



VERUM
STIFTUNG FÜR VERHALTEN UND UMWELT

Stiftung VERUM
Josephspitalstraße 15/IV
80331 München
Tel. +49 (0)89 207040-142
verum@verum-foundation.de
<http://www.verum-foundation.de>

APOPIS

Abnorme Proteine bei der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen

Vertragsnummer: LSHM-CT-2003-503330

Dauer: 1. Januar 2004 – 31. Dezember 2006

Gesamte Projektkosten: etwa 15.100.000 EUR | **Zuschuss der EU:** 8.995.518 EUR

Vertragspartner: VERUM - Stiftung für Verhalten und Umwelt, München, Deutschland | VIB - Vlaams Instituut voor Biotechnologie, Leuven, Belgien | Universität Zürich, Schweiz | Universität Basel, Schweiz | Eidgenössische Technische Hochschule Lausanne, Schweiz | Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, Schweiz | Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland | Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland | Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V., München, Deutschland | Technische Universität Darmstadt, Deutschland | Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Deutschland | Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin, Deutschland | Parc Científic de Barcelona, Spanien | EMBL - European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg, Deutschland | INSERM - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris, Frankreich | Université de Lille 2 - Droit et Santé, Frankreich | CNRS - Centre National de la Recherche Scientifique, Nizza, Frankreich | National and Kapodistrian University of Athens, Griechenland | The Hebrew University of Israel, Jerusalem | Fondazione Cavalieri Ottolenghi, Orbassano, Italien | Università Vita-Salute San Raffaele, Mailand, Italien | CEINGE Biotechnologie Avanzate Scarl, Neapel, Italien | Università degli Studi di Genova, Italien | International Institute of Molecular and Cell Biology in Warsaw, Polen | Universidade de Aveiro, Portugal | Uppsala Universitet, Schweden | Lund Universitet, Schweden | University College London, Großbritannien | University of Kent at Canterbury, Großbritannien | King's College London, Großbritannien | University of Cambridge, Großbritannien | EVOTEC Neurosciences GmbH, Hamburg, Deutschland | Cellzome AG, Heidelberg, Deutschland | Philipps-Universität Marburg, Deutschland

DARSTELLUNG ZUM ABSCHLUSS DES PROJEKTES IM DEZEMBER 2006

Das APOPIS-Projekt

Prof. Dr. med. Franz Adlkofer, VERUM - Stiftung für Verhalten und Umwelt, München

Das APOPIS-Konsortium beschäftigt sich seit drei Jahren mit Entstehung, Diagnose, Prävention und Therapie neurodegenerativer Erkrankungen. Ihm gehören 38 Forschungseinrichtungen aus 12 europäischen Ländern an, die eng zusammenarbeiten. Das APOPIS-Konsortium wurde 2003 von der Stiftung VERUM, einer gemeinnützigen Forschungsorganisation mit Sitz in München, gegründet. VERUM war auch für die Koordination seiner Arbeit verantwortlich. Die EU-Kommission förderte das Projekt gemeinsam mit der Schweizer Regierung mit insgesamt 11,5 Millionen Euro. Mit dem Forschungsvorhaben wurden mehrere Ziele gleichzeitig verfolgt:

- .. Bündelung der europaweit zerstreuten Ressourcen,
- .. Schaffung von Synergien durch Kooperationen,
- .. Integration herausragender europäischer Forschungstalente und
- .. Steigerung der europäischen Wettbewerbsfähigkeit.

Zu den untersuchten Erkrankungen zählen Morbus Alzheimer, Parkinson, Huntington, amyotrophe Lateralsklerose (ALS) und die Prionenerkrankungen. Sie alle bringen für die Betroffenen und ihre Angehörigen ungeheures Leid. Dies trifft insbesondere für die Alzheimer-Krankheit zu, die die mit Abstand meisten Fälle von Demenz verursacht. Allein in Europa gibt es gegenwärtig an die 5,5 Millionen Alzheimer-Kranke. Sollte es nicht gelingen, in absehbarer Zeit eine wirksame Prävention oder Therapie zu entwickeln, wird sich diese Zahl nach heutiger Schätzung wegen der steigenden Lebenserwartung der Menschen alle zwanzig Jahre verdoppeln. Die Kosten für die Sozialsysteme werden dadurch in allen europäischen Ländern dramatisch ansteigen, wobei hinzukommt, dass durch die Abnahme des Verhältnisses zwischen arbeitender Bevölkerung und Bevölkerung

im Ruhestand den Einnahmen Grenzen gesetzt sind. Es gibt gegenwärtig keine Therapie, die es ermöglicht, die Degeneration der Nervenzellen aufzuhalten oder gar rückgängig zu machen. Das liegt vor allem daran, dass die Ursachen dieser Krankheiten nur wenig verstanden werden.

Entstehung und molekulare Aktivität der abnormen Proteinansammlungen

Prof. Dr. rer. nat. Bart de Strooper, Flämisches Institut für Biotechnologie, Leuven

Neurodegenerative Krankheiten werden durch den allmählichen Verlust von Nervenzellen im Gehirn verursacht. Bis heute sind sie unheilbar. Je nachdem, welcher Teil des Gehirns beeinträchtigt ist, kommt es zu Störungen der Bewegungsabläufe wie bei Parkinson, oder zum Verlust des Erinnerungsvermögens und damit einhergehend zur Demenz wie bei Alzheimer, Huntington und der Prionenerkrankung.

Mikroskopische Analysen der Gehirne Verstorbener, die an diesen Krankheiten litten, zeigen in spezifischen Hirnregionen immer Proteinablagerungen, die als „Amyloid-Plaques“ bezeichnet werden. Proteine sind die Bausteine des Lebens und haben in der Zelle viele verschiedene Funktionen. Trotz intensiver Forschung ist wenig bekannt, warum Proteine im Gehirn unter bestimmten Bedingungen plötzlich unlösliche Aggregate formen, die den Tod von Nervenzellen verursachen.

Im APOPIE-Konsortium wurde der Mechanismus, der vom löslichen Protein zu einer unlöslichen Proteinansammlung führt, genauer untersucht. Dabei wurden die Regeln aufgedeckt, die für diesen Prozess maßgebend sind. Wir wiesen zunächst nach, dass sich die treibende Kraft für die Proteinablagerung und die Amyloidbildung in einer kleinen Region des Proteins befindet. Dann entwickelten wir eine Computer-Methode, die es erlaubt, die Region, die für die Amyloidbildung verantwortlich ist, in diesem Protein zu identifizieren. Wenn nun die „amyloidogene“ Region eines Proteins, ein Peptid bestehend aus 6 Aminosäuren, mit einem normalen Protein vereinigt wird, wird dieses Protein pathologisch. Es entsteht dabei ein Protein, das die Fähigkeit zur Amyloidbildung besitzt und für die Zelle toxisch ist.

Diese Beobachtung führt zu einer interessanten Hypothese. Wenn sich die treibende Kraft zur Amyloidbildung in einer kleinen Region des Proteins befindet, müsste es möglich sein, diese Region mittels ebenfalls kleiner chemischer Verbindungen zu neutralisieren. Theoretisch sollten sich so die Amyloidbildung und die damit verbundene Toxizität verhindern lassen. In der Tat konnten wir die Richtigkeit dieser Idee inzwischen teilweise beweisen. Wir stellten Substanzen her, die sich an die „amyloidogene“ Region einzelner Proteine spezifisch binden. Weitere Untersuchungen müssen nun zeigen, ob diese Erkenntnisse auch therapeutisch genutzt werden können.

Ein entscheidender Schritt bei der Erforschung menschlicher Erkrankungen ist das Tiermodell, mit dem die Krankheit möglichst genau reproduziert und die Wirksamkeit neuartiger therapeutischer Ansätze ausgetestet werden kann. Innerhalb des APOPIE-Konsortiums entwickelten wir verschiedene Tiermodelle, die ein mit der Krankheit assoziiertes menschliches Gen in sich tragen. Die Tiere zeigen die typischen Proteinansammlungen und die damit einhergehende Neurodegeneration. Verwendet wurden kleine Lebewesen mit kurzer Generationszeit (sie werden in wenigen Tagen erwachsen und altern sehr schnell) wie der Erdwurm *Caenorhabditis elegans* und die Fliege *Drosophila melanogaster*, und als Vertreter für Säugetiere Mäuse, deren Krankheitsentwicklung mehr den menschlichen Bedingungen entspricht. Mit diesen Tiermodellen wurden im Konsortium zahlreiche Experimente durchgeführt, die der Aufklärung der Krankheitsentstehung ebenso wie der Erforschung therapeutischer Ansätze dienen.

Gene und ihre Funktion in neurodegenerativen Erkrankungen

Prof. Dr. rer. nat. Christian Haass, Ludwig-Maximilians Universität München

Neurodegenerative Erkrankungen treten sporadisch oder familiär auf. Während die Krankheitsursache der sporadischen Form nicht geklärt ist, wird die familiäre Form durch Mutationen in speziellen Genen verursacht. Normalerweise entwickeln dann mehrere Familienmitglieder die Krankheit. Die Untersuchung betroffener Familien führte zur Identifizierung des für die Erkrankung verantwortlichen Gens. Die daraus abgeleiteten Erkenntnisse haben entscheidend zum gegenwärtigen Verständnis des Prozesses der Krankheitsentstehung beigetragen. Wir wissen jedoch noch immer wenig über die Funktion dieser Gene im normalen Hirn, und in welcher Weise eine Mutation die Krankheit auslöst.

Das APOPIE-Konsortium hat viel zur Identifikation weiterer Gene und Genmutationen sowie deren Funktion beigetragen, die mit neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung stehen. Um nur ein Beispiel zu nennen, wir identifizierten ein lang gesuchtes Gen, welches für eine bestimmte Form der frontotemporalen Demenz (FTD) verantwortlich ist. Noch weiß man wenig über die Funktion dieses Gens (Progranulin). Weitere Untersuchungen müssen diese klären, wobei zu hoffen bleibt, dass dabei neue therapeutische Ansätze gefunden werden.

Um die Funktion der verantwortlichen Gene sowohl bei Gesundheit als auch bei Krankheit zu verstehen, entwickelten wir verschiedene Tiermodelle, wobei wir Erdwürmer (*Caenorhabditis elegans*), Fliegen (*Drosophila melanogaster*), Zebrafische und Mäuse verwendeten. Diese Modell-Tiere tragen entweder das menschliche mutierte Gen in sich ('knock-in' Modelle) oder den Tieren wurde der Gegenpart des menschlichen Genes speziell entfernt ('knock-out' Modelle). Bei der Untersuchung solcher modifizierten Tiere erhielten wir wichtige Anhaltspunkte zum Krankheitsmechanismus und zur Genfunktion unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.

Ein weiterer Ansatz, den wir benutzten, um die Funktion spezifischer krankheitsverursachender Gene zu verstehen, war die Identifikation der Bindungspartner der Proteine, für deren Synthese diese Gene verantwortlich sind. Um ihre spezifische Aufgabe in der Zelle wahrnehmen zu können, müssen Proteine mit einem oder mehreren anderen Proteinen interagieren. Das Erkennen dieser Reaktionspartner weist auf den Stoffwechselprozess hin, an dem die Gen-induzierten Proteine beteiligt sind, und damit auf ihre zelluläre Funktion. Wir führten zahlreiche Versuche durch, um die Bindungspartner einer Anzahl krankmachender Proteine zu bestimmen und wir fanden heraus, ob und wie Mutationen diese Interaktion beeinflussen. Ein Beispiel dafür ist die beta-Sekretase, eines der wichtigsten Proteine der Alzheimer-Krankheit, dessen Funktion geklärt werden konnte. Dies ist von besonderer Bedeutung, weil dieses Protein einen wichtigen Angriffspunkt für zukünftige Therapieansätze darstellt.

