COVID-19 and Alzheimer's Disease: A Review of Mechanisms and Pathophysiology

Ali Mohammad Khanizadeh[1], Fariba Karimzadeh[2*]

[1]Department of Physiology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2]Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **10 Mar 2021** ***Revised:*** **25 Mar 2021** ***Accepted:*** **7 Apr 2021**

ABSTRACT

Introduction: SARSCoV2 virus, which has emerged as a worldwide epidemic, is accompanied by systemic symptoms, such as fever, cough, shortness of breath, and body aches. The virus enters the central nervous system in various ways and causes symptoms, such as dizziness, headache, and loss of consciousness, encephalitis, demyelination, neuropathy, stroke, seizure, and memory loss. Infection of the virus into the nervous system, particularly the hippocampus, can cause memory impairment. On the other hand, hypoxia due to lung infection may have a role in the development or progression of Alzheimer's disease (AD). An increase of beta-amyloid production, as well as autophagy following hypoxia, causes nerve damage. Furthermore, chronic hypoxia reduces the expression of beta-amyloid-degrading enzymes by increasing the expression of the beta-secretase enzyme. On the other hand, peripheral proinflammatory cytokines produced by microglia are involved in increasing beta-amyloid levels and tau hyperphosphorylation. Other possible mechanisms involved in the development of AD following the SARSCoV2 virus infection include mitochondrial disorders and increased oxidative stress, which play an important role in the pathophysiology of AD. Oxidative stress increases beta-amyloid production by reducing alpha-secretase activity. ***Conclusion:*** The SARSCoV2 virus may exacerbate the symptoms of AD by entering directly into the central nervous system and damaging vital areas in-memory storage or the consequences of chronic hypoxia, oxidative stress, or increased production of peripheral proinflammatory cytokines.

Keywords:

1. Alzheimer Disease
2. Memory
3. Oxidative Stress

Corresponding Author: Fariba Karimzadeh

Email: *Karimzade.f@iums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-25]

[DOI: 10.52547/shefa.9.2.151]

کووید- ۱۹ و بیماری آلزایمر: مروری بر مکانیسم و پاتوفیزیولوژی

علی محمد خانی‌زاده[۱]، فریبا کریم‌زاده[۲*]

[۱]گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[۲]مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۲۰ اسفند ۱۳۹۹ **اصلاحیه:** ۵ فروردین ۱۴۰۰ **پذیرش:** ۱۸ فروردین ۱۴۰۰

چـــــکیده

مقدمه: ویروس SARS-CoV-2 ، که به‌عنوان یک اپیدمی در سراسر جهان ظاهر شده است، با علائم سیستمیک مانند تب، سرفه، تنگی نفس و بدن درد همراه است. این ویروس از طریق مختلف به سیستم عصبی مرکزی وارد می‌شود و علائمی مانند سرگیجه، سردرد و کاهش هوشیاری، انسفالیت، دمیلینه شدن، نوروپاتی، سکتهٔ مغزی، تشنج و از دست دادن حافظه ایجاد می‌کند. آلوده شدن سیستم عصبی به ویژه هیپوکامپ به این ویروس، می‌تواند باعث اختلال در حافظه شود. از طرف دیگر، هیپوکسی ناشی از عفونت ریه ممکن است در ایجاد یا پیشرفت بیماری آلزایمر (AD) نقش داشته باشد. افزایش تولید بتا آمیلوئید و همچنین اتوفاژی به دنبال هیپوکسی موجب آسیب عصبی می‌شود. علاوه بر این، هیپوکسی مزمن به سبب افزایش بیان آنزیم بتا سکراتاز، بیان آنزیم‌های تجزیه‌کننده بتا آمیلوئید را کاهش می‌دهد. از سوی دیگر، سیتوکین‌های پیش التهابی محیطی تولید شده توسط میکروگلیا در افزایش سطح بتا آمیلوئید و هیپرفسفوریلاسیون تائو نقش دارند. سایر مکانیسم‌های احتمالی درگیر در بروز AD به دنبال عفونت ویروس SARS-CoV-2، شامل اختلالات میتوکندریایی و افزایش استرس اکسیداتیو است که نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی AD دارند. استرس اکسیداتیو با کاهش فعالیت آلفا سکرتاز باعث افزایش تولید بتا آمیلوئید می‌شود. ***نتیجه‌گیری:*** ویروس SARS-CoV-2 ممکن است با ورود مستقیم به سیستم عصبی مرکزی و آسیب رساندن به مناطق حیاتی ذخیره‌کنندهٔ حافظه، یا عواقب ناشی از هیپوکسی مزمن، استرس اکسیداتیو یا افزایش تولید سیتوکین‌های پیش التهابی محیطی موجب تشدید علائم AD شود.

