

5ème colloque « Trisomie 21: de la fonction des gènes du chromosome 21 à la physiopathologie

Mai 2009

Alzheimer et trisomie 21:
faits anciens, faits nouveaux
J. London

Vieillesse et trisomie 21

- Le vieillissement concerne différents systèmes
 - La peau (sécheresse)
 - Immunitaire (défenses plus faibles en général)
 - Oculaire (cataracte précoce)
 - Auditif perte d'audition partielle précoce pour de multiples raisons
 - Olfactif (mauvaise discrimination des odeurs)
 - Hormonal (diminution des œstrogènes mais aussi de la DHEA et autres)
 - **Neuronal:**
 - Diminution des fonctions cognitives avec l'âge
 - Neuroanatomopathologie de type Alzheimer sans ou avec démence?
 - Dépression

Les personnes atteintes de Ts21

- Les personnes jeunes atteintes de Ts21 ont-elles certains signes physiologiques qui ne sont présent qu'à un âge avancé dans la population tout venant??
- Ces signes sont-ils plus nombreux?
- Ces signes sont-ils spécifiques?
- On pensait encore jusqu'à récemment qu'elles feraient toutes une maladie d'Alzheimer si elles vivent assez vieilles!!

Maladie d'Alzheimer

- **Caractérisée au début sur le plan clinique** par:
 - perte de certaines fonctions (langagières, conceptuelles)
 - perte d'orientation
 - perte d'appétit
 - perte de sommeil
 - perte de mémoire
 - augmentation de l'agressivité
- Age d'apparition: **Précoce** (50-60 ans); **Intermédiaire** (60-70); **Tardif** (70-80)
- **Caractérisée sur le plan biochimique** par:
 - Métabolisme anormal de l'APP et fragments A β 1-40, 1-41, 1-42
 - Protéines Tau anormalement phosphorylées
 - Dégénérescences neurofibrillaires (NT:tangles)

La maladie d'Alzheimer

Signes cliniques

Anomalies spatiotemporelles

Altérations du langage

Déficit du sommeil et de l'olfaction

Signes neuroanatomiques

Dégénérescences neurofibrillaires

Dépôts amyloïdes

Formes familiales

Mutations dans les gènes

PS1

PS2

APP

Duplication du locus APP

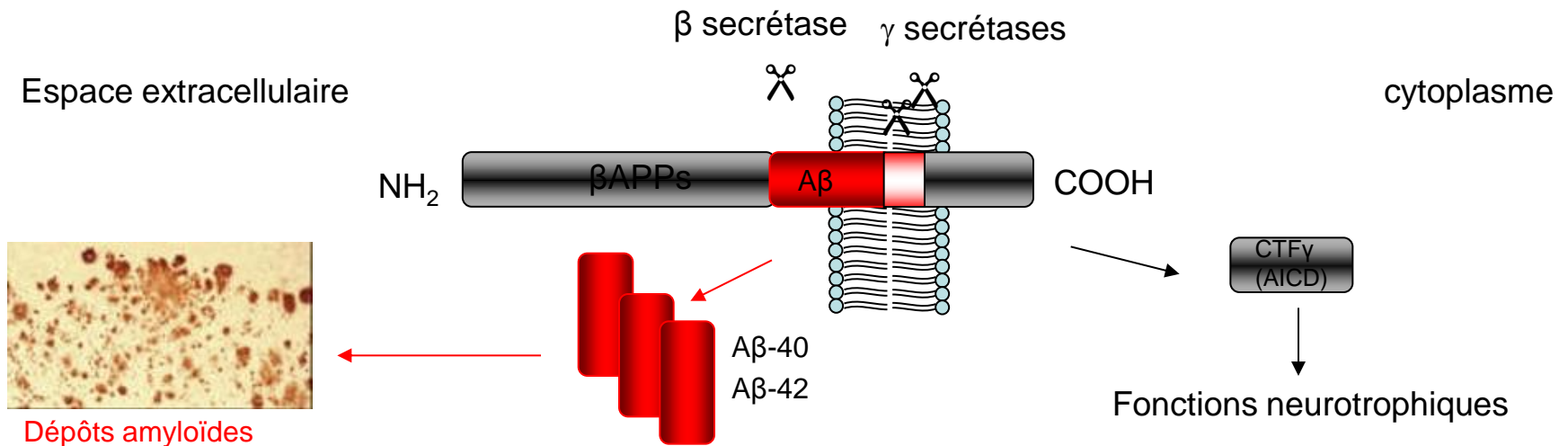
Formes sporadiques

Pas de mutation connue

Apolipoprotéine $\epsilon 4$

Environnement ?

Stress oxydant ?



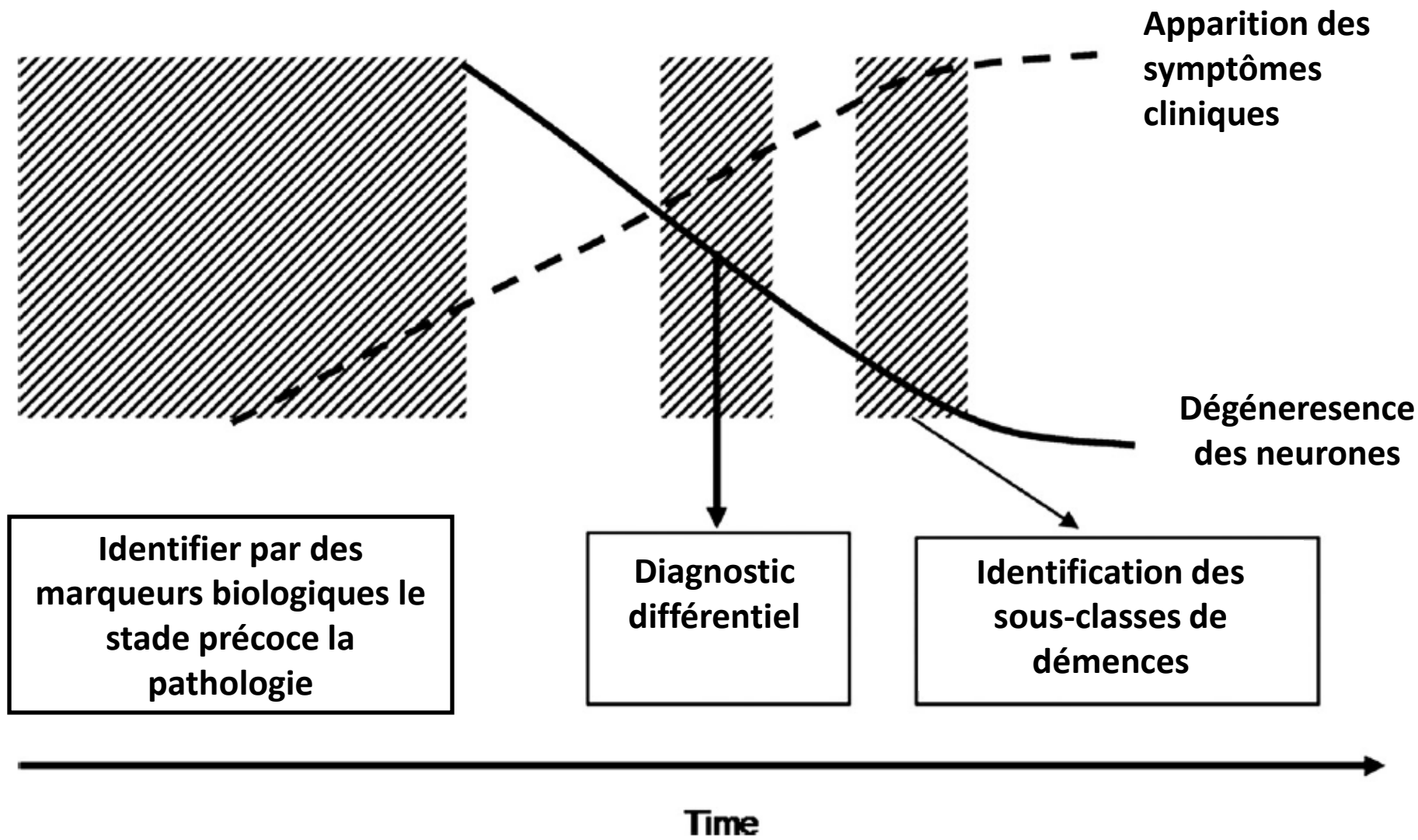


FIG. 1. A model for the progressive loss of neuronal function in neurodegenerative disorders. There is a prolonged period during which loss of neuronal function has occurred, but symptoms have not yet appeared. Biomarkers may help identify this preclinical stage. At more advanced stages of the disease, when the neuronal degeneration is more severe, biomarkers can potentially be helpful in differential diagnosis and in monitoring disease progression.

