Arak Medical University Journal (AMUJ) Original Article
2018; 20(127): 52-61

The Survey of Serum sTNFR1 Level in Conversion Process from Mild Cognitive Impairment (MCI) to Alzheimer's Disease (AD)

Seyed Mahmoud Tabatabaei[1*], Gholamreza Chalabianloo[2], Neda Seyedi[3]

1. Assistant Professor, Department of Physiology, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran
2. Assistant Professor, Department of Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran
3. General Practitioner, Department of Physiology, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran

Received: 2 Sep 2017, Accepted: 4 Dec 2017

Abstract

Background: The activation of inflammatory cascades reactions has been consistently demonstrated in the pathophysiology of Alzheimer's disease (AD). Among several neuroinflammatory mechanisms, the tumor necrosis factor (TNF) signaling system has a central role in this process. The abnormal production of inflammatory factors may accompany the progression from mild cognitive impairment (MCI) to dementia. We aimed to examine serum levels of soluble TNF receptor (sTNFR1) in patients with MCI and AD as compared to cognitively unimpaired elderly subjects. We further aimed to investigate whether abnormal levels of these cytokines predict the progression from MCI to AD upon follow up.

Materials and Methods: We utilized cross-sectional determination of serum levels of sTNFR1 (ELISA method) in a test group comprising 150 older adults (30 AD, 60 MCI, and 60 healthy controls), and longitudinal reassessment of clinical status after12 months.

Results: At baseline, there were statistically significant differences in serum sTNFR1 between patients with MCI and AD and controls ($p< 0.05$). Also, patients with MCI who had more disorder in diagnostic functions and progressed to AD after one year, had significantly higher serum sTNFR1 levels as opposed to patients who retained the diagnosis of MCI upon follow up ($p=0.03$).

Conclusion: The results showed that abnormal activation of TNF signaling system, represented by increased expression of sTNFR1, is associated with a higher risk of progression from MCI to AD.

Keywords: Alzheimer's disease, Inflammation, Mild cognitive impairment, Soluble tumor necrosis factor receptor 1

*Corresponding Author:
Address: Department of Physiology, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran
Email: smt@iaut.ac.ir

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک
سال ۲۰، شماره ۱۰ (شماره پیاپی ۱۲۷)،دی ۱۳۹۶، ۶۱-۵۲

بررسی سطح سرمی sTNFR1 در تشخیص روند تبدیل نقص شناختی خفیف (MCI) به بیماری آلزایمر(AD)

سید محمود طباطبائی[1*]، غلامرضا چلبیانلو[2]، ندا سیدی[3]

۱.استادیار، گروه فیزیولوژی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران
۲. استادیار، گروه روان‌شناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران
۳.پزشک عمومی، گروه فیزیولوژی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۹۶/۶/۱۱، تاریخ پذیرش: ۹۶/۹/۱۳

چکیده

زمینه و هدف: فعال شدن واکنش‌های آبشاری التهاب به طور مداوم در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر (AD) مشاهده می‌شود. در میان چندین مکانیسم التهابی عصبی، سیستم سیگنالینگ عامل نکروز دهنده توموری (TNF) نقش مرکزی را در این فرآیند بازی می کند. تولید غیر طبیعی عوامل التهابی ممکن است با پیشرفت از مرحله اختلال شناختی خفیف (MCI) به زوال عقل همراه باشد. این تحقیق ضمن مقایسه سطح سرمی گیرنده محلول TNF (sTNFR1) در بیماران مبتلا به MCI و AD در مقایسه با سالمندان همتا شده سالم، به بررسی نقش سطح غیر طبیعی این سیتوکین در پیش بینی پیشرفت از MCI به AD پرداخته است.

مواد و روش‌ها: بررسی سطح سرمی sTNFR1 (با روش ELISA) در نمونه ای شامل ۱۵۰ فرد مسن (۳۰ فرد آلزایمری، ۶۰ فرد با اختلال نقص شناختی خفیف و۶۰ فرد سالم) و ارزیابی مجدد طولی وضعیت بالینی پس از ۱۲ ماه انجام شد.

یافته‌ها: در شروع مطالعه، تفاوت معنی داری در سطح سرمی sTNFR1 بین دو گروه بیماران مبتلا به MCI و AD در مقایسه با گروه کنترل وجود داشت($p< ۰/۰۵$). هم‌چنین افراد مبتلا به MCI که با اختلال بیشتر در کارکردهای شناختی پس از یک‌سال به AD پیشرفت نمودند، مقدار بالاتری از sTNFR1 سرمی را در مقایسه با افرادی که در همان حالت شناختی باقی ماندند، نشان دادند($p = ۰/۰۳$).

نتیجه گیری: نتایج نشان داد که فعال شدن غیر طبیعی سیستم سیگنالینگTNF با افزایش بیان sTNFR1 همراه بوده و می تواند به عنوان یک شاخص و مارکر احتمال خطر پیشرفت از MCI به AD در نظر گرفته شود.