Die in Tiermodellen erworbenen Kenntnisse, kombiniert mit denen der Proteininteraktion, haben wesentlich zu unserem Verständnis der Funktion der Gene beigetragen, die in neurodegenerativen Erkrankungen involviert sind. Erst mit dem Wissen über die Funktion dieser Gene schaffen wir die Voraussetzung für eine therapeutische Intervention. Wenn wir herausgefunden haben, was das krankmachende Protein in der Zelle genau anrichtet, in welchem Bereich der Zelle es sein Unwesen treibt, mit welchen Reaktionspartnern es zusammenarbeitet und wie Genmutationen diese Prozesse beeinflussen, ergeben sich nahezu zwangsläufig die Ansatzpunkte für spezifische chemische Substanzen, mit denen die Krankheit möglicherweise verhindert oder gar rückgängig gemacht werden kann.

Verbesserung der klinischen Diagnose neurodegenerativer Erkrankungen

Prof. Dr. med. Christoph Hock, Universität Zürich

Bei den meisten neurodegenerativen Erkrankungen erfolgt eine Diagnose erst, wenn die Symptome bereits vorhanden sind und schon ein wesentlicher Hirnschaden eingetreten ist. Weltweit sucht man daher nach einer Frühdiagnose, um die Erkrankung behandeln zu können, bevor der Hirnschaden irreversibel ist. Besondere Bedeutung misst man dabei „biologischen Markern“ bei, Substanzen, die bei Patienten leicht nachzuweisen sind und deren Vorkommen als Beleg für die Existenz der neurodegenerativen Erkrankung angesehen werden können.

Auch innerhalb des APOPIs-Konsortiums bemühten wir uns, möglichst frühe Veränderungen zu erkennen, die bei diesen Erkrankungen auftreten, noch bevor sich Symptome zeigen. Eine wichtige Methode, die wir nutzten, ist das „Brain Imaging“, ein bildgebendes Verfahren, das beim lebenden Patienten die Untersuchung von Struktur und Funktion des Gehirns erlaubt. Wir konzentrierten uns dabei auf gesunde junge Menschen, deren Risiko aufgrund der Familienanamnese später im Leben eine neurodegenerative Krankheit zu bekommen stark erhöht war. Bei der Alzheimer Krankheit war es uns z.B. möglich, im Gehirn der Betroffenen Veränderungen Jahrzehnte vor dem Ausbruch der Erkrankung aufzudecken. Wir untersuchten eine Familie, in der klinische Anzeichen von Alzheimer ungefähr mit 50 Jahren auftreten. Die Analyse des Hirnbildes eines 20-jährigen aus dieser Familie zeigte eine verstärkte Hirnaktivität im Vergleich zu Menschen im selben Alter, die die entsprechende Genmutation nicht aufweisen. Die verstärkte Hirnaktivität ist wohl die Folge eines Kompensationsversuches des Gehirns, um die durch erste pathologische Veränderungen ausgelöste neuronale Funktionsstörung zu überwinden.

Da das „Brain Imaging“ am selben Patienten im Verlauf der Krankheit zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt werden kann, war es uns möglich, spezifische Muster von Hirnveränderungen für einzelne neurodegenerative Erkrankungen herauszuarbeiten. Dies ist deshalb ein bedeutsamer Fortschritt, weil einige neurodegenerative Erkrankungen ähnliche oder sich überlappende klinische Symptome aufweisen. Das „Brain Imaging“, das im APOPIs-Projekt entwickelt wurde, sollte Klinikern helfen, eine genauere Diagnose zu stellen und damit eine angemessenere Behandlung anzusetzen.

Die APOPIs-Forschung konzentrierte sich ferner auf die Identifikation von „biologischen Markern“, d.h. spezifischen Molekülen, die in den Körperflüssigkeiten z.B. von Alzheimer-Patienten (Blut, Zerebrospinalflüssigkeit) vorkommen, aber nicht bei Patienten mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen oder gesunden Menschen. Wir waren z.B. in der Lage, beim Vergleich des Proteinprofils der Zerebrospinalflüssigkeit von Alzheimer-Patienten mit dem Profil gesunder Menschen 6 neue Biomarker-

Kandidaten zu identifizieren, deren Konzentration bei diesen Patienten entweder erhöht oder erniedrigt ist. Zusammenfassend können wir sagen, dass wir innerhalb des APOPIE-Konsortiums wichtige Fortschritte sowohl bei der Anwendung bildgebender Verfahren als auch beim Auffinden biologischer Marker erzielt haben. Mit ihnen kann die Diagnose genauer und früher gestellt und der Krankheitsverlauf besser überwacht werden. Größte Bedeutung kommt dem „Brain Imaging“ jedoch bei der Überprüfung therapeutischer Maßnahmen zu, wobei es darum geht herauszufinden, ob diese wirksam sind und, sollte dies der Fall sein, welches therapeutische Potential sie wirklich besitzen.

Therapie der neurodegenerativen Erkrankungen

Prof. Dr. med. Roger M. Nitsch, Universität Zürich

Für alle neurodegenerativen Erkrankungen gilt: Es gibt keine Heilung. Die vorhandenen Methoden können das Fortschreiten der Krankheit bestenfalls verzögern oder vorübergehend einige Symptome bessern. Das APOPIE-Konsortium konzentrierte seine Bemühungen auf die Entwicklung neuartiger Ansätze zur Behandlung und zur Prävention neurodegenerativer Erkrankungen.

Typisch für viele neurodegenerative Erkrankungen sind abnorme Proteinverklumpungen im Gehirn. Dementsprechend war das therapeutische Ziel, derartige Verklumpungen zu verhindern oder wieder rückgängig zu machen. Mit verschiedenen Methoden wurden tausende Substanzen auf ihre Wirksamkeit gegen Proteinansammlungen getestet. Die positiven Kandidaten wurden dann weiter geprüft, um diejenigen herauszufinden, die nicht nur die Verklumpung selbst, sondern auch deren Giftigkeit reduzieren. Interessanterweise waren einige Substanzen bei mehreren unterschiedlichen Verklumpungen im Reagenzglas wirksam, zum Beispiel gegenüber Verklumpungen, die sich im Hirn von Patienten mit der Huntington-Krankheit anreichern, aber auch gegenüber solchen von Alzheimer-Patienten.

Die aussichtreichsten Kandidaten wurden im Tierversuch weiter getestet. Dabei konnte ihre vorbeugende Wirkung auf die Neurodegeneration nachgewiesen werden. Solche potenziell therapeutischen Substanzen werden derzeit optimiert. Weitere viel versprechende Ansätze, die im Konsortium entdeckt wurden, sind so genannte D-Peptide, die sich an die Proteine der Amyloid-befallenen Regionen im Gehirn andocken. Sie zeigten ihre Wirkung in Zellkulturen und werden jetzt im Tierversuch getestet.

Ein ziemlich revolutionärer Ansatz, die Alzheimer Krankheit zu behandeln, tauchte vor einigen Jahren auf: Die Impfung von Patienten mit demselben Protein, welches Hauptbestandteil der Proteinablagerungen in ihrem Gehirn ist. Die Idee dabei: Man möchte eine Immunreaktion hervorrufen, die zur Beseitigung der Ablagerungen führt. Diese Immuntherapie wurde als viel versprechende Alzheimer-Behandlung am Patienten getestet, jedoch musste der klinische Versuch abgebrochen werden, da ungefähr sechs Prozent der geimpften Patienten eine Hirnentzündung entwickelten. Aber abgesehen von diesen Nebenwirkungen bildeten sich die Symptome der Alzheimer-Erkrankung entweder zurück bzw. verschlimmerten sich nicht weiter. Mitglieder des APOPIE-Konsortiums konnten zeigen, dass es trotz der unerwünschten Nebenwirkungen einen klaren, nutzbringenden Erfolg der Immuntherapie gibt.

Die Forschungsergebnisse erlauben die Planung eines veränderten Impfansatzes, welcher die im klinischen Versuch beobachteten negativen Auswirkungen verhindern kann. Gegenwärtig wird daran gearbeitet, neue Immuntherapie-Ansätze zu entwickeln, welche die Proteinverklumpungen in Tiermodellen der Alzheimer-Krankheit rückgängig machen können, ohne die unerwünschten Nebenwirkungen zu bewirken, die in der ersten Studie beobachtet wurden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen: Im APOPIE-Konsortium wurden verschiedene Ansätze (kleine chemische Moleküle und „biologicals“) gegen krankhafte Proteinverklumpungen im Gehirn entwickelt, die ein viel versprechendes Potenzial zur Behandlung und Prävention zumindest der Alzheimer Krankheit besitzen.

Die Parkinsonsche Erkrankung

Prof. Dr. rer.nat. Ralf Baumeister, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Die Parkinsonsche Erkrankung (Schüttellähmung) ist nach Alzheimer die zweithäufigste Erkrankung des Nervensystems. Sie betrifft etwa 1 Prozent der Bevölkerung über 65 Jahre. Bei der Krankheit kommt es zu einem fortschreitenden Verlust von Nervenzellen, die den Botenstoff Dopamin produzieren.

Das APOPIE-Konsortium konzentrierte sich in den vergangenen drei Jahren auf die molekularen Mechanismen der Erkrankung, insbesondere auf die Funktion der Gene, die am Entstehen der Krankheit beteiligt sind. Diese Gene wurden alle erst in den letzten Jahren identifiziert. So konnte die APOPIE-Forschung zum Beispiel in einer Studie nachweisen, dass eine einzige Mutation in einem bestimmten Gen (LRRK2) für eine familiäre Häufung von Parkinson verantwortlich ist. Die Studie wurde im renommierten Fachblatt „The New England Journal of Medicine“ veröffentlicht. Interessanterweise bewirkt diese Genmutation aber nicht überall auf der Erde diese

familiäre Häufung. Relevant ist sie besonders für eine größere Bevölkerungsgruppe in Nordafrika, in Europa spielt sie dagegen nur eine untergeordnete Rolle. Dieses Ergebnis kann nun zur genaueren Diagnose der genetischen Ursachen von Parkinson verwendet werden.

Die APODIS-Forscher analysierten darüber hinaus auch die Funktion von krankheitsauslösenden Genen. Sie konnten zeigen, dass die Mehrzahl der Parkinsongene die Steuerung von Nervenzellen beeinflussen, insbesondere die Programme für Zelltod und Alterung. Molekulare Defekte, die zu Parkinson führen, stören offenbar einen wichtigen genetischen Reguliermechanismus, dessen Aufgabe es ist, das Überleben der Zellen zu sichern.

Drei Jahre APODIS-Forschung lieferten entscheidende Beiträge für das Verständnis der verschiedenen Gene, deren Fehlfunktionen zur Entstehung von Parkinson führen. Die erzielten Forschungsergebnisse führten in der Zwischenzeit zu Herstellung chemischer Moleküle, deren Wirkung gegen die Krankheit derzeit in den beteiligten Labors getestet wird.