Biomarqueurs AD

A) Génétiques

Mutations sur les gènes des présénilines 1 et 2
Apolipoprotéine E ϵ 4

B) Imagerie cérébrale

MRI

Résonance magnétique protonique (^1H MRS)

PET

SPECT

fMRI

C) Biochimiques

Dans le sérum : Plasma A β

Dans le liquide céphalo-rachidien :

Protéine Tau et peptides A β

Diagnostic

Identification des familles à risque

Identification AD familial début tardif et AD sporadique

Diagnostic présymptomatique et symptomatique très précoce

Utile pour diagnostic préclinique

Différence entre AD et vieillissement normal

Détection des anomalies fonctionnelles au stade démence très modérée

Sensibilité aux modifications fonctionnelles avant la détection clinique des défauts cognitifs

Si valeur élevée, utile pour le diagnostic d'individus jeunes dans des familles à risque

Peut être utile pour détecter un AD naissant et distinguer entre des témoins âgés et des patients AD

Maladie d'Alzheimer et trisomie 21

faits anciens

- Présence de plaques séniles sur des sujets adultes
- Présence de dégénérescence neurofibrillaires (protéines Tau anormalement phosphorylées)
- Augmentation des peptides amyloïdes $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$
- **DONC ils feraient tous une maladie d'Alzheimer!!!**

Maladie d'Alzheimer et trisomie 21

faits nouveaux

- 1) Contrairement à ce qui a longtemps été dit, les études montrent que tous les patients ne développeront une maladie d'Alzheimer malgré la présence des signes biochimiques, la démence **n'est pas plus fréquente** dans la population DS que dans la population générale (30% des patients environ) **mais est présente un plus tôt et sans doute plus rapide !!!** mais n'est ce pas faute d'une prise en charge tardive et!
- 2) on a de plus en plus de critères pour identifier les signes précoces de la maladie d'Alzheimer
- 3) on a de plus en plus d'études sur les sujets âgés Ts21: études épidémiologiques, études biochimiques
- 4) on a de très nombreux modèles murins (pas forcément parfaits!) pour étudier les deux pathologies

Fréquence des démences chez les patients atteints de Ts21

Age	population générale	Patients
avant 40ans	0.001%	2%
40-50	3%	5-15%
50-70	6%	30%
70-80	12%	??
+ de 80	30%	

Table 1 General characteristics of the participants with and without dementia at baseline

	Dementia		
	All	Absent	Present
Population size	506	421 (83.2%)	85 (16.8%)
Gender			
Female	202	167 (39.7%)	35 (41.2%)
Male	304	254 (60.3%)	50 (58.8%)
Age (years)*	51.9 (6.2)	51.4 (5.0)	54.5 (5.5)
Living			
Community	187	165 (39.2%)	22 (25.8%)
Institutionalized	319	256 (60.8%)	63 (74.2%)
Depression			
Past	115	84 (19.9%)	31 (36.4%)
Present	20	15 (3.6%)	5 (5.8%)
Antidepressive drug	46	30 (7.1%)	16 (18.8%)
Visual loss	277	224 (53.2%)	53 (62.3%)
Hearing loss	203	169 (40.1%)	34 (40%)
Use of psychotropic drug	76	51 (12.1%)	25 (29.4%)

*Values are mean (standard deviation).

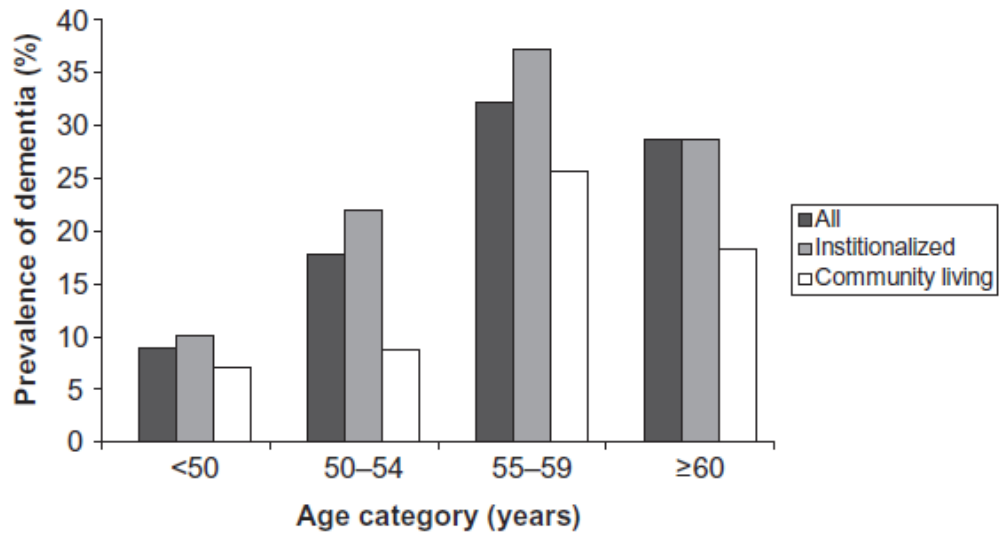
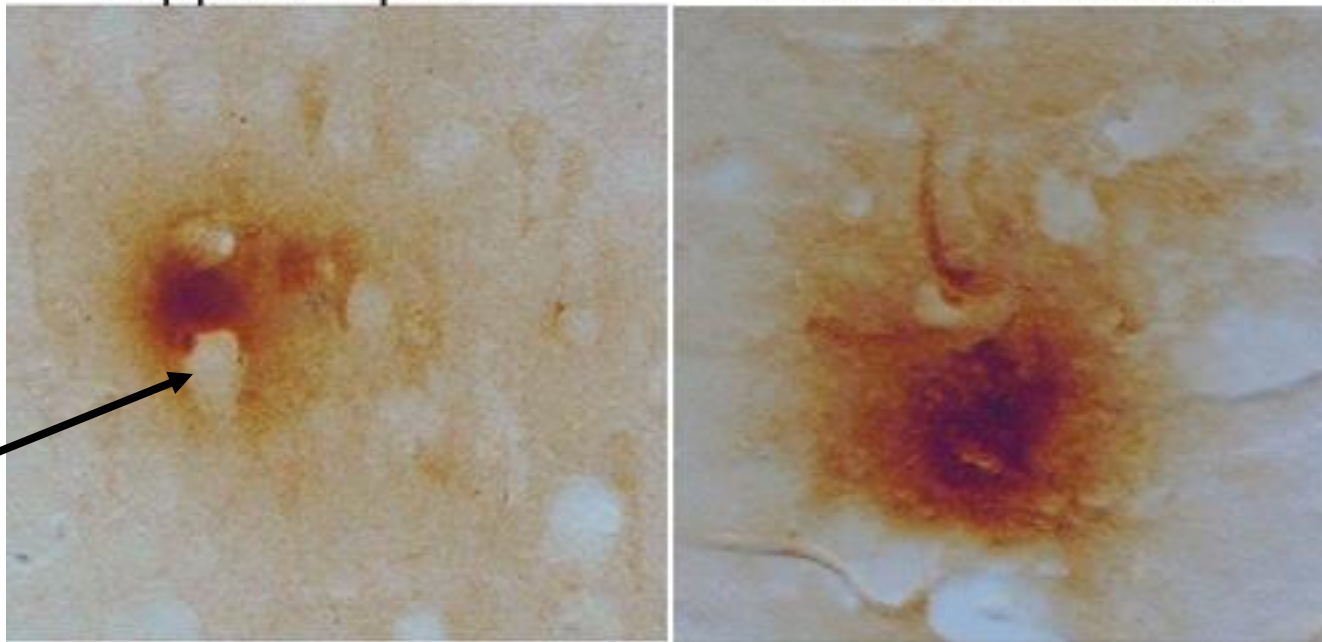


Figure 1 Prevalence of dementia in 506 persons with Down's syndrome in the Netherlands by living situation.

Dépôts amyloïdes (Abeta) dans cerveau de DS

Hippocampus

Midfrontal Cortex



Intact
Neurons

Enfant de 4 mois (Lott I. and al. 2006)

Maladie d'Alzheimer (AD) et trisomie 21

AD précoce

- Perte des synapses
- Morphologie et quantité anormales des épines dendritiques et des axones
- Perte de connections fonctionnelles entre les zones corticales
- Neurogenèse anormale surtout dans l'hippocampe
- Anomalie des circuits cholinergiques
- Anomalies en imagerie cérébrale

Ts21

- Perte et structure anormale des synapses
- Morphologie et quantité anormales des épines dendritiques et des axones
- Diminution de certaines zones cérébrales
- Neurogenèse anormale
- Anomalie des circuits cholinergiques
- Anomalies en imagerie cérébrale

Maladie d'Alzheimer et trisomie 21

- Présence de plaques chez les patients atteints de trisomie 21 très tôt (dès 5 ans et peut-être avant!!) et pourtant pas de démence: **pourquoi ces plaques?**
- **Rôle de ces plaques?** dans les déficits cognitifs, olfactifs??
- Pourquoi pas de démence? **Identification des gènes régulateurs?**
- Comprendre ces aspects dans la trisomie 21 c'est aider à comprendre la maladie d'Alzheimer sporadique (non due à des mutations sur des gènes connus)!!!

Gene and risk factors for AD in Ts21 persons

- Many chromosome 21 genes may be involved :
APP, S100beta, BACE2, SOD1, **Dyrk1A**, DSCR1 (inhibitor of calcineurin)
- ApoE ϵ 4
- SOD1 : deleterious or protective?
- CBS (related to homocystein) ??
- Abnormal APP metabolism :

Measurements of A β 40, 41 and 42 and activities of secretases

Experiments performed by E. Head and I. Lott team

(Nistor M. et al. Neurobiol. of aging 2007)

Cas exceptionnel de trisomie partielle

- Femme de 78 ans ayant une **trisomie partielle avec une délétion du gène APP**
- Présente de nombreux traits de la trisomie 21: visage assez typique, hypothyroïdisme, cataracte, hypotonie, déficits auditifs
- Mais: **développement cognitif normal, pas d'AD, MRI normal**

CONCLUSIONS:

rôle très important de la surepression du gène APP



Valeurs prédictives des marqueurs biologiques

A) AD

B) Ts21 avec ou sans AD

Table 1Demographic characteristics by tertiles of beta amyloid peptide A β 42 at baseline

Characteristic	Total	Lowest Tertile	Middle Tertile	Highest Tertile
Sample size	204	68	68	68
Age at baseline (mean \pm S.D.) **	52.6 \pm 6.8	51.5 \pm 7.4	51.6 \pm 5.1	54.7 \pm 7.3
Sex (n,%)				
Male	47 (23.0)	15 (22.1)	17 (25.0)	15 (22.1)
Female	157 (77.0)	53 (77.9)	51 (75.0)	53 (77.9)
Level of mental retardation (n,%)				
Mild/Moderate	98 (48.0)	30 (44.1)	37 (54.4)	31 (45.6)
Sever/Profound	106 (52.0)	38 (55.9)	41 (45.6)	37 (54.4)
Dementia Status (n,%)**				
Non Demented (n,%) †	130 (63.7)	52 (76.5)	41 (60.3)	37 (54.4)
Incident Alzheimer's disease	44 (21.6)	9 (13.2)	20 (29.4)	15 (22.1)
Prevalent Alzheimer's disease	30 (14.7)	7 (10.3)	7 (10.3)	16 (23.5)
APOE ϵ 4 allele (n,%)	46 (22.5)	15 (22.7)	14 (20.6)	17 (25.0)
Vital status at last follow-up (n,%) **				
Alive	156 (76.5)	56 (82.4)	54 (79.4)	46 (67.6)
Dead	48 (23.5)	12 (17.6)	14 (20.6)	22 (32.4)

† Participants who remained nondemented throughout the follow-up period.

