

دلارام تعبیدی، دانشگاه آزاد واحد علوم دارویی
دکتر سعید امین زاده، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری؛
پژوهشکده زیست فناوری صنعت و محیط زیست

آلزایمر؛ مغز در سکوت مطلق تخریب سلول‌های

بررسی وضعیت ذهنی

پزشک برای ارزیابی وضعیت ذهنی فرد، حافظه و مهارت‌های فکری او را بررسی نماید. آزمایش‌های مختصر و کوتاه مدت وضعیت ذهنی، می‌تواند در عرض ۱۰ دقیقه انجام شود.

آزمایش‌های عصبی

شاید نیاز به ارزیابی وسیع‌تر وضعیت ذهنی و فکری باشد. در این باره آزمایش‌هایی برای بررسی جزئیات دقیق‌تری از کارکرد ذهنی انجام می‌شود. برای نمونه هم‌سنجی با افراد هم‌سن و دارای تحصیلات مشابه می‌تواند کمک‌کننده باشد. این آزمایش‌ها به ویژه در گام‌های آغازین آلزایمر یا دمانس و همچنین در تشخیص الگوهای تغییرات ناشی از انواع مختلف دمانس بسیار کمک‌کننده‌اند. از این راه می‌تواند توانایی فرد را در انجام فعالیت‌های مهم مانند تصمیم‌گیری‌های اقتصادی و درمانی تخمین بزند.

تصویربرداری از مغز

در تشخیص تغییرات غیرطبیعی ناشی از بیماری‌هایی به جز آلزایمر مانند سکته مغزی، ضربه یا تومور، که می‌تواند به تغییرات شناختی شوند بیانجامد، تصویربرداری از مغز ابزار کمکی‌کننده‌ای به شمار می‌آید.

روش‌های تصویربرداری از مغز شامل موارد زیر است:
سی‌تی‌اسکن، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (ام‌آر‌آی)

بیماری آلزایمر شایع‌ترین بیماری تخریب‌کننده عصبی است که از نظر ژنتیکی هتروژن بوده و تاکنون بیش از ۲۶ میلیون نفر در جهان به آن دچارند (۱).

بیماری آلزایمر از نظر بالینی، با اختلالات شناختی، زبانی، حرکتی و تغییرات رفتاری همراه بوده (۳و۲) و درگیرکننده مناطقی خاص از مغز از جمله هیپوکامپ، کورتکس و بخش کوچکی از لوب پیشانی است (۴). چنین پیدا است که بیماری آلزایمر در اثر فاسد شدن سلول‌های منطقه هیپوکامپ (که سازنده‌ی استیل کولین است) به وجود می‌آید. سلول‌های مغزی یا نورون‌هایی که آسیب دیده‌اند به گونه‌ی پلاک‌هایی جمع شده از میان می‌روند. منطقه آسیب دیده مغز و استیل کولین در تشکیل خاطرات تازه ناتوان می‌شود. بدین روی یکی از نشانه‌های اصلی بیماری آلزایمر عدم توانایی در تحکیم یک یادگیری تازه و دشواری در جهت‌یابی است، اما خاطرات رویدادهای دور معمولاً کمتر آسیب می‌بیند.

آزمایش‌های جسمی و نورولوژیکی

پزشک بیشتر با معاینه فیزیکی و بررسی کلی سلامت عصبی موارد زیر را بررسی می‌کند:

- عکس‌العمل‌های عصبی (رفلکس‌ها)
- توان عضله‌ها و قدرت آنها
- توانایی برخاستن از صندلی و راه رفتن در اتاق
- بینایی و شنوایی
- هماهنگی و تطابق
- تعادل

بررسی‌های آزمایشگاهی

آزمایش خون می‌تواند به پزشک در تشخیص علت‌های دیگر محتمل در ایجاد فراموشی و گیجی مانند اختلالات تیروئیدی و کمبود ویتامینی کمک‌کننده باشد.

توموگرافی پوزیترون (PET)

در اسکن PET یک مایع ردیاب با خاصیت رادیواکتیوی ضعیف، مانند نوع خاصی از قند گلوکز به فرد تزریق می شود و جریان این ماده در مغز از بیرون توسط یک اسکنر ردیابی می شود.

