

LITHIUM A ALZHEIMEROVA CHOROBA

LITHIUM AND ALZHEIMER'S DISEASE

ANNA STRUNECKÁ^A, JIŘÍ PATOČKA^B

^A *Katedra fyziologie a vývojové biologie Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy, Praha*

^B *Katedra toxikologie Vojenské lékařské akademie Hradec Králové a katedra radiologie a toxikologie Zdravotně sociální fakulty Jihočeské univerzity, České Budějovice*

SOUHRN

Lithium vykazuje inhibiční účinek na mnohé enzymy a má četné účinky na fyziologické procesy. Lithium je také velmi účinné při léčbě bipolární poruchy, avšak mechanismus účinku lithia při léčbě této psychiatrické poruchy není dosud znám. V tomto článku je diskutován mechanismus působení lithia v prevenci Alzheimerovy choroby v souvislosti s jeho inhibicí glykogen syntázy kinázy.

Klíčová slova: lithium, Alzheimerova choroba, glykogensyntáza-kináza 3, Wnt signalizace

SUMMARY

Lithium has inhibitory effect on many enzymes and exerts multiple effects on some physiological processes. Lithium is also highly effective in the treatment of bipolar disorder, however, the mechanism of lithium action in the treatment of this psychiatric disorder is still unknown. The mechanism of lithium action in the prevention of Alzheimer's disease in connection with inhibition of glycogen synthase kinase is discussed in this article.

Key words: lithium, Alzheimer's disease, glycogen synthase kinase 3, Wnt signaling

Strunecká A, Patočka J. Lithium a Alzheimerova choroba. *Psychiatrie* 2004;8(1):11–14.

Úvod

Časopis *The Brain in the News*, distribuovaný na 6. kongresu IBRO, přinesl článek „Lithium may slow progress of Alzheimer's“, ve kterém autor (Flam, 2003) pohotově reagoval na práci výzkumného týmu Petra Kleina z HHMI pensylvánské univerzity ve Filadelfii publikované v květnovém čísle *Nature* (Phiel et al., 2003). Již titul článek může patrně vzbuzovat naději 4 milionů Američanů postižených v současné době Alzheimerovou chorobou (AD), jejich příbuzných a ošetřujících. „Otevírá se nová fronta prevence a léčby Alzheimerova“, „je to velice vzrušující“, cituje autor lékařské autority. Avšak řada z nich, včetně Kleina, varuje před ukvapenými závěry ze studia na myších a upozorňuje jak na možná rizika, tak na potřebu dalšího výzkumu včetně klinických studií.

Do psychiatrie vstoupilo lithium před více než 50 lety jako antimanický účinná látka. Australský lékař a psychiatr John Frederick Joseph Cade na základě svých experimentů s laboratorními zvířaty přistoupil v roce 1949 k orálnímu podávání solí lithia pacientům s chronickou mánií a referoval o dramatickém zlepšení a stabilizaci nálady (Cade, 1949). Ve stejném roce však FDA (Food and Drug Administration) používání solí lithia v USA zakázala, protože v průběhu 40. let byla pozorována mnohá úmrtí pacientů s hypertenzí, kterým byl podáván chlorid lithný jako ná-

hražka kuchyňské soli. Tato koincidence způsobila, že terapeutické používání solí lithia bylo v USA povoleno až v roce 1970. V Evropě a Austrálii se o uznání a zavedení lithiové terapie v psychiatrii již v 60. letech zasloužil především Morgens Schou se svými spolupracovníky na univerzitě Aarhus v Dánsku (Schou et al., 1954). V současné době jsou soli lithia vedle valproátu nejčastěji používaným lékem v terapii bipolární poruchy (Patočka et al., 2002; Hájek, 2003) a jsou považovány za zlatý standard (Kleindienst a Greil, 2003), přestože mechanismus jeho terapeutického účinku nebyl stále uspokojivě vysvětlen (Baraban, 1994; Lenox et al., 1998; Williams a Harwood, 2000).

