Alzheimer's Disease: Narrative Review of Clinical Symptoms, Molecular Alterations, and Effective Physical and Biophysical Methods in its Improvement

Parastoo Akbarabadi, Pouneh Sadat Pourhosseini*

Department of Biotechnology, Faculty of Biological Sciences, AlZahra University, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **16 July 2022** ***Revised:*** **17 Dec 2022** ***Accepted*****: 25 Dec 2022**

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease is an irreversible neurodegenerative nervous disorder. Currently, both factors of amyloid-beta plaques and tau hyperphosphorylation, as well as the synergistic effects of these two factors, are leading changes in this disease. The researchers' efforts to entirely cure the disease have not been successful because of the complexities of the pathophysiology of the disease. Furthermore, the blood-brain barrier is a serious challenge in delivering novel drugs. In recent years, different strategies have been developed to improve the cognitive skills of patients. ***Conclusion:*** Nowadays, the disappearance of the boundaries between different sciences has led to the development of new strategies which often offer non-invasive methods. These methods, such as biophysical interventions, improve the treatment of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease. This narrative review aims to describe some of these strategies and discuss their pros/cons over the traditional methods of drug consumption.

Keywords:

1. Alzheimer Disease
2. Amyloid beta-Peptides
3. Biophysics

***Corresponding Author:** Pouneh Sadat Pourhosseini

Email: *p.pourhosseini@alzahra.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.52547/shefa.11.1.105]

بیماری آلزایمر: مرور روایتی بر نشانه‌های بالینی، تغییرات مولکولی، روش های فیزیکی و بیوفیزیکی مؤثر دربهبود آن

پرستو اکبرآبادی، پونه سادات پورحسینی*

گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهرا، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۲۵ تیر ۱۴۰۱ اصلاحیه: ۲۶ آذر ۱۴۰۱ پذیرش: ۴ دی ۱۴۰۱

چـــــکیده

مقدمه: بیماری آلزایمر نوعی بیماری تحلیل برندهٔ عصبی و غیر قابل بازگشت سیستم عصبی است. در حال حاضر، دو عامل کلافه‌های آمیلوئید بتا و هایپرفسفریلاسیون تائو و همچنین اثرات هم افزایی این دو عامل به‌روی هم، از علل اصلی بروز این بیماری به شمار می‌آیند. تاکنون، تلاش‌های محققان برای درمان کامل این بیماری، به دلیل پیچیدگی‌های پاتوفیزیولوژی آن، موفق نبوده است. به علاوه، وجود سد خونی- مغزی چالشی جدی برای تحویل داروهای نوین به‌حساب می‌آید. هرچند، در سال‌های اخیر تدابیر متفاوتی برای بهبود وضعیت شناختی بیماران مبتلا اندیشیده شده است. **نتیجه‌گیری:** امروزه، از بین رفتن مرزهای بین علوم مختلف، منجر به توسعه‌ی استراتژی‌های جدیدی شده است که اغلب روش‌های غیرتهاجمی برای درمان بیماری ارائه می‌دهند. این روش‌ها، از جمله روش‌های بیوفیزیکی، فرآیند درمان بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی از جمله بیماری آلزایمر را بهبود می‌بخشند. در این مقاله مروری سعی شده است به پاره‌ای از این راهکارها اشاره شود و جوانب مثبت و منفی آن‌ها نسبت به روش‌های سنتی مصرف دارو مورد بحث قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی:
۱-بیماری‌آلزایمر
۲-پپتیدهای‌بتاآمیلوئید
۳-بیوفیزیک

***نویسنده مسئول:** پونه سادات پورحسینی

پست الکترونیک: *p.pourhosseini@alzahra.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.52547/shefa.11.1.105]

مقدمه

معرفی عمومی بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر[1] نوعی بیماری غیرقابل بازگشت و تحلیل برنده‌ی عصبی[2] است که متداول ترین شکل دمانس[3] است. بیماران در طی بیماری دچار اختلال پیشرونده و مزمن حافظه و تحلیل سایر عملکردهای شناختی[4] می‌شوند که به مرور رو به وخامت می‌گذارد و باعث اختلال در فعالیت‌های روزمره و تغییرات رفتاری فرد می‌شود. معمولا افراد به مرور قدرت استدلال و قضاوت خود را از دست می‌دهند، علائم بالینی این بیماری با از دست دادن قدرت حفظ اطلاعات، بخصوص حافظه موقت در دوران سالمندی آغاز شده و به‌تدریج با از دست دادن قدرت تشخیص زمان، افسردگی، از دست دادن قدرت تکلم، گوشه‌گیری، ناراحتی‌های تنفسی و در نهایت مرگ به پایان می‌رسد (۱). این بیماری اغلب در دهۀ هفتم تا نهم عمر افراد ظاهر می‌شود. پس از سن ۶۵ سالگی احتمال وقوع این بیماری پس از گذشت هر ۵ سال دو برابر می‌شود و بطور میانگین بعد از ۳ تا ۹ سال پس از تشخیص بیماری، توسط افراد متخصص، به مرگ منجر می شود. طبق تحقیقات انجام شده این بیماری در افراد با سن‌های متفاوت و حتی زیر ۴۰ سال نیز به دلایل ژنتیکی ممکن است بروز پیدا کند، که در این مقاله به آن خواهیم پرداخت (۲). می‌توان گفت امروز نزدیک به ۱/۵ درصد افراد در کشورهای توسعه یافته مبتلا به آلزایمرو انواع بیماری‌های مرتبط به زوال عقل هستند و با استناد به گزارش‌های جهانی در سال ۲۰۵۰ تعداد مبتلایان به انوع زوال عقل و آلزایمر در جهان از مرز ۵۶ میلیون مبتلا در سال ۲۰۲۰ به ۴ برابر در سراسر جهان افزایش پیدا می‌کند (۳).

انواع بیماری آلزایمر و علل ایجاد آن

به‌طور کلی بیماری آلزایمر به دو نوع کلی خانوادگی[5] و پراکنده[6] تقسیم بندی می‌شود. بخش عمده‌ای از ابتلا به بیماری آلزایمر از نوعی پراکنده[7] (SDAT) است، که حدود ۹۵ درصد موارد بیماری را تشکیل می‌دهد. نوع دیگر بروز این بیماری نوع ارثی و فامیلی (FAD) است، که به دلیل بروز جهش در ژن پرسینیلین[8] ۱ و۲ که در موقعیت کروموزوم ۱ و ۱۴ قرار دارد، یا بخشی از ژن‌ها که مسئول ساخت پروتئین پیش ساز آمیلوئید[9] APP هستند، ایجاد می‌شود. نوع ارثی حدود ۵ درصد از موارد ابتلا به این بیماری را به خود اختصاص می‌دهد (۴).

علل بروز بیماری

تجمع پپتید های آمیلوئید بتا[10] (Aβ)در خارج از نورون‌ها و پروتئین‌های تائو[11](Tau) در داخل نورون‌ها را دلیل بروز بیماری ذکر کرده‌اند.

مکانیسم تولید آمیلوئید بتا

ملکول APP در نورون‌ها به مقدار زیاد تولید و به سرعت متابولیزه می‌شود. چند مسیر برای پروتئولیز آن وجود دارد که به تولید آمیلوئید بتا می‌انجامد.

معرفی ملکول APP

نوعی مطالعه که بر روی خصوصیات فیزیولوژیکی APP، تمرکز داشت، بیان می کند که APP شامل چندین دمین[12] ساختاری و عملکردی است، که شناخت این ملکول را نه تنها از دیدگاه زیست شناسی حائز اهمیت می‌داند، بلکه ارتباط آن را با آسیب شناختی بیماری آلزایمر نیز مورد توجه قرار می‌دهد. از آنجا که آمیلوئید بتا در بخشی از فرآیند پردازش طبیعی APP تولید می شود، پاتوفیزیولوژی آمیلوئید بتا، طی دو دهه گذشته مرکز توجه تحقیقات آلزایمر بوده است و این بخش از پروسه‌ی پردازش APP بسیار مورد توجه قرار گرفته است. APP عضوی از خانواده پروتئین غشایی نوع یک است؛ که شامل APL-۱ در C.elegans، و APPL[13] در Drosophila و همچنین APP،APLP۱[14] و APLP۲[15] در پستانداران میباشد. این پروتئینها در پستانداران، دارای چندین موتیف محافظت شده هستند، از جمله دمینهای E۱ و E۲ در توالیهای خارج سلولی و همچنین دمینهای داخل سلولی؛ خانواده پروتئینهای APP در مغز پستانداران به وفور بیان میشوند. لازم به ذکر است بیان APLP۱، مشابه APPL در Drosophila، به نورونها محدود میشود. با این حال؛ اگرچه این پروتئین‌ها در سلول‌های مغزی بسیار بیان شده است، اما در بسیاری از بافت‌های دیگر نیز می‌توان APP و APLP2 را یافت. ژن APP انسانی، واقع در بازوی بلند کروموزوم ۲۱، تقریباً ۲۴۰ کیلو باز است و حداقل حاوی ۱۸ اگزون است (۵).