واژگان کلیدی: بیماری آلزایمر، التهاب، اختلال شناختی خفیف، محلول گیرنده فاکتور نکروز دهنده توموری

***نویسنده مسئول:** ایران، تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، گروه فیزیولوژی

Email: smt@iaut.ac.ir

مقدمه

اختلال شناختی خفیف(MCI) یک مرحله میانی بین زوال شناختی مورد انتظار در دوره پیری طبیعی و مراحل اولیه بیماری دمانس آلزایمر یا زوال عقل است که می‌تواند مشکلاتی در ارتباط با حافظه، زبان، تفکر و قضاوت ایجاد نماید که این نقصان عملکردهای شناختی، بیشتر از تغییرات وابسته به سن طبیعی می‌باشند. به عبارتی، نقص شناختی متوسط (MCI) به شرایط بالینی که طیف حد واسط نقایص سن طبیعی و بیماری آلزایمر را شامل می‌شود اطلاق می‌شود. اگر فردی به اختلال شناختی خفیف مبتلا باشد، ممکن است حافظه و عملکردهای وابسته به ذهن دچار تضعیف گردد و حتی اعضای خانواده و دوستان نیز ممکن است متوجه این تغییر گردند. اما به طور کلی این تغییرات به اندازه کافی شدید نیستند که فعالیت‌های معمول زندگی دچار نقص اساسی گردد (۱). به بیان دیگر، عبارت اختلال شناختی خفیف برای اشاره به حالت بیمار در مرحله قبل از زوال عقل استفاده می‌شود. در MCI، اشخاص، کاهش حافظه را در یک محدوده‌ی وسیع-تری نسبت به آن‌چه برای سن آن‌ها انتظار می‌رود تجربه می‌کنند، اما در عین حال هنوز مشمول معیارهای پذیرفته شده برای تشخیص دقیق بیماری آلزایمر نشده اند(۲). هم‌چنین، وقتی بیماران مبتلا به MCI با بیماران آلزایمری مقایسه می‌شوند، افراد MCI دارای حالت های طبیعی از فعالیت‌های زندگی روزمره‌ی خود بوده و عملکرد شناختی آن‌ها به‌غیر از نقص حافظه‌ی کوتاه مدت، بقیه حالت طبیعی دارند(۳). تحقیقات نشان داده اند که اختلال شناختی خفیف ممکن است خطر ابتلا به زوال عقل ناشی از بیماری آلزایمر و یا دیگر وضعیت‌های دمانس عصبی پیشرفته را افزایش دهد، به نحوی که بیماران مبتلا به MCI به احتمال ۵۰ درصد در یک دوره یک الی چهار ساله به بیماری آلزایمر مبتلا می شوند(۴).

بیماری آلزایمر شایع‌ترین نوع دمانس و مهم ترین ناهنجاری تحلیل برنده‌ی عصبی است که با اختلالات شناختی، رفتاری و حرکتی همراه بوده و تاکنون بیش از ۳۵ میلیون نفر در سراسر جهان را درگیر نموده است (۵). حدود ۵ تا ۷ درصد افراد بالای ۶۵ سال و حدود ۴۳ درصد از جمعیت بالای ۸۵ سال به این بیماری مبتلا هستند(۶). تحقیقات نشان می‌دهند چنان که درمان‌های مؤثر برای درمان آلزایمر شناخته نشود، جمعیت بیماران آلزایمری در ۳۰ سال آینده چهار برابر خواهد شد (۷). بیماری طی مراحل پیشرفت خود باعث نقایص رفتاری از جمله افسردگی، اضطراب، تعارض کلامی یا فیزیکی و مشکلات خواب و نیز نقایص شناختی شامل کاهش حافظه(خصوصاً حافظه کوتاه مدت)، ناهنجاری‌های گفتاری، کلامی و مشکلاتی در حل مسائل زندگی در مبتلایان می‌شود (۸). امروزه تشخیص سریع بیماری آلزایمر از حالت MCI به عنوان مهم‌ترین گام در راستای جلوگیری از پیشرفت سریع بیماری به حساب آمده و انجام روش‌های تشخیصی از روی بیومارکرها جهت تعیین میزان پیشرفت یکی از پروتکل های جدید به شمار می‌آید. این بیومارکرها ممکن است از منابع مختلف از جمله خون و یا مایع مغزی نخاعی به دست آیند(۹). مکانیسم‌های التهابی نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر بازی می‌کنند. افزایش فعالیت سلول‌های میکروگلیا و آستروسیت، همراه با افزایش سطوح بافتی سیتوکین‌های پیش التهابی، مانند اینترلوکین ۱(IL1) ، فاکتور نکروز دهنده توموری (TNF) و اینترفرون بتا(IFN- β) موجود در بافت های مغزی دارای پلاک‌های آمیلوئید مشاهده شده است(۱۰). این پلاک ها یکی از عوامل مؤثر در ایجاد بیماری آلزایمر هستند.

هم‌چنین این حالت پیش التهابی ممکن است کلافه‌های نوروفیبریلاری را تشکیل دهد (۱۱) و عامل ایجاد حالت های پاتولوژیک ثانویه از جمله استرس اکسیداتیو و آپوپتوز نورون‌ها گردد. TNF-α یک سیتوکین پیش‌التهابی قوی است که التهاب سیستمیک را تنظیم نموده و مرگ سلولی را از طریق آپوپتوز القا کرده و بر روی متابولیسم چربی، انعقاد، مقاومت به انسولین و عملکرد اندوتلیال اثر می‌گذارد (۱۲). این سیتوکین در اثر التهاب ایجاد شده در

سیستم عصبی مرکزی توسط نورون‌ها و گلیاها در پاسخ به ضایعات ایجاد شده تولید می شود(۱۳).