Studiu účinků solí lithia je stále věnována velká pozornost jak v laboratorním, tak v klinickém výzkumu. V poslední době byly získány další významné poznatky, které ukazují na možný mechanismus působení lithia na buněčné úrovni (Phiel a Klein, 2001; Patočka et al., 2002) a nabízejí vysvětlení klinických účinků lithia v terapii poruch nálady (Einat et al., 2003). V tomto článku se budeme zabývat pouze těmi účinky lithia, které mohou mít vztah k etiopatogenezi a terapii AD. V této souvislosti je velmi zajímavá oblast terapeutického účinku lithia, založená na poznatku, že lithiové ionty inhibují enzym glykogensyntázu-kinázu 3 (GSK-3). Až dosud byly identifikovány dva izoenzymy GSK-3 α a GSK-3 β (Woodgett, 1990). Klein a Melton (1996) nejprve popsali, že lithium inhibuje jako

akompetitivní inhibitor pouze isoenzym GSK-3 β (K_i 1–2 mM). GSK-3 β reguluje hladinu fosforylovaného proteinu tau, jehož akumulace je jednou z patofyziologických změn v mozku pacientů s AD. Ve studii publikované v *Nature* autoři zjistili, že lithium inhibuje rovněž isoenzym GSK-3 α , který reguluje produkci β amyloidu – peptidu rovněž charakteristického pro patogenezi AD. GSK-3 je součástí tzv. Wnt signálního systému (Dajani et al., 2001).

Vliv lithia na Wnt a protein GSK-3 β

Wnt tvoří skupinu glykoproteinů, která se podílí na embryonálním a buněčném vývoji, remodelaci axonů a na regulaci buněčné proliferace (Cadigan a Nussle, 1997). Ligandy ze skupiny sekretovaných glykoproteinů označované Wnt se váží na povrchové receptorové proteiny, nazývané frizzledy. Jsou to zjevně členové rodiny receptorů spřažených s G proteiny, neboť mají sedm transmembránových vysoce konzervovaných segmentů a po aktivaci s Wnt proteiny se spřahují s G $_o$ nebo s Gq a spouští aktivaci fosfoinozitolidového signálního systému, aktivaci PI 3-kinázy, aktivaci proteinkináz a posléze mobilizaci iontů vápníku. GSK-3 se ukazuje jako důležitá regulační kináza, která má řadu významných buněčných cílů (Hongisto et al., 2003). Objev její role ve Wnt signálním systému nesmírně rozšiřuje oblast jejího biologického působení.

Signalizace prostřednictvím Wnt vyžaduje zvýšení cytoplazmatické hladiny β -kateninu. Tento protein vstupuje do jádra, kde interaguje s Tcf/Lef DNA vazebným faktorem a aktivuje transkripci Wnt genů. Podmínkou je inhibice GSK-3. Ta je realizována vazbou GSK-3 na proteiny axin, Dishevelled a FRAT (Miller et al., 1999; Harwood, 2000). Tím, že lithium inaktivuje GSK-3, napodobuje aktivaci Wnt signalizace (obr. 1).

Pokud je β -katenin působením GSK-3 β fosforylován, nastává jeho rychlá degradace. GSK-3 β se nachází u mnoha eukaryontů včetně savců. U člověka je aktivní již v časném

embryu, ale ve většině tkání, včetně mozku, zůstává i v dospělosti. Inhibice GSK-3 β reguluje buněčnou determinaci u tak různých modelových organismů, jako jsou *Caenorhabditis*, *Dictyostelium*, *Drosophila* a *Xenopus*. Tímto způsobem lze vysvětlit celou řadu efektů lithia na časný embryonální vývoj živočichů (Hedgepeth et al., 1997). V této souvislosti je zajímavé, že první práce o biologických účincích lithia, která se objevila před 100 lety (Morgan, 1902), popisovala účinek chloridu lithného na embryonální vývoj žáby.

