Journal of Arak University of Medical Sciences
Volume 26, Issue 4
October & November 2023

Research Article

An Overview of Molecular basis of Alzheimer's Disease from the Perspective of Molecular Medicine

Mana Shojapour [1], Samira Asgharzade [2,3*]

[1] Molecular and Medicine Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
[2] Cellular and Molecular Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
[3] Department of Molecular Medicine, School of Advanced Technologies, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

*** Corresponding author:** Samira Asgharzade, Cellular and Molecular Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran. E-mail: asgharzade2336@gmail.com

DOI: 10.61186/jams.26.4.14

How to Cite this Article:
Shojapour M, Asgharzade S. An Overview of Molecular basis of Alzheimer's Disease from the Perspective of Molecular Medicine. *J Arak Uni Med Sci*. 2023;**26**(4):14-20. DOI: 10.61186/jams.26.4.3

Received: 12 Jan 2024
Accepted: 10 mar 2024
Keywords:
Alzheimer's Disease
Biomarkers
Molecular Medicine
Molecular Basis

© 2023 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Alzheimer's Disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease characterized by loss of memory and multiple cognitive impairments.
Methods: In this study, key terms were searched in reputable Persian and English databases including DOAJ, PubMed, Google Scholar, LISTA (EBSCO), Embase, and Web of Science. Articles focusing on the molecular basis and pathogenesis of the disease, as well as biomarkers for Alzheimer's diagnosis, were reviewed. In this article, we have attempted a comprehensive review not only of the molecular basis of Alzheimer's disease from a molecular medical perspective but also to address numerous molecular diagnostic methods and biomarkers at both clinical and research levels in this disease. All Ethical principles in writing this article have principles been observed according to the instructions of National Ethics Committee and the COPE regulations.
Results: The results of this review study indicate that the major factors involved in the pathogenesis of Alzheimer's include beta-amyloid peptides, hyperphosphorylation of tau protein, and activation of inflammatory and oxidative stress pathways. Subsequently, this leads to synaptic loss, mitochondrial dysfunction, and proliferation of activated astrocytes and microglia, which are clinically manifested as memory loss in patients."
Conclusions: Although no precise diagnostic method exists for AD, current clinical recommendations for AD diagnosis include assessing tau protein and beta-amyloid (Aβ) peptides in cerebrospinal fluid, magnetic resonance imaging (MRI) for brain volume, and positron emission tomography (PET) scanning for Aβ plaques and/or glucose metabolism in the brain.

Copyright © *2023 The Author(s); Published by Journal of Arak University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک
دوره ۲۶، شماره ۴، مهر و آبان ۱۴۰۲

مقاله پژوهشی

مروری بر اساس مولکولی بیماری آلزایمر از دیدگاه پزشکی مولکولی

مانا شجاع‌پور [۱]، سمیرا اصغرزاده [۲،۳،*]

[۱] مرکز تحقیقات پزشکی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
[۲] مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم پایه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
[۳] گروه پزشکی مولکولی، دانشکده فناورین نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
[*] **نویسنده مسئول:** سمیرا اصغرزاده، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم پایه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران. ایمیل: Asgharzade2336@gmail.com

DOI: 10.61186/jams.26.4.14

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۱/۱۵
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۲۰
واژگان کلیدی:
آلزایمر
پزشکی مولکولی
اساس مولکولی
نشانگرهای زیستی

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.

چکیده

مقدمه: بیماری آلزایمر (AD) یک بیماری پیشرونده عصبی است که با از دست دادن حافظه و اختلالات شناختی متعدد مشخص می‌شود.

روش کار: در این مطالعه، کلید واژه‌های مطالعه در بانک‌های اطلاعاتی معتبر فارسی و انگلیسی شامل DOAJ، Pub Med، Google Scholar، LISTA (EBSCO)، Embase و Web of Science جستجو شدند و مقالاتی که به بررسی اساس مولکولی و پاتوژنز بیماری، نشانگرهای زیستی-تشخیصی آلزایمر پرداخته بودند مورد بررسی قرار گرفت. در این مقاله مروری تلاش کرده‌ایم علاوه بر بررسی اساس مولکولی بیماری آلزایمر با دیدگاه پزشکی مولکولی به تعداد زیادی از روش‌های تشخیص مولکولی و نشانگرهای زیستی در سطح بالین و در سطح تحقیقاتی در این بیماری اشاره‌کنیم. همه اصول اخلاقی در نگارش این مقاله، طبق دستورالعمل کمیته ملی اخلاق و آیین‌نامه COPE رعایت شده است.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه مروری نشان داد که بیشترین فاکتورهای درگیر در پاتوژنز آلزایمر شامل پپتیدهای بتا آمیلوئید، هیپرفسفوریلاسیون پروتئین تائو و فعال شدن مسیرهای التهابی و استرس اکسیداتیو است که به دنبال آن، در به دنبال دست دادن سیناپس‌ها، میتوکندری‌ها و تکثیر آستروسیت‌های فعال و میکروگلیا اتفاق می‌افتد، که نشانه‌ی بالینی مشهود آن در بیماران از دست دادن حافظه است.

