مطالعات روانشناسی و علوم تربیتی

دوره ۸، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۱

صفحات ۲۶۴- ۲۴۳

Online ISSN: ٢٤٧٦-٤٤٧٧

Print ISSN: ٢٥٣٨-٢٠٧١

www.irijournals.com

رابطه پاتولوژی آمیلوئید و التهاب عصبی با کاهش شناختی در بیماری آلزایمر

ایران داودی[۱]، الهام یاسمی نژاد[۲]، پریسا صحتی[۳]

[۱] دکترای روانشناسی دانشگاه شهید چمران اهواز

[۲] کارشناسی ارشد روانشناسی بالینی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اندیمشک

[۳] لیسانس روانشناسی بالینی دانشگاه شهید چمران اهواز

چکیده

بیماری آلزایمر (AD) یک ناهنجاری تخریب سلول‌های عصبی است که از لحاظ بالینی شامل آسیب پیش رونده در عملکردهای شناختی و به ویژه، درگیری اولیه‌ی حافظه کوتاه مدت است. نشانه های آسیب شناسی بیماری آلزایمر شامل: ۱) حضور پلاک‌های فیبریلی بتا آمیلوئید خارج سلولی ۲) کلافه‌های تائو نوروفیبریلی درون سلولی (NFT) هستند. برش‌های مغزی بیماران مبتلا به آلزایمر نشان می‌دهند که هم پلاک‌های بتا آمیلوئید خارج سلولی و هم نورون‌های حاوی NFT به وسیله‌ی میکروگلی های فعال احاطه شده‌اند که واکنش التهابی ایمنی درون سلولی به آسیب مغزی است. نقش و سیر پیشروی این التهاب هنوز مورد بحث دانشمندان و پزشکان است. میکروگلی‌های فعال شده ممکن است وابسته به محیط‌شان، فنوتیپ مسموم کننده عصب یا حفاظت کننده از خود نشان دهند. فنوتیپ حفاظت کننده خورنده است، فیبریل‌های بتاآمیلوئید و بقایای نورونی را پاک می‌کند، ارتباطات بین دو عصب را مجدداً شکل می‌دهد و عوامل رشد را آزاد می‌کند. از آن سو، فنوتیپ مسموم کننده عصب سیتوکین‌هایی مانند TNFα و IL1β آزاد می‌کند که می‌توانند منجر به آسیب بافت و آسیب منجر به بیماری شود و پیشروی بیماری را افزایش دهد. تجمع بتا آمیلوئید در مرحله‌ی قبل از ظهور بیماری آلزایمر آغاز می‌شود و طی یک دهه افزایش پیدا می‌کند و در اواخر مرحله‌ی مقدماتی به سطحی می‌رسد که آسیب‌های تشخیصی در حد متوسط خود را بروز می‌دهند. شناسایی فوری نشانگرهای زیستی که به درستی التهاب CNS را برای AD بالقوه را شناسایی می‌کنند، ضروری می‌باشد. ناکارآمد بودن داروهای ضد التهابی در درمان AD نشان دهنده این است که باید به راهبرد مداخله توجه بیشتری شود که احتمالاً راه حل بهتری برای جلوگیری از شیوع AD می‌باشد. با توجه به نشانگرهای زیستی التهابی پیرامونی، لازم است که تشخیص‌های بهتری انجام گیرد، بنابراین ما در این مطالعه ما به بررسی بروزترین یافته ها در مورد پاتولوژی آمیلوئید و التهاب عصبی در آسیب زایی بیماری آلزایمر و همچنین اهمیت آنها به عنوان یک هدف درمانی می پردازیم.

واژه‌های کلیدی: پاتولوژی آمیلوئید، التهاب عصبی، کاهش شناختی، بیماری آلزایمر

۱- مقدمه

بیماری آلزایمر (AD)[۱] یک بیماری مغزی تحلیل برنده عصبی[۲] است که غیر قابل برگشت بوده و به تدریج حافظه و مهارت های شناختی را تخریب می کند. این بیماری با تشکیل تجمعات پروتئینی نامحلول و همچنین از بین رفتن سیناپس و مرگ نورونها همراه است. تعیین دقیق شروع مرحله بالینی بیماری آلزایمر مشکل است ولی شروع بیماری اغلب با نقص های جزئی و متناوب در حافظه وقایع[۳] ظاهر می شود و بعد از چند ماه به تدریج نقصها از حافظه بیانی[۴] به حافظه غیر بیانی[۵] گسترش می یابد. بعد از گذشت چند سال، دمانس[۶] یا زوال عقل شدیدی در افراد بیمار دیده می شود که روی فعالیت های شناختی و رفتاری مختلفی اثر می گذارد. (۳-۱)

طبق گزارش جهانی در سال ۲۰۱۰، ۳۵/۶ میلیون نفر با بیماری آلزایمر و اختلالات مرتبط با آن زندگی می کنند و پیش بینی می شود تا سال ۲۰۵۰ به علت روند رو به رشد جمعیت و افزایش امید به زندگی، میزان مبتلایان به این بیماری به ۱۱۵ میلیون نفر افزایش یابد. (۳) بیماری آلزایمر کیفیت زندگی افراد مبتلا را تحت تأثیر قرار می دهد و هزینه اقتصادی و عاطفی زیادی را به بیماران، اطرافیان بیمار و جامعه تحمیل خواهد کرد. (۴، ۲) آنچه که اهمیت دارد این است که سن یک عامل خطر عمده در این بیماری بوده (۴) و ۶۵ سالگی به عنوان سن شروع بیماری آلزایمر در نظر گرفته میشود و بعد از ۶۵ سالگی به ازای هر ۵ سال افزایش سن، احتمال ابتلاء افراد به این بیماری دو برابر می شود. (۵، ۲) البته در موارد نادری نیز احتمال ابتلاء به آلزایمر در سنین میانسالی (قبل از سن ۶۵ سالگی) دیده میشود که بیماری آلزایمر زودرس (EOAD)[۷] نامیده می شود. (۲)

با توجه به پیشرفت های قابل توجه در فهم مکانیسمهای مرتبط با پیشرفت بیماری، هنوز داروهای موثر متوقف کننده بیماری شناخته نشده است. درمانهای فعلی بیشتر بر اساس کاهش علایم بیماری آلزایمر استوار است. امروزه نیاز ضروری برای درمان های موثرتر این بیماری احساس می شود و برای رسیدن به این هدف، شناخت دقیق تر مکانیسم های سلولی و مولکولی این بیماری می تواند در تشخیص به موقع و درمان موثرتر آن کمک کننده باشد. (۳)

تاریخچه کشف بیماری آلزایمر

روان پزشک و عصب شناس آلمانی به نام آلویز آلزایمر[۸] در سال ۱۹۰۶ مغز یک خانم ۵۴ ساله به نام آگوستی دتر[۹] را که بعد از یک دوره ۳ ساله رنج بردن از آسیب شناختی شدید و از دست دادن حافظه مرده بود، مورد آزمایش قرار داد. آقای آلزایمر متوجه تغییرات بافت شناسی مجزایی در قشر مغز او شد که شامل کلاف های رشته ای داخل نورونی (NFTs)[۱۰] و رسوب خارج سلولی مادهای ناشناخته بود. بعدها نشان داده شد که NFT ها، شامل شکل های برش خورده مختلف از پروتئینی مرتبط با میکروتوبول (MAP)[۱۱] به نام تائو و تائو هایپرفسفوریله[۱۲] شده بود و تجمعات بزرگ خارج سلولی از ماده ناشناخته

[1] Alzhimer's disease
[2] Neurodegenerative
[3] Episodic memory
[4] Declarative memory
[5] Non-declarative memory
[6] Dementia
[7] Early-onset AD
[8] Aloise Alzheimer
[9] Auguste Deter
[10] Neurofibrillary tangles
[11] Microtubule-associated protein

