

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

بیماری آلزایمر: مرور روایتی بر نشانه‌های بالینی، تغییرات مولکولی، روش‌های فیزیکی و بیوفیزیکی مؤثر در بهبود آن

پرستو اکبرآبادی، پونه سادات پورحسینی*

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

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۴ دی ۱۴۰۱

اصلاحیه: ۲۶ آذر ۱۴۰۱

دریافت: ۲۵ تیر ۱۴۰۱

چکیده

مقدمه: بیماری آلزایمر نوعی بیماری تحلیل برنده 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 به حساب 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 برنده 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- بیماری آلزایمر
- ۲- پپتیدهای بتا آمیلوئید
- ۳- بیوفیزیک

*نویسنده مسئول: پونه سادات پورحسینی

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

مقدمه

معرفی عمومی بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر^۱ نوعی بیماری غیرقابل بازگشت و تحلیل برنده‌ی عصبی^۲ است که متداول ترین شکل دمانس^۳ است. بیماران در طی بیماری دچار اختلال پیشرونده و مزمن حافظه و تحلیل سایر عملکردهای شناختی^۴ می‌شوند که به مرور رو به وخامت می‌گذارد و باعث اختلال در فعالیت‌های روزمره و تغییرات رفتاری فرد می‌شود. معمولاً 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 به تدریج 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 دهه 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 می‌شود. 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 آلزایمر و انواع بیماری‌های مرتبط به زوال عقل هستند و با استناد به گزارش‌های جهانی در سال ۲۰۵۰ تعداد مبتلایان به انواع 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^۵ و پراکنده^۶ تقسیم بندی می‌شود. بخش عمده‌ای از ابتلا به بیماری آلزایمر از نوعی پراکنده^۷ (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^۸ و ۲ که در موقعیت کروموزوم ۱ و ۱۴ قرار دارد، یا بخشی از ژن‌ها که مسئول ساخت پروتئین پیش ساز آمیلوئید APP^۹ هستند، ایجاد می‌شود. نوع ارثی حدود ۵ درصد از موارد ابتلا به این بیماری را به خود اختصاص می‌دهد (۴).

علل بروز بیماری

تجمع پپتیدهای آمیلوئید بتا^{۱۰} (Aβ) در خارج از نورون‌ها و پروتئین‌های تائو^{۱۱} (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 می‌کند که APP شامل چندین دمین^{۱۲} ساختاری و عملکردی است، که شناخت این ملکول را نه تنها از دیدگاه زیست‌شناسی 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 می‌شود، 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^{۱۳} در Drosophila و همچنین APP، APLP^{۱۴} و APLP^{۱۵} در پستانداران می‌باشد. این پروتئینها در پستانداران، دارای چندین موتیف محافظت شده هستند، از جمله دمینهای E1 و E2 در توالیهای خارج سلولی و همچنین دمینهای داخل سلولی؛ خانواده پروتئینهای APP در مغز پستانداران به وفور بیان میشوند. لازم به ذکر است بیان APLP^۱، 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 APLP^۲ 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 دمین APP در آن‌ها دخیل است:

- ۱- گیرنده سطح سلولی
- ۲- الحاق (چسبندگی) سلولی
- ۳- رشد آکسون‌ها و سیناپوز^{۱۶}
- 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

