Journal of Ardabil University of Medical Sciences

Vol. 16, No. 4, Winter 2017, Pages 452-463

Pathophysiology of Alzheimer's Disease

Amani M

Department of Physiology, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
**** Corresponding author.*** Tel: +989141564260, Fax: +984533512788, E-mail: m.amani@outlook.com

Received: Sep 22, 2016 Accepted: Dec 30, 2016

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a common cause of dementia in elderly people that is accompanied by progressive cognitive decline and memory loss. The pathologic hallmarks of AD are synaptic and neuronal degeneration together with extracellular senile plaques containing amyloid-beta (Aβ) and the intracellular neurofibrillary tangles (NFTs) in the hippocampus and other cortical regions. Amyloid-beta peptide is believed to have a pivotal role in the pathogenesis of AD as a major component of the senile plaques. It acts as a trigger key of AD and is considered as the principal toxic factor in the pathogenesis of the disease. Accumulation of amyloid β protein (Aβ), a main component of the senile plaques, in the brain initiates a cascade of events that ultimately lead to neuronal dysfunction and cognitive deficits. Other proposed mechanisms for AD include impairment in cholinergic function, oxidative stress, inflammatory agents and glutamate-mediated excitotoxicity. AD is characterized neuropathologically by impaired cholinergic function, increased oxidative stress, neuroinflammation, neuronal cell death, synapses loss, cortical atrophy, deficiencies in steroid hormones and appearance of glutamate-mediated excitotoxicity.

Keywords: Alzheimer's Disease; β-Amyloid Peptide; Tau Protein; Synaptic Function; Neurodegenerative Disorders

پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر

محمد امانی

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۹۱۴۱۵۶۴۲۶۰ فاکس: ۰۴۵۳۳۵۱۲۷۸۸ پست الکترونیک: m.amani@outlook.com

چکیده

بیماری آلزایمر یک بیماری مخرب مغزی است که با اختلالات پیشرونده شناختی و کاهش حافظه همراه است. این بیماری دارای دو خصوصیت نوروپاتولوژیکی است که یکی تجمع پلاک در قسمت خارج سلولی نورون‌ها بوده و پپتیدهای بتاآمیلوئید جزءِ اصلی این پلاک‌ها را تشکیل می‌دهند و دیگری تشکیل کلافه‌های نوروفیبریلاری در داخل نورون‌ها است که در اثر هیپرفسفریلاسیون پروتئین‌های تاو ایجاد می‌شوند. پپتیدهای بتا آمیلوئیدی (Aβ) از شکسته شدن پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید تولید می‌شوند. اختلالات در عملکرد سیناپس‌ها یکی از مهمترین خصوصیت بیماری آلزایمر است که منجر به اختلالات شناختی در این بیماران می‌گردد. آمیلوئید بتا یک سم قوی برای میتوکندری‌ها محسوب می‌شود که باعث ایجاد اختلالات عملکردی در میتوکندری‌ها و در نتیجه آزادشدن رادیکال‌های آزاد و نهایتاً آسیب نورون‌ها می‌شود. اختلال در سیستم کولینرژیک، آسیب‌های التهابی، اختلال در میزان کلسیم داخل سلولی، تحریک بیش از حد گیرنده‌های گلوتامینرژیکی، تشکیل کانال‌های کاتیونی غیروابسته به ولتاژ در غشای لیپیدی توسط Aβ، اختلال در انتقال آکسونی، آسیب عروق مغزی و اختلالات متابولیسم اسیدهای چرب و کلسترول از خصوصیات دیگر پاتوفیزیولوژیکی هستند که در بیماری آلزایمر دیده میشوند.

واژه های کلیدی: بیماری آلزایمر، پپتید بتا آمیلوئید، پروتئین تاو، عملکرد سیناپسی، بیماری نورودژنراتیو

دریافت: ۱۳۹۵/۰۷/۰۱ **پذیرش:** ۱۳۹۵/۱۰/۱۰

مقدمه

بیماری آلزایمر یک بیماری نورودژنراتیو است که با اختلالات عمیق عملکردهای حافظه و شناختی همراه بوده و همچنین از علل بسیار شایع دمانس می‌باشد که بخصوص در افراد پیر دیده می‌شود [۱]. خصوصیات بالینی بیماری آلزایمر شامل افت عملکردهای شناختی، اختلال در فعالیت‌های عادی روزمره و تغییر در اعمال رفتاری فرد می‌باشد [۳،۲]. این بیماری برای اولین بار توسط یک نوروپاتوژیست آلمانی به نام آلویز آلژیمر[1] در سال ۱۹۰۷ میلادی شناخته شد. بیش از ۳۵ میلیون نفر در دنیا و ۵/۵ میلیون نفر در کشور ایالت متحده به این بیماری دچار هستند و پیش بینی می‌شود که این تعداد در سال ۲۰۵۰ چهار برابر افزایش یابد. بیشترین میزان شیوع این بیماری در قاره آسیا است، بطوریکه تقریباً ٤٨ درصد کل این بیماری را در جهان به خود اختصاص می‌دهد و پیش‌بینی می‌شود این میزان به ۵۹ درصد در سال ۲۰۵۰ افزایش یابد [٥،٤]. پس از سن ۶۵ سالگی احتمال وقوع این بیماری هر ۵ سال، دو برابر می‌شود و معمولاً در عرض ۳ تا ۹ سال پس از تشخیص بیماری منجر به مرگ می‌شود، این بیماری ضرورتاً وابسته به سن نبوده و در سنین پائین تر هم می‌تواند ظاهر شود [۶]. محققین اختلالاتی را که این بیماران بطور شایع از آن رنج می‌برند را در حیطه‌های مختلف طبقه‌بندی می‌کنند که عبارتند از اختلالات عاطفی، حافظه، عملکردهای اجرایی، زبان، توجه و عملکردهای بینایی