نتیجه گیری: اگرچه هیچ روش تشخیصی دقیق برای AD وجود ندارد ولی در فاز بالینی توصیه‌های فعلی برای تشخیص AD شامل ارزیابی پروتئین تائو و پپتیدهای بتا آمیلوئید (Aβ) در مایع مغزی نخاعی، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) برای حجم مغز و اسکن پت (توموگرافی انتشار پوزیترون) برای پلاک‌های Aβ و یا متابولیسم گلوکز در مغز است.

مقدمه

پاتوفیزیولوژی AD، به زمان آلزایمر در سال ۱۹۰۷ برمی‌گردد. عوامل مختلفی در ایجاد این بیماری دخالت دارند مانند اختلال در سیستم کولینرژیک، Aβ، tau و التهاب. پردازش غیر معمول APP باعث عدم تعادل بین تولید و دفع پپتید Aβ می‌گردد (۱، ۲). این پپتیدها به‌طور خودجوش در الیگومرهای محلول جمع شده و به هم می‌پیوندند تا فیبرها نامحلول متشکل از ورق بتا را شکل دهند و سرانجام به‌صورت پلاک‌های پیری پراکنده ذخیره می‌شوند. پلاک‌های Aβ42 میکروگلیاها را به خود جذب می‌کنند. فعال شدن میکروگلیا منجر به تولید و انتشار سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند اینترلوکین یک بتا (IL-1β)، فاکتور نکروز دهنده‌ی آلفا (TNF-α) و اینترفرون گاما (IFN-γ) می‌شود. این سایتوکاین‌ها به‌نوبه خود، سلول‌های آستروسیت - نورون را برای تولید مقدار بیشتر الیگومر Aβ42 تحریک می‌کنند. الیگومرهای Aβ42 توانایی بیشتری در آسیب رساندن به غشاهای غنی از کلسترول مانند الیگودندروسیت‌ها و میلین دارند. هنگامی‌که تولید Aβ42 از نورون‌ها از حد ایمنی فراتر رود، سمی می‌شود. الیگومرهای Aβ42 شروع به ریختن خارج از سلول‌های عصبی و عبور از آن‌ها می کنند و به گیرنده‌های الیگومر در سطح آستروسیت (7α-nAChRs) متصل شده و باعث انباشته شدن در اطراف و خارج سلول می‌شود. سیگنال این گیرنده‌ها باعث می‌شوند که آستروسیت‌ها گلوتاماتی را که از سیناپس‌های عصبی گرفته‌اند خارج کنند. گلوتامات ترشح‌شده گیرنده‌های ان‌متیل‌دی‌آسپارتات (NMDAR)های سلول‌های آستروسیت‌ها را فعال می‌کند (۳، ۴). سیگنال‌های حاصل‌شده باعث ایجاد موج Ca^{2+} و به راه‌اندازی آبشاری از حوادث، ازجمله بی‌نظمی در پمپاژ گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) میتوکندریای، آسیب اکسیداتیو، فعال‌سازی کاسپاز ۳، هایپرفسفوریلاسیون پروتئین تائو، تولید بیش‌ازحد نیتریک اکساید (NO) و ROS می‌شود و از این طریق باعث از بین بردن انشعابات دندریتیک و سیناپس‌های عصبی و جدا شدن ارتباطات در نورون‌های آستروسیت و فراتر از آن می‌گردد (۵). هیچ روش سنجشی دقیق برای AD وجود ندارد. هدف این مقاله علاوه بر بررسی اساس مولکولی بیماری آلزایمر با دیدگاه پزشکی مولکولی به تعداد

Copyright © 2023 The Author(s); Published by Journal of Arak University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

زیادی از روش‌های تشخیص مولکولی و نشانگرهای زیستی در سطح بالین و در سطح تحقیقاتی در این بیماری می‌باشد.

روش کار

در این مطالعه مروری، کلیدواژه‌های مطالعه در بانک‌های اطلاعاتی معتبر فارسی و انگلیسی شامل DOAJ، Pub Med، Google Scholar، LISTA (EBSCO)، Embase و Web of Science جستجو شدند و مقالاتی که به بررسی اساس مولکولی و پاتوژنز بیماری، نشانگرهای زیستی-تشخیصی آلزایمر پرداخته بودند موردب ررسی قرار گرفت. در این مقاله مروری تلاش کرده‌ایم علاوه بر بررسی اساس مولکولی بیماری آلزایمر با دیدگاه پزشکی مولکولی به تعداد زیادی از روش‌های تشخیص مولکولی و نشانگرهای زیستی در سطح بالین و در سطح تحقیقاتی در این بیماری اشاره‌کنیم.

نشانه‌های بالینی در بیماری آلزایمر

مرحله اول، فرد هیچ‌گونه علائم بالینی قابل‌توجهی نخواهد داشت اما آزمایش‌ها تصویربرداری می‌توانند رسوبات پروتئینی به نام آمیلوئید بتا را تشخیص دهند.

در مرحله دوم اختلال شناختی خفیف شامل: تحریک‌پذیری، عدم توانایی در تصمیم‌گیری یا احساس ناراحتی هنگام انجام این کار، فراموش کردن موضوعات مانند قرارها، مکالمات یا رویدادهای اخیر (۶).

مرحله سوم بیماری زوال عقل خفیف، مانند: گم‌شدن، مشکل در قضاوت، کاهش انگیزه برای انجام وظایف، تکرار سؤالات و پرسش‌های مکرر، مشکل در حل مشکلات و انجام کارها، اختلال در به خاطر سپردن اطلاعات جدید، تحریک‌پذیری شدید یا عصبانیت بیش‌ازحد است (۶).