ای تشکیل شده اند که به وسیله زواید نورونی تحلیل رفته[۱۳] احاطه میشود و پلاکهای توریتیک[۱۴] نامیده شد. (۶، ۷) این ماده ناشناخته در سال ۱۹۸۴ به وسیله گلنر و وونگ[۱۵] جداسازی و خالص گردید. (۸) این دانشمندان نشان دادند که ماده تشکیل دهنده پلاکهای نوریتیک، یک پپتید ۲/۴ کیلو دالتونی با توالی ۴۰ تا ۴۲ اسیدآمینه است و آن را پپتید آمیلوئید بتا یا به اختصار AB نام گذاری نمودند. پپتید آمیلوئید بتا[۱۶] از برش یک پیش ساز اولیه به نام پروتئین پیش ساز آمیلوئید (APP)[۱۷] حاصل می شود. (۹ ، ۷)

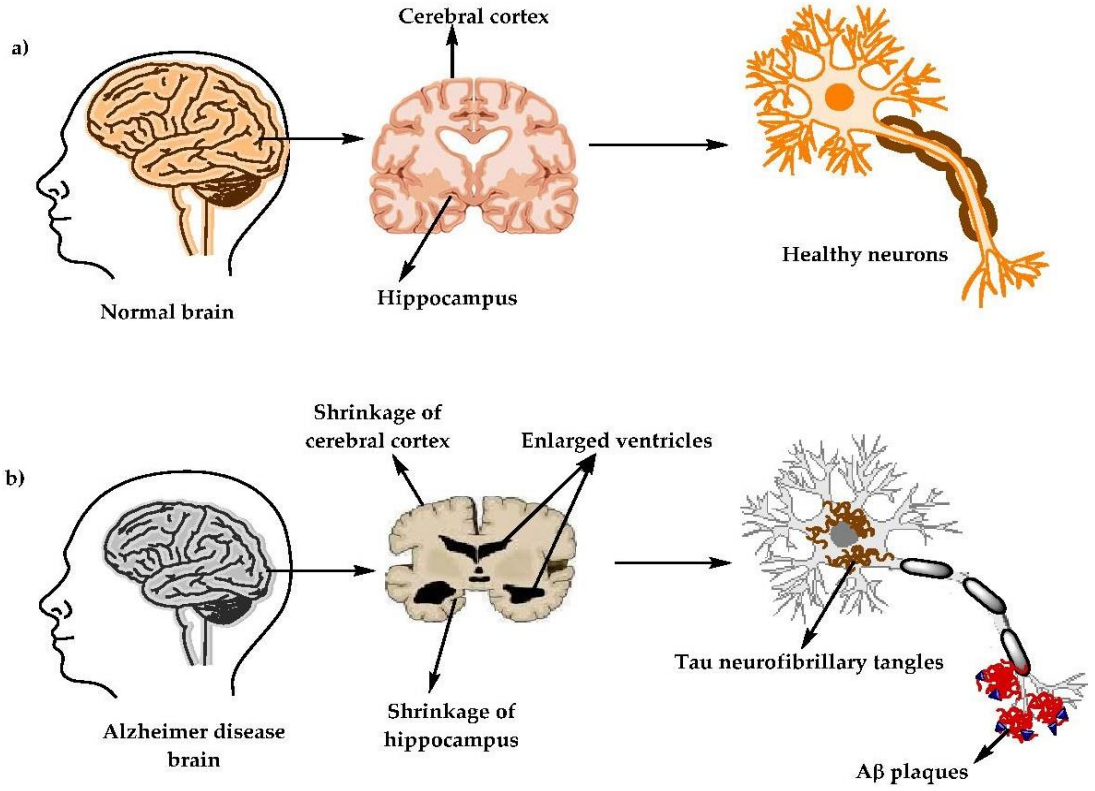
معیار تشخیص بیماری آلزایمر

بیمار مشکوک به آلزایمر باید مورد آزمایش‌های متعدد قرار بگیرد، از جمله: معاینه عصب‌شناسی, تصویربرداری MRI از نورون‌ها، معاینات آزمایشگاهی مانند ویتامین B12 و آزمایش‌های دیگر به همراه بررسی سوابق پزشکی و خانوادگی بیمار. (۱۰) بر اساس برخی تحقیقات، کمبود ویتامین B12 همواره ارتباط موثری با مشکلات عصب شناسی و افزایش ریسک آلزایمر داشته است. افزایش سطح هموسیتئین یکی از نشانه‌های کمبود ویتامین B12 است که از طریق تنش اکسایشی تراوش کلسیم و مرگ سلولی را افزایش می دهد و منجر به آسیب مغزی می شود. با اندازگیری سطح ویتامین B12 موجود در سرم خون و شمارش کامل خون به همراه آزمایش های سطح هموستئین سرم خون می‌توان کمبود ویتامین B12 را تشخیص داد. (۱۱، ۱۲) در سال ۱۹۸۴، موسسه ملی حمله و ناهنجاری های ارتباطی و عصبی (NINCDS) و انجمن بیماری آلزایمر و ناهنجاری‌های مرتبط (ADRDA) یک کار گروه تشکیل دادند تا معیارهای تشخیص بالینی برای بیماری آلزایمر را معرفی کنند. این معیارها شامل موارد زیر است:

۱- بیماری آلزایمر محتمل که از طریق تایید زوال عقلی در آزمایش های عصبی-روانشناختی تشخیص داده می‌شود.

- از دست دادن حافظه
- عدم توانایی در فعالیت های روزانه
- نشانه‌های دیگر مانند عدم قدرت تکلم (افازیا) و اختلال در حرکات عضلات (اپراکسیا)
- همه‌ی این علائم ممکن است بین سنین ۴۰ تا ۵۰ سالگی بدون وجود هیچ گونه بیماری مغزی یا دستگاهی شروع شوند.

[12] Tau and hyperphosphorylated tau
[13] Dystrophic neuritic
[14] Neuritic plaque
[15] Glenner and Wong
[16] Amyloid beta
[17] Amyloid precursor protein



شکل ۱. تصویر a: مغز سالم تصویر b : مغز مبتلا به آلزایمر

۲- بیماری آلزایمر احتمالی زمانی اطلاق می‌شود که ناهنجاری های عصب شناسی و روانپزشکی وجود ندارند اما بیماری دیگری مانند ناهنجاری مغزی یا دستگاهی وجود دارند ولی دلایل اصلی زوال عقل نیستند.

۳- بیماری آلزایمر قطعی زمانی اطلاق می‌شود که نمونه برداری بافت یا کالبد شکافی وجود آسیب بافتی را تایید کنند. (۱۴، ۱۳) در سال ۲۰۱۱، موسسه ملّی سالخوردگی- انجمن آلزایمر به منظور تشخیص دقیق‌تر و حساس‌تر بیماری آلزایمر اقدام به اعمال تغییرات و به روز رسانی‌هایی در معیارهای NINCDS-ADRDA کرد. معیارهای جدید پیشنهادی شامل موارد زیر هستند:

- زوال عقلی محتمل و بالقوه برای استفاده در بستر بالینی
- زوال عقلی محتمل و بالقوه به همراه شواهد آسیب شناسی-فیزیولوژی برای اهداف تحقیقاتی به همراه نشانگرهای زیستی-بالینی

نشانگرهای زیستی بیماری آلزایمر به دو دسته تقسیم می‌شوند:

الف) نشانگرهای آمیلوئید مغز مانند تصویربرداری PET[18] و مایع مغزی-نخاعی (CSF)

ب) نشانگرهای آسیب‌های نورونی مانند تائو مایع مغزی- نخاعی، فلورودوکسی گلوکز (FDG) برای فعالیت متابولیک، و تصویربرداری MRI برای اندازه گیری آتروفی(۱۷-۱۵)

[18] برش نگاری با گسیل پوزیترون (positron emission tomography)

آسیب شناسی عصبی بیماری آلزایمر

در بیماری آلزایمر, دو نوع تغییرات آسیب شناسی عصبی وجود دارد که پیشروی و علائم بیماری را تایید می کنند؛ این دو نوع شامل این موارد هستند:

۱) ضایعات مثبت (بر اثر تجمع) که شامل تجمع کلافه‌های نوروفیبریلی, پلاک های آمیلوئیدی, ضایعه یاخته عصبی دیستروفیک, رشته های نئوروپیل[19], و ضایعات دیگر هستند که در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر دیده می‌شود.