PUBLIKATIONEN (Gruppenleiter hervorgehoben):

2004

- 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* 20:1483-8.
- De Pietri Tonelli D, Mihailovich M, Di Cesare A, Codazzi F, Grohovaz F, **Zacchetti D** (2004) Translational regulation of BACE-1 expression in neuronal and non-neuronal cells. *Nucl Acids Res* 32:1808-17.
- Edbauer D, Kaether C, Steiner H, **Haass C** (2004) Co-expression of nicastrin and presenilin rescues a loss of function mutant of APH-1. *J Biol Chem* 279:37311-5.
- Griffiths TD, **Warren JD** (2004) What is an auditory object? *Nature Reviews Neurosci* 5:887-92.
- Herzig MC, Winkler DT, Burgermeister P, Pfeifer M, Kohler E, Schmidt SD, Danner S, Abramowski D, Sturchler-Pierrat C, Burki K, van Duinen SG, Maat-Schieman MLC, Staufenbiel M, Mathews PM, **Jucker M** (2004) Abeta is targeted to a vasculature in a mouse model of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis. *Nat Neurosci* 7:954-60.
- Ibanez P, Bonnet AM, Debarges B, Lohmann E, Tison F, Pollak P, Agid Y, Durr A, **Brice A** (2004) Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet* 364(9440):1169-71.
- Nitsch RM** (2004) Immunotherapy of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 18:185-9.
- Rademakers R, Cruts M, **Van Broeckhoven C** (2004) The role of Tau in frontotemporal dementia and related tauopathies. *Hum Mutat* 24:277-95.
- Repetto E, **Russo C**, Venezia V, Nizzari M, **Nitsch RM**, Schettini G (2004) BACE1 overexpression regulates amyloid precursor protein cleavage and interaction with the ShcA adapter. *Ann NY Acad Sci* 1030:330-8.
- Sleegers K, Roks G, Theuns J, Aulchenko YS, Rademakers R, Cruts M, van Gool WA, **Van Broeckhoven C**, Heutink P, Oostra BA, Van Swieten JC, van Duijn CM (2004) Familial clustering and genetic risk for dementia in a genetically isolated Dutch population. *Brain* 127(7):1641-9.
- Venezia V, **Russo C**, Repetto E, Nizzari M, Marchetti B, Schettini G (2004) Apoptotic cell death and Amyloid Precursor Protein signaling in neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Ann NY Acad Sci* 1030:339-47.
- Venezia V, **Russo C**, Repetto E, Salis S, Dolcini V, Genova F, Nizzari M, Mueller U, Schettini G (2004) Apoptotic cell death influences the signaling activity of the Amyloid Precursor Protein through ShcA and Grb2 adaptor proteins in neuroblastoma SH-SY5Y cells. *J Neurochem* 90:1359-70.
- Zambrano N, Gianni D, Bruni P, Passaro F, Telese F, **Russo T** (2004) Fe65 is not involved in the platelet-derived growth factor-induced processing of Alzheimer's amyloid precursor protein, which activates its caspase-directed cleavage. *J Biol Chem* 279: 16161-69.

2005

- Barbato C, Canu N, Zambrano N, Serafino A, Minopoli G, Ciotti MT, Amadoro G, **Russo T**, Calissano P (2005) Interaction of tau with Fe65 links tau to APP. *Neurobiol Dis* 18(2):399-408.
- Benmoyal-Segal L, Vander T, Shifman S, Bryk B, Ebstein R, Marcus EL, Stessman J, Darvasi A, Herishanu Y, Friedman A, **Soreq H** (2005) Acetylcholinesterase/paraoxonase interactions increase the risk of insecticide-induced Parkinson's disease. *FASEB J* 19(3):452-4.
- Bevilacqua MA, Iovine B, Zambrano N, D'Ambrosio C, Scaloni A, **Russo T**, Cimino F (2005) Fibromodulin gene transcription is induced by ultraviolet irradiation, and its regulation is impaired in senescent human fibroblasts. *J Biol Chem* 280(36):31809-17.
- Blazejczyk M, Wojda U, Sobczak A, Spilker C, Bernstein HG, Gundelfinger ED, Kreutz MR, **Kuznicki J** (2005) Ca²⁺-independent binding and cellular expression profiles question a significant role of calmyrin in transduction of Ca²⁺-signals to Alzheimer's disease-related presenilin 2 in forebrain. *Biochem Biophys Acta* 1762(1):66-72.
- Braun HA, Meusinger R, **Schmidt B** (2005) 2-Iodoethanols from aldehydes, diiodomethane and isopropyl-magnesium chloride. *Tetrahedron Lett* 46(15):2551-4.
- Braun HA, Umbreen S, Groll M, Kuckelkorn U, Mlynarczuk I, Wiegand ME, Drung I, Kloetzel PM, **Schmidt B** (2005) Tripeptide mimetics inhibit the 20S proteasome by covalent bonding to the active site threonines. *J Biol Chem* 280(31):28394-401.
- Capell A, Behr D, Prokop S, Steiner H, Kaether C, Shearman MS, **Haass C** (2005) Gamma-secretase complex assembly within the early secretory pathway. *J Biol Chem* 280(8):6471-8.
- Cisse MA, Sunyach C, Lefranc-Jullien S, Postina R, Vincent B, **Checler F** (2005) The disintegrin ADAM9 indirectly contributes to the physiological processing of cellular prion modulating ADAM10 activity. *J Biol Chem* 280(49):40624-31.

Coolen MW, Van Loo KM, Van Bakel NN, Pulford DJ, Serneels L, **De Strooper B**, Ellenbroek BA, Cools AR, Martens GJ (2005) Gene dosage effect on gamma-secretase component Aph-1b in a rat model for neurodevelopmental disorders. *Neuron* 45(4):497-503.

Cruts M, Rademakers R, Gijssels I, van der Zee J, Dermaut B, De Pooter T, De Rijk P, Del-Favero J, **Van Broeckhoven C** (2005) Genomic architecture of human 17q21 linked to frontotemporal dementia uncovers multiple low copy repeats in the tau region. *Hum Mol Gen* 14(13):1753-62.

De Anda FC, Pollarolo G, Da Silva JS, Camoletto PG, Feiguiñ F, **Dotti CG** (2005) Centrosome localization determines neuronal polarity. *Nature* 436(7051):704-8.

De Strooper B (2005) Nicastrin: Gatekeeper of the gamma-secretase complex. *Cell* 122(3):318-20.

Dermaut B, Kumar-Singh S, Rademakers R, Theuns J, Cruts M, **Van Broeckhoven C** (2005) Tau is central in the genetic Alzheimer-frontotemporal dementia spectrum. *Trends in Genetics* 21(12):664-72.

Dominguez D, Tournoy J, Hartmann D, Huth T, Cryns K, Deforce S, Serneels L, Camaco IE, Marjaux E, Craessaerts K, Roebroek AJ, Schwake M, D'Hooge R, Bach P, Kalinke U, Moechars D, Alzheimer C, Reiss K, Saftig P, **De Strooper B** (2005) Phenotypic and biochemical analyses of BACE1 and BACE2 deficient mice. *J Biol Chem* 280(35):30797-806.

Esteras Chopo A, **Serrano L**, Lopez de la Paz M (2005) The amyloid stretch hypothesis: Recruiting proteins toward the dark side. *Proc Natl Acad Sci USA* 102(46):16672-7.

Fassa A, Mehta P, **Efthimiopoulos S** (2005) Notch 1 interacts with the amyloid precursor protein in a numb-independent manner. *J Neurosci Res* 82:214-25.

Fotiniopoulou A, Tsachaki M, Vlavaki M, Pouloupoulos A, Rostagno A, Frangione B, Ghiso J, **Efthimiopoulos S** (2005) BRI2 interacts with APP and regulates A β production. *J Biol Chem* 280(35):30768-72.

Heppner FL, Greter M, Marino D, Falsig J, Raivich G, Hovelmeyer N, Waisman A, Rulicke T, Prinz M, Priller J, Becher B, **Aguzzi A** (2005) Experimental autoimmune encephalomyelitis repressed by microglial paralysis. *Nature Medicine* Vol 11(3):252-3.

Hoglinger GU, Lannuzel A, Escobat Khondiker M, Michel PP, Duyckaerts C, Feger J, Champy P, Prigent A, Medja F, Lombes A, **Oertel WH**, Ruberg M, Hirsch EC (2005) The mitochondrial complex I inhibitor rotenone triggers a cerebral tauopathy. *J Neurochem* 95(4):930-9.

Kalvodova L, Kahya N, Schwille P, Ehehalt R, Verkade P, Drechsel D, **Simons K** (2005) Lipids as modulators of proteolytic activity of BACE. *J Biol Chem* 280(44):36815-23.

Krawitz P, Haffner C, Fluhrer R, Steiner H, Schmid B, **Haass C** (2005) Differential localization of a critical aspartate suggests a non-redundant proteolytic function of the presenilin homologues SPPL2b and SPPL3. *J Biol Chem* 280(47):39515-23.

Kumar-Singh S, Pirici D, McGowan E, Serneels S, Ceuterick C, Hardy J, Duff K, Dickson D, **Van Broeckhoven C** (2005) Dense-Core Plaques in Tg2576 and PSAPP Mouse Models of Alzheimer's Disease Are Centered on Vessel Walls. *Am J Pathol* 167(2):527-43.

Lefranc-Jullien S, Lisowski V, Hernandez JF, Martinez J, **Checler F** (2005) Design and characterization of a new cell-permeant inhibitor of the γ -secretase BACE1. *Br J Pharmacol* 145(2):228-35.

Lesage S, Ibanez P, Lohmann E, Pollak P, Tison F, Tazir M, Leutenegger AL, Guimaraes J, Bonnet AM, Agid Y, Durr A, **Brice A** (2005) G2019S LRRK2 mutation in French and North African families with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 58(3):brief communications

Lesage S, Leutenegger AL, Ibanez P, Janin S, Lohmann E, Durr A, **Brice A**, and the French Parkinson's Disease Genetics Study Group (2005) LRRK2 haplotype analyses in European and North-African families with Parkinson's disease: a common founder for the G2019S mutation dating from the 13th century. *Am J Hum Genet* 77:330-2.

Leysen M, Ayaz D, Hebert S, Reeve S, **De Strooper B**, Hassan BA (2005) Amyloid precursor protein promotes post-developmental neurite arborization in the Drosophila brain. *EMBO J* 24(16):2944-55.

Ligios C, Sigurdson CJ, Santucci C, Carcassola G, Manco G, Basagni M, Maestrale C, Cancedda MG, Maudau L, **Aguzzi A** (2005) PrPSc in mammary glands of sheep affected by scrapie and mastitis. *Nat Med* 11(11):1137-8.

Likeman M, Anderson VM, Stevens JM, Waldman AD, Godbolt AK, Frost C, **Rossor MN**, Fox NC (2005) *Arch Neurol* 62(9):1410-5.

Maretzky T, Reiss K, Ludwig A, Buchholz J, Scholz F, Proksch E, **De Strooper B**, Hartmann D, Saftig P (2005) ADAM10 mediates E-cadherin shedding and regulates epithelial cell-cell adhesion, migration, and β -catenin translocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 (26):9182-7.

Meshorer E, Biton IE, Ben-Shaul Y, Ben-Ari S, Assaf Y, **Soreq H**, Cohen Y (2005) Chronic cholinergic imbalances promote brain diffusion and transport abnormalities. *FASEB J* 19:910-22.

Papassotiropoulos A, Lambert JC, Wavrant-De Vrieze F, Wollmer MA, von der Kammer H, Streffer JR, Alessia M, Huynh KD, Wolleb S, Lutjohann D, Schneider B, Thal DR, Groimaldi LME, Tsolaki M, Kapaki E, Ravid R, Konietzko U, Hegi T, Pasch T, Jung H, Braak H, Amouyel P, Rogaeve EI, Hardy J, **Hock C**, **Nitsch RM** (2005) Cholesterol 25-hydroxylase on chromosome 10q is a susceptibility gene for sporadic Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 2(5):233-41.

Pardossi-Piquard R, Petit A, Kawarai T, Sunyach C, Alves da Costa C, Vincent B, Ring S, D'Adamio L, Shen J, Muller U, St. George Hyslop P, **Checler F** (2005) Presenilin-dependent transcriptional control of the A β -degrading enzyme neprilysin by intracellular domains of sAPP and APLP. *Neuron* 46:541-54.

