

ANNEXE XXIV LA MALADIE D'ALZHEIMER

Comme la sénescence métabolique, la maladie d'Alzheimer entraîne la mort des cellules. Toutefois, la sénescence concerne toutes les cellules de l'organisme et tous les individus, tandis que la maladie d'Alzheimer n'affecte qu'une partie des cellules (les neurones) et une partie de la population humaine. Curieusement, la maladie ne semble pas affecter les primates anthropoïdes, tels que le chimpanzé.

Selon toute vraisemblance, la maladie résulte d'une agrégation anormale de peptides ou de protéines. En cela, elle ressemble à d'autres maladies de dégénérescence cérébrale, comme celles de Huntington*, de Parkinson et de Creutzfeldt-Jakob, dite de la « vache folle ». Pour une raison qui demeure inconnue, les ravages causés par la maladie d'Alzheimer concernent surtout les circuits cérébraux impliqués dans la mémoire, le raisonnement et l'orientation dans l'espace. La détérioration des neurones qui précède leur mort présente certaines similitudes avec la sénescence métabolique, et ce pour deux raisons. En premier lieu, son développement à long terme résulte, au moins partiellement, des dégâts infligés aux cellules par les radicaux* oxydants. En second lieu, le processus pourrait être favorisé par des perturbations dans le métabolisme du glucose, consécutives au diabète. La phase ultime du phénomène présente de nombreux points communs avec l'apoptose.

Toutefois, il n'est pas formellement prouvé qu'il existe un rapport de cause à effet entre l'apparition d'agrégats de nature peptidique dans le cerveau et le développement de la maladie d'Alzheimer. De tels dépôts peuvent être décelés post mortem chez des personnes qui ne souffraient pas de la maladie au moment de leur mort. Par ailleurs, l'abondance des dépôts n'est pas proportionnelle à la gravité des symptômes que présentent les patients.

XXIV.A. PHÉNOMÈNES CELLULAIRES

La maladie d'Alzheimer détruit les neurones de plusieurs régions du cerveau, et notamment dans l'hippocampe, le cortex pariétal et temporal. Cytologiquement, elle se traduit par des modifications visibles à l'extérieur et à l'intérieur des cellules.

Des amas de matériel extracellulaire, appelés plaques séniles ou amyloïdes, parsèment les régions endommagées. Les plaques sont formées par des restes d'axones et de dendrites entourant des agrégats d'un peptide hydrophobe, comportant environ 40 acides aminés : l'amyloïde β (A β), dont le nom évoque celui de l'amidon. Les agrégats sont hautement structurés et se construisent par recrutement autour d'un petit nombre d'unités insolubles.

À proximité des plaques séniles, on trouve des neurones en train de dégénérer, repérables au fait qu'ils contiennent des fibrilles (aussi appelés filaments enchevêtrés), dont l'élément constitutif est la protéine tau. Normalement, cette protéine soluble est associée aux tubulines, dont elle favorise l'assemblage en microtubules, filaments creux qui soutiennent les prolongements de neurones et servent de guides le long desquels se déplacent toutes sortes de composants cellulaires. Les neurones des patients contiennent aussi des formations plus discrètes, appelées HBLs⁺, renfermant la protéine

tau, des microfilaments d'actine et deux facteurs apparentés contrôlant la polymérisation de l'actine : la profiline et le facteur **ADF**⁺.

XXIV.B. PROVENANCE DES PEPTIDES AMYLOÏDES

L'amyloïde β dérive d'une protéine transmembranaire*, appelée **APP**⁺, qui existe sous plusieurs formes, créées par épissage différentiel de son ARN pré-messager. Le peptide A β dérive d'une toute petite région du précurseur, chevauchant en partie le domaine inséré dans les membranes (fig. **XXIV.A**).

La protéine APP est présente dans de nombreux types de cellules, intégrée non seulement à la membrane plasmique, mais aussi à d'autres membranes, comme celles de l'appareil de Golgi et des endosomes. Son rôle semble pas vital, puisque l'inactivation du gène *app* chez la souris n'a pas de conséquences très graves pour les animaux. Dans les cellules nerveuses, la protéine est transportée le long des axones et s'accumule au niveau des terminaisons présynaptiques, où elle pourrait servir de récepteur pour un ligand non identifié.