واژه‌های کلیدی:
۱- بیماری آلزایمر
۲- حافظه
۳- استرس اکسیداتیو

***نویسنده مسئول:** فریبا کریم‌زاده
پست الکترونیک: *Karimzade.f@iums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-25]

[DOI: 10.52547/shefa.9.2.151]

مقدمه

در روزهای پایانی سال ۲۰۱۹ یک نوع بیماری تنفسی با علت ناشناخته در شهر ووهان چین شیوع یافت که بر اساس بررسی‌های انجام شده عامل بیماری نوعی بتاکرونا ویروس معرفی و کمیته بین‌المللی تاکسونومی ویروس[1]، این ویروس را کرونای سارس- ۲ نام گذاری کرد که با ویروس‌های عامل سارس و MERS-CoV به ترتیب ۷۹ و ۵۰ درصد مشابهت ژنی دارد. متعاقبا سازمان بهداشت جهانی بیماری ناشی از این ویروس را، بیماری کرونا ویروس- ۲۰۱۹[2] و به صورت مختصر کووید- ۱۹[3] نامید. این ویروس کپسول‌دار[4] با RNA تک رشته‌ای می‌تواند موجب بروز بیماری‌های تنفسی، کبدی، گوارشی و عصبی شود (۲، ۱). برخی از بیماران مبتلا به کرونا ویروس‌ها ممکن است علائم عصبی غیر اختصاصی مانند هذیان گویی، سردرد، کاهش سطح هوشیاری و تشنج و افسرگی و اختلال در حافظه را نشان دهند (۴، ۳). توانایی‌های نوروتروپیک و تهاجم نورونی ویروس کرونا در انسان مشخص شده است. این ویروس با وارد به سیستم عصبی مرکزی و ایجاد التهاب می‌تواند فرآیند دمیلیناسیون و به دنبال آن بروز بیماری‌هایی مانند گیلن باره و ام اس را تسهیل نماید (۵، ۴). همچنین برخی دیگر از تظاهرات عصبی مانند سکتهٔ مغزی، صرع و اختلال حافظه می‌تواند به دنبال اختلالات عروق مغزی مانند خونریزی داخل جمجمه در مبتلایان به کرونا ظاهر گردد (۶). بیماری آلزایمر یکی از شایع‌ترین بیماری‌های تخریب کننده نورونی در افراد مسن در سراسر جهان است که با آتروفی هیپوکمپ مغز همراه بوده و علائم بالینی از قبیل از میان رفتن تصاعدی حافظه و اختلال در آگاهی فرد به همراه دارد (۷). از مکانیسم‌های موثر در پاتوفیزیولوژی این بیماری می‌توان به رسوب پروتئین بتا آمیلوئید به صورت پلاک‌های نامحلول خارج سلولی اشاره کرد. این پلاک‌ها حاصل بیان بیش از حد پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید بتا هستند. همچنین تجمع کلافه‌های نوروفیبریلی داخل سلولی به دنبال هایپرفسفوریلاسیون میکروتوبول‌های مرتبط با پروتئین tau از دیگر مکانیسم‌های موثر در بروز این بیماریست که در نهایت منجر به از بین رفتن سیناپس‌ها و نورون‌ها به‌ویژه در هیپوکمپ می‌شوند (۸). بتا آمیلوئید می‌تواند منجر به افزایش استرس اکسیداتیو، تخریب عصبی، کاهش حافظهٔ فضایی و همچنین افزایش مسیرهای نیتریک اکساید شده و در نهایت منجر به تخریب نورونی (آپوپتوز سلولی) گردد (۱۰، ۹). در واقع سلول‌های عصبی به‌ویژه در اختلالات نورودژنراتیو از جمله بیماری آلزایمر، بسیار مستعد ابتلا به آپوپتوز می‌باشند. در این راستا شواهدی مبتنی بر تخریب DNA، حضور اجسام آپوپتوتیک در هسته، متراکم شدن کروماتین در نواحی مختلف مغز از جمله هیپوکمپ در مبتلایان به آلزایمر ارائه شده است (۱۲، ۱۱). در این بیماران سلول‌های عصبی به دنبال فعال شدن فرایند استرس اکسیداتیو و caspase-9 در داخل سلول و یا افزایش بیان گیرنده خارج سلولی caspase-8 متحمل آپوپتوز می‌گردند (۱۳). در انتها هر دو مسیر داخلی و خارج سلولی با هم همگرا شده و مسیر مشترکی را فعال شدن caspase-3 آغاز می‌نمایند که منجر به تکه‌تکه شدن DNA، تجزیه پروتئین‌های هسته‌ای و اسکلتی سلول، تولید اجسام آپوپتوتیک و مرگ سلولی می‌شود (۱۴). ویروس کووید۱۹ می‌تواند با ورود به سیستم عصبی مرکزی و فعال کردن میکروگلیاها و ترشح سایتوکاین‌های پیش التهابی در داخل سیستم عصبی مرکزی و آسیب مناطق به حیاتی در ذخیره حافظه مانند هیپوکمپ از یک سو و پیامدهای ابتلا مانند هایپوکسی مزمن، استرس اکسیداتیو و یا افزایش تولید سیتوکین‌های پیش التهابی محیطی موجب بروز و یا تشدید علائم بیماری آلزایمر شود. در ادامه به تفصیل هریک از مکانیسم‌های دخیل در پاتوژنز بروز و یا تشدید آلزایمر در مبتلایان به کرونا را شرح خواهیم داد.

