervous system abeta levels in a non-human primate, the Caribbean vervet. Am J Pathol 165:pp. 283-297.

Lesne S, Koh MT, Kotilinek L, Kayed R, Glabe CG, Yang A, Gallagher M, Ashe KH. 2006. A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory. Nature 440:pp. 352-357.

Lesne S, Koh MT, Kotilinek L, Kayed R, Glabe CG, Yang A, Gallagher M, Ashe KH. 2006. A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory. Nature 440:pp. 352-357.

Letenneur L, Dequae L, Jacqmin H, Nuissier J, Decamps A, Barberger-Gateau P, Commenges D, Dartigues JF. 1993. [Prevalence of dementia in Gironde (France)]. Rev Epidemiol Sante Publique 41:pp. 139-145.

Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. 1999. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. J Neurol Neurosurg Psychiatry 66:pp. 177-183.

Lewczuk P, Kamrowski-Kruck H, Peters O, Heuser I, Jessen F, Popp J, Burger K, Hampel H, Frolich L, Wolf S, Prinz B, Jahn H, Luckhaus C, Perneczky R, Hull M, Schroder J, Kessler H, Pantel J, Gertz HJ, Klafki HW, Kolsch H, Reulbach U, Esselmann H, Maler JM, Bibl M, Kornhuber J, Wiltfang J. 2010. Soluble amyloid precursor proteins in the cerebrospinal fluid as novel potential biomarkers of Alzheimer's disease: a multicenter study. Mol Psychiatry 15:pp. 138-145.

Lewis CM. 2002. Genetic association studies: design, analysis and interpretation. Brief Bioinform 3:pp. 146-153.

Lewis J, Dickson DW, Lin WL, Chisholm L, Corral A, Jones G, Yen SH, Sahara N, Skipper L, Yager D, Eckman C, Hardy J, Hutton M, McGowan E. 2001. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. Science 293:pp. 1487-1491.

Li H, Wang Z, Wang B, Guo Q, Dolios G, Tabuchi K, Hammer RE, Sudhof TC, Wang R, Zheng H. 2010. Genetic dissection of the amyloid precursor protein in developmental function and amyloid pathogenesis. J Biol Chem.

Li HL, Roch JM, Sundsmo M, Otero D, Sisodia S, Thomas R, Saitoh T. 1997. Defective neurite extension is caused by a mutation in amyloid beta/A4 (A beta) protein precursor found in familial Alzheimer's disease . J Neurobiol 32:pp. 469-480.

Li Y, Liu L, Kang J, Sheng JG, Barger SW, Mrak RE, Griffin WS. 2000. Neuronal-glial interactions mediated by interleukin-1 enhance neuronal acetylcholinesterase activity and mRNA expression. J Neurosci 20:pp. 149-155.

Li Y, Liu L, Barger SW, Griffin WS. 2003. Interleukin-1 mediates pathological effects of microglia on tau phosphorylation and on synaptophysin synthesis in cortical neurons through a p38-MAPK pathway. J Neurosci 23:pp. 1605-1611.

Li Y, Grupe A, Rowland C, Nowotny P, Kauwe JS, Smemo S, Hinrichs A, Tacey K, Toombs TA, Kwok S, Catanese J, White TJ, Maxwell TJ, Hollingworth P, Abraham R, Rubinsztein DC , Brayne C, Wavrant-De Vrieze F, Hardy J, O'Donovan M, Lovestone S, Morris JC, Thal LJ, Owen M, Williams J, Goate A. 2006. DAPK1 variants are associated with Alzheimer's disease and allele-specific expression. Hum Mol Genet 15:pp. 2560-2568.

Li Y, Grupe A, Rowland C, Holmans P, Segurado R, Abraham R, Jones L, Catanese J, Ross D, Mayo K, Martinez M, Hollingworth P, Goate A, Cairns NJ, Racette BA, Perlmutter JS, O'Donovan MC, Morris JC, Brayne C, Rubinsztein DC, Lovestone S, Thal LJ, Owen MJ, Williams J. 2008. Evidence that common variation in NEDD9 is associated with susceptibility to late-onset Alzheimer's and Parkinson's disease. Hum Mol Genet 17:pp. 759-767.

Liang X, Slifer M, Martin ER, Schnetz-Boutaud N, Bartlett J, Anderson B, Zuchner S, Gwirtsman H, Gilbert JR, Pericak-Vance MA, Haines JL. 2009. Genomic convergence to identify candidate genes for Alzheimer disease on chromosome 10. Hum Mutat 30:pp. 463-471.

Lin X, Koelsch G, Wu S, Downs D, Dashti A, Tang J. 2000. Human aspartic protease memapsin 2 cleaves the beta-secretase site of beta-amyloid precursor protein. Proc Natl Acad Sci U S A 97:pp. 1456-1460.

Liu F, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Hart GW, Gong CX. 2004. O-GlcNAcylation regulates phosphorylation of tau: a mechanism involved in Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A %20;101:pp. 10804-10809.

Liu Q, Huang Y, Xue F, Simard A, DeChon J, Li G, Zhang J, Lucero L, Wang M, Sierks M, Hu G, Chang Y, Lukas RJ, Wu J. 2009. A novel nicotinic acetylcholine receptor subtype in basal forebrain cholinergic neurons with high sensitivity to amyloid peptides. J Neurosci 29:pp. 918-929.

Liu Q, Zhang J, Tran H, Verbeek MM, Reiss K, Estus S, Bu G. 2009. LRP1 shedding in human brain: roles of ADAM10 and ADAM17. Mol Neurodegener 4:17.:p. 17.

Lleo A, Berezovska O, Herl L, Raju S, Deng A, Bacskai BJ, Frosch MP, Irizarry M, Hyman BT. 2004. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs lower Abeta42 and change presenilin 1 conformation. Nat Med 10:pp. 1065-1066.

Lleo A, Greenberg SM, Growdon JH. 2006. Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease. Annu Rev Med 57:513-33.:pp. 513-533.

Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Jagger C, Martinez-Lage J, Soininen H, Hofman A. 2000. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology 54:p. S4-S9.

Lockstone HE, Harris LW, Swatton JE, Wayland MT, Holland AJ, Bahn S. 2007. Gene expression profiling in the adult Down syndrome brain. Genomics 90:pp. 647-660.

Lombardo JA, Stern EA, McLellan ME, Kajdasz ST, Hickey GA, Bacskai BJ, Hyman BT. 2003. Amyloid-beta antibody treatment leads to rapid normalization of plaque-induced neuritic alterations. J Neurosci 23:pp. 10879-10883.

Lonnstedt I, Britton T. 2005. Hierarchical Bayes models for cDNA microarray gene expression. Biostatistics 6:pp. 279-291.

Lopez-Toledano MA, Shelanski ML. 2004. Neurogenic effect of beta-amyloid peptide in the development of neural stem cells. J Neurosci 24:pp. 5439-5444.

Lopez-Toledano MA, Ali FM, Patel NS, Wahlestedt C. 2010. Adult neurogenesis: a potential tool for early diagnosis in Alzheimer's disease? J Alzheimers Dis 20:pp. 395-408.

Lorenzen A, Samosh J, Vandewark K, Anborgh PH, Seah C, Magalhaes AC, Cregan SP, Ferguson SS, Pasternak SH . 2010. Rapid and direct transport of cell surface APP to the lysosome defines a novel selective pathway. Mol Brain 3:11.:p. 11.

Loring JF, Wen X, Lee JM, Seilhamer J, Somogyi R. 2001. A gene expression profile of Alzheimer's disease. DNA Cell Biol 20:pp. 683-695.

Lovestone S, Francis P, Kloszewska I, Mecocci P, Simmons A, Soininen H, Spenger C, Tsolaki M, Vellas B, Wahlund LO, Ward M. 2009. AddNeuroMed--the European collaboration for the discovery of novel biomarkers for Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci 1180:36-46.:pp. 36-46.

Lu KP, Zhou XZ. 2007. The prolyl isomerase PIN1: a pivotal new twist in phosphorylation signalling and disease. Nat Rev Mol Cell Biol 8:pp. 904-916.

Lu PJ, Wulf G, Zhou XZ, Davies P, Lu KP. 1999. The prolyl isomerase Pin1 restores the function of Alzheimer-associated phosphorylated tau protein. Nature 399:pp. 784-788.

Lue LF, Kuo YM, Roher AE, Brachova L, Shen Y, Sue L, Beach T, Kurth JH, Rydel RE, Rogers J. 1999. Soluble amyloid beta peptide concentration as a predictor of synaptic change in Alzheimer's disease. Am J Pathol 155:pp. 853-862.

Luecken LJ, Lemery KS. 2004. Early caregiving and physiological stress responses. Clin Psychol Rev 24:pp. 171-191.

Lv H, Jia L, Jia J. 2008. Promoter polymorphisms which modulate APP expression may increase susceptibility to Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 29:pp. 194-202.

Ma QL, Lim GP, Harris-White ME, Yang F, Ambegaokar SS, Ubeda OJ, Glabe CG, Teter B, Frautschy SA, Cole GM. 2006. Antibodies against beta-amyloid reduce Abeta oligomers, glycogen synthase kinase-3beta activation and tau phosphorylation in vivo and in vitro. J Neurosci Res 83:pp. 374-384.

Machida CM, Rodland KD, Matrisian L, Magun BE, Ciment G. 1989. NGF induction of the gene encoding the protease transin accompanies neuronal differentiation in PC12 cells. Neuron 2:pp. 1587-1596.

Mackay EA, Ehrhard A, Moniatte M, Guenet C, Tardif C, Tarnus C, Sorokine O , Heintzelmann B, Nay C, Remy JM, Higaki J, Van Dorsselaer A, Wagner J, Danzin C, Mamont P. 1997. A possible role for cathepsins D, E, and B in the processing of beta-amyloid precursor protein in Alzheimer's disease. Eur J Biochem 244:pp. 414-425.

Macours N, Poels J, Hens K, Francis C, Huybrechts R. 2004. Structure, evolutionary conservation, and functions of angiotensin- and endothelin-converting enzymes. Int Rev Cytol 239:47-97.:pp. 47-97.

Magdesian MH, Carvalho MM, Mendes FA, Saraiva LM, Juliano MA, Juliano L, Garcia-Abreu J, Ferreira ST. 2008. Amyloid-beta binds to the extracellular cysteine-rich domain of Frizzled and inhibits Wnt/beta-catenin signaling. J Biol Chem 283:pp. 9359-9368.

Maier M, Peng Y, Jiang L, Seabrook TJ, Carroll MC, Lemere CA. 2008. Complement C3 deficiency leads to accelerated amyloid beta plaque deposition and neurodegeneration and modulation of the microglia/macrophage phenotype in amyloid precursor protein transgenic mice. J Neurosci 28:pp. 6333-6341.

Malik B, Currais A, Andres A, Towlson C, Pitsi D, Nunes A, Niblock M, Cooper J, Hortobagyi T, Soriano S. 2008. Loss of neuronal cell cycle control as a mechanism of neurodegeneration in the presenilin-1 Alzheimer's disease brain. Cell Cycle 7:pp. 637-646.

Malik B, Currais A, Soriano S. 2008. Cell cycle-driven neuronal apoptosis specifically linked to amyloid peptide Abeta1-42 exposure is not exacerbated in a mouse model of presenilin-1 familial Alzheimer's disease. J Neurochem 106:pp. 912-916.

Malinin NL, Wright S, Seubert P, Schenk D, Griswold-Prenner I. 2005. Amyloid-beta neurotoxicity is mediated by FISH adapter protein and ADAM12 metalloprotease activity. Proc Natl Acad Sci U S A 102:pp. 3058-3063.

Mallucci L. 1966. Effect of chloroquine on lysosomes and on growth of mouse hepatitis virus (MHV-3). Virology 28:pp. 355-362.

Manczak M, Anekonda TS, Henson E, Park BS, Quinn J, Reddy PH. 2006. Mitochondria are a direct site of A beta accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression. Hum Mol Genet 15:pp. 1437-1449.

Mandel SA, Amit T, Kalfon L, Reznichenko L, Weinreb O, Youdim MB. 2008. Cell signaling pathways and iron chelation in the neurorestorative activity of green tea polyphenols: special reference to epigallocatechin gallate (EGCG). J Alzheimers Dis 15:pp. 211-222.

Mandrekar S, Jiang Q, Lee CY, Koenigsknecht-Talboo J, Holtzman DM, Landreth GE. 2009. Microglia mediate the clearance of soluble Abeta through fluid phase macropinocytosis. J Neurosci 29 :pp. 4252-4262.

Marcello E, Gardoni F, Mauceri D, Romorini S, Jeromin A, Epis R, Borroni B, Cattabeni F, Sala C, Padovani A, Di Luca M. 2007. Synapse-associated protein-97 mediates alpha-secretase ADAM10 trafficking and promotes its activity. J Neurosci 27:pp. 1682-1691.

Marcinkiewicz M, Seidah NG. 2000. Coordinated expression of beta-amyloid precursor protein and the putative beta-secretase BACE and alpha-secretase ADAM10 in mouse and human brain. J Neurochem 75:pp. 2133-2143.

Mark RJ, Blanc EM, Mattson MP. 1996. Amyloid beta-peptide and oxidative cellular injury in Alzheimer's disease. Mol Neurobiol 12:pp. 211-224.

Mark RJ, Pang Z, Geddes JW, Uchida K, Mattson MP. 1997. Amyloid beta-peptide impairs glucose transport in hippocampal and cortical neurons: involvement of membrane lipid peroxidation. J Neurosci 17:pp. 1046-1054.

Marshall AJ, Rattray M, Vaughan PF. 2006. Chronic hypoxia in the human neuroblastoma SH-SY5Y causes reduced expression of the putative alpha-secretases, ADAM10 and TACE, without altering their mRNA levels. Brain Res 1099:pp. 18-24.

Martins IC, Kuperstein I, Wilkinson H, Maes E, Vanbrabant M, Jonckheere W, Van Gelder P, Hartmann D, D'Hooge R, De Strooper B, Schymkowitz J, Rousseau F. 2008. Lipids revert inert Abeta amyloid fibrils to neurotoxic protofibrils that affect learning in mice. EMBO J 27:pp. 224-233.

Masliah E, Terry RD, DeTeresa RM, Hansen LA. 1989. Immunohistochemical quantification of the synapse-related protein synaptophysin in Alzheimer disease. Neurosci Lett 103:pp. 234-239.

Masliah E, Terry R. 1993. The role of synaptic proteins in the pathogenesis of disorders of the central nervous system. Brain Pathol 3:pp. 77-85.

Masliah E, Hansen L, Adame A, Crews L, Bard F, Lee C, Seubert P, Games D, Kirby L, Schenk D. 2005. Abeta vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease. Neurology 64:pp. 129-131.

Massey A, Kiffin R, Cuervo AM. 2004. Pathophysiology of chaperone-mediated autophagy. Int J Biochem Cell Biol 36:pp. 2420-2434.

Massey AC, Zhang C, Cuervo AM. 2006. Chaperone-mediated autophagy in aging and disease. Curr Top Dev Biol 73:205-35.:pp. 205-235.

Mastroeni D, McKee A, Grover A, Rogers J, Coleman PD. 2009. Epigenetic differences in cortical neurons from a pair of monozygotic twins discordant for Alzheimer's disease. PLoS One 4:p. e6617.

Mathis CA, Wang Y, Holt DP, Huang GF, Debnath ML, Klunk WE. 2003. Synthesis and evaluation of 11C-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. J Med Chem %19;46:pp. 2740-2754.

Matias AC, Ramos PC, Dohmen RJ. 2010. Chaperone-assisted assembly of the proteasome core particle. Biochem Soc Trans 38:pp. 29-33.