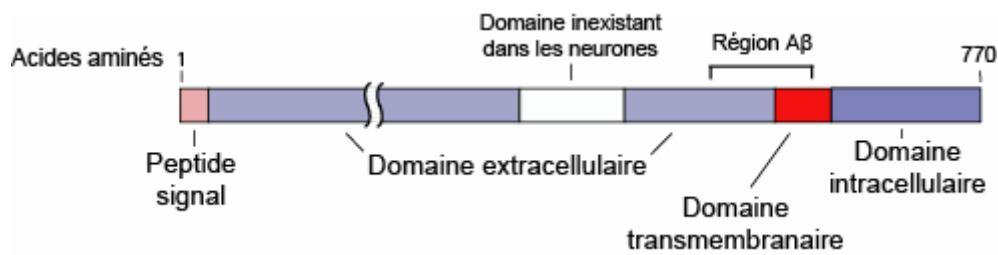


Fig. XXIV.1. Structure du précurseur APP.

La forme la plus longue de la protéine comporte 770 acides aminés (aa), dont les 17 premiers constituent le peptide signal (hydrophobe), qui est nécessaire à l'insertion de la protéine dans une membrane, mais est éliminé au cours de ce processus. La forme qui prédomine dans le système nerveux ne contient que 695 aa, parce qu'un exon est perdu lors de l'épissage de l'ARN pré-messager, ce qui prive la protéine d'une séquence interne de 58 aa. Le domaine extracellulaire de la protéine est le plus long. Il réside en dehors de la cellule ou à l'intérieur d'un compartiment cytoplasmique. Le domaine transmembranaire comporte 24 aa. Le domaine intracellulaire en comprend environ 50.

XXIV.C. MATURATION DU PRÉCURSEUR APP

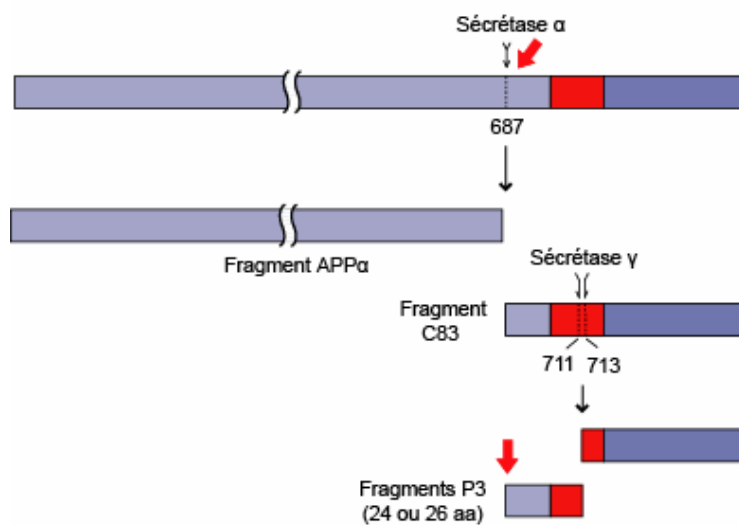
Le précurseur APP subit une maturation complexe, consistant en deux coupures successives par des enzymes appelés sécrétases, dont il existe trois variétés (α , β et γ). Il s'agit d'un processus normal, car on trouve les produits de dégradation de l'APP dans le plasma sanguin et le liquide cébrospinal des personnes de tout âge. L'action des sécrétases crée trois fragments de longueur inégale. Le domaine externe (soluble) est libéré dans le milieu extérieur ou dans la lumière d'un compartiment cytoplasmique, pour être sécrété ultérieurement. La partie médiane suit la même voie. C'est elle qui peut donner naissance aux peptides amyloïdes. Le domaine interne reste dans la cellule. Il pénètre dans le noyau, où il fonctionne en tant que facteur de transcription.

Les coupures ont lieu dans la membrane ou dans son voisinage immédiat. La sécrétases α et β scindent le précurseur en deux endroits différents, ce qui crée des fragments plus ou moins longs,

appelés APP α et APP β (fig. XXIV.2). Le reste de la molécule reste lié à la membrane. Ce fragment est à son tour coupé par la sécrétase γ en deux sites distincts, mais proches. L'enzyme opère à l'intérieur même de la phase lipidique, ce qui semble à première vue impossible, parce que la réaction réclame la présence d'eau.

