

Mais de quoi parlent-t-ils?



BJPsych

The British Journal of Psychiatry

More good news about the magic ion:
lithium may prevent dementia[†]

Allan H. Young

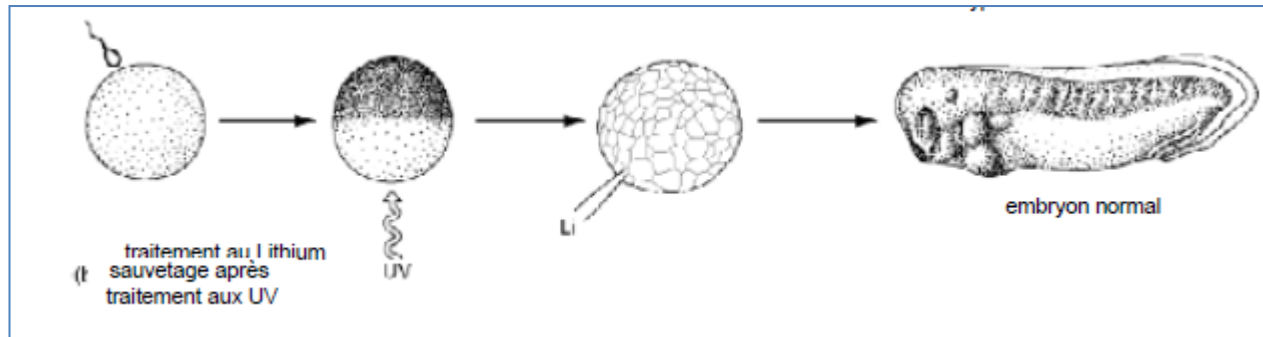
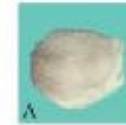
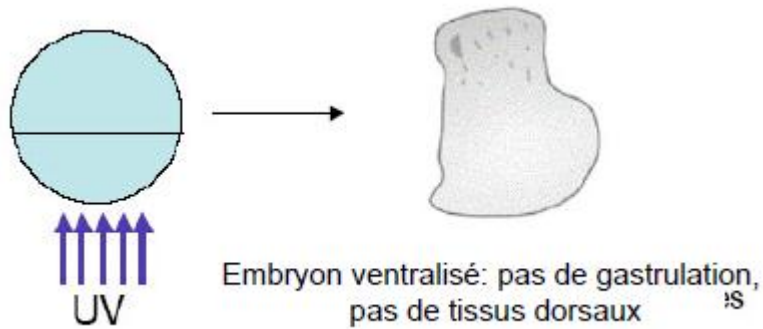


BJPsych

The British Journal of Psychiatry (2011)
198, 336–337. doi: 10.1192/bjp.bp.110.082875