Mattson MP. 1994. Secreted forms of beta-amyloid precursor protein modulate dendrite outgrowth and calcium responses to glutamate in cultured embryonic hippocampal neurons. J Neurobiol 25:pp. 439-450.

Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, Herukka SK, van der Flier WM, Blankenstein MA, Ewers M, Rich K, Kaiser E, Verbeek M, Tsolaki M, Mulugeta E, Rosen E, Aarsland D, Visser PJ, Schroder J, Marcusson J, de Leon M, Hampel H, Scheltens P, Pirttila T, Wallin A, Jonhagen ME, Minthon L, Winblad B, Blennow K. 2009. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. JAMA 302:pp. 385-393.

McGeer EG, Yasojima K, Schwab C, McGeer PL. 2001. The pentraxins: possible role in Alzheimer's disease and other innate inflammatory diseases. Neurobiol Aging 22:pp. 843-848.

McGeer PL, McGeer EG. 2007. NSAIDs and Alzheimer disease: epidemiological, animal model and clinical studies. Neurobiol Aging 28:pp. 639-647.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 34:pp. 939-944.

McMahon S, Grondin F, McDonald PP, Richard DE, Dubois CM. 2005. Hypoxia-enhanced expression of the proprotein convertase furin is mediated by hypoxia-inducible factor-1: impact on the bioactivation of proproteins. J Biol Chem 280:pp. 6561-6569.

McQuibban GA, Gong JH, Tam EM, McCulloch CA, Clark-Lewis I, Overall CM. 2000. Inflammation dampened by gelatinase A cleavage of monocyte chemoattractant protein-3. Science 289:pp. 1202-1206.

Meda L, Cassatella MA, Szendrei GI, Otvos L, Jr., Baron P, Villalba M, Ferrari D, Rossi F. 1995. Activation of microglial cells by beta-amyloid protein and interferon-gamma. Nature 374:pp. 647-650.

Meilandt WJ, Cisse M, Ho K, Wu T, Esposito LA, Scearce-Levie K, Cheng IH , Yu GQ, Mucke L. 2009. Neprilysin overexpression inhibits plaque formation but fails to reduce pathogenic Abeta oligomers and associated cognitive deficits in human amyloid precursor protein transgenic mice. J Neurosci 29:pp. 1977-1986.

Mignatti P, Rifkin DB. 1996. Plasminogen activators and matrix metalloproteinases in angiogenesis. Enzyme Protein 49:pp. 117-137.

Miguel RF, Pollak A, Lubec G. 2005. Metalloproteinase ADAMTS-1 but not ADAMTS-5 is manifold overexpressed in neurodegenerative disorders as Down syndrome, Alzheimer's and Pick's disease. Brain Res Mol Brain Res 133:pp. 1-5.

Millecamps S, Julien JP. 2008. [Dysfunction of axonal transport in neuropathies and motor neuron diseases]. Med Sci (Paris) 24:pp. 65-71.

Miller JA, Horvath S, Geschwind DH. 2010. Divergence of human and mouse brain transcriptome highlights Alzheimer disease pathways. Proc Natl Acad Sci U S A 107:pp. 12698-12703.

Miners JS, Baig S, Palmer J, Palmer LE, Kehoe PG, Love S. 2008. Abeta-degrading enzymes in Alzheimer's disease. Brain Pathol 18:pp. 240-252.

Minogue AM, Stubbs AK, Frigerio CS, Boland B, Fadeeva JV, Tang J, Selkoe DJ, Walsh DM. 2009. gamma-secretase processing of APLP1 leads to the production of a p3-like peptide that does not aggregate and is not toxic to neurons. Brain Res 1262:89-99. Epub;%2009 Jan 18.:pp. 89-99.

Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, Vogel FS, Hughes JP, van Belle G, Berg L. 1991. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Neurology 41:pp. 479-486.

Mitchell KJ, Pinson KI, Kelly OG, Brennan J, Zupicich J, Scherz P, Leighton PA, Goodrich LV, Lu X, Avery BJ, Tate P, Dill K, Pangilinan E, Wakenight P, Tessier-Lavigne M, Skarnes WC. 2001. Functional analysis of secreted and transmembrane proteins critical to mouse development. Nat Genet 28:pp. 241-249.

Miyata M, Smith JD. 1996. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. Nat Genet 14:pp. 55-61.

Mok W, Chow TW, Zheng L, Mack WJ, Miller C . 2004. Clinicopathological concordance of dementia diagnoses by community versus tertiary care clinicians. Am J Alzheimers Dis Other Demen 19:pp. 161-165.

Monning U, Sandbrink R, Weidemann A, Banati RB, Masters CL, Beyreuther K. 1995. Extracellular matrix influences the biogenesis of amyloid precursor protein in microglial cells. J Biol Chem 270:pp. 7104-7110.

Moreno H, Yu E, Pigino G, Hernandez AI, Kim N, Moreira JE, Sugimori M, Llinas RR. 2009. Synaptic transmission block by presynaptic injection of oligomeric amyloid beta. Proc Natl Acad Sci U S A 106:pp. 5901-5906.

Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, Ugen KE, Dickey C, Hardy J, Duff K, Jantzen P, DiCarlo G, Wilcock D, Connor K, Hatcher J, Hope C, Gordon M, Arendash GW. 2000. A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. Nature 408:pp. 982-985.

Morgan D. 2005. Mechanisms of A beta plaque clearance following passive A beta immunization. Neurodegener Dis 2:pp. 261-266.

Morgan D. 2009. The role of microglia in antibody-mediated clearance of amyloid-beta from the brain. CNS Neurol Disord Drug Targets 8:pp. 7-15.

Mori C, Spooner ET, Wisniewsk KE, Wisniewski TM, Yamaguch H, Saido TC, Tolan DR, Selkoe DJ, Lemere CA. 2002. Intraneuronal Abeta42 accumulation in Down syndrome brain. Amyloid 9:pp. 88-102.

Mori T, Paris D, Town T, Rojiani AM, Sparks DL, Delledonne A, Crawford F, Abdullah LI, Humphrey JA, Dickson DW, Mullan MJ. 2001. Cholesterol accumulates in senile plaques of Alzheimer disease patients and in transgenic APP(SW) mice. J Neuropathol Exp Neurol 60:pp. 778-785.

Morley JE, Farr SA, Banks WA, Johnson SN, Yamada KA, Xu L. 2010. A physiological role for amyloid-beta protein:enhancement of learning and memory. J Alzheimers Dis 19:pp. 441-449.

Morris JC, Storandt M, McKeel DW, Jr., Rubin EH, Price JL, Grant EA, Berg L. 1996. Cerebral

amyloid deposition and diffuse plaques in "normal" aging: Evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease. Neurology 46:pp. 707-719.

Mosch B, Morawski M, Mittag A, Lenz D, Tarnok A, Arendt T. 2007. Aneuploidy and DNA replication in the normal human brain and Alzheimer's disease. J Neurosci 27:pp. 6859-6867.

Moulds JM, Zimmerman PA, Doumbo OK, Kassambara L, Sagara I, Diallo DA, Atkinson JP, Krych-Goldberg M, Hauhart RE, Hourcade DE, McNamara DT, Birmingham DJ, Rowe JA, Moulds JJ, Miller LH. 2001. Molecular identification of Knops blood group polymorphisms found in long homologous region D of complement receptor 1. Blood 97:pp. 2879-2885.

Mucke L, Masliah E, Johnson WB, Ruppe MD, Alford M, Rockenstein EM, Forss-Petter S, Pietropaolo M, Mallory M, Abraham CR. 1994. Synaptotrophic effects of human amyloid beta protein precursors in the cortex of transgenic mice. Brain Res 666:pp. 151-167.

Mucke L, Abraham CR, Masliah E. 1996. Neurotrophic and neuroprotective effects of hAPP in transgenic mice. Ann N Y Acad Sci 777:82-8.:pp. 82-88.

Mucke L, Masliah E, Yu GQ, Mallory M, Rockenstein EM, Tatsuno G, Hu K, Kholodenko D, Johnson-Wood K, McConlogue L. 2000. High-level neuronal expression of abeta 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation. J Neurosci 20:pp. 4050-4058.

Mucke L. 2009. Neuroscience: Alzheimer's disease. Nature 461:pp. 895-897.

Mudher A, Lovestone S. 2002. Alzheimer's disease-do tauists and baptists finally shake hands? Trends Neurosci 25:pp. 22-26.

Mueller-Steiner S, Zhou Y, Arai H, Roberson ED, Sun B, Chen J, Wang X, Yu G, Esposito L, Mucke L, Gan L. 2006. Antiamyloidogenic and neuroprotective functions of cathepsin B: implications for Alzheimer's disease. Neuron 51:pp. 703-714.

Muller T, Meyer HE, Egensperger R, Marcus K. 2008. The amyloid precursor protein intracellular domain (AICD) as modulator of gene expression, apoptosis, and cytoskeletal dynamics-relevance for Alzheimer's disease. Prog Neurobiol 85:pp. 393-406.

Murphy A, Won S, Rogers A, Chu JH, Raby BA , Lange C. 2010. On the genome-wide analysis of copy number variants in family-based designs: methods for combining family-based and population-based information for testing dichotomous or quantitative traits, or completely ascertained samples. Genet Epidemiol 34:pp. 582-590.

Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G, Tsukada S, Schroeder BE, Shaked GM, Wang L, Blesch A, Kim A, Conner JM, Rockenstein E, Chao MV, Koo EH, Geschwind D, Masliah E, Chiba AA, Tuszynski MH. 2009. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. Nat Med 15:pp. 331-337.

Nagele RG, D'Andrea MR, Anderson WJ, Wang HY. 2002. Intracellular accumulation of beta-amyloid(1-42) in neurons is facilitated by the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease. Neuroscience 110:pp. 199-211.

Nagele RG, Wegiel J, Venkataraman V, Imaki H, Wang KC, Wegiel J. 2004. Contribution of glial cells to the development of amyloid plaques in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 25:pp. 663-674.

Najlerahim A, Bowen DM. 1988. Regional weight loss of the cerebral cortex and some subcortical nuclei in senile dementia of the Alzheimer type. Acta Neuropathol 75:pp. 509-512.

Namba Y, Tomonaga M, Kawasaki H, Otomo E, Ikeda K. 1991. Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. Brain Res 541:pp. 163-166.

Naslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL, Davies P, Greengard P, Buxbaum JD. 2000. Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. JAMA 283:pp. 1571-1577.

Nathan BP, Bellosta S, Sanan DA, Weisgraber KH, Mahley RW, Pitas RE. 1994. Differential effects of apolipoproteins E3 and E4 on neuronal growth in vitro. Science 264:pp. 850-852.

Naus S, Richter M, Wildeboer D, Moss M, Schachner M, Bartsch JW. 2004. Ectodomain shedding of the neural recognition molecule CHL1 by the metalloprotease-disintegrin ADAM8 promotes neurite outgrowth and suppresses neuronal cell death. J Biol Chem 279:pp. 16083-16090.

Nelson PT, Braak H, Markesbery WR. 2009. Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship. J Neuropathol Exp Neurol 68:pp. 1-14.

Newton JR, Parkinson D, Clench MR. 2006. Strategies for examination of Alzheimer's disease amyloid precursor protein isoforms. Anal Bioanal Chem 385:pp. 692-699.

Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO. 2003. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. Nat Med 9:pp. 448-452.

Nikolaev A, McLaughlin T, O'Leary DD, Tessier-Lavigne M. 2009. APP binds DR6 to trigger axon pruning and neuron death via distinct caspases. Nature %19;457:pp. 981-989.

Nimmrich V, Ebert U. 2009. Is Alzheimer's disease a result of presynaptic failure? Synaptic dysfunctions induced by oligomeric beta-amyloid. Rev Neurosci 20:pp. 1-12.

Ning M, Yang Y, Zhang Z, Chen Z, Zhao T, Zhang D, Zhou D, Xu J, Liu Z, Wang Y, Liu Y, Zhao X, Li W, Li S, He L. 2010. Amyloid-beta-Related Genes SORL1 and ACE are Genetically Associated With Risk for Late-onset Alzheimer Disease in the Chinese Population. Alzheimer Dis Assoc Disord.

Nitsch RM. 1996. From acetylcholine to amyloid: neurotransmitters and the pathology of Alzheimer's disease. Neurodegeneration 5:pp. 477-482.

Nitsch RM, Deng M, Tennis M, Schoenfeld D, Growdon JH. 2000. The selective muscarinic M1 agonist AF102B decreases levels of total Abeta in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. Ann Neurol 48 :pp. 913-918.

Nixon RA, Cataldo AM, Mathews PM. 2000. The endosomal-lysosomal system of neurons in Alzheimer's disease pathogenesis: a review. Neurochem Res 25:pp. 1161-1172.

Nixon RA, Wegiel J, Kumar A, Yu WH, Peterhoff C, Cataldo A, Cuervo AM. 2005. Extensive involvement of autophagy in Alzheimer disease: an immuno-electron microscopy study. J Neuropathol Exp Neurol 64:pp. 113-122.

Nixon RA. 2007. Autophagy, amyloidogenesis and Alzheimer disease. J Cell Sci 120:pp. 4081-4091.

Nizami S, Lee VW, Davies J, Long P, Jovanovic JN, Sihra TS. 2010. Presynaptic roles of intracellular Ca(2+) stores in signalling and exocytosis. Biochem Soc Trans 38:pp. 529-535.

NORTON HW, NEEL JV. 1965. HARDY-WEINBERG EQUILIBRIUM AND PRIMITIVE POPULATIONS. Am J Hum Genet 17:91-2.:pp. 91-92.

Novak U. 2004. ADAM proteins in the brain. J Clin Neurosci 11:pp. 227-235.

Nowotny P, Simcock X, Bertelsen S, Hinrichs AL, Kauwe JS, Mayo K, Smemo S, Morris JC, Goate A. 2007. Association studies testing for risk for late-onset Alzheimer's disease with common variants in the beta-amyloid precursor protein (APP). Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 144B:pp. 469-474.

Nunan J, Small DH. 2000. Regulation of APP cleavage by alpha-, beta- and gamma-secretases. FEBS Lett 483:pp. 6-10.

Nuutinen T, Suuronen T, Kauppinen A, Salminen A. 2009. Clusterin: a forgotten player in Alzheimer's disease. Brain Res Rev 61:pp. 89-104.

Nuydens R, De Jong M, Nuyens R, Cornelissen F, Geerts H. 1995. Neuronal kinase stimulation leads to aberrant tau phosphorylation and neurotoxicity. Neurobiol Aging 16:pp. 465-475.

Nygaard HB, Strittmatter SM. 2009. Cellular prion protein mediates the toxicity of beta-amyloid oligomers: implications for Alzheimer disease. Arch Neurol 66:pp. 1325-1328.

Obregon DF, Rezai-Zadeh K, Bai Y, Sun N, Hou H, Ehrhart J, Zeng J, Mori T, Arendash GW, Shytle D, Town T, Tan J. 2006. ADAM10 activation is required for green tea (-)-epigallocatechin-3-gallate-induced alpha-secretase cleavage of amyloid precursor protein. J Biol Chem 281:pp. 16419-16427.

Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, Murphy MP, Golde TE, Kayed R, Metherate R, Mattson MP, Akbari Y, LaFerla FM. 2003. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction. Neuron 39:pp. 409-421.

Oddo S, Billings L, Kesslak JP, Cribbs DH, LaFerla FM. 2004. Abeta immunotherapy leads to clearance of early, but not late, hyperphosphorylated tau aggregates via the proteasome. Neuron 43:pp. 321-332.