**
p < .05**Table 2**Demographic characteristics by tertiles of beta amyloid peptide A β 40 at baseline

Characteristic	Total	Lowest Tertile	Middle Tertile	Highest Tertile
Sample size	204	68	68	68
Age at baseline (mean \pm S.D.)	52.6 \pm 6.8	51.6 \pm 7.1	52.7 \pm 6.5	53.6 \pm 6.9
Sex (n,%)				
Male	47 (23.0)	17 (25.0)	20 (29.4)	10 (14.7)
Female	157 (77.0)	51 (75.0)	48 (70.6)	58 (85.3)
Level of mental retardation (n,%)				
Mild/Moderate	98 (48.0)	32 (47.1)	37 (54.4)	29 (42.6)
Sever/Profound	106 (52.0)	36 (52.9)	31 (46.6)	39 (57.4)
Dementia Status (n,%)				
Non Demented (n,%) †	130 (63.7)	48 (70.6)	42 (61.8)	40 (58.8)
Incident Alzheimer's disease	44 (21.6)	13 (19.1)	15 (22.1)	15 (23.5)
Prevalent Alzheimer's disease	30 (14.7)	7 (10.3)	11 (16.2)	12 (17.6)
APOE ϵ 4 allele (n,%)	46 (22.5)	14 (20.9)	17 (25.4)	15 (22.1)
Vital status at last follow-up (n,%)				
Alive	156 (76.5)	56 (82.4)	48 (70.6)	52 (76.5)
Dead	48 (23.5)	12 (17.6)	20 (29.4)	16 (23.5)

† Participants who remained nondemented throughout the follow-up period.

Rôle prédictif de Ab40 dans AD et dans mortalité due à AD

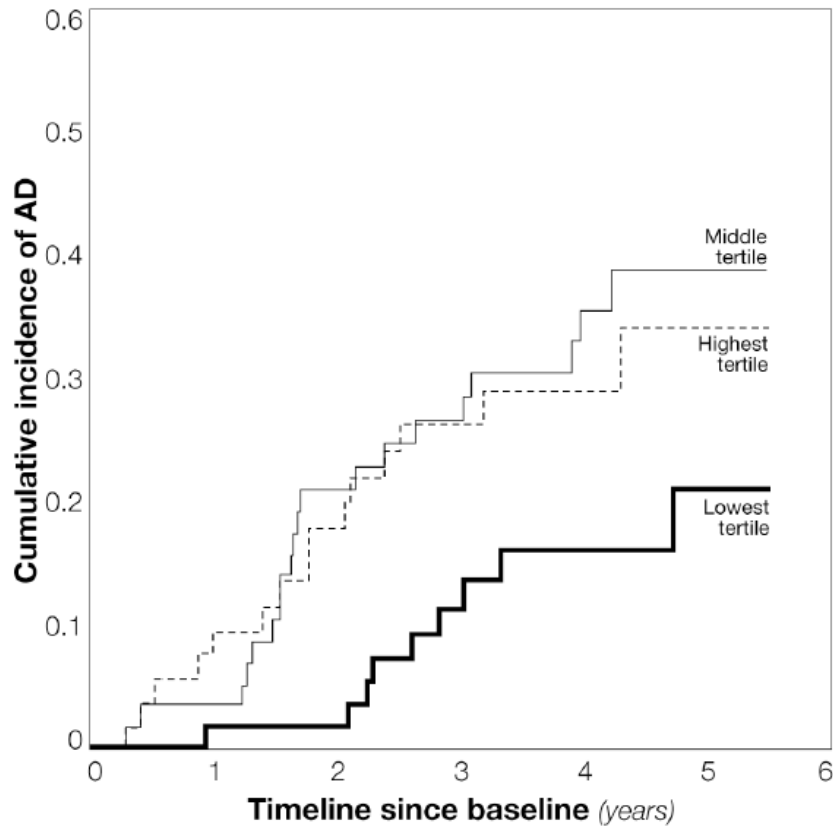


Figure 1.
Cumulative Incidence of Alzheimer's disease by tertiles of Aβ42 peptides _ Lowest tertile: _
Middle tertile: _ Highest tertile

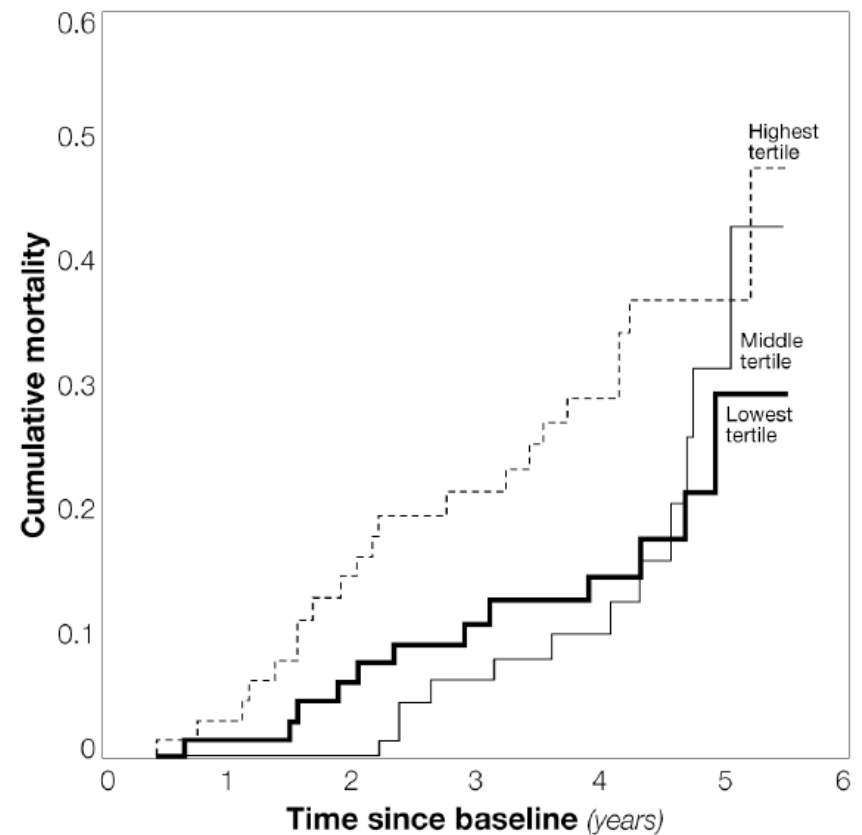
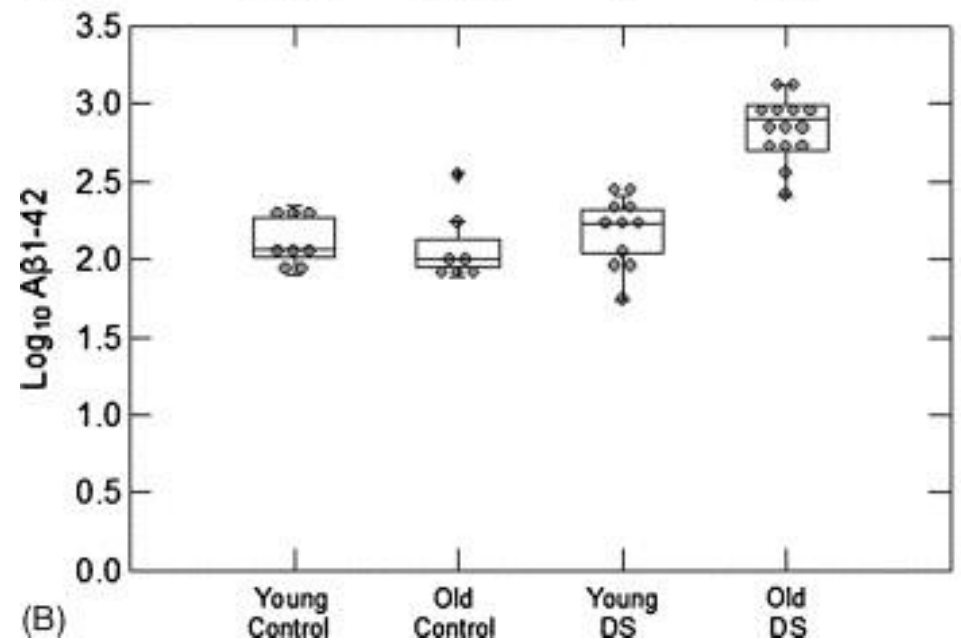
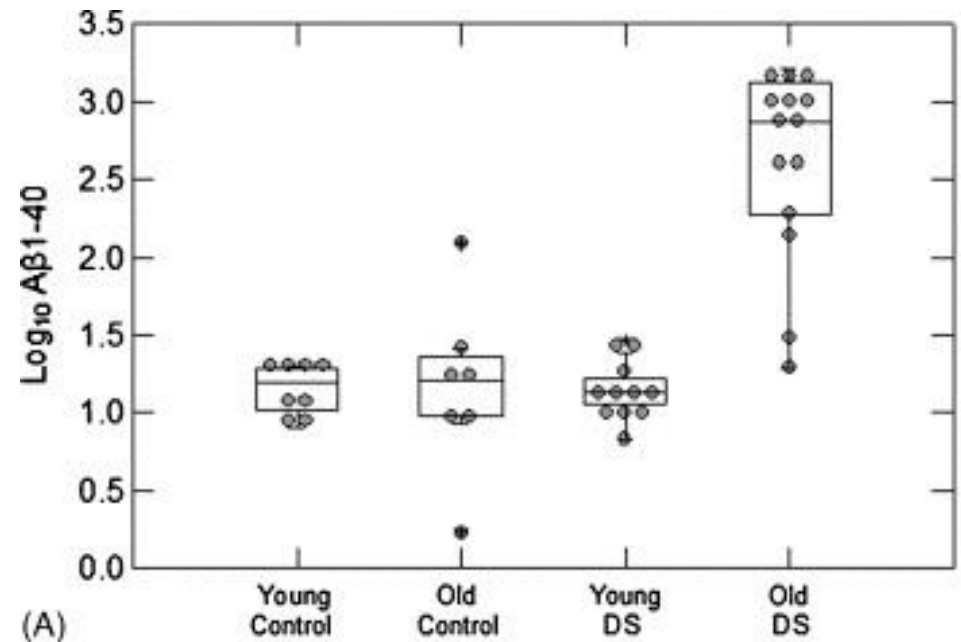