[1] Alois Alzheimer

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018

فضایی. از بین این ناراحتی‌ها اختلالات حافظه مشکل اصلی این بیماران بوده و مهمترین علت نیاز این افراد به مراقبت‌های بیشتر اطرافیان به شمار می‌رود. امروزه حافظه به عنوان مجموعه از توانائی‌های ذهنی به حساب می‌آید که سیستم‌ها و اجزای مختلفی را در مغز بکار می‌گیرد و نشان داده شده است که بیماری آلزایمر تقریباً تمام انواع مختلف حافظه را دچار اختلال می‌نماید [۷]. علاوه بر آن، این بیماری بسیاری از خصوصیات رفتاری و هیجانی افراد را نیز تحت تاثیر قرار داده و سبب بروز ناراحتی‌هایی از قبیل علائم افسردگی (شامل فقدان احساس لذت، بیقراری، افسردگی، کاهش اشتها و وزن، عدم وجود تمرکز و احساس گناه)، علائم روانی (شامل توهم، هذیان و سوءِ ظن) و نیز رفتارهایی مثل آشفتگی، سرگردانی، پرخاشگری و خشونت در این بیماران می‌گردد [۸].

بیماری آلزایمر به دو نوع خانوادگی[1] و پراکنده[2] طبقه‌بندی می‌شود. نوع خانوادگی زمانی است که شخص دیگری از اعضای خانواده قبلاً به این بیماری مبتلا شده باشند و تقریباً ۲۵ درصد این بیماری از نوع خانوادگی است. ۷۵ درصد باقیمانده بیماران از نوع پراکنده هستند که هیچگونه سابقه ابتلا در افراد نزدیک خانواده ندارند [۹]. بیماری آلزایمر همچنین از لحاظ شروع علایم به دو شکل شروع زودرس و یا دیررس تقسیم می‌شود که نوع زودرس آن قبل از سن ۶۵ سال و شکل تاخیری آن بعد از این سن دیده می‌شود. تقریباً تمام موارد آلزایمر نوع پراکنده و حدود ۹۰ درصد نوع خانوادگی دیر ظاهر می‌شوند و تنها در کمتر از ۱۰ درصد این نوع بیماری علایم در سنین پایین تر دیده می‌شوند [۱۰]. بجز سن شروع بیماری و نیز وجود سابقه فامیلی هیچ تفاوتی در خصوصیات پاتولوژیکی دو نوع بیماری خانوادگی و پراکنده مشاهده نشده است [۱۲،۱۱].

[1] Familial
[2] Sporadic

مهمترین خصوصیات پاتوفیزیولوژیکی دخیل در بیماری آلزایمر عبارتند از اختلال عملکرد سیستم کولینرژیک، افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب، مرگ سلول‌های عصبی، از دست رفتن سیناپس عصبی، آتروفی مغزی، کاهش هورمون‌های استروئیدی و سمیت عصبی ناشی از نوروترانسمیتر گلوتامات [۱۳-۱۵]. بیماری آلزایمر دارای دو خصوصیت نوروپاتولوژیکی مهم است که یکی تجمع پلاک در قسمت خارج سلولی نورون‌ها بوده و پپتیدهای بتا آمیلوئیدی[3] جزءِ اصلی این پلاک‌ها را تشکیل میدهند و دیگری تشکیل کلافه‌های نوروفیبریلاری در داخل نورون‌ها است که در اثر هیپرفسفریلاسیون پروتئین‌های تاو[4] ایجاد می‌شوند که در قسمت هیپوکامپ و سایر نواحی قشری دیده می‌شوند [۱۶].

پپتیدهای بتا آمیلوئیدی (Aβ)

پپتیدهای بتا آمیلوئیدی نقش اساسی در پاتوژنز بیماری آلزایمر به عنوان جزءِ مهم تشکیل‌دهنده پلاک‌های پیری[5] بازی می‌کنند. این پلاک‌ها از مشخصه‌های اصلی بیماری به شمار رفته و بنظر می‌رسد که تشکیل آنها شروع بیماری را رقم می‌زنند. با وجود داشتن اثرات سمی، این پپتیدها در شرایط فیزیولوژیک و فرایندهای طبیعی نیز در بدن تولید می‌شوند [۱۷]. حتی پیشنهاد شده است که پپتیدهای بتا آمیلوئید در تعدیل فعالیت‌های سیناپسی و نیز زنده ماندن نورون‌ها موثر هستند. سطوح فیزیولوژیک این پپتیدها در محل سیناپس از اثرات بیش از حد میانجی‌های عصبی تحریکی و فعالیت بیش از حد نورون‌ها جلوگیری می‌کند تا جائی که تولید این پپتیدها در شرایط افزایش فعالیت عصبی بیشتر شده و باعث کاهش تحریکات سیناپسی و عملکرد عصبی می‌شود [۱۸]. پپتید بتا آمیلوئید همچنین عملکرد کانال‌های یونی را تنظیم کرده و برای سلامت