Oddo S, Caccamo A, Smith IF, Green KN, LaFerla FM. 2006. A dynamic relationship between

intracellular and extracellular pools of Abeta. Am J Pathol 168:pp. 184-194.

Okonkwo OC, Alosco ML, Griffith HR, Mielke MM, Shaw LM, Trojanowski JQ, Tremont G. 2010. Cerebrospinal fluid abnormalities and rate of decline in everyday function across the dementia spectrum: normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer disease. Arch Neurol 67:pp. 688-696.

Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kirby LC, Jouanny P, Dubois B, Eisner L, Flitman S, Michel BF, Boada M, Frank A, Hock C. 2003. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. Neurology 61:pp. 46-54.

Orlowski RZ. 1999. The role of the ubiquitin-proteasome pathway in apoptosis. Cell Death Differ 6:pp. 303-313.

Orth P, Reichert P, Wang W, Prosise WW, Yarosh-Tomaine T, Hammond G, Ingram RN, Xiao L, Mirza UA, Zou J, Strickland C, Taremi SS, Le HV, Madison V. 2004. Crystal structure of the catalytic domain of human ADAM33. J Mol Biol 335:pp. 129-137.

Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE, Hofman A. 1995. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. BMJ 310:pp. 970-973.

Ott A, Stolk RP, Hofman A, van Harskamp F, Grobbee DE, Breteler MM. 1996. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. Diabetologia 39:pp. 1392-1397.

Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. 1997. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. Stroke 28:pp. 316-321.

Ott A, Slooter AJ, Hofman A, van Harskamp F, Witteman JC, Van Broeckhoven C, van Duijn CM, Breteler MM. 1998. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. Lancet %20;351:pp. 1840-1843.

Ozkaynak E, Abello G, Jaegle M, van Berge L, Hamer D, Kegel L, Driegen S, Sagane K, Bermingham JR, Jr., Meijer D. 2010. Adam22 is a major neuronal receptor for Lgi4-mediated Schwann cell signaling. J Neurosci 30:pp. 3857-3864.

Palop JJ, Chin J, Roberson ED, Wang J, Thwin MT, Bien-Ly N, Yoo J, Ho KO, Yu GQ, Kreitzer A, Finkbeiner S, Noebels JL, Mucke L. 2007. Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. Neuron 55:pp. 697-711.

Palop JJ, Mucke L. 2009. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. Arch Neurol 66:pp. 435-440.

Pappolla MA, Omar RA, Vinters HV. 1991. Image analysis microspectroscopy shows that neurons participate in the genesis of a subset of early primitive (diffuse) senile plaques. Am J Pathol 139:pp. 599-607.

Pardossi-Piquard R, Petit A, Kawarai T, Sunyach C, Alves dC, Vincent B, Ring S, D'Adamio L, Shen J, Muller U, St George HP, Checler F. 2005. Presenilin-dependent transcriptional control of the Abeta-degrading enzyme neprilysin by intracellular domains of betaAPP and APLP. Neuron %19;46:pp. 541-554.

Paris D, Quadros A, Humphrey J, Patel N, Crescentini R, Crawford F, Mullan M. 2004. Nilvadipine antagonizes both Abeta vasoactivity in isolated arteries, and the reduced cerebral blood flow in APPsw transgenic mice. Brain Res 999:pp. 53-61.

Parks WC, Wilson CL, Lopez-Boado YS. 2004. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. Nat Rev Immunol 4:pp. 617-629.

Patel N, Adewoyin T, Chong NV. 2008. Age-related macular degeneration: a perspective on genetic studies. Eye (Lond) 22:pp. 768-776.

Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, Samsa GP, Rutschmann OT. 2004. Alzheimer disease: operating characteristics of PET--a meta-analysis. Radiology 231:pp. 73-80.

Paudel HK, Lew J, Ali Z, Wang JH. 1993. Brain proline-directed protein kinase phosphorylates tau on sites that are abnormally phosphorylated in tau associated with Alzheimer's paired helical filaments. J Biol Chem 268:pp. 23512-23518.

Pearson JV, Huentelman MJ, Halperin RF, Tembe WD, Melquist S, Homer N, Brun M, Szelinger S, Coon KD, Zismann VL, Webster JA, Beach T, Sando SB, Aasly JO, Heun R, Jessen F, Kolsch H, Tsolaki M, Daniilidou M, Reiman EM, Papassotiropoulos A, Hutton ML, Stephan DA, Craig DW. 2007. Identification of the genetic basis

for complex disorders by use of pooling-based genomewide single-nucleotide-polymorphism association studies. Am J Hum Genet 80:pp. 126-139.

Pedersen NL. 2010. Reaching the limits of genome-wide significance in Alzheimer disease: back to the environment. JAMA 303:pp. 1864-1865.

Pedrini S, Carter TL, Prendergast G, Petanceska S, Ehrlich ME, Gandy S. 2005. Modulation of statin-activated shedding of Alzheimer APP ectodomain by ROCK. PLoS Med 2:p. e18.

Peiretti F, Canault M, Morange P, Alessi MC, Nalbone G. 2009. [The two sides of ADAM17 in inflammation: implications in atherosclerosis and obesity]. Med Sci (Paris) 25:pp. 45-50.

Peress N, Perillo E, Zucker S. 1995. Localization of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases in Alzheimer's disease and normal brain. J Neuropathol Exp Neurol 54:pp. 16-22.

Perez M, Rojo AI, Wandosell F, Diaz-Nido J, Avila J. 2003. Prion peptide induces neuronal cell death through a pathway involving glycogen synthase kinase 3. Biochem J 372:pp. 129-136.

Pericak-Vance MA, Bebout JL, Gaskell PC, Jr., Yamaoka LH, Hung WY, Alberts MJ, Walker AP, Bartlett RJ, Haynes CA, Welsh KA, . 1991. Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. Am J Hum Genet 48:pp. 1034-1050.

Perl DP. 2010. Neuropathology of Alzheimer's disease. Mt Sinai J Med 77:pp. 32-42.

Perry RJ, Watson P, Hodges JR. 2000. The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. Neuropsychologia 38:pp. 252-271.

Peters R. 2009. The prevention of dementia. Int J Geriatr Psychiatry 24:pp. 452-458.

Petit-Paitel A. 2010. [GSK-3beta: a central kinase for neurodegenerative diseases?]. Med Sci (Paris) 26:pp. 516-521.

Petit A, Bihel F, Alves dC, Pourquie O, Checler F, Kraus JL. 2001. New protease inhibitors prevent gamma-secretase-mediated production of Abeta40/42 without affecting Notch cleavage. Nat Cell Biol 3:pp. 507-511.

Petrushina I, Ghochikyan A, Mktrichyan M, Mamikonyan G, Movsesyan N, Davtyan H, Patel A, Head E, Cribbs DH, Agadjanyan MG. 2007. Alzheimer's disease peptide epitope vaccine reduces insoluble but not soluble/oligomeric Abeta species in amyloid precursor protein transgenic mice. J Neurosci 27:pp. 12721-12731.

Pfeffer RI, Afifi AA, Chance JM. 1987. Prevalence of Alzheimer's disease in a retirement community. Am J Epidemiol 125:pp. 420-436.

Pike KE, Savage G, Villemagne VL, Ng S, Moss SA, Maruff P, Mathis CA, Klunk WE, Masters CL, Rowe CC. 2007. Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. Brain 130:pp. 2837-2844.

Pisalyaput K, Tenner AJ. 2008. Complement component C1q inhibits beta-amyloid- and serum amyloid P-induced neurotoxicity via caspase- and calpain-independent mechanisms. J Neurochem 104:pp. 696-707.

Pittman RN. 1985. Release of plasminogen activator and a calcium-dependent metalloprotease from cultured sympathetic and sensory neurons. Dev Biol 110:pp. 91-101.

Plant LD, Boyle JP, Smith IF, Peers C, Pearson HA. 2003. The production of amyloid beta peptide is a critical requirement for the viability of central neurons. J Neurosci 23:pp. 5531-5535.

Pollanen MS, Markiewicz P, Bergeron C, Goh MC. 1994. Twisted ribbon structure of paired helical filaments revealed by atomic force microscopy. Am J Pathol 144:pp. 869-873.

Portelius E, Zhang B, Gustavsson MK, Brinkmalm G, Westman-Brinkmalm A, Zetterberg H, Lee VM, Trojanowski JQ, Blennow K. 2009. Effects of gamma-secretase inhibition on the amyloid beta isoform pattern in a mouse model of Alzheimer's disease. Neurodegener Dis 6:pp. 258-262.

Portelius E, Brinkmalm G, Tran AJ, Zetterberg H, Westman-Brinkmalm A, Blennow K. 2009. Identification of novel APP/Abeta isoforms in human cerebrospinal fluid. Neurodegener Dis 6:pp. 87-94.

Porter S, Clark IM, Kevorkian L, Edwards DR. 2005. The ADAMTS metalloproteinases. Biochem J 386:pp. 15-27.

Power C, Henry S, Del Bigio MR, Larsen PH, Corbett D, Imai Y, Yong VW, Peeling J. 2003. Intracerebral hemorrhage induces macrophage activation and matrix metalloproteinases. Ann Neurol 53:pp. 731-742.

Price AL, Patterson NJ, Plenge RM, Weinblatt ME, Shadick NA, Reich D. 2006. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. Nat Genet 38:pp. 904-909.

Priller C, Bauer T, Mitteregger G, Krebs B, Kretzschmar HA, Herms J. 2006. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. J Neurosci 26:pp. 7212-7221.

Primakoff P, Myles DG. 2000. The ADAM gene family: surface proteins with adhesion and protease activity. Trends Genet 16 :pp. 83-87.

Puglielli L, Tanzi RE, Kovacs DM. 2003. Alzheimer's disease: the cholesterol connection. Nat Neurosci 6:pp. 345-351.

Puxeddu I, Pang YY, Harvey A, Haitchi HM, Nicholas B, Yoshisue H, Ribatti D, Clough G, Powell RM, Murphy G, Hanley NA, Wilson DI, Howarth PH, Holgate ST, Davies DE. 2008. The soluble form of a disintegrin and metalloprotease 33 promotes angiogenesis: implications for airway remodeling in asthma. J Allergy Clin Immunol 121:pp. 1400-6, 1406.

Puyal J, Ginet V, Vaslin A, Truttmann AC, Clarke PG. 2009. [The two faces of autophagy in the nervous system]. Med Sci (Paris) 25:pp. 383-390.

Puzzo D, Privitera L, Leznik E, Fa M, Staniszewski A, Palmeri A, Arancio O . 2008. Picomolar amyloid-beta positively modulates synaptic plasticity and memory in hippocampus. J Neurosci 28:pp. 14537-14545.

Qin W, Ho L, Wang J, Peskind E, Pasinetti GM. 2009. S100A7, a novel Alzheimer's disease biomarker with non-amyloidogenic alpha-secretase activity acts via selective promotion of ADAM-10. PLoS One 4:p. e4183.

Querfurth HW, Jiang J, Geiger JD, Selkoe DJ. 1997. Caffeine stimulates amyloid beta-peptide release from beta-amyloid precursor protein-transfected HEK293 cells. J Neurochem 69:pp. 1580-1591.

Querfurth HW, LaFerla FM. 2010. Alzheimer's disease. N Engl J Med 362:pp. 329-344.

Quitschke WW, Goldgaber D. 1992. The amyloid beta-protein precursor promoter. A region essential for transcriptional activity contains a nuclear factor binding domain. J Biol Chem 267:pp. 17362-17368.

Rabinovici GD, Jagust WJ. 2009. Amyloid imaging in aging and dementia: testing the amyloid hypothesis in vivo. Behav Neurol 21:pp. 117-128.

Rabut G, Peter M. 2008. Function and regulation of protein neddylation. 'Protein modifications: beyond the usual suspects' review series. EMBO Rep 9:pp. 969-976.

Raghavan R, Khin-Nu C, Brown A, Irving D, Ince PG, Day K, Tyrer SP, Perry RH. 1993. Detection of Lewy bodies in Trisomy 21 (Down's syndrome). Can J Neurol Sci 20:pp. 48-51.

Raman B, Ban T, Yamaguchi K, Sakai M, Kawai T, Naiki H, Goto Y. 2005. Metal ion-dependent effects of clioquinol on the fibril growth of an amyloid {beta} peptide. J Biol Chem 280:pp. 16157-16162.

Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF. 2003. [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. Rev Neurol (Paris) 159:pp. 405-411.

Rapoport SI. 1990. Integrated phylogeny of the primate brain, with special reference to humans and their diseases. Brain Res Brain Res Rev 15:pp. 267-294.

Raux G, Guyant-Marechal L, Martin C, Bou J, Penet C, Brice A, Hannequin D, Frebourg T, Campion D. 2005. Molecular diagnosis of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease: an update. J Med Genet 42:pp. 793-795.

Ray S, Britschgi M, Herbert C, Takeda-Uchimura Y, Boxer A, Blennow K, Friedman LF, Galasko DR, Jutel M, Karydas A, Kaye JA, Leszek J, Miller BL, Minthon L, Quinn JF, Rabinovici GD, Robinson WH, Sabbagh MN, So YT, Sparks DL, Tabaton M, Tinklenberg J, Yesavage JA, Tibshirani R, Wyss-Coray T. 2007. Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. Nat Med 13:pp. 1359-1362.

Rebeck GW, Perls TT, West HL, Sodhi P, Lipsitz LA, Hyman BT. 1994. Reduced apolipoprotein epsilon 4 allele frequency in the oldest old Alzheimer's patients and cognitively normal individuals. Neurology 44:pp. 1513-1516.

Rechards M, Xia W, Oorschot VM, Selkoe DJ, Klumperman J. 2003. Presenilin-1 exists in both pre- and post-Golgi compartments and recycles via COPI-coated membranes. Traffic 4:pp. 553-565.

Rechards M, Xia W, Oorschot V, van Dijk S, Annaert W, Selkoe DJ, Klumperman J. 2006. Presenilin-1-mediated retention of APP derivatives in early biosynthetic compartments. Traffic 7:pp. 354-364.

Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, Fiegler H, Shapero MH, Carson AR, Chen W, Cho EK, Dallaire S, Freeman JL, Gonzalez JR, Gratacos M, Huang J, Kalaitzopoulos D, Komura D, MacDonald JR, Marshall CR, Mei R, Montgomery L, Nishimura K, Okamura K, Shen F, Somerville MJ, Tchinda J, Valsesia A, Woodwark C, Yang F, Zhang J, Zerjal T, Zhang J, Armengol L, Conrad DF, Estivill X, Tyler-Smith C, Carter NP, Aburatani H, Lee C, Jones KW, Scherer SW, Hurles ME . 2006. Global variation in copy number in the human genome. Nature 444:pp. 444-454.

Refolo LM, Wittenberg IS, Friedrich VL, Jr., Robakis NK. 1991. The Alzheimer amyloid precursor is associated with the detergent-insoluble cytoskeleton. J Neurosci 11:pp. 3888-3897.

Reger MA, Watson GS, Green PS, Baker LD, Cholerton B, Fishel MA, Plymate SR, Cherrier MM, Schellenberg GD, Frey WH, Craft S. 2008. Intranasal insulin administration dose-dependently modulates verbal memory and plasma amyloid-beta in memory-impaired older adults. J Alzheimers Dis 13:pp. 323-331.

Reger MA, Watson GS, Green PS, Wilkinson CW, Baker LD, Cholerton B, Fishel MA, Plymate SR, Breitner JC, DeGroodt W, Mehta P, Craft S. 2008. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. Neurology 70:pp. 440-448.

Reichwald J, Danner S, Wiederhold KH, Staufenbiel M. 2009. Expression of complement system components during aging and amyloid deposition in APP transgenic mice. J Neuroinflammation 6:35.:p. 35.