نقص در سیستم TNF-α در پاتوفیزیولوژی چند اختلال عصبی مانند اختلالات متعدد روان‌پزشکی از جمله افسردگی اساسی، اسکیزوفرنی و بیماری‌های تحلیل برنده عصبی نشان داده شده است (۱۴). دو گیرنده غشائی TNFR1 و TNFR2جهت اتصال به TNF-α شناسائی شده است (۱۵). دو فرم محلول گیرنده‌های ۱ و ۲ مربوط به TNF-α(sTNFR1 و sTNFR2) در خون وجود داشته و نشان دهنده ایزوفرم های گردشی از گیرنده‌های متصل به غشا هستند. فعال شدنsTNFR1 عمدتاً خواص پیش التهابی TNF-α از جمله فعال شدن عوامل رونویسی مانند NFKB و سنتز سیتوکین‌ها را واسطه گری می کند.TNFR1 هم‌چنین می‌تواند سبب بروز آبشار دوگانه‌ای گردد که ممکن است به آپوپتوز یا بقای سلول منجر شود (۱۶، ۱۷).

این دو گیرنده با ثبات نه تنها سیگنالینگ TNF-α را تنظیم می کنند، بلکه TNF-α را از تخریب پروتئولیتیکی محافظت می کنند. به همین دلیل، sTNFRs ممکن است اثرات سیستمیک TNF-α را گسترش دهند (۱۸) میزان پایین عوامل التهاب سیستمیک در خون محیطی بیماران مبتلا به آلزایمر دیررس (۱۹) و میزان بالای TNF -α و دیگر سایتوکاین در مایع مغزی نخاعی در بیماران مبتلا به آلزایمر و اختلال شناختی خفیف گزارش شده است (۱۱، ۲۰). سطوح بالای پلاسمائی TNF-α با ایجاد بیماری آلزایمر در افراد مبتلا به اختلال شناختی خفیف همراه است (۲۱). در مدل های سلولی و حیوانی آلزایمر، پپتید β- آمیلوئیدی(A) β، بیان TNF-α را تحریک می کند (۲۲، ۲۳). این حالت پیش التهابی، اختلال عملکرد سیناپسی و واکنش‌های آبشاری استرس اکسیداتیو را باعث گردیده و پروسه‌های تحلیل برندگی عصبی را شتاب می‌بخشد (۲۴، ۲۵)، بنابراین فعال شدن TNF-αممکن است نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر بازی کند و ممکن است نشان‌گر خطر برای پیشرفت این بیماری در مراحل اولیه باشد. اطلاعات محدودی در زمینه مشارکت گیرنده‌های محلول TNF-α در پاتوفیزیولوژی آلزایمر وجود دارد. بوچهیو و همکاران (۲۶) میزان بالای sTNFR1 و sTNFR2 پلاسمائی و CSF را در بیماران با حالت نقص شناختی خفیف گزارش نمودند و این یافته‌ها با خطر بالائی از تبدیل فرم نقص شناختی خفیف به دمانس همراه بود. این حالت در برخی موارد با افزایش تولید β- آمیلوئیدی(A) β(42- و تخریب آکسونی همراه است که با افزایش غلظت پروتئین تائو در سرم نشان داده می‌شود.

از این رو، مطالعه حاضر با هدف تعیین سطح سرمی گیرنده محلول TNF-α (sTNFR1) درگروهی از بیماران آلزایمری و نیز افراد مسن با درجات مختلفی از اختلال شناختی با عنوان نقص شناختی خفیف و افراد مسن سالم همسان سازی شده با گروه‌های مورد مطالعه در یک مطالعه مقطعی صورت گرفت. در ضمن این مطالعه به این نکته می پردازد که آیا تغییرات سرمی sTNFR1 می‌تواند پیشرفت از حالت نقص شناختی خفیف به آلزایمر را پیش بینی نماید؟

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع توصیفی- مقطعی است. جامعه مورد مطالعه کلیه افراد مبتلا به نقص شناختی خفیف و بیماران مبتلا به بیماری دمانس آلزایمری از منطقه شمال غرب کشور بود که بر اساس مولفه‌های ICD-10 از اول مهر سال ۱۳۹۴ به متخصصین نورولوژیست شهر تبریز مراجعه نموده و با معیارهای مورد تایید متخصصین نورولوژیست تشخیص قطعی یافته بودند. تعداد ۳۰ فرد مبتلا به آلزایمر و ۶۰ فرد مبتلا به نقص شناختی خفیف، به صورت نمونه گیری در دسترس در این تحقیق وارد شدند. برای نمونه شاهد نیز تعداد ۶۰ نفر تا حد ممکن همتا سازی از نظر سن و جنس انتخاب شد.