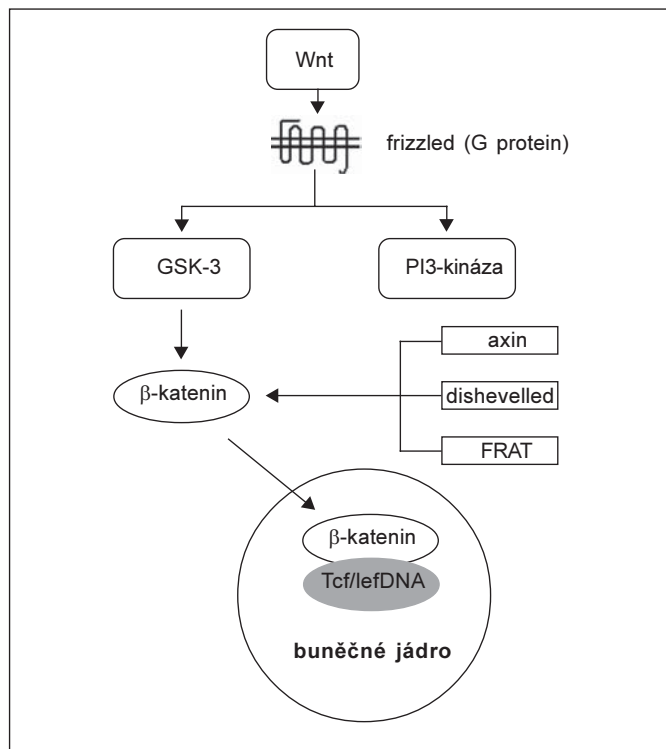
GSK-3 byla poprvé identifikována jako negativní regulátor syntézy glykogenu, protože fosforyluje glykogensyntázu a tím ji vyřazuje z činnosti (Plyte et al., 1992). Samotná GSK-3 β však musí být pro svou aktivaci fosforylována. K objevu proteinkinázy, která aktivuje GSK-3 β , vedly studie používající jako modelový systém eukaryotické hlenky *Dictyostelium* (Harwood, 2000). Svými objeviteli byla pojmenována Zaphod (ZAK1) podle exotického mimozemšťana Zaphoda Beeblebroxe, jehož EGO bylo tak veliké, že musel mít dvě hlavy (Adams, 1979). Nově objevená proteinkináza má totiž dvě funkční kinázové domény. Její objev vrhl nové světlo na chápání regulace aktivity GSK-3 β , která je dnes považována – na rozdíl od doby svého objevu a pojmenování – za naprosto multifunkční a virtuálně univerzální proteinkinázu, která je klíčovou složkou Wnt systému a která může být rovněž regulována aktivující fosforylací nebo inhibována defosforylací či lithiem (Harwood, 2000). O klíčové úloze GSK-3 při stabilizaci nálady svědčí fakt, že vedle lithia inhibují tento enzym také valproát a karbamazepin (Williams et al., 2002; Kozlovsky et al., 2003), tedy léky, které jsou také používány v terapii bipolární poruchy.

GSK-3 β a AD

Úloha GSK-3 β u neurodegenerativních onemocnění je zřejmě značně významná. Již dříve bylo zjištěno, že GSK-3 β je jednou z několika proteinkináz, které mohou fosforylovat také tau-protein (Sperber et al., 1999), jehož hyperfosforylovaná forma je hlavní složkou helikálních filament u AD. V mnoha laboratořích bylo prokázáno, že fosforylace tau proteinu je lithiem inhibována (Stambolic et al., 1997; Hong et al., 1997; Munoz-Montano et al., 1997; Lovestone et al., 1999). Opakovaně bylo také prokázáno, že GSK-3 β a β -katenin interagují s preseniliny 1 a 2 (Yu et al., 1998; Murayama et al., 1998; Takashima et al., 1998; Selkoe, 2000), jejichž mutované varianty jsou spojeny s výskytem časně familiární formy Alzheimerovy nemoci (Levy-Lahad et al., 1995). Hartigan a Johnson (1999) zjistili, že přechodný vzrůst hladiny cytosolického vápníku vede ke zvýšení fosforylace proteinu tau v důsledku zvýšení aktivity GSK-3 β spojené se zvýšením fosforylace tyrosinu v molekule GSK-3 β .

Vliv lithia na protein GSK-3 α a produkci β amyloidu

Pro patogenezi AD je charakteristická zvýšená produkce a agregace peptidu β amyloidu, který vzniká z amyloidového prekurzorového proteinu (APP). Po proteolytickém štěpení katalyzovaném aspartyl proteázou BACE následuje štěpení g sekretázou. V těchto postupných krocích vzniká jednak β amyloid 40, avšak v mozcích pacientů s AD převažuje delší β amyloid 42, který agreguje (Haass a Selkoe, 1998). Gama sekretáza je ovlivňována geny presenilinu (Haass, 1996). Presenilin interaguje s nikastrinem a dalšími dvěma proteiny (APH-1, PEN-2). Preseniliny interagují s mnoha proteiny, mezi nimiž jsou i β -kateniny a GSK-3 β , avšak



Obrázek 1: Zjednodušené schéma signálního systému Wnt buňky. Inhibiční kinázy GSK-3 lithiem dochází k aktivaci Wnt signalizace

funkční úloha těchto interakcí pro aktivitu γ sekretázy dosud nebyla objasněna. Phiel a spol. (2003) v uváděné práci z Nature zjistili, že lithium v terapeutické koncentraci inhibuje produkci β amyloidu v místě γ sekretázy a blokuje akumulaci β amyloidových peptidů v mozcích transgenních myši s nadprodukcí APP. Jako cíl působení lithia tuto autoři stanovili GSK-3 α . Na základě těchto nálezů a poznatku, že GSK-3 rovněž katalyzuje fosforylaci proteinu tau, vyslovili myšlenku, že lithium nabízí nový přístup k zabránění vývoje dvou hlavních patologických změn při AD.