L'action successive des sécrétases α et γ produit des fragments hydrophobes (P3), trop courts pour pouvoir s'agréger en plaques amyloïdes. En revanche, l'action des sécrétases β et γ produit des fragments plus longs (A β), susceptibles de s'agréger. Le plus grand (A β 42) est le plus dangereux, du fait qu'il comporte deux acides aminés hydrophobes de plus.

1. Coupure par les sécrétases α et γ



2. Coupure par les sécrétases α et β

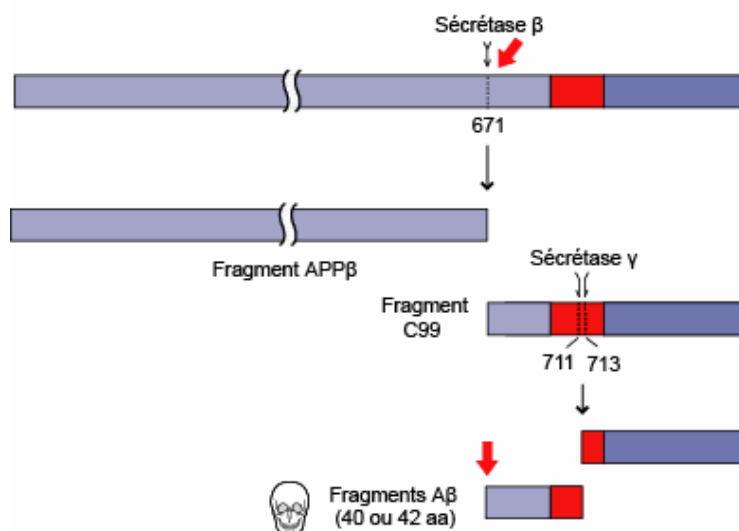


Fig. XXIV.2. Maturation du précurseur APP.

Le précurseur est coupé en trois fragments, suivant deux modalités différentes, par l'action conjuguée de trois enzymes, appelés sécrétases α , β et γ .

1. La sécrétase α coupe la molécule après l'aa n° 687, ce qui crée un grand fragment, appelé APP α , et un petit (C83), comportant 83 aa. Celui-ci est coupé à l'intérieur même de la membrane par la sécrétase γ , ce qui crée des fragments de 24 ou de 26 aa, appelés peptides P3, à cause de leur masse approximative (3 kDa**).

2. La sécrétase β (aussi appelée **Bace1**, pour **β -amyloid Cleaving Enzyme 1**) coupe la molécule après l'aa n° 671, créant ainsi un fragment de 99 aa (C99), que la sécrétase γ scinde en fragments de 40 ou de 42 aa, qui sont les peptides amyloïdes, appelés A β .

XXIV.D. FONCTIONS DU PRÉCURSEUR APP

Parmi les cibles du domaine intracellulaire du précurseur APP, il faut citer le gène du récepteur LDR (*annexe XXIII.C*), qu'il réprime en se liant à son promoteur. Normalement, ce récepteur est capable de faire rentrer dans les neurones le cholestérol* transporté par la l'apolipoprotéine* APOE**, qui est elle-même synthétisée par les astrocytes :

APP —| LDR ~~→~~ LDR → Pénétration du cholestérol (*mécan. XXIV.1*)

S'il ne fonctionne pas correctement, comme on l'a constaté chez certains malades (*section K*), le précurseur APP ne peut pas inhiber la synthèse du récepteur LDR. Davantage de cholestérol pénètre dans les cellules. Il tend à se concentrer dans des domaines membranaires, appelées DRM*, qui sont difficiles à solubiliser par les détergents. Les différentes sécrétases qui coupent le précurseur APP seraient localisées dans ces radeaux lipidiques. Un excès de cholestérol créerait donc les conditions favorables à la production de peptides amyloïdes.

XXIV.E. STRUCTURE DE LA SÉCRÉASE γ

La sécrétase γ comporte quatre sous-unités, toutes insérées dans la membrane plasmique ou dans celle de divers organites. La sous-unité catalytique porte le nom de préséniline, à cause de l'importance du rôle qu'elle joue dans le déclenchement de la dégénérescence cérébrale. Il existe deux présénilines différentes, spécifiée par deux gènes : *PS(EN)1⁺* et *PS(EN)2⁺*. Chacune comporte deux sous-unités qui traversent au total neuf fois la phase lipidique des membranes.