ابزارهای جدید تحت بررسی که علاوه بر کمک به تشخیص آلزایمر در مراحل اولیه، در تشخیص موثر بودن درمان نیز مفید خواهند بود، دارای ویژگی های زیر است:

- رویکردهای نوین برای تصویربرداری از مغز

- تست های توانایی های ذهنی با حساسیت بالاتر

- اندازه گیری پروتئین های ویژه یا الگوهای پروتئینی در خون و مایع نخاعی (شاخص های حیاتی)

علل بیماری آلزایمر

در سال ۱۹۹۱، برپایه فرضیه ی آمیلوئید، رسوبات آمیلوئید بتا (A β) علت اساسی بیماری به شمار آمد. در این فرضیه، باور بر این است که پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا (APP) بر روی کروموزوم شماره ی ۲۱ برخاسته می شود. همراه با این واقعیت که افراد مبتلا به تریزومی ۲۱ (سندروم داون) یک نسخه ی ژن اضافی دارند که کما بیش به گونه ی گسترده بیماری آلزایمر را تا سن ۴۰ سالگی بروز می کند. همچنین APOE ϵ ، عامل اصلی خطر ژنتیکی برای بیماری آلزایمر است که به ساخت بیش از اندازه ی آمیلوئید در مغز پیش از نمایان شدن نشانه های بیماری آلزایمر می انجامد.

محققان به الیگومرهای A β (انباشت هایی از مونومرهای بسیار) غیر پلاکی به عنوان شکل بیماری زایی اولیه ی A β گمان برده اند. به این الیگومرهای سمی، که نیز به عنوان لیگاندهای پخش پذیر مشتق شده از آمیلوئید (ADDLs) اشاره می شود، با گیرنده ی سطح بر روی نورون ها پیوند داده و ساختار سیناپس را عوض می کنند. در نتیجه ارتباطات نورونی را مختل می نمایند. سیناپس نقطه اتصال دو سلول عصبی در یک مسیر مربوط به سلسله اعصاب است، که انتهای آکسون یک سلول عصبی تقریباً به نزدیکی دندریت سلول عصبی دیگر می رسد. در این نقطه که دو سلول عصبی با هم ارتباط

پیدا می کنند تکانه سلول عصبی اول تکانه ای در سلول عصبی دوم ایجاد می کند.

پژوهشی در سال ۲۰۰۴ نشان داد که رسوب پلاک های آمیلوئید چندان هماهنگ با از دست دادن نورون نیست. این مشاهده فرضیه ی تائو را پشتیبانی می کند. در این مدل، تائو هیپر فسفریله شده شروع به جفت شدن با دیگر رشته های تائو می نماید. سرانجام، آنها کلافه های مارپیچی شکل نوروفیبریلار را در داخل اجسام سلول عصبی تشکیل می دهند. وقتی که این اتفاق می افتد، میکروتوبول ها از هم گسیخته می شود و سیستم انتقال نورون را در هم پاشیده و از بین می برند. این امر شاید نخستین اختلالات در ارتباط بیوشیمیایی بین نورون ها را منجر شده و بعد از آن به مرگ سلول بیانجامد.

در سال ۲۰۰۹ که این نظریه روز آمد شد، گویای آن است که یکی از هم خانواده های نزدیک پروتئین آمیلوئید بتا و نه بیایستی آمیلوئید بتا، می تواند عامل اصلی در این بیماری باشد. این نظریه بر آن است که مکانیزم وابسته به آمیلوئید که پیوندهای نورونی در مغز را کاهش می دهد، شاید با فرآیندهای پیوسته به پیری، زندگی آینده را آماج قرار دهد، تا باعث تباه شدن عصبی بیماری آلزایمر شود. N-APP یک بخش از APP از پپتید N-terminus است، مجاور با آمیلوئید بتا و از APP توسط یک از آنزیم های مشابه جدا می شود N-APP مسیر خود تخریبی را با پیوند به یک گیرنده عصبی بنام گیرنده مرگ ۶ هدف قرار می دهد که نمود آن در بخش هایی از مغز انسان شدید است و بیشتر تحت تاثیر آلزایمر است. در این مدل، آمیلوئید بتا نقش یک

مکمل را با کاهش عملکرد سیناپسی انجام می دهد.