Pastor MT, Esteras-Chopo A, **Lopez de la Paz M** (2005) Design of model systems for amyloid formation: lessons for prediction and inhibition. *Curr Opin Struct Biol* 15(1):57-63.

Periquet M, Corti O, Jacquier S, **Brice A** (2005) Proteomic analysis of parkin knockout mice: alterations in energy metabolism, protein handling and synaptic function. *J Neurochem* 95(5):1259-76.

Prokop S, **Haass C**, Steiner H (2005) Length and overall sequence of the PEN-2 C-terminal domain determines its function in the stabilization of the presenilin fragments. *J Neurochem* 94:57-62.

Rademakers R, Cruts M, Sleegers K, Dermaut B, Theuns J, Aulchenko Y, Weckx S, De Pooter T, Van den Broeck M, Corsmit E, De Rijk P, Del-Favero J, van Swieten J, van Duijn CM, **Van Broeckhoven C** (2005) Linkage and association studies identify a novel locus for Alzheimer disease at 7q36 in Dutch population-based sample. *Am J Hum Genet* 77:634-52.

Rademakers R, Melquist S, Cruts M, Theuns J, Del-Favero J, Poorkaj P, Baker M, Sleegers K, Crook R, De Pooter T, Bel Kacem S, Adamson J, Van den Bossche D, Van den Broeck M, Gass J, Corsmit E, De Rijk P, Thomas N, Engelborghs S, Heckman M, Litvan I, Crook J, De Deyn PP,

- Dickson D, Schellenberg GD, **Van Broeckhoven C**, Hutton ML (2005) High-density SNP haplotyping suggest altered regulation of tau gene expression in progressive supranuclear palsy. *Hum Mol Genet* 14(21):3281-92.
- Rademakers R, van der Zee J, Kumar-Singh S, Dermaut B, Cruts M, **Van Broeckhoven C** (2005) Chromosome 17-linked frontotemporal dementia with ubiquitin-positive, tau-negative inclusions. In: *IPSEN Meeting Research and Perspectives in Alzheimer's disease: Genotype - phenotype - relationships in neurodegenerative diseases*. eds: Cummings J, Hardy J, Poncet M, Christen Y (Springer):117-37.
- Raoul C, Abbas-Terki T, Bensadoun JC, Guillot S, Haase G, Szle J, Henderson CE, **Aebischer P** (2005) Lentiviral-mediated silencing of SOD1 through RNA interference retards disease onset and progression in a mouse model of ALS. *Nature Medicine* 11(4):423-8.
- Reinhard C, Hebert S, **De Strooper B** (2005) The amyloid-beta precursor protein: integrating structure with biological function. *EMBO J* 24(23):3996-4006.
- 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(4):742-52.
- Russo C**, Venezia A, Repetto E, Nizzari M, Violani E, Carlo P, Schettini G (2005) The amyloid precursor protein and its network of interacting proteins: physiological and pathological implications. *Brain Res Reviews* 48:257-64.
- Sala C, Roussignol G, **Meldolesi J**, Fagni L (2005) Key role of the postsynaptic density scaffold proteins Shank and Homer in the functional architecture of Ca²⁺ homeostasis and dendritic spines in hippocampal neurons. *J Neurosci* 25:4587-92.
- Santos da Silva J, Hasegawa T, Miyagi T, **Dotti CG**, Abad-Rodriguez J (2005) Asymmetric membrane ganglioside sialidase activity specifies axonal fate. *Nature Neuroscience* 8(5):606-15.
- Schmidt B**, Narlawar R, Braun H (2005) Drug Development and PET-Diagnostics for Alzheimer's Disease. *Current Medicinal Chemistry* 12: 763-81.
- Serneels L, DeJaegere T, Craessaerts K, Horre K, Jorissen E, Tousseyn T, Hebert S, Coolen M, Martens G, Zwijsen A, Annaert W, Hartmann D, **De Strooper B** (2005) Differential contribution of the three Aph1 genes to gamma-secretase activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 102(5): 1719-24.
- Sillen A, Leroy A, Wieruszkeski JM, Loyens A, Beauvillain JC, **Buée L**, Landrieu I, Lippens G (2005) Regions of tau implicated in the paired helical fragment core as defined by NMR. *Chem Bio Chem* 6:1849-56.
- Springer W, Hoppe T, Schmidt E, **Baumeister R** (2005) A *Caenorhabditis elegans* Parkin mutant with altered solubility couples a-synuclein aggregation to proteotoxic stress. *Hum Mol Gen* 14(22):3407-23.
- Stalder AK, Ermini F, Bondolfi L, Krenger W, Burbach GJ, Deller T, Coomaraswamy J, Staufenbiel M, Landmann R, **Jucker M** (2005) Invasion of Hematopoietic cells into the brain of amyloid precursor protein transgenic mice. *J Neurosciences* 25(48):11125-32.
- Stenh C, Englund H, Lord A, Johansson AS, Almeida CG, Gellerfors P, Greengard P, Gouras GK, **Lannfelt L**, Nilsson LNG (2005) Amyloid-beta Oligomers Are Inefficiently Measured by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *Ann Neurol* 58:147-150.
- Sunyach C, **Checler F** (2005) Combined pharmacological, mutational and cell biology approaches indicate that p53-dependent caspase 3 activation triggered by cellular prion is dependent on its endocytosis. *J Neurochem* 92(6):1399-1407.
- Telese F, Bruni P, Donizetti A, Gianni D, D'Ambrosio C, Scaloni A, Zambrano N, Rosenfeld MG, **Russo T** (2005) Transcription regulation by the adaptor protein Fe65 and the nucleosome assembly factor SET. *EMBO Rep* 6: 7-82.
- Vingtdeux V, Hamdane M, Gompel M, Begard S, Drobecq H, Ghestem A, Grosjean ME, Kostanjevecki V, Grognet P, Vanmechelen E, **Buée 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(2):625-37.
- Volterra A, **Meldolesi J** (2005) Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nat Rev Neurosci* 6:626-40.
- Warren JD, Schott JM, Fox NC, Thom M, Revesz T, Holton JL, Scaravilli F, Thomas DG, Plant GT, Rudge P, **Rossor MN** (2005) Brain biopsy in dementia. *Brain* 128(9):2016-25.
- Warren JE, Wise RJS, **Warren JD** (2005) Sounds do-able: auditory-motor transformations and the posterior temporal plane. *Trends Neurosci* 28(12):636-43.
- Weckx S, Del-Favero J, Rademakers R, Claes L, Cruts M, De Jonghe P, **Van Broeckhoven C**, De Rijk P (2005) novoSNP, a novel computational tool for sequence variation discovers. *Genome Res* 15(3):436-42.
- Whitwell JL, Josephs KA, **Rossor MN**, Stevens JM, Revesz T, Holton JL, Al-Sarraj S, Godbolt AK, Fox NC, Warren JD (2005) Magnetic resonance imaging signatures of tissue pathology in frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 62(9):1402-8.

2006

- Alves da Costa C, Sunyach C, Pardossi-Piquard R, Sevalle J, Vincent B, Boyer N, Kawarai T, Girardot N, St George-Hyslop P, **Checler F** (2006) Presenilin-dependent gamma-secretase-mediated control of p53-associated cell death in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 26(23):6377-85.
- Baumeister R**, Schaffitzel E, Hertweck M (2006) Endocrine signalling in *Caenorhabditis elegans* controls stress response and longevity. *J Endocrinol* 190(2):191-202.
- Ben-Ari S, Toiber D, Sas AS, **Soreq H**, Ben-Shaul Y (2006) Modulated splicing-associated gene expression in P19 cells expressing distinct acetylcholinesterase splice variants. *J Neurochem* 97(Suppl 1):24-34.
- Bentahir M, Nyabi O, Verhamme J, Toli A, Horre K, Wiltfang J, Esselmann H, **De Strooper B** (2006) Presenilin clinical mutations can affect gamma-secretase activity by different mechanisms. *J Neurochem* 96:732-42.
- Boeddrich A, Gaumer S, Haacke A, Tzvetkov N, Albrecht M, Evert BO, Muller EC, Lurz R, Breuer P, Schugardt N, Plassmann S, Xu K, Warrick JM, Suopanki J, Wullner U, Frank R, Hartl UF, Bonini NM, **Wanker EE** (2006) An arginine/lysine-rich motif is crucial for VCP/p97-mediated modulation of ataxin-3 fibrillogenesis. *EMBO J* 25(7):1547-58.
- Brouwers N, Slegers 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(11):2984-91.

Brouwers N, Slegers K, Engelborghs S, Bogaerts V, van Duijn CM, De Deyn PP, **Van Broeckhoven C**, Dermaut B (2006) The UBQLN1 polymorphism, UBQ-8i, at 9q22 is not associated with Alzheimer's disease with onset before 70 years. *Neurosci Lett* 392(1-2):72-4.

Buée L, Delacourte A (2006) Tauopathy and Alzheimer disease: a full degenerating process. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil* 4(4):261-73.

Cipolat S, Rudka T, Hartmann D, Costa V, Serneels L, Craessaerts K, Metzger K, Frezza C, Annaert W, D'Adamio L, Derks C, De Jaegere T, Pelegrine L, D'Hooge R, Scorrano L, **De Strooper B** (2006) Mitochondrial rhomboid PARL regulates cytochrome c release during apoptosis via OPA1-dependent cristae remodelling. *Cell* 126(1):163-75.

Cisse MA, Gandreuil C, Hernandez JF, Martinez J, **Checler F**, Vincent B (2006) Design and characterization of a novel cellular prion-derived quenched fluorimetric substrate of alpha-secretase. *Biochem Biophys Res Commun* 347(1):254-60.

Cocucci E, Lorusso A, Ongania GN, Klajn A, **Meldolesi J** (2006) Non-secretory exocytoses in the brain. *J Physiol Paris* 99(2-3):140-5.

Codazzi F, Di Cesare A, Chiulli N, Albanese A, Meyer T, **Zacchetti D**, Grohovaz F (2006) Synergistic control of protein kinase gamma activity by ionotropic and metabotropic glutamate receptor inputs in hippocampal neurons. *J Neurosci* 26(13):3404-11.

Crameri A, Biondi E, Kuehnle K, Lutjohann D, Thelen KM, Perga S, **Dotti CG**, **Nitsch RM**, Ledesma MD, Mohajeri MH (2006) The role of seladin-1/DHCR24 in cholesterol biosynthesis, APP processing and Abeta generation in vivo. *EMBO J* 25(2):432-43.

Cruts M, Gijselinck I, van der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D, Rademakers R, Vandenbergh R, Dermaut B, Martin J-J, van Duijn C, Peeters K, Sciot R, Santens P, De Pooter T, Mattheijssens M, Van den Broeck M, Cuijt I, Vennekens K, De Deyn P, Kumar-Singh S, **Van Broeckhoven C** (2006) Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 442:920-4.

Cruts M, Kumar-Singh S, **Van Broeckhoven C** (2006) Progranulin mutations in ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Curr Alz Res* 3:485-91.

Da Costa CA, Dunys J, Brau F, Wilk S, Cappai R, **Checler F** (2006) 6-hydroxy-dopamine but not 1-methyl-4phenylpyridinium abolishes alpha-synuclein anti-apoptotic phenotype by inhibiting its proteasomal degradation and by promoting its aggregation. *J Biol Chem* 281(14):9824-31.

Deramecourt V, Bombois S, Maurage CA, Ghestem A, Drobecq H, Vanmechelen E, Lebert F, Pasquire F, **Delacourte A** (2006) Biochemical staging of synucleinopathy and amyloid deposition in dementia with lewy bodies. *J Neuropathol Exp Neurol* 65(3):278-88.

