



# Dr Georges MOUTON MD

Functional Medicine

## QUOTE GM #14

11/10/2017

Titre

Créé le

### LA PATHOGENÈSE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER: L'HYPOTHÈSE MAM

FASEB J. 2017 Mar;31(3):864-867. doi: 10.1096/fj.201601309.

#### On the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The MAM Hypothesis.

Area-Gomez E<sup>1</sup>, Schon EA<sup>2,3</sup>.

##### Abstract

The pathogenesis of Alzheimer's disease (AD) is currently unclear and is the subject of much debate. The most widely accepted hypothesis designed to explain AD pathogenesis is the amyloid cascade, which invokes the accumulation of extracellular plaques and intracellular tangles as playing a fundamental role in the course and progression of the disease. However, besides plaques and tangles, other biochemical and morphological features are also present in AD, often manifesting early in the course of the disease before the accumulation of plaques and tangles. These include altered calcium, cholesterol, and phospholipid metabolism; altered mitochondrial dynamics; and reduced bioenergetic function. Notably, these other features of AD are associated with functions localized to a subdomain of the endoplasmic reticulum (ER), known as mitochondria-associated ER membranes (MAMs). The MAM region of the ER is a lipid raft-like domain closely apposed to mitochondria in such a way that the 2 organelles are able to communicate with each other, both physically and biochemically, thereby facilitating the functions of this region. We have found that MAM-localized functions are increased significantly in cellular and animal models of AD and in cells from patients with AD in a manner consistent with the biochemical findings noted above. Based on these and other observations, we propose that increased ER-mitochondrial apposition and perturbed MAM function lie at the heart of AD pathogenesis.-Area-Gomez, E., Schon, E. A. On the pathogenesis of Alzheimer's disease: the MAM hypothesis.

© FASEB.

**KEYWORDS:** cholesterol; endoplasmic reticulum; lipid rafts; mitochondria; phospholipids

PMID: 28246299 DOI: 10.1096/fj.201601309

*"La pathogenèse de la maladie d'Alzheimer (AD – Alzheimer disease) est actuellement peu claire et fait l'objet de nombreux débats. L'hypothèse la plus largement acceptée pour expliquer la pathogenèse de la AD est la cascade amyloïde, qui évoque l'accumulation de plaques extracellulaires et l'enchevêtrements intracellulaires comme jouant un rôle fondamental dans l'évolution et la progression de la maladie. Cependant, outre les plaques et les enchevêtrements, d'autres caractéristiques biochimiques et morphologiques sont également présentes dans la AD, qui se manifestent souvent au début de la maladie avant l'accumulation des plaques et des enchevêtrements."*

*"Il s'agit notamment d'altération du métabolisme du calcium, du cholestérol et des phospholipides, d'altération de la dynamique mitochondriale et d'une diminution de la fonction bioénergétique. Notamment, ces autres caractéristiques de la AD sont associées à des fonctions localisées dans un sous-domaine du réticulum endoplasmique (RE), connu sous le nom de membranes ER associées aux mitochondries (MAMs). La région MAM de l'ER est un domaine semblable à un radeau lipidique apparenté aux mitochondries, de sorte que les deux organites sont capables de communiquer entre eux, tant physiquement que biochimiquement, facilitant ainsi les fonctions de cette région. Nous avons constaté que les fonctions MAM localisées sont significativement augmentées dans les modèles cellulaires et animaux de la AD et dans les cellules des patients atteints de la AD d'une manière compatible avec les résultats biochimiques notés ci-dessus."*