مرحله چهارم شامل زوال عقل متوسط با علائمی مانند پرخاشگری، توهم و یا هذیان، بی‌قرار و آشفتگی، بی‌اختیاری ادرار و مدفوع، بدگمانی به دوستان و خانواده و غیره است (۷).

مرحله پنجم زوال عقل شدید مانند، بی‌اختیاری ادرار و مدفوع، از بین رفتن توانایی بلعیدن، عدم توانایی در صحبت کردن و ارتباط منسجم، عضلات سفت‌وسخت و رفلکس‌های غیرطبیعی، عدم توانایی در نشستن یا نگه‌داشتن سر و یا پیاده‌روی، نیاز به کمک کامل در مراقبت‌های شخصی، حتی این امکان وجود دارد بیماران در مراحل شدید آلزایمر به بیماری ذات‌الریه مبتلا شوند. پنومونی یکی از دلایل عمده مرگ در افراد مبتلابه آلزایمر است زیرا از بین رفتن توانایی بلع به این معنی است که مواد غذایی و نوشیدنی‌ها می‌توانند وارد ریه‌های بیمار شده و منجر به عفونت گردند (۶, ۷).

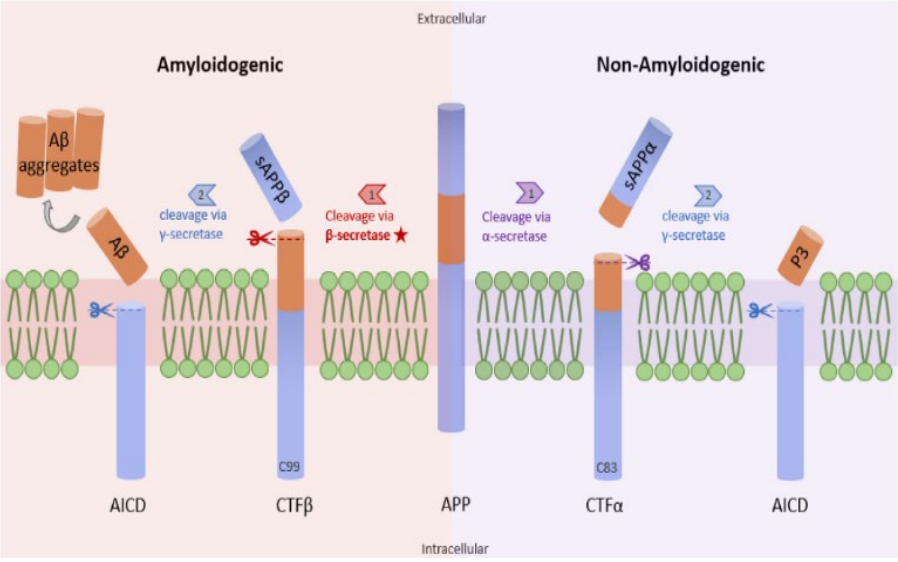
پاتوفیزیولوژی اساس مولکولی بیماری آلزایمر

مهم‌ترین خصوصیات پاتوفیزیولوژیکی دخیل در بیماری آلزایمر عبارت‌اند 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.

الف) نظریه آمیلوئید

پپتیدهای بتا آمیلوئید مهم‌ترین نقش را در پاتوژنز بیماری آلزایمر و تشکیل پلاک‌های پیری دارند. این پپتیدها در شرایط فیزیولوژیک و فرآیندهای طبیعی نیز در بدن تولیدشده و در تعدیل فعالیت‌های سیناپسی و نیز زنده ماندن نورون‌ها مؤثر هستند (۸, ۹).

در شرایط فیزیولوژیک پیش ساز آمیلوئید (APP) توسط آلفا سکرتاز و گاما سکرتاز شکسته شده و قطعات غیر سمی تولید می‌کند اما در شرایط پاتوفیزیولوژیک پردازش APP تغییر کرده و قطعات پپتیدی Aβ با سایز ۳۷-۴۳ اسیدهای آمینه تولید می‌کنند (شکل ۱). این قطعات پپتیدی به‌ویژه قطعه 42 اسید آمینه‌ای، بسیار آمیلوئیدوژنیک بوده و تحت تاخوردگی اشتباه قرارگرفته و یک ساختار صفحه بتا و آب‌گریز را ایجاد می‌کنند که پیش ساز فیبرها، پلاک‌ها و پلاک‌های پیر در مناطق خارج سلولی مغز هستند (۱۰, ۱۱).



