Alzheimer's Disease: Background, Current and Future Aspects

Hoda Pasand Mojdeh[1], Fatemeh Alipour[2], Maryam Borhani Haghighi[2, 3*]

[1]School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

[2]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

[3]Department of Anatomy, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: 15 May 2016 ***Accepted*: 19 Jun 2016**

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is described by structural and functional disturbances of the human brain. The amyloid fibril proteins are located and deposited inside neurons as neurofibrillary tangles. These are also deposited extracellular compartment as amyloid plaques. These changes are accompanied by the progressive disorder and loss of nerve cells that are accountable for the loading and managing of information. Finally, AD patients are suffering from loss of memory and cognitive abilities with intense behavior changes. The world's population is getting older; an estimated 35 million have dementia worldwide and it is predicted to increase to 65 million by 2030. ***Conclusion:*** Nowadays, the certain diagnosis of AD in the early stages is difficult. Although definite early diagnosis can be obtained by biopsy, probable diagnosis through clinical symptoms is crucial. Unexpected numbers of people are at the risk of AD. This issue needs more effort to finding the effective preventive-therapeutic measures. Improving our knowledge on the exact mechanism of AD is important in designing of these approaches.

Key words:

1. Alzheimer Disease
2. Plaque, Amyloid
3. Neurofibrillary Tangles
4. Biomarkers

***Corresponding Author:** Maryam Borhani Haghighi

E-mail: *borhanihm@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.3.70]

بیماری آلزایمر: پیشینه، وضعیت حال و آینده

هدی پسند مژده[۱]، فاطمه علی پور[۲]، مریم برهانی حقیقی[۲،۳*]

[۱]دانشکده زیست‌شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

[۲]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران

[۳]گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۶ اردیبهشت ۱۳۹۵

تاریخ پذیرش: ۳۰ خرداد ۱۳۹۵

چـــــکیده

مقدمه: بیماری آلزایمر با اختلالات ساختاری و عملکردی مغز انسان شرح داده شده است. پروتئین‌های آمیلوئیدی فیبریلاری در داخل نورون‌ها تحت عنوان کلافه‌های نوروفیبریلاری تجمع و رسوب پیدا کرده‌اند. این پروتئین‌ها همچنین در بخش خارج سلولی به‌عنوان پلاک‌های آمیلوئیدی تجمع یافته‌اند. این تغییرات با اختلال پیشرفته و از دست دادن سلول‌های عصبی که مسئول بارگذاری و مدیریت اطلاعات می‌باشند همراه بوده است. در نهایت بیماران آلزایمری از فقدان حافظه و توانایی‌های شناختی با تغییرات رفتاری شدید رنج می‌برند. جمعیت جهان در حال مسن‌تر شدن است، تخمین زده شده است ۳۵ میلیون نفر در سراسر جهان دارای زوال عقل بوده و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰ به ۶۵ میلیون نفر افزایش یابد. **نتیجه‌گیری:** در حال حاضر تشخیص قطعی بیماری آلزایمر در مراحل اولیه دشوار است. اگرچه تشخیص زود هنگام قطعی می‌تواند با نمونه‌برداری به دست آید، تشخیص احتمالی از طریق علایم بالینی حیاتی است. تعداد پیش‌بینی نشده‌ای از مردم در معرض خطر آلزایمر هستند. این امر نیاز به تلاش بیشتر برای پیدا کردن اقدامات پیشگیرانهٔ درمانی مؤثر دارد. پیشرفت دانش ما در مکانیسم دقیق بیماری آلزایمر در طراحی این روش‌ها مهم است.

کلید واژه‌ها:

۱. بیماری آلزایمر
۲. پلاک آمیلوئید
۳. کلافه‌های نوروفیبریلاری
۴. نشانگرها

* **نویسنده مسئول:** مریم برهانی حقیقی

آدرس الکترونیکی: *borhanihm@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.3.70]

مقدمه

بیماری آلزایمر یک نوع اختلال عملکرد مغز است که به‌تدریج حافظه و توانایی‌های ذهنی دیگر مانند تفکر، استدلال و قضاوت فرد را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این بیماری علاج‌ناپذیر اولین بار توسط روان‌پزشک آلمانی به نام آلویز آلزایمر در سال ۱۹۰۶ میلادی معرفی شد. در حال حاضر بیش از ۳۵ میلیون نفر در سراسر جهان به بیماری آلزایمر مبتلا هستند. غالباً این بیماری در افراد بالای ۶۵ سال بروز می‌کند، هر چند آلزایمر زودرس با شیوع کمتر می‌تواند بسیار زودتر از این سن رخ دهد. احتمال بروز این بیماری بعد از سن ۶۵ سالگی هر ۵ سال دو برابر می‌شود (۱، ۲).

در بیماری آلزایمر، تجمع غیرطبیعی پروتئینی به نام آمیلوئید بتا[1] در خارج سلول‌های عصبی و پروتئین تائو[2] در داخل این سلول‌ها تشکیل می‌شود. تجمع بزرگتر آمیلوئیدهای بتا را پلاک‌های آمیلوئیدی[3] می‌نامند و به تجمع غیرطبیعی پروتئین تائو در داخل سلول‌های عصبی کلافه‌های نوروفیبریلاری (NFT)[4] می‌گویند. تجمعات پروتئینی تشکیل شده در خارج و داخل سلول‌های عصبی، سبب ایجاد اختلال در ارتباطات شبکهٔ نورونی و نهایتاً تخریب نورون‌های خاصی می‌شود (۳-۵).

امروزه شواهد روزافزونی وجود دارد که بیماری آلزایمر را یک اختلال عروقی و یا اختلال در جریان خون مغز می‌دانند (۶). مطالعات انجام شده با روش MRI[5] و داپلر در انسان نشان داد که جریان خون مغز در حالت استراحت به طور معنی‌داری در بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش می‌یابد و این امر احتمالاً یک واقعهٔ اولیه یا زودرس در آسیب‌زایی بیماری آلزایمر می‌باشد. مطالعات تصویربرداری مغز در انسان و مدل‌های حیوانی پیشنهاد کنندهٔ این است که اختلال عملکرد عروق مغزی قبل از کاهش عملکرد شناختی و بروز تغییرات تحلیل برندهٔ عصبی اتفاق می‌افتد (۷). حدود ۵ درصد موارد بیماری آلزایمر از نوع ارثی یا فامیلی (FAD)[6] بوده و به دلیل جهش در ژن پرسینیلین[7] ۱ و ۲ واقع بر کروموزوم ۱ و ۱۴ یا در ژن پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP)[8] واقع بر کروموزوم ۲۱ ایجاد می‌شود (۸). اما بخش عمده‌ای از موارد بیماری آلزایمر یعنی حدود ۹۵ درصد و یا حتی بیشتر از نوع آلزایمر پراکنده (SDAT)[9] می‌باشد (۹).