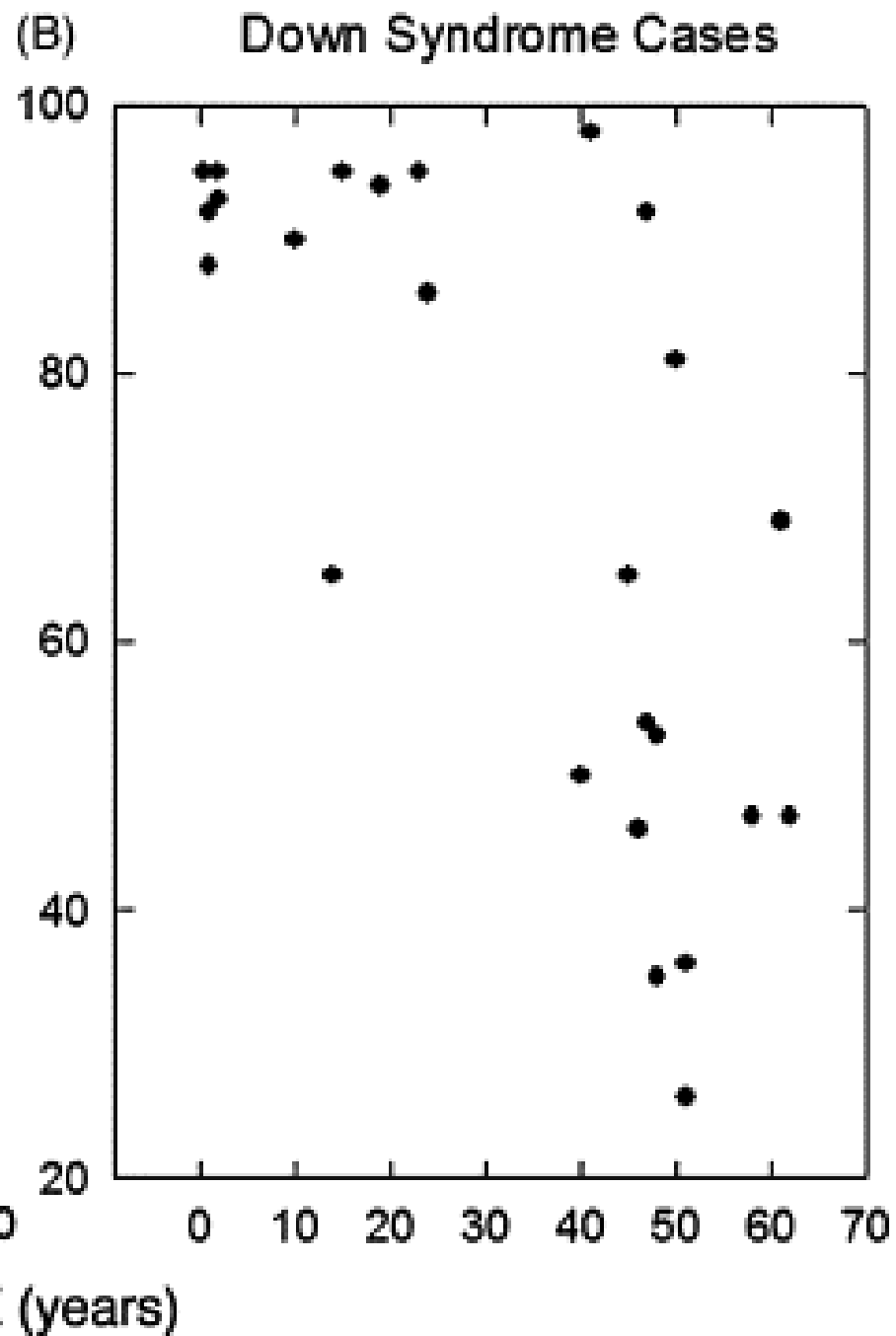
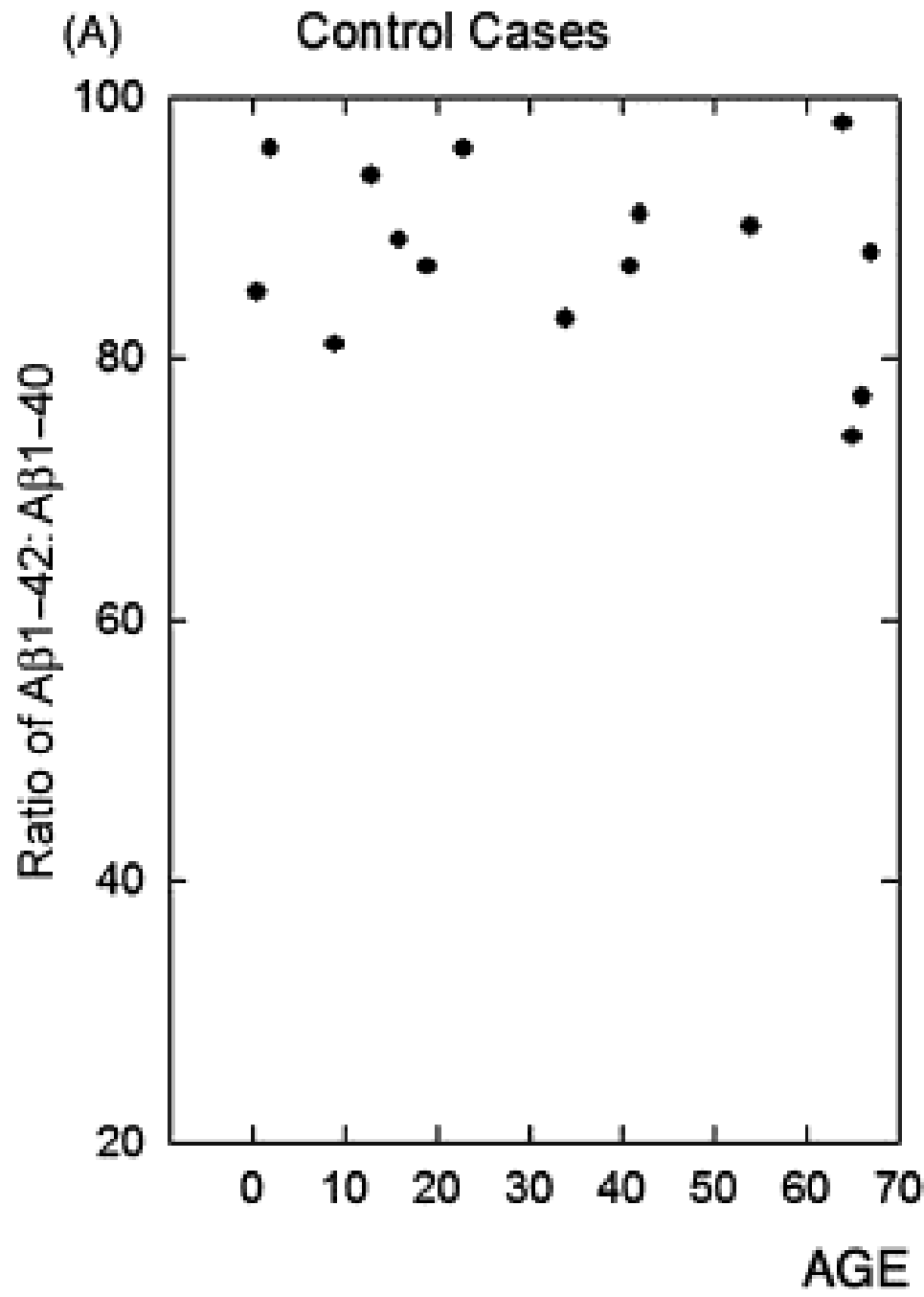
Figure 2.
Cumulative Mortality by tertiles of Aβ42 peptide _ Lowest tertile: _ Middle tertile: _ Highest tertile

Première étude

chez les patients Ts21

$A\beta$ 40 et $A\beta$ 42
augmentent tous les
deux en fonction de
l'âge si bien que le
rapport reste presque
constant jusqu'à 40
ans environ.