۲) ضایعات منفی (بر اثر از بین رفتن) که شامل آتروفی گسترده به علت فقدان عصبی، نئوروپیل، و سیناپسی[20] هستند. علاوه بر این عوامل دیگر می‌توانند باعث تخریب عصبی مانند التهاب عصبی، تنش اکسایشی و آسیب به نورون های کولینرژیک بشوند. (۲۰-۱۸)

۳)

نقش آمیلوئیدوز و پیشساز آن در بیماری آلزایمر

آمیلوئیدوز یک وضعیت بالینی و پاتولوژیکی است که در این وضعیت آمیلوئید در اندام‌ها و سلول‌های گوناگون بدن جمع می-شود و بنا بر دلایل پیچیده پلاک‌های آمیلوئیدی را تشکیل می‌دهد که منجر به بدکاری اندام می شود. این امر می‌تواند ارثی یا اکتسابی باشد. (۲۱) باتوجه به مکان رسوب فیبرهای آمیلوئیدی، آمیلوئیدوز به دو گروه تقسیم می‌شود که یک گروه آمیلوئیدوز موضعی است که در بخش خاص یک بافت رخ می‌دهد و دیگری آمیلوئیدوز سیستمیک است که در سرتاسر بدن رخ می‌دهد. (۲۲، ۲۳) پلاک‌های آمیلوئید از پروتئین‌های آمیلوئیدی ساخته می‌شوند. (۲۴) پپتید آمیلوئید بتا (Aβ) جزء اصلی است که نقش مهمی در بیماری‌زایی AD دارد و علت پیشرفت AD محسوب می‌شود. (۲۱، ۲۵، ۲۶) علاوه بر کلافه‌های نوروفیبریلی (NFT) که از پروتئین مرتبط با میکروتوبول، فسفریله شدید پروتئین‌های تائو و از دست رفتن سلول‌های عصبی ناشی می‌شود، پلاکهای آمیلوئیدی نیز نشانه AD هستند.

پروتئین پیشساز آمیلوئید

پروتئین پیشساز آمیلوئید (APP) یک پروتئین غشایی تک پاس[21] که در سیناپس‌های عصبی متراکم می‌شود و عمدتاً در مغز بیان می‌شود. (۲۷-۲۵) APP در مقایسه با Aβ مولکول پیشساز بزرگتری دارد که از طریق سلول‌های عصبی مغز، رگ‌های خون، سلول‌های خونی و میزان کمی از آستروسیت‌ها ایجاد می‌شود. سپس، APP توسط دو هیدرولیز از جمله بتا سکرتاز خارج سلولی و گاما سکرتاز درون سلولی برای تولید Aβ تقسیم می‌شود. (28) اگرچه عملکردهای فیزیولوژیکی APP هنوز نامشخص است اما نقش مهمی در رشد مغز، حافظه، پلاستیسیته سیناپسی دارد. (۲۹، ۳۰) تغییرات APP موجب افزایش سینتاز Aβ می‌شود که پلاک‌های پیری را تشکیل می‌دهد و موجب تغییرات حاد شونده در سلول‌های عصبی پیرامونی می-شود. (۳۱) تغییرات در بخش غشایی پروتئین پیشساز آمیلوئید نسبت رسوب ۴۲ از پروتئین Aβ (Aβ42) و رسوب پروتئین Aβ40، خصوصاً در آبتدای بیماری آلزایمر را تغییر می‌دهند. (۳۲)

---

[19] شبکه درهمی از بافت عصبی که به طریق تداخل شاخه های داندریتها و تلوداندریتها تشکیل شده است

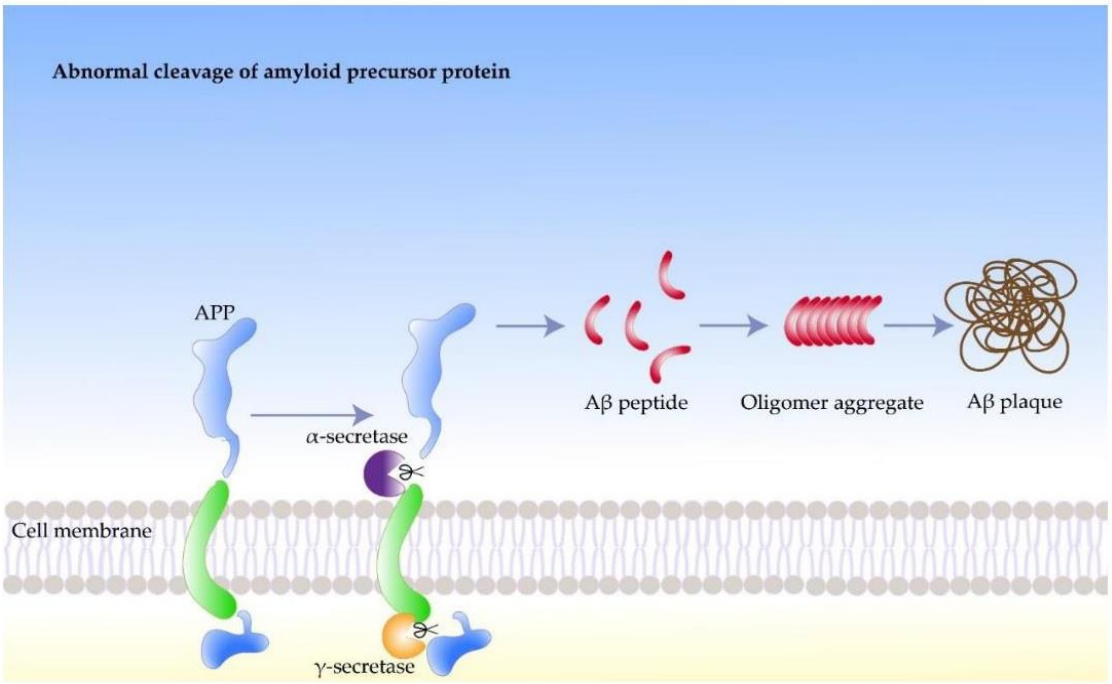
[20] پیوندی مربوط به پیوند یا اتحاد کروموزومهای همانند پیش هسته نرو ماده

[21] Single-pass transmembrane protein

پروتئین بتا آمیلوئید

پروتئین بتا آمیلوئید (Aβ) یک پپتید kDa ۴. ۲ کوتاه است که متشکل از ۴۲-۴۰ آمینو اسید است، پیشساز Aβ پروتئین پیشساز آمیلوئید (APP) است. روی غشاء سلولی سلول‌های عصبی، APP در حضور سکرتاز تقسیم می‌شود تا پپتید Aβ تولید کند. پروتئین‌های آمیلوئیدی پروتئین‌های کژتابیده‌ای هستند که ساختار ثانویه پایداری دارند. (۳۲) تجمع ناهنجار Aβ موجب سمیت عصبی در مغز می‌شود. بخش‌های Aβ مونومریک مواد محلول هستند. (۲۱) آنها در اولیگومرهای غیرمحلول جمع می‌شوند و نتیجتاً پلاک‌های نورولوژیکی را تشکیل می‌دهند. بدن ما برای بیرون راندن Aβ از مغز چند مکانیسم دارد از جمله انتقال از طریق گیرنده برای پساورد نهایی گلیکوزیلاسیون (RAGE) و گیرنده لیپوپروتئین متراکم مرتبط با پروتئین۱(LRP1). (۳۳-۳۵) مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که بین تجزیه و پاکسازی Aβ توازن وجود ندارد که موجب متابولیسم مشکل‌زا می‌شود و منجر به کژتابی پروتئین، انباشتگی، تراکم خارج سلولی و نهایتاً تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی می‌شود. (۳۶، ۳۷)