در مبتلایان به آلزایمر کاهش ۷۰ درصدی از سلول های لوکوس سرولیوس دیده می شود که نورایی نفرین (علاوه بر نقش انتقال دهنده و پیام رسان عصبی) را فراهم می کنند که به صورت محلی از واریکوزیته هایی به عنوان عامل ضد التهابی اندوژنی در محیط میکرو در اطراف نرون ها، سلول های گلیال و رگ های خونی در نو قشر مغز و هیپوکامپ نفوذ می کند. سلول های لوکوس سرولیوس مجموعه ای متمرکز از سلول های عصبی درون پل مغزی هستند که آکسون آنها پیام رسان عصبی نورایی نفرین را ترشح می کند. نشان داده شده است که نورایی نفرین میکروگلیای موش را تحریک کرده تا تولید القا شده ی AB از سایتوکین ها و فاگوسیتوسیزهایشان از AB را فرونشاند. این نشان می دهد که تخریب لوکوس سرولیوس ممکن است مسیول افزایش رسوب AB در مغز مبتلایان به آلزایمر باشد.



آسیب شناسی نورونی

بیماری آلزایمر با از دست رفتن نرون ها و سیناپس ها در قشر مخ و برخی از نواحی زیر قشر مخ مشخص می شود. این کاهش به تحلیل یا آتروفی چشمگیر نواحی آسیب دیده، از جمله تخریب و زوال در لوب گیجگاهی و لوب آهیانه، و بخش هایی از قشر قدامی مغز و شکنج سینگولا (گيروس سینگولات) مغز منجر می شود. پژوهش ها با استفاده از MRI و PET، کاهش در اندازه ی نواحی ویژه ی مغز بیمار را نشان داده اند.

بیوشیمی بیماری

بیماری آلزایمر با انباشت ناهنجار پروتیین های تاخوردی آمیلوئید-بتا و تائو در مغز ایجاد می شود. پلاک ها از پپتیدهای کوچکی، بنام آمیلوئید بتا (AB) درست می شوند. آمیلوئید بتا بخشی از یک پروتیین بزرگتر بنام پروتیین پیش ساز آمیلوئید (APP)، پروتیین تراشامه ای که از راه غشای نورونی نفوذ می کند. APP برای رشد نرون، زنده ماندن و ترمیم بعد از جراحت بایسته است. در بیماری آلزایمر، روندی ناشناخته باعث می شود تا APP به بخش های کوچک تری توسط

آنزیم ها از راه پروتئولیز یا تجزیه ی مواد پروتیینی تقسیم شود. یکی از این بخش ها رشته هایی از آمیلوئید بتا را به وجود آورده، توده هایی را تشکیل داده که در خارج نرون ها در تشکیلاتی متراکم موسوم به پلاک های پیری، رسوب کنند (۵ و ۶ و ۷).

بیماری آلزایمر با انباشت ناهنجار پروتیین تائو، نیز پنداشته می شود. هر نورون یک اسکلت سلولی دارد، یک ساختار پشتیبانی داخلی که تا حدودی از سازه هایی بنام میکروتابل ها ساخته می شود. کار این میکروتابل ها مانند مسیرها و راه هایی است که مواد غذایی و مولکول ها را از جسم سلولی به انتهای اکسون انتقال می دهد. پروتیین تائو، میکروتابل های فسفریله شده را تقویت می کند و بنابراین پروتیین وابسته به میکروتابل نامیده می شود. در بیماری آلزایمر، تائو دستخوش تغییرات شیمیایی شده و هیپر فسفریله می شود، سپس شروع به جفت شدن با دیگر رشته ها کرده و کلافه های نوروفیبریلاری و سپس از هم گسیختگی سیستم انتقال نرون را ایجاد می کند.

مکانیسم بیماری آلزایمر

اینکه چگونه اختلالات و تجمع پپتید آمیلوئید بتا موجب پاتولوژی بیماری آلزایمر می شود، به درستی شناخته نیست. فرضیه ی آمیلوئید به صورت سنتی اشاره به تجمع پپتیدهای آمیلوئید بتا به عنوان پیامد اصلی تخریب نرون دارد. انباشتگی فیبرها و رشته های آمیلوئیدی تجمع یافته، که تصور می شود شکل تاکسیک پروتیین مسیول مختل سازی هموستاسیز یون کلسیم سلول باشد، مرگ سلول برنامه ریزی شده را ایجاد می نماید (آپوپتوسیز). همچنین روشن شده است که AB به طور انتخابی در میتوکندری سلول مغزهای مبتلا شده به آلزایمر تشکیل می شود و نیز مانع از عملکرد آنزیم های خاص و بکارگیری گلوکز توسط نرون ها می شود. فرایندهای التهابی مختلف و سایتوکین ها نیز ممکن است در آسیب شناسی بیماری آلزایمر نقشی داشته باشند. التهاب یک نشانگر کلی از آسیب بافت در هر بیماری است و در بیماری آلزایمر می تواند ثانویه یا نشانه ای از پاسخ ایمنولوژیکی باشد.