نقش هیپوکسی ناشی از ابتلا به کرونا ویروس در آلزایمر

در اینکه چه عواملی در بروز آلزایمر نقش دارند نظر قطعی وجود ندارد ولی عواملی مانند پیری، التهاب، اختلالات عروق مغزی، دیابت شیرین و به طور خاص، هیپوکسی مغزی به شدت با افزایش خطر ابتلا به آلزایمر در ارتباط هستند. در بیماران آلوده به کووید- ۱۹ اختلالات وسیع سیستم‌های مختلف بدن از جمله سیستم تنفسی مشاهده می‌شود. نارسایی شدید دستگاه تنفسی منجر به کاهش میزان تبادلات گازی و در نهایت هایپوکسی و بهم‌ریختگی اسیدیته مایعات بدن می‌شود (۱۶، ۱۵). هایپوکسی می‌تواند تغییرات پاتولوژیک در بیماری آلزایمر را تسهیل و تشدید نماید. این تغییرات به دنبال افزایش تولید بتا آمیلوئید و فسفوریلاسیون پروتئین تاو اتفاق می‌افتد (۱۷). هیپوکسی باعث افزایش تولید آمیلوئید بتا (Aβ)[5] از طریق افزایش BACE1[6] به‌عنوان آنزیم بتاسکرتاز می‌شود (۱۸). به خوبی مشخص شده است که کیناز وابسته به سایکلین ۵ (CDK5[7]) و گلیکوژن سنتازکیناز بتا (GSK-۳β)[8]دو کیناز اصلی هستند که به فسفوریلاسیون غیر طبیعی تاو در سیستم عصبی بیمار آلزایمری (AD)[9]کمک می‌کنند (۱۹). هایپوکسی باعث افزایش سطح CDK5 می‌شود. CDK5 یک سرین ترئونین کیناز با فعالیت پس از میتوز است که پروتئین‌های اسکلت سلولی ، پروتئین نهایی

[1] International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)
[2] Coronavirus Disease-2019
[3] COVID-19
[4] enveloped
[5] Amyloid beta
[6] Beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1
[7] Cyclin dependent kinase 5
[8] Glycogen synthase kinase 3 beta
[9] Alzheimer's disease

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-25]
[DOI: 10.52547/shefa.9.2.151]

سیناپسی و عوامل رونویسی را فسفوریله می‌کند (۲۰). هیپوکسی مزمن باعث کاهش سطح پروتئین یک دیس اینتگرین و متالوپروتئاز (ADAM10[10]) که آنزیم آلفاسکرتاز نیز نامیده می‌شود و کاهش تجزیه APP از طریق مسیر غیر آمیلوئیدوژنیک می‌شود (۲۱). مطالعات نشان داده‌اند که هیپوکسی مزمن از طریق سیگنالینگ mTOR باعث افزایش اتوفاژی می‌شود (۲۰). هایپوکسی موجب افزایش بیان پروتئین P62 به‌عنوان یک گیرنده اتوفاژی انتخابی در هیپوکامپ نیز می‌گردد. هیپوکسی اتوفاژی را افزایش می‌دهد اما از بین رفتن و خروج اکوئلهای اتوفاژیک را مختل می‌کند. از آنجایی که واکوئلهای اتوفاژیک (AVs)[11] حاوی γ- سکرتاز هستند می‌توانند منجر به تجمع AV و افزایش تولید Aβ شود (۲۳، ۲۲). هایپوکسی موجب اختلال عملکرد میتوکندری شده و میزان آزاد شدن سیتوکروم C را افزایش می‌دهد. این پروتئین نقش حیاتی در شروع فرآیند آپوپتوز و مرگ سلولی دارد (۲۴). فعال شدن میکروگلیاها در شرایط هایپوکسی از دیگر عوامل موثر در آسیب مغزی به دنبال ابتلا به کرونا است. میکروگلیاها به‌عنوان شکل اصلی دفاع ایمنی فعال در سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کنند (۲۵). میکروگلیا می‌تواند به‌عنوان دو فنوتیپ مختلف فعال شود: M1 پیش التهابی و M2 ضد التهابی. میکروگلیا M1 با ترشح سیتوکین‌ها و کموکین‌های التهابی از جمله IL-1β، IL-6، TNF-α، CCL2 ، CCL3 همراه هستند. میکروگلیا M2 نیز سیتوکین‌های ضد التهابی مانند IL-4 ، IL-10 و TGF-β[12] را تولید می‌کنند (۲۶). کمبود اکسیژن باعث افزایش فعال شدن M1 و کاهش فعال شدن M2 می‌شود که این امر همراه با افزایش سیتوکین‌های پیش التهابی و کموکین‌ها و کاهش سیتوکاین‌های ضد التهابی در هیپوکامپ است (۲۷). هیپوکسی حاد با بر هم زدن نسبت میکروگلیاهای M1 و M2 در هیپوکامپ و قشر می‌شود. این آشفتگی میکروگلیایی می‌تواند منجر به افزایش تولید سیتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش التهابی و تشکیل الیگومرهای بتا آمیلوئید شود (۲۸).