ملاک های ورود تعلق فرد به جمعیت منطقه شمال غرب کشور و دامنه سنی مورد نظر بود. ملاک خروج نیز وجود هر نوع بیماری عصبی دیگر از جمله تروما، استروک و

صرع بودند. برای این منظور پرونده ارجاعی بیمار از پزشک متخصص اعصاب و نیز نتایج MRI –در صورت وجود- مد نظر قرار گرفت.

روند انجام تحقیق در دو مقطع زمانی یعنی زمان ارزیابی اولیه (خط پایه) (از اول مهر سال ۱۳۹۴) و زمان یکسال پس از پی‌گیری یا (از اول مهر سال ۱۳۹۵ به مدت دو ماه) صورت گرفت. در زمان خط پایه ابتدا پزشک متخصص نورولوژی با تشخیص اولیه بیماری با معیارهای ICD-10 بیمار را معرفی نموده و پس از اخذ رضایت نامه کتبی مورد تایید کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، از بیماران، اطلاعات جمعیت شناختی شامل سن، جنس، وجود و یا عدم وجود مورد مشابه در خانواده، سطح معلومات و غیره اخذ و ثبت گردید.

از این افراد با استفاده از خون‌گیری ساده، میزان ۲ میلی لیتر خون به صورت هپارینه اخذ شد. نمونه‌ها بین ساعت ۸ تا ۹/۳۰ صبح اخذ شدند و در داخل لوله‌های جداسازی سرم قرار گرفتند و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای آزمایشگاه نگهداشته شدند. سپس در ۲۵۰۰ دور در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه سانتریفوژ گردیدند. سوپرناتنت پس از رقیق شدن در ویال‌های پلاستیکی و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداشته شد. هنگامی که تمامی نمونه‌ها اخذ و آماده شد، مقدار sTNF-R1 با استفاده از کیت sTNFR1[ELISA Kit] و با شماره کاتالوگ (Catalog No.: MBS355319) ساخت کارخانه MyBioSource آمریکا و توسط دستگاهELISA مدل ELX-800 ساخت کمپانی BioTek آمریکامورد سنجش واقع شد.

از تمامی آزمودنی‌ها به دنبال اخذ نمونه خونی و پس از استراحت ۱۵ دقیقه‌ای «آزمون فرم کوتاه معاینه‌ی روانی یا MMSE» اخذ گردید. یک‌سال بعد نیز این پروسه دقیقاً تکرار شد.

نمونه کنترل یا گواه نیز به تعداد ۶۰ نفر با همتا سازی برمبنای سن و جنس و تعلق به منطقه جغرافیایی انتخاب شد و پس از اخذ رضایت نامه کتبی و تکمیل فرم اطلاعات جمعیت شناختی، خون گیری به عمل آمده و عیناً همانند گروه بیمار پس از استراحت حدود ۱۵ دقیقه‌ای اقدام به تکمیل فرم MMSE شد.

لازم به ذکر است تعداد ۲ نفر از افراد مبتلا به اختلال آلزایمر و ۶ نفر فرد دچار نقص شناختی خفیف و ۴ نفر از افراد کنترل حاضر به همکاری در مرحله پی‌گیری نبوده و یا در دسترس نبودند. اطلاعات به دست آمده ناشی از این دو مرحله با همدیگر مقایسه شد. در مرحله پی‌گیری، افراد دچار نقص شناختی خفیف با توجه به نتایج عملکردهای شناختی، به دو گروه تقسیم شدند: گروهی که پس از یک‌سال به افراد دارای آلزایمر پیشرفت نموده بودند (MCI - AD) و گروهی که به حالت ماندگار در MCI باقی مانده بودند (MCI-NC). از تعداد ۶۰ فرد مبتلا بهMCI، تعداد ۱۴ نفر به آلزایمر تبدیل شدند (MCI-AD) و تعداد ۴۰ فرد دیگر هم‌چنان حالت MCI را حفظ نمودند (MCI-NC).

برای انجام تحلیل آماری از روش‌های آمار توصیفی (شامل فراوانی، درصد، میانگین و انحراف معیار) و برای فهم نرمال بودن، توزیع متغیرهای پیوسته آزمون کالموگروف – اسمیرنوف استفاده شد. هم‌چنین برای مقایسه میانگین گروه‌ها با همدیگر از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه یا آنووا و برای ارزیابی تفاوت های داده‌های بالینی و شناختی بین بیماران MCI-AD و MCI-NC ،آزمون تی گروه‌های مستقل به کار رفت. در تمامی مراحل آنالیز، مقادیر کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی شد.

یافته‌ها

از نظر اطلاعات جمعیت‌شناختی، در حالت خط پایه، تعداد ۳۰ فرد مبتلا به آلزایمر و ۶۰ فرد مبتلا به نقص شناختی متوسط و ۶۰ فرد کنترل همسان سازی شده به شیوه در دسترس انتخاب گردیدند. مقادیرجمعیت شناختی درجدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱. اطلاعات جمعیت شناختی بیماران و گروه کنترل در مقطع ارزیابی اولیه یا خط پایه

گروه	AD	MCI	کنترل
تعداد	۳۰	۶۰	۶۰
سن (سال)	۷۲/±۷۷	۷۱/± ۳۸	۷۴/±۸۹
جنس (مذکر/ مؤنث)	۱۲/۱۸	۲۷/۳۳	۲۹/۳۱
تحصیلات (سال)	۳	۴	۵
آزمون MMSE	۱۶	۱۹	۲۵/۷

جدول ۱ نشان می‌دهد که بین نمرات MMSE بین گروه‌ها تفاوت وجود دارد(۰/۰۵ > p، آنووا). میزان نمره MMSE در گروه‌های بیمار نسبت به افراد گروه کنترل پائین بود؛ اما تست دانکن نشان می‌دهد این تفاوت بین دو گروه MCI و AD معنی دار نیست.