Reiman EM, Webster JA, Myers AJ, Hardy J, Dunckley T, Zismann VL, Joshipura KD, Pearson JV, Hu-Lince D, Huentelman MJ, Craig DW, Coon KD, Liang WS, Herbert RH, Beach T, Rohrer KC, Zhao AS, Leung D, Bryden L, Marlowe L, Kaleem M, Mastroeni D, Grover A, Heward CB, Ravid R, Rogers J, Hutton ML, Melquist S, Petersen RC, Alexander GE, Caselli RJ, Kukull W, Papassotiropoulos A, Stephan DA. 2007. GAB2 alleles modify Alzheimer's risk in APOE epsilon4 carriers. Neuron 54:pp. 713-720.

Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. 1982. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psychiatry 139:pp. 1136-1139.

Reiss K, Maretzky T, Ludwig A, Tousseyn T, De Strooper B, Hartmann D, Saftig P. 2005. ADAM10 cleavage of N-cadherin and regulation of cell-cell adhesion and beta-catenin nuclear signalling. EMBO J 24:pp. 742-752.

Resnick SM, Sojkova J, Zhou Y, An Y, Ye W, Holt DP, Dannals RF, Mathis CA, Klunk WE, Ferrucci L, Kraut MA, Wong DF. 2010. Longitudinal cognitive decline is associated with fibrillar amyloid-beta measured by [11C]PiB. Neurology 74:pp. 807-815.

Revesz T, Holton JL, Lashley T, Plant G, Rostagno A, Ghiso J, Frangione B. 2002. Sporadic and familial cerebral amyloid angiopathies. Brain Pathol 12:pp. 343-357.

Rezai-Zadeh K, Shytle D, Sun N, Mori T, Hou H, Jeanniton D, Ehrhart J, Townsend K, Zeng J, Morgan D, Hardy J, Town T, Tan J. 2005. Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) modulates amyloid precursor protein cleavage and reduces cerebral amyloidosis in Alzheimer transgenic mice. J Neurosci 25:pp. 8807-8814.

Rhodin JA, Thomas TN, Clark L, Garces A, Bryant M. 2003. In vivo cerebrovascular actions of amyloid beta-peptides and the protective effect of conjugated estrogens. J Alzheimers Dis 5:pp. 275-286.

Riddell DR, Christie G, Hussain I, Dingwall C. 2001. Compartmentalization of beta-secretase (Asp2) into low-buoyant density, noncaveolar lipid rafts. Curr Biol 11:pp. 1288-1293.

Riddell DR, Zhou H, Atchison K, Warwick HK, Atkinson PJ, Jefferson J, Xu L , Aschmies S, Kirksey Y, Hu Y, Wagner E, Parratt A, Xu J, Li Z, Zaleska MM, Jacobsen JS, Pangalos MN, Reinhart PH. 2008. Impact of apolipoprotein E (ApoE) polymorphism on brain ApoE levels. J Neurosci 28:pp. 11445-11453.

Risner ME, Saunders AM, Altman JF, Ormandy GC, Craft S, Foley IM, Zvartau-Hind ME, Hosford DA, Roses AD . 2006. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Pharmacogenomics J 6:pp. 246-254.

Rivera S, Tremblay E, Timsit S, Canals O, Ben Ari Y, Khrestchatisky M. 1997. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) is differentially induced in neurons and astrocytes after seizures:

evidence for developmental, immediate early gene, and lesion response. J Neurosci 17:pp. 4223-4235.

Rivera S, Ogier C, Jourquin J, Timsit S, Szklarczyk AW, Miller K, Gearing AJ, Kaczmarek L, Khrestchatisky M. 2002. Gelatinase B and TIMP-1 are regulated in a cell- and time-dependent manner in association with neuronal death and glial reactivity after global forebrain ischemia. Eur J Neurosci 15:pp. 19-32.

Rivera S, Jourquin J, Ogier C, Bernard A, Charton G, Tremblay E, Khrestchatisky M. 2004. [The MMP/TIMP system in the nervous system]. Med Sci (Paris) 20:pp. 55-60.

Roberson ED, Scearce-Levie K, Palop JJ, Yan F, Cheng IH, Wu T, Gerstein H , Yu GQ, Mucke L. 2007. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. Science 316:pp. 750-754.

Rockwell P, Yuan H, Magnusson R, Figueiredo-Pereira ME. 2000. Proteasome inhibition in neuronal cells induces a proinflammatory response manifested by upregulation of cyclooxygenase-2, its accumulation as ubiquitin conjugates, and production of the prostaglandin PGE(2). Arch Biochem Biophys 374:pp. 325-333.

Rodriguez G, De Leo C, Girtler N, Vitali P, Grossi E, Nobili F. 2003. Psychological and social aspects in management of Alzheimer's patients: an inquiry among caregivers. Neurol Sci 24:pp. 329-335.

Rodriguez JJ, Olabarria M, Chvatal A, Verkhratsky A. 2009. Astroglia in dementia and Alzheimer's disease. Cell Death Differ 16:pp. 378-385.

Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, Gu Y, Kawarai T , Zou F, Katayama T, Baldwin CT, Cheng R, Hasegawa H, Chen F, Shibata N, Lunetta KL, Pardossi-Piquard R, Bohm C, Wakutani Y, Cupples LA, Cuenco KT, Green RC, Pinessi L, Rainero I, Sorbi S, Bruni A, Duara R, Friedland RP, Inzelberg R, Hampe W, Bujo H, Song YQ, Andersen OM, Willnow TE, Graff-Radford N, Petersen RC, Dickson D, Der SD, Fraser PE, Schmitt-Ulms G, Younkin S, Mayeux R, Farrer LA, George-Hyslop P. 2007. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. Nat Genet 39:pp. 168-177.

Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, Gu Y, Kawarai T , Zou F, Katayama T, Baldwin CT, Cheng R, Hasegawa H, Chen F, Shibata N, Lunetta KL, Pardossi-Piquard R, Bohm C, Wakutani Y, Cupples LA, Cuenco KT, Green RC, Pinessi L, Rainero I, Sorbi S, Bruni A, Duara R, Friedland RP, Inzelberg R, Hampe W, Bujo H, Song YQ, Andersen OM, Willnow TE, Graff-Radford N, Petersen RC, Dickson D, Der SD, Fraser PE, Schmitt-Ulms G, Younkin S, Mayeux R, Farrer LA, George-Hyslop P. 2007. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. Nat Genet 39:pp. 168-177.

Rogers J, Cooper NR, Webster S, Schultz J, McGeer PL, Styren SD, Civin WH, Brachova L, Bradt B, Ward P, . 1992. Complement activation by beta-amyloid in Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A 89:pp. 10016-10020.

Rogers J, Li R, Mastroeni D, Grover A, Leonard B, Ahern G, Cao P, Kolody H, Vedders L, Kolb WP, Sabbagh M. 2006. Peripheral clearance of amyloid beta peptide by complement C3-dependent adherence to erythrocytes. Neurobiol Aging 27:pp. 1733-1739.

Rohn TT, Vyas V, Hernandez-Estrada T, Nichol KE, Christie LA, Head E. 2008. Lack of pathology in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease after overexpression of the anti-apoptotic protein Bcl-2. J Neurosci %19;28:pp. 3051-3059.

Ronnemaa E, Zethelius B, Sundelof J, Sundstrom J, Degerman-Gunnarsson M, Lannfelt L, Berne C, Kilander L. 2009. Glucose metabolism and the risk of Alzheimer's disease and dementia: a population-based 12 year follow-up study in 71-year-old men. Diabetologia 52:pp. 1504-1510.

Rooke J, Pan D, Xu T, Rubin GM. 1996. KUZ, a conserved metalloprotease-disintegrin protein with two roles in Drosophila neurogenesis. Science 273:pp. 1227-1231.

Rose JB, Crews L, Rockenstein E, Adame A, Mante M, Hersh LB, Gage FH, Spencer B, Potkar R, Marr RA, Masliah E. 2009. Neuropeptide Y fragments derived from neprilysin processing are neuroprotective in a transgenic model of Alzheimer's disease. J Neurosci 29:pp. 1115-1125.

Roselli F, Tirard M, Lu J, Hutzler P, Lamberti P, Livrea P, Morabito M, Almeida OF. 2005. Soluble beta-amyloid1-40 induces NMDA-dependent degradation of postsynaptic density-95 at glutamatergic synapses. J Neurosci 25:pp. 11061-11070.

Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. 1984. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 141 :pp. 1356-1364.

Rosenberg GA, Cunningham LA, Wallace J, Alexander S, Estrada EY, Grossetete M, Razhagi A, Miller K, Gearing A. 2001. Immunohistochemistry of matrix

metalloproteinases in reperfusion injury to rat brain: activation of MMP-9 linked to stromelysin-1 and microglia in cell cultures. Brain Res 893:pp. 104-112.

Rosenberg GA. 2002. Matrix metalloproteinases in neuroinflammation. Glia 39:pp. 279-291.

Rosenberg GA. 2009. Matrix metalloproteinases and their multiple roles in neurodegenerative diseases. Lancet Neurol 8:pp. 205-216.

Roses AD, Saunders AM. 2006. Perspective on a pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2:pp. 59-70.

Roth M, Tomlinson BE, Blessed G. 1966. Correlation between scores for dementia and counts of 'senile plaques' in cerebral grey matter of elderly subjects. Nature 209:pp. 109-110.

Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerriere A, Vital A, Dumanchin C, Feuillette S, Brice A, Vercelletto M, Dubas F, Frebourg T, Campion D. 2006. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. Nat Genet 38:pp. 24-26.

Rowan MJ, Klyubin I, Wang Q, Anwyl R. 2005. Synaptic plasticity disruption by amyloid beta protein: modulation by potential Alzheimer's disease modifying therapies. Biochem Soc Trans 33:pp. 563-567.

Rowe CC, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, Pike K, Savage G, Cowie TF, Dickinson KL, Maruff P, Darby D, Smith C, Woodward M, Merory J, Tochon-Danguy H, O'Keefe G, Klunk WE, Mathis CA, Price JC, Masters CL, Villemagne VL. 2007. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. Neurology 68:pp. 1718-1725.

Ruben GC, Novak M, Edwards PC, Iqbal K. 1995. Alzheimer paired helical filaments, untreated and pronase digested, studied by vertical platinum-carbon replication and high resolution transmission electron microscopy. Brain Res 675:pp. 1-12.

Rubinsztein DC, DiFiglia M, Heintz N, Nixon RA, Qin ZH, Ravikumar B, Stefanis L, Tolkovsky A. 2005. Autophagy and its possible roles in nervous system diseases, damage and repair. Autophagy 1:pp. 11-22.

Ryan KA, Pimplikar SW. 2005. Activation of GSK-3 and phosphorylation of CRMP2 in transgenic mice expressing APP intracellular domain. J Cell Biol 171:pp. 327-335.

Ryu JK, Cho T, Choi HB, Wang YT, McLarnon JG. 2009. Microglial VEGF receptor response is an integral chemotactic component in Alzheimer's disease pathology. J Neurosci 29:pp. 3-13.

Sabia S, Nabi H, Kivimaki M, Shipley MJ, Marmot MG, Singh-Manoux A. 2009. Health behaviors from early to late midlife as predictors of cognitive function: The Whitehall II study. Am J Epidemiol 170:pp. 428-437.

Sabia S, Ankri J, Singh-Manoux A. 2010. [Life-course approach to cognitive ageing.]. Med Sci (Paris) 26:pp. 319-324.

Sagane K, Yamazaki K, Mizui Y, Tanaka I. 1999. Cloning and chromosomal mapping of mouse ADAM11, ADAM22 and ADAM23. Gene 236:pp. 79-86.

Sagane K, Hayakawa K, Kai J, Hirohashi T, Takahashi E, Miyamoto N, Ino M, Oki T, Yamazaki K, Nagasu T. 2005. Ataxia and peripheral nerve hypomyelination in ADAM22-deficient mice. BMC Neurosci 6:33.:p. 33.

Salama-Cohen P, Arevalo MA, Meier J, Grantyn R, Rodriguez-Tebar A. 2005. NGF controls dendrite development in hippocampal neurons by binding to p75NTR and modulating the cellular targets of Notch. Mol Biol Cell 16:pp. 339-347.

Salehi A, Bakker JM, Mulder M, Swaab DF. 1998. Limited effect of neuritic plaques on neuronal density in the hippocampal CA1 area of Alzheimer patients. Alzheimer Dis Assoc Disord 12:pp. 77-82.

Sanchez-Mejia RO, Newman JW, Toh S, Yu GQ, Zhou Y, Halabisky B, Cisse M, Scearce-Levie K, Cheng IH, Gan L, Palop JJ, Bonventre JV, Mucke L. 2008. Phospholipase A2 reduction ameliorates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. Nat Neurosci 11:pp. 1311-1318.

Sannerud R, Annaert W. 2009. Trafficking, a key player in regulated intramembrane proteolysis. Semin Cell Dev Biol 20:pp. 183-190.

Santacruz K, Lewis J, Spires T, Paulson J, Kotilinek L, Ingelsson M, Guimaraes A, DeTure M, Ramsden M, McGowan E, Forster C, Yue M, Orne J, Janus C, Mariash A, Kuskowski M, Hyman B, Hutton M, Ashe KH. 2005. Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. Science 309:pp. 476-481.

Sato M, Ikeda K, Haga S, Allsop D, Ishii T . 1991. A monoclonal antibody to common acute lymphoblastic leukemia antigen (neutral endopeptidase) immunostains senile plaques in the

brains of patients with Alzheimer's disease. Neurosci Lett 121:pp. 271-273.

Schellenberg GD, Deeb SS, Boehnke M, Bryant EM, Martin GM, Lampe TH, Bird TD. 1987. Association of an apolipoprotein CII allele with familial dementia of the Alzheimer type. J Neurogenet 4:pp. 97-108.

Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, Hu K, Huang J, Johnson-Wood K, Khan K, Kholodenko D, Lee M, Liao Z, Lieberburg I, Motter R, Mutter L, Soriano F, Shopp G, Vasquez N, Vandevert C, Walker S, Wogulis M, Yednock T, Games D, Seubert P. 1999. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. Nature 400:pp. 173-177.

Schenk D, Hagen M, Seubert P. 2004. Current progress in beta-amyloid immunotherapy. Curr Opin Immunol 16:pp. 599-606.

Schenk D. 2006. Treatment of Alzheimer's disease: the beginning of a new era. Curr Alzheimer Res 3:p. 177.

Schenk DB, Seubert P, Grundman M, Black R. 2005. A beta immunotherapy: Lessons learned for potential treatment of Alzheimer's disease. Neurodegener Dis 2:pp. 255-260.

Scherzer CR, Offe K, Gearing M, Rees HD, Fang G, Heilman CJ, Schaller C, Bujo H, Levey AI, Lah JJ. 2004. Loss of apolipoprotein E receptor LR11 in Alzheimer disease. Arch Neurol 61:pp. 1200-1205.

Schindowski K, Belarbi K, Buee L. 2008. Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport. Genes Brain Behav 7 Suppl 1:43-56.:pp. 43-56.

Schjeide BM, McQueen MB, Mullin K, DiVito J, Hogan MF, Parkinson M, Hooli B, Lange C, Blacker D, Tanzi RE, Bertram L. 2009. Assessment of Alzheimer's disease case-control associations using family-based methods. Neurogenetics 10:pp. 19-25.

Schlondorff J, Blobel CP. 1999. Metalloprotease-disintegrins: modular proteins capable of promoting cell-cell interactions and triggering signals by protein-ectodomain shedding. J Cell Sci 112:pp. 3603-3617.