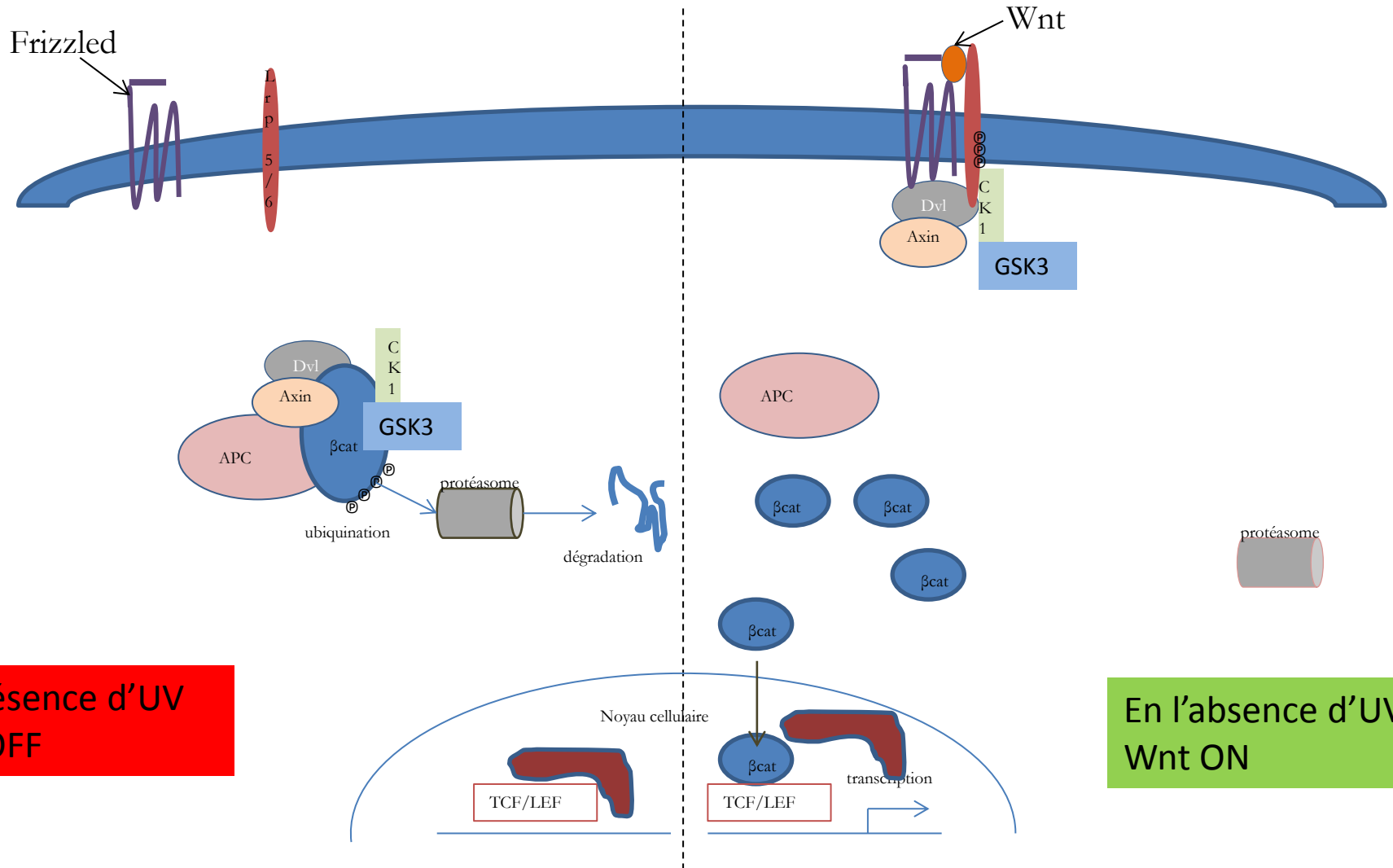
Comprendre le lithium/connaitre le neurodéveloppement