پیشگیری از بیماری آلزایمر

بررسی ها در کاربرد ویتامین ها پی به شواهد کافی برای اثر بخشی ویتامین C ، E ، یا اسید فولیک همراه و بدون ویتامین B12 ، به عنوان عوامل پیش گیرنده یا درمان در بیماری آلزایمر نبرده اند. به علاوه ویتامین E با خطرات تندرستی مهمی در ارتباط است. آزمایش های بررسی کننده ی اسید فولیک (B9) و سایر ویتامین های خانواده ی B موفق به نشان دادن هیچ گونه ارتباط چشمگیری با زوال شناختی نشدند. بررسی های پس از مرگ انسان، در مدل های حیوانی، یا در بررسی های آزمایشگاهی نیز از این عقیده پشتیبانی می کنند که داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی می توانند التهاب مربوط به پلاک های آمیلوئیدی را کاهش دهند. گرچه این بررسی ها به دستاورد قطعی و مثبتی نرسیده اند.

درمان دارویی

داروهای فعلی آلزایمر به بهبود نشانگان نارسایی حافظه و تغییرات شناختی کمک می کنند. دو گونه ی گونه گون از داروهایی که برای بهبود نشانه های شناختی به کار می رود، که شامل موارد زیر است:

- **مهارکننده های کولین استراز:** این داروها سطح یک ماده میانجی بین سلولی که در آلزایمر کاهش می یابد را افزایش می دهد. این داروها برای مدتی علایم بیماری را در افراد تا حدی بهبود می بخشد. کولین استراز هایی که به طور معمول تجویز می شود شامل دونپزیل (donepezil)، گالانتامین (galantamine) و ریوستیگمین (rivastigmine) هستند. مهم ترین عارضه جانبی این داروها شامل اسهال، تهوع و اختلال در خواب است.

- **ممانتین (نامندا):** این دارو بر شبکه بین سلولی مغزی دیگری تاثیر می گذارد و شتاب پیشرفت نشانه ها را در آلزایمر متوسط تا شدید کاهش می دهد.

منابع:

1. Albert, R.L., 2007, 300 thousand people suffered from alzheimer's disease in Iran, London U.K: Bertram Armond, pp.345-367, 370-387
2. Avella, A.M., 2004, Chasing genes in Alzheimer's and Parkinson's disease Rotterdam, Netherlands: Brandet Royer, pp.213-223, 245-301
3. Avila, J., [etal]., 2003, GSK-3 dependent phosphoepitopes recognized by PHF-1 and AT-8 antibodies are present in different tau isoforms, Neurobiol Aging, Vol.9, No.54, p.1087-1094
4. Barrow, C., [etal]., 2007, Abeta peptide and Alzheimer's disease, Verlag London: Dell Ased, p.342-876
5. Berr, C., [etal]., 1994, Apolipoprotein E allele epsilon 4 is linked to increased deposition of the amyloid beta-peptide A-beta in cases with or without Alzheimer's disease Neuroscience Letters, London U.K: Biochim Soul, Vol.4, no.98, p.174-221
6. Bertram, L., [etal]., 2004, Alzheimer's disease one disorder, too many genes, Hum Mol, Vol.6, No.43, p.247-256
7. Selkoe DJ: Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. Physiol Rev 2001, 81:741-766.
8. Ezquerro, M., [etal]., 2004, Sequence analysis of tau 3' untranslated region and saitochin gene in sporadic progressive supranuclear palsy, Neurol Neurosurg, p.155-57
9. Smith, J.D., [etal]., 2000, Apolipoprotein e4 : an allele associated with many diseases, Annual Med, Vol.32, p.118-27

از هم اکنون به کانال تلگرامی و اینستاگرام ما
ماهنامه تشخیص آزمایشگاهی پیوندید

 @Tashkhis_Magazine

 Tashkhis_Magazine