برای مقایسه سطح sTNFR1 سرمی افراد مبتلا به آلزایمری، افراد دارای نقص شناختی خفیف و گروه کنترل در مرحله خط پایه، از آزمون تحلیل واریانس تک راهه استفاده شد. آمارهای توصیفی مربوط به این مقایسه در جدول ۲ درج شده است. نتایج تحلیل نشان داد که بین سه گروه از نظر سطح سرمی sTNFR1 تفاوت معنی‌داری وجود دارد (p< ۰/۰۵ F(3,127)=0000). برای پیگیری الگوی تفاوت بین گروه ها از نظر سطح سرمی sTNFR1 از آزمون تعقیبی شفه استفاده شد.

جدول۲. میانگین میزان سطح سرمی sTNFR1 بیماران و گروه کنترل در مقطع ارزیابی اولیه یا خط پایه

	تعداد		میانگین(پیکوگرم بر میلی لیتر)		انحراف معیار	
	خط پایه	پی‌گیری	خط پایه	پی‌گیری	خط پایه	پی‌گیری
گروه آلزایمری	۳۰	۲۸	۵۹۷/۷	۶۰۱/۶	۵۶	۷۷
گروه MCI	۶۰	۵۴	۵۴۰/۵	۵۶۷/۲	۳۸	۳۰
گروه کنترل	۶۰	۵۶	۵۱۲/۸	۵۱۹/۵	۴۹	۲۹

برای مقایسه سطح محلول TNFR1 سرم گروه-های مورد مطالعه در مرحله پی‌گیری و به فاصله ۱۲ ماه بعد از ارزیابی اولیه، از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه استفاده شد. نتایج این تحلیل نشان داد که بین گروه های مورد مطالعه تفاوت معناداری وجود دارد (p< ۰/۰۵ ، F(3,127)=0000). برای پی‌گیری الگوی مقایسه ای بین گروه ها از روش تعقیبی شفه استفاده شد.

نتایج این تحلیل نشان داد که بین میزان سطح سرمی sTNFR1 افراد گروه کنترل در خط پایه و مرحله پی‌گیری تفاوت معناداری وجود دارد.

در بررسی گروه MCI پس از ۱۲ ماه پی‌گیری، بر مبنای نمره آزمون MMSE دو زیر گروه از این بیماران وجود دارند:

الف) گروهی که از نظر حالت‌های شناختی و مبتنی بر نمره آزمون، بین دو مرحله خط ارزیابی پایه و پی‌گیری پس از ۱۲ ماه تغییر معنی‌داری وجود نداشتند (MCI-NC)؛ تعداد این افراد ۴۰ نفر بود و ب) گروه دوم به تعداد ۱۴ نفر که از نظر حالت‌های شناختی و مبتنی بر نمره آزمون MMSE، بین دو مرحله ارزیابی خط پایه و پی‌گیری پس از ۱۲ ماه، تغییرات معناداری داشتند(MCI-AD). جدول ۳ نشان دهنده آماره های توصیفی گروه های مذکور می باشد.

جدول ۳. آماره توصیفی مربوط به آزمون MMSE و سطح سرمی sTNFR1 در مرحله پی‌گیری

گروه	تعداد	میانگین MMSE		انحراف معیارMMSE		میانگین sTNFR1 (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	انحراف معیار sTNFR1
		پیش	پس	پیش	پس		
MCI-NC	۴۰	۲۰	۱۹	۴/۳	۷/۶	۵۳۷/۴	۱۱/۲
MCI-AD	۱۴	۱۸	۱۶	۳/۶	۴/۹	۶۴۵/۶	۸/۷

برای مقایسه بین گروه‌ها از نظر سطح سرمی sTNFR1، از روش تحلیل واریانس با اندازه‌گیری های مکرر استفاده شد. نتایج این تحلیل نشان داد که بین گروه‌ها از نظر سطح سرمی sTNFR1 اختلاف معناداری وجود دارد($F(3,127)=0000$ $p<$ ۰/۰۵). آزمون تعقیبی صورت گرفته نشان داد که گروه پیش‌رونده به آلزایمر (MCI-AD) نسبت به گروهی که به آلزایمر پیشرفت نداشته اند، به صورت معنی دار سطح سرمی sTNFR1 بالاتری داشته اند.

بحث

پژوهش حاضر با هدف مقایسه سطح سرمی گیرنده محلول TNF-α (sTNFR1) درگروهی از بیماران آلزایمری و افراد واجد نقص شناختی خفیف و مقایسه آن با افراد مسن سالم اجرا گردید. هم‌چنین این پژوهش به دنبال بررسی تغییرات سرمی sTNFR1 در افراد مبتلا به اختلال نقص شناختی و افزایش شدت اختلال آن‌ها و پیش‌روی به سمت اختلال آلزایمر بود.