پردازش APP

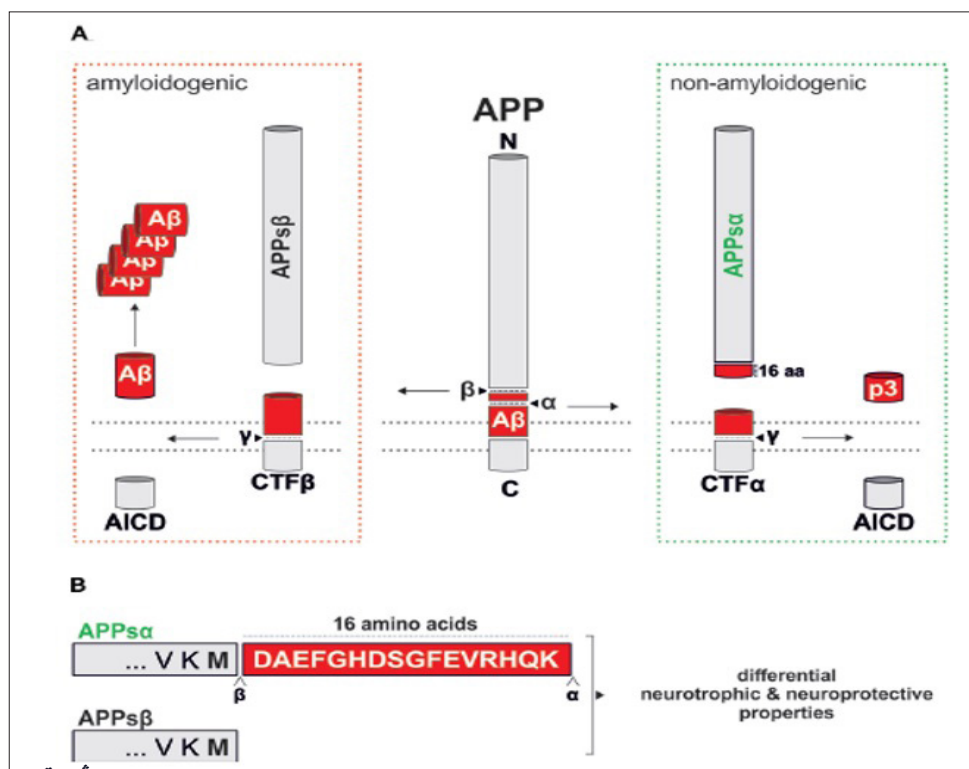
همانطور که در تصویر ۲ اشاره شده است که با شکستن ملکول APP منجر به تولید آمیلوئید بتا می‌شوند. آمیلوئید بتا تولید شده به فضای خارج سلولی ریخته می‌شود و به دنبال آن، بازیافت وزیکول‌ها یا تجزیه آنها درون لیزوزوم‌ها رخ می‌دهد. بعلاوه نوعی ارتباط برگشتی میان محفظه‌های آندوزومی و شبکه ترانس گلژی به وسیله ملکول‌هایی به نام رترومر^{۲۱} صورت می‌گیرد. در این مکانیسم رترومر وظیفه انتقال APP قبل از برش، از سمت آندوزوم به سمت دستگاه گلژی را بر عهده دارد. عملکرد رترومرها بین محفظه‌های آندوزومی و شبکه‌های ترانس گلژی صورت می‌گیرد و به این ترتیب چرخه APP کامل می‌شود (۶).

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

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^{۱۷} و نیز در سطح سلول و وزیکول‌های آندوزومی اتفاق می‌افتد.

ملکول تازه ساخته شده‌ی APP از شبکه 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^{۱۸} کلاترین 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 وسیله آلفا سكرتاز^{۱۹} و سپس گاما سكرتاز^{۲۰} 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- سكرتاز و گاما- سكرتاز است،

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 سكرتاز در طول منطقه آمیلوئید بتا اتفاق می‌افتد، از تولید آمیلوئید بتا جلوگیری می‌کند و منجر به ترشح APP α ترشح شده، (APP α) و p3 پی‌ضرب می‌شود. در مقابل، پردازش در امتداد مسیر آمیلوئیدوژنیک برش APP توسط بتا ترتیب بتا و گاماسكرتاز منجر به تولید آمیلوئید بتا و آزاد سازی APP β 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 شده است. (B)، مقایسه پایانه‌های C در APP α و APP β که فقط در ۱۶ اسید آمینه پایانی با یکدیگر تفاوت دارند. ۱۶ آمینو اسید متفاوت در جعبه قرمز نشان داده شده است (A).