[3] β Amyloid
[4] Tau Proteins
[5] Senile Plaques

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018

نورون‌ها ضروری است [۱۹]. این پپتید در پاسخ به فعالیت‌های تحریکی سیناپس‌ها تولید شده و یک مسیر فیدبک منفی را به عنوان مکانیسمی جهت حفظ شرایط ثابت و پایدار فیزیولوژیکی بدن در راستای تنظیم سطح فعالیت عصبی ایجاد می‌کند [۲۰]. این پپتیدها محصول طبیعی متابولیسم اسیدهای آمینه در بدن هستند و از شکسته شدن پروتئین پیش ساز آمیلوئید[1] توسط عمل آنزیم برش‌دهنده پروتئین پیش ساز آمیلوئید-۱[2] که یک بتا-سکرتاز بوده و نیز آنزیم گاما-سکرتاز تولید می‌شوند [۲۲،۲۱]. نپریلیسین[3] و آنزیم تجزیه کننده انسولین[4] دو آنزیم مهم تجزیه کننده پپتید آمیلوئید بتا بشمار می‌روند، کاهش این آنزیم‌ها باعث تجمع این پپتید در مغز شده و افزایش آنها از تشکیل پلاک‌های بتا آمیلوئیدی جلوگیری می‌کند [۲۴،۲۳]. عدم تعادل بین تولید و حذف پپتیدهای بتا آمیلوئیدی باعث تجمع این پپتیدها شده و یک عامل شروع کننده برای بیماری آلزایمر بحساب می‌آید که به آن فرضیه آمیلوئید[5] می‌گویند [۲۵]. در شرایط طبیعی دو شکل غالب پپتید بتا آمیلوئید که تولید می‌شوند عبارتند از Aβ(1-42) و Aβ(1-40) . محل برش آنزیم بتا-سکرتاز نوع پپتید تولید شده را تعیین می‌کند و نسبت این پپتیدهای تولیدشده بسیار مهم است چرا که نشان داده شده است که Aβ(1-42) اثر سمیت عصبی بالاتری نسبت به Aβ(1-40) دارد و قادر است به شکل پلاک‌های مغزی تجمع یابد [۲۷،۲۶]. مطالعات قبلی نشان می‌دهند که تزریق داخل مغزی پپتید بتا آمیلوئید در نمونه‌های حیوانی پاسخ دهی سیناپسی نورون‌های هیپوکامپ را کاهش داده و منجر به اختلالات حافظه و یادگیری در این مدل آلزایمری می‌گردد.

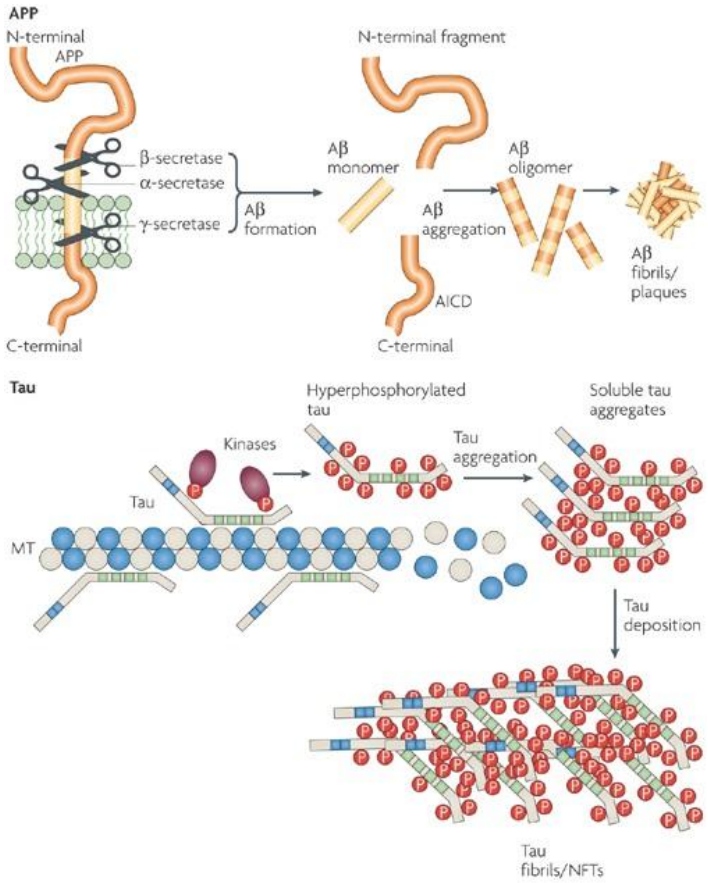
[1] Amyloid Precursor Protein
[2] Beta-Site Amyloid Precursor Protein-Cleaving Enzyme 1 (BACE1)
[3] Neprilysin
[4] Insulin Degrading Enzyme
[5] Amyloid Hypothesis

پروتئین تاو

پروتئین تاو یک پروتئین مرتبط با میکروتوبول‌های سلولی است که به توبولین متصل شده و در تثبیت و انسجام ساختمان میکروتوبول نقش دارد. این پروتئین در اتصال واحدهای مونومر توبولین و تشکیل شبکه میکروتوبولی در سلول عصبی اهمیت داشته و نقش مهمی در حفظ شکل نورون و پدیده انتقال آکسونی و در نتیجه زنده ماندن سلول عصبی ایفاء می‌کند [۲۸]. فسفریلاسیون پروتئین تاو در اثر افزایش فعالیت آنزیم‌های پروتئین کیناز و یا کاهش فعالیت آنزیم فسفاتاز یکی دیگر از خصوصیات پاتوفیزیولوژیکی بیماری آلزایمر محسوب می‌شود که منجر به اضافه شدن ریشه فسفات به پروتئین تاو و جدا شدن پرئئین تاو هیپرفسفریله از ساختمان میکروتوبول‌ها می‌شود [۲۹]. متعاقب جدایی این پروتئین‌ها واحدهای مونومر توبولین از میکروتوبول‌ها جدا گردیده و پدیده انتقال آکسونی که برای زنده ماندن سلول عصبی ضروری است به علت از بین رفتن انسجام میکروتوبول‌ها متوقف می‌شود و بدنبال آن مرگ سلولی پیش می‌آید. پروتئین‌های تاو جدا شده در داخل سلول عصبی تجمع یافته و کلافه‌های نوروفیبریلاری[6] را تشکیل می‌دهند [۳۰]. میزان این کلافه‌های نوروفیبریلاری با کاهش عملکردهای شناختی در بیماران آلزایمری ارتباط مستقیم دارد و می‌تواند به عنوان یک بیومارکر مهم در تعیین شدت بیماری مد نظر قرار گیرد [۳۱]. مطالعات نشان داده‌اند که تجمع پپتید بتا آمیلوئید مقدم بر فسفریلاسیون پروتئین تاو بوده و زودتر از آن اتفاق می‌افتد و حتی می‌تواند در تشکیل کلافه‌های نوروفیبریلاری نیز نقش داشته باشد [۳۲].