Schmidt AM, Sahagan B, Nelson RB, Selmer J, Rothlein R, Bell JM. 2009. The role of RAGE in amyloid-beta peptide-mediated pathology in Alzheimer's disease. Curr Opin Investig Drugs 10:pp. 672-680.

Schnabel J. 2009. Alzheimer's theory makes a splash. Nature 459:p. 310.

Schon EA, Area-Gomez E. 2010. Is Alzheimer's disease a disorder of mitochondria-associated membranes? J Alzheimers Dis 20 Suppl 2:S281-92.:p. S281-S292.

Schweers O, Mandelkow EM, Biernat J, Mandelkow E. 1995. Oxidation of cysteine-322 in the repeat domain of microtubule-associated protein tau controls the in vitro assembly of paired helical filaments . Proc Natl Acad Sci U S A 92:pp. 8463-8467.

Sekine-Aizawa Y, Hama E, Watanabe K, Tsubuki S, Kanai-Azuma M, Kanai Y, Arai H, Aizawa H, Iwata N, Saido TC. 2001. Matrix metalloproteinase (MMP) system in brain: identification and characterization of brain-specific MMP highly expressed in cerebellum. Eur J Neurosci 13:pp. 935-948.

Selkoe DJ. 2002. Alzheimer's disease is a synaptic failure. Science 298:pp. 789-791.

Selkoe DJ. 2008. Soluble oligomers of the amyloid beta-protein impair synaptic plasticity and behavior. Behav Brain Res 192:pp. 106-113.

Sergeant N, Bombois S, Ghestem A, Drobecq H, Kostanjevecki V, Missiaen C, Wattez A, David JP, Vanmechelen E, Sergheraert C, Delacourte A. 2003. Truncated beta-amyloid peptide species in pre-clinical Alzheimer's disease as new targets for the vaccination approach. J Neurochem 85:pp. 1581-1591.

Serneels L, Van Biervliet J, Craessaerts K, Dejaegere T, Horre K, Van Houtvin T, Esselmann H, Paul S, Schafer MK, Berezovska O, Hyman BT, Sprangers B, Sciot R, Moons L, Jucker M, Yang Z, May PC, Karran E , Wiltfang J, D'Hooge R, De Strooper B. 2009. gamma-Secretase heterogeneity in the Aph1 subunit: relevance for Alzheimer's disease. Science 324:pp. 639-642.

Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, DeStefano AL, Gudnason V, Boada M, Bis JC, Smith AV, Carassquillo MM, Lambert JC, Harold D, Schrijvers EM, Ramirez-Lorca R, Debette S, Longstreth WT, Jr., Janssens AC, Pankratz VS, Dartigues JF, Hollingworth P, Aspelund T, Hernandez I, Beiser A, Kuller LH, Koudstaal PJ, Dickson DW, Tzourio C, Abraham R, Antunez C, Du Y, Rotter JI, Aulchenko YS, Harris TB, Petersen RC, Berr C, Owen MJ, Lopez-Arrieta J, Varadarajan BN , Becker JT, Rivadeneira F, Nalls MA, Graff-Radford NR, Campion D, Auerbach S, Rice K, Hofman A, Jonsson PV, Schmidt H,

Lathrop M, Mosley TH, Au R, Psaty BM, Uitterlinden AG, Farrer LA, Lumley T, Ruiz A, Williams J, Amouyel P, Younkin SG, Wolf PA, Launer LJ, Lopez OL, van Duijn CM, Breteler MM. 2010. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. JAMA 303:pp. 1832-1840.

Sethi P, Lukiw WJ. 2009. Micro-RNA abundance and stability in human brain: specific alterations in Alzheimer's disease temporal lobe neocortex. Neurosci Lett 459:pp. 100-104.

Shah P, Lal N, Leung E, Traul DE, Gonzalo-Ruiz A, Geula C. 2010. Neuronal and Axonal Loss Are Selectively Linked to Fibrillar Amyloid-{beta} within Plaques of the Aged Primate Cerebral Cortex. Am J Pathol %20..

Shah S, Lee SF, Tabuchi K, Hao YH, Yu C, LaPlant Q, Ball H, Dann CE, III, Sudhof T, Yu G. 2005. Nicastrin functions as a gamma-secretase-substrate receptor. Cell 122:pp. 435-447.

Shalin SC, Hernandez CM, Dougherty MK, Morrison DK, Sweatt JD. 2006. Kinase suppressor of Ras1 compartmentalizes hippocampal signal transduction and subserves synaptic plasticity and memory formation. Neuron 50:pp. 765-779.

Shankar GM, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, Smith I, Brett FM, Farrell MA, Rowan MJ, Lemere CA, Regan CM, Walsh DM, Sabatini BL, Selkoe DJ. 2008. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. Nat Med 14:pp. 837-842.

Sheffield JB, Krasnopolsky V, Dehlinger E. 1994. Inhibition of retinal growth cone activity by specific metalloproteinase inhibitors in vitro. Dev Dyn 200:pp. 79-88.

Shen J, Kelleher RJ, III. 2007. The presenilin hypothesis of Alzheimer's disease: evidence for a loss-of-function pathogenic mechanism. Proc Natl Acad Sci U S A 104:pp. 403-409.

Shi Q, Hu X, Prior M, Yan R. 2009. The occurrence of aging-dependent reticulon 3 immunoreactive dystrophic neurites decreases cognitive function. J Neurosci 29:pp. 5108-5115.

Shirakabe K, Wakatsuki S, Kurisaki T, Fujisawa-Sehara A. 2001. Roles of Meltrin beta /ADAM19 in the processing of neuregulin. J Biol Chem 276:pp. 9352-9358.

Shirotani K, Edbauer D, Prokop S, Haass C, Steiner H. 2004. Identification of distinct gamma-secretase complexes with different APH-1 variants. J Biol Chem 279:pp. 41340-41345.

Siegel GJ, Chauhan NB. 2000. Neurotrophic factors in Alzheimer's and Parkinson's disease brain. Brain Res Brain Res Rev 33:pp. 199-227.

Simard AR, Rivest S. 2006. Neuroprotective properties of the innate immune system and bone marrow stem cells in Alzheimer's disease. Mol Psychiatry 11:pp. 327-335.

Simard AR, Soulet D, Gowing G, Julien JP, Rivest S. 2006. Bone marrow-derived microglia play a critical role in restricting senile plaque formation in Alzheimer's disease. Neuron 49:pp. 489-502.

Singer SM, Zainelli GM, Norlund MA, Lee JM, Muma NA. 2002. Transglutaminase bonds in neurofibrillary tangles and paired helical filament tau early in Alzheimer's disease. Neurochem Int 40:pp. 17-30.

Sinha S, Lieberburg I. 1999. Cellular mechanisms of beta-amyloid production and secretion. Proc Natl Acad Sci U S A 96:pp. 11049-11053.

Sinha S, Lieberburg I. 1999. Cellular mechanisms of beta-amyloid production and secretion. Proc Natl Acad Sci U S A 96:pp. 11049-11053.

Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 1996. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 347:pp. 1141-1145.

Skovronsky DM, Fath S, Lee VM, Milla ME. 2001. Neuronal localization of the TNFalpha converting enzyme (TACE) in brain tissue and its correlation to amyloid plaques. J Neurobiol 49:pp. 40-46.

Sleegers K, Brouwers N, Gijselinck I, Theuns J, Goossens D, Wauters J, Del Favero J, Cruts M, van Duijn CM, Van Broeckhoven C. 2006. APP duplication is sufficient to cause early onset Alzheimer's dementia with cerebral amyloid angiopathy. Brain 129:pp. 2977-2983.

Sleegers K, Brouwers N, Bettens K, Engelborghs S, van Miegroet H, De Deyn PP, Van Broeckhoven C. 2009. No association between CALHM1 and risk for Alzheimer dementia in a Belgian population. Hum Mutat 30:p. E570-E574 .

Sleegers K, Lambert JC, Bertram L, Cruts M, Amouyel P, Van Broeckhoven C. 2010. The pursuit of susceptibility genes for Alzheimer's disease: progress and prospects. Trends Genet 26:pp. 84-93.

Small SA, Gandy S. 2006. Sorting through the cell biology of Alzheimer's disease: intracellular pathways to pathogenesis. Neuron 52:pp. 15-31.

Smith CN, Squire LR. 2009. Medial temporal lobe activity during retrieval of semantic memory is related to the age of the memory. J Neurosci 29:pp. 930-938.

Smyth GK, Speed T. 2003. Normalization of cDNA microarray data. Methods 31:pp. 265-273.

Snow AD, Mar H, Nochlin D, Kimata K, Kato M, Suzuki S, Hassell J, Wight TN. 1988. The presence of heparan sulfate proteoglycans in the neuritic plaques and congophilic angiopathy in Alzheimer's disease. Am J Pathol 133:pp. 456-463.

Snyder EM, Nong Y, Almeida CG, Paul S, Moran T, Choi EY, Nairn AC, Salter MW, Lombroso PJ, Gouras GK, Greengard P. 2005. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta. Nat Neurosci 8:pp. 1051-1058.

Soderberg L, Bogdanovic N, Axelsson B, Winblad B, Naslund J, Tjernberg LO. 2006. Analysis of single Alzheimer solid plaque cores by laser capture microscopy and nanoelectrospray/tandem mass spectrometry. Biochemistry 45:pp. 9849-9856.

Sofola O, Kerr F, Rogers I, Killick R, Augustin H, Gandy C, Allen MJ, Hardy J, Lovestone S, Partridge L. 2010. Inhibition of GSK-3 Ameliorates Abeta Pathology in an Adult-Onset Drosophila Model of Alzheimer's Disease . PLoS Genet 6:p. e1001087.

Solforosi L, Criado JR, McGavern DB, Wirz S, Sanchez-Alavez M, Sugama S, DeGiorgio LA, Volpe BT, Wiseman E, Abalos G, Masliah E, Gilden D, Oldstone MB, Conti B, Williamson RA. 2004. Cross-linking cellular prion protein triggers neuronal apoptosis in vivo. Science 303:pp. 1514-1516.

Solomonia RO, Morgan K, Kotorashvili A, McCabe BJ, Jackson AP, Horn G. 2003. Analysis of differential gene expression supports a role for amyloid precursor protein and a protein kinase C substrate (MARCKS) in long-term memory. Eur J Neurosci 17:pp. 1073-1081.

Sotthibundhu A, Sykes AM, Fox B, Underwood CK, Thangnipon W, Coulson EJ. 2008. Beta-amyloid(1-42) induces neuronal death through the p75 neurotrophin receptor. J Neurosci 28:pp. 3941-3946.

Spedding M, Lestage P. 2005. [Synaptic plasticity and neuropathology: new approaches in drug discovery]. Med Sci (Paris) 21:pp. 104-109.

Spires-Jones TL, Stoothoff WH, de Calignon A, Jones PB, Hyman BT. 2009. Tau pathophysiology in neurodegeneration: a tangled issue. Trends Neurosci 32:pp. 150-159.

Staes A, Van Damme P, Helsens K, Demol H, Vandekerckhove J, Gevaert K. 2008. Improved recovery of proteome-informative, protein N-terminal peptides by combined fractional diagonal chromatography (COFRADIC). Proteomics 8:pp. 1362-1370.

Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, Brynjolfsson J, Gunnarsdottir S, Ivarsson O, Chou TT, Hjaltason O, Birgisdottir B, Jonsson H, Gudnadottir VG, Gudmundsdottir E, Bjornsson A, Ingvarsson B, Ingason A, Sigfusson S, Hardardottir H, Harvey RP , Lai D, Zhou M, Brunner D, Mutel V, Gonzalo A, Lemke G, Sainz J, Johannesson G, Andresson T, Gudbjartsson D, Manolescu A, Frigge ML, Gurney ME, Kong A, Gulcher JR, Petursson H, Stefansson K. 2002. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. Am J Hum Genet 71:pp. 877-892.

Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. 1994. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. JAMA 271:pp. 1004-1010.

Stokin GB, Lillo C, Falzone TL, Brusch RG, Rockenstein E, Mount SL, Raman R, Davies P, Masliah E, Williams DS, Goldstein LS. 2005. Axonopathy and transport deficits early in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Science 307:pp. 1282-1288.

Stokin GB, Almenar-Queralt A, Gunawardena S, Rodrigues EM, Falzone T, Kim J, Lillo C, Mount SL, Roberts EA, McGowan E, Williams DS, Goldstein LS. 2008. Amyloid precursor protein-induced axonopathies are independent of amyloid-beta peptides. Hum Mol Genet 17:pp. 3474-3486.

Stranahan AM, Khalil D, Gould E. 2007. Running induces widespread structural alterations in the hippocampus and entorhinal cortex. Hippocampus 17:pp. 1017-1022.

Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD. 1993. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A 90:pp. 1977-1981.

Strittmatter WJ, Saunders AM, Goedert M, Weisgraber KH, Dong LM, Jakes R, Huang DY, Pericak-Vance M, Schmechel D, Roses AD. 1994. Isoform-specific interactions of apolipoprotein E with microtubule-associated protein tau: implications for Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A 91:pp. 11183-11186.

Strohmeyer R, Shen Y, Rogers J. 2000. Detection of complement alternative pathway mRNA and proteins in the Alzheimer's disease brain. Brain Res Mol Brain Res 81:pp. 7-18.

Strohmeyer R, Ramirez M, Cole GJ, Mueller K, Rogers J. 2002. Association of factor H of the alternative pathway of complement with agrin and complement receptor 3 in the Alzheimer's disease brain. J Neuroimmunol 131:pp. 135-146.

Su B, Wang X, Nunomura A, Moreira PI, Lee HG, Perry G, Smith MA, Zhu X. 2008. Oxidative stress signaling in Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res 5:pp. 525-532.

Sugaya K. 2008. Mechanism of glial differentiation of neural progenitor cells by amyloid precursor protein. Neurodegener Dis 5:pp. 170-172.

Sulkava R, Wikstrom J, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V, Lahtela K, Palo J. 1985. Prevalence of severe dementia in Finland. Neurology 35:pp. 1025-1029.

Summers WK, Majovski LV, Marsh GM, Tachiki K, Kling A. 1986. Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. N Engl J Med 315:pp. 1241-1245.

Sundararajan S, Jiang Q, Heneka M, Landreth G. 2006. PPARgamma as a therapeutic target in central nervous system diseases. Neurochem Int 49:pp. 136-144.

Suzuki T, Nakaya T. 2008. Regulation of amyloid beta-protein precursor by phosphorylation and protein interactions. J Biol Chem 283:pp. 29633-29637.

Szatmari E, Kalita KB, Kharebava G, Hetman M. 2007. Role of kinase suppressor of Ras-1 in neuronal survival signaling by extracellular signal-regulated kinase 1/2. J Neurosci 27:pp. 11389-11400.

Szekely CA, Green RC, Breitner JC, Ostbye T, Beiser AS, Corrada MM, Dodge HH, Ganguli M, Kawas CH, Kuller LH, Psaty BM, Resnick SM, Wolf PA, Zonderman AB, Welsh-Bohmer KA, Zandi PP. 2008. No advantage of A beta 42-lowering NSAIDs for prevention of Alzheimer dementia in six pooled cohort studies. Neurology 70:pp. 2291-2298.

Szklarczyk A, Oyler G, McKay R, Gerfen C, Conant K. 2007. Cleavage of neuronal synaptosomal-associated protein of 25 kDa by exogenous matrix metalloproteinase-7. J Neurochem 102:pp. 1256-1263.

Tagliavini F, Giaccone G, Frangione B, Bugiani O. 1988. Preamyloid deposits in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease and nondemented individuals. Neurosci Lett 93:pp. 191-196.