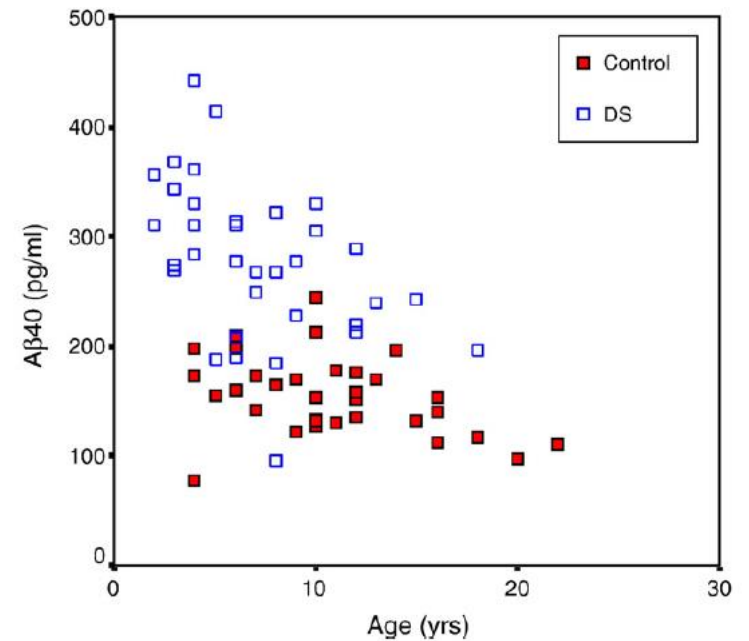
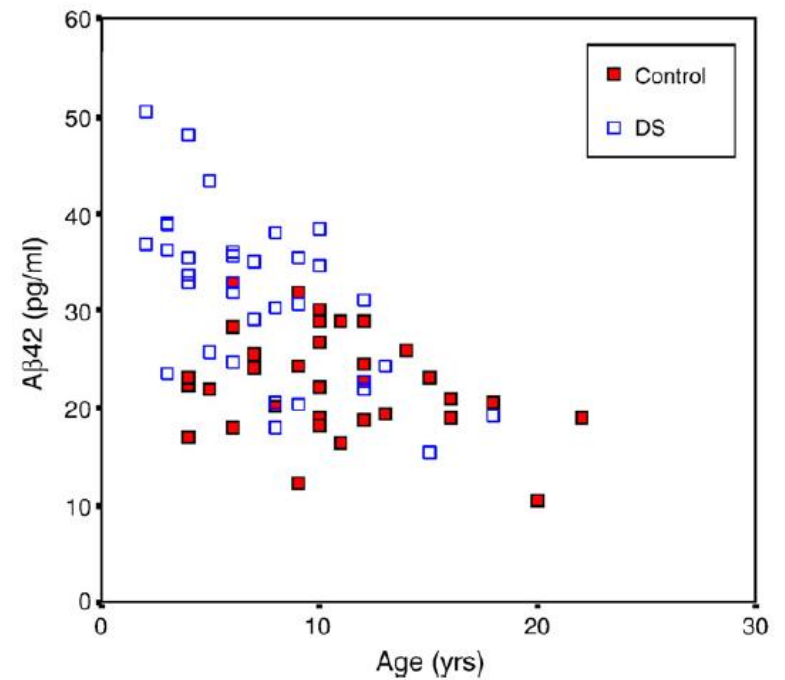




Deuxième étude

Table 2
Plasma A β 40 and A β 42 levels in DS and controls using two different rabbit antisera

	Rabbit antisera	DS (N=35)	Controls (N=34)
		Mean \pm SD	Mean \pm SD
A β 40 pg/ml	R162	306.0 \pm 82.5	171.2 \pm 42.9
	R209	248.6 \pm 65.0	139.1 \pm 29.8
	Averaged	277.3 \pm 70.6	155.2 \pm 35.4
A β 42 pg/ml	R165	35.7 \pm 10.7	24.2 \pm 6.9
	R226	27.4 \pm 7.0	20.8 \pm 5.1
	Averaged	31.6 \pm 8.2	22.5 \pm 5.2
A β 42/A β 40 ratio	R165/R162	0.119 \pm 0.026	0.148 \pm .054
	R165/R209	0.144 \pm 0.025	0.177 \pm 0.049
	R226/R162	0.093 \pm 0.027	0.125 \pm 0.030
	R226/R209	0.115 \pm 0.033	0.152 \pm 0.036
	Averaged	0.116 \pm 0.023	0.149 \pm 0.035



Troisième étude

E.L. Jones et al. / Neuroscience Letters 451 (2009) 162–164

Table 1

Groupings of individuals with DS according to age.

Age (years)	Age group	Number of individuals
40–49	1	26
50–59	2	29
60–68	3	5

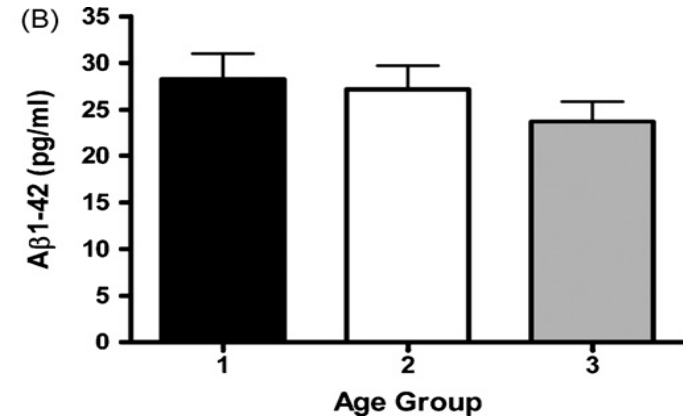
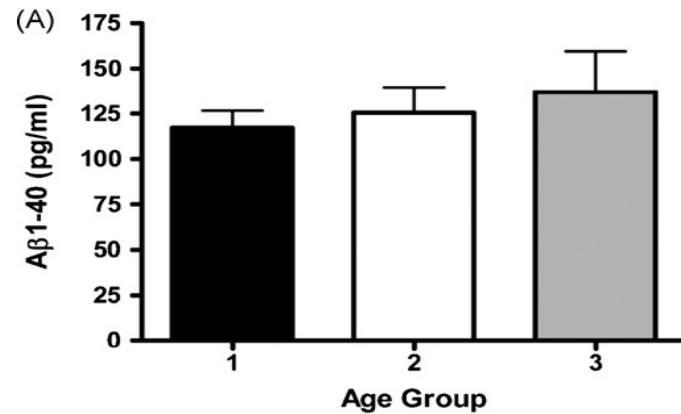
Table 2

Plasma A β concentrations in DS individuals with and without dementia.

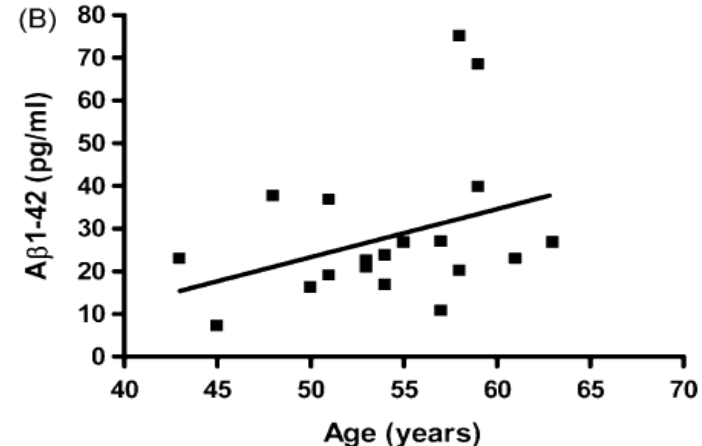
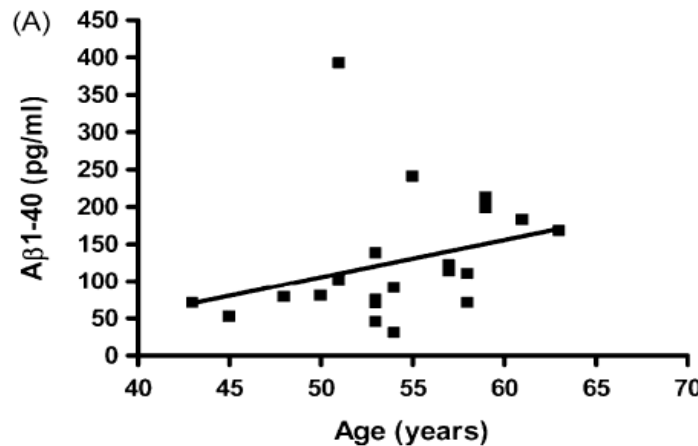
	A β 1–40 (pg/ml \pm S.E.M.)	A β 1–42 (pg/ml \pm S.E.M.)
With dementia ($n=21$)	125.60 \pm 18.36	27.85 \pm 3.63
Without dementia ($n=39$)	121.32 \pm 8.12	27.07 \pm 1.83

The table shows the mean \pm S.E.M.

DS persons without dementia



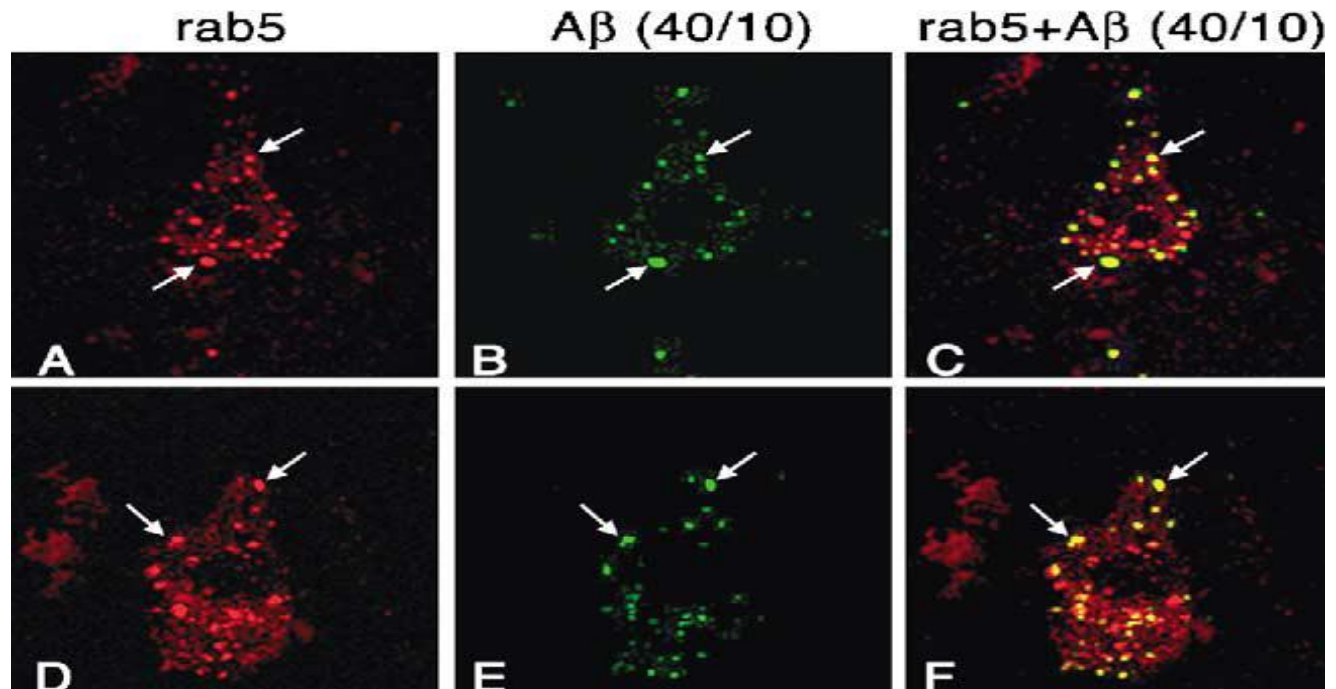
DS persons with dementia



Les endosomes chez les patients AD et Ts21

- Les endosomes font partie du système lysosomal
- La taille (normale ou élargie) est un marqueur précoce dans les neurones soit humains soit de souris
- Ils sont élargis chez les patients des deux pathologies

Intraneuronal Abeta in early endosomes (*Cataldo AM et al. 2004*)



A,B, C : Intraneuronal Abeta in early AD

D,E, F: Intraneuronal Abeta in juvenile DS

Les taux d'endosomes élargis augmentent dans les deux pathologies en fonction de l'âge

Endosomes et modèles de souris

- Les **endosomes sont élargis** dans certains modèles de souris:
 - souris transgéniques modèles de AD (triples mutants :TgAPP/PS1/Tau)
 - souris trisomiques 16 partielles longues (Ts65Dn)
- Les **endosomes sont normaux** dans les souris:
 - Trisomiques 16 partielles courtes (Ts1Cje) qui ne contiennent pas l'APP ou la SOD1
 - Ts65Dn déficitaires artificiellement en APP!!
- En cours : Ts1Cje X APP?