¹⁷ Trans Golgi Network

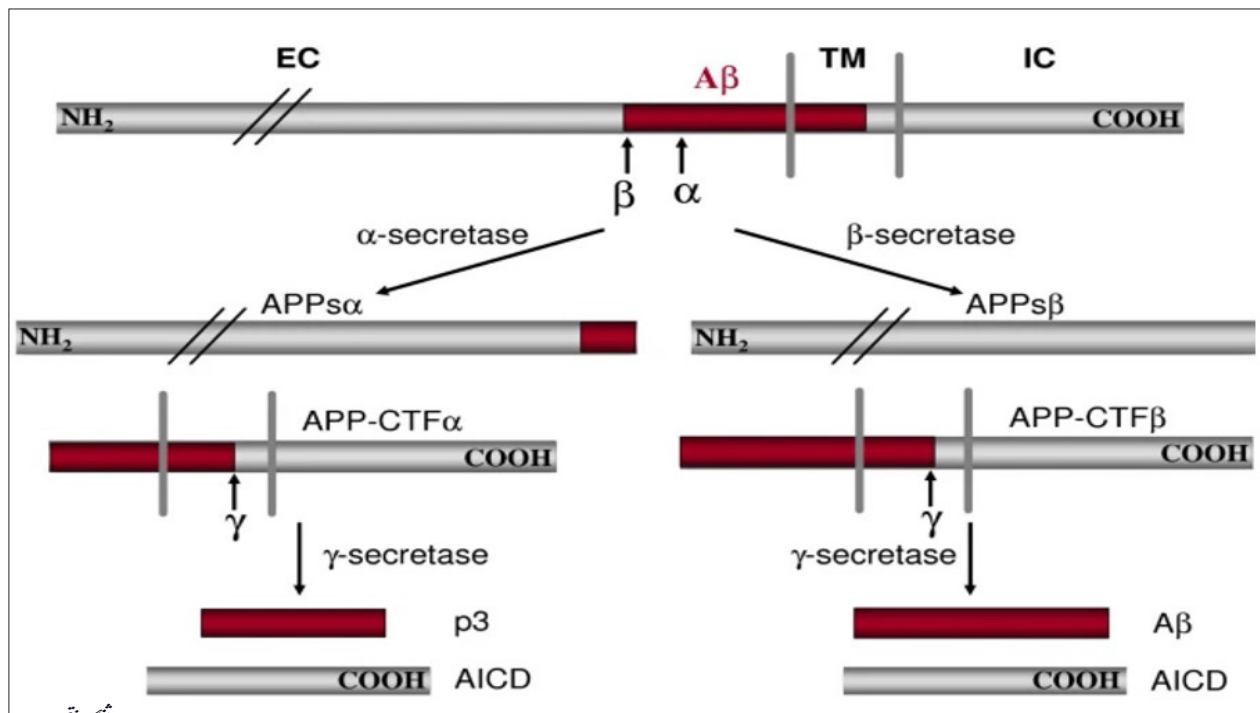
¹⁸ Clathrin

¹⁹ Alpha Secretase

²⁰ Gamma Secretase

²¹ Retromer

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 A β) با رنگ قرمز مشخص شده است. برای سادگی، فقط یک محل تجزیه برای هر آنزیم نشان داده شده است. این تصویر به سادگی نشان دهنده این واقعیت است که در صورت تاثیر بتا سكرتاز بر ملكول APP و سپس پيش ماده قرار گرفتن برای آنزیم گاما سكرتاز، باعث ایجاد آمیلوئید بتا می شود که البته جزئی جدایی ناپذیر از فرآیند پردازش APP است (۵).



آمیلوئید بتا همراه با تائو پروتئین، که بسیار فسفریله شده است، عملکرد نورون را تخریب کرده و منجر به تحلیل نورون می شود. نوعی فرضیه آبخاری آلزایمر بیان می کند که تشکیل آمیلوئید بتا شروع کننده ی اولیه ی بیماری آلزایمر است و در طی سال ها رسوب آمیلوئید به عنوان عامل بیماری تلقی می شود. مطالعات در حوزه رشته های آمیلوئید بتا نشان داده است که این رشته ها بسیار برای نورون ها سمی بوده و باعث مرگ نورون ها در عرض ۲۴ ساعت مواجهه با آن ها می شود. مکانیسم مرگ نورون ها از طریق آپوپتوز بوده است و ناشی از اثرات اکسیداتیو آمیلوئید بتا می باشد.