[6] Neurofibrillary Tangles (NFTs)

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018



شکل ۱. نحوه تشکیل پپتید بتا آمیلوئید از پروتئین پیش ساز آمیلوئید و تجمع آن جهت تشکیل پلاک‌های پیری (بالا) و هیپرفسفریلاسیون پروتئین تاو و تشکیل کلافه‌های نوروفیبریلاری (پائین)[۳۳] (استفاده از شکل با مجوز ناشر)

عوامل ژنتیکی و آپولیپوپروتئینE

تغییرات در ژنوم می‌تواند منجر به تغییر در عملکرد و یا ساختمان پروتئین‌ها گردد. تغییرات جزئی در ژنوم در حالت طبیعی می‌تواند اتفاق بیفتد و باعث تغییرات در فنوتیپ فرد شود. از طرف دیگر برخی از تغییرات قادر هستند احتمال ابتلا به بیماری‌ها و پیشرفت آنها را افزایش دهند. در بیماری آلزایمر نوع خانوادگی تغییرات ژنی مستقیماً می‌توانند در ابتلا به بیماری نقش داشته باشند که معمولاً این نوع ابتلا بندرت اتفاق می‌افتد، اما در بیماری آلزایمر نوع پراکنده که شکل شایع بیماری است تغییرات ژنی مستقیماً در ایجاد بیماری نقش ندارد اما می‌تواند احتمال ابتلا را افزایش دهد [۱۱]. در نوع خانوادگی فرد یک نوع تغییر غیرطبیعی یا جهش ژنتیکی در یکی از ژن‌هایی که به عنوان علت اصلی بیماری شناخته شده‌اند یعنی PS1، PS2 و APP را به ارث برده است. نوع پراکنده بیماری را نمی‌توان به ژن خاصی که مسئول ایجاد این بیماری یا پیشرفت آن باشد نسبت داد. اما وجود تغییرات در برخی ژن‌های خاص می‌تواند شانس ابتلا به این بیماری را افزایش یا کاهش دهد. از مهمترین این ژن‌ها می‌توان به ژن آپولیپوپروتئینE (APOE)[1] اشاره کرد. سه فرم شایع این آپولیپوپروتئین عبارتند از APOE ε2، APOE ε3 و APOE ε4. محصول ژن APOE پروتئینی است که باعث انتقال کلسترول و سایر مواد لیپیدی ضروری جهت حفظ انسجام سلولی و شکل‌پذیری سیناپسی شده و همچنین در ساختمان و عملکرد غشاءِ سلول‌های عصبی و نیز ترمیم بافتی

[1] Apolipoprotein E

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018

نقش دارد. از بین ایزوفرم‌های ژنی، APOE ε4 ارتباط زیادی با بیماری آلزایمر دارد بطوری‌که رسوب پپتید بتا آمیلوئید را به شکل پلاک‌های پیری افزایش می‌دهد. پیشنهاد شده است که APOE ε4 با شروع، تسریع، تجمع و رسوب پپتید بتا آمیلوئید احتمال ابتلا به بیماری آلزایمر را افزایش می‌دهد [۳۵،۳۴].

استرس اکسیداتیو

در بافت مغزی بیماران آلزایمری و همچنین افراد سالم مسن اختلالات عملکرد میتوکندریایی می‌تواند منجر به آزاد شدن رادیکال‌های آزاد اکسیدکننده و آسیب اکسیداتیو گردد. مارکرهای استرس اکسیداتیو حتی می‌توانند زودتر از تغییرات پاتولوژیکی در بیماری آلزایمر دیده شوند و بنظر میرسد پپتید بتا آمیلوئید عامل اصلی در تشکیل این مارکرها باشد [۳۶]. پپتید بتا آمیلوئید از طریق مهار آنزیم‌های اصلی میتوکندریایی مثل سیتوکروم c اکسیداز و آنزیم‌های کلیدی چرخه کربس مثل آلفا-کتوگلوتارات و پیروات دهیدروژناز می‌تواند اثر سمی روی عمکرد میتوکندری‌ها داشته و منجر به اختلال مکانیسم انتقال الکترونی، ساخت ATP و متابولیسم اکسیژن گردد. متعاقب این فرایندها میزان رادیکال‌های آزاد سوپراکسید و پراکسید هیدروژن افزایش یافته و استرس اکسیداتیو ایجاد می‌گردد. پراکسید هیدروژن میتوکندریایی به داخل فضای سیتوپلاسمی منتشر شده و رادیکال هیدروکسیل را تشکیل می‌دهد. همچنین فعال شدن میکروگلیاها توسط پپتید بتا آمیلوئید میزان بالایی ار رادیکال‌های نیتریک اکسید را تولید می‌کند [۳۷]. گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)[1] و نیز گونه‌های فعال نیتروژن (RNS)[2] با پراکسیداسیون لیپیدی غشای سلولی و غشای اندامک‌ها مواد سمی هیدروکسی نوننال[3] و مالون دی آلدهید تولید می‌کنند [۳۸]. پراکسیداسیون لیپیدی غشاءِ همچنین باعث پیشبرد فسفریلاسیون پروتئین تاو و تجمع آن به منظور تشکیل کلافه‌های نوروفیبریلاری می‌شود [۳۹]. آسیب اکسیداتیو می‌تواند از طریق افزایش نفوذپذیری غشای سلول به یون کلسیم و سایر یونهای دوظرفیتی تجمع کلسیم را در داخل سلول عصبی ایجاد و از این طریق منجر به سمیت عصبی و در نتیجه اختلال عملکرد آن گردد [۴۰].

در بیماری آلزایمر پپتید بتا آمیلوئید در داخل سلول عصبی می‌تواند باعث شکسته شدن توالی‌های DNA میتوکندریایی و در نتیجه کاهش تعداد سیناپس‌ها شود. تغییرات پتانسیل غشای میتوکندری‌ها در این بیماری نیز می‌تواند آنزیم‌های کاسپاز را فعال نماید. ضمناً مواجهه با پپتید بتا آمیلوئید آنزیم‌های JNK و پروتئین کینازهای p38 و p53 را که در ارتباط با پدیده آپوپتوزیس هستند را فعال می‌کند. پپتید بتا آمیلوئید همچنین میتواند از طریق مکانیسم مهار اتصال وزیکول‌های حاوی ناقل گلوکز (GluT3) [4] و جایگیری آن در غشاءِ، انتقال گلوکز را از عرض غشای سلولی مختل نماید [۴۱]. کاهش تولید ATP بدنبال کمبود گلوکز داخل سلولی و آسیب انتقال وضعیت را بدتر نموده و می تواند مرگ سلولی و کاهش تعداد نورون‌ها را در بیماری آلزایمر بدنبال داشته باشد [۴۳،۴۲].