Di Cesare A, Del Piccolo P, **Zacchetti D**, Grohovaz F (2006) EP(2) receptor stimulation promotes calcium responses in astrocytes via activation of the adenylyl cyclase pathway. *Cell Mol Life Sci* 63 (21):2546-53.

Doglio LE, Kanwar R, Jackson GR, Perez M, Avila J, Dingwall C, **Dotti CG**, Fortini MW, Feiguin F (2006) gamma-cleavage-independent functions of presenilin, nicastrin and Aph.1 regulate the molecular organization of cell junctions and prevent tau toxicity in vitro. *Neuron* 50 (3):359-75.

Dunys J, Kawarai T, Wilk S, St. George-Hyslop P, Alves da Costa C, **Checler F** (2006) Catabolism of endogenous and overexpressed APH1a and Pen-2. Evidence for artefactual involvement of the proteasome in the degradation of overexpressed proteins. *Biochem J* 394(2):501-9.

Ehrnhoefer DE, Duennwald M, Markovic P, Wacker JL, Engemann S, Roark M, Legleiter J, Marsh JL, Thompson LM, Lindquist S, Muchowski PJ, **Wanker EE** (2006) Green tea (-)-epigallocatechin-gallate modulates early events in huntingtin misfolding and reduces toxicity in Huntington's disease models. *Hum Mol Genet* 15(18):2743-51.

Esteras-Chopo A, Pastor MT, **Lopez de la Paz M** (2006) Peptide model systems for amyloid fiber formation. Design strategies and validation methods. In: Walker JM (ed) *Protein Design: Methods in Molecular Biology, Medicine and Biotechnology* 340:253-76.

Falcone S, Cocucci E, Podini P, Kirchhausen T, Clementi E, **Meldolesi J** (2006) Macropinocytosis: regulated co-ordination of endocytic and exocytic membrane traffic events. *J Cell Sci* 119 (Pt22):4758-69.

Faraonio R, Vergara P, Di Marzo D, Pierantoni MG, Napolitano M, **Russo T**, Cimino F (2006) p53 suppresses the Nrf2-dependent transcription of antioxidant response genes. *J Biol Chem* 281(52):39776-84.

Fluhrer R, Grammer G, Israel L, Condrón MM, Haffner C, Friedmann E, Bohland C, Imhof A, Martoglio B, Teplow B, **Haass C** (2006) A gamma-secretase like intramembrane cleavage of TNFalpha by the GxGD aspartyl protease SPPL2b. *Nat Cell Biol* 8(8):894-6.

Frezza C, Cipolat S, Martins de Brito O, Micaroni M, Beznoussenko GV, Rudka T, Bartoli D, Polishuck RS, Daniel NN, **De Strooper B**, Scorrano L (2006) OPA1 controls apoptotic cristae remodelling independently from mitochondrial fusion. *Cell* 126(1):177-89.

Galas MC, Dourlen P, Begard S, Ando K, Blum D, Hamdane M, **Buée L** (2006) The peptidyl prolyl cis/trans isomerase pin1 modulates stress-induced dephosphorylation of tau in neurons: Implications in a pathological mechanism related to Alzheimer's disease. *J Biol Chem* 281(28):19296-304.

Giaime E, Sunyach C, Herrant M, Grosso S, Auberger P, McLean PJ, **Checler F**, Alves da Costa C (2006) Caspase 3-derived C-terminal product of synphilin-1 displays anti-apoptotic function via modulation of the p53-dependent cell death pathway. *J Biol Chem* 281(17):11515-22.

Giedraitis V, Hedlund M, Skoglund L, Blom E, Ingvast S, Brundin R, **Lannfelt L**, Glaser A (2006) New Alzheimer's disease locus on chromosome 8. *J Med Genet* 43(12):931-5.

Gijselinck I, Bogaerts V, Rademakers R, van der Zee J, **Van Broeckhoven C**, Cruts M (2006) Visualization of MAPT inversion on stretched chromosomes of tau-negative frontotemporal dementia patients. *Hum Mutat* 27:1057-9.

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

Hamdane M, Dourlen P, Bretteville A, Sambo AV, Ferreira S, Ando K, Kerdraen O, Begard S, Geay L, Lippens G, Sergeant N, Delacourte A, Maurage CA, Galas MC, **Buée L** (2006) Pin1 allows for differential tau dephosphorylation in neuronal cells. *Mol Cell Neurosci* 32(1-2):155-60.

Hampe C, Ardila-Osorio H, Fournier M, **Brice A**, Corti O (2006) Biochemical analysis of Parkinson's disease-causing variants of Parkin, an E3 ubiquitin-protein ligase with monoubiquitylation capacity. *Hum Mol Genet* 15(13):2059-75.

Hebert SS, Serneels L, Tolia A, Craessaerts K, Derks C, Filippov MA, Muller U, **De Strooper B** (2006) Regulated intramembrane proteolysis of amyloid precursor protein and regulation of expression of putative target genes. *EMBO Rep* 7(7):739-45.

Herbst M, **Wanker E** (2006) Therapeutic approaches to polyglutamine diseases: Combating protein misfolding and aggregation. *Curr Pharm Des* 12(29):2543-55.

Herranz H, **Milan M** (2006) Notch and affinity boundaries in *Drosophila*. *BioEssays* 28(2):113-6.

Herranz H, Stamatakis E, Feguín F, **Milan M** (2006) Self-refinement of Notch activity through the transmembrane protein Crumbs: modulation of gamma-secretase activity. *EMBO Rep* 7(3):297-302.

Herzig MC, Nostrand WE, **Jucker M** (2006) Mechanism of cerebral b-amyloid angiopathy: murine and cellular models. *Brain Pathol* 16(1):40-54.

Ibanez P, Lesage S, Lohmann S, Thobois S, De Michele G, Borg E, Agid M, Durr A, **Brice A**, and the French Parkinson's Disease Genetics Study Group (2006) Mutational analysis of the PINK1 gene in early-onset Parkinsonism from Europe and North Africa. *Brain* 129(3):686-94.

Ishihara L, Warren L, Gibson R, Amouri R, Lesage S, Durr A, Tazir M, Wszolek ZK, Uitti RJ, Nichols WC, Griffith A, Hattori N, Leppert D, Watts R, Zabetian CP, Foroud TM, Farrer MJ, **Brice A**, Middleton L, Hentati F (2006) Clinical features of Parkinson disease patients with homozygous leucine-rich repeat kinase 2 G2019S mutations. *Arch Neurol* 63:1250-4.

Jablonka S, Karle K, Sandner B, Andreassi C, von AU K, **Sendtner M** (2006) Distinct and overlapping alterations in motor and sensory neurons in a mouse model of spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mol Genet* 15(3):511-8.

Johansson AS, Berglin-Dehlin F, Karlsson G, Edwards G, Gellersfors P, **Lannfelt L** (2006) Physicochemical characterization of the Alzheimer's disease-related peptides Abeta 1-42Arctic and Abeta 1-42wt. *FEBS J* 273(12):2618-30.

Jozwiak K, Zekanowski C, Filipiek S (2006) Linear patterns of Alzheimer's disease mutations along a-helices of presenilins as a tool for PS-1 model construction. *J Neurochem* 98:1560-72.

Knobloch M, Konietzko U, Krebs DC, **Nitsch RM** (2006) Intracellular Abeta and cognitive deficits precede beta-amyloid deposition in transgenic arcAbeta mice. *Neurobiol Aging* 28(9):1297-306.

Kramer ER, Knott L, Su F, Dessaud E, Krull CE, Helmbacher F, **Klein R** (2006) Cooperation between GDNF/Ret and ephrinA/EphA4 signals for motor-axon pathway selection in the limb. *Neuron* 50(1):35-47.

Kumar-Singh S, Theuns J, Van Broeck B, Pirici D, Vennekens K, Corsmit E, Cruts M, Dermaut B, Wang R, **Van Broeckhoven C** (2006) Mean age-of-onset of familial Alzheimer disease caused by presenilin mutations correlates with both increased Abeta42 and decreased Abeta40. *Hum Mutat* 27(7):686-95.

Larbig G, Pickhardt M, Lloyd DG, **Schmidt B**, Mandelkow E (2006) Screening for inhibitors of tau protein aggregation into Alzheimer paired helical filaments: A ligand based approach results in successful scaffold holding. *Curr Alzheimer Res* 4(3):315-22.

Larbig G, **Schmidt B** (2006) A facile synthesis of tetramic and tetronic acids as beta-secretase inhibitors. *J Comb Chem* 8(4):480-90.

Lefranc-Jullien S, Sunyach C, **Checler F** (2006) APPepsilon, the epsilon-secretase-derived N-terminal product of the beta-amyloid precursor protein, behaves as a type I protein and undergoes alpha-, beta-, and gamma-secretase cleavages. *J Neurochem* 97(3):807-17.

Lesage S, Durr A, Tazir M, Lohmann E, Leutenegger AL, Janin S, Pollak P, **Brice A**, and the French Parkinson's Disease Genetics Study Group (2006) LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. *N Engl J Med* 354:422-3.

Lippens G, Sillen A, Smet C, Wieruszkeski JM, Leroy A, **Buée L**, Landrieu I (2006) Studying the natively unfolded neuronal tau protein by solution NMR spectroscopy. *Protein Pept Lett* 13(3):235-46.

Lord A, Kalimo H, Eckman C, Zhang XQ, **Lannfelt L**, Nilsson LNG (2006) The Arctic Alzheimer mutation facilitates early intraneuronal Abeta aggregation and senile plaque formation in transgenic mice. *Neurobiol Aging* 27(1):67-77.

Lorusso A, Covino C, Priori G, Bachi A, **Meldolesi J**, Chieriegatti E (2006) Annexin2 coating the surface of enlargedosomes is needed for their regulated exocytosis. *EMBO J* 25 (23):5443-56.

Meshorer E, **Soreq H** (2006) Virtues and woes of AChE alternative splicing in stress-related neuropathologies. *Trends Neurosci* 29 (4):216-24.

Meyer-Luehmann M, Coomaraswamy J, Bolmont T, Kaeser S, Schaefer C, Kilger E, Neuenschwander A, Abramowski D, Frey P, Jaton AL, Vigouret JM, Paganetti P, Walsh DM, Mathews PM, Ghiso J, Staufenbiel M, Walker LC, **Jucker M** (2006) Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host. *Science* 313(5794):1781-4.

Mondadori CR, Buchmann A, Mustovic H, Schmidt CF, Boesiger P, **Nitsch RM**, **Hock C**, Streffer J, Henke K (2006) Enhanced brain activity may precede the diagnosis of Alzheimer's disease by 30 years. *Brain* 129(Pt11):2908-22.

Mondadori CR, de Quervain DJ, Buchmann A, Mustovic H, Wollmer MA, Schmidt CF, Boesiger P, **Hock C**, **Nitsch RM**, Papassotiropoulos A, Henke K (2006) Better memory and neural efficiency in young apolipoprotein E{varepsilon}4 carriers. *Cereb Cortex* 17(8):1934-47.

Narlawar R, Perez Revuelta BI, Baumann K, Schubel R, **Haass C**, Steiner H, Schmidt B (2007) N-Substituted carbazolyloxyacetic acids modulate Alzheimer associated gamma-secretase. *Bioorg Med Chem Lett* 17(1):176-82.

Pardossi-Piquard R, Dunys J, Yu G, George-Hyslop PST, Alves da Costa C, **Checler F** (2006) Nephilysin activity and expression are controlled by nicastrin. *J Neurochem* 97(4):1052-6.

Parisiadou L, **Efthimiopoulos S** (2006) Expression of mDab1 promotes the stability and processing of amyloid precursor protein and this effect is counteracted by X11alpha. *Neurobiol Aging* 28(3):377-88.