در حال حاضر علت دقیق بیماری شناخته شده نیست و درمان قطعی نیز برای آن وجود ندارد. آسیب‌شناسی عصبی آلزایمر نوع ارثی و پراکنده مشترک است با این تفاوت که در نوع ژنتیکی زمان بروز زودتر (۳۵ سالگی) و سرعت پیشرفت بیماری نیز سریع‌تر است. درحالی‌که زمان بروز نوع پراکنده معمولاً بعد از ۶۵ سالگی می‌باشد. آسیب‌های مولکولی متعددی در بیماری آلزایمر شناسایی شده است، اما به طور کلی داده‌ها حاکی از آن است که تجمع پروتئین‌های به اشتباه تاخورده[10] در مغز منجر به آسیب‌های اکسیداتیو و التهابی شده و در نهایت به اختلال عملکرد سیناپسی و مهار مولکول‌های پیام‌رسان در حافظه می‌انجامد (۱۰، ۱). پیش‌بینی می‌شود که در سال ۲۰۵۰ میلادی در هر ۳۳ ثانیه یک فرد مبتلا به بیماری آلزایمر تشخیص داده می‌شود. این امر بر لزوم تلاش‌های بیشتر به‌منظور یافتن راهکار درمانی مؤثر برای این بیماران تأکید دارد که مسلماً بدون دانستن مکانیسم دقیق این بیماری امکان‌پذیر نخواهد بود (۱۱). در این مقاله مروری سعی بر آن شده است که به بررسی مکانیسم‌های بیماری آلزایمر و آسیب‌زایی این بیماری پرداخته شود.

علایم بالینی بیماری آلزایمر

علایم بیماری آلزایمر شامل از دست دادن حافظه، تغییرات شخصیتی، افسردگی، اضطراب و سایر اختلالات ذهنی می‌باشد (۱۲). امروزه متأسفانه تشخیص قطعی بیماری در مراحل اولیه مشکل می‌باشد و تنها راه قطعی تشخیص بیماری از طریق نمونه‌برداری[11] می‌باشد، ولی می‌توان با استفاده از علایم کلینیکی به تشخیص احتمالی این بیماری رسید. تشخیص این بیماری توسط پزشک و با بررسی تاریخچهٔ سلامت بیمار و انجام برخی معاینات جسمانی و روانی و آزمایش‌هایی چون سی تی اسکن، MRI مغز، نوار مغزی، آزمایش مایع نخاع و یا آزمون‌های روانی حافظه انجام می‌پذیرد (۱۳).

امروزه استفاده از آزمون MRI مغز افراد مبتلا می‌تواند به تشخیص بیماری آلزایمر کمک کند. کاهش ۹۰-۸۵ درصد حجم هیپوکامپ مغز این بیماران نسبت به افراد سالم می‌تواند به تشخیص بیماری کمک کند. به نظر می‌رسد در صورت تشخیص آمیلوئید بتا در مایع مغزی -نخاعی بتوان ۲۵ سال قبل از شروع علایم اولیه این بیماری را تشخیص داد (۱۳). اما هنوز مطالعات بر روی مایع مغزی -نخاعی و پلاسمای افراد مبتلا در جهت یافتن نشانگرهای مناسب برای تشخیص قطعی بیماری تحت بررسی و تحقیق می‌باشد (۱۵، ۱۴).

عوامل مؤثر در ابتلاء به بیماری آلزایمر

عوامل مؤثر در ابتلاء به بیماری آلزایمر شامل سن، ژنتیک و جنسیت هستند که به اختصار بررسی می‌شوند.

[1] Amyloid beta
[2] Tau protein
[3] Amyloid plagues
[4] Neurofibrillary tangles
[5] Magnetic resonance imaging
[6] Familial Alzheimer disease
[7] Persenilin
[8] Amyloid precursor protein
[9] Sporadic dementia of Alzheimer type
[10] Misfolded
[11] Biopsy

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.3.70]

سن

در بیماری آلزایمر یکی از عواملی که اغلب نادیده گرفته شده است سن است. حتی در افرادی که از نظر ژنتیکی مستعد این بیماری هستند به‌ندرت این بیماری قبل از ۵۵ سالگی بروز می‌کند و یک روند تحلیل نورونی وابسته به سن مشاهده می‌شود. به نحوی که ۱۰-۷ درصد افراد بالای ۶۰ سال و تقریباً ۴۰ درصد افراد بالای ۸۰ سال از این بیماری رنج می‌برند. تحقیقات نشان می‌دهد که متوسط طول عمر بیمار پس از شروع علایم حدود ۱۰ سال است (۱۶).

ژنتیک

در ۵۰ درصد بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر حداقل یک ارتباط نسبی درجهٔ اول با افراد مبتلا به زوال عقل وجود دارد. مطالعات زیادی نشان می‌دهد که وجود یک فرد بیمار در فامیل، ریسک ابتلاء به این بیماری را تا چهار برابر افزایش می‌دهد (۱۷). جهش حداقل چهار ژن در بیماری آلزایمر دخالت دارند که عبارتند از؛ الف- ژن پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید: APP یک نوع گلیکوپروتئین داخل غشایی است که توسط کروموزوم ۲۱ کدبرداری می‌شود و در واقع یک عامل بسیار مهم در بیماری‌زایی بیماری آلزایمر می‌باشد.

APP جهت تولید پپتیدهای آمیلوئید بتا آب‌گریز، پس از ترجمه و پردازش تحت پروتئولیز قرار می‌گیرد. در بعضی خانواده‌های مبتلا به بیماری آلزایمر، وراثت اتوزومال غالب با جهش کروموزوم ۲۱ دیده می‌شود. این جهش که در توالی مربوط به کد کردن آمیلوئید بتا رخ می‌دهد باعث افزایش تولید آمیلوئید بتا و یا تجمع خود به خودی[12] آمیلوئید بتا شده که در نهایت به رسوب پلاک‌های آمیلوئید منتهی می‌شود. این تغییرات در بیماران با سندرم داون که تریزومی کروموزوم ۲۱ دارند نیز دیده شده است (۲۱-۱۸).

ب- ژن آپولیپوپروتئین E (Apo E)[13]: Apo E که نوعی گلیکوپروتئین است و در انتقال کلسترول و متابولیسم لیپوپروتئین دخالت دارد. Apo E به طور طبیعی در الیگودندروسیت‌ها، آستروسیت‌ها و میکروگلیاهای مغز دیده میشود. تحقیقات قابل توجهی روی آپولیپوپروتئین E نوع۴ (Apo E4) انجام شده است که نشان می‌دهد این پروتئین در بیماری آلزایمر هر دو نوع فامیلی و پراکنده وجود دارد. از طرفی عمل این پروتئین در ایجاد بیماری وابسته به دوز می‌باشد، یعنی در افرادی که در آلل نوع ۴ ژن این پروتئین هموزیگوت هستند احتمال ابتلاء به بیماری در آن‌ها بیشتر از افرادی است که نسبت به این ژن هتروزیگوت میباشند (۲۲). آپولیپوپروتئین E که در توزیع کلسترول بین نورون‌ها نقش دارد، در افزایش خفیف کلسترول سرم و احتمالاً به طور مستقیم در رسوب و تجمع آمیلوئید بتا نیز مؤثر است. البته باید خاطر نشان کرد که وجود این ژن برای گسترش بیماری لازم و کافی نیست و حتی آزمایش برای وجود این ژن هنوز نتوانسته است به‌عنوان نشان‌های از پیش‌بینی بروز بیماری آلزایمر باشد (۲۳).