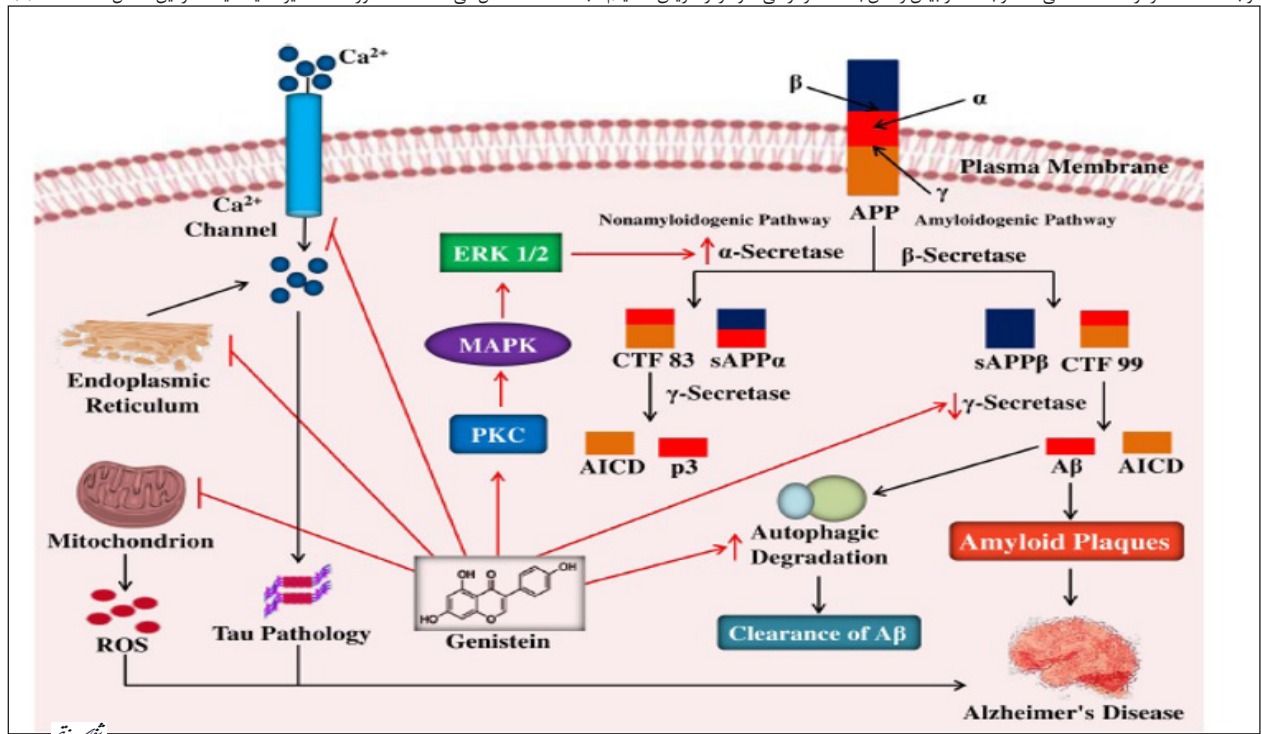
آمیلوئیدهای بتا از طریق مکانیسم های مختلف باعث سمیت می شوند؛ این مکانیسم ها شامل جذب آن ها از طریق میکروگلیاها و ایجاد التهاب در آن ها، تولید گونه های اکسیژن فعال ^{22}ROS در نورون ها، آسیب سیناپسی و ... می باشد (۱۰).

بطور کلی تشکیل پلاک های آمیلوئید و هایپرفسفریله شدن پروتئین تائو اساس بیماری آلزایمر در نظر گرفته می شود. بر این اساس، هدف قرار دادن یکی

آمیلوئید بتا در APP دارای توالی است، که به صورت آلفا هلیکس در غشا موجود می باشد، با توجه به تصویر ۳ آمیلوئید بتا پس از پردازش APP و آزاد شدن، به صورت پپتیدی ۳۶ تا ۴۳ آمینواسیدی می باشد که به صورت صفحات بتا تا خوردگی پیدا می کند. فراوان ترین تصویر آمیلوئید بتا حدود ۴۰ و ۴۲ آمینواسید می باشد که به طور خلاصه A β 40، A β 42 نامیده می شوند. ماهیت آگریزی آمیلوئیدهای بتا مخصوصا نوع ۴۲ و ۴۳ آمینواسیدی آن امکان خودتجمعی به آن ها می دهد؛ طوری که، می توانند هزاران نمونه دایمر و الیگومرهای دیگر را تشکیل دهند. به این طریق، تجمعی از رشته ها به وجود می آید که رسوب کرده و پلاک های آمیلوئیدی نامیده می شوند. این فیبریل های به وجود آمده به وسیله پیوندهای هیدروژنی به یکدیگر متصل می شوند. ایجاد این فیبریل ها، همراه با تاثیر عواملی نظیر افزایش تولید آمیلوئید بتا و کاهش حذف آن از مغز، آسیب های ناشی از آلزایمر را به وجود می آورد (۴).

اگرچه آمیلوئید بتا به طور عمده در فضای خارج سلولی وجود دارد، ولی می تواند در داخل نورون هم یافت شود.