Pickford F, Coomaraswamy J, **Jucker M**, McGowan E (2006) Modelling familial British dementia in transgenic mice. *Brain Pathol* 16(1):80-5.

Prada I, Ongania GN, Buonsanti C, Panina-Bordignon P, **Meldolesi J** (2006) Triggering receptor expressed in myeloid cells 2 (TREM2) trafficking in microglial cells: continuous shuttling to and from the plasma membrane regulated by cell stimulation. *Neuroscience* 140(4):1139-48.

Radde R, Bolmont T, Kaeser SA, Coomaraswamy J, Lindau D, Stoltze L, Calhoun ME, Jaggi F, Wolburg H, Gengler S, **Haass C**, Ghetti B, Czech C, Holscher C, Mathews PM, **Jucker M** (2006) Abeta42-driven cerebral amyloidosis in transgenic mice reveals early and robust pathology. *EMBO Rep* 7(9):940-6.

Rajendran L, Honsho M, Zahn TR, Keller P, Geiger KD, Verkade P, **Simons K** (2006) Alzheimer's disease beta-amyloid peptides are released in association with exosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(30):11172-7.

Rohrer JD, Smith SJ, **Warren JD** (2006) Craving for music after treatment of partial epilepsy. *Epilepsia* 47(5):939-40.

Schindowski K, Bretteville A, Leroy K, Begard S, Brion JP, Hamdane M, **Buée L** (2006) Alzheimer's disease-like tau neuropathology leads to

memory deficits and loss of functional synapses in a novel mutated tau transgenic mouse without any motor deficits. *Am J Pathol* 169(2): 599-616.

Schmidt B, Baumann S, Braun HA, Larbig G (2006) Inhibitors and modulators of beta- and gamma-secretase. *Curr Top Med Chem* 6(4): 377-92.

Schmidt B, Baumann S, Narlawar R, Braun HA, Larbig G (2006) Modulators and inhibitors of gamma- and beta-secretase. *Neurodegener Dis* 3(4): 290-7.

Schubert V, Santos da Silva J, **Dotti CG** (2006) Localized recruitment and activation of RhoA underlies dendritic spine morphology in a glutamate receptor-dependent manner. *J Cell Biol* 172(3):453-67.

Seifert M, Schmidt E, **Baumeister R** (2006) The genetics of synapse formation and function in *Caenorhabditis elegans*. *Cell Tissue Res* 326(2):273-85.

Sendtner M (2006) Damaging secretions: chromogranins team up with mutant SOD1. *Nature Neurosci* 9(1):12-4.

Slegers K, Brouwers N, Gijssels I, Theuns J, Goossens D, Wauters J, Del-Favero J, Cruts M, van Duijn C, **Van Broeckhoven C** (2006) APP duplication is sufficient to cause early-onset Alzheimer dementia with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 129: 2977-83.

Smialowska A, **Baumeister R** (2006) Presenilin function in *Caenorhabditis elegans*. *Neurodegener Dis* 3(4-5): 227-32.

Stewart L, von Kriegstein K, **Warren JD**, Griffiths TD (2006) Music and the brain: disorders of musical listening. *Brain* 129(Pt 10):2533-53.

Sunyach C, Alfa Cisse M, Alves da Costa CM, Vincent B, **Checler F** (2006) The C-terminal products of cellular prion protein processing C1 and C2 exert distinct influence on p53-dependent staurosporine-induced caspase-3 activation. *J Biol Chem* 282(3):1956-63.

Szule J, Wisnerowicz M, Trono D, **Aebischer P** (2006) A versatile tool for conditional gene expression and knock-down. *Nat Methods* 3(2): 109-16.

Theuns J, Brouwers N, Engelborghs S, Slegers K, Bogaerts V, Corsmit E, De Pooter T, van Duijn CM, De Deyn PP, **Van Broeckhoven C** (2006) Promoter mutations that increase amyloid precursor protein expression are associated with Alzheimer's disease. *Am J Hum Genet* 78(6): 936-46.

Theuns J, Marjaux E, Vandenbulcke M, Van Laere K, Kumar-Singh S, Bormans G, Brouwers N, Van den Broeck M, Vennekens K, Corsmit E, Cruts M, **De Strooper B**, **Van Broeckhoven C**, Vandenberghe R (2006) Alzheimer dementia caused by a novel mutation located in the APP C-terminal intracytosolic fragment. *Hum Mutat* 27(9):888-96.

Tolia A, Chavez-Gutierrez L, **De Strooper B** (2006) Contribution of presenilin transmembrane domains 6 and 7 to a water-containing cavity in the gamma-secretase complex. *J Biol Chem* 281(37):27633-42.

Tuite MF, Byrne LJ, Josse L, Ness F, Koloteva-Levin N, Cox BS (2006) Yeast prions and the analysis in vivo. In: *Yeast Gene Analysis* (eds: Stansfield I, Stark MJR) *Methods in Microbiology* 36. Elsevier Academic Press, San Diego:491-526.

Tuite MF, Cox BS (2006) The [PSI⁺] prion of yeast: a problem of inheritance. *Methods* 39(1):9-22.

Umbreen S, Brockhaus M, Ehrenberg H, **Schmidt B** (2006) Norstatins from aldehydes by sequential organocatalytic alpha-amination and Passerini reaction. *Eur J Org Chem* 20:4585-95.

Van Broeck B, Vanhoutte G, Pirici D, Van Dam D, Wils H, Cuijt I, Vennekens K, Zabielski M, Theuns J, De Deyn P, Van Der Linden A, **Van Broeckhoven C**, Kumar-Singh S (2006) Intraneuronal amyloid beta and reduced brain volume in a novel APP T714I mouse model for Alzheimer's disease. *Neurobiol of Aging* 29(2):241-52.

Van Broeckhoven C (2006) The genetic Alzheimer-frontotemporal dementia spectrum. In: *Research and Perspectives in Alzheimer's Disease* (eds: Jucker M, Beyreuther K, Haass C, Nitsch RM, Christen Y) Springer Verlag:237-40.

Van der Zee J, Rademakers R, Engelborghs S, Gijssels I, Bogaerts V, Vandenberghe R, Santens P, Caekebeke J, De Pooter T, Peeters K, Lubke U, Van den Broeck M, Martin JJ, Cruts M, De Deyn PP, **Van Broeckhoven C**, Dermaut B (2006) A Belgian ancestral haplotype harbours a highly prevalent mutation for 17q21-linked tau-negative FTDL. *Brain* 129:841-52.

Vance C, Al-Chalabi A, Ruddy D, Smith BN, Hu X, Sreedharan J, Siddique T, Schelhaas HJ, Kusters B, Troost D, Baas F, De Jong V, **Shaw CE** (2006) Familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia is linked to a locus on Chromosome 9p13.2-21.3. *Brain* 129(4): 868-76.

Vingtdeux V, Hamdane M, Begard S, Loyens A, Delacourte A, Beauvillain JC, **Buée L**, Marambaud P, Sergeant N (2006) Intracellular-pH regulates amyloid precursor protein intracellular domain degradation. *Neurobiol Dis* 25(3):686-96.

Warren JD, Schott GD (2006) Musical hallucinations in a musician. *Neurol* 253(8):1097-9.

Warren JD, Scott SK, Price CJ, Griffiths TD (2006) Human brain mechanisms for the early analysis of voices. *NeuroImage* 31(3):1389-97.

Wild-Bode C, Fellerer K, Kugler J, **Haass C**, Capell A (2006) A basolateral sorting signal directs ADAM10 to adherens junctions and is required for its function in cell migration. *J Biol Chem* 281(33):23824-9.

Willem M, Garratt AN, Novak B, Citron M, Kaufmann S, Rittger A, **De Strooper B**, Saftig P, Birchmeier C, **Haass C** (2006) Control of peripheral nerve myelination by the {beta}-secretase BACE1. *Science* 314:664-6.

Wollmer MA, Kapaki E, Hersberger M, Muntwyler J, Brunner F, Tsolaki M, Akatsu H, Kosaka K, Michikawa M, Molyva D, Paraskevas GP, Lutjohann D, von Eckardstein A, **Hock C**, **Nitsch RM**, Papassotiropoulos A (2006) Ethnicity-dependent genetic association of ABCA2 with sporadic Alzheimer's disease. *Am J Genet B Neuropsychiatr Genet* 141(5):534-6.

Wollmer MA, **Nitsch RM**, **Hock C**, Papassotiropoulos A (2006) Genetic association study on colony-stimulating factor 1 in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 3(6):334-7.

Zekanowski C, Golan MP, Krzysko KA, Lipczynska-lojkowska W, Filipek S, Kowalska A, Rossa G, Peplonska B, Styczynska M, Maruszak A, Religa D, Wender M, Kulczycki J, Barcikowska M, **Kuznicki J** (2006) Two novel presenilin 1 gene mutations with frontotemporal dementia-like clinical phenotype: Genetic and bioinformatics assessment. *Exp Neurol* 200(1):82-8.

2007

APOPIS Consortium (2007) APOPIS - Abnormal proteins in the pathogenesis of neurodegenerative disorders. Contributions from 21 APOPIS

teams. *Neurodegenerative Dis* 4(2-3):71-282.

Alfa Cisse M, Sunyach C, Slack BE, Fisher A, Vincent B, **Checler F** (2007) M1 and M3 muscarinic receptors control physiological processing of cellular prion by modulating ADAM17 phosphorylation and activity. *J Neurosci* 27(15):4083-92.

Alvarez-Fischer D, Blessmann G, Trosowski C, Behe M, Schurrat T, Hartmann A, **Oertel WH**, Hoglinger GU, Hoffken H (2007) Quantitative 123I-FP-CIT pinhole SPECT imaging predicts striatal dopamine levels, but not number of nigral neurons in different mouse models of Parkinson disease. *Neuroimage* 38(1):5-12.

Baumann F, Tolnay M, Brabeck C, Pahnke J, Kloz U, Niemann HH, Heikenwalder M, Rulicke T, Burkle A, **Aguzzi A** (2007) Lethal recessive myelin toxicity of prion protein lacking its central domain. *EMBO J* 26(2):538-47.

Bender FL, Fischer M, Funk N, Orel N, Rethwilm A, **Sendtner M** (2007) High-efficiency gene transfer into cultured embryonic motoneurons using recombinant lentiviruses. *Histochem Cell Biol* 127(4):439-48.

Blom ES, Holmans P, Arepalli S, Adighibe O, Hamshere ML, Gatz M, Pedersen NL, Bergem AL, Owen MJ, Hollingworth P, Goate A, Williams J, **Lannfelt L**, Hardy J, Wavrant-De Vrieze F, Glaser A (2007) Does APOE explain the linkage of Alzheimer's disease to chromosome 19q13? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B(6):778-83.

Caratu G, Allegra D, Bimonte M, Schiattarella GG, D'Ambrosio C, Scaloni A, Napolitano M, **Russo T**, Zambrano N (2007) Identification of the ligands of protein interaction domains through a functional approach. *Mol Cell Proteomics* 6(2):333-45.

Chiulli N, Codazzi F, Di Cesare A, Gravaghi C, **Zacchetti D**, Grohovaz F (2007) Sphingosylphosphocholine effects on cultured astrocytes reveal mechanisms potentially involved in neurotoxicity in Niemann-Pick type A disease. *Eur J Neurosci* 26(4):875-81.

Cocucci E, Racchetti G, Podini P, **Meldolesi J** (2007) Enlargeosome traffic: exocytosis triggered by various signals is followed by endocytosis, membrane shedding or both. *Traffic* 8(6):742-57.