التهاب

تجمع پپتیدهای بتا آمیلوئید در مغز آستروسیت‌ها و میکروگلیا را فعال نموده و باعث آزاد شدن عوامل بیوشیمیائی در مغز بیماران آلزایمری می‌شود. این سلولها با فعالیت خود پپتیدهای بتا آمیلوئید را احاطه کرده و با تجزیه نمودن آنها باعث حذفشان از محیط می‌شوند [۴۵،۴۴]. مواجهه مزمن با این پپتید آزاد شدن کموکین‌ها و برخی از سیتوکین‌های آسیب رسان مثل اینترلوکین‌های ۱ بتا، اینترلوکین ۶،

[1] Reactive Oxygen Species
[2] Reactive Nitrogen Species
[3] Hydroxynonenal
[4] Glucose Transporter 3

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018

اینترلوکین ۸، فاکتور نکروز تومور آلفا[1] و پروتئین التهابی ماکروفاژ-۱ آلفا[2] را افزایش می‌دهد [۴۶]. اینترلوکین ۱ آلفا و همچنین اینترلوکین ۱ بتا از سیتوکین‌های پیش التهابی مهم در مغز بیماران آلزایمری هستند [۴۷]. اینترلوکین ۱ بتا در تولید ROS و پراکسیداسیون لیپیدی نقش دارد. افزایش سطوح این اینترلوکین با افزایش فعالیت آنزیم‌های پروتئین کیناز فعال شونده با میتوژن[3]، JNK ، p38 kinase و کاسپاز ۳ همراه است که همگی این آنزیم‌ها به نوعی با آپوپتوز و کاهش تعداد سیناپس‌ها مرتبط هستند [۴۸]. اینترلوکین ۱ بتا همچنین آزاد شدن میانجی عصبی استیل کولین را در فضای سیناپسی کاهش می‌دهد که خود این نیز می‌تواند منجر به اختلالات شناختی بیشتر در بیماران آلزایمری گردد [۴۹]. از طرف دیگر آزادشدن کموکین‌ها می‌تواند مهاجرت مونوسیت‌ها را از گردش خون به داخل بافت مغزی افزایش داده و پاسخ‌های التهابی را آغاز نماید. این فرایند در بیماری آلزایمر با آسیب‌های سد خونی مغزی می‌تواند تسریع یابد [۵۰].

اختلالات سیستم کولینرژیک

سیستم کولینرژیک مغز در مکانیسم‌های حافظه و یادگیری نقش مهمی ایفاءِ می‌کند. شواهد محکمی نشان می‌ده‌ند که پپتید بتا آمیلوئید باعث اختلال در این سیستم و در نتیجه اختلالات شناختی در بیماران آلزایمری می‌گردد. گیرنده‌های نیکوتینی آلفا-۷[4] و نیز گیرنده‌های نیکوتینی[5] α4β2 بیشترین نوع گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین را در مغز به خودشان اختصاص می‌دهند. اختلال در سیستم کولینرژیک جزو تغییرات زودرس عملکرد سیناپسی در بیماری آلزایمر محسوب می‌شود و احتمال دارد با افزایش میزان پپتید بتا آمیلوئید در مغز و نیز پروتئین تاو مرتبط باشد [۵۱]. گیرنده‌های پیش سیناپسی نیکوتینی آلفا-۷ استیل کولین برای فرایندهای شناختی و حافظه ضروری هستند و در مراحل اولیه بیماری آلزایمر[6] میزان آنها افزایش یافته و در مرحله بعد[7] کاهش می‌یابند [۵۳،۵۲]. مطالعات نشان می‌دهند که پپتید بتا آمیلوئید با تمایل بسیار بالایی به این گیرنده‌ها متصل شده و آزادی استیل کولین و پدیده تقویت طولانی مدت[8] را در نورون‌های هیپوکامپ مغز با مشکل مواجه می‌کند. اتصال پپتید بتا آمیلوئید به این گیرنده‌ها باعث اندوسیتوز کمپلکس پپتید و گیرنده به داخل سلول و در نتیجه تجمع پپتید بتا آمیلوئید در داخل سلول و اختلال عملکرد سیناپسی می‌شود [۵۴]. مطالعات گذشته نشان داده اند که گیرنده‌های نیکوتینی آلفا-۷ استیل کولین نفوذپذیری بالایی به یون کلسیم دارند و فعال شدن این گیرنده‌ها توسط پپتید بتا آمیلوئید منجر به ورود کلسیم به داخل سلول عصبی از طریق این گیرنده شده و بار زیاد کلسیم را در داخل سلول ایجاد می‌کند و این کلسیم بیش از حد داخل سلولی منجر به سمیت عصبی و نهایتاً مرگ سلولی خواهد شد. مطالعات نشان می‌دهند که پپتید بتا آمیلوئید در غلظت‌های پائین (پیکومولار، غلظت فیزیولوژیک) باعث فعال شدن گیرنده‌های نیکوتینی آلفا-۷ می‌شود که باعث ورود کلسیم و افزایش آزادسازی نوروترانسمیتر از پایانه پیش سیناپسی و در نتیجه افزایش دپلاریزاسیون نورون پس سیناپسی می‌گردد، اما در مقابل، در غلظت‌های بالا (غلظت‌های پاتولوژیک) مهار این گیرنده‌ها را سبب می‌شود. افزایش غلظت پپتید بتا آمیلوئید باعث فعال شدن گیرنده‌های نیکوتینی α4β2 نیز می‌شود که این گیرنده‌ها در نورون‌های واسطه گابائرژیک

[1] TNFα
[2] MIP-1α
[3] Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK)
[4] α-7 Nicotinic Acetylcholine Receptors
[5] α4β2nAChRs
[6] Early Alzheimer's Disease
[7] Late Alzheimer's Disease
[8] Long Term Potentiation (LTP)

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018

هیپوکامپ به میزان زیادی بیان می‌شوند و در صورت فعال شدن باعث افزایش رهایش GABA و در نتیجه اثر مهاری بر روی ایجاد LTP در هیپوکامپ و در نتیجه تغییرات عملکردهای شناختی خواهند شد. علاوه بر این برخی مطالعات کاهش گیرنده‌های موسکارینی استیل کولین را نیز در مغز بیماران آلزایمری گزارش کرده اند [۵۵].