تصویر ۳- پردازش بی‌درپی APP توسط گاما و بتا سکر تاژ می‌تواند باعث ایجاد ساختارهای نوروتوکسیک آمیلوئید بتا شود که امکان دارد در آینده به عنوان پلاک آمیلوئید تجمع یابد. در مقابل، APP-آلفا محلول، بعلت واسطه‌گری آلفا سکر تاژ در برش APP، تشکیل می‌شود. آلفا سکر تاژ با ایفای نقش خود از میزان پلاک‌های آمیلوئید در مغز می‌کاهد که به وسیلهٔ فعالیت آنزیم PKC (وابسته به فسفو لیپید سرین و تروئین کیناز) صورت می‌پذیرد، و به این طریق واسطه‌های سلازی PKC می‌تواند باعث انسداد پلاک‌های آمیلوئید و جلوگیری از تشکیل پلاک‌های آمیلوئید بتا شود. در نورون‌های هیپوکامپ موش، این عمل مرتبط در طول درمان مشاهده شد. ژنیستین (تکبیه شش شت شده از سویا)، از سلول‌ها با افزایش قابل توجه آلفا سکر تاژ محافظت می‌کند و باعث از بین رفتن بتا سکر تاژ می‌شود و از طریق تنظیم مجدد PKC عمل می‌کند، به‌طوریکه مسیر سیگنالینگ در این شلک آمده است (۹).



سیناپس‌های دور نقش دارد. هرچند، در کنار نقش‌های ساختاری مرتبط با میکروتوبول، پروتئین تائو موقعیت‌های سلولی و عملکردی دیگری نیز دارد. نقش بیماری‌زایی پروتئین تائو در بیماری آلزایمر ناشی از موقعیت نامناسب آن در جسم سلولی یا دندریت و یا فسفرلاسیون زیاد آن می‌باشد که منجر به میان‌کنش‌های 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 دسته بیماری‌های تحلیل برنده 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 ماریچ جفت PHF^{۲۸} می‌شود. رشته‌ها در نهایت به تشکیل توده‌های در هم پیچیده داخل نورون، در می‌آیند (۱۳، ۸، ۱).

شکافتن و فسفریلاسیون تائو برای تشکیل NFT^{۳۹} ضروری است. فسفریلاسیون پروتئین تائو به وسیلهٔ

از این دو ملوکول 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 آمینو اسید طول دارد و حاصل بیان ژنی به نام MAPT^{۲۶} است. این پروتئین شامل ناحیه‌ی انتهایی آمینی، دو ناحیه‌ی غنی از پرولین و ناحیه‌ی 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 کننده‌ی این بیماری مرتبط با کروموزوم شماره‌ی ۱۷ می‌باشد. بطور کلی پروتئین تائو در تنظیم پایداری میکروتوبول‌ها و همچنین انتقال آکسون، ملکول‌ها بین جسم سلولی و

²³ Microtubule-associated proteins²⁴ Astrocyte²⁵ Oligodendrocyte²⁶ Microtubule-associated proteins Tau

²⁷ Frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17

²⁸ Paired helical filaments

²⁹ Neurofibrillary tangles

نکته قابل توجه دیگر این است که مسیرهای برش تائو از CDK3 β ، کاسپاز^{۳۳}، کاسپاز ۹ (کاسپازها نوعی پروتئین‌های دخیل در مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی یا آپوپتوز هستند) و کالپین^{۳۳} به وسیله گونه‌های آمیلوئید بتای محلول فعال می‌شود. در نتیجه می‌توان

The diagram illustrates the role of calcium in Alzheimer's disease pathogenesis. It shows a neuron and an astrocyte. Glutamate release from the astrocyte and Ca^{2+} -permeable AMPA receptor activation lead to an increase in intracellular calcium ($\text{Ca}^{2+} \uparrow$). This calcium increase activates several signaling pathways: L-VGCC, Fyn/tau, MAPK, CaMK, Calcineurin, and GSK3 β . GSK3 β is shown to phosphorylate tau, leading to the formation of insoluble tau aggregates (red ovals) and the impairment of the nuclear pore complex. The nuclear pore complex is shown to impair the transport of soluble tau (red ovals) into the nucleus. In the nucleus, nuclear tau (red ovals) is shown to impair gene expression (DNA double helix). The diagram also shows the ER (Endoplasmic Reticulum) and the cytoplasm.