De Ferrari GV, Papassotiropoulos A, Biechele T, Wavrant De Vrieze F, Avila ME, Major MB, Myers A, Saez K, Henriques JP, Zhao A, Wollmer MA, **Nitsch RM**, **Hock C**, Morris CM, Hardy J, Moon RT (2007) Common genetic variation within the low-density lipoprotein receptor-related protein 6 and late-onset Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(22):9434-9.

Domingues SCTS, Henriques AG, Wu W, da Cruz e Silva EF, **da Cruz e Silva OA** (2007) Altered subcellular distribution of the Alzheimer's amyloid precursor protein under stress conditions. *Ann NY Acad Sci* 1096:184-95.

Dunys J, Kawarai T, Sevalle J, Dolcini V, St George-Hyslop P, Alves da Costa C, **Checler F** (2007) p53-dependent Aph-1 and Pen-2 anti-apoptotic phenotype requires the integrity of the gamma-secretase complex but is independent of its activity. *J Biol Chem* 282(14):10516-25.

Englund H, Sehlin D, Johansson AS, Nilsson LN, Gellerfors P, Paulie S, **Lannfelt L**, Pettersson FE (2007) Sensitive ELISA detection of amyloid-beta protofibrils in biological samples. *J Neurochem* 103(1):334-45.

Escobar-Khondiker M, Hollerhage M, Muriel MP, Champy P, Bach A, Depienne C, Respondek G, Yamada ES, Lannuzel A, Yagi T, Hirsch EC, **Oertel WH**, Jacob R, Michel PP, Ruberg M, Hoglinger GU (2007) Annonacin, a natural mitochondrial complex I inhibitor, causes tau pathology in cultured neurons. *J Neurosci* 27(29):7827-37.

Galliciotti G, Glatzerl M, Kinter J, Kozlov SV, Cinelli P, Rulicke T, **Sonderegger P** (2007) Accumulation of mutant neuroserpin precedes development of clinical symptoms in familial encephalopathy with neuroserpin inclusion bodies. *Am J Pathol* 170(4):1305-13.

Gorner K, Holtorf E, Waak J, Pham TT, Vogt-Weisenhorn DM, Wurst W, **Haass C**, Kahle PJ (2007) Structural determinants of the C-terminal helix-kink-helix motif essential for protein stability and survival promoting activity of DJ-1. *J Biol Chem* 282(18):13680-91.

Henriques AG, Vieira SI, Rebelo S, Domingues SC, da Cruz e Silva EF, **da Cruz e Silva OA** (2007) Isoform specific amyloid-beta protein precursor metabolism. *J Alzheimers Dis* 11(1):85-95.

Hoglinger GU, Breunig JJ, Depboylu C, Rouaux C, Michel PP, Alvarez-Fischer D, Bouitillier AL, DeGregori J, **Oertel WH**, Rakic P, Hirsch EC, Hunot S (2007) The pRb/E2F cell-cycle pathway mediates cell death in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(9):3585-90.

Johansson AS, Garlind A, Berglind-Dehlin F, Karlsson G, Edwards K, Gellerfors P, Ekholm-Pettersson F, Palmblad J, **Lannfelt L** (2007) Docosahexaenoic acid stabilizes soluble amyloid-beta protofibrils and sustains amyloid-beta-induced neurotoxicity in vitro. *FEBS J* 274(4):990-1000.

Kaaser SA, Herzig MC, Coomaraswamy J, Kilger E, Selenica ML, Winkler DT, Staufenbiel M, Levy E, Grubb A, **Jucker M** (2007) Cystatin C modulates cerebral s-amyloidosis. *Nat Genet* 39(12):1437-9.

Kramer ER, Aron L, Ramakers GMJ, Seitz S, Zhuang X, Beyer K, Smidt MP, **Klein R** (2007) Absence of Ret signaling in mice causes progressive and late degeneration of the nigrostriatal system. *PLoS Biol* 5(3):e39.

Le Ber I, van der Zee J, Hannequin D, Gijselinck I, Campion D, Puel M, Laquerriere A, De Pooter T, Camuzat A, Van den Broeck M, Dubois B, Sellal F, Lacomblez L, Verelleto M, Thomas-Anterion C, Michel BF, Golfier V, Didic M, Salachas F, Duyckaerts C, Cruts M, Verpillat P, **Van Broeckhoven C**, **Brice A** (2007) Progranulin null mutations in both sporadic and familial frontotemporal dementia. *Hum Mutat* 28(9):846-55.

Lesage S, Magali P, Lohmann E, Lacomblez L, Teive H, Janin S, Cousin PY, Durr A, **Brice A**, and the French Parkinson Disease Genetics Study Group (2007) Deletion of the parkin and PACRG gene promoter in early-onset parkinsonism. *Hum Mutat* 28(1):27-32.

Lesage S, Janin S, Lohmann E, Leutenegger AL, Viallet F, Pollak P, Durif F, Thobois S, Layet V, Vidailhet M, Agid Y, Durr A, **Brice A**, and the French Parkinson's Disease Genetics Study Group (2007) LRRK2 exon 41 mutations in European sporadic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 64(3):425-30.

Luque CM, **Milan M** (2007) Growth control in the proliferative region of the Drosophila eye-head primordium: The elbow-noc gene complex. *Dev Biol* 301(2):327-39.

Maruszak A, Safranow K, Gacia M, Gabryelewicz T, Slowik A, Styczynska M, Peplonska B, Golan MP, Zekanowski C, Barcikowska M (2007) Sigma receptor type 1 gene variation in a group of Polish patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 23(6):432-8.

Mihailovich M, Thermann R, Grohovaz F, Hentze MW, **Zacchetti D** (2007) Complex translational regulation on BACE1 involves upstream AUGs and stimulatory elements within the 5' untranslated region. *Nucleic Acids Res* 35(9):2975-85.

- Minopoli G, Stante M, Napolitano F, Telese F, Aloia L, De Felice M, Di Lauro R, Pacelli R, Brunetti A, Zambrano N, **Russo T** (2007) Essential roles of Fe65, Alzheimer's amyloid precursor binding protein, in the cellular response to DNA damage. *J Biol Chem* 282(2):831-5.
- Narlawar R, Revuelta BI, **Haass C**, Steiner H, **Schmidt B**, Baumann K (2007) Scaffold of the cyclooxygenase-2 (COX.2) inhibitor carprofen provides Alzheimer gamma-secretase modulators. *J Med Chem* 49(26):7588-91.
- Narlawar R, Perez Revuelta BI, Baumann K, Schubel R, **Haass C**, Steiner H, **Schmidt B** (2007) N-Substituted carbazolyloxyacetic acids modulate Alzheimer associated gamma-secretase. *Bioorg Med Chem Lett* 17(1):176-82.
- Nizzari M, Venezia V, Bianchini B, Caorsi V, Diaspro A, Repetto E, Thellung S, Corsaro A, Schettini G, Carlo P, Florio T, **Russo C** (2007) Amyloid precursor protein and presenilin 1 interaction studied by FRET in human H4 cells. *Ann NY Acad Sci* 1096:249-57.
- Rami L, Loy CT, Hailstone J, **Warren JD** (2007) Odour identification in frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol* 254(4):431-5
- Rebello S, Vieira SI, Esselmann H, Wiltfang J, da Cruz e Silva EF, **da Cruz e Silva OA** (2007) Tyr687 dependent APP endocytosis and Abeta production. *J Mol Neurosci* 32(1):1-8.
- Sahlin C, Lord A, Magnusson K, Englund H, Almeida CG, Greengard P, Nyberg F, Gouras GK, **Lannfelt L**, Nilsson LN (2007) The Arctic Alzheimer mutation favors intracellular amyloid-beta production by making amyloid precursor protein less available to alpha-secretase. *J Neurochem* 101(3):854-62.
- Schindowski K, Belarbi K, Bretteville A, Ando K, **Buée L** (2007) Neurogenesis and cell cycle-reactivated neuronal death during pathogenic tau aggregation. *Genes Brain Behav* 7(1):92-100.
- Schindowski K, Belarbi K, **Buée L** (2007) Review: Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport. *Genes Brain Behav* 7(1):43-56.
- Schupbach M, Lohmann E, Anheim M, Lesage S, Czernecki V, Yaici S, Worbe Y, Charles P, Welter ML, Pollak P, Durr A, Agid Y, **Brice A** (2007) Subthalamic nucleus stimulation is efficacious in patients with Parkinsonism and LRRK2 mutations. *Mov Disord* 22(1):119-22.
- Sunyach C, Alfa Cisse M, Alves da Costa C, Voncent B, **Checler F** (2007) The C-terminal products of cellular prion protein processing C1 and C2 exert distinct influence on p53-dependent staurosporine-induced caspase-3 activation. *J Biol Chem* 282(3):1956-63.
- Tuite MF**, Cox BS (2007) The genetic control of the formation and propagation of the [PSI⁺] prion of yeast. *Prion* 1(2):101-9.
- Van Broeck B, **Van Broeckhoven C**, Kumar-Singh S (2007) Current insights into molecular mechanisms of Alzheimer disease and their implication for therapeutic approaches. *Neurodegener Dis* 4(5):349-65.
- Venezia V, Nizzari M, Repetto E, Violani E, Corsaro A, Thellung S, Villa V, Carlo P, Schettini G, Florio T, **Russo C** (2007) Amyloid precursor protein modulates ERK1/2 signaling. *Ann NY Acad Sci* 1090:455-65.
- Whitwell JL, Sampson EL, Loy CT, Warren JE, **Rossor MN**, Fox NC, Warren J (2007) VBM signatures of abnormal eating behaviours in frontotemporal lobar degeneration. *NeuroImage* 35(1):207-13.
- Wollmer MA, Slegers K, Ingelsson M, Zekanowski C, Brouwers N, Maruszak A, Brunner F, Huynh KD, Kilander L, Brundin RM, Hedlund M, Giedraitis V, Glaser A, Engelborghs S, De Deyn PP, Kapaki E, Tsolaki M, Daniilidou M, Molyva D, Paraskevas GP, Thal DR, Barcikowska M, **Kuznicki J**, **Lannfelt L**, **Van Broeckhoven C**, **Nitsch RM**, **Hock C**, Papassotiropoulos A (2007) Association study of cholesterol-related genes in Alzheimer's disease. *Neurogenetics* 8(3):179-88.

2008

- Ermini FV, Grathwohl S, Radde R, Yamaguchi M, Staufienbiel M, Palmer TD, **Jucker M** (2008) Neurogenesis and alterations of neural stem cells in mouse models of cerebral amyloidosis. *Am J Pathol* 172(6):1520-8.
- Esteras-Chopo A, Pastor MT, **Serrano L**, Lopez de la Paz M (2008) New strategy for the generation of specific D-peptide amyloid inhibitors. *J Mol Biol* 377(5): 1372-81.
- Lesage S, Lohmann E, Tison F, Durif F, Durr A, **Brice A**, and the French Parkinson's Disease Genetics Study Group (2008) Rare heterozygous parkin variants in French early-onset Parkinson disease patients and controls. *J Med Genet* 45(1):43-6.
- O'Callaghan P, Sandwall E, Li JP, Yu H, Ravid R, Guan ZZ, van Kuppevelt TH, Nilsson LN, Ingelsson M, Hyman BT, Kalimo H, Lindahl U, **Lannfelt L**, Zhang X (2008) Heparan sulfate accumulation with Abeta deposits in Alzheimer's disease and Tg2576 mice is contributed by glial cells. *Brain Pathol* 18(4):548-61.
- Pastor MT, Kummerer N, Schubert V, Esteras-Chopo A, **Dotti CG**, Lopez de la Paz M, **Serrano L** (2008) Amyloid toxicity is independent of polypeptide sequence, length and chirality. *J Mol Biol* 375(3):695-707.
- Rebello S, Vieira SI, da Cruz e Silva EF, **da Cruz e Silva OA** (2008) Monitoring "D"APP synthesis by taking advantage of the reversible effect of cycloheximide. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 23(6):602-8.
- Skoglund L, Vitanen M, Kalimo H, **Lannfelt L**, Jonhagen ME, Ingelsson M, Glaser A, Herva R (2008) The tau S305S mutation causes frontotemporal dementia with parkinsonism. *Eur J Neurol* 15(2):156-61.
- Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, Hu X, Vance C, Rogelj B, Ackerley S, Durnall JC, Williams KL, Buratti E, Baralle F, de Bellerocche J, Mitchell JD, Leigh PN, Al-Chalabi A, Miller CC, Nicholson G, **Shaw CE** (2008) TDP-43 Mutations in Familial and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Science* 319(5870):1668-72.
- Sundelof J, Giedraitis V, Irizarry MC, Ingelsson E, Ronnema E, Arnlov J, Gunnarsson MD, Hyman BT, Basun H, Ingelsson M, **Lannfelt L**, Kilander L (2008) Plasma beta amyloid and the risk of Alzheimer disease and dementia in elderly men: a prospective, population-based cohort study. *Arch Neurol* 65(2):256-63.
- Ulusoy A, Bjorklund T, Hermening S, **Kirik D** (2008) In vivo gene delivery for development of mammalian models for Parkinson's disease. *Exp Neurol* 209(1):89-100.