یکی از نواحی مغزی که بشدت تحت تاثیر بیماری آلزایمر قرار می‌گیرد هسته قاعده ای مینرت[1] است. این ناحیه تقریباً به تمام قسمت‌های قشر مغز و نیز هیپوکامپ فیبرهای کولینرژیک می‌فرستد و نتایج مطالعات نشان داده اند که تعداد نورون‌های این ناحیه در بیماری آلزایمر بسیار کاهش می‌یابد. همچنین فعالیت آنزیم‌های مورد نیاز جهت ساخت نوروترانسمیتر استیل کولین که در این ناحیه بسیار فعال هستند در بیماری آلزامیر کاهش می‌یابد [۵۷،۵۶].

سایر مکانیسم‌های دخیل در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تزریق داخل بطنی پپتید بتا آمیلوئید در موش صحرائی بیشتر بر فعالیت پس سیناپسی نورون‌های شکنج دندانه دار هیپوکامپ تاثیر دارد و فعالیت غشای پیش سیناپسی این نورون‌ها را بطور معنی داری تغییر نمی‌دهد [۵۸]. این نورون‌ها نقش مهمی در مکانیسم حافظه و یادگیری ایفاءِ می‌کند. کاهش تعداد گیرنده‌های تحریکی گلوتاماتی NMDA از دیگر اثرات مخرب پپتید بتا آمیلوئید بر عملکرد سیناپسی به شمار می‌رود. مطالعات قبلی نشان داده اند که پپتید بتا آمیلوئید بیان این گیرنده‌ها را کاهش داده و نیز میتواند انتقال سیناپسی از طریق گیرنده‌های گلوتاماتی AMPA و NMDA را از طریق اندوسیتوز این گیرنده‌ها کاهش دهد [۵۹و۶۰]. لذا پپتید بتا آمیلوئید با القای اندوسیتوز گیرنده‌های AMPA و NMDA به مهار بیشتر LTP و ایجاد تضعیف طولانی مدت یا LTD[2] در هیپوکامپ کمک میکند. نتایج مطالعات قبلی ما نشان دادند که تزریق پپتید بتا آمیلوئید در داخل بطن مغزی موش صحرائی باعث مهار LTP در نورون‌های شکنج دندانه دار هیپوکامپ می‌گردد [۶۱]. نتایج مطالعه حاضر همچنین نشان داد که تغییرات در عملکرد این نورون‌ها با اختلالات حافظه و یادگیری همراه است [۶۲]. آمیلوئید بتا همچنین به گیرنده‌های نوروتروفین p75 یا همان p75NTr[3] و عامل نوروتروفیک مشتق از مغز[4] که به آن گیرنده تیروزین کیناز B[5] هم میگویند متصل شده و باعث کاهش کارایی این گیرندها می‌شود. آمیلوئید بتا همچنین باعث کاهش فسفریلاسیون پروتئین کیناز وابسته به کلسیم/کالمودولین II[6] و پروتئین متصل شونده به جزءِ پاسخ دهنده به cAMP[7] در نورون پس سیناپسی شده و از این طریق باعث مهار LTP و القای LTD می‌شود [۶۳].

نتیجه گیری

اختلالات در عملکرد سیناپس‌ها یکی از مهمترین خصوصیت بیماری آلزایمر است که منجر به اختلالات شناختی در این بیماران میگردد، این نارسایی‌ها بیشتر بخش شکنج دندانه دار قسمت هیپوکامپ مغز را درگیر کرده و انتقال بین نورونی پیام‌ها و ایجاد تقویت طولانی مدت یا LTP را که معیاری از شکل پذیری سیناپسی بوده و در تشکیل حافظه نقش دارد تحت تاثیر قرار می‌دهند. علاوه بر این آمیلوئید بتا یک سم قوی برای میتوکندری‌ها محسوب می‌شود

[1] Nucleus Basalis of Meynert (NBM)

[2] Long term Depression
[3] p75 Neurotrophin Receptors
[4] Brain- Derived Neurotrophic Factor (BDNF)
[5] Tyrosine Kinase B Receptor (TrkBr)
[6] Calcium-Calmodulin-Dependent Protein Kinase II (CaMKII)
[7] Cyclic AMP Response-Element-Binding Protein (CREB)

که باعث ایجاد اختلالات عملکردی در میتوکندری‌ها و در نتیجه آزاد شدن رادیکال‌های آزاد و گونه‌های واکنشی اکسیژن و نیتروژن و نهایتاً آسیب نورون‌ها می‌شود. اختلال در سیستم کولینرژیک، آسیب‌های التهابی، اختلال در میزان کلسیم داخل سلولی، تحریک بیش از حد گیرنده‌های گلوتامینرژیکی، تشکیل کانالهای کاتیونی غیر وابسته به ولتاژ در غشای لیپیدی توسط Aβ، اختلال در انتقال آکسونی، آسیب عروق مغزی و اختلالات متابولیسم اسیدهای چرب و کلسترول از خصوصیات دیگر آسیب شناسی هستند که در بیماری آلزایمر دیده می‌شوند.

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018

References

1- Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. Ann Neurol. 2009 Aug;66(2):200–8.

2- Armstrong RA. β-amyloid (Aβ) deposition in elderly non-demented patients and patients with Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 1994 Aug;178(1):59–62.