Lithium et dorsalisation embryonnaire



Mécanisme de dorsalisation embryonnaire

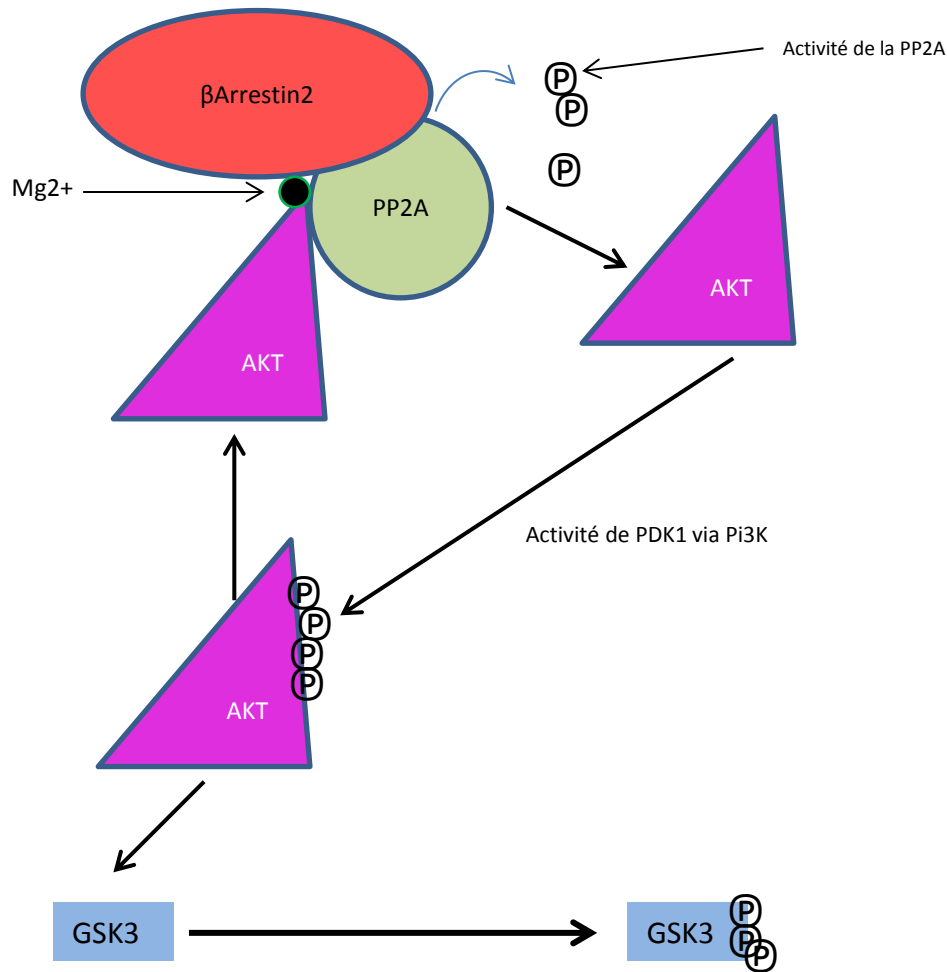
Voie Wnt/ β catenin : l'inhibition de la Glycogène Synthase Kinase 3