Rôle de l'APP dans le phénotype endosomes

Les fibroblastes de patients DS comme modèle de pathologie des endosomes de type AD

Cataldo AM et al. Amer. J. Pathol. 2008

- Dans AD: endocytose neuronale altérée avant les dépôts amyloïdes mais concomitante à l'élévation des A β solubles
- Dans DS: anomalies de l'endocytose neuronale
- Dans Ts65Dn: pathologie des endosomes précoces dans les neurones du cerveau antérieur, de l'hippocampe et du néocortex; signalisation anormale du NGF et dégénérescence des neurones cholinergiques
- Dans Ts1Cje qui ne contient pas l'APP en 3 exemplaires pas de pathologie des endosomes, ni du NGF ni des neurones cholinergiques
- Dans Ts65Dn dont on enlève une copie d'APP, absence de pathologie des endosomes
- Les endosomes des fibroblastes sont un bon outil pour trouver les bases fondamentales de la pathologie AD

Le gène APP est sans doute très important soit directement soit indirectement

Dyrk1A in DS and AD

Dyr1A and DS

- *Work of Park J. 2007 on H19-7 cells overexpressing DyrK1A:*
 - phosphorylated tau and APP
 - enhanced of Abeta and inclusions
 - defects in neural differentiation
 - Increase of apoptosis when induced by serum deprivation
- *Work of Liu F. (FASEB J. 2008) on DS brains (55-65years):*
 - increase of Dyrk1A expression and activity
 - neurofibrillar degeneration and Tau hyperphosphorylation on brains from Ts65Dn mice

Dyr1A and AD

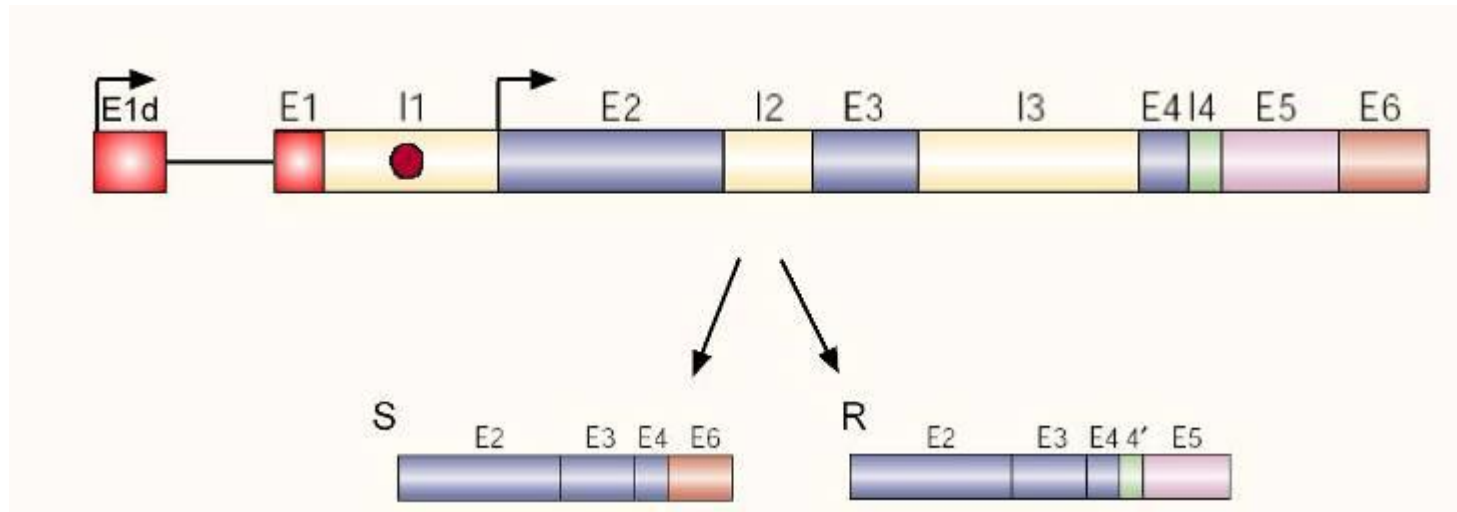
- *Work of M. Diersen team (Ferrer I. et al. 2005):*

Increase expression of DyrK1A in AD brains
- *Work of Takeda M. team in Japan (Kimura R. et al. 2007):*
 - genome scanning of late AD patients shows a strong correlation with DyrK1A
 - 6 fold increase of Dyrk1A mRNA in AD hippocampus

Le gène codant Acetylcholinesterase

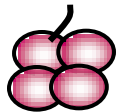
Variants 5' en utilisant un promoteur alternatif (Meshorer and Soreq, TINS, 2006)

Variants alternatifs en 3'
(Soreq and Seidman, Nat. Rev. Neurosci. , 2001)



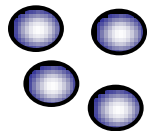
Ach-E "Synaptique"

AChE- R

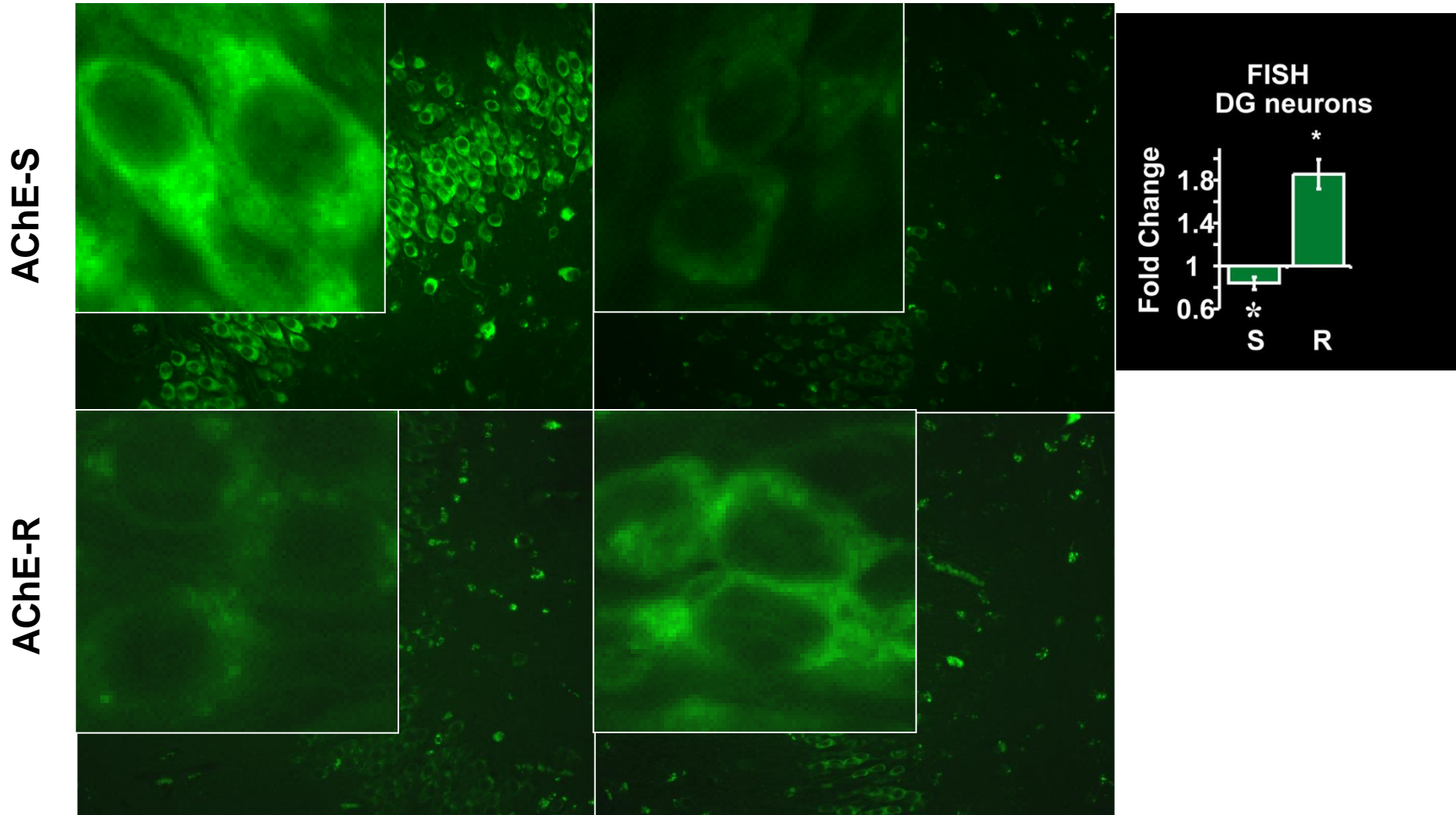


Tetramérique et inséré à la membrane

Monomérique et soluble



ARNm de AChE-S se transforme en ARNm de AChE-R dans l'hippocampe de patients AD (travaux de H. Soreq)



Expression des acetylcholinesterases Ach-E et Ach-R

Dans la trisomie 21 et la maladie d'Alzheimer

- AChE-R diminue la formation des fibrilles $A\beta$ *in-vitro* et *in-vivo*
- AChE-R diminue la toxicité des peptides $A\beta$ *in-vitro* et *in-vivo*
- AChE-S et AChE-R exercent des effets opposés sur la formation et la toxicité des fibrilles de $A\beta$
-
- **AChE-R est neuroprotectif et est très fortement diminué dans AD ce qui en conséquence induit la toxicité de l' $A\beta$**



Augmenter l'expression de AChE-R peut être une piste thérapeutique et pour les patients AD et Ts21.