3- Drachman DA. Aging of the brain, entropy, and Alzheimer disease. Neurology. 2006 Oct;67(8):1340–52.

4- Alzheimer's Association [editorial]. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2015 Mar;11(3):332-84.

5- Hebert LE, Beckett LA, Scherr PA, Evans DA. Annual incidence of Alzheimer disease in the United States projected to the years 2000 through 2050. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2001 Oct-Dec;15(4):169–73.

6- Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. Alzheimer's Dement. 2007 Jul;3(3):186–91.

7- Gold CA, Budson AE. Memory loss in Alzheimer's disease: implications for development of therapeutics. Expert Rev Neurother. 2008 Dec;8(12):1879–91.

8- Cobos FJM, Rodriguez M del MM. A review of psychological intervention in Alzheimer s disease. Int J Psychol Psychol Ther. 2012 Oct;12(3):373–88.

9- Lehtovirta M, Soininen H, Helisalmi S, Mannermaa A, Helkala E-L, Hartikainen P, et al. Clinical and neuropsychological characteristics in familial and sporadic Alzheimer's disease Relation to apolipoprotein E polymorphism. Neurology. 1996 Feb;46(2):413–9.

10- Bird TD. Early-Onset Familial Alzheimer Disease. 1999 Sep 24 [Updated 2012 Oct 18]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1236

11- Ray WJ, Ashall F. Molecular pathogenesis of sporadic and familial forms of Alzheimer's disease. Mol Med Today. 1998 Apr;4(4):151–7.

12- Menéndez M. Pathological and clinical heterogeneity of presenilin 1 gene mutations. J Alzheimer's Dis. 2004 Oct;6(5):475–82.

13- Mesulam M. The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show? Learn Mem. 2004 Jan-Feb ;11(1):43–9.

14- Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. Nature. 2006 Oct;443(7113):787–95.

15- Palop JJ, Mucke L. Amyloid-β-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. Nat Neurosci. 2010 Jul;13(7):812–8.

16- Masliah E, Mallory M, Hansen L, Richard D, Alford M, Terry R. Synaptic and neuritic alterations during the progression of Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 1994 Jun;174(1):67–72.

17- Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva J V, Rowan MJ, Selkoe DJ. Amyloid-β oligomers: their production, toxicity and therapeutic inhibition. Biochem Soc Trans. 2002 Aug;30(4):552–7.

18- Parihar MS, Brewer GJ. Amyloid-β as a modulator of synaptic plasticity. J Alzheimer's Dis. 2010 Jan;22(3):741–63.

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018

19- Ramsden M, Henderson Z, Pearson HA. Modulation of Ca^{2+} channel currents in primary cultures of rat cortical neurones by amyloid-β protein (1-40) is dependent on solubility status. Brain Res. 2002 Nov; 956(2):254–61.
20- Plant LD, Boyle JP, Smith IF, Peers C, Pearson HA. The production of amyloid β peptide is a critical requirement for the viability of central neurons. J Neurosci. 2003 Jul;23(13):5531–5.
21- Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β-peptide. Nat Rev Mol cell Biol. 2007 Feb;8(2):101–12.
22- Cai H, Wang Y, McCarthy D, Wen H, Borchelt DR, Price DL, et al. BACE1 is the major β-secretase for generation of Aβ peptides by neurons. Nat Neurosci. 2001 Mar;4(3):233–4.
23- Hersh LB, Rodgers DW. Neprilysin and amyloid beta peptide degradation. Curr Alzheimer Res. 2008 Apr;5(2):225–31.
24- Miners JS, Baig S, Tayler H, Kehoe PG, Love S. Neprilysin and insulin-degrading enzyme levels are increased in Alzheimer disease in relation to disease severity. J Neuropathol Exp Neurol. 2009 Aug;68(8):902–14.
25- Hardy J. The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal. J Neurochem. 2009 Aug;110(4):1129–34.
26- Hogl S, Kuhn P-H, Colombo A, Lichtenthaler SF. Determination of the proteolytic cleavage sites of the amyloid precursor-like protein 2 by the proteases ADAM10, BACE1 and γ-secretase. PLoS One. 2011 Jun; 6(6): e21337.
27- Irvine GB, El-Agnaf OM, Shankar GM, Walsh DM. Protein aggregation in the brain: the molecular basis for Alzheimer's and Parkinson's diseases. Mol Med. 2008 Jul-Aug;14(7-8):451-64.
28- Lasagna-Reeves C, Al Ramahi I, de Haro M, Rousseaux M, Kim J, Jafar-Nejad P, et al. Targeting tau protein stability in alzheimer disease to identify novel therapeutic entry points. J Neurol Sci. 2015 Oct; 357: e131.
29- Wang X, Blanchard J, Tung YC, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Inhibition of Protein Phosphatase-2A (PP2A) by I1PP2A leads to hyperphosphorylation of tau, neurodegeneration, and cognitive impairment in rats. J Alzheimer's Dis. 2015 Jan;45(2):423–35.
30- Iqbal K, Alonso A del C, Chen S, Chohan MO, El-Akkad E, Gong C-X, et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. Biochim Biophys Acta (BBA)-Molecular Basis Dis. 2005 Jan;1739(2):198–210.
31- Šimić G, Babić Leko M, Wray S, Harrington C, Delalle I, Jovanov-Milošević N, et al. Tau protein hyperphosphorylation and aggregation in Alzheimer's disease and other tauopathies, and possible neuroprotective strategies. Biomolecules. 2016 Jan;6(1):6.
32- Roberson ED, Scearce-Levie K, Palop JJ, Yan F, Cheng IH, Wu T, et al. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid ß-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. Science. 2007 May;316(5825):750–4.
33- Götz J, Ittner LM. Animal models of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Nat Rev Neurosci. 2008 Jul;9(7):532–44.
34- Hellström-Lindahl E, Viitanen M, Marutle A. Comparison of Aβ levels in the brain of familial and sporadic Alzheimer's disease. Neurochem Int. 2009 Sep;55(4):243–52.
35- Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. Nat Rev Neurol. 2013 Jan;9(2):106–18.
36- Butterfield DA, Boyd-Kimball D. Amyloid β-Peptide (1-42) Contributes to the Oxidative Stress and Neurodegeneration Found in Alzheimer Disease Brain. Brain Pathol. 2004 Oct;14(4):426–32.
37- Spuch C, Ortolano S, Navarro C. New insights in the amyloid-β interaction with mitochondria. J Aging Res. 2012 Jan; 2012:1-9.
38- Perry G, Wang X, Smith M, Zhu X. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer disease. Microsc Microanal. 2011 May;17(S2):200–1.
39- Avila J. Tau phosphorylation and aggregation in Alzheimer's disease pathology. FEBS Lett. 2006 May;580(12):2922–7.
40- Maciel EN, Vercesi AE, Castilho RF. Oxidative stress in Ca^{2+}-induced membrane permeability transition in brain mitochondria. J Neurochem. 2001 Dec;79(6):1237–45.