نقش التهاب ناشی از ابتلا به کرونا ویروس در آلزایمر

التهاب عصبی یک مکانیسم دفاعی میزبان ذاتی برای محافظت و بازیابی ساختار طبیعی و عملکرد مغز در برابر عفونت و آسیب است. التهاب عصبی همچنین به‌عنوان یک شمشیر دو لبه عمل می‌کند. از یک طرف، التهاب عصبی باعث تخریب عصبی در سیستم عصبی مرکزی می‌شود و از طرف دیگر باعث بهبود نورون‌های آسیب دیده می‌شود (۳۰، ۲۹). ویروس کرونا با ایجاد طوفانی سیتوکینی عواقبی غیر قابل پیش‌بینی در سیستم عصبی در پی خواهد داشت. مسئله‌ای که باید مورد توجه قرار گیرد، تاثیر این فرآیند در ایجاد و پیشرفت بیماری‌های نورودژنراتیو مانند بیماری آلزایمر و بیماری پارکینسون است. ویروس کرونا می‌تواند موجب فعال شدن میکروگلیا و تولید سیتوکاین‌های التهابی (TNF-α، IL-6، IL-1B) ، اکسید نیتریک، پروستاگلاندین E2 و رادیکال‌های آزاد شده و در نهایت موجب التهاب عصبی مزمن و مرگ سلولی گردد (۳۱). میزان بیان اینترلوکین- ۶ (یک عامل موثر در طوفان سایتوکاین) با شدت علائم در مبتلایان به کرونا ویروس ارتباط مثبت دارد (۳۲). به طوری که فعال شدن میکروگلیاها و به دنبال آن افزایش تعداد آن‌ها در شرایط التهابی عصبی منجر به افزایش بیان واسطه‌های التهابی و به دنبال آن سمیت عصبی و آسیب سلول‌های عصبی می‌گردد. اختلات حافظه وابسته به آسیب هیپوکمپ در پاتوژنز بیماری آلزایمر نقش حیاتی دارد (۳۳). افزایش سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند IL-1β باعث ایجاد تغییرات رفتاری و شناختی و تسریع پاتوژنز بیماری عصبی شود (۳۴). چرا که واسطه‌های التهابی مانند IL-1، TNF-α، IL-6، کموکین‌ها، ROS تولید شده توسط میکروگلیا، سلول‌های T و ماست سل‌ها التهاب عصبی را القا می‌کنند (۳۶، ۳۵). علاوه بر این، طوفان سیتوکینی می تواند منجر به تغییرات پاتولوژیک در نفوذپذیری سد خونی- مغزی[13] (BBB) گردد. اختلال در BBB همچنین می‌تواند منجر به ایجاد و تشدید پاسخ‌های التهابی عصبی شود که بسیار در پاتوژنز بیماری‌های نورودژنراتیو از جمله آلزایمر نقش دارد (۳۷). در این راستا تحقیقات نشان داده‌اند که علاوه بر پلاک‌های بتا آمیلوئید و نوروفیبریلاری تنگل‌ها، در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر، شواهدی از پاسخ التهابی پایدار وجود دارد. سیتوکین‌های محیطی از جمله TNF-α ، IL-1β و IL-6 و TGF-β در بیماران مبتلا به AD بسیار افزایش می‌یابد (۳۸). این شواهد زمانی قوت یافت که درمان‌های ضد التهابی مورد استفاده در بیماری‌ها، مانند آرتریت روماتوئید، اثرات محافظتی در برابر آلزایمر از خود به جا گذاشت به طوری که کاهش ۵۰ درصدی خطر ابتلا به آلزایمر در بیمارانی است که به صورت طولانی مدت از داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی استفاده می‌کنند، دیده شده است (۳۹). به نظر می‌رسد که التهاب عصبی مشاهده شده در بیماری آلزایمر نقش اصلی در تشدید فرآیند تولید پلاک‌های بتا آمیلوئید و هیپرفسفوریلاسیون تاو داشته باشد(۴۰). از طرفی نقش سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-1β در اختلال یادگیری و آسیب مراکز مرتبط با آن مانند هیپوکامپ گزارش شده است (۴۱). در مدل التهاب سیستمیک، هیپوکامپ به‌عنوان آسیب‌پذیرترین منطقه در برابر فعال شدن

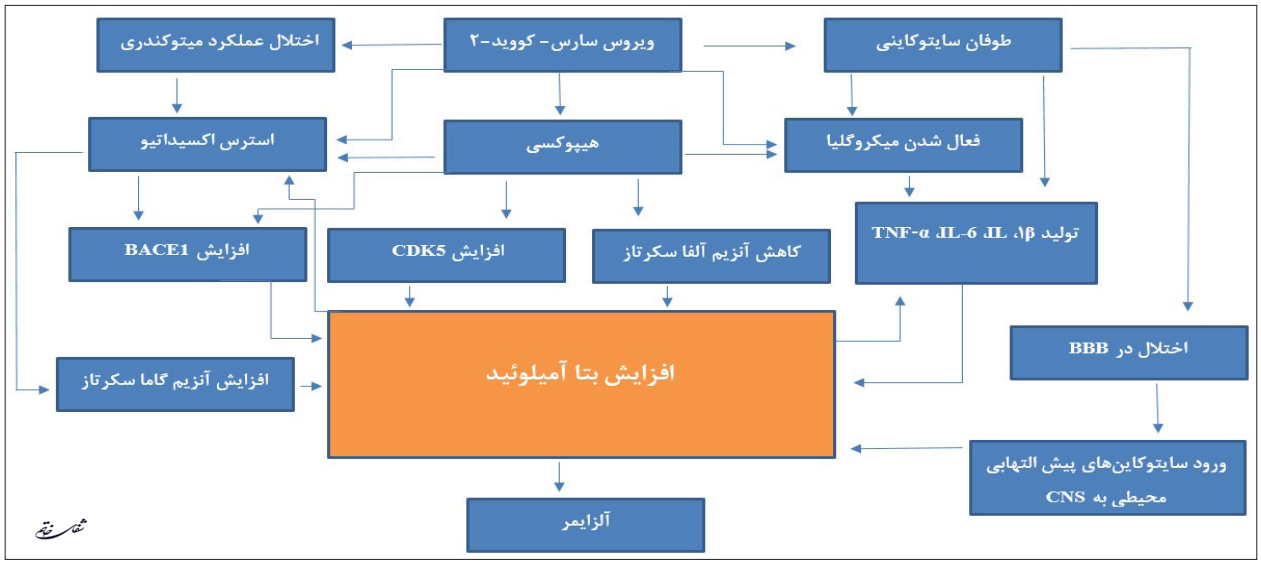
[10] A Distintegrin And Metalloproteinase 10
[11] Autophagic vacuoles
[12] Transforming growth factor beta
[13] Blood–brain barrier