نقش‌هایی که قسمت برون سلولی دمینAPP در آن‌ها دخیل است:

۱- گیرنده سطح سلولی
۲- الحاق(چسبندگی) سلولی
۳- رشد آکسون‌ها و سیناپوژنز[16]

نقش‌هایی که قسمت درون سلولی دمین APP در آن‌ها دخیل است:

۱- برهم کنش‌های فسفوریلاسیون و پروتئین-پروتئین
۲- مهاجرت سلول و بازسازی سیناپس
۳- سیگنالینگ سلول
۴- آپوپتوز
۵- حمل و نقل در طول آکسون(۵)

[1] Alzheimer's disease
[2] Neurodegenerative
[3] Dementia
[4] Cognitive
[5] Familial Alzheimer's disease
[6] Sporadic Alzheimer's disease
[7] Sporadic dementia of Alzheimer type
[8] Presenilin
[9] Amyloid precursor protein
[10] Amyloid beta
[11] Tau protein
[12] Domain
[13] APP like protein
[14] APP like protein 1
[15] APP like protein 2
[16] Synaptogenesis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.105]

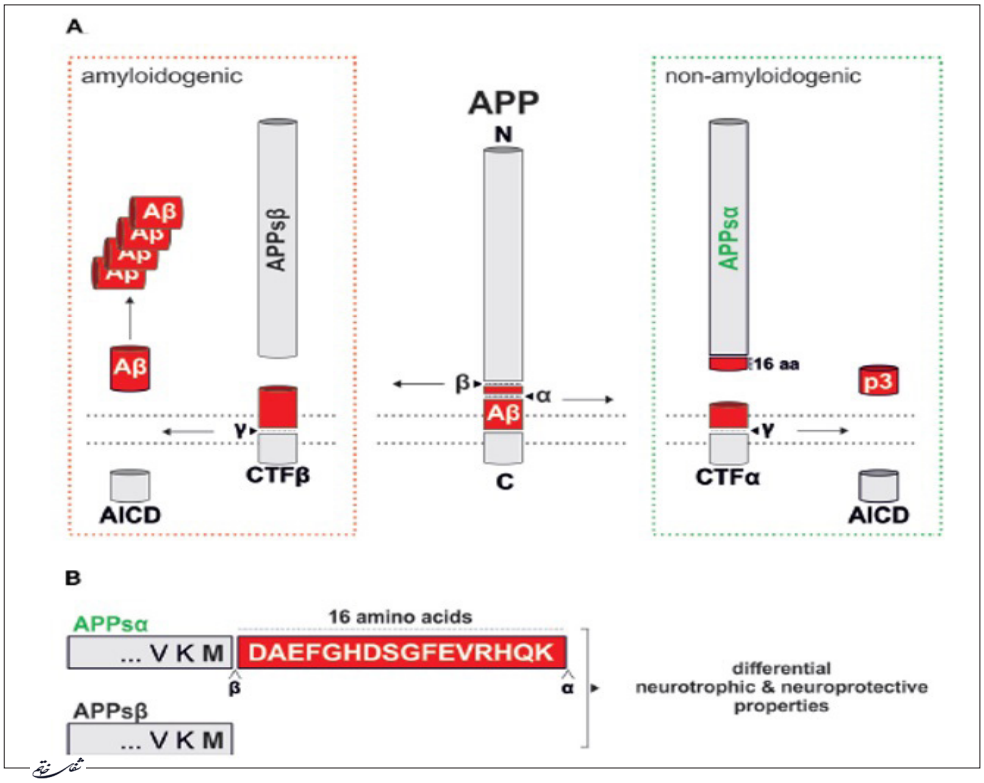
پردازش APP

ملکول APP پس از تولید در شبکه‌ی آندوپلاسمی و دستگاه گلژی به آکسون منتقل می‌گردد و در آن قسمت به وسیله‌ی انتقال سریع آکسونی به پایانه‌های سیناپسی منتقل می‌شود. مراحل پردازش ملکول APP در شبکه‌ی ترانس گلژی TGN[17] و نیز در سطح سلول و وزیکول‌های آندوزومی اتفاق می‌افتد.

ملکول تازه ساخته شده‌ی APP از شبکهٔ ترانس گلژی یا به سطح سلول منتقل می‌شود و یا بطور مستقیم به محفظه‌های آندوزومی انتقال می‌یابد، هر دو مسیر با واسطه وزیکول‌های مرتبط با کلاترین[18] میانجی‌گری می‌شود. با اینکه پردازش APP در غشا سلول انجام می‌شود، اما تعداد کمی از ملکول‌های APP در هر لحظه در سطح سلول وجود دارد.(مراجعه به تصویر ۱) برخی از آن‌ها می‌توانند به طور مستقیم به وسیلهٔ آلفا سکرتاز[19] و سپس گاما سکرتاز[20] پروتئولیز شوند؛ فرآیندی که منجر به تولید آمیلوئید بتا نمی‌شود. برخی دیگر از ملکول‌های APP در سطح سلول، به صورت وزیکول‌های پوشیده با کلاترین دوباره به داخل محفظه‌های آندوزومی کشیده می‌شوند؛ این محفظه‌ها شامل پروتئازهای بتا- سکرتاز و گاما- سکرتاز است، همانطور که در تصویر ۲ اشاره شده است که با شکستن ملکول APP منجر به تولید آمیلوئید بتا می‌شوند. آمیلوئید بتا تولید شده به فضای خارج سلولی ریخته می‌شود و به دنبال آن، بازیافت وزیکول‌ها یا تجزیه‌ی آنها درون لیزوزوم‌ها رخ می‌دهد. بعلاوه نوعی ارتباط برگشتی میان محفظه های آندوزمی و شبکهٔ ترانس گلژی به وسیلهٔ ملکول‌هایی به نام رترومر[21] صورت می‌گیرد. در این مکانیسم رترومر وظیفهٔ انتقال APP قبل از برش، از سمت آندوزم به سمت دستگاه گلژی را بر عهده دارد. عملکرد رترومرها بین محفظه‌های آندوزومی و شبکه‌های ترانس گلژی صورت می‌گیرد و به این ترتیب چرخهٔ APP کامل می‌شود (۶).

آنزیم گاما سکرتاز در سطح سلول وجود دارد و فعالیت آلفا سکرتاز را در شکستن ملکول APP کامل می‌کند. گاما سکرتاز در محفظه‌های آندوزومی هم وجود دارد و فعالیت بتا سکرتاز را در شکستن ملکول APP در این غشاها کامل می‌کند، شواهدی موجود است که بر این امر که بتا سکرتاز در شبکهٔ ترانس گلژی نیز وجود دارد، دلالت می‌کند، و این شواهد از وجود آمیلوئید بتا داخل نورونی حمایت می‌کند (۷).

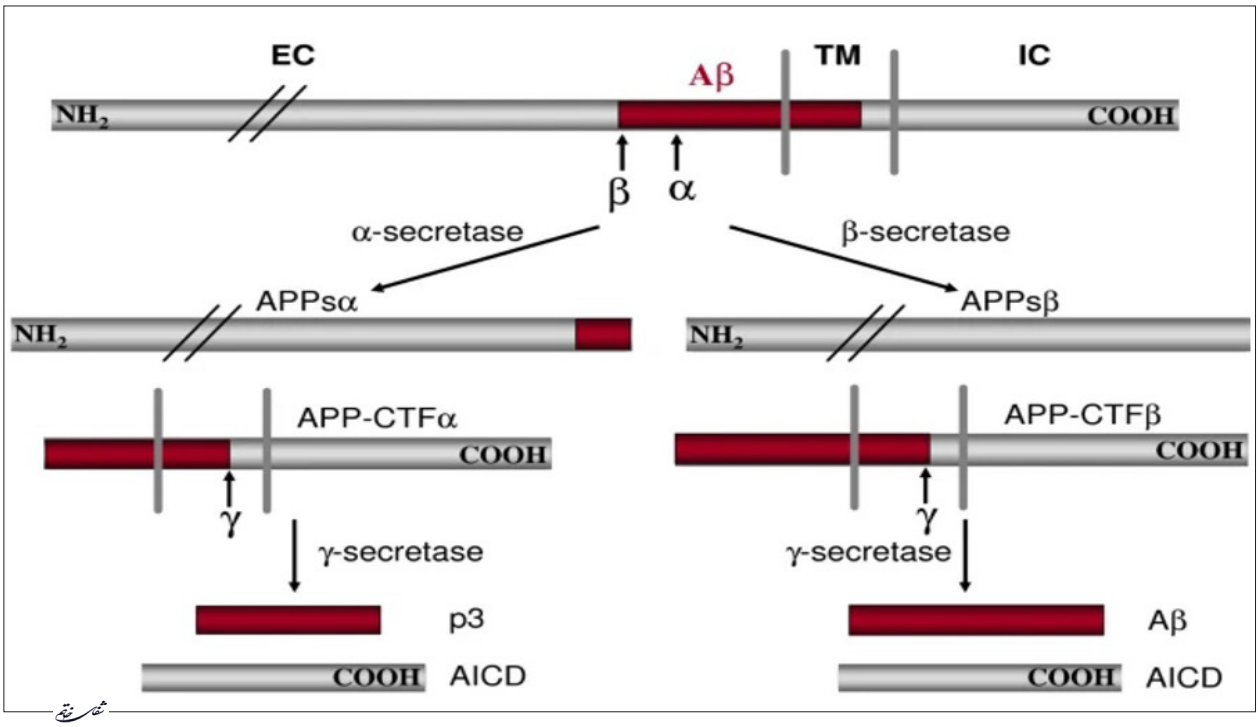
تصویر ۱- (A)، پردازش پروتئولیتیکی پروتئین پیش ساز آمیلوئید در مغز موش؛ بررسی شماتیک پردازش APP، از طریق مسیرهای آمیلوئیدوژنیک (جعبه نقطه چین قرمز) و غیر آمیلوئیدوژنیک (جعبه نقطه چین سبز). پردازشی که توسط آلفا سکرتاز در طول منطقه آمیلوئید بتا اتفاق می‌افتد، از تولید آمیلوئید بتا جلوگیری می‌کند و منجر به ترشح APPα ترشح شده، (APPsα) و p3 بی ضرر می‌شود. در مقابل، پردازش در امتداد مسیر آمیلوئیدوژنیک برش APP توسط به ترتیب بتا وگاماسکرتاز منجر به تولید آمیلوئید بتا وآزاد سازی APPsβ می‌شود. یک قطعه داخل سلولی (AICD) مداخله گر در تنظیم رونویسی در هر دو مسیر آزاد می‌شود. موقعیت مکان های برش توسط نوک پیکان نشان داده شده‌است. (B)، مقایسه پایانه‌های C در APPsα و APPsβ که فقط در ۱۶ اسید آمینه پایانی با یکدیگر تفاوت دارند. ۱۶ آمینو اسید متفاوت در جعبه قرمز نشان داده شده است (۸).