³³ Calpain

تشکیل و تجمع پلاک‌های آمیلوئیدی و ابتلا به آلزایمر می‌شود. در سلول، در حالت معمول، حاصل عملکرد این ژن تولید مقادیر زیاده‌تری آمیلوئید بتا ۴۰ و مقادیر کمتری آمیلوئید بتا ۴۲ است. جهش در ژن پرسنیلین ۱ می‌تواند باعث افزایش تولید آمیلوئید بتا ۴۲ شود. خطرناک‌ترین این جهش‌ها، جایگزینی آمینواسیدهایی مانند گلیسین، ایزولوسین و فنیل آلانین به جای والین می‌باشد.

ژن PSEN 2 یا پرسنیلین ۲: این ژن در موقعیت 1q42.1 قرار دارد و همولوگ پرسنیلین ۱ است. نوعی پروتئین مرتبط با گیرنده‌های لیپوپروتئینی با چگالی پایین (LRP^{۳۶}) وجود دارد که مهم‌ترین گیرنده کلسترول در نورون‌هاست و ژن آن بر روی کروموزوم شماره 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 LRP ممکن است با افزایش خطر توسعه بیماری آلزایمر در ارتباط باشد. هرچند، مطالعات دیگر نیز در دست است که این ارتباط را نقض می‌کند (۱۷، ۱۶، ۲۰).

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 از تحقیقات و پژوهش‌های 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) (پروتو درمانی) گاما درمانی

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

محققان همچنین نشان داده‌اند کاهش در سطح آمیلوئید بتا به وسیله برخی ایمونوتراپی‌ها، از بیمارزایی 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، ۱۱).

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^{۳۴} (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، لیگودندروسیت‌ها و میکروگلیاهای مغز مشاهده می‌شوند.

چند ریختی^{۳۵} 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 وجود آلل 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 می‌دهد، و حمل دو آلل، خطر ابتلا به آلزایمر دیررس حقیقی را ۹-۱۵ برابر افزایش می‌دهد.

شواهد قوی از نتایج تحقیقات بالینی و بنیادی نشان دهنده 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 ۱: این ژن در موقعیت 14q24.3 واقع شده است و کد کننده جزء کاتالیتیک گاما سكرتاز 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

³⁴ Apolipoprotein E

³⁵ Polymorphism

³⁶ Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein

ابتدا موسیقی چهار فصل را شنیدند و پس از آن، در آزمون سوم در معرض موسیقی مورد علاقه 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. یافته‌ها 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 تأثیر 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) 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 بر این بنظر می‌رسد این تأثیرات 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^{۴۱} (TEMT) 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

کرده بودند که القای نوسانات گاما به گونه سوسو زدن (نور غیرتهاجمی) که با استفاده از محرک حسی گاما یا GENUS^{۳۷} 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 بخش‌هایی از قشر شنوایی^{۳۸} (AC) و قسمت^{۳۹} (CA1) 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 علاقه 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 علاقه خود قادر بودند حوادث بیشتری از گذشته 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

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

وسيله تحويل دارو توسط اين نانوذرات نويد داد.
استراتژی‌های 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 $A\beta$ ، مهار تجمع $A\beta$ ، افزایش پاکسازی $A\beta$ و نانو ذرات DDS^{42} با میل بالای اتصال به $A\beta$. 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 $A\beta$ دو نوع اصلی هستند: پپتیدها و تقلید کننده‌های پپتیدی مهارکننده‌های $A\beta$ دو نوع اصلی هستند: پپتیدهای کوتاه شامل توالی هسته FFVLK، $A\beta$ 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^{۴۵} زودگذر- متالوکسیژن- آنیون هستند که می‌تواند تجمع را مهار کند. با این حال، چنین مهاری یک فعل و انفعال الکترواستاتیک غیر اختصاصی است، که همچنین ممکن است تجمعات بزرگتر $A\beta$ را مهار کند. اما $A\beta$ 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 $POM@P$ (Polyoxometalate-peptide) ذرات ترکیبی از POM و $A\beta_{15-20}$ پپتید 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 تجمعات $A\beta$ را در شرایط آزمایشگاهی نشان داد. علاوه بر این، پس از ترکیب نانوذرات با استفاده از رنگدانه فیبریلی قرمز کنگو^{۴۶} 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.