Rizika lithiové terapie v prevenci AD

I přesto, že geneticky modifikované myši předurčené k vývoji modelové AD nevytvořily po podávání lithia ve svých mozcích ani plaky ani neurofibrilární klubka, žádný zodpovědný vědec si patrně netroufne odhadovat, jaké změny ve velice složitých regulačních kaskádách v lidském mozku provede GSK-3 či ZAK 1 po dlouhodobém podávání lithia. Aktivace Wnt signálního systému je totiž charakteristickou časnou změnou u řady adenomů a karcinomů (Devereux et al., 1999). Klein a Melton (1996) proto varují před možnými riziky dlouhodobého podávání lithia zejména s uvážením možnosti stimulace onkogeneze. Soli lithia jsou užívány mnoha tisíci pacientů, avšak kupodivu neexistuje žádná retrospektivní studie, která by sledovala výskyt AD u nemocných s maniodepresivní poruchou léčených dlouhodobě lithiem.

Vedlejší účinky lithia se objevují až u 75 % pacientů a jejich četnost a tíže jsou v přímé korelaci s jeho krevními hladinami. Nastavení správné terapeutické koncentrace lithia je velmi důležité, protože nižší koncentrace jsou bez terapeutického účinku, zatímco vyšší jsou toxické. Jeho vylučování je ovlivňováno zejména léky, které působí na rychlost glomerulární filtrace. Např. thiazidová diuretika mohou zvýšit hladinu lithia o 30–50 %. Hladinu lithia zvyšují také nesteroidní antirevmatika, tetracyklin a ACE inhibitory. Naopak jeho hladinu snižuje současné podávání s kofeinem, theofylinem a inhibitory karboanhydrázy. Naproti tomu současné podávání lithia s neuroleptiky (zejména haloperidolem) se zdá být bezpečné, přestože lithium samotné může vyvolat neurotoxické příznaky (Apte a Langston, 1983; Dehpour et al., 1998).

Toxickými koncentracemi pro většinu pacientů jsou hodnoty vyšší než 1,5 mmol/Li/litr a koncentrace vyšší než 2,0 mmol/Li/litr již ohrožují život pacienta. Nejzávažnějšími nežádoucími a toxickými účinky lithioterapie jsou polyurie, polydypsie, přibývání na váze, narušení kognitivních funkcí (otupělost, poruchy paměti, špatná koncentrovanost, zmatenost, mentální pomalost), třes, sedace až letargie, narušená svalová koordinace, gastrointestinální obtíže (nauzea, vomitus, dyspepsie, průjem), padání vlasů,

benigní leukocytóza, akné a otoky (Folstein et al., 1982). Tyto nežádoucí účinky se dají částečně ovlivnit vhodnou farmakoterapií. Lithium může také vyvolat benigní změny v EEG spojené s repolarizací (Gallinat et al., 2001). Poměrně časté (až 35 %) jsou také poruchy štítné žlázy (hypotyreóza) (Pieri-Balandraud et al., 2001).

Nejzávažnější komplikací dlouhodobé lithioterapie je ireverzibilní poškození ledvin. Asi u 10–20 % pacientů užívajících lithium dlouhodobě (více než 10 let) se objevují v ledvinách morfologické změny, jako jsou např. intersticiální fibróza, atrofie tubulů a skleróza glomerulů. Renální toxicitu zvyšuje metronidazol a verapamil (Dehpour et al., 1998).

Laboratorní výzkum za posledních 30 let přinesl zcela prokazatelné a reprodukovatelné důkazy o tom, že lithiový kationt ovlivňuje složité interaktivní neuronální sítě v mozku, působí na různých úrovních signalizačních kaskád a ovlivňuje aktivitu mnoha enzymů v neuronech i v periferních buňkách. Možnost pochopení a odhalení molekulárních mechanismů biologických účinků lithia postupuje s pokrokem našich znalostí o molekulárních interakcích v signálních systémech i s odhalováním patogeneze a patofyziologie duševních poruch.