En présence d'UV
Wnt OFF

En l'absence d'UV
Wnt ON

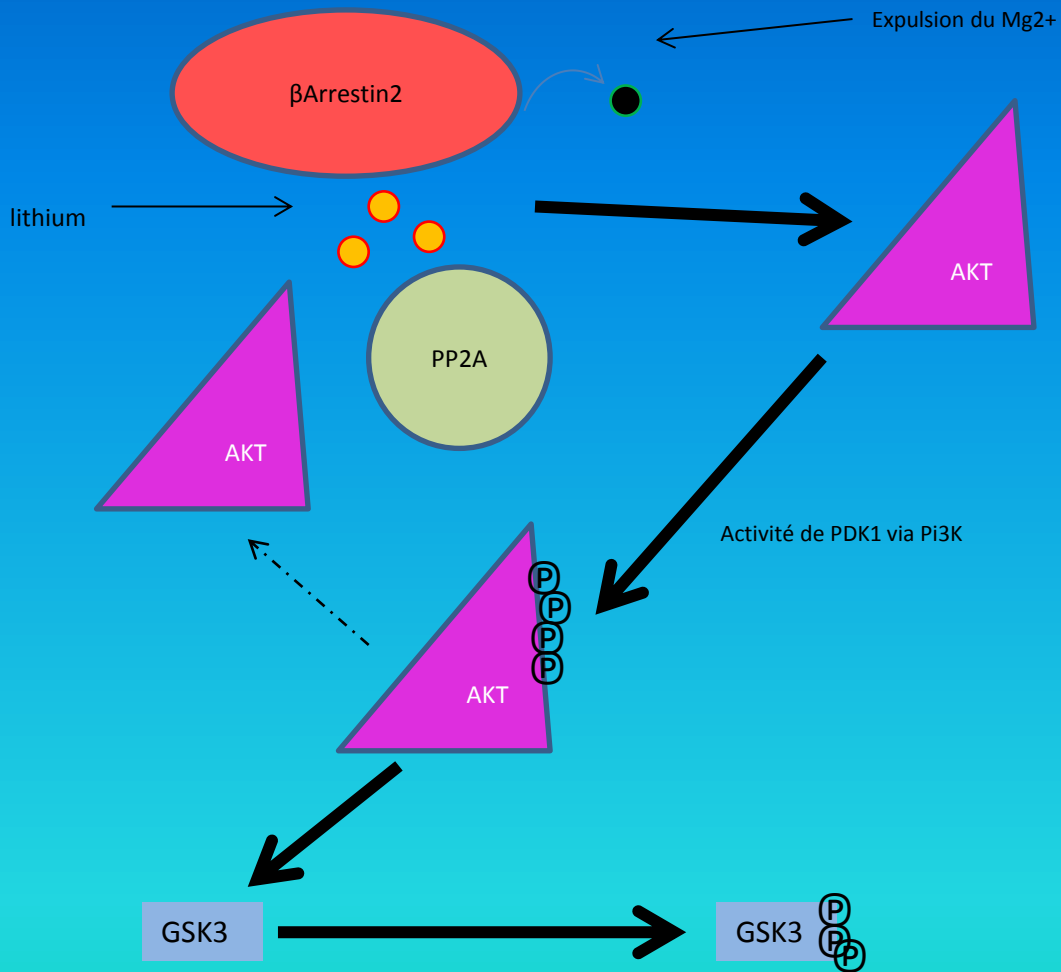
Lithium : mécanisme d'action cellulaire



GSK3 phosphorylée est inactive

En l'absence de lithium il existe un cycle d'AKT, balance entre AKT/non phosphorylée active et non phosphorylée/inactive. Voir texte

Lithium : mécanisme d'action cellulaire



Compétition lithium/ Mg^{2+}

En présence de lithium AKT est plus fréquemment libre et par conséquent plus fréquemment phosphorylée par PDK1. GSK3 est plus inhibée.