شکل ۱. فرآیند پردازش فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی پیش ساز آمیلوئید بتا (۱۲)

ب) نظریه پروتئین تاو

پروتئین تاو یک پروتئین مرتبط با میکروتوبول‌های سلولی که در تثبیت و انسجام ساختمان میکروتوبول نقش دارد همچنین در حفظ شکل نورون و پدیده انتقال آکسونی و درنتیجه زنده ماندن سلول عصبی ایفاء نقش می‌کند (۱۳). افزایش فعالیت آنزیم‌های پروتئین کیناز و یا کاهش فعالیت آنزیم فسفاتاز منجر به فسفریلاسیون بیش‌ازحد پروتئین تاومی شود که یکی دیگر از خصوصیات پاتوفیزیولوژیکی بیماری آلزایمر است. جدا شدن تاو هیپرفسفریله از ساختمان میکروتوبول‌ها باعث از بین رفتن انسجام میکروتوبول‌ها و نقص در انتقال آکسونی در سلول عصبی و نهایتاً مرگ سلول عصبی می‌شود (۵). تجمع و رسوب پروتئین‌های تاو هیپرفسفویله در داخل سلول عصبی باعث تشکیل کلافه‌های نوروفیبریلاری می‌گردد. میزان این کلافه‌های نوروفیبریلاری با کاهش عملکردهای شناختی در بیماران آلزایمری ارتباط مستقیم دارد و می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر زیستی مهم در تعیین شدت بیماری مدنظر قرار گیرد (۱۴).

ج) نظریه استرس اکسیداتیو

اختلالات عملکرد میتوکندریایی مهم‌ترین عامل آزاد شدن رادیکال‌های آزاد اکسیدکننده و آسیب اکسیداتیو در سلول‌های مغری بیماران نورودجنرتیو و افراد سالم مسن است. نتایج پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر نشان می‌دهد که پپتیدهای بتا آمیلوئید از طریق مهار آنزیم‌های اصلی میتوکندریایی مانند سیتوکروم c اکسیداز و آنزیم‌های کلیدی چرخه کربس مثل آلفا-کتوگلوتارات و پیروات دهیدروژناز می‌تواند باعث اختلال عملکرد میتوکندری و مکانیسم انتقال الکترونی، ساخت ATP و متابولیسم اکسیژن گردد. که نتیجه این فرآیند آزاد شدن رادیکال‌های آزاد و به راه‌اندازی مسیر استرس اکسیداتیو در سلول‌های عصبی و درنتیجه آسیب به غشای و DNA سلولی می‌گردد (۵, ۱۵).

فلزات زیستی ازجمله آهن، روی و مس پاتوژنز آلزایمر دخالت دارند. میل زیاد اتصال مس و روی به دومین N ترمینال Aβ و پیش‌ساز APP وجود دارد. درحالی‌که مس یک واسطه قوی از رادیکال هیدروکسیل بسیار واکنش‌پذیر (OH) است، و درنتیجه به افزایش استرس اکسیداتیو در مغز AD بر اساس افزایش غلظت مس در پلاک آمیلوئیدی می‌شود (۱۶). غلظت بالای روی با حافظه و مناطق شناختی مغز ازجمله نئوکورتکس و آمیگدال و هیپوکامپ همراه است که بیشتر در آسیب‌شناسی AD درگیر هستند. این اتصال باعث ایجاد ساختاری منظم در Aβ (۴۰-۱) شده که منجر به تولید تجمع Aβ و فیبریلاری می‌گردد. درنتیجه، پاسخ ایمنی/ التهابی به پلاک‌های غیر محلول Aβ شامل اختلال در هموستاز روی و به دنبال آن آزاد شدن کنترل نشده روی مغز، که معمولاً برای استرس اکسیداتیو است می‌گردد. توجه به اینکه هم‌زمان با افزایش سن، توانایی نورون‌ها در جبران عدم تعادل در پتانسیل احیا کاهش می‌یابد، لذا در فرآیند پیش‌رونده‌ی پیری و همگام با افزایش سن، حتی کوچک‌ترین استرس سلولی، قادر به ایجاد آسیب غیرقابل‌بازگشت به نورون‌ها بوده و بدین ترتیب در پاتوژنز بیماری‌های نورودژنراتیو (و البته آلزایمر) شرکت می‌نماید (۱۷).

د) نظریه التهاب

پپتیدهای Aβ که توسط نورون‌ها آزاد می‌شوند، الیگومریزه شده و فیبریل‌های Aβ را تشکیل می‌دهند و باعث فعال کردن میکروگلیا و آستروسیت‌ها می‌شوند. سلول‌های گلیای فعال باعث تولید سایتوکین‌های التهابی، کموکاین‌ها، iNOS، برخی از فاکتورهای رشد، ROS و NO می‌شوند. که در پاسخ به استرس فیبریلار Aβ، سیستم کمپلمان نیز فعال‌شده و باعث افزایش فاگوسیتوز و مرگ سلولی ناشی از سیتولیز می‌گردد (۱۸, ۱۹).

میکروگلیای مرتبط با پلاک‌های پیری افزایش بیان بسیاری از نشانگرهای التهابی، ازجمله MHC-I و -II، IL-1 و TNF-a و همچنین گیرنده‌هایی برای انواع سیتوکین‌ها و عوامل التهابی را در سلول نورونی افزایش می‌دهد. علاوه بر بتا-آمیلوئید، پلاک‌های پیری حاوی بیشتر پروتئین‌های مسیر کمپلمان و همچنین بسیاری از پروتئین‌های فاز حاد، ازجمله پروتئین آلفا ۱ ضد کیموتریپسین و آلفا ۲ میکروگلوبولین هستند (۲۰, ۲۱). میکروگلیا فعال باعث فاگوسیتوز و تخریب آمیلوئید بتا و از بین بردن باقی‌مانده سلول‌های مرده یا در حال مرگ از نوروپیل (ناحیه‌ای در سیستم عصبی است که از آکسون‌ها، دندریت‌ها و سلولی گلیال که عمدتاً بدون میلین هستند، ساخته‌شده است و یک منطقه متراکم را تشکیل می‌دهد که دارای تعداد نسبتاً کمی از بدنه سلول است) می‌شود، و درنتیجه احتمال از دست رفتن تعداد بیشتری از سلول‌ها از طریق انتشار سمی را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، آستروسیت‌ها فعال جداشده از نورون‌ها در پلاک‌های پیری با ترشح سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد باعث بقا و بهبودی نورون‌های آسیب‌دیده می‌شوند (۱۵).