Studium velmi složitých vztahů v regulační kaskádě Wnt systému a způsob aktivace GSK-3 u různých modelových organismů ukazuje, že k jejich pochopení máme ještě daleko. Naději na nalezení jednoduchého, levného a okamžitě dostupného prostředku k prevenci, zpomalení či zastavení AD v podobě malého a lehkého iontu lithia však je třeba brát v současné době s velkou obezřetností.

Závěr

Nové poznatky o molekulárních účincích lithia, zejména objev jeho inhibičních účinků na proteinkinázu GSK-3, nabízí nový pohled na možnosti jeho dalšího využití v terapii degenerativních onemocnění. GSK-3 se jeví jako důležitá regulační kináza, která má řadu významných funkcí, které se podílejí na regulačních mechanismech buňky. Objev role GSK-3 v regulační kaskádě Wnt signálního systému buňky nabízí novou možnost, jak do těchto regulačních mechanismů zasáhnout. Pro lithium, které se v humánní medicíně používá již více než 50 let, se možná otevírají nové terapeutické možnosti.

prof. RNDr. Anna Strunecká, DrSc.,
Katedra fyziologie a vývojové biologie
Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy
Viničná 7
128 00 Praha 2

do redakce došlo: 1. září 2003
přijato k publikaci: 26. ledna 2004

LITERATURA

- Adams D. The Hitchhiker's Guide to the Galaxy. New York: Harmony Books, 1979.
- Apte SN, Langston JW. Permanent neurological deficits due to lithium toxicity. Ann Neurol 1983;13:453–455.
- Baraban J. Towards a crystal-clear view of lithium's site action. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:5738–5739.

Cade J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Aust 1949;2:349–352.

Cadigan KM, Nusse R. Wnt signaling: a common theme in signal development. Genes Dev 1997;11:3286–3305.

Dajani R, Fraser E, Roe SM, Young N, Good V, Dale TC, Pearl LH. Crystal structure of glycogen synthase kinase 3 beta: structural basis for phosphate-primed substrate specificity and autoinhibition. Cell 2001;105:721–732.