ج- ژن پروتئین پرسینیلین ۱ (PS1) و پرسینیلین ۲ (PS2): پروتئین پرسینیلین (PS1 و PS2) در غشاهای داخل سلولی از جمله پوشش هسته، شبکهٔ آندوپلاسمی و دستگاه گلژی وجود دارد. اگرچه هنوز عمل دقیق این پروتئین‌ها مشخص نشده است ولی به نظر می‌رسد پروتئین پرسینیلین در کنترل آپوپتوز دخالت دارد. از طرفی پروتئین پرسینیلین PS1 در نورون‌زایی طبیعی و حیات نورون‌ها و نیز سلول‌های اجدادی[14] نواحی ویژهٔ مغز شرکت دارد. همچنین این پروتئین در فعالیت آنزیم گاما سکرتاز[15] دخالت داشته و برای تقسیم پروتئولیتیک پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید و تولید آمیلوئید بتا لازم است.

بیشترین موارد فامیلی زودرس بیماری آلزایمر توسط جهش این ژن‌ها (PS1 و PS2) بروز می‌نماید. وقوع جهش در هر دو ژن باعث افزایش تولید آمیلوئید بتا ۴۲ در محیط کشت سلولی و نیز در مغز موش‌های تراریخت با علایمی شبیه آلزایمر زودرس می‌گردد (۲۳). در بررسی عامل ژنتیک، علت اساسی و مکانیسم هنوز مشخص نیست اما احتمالاً هر دو عامل محیطی و ژنتیکی در این بیماری دخیل هستند (۲۴).

جنسیت

شیوع بیماری آلزایمر در زنان نسبت به مردان بیشتر است. به نظر می‌رسد احتمال ابتلاء زنان با ژنوتیپ هتروزیگوس آپولیپوپروتئین نسبت به مردان با همین ژنوتیپ بیشتر است. از طرفی برخی تحقیقات نشان می‌دهد، کمبود استروژن و سایر تغییرات هورمونی در زنان یائسه به خودی خود یا در کنار سایر عوامل می‌تواند از علل افزایش بیماری آلزایمر در زنان باشد (۸).

آسیب بیماری آلزایمر

شایع‌ترین ضایعات مغزی شامل از دست دادن دندریت‌ها و نورون‌ها، تشکیل رشته‌های نوروپیلی، دیستروفی شدن نوریت، تحلیل عروق بزرگ، تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی و همچنین کاهیدگی[16] مغز می‌باشد. تظاهرات آسیب‌شناسی مشابهی میان بیماران آلزایمر و

[12] Self-aggregation
[13] Apolipoprotein E
[14] Progenitor cells
[15] Gamma secretase
[16] Atrophy

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.3.70]



تصویر ۱- مهمترین علایم آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر.

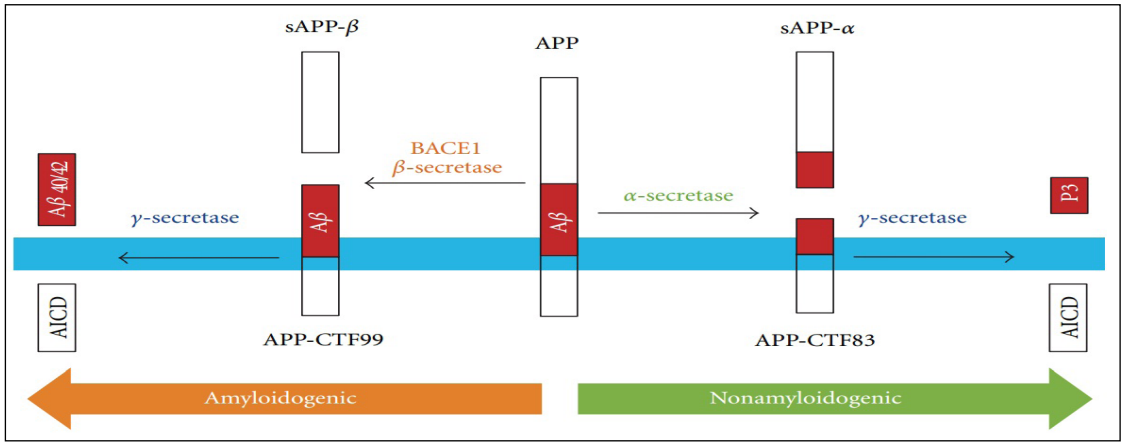
سندرم داون و در شدت کمتری در جمعیت سالمندان بدون زوال عقلی دیده می‌شود و این احتمال مطرح می‌شود که چنین افرادی در مراحل اولیه و پیش از بالین بیماری آلزایمر می‌باشند. در بیماران آلزایمری مغز دچار کاهیدگی می‌شود که با پهن شدگی شیار[17] و باریک شدن شکنج[18] همراه است. علایم آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر اغلب در نواحی خاصی از قشر گیجگاهی مانند هیپوکامپ، هستهٔ آمیگدال و پاراهیپوکامپ دیده می‌شود. در این نواحی پلاک‌های آمیلوئید بتا و NFT به چشم می‌خورند (۲۵، ۲۳)-(تصویر ۱).

پروتئین آمیلوئید بتا

آمیلوئید بتا یک پروتئین ۴ کیلو دالتونی با ۳۹ تا ۴۳ اسیدآمینه است که در اشکال مونومری، الیگومری و در نهایت تجمعات بزرگی از پپتیدهای رشته‌ای دیده می‌شود و از پروتئولیز پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید ایجاد می‌شود. پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید در سلول‌های دستگاه عصبی بیان می‌شود و در اتصال سلول‌ها به هم، تماس سلول‌ها و اتصال به مادهٔ خارج سلولی و اسکلت سلولی نقش دارد. پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید به وسیلهٔ سه نوع آنزیم تجزیه‌کنندهٔ پروتئین به نام‌های آنزیم‌های آلفا، بتا و گاما سکرتاز پردازش می‌شود. آلفا سکرتاز، پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید بالغ موجود در غشاء پلاسمایی را برش می‌زند و از تشکیل پپتید آمیلوئید بتا جلوگیری می‌نماید. بتا و گاما سکرتاز طی یک روند طبیعی برش، پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید را تجزیه می‌کنند و پپتیدهای آمیلوئید بتا را تشکیل می‌دهند. پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید تحت تأثیر این آنزیم به انواع پروتئین آمیلوئید بتا مثل آمیلوئید بتا ۴۰ (دارای ۴۰ اسیدآمینه) و آمیلوئید بتا ۴۲ (دارای ۴۲ اسیدآمینه) که خاصیت تجمع خود به خودی دارد شکسته می‌شود (۲۶)-(تصویر ۲). در حالت عادی مقدار این قطعات در سلول‌ها کم است و به‌سرعت تجزیه می‌شود، اما اگر در پروتئوم سلول‌های عصبی این تعادل برهم بخورد و مقدار این قطعات افزایش یابد، سبب ایجاد پلاک‌های آمیلوئیدی می‌شوند. در واقع تجمع پروتئین آمیلوئید بتا در پلاک‌های آمیلوئید یک روند اساسی در آسیب‌شناسی عصبی بیماری آلزایمر به شمار می‌رود. در این میان بعضی معتقدند پروتئین آمیلوئید بتا ۴۲ که در اثر عمل آنزیمی آلفا سکرتاز ایجاد می‌شود نیز همراه آمیلوئید بتا ۴۰ در پلاک‌های آمیلوئید دیده می‌شود. مکانیسم‌های پاک‌کنندگی آمیلوئید بتا موجود در مایعات خارج سلولی کاملاً شناخته شده نیست (۲۸، ۲۷، ۱۸). در بیماران مبتلا به سندروم داون میزان بیان پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید افزایش می‌یابد و در این افراد علایمی شبیه آلزایمر مشاهده می‌شود که ممکن است به علت افزایش مقدار پپتید آمیلوئید بتا ۴۲ باشد زیرا ژن پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید نیز بر روی کروموزوم ۲۱ قرار دارد (۲۹).