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018

41- Uemura E, Greenlee HW. Amyloid β-peptide inhibits neuronal glucose uptake by preventing exocytosis. Exp Neurol. 2001 Aug;170(2):270–6.
42- H Reddy P, P Reddy T. Mitochondria as a therapeutic target for aging and neurodegenerative diseases. Curr Alzheimer Res. 2011 Jun;8(4):393–409.
43- Hooijmans CR, Graven C, Dederen PJ, Tanila H, van Groen T, Kiliaan AJ. Amyloid beta deposition is related to decreased glucose transporter-1 levels and hippocampal atrophy in brains of aged APP/PS1 mice. Brain Res. 2007 Nov; 1181:93–103.
44- Garwood CJ, Pooler AM, Atherton J, Hanger DP, Noble W. Astrocytes are important mediators of Aβ-induced neurotoxicity and tau phosphorylation in primary culture. Cell Death Dis. 2011 Jun;2(6): e167.
45- Humpel C, Daschil N. Green-fluorescent protein+ astrocytes attach to β-Amyloid plaques in an Alzheimer mouse model and GFPare sensitive for clasmatodendrosis. Front Aging Neurosci. 2016 Apr; 8:75.
46- Murgas P, Godoy B, Von Bernhardi R. Aβ potentiates inflammatory activation of glial cells induced by scavenger receptor ligands and inflammatory mediators in culture. Neurotox Res. 2012 Jul;22(1):69–78.
47- Dursun E, Gezen-Ak D, Hanagasi H, Bilgiç B, Lohmann E, Ertan S, et al. The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6 and alpha-2-macroglobulin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's disease. J Neuroimmunol. 2015 Jun; 283:50–7.
48- Sheng JG, Jones RA, Zhou XQ, McGinness JM, Van Eldik LJ, Mrak RE, et al. Interleukin-1 promotion of MAPK-p38 overexpression in experimental animals and in Alzheimer's disease: potential significance for tau protein phosphorylation. Neurochem Int. 2001 Nov;39(5):341–8.
49- Taepavarapruk P, Song C. Reductions of acetylcholine release and nerve growth factor expression are correlated with memory impairment induced by interleukin-1β administrations: effects of omega-3 fatty acid EPA treatment. J Neurochem. 2010 Feb;112(4):1054–64.
50- Fiala M, Zhang L, Gan X, Sherry B, Taub D, Graves MC, et al. Amyloid-beta induces chemokine secretion and monocyte migration across a human blood-brain barrier model. Mol Med. 1998 Jul;4(7):480.
51- Nordberg A. Nicotinic receptor abnormalities of Alzheimer's disease: therapeutic implications. Biol Psychiatry. 2001 Feb;49(3):200–10.
52- Oz M, Petroianu G, Lorke DE. α7-nicotinic acetylcholine receptors: new therapeutic avenues in Alzheimer's disease. Nicotinic Acetylcholine Recept Technol. 2016 Sep;149–69.
53- Lombardo S, Maskos U. Role of the nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease pathology and treatment. Neuropharmacology. 2015 Sep; 96:255–62.
54- D'Andrea MR, Nagele RG. Targeting the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor to reduce amyloid accumulation in Alzheimer's disease pyramidal neurons. Curr Pharm Des. 2006;12(6):677–84.
55- Brzyska M, Elbaum D. Dysregulation of calcium in Alzheimer's disease. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2003;63(3):171–84.
56- Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. Science (80-). 1982 Mar;215(4537):1237–9.
57- Grothe M, Heinsen H, Teipel SJ. Atrophy of the cholinergic basal forebrain over the adult age range and in early stages of Alzheimer's disease. Biol Psychiatry. 2012 May;71(9):805–13.
58- Babri S, Mohaddes G, Feizi I, Mohammadnia A, Niapour A, Alihemmati A, et al. Effect of troxerutin on synaptic plasticity of hippocampal dentate gyrus neurons in a β-amyloid model of Alzheimers disease: An electrophysiological study. Eur J Pharmacol. 2014 Jun;732(1):19–25.
59- Snyder EM, Nong Y, Almeida CG, Paul S, Moran T, Choi EY, et al. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-β. Nat Neurosci. 2005 Aug;8(8):1051–8.
60- Hsieh H, Boehm J, Sato C, Iwatsubo T, Tomita T, Sisodia S, et al. AMPAR removal underlies Aβ-induced synaptic depression and dendritic spine loss. Neuron. 2006 Dec;52(5):831–43.

61- Babri S, Amani M, Mohaddes G, Alihemmati A, Ebrahimi H. Effect of aggregated β-amyloid (1-42) on synaptic plasticity of hippocampal dentate gyrus granule cells in vivo. BioImpacts. 2012 Jul; 2(4): 189–194.
62- Babri S, Amani M, Mohaddes G, Alihemmati A, Ebrahimi H. Protective Effects of Troxerutin on β-Amyloid (1-42)-Induced impairments of spatial learning and memory in rats. Neurophysiology. 2012 Nov; 44(5):387–393
63- Henry W, Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. New Engl J Med. 2010 Jan; 362:329–44.

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018