Takacs E, Nyilas R, Szepesi Z, Baracskay P, Karlsen B, Rosvold T, Bjorkum AA, Czurko A, Kovacs Z, Kekesi AK, Juhasz G. 2010. Matrix metalloproteinase-9 activity increased by two different types of epileptic seizures that do not induce neuronal death: a possible role in homeostatic synaptic plasticity. Neurochem Int 56:pp. 799-809.

Takahashi E, Sagane K, Oki T, Yamazaki K, Nagasu T, Kuromitsu J. 2006. Deficits in spatial learning and motor coordination in ADAM11-deficient mice. BMC Neurosci 7:19.:p. 19.

Takahashi M, Tomizawa K, Ishiguro K, Sato K, Omori A, Sato S, Shiratsuchi A, Uchida T, Imahori K. 1991. A novel brain-specific 25 kDa protein (p25) is phosphorylated by a Ser/Thr-Pro kinase (TPK II) from tau protein kinase fractions. FEBS Lett 289:pp. 37-43.

Takahashi RH, Almeida CG, Kearney PF, Yu F, Lin MT, Milner TA, Gouras GK. 2004. Oligomerization of Alzheimer's beta-amyloid within processes and synapses of cultured neurons and brain. J Neurosci 24:pp. 3592-3599.

Takahashi RH, Capetillo-Zarate E, Lin MT, Milner TA, Gouras GK. 2010. Co-occurrence of Alzheimer's disease beta-amyloid and tau pathologies at synapses. Neurobiol Aging 31:pp. 1145-1152.

Tamayev R, Zhou D, D'Adamio L. 2009. The interactome of the amyloid beta precursor protein family members is shaped by phosphorylation of their intracellular domains. Mol Neurodegener 4:28.:p. 28.

Tanabe Y, Kasahara T, Momoi T, Fujita E. 2008. Neuronal RA175/SynCAM1 isoforms are processed by tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (TACE)/ADAM17-like proteases. Neurosci Lett 444:pp. 16-21.

Tanaka M, Nanba D, Mori S, Shiba F, Ishiguro H, Yoshino K, Matsuura N, Higashiyama S. 2004. ADAM binding protein Eve-1 is required for ectodomain shedding of epidermal growth factor receptor ligands. J Biol Chem 279:pp. 41950-41959.

Tang J, Liu J, Zhou C, Alexander JS, Nanda A, Granger DN, Zhang JH. 2004. Mmp-9 deficiency enhances collagenase-induced intracerebral hemorrhage and brain injury in mutant mice. J Cereb Blood Flow Metab 24:pp. 1133-1145.

Tanzi RE, Gusella JF, Watkins PC, Bruns GA, George-Hyslop P, Van Keuren ML, Patterson D, Pagan S, Kurnit DM, Neve RL. 1987. Amyloid beta protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. Science %20;235:pp. 880-884.

Tanzi RE, Bertram L. 2005. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. Cell 120:pp. 545-555.

Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. 2004. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA 291:pp. 317-324.

Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, Desmond DW, Stern Y, Sano M, Hauser WA, Mayeux R. 1994. Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort: results of a longitudinal study. Neurology 44:pp. 1885-1891.

Taylor CJ, Ireland DR, Ballagh I, Bourne K, Marechal NM, Turner PR, Bilkey DK, Tate WP, Abraham WC. 2008. Endogenous secreted amyloid precursor protein-alpha regulates hippocampal NMDA receptor function, long-term potentiation and spatial memory. Neurobiol Dis 31:pp. 250-260.

Taylor DR, Parkin ET, Cocklin SL, Ault JR, Ashcroft AE, Turner AJ, Hooper NM. 2009. Role of ADAMs in the ectodomain shedding and conformational conversion of the prion protein. J Biol Chem 284:pp. 22590-22600.

Taylor DR, Parkin ET, Cocklin SL, Ault JR, Ashcroft AE, Turner AJ, Hooper NM. 2009. Role of ADAMs in the ectodomain shedding and conformational conversion of the prion protein. J Biol Chem 284:pp. 22590-22600.

Tebar F, Bohlander SK, Sorkin A. 1999. Clathrin assembly lymphoid myeloid leukemia (CALM) protein: localization in endocytic-coated pits, interactions with clathrin, and the impact of overexpression on clathrin-mediated traffic. Mol Biol Cell 10:pp. 2687-2702.

Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, Hansen LA, Katzman R. 1991. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. Ann Neurol 30:pp. 572-580.

Thakkinstian A, Bowe S, McEvoy M, Smith W, Attia J. 2006. Association between apolipoprotein E polymorphisms and age-related macular degeneration: A HuGE review and meta-analysis. Am J Epidemiol 164:pp. 813-822.

Thakkinstian A, Han P, McEvoy M, Smith W, Hoh J, Magnusson K, Zhang K, Attia J. 2006. Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. Hum Mol Genet 15:pp. 2784-2790.

Thal DR, Griffin WS, Braak H. 2008. Parenchymal and vascular Abeta-deposition and its effects on the degeneration of neurons and cognition in Alzheimer's disease. J Cell Mol Med 12:pp. 1848-1862.

Thal DR, Griffin WS, de Vos RA, Ghebremedhin E. 2008. Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 115:pp. 599-609.

Thathiah A, Spittaels K, Hoffmann M, Staes M, Cohen A, Horre K, Vanbrabant M, Coun F, Baekelandt V, Delacourte A, Fischer DF, Pollet D, De Strooper B, Merchiers P. 2009. The orphan G protein-coupled receptor 3 modulates amyloid-beta peptide generation in neurons. Science 323:pp. 946-951.

Thinakaran G, Koo EH. 2008. Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. J Biol Chem 283:pp. 29615-29619.

Thirumangalakudi L, Prakasam A, Zhang R, Bimonte-Nelson H, Sambamurti K, Kindy MS, Bhat NR. 2008. High cholesterol-induced neuroinflammation and amyloid precursor protein processing correlate with loss of working memory in mice. J Neurochem 106:pp. 475-485.

Thomas GM, Huganir RL. 2004. MAPK cascade signalling and synaptic plasticity. Nat Rev Neurosci 5:pp. 173-183.

Thomas T, Thomas G, McLendon C, Sutton T, Mullan M. 1996. beta-Amyloid-mediated

vasoactivity and vascular endothelial damage. Nature 380:pp. 168-171.

Thompson A, Grueninger-Leitch F, Huber G, Malherbe P. 1997. Expression and characterization of human beta-secretase candidates metalloendopeptidase MP78 and cathepsin D in beta APP-overexpressing cells. Brain Res Mol Brain Res 48:pp. 206-214.

Tian Y, Crump CJ, Li YM. 2010. Dual role of {alpha}-Secretase Cleavage in the regulation of {gamma}-secretase activity for amyloid production. J Biol Chem.

Tobinick EL, Gross H. 2008. Rapid improvement in verbal fluency and aphasia following perispinal etanercept in Alzheimer's disease. BMC Neurol 8:27.:p. 27.

Toescu EC, Verkhratsky A, Landfield PW. 2004. Ca2+ regulation and gene expression in normal brain aging. Trends Neurosci 27:pp. 614-620.

Tomic JL, Pensalfini A, Head E, Glabe CG. 2009. Soluble fibrillar oligomer levels are elevated in Alzheimer's disease brain and correlate with cognitive dysfunction. Neurobiol Dis 35:pp. 352-358.

Tomiyama T, Nagata T, Shimada H, Teraoka R, Fukushima A, Kanemitsu H, Takuma H, Kuwano R, Imagawa M, Ataka S, Wada Y, Yoshioka E, Nishizaki T, Watanabe Y, Mori H. 2008. A new amyloid beta variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia. Ann Neurol 63:pp. 377-387.

Tomiyama T, Matsuyama S, Iso H, Umeda T, Takuma H, Ohnishi K, Ishibashi K, Teraoka R, Sakama N, Yamashita T, Nishitsuji K, Ito K, Shimada H, Lambert MP, Klein WL, Mori H. 2010. A mouse model of amyloid beta oligomers: their contribution to synaptic alteration, abnormal tau phosphorylation, glial activation, and neuronal loss in vivo. J Neurosci 30:pp. 4845-4856.

Tousseyn T, Thathiah A, Jorissen E, Raemaekers T, Konietzko U, Reiss K, Maes E, Snellinx A, Serneels L, Nyabi O, Annaert W, Saftig P, Hartmann D, De Strooper B. 2009. ADAM10, the rate-limiting protease of regulated intramembrane proteolysis of Notch and other proteins, is processed by ADAMS-9, ADAMS-15, and the gamma-secretase. J Biol Chem 284:pp. 11738-11747.

Tsai LH, Lee MS, Cruz J. 2004. Cdk5, a therapeutic target for Alzheimer's disease? Biochim Biophys Acta 1697:pp. 137-142.

Tsaytler PA, Krijgsveld J, Goerdayal SS, Rudiger S, Egmond MR. 2009. Novel Hsp90 partners discovered using complementary proteomic approaches. Cell Stress Chaperones 14:pp. 629-638.

Tu H, Nelson O, Bezprozvanny A, Wang Z, Lee SF, Hao YH, Serneels L, De Strooper B, Yu G, Bezprozvanny I. 2006. Presenilins form ER Ca2+ leak channels, a function disrupted by familial Alzheimer's disease-linked mutations. Cell 126:pp. 981-993.

Tucholski J, Kuret J, Johnson GV. 1999. Tau is modified by tissue transglutaminase in situ: possible functional and metabolic effects of polyamination. J Neurochem 73:pp. 1871-1880.

Tucker HM, Kihiko-Ehmann M, Wright S, Rydel RE, Estus S. 2000. Tissue plasminogen activator requires plasminogen to modulate amyloid-beta neurotoxicity and deposition. J Neurochem 75:pp. 2172-2177.

Tucker HM, Kihiko M, Caldwell JN, Wright S, Kawarabayashi T, Price D, Walker D, Scheff S, McGillis JP, Rydel RE, Estus S. 2000. The plasmin system is induced by and degrades amyloid-beta aggregates. J Neurosci 20:pp. 3937-3946.

Turner AJ, Nalivaeva NN. 2007. New insights into the roles of metalloproteinases in neurodegeneration and neuroprotection. Int Rev Neurobiol 82:113-35.:pp. 113-135.

Turner PR, O'Connor K, Tate WP, Abraham WC. 2003. Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. Prog Neurobiol 70:pp. 1-32.

Tuszynski MH. 2007. Nerve growth factor gene therapy in Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 21:pp. 179-189.

Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. 1999. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. Epidemiology of Vascular Aging . Neurology 53:pp. 1948-1952.

Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, Chalmers J. 2003. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. Arch Intern Med 163:pp. 1069-1075.

Uchihara T, Duyckaerts C, He Y, Kobayashi K, Seilhean D, Amouyel P, Hauw JJ. 1995. ApoE immunoreactivity and microglial cells in

Alzheimer's disease brain. Neurosci Lett 195:pp. 5-8.

Umland SP, Garlisi CG, Shah H, Wan Y, Zou J, Devito KE, Huang WM, Gustafson EL, Ralston R. 2003. Human ADAM33 messenger RNA expression profile and post-transcriptional regulation. Am J Respir Cell Mol Biol 29:pp. 571-582.

Vaillant C, Meissirel C, Mutin M, Belin MF, Lund LR, Thomasset N. 2003. MMP-9 deficiency affects axonal outgrowth, migration, and apoptosis in the developing cerebellum. Mol Cell Neurosci 24:pp. 395-408.

Valenzuela MJ, Sachdev P, Wen W, Chen X, Brodaty H. 2008. Lifespan mental activity predicts diminished rate of hippocampal atrophy. PLoS One 3:p. e2598.

Van Damme P, Van Damme J, Demol H, Staes A, Vandekerckhove J, Gevaert K. 2009. A review of COFRADIC techniques targeting protein N-terminal acetylation. BMC Proc 3 Suppl 6:S6.:p. S6.

Van den Steen PE, Proost P, Wuyts A, Van Damme J, Opdenakker G. 2000. Neutrophil gelatinase B potentiates interleukin-8 tenfold by aminoterminal processing, whereas it degrades CTAP-III, PF-4, and GRO-alpha and leaves RANTES and MCP-2 intact. Blood 96:pp. 2673-2681.

van der Heide LP, Ramakers GM, Smidt MP. 2006. Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive. Prog Neurobiol 79:pp. 205-221.

Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, Torrey D, Pandit S, McKenny J , Braunschweiger K, Walsh A, Liu Z, Hayward B, Folz C, Manning SP, Bawa A, Saracino L, Thackston M, Benchekroun Y, Capparell N, Wang M, Adair R, Feng Y, Dubois J, FitzGerald MG, Huang H, Gibson R, Allen KM, Pedan A, Danzig MR, Umland SP, Egan RW, Cuss FM, Rorke S, Clough JB, Holloway JW, Holgate ST, Keith TP. 2002. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. Nature 418:pp. 426-430.

Van Nostrand WE, Melchor JP, Ruffini L. 1998. Pathologic amyloid beta-protein cell surface fibril assembly on cultured human cerebrovascular smooth muscle cells. J Neurochem 70 :pp. 216-223.

Van Nostrand WE, Porter M. 1999. Plasmin cleavage of the amyloid beta-protein: alteration of secondary structure and stimulation of tissue plasminogen activator activity. Biochemistry 38:pp. 11570-11576.

van Oijen M, Hofman A, Soares HD, Koudstaal PJ, Breteler MM. 2006. Plasma Abeta(1-40) and Abeta(1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. Lancet Neurol 5:pp. 655-660.

Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, Kahn S, Mendiaz EA, Denis P, Teplow DB, Ross S, Amarante P, Loeloff R, Luo Y, Fisher S, Fuller J, Edenson S , Lile J, Jarosinski MA, Biere AL, Curran E, Burgess T, Louis JC, Collins F, Treanor J, Rogers G, Citron M. 1999. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. Science 286:pp. 735-741.

Vassar R. 2001. The beta-secretase, BACE: a prime drug target for Alzheimer's disease. J Mol Neurosci 17:pp. 157-170.

Vassar R, Kovacs DM, Yan R, Wong PC. 2009. The beta-secretase enzyme BACE in health and Alzheimer's disease: regulation, cell biology, function, and therapeutic potential. J Neurosci 29:pp. 12787-12794.

Vecil GG, Larsen PH, Corley SM, Herx LM, Besson A, Goodyer CG, Yong VW. 2000. Interleukin-1 is a key regulator of matrix metalloproteinase-9 expression in human neurons in culture and following mouse brain trauma in vivo. J Neurosci Res 61:pp. 212-224.

Vega GL, Weiner MF, Lipton AM, Von Bergmann K, Lutjohann D, Moore C, Svetlik D. 2003. Reduction in levels of 24S-hydroxycholesterol by statin treatment in patients with Alzheimer disease. Arch Neurol 60:pp. 510-515.

Vetrivel KS, Zhang YW, Xu H, Thinakaran G. 2006. Pathological and physiological functions of presenilins. Mol Neurodegener 1:4.:p. 4.

Vetrivel KS, Thinakaran G. 2010. Membrane rafts in Alzheimer's disease beta-amyloid production. Biochim Biophys Acta 1801 :pp. 860-867.

Vilardo E, Barbato C, Ciotti M, Cogoni C, Ruberti F. 2010. MicroRNA-101 regulates amyloid precursor protein expression in hippocampal neurons. J Biol Chem 285:pp. 18344-18351.

Vincent B, Cisse MA, Sunyach C, Guillot-Sestier MV, Checler F. 2008. Regulation of betaAPP and PrPc cleavage by alpha-secretase: mechanistic and therapeutic perspectives. Curr Alzheimer Res 5:pp. 202-211.