2009

- Baumann F, Pahnke J, Radovanovic I, Rüllicke T, Tolnay M, **Aguzzi A** (2009) Functionally relevant domains of the prion identified in vivo. *PLoS One* 4(9):e6707.

Baumann S, Höttecke N, Schubeneil R, Baumann K, **Schmidt B** (2009) NSAID-derived gamma-secretase modulators. Part III: anchoring. *Bioorg Med Chem Lett* 19(24):6986-90.

Belarbi K, Schindowski K, Burnouf S, Caillerez R, Grosjean ME, Demeyer D, Hamdane M, Sergeant N, Blum D, **Buée L** (2009) Early tau pathology involving the septo-hippocampal pathway in a tau transgenic model: relevance to Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 6(2):152-7.

Blom ES, Giedraitis V, Arepalli S, Hamshere ML, Adighibe O, Goate A, Williams J, **Lannfelt L**, Hardy J, Vrièze VW, Glaser A (2009) Further analysis of previously implicated linkage regions for Alzheimer's disease in affected relative pairs. *BMC Med Genet* 10:122.

Bretteville A, Ando G, Ghestem A, Loyens A, Bégard S, Beauvillain JC, Sergeant N, Hamdane M, **Buée L** (2009) Two-dimensional electrophoresis of tau mutants reveals specific phosphorylation pattern likely linked to early tau conformational changes. *PLoS One* 4(3):e4843.

D'Alessandro R, Klajn A, **Meldolesi J** (2009) Expression of dense-core vesicles and of their exocytosis are governed by the repressive transcription factor NRSF/REST. *Ann NY Acad Sci* 1152:194-200.

Da Cruz e Silva OA, Rebelo S, Vieira SI, Gandy S, da Cruz e Silva EF, Greengard P (2009) Enhanced generation of Alzheimer's amyloid-beta following chronic exposure to phorbol ester correlates with differential effects on alpha and epsilon isozymes of protein kinase C. *J Neurochem* 108(2):319-30.

Dunys J, Sevalle J, Gaimae E, Pardossi-Piquard R, Vitek MP, Renbaum P, Levy-Lahad E, Zhang YW, Xu H, **Checler F**, da Costa CA (2009) p53-dependent control of transactivation of the Pen2 promoter by presenilins. *J Cell Sci* 122(Pt 21):4003-8.

Fournier M, Vitte J, Garrigue J, Langui D, Dullin JP, Saurini F, Hanoun N, Perez-Diaz F, Cornilleau F, Joubert C, Ardila-Osorio H, Traver S, Duchateau R, Goujet-Zalc C, Paleologou K, Lashuel HA, **Haass C**, Duyckaerts C, Cohen-Salmon C, Kahle PJ, Hamon M, **Brice A**, Corti O (2009) Parkin deficiency delays motor decline and disease manifestation in a mouse model of synucleinopathy. *PLoS One* 4(8):e6629.

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(Pt 20):3703-14.

Henriques AG, Vieira SI, Crespo-López ME, Guiomar de Oliveira MA, da Cruz e Silva EF, **da Cruz e Silva OA** (2009) Intracellular sAPP retention in response to Abeta is mapped to cytoskeleton-associated structures. *J Neurosci Res* 87(6):1449-61.

Ibanez P, Lesage S, Janin S, Lohmann E, Durif F, Destée A, Bonnet AM, Brefel-Courbon C, Heath S, Zelenika D, Agid Y, Dürr A, **Brice A**, and the French Parkinson's Disease Genetic Study Group (2009) Alpha-synuclein gene rearrangements in dominantly inherited parkinsonism: frequency, phenotype, and mechanisms. *Arch Neurol* 66(1):102-8.

Lohmann E, Thobois S, Lesage S, Brousolle E, du Montcel ST, Ribeiro MJ, Remy P, Pelissolo A, Dubois B, Mallet L, Pollak P, Agid Y, **Brice A**, and the French Parkinson's Disease Genetics Study Group (2009) A multidisciplinary study of patients with early-onset PD with and without parkin mutations. *Neurology* 72(2):110-6.

Lohmann E, Leclerc L, De Anna F, Lesage S, Dubois B, Agid Y, Dürr A, **Brice A**, and the French Parkinson's Disease Genetic Study Group (2009) A clinical, neuropsychological and olfactory evaluation of a large family with LRRK2 mutations. *Parkinsonism Relat Disord* 15(4):273-6.

Pardossi-Piquard R, Dunys J, Giaime E, Guillot-Sestier MV, St George-Hyslop P, **Checler F**, Alves da Costa C (2009) p53-dependent control of cell death by nicastrin: lack of requirement for presenilin-dependent gamma-secretase complex. *J Neurochem* 109(1):225-37.

Rönnemaa E, Zethelius B, Sundelöf J, Sundström 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(8):1504-10.

Rohrer JD, Warren JD, **Rossor MN** (2009) Abnormal laughter-like vocalisations replacing speech in primary progressive aphasia. *J Neurol Sci* 284(1-2):120-3.

Skoglund L, Brundin R, Olofsson T, Kalimo H, Ingvast S, Blom ES, Giedraitis V, Ingelsson M, **Lannfelt L**, Basun H (2009) Frontotemporal dementia in a large Swedish family is caused by a progranulin null mutation. *Neurogenetics* 10(1):27-34.

Sousa VL, Bellani S, Giannandrea M, Yousuf M, Valtorta F, **Meldolesi J**, Chiergatti E (2009) {alpha}-synuclein and its A30P mutant affect actin cytoskeletal structure and dynamics. *Mol Biol Cell* 20(16):3725-39.

Vieira SI, Rebelo S, Domingues SC, da Cruz e Silva EF, **da Cruz e Silva OA** (2009) S655 phosphorylation enhances APP secretory traffic. *Mol Cell Biochem* 328(1-2):145-54.

Vintém AP, Henriques AG, **da Cruz e Silva OA**, da Cruz e Silva EF (2009) PP1 inhibition by Abeta peptide as a potential pathological mechanism in Alzheimer's disease. *Neurotoxicol Teratol* 31(2):85-8.

Willuweit A, Velden J, Godemann R, Manook A, Jetzek F, Tintrup H, Kauselmann G, Zevnik B, Henriksen G, Drzezga A, **Pohlner J**, Schoor M, Kemp JA, von der Kammer H (2009) Early-onset robust amyloid pathology in a new homozygous mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One* 4(11):e7931.

Zhou D, Zambrano N, **Russo T**, D'Adamio L (2009) Phosphorylation of a tyrosine in the amyloid-beta protein precursor intracellular domain inhibits Fe65 binding and signaling. *J Alzheimers Dis* 16(2):301-7.

2010

Bellani S, Sousa VL, Ronzitti G, Valtorta F, **Meldolesi J**, Chiergatti E (2010) The regulation of a synaptic function by alpha-synuclein. *Commun Integr Biol* 3(2):106-9.

Blom ES, Wang Y, Skoglund L, Hansson AC, Ubaldi M, Lourdasamy A, Sommer WH, Mielke M, Hyman BT, Heilig M, **Lannfelt L**, Nilsson LN, Ingelsson M (2010) Increased mRNA levels of TCF7L2 and MYC of the Wnt pathway in Tg-ArcSwe mice and Alzheimer's disease brain. *Int J Alzheimers Dis* 2011:936580.

Hänggi J, Buchmann A, Monadori CR, Henke K, Jäncke L, **Hock C** (2010) Sexual dimorphism in the parietal substrate associated with visuospatial cognition independent of general intelligence. *J Cogn Neurosci* 22(1):139-55.

Petzold A, Chapman MD, Schraen S, Verwey NA, Pasquier F, Bombois S, Brettschenider J, Fox NC, von Arnim CA, Teunissen C, Pijnenburg Y, Riepe MW, Otto M, Tumani H, Scheltens P, **Buée L**, **Rossor MN** (2010) An unbiased, staged, multicentre, validation strategy for Alzheimer's

disease CSF tau levels. *Exp Neurol* 223(2):432-8.

2011

Benedict C, Jacobsson JA, Rönnemaa E, Sällman-Allmén M, Brooks S, Schultes B, Fredriksson R, **Lannfelt L**, Kilander L, Schiöth HB (2011) The fat mass and obesity gene is linked to reduced verbal fluency in overweight and obese elderly men. *Neurobiol Aging* 32(6):1159.e1-5.

Bettegazzi B, Mihailovich M, Di Cesare A, Consonni A, Macco R, Pelizzoni I, Codazzi F, Grohovaz F, **Zacchetti D** (2011) beta-secretase activity in rat astrocytes: translational block of BACE1 and modulation of BACE2 expression. *Eur J Neurosci* 33(2):236-43.

Hänggi J, Streffer J, Jäncke L, **Hock C** (2011) Volumes of lateral temporal and parietal structures distinguish between healthy aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 26(4):719-34.

Hänggi J, Mondadori CR, Buchmann A, Henke K, **Hock C** (2011) A CYP46 T/C SNP modulates parahippocampal and hippocampal morphology in young subjects. *Neurobiol Aging* 32(6):1023-32.

Kulic L, Wollmer MA, Rhein V, Pagani L, Kuehnle K, Cattepoel S, Tracy J, Eckert A, **Nitsch RM** (2011) *Neurobiol Aging* 32(10):1827-38.

Meldolesi J (2011) Neurite outgrowth: this process, first discovered by Santiago Ramon y Cajal, is sustained by the exocytosis of two distinct types of vesicles. *Brain Res Rev* 66(1-2):246-55.

Van der Jeugd A, Ahmed T, Burnouf S, Belarbi K, Hamdane M, Grosjean ME, Humez S, Balschun D, Blum D, **Buée L**, D'Hooge R (2011) Hippocampal tauopathy in tau transgenic mice coincides with impaired hippocampus-dependent learning and memory, and attenuated late-phase long-term depression of synaptic transmission. *Neurobiol Learn Mem* 95(3):296-304.

Vance C, Rogelj B, Hortobagyi T, De Vos KJ, Nishimura AL, Sreedharan J, Hu X, Smith B, Ruddy D, Wright P, Ganesalingam J, Williams KL, Tripathi V, Al-Saraj S, Al-Chalabi A, Leigh PN, Blair JP, Nicholson G, de Belleruche J, Gallo JM, Miller CC, **Shaw CE** (2009) Mutations in FUS, and RNA processing protein, cause familial Amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* 323:1208-11.