La stoechiométrie de l'enzyme complet reste à préciser. Jusqu'à preuve du contraire, on peut supposer que les quatre sous-unités γ sont présentes en un nombre égal de copies. Apparemment, l'enzyme possède une cavité qui ménage un environnement hydrophile, ainsi que deux ouvertures, par où entreraient les molécules d'eau nécessaires à son activité et par où sortiraient les deux peptides produits par l'enzyme.

XXIV.F. PROPRIÉTÉS DE LA PRÉSÉNILINE

La préséniline n'a pas pour seule fonction de couper le précurseur APP. En fait, elle peut fragmenter plus de 30 protéines différentes, impliquées dans la régulation de trois processus principaux : l'adhérence entre cellules, l'activité des gènes et la transduction* des messages extracellulaires. En général, les substrats sont des protéines traversant une seule fois la phase lipidique des membranes, comme le précurseur APP (*fig. XXIV.1*).

Une cible importante de la préséniline est la N-cadhérine, qui est une protéine d'adhérence entre neurones, dont la fonction dépend des ions Ca^{2+} . Les deux protéines s'associent et se concentrent au niveau des synapses. Le domaine intracellulaire de la N-cadhérine libéré par l'action de la préséniline

empêche le co-facteur de transcription **CBP⁺** d'activer plusieurs gènes dont les produits contribuent à contrôler le fonctionnement et la plasticité du système nerveux.

Une autre cible de la préséniline est le récepteur Notch. Lorsqu'il est activé par son ligand (Delta), ce récepteur devient une cible pour la préséniline. Le domaine intracellulaire de Notch migre dans le noyau, où il stimule la transcription de plusieurs gènes, dont les produits gouvernent notamment la différenciation des neurones.

La préséniline possède encore beaucoup d'autres fonctions, indépendantes de son activité catalytique. Elle ne se contente pas de couper la N-cadhérine, mais favorise également son transfert du réticulum endoplasmique à la membrane plasmique des cellules, ainsi que son interaction avec la sous-unité régulatrice de la kinase PIK3, qui est un élément clé de la voie PKB/Akt** (*annexe XXII.B*).

Une autre fonction de la préséniline consisterait à contrôler la formation des neurofibrilles (*section I*).

XXIV.G. NOCIVITÉ DES PEPTIDES AMYLOÏDES

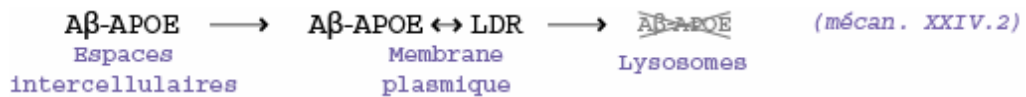
Malgré les innombrables travaux qui ont été consacrés à ce sujet, le rôle des peptides amyloïdes dans le processus de dégénérescence cérébrale n'est pas connu avec précision. En tout cas, il paraît certain que le caractère envahissant de la dégénérescence neuronale procède de plusieurs causes.

Les peptides amyloïdes produisent du peroxyde d'hydrogène, en utilisant comme échangeurs d'électrons les ions cuivriques (Cu^{2+}), pour lesquels les peptides A β ont une forte affinité. Le peroxyde d'hydrogène engendre à son tour des radicaux hydroxyle, susceptibles d'oxyder les lipides et les protéines membranaires. Ces dommages compromettent le fonctionnement des synapses, parce qu'ils inactivent les systèmes de pompage ionique et de transport, dont dépend l'émission des neurotransmetteurs, tels que le glutamate.

Les peptides amyloïdes pourraient aussi favoriser la formation des complexes HBLS (*section A*). Bien qu'on ne connaisse pas bien le mode de formation de ces structures, ni le rôle qu'elles jouent dans le développement de la maladie, on pense qu'ils contribuent à désorganiser le cytosquelette. Les peptides amyloïdes présents dans les vésicules intracytoplasmiques inhiberaient la profiline et le facteur ADF, ce qui stimulerait la polymérisation des filaments d'actine. Ces derniers s'accumuleraient dans le corps cellulaire, entraînant ainsi la rétraction des dendrites et la perte des synapses. La protéine Tau présente dans les complexes HBLS contribuerait à accélérer l'accumulation des filaments d'actine parce qu'elle est capable d'établir des ponts entre ces filaments.