Vincent I, Jicha G, Rosado M, Dickson DW. 1997. Aberrant expression of mitotic cdc2/cyclin B1 kinase in degenerating neurons of Alzheimer's disease brain. J Neurosci 17:pp. 3588-3598.

Vingtdeux V, Hamdane M, Gompel M, Begard S, Drobecq H, Ghestem A, Grosjean ME, Kostanjevecki V, Grognet P, Vanmechelen E, Buee L, Delacourte A, Sergeant N. 2005. Phosphorylation of amyloid precursor carboxy-terminal fragments enhances their processing by a gamma-secretase-dependent mechanism. Neurobiol Dis 20:pp. 625-637.

Vingtdeux V, Hamdane M, Loyens A, Gele P, Drobeck H, Begard S, Galas MC , Delacourte A, Beauvillain JC, Buee L, Sergeant N. 2007. Alkalizing drugs induce accumulation of amyloid precursor protein by-products in luminal vesicles of multivesicular bodies. J Biol Chem 282:pp. 18197-18205.

Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, Felson DT. 2008. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. Neurology 70:pp. 1672-1677.

Vogelsberg-Ragaglia V, Schuck T, Trojanowski JQ, Lee VM. 2001. PP2A mRNA expression is quantitatively decreased in Alzheimer's disease hippocampus. Exp Neurol 168:pp. 402-412.

Vogiatzi T, Xilouri M, Vekrellis K, Stefanis L. 2008. Wild type alpha-synuclein is degraded by chaperone-mediated autophagy and macroautophagy in neuronal cells. J Biol Chem 283:pp. 23542-23556.

Vogt DL, Thomas D, Galvan V, Bredesen DE, Lamb BT, Pimplikar SW. 2009. Abnormal neuronal networks and seizure susceptibility in mice overexpressing the APP intracellular domain. Neurobiol Aging.

Vos CM, Sjulson L, Nath A, McArthur JC, Pardo CA, Rothstein J, Conant K . 2000. Cytotoxicity by matrix metalloprotease-1 in organotypic spinal cord and dissociated neuronal cultures. Exp Neurol 163:pp. 324-330.

Walden H, Podgorski MS, Schulman BA. 2003. Insights into the ubiquitin transfer cascade from the structure of the activating enzyme for NEDD8. Nature %20;422:pp. 330-334.

Walker DG, Dalsing-Hernandez JE, Lue LF. 2008. Human postmortem brain-derived cerebrovascular smooth muscle cells express all genes of the classical complement pathway: a potential mechanism for vascular damage in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. Microvasc Res 75:pp. 411-419.

Wallin AK, Blennow K, Andreasen N, Minthon L. 2006. CSF biomarkers for Alzheimer's Disease: levels of beta-amyloid, tau, phosphorylated tau relate to clinical symptoms and survival. Dement Geriatr Cogn Disord 21:pp. 131-138.

Walsh DM, Tseng BP, Rydel RE, Podlisny MB, Selkoe DJ. 2000. The oligomerization of amyloid beta-protein begins intracellularly in cells derived from human brain. Biochemistry 39:pp. 10831-10839.

Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, Cullen WK, Anwyl R, Wolfe MS, Rowan MJ, Selkoe DJ. 2002. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. Nature 416:pp. 535-539.

Wang B, Yang L, Wang Z, Zheng H. 2007. Amyolid precursor protein mediates presynaptic localization and activity of the high-affinity choline transporter. Proc Natl Acad Sci U S A 104:pp. 14140-14145.

Wang DS, Dickson DW, Malter JS. 2006. beta-Amyloid Degradation and Alzheimer's Disease. J Biomed Biotechnol 2006:p. 58406.

Wang HY, Lee DH, D'Andrea MR, Peterson PA, Shank RP, Reitz AB. 2000. beta-Amyloid(1-42) binds to alpha7 nicotinic acetylcholine receptor with high affinity. Implications for Alzheimer's disease pathology. J Biol Chem 275:pp. 5626-5632.

Wang K, Li WD, Glessner JT, Grant SF, Hakonarson H, Price RA. 2010. Large copy number variations are enriched in cases with moderate to extreme obesity. Diabetes.

Wang L, Larson EB, Bowen JD, van Belle G. 2006. Performance-based physical function and future dementia in older people. Arch Intern Med 166:pp. 1115-1120.

Wang P, Dai J, Bai F, Kong KF, Wong SJ, Montgomery RR, Madri JA, Fikrig E. 2008. Matrix metalloproteinase 9 facilitates West Nile virus entry into the brain. J Virol 82:pp. 8978-8985.

Wang S, Wang R, Chen L, Bennett DA, Dickson DW, Wang DS. 2010. Expression and functional profiling of neprilysin, insulin-degrading enzyme, and endothelin-converting enzyme in prospectively studied elderly and Alzheimer's brain. J Neurochem.

Wang XC, Du XX, Tian Q, Wang JZ. 2008. Correlation between choline signal intensity and acetylcholine level in different brain regions of rat. Neurochem Res 33:pp. 814-819.

Wang Y, Martinez-Vicente M, Kruger U, Kaushik S, Wong E, Mandelkow EM, Cuervo AM, Mandelkow E. 2009. Tau fragmentation, aggregation and clearance: the dual role of lysosomal processing. Hum Mol Genet 18:pp. 4153-4170.

Wang Y, Martinez-Vicente M, Kruger U, Kaushik S, Wong E, Mandelkow EM, Cuervo AM, Mandelkow E. 2009. Tau fragmentation, aggregation and clearance: the dual role of lysosomal processing. Hum Mol Genet 18:pp. 4153-4170.

Wang Y, Martinez-Vicente M, Kruger U, Kaushik S, Wong E, Mandelkow EM, Cuervo AM, Mandelkow E. 2010. Synergy and antagonism of macroautophagy and chaperone-mediated autophagy in a cell model of pathological tau aggregation. Autophagy 6:pp. 182-183.

Wang Z, Wang B, Yang L, Guo Q, Aithmitti N , Songyang Z, Zheng H. 2009. Presynaptic and postsynaptic interaction of the amyloid precursor protein promotes peripheral and central synaptogenesis. J Neurosci 29:pp. 10788-10801.

Wang ZF, Li HL, Li XC, Zhang Q, Tian Q, Wang Q, Xu H, Wang JZ. 2006. Effects of endogenous beta-amyloid overproduction on tau phosphorylation in cell culture. J Neurochem 98:pp. 1167-1175.

Ward MW, Concannon CG, Whyte J, Walsh CM, Corley B, Prehn JH. 2010. The amyloid precursor protein intracellular domain(AICD) disrupts actin dynamics and mitochondrial bioenergetics. J Neurochem 113:pp. 275-284.

Wasco W, Bupp K, Magendantz M, Gusella JF, Tanzi RE, Solomon F. 1992. Identification of a mouse brain cDNA that encodes a protein related to the Alzheimer disease-associated amyloid beta protein precursor. Proc Natl Acad Sci U S A 89:pp. 10758-10762.

Wasling P, Daborg J, Riebe I, Andersson M, Portelius E, Blennow K, Hanse E , Zetterberg H. 2009. Synaptic retrogenesis and amyloid-beta in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 16:pp. 1-14.

Waubant E, Goodkin DE, Gee L, Bacchetti P, Sloan R, Stewart T, Andersson PB, Stabler G, Miller K. 1999. Serum MMP-9 and TIMP-1 levels are related to MRI activity in relapsing multiple sclerosis. Neurology 53:pp. 1397-1401.

Webber CA, Hocking JC, Yong VW, Stange CL, McFarlane S. 2002. Metalloproteases and guidance of retinal axons in the developing visual system. J Neurosci 22:pp. 8091-8100.

Webster J, Reiman EM, Zismann VL, Joshipura KD, Pearson JV, Hu-Lince D, Huentelman MJ, Craig DW, Coon KD, Beach T, Rohrer KC, Zhao AS, Leung D, Bryden L, Marlowe L, Kaleem M, Mastroeni D, Grover A, Rogers J, Heun R, Jessen F, Kölsch H, Heward CB, Ravid R, Hutton ML, Melquist S, Petersen RC, Caselli RJ, Papassotiropoulos A, Stephan DA, Hardy J, Myers A. 2010. Whole genome association analysis shows that ACE is a risk factor for Alzheimer’s disease and fails to replicate most candidates from Meta-analysis. Int J Mol Epidemiol Genet 2010;1(1):19-30

Webster NJ, Green KN, Peers C, Vaughan PF. 2002. Altered processing of amyloid precursor protein in the human neuroblastoma SH-SY5Y by chronic hypoxia. J Neurochem 83:pp. 1262-1271.

Webster NJ, Green KN, Settle VJ, Peers C, Vaughan PF. 2004. Altered processing of the amyloid precursor protein and decreased expression of ADAM 10 by chronic hypoxia in SH-SY5Y: no role for the stress-activated JNK and p38 signalling pathways. Brain Res Mol Brain Res 130:pp. 161-169.

Webster S, Bradt B, Rogers J, Cooper N. 1997. Aggregation state-dependent activation of the classical complement pathway by the amyloid beta peptide. J Neurochem 69:pp. 388-398.

Weeks BS, Nomizu M, Ramchandran RS, Yamada Y, Kleinman HK. 1998. Laminin-1 and the RKRLQVQLSIRT laminin-1 alpha1 globular domain peptide stimulate matrix metalloproteinase secretion by PC12 cells. Exp Cell Res 243:pp. 375-382.

Wegiel J, Wisniewski HM. 1990. The complex of microglial cells and amyloid star in three-dimensional reconstruction. Acta Neuropathol 81:pp. 116-124.

Wei W, Norton DD, Wang X, Kusiak JW. 2002. Abeta 17-42 in Alzheimer's disease activates JNK and caspase-8 leading to neuronal apoptosis. Brain 125:pp. 2036-2043.

Weidemann A, Eggert S, Reinhard FB, Vogel M, Paliga K, Baier G, Masters CL, Beyreuther K, Evin

G. 2002. A novel epsilon-cleavage within the transmembrane domain of the Alzheimer amyloid precursor protein demonstrates homology with Notch processing. Biochemistry 41:pp. 2825-2835.

Wells JE, Rice TK, Nuttall RK, Edwards DR, Zekki H, Rivest S, Yong VW. 2003. An adverse role for matrix metalloproteinase 12 after spinal cord injury in mice. J Neurosci 23:pp. 10107-10115.

Werb Z. 1997. ECM and cell surface proteolysis: regulating cellular ecology. Cell 91:pp. 439-442.

Westergard L, Christensen HM, Harris DA. 2007. The cellular prion protein (PrP(C)): its physiological function and role in disease. Biochim Biophys Acta 1772:pp. 629-644.

Wetzel M, Rosenberg GA, Cunningham LA. 2003. Tissue inhibitor of metalloproteinases-3 and matrix metalloproteinase-3 regulate neuronal sensitivity to doxorubicin-induced apoptosis. Eur J Neurosci 18:pp. 1050-1060.

Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MM, Ware JH, Grodstein F. 2004. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. JAMA 292:pp. 1454-1461.

Whalley LJ, Dick FD, McNeill G. 2006. A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. Lancet Neurol 5:pp. 87-96.

Wilcock DM, DiCarlo G, Henderson D, Jackson J, Clarke K, Ugen KE, Gordon MN, Morgan D. 2003. Intracranially administered anti-Abeta antibodies reduce beta-amyloid deposition by mechanisms both independent of and associated with microglial activation. J Neurosci 23:pp. 3745-3751.

Wilcock GK, Esiri MM. 1982. Plaques, tangles and dementia. A quantitative study. J Neurol Sci 56:pp. 343-356.

Wilhelmus MM, de Waal RM, Verbeek MM. 2007. Heat shock proteins and amateur chaperones in amyloid-Beta accumulation and clearance in Alzheimer's disease. Mol Neurobiol 35:pp. 203-216.

Williams C, Mehrian SR, Wu Y, Hsu YH, Sitzer T, Spann B, McCleary C, Mo Y, Miller CA. 2009. Transcriptome analysis of synaptoneurosomes identifies neuroplasticity genes overexpressed in incipient Alzheimer's disease. PLoS One 4:p. e4936.

Wilson CA, Doms RW, Zheng H, Lee VM. 2002. Presenilins are not required for A beta 42 production in the early secretory pathway. Nat Neurosci 5:pp. 849-855.

Wilson CA, Murphy DD, Giasson BI, Zhang B, Trojanowski JQ, Lee VM. 2004. Degradative organelles containing mislocalized alpha-and beta-synuclein proliferate in presenilin-1 null neurons. J Cell Biol 165:pp. 335-346.

Wilson RS, Barnes LL, Aggarwal NT, Boyle PA, Hebert LE, Mendes de Leon CF, Evans DA. 2010. Cognitive activity and the cognitive morbidity of Alzheimer disease. Neurology.

Windisch M, Gschanes A, Hutter-Paier B. 1998. Neurotrophic activities and therapeutic experience with a brain derived peptide preparation. J Neural Transm Suppl 53:289-98.:pp. 289-298.

Wirths O, Multhaup G, Czech C, Blanchard V, Moussaoui S, Tremp G, Pradier L, Beyreuther K, Bayer TA. 2001. Intraneuronal Abeta accumulation precedes plaque formation in beta-amyloid precursor protein and presenilin-1 double-transgenic mice. Neurosci Lett 306:pp. 116-120.

Wirths O, Breyhan H, Cynis H, Schilling S, Demuth HU, Bayer TA. 2009. Intraneuronal pyroglutamate-Abeta 3-42 triggers neurodegeneration and lethal neurological deficits in a transgenic mouse model. Acta Neuropathol 118:pp. 487-496.

Wisniewski HM, Wegiel J, Wang KC, Lach B. 1992. Ultrastructural studies of the cells forming amyloid in the cortical vessel wall in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 84:pp. 117-127.

Wolfe MS, Xia W, Moore CL, Leatherwood DD, Ostaszewski B, Rahmati T, Donkor IO, Selkoe DJ. 1999. Peptidomimetic probes and molecular modeling suggest that Alzheimer's gamma-secretase is an intramembrane-cleaving aspartyl protease. Biochemistry 38:pp. 4720-4727.

Wolfsberg TG, Primakoff P, Myles DG, White JM. 1995. ADAM, a novel family of membrane proteins containing A Disintegrin And Metalloprotease domain: multipotential functions in cell-cell and cell-matrix interactions. J Cell Biol 131:pp. 275-278.

Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, M'Lan CE, Ostbye T, Rockwood K, Hogan DB. 2001. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. N Engl J Med 344:pp. 1111-1116.

Wollmer MA. 2010. Cholesterol-related genes in Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta 1801:pp. 762-773.

Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G. 2000. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methyglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. Arch Neurol 57:pp. 1439-1443.

Wolozin B. 2004. Cholesterol, statins and dementia. Curr Opin Lipidol 15:pp. 667-672.

Wyss-Coray T, Mucke L. 2002. Inflammation in neurodegenerative disease--a double-edged sword. Neuron 35:pp. 419-432.

Wyss-Coray T, Yan F, Lin AH, Lambris JD, Alexander JJ, Quigg RJ, Masliah E . 2002. Prominent neurodegeneration and increased plaque formation in complement-inhibited Alzheimer's mice. Proc Natl Acad Sci U S A 99:pp. 10837-10842.

Xia MQ, Qin SX, Wu LJ, Mackay CR, Hyman BT . 1998. Immunohistochemical study of the beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 and their ligands in normal and Alzheimer's disease brains. Am J Pathol 153:pp. 31-37.

Xia MQ, Bacskai BJ, Knowles RB, Qin SX, Hyman BT. 2000. Expression of the chemokine receptor CXCR3 on neurons and the elevated expression of its ligand IP-10 in reactive astrocytes: in vitro ERK1/2 activation and role in Alzheimer's disease. J Neuroimmunol 108:pp. 227-235.

Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L. 2004. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. Neurology 63:pp. 1181-1186.

Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. 2001. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. Arch Intern Med 161:pp. 1703-1708.

Yamada R, Ymamoto K. 2005. Recent findings on genes associated with inflammatory disease. Mutat Res 573:pp. 136-151.

Yan R, Bienkowski MJ, Shuck ME, Miao H, Tory MC, Pauley AM, Brashier JR, Stratman NC, Mathews WR, Buhl AE, Carter DB, Tomasselli AG, Parodi LA, Heinrikson RL, Gurney ME. 1999. Membrane-anchored aspartyl protease with Alzheimer's disease beta-secretase activity. Nature 402:pp. 533-537.

Yan SD, Chen X, Fu J, Chen M, Zhu H, Roher A, Slattery T, Zhao L, Nagashima M, Morser J, Migheli A, Nawroth P, Stern D, Schmidt AM. 1996. RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. Nature 382:pp. 685-691.

Yan SD, Roher A, Schmidt AM, Stern DM. 1999. Cellular cofactors for amyloid beta-peptide-induced cell stress. Moving from cell culture to in vivo. Am J Pathol 155:pp. 1403-1411.

Yang G, Gong YD, Gong K, Jiang WL, Kwon E, Wang P, Zheng H, Zhang XF, Gan WB, Zhao NM. 2005. Reduced synaptic vesicle density and active zone size in mice lacking amyloid precursor protein (APP) and APP-like protein 2. Neurosci Lett 384:pp. 66-71.

Yang HQ, Ba MW, Ren RJ, Zhang YH, Ma JF, Pan J, Lu GQ, Chen SD. 2007. Mitogen activated protein kinase and protein kinase C activation mediate promotion of sAPPalpha secretion by deprenyl. Neurochem Int 50:pp. 74-82.

Yang P, Baker KA, Hagg T. 2006. The ADAMs family: coordinators of nervous system development, plasticity and repair. Prog Neurobiol 79:pp. 73-94.

Yang Y, Mufson EJ, Herrup K. 2003. Neuronal cell death is preceded by cell cycle events at all stages of Alzheimer's disease. J Neurosci 23:pp. 2557-2563.

Yang Y, Hoh J, Broger C, Neeb M, Edington J, Lindpaintner K, Ott J. 2003. Statistical methods for analyzing microarray feature data with replications. J Comput Biol 10:pp. 157-169.

Yankner BA. 2000. The pathogenesis of Alzheimer's disease. Is amyloid beta-protein the beginning or the end? Ann N Y Acad Sci 924:26-8.:pp. 26-28.

Yankner BA, Lu T, Loerch P. 2008. The aging brain. Annu Rev Pathol 3:41-66.:pp. 41-66.

Yao ZX, Papadopoulos V. 2002. Function of beta-amyloid in cholesterol transport: a lead to neurotoxicity. FASEB J 16:pp. 1677-1679.

Yazawa H, Yu ZX, Takeda, Le Y, Gong W, Ferrans VJ, Oppenheim JJ, Li CC, Wang JM. 2001. Beta amyloid peptide (Abeta42) is internalized via the G-protein-coupled receptor FPRL1 and forms fibrillar aggregates in macrophages. FASEB J 15:pp. 2454-2462.

Yin KJ, Cirrito JR, Yan P, Hu X, Xiao Q, Pan X, Bateman R, Song H, Hsu FF, Turk J, Xu J, Hsu CY, Mills JC, Holtzman DM, Lee JM. 2006. Matrix metalloproteinases expressed by astrocytes mediate extracellular amyloid-beta peptide catabolism. J Neurosci 26:pp. 10939-10948.

Yong VW, Power C, Forsyth P, Edwards DR. 2001. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. Nat Rev Neurosci 2:pp. 502-511.

Yong VW. 2005. Metalloproteinases: mediators of pathology and regeneration in the CNS. Nat Rev Neurosci 6:pp. 931-944.

Yoshikawa K. 2000. [Molecular mechanisms of differentiation and death of human neurons: with special reference to necdin and APP]. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi 20:pp. 155-159.

Yoshimori T, Yamamoto A, Moriyama Y, Futai M, Tashiro Y. 1991. Bafilomycin A1, a specific inhibitor of vacuolar-type H(+)-ATPase, inhibits acidification and protein degradation in lysosomes of cultured cells. J Biol Chem 266:pp. 17707-17712.

Yoshinaka T, Nishii K, Yamada K, Sawada H, Nishiwaki E, Smith K, Yoshino K, Ishiguro H, Higashiyama S . 2002. Identification and characterization of novel mouse and human ADAM33s with potential metalloprotease activity. Gene 282:pp. 227-236.

Yoshiyama Y, Asahina M, Hattori T. 2000. Selective distribution of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) in Alzheimer's disease brain. Acta Neuropathol 99:pp. 91-95.

Yu CT, Shih HM, Lai MZ. 2001. Multiple signals required for cyclic AMP-responsive element binding protein (CREB) binding protein interaction induced by CD3/CD28 costimulation. J Immunol 166:pp. 284-292.

Yu JT, Chang RC, Tan L. 2009. Calcium dysregulation in Alzheimer's disease: from mechanisms to therapeutic opportunities. Prog Neurobiol 89:pp. 240-255.

Yu L, Wan F, Dutta S, Welsh S, Liu Z, Freundt E, Baehrecke EH, Lenardo M. 2006. Autophagic programmed cell death by selective catalase degradation. Proc Natl Acad Sci U S A 103:pp. 4952-4957.

Yu WH, Cuervo AM, Kumar A, Peterhoff CM, Schmidt SD, Lee JH, Mohan PS, Mercken M, Farmery MR, Tjernberg LO, Jiang Y, Duff K, Uchiyama Y, Naslund J , Mathews PM, Cataldo AM, Nixon RA. 2005. Macroautophagy--a novel Beta-amyloid peptide-generating pathway activated in Alzheimer's disease. J Cell Biol 171:pp. 87-98.

Zambrowicz BP, Imamoto A, Fiering S, Herzenberg LA, Kerr WG, Soriano P. 1997. Disruption of overlapping transcripts in the ROSA beta geo 26 gene trap strain leads to widespread expression of beta-galactosidase in mouse embryos and hematopoietic cells. Proc Natl Acad Sci U S A 94:pp. 3789-3794.

Zanjani H, Finch CE, Kemper C, Atkinson J, McKeel D, Morris JC, Price JL. 2005. Complement activation in very early Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 19:pp. 55-66.

Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, de Bakker PI, Abecasis GR, Almgren P, Andersen G, Ardlie K, Bostrom KB, Bergman RN, Bonnycastle LL, Borch-Johnsen K, Burtt NP, Chen H, Chines PS, Daly MJ, Deodhar P, Ding CJ, Doney AS, Duren WL, Elliott KS, Erdos MR, Frayling TM, Freathy RM, Gianniny L, Grallert H, Grarup N, Groves CJ, Guiducci C, Hansen T, Herder C, Hitman GA, Hughes TE, Isomaa B, Jackson AU, Jorgensen T, Kong A, Kubalanza K, Kuruvilla FG, Kuusisto J, Langenberg C, Lango H, Lauritzen T, Li Y, Lindgren CM, Lyssenko V, Marvelle AF, Meisinger C, Midthjell K, Mohlke KL, Morken MA, Morris AD, Narisu N, Nilsson P, Owen KR, Palmer CN, Payne F, Perry JR, Pettersen E, Platou C, Prokopenko I, Qi L, Qin L, Rayner NW, Rees M, Roix JJ, Sandbaek A, Shields B, Sjogren M, Steinthorsdottir V, Stringham HM, Swift AJ, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Timpson NJ, Tuomi T, Tuomilehto J, Walker M, Watanabe RM, Weedon MN, Willer CJ, Illig T, Hveem K, Hu FB, Laakso M, Stefansson K, Pedersen O, Wareham NJ, Barroso I , Hattersley AT, Collins FS, Groop L, McCarthy MI, Boehnke M, Altshuler D. 2008. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. Nat Genet 40:pp. 638-645.

Zempel H, Thies E, Mandelkow E, Mandelkow EM. 2010. Abeta oligomers cause localized Ca(2+) elevation, missorting of endogenous Tau into dendrites, Tau phosphorylation, and destruction of microtubules and spines. J Neurosci 30:pp. 11938-11950.

Zerbinatti CV, Wahrle SE, Kim H, Cam JA, Bales K, Paul SM, Holtzman DM, Bu G. 2006. Apolipoprotein E and low density lipoprotein receptor-related protein facilitate intraneuronal

Abeta42 accumulation in amyloid model mice. J Biol Chem 281:pp. 36180-36186.

Zetterberg M, Landgren S, Andersson ME, Palmer MS, Gustafson DR, Skoog I, Minthon L, Thelle DS, Wallin A, Bogdanovic N, Andreasen N, Blennow K, Zetterberg H. 2008. Association of complement factor H Y402H gene polymorphism with Alzheimer's disease. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 147B:pp. 720-726.

Zhang C, Wu B, Beglopoulos V, Wines-Samuelson M, Zhang D, Dragatsis I, Sudhof TC, Shen J. 2009. Presenilins are essential for regulating neurotransmitter release. Nature 460:pp. 632-636.

Zhang H, Sun S, Herreman A, De Strooper B, Bezprozvanny I. 2010. Role of presenilins in neuronal calcium homeostasis. J Neurosci 30:pp. 8566-8580.

Zhao B, Zhong M, Jin K. 2008. Neurogenesis and neurodegenerative diseases in human. Panminerva Med 50:pp. 55-64.

Zhao Z, Xiang Z, Haroutunian V, Buxbaum JD, Stetka B, Pasinetti GM. 2007. Insulin degrading enzyme activity selectively decreases in the hippocampal formation of cases at high risk to develop Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 28:pp. 824-830.

Zhao Z, Xiang Z, Haroutunian V, Buxbaum JD, Stetka B, Pasinetti GM. 2007. Insulin degrading enzyme activity selectively decreases in the hippocampal formation of cases at high risk to develop Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 28:pp. 824-830.

Zheng-Fischhofer Q, Biernat J, Mandelkow EM, Illenberger S, Godemann R, Mandelkow E. 1998. Sequential phosphorylation of Tau by glycogen synthase kinase-3beta and protein kinase A at Thr212 and Ser214 generates the Alzheimer-specific epitope of antibody AT100 and requires a paired-helical-filament-like conformation. Eur J Biochem 252:pp. 542-552.

Zheng WH, Kar S, Dore S, Quirion R. 2000. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1): a neuroprotective trophic factor acting via the Akt kinase pathway. J Neural Transm Supplpp. 261-272.

Zhong N, Weisgraber KH. 2009. Understanding the association of apolipoprotein E4 with Alzheimer disease: clues from its structure. J Biol Chem 284:pp. 6027-6031.

Zhou DF, Wu CS, Qi H, Fan JH, Sun XD, Como P, Qiao YL, Zhang L, Kieburtz K. 2006. Prevalence of dementia in rural China: impact of age, gender and education. Acta Neurol Scand 114:pp. 273-280.

Zhou W, Zhang L, Guoxiang X, Mojsilovic-Petrovic J, Takamaya K, Sattler R, Huganir R, Kalb R. 2008. GluR1 controls dendrite growth through its binding partner, SAP97. J Neurosci 28:pp. 10220-10233.

Zhu L, Fratiglioni L, Guo Z, Winblad B, Viitanen M. 2000. Incidence of stroke in relation to cognitive function and dementia in the Kungsholmen Project. Neurology 54:pp. 2103-2107.

Zimmermann M, Gardoni F, Marcello E, Colciaghi F, Borroni B, Padovani A, Cattabeni F, Di Luca M. 2004. Acetylcholinesterase inhibitors increase ADAM10 activity by promoting its trafficking in neuroblastoma cell lines. J Neurochem 90:pp. 1489-1499.

Zou J, Zhu F, Liu J, Wang W, Zhang R, Garlisi CG, Liu YH, Wang S, Shah H, Wan Y, Umland SP. 2004. Catalytic activity of human ADAM33. J Biol Chem 279:pp. 9818-9830.

Zou J, Zhang R, Zhu F, Liu J, Madison V, Umland SP. 2005. ADAM33 enzyme properties and substrate specificity. Biochemistry 44:pp. 4247-4256.

Zunzunegui MV, Beland F, Otero A. 2001. Support from children, living arrangements, self-rated health and depressive symptoms of older people in Spain. Int J Epidemiol 30:pp. 1090-1099.

Sites internets consultés :

www.alzforum.org

www.francealzheimer.org

Actuellement, plus de 860 000 personnes seraient atteintes de maladie d'Alzheimer en France. La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative qui entraîne une diminution des facultés cognitives et particulièrement des troubles de la mémoire, allant jusqu'à une perte complète d'autonomie et aboutissant à la mort du patient. Les causes menant au développement de cette pathologie sont encore peu connues. Pour les formes monogéniques familiales (1% des cas), la maladie a généralement pour origine des mutations sur les gènes *APP*, *PSEN1* ou *PSEN2*. Par contre, pour les formes dites sporadiques (99% des cas), la maladie d'Alzheimer est une pathologie multi-factorielle résultant de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux. Néanmoins, les formes monogéniques et sporadiques présentent les mêmes lésions neuropathologiques caractéristiques de la maladie : les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques séniles, principalement composées de peptides amyloïdes.

L'étude des formes monogéniques a permis d'émettre une hypothèse physiopathologique : la cascade amyloïde. Cette hypothèse place le métabolisme de l'APP (précurseur du peptide amyloïde) au centre du processus physiopathologique.

Afin de mieux comprendre la régulation du métabolisme de l'APP, nous avons développé une approche intégrée basée sur la constatation suivante : plusieurs métalloprotéases sont impliquées dans le métabolisme de l'APP. Ainsi, nous postulons que : les métalloprotéases présentant une différence d'expression entre le tissu cérébral des patients et celui des témoins seraient potentiellement des acteurs de ce métabolisme.

Cette approche nous a permis de sélectionner la protéine ADAM30, qui est sous-exprimée dans le cerveau des malades par rapport à celui des témoins. De plus, l'expression d'ADAM30 est inversement corrélée à la quantité de dépôts de peptides amyloïdes (de type Aβx-42) dans le parenchyme cérébral des malades.

Nos travaux nous ont permis de montrer *in vitro* que la sous-expression d'ADAM30 entraîne une augmentation de la sécrétion des peptides amyloïdes et de tous les métabolites de l'APP. De manière cohérente dans les mêmes modèles cellulaires, la sur-expression d'ADAM30 entraîne une diminution de l'ensemble des produits issus du métabolisme de l'APP. Cette action serait dépendante de l'activité catalytique d'ADAM30.

ADAM30 est exprimée dans les neurones au niveau du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi. Nos travaux suggèrent qu'ADAM30 favoriserait spécifiquement l'adressage de l'APP de ces compartiments cellulaires vers le lysosome et activerait les enzymes lysosomales telles que la Cathepsine D. Ce mécanisme permettrait la dégradation de l'APP et diminuerait de ce fait la production de peptides amyloïdes.

Ainsi, nous pouvons supposer que la sous-expression d'ADAM30 dans le cerveau de personnes âgées perturberait la régulation du métabolisme de l'APP. L'APP serait alors moins dégradée et la production des peptides amyloïdes serait augmentée aboutissant au développement de la maladie d'Alzheimer.

L'identification du substrat d'ADAM30 nous permettra de mieux comprendre le mécanisme d'action d'ADAM30 sur le métabolisme de l'APP.