[17] Trans Golgi Network
[18] Clathrin
[19] Alfa Secretase
[20] Gamma Secretase
[21] Retromer

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.105]

تصویر ۲- نمودار شماتیک پردازش متوالی APP (در مقیاس رسم نشده است). EC: بخش خارج سلولی TM: بخش غشایی؛ IC: بخش داخل سلولی. دمین (آمیلوئید بتا با نشان Aβ) با رنگ قرمز مشخص شده است. برای سادگی ، فقط یک محل تجزیه برای هر آنزیم نشان داده شده است. این تصویر به سادگی نشان دهندهٔ این واقعیت است که در صورت تاثیر بتا سکرتاز بر ملکول APP و سپس پیش ماده قرار گرفتن برای آنزیم گاما سکرتاز، باعث ایجاد آمیلوئید بتا می‌شود که البته جزئی جدایی ناپذیر از فرآیند پردازش APP است (۵).



آمیلوئید بتا در APP دارای توالی است، که به صورت آلفا هلیکس در غشا موجود می‌باشد، با توجه به تصویر۳ آمیلوئید بتا پس از پردازش APP و آزاد شدن، به صورت پپتیدی ۳۶ تا ۴۳ آمینواسیدی می‌باشد که به صورت صفحات بتا تا خوردگی پیدا می‌کند. فراوان‌ترین تصویر آمیلوئید بتا حدود ۴۰ و ۴۲ آمینواسید می باشد که به طور خلاصه Aβ42 , Aβ40 نامیده می‌شوند. ماهیت آبگریزی آمیلوئیدهای بتا مخصوصا نوع ۴۲ و ۴۳ آمینواسیدی آن امکان خودتجمعی به آن‌ها می‌دهد؛ طوری که، می‌توانند هزاران نمونه دایمر و الیگومرهای دیگر را تشکیل دهند.به این طریق، تجمعی از رشته‌ها به وجود می‌آید که رسوب کرده و پلاک‌های آمیلوئیدی نامیده می‌شوند. این فیبریل‌های به وجود آمده به وسیلهٔ پیوندهای هیدروژنی به یکدیگر متصل می‌شوند. ایجاد این فیبریل‌ها، همراه با تاثیر عواملی نظیر افزایش تولید آمیلوئید بتا و کاهش حذف آن از مغز، آسیب‌های ناشی از آلزایمر را به وجود می‌آورد (۴).

اگرچه آمیلوئید بتا به طور عمده در فضای خارج سلولی وجود دارد، ولی می‌تواند در داخل نورون هم یافت شود. آمیلوئید بتا همراه با تائو پروتئین، که بسیار فسفریله شده است، عملکرد نورون را تخریب کرده و منجر به تحلیل نورون می‌شود. نوعی فرضیهٔ آبشاری آلزایمر بیان می‌کند که تشکیل آمیلوئید بتا شروع کننده‌ی اولیهٔ بیماری آلزایمر است و در طی سال‌ها رسوب آمیلوئید به عنوان عامل بیماری تلقی می‌شود. مطالعات در حوزهٔ رشته های آمیلوئید بتا نشان داده است که این رشته‌ها بسیار برای نورون‌ها سمی بوده و باعث مرگ نورون‌ها در عرض ۲۴ ساعت مواجهه با آن‌ها می‌شود. مکانیسم مرگ نورون‌ها از طریق آپوپتوز بوده است و ناشی از اثرات اکسیداتیو آمیلوئید بتا می‌باشد.

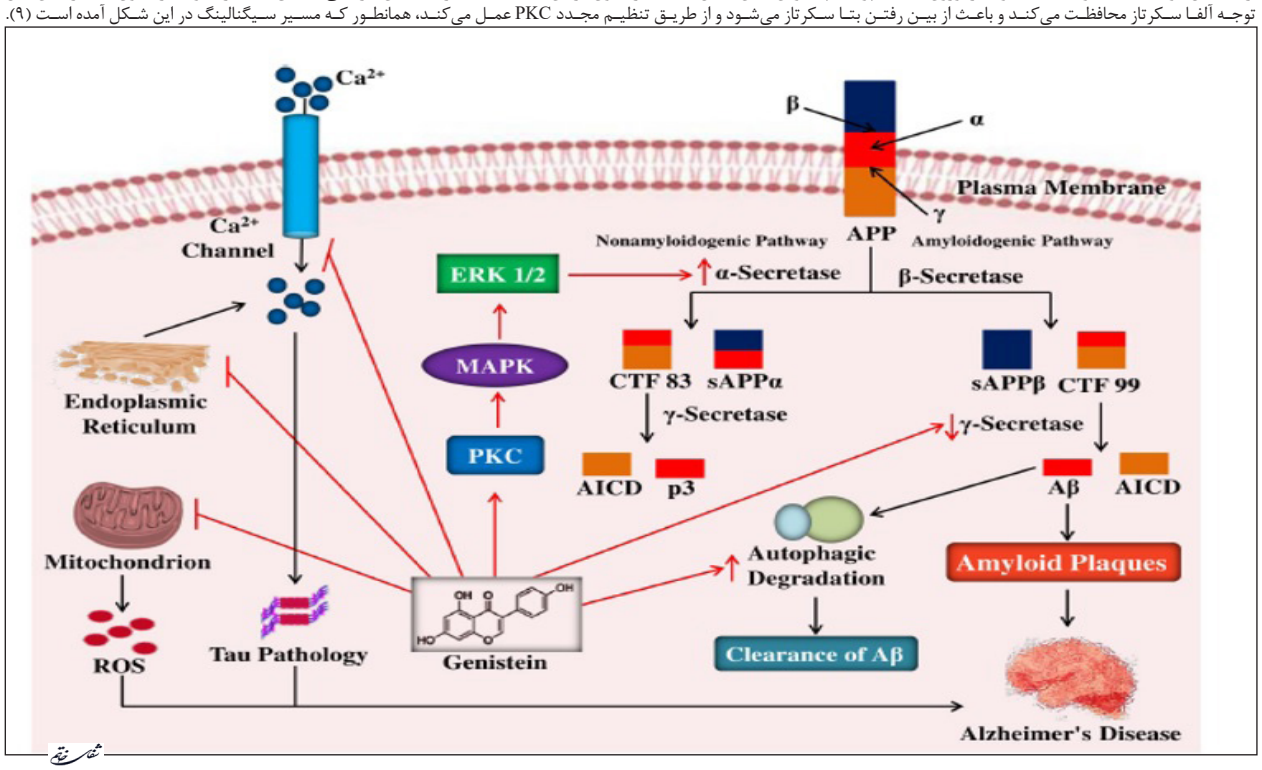
آمیلوئیدهای بتا از طریق مکانیسم‌های مختلف باعث سمیت می‌شوند؛ این مکانیسم‌ها شامل جذب آن‌ها از طریق میکروگلیاها و ایجاد التهاب در آن‌ها، تولید گونه‌های اکسیژن فعال ROS[۲۲] در نورون‌ها، آسیب سیناپسی و ... می‌باشد (۱۰).

بطور کلی تشکیل پلاک‌های آمیلوئید و هایپرفسفریله شدن پروتئین تائو اساس بیماری آلزایمر در نظر گرفته می‌شود. بر این اساس، هدف قرار دادن یکی

[22] Reactive Oxygen Species

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.105]

تصویر ۳- پردازش پی‌درپی APP توسط گاما و بتا سکرتاز می تواند باعث ایجاد ساختار های نوروتوکسیک آمیلوئید بتا شود که امکان دارد در آینده به عنوان پلاک آمیلوئید تجمع یابد. در مقابل، APP- آلفا محلول، بعلت واسطه‌گری آلفا سکرتاز در برش APP، تشکیل می‌شود. آلفا سکرتاز با ایفای نقش خود از میزان پلاک‌های آمیلوئید در مغز می‌کاهد که به وسیلهٔ فعالیت آنزیم PKC (وابسته به فسفو لیپید سرین و ترئونین کیناز) صورت می‌پذیرد، و به این طریق واسطه فعال سازی PKC می‌تواند باعث انسداد پلاک‌های آمیلوئید و همچنین مانع از تشکیل بلوک‌های آمیلوئید بتا شود. در نورون‌های هیپوکامپ موش، این عمل مثبت در طول درمان مشاهده شد. ژنیستئین (ترکیبی مشتق شده از سویا)، ازسلول‌ها با افزایش قابل توجه آلفا سکرتاز محافظت می‌کند و باعث از بین رفتن بتا سکرتاز می‌شود و از طریق تنظیم مجدد PKC عمل می‌کند، همانطور که مسیر سیگنالینگ در این شکل آمده است (۹).



از این دو ملکول باید منجر به کاهش علائم بیماری آلزایمر شود. در ادامه به عامل اصلی دیگری که نقش عمده‌ای در بروز بیماری دارد خواهیم پرداخت (۱).

تائو پروتئین :تائو، پروتئینی مرتبط با میکروتوبول (MAP)[۲۳] است و به طور عمده در نورون‌های سیستم عصبی مرکزی به‌ویژه در آکسون و به مقادیر کمتری در جسم سلولی و دندریت یافت می‌شود؛ همچنین، به میزان کمتری در آستروسیت‌ها[۲۴] و الیگودندروسیت‌ها[۲۵] بیان می‌شود. این پروتئین ۳۵۲ تا ۴۴۱ آمینواسید طول دارد و حاصل بیان ژنی به نام MAPT[۲۶] است. این پروتئین شامل ناحیهٔ انتهای آمینی، دو ناحیهٔ غنی از پرولین و ناحیهٔ کربوکسیل شامل توالی‌های تکراری اتصال به میکروتوبول می‌باشد. تاکنون جهش‌هایی در ژن تائو شناسایی شده است که منجر به ایجاد نوع خاصی از دمانس پیشانی- گیجگاهی خانوادگی[۲۷] با علائم پارکینسون می‌شود. این بیماری نیز نوعی بیماری تحلیل برنده‌ی عصبی است و طی تحقیقاتی مشخص شده است که جهش ایجاد کنندهٔ این بیماری مرتبط با کروموزوم شمارهٔ ۱۷ می‌باشد. بطور کلی پروتئین تائو در تنظیم پایداری میکروتوبول‌ها و همچنین انتقال آکسونی ملکول‌ها بین جسم سلولی و سیناپس‌های دور نقش دارد. هرچند، در کنار نقش‌های ساختاری مرتبط با میکروتوبول، پروتئین تائو موقعیت های سلولی و عملکردی دیگری نیز دارد. نقش بیماری زایی پروتئین تائو در بیماری آلزایمر ناشی از موقعیت نامناسب آن در جسم سلولی یا دندریت و یا فسفرلاسیون زیاد آن می‌باشد که منجر به میان کنش‌های نامناسب با ملکول‌ها می‌شود (۱۱-۱۳).