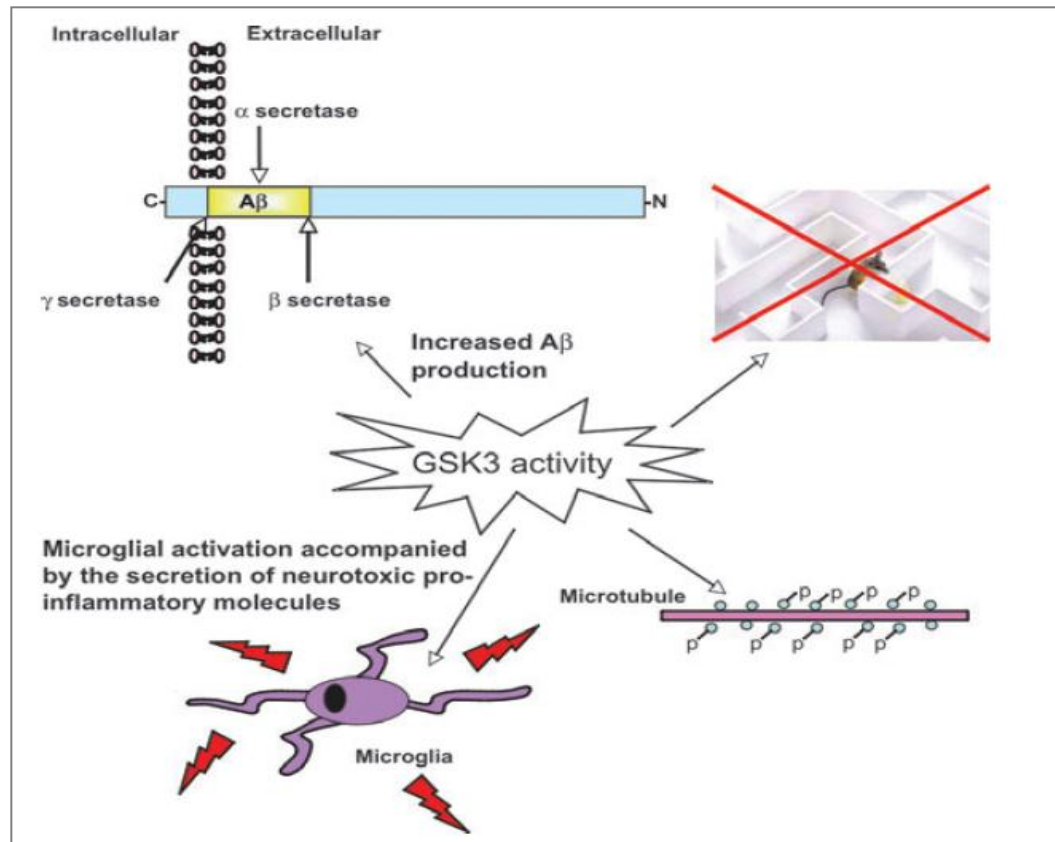
GSK3 et maladie d'ALzheimer

The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease

Claudie Hooper, Richard Killick and Simon Lovestone

King's College London, MRC Centre for Neurodegenerative Research, Institute of Psychiatry, De Crespigny Park, Denmark Hill, London, UK

JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY | 2008 | 104 | 1433-1439



GSK3

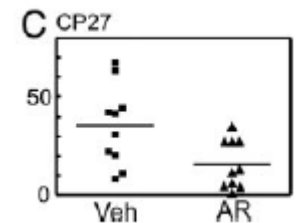
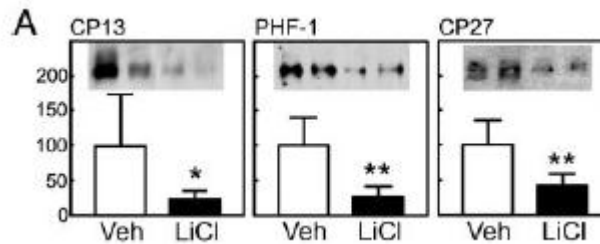
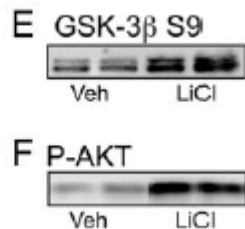
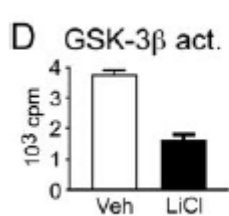
Protéine A β

- 3 niveaux de preuves dans la littérature
 - A β augmentent l'activité de la GSK3 β ⁽¹⁾
 - L'activité de GSK3 β \uparrow la production A β ⁽²⁾
 - GSK3 promeut le signal apoptotique induit par A β ⁽³⁾

Intérêt des inhibiteurs de GSK3 dans l'amyloïdogenèse

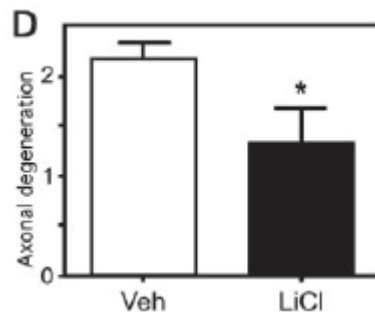
Effet de l'inhibition de GSK3 β Tauopathie

- Corrélation entre clinique et DNF
- Phosphorylation par plusieurs kinases dont GSK3 (Martin L ARR 2013)
- Sur modèle animal l'inhibition de GSK3 par le lithium a démontré une activité bénéfique sur les tauopathies