ه) اختلالات سیستم کولینرژیک

استیل‌کولین یک انتقال‌دهنده عصبی اصلی در مغز است، در سراسر قشر مغز، عقده‌های قاعده‌ای و مغز پیشین قاعده فعالیت دارد. شواهد محکمی نشان می‌دهند که پپتید آمیلوئید بتا باعث اختلال در این سیستم عصبی و درنتیجه اختلالات شناختی در بیماران آلزایمری می‌گردد. اختلال در سیستم کولینرژیک باعث تغییر عملکرد سد خونی- مغزی و کاهش درناژ آمیلوئید-بتا از شریان سرخرگی یا لنفاوی نیز می‌گردد (۲۲).

بخشی از آسیب‌های سیستم کولینرژیک به رسپتورهای نیکوتینی و موسکارینی از قشر مغز مربوط می‌شود. در آلزایمر گیرنده‌های موسکارینی (M1) (عمدتاً پس‌سیناپسی) کاهش نمی‌یابد درحالی‌که گیرنده‌های M2 (بیشتر پیش‌سیناپسی) کاهش می‌یابد. البته عملکرد گیرنده‌های M1 مختل می‌گردد. اتصال پپتید بتا آمیلوئید به این گیرنده‌ها باعث اندوسیتوز کمپلکس پپتید و گیرنده به داخل سلول و درنتیجه تجمع پپتید بتا آمیلوئید در داخل سلول و اختلال عملکرد سیناپسی می‌شود. مطالعات گذشته نشان داده‌اند که گیرنده‌های نیکوتینی آلفا-7 استیل کولین نفوذپذیری بالایی به یون کلسیم‌دارند و فعال شدن این گیرنده‌ها توسط پپتید آمیلوئید بتا 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 بیش‌ازحد داخل سلولی منجر به سمیت عصبی و نهایتاً مرگ سلولی خواهد شد (۲۳).

روش تشخیص مولکولی بیماری آلزایمر

نشانگرهای زیستی

هیچ روش سنجشی دقیق برای AD وجود ندارد. توصیه‌های فعلی برای تشخیص AD شامل سنجش CSF برای تائو و آمیلوئید بتا، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) برای حجم مغز و اسکن توموگرافی انتشار پوزیترون (PET) برای پلاک‌های Aβ و/ یا متابولیسم گلوکز در مغز است (۲۴). هنگامی‌که در آزمون‌های مختلف استفاده می‌شود، مجموع نتایج برای تشخیص AD و تعیین شدت بیماری نسبتاً دقیق هستند. با توجه به نقش AβO در پاتوژنز، تشخیص و اندازه‌گیری آن‌ها نیز از اهمیت بالایی برخوردار است. AβO ها زود تجمع می‌یابند، شاید اولین شاخص آسیب‌شناسی AD باشد، بنابراین روش‌های سنجش AβO برای تشخیص ابتلا به بیماری می‌تواند مفید باشد و ازآنجاکه AβO ها محرک آسیب حیاتی سلول‌های مغزی هستند، اندازه‌گیری آن‌ها می‌تواند اثربخشی درمان‌های اصلاح‌کننده بیماری را به دست آورد. با شواهد جدید مبنی بر اینکه اشکال پاتولوژیک tau prefibrillar در بیماری اختلال شناختی ضعیف (MCI) و AD قابل‌تشخیص است، ممکن است آزمایش‌های ترکیبی AβOs و tauOs آزمایش‌های قطعی شروع و پیشرفت بیماری را فراهم کند (۱۳, ۲۴).

-آمیلوئید نشانگرهای زیستی برای آسیب‌شناسی β و tau۱)

الف) نشانگرهای زیستی در مایع مغزی نخاعی

غلظت Aβ42 را می‌توان در مایع مغزی نخاعی توسط تکنیک‌های مبتنی بر آنتی‌بادی، مانند روش سنجش ایمنی آنزیمی (ELISA) و یا مستقل از آنتی‌بادی مانند طیف‌سنجی جرمی سنجش کرد. در بیماران AD غلظت Aβ42 در CSF کاهش‌یافته است. این کاهش منعکس‌کننده انباشت Aβ42 در پلاک‌های پیری در مغز است، همان‌طور که این شواهد با اتوپسی، تصویربرداری توموگرافی انتشار پوزیترون آمیلوئید در بیماران تائید می‌شود. سلول‌های عصبی پلاک پیری، P-tau آزاد می‌کنند که قابل‌اندازه‌گیری با تکنیک ELISA در CSF است. P-tau درCSF در حال حاضر خاص‌ترین نشانگر زیستی AD است (۱۴, ۲۵).