TEM بودند و این اثر منحصر بفرد که پتانسیل درمان بیماری را داشته و یا می‌تواند پروسه بیماری را کند 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 TEM 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 ۴ ساعت در روز طی یک ماه، در میمون‌ها منجر به اختلال در یادگیری و حافظه بینایی شد. به طور کلی مطالعات در زمینه تأثیرات 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 نانو تکنولوژی

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^{۴۲} 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

⁴² Brain Blood Barrier

⁴³ Drug delivery systems

⁴⁴ Polyoxometalates

⁴⁵ Nanoclusters

⁴⁶ Congo red (CR)

⁴⁷ Apolipoprotein E3-reconstituted high-density lipoprotein

DL می‌تواند حمل و نقل لیپوزومی $A\beta$ را تسهیل کند. بعد از انکوباسیون طولانی‌تر، ApoE3-rH- DL منجر به افزایش پاکسازی داخل سلولی $A\beta$ در هر دو میکروگلیا و آستروسیت‌ها می‌شود.

مکانیسم مشابه پاکسازی $A\beta$ 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 $A\beta$ ، 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 $A\beta$ 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 $A\beta$ 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-rHDL در اثر هم افزایی درمان‌ها، می‌تواند به روش درمانی قویتری دست یافت (۲۶، ۲۱، ۱۲).

۲- اتصال به یون‌های فلزی

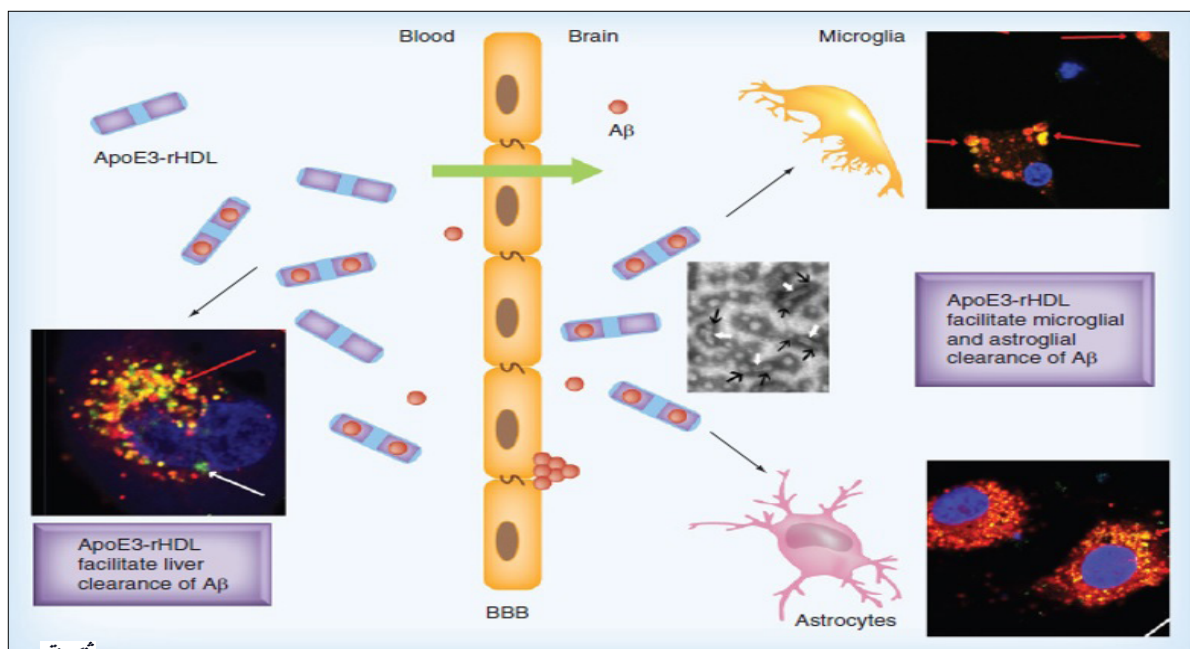
اخیرا پژوهشگران، نانوساختاری را برای تسهیل پاکسازی $A\beta$ با الهام از ساختار بیولوژیکی طراحی کرده‌اند و همانطور که در تصویر ۳ اشاره شده است این نانوذرات مبتنی بر لیپوپروتئین، آپولیپوپروتئین است. آپولیپوپروتئین E3 بازسازی شده لیپوپروتئین با چگالی بالا^{۴۷} یا (ApoE3- rHDL) نام دارد.

(ApoE3- rHDL) به وسیله 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 $A\beta$ از خود نشان داده و پاکسازی $A\beta$ را با افزایش جذب و تجزیه $A\beta$ توسط سلول‌های میکروگلیال، آستروگلیال و کبدی تسریع می‌کند. جذب و تجزیه $A\beta$ 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 $A\beta$ در حضور ApoE3-rHDL، تجزیه $A\beta$ به کمک لیپوزوم به مقدار قابل توجهی افزایش پیدا کرد.