XXIV.H. PROTECTION CONTRE LES PEPTIDES AMYLOÏDES

Les amas de peptides amyloïdes formés dans les espaces intercellulaires sont détruits par diverses protéases, dont l'insulysine ou **IDE⁺**. Ceux qui échappent à la destruction forment avec la lipoprotéine APOE** un complexe qui se lie au récepteur LDR. L'ensemble pénètre dans les neurones, où il est détruit par les lysosomes, organites spécialisés dans la protéolyse (*annexe XXIII.C*) :



Le récepteur LDR peut aussi faire passer les peptides dans le plasma sanguin, ce qui les éloigne du cerveau.

L'activité électrique des neurones stimule la production du produit principal de la sécrétase α (le fragment APP α), qui joue un rôle dans l'excitabilité des cellules et la plasticité des synapses. Elle empêche donc la production de peptides amyloïdes, car le peptide C83 créé par la sécrétase α ne peut pas générer des fragments capables de former des plaques séniles (*fig.XXIV.2*).

XXIV.I. FORMATION DES NEUROFIBRILLES

Selon toute vraisemblance, la formation des neurofibrilles est un processus secondaire par rapport à celui des peptides amyloïdes, parce qu'elle a lieu plus tôt dans l'évolution de la maladie. Mais on ignore par quel lien les deux phénomènes sont reliés.

On sait cependant que la préséniline joue un rôle essentiel dans la formation des neurofibrilles. Celle-ci est déclenchée par la phosphorylation de la protéine Tau. La préséniline inhibe ce processus de manière indirecte. Elle favorise l'association de la N-cadhérine localisée dans la membrane plasmique avec la sous-unité régulatrice de la kinase PI3K** (*annexe XXII.B*). Celle-ci devient active et ouvre la voie PKB/Akt**, dont la kinase terminale (PKB) empêche la kinase GSK3 (initialement connue en tant que régulateur de la synthèse du glycogène ; *annexe XXII.D*) de phosphoryler la protéine Tau :



Si la préséniline n'est pas fonctionnelle, comme cela se produit chez certains malades (*section K*), la phosphorylation de la protéine tau est renforcée. Sous cette forme, la protéine tend à se désolidariser des microtubules et à former des filaments hélicoïdaux, constituant l'essentiel des neurofibrilles. Il en résulte une désorganisation progressive du cytosquelette, qui perturbe le système de transport intracellulaire.

XXIV.J. MORT DES NEURONES

Les plaques amyloïdes provoquent dans les cellules qui les entourent un accroissement de la concentration en ions Ca^{2+} libres, par un mécanisme qui reste mal compris. Les ions Ca^{2+} libres favorisent le déclenchement de l'apoptose, en forçant les mitochondries à libérer le cytochrome c* qu'elles contiennent. Par ailleurs, le stress oxydatif déclenché par les peptides amyloïdes (*section G*) pourrait activer la protéine P53**, ce qui obligerait les neurones à se suicider.

De fait, les neurones meurent quand on les cultive en présence de peptides A β et leur mort s'accompagne de plusieurs phénomènes typiques de l'apoptose (*annexe III.C*) : (1) production accrue des protéines P53 et Bax** ; (2) perméabilisation transitoire de la membrane externe des mitochondries ; (3) libération de cytochrome c et d'ions Ca^{2+} dans le cytosol* ; (4) activation de

l'apoptosome* conduisant à celle de la caspase 3 ; (5) fragmentation de la chromatine*. Il convient cependant de noter que l'apoptose n'est peut-être pas pour les neurones la seule manière de mourir.

XXIV.K. FACTEURS DE RISQUE

Les spécialistes soupçonnent divers facteurs nutritionnels de favoriser la dégénérescence cérébrale. L'aluminium a figuré pendant longtemps sur la liste des suspects. À présent, la suspicion se porte plutôt sur le cholestérol présent dans la nourriture et sur le cuivre présent dans l'eau de boisson. Un excès de cholestérol pourrait favoriser la formation des radeaux lipidiques évoqués ci-dessus (*section D*). Les ions cuivriques favorisent la précipitation du peptide A β 42. Ils participent aussi à la production de peroxyde d'hydrogène par les peptides A β . De fait, ils sont abondants dans les plaques séniles.