سلول‌های عصبی بیش از سایر دیگر سلول‌ها Aβ تولید می‌کنند که نقش مهمی در فعالیت‌های فیزیولوژیکی طبیعی سیستم عصبی مرکزی دارد مانند سیگنال‌دهی درون سلولی. (۳۸) Aβ در بیماران آسیب تروماتیک مغزی و بیماران پارکینسون انباشته می‌شود که نشان دهنده رابطه بین آمیلوئید و بیماری‌های تخریب عصبی می‌باشد. واکنش بدن به استرس شدید میزان سنتز پروئین سلول‌های عصبی را افزایش می‌دهد که موجب انباشتگی محصولات فرعی مچون فسفات می‌شود. (۳۹) غلظت بالای فسفات‌ها در ناحیه سنتز پروتئین می‌تواند فسفریله شدن APP را افزایش دهد. سکرتاز βنیز در پردازش بعدی فسفریلاسیون APP مشارکت دارد که موجب انباشتگی بیشتر Aβ می‌شود. البته این فرایند در بدن غلظت Aβ را افزایش می‌دهد و می‌تواند تحت شرایط خاص خارج از کنترل باشد. برای مثال، Aβ مادرزادی تجزیه APP بیشتر را القاء می‌کند که دستخوش فسفریلاسیون و پردازش آمیلوئیدی می‌شود و موجب افزایش غلظت Aβ می‌شود. ضمناً، غلظت بالای Aβ موجب القای تجزیه APP و برانگیختگی آمیلوئیدوز در سلول‌های عصبی پیرامونی می‌شود. یک پروتئین با کژتابی‌های Aβ و انباشته شدن در مغز موجب تشکیل اولیگومرهای خارج سلولی آبگریز به شکل پلاک و فیبر می‌شود که بر سلول‌های عصبی و سیناپس‌ها اثر منفی دارد (شکل ۲). (40)



شکل ۲. فرآیند تشکیل آمیلوئید

عوامل القاء کننده آمیلوئیدوز در AD

اتوفاژی (خودخواری سلولی) معیوب

اتوفاژی پروتئین‌های سیتوپاسمی یا اندامک‌های ناکارآمد را می‌بلعد در حالیکه آنها را با لیزوزوم‌ها ترکیب می کند و لیزوزوم-های اتوفاژی را شکل می‌دهد که محتوای درونی را کاهش می‌دهد. اتوفاژی برای نیازهای متابولیک سلول‌ها و تجدید اندامک‌ها مجاز است. اگرچه اتوفاژی در AD بصورت کاهشی تنظیم می‌شود اما با متابولیسم Aβ همراه است. اتوفاژی معیوب رابطه نزدیکی با بیماری‌زایی AD دارد زیرا با حفظ توده‌های Aβ و APP رابطه نزدیکی دارد. آزمایشات انجام شده توسط اف. ژو و همکاران نشان داد که جلوگیری از پروتئازوم به سرعت بیان APP در سلول‌های عصبی را کاهش می‌دهد و تنزل APP از طریق آتوفاژی را آسان می‌کند. (۴۱) البته زمانی که اتوفاژی سلولی معیوب باشد، APP پس از مجموعه‌ای از واکنش‌ها می-تواند Aβ تولید کند. در نتیجه تنظیم مسیر اتوفاژی سلولی می‌تواند یک روش درمانی بالقوه برای بیماری آلزایمر باشد. (۴۲، ۴۳)

وو. اس و همکاران به این نتیجه رسیدند که بیان بیش از SIRT5 اتوفاژی را افزایش می‌دهد و پاسخ التهابی در مغز و سلول-های عصبی AD را کاهش می‌دهد. در مقابل زمانیکه از اتوفاژی جلوگیری شود، اثر محافظتی SIRT5 بر سلول‌های عصبی AD از بین می‌رود. مسیرهای تنزل اتوفاژی زیاد از نرون‌ها در برابر سمیت عصبی ناشی از Aβ محافظت می‌کند. (۴۴)

جریان خون مغزی ناکافی

کاهش جریان خون مغزی (CBF) یک مکانیسم پاتولوژیکی در بیماری آلزایمر در مرحله اولیه است. کاهش CBF عمدتاً به علت انقباض مویرگ‌ها با پریسیت‌های منقبض شونده می‌باشد. این فرایند احتمالاً با Aβ اولیگومری مرتبط است. (۴۵، ۴۶) جریان خون ناکافی به علت فقدان انرژی و اکسیژن ناشی شده از گرسنگی داخل مغزی[۲۲] ، می‌تواند بر تجزیه و پاکسازی Aβ

[22] Intracerebral starvation

اثر داشته باشد. (۴۷) یک روش مفید برای افزایش جریان خون داخل مغزی ورزش بیشتر است. شواهد بسیاری دلالت بر رابطه قوی بین فعالیت فیزیکی و بهبود زوال شناختی در بیماران AD دارد. تامین خون زیاد برای مغز از طریق ورزش و رژیم غذایی سالم می‌تواند مانع بیماری آلزایمر شود. (۴۸، ۴۹) هاشیگوچی. دی و همکاران به این نتیجه رسیدند که ورزش منظم اثر مثبتی بر رفتار حرکتی[۲۳] دارد و موجب بهبود علائم بالینی بیماری آلزایمر می‌شود. (۵۰) در نتیجه مسیرهای سیگنال‌دهی که کاهش جریان خون مغزی را القاء می‌کنند می‌توانند یک هدف درمانAD باشند.