پلاک‌های آمیلوئید

تشکیل این پلاک‌ها یک حادثهٔ اولیه در آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر است. این پلاک‌ها با رنگ‌آمیزی کونگورد[19] به کمک میکروسکوپ نوری قابل تشخیص



تصویر ۲- مسیر پردازش پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید. در سمت راست تصویر آنزیم آلفا و گاما سکرتاز با برش زدن APP از تشکیل پپتید آمیلوئید بتا جلوگیری می‌نماید. در سمت چپ تصویر بتا و گاما سکرتاز با تجزیه کردن پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید، پپتیدهای آمیلوئید بتا ۴۰ و ۴۲ را تشکیل می‌دهند (۳۰).

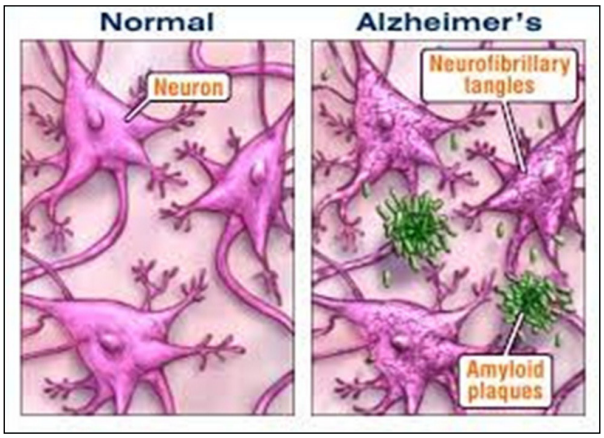
[17] Sulcus
[18] Gyrus
[19] Congo red

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.3.70]

هستند. رسوب‌های خارج سلولی آمیلوئید توسط آکسون‌ها و دندریت‌ها، احاطه شده و در دیوارهٔ عروق خونی مغز نیز دیده می‌شوند. این پلاک‌ها به صورت خارج سلولی در بافت مغزی این بیماران یافت می‌شوند (تصویر ۳) و می‌توانند از دلایل احتمالی نقض عملکرد نورونی[20] و اختلال در عملکرد سیناپس[21] به شمار آیند (۹). به‌علاوه در ۸۰ درصد موارد، رسوبات در عروق مغزی نیز وجود دارد و ابتدا در نواحی قشر گیجگاهی از جمله هیپوکامپ تشکیل می‌گردد. هیپوکامپ، ناحیه‌ای است که وظیفهٔ پردازش اطلاعات لازم برای شکل‌دهی حافظه را به عهده دارد. رسوبات آمیلوئید به طور عمده از رشته‌های خارج سلولی آمیلوئید بتا، با قطر ۱۰-۴ نانومتر تشکیل می‌شود و با آکسون‌ها و دندریت‌های تخریب شده، میکروگلیا و آستروسیت‌های فعال همراه است. تجمع غیرطبیعی آمیلوئید بتا نتیجهٔ عدم تعادل بین سطح تولید، تجمع و پاکسازی آن از محیط است به عبارت دیگر این پلاک‌ها در اثر نقص در پردازش[22] پروتئین آمیلوئید بتا و پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید ایجاد می‌شود. بیشترین پپتیدهای آمیلوئید موجود در پلاک‌ها را پروتئین‌های آمیلوئید بتا ۴۰ و آمیلوئید بتا ۴۲ تشکیل می‌دهند (۳۱). برداشت آمیلوئید بتا توسط روش‌های مختلفی از جمله آنزیم‌های تجزیه‌کنندهٔ پروتئین مانند نپریلیزین[23]، مولکول‌های چاپرون مانند ApoE، مسیرهای اتوفاژی و پروتئازوم انجام می‌گیرد (۳۲، ۳۳).

NFT

NFT ها در حقیقت انکلوزیون‌های لیفی در اجسام سلولی و قسمت ابتدایی دندریت‌ها هستند (تصویر ۳) و محتوی تجمعاتی از ایزوفرم‌های پروتئین تائو هایپرفسفریله می‌باشند که در شرایط طبیعی محلول هستند. تائو با اتصال به میکروتوبول‌ها و تثبیت آن‌ها نقش کلیدی در نقل و انتقال سلولی به‌ویژه در آکسون‌ها بازی می‌کند. این کلافه‌ها، توده‌های غیرطبیعی از رشته‌ها را در سیتوپلاسم



تصویر ۳- نمای شماتیک از پلاک آمیلوئید و کلافه‌های نوروفیبریلاری (۳۴).

[24] Neuropil thread
[25] Dystrophic
[26] Senile
[27] Phospho-tau

نورون تشکیل می‌دهند که ابتدا نورون‌های بزرگتر را درگیر می‌نماید. NFT هایی در آکسون‌ها و دندریت‌ها دیده می‌شوند که به آن‌ها نوروپیل ترد (NT)[24] نیز می‌گویند. این کلافه‌ها از فیلامنت‌های مارپیچ زوج با پهنای ۲۰-۸ نانومتر و فیلامنت‌های مستقیم ترکیب یافته است. پروتئین تائو وابسته به میکروتوبول که دچار فسفریلاسیون غیرطبیعی شده است ترکیب اصلی NFT را تشکیل می‌دهد (تصویر ۴). چنین به نظر میرسد که این کلافه‌ها مختص بیماری آلزایمر نیست و در طیف وسیعی از بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی دیگر از جمله سندرم داون و تحلیل کورتیکوبازال نیز دیده میشود. از آنجا که رسوبات آمیلوئید در جاهایی دیده می‌شوند که کلافه‌ها تکامل نیافته‌اند، به نظر می‌رسد که رسوبات آمیلوئید بتا به خودی خود باعث تشکیل کلافه‌ها نمی‌شوند. از طرفی چون نوریت‌های تحلیل‌رونده[25] که حاوی پروتئین فسفوریله شده غیرطبیعی هستند همواره با پلاک‌های نوریتیک بالغ[26] حضور دارند، بنابراین احتمال دارد که NFT ها از پلاک‌های نوریتیک تکامل یافته تشکیل گردند (۳۵، ۳۶).