Diminution de Tau humain agrégé

Inhibiteur spéci de GSK3



Modèle animal

Souris sur-exprimant une protéine Tau humaine (JNPL3 transgenic mice)

Li=neuroprotection

Effet de l'inhibition de GSK3 β

Inflammation/activité microgliale

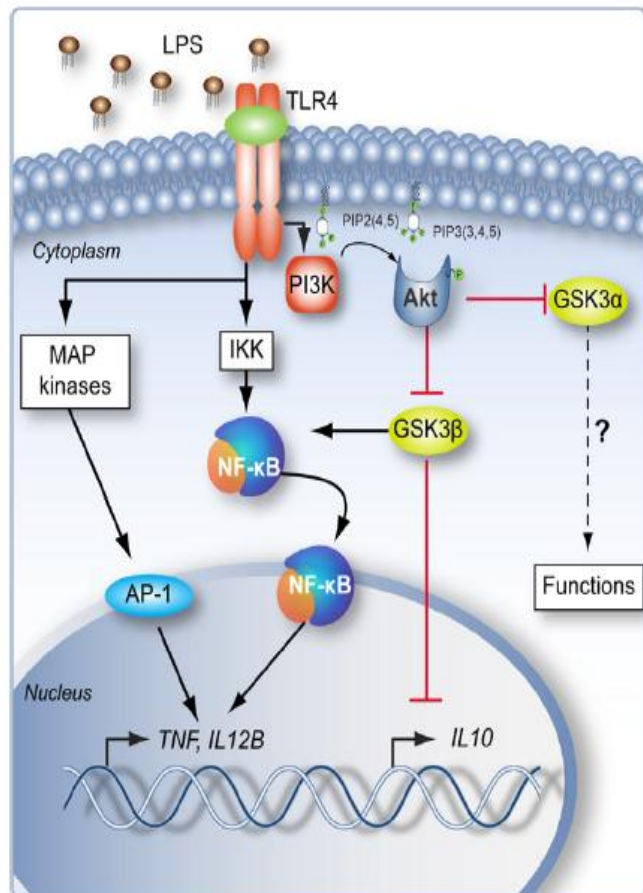


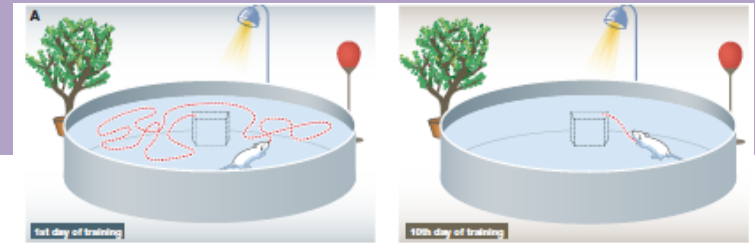
Fig. 1. Role of GSK3 β in Toll-like receptor 4 (TLR4) signaling in immune cells from normal subjects. After lipopolysaccharide (LPS) recognition, TLR4 dimer-

- Evidences concernant inflammation/microglie et maladie d'Alzheimer (1)
- Evidence concernant le rôle de la régulation de GSK3 et :
 - Différentiation cell inflammatoires (2)
 - Migration des cellules inflammatoires (3)
 - Sécrétion des de cytokines pro-inflammatoire (4)

1. Christie R. et al. (1996). Am. J. Pathol. 148. 1996
2. Woodget et al. Nature Immunol. 2005
3. Jope et al. Neuroch res. 2007
4. Radionova et al. Blood 2007

Effet de l'inhibition de GSK3 β cognition

- Élévation de l'activité de GSK3 a été utilisée comme modèle de la MA ⁽¹⁾
 - Diminution des performances en piscine de Morris
 - Déficit de mémorisation spatiale (=piscine de Morris)
 - Déficit de la reconnaissance d'objet
 - ...



Administration de lithium ⁽¹⁾

Amélioration des performances au water maze

Amélioration de la mémoire de travail

Protège les troubles cognitifs secondaires à l'administration de LPS

...