Du nouveau dans le retour à la clinique

Les signes cliniques des patients en début d'AD semblent ressembler étrangement à ceux que l'on observe chez les patients atteints de Ts21:

Compétences cognitives, mémorisation sélective, orientation, apraxie et dysgraphie, aphasie, odorat, sommeil,

Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: Problems and possible solutions

R.E. Nieuwenhuis-Mark / *Research in Developmental Disabilities* 30 (2009) 827–838

Table 1

Behavioral changes in Down syndrome diagnosed with Alzheimer's dementia.

Behavioral changes	Example reference
Apathy	Jervis (1948) and Deb et al. (2007)
"Episodic noisy excitement"	Jervis (1948)
Irritability	Jervis (1948) and Stanton and Coetzee (2004)
Wandering & confusion	Jervis (1948), Prasher and Filer (1995) and Deb et al. (2007)
Destructive, aggressive or difficult behavior	Jervis (1948), Prasher and Filer (1995), Urv, Zigman, and Silverman (2008) and Stanton and Coetzee (2004)
Lethargy, withdrawal, loss of interest	Crapper, Dalton, Skoptiz, Scott, and Hachinski (1975) and Stanton and Coetzee (2004)
"Silliness"	Crapper et al. (1975)
Limited response to people	Crapper et al. (1975)
Social inadequacy, isolation	Urv et al. (2008) and Stanton and Coetzee (2004)
Extreme changes in appetite (typically weight loss)	Crapper et al. (1975)
Restlessness	Prasher and Filer (1995) and Stanton and Coetzee (2004)
Sleep disturbance	Prasher and Filer (1995), Deb et al. (2007), Urv et al. (2008) and Stanton and Coetzee (2004)
Incontinence	Prasher and Filer (1995)
Excessively uncooperative	Cooper and Prasher (1998) and Stanton and Coetzee (2004)
Anxiety & fearfulness	Urv et al. (2008) and Stanton and Coetzee (2004)
Sadness	Urv et al. (2008)
Stealing & general regressive behavior	Urv et al. (2008)
Personality changes	Stanton and Coetzee (2004)
Increased dependence	Stanton and Coetzee (2004)

Table 2

Making a diagnosis of Alzheimer's dementia in the Down syndrome population: recommendations.

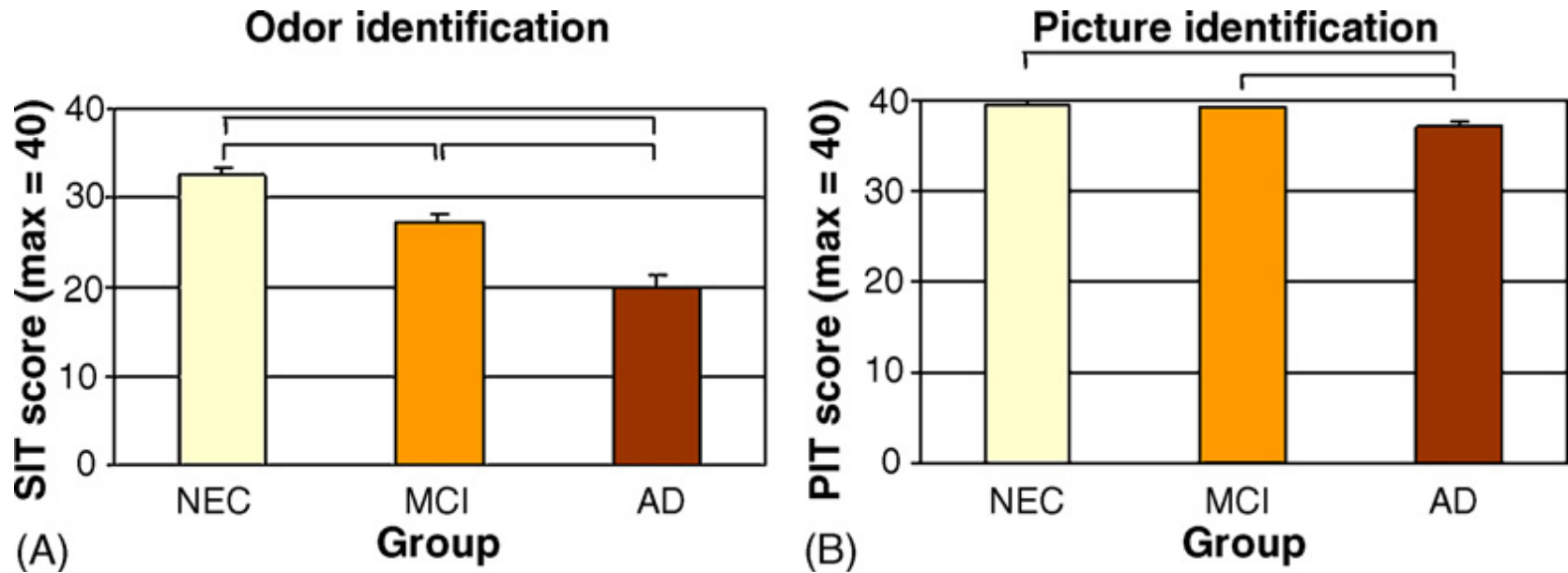
1. Clinical interviews Establish premorbid level of functioning, possible comorbidities, intellectual abilities, any signs of "change"	With patient, close family and carers
2. Standard laboratory tests and neuroimaging Including serum B12 levels and test for thyroid stimulating hormone, genetic testing, structural (and/or) functional neuroimaging (fMRI, PET, EEG) if there is a good reason to do it	Blood work-ups and neuroimaging
3. Cognitive testing Repeated testing using parallel versions	Short screen and when decline is indicated a more comprehensive neuropsychological assessment using for example the CAMDEX-DS (Ball et al., 2006)
4. Activities in daily living	Measure both ADL and IADL (see text)
5. Mood/emotion	Measure depression, anxiety, delirium (see text)
6. General measurements Informant must know the person well – for at least 6 months With objective measures – focus on change (slopes) rather than raw scores. Consensus among specialists w.r.t which tests to use is highly desirable	Both informant and objective measures
7. General recommendations (a) Introduce a clause into standard classification systems of dementia to include the Down syndrome population (b) Educate carers, families and specialists on how to recognize change in individuals with Down syndrome (c) Follow up patients over the long term (begin at age 35 at yearly intervals) (d) Assess cognition, emotion, personality and daily living changes (e) Recognize that those living in institutions may not be intellectually stimulated making change even harder to detect (f) Recognize that memory problems may not be the first sign of dementia in this population (frontal signs and personality changes may/may not be more common) (g) Clinical judgment and (neuropsychological) testing are both important because clinicians tend to overestimate dementia in this population (Burt et al., 2005) (h) Be aware that informants also age and that this can affect their judgment (Bush & Beail, 2004)	

Aspects comportementaux communs à AD précoce et Ts21

- Troubles de l'orientation spatiale
- Troubles de l'organisation de la pensée
- Apraxie
- Troubles du langage: compréhension, articulation et reconnaissance des mots
- Anomalies de l'odorat
- Troubles de sommeil

- Troubles de la mémoire: épisodique, sémantique, mémoire de travail, mémoire procédurale: ces différents types de mémoire ne sont pas altérés de la même façon dans les deux pathologies: nombreuses études en cours

COMPARATIVE PERFORMANCE OF AD AND MCI PATIENTS (Djordjevic J. et al. 2005)



Test utilisés pour Alzheimer

- De nombreux test psychométriques ont été mis au point et comparés entre eux.
- Ils concernent les apprentissages de la discrimination visuelle, de mémoire spatiale, de performances langagières diminuées(fluidité sémantique, détérioration verbale,spontanée, reconnaissance d'objet
- On commence à avoir des test pour les personnes atteintes de Ts21: plusieurs articles en 2006 (Ball SL), 2007(Nelson LD), 2008 (Taler V.), 2009 (Nieuwenhuis-Mark R.E)

AD et trisomie 21 un large champ de questions donc de recherches

- Pourquoi les signes neuroanatomopathologiques de type AD sont-ils présents si tôt chez les patients atteints de Ts21?
- Pourquoi lorsque la démence existe, est-elle si tardive?
- Pourquoi un petit nombre seulement des patients atteints de Ts21 font une démence sénile?
- Quels sont les gènes et les processus cellulaires inducteurs de ces signes neuroanatomopathologiques?
- Quels sont les gènes et les processus cellulaires inducteurs de la protection contre la démence?