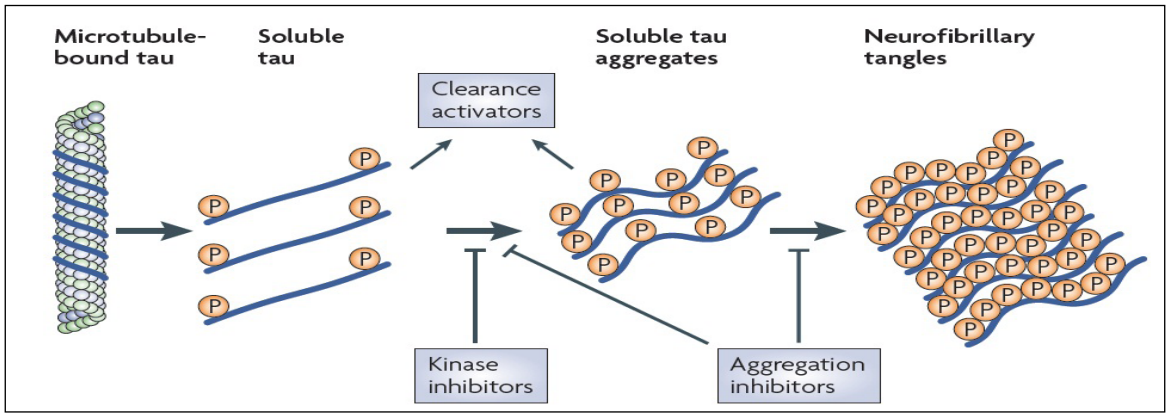
نشانگرهای زیستی مایع مغزی -نخاعی برای تشخیص بیماری آلزایمر

مایع مغزی -نخاعی مستقیماً با مغز در تماس است و با تغییرات بیوشیمیایی در مغز تغییراتی در مایع مغزی -نخاعی نیز ایجاد می‌شود. از آن جا که آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر محدود به مغز است، مایع مغزی -نخاعی برای جستجوی شاخص‌های بیماری آلزایمر مورد استفاده قرار می‌گیرد. مطالعات نشان می‌دهند که در صورت تشخیص سه نشانگر زیستی تائو، فسفو تائو (P-tau)[27] و آمیلوئید بتا به روش الایزا در مایع مغزی -نخاعی اعتبار تشخیص بیماری آلزایمر نوع پراکنده به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۳۸). میزان آمیلوئید بتا ۴۲ در مایع مغزی -نخاعی بیماران آلزایمری نسبت به گروه کنترل به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد. احتمال دارد که کاهش میزان آمیلوئید بتا ۴۲ در مایع مغزی -نخاعی به واسطهٔ کاهش پاکسازی آمیلوئید بتا از مغز و ترشح آن به خون یا مایع مغزی -نخاعی و همچنین به علت افزایش تجمع و رسوب پلاک در مغز ایجاد شود (۳۹).

دومین نشانگر زیستی بیماری آلزایمر پروتئین همراه میکروتوبول به نام پروتئین تائو است. سطح کل تائو در بیماران آلزایمری به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد. پروتئین تائو به طور قابل ملاحظه‌ای در سلول‌های عصبی افراد آلزایمری نسبت به افراد سالم هیپرفسفریله می‌شود و این پدیده منجر به عدم عملکرد و اختلال در عملکرد انتقال آکسونی می‌شود.

[20] Neuronal dysfunction
[21] Synaptic plasticity failure
[22] Processing
[23] Neprilysin

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.3.70]



تصویر ۴- هیپرفسفریله شدن پروتئین تائو و تشکیل کلافه‌های نوروفیبریلاری در بیماری آلزایمر (۳۷).

نشانگرهای یوبی‌کوئیتین و پروتئین‌های عصبی رشته‌ای نیز برای تشخیص بیماری آلزایمر مطرح شده‌اند. یوبی‌کوئیتین، پروتئین کوچکی است که به‌عنوان سیگنالی برای تجزیهٔ پروتئین توسط پروتئازها عمل می‌کند. در بیماران آلزایمری میزان یوبی‌کوئیتین و پروتئین‌های متصل به آن در مایع مغزی -نخاعی افزایش می‌یابد (۴۰). نوروفیلامنت‌ها پروتئین‌های ساختاری آکسون هستند که در نقل و انتقالات آکسونی نقش دارند. میزان این پروتئین در مایع مغزی -نخاعی افراد آلزایمری افزایش می یابد (۴۱).

نورون‌زایی در بیماری آلزایمر

علاوه بر تغییراتی که در شکل‌پذیری سیناپسی و تمامیت نورون‌ها در مدارهای نورونی بالغ در طی بیماری آلزایمر صورت می‌گیرد به تازگی نشان داده شده است که روند بازسازی و نورون‌زایی سلول‌های عصبی در این بیماری نیز با تغییرات همراه می‌باشد (۴۲). نورون‌زایی در نواحی مختلف مغز مخصوصاً ناحیهٔ تحت دانه‌ای [28] و ناحیهٔ تحت بطنی مغز پستانداران رخ می دهد (۴۳). اغلب تحقیقات صورت گرفته در مدل‌های آلزایمری بتا آمیلوئیدی نشان دادند که به دنبال القاء آلزایمر میزان نورون‌زایی در هر دو ناحیهٔ تحت بطنی و تحت دانه‌ای به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد (۴۵، ۴۴). همچنین مطالعات متعددی که بر روی مدل‌های حیوانی تراریخته بیماری آلزایمر انجام شده، کاهش نورون‌زایی در هیپوکامپ را گزارش داده‌اند. این یافته این فرضیهٔ را مطرح می‌کند که کاهش نورون‌زایی در ناحیهٔ هیپوکامپ یکی از عوامل اصلی در شروع و پیشرفت بیماری آلزایمر می‌باشد (۴۶).

پیوند سلول‌های بنیادی می‌توانند نورون‌زایی را در هر دو منطقهٔ تحت دانه‌ای و تحت بطنی در مغز بیماران آلزایمری تحریک کند و عملکرد بافت آسیب دیده را بهبود بخشد و در نتیجه باعث بهتر شدن اختلالات شناختی در این افراد گردد (۴۵).