تجزیه زیاد ACHE

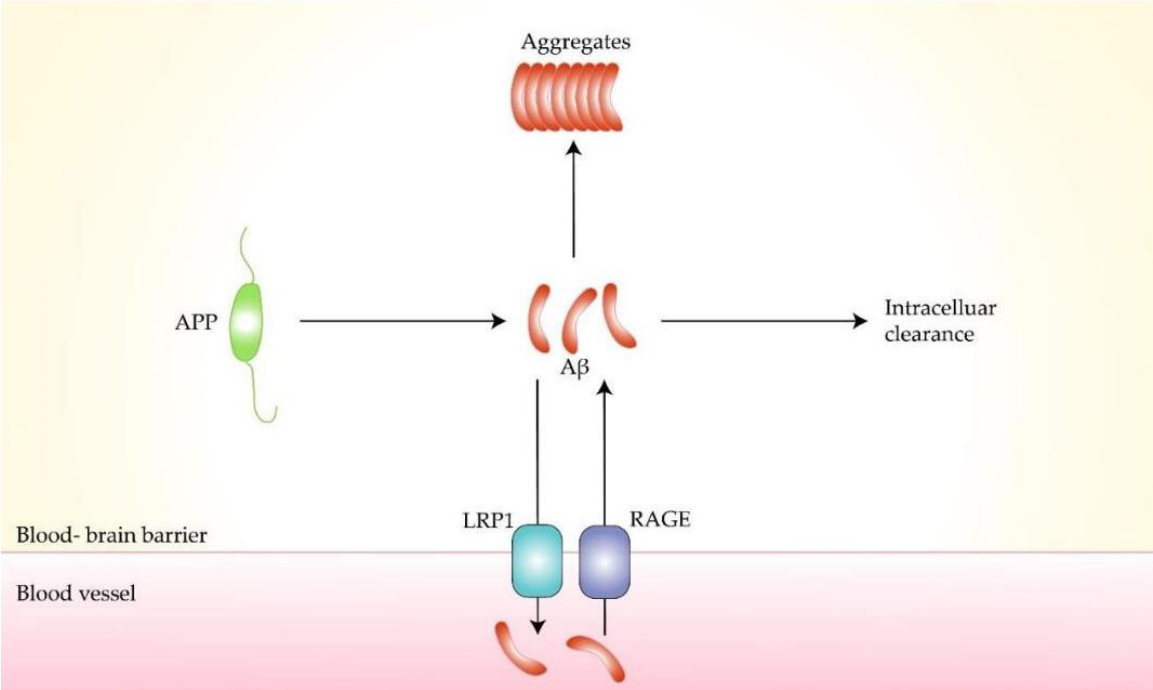
سیستم کولینرژیک مرکزی[۲۴] رابطه زیادی با فعالیت مغز دارد. استیل‌کولین[۲۵] (ACh) ناقل عصبی مهمی می باشد که کار اصلیش حفظ هوشیاری می‌باشد و نقش مهمی در یادگیری و حافظه دارد. یکی از پاتولوژی‌های AD از طریق کاهش چشمگیر ACh در مغز مشخص می‌شود که به صورت علائم تخریب سلولی ظاهر می‌شود. در شکاف سیناپسی تجزیه زیاد استیل کولین استراز (AChE) استیل کولین را کاهش می‌دهد و موجب پیشرفت بیشتر AD می‌شود. در همین زمان، پپتیدهای آمیلوئید تجزیه ACh را کاهش می‌دهد که به تجزیه Aβ ربط دارد. غلظت کم Aβ گیرنده‌های استیل‌کولین نیکوتینی را مستقیماً تحریک می‌کند. دوگرتی و همکاران به این نتیجه رسیدند که ۱۰۰ pM از Aβ1-42 می‌تواند ایزوفرم α7 متعلق به nAchR را فعال سازد. دنیلی و همکاران نیز با استفاده از اووسیت‌های X. leavis به این نتیجه رسیدند که غلظت کم Aβ می‌توانند مانع AchR شوند. (۵۱، ۵۲) البته در غلظت‌های بالا Aβ، می‌تواند واهلش سیناپسی چند ناقل‌عصبی را کاهش می‌دهد در حالیکه گیرنده‌هایش را در یک حالت بدون واکنش قرار می‌دهد. علاوه بر این، فعالسازی گیرنده‌های کولینرژیک[۲۶] (در نورولوژی به همه بخش‌های سیستم عصبی که در طول عملکرد خود از استیل کولین استفاده می‌کنند، کولینرژیک گفته می-شود) می‌تواند پردازش پروتئین‌های پیشساز آمیلوئید را تحت تاثیر قرار دهد و آنها را به محصولات غیر آمیلوئیدی تبدیل می-کند و تجزیه و تجمع آمیلوئید را کاهش می‌دهد. در نتیجه، سمیت عصبی برای مغز را کاهش می‌دهد. (۵۳) در نتیجه، تجزیه بیشتر ACHE بطور غیرمستقیم موجب تشکیل آمیلوئید می‌شود که اثر معکوسی بر مغز دارد. تا به امروز، آنتی ACHE هنوز داروی اولی است که برای کاهش علائم آلزایمر بکار برده می‌شود. (۵۴، ۵۵)

بیان کم گیرنده لیپوپروتئین مربوط به پروتئین ۱ کم چگالی

گیرنده لیپوپروتئین مربوط به پروتئین ۱ (LRP1) کم چگالی یک گیرنده لیپوپروتئین کم چگالی با بیان بالا در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد که متابولیسم آمیلوئید را سریع‌تر می‌کند و تجمع را کاهش می‌دهد. می‌تواند پروتئین پیشساز آمیلوئید (APP) و Aβ را پیوند دهد و آنها را از مغز به خون از طریق مانع خون-مغز انتقال می‌دهد. (۵۸-۵۶) ضمناً، آندوسیتوز[۲۷] LRP1 با افزایش و تجمع Aβ از طریق لیزوزوم‌ها مرتبط است. (۵۹) بیان کمتر LPR1 در عصب‌ها و سلول‌های اندوتلیال مویرگی در مغز بیماران AD موجب کاهش پاکسازی Aβ می‌شود که در نتیجه منجر به تجمع آمیلوئید می‌شود. (۵۶)

[23] Motor behavior
[24] Central cholinergic system
[25] Acetylcholine
[26] colinergic
[27] Andocytosis

جی. کوید و همکاران در یک مدل موش ترانس ژنیک مبتلا به بیماری آمیلوئیدوز به این نتیجه رسیدند که بیان LRP1 کنترل می‌شود، LRP1 مغز افزایش یافت و میزان آمیلوئید محلول و غیرمحلول کاهش یافت. (۵۸) تشکیل پلاک آمیلوئید کاهش یافت و التهاب عصبی بهبود یافت. بیماران مبتلا به کلسترول بالا موجب کاهش بیان LPR1 می‌شود و خطر AD را افزایش می‌دهد. (۶۰) در نتیجه، LPR1 هدف بالقوه دیگری برای درمان AD می‌باشد (شکل۳).



شکل۳. فرآیند انتقال آمیلوئید بتا توسط پروتئین مرتبط با گیرنده لیپوپروتئین با چگالی کم ۱ و گیرنده گلیکاسیون پیشرفته

بیان بیش از حد گیرنده برای محصول نهایی گلیکوزیل‌دار شده

گیرنده برای محصول نهایی گلیکوزیل‌دار شده (RAGE) یک پروتئین غشایی است که به بالاخانواده[۲۸] ایمونوگلوبولین تعلق دارد. RAGE انواع لیگاندها همچون محصول نهایی گلیکوزیل‌دار شده (AGE) و آمیلوئید را شناسایی می‌کند. RAGE، Aβ را شناسایی می‌کند و Aβ با RAGE در عروق مغزی واکنش می‌دهد و نهایتاً از مانع خون-مغز عبور می‌کند و وارد مغز می‌شود. (۳۴) غلظت بالای لیگاندها بیان RAGE را افزایش می‌دهد که منجر به تجمع پروتئین‌های سمی در مغز می‌شود و پاسخ‌های نورولوژیکی مضر را تحریک می‌کند. یافته‌های اف. فانگ دلالت بر این دارد که مسیر سیگنال‌دهی وابسته به RAGE موجب تقسیم APP از طریق سکرتاز بتا-گاما برای تولید Aβ بوسیله فعالسازی کیناز p38MAP و GSK3beta می‌شود. (۶۱)

وای. وای. هوآنگ و همکاران از RAGE ضد PR1 استفاده کردند تا روی یک موش APP/PS1 مبتلا به بیماری آلزایمر آزمایش کنند. نتایج نشان داد که PR1 بیان APP و سکرتاز Aβ را کاهش می‌دهد و در نتیجه تشکیل و تجمع Aβ را

[28] Superfamily

کاهش می‌دهد، آسیب به حافظه را بهبود می‌بخشد و بار پلاک آمیلوئید در مدل موش را کاهش می‌دهد. (۶۲) بنابراین RAGE یک هدف درمانی بالقوه برای جلوگیری از متابولیسم APP ناهنجار و پیشرفت AD می‌باشد.