Certains dysfonctionnements internes accroissent le risque de développer la maladie. Le diabète de type II double la probabilité d'en souffrir à un âge avancé. Cette forme de diabète se traduit chez certains patients par une insulïnémie excessive. Il se fait que la protéase IDE (*section H*) détruit à la fois l'insuline et les fragments amyloïdes, qui comportent à peu près le même nombre d'acides aminés. L'insuline en excédent empêcherait la dégradation des peptides A β par la protéase IDE. N'étant pas dégradés assez vite, les peptides s'accumuleraient dans le cerveau et formeraient des agrégats. Les résultats de l'inactivation du gène *ide* chez la souris confirment l'implication de son produit dans la genèse de la maladie : les mutants *ide*^{-/-} souffrent de diabète et leur cerveau contient des quantités excessives de peptides A β . Il faut encore noter que le gène *IDE* humain se trouve sur le chromosome 10, dans une région où sont localisés des allèles prédisposant à souffrir du diabète ou de la maladie d'Alzheimer.

XXIV.L. PRÉDISPOSITIONS D'ORIGINE GÉNÉTIQUE

Il existe des formes familiales de la maladie d'Alzheimer, qui se manifestent avant l'âge de 60 ans et se transmettent comme des caractères dominants. Les cas attribuables à une prédisposition génétique représentent une partie du total difficile à estimer, qui varie fortement selon les auteurs.

Quelques mutations dans le gène *APP*, localisées à proximité ou dans la région A β (*fig. XXIV.2*), augmentent la production par la sécrétase γ de peptides amyloïdes de 42 acides aminés, plutôt que de peptides de 40 acides aminés. Des mutations plus fréquentes modifient la structure de la préséniline 1 (*PSEN1*), ce qui favoriserait la production de la forme longue du peptide (A β 42). Le dysfonctionnement de la préséniline pourrait aussi perturber l'adhérence entre les neurones (*section F*) et stimuler la phosphorylation de la protéine tau (*section I*).

La présence de l'allèle $\epsilon 4$ du gène polymorphe *APOE*** est un autre facteur de risque, pour une raison qui reste mal comprise. Nous avons vu que la protéine APOE peut interagir avec les peptides A β (*section H*). La variété APOE4 pourrait faciliter l'agrégation de ces peptides ou rendre plus difficile leur élimination par le récepteur LDR.

La trisomie 21 favorise le développement précoce de la maladie, sans doute parce que le gène de l'APP réside sur le chromosome qui est présent en trois exemplaires dans les cellules des patients. La

protéine APP serait produite en quantités excessives, ce qui faciliterait l'accumulation et l'agrégation des peptides A β dans le cerveau. Cette interprétation est confirmée par le fait que la maladie apparaît très tôt chez les patients dont le gène *PSEN1* est dupliqué à la suite d'un remaniement chromosomique.

XXIV.M. PROTECTION CONTRE LA MALADIE

Diverses précautions peuvent réduire le risque de développer à long terme la maladie d'Alzheimer. L'activité physique et intellectuelle a un effet protecteur qui semble indéniable. Elle réduirait la production et la libération des peptides amyloïdes par les neurones. Les régimes pauvres en calories et en cholestérol sont recommandés, parce qu'ils ralentissent la sénescence métabolique et la production de peptides A β . L'excès de cholestérol peut être combattu par l'administration de statines, mais ce type de traitement n'a pas donné les résultats espérés. La prise régulière de vitamines* C et E pourrait être bénéfique, à cause des propriétés antioxydantes de ces molécules. Toutefois, ces apports nutritionnels ne sont pas très efficaces.

Des traitements plus spécifiques sont en cours d'expérimentation chez l'homme et les souris souffrant de dégénérescence cérébrale, à cause de mutations ciblées dans les gènes du précurseur APP ou de la préséniline 1. La plupart de ces traitements sont préventifs, plutôt que curatifs. Ils doivent donc être administrés avant que se déclarent les premiers symptômes de la maladie, ce qui pose des problèmes, parce que, suivant les meilleures estimations, le début de la dégénérescence cérébrale précède de 20 à 30 ans l'apparition de troubles de la mémoire et du comportement.