ب) نشانگرهای زیستی خونی

پیدا کردن نشانگرهای خون برای Aβ دشوار بوده است، پروتئین‌های Aβ را می‌توانند در پلاسما اندازه‌گیری کرد، اما هنگامی‌که پروتئین ازنظر ایمونوشیمی ارزیابی شود، همبستگی آن‌ها با β-آمیلوئیدوز مغزی وجود ندارد یا ضعیف است. تا به امروز، هیچ نشانگر زیستی خونی قابل‌اعتمادی برای توده نوروفیبریلاری شناسایی‌نشده است. مطالعات اخیر افزایش غلظت P-tau را در اگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های عصبی موجود در خون گزارش کرده‌اند (۲۵).

نشانگرهای زیستی برای تخریب آکسون

تخریب آکسون یکی از ویژگی‌های اصلی AD است و بیشتر از آسیب‌شناسی Aβ با شروع کاهش شناختی ارتباط دارد.

الف) نشانگرهای زیستی CSF

کل تاو را می‌توان به‌عنوان نشانگر انحطاط یا آسیب آکسون در AD نام برد. در بیماران AD افزایش غلظت T-tau در CSF همراه با افزایش شدت تخریب عصبی خواهد بود. افزایش سطح T-tau در CSF خاص AD نیست و در بیماری Creutzfeldt-Jakob و سکته مغزی نیز دیده می‌شود. رشته عصبی سبک (NF-L؛ NEFL) یک پروتئین ساختاری است که بعدها عنوان نشانگر زیستی در CSF برای تخریب آکسون بلند گزارش‌شده است. غلظت NF-L در CSF بیماران AD افزایش می‌یابد. بااین‌حال، افزایش NF-L در CSF مخصوص AD نیست، و در سایر بیماری‌های زوال عقل نیز گزارش‌شده است (۱۱).

ب) نشانگرهای زیستی خون

غلظت سرم و پلاسما NF-L با غلظت آن‌ها در CSF ارتباط دارد و بیشترین اندازه‌گیری‌ها در CSF (افزایش غلظت NF-L در AD، FTD، VaD و اختلالات غیرمعمول پارکینسونی) در خون نیز تکرار شده است. برای T-tau، چنین ارتباطی کمتر وجود دارد. اولاً، به دلایل ناشناخته، غلظت tau در پلاسما بیشتر از سرم است. دوماً، با غلظت آن در CSF ارتباطی ندارد یا ضعیف است. در AD، سطح T-tau پلاسما افزایش می‌یابد، اما نسبت به CSF کمتر است و هیچ افزایش قابل‌توجهی در مرحله اختلال شناختی خفیف بیماری مشاهده نمی‌شود (۲۶).

نشانگرهای زیستی مایع برای تخریب سیناپسی

قبل از مرحله بالینی،AD به‌طور مشخص و مداوم باعث ضعف حافظه می‌شود. شواهد موجود نشان می‌دهد که اختلال حافظه با تغییرات ظریف در سیناپسی آغاز می‌شود. کاهش تعداد سیناپس با اختلالات مغزی متعدد، و به‌ویژه با AD، مرتبط است (۲۰, ۲۶).

الف) نشانگرهای زیستی CSF

نوروگرانین (Ng؛ NRGN) یک پروتئین دندریتیک در سلول‌های عصبی است که در تقویت طولانی‌مدت سیناپس‌ها به‌خصوص در بخش هیپوکامپ و پیشامغز قاعده‌ای نقش دارد (۲۷)، اخیراً، چندین مطالعه مستقل نشان داده است که غلظت Ng در CSF بیماران AD افزایش می‌یابد، اما در سایر اختلالات تخریب عصبی افزایش نمی‌یابد. Ng بهترین نشانگر بیولوژیکی CSF برای از دست دادن سیناپس یا اختلال عملکرد، مرتبط با AD است، اگرچه نشانگرهای امیدوارکننده‌های دیگر از این تغییر پاتولوژیک در حال بررسی است که می‌توان به پروتئین ۲۵ سیناپوزومی مرتبط (SNAP25) و Ras مربوط به پروتئین RAB3A اشاره کرد (۲۸, ۲۹).

ب) نشانگرهای زیستی خون

تاکنون هیچ نشانگر زیستی قابل‌اعتمادی برای آسیب‌شناسی سیناپسی گزارش نشده است. Ng پلاسما به‌عنوان یک نشانگر کاندید در این زمینه موردبررسی قرارگرفته است، اما غلظت آن در بیماران AD در مقایسه با افراد سالم ازنظر شناختی تغییر نکرد (۲۸).

نشانگرهای زیستی برای فعال شدن گلیال

سلول‌های گلیال در مغز آستروسیت هستند، سلول‌های ستاره‌ای شکل که مواد مغذی را برای سلول‌های عصبی فراهم می‌کنند و بخشی از سد خونی مغزی را تشکیل می‌دهند و در مکانیسم‌های ترمیم به دنبال آسیب CNS شرکت می‌کنند. میکروگلیا، ماکروفاژهای ساکن مغز، تشکیل‌دهنده شکل اصلی دفاع ایمنی فعال در CNS هستند. کشف اخیر ارتباط ژنتیکی بین AD و انواع مختلف گیرنده تحریک‌کننده بیان‌شده در سلول‌های میلوئیدی ۲ (TREM2 و TREML2)، که به‌طور انتخابی در میکروگلیا در CNS بیان می‌شود، علاقه به شناسایی نشانگرهای زیستی فعال شدن گلیال را دوباره زنده کرده است (۱۸).