دستورالعمل‌های درمانی آمیلوئیدوز در AD

تعداد افراد مبتلا به آلزایمر سالانه افزایش می‌یابد. بیماری آلزایمر کاملاً قابل درمان نیست و درمان‌های موجود صرفاً علائم AD را کمتر می‌کنند. چند دارو برای درمان بالینی در ID بکار برده می‌شوند. البته این داروها برای افراد مختلف، متفاوت است و برخی از مصرف کنندگان عوارض جانبی و واکنش‌های دارویی بدی را تجربه می کنند. درنتیجه درمان‌های موثر AD باید ضرورتاً بررسی شوند. روش‌های چندگانه در سبب‌شناسی[۲۹] AD را می‌تواند بطور همزمان در نظر گرفت. در نتیجه، توسعه بازدارنده غیرسمی و پایدار تجزیه آمیلوئید یک چالش مهم است. تحقیقات بسیاری برای داروهای موردنظر Aβ انجام شده است.

جلوگیری از تولید Aβ

یک مطالعه در سال ۲۰۱۹ از موش‌های ترانس ژنیک استفاده کرد و به آنها NB-360 بازدارنده BACE1 داد. Aβ در مایع مغزی-نخاعی و بافت مغز موش‌ها پس از درمان کاهش چشمگیری داشت. این مطالعه نشان داد NB-360 اثر بازدارنده‌ای بر تولید Aβ درون سلولی[۳۰] داشت. (۶۳) بارانگر. کی و همکاران نقش RS 67333، آگونیست نسبی 5HT4R، در 5Xfad، در یک مدل موش AD را بررسی کردند. آنها به این نتیجه رسیدند که پس از چهار ماه درمان، موش‌ها در علائم اختلالات پاتولوژی کاهش داشتند. یادگیری و حافظه آنها بهبود چشمگیری داشت. این امر دلالت بر این دارد که آگونیست 5-HT4R می‌تواند مانع تولید Aβ شود و از اینرو علائم AD را بهبود می‌بخشد. (۶۴)

کاهش رسوب Aβ

تجمع سمی Aβ در مغز یکی از نشانه‌های پاتولوژیکی AD می‌باشد، در نتیجه کاهش رسوب Aβ یک هدف مهم برای داروها می‌باشد. دو. وای و همکاران در سال ۲۰۱۶ به این نتیجه رسیدند موش‌های APP/PS1 درمان شده با کینیل‌پونوزید[۳۱] کاهش چشمگیری در تعداد پلاک‌ها در قشر مغز و هیپوکامپ نشان دادند در حالیکه تجمع Aβ در قشر مغز و هیپوکامپ در گروه کنترل بالا بود. این نتایج دلالت بر این داشت که کینیل‌پونیزید می‌تواند تجمع Aβ در مغز را کاهش دهد و ایده درمانی خوبی ارائه دهد. (۶۵)

ژائو. سی و همکاران به این نتیجه رسیدند که کینپین گلیکوزیدها با جلوگیری از فعالیت زیاد سیگنال‌دهی MAPK از طریق واکنش‌های Aβ-RAGE، تجمع Aβ را کاهش می‌دهند. (۶۷) همچنین، scFv-h3D6 که یک بخش متغیر تک زنجیره آنتی Aβ و از آنتی‌بادی باپینئو زوماب[۳۲] بدست می‌آید، اثر مشابهی بر AD دارد. (۶۸) داروهای گیاهی نیز درمان مفیدی برای بیماری آلزایمر از طریق کاهش رسوب Aβ می‌باشد. داروهای داروسازی با استفاده از ترکیبات طبیعی بدست آمده از گیاهان

[29] Etiology
[30] In vivo
[31] Kynylponiside
[32] Bapineuzumab

مقرون به صرفه هستند و عوارض جانبی نسبتاً کمی دارند. یانگ. سی و همکاران تاثیرات عصاره گل صد تومانی (Paeonia alba) بر آمیلوئیدوز و تخریب عصبی در موش‌های مدل APP/PS1 را بررسی کردند. آنها به این نتیجه رسیدند که سطوح گیرنده LDL مرتبط با پروتئین۱ افزایش یافت و آخرین رسوب گیرنده محصول نهایی گلیکوزیل‌دار شده در مغز موش‌های درمان شده با مولکول‌های ۲۰۲۲، ۲۷، ۱۲۱۰۸ متعلق به ۱۲ گل صدتومانی کاهش یافت. همچنین با کاهش رسوب Aβ و آسیب شناختی و تسکین آسیب عصبی همراه بود. (۶۹) طبق گزارشات آنجلیکا سیننسیس شائو یائو سان رسوب Aβ 41-42 در مغز موش‌های APP/PS1 را کاهش داد و آمیلوئیدوز و تخریب عصبی در بیماری آلزایمر از طریق یک مکانیسم مولکولی مشابه بهبود یافت. (۶۹) بربرین[۳۳] تجدید جریان خون مغز از طریق افزایش یکپارچه‌سازی ساختارهای عروق خونی و بهبود عملکرد عروقی در مغز را افزایش می‌دهد و همچنین تجمع Aβ را کاهش و شناخت را بهبود می‌دهد. (۷۰)

حفظ سلول‌های عصبی

آسیب وارد شدن به سلول‌های عصبی و از دست دادن آنها اثر چشمگیری بر بدکاری شناختی در AD دارد که رابطه زیادی با تجمع Aβ در مغز دارد. در نتیجه، جلوگیری از سیناپس‌های موجود و جلوگیری از بین رفتن سلول‌های عصبی راهبرد مهمی برای حفظ عملکرد شناختی در بیماران AD می‌باشد. مایتی. پی و همکاران از مدل موش 5xFAD و موش‌های وحشی با تطبیق سنی استفاده کردند و آنها را به دو گروه تقسیم کردند و به آنها قرص‌های خوراکی لیپید جامد (SLCP) داده شد. پس از دو ماه، طبق ارزیابی‌ها SLCP تا حدودی از آسیب‌های عصبی محافظت کرد و مورفولوژی خاصی از دندریت‌ها را حفظ کرد. این آزمایش نشان داد که SLCP سلول‌های عصبی را حفظ می‌کند و به عملکرد شناختی در موش‌های 5xFAD بهبود بخشید. (۷۱) یک مطالعه در سال ۲۰۲۰ نشان داد که شربت خوراکی شنزائو جیانائو (SZJN) که به شیوه سنتی چینی تهیه می‌شود می‌تواند از طریق جلوگیری مرگ سلول عصبی و تحریک نوروژنز درون‌زاد، عملکرد شناختی بهتر کند. در نتیجه، SZJN می‌تواند یک داروی نویدبخش برای ترمیم آسیب عصبی و توقف بدترشدن AD در بیماران باشد. (۷۲)

التهاب عصبی در بیماری آلزایمر: نشانگرهای التهابی و بازیگرهای اصلی

پروتئین پیش‌ساز آمیلوئیدی (APP) یک پروتئین غشایی گلیکوزیله‌دار است که از طریق سکرتازها، a سپس y یا ß سپس y دستخوش دو تقسیم پروتئینی می‌شود. تقسیم ایجاد شده توسط سکرتاز B و y، Aß ته نشین 42-40 را ایجاد می‌کند؛ قسمت عمده این باقی‌مانده‌ها AB 40 است. AB42 بخش کمتری را به خود اختصاص داده است. با افزایش سن، آمیلوئیدوژنیک بیشتری گرایش به تجمع در فیبریل‌ها و ته‌نشین شدن دارد. در نمونه‌های مبتلا به سندروم دان، به نظر می‌رسد پردازش APP در آستروسیت‌ها و سلول‌های عصبی معیوب باشد که منجر به تجمع خارج سلولی ته مانده AB42 می‌شود که احتمالاً به علت بدکاری میتوکندری باشد. (۷۳، ۷۴) آمیلوئید بتا می‌تواند مستقیماً به سلول‌های عصبی آسیب وارد کند و موجب مرگ آنها در سلولهای عصبی ناهمسان همچون مغز AD شود. و بطور غیرمستقیم می‌تواند تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را تحریک کند. تجمع‌های چین بتا، AB فیبریلاری، و NFTها نیز می‌توانند مستقیماً مسیر تکامل قدیمی برون تنی[۳۴] فعال سازند. (۷۵) در سال ۱۹۹۲ برای اولین بار هاردی و همکاران «فرضیه آبشار آمیلوئید» را مطرح کردند اما بنا بر دلایلی نتوانستند آسیب سلول عصبی در AD را توضیح دهند. (۷۶) کالبدشکافی و مطالعات تصویربرداری نشان دادند که