نتایج این پژوهش نشان داد که بیومارکر sTNFR1 در داخل سرم می‌تواند به عنوان یکی از مهم‌ترین نشان‌گرها برای بررسی میزان پیشرفت افراد با نقص شناختی خفیف به بیماری آلزایمر مطرح باشد. مقایسه سطوح محلول TNFR1 سرم افراد دارای نقص شناختی خفیف و گروه شاهد در زمان ارزیابی اولیه و پس از ۱۲ ماه با توجه به آزمون معاینه وضعیت روانی آن‌ها، نشان داد که با گذشت زمان میزان این بیومارکر در افراد MCI مستعد به پیشرفت به آلزایمر، نسبت به افراد کنترل افزایش می‌یابد.

در راستای تعیین و پیش‌بینی سیر پیشرفت حالت نقص شناختی خفیف به بیماری آلزایمر، دانشمندان با استفاده از بررسی برخی عوامل و فاکتورها سعی نموده‌اند نسبت به روند این مسیر به واقعیت‌هایی دست پیدا نمایند. نتایج پژوهش حاضر هم‌راستا با یافته‌های فاریا و همکاران (۲۰۱۴)، لاسکی و همکاران (۲۰۱۳)، دینیز و همکاران (۲۰۱۰) و امیری و همکاران (۱۳۸۸) می‌باشد(۲۷). فاریا و همکاران (۲۰۱۴) با مطالعه چندین بیومارکر داخل پلاسمایی، به مقایسه sTNFR1 بین ۵۰ فرد مبتلا به آلزایمر، ۳۷ فرد مبتلا به اختلال نقص شناختی متوسط و ۵۶ فرد سالم پرداختند و نشان دادند که میزان آن در افراد آلزایمری در مقایسه با افراد MCI و کنترل بالا بود. نکته قابل توجه در یافته آن‌ها این بود که در بین انواع مختلف بیومارکرهای تشخیصی، sTNFR1 نه تنها می‌تواند به عنوان شاخصی از موقعیت التهابی مطرح باشد، بلکه نقش مهمی در تمایز بین بیماری آلزایمر و MCI دارد (۲۸).

لاسکی و همکاران در سال ۲۰۱۳ ضمن بررسی ۲۵ بیومارکر مربوط به واکنش‌های التهابی و اعلام sTNF-R1 به عنوان مهم‌ترین مارکر تشخیصی در بیماری آلزایمر، به تفاوت معنی‌دار این شاخص در بیماران مبتلا به آلزایمر نسبت به افراد کنترل اشاره نمودند.(۲۹).

امیری و همکاران (۱۳۸۸) در مطالعه‌ای بر روی بیماری سپتی سمی و نقش سیستم‌های التهابی در بیماران مبتلا به عفونت ریوی علاوه بر نشان دادن ارتباط مسیرهای التهابی و نیز آپوپتوز به نقش TNF و sTNFR1 اشاره نموده و نشان دادند که سطح این دو مولکول در بیماران نسبت به گروه

کنترل با افزایش معنی داری همراه بوده و نیز همبستگی مثبتی بین TNF و sTNFR1 وجود دارد(۲۶). هر چند کار این محققین بر روی سیستم عصبی نبود، ولی تبیین نقش مولکول sTNFR1 در مسیر التهابی با اهمیت است. زیرا بیماری آلزایمر در اثر عوامل متعدد از جمله التهاب سیستم مغزی ایجاد می شود.

کار مشابه دیگر در این مورد تحقیق نسبتا گسترده توسط دینیز و همکاران در ۲۰۱۰ در کشور برزیل می باشد. بررسی بیومارکرهای متعدد از جمله میزان سطح TNF و sTNFR2 در کنار بیومارکر sTNF1 از نکات برجسته کار این محققان بود. البته به کارگیری نقش ژن Apo Lipoprotein E4 به عنوان یکی از مهم ترین عوامل زمینه ساز در ایجاد دمانس آلزایمری از نکات برجسته کار آن‌ها بود که می تواند اهمیت بررسی را پر ارزش جلوه دهد. آن‌ها از هر دو گیرنده محلول TNFR استفاده کردند، اما تنها sTNFR1 تفاوت معنی داری را با پیشرفت بیماری در افراد MCI به آلزایمر نشان داد(۳۰). آن‌ها به صراحت نتیجه گیری نمودند که فعالیت غیر طبیعی سیستم سیگنالی TNF-α با افزایش بیان sTNFR1 همراه است که خود آن نیز با احتمال خطر بالای پیشرفت MCI به بیماری آلزایمر حادث می شود.

در یک مطالعه کوهرت توسط دی مائولئون در سال ۲۰۱۷ روی ۱۸۴ بیمار با دمانس آلزایمری، ۹۶ بیمار با MCI و ۱۰۷ فرد سالم با اندازه گیری بیومارکرهای مختلف موجود در خون و ادرار طی چهار سال پی‌گیری، چنین مشاهده شد که ۴۲ بیمار MCI در دوره سه تا ۴ ساله به دمانس پیشرفت نمودند(۴۳ درصد)، در حالی‌که ۷ فرد از گروه کنترل به MCI و تنها یک نفر از گروه کنترل به دمانس آلزایمری پیشرفت نموده بود. آن‌ها انجام روش‌های تشخیصی از روی بیومارکرها جهت تعیین میزان پیشرفت از MCI به دمانس آلزایمری را ضروری می دانند(۳۱).