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-25]
[DOI: 10.52547/shefa.9.2.151]

آبشار آپوپتوتیک با واسطه Bax، به‌دنبال تولید سنتاز اکسید نیتریک توسط میکروگلیا شناخته شده است (۴۲). افزایش سطح TNF-α در مغز و پلاسمای بیماران مبتلا به AD گزارش شده است. TNF-α می‌تواند تولید بتا آمیلوئید را از طریق افزایش تولید β- سکرتاز و افزایش فعالیت γ- سکرتاز افزایش دهد (۴۳). IL-1β نیز برای رسوب پلاک β- آمیلوئید بسیار مهم تلقی می‌شود (۴۱). افزایش سطح IL-1βدر قشر پیشانی و هیپوکامپ در بافت مغزی بیماران مبتلا به آلزایمر مشاهده شده است (۴۴). IL-1β سنتز و ترشح آپوپروتئین از سلول‌های گلیال و پردازش آمیلوئیدوژنیک آپوپروتئین را از طریق فعال‌سازی پروتئین کیناز C و افزایش γ سکرتاز تنظیم می‌کند. توانایی IL-1β برای افزایش و رسوب پلاک‌های بتا آمیلوئید، یک چرخه معیوب ایجاد می‌کند که در آن افزایش بار Aβ منجر به فعال شدن بیشتر میکروگلیا و به دنبال آن تولید مجدد IL-1β می‌شود (۴۵).

نقش استرس اکسیداتیو میتوکندریای به دنبال ابتلا به کرونا ویروس در آلزایمر

مدت‌ها است که تشخیص داده شده است که ناهنجاری‌های میتوکندریایی در تخریب سلول و مرگ‌ومیر در بیماری آلزایمر نقش مهمی دارند (۴۶). در واقع، در طی تکامل بیماری آلزایمر، میتوکندری دچار تغییرات عمیقی می‌شود که منجر به کاهش تولید آدنوزین تری فسفات[14] (ATP) و افزایش تولید گونه‌های اکسیژن واکنش پذیر[15] (ROS) می‌شود (۴۷، ۴۸). میتوکندری آسیب دیده با رهایش فاکتورهای شروع کننده آپوپتوز می‌تواند با تشکیل آپوپتوزوم مستقیماً باعث آپوپتوز گردد. به طوری که برخی پروتئین‌های میتوکندری و پیش- آپوپتوزیس به درون هسته جابجا می‌شوند و منجر به تجزیه DNA می‌شوند (۴۹، ۵۰). مطالعات نشان می‌دهد که اختلال عملکرد میتوکندری و استرس اکسیداتیو نقش مهمی در آسیب شناسی اولیهٔ آلزایمر دارند (۵۱). در واقع، نشانه‌های محکمی وجود دارد که استرس اکسیداتیو قبل از شروع علائم در آلزایمر رخ می‌دهد و رد پای آن در مناطق آسیب‌پذیر مغز مشاهده می‌شود (۵۲). همچنین با از دست رفتن ظرفیت بافر یون کلسیم در میتوکندری فرآیند آبشارهای مخرب در سلول می‌شود. میتوکندری همچنین به‌عنوان منبع ذخیره یون کلسیم با ظرفیت بالا عمل می‌کند و در حفظ هموستاز سلولی کلسیم که برای عملکرد طبیعی نورون بسیار حیاتی است، ایفای نقش می‌نماید (۵۳، ۵۴). تغییرات میزان جذب یون کلسیم در میتوکندری باعث افزایش تولید ROS، مهار سنتز ATP، القای منافذ نفوذپذیر در غشای میتوکندری[16] که در نهایت آزادسازی پروتئین‌هایی نظیر سیتوکروم c و عامل القا کننده آپوپتوز[17] و شروع آپوپتوز می‌شوند. چنین تغییراتی در عملکرد میتوکندری به‌عنوان یک مکانیسم مسبب در پاتوژنز در بیماری آلزایمر نیز پیشنهاد شده است (۵۵، ۵۶). استرس اکسیداتیو ضمن تقویت بیان آنزیم‌های مهم برای تولید بتا آمیلوئید از آپوپروتئین‌ها به وسیله فعال‌سازی بتا و گاما سکرتاز، فعالیت آلفا سکرتاز را نیز کاهش می‌دهد. القای بیان BACE1 و PS1[18] و فعال شدن گاما سکرتاز توسط استرس اکسیداتیو از طریق فعال‌سازی مسیر c-Jun N-terminal kinase (JNK) ، انجام شود (۵۷). بنابراین، ممکن است که استرس اکسیداتیو افزایش یافته در مغز AD باعث فعال شدن آبشار از مسیرهای سیگنال سلول