فسفریلاسیون پروتئین تائو یکی از عمده‌ترین تغییرات پس از ترجمه است که با تنظیم دقیق عملکرد فیزیولوژیک پروتئین تائو مرتبط است. الگوی فسفریلاسیون فیزیولوژیک تائو وضعیت داخل سلولی آن را تعیین می‌کند (۱۴). در دستهٔ بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی از جمله آلزایمر، فسفریلاسیون‌های غیر طبیعی تائو عملکرد طبیعی نورون‌ها را مختل می‌کند و منجر به تشکیل تجمعاتی به صورت رشته‌های نامحلول به نام مارپیچ جفت[۲۸] PHF می‌شود. رشته‌ها در نهایت به تشکیل توده‌های در هم پیچیده داخل نورونی در می‌آیند (۱۳، ۸، ۱).

شکافتن و فسفریلاسیون تائو برای تشکیل NFT[۲۹] ضروری است. فسفریلاسیون پروتئین تائو به وسیلهٔ

[23] Microtubule-associated proteins
[24] Astrocyte
[25] Oligodendrocyte
[26] Microtubule-associated proteins Tau
[27] Frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome17
[28] Paired helical filaments
[29] Neurofibrillary tangles

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.105]

چند کیناز، ازجمله CDK5[30] و GSK3_β[31] تنظیم می‌شود. قابل توجه است که این کینازها به وسیلهٔ آمیلوئید بتا خارج سلولی فعال می‌شوند (۱۰، ۱).

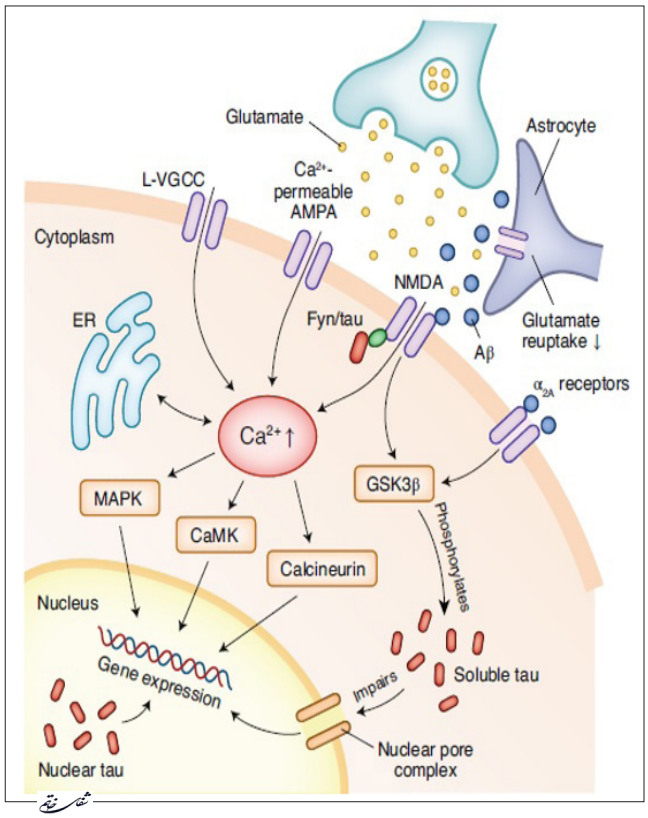
همچنان مکانیسم دقیقی برای هایپر فسفریلاسیون تائو مشخص نشده است؛ اما، پژوهشگران برهم خوردن تعادل بین کینازها و فسفاتازهایی که فسفوریلاسیون پروتئین تائو را تنظیم می‌کنند، عامل این موضوع می‌دانند. همچنین به‌نظر می‌رسد تخریب لیزوزوم‌ها در بیماری آلزایمر نتیجه عدم تنظیم فعالیت کینازها و فسفاتازهای تائو است. بسیاری از این آنزیم‌ها در آبشارهای پیام‌رسانی سلولی نقش دارند و غشاهای آندوزومی به‌عنوان سطوح پیام‌رسانی، عملکرد تنظیمی مهمی دارند. بنابراین نقص در سیستم آندوزومی-اتوفاژی می‌تواند حداقل مسئول بخشی از فعالیت نابجای آنزیم‌های کنترل کننده فسفریلاسیون تائو باشد (۷).

نکتهٔ قابل توجه دیگر این است که مسیرهای برش تائو از CDK3β، کاسپاز[32] ۳، کاسپاز ۹ (کاسپازها نوعی پروتئین‌های دخیل در مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی یا آپوپتوز هستند) و کالپین[33] به وسیلهٔ گونه‌های آمیلوئید بتای محلول فعال می‌شود. در نتیجه می‌توان نتیجه‌گیری کرد که بین آمیلوئید بتا و پروتئین تائو در بیماری زایی آلزایمر ارتباط متقابلی وجود دارد (۱).

هم افزایی آمیلوئید بتا و تائو پروتئین در تشدید بیماری آلزایمر

پیشرفت در راه درمان بیماری آلزایمر نیازمند درک ارتباط بین تائو پروتئین و آمیلوئید بتا است. امروزه ثابت شده است که این دو نه تنها از نظر هم افزایی بلکه از نظر راه کارهای درمانی مرتبط هستند. با این حال تجربه‌های جالب توجه در داده‌های بالینی دیده شده است (طبق تصویر ۴) که از نوعی تعامل در بیماری‌زایی بین آمیلوئید بتا و تائوپروتئین، حمایت می‌کند. نه تنها این ارتباط در سراسر بیماری دیده می‌شود، بلکه اساسا پیشرفت بیماری را نیز هدایت می‌کند. بنابراین حدس زدن و تصور کردن هم افزایی بین تائو پروتئین و آمیلوئید بتا، در درک راهکارهای درمانی بیماری آلزایمر، بسیار ضروری است. با این وجود، روشن است که دانش ما از هم افزایی Aβ-tau در ابتدای راه است اما خواهان پژوهش‌های دقیق محققان در این مورد است تا ارتباط هم افزایی بین آمیلوئید بتا و تائو به طور قطع رد یا مورد قبول واقع شود (۱۵).

تصویر ۴- این تصویر نشانگر نوعی ارتباط درون و برون سلولی آمیلوئید بتا و تائو با همکاری عوامل دیگر از جمله کیناز های CDK5وGSK3_β است. طبق این تصویر می‌توان تا حدی به اثر هم افزایی تائو پروتئین و آمیلوئید بتا نیز پی برد (۱۵).



[30] Glycogen synthase kinase 3 beta
[31] Cyclin dependent kinase 5
[32] Caspase
[33] Calpain

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.105]

محققان همچنین نشان داده‌اند کاهش در سطح آمیلوئید بتا به وسیلهٔ برخی ایمونوتراپی‌ها، از بیماریزایی تائو ممانعت به عمل می‌آورد. می‌توان اینگونه نتیجه‌گیری کرد که تشکیل آمیلوئید بتا مقدمه‌ای بر اثرات بیماری زایی تائو می‌باشد و جلوگیری از تشکیل آمیلوئید بتا می‌تواند به کاهش تشکیل تائو فسفوریله بیانجامد (۱۰، ۱).

علل ژنتیکی بروز بیماری

تحقیقاتی مبنی بر تاثیر ژن یا ژن‌هایی در بروز بیماری یا وخیم‌تر شدن بیماری آلزایمر در صورت بروز، انجام شده که به تعدادی از آن‌ها خواهیم پرداخت:

آپولیپوپروتئین E[34] (APOE) در انسان یک گلیکوپروتئین ۲۲ کیلو دالتونی و متشکل از ۲۹۹ اسید آمینه است، که در انتقال کلسترول و متابولیسم لیپوپروتئین‌ها دخالت دارد. این پروتئین به صورت طبیعی در آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها و میکروگلیاهای مغز مشاهده می‌شوند.

چند ریختی[35] در ژن آپولیپوپروتئین E (APOE) نوعی عامل اصلی تعیین کننده افزایش ریسک ابتلا به آلزایمر دیررس حقیقی از نظر ژنتیکی است. با وجود آلل APOE * ε4 افزایش ریسک ابتلا دیده می‌شود، در حالی که با وجودآلل APOE * ε2 نسبت به آلل APOE * ε3 ریسک ابتلا کاهش می‌یابد. حمل یک آلل APOE * ε4 خطر بروز آلزایمر دیررس حقیقی را ۳-۴ برابر افزایش می دهد، و حمل دو آلل، خطر ابتلا به آلزایمر دیرس حقیقی را ۹-۱۵ برابر افزایش می‌دهد.

شواهد قوی از نتایج تحقیقات بالینی و بنیادی نشان دهندهٔ این است که مسیر اصلی که توسط APO E4 استفاده می‌شود. از حامل های APOE4 در مغز استفاده کرده و باعث تحریک زودتر و بیشتر آمیلوئید بتا شده و در نتیجه ریسک ابتلا به بیماری آلزایمر را افزایش می‌دهد. تعدادی مسیرهای مستقل از آمیلوئید بتا و وابسته به آمیلوئید بتا شناخته شده است، که به طور متفاوت توسط ایزوفرم‌های APOE تعدیل می‌شوند. تعداد این مسیرهای شناخته شده در حال افزایش است (۱۶). به‌عنوان مثال شواهدی در حال جمع آوری است که APOE بر پاتولوژی پروتئین تائو و تخریب عصب با واسطه آن تأثیر می‌گذارد (۱۷). ژن PSEN 1 یا پرسنیلین 1: این ژن در موقعیت 14q24.3 واقع شده است و کد کنندهٔ جزء کاتالیتیک گاما سکرتاز می‌باشد. این آنزیم همان‌طور که اشاره شد، در شکستن پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید نقش دارد. طی این شکست، پپتیدهای بتا آمیلوئید ۴۰ و پپتیدهای نوروتوکسیک بتا آمیلوئید ۴۲ تشکیل می‌شود. تمایل به تشکیل ساختارهای رشته‌ای شکل در آمیلوئید بتا ۴۲ بیشتر است که منجر به تشکیل و تجمع پلاک‌های آمیلوئیدی و ابتلا به آلزایمر می‌شود. در سلول، در حالت معمول، حاصل عملکرد این ژن تولید مقادیر زیادتری آمیلوئید بتا ۴۰ و مقادیر کمتری آمیلوئید بتا ۴۲ است. جهش در ژن پرسنیلین 1 می‌تواند باعث افزایش تولید آمیلوئید بتا ۴۲ شود. خطرناک‌ترین این جهش‌ها، جایگزینی آمینواسیدهایی مانند گلایسین، ایزولوسین و فنیل آلانین به جای والین می‌باشد.