نظر به اهمیت تشخیص سریع روند پیشرفت به بیماری آلزایمر و شروع روند درمانی پیشنهاد می‌شود که به همراه بیومارکر تشخیصی sTNFR1، سایر بیومارکرهای مشابه از جمله sTNFR2 نیز در تحقیقات آینده مورد مطالعه قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

تشخیص سریع و نیز اقدام به موقع در تمامی بیماری‌ها در انجام روش‌های پیش‌گیرانه نقش حائز اهمیتی دارد. در دهه‌های اخیر، روش‌ها و فنون متعددی جهت تشخیص سریع و نیز در دسترس و در عین حال غیر تهاجمی بیماری‌های نورولوژیک از جمله آلزایمر ابداع و به کار گرفته شده است؛ در این بین، بررسی بیومارکرهای متعدد به ویژه بیومارکرهای شاخص، نقش مهمی در این راستا داشته اند. این بیومارکرها اولاً باید به میزان قابل توجهی در داخل خون وجود داشته باشند تا به راحتی قابل شناسایی باشند و ثانیاً ابزارهای تشخیصی آن‌ها به راحتی در دسترس باشند. میزان سرمی sTNFR و به ویژه نوع ۱ آن دارای این خصوصیت است.

اهمیت بیماری آلزایمر و نقش پیش‌گیرانه آن و یا به تاخیراندازی آن، موضوع محافل علمی خصوصاً مباحث نورولوژیک است؛ به طوری که بررسی شاخص های تشخیصی مثل sTNFR1 در سطح خون افراد مستعد ابتلا به MCI می تواند نقش مهمی در پیش‌گیری از این بیماری داشته باشد.

می‌توان چنین نتیجه گیری نمود که با بررسی این بیومارکرها با استفاده از ابزارهای متداول تشخیصی می توان به احتمال ابتلای افراد مستعد به بیماری‌های نورودژنریتیو از جمله آلزایمر در مراحل اولیه پرداخت و مانع از پیشرفت آن با تشخیص به موقع گردید.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند تا از تمامی افراد مشارکت کننده در این تحقیق و خانواده های آن‌ها صمیمانه تشکر نمایند.

منابع

1. Lima APV, Castilhos R, Chaves MLF. The Use of the Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes Scores in Detecting and Staging Cognitive Impairment/Dementia in Brazilian Patients With Low Educational Attainment. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2017 Jul 11. doi: 10.1097/WAD.0000000000000205.

2. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Aging, memory, and mild cognitive impairment. LntPsychogeriatr. l997;9(suppl l):65-69.

3. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol. 2001:58(12): 1985-1992. Review.

4. Shah Y, Tangalos EG, Petersen RC. Mild cognitive impairment. When is it a precursor to Alzheimer's disease? Geriatrics. 2000;55(9):62,65-68.

5. Baki Yokes, M., Molecular genetics of Alzheimer's Disease. Journal of Cell and Molecular Biology; 2007: 6(2): 73-97.

6. Ankri, J. and Poupard, M., Prevalence and incidence of dementia in the very elderly. Review of the literature. Rev. Epidemiol. SantePublique; 2003: 51 (3): 349–360.

7.Brookmeyer R., Evans DA., Hebert L., Langa KM., Heeringa SG., Plassman BL., Kukull WA., National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States.Alzheimers Dement.; 2011;7(1):61-73.

8. Cummings, JL., Cognitive and behavioral heterogeneity in Alzheimer's disease: seeking the neurological basis. Response to commentaries. Neurobiological Aging; 2000: 21:845-61.

9.El Kadmiri N, Said N, Slassi I, El Moutawakil B, Nadifi S. Biomarkers for Alzheimer disease: Classical and novel candidates' review. Neuroscience. 2017 Jul 17. pii: S0306-4522(17)30487-6. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.07.017.

10.Hayes A, Thaker U, Iwatsubo T, PickeringBrown SM, Mann DM. Pathological relationships between microglial cell activity and tau and amyloid beta protein in patients with Alzheimer's disease. Neurosci Lett.; 2002: 331, 171-174.

11. Tarkowski E, N Andreasen, A Tarkowski, K Blennow. Intrathecal inflammation precedes development of alzheimer's disease. J NeurolNeurosurg Psychiatry; 2003:74, 1200-1205.

12. Kawasaki H,OnukiR,SuyamaE,Taira K. Identification of genes that function in the TNF-alpha-mediated apoptotic pathway using randomized hybrid ribozyme libraries. Nat Biotechnol., 2002: 20(4):376-380.

13.Shen Y, He P, Zhong Z, McAllister C, Lindholm K. Distinct destructive signal pathways of neuronal death in Alzheimer's disease. Trends Mol Med 2006;12:574–9.