تصویر۱- ویروس سارس کووید ۲ پس از ایجاد نارسایی تنفسی و هایپوکسی باعث افزایش BACE1، CDK5 و کاهش سطح آلفاسکرتاز و فعال شدن میکروگلیاها در CNS می‌شود. فعال شدن میکروگلیاها موجب ترشح سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌شود. این ویروس موجب اختلال عملکرد میتوکندری شده که به دنبال آن استرس اکسیداتیو ایجاد می‌گردد که میزان بیان استرس اکسیداتیو موجب افزایش بیان آنزیم گاما سکرتاز می‌شود. طوفان سایتوکاینی ناشی از ورود این ویروس به بدن هم موجب اختلال در BBB شده که در نهایت موجب ورود سایتوکاین‌های محیطی به سیستم عصبی مرکزی شده و باعث تشدید التهاب و فعال شدن میکرگلیاها می‌گردد. در نهایت مجموع عوامل یاد شده موجب افزایش بیان آمیلوئید بتا می‌گردد. تولید بتا آمیلوئید باعث افزایش استرس اکسیداتیو و تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند IL-1β می‌گردد.

[14] Adenosine triphosphate
[15] Reactive oxygen species
[16] Mitochondrial permeability transition pore
[17] Apoptosis Inducing Factor
[18] Presenilin 1

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-25]
[DOI: 10.52547/shefa.9.2.151]

حساس به اکسایش ردوکس از جمله JNK شود، که بیان BACE1 و PS1 را تقویت می‌کند، در نهایت تولید آمیلوئید بتا و زوال شناختی را افزایش می‌دهد (۵۷).

نتیجه‌گیری

ویروس‌های سارس- کووید-۲ باعث اختلال در سیستم‌های مختلف بدن از جمله سیستم عصبی مرکزی می‌شوند. علائم عصبی آلودگی به این ویروس شامل هذیان گویی، سردرد، کاهش سطح هوشیاری، تشنج و کاهش حافظه می‌باشد. اثرات مخرب Covid-19 در سیستم عصبی مرکزی عمدتا ناشی از طوفان سیتوکین است که در اثر ورود سیتوکین‌های التهابی به CNS و یا تولید این سیتوکین‌ها توسط میکروگلیاهای فعال در CNS ایجاد می‌شود. آگاهی از عوارض عصبی کووید-۱۹ برای شناخت کامل این بیماری و داشتن استراتژی مناسب درمانی در مبتلایان به این ویروس ضروری به نظر می‌رسد. این ویروس با ایجاد نارسایی در سیستم تنفسی موجب اختلال در تبادل گازهای تنفسی و ایجاد هایپوکسی می‌گردد. به نظر می‌رسد کمبود اکسیژن تاثیر بسیار زیادی را بر روندهای پاتولوژیک بیماری‌ها را مشخص می‌کند و بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر از این قاعده مستثنی نیستند. اینکه چگونه کمبود اکسیژن بر پیشرفت چنین اختلالاتی تأثیر می‌گذارد، هنوز مشخص نیست، اما به نظر می‌رسد هیپوکسی باعث افزایش تولید Aβ از طریق افزایش BACE1، CDK5، اتوفاژی و بیان بتا و گاما سکرتازدر سیستم عصبی مرکزی می‌شود. هیپوکسی مزمن باعث کاهش سطح پروتئین ADAM10 و آنزیم‌های تجزیه‌کننده Aβ می‌گردد که همهٔ این عوامل در کنار هم می‌توانند باعث شروع، پیشرفت و شدت بیماری آلزایمر می‌گردد. طوفان سایتوکاینی با آسیب به سد خونی- مغزی امکان دسترسی سیتوکاین‌های محیطی به سیستم عصبی مرکزی را فراهم می‌کند. سایتوکاین‌های پیش التهابی نقش بسیار مهمی در تشدید میزان Aβ و هیپرفسفوریلاسیون تاو دارند. شدت عوارض آلودگی به این ویروس در سیستم عصبی مرکزی به میزان زیادی به شدت و مدت زمان هیپوکسی بستگی دارد. جلوگیری از هیپوکسی با اکسیژن و دارو درمانی موثر و کنترل ترشح سایتوکاین‌های پیش التهابی با استفاده از داروهای ضد التهاب مانند کورتون‌ها یک استراتژی درمانی مهم و اساسی در درمان این عفونت ویروسی و جلوگیری از شروع و پیشرفت بیماری آلزایمر ناشی از آلودگی به سارس- کووید-۲ می‌باشد.

منابع

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. Journal of medical virology. 2020; 92(4): 401-2.

2. Helmy YA, Fawzy M, Elaswad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. Journal of clinical medicine. 2020; 9(4): 1225.

3. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? Viruses. 2020; 12(1): 14.

4. Bohmwald K, Galvez N, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. Frontiers in cellular neuroscience. 2018; 12: 386.

5. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. Journal of Clinical Neuroscience. 2020.

6. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. Journal of the Neurological Sciences. 2020: 116832.