چنین مشاهده‌ای دلالت بر آن دارد که ApoE3-rH-

تصویر ۵- نانوساختار الهام گرفته شده از ساختارهای بیولوژیکی برای تسهیل پاکسازی $A\beta$ به نام آپولیپوپروتئین E3-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 $A\beta$ را از خود نشان می‌دهد (۲۶).



⁴⁸ Chang liver cells

⁴⁹ Microgliosis

⁵⁰ Transition metals

کولینرژیک^{۵۵} 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^{۵۶} برای درمان بیماری آلزایمر تایید شده است. با این حال، سینتیک دارویی^{۵۷} 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. به عنوان مثال، ریواسیتیگمین، 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، مولتو و همکارانش، لیپوزوم برای مصرف خوراکی ریواسیتیگمین را توسعه دادند. لیپوزوم‌ها از لیپیدها (کلسترول و DPPC)^{۵۸} به نسبت ۱:۱، ریواسیتیگمین، متیل سلولز و تقویت کننده‌های جذب^{۵۹} 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 ریواسیتیگمین-سدیم-تائوروکلا^{۶۰}، 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 نانوترپایی برای محافظت از عصب می‌تواند علائم آلزایمر و کیفیت زندگی را در این بیماران بهبود بخشد. کیناز مرتبط با Rho به اختصار (ROCK)^{۶۱} یک کیناز سرین/ترونین 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^{۶۲} می‌تواند منجر به کاهش تولید A β ، 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

فلزات انتقالی^{۵۰} 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^{۵۱} با مس، روی و آهن غنی شده‌اند، که نشان می‌دهد این یون‌های فلزی هستند که در تجمع A β 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^{۵۲} قادرند رسوبات A β را با فرآیند بازانحلال به شکل محلول در آب دریاورند. 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)^{۵۳} با پلی استایرن واجد گروه عملکردی کربوکسیلیک، نانوذرات و اثر آن را به عنوان یک بازدارنده تجمع و سمیت عصبی ناشی از A β ارزیابی کرد.

اثر (Nano-N2PY) در مهار مرتبط با سمیت سلولی ناشی از A β در شرایط آزمایشگاهی در سلول‌های عصبی قشری مغز^{۵۴} 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 A β 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

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 Dipalmitoylphosphatidyl choline

⁵⁹ Rivastigmine-sodium-taurocholate liposomes

⁶¹ Rho-associated kinase

⁶² Small interfering RNA

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^{۶۵} نوعی بیماری غیرقابل بازگشت و تحلیل برنده عصبی^{۶۶} است که متداول ترین شکل دمانس^{۶۷} است. بیماران در طی بیماری دچار اختلال پیشرونده و مزمن حافظه و تحلیل سایر عملکردهای شناختی^{۶۸} می‌شوند که به مرور رو به وخامت می‌گذارد و باعث اختلال در فعالیت‌های روزمره و تغییرات رفتاری فرد می‌شود. تجمع پپتیدهای آمیلوئید بتا^{۶۹} ($A\beta$) در خارج از نورون‌ها و پروتئین‌های تائو^{۷۰} (τ) در داخل نورون‌ها را دلیل بروز بیماری ذکر کرده‌اند در طول سال‌های گذشته روش‌های زیادی برای درمان بیماری آلزایمر مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند، اما متأسفانه هیچیک از این روش‌ها نتوانسته‌اند 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 پایه علم فیزیک و بیوفیزیکی به کمک درمان بیماری‌های نورودژنراتیو، آمده است و این درمان‌ها در سالان اخیر بعلاوه غیر تهاجمی بودن و در دسترس بودن، بسیار مورد توجه قرار گرفته است و از جمله آن نانوتراپی، موسیقی درمانی و اشعه درمانیست 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 بیماران مبتلا یا در شرف ابتلا را به ارمغان آورد. کماکان بیماری آلزایمر با یک 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.

کردند تا بر محدودیت‌های آن مانند جذب ضعیف درون سلولی و محدود بودن ثبات خونی 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 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 به عنوان 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^{۶۳} و همکاران با استرادیول Tween-80، ($T-80$) که با نانوذرات پلی لاکتید-کو-گلیکولید^{۶۴} 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

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

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 APPs α . *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 new endogenous 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.