Parmi les médicaments testés, citons les agents chélateurs des ions fer et cuivre, les agents anti-inflammatoires (aspirine) et les inhibiteurs des sécrétases β et γ . Le développement de drogues anti-sécrétases semble difficile, car ces enzymes ont d'autres cibles que la protéine APP. La sécrétase β coupe non seulement le précurseur APP, mais aussi la neuréguline de type III n°1 (NRG1). Cette protéine libère un fragment indispensable pour que la myélinisation des nerfs périphériques se déroule normalement après la naissance. L'inhibition de la sécrétase γ pourrait être encore plus dangereuse, étant donné le nombre de protéines qu'elle est capable de couper (*section F*). Pourtant, on a mis au point des petites molécules qui peuvent déplacer le site de coupure du précurseur APP par la préséniline, de manière qu'elle produise un peptide A β raccourci de quatre acides aminés, donc moins nocif. Ces molécules pourraient être des agents thérapeutiques de valeur.

De grands espoirs sont nés à la suite de tentatives d'immunisation par les peptides A β . Chez la souris, la vaccination par les peptides de type humain fait disparaître les plaques séniles et empêche la formation des neurofibrilles. Mais des essais cliniques entrepris chez l'homme ont dû être interrompus, parce que certains patients souffraient d'inflammation cérébrale.

SIGNIFICATION DES SIGLES ET ACRONYMES

***ADF**. *Actin Depolymerization Factor*.

***DRM**. *Detergent-Resistant Membranes*.

***APP**. *Amyloid Precursor Protein*.

***HBLs**. *Hirano Body-Like Structures*.

***CBP**. *Creb Binding Protein*.

***IDE**. *Insulin-Degrading Enzyme*.

***PS(EN)1** et ***PS(EN)2**. *Presenilin genes 1 and 2*.

BIBLIOGRAPHIE

Généralités

Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Zeitschr Psychiatr Psychiatr-Gerichtl Med* 1907; **109**: 146-8.

Bush AI, Masters CL, Tanzi, RE. Copper, β -amyloid, and Alzheimer's disease: tapping a sensitive connection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **100**: 11193-4.

Goedert M, Spillanzani MG. A century of Alzheimer's disease. *Science* 2006; **314**: 777-81.

Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 2004; **430**: 631-9.

Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis; a genetic perspective. *Cell* 2005; **120**: 545-55.

Causes

Campion D, Hannequin D. La duplication du gene APP, cause de maladie d'Alzheimer associée à une importante angiopathie amyloïde. *Med Sci* 2006; **22**: 1468-9.

Kaether C, Haass C. A lipid boundary separates APP and secretases and limits amyloid β -peptide generation. *J Cell Biol* 2004; **167**: 809-12.

Liu Q, Zerbinatti CV, Zhang J, Hoe H-S *et al*. Amyloid precursor protein regulates brain apolipoprotein E and cholesterol metabolism through lipoprotein receptor LRP1. *Neuron* 2007; **56**: 66-78.

Marambaud P, Wen PH, Dutt A, Shioi J *et al*. A CBP binding transcriptional repressor produced by the PS1/ ϵ -cleavage of N-cadherin is inhibited by PS1 FAD mutations. *Cell* 2003; **114**: 635-45.

Marx J. Possible role for environmental copper in Alzheimer's disease. *Science* 2003; **301**: 905.

Mattson MP. Ballads of a protein quartet. *Nature* 2003; **422**: 385-6.

Nospikel T, Hanawalt PC. When parcimony backfires: neglecting DNA repair may doom neurons in Alzheimer's disease. *BioEssays* 2003; **25**: 168-73.

Parks AL, Curtis D. Presenilin diversifies its portfolio. *Trends Genet* 2007; **23**: 140-50.

Selkoe DJ, Wolfe MS. Presenilin: running scissors in the membrane. *Cell* 2007; **131**: 215-20.

Taubes B. Insulin insults may spur Alzheimer's disease. *Science* 2003; **301**: 40-1.

Willem M, Garratt AN, Novak B, Citron M *et al*. Control of peripheral nerve myelination by the β -secretase BACE1. *Science* 2006; **314**: 664-6.

Remèdes

Roberson ED, Mucke L. 100 years and counting: prospects for defeating Alzheimer's disease. *Science* 2006; **314**: 781-4.

Lansbury PT, Lashuel HA. A century-old debate on protein aggregation and neurodegeneration enters the clinic. *Nature* 2006; **443**: 774-9.

Selkoe DJ. Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature* 1999; **399**: A23-31.