- Dehpour AR, Emamian ES, Ahmadi-Abhari SA, Azizabadi-Farahani M. The lithium ratio and the incidence of side effects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998;22:959-970.
- Devereux TR, Anna CH, Foley JF, White CM, Sills RC, Barrett JC. Mutation of beta-catenin is an early event in chemically induced mouse hepatocellular carcinogenesis. *Oncogene* 1999;18:4726-4733.
- Einat H, Yuan P, Gould TD, Li J, Du J, Zhang L, Manji HK, Chen G. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation. *J Neurosci* 2003;23:7311-7316.
- Flam F. Lithium may slow progress of Alzheimer's. *The Brain in the New* 2003;10:3.
- Folstein MF, DePaulo JR, jr., Trepp K. Unusual mood stability in patients taking lithium. *Br J Psychiatry* 1982;140:188-191.
- Gallinat J, Boetsch T, Padberg F, Hampel H, Herrmann WM, Hegerl U. Is the EEG helpful in diagnosing and monitoring lithium intoxication? A case report and review of the literature. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:169-173.
- Haass C. Presenilin genes: A major breakthrough in Alzheimer's disease research. *The News* 1996;45:1-11.
- Haass C, Selkoe DJ. A technical KO of amyloid- β peptide. *Nature* 1998;391:339.
- Hájek T. Hledání molekulárních mechanismů působení lithia a jiných tymostabilizátorů s profesorem Trevorem Youngem. *Psychiatrie* 2003;7:137-138.
- Hartigan JA, Johnson GV. Transient increases in intracellular calcium result in prolonged site-selective increases in Tau phosphorylation through a glycogen synthase kinase 3 β -dependent pathway. *J Biol Chem* 1999;274: 21395-21401.
- Harwood AJ. Life, the universe and development. *Current Biology* 2000;10:R116-R119.
- Hedgepeth C, Conrad L, Zhang Z, Juany H, LeeV, Klein P. Activation of the Wnt signaling pathway: a molecular mechanism for lithium action. *Develop Biol* 1997;185:82-91.
- Hongisto V, Smeds N, Brecht S, Herdegen T, Courtney MJ, Coffey ET. Lithium blocks the c-Jun stress response and protects neurons via its action on glycogen synthase kinase 3. *Mol Cell Biol* 2003;23:6027-6036.
- Hong M, Chen DC, Klein P, Lee VM. Lithium reduces tau phosphorylation by inhibition of glycogen synthase kinase-3. *J Biol Chem* 1997;272:326-332.
- Kleindienst N, Greil W. Lithium in the long-term treatment of bipolar disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:120-125.
- Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:8455-8459.
- Kozlovsky N, Nadri C, Belmaker RH, Agam G. Lack of effect of mood stabilizers or neuroleptics on GSK-3 protein levels and GSK-3 activity. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:117-120.
- Lenox RH, McNamara RK, Papke RL, Manji HK. Neurobiology of lithium: an update. *J Clin Psychiatry* 1998;59:37-47.
- Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima JM, Pettingell WH, Yu CE, Jondro PD, Schmidt SD, Wang K, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995;269:973-977.
- Lovestone S, Davis DR, Webster MT, Kaech S, Brion JP, Matus A, Anderton BH. Lithium reduces tau phosphorylation: effects in Libiny cells and in neurons at therapeutic concentrations. *Biol Psychiatry* 1999;45:995-1003.
- Miller JR, Hocking AM, Brown JD, Moon RT. Mechanism and function of signal transduction by the Wnt/ β -catenin and Wnt/Ca²⁺ pathways. *Oncogene* 1999;18:7860-7872.
- Morgan TH. The relation between normal and abnormal development of the embryo of the frog, as determined by the effect of lithium chloride in solution. *Arch Entwickl* 1902;16:691-716.
- Munoz-Montano JR, Moreno FJ, Avila J, Diaz-Nido J. Lithium inhibits Alzheimer's disease-like tau protein phosphorylation in neurons. *FEBS Lett* 1997;411:183-188.
- Murayama M, Tanaka S, Palacino J, Murayama O, Honda T. et al. Direct association of presenilin 1 with beta-catenin. *FEBS Lett* 1998;433:73-77.
- Patočka J, Klár J, Strunecká A. Molekulární mechanismy biologického účinku lithia. *Československá fyziologie* 2002;51:122-129.
- Phiel CJ, Klein PS. Molecular targets of lithium therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:789-813.
- Phiel CJ, Wilson CA, Lee VM, Klein PS. GSK-3 α regulates production of Alzheimer's disease amyloid- β peptides. *Nature* 2003;423:435-439.
- Pieri-Balandraud N, Huguency P, Henry JF, Tournebise H, Dupont C. Hyperparathyroidism induced by lithium. A new case. *Rev Med Interne* 2001;22:460-464.
- Plyte SE, Hughes K, Nikolakaki E, Pulvir BJ, Woodgett JR. Glycogen synthase kinase-3: functions in oncogenesis and development. *Biochim Biophys Acta* 1992;1114:147-162.
- Selkoe DJ. Notch and presenilins in vertebrates and invertebrates: implications for neuronal development and degeneration. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10:50-57.
- Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954;17:250-260.
- Sperber BR, Leight S, Goedert M, Lee VM-Y. Glycogen synthase kinase 3 β phosphorylates tau protein at multiple sites in intact cells. *Neurosci Lett* 1995;197:149-153.
- Stambolic V, Ruel L, Woodgett J. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 activity and mimics wingless signaling in intact cells. *Curr Biol* 1997;6:1664-1668.
- Takashima A, Murayama M, Murayama O, Kohno T, Honda T, et al. Presenilin 1 associates with glycogen synthase kinase-3 β and its substrate tau. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:9637-9641.
- Williams RS, Harwood AJ. Lithium therapy and signal transduction. *Trends Pharmacol Sci* 2000;21:61-64.
- Williams RS, Cheng L, Mudge AW, Harwood AJ. A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature* 2002;417:292-295.
- Woodgett JR. Molecular cloning and expression of glycogen synthase kinase-3/factor A. *EMBO J* 1990;9:2431-2438.
- Yu G, Chen F, Levesque G, Nishimura M, Zhang Levesque L, Rogaeva E, Xu D, Liang Y, Duthie M, St George-Hyslop PH, Fraser PE. The presenilin 1 protein is a component of a high molecular weight intracellular complex that contains β -catenin. *J Biol Chem* 1998;273:16470-16475.