miRNA در خون

MiRNA ها متعلق به مولکول‌های RNA تنظیم‌کننده غیرکدکننده با طول ۲۲ نوکلئوتید هستند و عملکرد آن‌ها از طریق سرکوب بیان ژن پس از رونویسی است. آن‌ها به دلیل پایداری و سهولت در تشخیص در بسیاری از بافت‌ها، به‌ویژه خون، پتانسیل استفاده به‌عنوان نشانگرهای زیستی رادارند. اخیراً نقش آن‌ها در بیماری‌های نورودژنراتیو، هم به‌عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی و هم به‌عنوان توضیح اساس مولکولی بیماری موردتوجه قرارگرفته است. در یک مطالعه کار آزمایی بالینی سطح بیان hsa-let-7d-5p، hsa-let-7g-5p، hsa-miR-15b-5p، hsa-miR-142-3p، hsa-miR-191-5p، hsa-miR-301a-3p و hsa-miR-545-3p در پلاسمای افراد AD نسبت به افراد سالم کاهش نشان داد. ارزیابی ارتباط این‌ها و هدف آنها نشان داد که اختلال مسیرهای آنزیمی متعدد از جمله متابولیسم لیپید می‌تواند در اساس مولکولی AD نقش داشته باشد.

همچنین miR-137، miR -29a، miR -181c و miR -9 به‌عنوان نشانگر زیستی کاندید تشخیصی بیماری ADمحسوب می‌شوند. این miRNA ها در سرم خون بیماران AD بیان پایینی دارند. اگرچه توانایی این miRNA ها برای تشخیص قطعی AD در حال حاضر ناشناخته است، بررسی این miRNA ها کنار سایر نشانگرها، به‌عنوان نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی و نسبتاً ارزان برای تشخیص زودهنگام AD است که با تحقیقات بیشتر و اعتبار سنجی قابلیت تائید خواهند داشت.

نتیجه‌گیری

در طول چند سال گذشته شواهد زیادی وجود داشته است که آسیب‌شناسی زمینه‌ای در بیماری‌های عصبی از تولید مجموعه‌های الیگومری محلول از پروتئین ناشی می‌شود. در مورد بیماری‌های آلزایمر این پروتئین شامل Aβ و تائو فسفوریله هستند. واضح است که چنین الیگومرهایی برای نورون‌های مجاور خود مضر هستند که مرتبط با مسیرهای مختلفی مانند سیستم التهاب و استرس اکسیداتیو است. ابزارهای تشخیصی جدید شامل تشخیص زودهنگام این فیبریل‌ها می شود. که با ارزیابی آن‌ها در سطح خون، سرم و مایع مغزی نخاعی امکان‌پذیر است ولی به‌منظور پیشگیری و درمان در بیماران آلزایمری نیاز به مطالعات بیشتر است.

ملاحظات اخلاقی

اصول اخلاقی در نگارش مقاله، طبق دستورالعمل کمیته اخلاق کشوری و آیین نامه COPE رعایت شده است

تقدیر و تشکر

بدین‌وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد جهت حمایت تحقیق تشکر و قدردانی می‌شود

تضاد منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

سهم نویسندگان

طرح ایده اولیه: سمیرا اصغرزاده؛ مطالعه، پژوهش و نگارش مقاله: سمیرا اصغرزاده، مانا شجاع پور؛. بازبینی: سمیرا اصغرزاده.