[33] Berberine
[34] In vitro

ته‌نشین آمیلوئیدی همچون کلافه‌های نوروفیبریلی را می‌توان در نمونه‌های سالخورده و از لحاظ شناختی نرمال یافت. (۷۳) علاوه بر این، درمان سعی بر روشن ساختن AB داشت اگرچه تمربخشی کاهش بار AB در هر دو نمونه‌های حیوانی و انسانی پیشرفت بیماری در AD را اصلاح نکرد. (۷۳) این امر دلالت بر این دارد که آسیب عصبی مشاهده شده در AD می‌تواند به دلیل عوامل دیگر بجز ته‌نشینی Aß و شکل‌گیری کلافه نوروفیبریلی باشد. در بیماری‌های زیادی همچون دیابت، اسکلروز، روماتیسم مفاصل، فلج چندگانه و همچنین اختلالات تخریب کننده عصبی، التهاب عامل مهمی می‌باشد. در دهه گذشته، شواهد نشان داده است که تخریب عصبی با حضور التهاب در چند بیماری نورولوژیکی و تخریب عصبی مرتبط است و این ارتباط از طریق سطوح بالای سیتوکین‌های پیش التهابی همچون TNF-a یا IL-6 موجود در سرم خون یا بافت مغز بیماران الزایمری در مقایسه با گروه کنترل ثابت شد. (۷۷، ۷۸) وجود سلول‌های میکروگلیا پیرامون پلاک‌های آمیلوئید در پوسته‌ی مغزی AD ، وجود ته‌نشین‌های Aß در سلول‌های T و میکروگلیا فعال و استروسیت‌های فعال در مغز بیماران AD شواهد بیشتری مبنی بر وجود این رابطه بودند. (۷۹) التهاب عصبی در چند اختلال تخریب عصبی همچون AD، بیماری پارکینسون (PD)، بیماری هانتینگتون، فلج چندگانه نقش مهمی دارد و با سطوح بالای سیتوکین‌های پیش التهابی همراه است. (۸۰) فارغ از اثر مستقیم نوروتوکسیک، میکروگلیا فعال و استروسیت‌ها می‌توانند ته‌نشینی Aß را افزایش دهند: چندین مطالعه انجام گرفته در مدل‌های موش نشان داده است ته‌نشینی آمیلوئید تحت شرایط التهابی افزایش می‌یابد. (۸۱) علاوه بر این، سیتوکین‌ها می‌توانند پروتئین mRNA سکرتاز B و فعالیت آنزیمی (BACE1) را تنظیم کند، (۸۲) یک آنزیم مهم در تشکیل AB عصبی(۷۹) و رونوشت آن نیز به نظر می‌رسد با سیگنال TNF فاکتور هسته‌ای تقویت کننده‌ی زنجیره‌ی سبک کاپا (NF-KB) افزایش یابد که منجر به افزایش تولید AB می‌شود. (۸۳) چند سیتوکین پیش التهابی وجود دارد و سیتوکین‌های ضد التهابی مشخص می‌شوند. سیتوکین‌های پیش‌التهابی گروهی از پروتئین‌های مهم برای افزایش پاسخ‌های التهابی هستند که عبارتند از IL-1، TNF-a، IL-6، IL-8 و INF-y. هدف واکنش آنها محافظت است که معمولاً بافت‌های ملتهب و آسیب دیده را مشخص می‌کنند. به عبارت دیگر، سیتوکین‌های ضد التهابی مولکول‌های تنظیم کننده‌ای هستند که پاسخ پیش‌التهابی را کنترل می‌کنند که عبارتند از آنتاگونیست گیرنده IL-1، IL-4، IL-6، IL-10، IL-11 و IL-13. مطالعه‌ای که در سه گروه مستقل از افراد انجام شد(دانشگاه پنسیلوانیا، فیلادلفیا، دانشگاه واشنگتون، سینت لویس، ابتکار عمل نوروماژینگ بیماری‌های آلزایمر) پانلی متشکل از ۱۷ آنالیت پلاسما را نشان داد که با AD، اختلالات شناختی خفیف (MCI) و سایر بیماری‌های زوال عقلی مرتبط است. با توجه به سیتوکین‌ها، IL10 و IL15 رابطه مثبتی در داده‌های Penn و WU داشت در حالیکه IL-3 یک رابطه معکوس داشت. داده‌های ADNI نشان داد آنالیت‌ها افزایش یافت، IL-3 رابطه قوی با AD، MCI و انواع گوناگون زوال عقل داشت. رابطه بین آنالیت‌های پلاسما و رابطه بین آنها و نشانگرهای زیستی CSF توجیه کننده مطالعه بعدی هستند. (۸۴) کاسپازها به خانواده پروتئازها تعلق دارند و آپوپتوز سلولی را تنظیم می‌کنند. همچنین برخی از آنها نقش مشخصی در التهاب دارند: برای مثال، کاسپاز ۱ برای رشد سیتوکین‌های پیش‌التهابی ضروری است. کاسپازهای ۳، ۷ و ۸ بررسی شده‌اند و نشان داده شده است که می‌توانند فعالیت میکروگلیا را از طریق سیگنال‌دهی وابسته به پروتئین کیناز تنظیم کنند. کموکاین‌ها و عوامل مکمل نیز میانجی‌های التهابی مهمی در فرایند التهاب عصبی هستند. (۸۵) کموکاین‌ها در طول حالت التهاب عصبی در CNS تنظیم می‌شوند در حالیکه استروسیت‌ها و کموتاکسی میکروگلیا را تحریک می‌کنند. Aß به مکمل فعالساز در مسیر جایگزین معروف است و همچنین c3a، c3b، و c5b در کموتاکسی و عملکردهای فاگوسیتیک سلول‌های میکروگلیا نقش دارد. (۸۶) پروستاگلاندین‌ها دیگر بازیگران تنظیم التهاب