14. Mrak RE . Neuropathology and the Neuroinflammation Idea. J Alzheimers Dis. 2009: 18, 473-481.

15. FotinMleczek M, Henkler F, Samel D, Reichwein M, Hausser A, ParmrydI,Scheurich P, SchmidJA,Wajant H. Apoptotic crosstalk of tnf receptors: TNFR2 induces depletion of TRAF2 and IAP proteins and accelerates TNFR1dependent activation of caspase 8. J Cell Sci; 2002: 115, 757-770.

16. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. Science 2002; 296(5573): 1634-1635.

17. O'Bryant SE, Lista S, Rissman RA, Edwards M, Zhang F, Hall J, et al. Comparing biological markers of Alzheimer's disease across blood fraction and platforms: Comparing apples to oranges. Alzheimers Dement (Amst). 2015 Dec 29;3:27-34. doi: 10.1016/j.dadm.2015.12.003.

18. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. Cell Death Differ; 2003: 10, 45-65.

19.Zuliani G, Ranzini M, Guerra G, Rossi L, Munari MR, ZurloA,VolpatoS,AttiAR, Bl`eA, FellinR. Plasma cytokines profile in older subjects with late onset alzheimer's disease or vascular dementia. J Psychiatr Res; 2007: 41, 686- 693.

20.Jiang H, Hampel H, Prvulovic D, Wallin A, Blennow K, Li R, et al. Elevated CSF levels of TACE activity and soluble TNF receptors in subjects with mild cognitive impairment and

patients with Alzheimer's disease. Mol Neurodegener 2011;6:69.
21.Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris TB, Benjamin EJ, Au R, Kiel DP, Wolf PA, Seshadri S. Inflammatory markers and the risk of alzheimer disease: The Framingham Study. Neurology; 2007: 68, 1902-1908.
22.Teixeira AL, Reis HJ, Coelho FM, Carneiro DS, TeixeiraMM, Vieira LB,MukhamedyarovMA, ZefirovAL, Janka Z, Palot´as A. Allornothing type biphasic cytokine production of human lymphocytes after exposure to alzheimer'sbetaamyloid peptide. Biol Psychiatry; 2008: 64, 891-895.
23. Jimenez S, BagliettoVargas D, Caballero C, MorenoGonzalez I, Torres M, Sanchez Varo R, Ruano D, Vizuete M, Gutierrez A, Vitorica J. Inflammatory response in the hippocampus of PS1M146L/APP751SL mouse model of Alzheimer 's disease: Age dependent switch in the microglial phenotype from alternative to classic. J Neurosci; 2008: 28, 1650-1661.
24.Medeiros R, Prediger RD, Passos GF, Pandolfo P, Duarte FS, Franco JL Dafre AL, Di Giunta G, Figueiredo CP, Takahashi RN, Campos MM, Calixto JB. Connecting TNFalpha signaling pathways to iNOS expression in a mouse model of Alzheimer's disease: relevance for the behavioral and synaptic deficits induced by amyloidbeta protein. J Neurosci; 2007:27, 5394-5404.
25. Cunningham C, Campion S, Lunnon K, Murray CL, Woods JF, Deacon RM, Rawlins JN, Perry VH. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease. Biol Psychiatry; 2009: 65, 304-312.
26.Buchhave P, Zetterberg H, Blennow K, Minthon L, Janciauskiene S, Hansson O. Soluble TNF receptors are associated with Abeta metabolism and conversion to dementia in subjects with mild cognitive impairment. Neurobiol Aging; 2010: 31, 1877-1884.
27.Amiri MM, Jadali Z, Rasoolinejad M, Salehi Nodeh AR, Mirshafie SA, et al. Comparison of apoptosis, circulating levels of tumor necrosis factor-α and tumor necrosis factor type-I receptor in Iranian patients with sepsis and normal controls, Journal of Pyavard Salamat. 2009: 3(3); 96-104.
28.Faria MC, Gonçalves GS, Rocha NP, Moraes EN, Bicalho MA, GualbertoCintra MT, Jardim de Paula J, José Ravic de Miranda LF, Clayton de Souza Ferreira A, Teixeira AL, et al. Increased plasma levels of BDNF and inflammatory markers in Alzheimer's disease. J Psychiatr Res. :2014;53:166-172.
29. Laske C, Schmohl M, Leyhe T, Stransky E, Maetzler W, Berg D, Fallgatter AJ, Joos T, Dietzsch J. Immune profiling in blood identifies sTNF-R1 performing comparably well as biomarker panels for classification of Alzheimer's disease patients. J Alzheimers Dis. 2013:34(2):367-75.
30.Diniz BS, Teixeira AL, Ojopi EB, Talib LL, Mendonc¸a VA, Gattaz WF, Forlenza OV. Higher serum sTNFR1 level predictsconversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis.; 2010: 22(4):1305–1311.
31.De Mauléon A, Soto M, Kiyasova V, Delrieu J, Guignot I, Galtier S, Lilamand M, Cantet C, Lala F, Sastre N, Andrieu S, Pueyo M, Ousset PJ, Vellas B. The ROSAS Cohort: A Prospective, Longitudinal Study of Biomarkers for Alzheimer's Disease. Strategy, Methods and Initial Results. J Prev Alzheimers Dis. 2017;4(3):183-193. doi: 10.14283/jpad.2017.8.