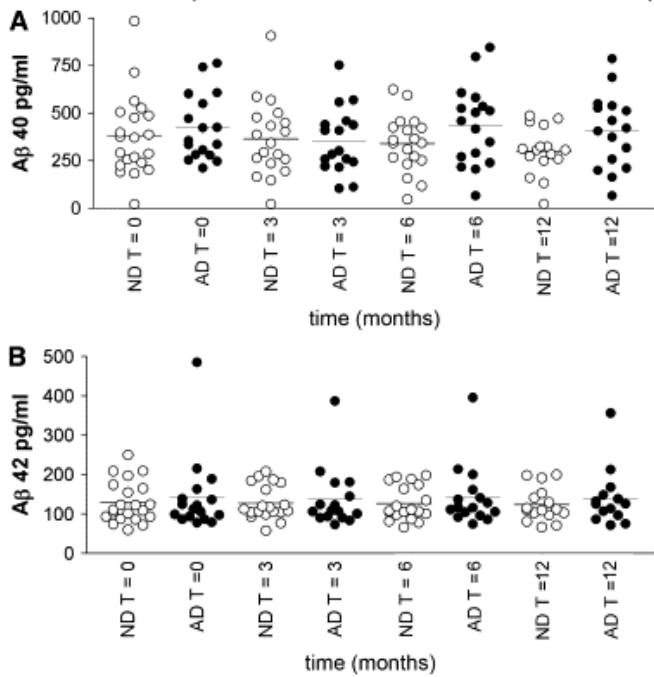
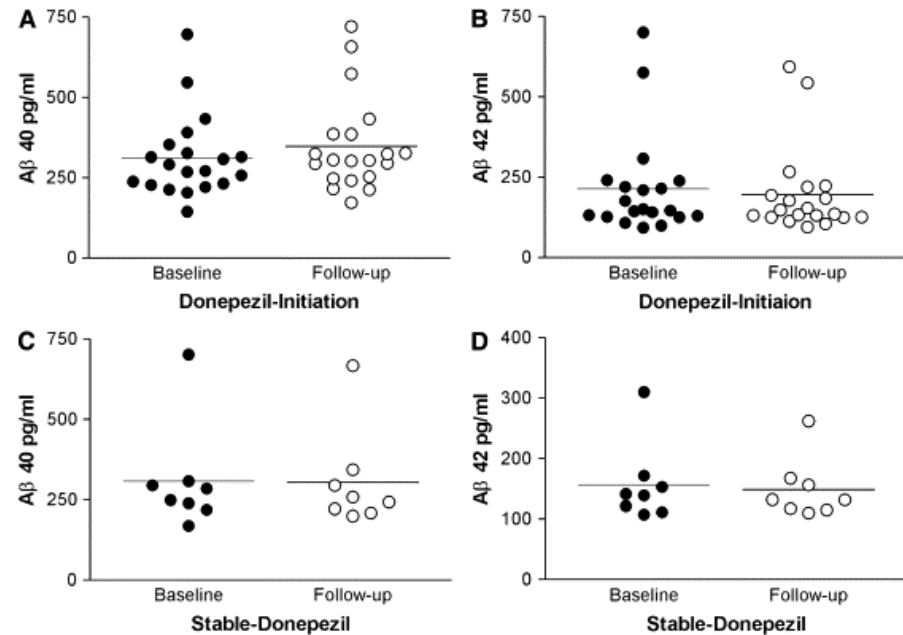
CONCLUSIONS

Maladie d'Alzheimer (AD) et trisomie 21

**COMPRENDRE la trisomie 21 c'est aider à mieux comprendre la maladie d'Alzheimer surtout pour ses signes précurseurs
Pour cela il existe des modèles animaux pour les deux pathologies!!**

Mais il faut aussi plus d'investigation clinique et biologique sur les patients et surtout ne pas laisser de côté ceux atteints de Trisomie 21!!

Toute avancée thérapeutique de l'un ou de l'autre sera bénéfique pour tous



Aβ peptide levels in human tissues with or without

	Aβ40 (ng/g)	Aβ42 (ng/g)	Total Aβ (ng/g)
Brain gray matter			
AD (n = 23)	608	6096	6,704
ND (n = 20)	209	784	993
Brain WM			
AD (n = 10)	1,069	1,135	2,204
ND (n = 13)	111	418	529
Platelets			
Q (n = 5)	83.8	1.7	85.5
A (n = 5)	56.8	1.6	58.4
Aorta			
Severe AVD (n = 6)	75.3	0.7	76.0
Minimal AVD (n = 2)	31.4	1.0	32.4
Leptomeningeal arteries			
Severe AVD (n = 4)	113.1	28.0	141.1
Minimal AVD (n = 5)	17.3	5.3	22.6
Skeletal muscle			
AD (n = 23)	37.8	15.7	53.5
ND (n = 20)	29.8	10.2	40.0
Liver			
AD (n = 6)	8.6	1.7	10.3
ND (n = 6)	67.5	15.5	83.0

Abbreviations: Q, quiescent; A, activated.

Vieillesse et souris Ts65Dn

- **Pas de dépôts amyloïdes**
- **Augmentation des déficits cognitifs avec l'âge (LTP et LTD) mais résultats varient suivant les équipes**
- **NGF diminue dans le cerveau antérieur (après 8 mois)**
- **APP augmente dans le striatum, l'hippocampe et le cortex pariétal**
- **BDNF diminue dans le cortex frontal**
- **Déficits en AchE qui peuvent être restaurés par des infusions de NGF**
- **Augmentation de la taille des endosomes des neurones du cerveau antérieur (noyau du septum médian) due à la surexpression de l'APP**

Anti AD products in Israel pipe line

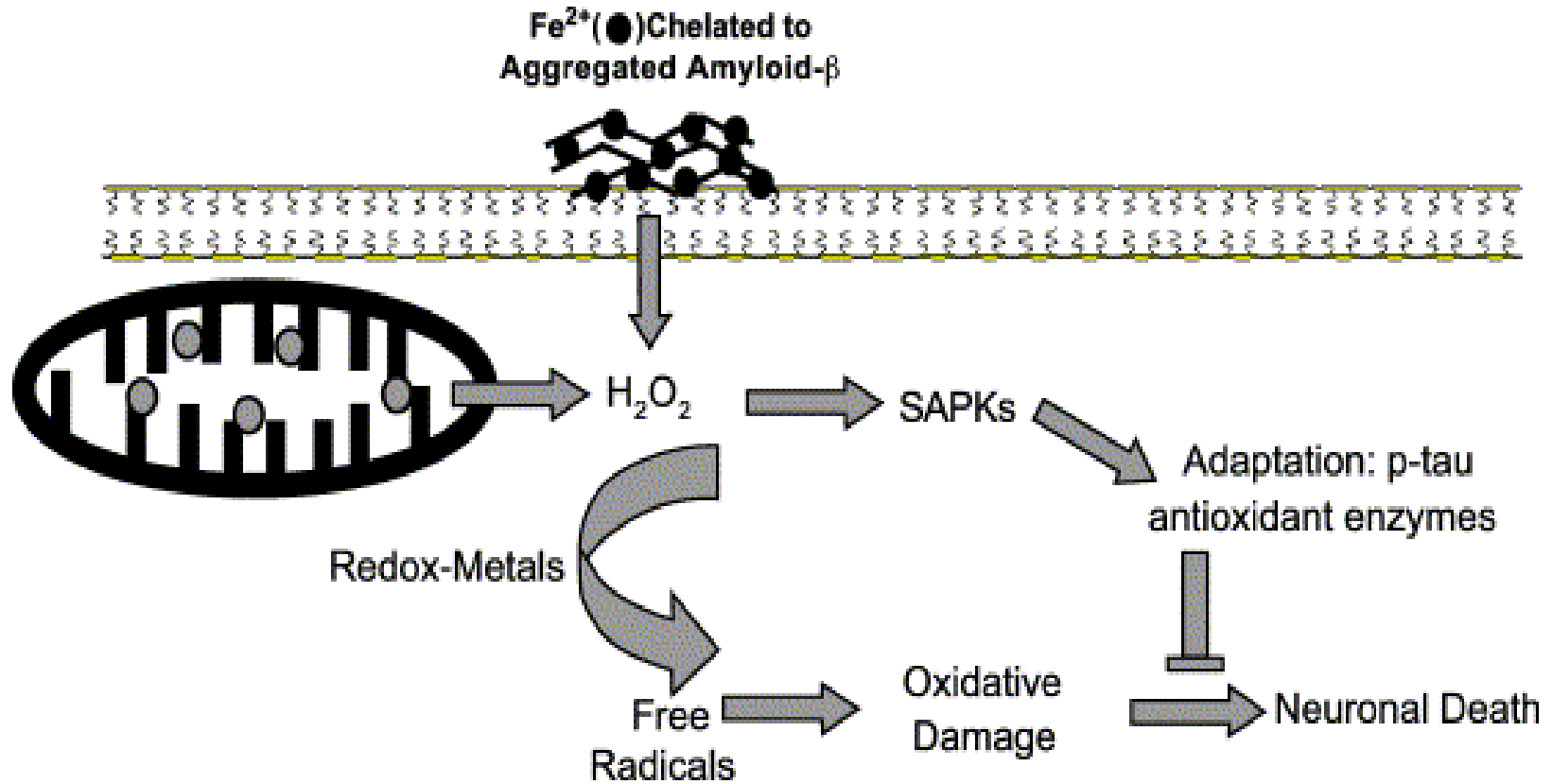
- Anti oxidative stress and anti microglia activation: **Lastotigil W.M. Weinstock** (Hadassah Ein Kerem)
- Anti astrocytes inflammation and microtubule promoting reorganisation: **ADNP and ADNF intranasal peptides I. Gozes** (Tel Aviv university, Allon Therapeutics Inc.)
- **Phage therapy B. Salomon** (Tel Aviv)
- **Anti AchE H. Soreq** (Hebrew university Givat Ram)
- Microglia activation and antiAmyloid **Protollin** (Glaxo) **D. Frenkel** (Beer Sheva?)
- Immunobased neurogenesis inducer **Poly YE** (ProtoneuroBiotech, Israel), **M. Schwartz and E. Yoles** (Weizmann Institute)

Stress oxydant et trisomie 21

	Trisomie 21	Témoins
SOD (U/mg Hb)	1.75 ± 0.04 *	1.06 ± 0.02
GPx (U/g Hb)	44.1 ± 2.0 *	32.6 ± 1.1
Protéines carbonylées (µmol/L)	54.9 ± 7.1	*16.6 ± 3.4
MDA (µmol/L)	0.097 ± 0.005	0.101 ± 0.006
Glutathion (mM)	3.23 ± 0.26	2.58 ± 0.16

ETUDE PILOTE AU CHU DE ST ETIENNE (J. Borg, B. De Frémenville, R. Touraine)

Schematic illustration of oxidative stress signaling in AD.



D'après Zhu X. et al. 2004