Effet de l'inhibition de GSK3 β

Lithium et maladie d'Alzheimer chez l'Homme

- Chez l'Homme
 - Absence de bénéfice chez des patients avec une MA modérée (contre placebo_simple aveugle_multicentrique_10S)
 - Amélioration à l'ADAS-COG+élévation de BDNF chez des patients avec MA (contre placebo_multi-centrique_simple aveugle_10 S)
 - Décroissance de pTAU chez patients avec aMCI (contre placebo_double aveugle_12M)

Faible niveau de preuve

Effet de l'inhibition de GSK3 β



The British Journal of Psychiatry
BJPsych

Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial

Orestes V. Forlenza, Breno S. Diniz, Márcia Radanovic, Franklin S. Santos, Leda L. Talib and Wagner F. Gattaz
BJP 2011, 198:351-356.

- 41 patients aMCI_contre placebo
- Dble aveugle
- Âge > 70 ans
- Posologie : 0.25 à 0.5 mEq/L
- Bonne tolérance

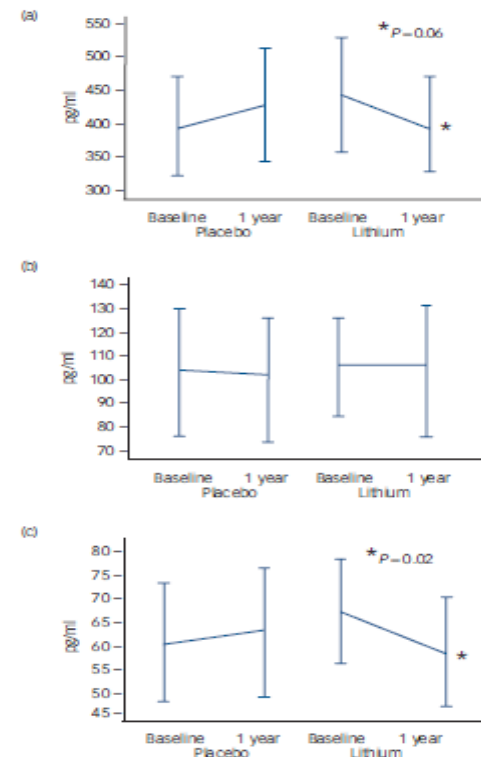
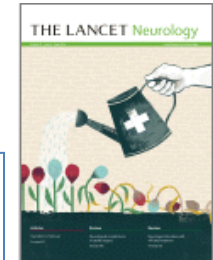


Fig. 2 Modification of cerebrospinal fluid biomarkers at follow-up according to treatment groups. (a) Amyloid- β_{1-42} , (b) total tau, (c) phosphorylated tau.

Perspectives Multi-cibles?



Targeting the β secretase BACE1 for Alzheimer's disease therapy

Riqiang Yan, Robert Vassar

LancetNeural 2014; 13: 319-29

Sirtuin1: A Promising Serum Protein Marker for Early Detection of Alzheimer's Disease

Rahul Kumar¹, Prasun Chatterjee², Prakash K. Sharma², Abhay K. Singh¹, Abhishek Gupta¹, Kamaldeep Gill¹, Manjari Tripathi³, Aparajit B. Dey², Sharmistha Dey^{1*}

¹ Department of Biophysics, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India, ² Department of Geriatric Medicine, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India, ³ Department of Neurology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

The FASEB Journal • Research Communication

A truncated peptide from p35, a Cdk5 activator, prevents Alzheimer's disease phenotypes in model mice



Nmnat2 Attenuates Tau Phosphorylation Through Activation of PP2A

Journal	Journal of Alzheimer's Disease
Publisher	IOS Press
ISSN	1387-2877 (Print) 1875-8908 (Online)
Subject	Medicine, Clinical Neurology and Internal Medicine
Issue	Volume 36, Number 1 / 2013