[31] Angiogenesis
[32] Hypoperfusion
[33] Cyclin-dependent kinase 5

مکانیسم‌های درگیر در بیماری آلزایمر

با وجود تلاش‌های بسیار، مکانیسم‌هایی که علت بیماری آلزایمر را بیان می‌کند هنوز به‌درستی شناخته نشده است. برخی از محققین بر حسب پیشرفت‌های اخیر معتقدند دو فرضیهٔ اصلی برای منجر شدن به بیماری آلزایمر لازم و ضروری هستند، که این دو فرضیه شامل استرس اکسیداتیو و تغییرات میتوزی می‌باشند. این در حالی است که فرضیه کولینرژیک[29]، التهاب[30]، رگ‌زایی[31]، کاهش جریان خون مغزی[32] بافت مغز و نقص متابولیسم اکسیداتیو از مکانیسم‌های التهابی به شمار می‌روند.

در حال حاضر در بیماری آلزایمر ارتباط میان فرایندهای التهابی و تولید رادیکال‌های آزاد مورد توجه قرار گرفته است. به عبارت دیگر احتمال دارد استرس اکسیداتیو و مراحل التهاب به‌عنوان عوامل یک فرایند مشترک محسوب گردند (۲۰). تحقیقات روی حیوانات و انسان نشان داده است که در بیماری آلزایمر، سطح انسولین مایع مغزی -نخاعی کاهش می‌یابد و این تغییر با کاهش حساسیت به انسولین در مغز در ارتباط است. آزمایشات بالینی نشان داده‌اند که مصرف داخل بینی انسولین، حافظه و یکپارچگی متابولیک مغز بیماران آلزایمری را بهبود می‌بخشد (۴۷).

همچنین Lee و همکاران نشان دادند که سطح CDK5[33] در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر افزایش می‌یابد (۴۸). CDK5 به‌شدت در نورون‌ها بیان شده و نقش مهمی را در شکل‌پذیری سیناپسی و رشد سیستم عصبی ایفاء می‌کند. فعالسازی بیش از حد CDK5 با بیماری‌زایی بیماری آلزایمر در ارتباط است به نحوی که CDK5 یکی از اهداف درمانی برای بیماری آلزایمر محسوب می شود (۴۹). بنابراین روشن شدن هرچه بیشتر مکانیسم و عوامل دخیل در ایجاد بیماری آلزایمر به کشف روش درمانی کارآمدی برای درمان این بیماری منجر می شود.

[28] Subgranular zone
[29] Cholinergic hypothesis
[30] Inflammation

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.3.70]

درمان‌های دارویی بیماری آلزایمر

با وجود تحقیقات گستردهٔ به عمل آمده، درمان قطعی برای درمان بیماری آلزایمر به دست نیامده است و در حال حاضر راهبردهای دارویی بر اساس مکانیسم‌های ایجاد کنندهٔ بیماری در حال تحقیق و بررسی است، بدین لحاظ می‌توان اهمیت این داروها را در قالب مهار کننده‌های کولینرژیک، ضدالتهاب‌ها، پایین آورنده‌های کلسترول و آنتی اکسیدان‌ها مطرح نمود. علاوه بر این، روش‌های دیگری نیز در حال تحقیق می‌باشد که از آن جمله می‌توان واکسیناسیون بر علیه آمیلوئید بتا را ذکر نمود. با توجه به اینکه این بیماری نمی‌تواند تک‌علتی باشد بلکه چندین عامل برای توضیح سبب‌شناسی بیماری وجود دارد بدین لحاظ ترکیبی از روش‌های درمانی می‌تواند مؤثرتر باشد (۵۰، ۲۳).

در حال حاضر درمان بیماری آلزایمر بیشتر شامل درمان‌های علامتی، درمان اختلالات رفتاری و داروهای کاهندهٔ سیر پیشرفت بیماری است. اگرچه هنوز درمانی برای بیماری آلزایمر وجود ندارد اما با استفاده از داروها می‌توان سیر پیشرفت بیماری را کم کرد و از شدت اختلال حافظه و مشکلات رفتاری بیمار کاهش داد (۵۱). داروهای مورد تأیید برای بیماری آلزایمر شامل موارد زیر است:

۱- مهار کننده‌های استیل‌کولین استراز

در بیماری آلزایمر مقدار استیل‌کولین که یکی از واسطه‌های شیمیایی مداخله‌گر در حافظه است کم می‌شود. داروهای مختلفی برای افزایش مقدار استیل‌کولین پایانه‌های عصبی و مهار استیل‌کولین استراز استفاده می‌شوند از جمله تاکرین[34]، دونپزیل[35]، ریواستیگمین[36] و گالانتامین[37] دارای اثرات سودمندی بر روی علایم شناختی، عملکردی و رفتاری در این بیماری می‌باشد (۵۲).

۲- داروهای ضدالتهاب

نتیجهٔ بعضی مشاهدات نشان می‌دهد، میزان شیوع بیماری آلزایمر در اشخاصی که به طور منظم داروهای ضدالتهاب نظیر آسپرین، اندومتاسین، سولینداک و دیکلوفناک مصرف می‌کنند کاهش می یابد (۵۳).

۳- پایین آورنده‌های کلسترول

شواهدی وجود داد که ارتباط بین کلسترول و متابولیسم پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید و بیماری آلزایمر را نشان می‌دهد. بعضی تحقیقات نشان داده‌اند که رژیم غذایی سرشار از کلسترول در حیوانات باعث افزایش پاسخ ایمنی آمیلوئید بتا در مغز می‌شود. همچنین کاهش کلسترول در محیط کشت نورون‌ها تولید آمیلوئید بتا را به طور چشمگیری مهار می‌کند (۵۲).

۴- آنتی اکسیدان‌ها

محققین استفادهٔ طولانی‌مدت از آنتی اکسیدان‌ها را عامل به تأخیر انداختن بیماری می‌دانند (۵۴، ۲۲). داروهای استفاده شده توسط بیماران آلزایمری سبب بهبود حافظه، عملکرد شناختی و عملکرد اجتماعی بیمار می‌شوند و تا حدودی رفتارهای غیرطبیعی بیمار را نیز اصلاح می‌کنند، اما به درمان قطعی این بیماری منجر نمی‌شوند و از طرف دیگر این داروها دارای عوارض جانبی متعددی نیز هستند. بنابراین محققین تلاش می‌کنند با روشن کردن مکانیسم‌های این بیماری روش‌های درمانی کارآمدتری برای درمان بیماری آلزایمر پیدا کنند.

نقش سلول‌های بنیادی در درمان بیماری آلزایمر

سلول‌های بنیادی، سلول‌های تخصص نیافته با قابلیت تکثیر و تمایز به انواع سلول‌ها می‌باشند. این سلول‌ها به دنبال آسیب در بازسازی و ترمیم بافت‌های مختلف بدن نقش داشته و قابلیت پیوند به بافت‌های آسیب دیده را دارند (۵۶، ۵۵).