7. Sinyor B, Mineo J, Ochner C. Alzheimer's Disease, Inflammation, and the Role of Antioxidants. Journal of Alzheimer's Disease Reports. 2020; (Preprint): 1-8.

8. Association As. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia. 2018; 14(3): 367-429.

9. Díaz A, De Jesús L, Mendieta L, Calvillo M, Espinosa B, Zenteno E, et al. The amyloid-β 25-35 injection into the CA1 region of the neonatal rat hippocampus impairs the long-term memory because of an increase of nitric oxide. Neuroscience letters. 2010; 468(2): 151-5.

10. Sadeghian H, Jafarian M, Karimzadeh F, Kafami L, Kazemi H, Coulon P, et al. Neuronal death by repetitive cortical spreading depression in juvenile rat brain. Experimental neurology. 2012; 233(1): 438-46.

11. Cotman CW, Su JH. Mechanisms of neuronal death in Alzheimer's disease. Brain pathology. 1996; 6(4): 493-506.

12. Jafarian M, Karimzadeh F, Alipour F, Attari F, Lotfinia A, Speckmann E-J, et al. Cognitive impairments and neuronal injury in different brain regions of a genetic rat model of absence epilepsy. Neuroscience. 2015; 298: 161-70.

13. Rohn TT, Head E, Nesse WH, Cotman CW, Cribbs

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-25]

[DOI: 10.52547/shefa.9.2.151]

DH. Activation of caspase-8 in the Alzheimer's disease brain. Neurobiology of disease. 2001; 8(6): 1006-16.

14. Favaloro B, Allocati N, Graziano V, Di Ilio C, De Laurenzi V. Role of apoptosis in disease. Aging (Albany NY). 2012; 4(5): 330.

15. Couzin-Frankel J. The mystery of the pandemic's 'happy hypoxia'. American Association for the Advancement of Science; 2020.

16. Kashani KB, editor Hypoxia in COVID-19: Sign of Severity or Cause for Poor Outcomes. Mayo Clinic Proceedings; 2020: Mayo Foundation for Medical Education and Research.

17. Liu H, Qiu H, Xiao Q, Le W. Chronic Hypoxia-Induced Autophagy Aggravates the Neuropathology of Alzheimer's Disease through AMPK-mTOR Signaling in the APP Swe/PS1 dE9 Mouse Model. Journal of Alzheimer's Disease. 2015; 48(4): 1019-32.

18. Zhang X, Zhou K, Wang R, Cui J, Lipton SA, Liao F-F, et al. Hypoxia-inducible factor 1α (HIF-1α)-mediated hypoxia increases BACE1 expression and β-amyloid generation. Journal of Biological Chemistry. 2007; 282(15): 10873-80.

19. Kimura T, Ishiguro K, Hisanaga S-i. Physiological and pathological phosphorylation of tau by Cdk5. Frontiers in molecular neuroscience. 2014; 7: 65.

20. Liu H, Qiu H, Yang J, Ni J, Le W. Chronic hypoxia facilitates Alzheimer's disease through demethylation of γ-secretase by downregulating DNA methyltransferase 3b. Alzheimer's & Dementia. 2016; 12(2): 130-43.

21. Rybnikova E, Gluschenko T, Galeeva A, Tulkova E, Nalivaeva NN, Makova NZ, et al. Differential expression of ADAM15 and ADAM17 metalloproteases in the rat brain after severe hypobaric hypoxia and hypoxic preconditioning. Neuroscience research. 2012; 72(4): 364-73.

22. Son SM, Jung ES, Shin HJ, Byun J, Mook-Jung I. Aβ-induced formation of autophagosomes is mediated by RAGE-CaMKKβ-AMPK signaling. Neurobiology of aging. 2012; 33(5): 1006. e11-. e23.

23. Neely KM, Green KN, LaFerla FM. Presenilin is necessary for efficient proteolysis through the autophagy-lysosome system in a γ-secretase-independent manner. Journal of Neuroscience. 2011; 31(8): 2781-91.

24. Moreira PI, Carvalho C, Zhu X, Smith MA, Perry G. Mitochondrial dysfunction is a trigger of Alzheimer's disease pathophysiology. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2010; 1802(1): 2-10.

25. Saffarzadeh F, Modarres Mousavi SM, Lotfinia AA, Alipour F, Hosseini Ravandi H, Karimzadeh F. Discrepancies of Notch 1 receptor during development of chronic seizures. Journal of cellular physiology. 2019; 234(8): 13773-80.

26. Tang Y, Le W. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases. Molecular neurobiology. 2016; 53(2): 1181-94.

27. Zhang F, Zhong R, Li S, Fu Z, Cheng C, Cai H, et al. Acute hypoxia induced an imbalanced M1/M2 activation of microglia through NF-κB signaling in Alzheimer's disease mice and wild-type littermates. Frontiers in aging neuroscience. 2017; 9: 282.

28. Nakagawa Y, Chiba K. Role of microglial m1/m2 polarization in relapse and remission of psychiatric disorders and diseases. Pharmaceuticals. 2014; 7(12): 1028-48.

29. Kielian T. Multifaceted roles of neuroinflammation: the need to consider both sides of the coin. Journal of neurochemistry. 2016; 136: 5-9.

30. Stephenson J, Nutma E, van der Valk P, Amor S. Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. Immunology. 2018; 154(2): 204-19.