ژن PSEN 2 یا پرسنیلین 2: این ژن در موقعیت 1q42.1 قرار دارد و همولوگ پرسنیلین 1 است. نوعی پروتئین مرتبط با گیرنده های لیپوپروتئینی با چگالی پایین (LRP[36]) وجود دارد که مهم‌ترین گیرندهٔ کلسترول در نورون‌هاست و ژن آن بر روی کروموزوم شمارهٔ ۱۲ است. این پروتئین نقش گیرنده برای APOE دارد و در اتصال لیپوپروتئین به پروتئین LRP در نورون‌ها شرکت دارد. البته پروتئین LRP در متابولیسم نورونی APP نیز نقش ایفا می‌کند. تعدادی از یافته‌ها حاکی از آن است که تکرار چهار نوکلئوتیدی (TTTC)n در انتهای ۵ پریم ژن LRPممکن است با افزایش خطر توسعهٔ بیماری آلزایمر در ارتباط باشد. هرچند، مطالعات دیگر نیز در دست است که این ارتباط را نقض می‌کند (۱۷، ۱۶، ۲).

مکانیسم‌های درمانی بیماری آلزایمر

با وجود پژوهش‌های گسترده، همچنان درمان قطعی برای بیماری آلزایمر وجود ندارد. در حال حاضر راهبرد های دارویی برای کاهش عوارض بیماری صورت می‌گیرد که شامل درمان‌های علامتی و اختلالات شناختی است. با استفاده از داروهای شیمیایی می‌توان سیر پیشرفت بیماری را کندتر نمود (۱۷).

روش‌های درمانی فیزیکی و بیوفیزیکی

امروزه با توجه به عوارض بی‌شمار و گاه ناشناخته‌ی داروهای شیمیایی و همچنین تاثیرات نسبی آنها و عدم وجود درمان قطعی برای این بیماری رویکردهای فیزیکی و بیوفیزیکی بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. امید است این روش‌ها پس ازتحقیقات و پژوهش های بسیار بتواند در آینده‌ای نزدیک جایگاه واقعی خود را در درمان آلزایمر پیدا کند. در ادامه به برخی از این روش‌ها که اثرات مطلوبی روی مدل های آزمایشگاهی گذاشته‌اند، پرداخته می‌شود.

الف) (پرتو درمانی) گاما درمانی

محققان دانشگاهMIT در طی پژوهش گسترده، گزارش کردند که تحریک چندگانه حسی بوسیلهٔ امواج گاما باعث بهبود آسیب شناسی مرتبط با آلزایمر شده و شناخت را بهبود می‌بخشد. این محققان قبلا گزارش

[34] Apolipiprotein E
[35] Polymorphism
[36] Low Density Lipo-protein Receptor-Related Protein

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.105]

کرده بودند که القای نوسانات گاما به گونهٔ سوسو زدن (نور غیرتهاجمی) که با استفاده از محرک حسی گاما یا GENUS[37] انجام می‌شود، میزان آسیب وارده در قشر بینایی مدل‌های موش بیماری آلزایمر را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در آزمایش دیگر، آن‌ها نوعی تحریک شنوایی را طراحی کردند که فعالیت عصبی فرکانس گاما را در بخش هایی از قشر شنوایی (AC)[38] و قسمت (CA1)[39] هیپوکامپ هدایت می‌کرد. تست هفت روزه GENUS در این مورد باعث بهبود حافظه فضایی و قدرت تشخیص و همچنین کاهش تولید آمیلوئید در AC و هیپوکامپ موش‌ها شد. تغییرات در پاسخ‌های بدست آمده در میکروگلیا، آستروسیت و عروق مغزی مشهود بود. نوع سمعی این آزمون، میزان پروتئین تائو فسفریله را در مدل‌های حیوانی تائوپاتی کاهش داد. علاوه بر این، محرک حسی سمعی و بینایی گاما به صورت ترکیبی، نه به تنهایی، پاسخ‌های خوشه‌ای میکروگلیا را ایجاد کرد و آمیلوئید را در قشر داخلی جلوی پیشانی کاهش داد. تجزیه و تحلیل داده‌های کل مغز پس از آزمون، کاهش گسترده پلاک‌های آمیلوئید را در سراسر نئوکورتکس پس از GENUS چند حسی نشان داد. بنابراین در نتیجه، توانستند از طریق چندین تحریک حسی که اثرات گسترده در مناطق مختلف مغز ایجاد می‌کرد، عملکرد شناختی را بهبود ببخشند (۱۸).

ب) موسیقی درمانی

در طی یک پژوهش، بیماران مبتلا به آلزایمر بعد از گوش دادن به موسیقی مورد علاقهٔ خود (یا حتی گوش دادن به موسیقی که به آن علاقه‌ای ندارند)، عملکرد خود شناسی بیشتری را نسبت به قبل از آن نشان دادند. به علاوه، آن‌ها در حین قرار گیری در معرض موسیقی مورد علاقهٔ خود قادر بودند حوادث بیشتری از گذشتهٔ خود را بیاد آورند.

می‌توان نتیجه گرفت علت این موضوع، درگیر شدن قسمت‌هایی از مغز است که ارتباط موثری با حافظه دارد، یا این که موسیقی‌ها به نوعی یادآور حوادث گذشته برای آنها بودند و منجر به تحریک قسمت‌های مختلف مغز شدند.

مطالعات نشان داده است که موسیقی Four Seasons (چهار فصل اثر ویوالدی) ممکن است عملکرد حافظه بیماران آلزایمر را افزایش دهد. در یک طرح، ۱۲ بیمار مبتلا به نوع خفیف آلزایمر مورد مطالعه قرار گرفتند. به یادآوری زندگینامه توسط آن‌ها در سه حالت ارزیابی شد: در آزمون اول، بیماران فقط در سکوت بودند و هیچگونه موسیقی برای آن‌ها پخش نشد. در آزمون دوم ابتدا موسیقی چهار فصل را شنیدند و پس از آن، در آزمون سوم در معرض موسیقی مورد علاقهٔ خود قرار گرفتند. نتایج حاکی از این بود که به یادآوری زندگینامه توسط بیمار، در مورد موسیقی منتخب بیش‌تر از موسیقی چهار فصل بود و هر دو بالاتر از سکوت بودند. البته بهبود در به یادآوری زندگینامه با افزایش کلمات احساسی مثبت مشخص می‌شود. یافته ها حاکی از آن است که موسیقی با ایجاد خاطرات احساسی مثبت، به یادآوری زندگی نامه فرد را بطور کلی افزایش می‌دهد (۱۹).

در مقالات اخیر، پیشنهاد شده است که یادآوری زندگینامه تحت تاثیر موسیقی به چندین عامل مرتبط است: بهبود تحریک، کاهش اضطراب و تقویت عاطفی، با این حال، این مقالات فرآیندهای حافظه‌ای را که ممکن است تقویت یادآوری زندگینامه را شرح دهند، بررسی نکرده‌اند (۲۱-۱۹).

ج)میدان‌های مغناطیسی با فرکانس بسیار پایین

طبق مطالعاتی، قرارگیری در معرض میدان‌های الکترومغناطیس (EMF)[40] طی ۶۰ روز با فرکانس ۵۰ هرتز و شدت ۰/۴ میلی تسلا منجر به بهبود اختلال در یادگیری و آسیب‌های پاتولوژیک در بیماران مبتلا به آلزایمر می‌شود (۲۲).

پژوهش دیگری نشان داده است که قرارگیری روزانه و طولانی مدت در معرض میدان الکترومغناطیسی (EMF) در محدوده فرکانس اولترا، نه تنها موش‌های تراژن دارای بیماری آلزایمر را از اختلالات شناختی محافظت کرده، بلکه روند بیماری را معکوس می‌کند. علاوه براین بنظر می‌رسد این تاثیرات شناختی مفید، ناشی از اقدامات مستقیم در روند بیماری آلزایمر است.

بر اساس مجموعه‌ای از داده‌های پیش بالینی، یک پژوهش بالینی آزمایشی را برای تعیین ایمنی و اثربخشی EMF بر روی بیماران دارای آلزایمر با شدت خفیف و متوسط، آغاز کرد که تأکید زیادی بر درمان الکترومغناطیسی Transcranial یا به اختصار (TEMT)[41] داشت.

مطالعات متنوع و زیادی که روی سلول‌ها و کشت حیوانی توسط سایر پژوهشگران صورت گرفته است بر اثر بخشی پیش بینی شده توسط TEMT تأکید می‌کند. از آنجا که مداخلات دارویی علیه بیماری آلزایمر تاکنون در کند کردن پروسه و یا درمان بیماری ناموفق بوده است، بر اساس تنوع مطالعات پیش بالینی با همکاری چندین آزمایشگاه، محققان شاهد تعدیل عصبی در پروسه قرار گرفتن در معرض

[37] Gamma entrainment using sensory stimulus
[38] Auditory Cortex
[39] CA1 is the first region in the hippocampal circuit
[40] Electromagnetic field
[41] Transcranial electromagnetic treatment

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.105]

TEMT بودند و این اثر منحصر بفرد که پتانسیل درمان بیماری را داشته و یا می‌تواند پروسه بیماری را کُند و یا محدود گرداند را ذکر کرده اند. بطور کلی در بررسی شواهدی از حیوانات، کشت سلولی و مطالعات بالینی انسانی، محققان نتیجه گرفتند که TEMT می‌تواند یک درمان ایمن و اثربخش برای بیماری آلزایمر و دیگر بیماری‌های تحلیل برنده عصبی باشد (۲۳).