تحقیق بر روی سلول‌های بنیادی به یافتن راه‌هایی برای استفادهٔ بالقوه از آن‌ها در درمان اختلالات عصبی متعدد منجر شده است و افقی گسترده در راهبرد سلول درمانی بیماری‌ها و آسیب‌های سیستم عصبی برای محققین فراهم کرده است (۵۸، ۵۷). به‌عنوان مثال نشان داده شده است که پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی سبب کاهش رسوب آمیلوئید بتا می‌شود و به بهبود حافظه و کاهش آسیب‌شناسی حاصل از آلزایمر در موش مدل آلزایمری کمک می‌کند (۵۹). همچنین در مطالعه‌ای این سلول‌ها به مغز موش مدل آلزایمری پیوند شده و سبب بهبود سطح کولینرژیک و عملکردهای شناختی و حرکتی و تنظیم فعالیت میکروگلیا در بافت مغز موش مدل آلزایمری شد (۶۰). استفاده از روش سلول درمانی جهت درمان بیماری آلزایمر در مراحل ابتدایی است اما افق گسترده‌ای را جهت درمان این بیماری در آینده پیش روی محققین گشوده است.

نتیجه‌گیری

بیماری آلزایمر، یکی از شایع‌ترین علل زوال عقل است که با از دست رفتن پیش‌روندهٔ حافظهٔ کوتاه‌مدت و تحلیل رفتن توانایی‌های ذهنی فرد مبتلا مشخص می‌شود. پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید یکی از مهم‌ترین پروتئین‌هایی است که سبب رسوب پلاک‌های آمیلوئیدی بتا در فضای خارج سلولی نورون‌ها و اختلال در عملکرد این سلول‌ها می‌شود. رسوب دو پروتئین به نام‌های آمیلوئید بتا و پروتئین تائو در بافت مغز از مهم‌ترین یافته‌های شناختی بیماری آلزایمر می‌باشد. محققین در تلاش هستند تا با شناسایی و اندازه‌گیری

[34] Tacrine
[35] Donepezil
[36] Rivastigmine
[37] Galantamine

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.3.70]

نشانگرهای زیستی آسیب‌شناسی عصبی مانند آمیلوئید بتا ۴۲، تائو و سایر نشانگرها در مایع مغزی -نخاعی فرد مبتلا این بیماری را قبل از بروز علایم بالینی تشخیص دهند. تاکنون پیشرفت‌های زیادی در درک و شناسایی مکانیسم و جنبه‌های بالینی این بیماری حاصل شده است زیرا داشتن یک دیدگاه درست از فرایندهای سلولی و مولکولی به پیدا کردن درمان بیماری آلزایمر کمک شایانی می‌کند. متأسفانه در حال حاضر داروهای مورد استفاده برای این بیماری بجای درمان علت این بیماری تنها به درمان علایم می‌پردازد و متداول‌ترین آن‌ها مهار کننده‌های کولین‌استراز می‌باشند و فقط جنبهٔ درمان کنندهٔ علایم را دارد. اما امید بر آن است که داروها و روش‌های درمانی جدید جهت درمان علت بیماری شناسایی و مورد استفاد قرار گیرند، به‌عنوان مثال محققین در تلاش هستند از طریق مهار آنزیم بتا سکرتاز از تجمع تدریجی آمیلوئید بتا جلوگیری کنند.

منابع

1. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the “common” neurologic disorders? Neurology. 2007; 68(5): 326-37.

2. Mohammadzadeh E, Alipour F, Khallaghi B. Evaluation of spatial memory impairment after Intracerebroventricular streptozocin injection in adult rats. Shefaye Khatam. 2014; 2(1): 40-5.

3. Anand R, Gill KD, Mahdi AA. Therapeutics of Alzheimer’s disease: past, present and future. Neuropharmacol. 2014; 76: 27-50.

4. Alipour F, Oryan S, Sharifzadeh M, Karimzadeh F, Kafami L, Irannejad H, et al. The neuroprotective effect of a triazine derivative in an Alzheimer’s rat model. Acta Med Iran. 2015; 53(1): 8-16.

5. Alipour F, Karimzadeh F, Hasanzadeh G. P59: Triazine improved hippocampal injuries in animal model of Alzheimer’s disease. Shefaye Khatam. 2015; 2(4): 109.

6. den Dunnen WF, Brouwer WH, Bijlard E, Kamphuis J, van Linschoten K, Eggens-Meijer E, et al. No disease in the brain of a 115-year-old woman. Neurobiol Aging. 2008; 29(8): 1127-32.

7. Selkoe DJ. Alzheimer’s disease: genes, proteins, and therapy. Physiol Rev. 2001; 81(2): 741-66.

8. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. Arch Neurol. 2003; 60(8): 1119-22.

9. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer’s amyloid β-peptide. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007; 8(2): 101-12.

10. Ghadiri T, Modarres Mousavi M, Alipour F, Mohammad Sadeghi S. Cellular and molecular pathways of learning and memory. Shefaye Khatam. 2014; 2(2): 81-8.

11. Alzheimer’s Association. 2013 Alzheimer’s disease facts and figures. Alzheimers Demen. 2013; 9(2): 208-45.

12. Peri A, Serio M. Neuroprotective effects of the Alzheimer’s disease-related gene seladin-1. J Mol Endocrinol. 2008; 41(5): 251-61.

13. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer’s disease. N Engl J Med Overseas Ed. 2012; 367(9): 795-804.

14. Hassanzadeh G, Hosseini A, Pasbakhsh P, Akbari M, Ghaffarpour M, Takzare N, et al. Trimetazidine prevents oxidative changes induced in a rat model of sporadic type of Alzheimer´s disease. Acta Med Iranica. 2015; 53(1): 17-24.

15. Hosseinzadeh S, Zahmatkesh M, Hassanzadeh G, Karimian M, Heidari M, Karami M. The correlation of serum S100β protein levels and hippocampal Seladin-1 gene expression in a rat model of sporadic Alzheimer’s disease. Tehran Univ Med J. 2015; 73(8): 569-76.

16. Iivonen S, Hiltunen M, Alafuzoff I, Mannermaa A, Kerokoski P, Puoliväli J, et al. Seladin-1 transcription is linked to neuronal degeneration in Alzheimer’s disease. Neuroscience. 2002; 113(2): 301-10.

17. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia A, Mcnamara JO, et al. Epilepsy: the effect of pathological activity on neural circuitry. Neuroscience, 3rd ed Sinauer Associates, Inc. 2004:600-1.

18. Zhao Y, Bhattacharjee S, Jones BM, Hill JM, Clement C, Sambamurti K, et al. Beta-amyloid precursor protein (βAPP) processing in Alzheimer’s disease (AD) and age-related macular degeneration (AMD). Mol Neurobiol. 2015; 52(1): 533-44.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.3.70]

19. Kempermann G. Off the beaten track: new neurons in the adult human striatum. Cell. 2014; 156(5): 870-1.

20. Zhang H, Ma Q, Zhang Yw, Xu H. Proteolytic processing of Alzheimer's β-amyloid precursor protein. J Neurochem. 2012; 120(1): 9-21.

21. Dawkins E, Small DH. Insights into the physiological function of the β-amyloid precursor protein: beyond Alzheimer's disease. J Neurochem. 2014; 129(5): 756-69.

22. Holroyd S, Shepherd ML. Alzheimer's disease: a review for the ophthalmologist. Surv Ophthalmol. 2001; 45(6): 516-24.

23. Parihar M, Hemnani T. Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic interventions. J Clin Neurosci. 2004; 11(5): 456-67.

24. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. Biochem Pharmacol. 2014; 88(4): 640-51.

25. Alipour F, Mohammadzadeh E, Khallaghi B. Evaluation of apoptosis in rat hippocampal tissue in an experimental model of Alzheimer's disease. Shefaye Khatam. 2014; 2(2): 13-20.

26. Mecocci P, Beal MF, Cecchetti R, Polidori MC, Cherubini A, Chionne F, et al. Mitochondrial membrane fluidity and oxidative damage to mitochondrial DNA in aged and AD human brain. Mol Chem Neuropathol. 1997; 31(1): 53-64.

27. St George-Hyslop PH. Molecular genetics of Alzheimer's disease. Biol Psychiatry. 1999; 19(4): 371-83.

28. Nhan HS, Chiang K, Koo EH. The multifaceted nature of amyloid precursor protein and its proteolytic fragments: friends and foes. Acta Neuropathol. 2015; 129(1): 1-19.

29. Patterson D, Gardiner K, Kao FT, Tanzi R, Watkins P, Gusella JF. Mapping of the gene encoding the beta-amyloid precursor protein and its relationship to the Down syndrome region of chromosome 21. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988; 85(21): 8266-70.

30. Wang H, Megill A, He K, Kirkwood A, Lee HK. Consequences of inhibiting amyloid precursor protein processing enzymes on synaptic function and plasticity. Neural Plast. 2012; 2012. doi:10.1155/2012/272374.

31. Bianchetti A, Ranieri P, Margiotta A, Trabucchi M. Pharmacological treatment of Alzheimer's disease. Aging Clin Exp Res. 2006; 18(2): 158-62.

32. Marambaud P, Zhao H, Davies P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-β peptides. J Biol Chem. 2005; 280(45): 37377-82.

33. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. Neuron. 2009; 63(3): 287-303.

34. Chhabra N. case-study-alzheimer-disease. http://www.namrata.co/case-study-alzheimer-disease/.

35. McGeer PL, Klegeris A, Walker DG, Yasuhara O, Mcgeer EG. Pathological proteins in senile plaques. Tohoku J Exp Med. 1994; 174(3): 269-77.

36. Ando K, Laborde Q, Lazar A, Godefroy D, Youssef I, Amar M, et al. Inside Alzheimer brain with CLARITY: senile plaques, neurofibrillary tangles and axons in 3-D. Acta neuropathol. 2014; 128(3): 457-9.

37. Citron M. Alzheimer's disease: strategies for disease modification. Nat Rev Drug Discov. 2010; 9(5): 387-98.

38. Blennow K, Dubois B, Fagan AM, Lewczuk P, de Leon MJ, Hampel H. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2015; 11(1): 58-69.

39. Zetterberg H, Blennow K, Hanse E. Amyloid β and APP as biomarkers for Alzheimer's disease. Exp Gerontol. 2010; 45(1): 23-9.

40. Kandimalla RJ, Anand R, Veeramanikandan R, Wani WY, Prabhakar S, Grover VK, et al. CSF ubiquitin as a specific biomarker in Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res. 2014; 11(4): 340-8.

41. Höglund K, Fourier A, Perret-Liaudet A, Zetterberg H, Blennow K, Portelius E. Alzheimer's disease—recent biomarker developments in relation to updated diagnostic criteria. Clin Chim Acta. 2015; 449: 3-8.

42. Jin K, Peel AL, Mao XO, Xie L, Cottrell BA, Henshall DC, et al. Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101(1): 343-7.

43. Alvarez-Buylla A, Temple S. Stem cells in the developing and adult nervous system. J Neurobiol. 1998; 36(2): 105-10.

44. Ziabreva I, Perry E, Perry R, Minger SL, Ekonomou A, Przyborski S, et al. Altered neurogenesis in Alzheimer's disease. J Psychosom Res. 2006; 61(3): 311-6.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.3.70]

45. Lazarov O, Marr RA. Neurogenesis and Alzheimer's disease: at the crossroads. Exp Neurol. 2010; 223(2): 267-81.

46. Martinez-Canabal A. Reconsidering hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. Front Neurosci. 2014; 8: 147. doi: 10.3389/fnins.2014.00147.

47. Freiherr J, Hallschmid M, Frey II WH, Brünner YF, Chapman CD, Hölscher C, et al. Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer's disease: a review of basic research and clinical evidence. CNS drugs. 2013; 27(7): 505-14.

48. Lee KY, Clark AW, Rosales JL, Chapman K, Fung T, Johnston RN. Elevated neuronal Cdc2-like kinase activity in the Alzheimer disease brain. Neurosci Res. 1999; 34(1): 21-9.

49. Cicero S, Herrup K. Cyclin-dependent kinase 5 is essential for neuronal cell cycle arrest and differentiation. J Neurosci. 2005; 25(42): 9658-68.

50. Giacobini E, Gold G. Alzheimer disease therapy-moving from amyloid-β to tau. Nat Rev Neurol. 2013; 9(12): 677-86.

51. Koch P, Kokaia Z, Lindvall O, Brüstle O. Emerging concepts in neural stem cell research: autologous repair and cell-based disease modelling. Lancet Neurol. 2009; 8(9):819-29.

52.Scarpini E, Scheltens P, Feldman H. Treatment of Alzheimer's disease; current status and new perspectives. Lancet Neurol. 2003; 2(9): 539-47.

53. Allison AC, Cacabelos R, Lombardi VR, Alvarez XA, Vigo C. Celastrol, a potent antioxidant and anti-inflammatory drug, as a possible treatment for Alzheimer's disease. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2001; 25(7): 1341-57.

54. Di Domenico F, Barone E, Perluigi M, Butterfield DA. Strategy to reduce free radical species in Alzheimer's disease: an update of selected antioxidants. Expert Rev Neurother. 2015; 15(1): 19-40.

55. Lindvall O, Kokaia Z, Martinez-Serrano A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders–how to make it work. Nat Med. 2004; 10 Suppl: 42-50.

56. Aligholi H, Hassanzadeh G, Rezayat M, Azari H, Ejtemaei Mehr S, Akbari M, et al. Three-dimensional transplantation of adult neural stem cells in an acute brain injury model. Shefaye Khatam. 2014; 2(4): 36.

57. Yee JZ, Oh KW, Kim SH. Stem cell therapy for neurodegenerative diseases. Hanyang Med Rev. 2015; 35(4): 229-35.

58. Burgess A, Aubert I, Hynynen K. Delivery of stem cells to the brain: potential for treatment of neurodegenerative disease. J Ther Ultrasound. 2015; 3(Suppl 1): O17. doi: 10.1186/2050-5736-3-S1-O17.

59. Choi SS, Lee SR, Kim SU, Lee HJ. Alzheimer's disease and stem cell therapy. Exp Neurobiol. 2014; 23(1): 45-52.

60. Park D, Yang G, Bae DK, Lee SH, Yang YH, Kyung J, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve cognitive function and physical activity in ageing mice. J Neurosci Res. 2013; 91(5): 660-70.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.3.70]