31. Smith JA, Das A, Ray SK, Banik NL. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases. Brain research bulletin. 2012; 87(1): 10-20.

32. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). MedRxiv. 2020.

33. Pennisi M, Crupi R, Di Paola R, Ontario ML, Bella R, Calabrese EJ, et al. Inflammasomes, hormesis, and antioxidants in neuroinflammation: role of NRLP3 in Alzheimer disease. Journal of neuroscience research. 2017; 95(7): 1360-72.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-25]

[DOI: 10.52547/shefa.9.2.151]

34. Wang RP-H, Ho Y-S, Leung WK, Goto T, Chang RC-C. Systemic inflammation linking chronic periodontitis to cognitive decline. Brain, behavior, and immunity. 2019; 81: 63-73.

35. Komi DEA, Wöhrl S, Bielory L. Mast cell biology at molecular level: a comprehensive review. Clinical reviews in allergy & immunology. 2019: 1-24.

36. Gilfillan AM, Austin SJ, Metcalfe DD. Mast cell biology: introduction and overview. Mast Cell Biology. 2011: 2-12.

37. Minter MR, Taylor JM, Crack PJ. The contribution of neuroinflammation to amyloid toxicity in Alzheimer's disease. Journal of neurochemistry. 2016; 136(3): 457-74.

38. Bagyinszky E, Van Giau V, Shim K, Suk K, An SSA, Kim S. Role of inflammatory molecules in the Alzheimer's disease progression and diagnosis. Journal of the neurological sciences. 2017; 376: 242-54.

39. Deardorff WJ, Grossberg GT. Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease: evidence for NSAIDs and novel therapeutics. Expert Review of Neurotherapeutics. 2017; 17(1): 17-32.

40. Walker KA, Ficek BN, Westbrook R. Understanding the role of systemic inflammation in Alzheimer's disease. ACS Publications; 2019.

41. Imamura Y, Wang H, Matsumoto N, Muroya T, Shimazaki J, Ogura H, et al. Interleukin-1β causes long-term potentiation deficiency in a mouse model of septic encephalopathy. Neuroscience. 2011; 187: 63-9.

42. Semmler A, Okulla T, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, Heneka MT. Systemic inflammation induces apoptosis with variable vulnerability of different brain regions. Journal of chemical neuroanatomy. 2005; 30(2-3): 144-57.

43. Chang R, Yee K-L, Sumbria RK. Tumor necrosis factor α inhibition for Alzheimer's disease. Journal of central nervous system disease. 2017; 9: 1179573517709278.

44. Dursun E, Gezen-Ak D, Hanağası H, Bilgiç B, Lohmann E, Ertan S, et al. The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6 and alpha-2-macroglobulin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's disease. Journal of neuroimmunology. 2015; 283: 50-7.

45. Rubio-Perez JM, Morillas-Ruiz JM. A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. The Scientific World Journal. 2012; 2012.

46. Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. Neurological research. 2017; 39(1): 73-82.

47. Swerdlow RH. Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2018; 62(3): 1403-16.

48. Llanos-González E, Henares-Chavarino ÁA, Pedrero-Prieto CM, García-Carpintero S, Frontiñán-Rubio J, Sancho-Bielsa FJ, et al. Interplay between mitochondrial oxidative disorders and proteostasis in Alzheimer's disease. Frontiers in Neuroscience. 2020; 13: 1444.

49. Khodaie B, Lotfinia AA, Ahmadi M, Lotfinia M, Jafarian M, Karimzadeh F, et al. Structural and functional effects of social isolation on the hippocampus of rats with traumatic brain injury. Behavioural brain research. 2015; 278: 55-65.

50. Karimzadeh F, Soleimani M, Mehdizadeh M, Jafarian M, Mohamadpour M, Kazemi H, et al. Diminution of the NMDA receptor NR2B subunit in cortical and subcortical areas of WAG/Rij rats. Synapse. 2013; 67(12): 839-46.

51. Moreira PI, Duarte AI, Santos MS, Rego AC, Oliveira CR. An integrative view of the role of oxidative stress, mitochondria and insulin in Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2009; 16(4): 741-61.

52. Kowalska M, Wize K, Prendecki M, Lianeri M, Kozubski W, Dorszewska J. Genetic variants and oxidative stress in Alzheimer's disease. Current Alzheimer Research. 2020; 17(3): 208-23.

53. Calvo-Rodriguez M, Hou SS, Snyder AC, Kharitonova EK, Russ AN, Das S, et al. Increased mitochondrial calcium levels associated with neuronal death in a mouse model of Alzheimer's disease. Nature Communications. 2020; 11(1): 1-17.

54. Müller M, Ahumada-Castro U, Sanhueza M, Gonzalez-Billault C, Cárdenas C. Mitochondria and calcium regulation as basis of neurodegeneration associated with aging. Frontiers in Neuroscience. 2018; 12: 470.

55. Wang W, Zhao F, Ma X, Perry G, Zhu X. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-25]

[DOI: 10.52547/shefa.9.2.151]

Molecular Neurodegeneration. 2020; 15: 1-22.

56. Agrawal I, Jha S. Mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease: Role of microglia. Frontiers in Aging Neuroscience. 2020; 12: 252.

57. Zhao Y, Zhao B. Oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. Oxidative medicine and cellular longevity. 2013; 2013.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-04-25]

[DOI: 10.52547/shefa.9.2.151]