مطالعه‌ای دیگر نشان داد که پرتودهی با فرکانس ۳۰ هرتز و شدت ۰/۷ میکرو تسلا به مدت ۴ساعت در روز طی یک ماه، در میمون‌ها منجر به اختلال در یادگیری و حافظهٔ بینایی شد. به طور کلی مطالعات در زمینه تاثیرات میدان‌های مغناطیسی بر روی فرآیندهای شناختی مانند یادگیری و حافظه بسیار محدود است و نتایج حاصل از این مطالعات بسیار متناقض است؛ به همین دلیل، در حال حاضر جمع‌بندی کلی در این باره وجود ندارد (۲۴). که این مورد می‌تواند به دلیل متفاوت بودن نوع میدان مغناطیسی، فرکانس به کار رفته و همچنین شدت مورد استفاده باشد.

د) درمان‌های برپایه نانوتکنولوژی

با پیشرفت فناوری نانو در سده اخیر و مورد توجه قرار گرفتن جنبه‌های مختلف این دانش و نقش آن در درمان بیماری‌های گوناگون، توجه دانشمندان به استفاده از این علم به منظور درمان بیماری آلزایمر نیز جلب شد و استراتژی‌هایی بر پایه‌ی نانو به منظور درمان و تشخیص، طراحی و مورد استفاده قرار گرفت. سد خونی– مغزی[42] فرد سالم برای ثابت نگه‌داشتن ترکیب شیمیایی محیط عصبی است که از ورود بسیاری از داروها و ترکیبات شیمیایی خاص به مغز جلوگیری کرده و از این طریق از سیستم عصبی مرکزی حمایت به عمل می‌آورد. در مورد بیماری آلزایمر این سد چالشی برای محققان این علم است زیرا بسیاری از داروهای موثر و ترکیبات مورد نظر از این سد عبور نکرده و نمی‌توانند نقشی در بهبود افراد مبتلا داشته باشند. با الهام از فناوری نانو و استفاده از نانوساختارها این امکان به پژوهشگران داده می‌شود تا بتوانند با هدف قرار دادن آمیلوئید بتا از سمیت این ترکیبات در مغز کاسته و روند بیماری را کندتر کنند و عملکردهای شناختی فرد را بهبود ببخشند.

از مزایای درمان‌های برپایه نانو به منظور هدف قرار دادن نانوذرات می‌توان به ثبات مناسب، اندازه کوچک، قابلیت تنظیم و اصلاح بار سطحی در عین توانایی عبور از سد خونی مغزی اشاره کرد و درمان‌های مناسبی را برای بیماری آلزایمر به وسیله تحویل دارو توسط این نانوذرات نوید داد.

استراژی‌های درمانی بیماری آلزایمر بر پایه نانوذرات

۱- هدف گیری آمیلوئید بتا

بر اساس فرضیه آبشار آمیلوئید بتا، چندین استراتژی نانو درمانی به منظور هدف گیری آمیلوئید بتا مطرح شده است؛

از جمله، تعدیل تولید Aβ ، مهار تجمع Aβ ، افزایش پاکسازی Aβ و نانو ذرات DDS[43] با میل بالای اتصال به Aβ. اگر چه مکانیسم دقیق پاتولوژی بیماری آلزایمر به صورت کامل شناخته شده نیست، اما تجمع آمیلوئید های بتا به شکل الیگومرهای سمی برای نورون‌ها ارتباط بالایی را با پیشرفت بیماری آلزایمر نشان داده است (۲۵).

پپتیدها و تقلید کننده‌های پپتیدی مهارکننده‌های Aβ دو نوع اصلی هستند: پپتیدها و تقلید کننده‌های پپتیدی مهارکننده‌های βA دو نوع اصلی هستند: پپتیدهای کوتاه شامل توالی هسته FFVLK، βA با توالی اسید آمینه ۶۱ تا ۰۲ می‌توانند به عنوان عوامل ضد آمیلوئید عمل کنند با این حال تخریب سریع پپتیدها در پلاسما و نفوذ پذیری پایین در سد خونی- مغزی از چالش‌های اصلی کاربرد آن‌هاست (۵۲). با این حال تخریب سریع پپتیدها در پلاسما و نفوذ پذیری پایین در سد خونی- مغزی از چالش‌های اصلی کاربرد آن‌هاست (۲۵).

POM[44] یک دسته از نانو خوشه های[45] زودگذر- متالوکسیژن- آنیون هستند که می‌توانند تجمع را مهار کنند. با این حال، چنین مهاری یک فعل و انفعال الکترواستاتیک غیر اختصاصی است، که همچنین ممکن است تجمعات بزرگتر Aβ را مهار کند. اما Aβ را مونتاژ کرده و سمیت حاصله از مشتق الیگومر محلول را تشدید می‌کند (۲۶).

برای حل این مشکل، لی و همکاران استراتژی جدید با تهیه Polyoxometalate-peptide (POM@P) ذرات ترکیبی از POM و Aβ15-20پپتید از طریق یک فرآیند خودآرایی ساده به دست آوردند. نانوذرات دو کاره POM@P که از روش دو در یک بدست آمده افزایش مهار هدفمند تجعات Aβ را در شرایط آزمایشگاهی نشان داد. علاوه بر این، پس از ترکیب نانوذرات با استفاده از رنگدانه فیبریلی قرمز کنگو[46] رنگ آمیزی شده است. نانو ذرات همچنین می‌توانند به‌عنوان یک پروب فلورسنت موثر برای نظارت بر مهار فرآیند POM@P در real time با تشخیص تغییر فلورسانس قرمز کنگو عمل کنند. این مطالعه به ما نشان داد نانوذرات چند منظوره توانایی بالقوه‌ای برای مداخله در بیماری آلزایمر داراست.

[42] Brain Blood Barrier
[43] Drug delivery systems
[44] Polyoxometalates
[45] Nanoclusters
[46] Congo red (CR)
[47] Apolipoprotein E3-reconstituted high-density lipoprotein

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.105]

اخیرا پژوهشگران، نانوساختاری را برای تسهیل پاکسازی Aβ با الهام از ساختار بیولوژیکی طراحی کرده اند و همانطور که در تصویر ۳ اشاره شده است این نانوذرات مبتنی بر لیپوپروتئین، آپولیپوپروتئین است. آپولیپوپروتئین E3 بازسازی شده لیپوپروتئین با چگالی بالا[۴۷] یا E3 (ApoE3- rHDL) نام دارد.

(ApoE3- rHDL) به وسیلهٔ خودتجمعی ApoE3 و وزیکول‌های فسفولیپیدی حاصل شده است. این نانوذره توانایی نفوذ از خلال سد خونی- مغزی و تمایل بالا به هر دو مونومر و الیگومر Aβ از خود نشان داده و پاکسازی Aβ را با افزایش جذب و تجزیه Aβتوسط سلول‌های میکروگلیال، آستروگلیال وکبدی تسریع می‌کند. جذب و تجزیه Aβ توسط سلول‌های میکروگلیال و آستروگلیال به‌عنوان یک مکانیسم کلیدی برای پاکسازی آمیلوئید بتا در مغز توجیه شده است و می‌تواند توسط ApoE لیپید دار شده، افزایش یابد.

پژوهشگران دریافتند که پس از مدت کوتاهی انکوباسیون میکروگلیای اولیه و آستروسیت‌ها با Aβ در حضور ApoE3-rHDL ، تجزیه Aβ به کمک لیزوزوم به مقدار قابل توجهی افزایش پیدا کرد.

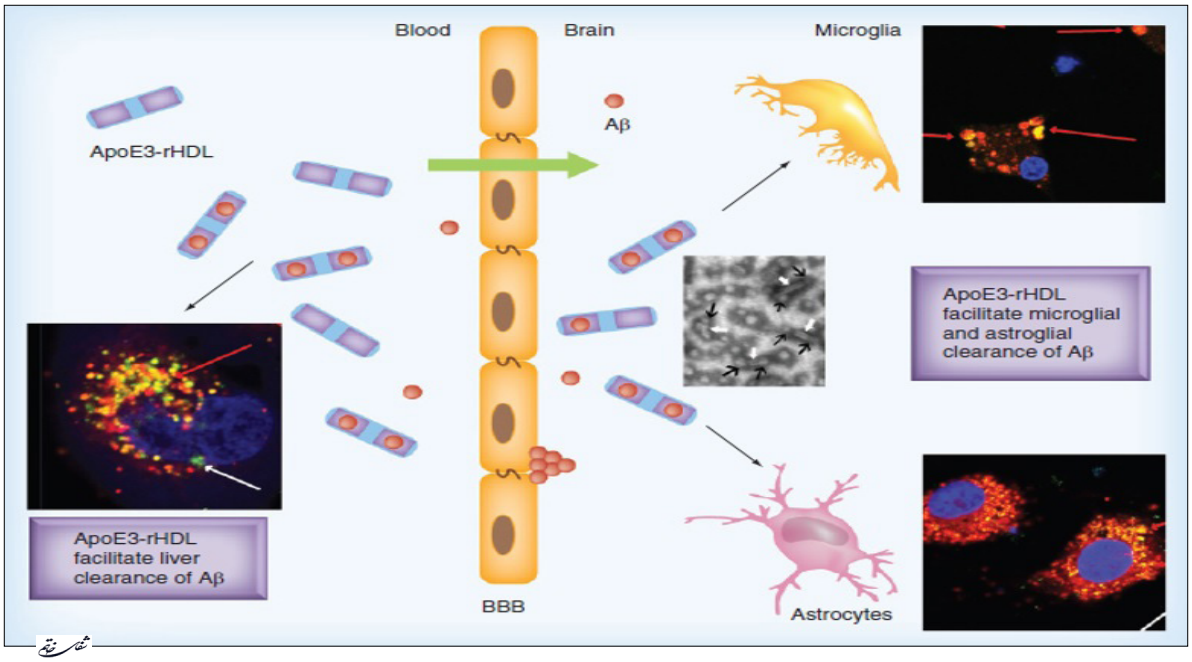
چنین مشاهده ای دلالت بر آن دارد که ApoE3-rH-DL می‌تواند حمل و نقل لیزوزومی Aβ را تسهیل کند. بعد از انکوباسیون طولانی‌تر، ApoE3-rH-DL منجر به افزایش پاکسازی داخل سلولی Aβ در هر دو میکروگلیا و آستروسیت‌ها می‌شود.