References

1. Halliday G, Robinson SR, Shepherd C, Kril J. Alzheimer's disease and inflammation: a review of cellular and therapeutic mechanisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000;**27**(1-2):1-8. **doi:** 10.1046/j.1440-1681.2000.03200.x **pmid:** 10696521
2. Parsa N. Alzheimer's disease: A medical challenge of 21st century. *J Arak Univ Med Sci*. 2011;**14**(2):100-108.
3. Asgharzadeh S, Bigdeli M. Medicinal herbs effective in the treatment of the Alzheimer's disease. *J Babol Univ Med Sci*. 2015;**17**(3):51-59.
4. Zahra R, Shiva M, Samira A, Mostafa G, Samira R, Mahmoud Rk. Inhibitory effect ofThymus vulgaris extract on memory impairment induced by scopolamine in rat. *Asia Pacific J Tropical Biomed*. 2015:806-811.
5. Candore G, Bulati M, Caruso C, Castiglia L, Colonna-Romano G, Di Bona D, et al. Inflammation, cytokines, immune response, apolipoprotein E, cholesterol, and oxidative stress in Alzheimer disease: therapeutic implications. *Rejuvenation Res*. 2010;**13**(2-3):301-313. **doi:** 10.1089/rej.2009.0993 **pmid:** 20462385
6. Huang LK, Chao SP, Hu CJ. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. *J Biomed Sci*. 2020;**27**(1):18. **doi:** 10.1186/s12929-019-0609-7 **pmid:** 31906949
7. Godyn J, Jonczyk J, Panek D, Malawska B. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. *Pharmacol Rep*. 2016;**68**(1):127-138. **doi:** 10.1016/j.pharep.2015.07.006 **pmid:** 26721364
8. Rathore S, Habes M, Iftikhar MA, Shacklett A, Davatzikos C. A review on neuroimaging-based classification studies and associated feature extraction methods for Alzheimer's disease and its prodromal stages. *Neuroimage*. 2017;**155**:530-548. **doi:** 10.1016/j.neuroimage.2017.03.057 **pmid:** 28414186
9. Moghaddam H. Effects of Continuous Training Intensity on Amyloid Beta1-42 (Aβ1-42) Levels in Hippocampus of Homocysteine-Induced Alzheimer's Model Rats.
10. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;**82**(12):4245-4249. **doi:** 10.1073/pnas.82.12.4245 **pmid:** 3159021
11. Jack CR, Jr., Holtzman DM. Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron*. 2013;**80**(6):1347-1358. **doi:** 10.1016/j.neuron.2013.12.003 **pmid:** 24360540
12. Sun E, Motolani A, Campos L, Lu T. The Pivotal Role of NF-kB in the Pathogenesis and Therapeutics of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;**23**(16). **doi:** 10.3390/ijms23168972 **pmid:** 36012242
13. Buerger K, Ewers M, Pirttila T, Zinkowski R, Alafuzoff I, Teipel SJ, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain*. 2006;**129**(Pt 11):3035-3041. **doi:** 10.1093/brain/awl269 **pmid:** 17012293
14. Lashley T, Schott JM, Weston P, Murray CE, Wellington H, Keshavan A, et al. Molecular biomarkers of Alzheimer's disease: progress and prospects. *Dis Model Mech*. 2018;**11**(5). **doi:** 10.1242/dmm.031781 **pmid:** 29739861
15. Tchekalarova J, Tzoneva R. Oxidative Stress and Aging as Risk Factors for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: The Role of the Antioxidant Melatonin. *Int J Mol Sci*. 2023;**24**(3). **doi:** 10.3390/ijms24033022 **pmid:** 36769340
16. Vaz FNC, Fermino BL, Haskel MVL, Wouk J, de Freitas GBL, Fabbri R, et al. The Relationship Between Copper, Iron, and Selenium Levels and Alzheimer Disease. *Biol Trace Elem Res*. 2018;**181**(2):185-191. **doi:** 10.1007/s12011-017-1042-y **pmid:** 28500578
17. Liu Y, Nguyen M, Robert A, Meunier B. Metal Ions in Alzheimer's Disease: A Key Role or Not? *Acc Chem Res*. 2019;**52**(7):2026-2035. **doi:** 10.1021/acs.accounts.9b00248 **pmid:** 31274278

18. Merighi S, Nigro M, Travagli A, Gessi S. Microglia and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;**23**(21). **doi:** 10.3390/ijms232112990 **pmid:** 36361780
19. Asgharzadeh S, Rabiei Z, Rabiei S, Bijad E, Rafieian-Kopaei M. Phytochemical study of oleuropein and its therapeutic effects in improving seizure, oxidative stress and cognitive disorder in pentylenetetrazole kindling mouse model of epilepsy. 2020.
20. Khoshbakht T, Soosanabadi M, Karimlou M, Neishaboury M, Khorram Khorshid HR. Association Study of IL16 Gene Polymorphism with the Risk of Sporadic Alzheimer's Disease. *J Arak Univ Med Sci*. 2014;**17**(7):41-47.
21. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018;**141**(7):1917-1933. **doi:** 10.1093/brain/awy132 **pmid:** 29850777
22. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr Neuropharmacol*. 2016;**14**(1):101-115. **doi:** 10.2174/1570159x13666150716165726 **pmid:** 26813123
23. Vanitallie TB. Preclinical sporadic Alzheimer's disease: target for personalized diagnosis and preventive intervention. *Metabolism*. 2013;**62 Suppl 1**:S30-33. **doi:** 10.1016/j.metabol.2012.08.024 **pmid:** 23021038
24. Keshavan A, Heslegrave A, Zetterberg H, Schott JM. Blood Biomarkers for Alzheimer's Disease: Much Promise, Cautious Progress. *Mol Diagn Ther*. 2017;**21**(1):13-22. **doi:** 10.1007/s40291-016-0241-0 **pmid:** 27738910
25. Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science*. 2002;**298**(5594):789-791. **doi:** 10.1126/science.1074069 **pmid:** 12399581
26. Hellwig K, Kvartsberg H, Portelius E, Andreasson U, Oberstein TJ, Lewczuk P, et al. Neurogranin and YKL-40: independent markers of synaptic degeneration and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2015;**7**:74. **doi:** 10.1186/s13195-015-0161-y **pmid:** 26698298
27. Hellwig K, Kvartsberg H, Portelius E, Andreasson U, Oberstein TJ, Lewczuk P, et al. Neurogranin and YKL-40: independent markers of synaptic degeneration and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*. 2015;7(1):1-8.
28. Wellington H, Paterson RW, Portelius E, Tornqvist U, Magdalinou N, Fox NC, et al. Increased CSF neurogranin concentration is specific to Alzheimer disease. *Neurology*. 2016;**86**(9):829-835. **doi:** 10.1212/WNL.0000000000002423 **pmid:** 26826204
29. Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, Jonsdottir I, Jonsson PV, Snaedal J, et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013;**368**(2):107-116. **doi:** 10.1056/NEJMoa1211103 **pmid:** 23150908