مکانیسم مشابه پاکسازی Aβ در سلول‌های کبدی اتفاق می‌افتد گروهی از محققان با استفاده از سلول‌های کبدی چانگ[۴۸] به‌عنوان سلول مدل، دریافتند درمان چهار هفته‌ای روزانه با ApoE3-rHDL رسوب Aβ ، میکروگلیوز[۴۹] را کاهش داده، تغییرات عصبی و حافظه را در مدل‌های موش آلزایمری، بهبود می‌بخشد.

یافته‌های حاصل از این پژوهش شواهد مستقیم کاربرد یک نانوساختار را آشکار کرد، توانایی عبور از سد خونی- مغزی، به دام انداختن Aβ و تسهیل تخریب آن توسط سلول‌های گلیال، نشان می‌دهد که ApoE3- rHDL ممکن است به‌عنوان یک ابزار جدید نانوپزشکی برای بیماری آلزایمر به‌عنوان تسهیل کننده پاکسازی Aβ عمل کند. علاوه بر این، شایان ذکر است که ApoE3-rHDL می‌تواند برای بارگیری دارو استفاده شود. دانشمندان بر این باورند که اثر در صورت بارگیری داروها بروی ApoE3-rHD در اثر هم افزایی درمان‌ها، می‌توان به روش درمانی قویتری دست یافت (۲۶، ۲۱، ۱۲).

۲- اتصال به یون‌های فلزی

تصویر ۵- نانوساختار الهام گرفته شده از ساختارهای بیولوژیکی برای تسهیل پاکسازی Aβ به نام آپولیپوپروتئین E۳-لیپوپروتئین که با چگالی بالا بازسازی شد (ApoE3-rHDL). ApoE3-rHDL دارای توانایی عبور از سد خونی مغزی بوده و میل اتصال بالا برای اتصال به هر دو الیگومر و مونومر Aβ را از خود نشان می‌دهد (۲۶).



[48] Chang liver cells
[49] Microgliosis
[50] Transition metals

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.105]

فلزات انتقالی[50] مانند مس، آهن و روی هم نقش حمایتی و سمی در CNS دارند. در بیماران مبتلا به آلزایمر توزیع یون‌های فلزی در سیستم عصبی مرکزی در مقایسه با نمونه‌های طبیعی هم‌سن ، غلظت مس، روی و آهن بسیار افزایش یافته است: (مس: ۳۹۰ در مقابل ۷۰ میکرومولار؛ روی: ۱۰۵۵ در مقابل ۳۵۰ میکرومولار ؛ آهن: ۹۴۰ در مقابل ۳۴۰ میکرومولار) (۲۷). همچنین محققان دریافتند که پلاک‌های پیری[51] با مس، روی و آهن غنی شده‌اند، که نشان می‌دهد این یون‌های فلزی هستند که در تجمع Aβ و سمیت مرتبط با آن نقش دارند (۲۷، ۲۶، ۱۵).

نتایج حاصل از مطالعه بافت‌های مغز پس از مرگ بیمار مبتلا به آلزایمر نشان داد که پس از انکوباسیون مناسب، شلاتورهای فلزی[52] قادرند رسوبات Aβ را با فرآیند بازانحلال به شکل محلول در آب دربیاورند. بنابراین، شلاتورهای فلزی ممکن است یک رویکرد بالقوه برای درمان آلزایمر باشند. با این حال، سمیت کبدی، نفوذ ضعیف از سد خونی- مغزی و سمیت عصبی کاربرد شلاتورها را برای درمان محدود می‌کنند (۲۶، ۱۷).

برای حل مشکلات ذکر شده شلاتورهای فلزی و استفاده از کاربردهای درمانی آن‌ها، لیو و همکاران یک ترکیب مزدوج نانوذرات- شلاتور (Nano-N2PY) را سنتز کردند که به وسیله ترکیب شلاتور آهن (MAEHP)[53] با پلی استایرن واجد گروه عملکردی کربوکسیلیک، نانوذرات و اثر آن را به‌عنوان یک بازدارنده تجمع و سمیت عصبی ناشی از Aβ ارزیابی کرد.

اثر (Nano-N2PY) در مهار مرتبط با سمیت سلولی ناشی از Aβ در شرایط آزمایشگاهی در سلول‌های عصبی قشری مغز[54] انسان (HCN-1A) مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد ترکیب مزدوج(Nano-N2PY) ، به طور قابل توجهی سلول‌ها را از سمیت سلولی مرتبط با Aβ، محافظت می‌کند؛ به علاوه، این ترکیب مزدوج عارضه جانبی قابل توجهی را بر رشد و تکثیر سلولی، نشان نداد. محققان ادعا کردند که این ترکیب مزدوج نانوذرات- شلاتور، ممکن است یک استراتژی درمانی جدید برای آلزایمر و دیگر بیماری‌های تخریب کننده سیستم عصبی (که با عدم تعادل در میزان فلزات انتقالی مرتبط است) ایجاد کند. با این حال، این مطالعات هنوز در مراحل آزمایشگاهی بوده و تحقیقات بیشتری در سیستم‌های زیستی واقعی مورد نیاز است تا صحت نتایج حاصل را مورد بررسی قرار دهد (۲۷، ۲۶، ۱۴).

۳- مهار کولین استراز

پیشرفت بیماری آلزایمر با از بین رفتن نورون‌های کولینرژیک[55] و از بین رفتن انتقال عصبی کولینرژیک دنبال می‌شود. مهار کننده‌های کولین استراز می‌تواند هیدرولیز استیل کولین (ACh) را کاهش دهد و در نتیجه دسترسی به (ACh) را افزایش دهد، توسط FDA[56] برای درمان بیماری آلزایمر تایید شده است. با این حال، سینتیک دارویی[57] ضعیف کولین استراز و همچنین نفوذپذیری محدود از سد خونی- مغزی، به محدود شدن مصرف دارو می‌انجامد. برای غلبه بر چنین مشکلاتی نانوحامل‌ها مورد بررسی قرار گرفتند. به‌عنوان مثال، ریواستیگمین، یک مهار کننده برگشت پذیر استیل کولین استراز (AChE)، به طور گسترده‌ای برای درمان علامتی بیماری آلزایمر استفاده می‌شود. با این حال نیمه عمر کوتاه در پلاسما (۱/۵ ساعت) و باقی ماندن اندک در سیستم متابولیسم فرد بیمار باعث شد تا پژوهشگران به فکر بهینه سازی عملکرد این دارو افتند. برای حل این مشکل، موتلو و همکارانش، لیپوزوم برای مصرف خوراکی ریواستیگمین را توسعه دادند. لیپوزوم‌ها از لیپیدها (کلسترول و (DPPC)[58] به نسبت ۱:۱)، ریواستیگمین، متیل سلولز و تقویت کننده‌های جذب[دی متیل- (۰/۱۵ درصد) DC-β یا CTaN (۵۷۸,۱ میلی مولار)] استفاده شد. از سلول‌های تک لایه MDCK برای ارزیابی آزمایشگاهی برای بررسی میزان نفوذ از سد خونی- مغزی، استفاده شد و برای این منظور از موش‌های نوع Balb-C برای آزمایش به مدت ۱۴ تا ۱۶ هفته استفاده شد. در نتیجه، بالاترین اثر مهاری AChE توسط لیپوزوم‌های ریواستیگمین-سدیم-تائوروکلا[59]، به دست آمد و ادعا شد که نانو حامل برای مصرف دارو به صورت خوراکی برای بیماران مبتلا به آلزایمر، مفید است (۲۶، ۸).

۴- محافظت عصبی

در بیماران مبتلا به آلزایمر، نورون‌ها تحت تاثیر کلاف‌های نوروفیبریلاری، استرس اکسیداتیو و التهاب آسیب می‌بینند. استراتژی‌های نانوتراپی برای محافظت از عصب می‌تواند علائم آلزایمر و کیفیت زندگی را در این بیماران بهبود بخشد. کیناز مرتبط با Rho به اختصار (ROCK)[60] یک کیناز سرین/ترئونین است که در بسیاری از جنبه‌های عملکرد عصبی مانند بازسازی آکسون نقش دارد. ROCK شامل دو نوع است. ایزومرها: ROCK-I و ROCK-II . ROCK-II به وفور در مغز بیان می‌شود و کاهش هدفمند ROCK-II با siRNA[61] می‌تواند منجر به کاهش تولید Aβ، حفاظت از تخریب عصبی و ترویج بازسازی آکسون شود. از آنجا که siRNA برهنه نمی‌تواند آزادانه از غشای سلولی عبور کند، لیو و همکاران. ترکیبات PEG-PEI/ROCK-II-siRNA را سنتز

[51] Senile plaques
[52] Metal chelators
[53] 2-methyl-N-(2′-aminoethyl)-3-hydroxyl-4-pyridinone
[54] Human cortical neuronal cells
[55] Cholinergic neurons
[56] Food and Drug Administration
[57] Pharmacokinetics
[58] Dipalmitoylphosfotidyl choline
[59] Rivastigmine-sodium-taurocholate liposomes
[61] Rho-associated kinase
[62] Small interfering RNA

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.105]

کردند تا بر محدودیت‌های آن مانند جذب ضعیف درون سلولی و محدود بودن ثبات خونیِ siRNA، غلبه کنند.

در مطالعه آزمایشگاهی، پژوهشگران این ترکیبات را به سلول‌های بنیادی عصبی C17.2 انتقال دادند که به طور موثر بیان mRNA ROCK-II را سرکوب کرد. با این حال ، پتانسیل PEG-PEI/ROCK-II-siRNA به منظور حفاظت عصبی در in vivo هنوز باید مورد بررسی قرار گیرد (۲۶).

۵- درمان جایگزینی استروژن

خطر ابتلاء زنان به بیماری آلزایمر به طور قابل توجهی بیشتر است و محتمل‌ترین دلیل آن محرومیت از استروژن زای درونی بعد از یائسگی پنداشته می‌شود. درمان جایگزینی استروژن پس از یائسگی ممکن است برای کاهش ریسک بروز بیماری آلزایمر یا به تعویق انداختن بیماری، موثر واقع شود. علاوه بر این، داده‌های قابل توجهی از اثر استروژن به‌عنوان محافظت کننده عصبی و حفظ شناخت، حمایت می‌کند و نشان می‌دهد که استروژن ممکن است یک درمان بالقوه برای بیماری آلزایمر باشد. تجویز خوراکی استرادیول برای درمان بیماری مناسب است. با این حال، به دلیل توزیع کم استرادیول در مغز، دوز بالای خوراکی، برای دستیابی به سطح درمانی مناسب مورد نیاز است. این استراتژی ممکن است خطر عوارض جانبی سیستمیک، به‌ویژه سرطان پستان را افزایش دهد. برای حل چنین مشکلی، فرمولاسیون‌های داورئی هدفمند که هدف آنها مغز است مورد توجه محققان قرار گرفته است. در پژوهشی میتال[63] و همکاران با استرادیول Tween-80، (T-80) که با نانوذرات پلی لاکتید- کو- گلیکولید[64] پوشیده شده بود آزمایشی ترتیب دادند و تأثیر آن‌ها را در یک مدل موش صحرایی بدون یک تخمدان و مبتلا به آلزایمر که شرایط پس از یائسگی را تقلید می‌کند، ارزیابی کردند. مشخص شد؛ در مقایسه با موارد بدون روکش، پوشش نانوذرات T-80 ، سطح استرادیول مغز را در ۲۴ ساعت پس از تجویز خوراکی، بسیار بالاتر نشان می‌دهد. علاوه بر این، تجویز خوراکی با نانوذرات T-80 روکشدار سطح مشابه استرادیول در مغز را در مقایسه با تزریق عضلانی همان دوز سوسپانسیون دارو نشان می‌دهد. یافته‌های این پژوهش، پتانسیل نانوذرات را برای مصرف خوراکی استرادیول به مغز برای درمان بیماری آلزایمر به نمایش گذاشت (۲۶).

نتیجه‌گیری

بیماری آلزایمر[65] نوعی بیماری غیرقابل بازگشت و تحلیل برندهٔ عصبی[66] است که متداول ترین شکل دمانس[67] است. بیماران در طی بیماری دچار اختلال پیشرونده و مزمن حافظه و تحلیل سایر عملکرد های شناختی[68] می‌شوند که به مرور رو به وخامت می‌گذارد و باعث اختلال در فعالیت‌های روزمره و تغییرات رفتاری فرد می‌شود. تجمع پپتیدهای آمیلوئید بتا[69] (Aβ)در خارج از نورون‌ها و پروتئین‌های تائو[70](Tau) در داخل نورون‌ها را دلیل بروز بیماری ذکر کرده‌اند در طول سال‌های گذشته روش‌های زیادی برای درمان بیماری آلزایمر مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند، اما متاسفانه هیچیک از این روش‌ها نتوانسته اند این بیماری را به طور کامل درمان کرده و علائم آن را کامل از بین ببرند. وجود سد خونی- مغزی یکی از چالش‌های اصلی درمان این بیماریست و همچنین حساسیت بافت مغزی بر دشواری درمان این بیماری افزوده است؛ با از بین رفتن مرزهای علوم مختلف، استراتژی‌های بر پایهٔ علم فیزیک و بیوفیزیکی به کمک درمان بیماری‌های نورودژنراتیو، آمده است و این درمان‌ها در سالیان اخیر بعلت غیر تهاجمی بودن و در دسترس بودن، بسیار مورد توجه قرار گرفته است و از جملهٔ آن نانوتراپی، موسیقی درمانی و اشعه‌درمانیست که همراه با توصیف درمان‌های جایگزین، در این مقاله شرح داده شد؛ برخی از این درمان‌ها توانستند نتایج قابل توجهی اعم از بهبود عملکردهای شناختی برای بیماریان مبتلا یا در شرف ابتلا را به ارمغان آورد. کماکان بیماری آلزایمر با یکه تازی‌های خود در سراسر جهان بسیار فراگیر است؛ اما با تلاش شبانه روزی محققان و ورود و همراهی علوم دیگر این بیماری هم مانند بیماری‌های بسیار دیگری که در گذشته غیرقابل علاج به شمار می‌آمدند، نیز درمان خواهد شد؛ اما تا آن زمان تلاش‌های شبانه روزی محققان و پژوهشگران از علوم مختلف و رویارویی با چالش‌های این راه، غیر قابل اجتناب خواهد بود.

منابع

1. Khaledi S, Ahmadi S. Amyloid Beta and Tau: from Physiology to Pathology in Alzheimer's disease. Shefaye Khatam. 2016; 4(4): 67-88.

2. Sayad A, Noruzinia M, Zamani M, Harirchian MH, Kazemnezhad A. LRP C766T polymorphism in Iranian patients with late-onset Alzheimer's Disease. Pathobiology Research. 2011; 14(3): 61-8.

3. Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia. 2020; 16(3): 391-460.

4. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO molecular medicine. 2016; 8(6): 595-608.
5. Zheng H, Koo EH. The amyloid precursor protein: beyond amyloid. Molecular neurodegeneration. 2006; 1(1): 1-12.

[63] Mittal
[64] Polylactide-co-glycolide
[65] Alzheimer's disease
[66] Neurodegenerative
[67] Dementia
[68] Cognitive
[69] Amyloid beta
[70] Tau protein

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/shefa.11.1.105]

6. Cirrito JR, Kang J-E, Lee J, Stewart FR, Verges DK, Silverio LM, et al. Endocytosis is required for synaptic activity-dependent release of amyloid-β in vivo. Neuron. 2008; 58(1): 42-51.

7. LaFerla FM, Green KN, Oddo S. Intracellular amyloid-β in Alzheimer's disease. Nature Reviews Neuroscience. 2007; 8(7): 499-509.

8. Mockett BG, Richter M, Abraham WC, Müller UC. Therapeutic potential of secreted amyloid precursor protein APPsα. Frontiers in molecular neuroscience. 2017; 10: 30.
9. Uddin MS, Kabir MT. Emerging signal regulating potential of genistein against Alzheimer's disease: a promising molecule of interest. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2019; 7: 197.

10. O'brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. Annual review of neuroscience. 2011; 34: 185.

11. Bi X. Alzheimer disease: update on basic mechanisms. Journal of Osteopathic Medicine. 2010; 110(s98): 3-9.

12. Peric A, Annaert W. Early etiology of Alzheimer's disease: tipping the balance toward autophagy or endosomal dysfunction? Acta neuropathologica. 2015; 129(3): 363-81.

13. Derisbourg M, Leghay C, Chiappetta G, Fernandez-Gomez F-J, Laurent C, Demeyer D, et al. Role of the Tau N-terminal region in microtubule stabilization revealed by newendogenous truncated forms. Scientific reports. 2015; 5(1): 1-10.

14. Dorostkar MM, Zou C, Blazquez-Llorca L, Herms J. Analyzing dendritic spine pathology in Alzheimer's disease: problems and opportunities. Acta neuropathologica. 2015; 130(1): 1-19.

15. Busche MA, Hyman BT. Synergy between amyloid-β and tau in Alzheimer's disease. Nature neuroscience. 2020; 23(10): 1183-93.

16. Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield TR, Liu C-C, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. Nature Reviews Neurology. 2019; 15(9): 501-18.

17. Pasand Mojdeh H, Alipour F, Borhani Haghighi M. Alzheimer's disease: Background, current and future aspects. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2016; 4(3): 70-80.

18. Martorell AJ, Paulson AL, Suk H-J, Abdurrob F, Drummond GT, Guan W, et al. Multi-sensory gamma stimulation ameliorates Alzheimer's-associated pathology and improves cognition. Cell. 2019; 177(2): 256-71. e22.

19. El Haj M, Postal V, Allain P. Music enhances autobiographical memory in mild Alzheimer's disease. Educational Gerontology. 2012; 38(1): 30-41.

20. Foster NA, Valentine ER. The effect of auditory stimulation on autobiographical recall in dementia. Experimental aging research. 2001; 27(3): 215-28.

21. Irish M, Cunningham CJ, Walsh JB, Coakley D, Lawlor BA, Robertson IH, et al. Investigating the enhancing effect of music on autobiographical memory in mild Alzheimer's disease. Dementia and geriatric cognitive disorders. 2006; 22(1): 108-20.

22. Liu X, Zuo H, Wang D, Peng R, Song T, Wang S, et al. Improvement of spatial memory disorder and hippocampal damage by exposure to electromagnetic fields in an Alzheimer's disease rat model. PloS one. 2015; 10(5): e0126963.

23. Arendash GW. Review of the evidence that transcranial electromagnetic treatment will be a safe and effective therapeutic against Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2016; 53(3): 753-71.

24. Tekieh E, Kazemi M, Tavakoli H, Saberi M, Ghanaati H, Hajinasrollah M, et al. The Effect of Extremely Low Frequency Electromagnetic Fields on Visual Learning, Memory and Anatomical Structures of the Brain in Male Rhesus Monkeys. ISMJ. 2018; 21(1): 40-53.

25. D'Arrigo JS. Nanotherapy for Alzheimer's disease and vascular dementia: Targeting senile endothelium. Advances in Colloid and Interface Science. 2018; 251: 44-54.

26. Gu X, Chen H, Gao X. Nanotherapeutic strategies for the treatment of Alzheimer's disease. Therapeutic Delivery. 2015; 6(2): 177-95.

27. Liu G, Garrett MR, Men P, Zhu X, Perry G, Smith MA. Nanoparticle and other metal chelation therapeutics in Alzheimer disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2005; 1741(3): 246-52.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.52547/shefa.11.1.105]