عصبی هستند. ۲۰ اسید چرب اشباع شده کربن از طریق مسیر سیکلواکسیژناز در پاسخ به یک محرک تولید می‌شود. سیکلواکسیژنازها، COX1 و COX2، معمولاً در مغز بیان می‌شوند و پیامد آنها در تخریب عصبی شناسایی شده است. خصوصاً بیان COX2 در اختلالات تخریب عصبی هم در سلول‌های عصبی و هم در سلول‌های گلیال القا می‌شود. وقتی التهاب رخ می‌دهد، سطوح بالای پروستاگلاندین‌ها همچون پروستاگلاندین‌های PGE2، PGD2، و J2 (فراوان‌ترین پروستاگلاندین‌ها در مغز، بدست آمده از PGD2) یافت شدند. خصوصاً سطوح PGD2 در قشر پیشانی بیماران AD در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافتند. در بیماران AD و نمونه‌های موش، سطوح سینتاز PGD2 و گیرنده PGD2 موجب تنظیم میکروگلیا و استروسیت‌ها در پلاک‌های پیری می‌شود. (87) مایع مغزی-نخاعی (CSF) در AD زیاد مورد بررسی قرار گرفته است و سطوح AB و تائو معمولاً به عنوان نشانگر پاتولوژی AD بکار برده می‌شوند. چندین مطالعه برای ارزیابی سطوح سیتوکین‌ها در CNS در نمونه‌های AD و گروه کنترل انجام شده است. البته نتایج متناقض بوده‌اند چرا که برخی از مطالعات سطوح قابل قیاس چند سیتوکین (IL-10، IL-12، IL-6، IL-8 و IL-1B) را نشان می‌دهند در حالیکه برخی دیگر غلظت زیاد TNF-a، IL-6، IL-8، IL-6 و GM-CSF در نمونه‌های AD در مقایسه با گروه کنترل را نشان می‌دهند. (۸۸) اخیراً روزن و همکاران رابطه بین نشانگرهای التهابی گوناگون در CNS و AD را ارزیابی کردند. اولین نشانگر کیتوتریوزیداز (آنزیمی که توسط ماکروفاژهای فعال تراوش می‌شود) است که در نمونه‌های AD افزایش می‌یابد. دومین نشانگر پروتئن ۱ مانند کیتیناز-۳ گلیکوپروتئین (YKL-40) است که در آستروسیت‌ها بیان می‌شود و در برخی از مطالعات مشاهده شد که در بیماران AD افزایش یافت. آخرین نشانگر پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت ۱ (MCP-1 یا لیگاند کموکاین موتیف ۲ cc) بود که اخیراً بررسی شده است و نتایج بحث برانگیزی داشته است. در این مطالعه، ۲۵ نمونه AD و ۲۵ نمونه از گروه کنترل مقایسه شدند و به این نتیجه رسید که کیتیناز و YKL-40 در CFS نمونه‌های AD افزایش یافت در حالیکه MCP-1 بین AD و گروه کنترل مشابه است. (۸۹) جدا از سلول‌های میکروگلیا، گلیا از طریق یک جمعیت هم‌گن از سلول‌ها همچون اُلیگودندروسیت‌ها، سلول‌های اپاندیمی، گلیال شعاعی، سلول‌های شوان و آستروسیت‌ها تشکیل می‌شود.

راهبردهای درمانی بیماری آلزایمر

تلاش ها برای درمان بیماری آلزایمر به سه دسته شامل: درمان علایم عمومی، درمان روانپزشکی عصبی و راهبردهای اصلاح کننده بیماری طبقه بندی می شوند. (۸۰) گروه اول شامل مهارکننده های کولین استراز و ممانتین به عنوان آنتاگونیست گیرنده NMDA می باشد. (۹۰) گروه دوم شامل داروهای ضدتشنج، ضدافسردگی و داروهای غیر معمول ضد روانپریشی مانند ریسپریدون[۳۵] است و گروه سوم شامل محصولات طبیعی از جمله ویتامین E gingko biloba، اسیدهای چرب امگا، تنظیم کننده های روی و مس، مهار کننده های بتاو گاما سکرتاز (۸۰) یا افزایش دهنده های فعالیت آلفا سکرتاز (۹۱)، مهار کردن تجمعات آمیلوئید بتا و تائو و متوقف کردن مسیرهای پیام رسانی و گیرنده های فعال شده به وسیله الیگومرهای آمیلوئید بتا مانند (GSK3B, Fyn CDK5 و گیرنده گلوتامات)، ایمونوتراپی و ژن درمانی می باشد. (۸۰)

در سال های گذشته، در درمان بیماری آلزایمر تمرکز اصلی روی افزیش میزان ناقلین عصبی مغزی مانند استیل کولین و فعال کردن سیستم انتقال عصبی کولینرژیک بوده است. (۹۰، ۹۱) در سال ۱۹۷۰ گزارش شد که مغز بیماران آلزایمری دچار کمبود استیل کولین[۳۶] می باشد. استیل کولین یک ناقل عصبی مهم در فرایند حافظه و یادگیری است و عقیده بر این است که نقص

[35] Risperidone
[36] Acetylcholin

رفتاری و عملکردی در بیماری آلزایمر به دلیل عدم توانایی در انتقال تکانه های عصبی[۳۷] در طول سیناپس های کولینرژیکی می باشد. (۹۲) جهت بهبود انتقال کولینرژیکی راهبردهای مختلفی شامل افزیش سنتز استیل کولین، افزایش آزادسازی پیش سیناپسی استیل کولین، تحریک گیرنده های موسکارینی و نیکوتینی پس سیناپسی کولینرژیک انجام شده است. (۹۳) به کارگیری مهار کننده های استیل کولین استراز[۳۸] و کاهش سطح این آنزیم و در نتیجه کاهش تجزیه استیل کولین در شکاف سیناپس های کولینرژیک می تواند استیل کولین کاهش یافته را در محل سیناپس های کولینرژیکی جبران نماید. (۹۰)

در مطالعات دیگری مهار کننده های کانال های کلسیمی به کار رفته اند ولی در سالهای اخیر بیشتر کارها روی کاهش سطح آمیلوئید بتاو تائو متمرکز بوده است. (۹۱) به خاطر پیچیدگی در بیماری آلزایمر و ناتوانی در تشخیص و درمان زودرس آن، روشهای مصون سازی ضد آمیلوئید بتا به ویژه در مرحله بالینی کمتر نتایج مورد دلخواهی را به دست داده است. (۹۴) بنابراین پیشنهاد شده است که درمانهای ضد تائو یا ترکیبی علیه آمیلوئید بتا و تائو در مرحله پیش بالینی احتمالا موثرتر باشند. (۸۰، ۹۵) اما به دلیل موقعیت داخل نورونی تائو، افزایش کارایی این روش نیز نیازمند مهندسی آنتی بادی و توانایی نفوذپذیری آنتی بادی ها به داخل سلول های در معرض آسیب است. البته باید اشاره نمود که امروزه روش های ژن درمانی به کمک ویروسها نیز در تحقیقات آزمایشگاهی مورد توجه هستند. (۹۵)

نتیجه‌گیری

در مقاله حاضر، نقش بالقوه عوامل التهاب‌زا در فرایند التهاب عصبی مرتبط با AD را توضیح دادیم. در حال حاضر، التهاب عصبی یک ویژگی پاتولوژیکی-فیزیولوژیکی مهم در این اختلال تخریب عصبی به شمار می‌رود. همچنین به نظر می‌رسد هر عاملی که با التهاب عصبی همراه باشد می‌تواند هدفی برای درمان AD باشد و هر عامل یک هدف درمانی قابل توجه را نشان می‌دهد. اما کدام مورد علت اصلی این فرایند است؟ معمولاً برای مسائل پیچیده راه حل‌های ساده وجود ندارد و متاسفانه AD یک اختلال تخریب عصبی پیچیده است. تا به امروز، تحقیقات درمانی و پیشگیرانه AD بر یک هدف متمرکز شده‌اند و چند دارو برای درمان موثر این بیماری موجود است. درمان‌های تلفیقی با داروهایی که عوامل سببی یا متغیر گوناگونی را هدف می-گیرند احتمالاً موثرترین راهبردهای درمانی موفق هستند از جمله گسیختگی مسیرهای التهابی مضر و بهبود پاکسازی پلاک از طریق میکروگلیا فعال. شواهد همه‌گیرشناسی حکایت از این دارد که استفاده بلند مدت از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی تاثیر ناچیزی بر AD دارند اما پیشرفت بیماری را کند نمی‌کند یا علائم بیماری در بیمار مبتلا به AD متوسط یا خفیف در آزمایشات بالینی تصادفی را بهتر نکرد. دلایل احتمالی عدم موفقیت داروهای ضد التهابی در آزمایشات بالینی احتمالاً با حالت پیشرفته بیماری در بیماران و دوز آزمایشات همراه باشد. در حال حاضر، بیشتر داروهای ضد التهابی موجود از جمله داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، در حقیقت ضد التهاب نمی‌باشند.

آنها مانع پاسخ پیش التهابی می‌شوند، اما پاسخ ضد التهابی را نمی‌انگیزانند. با توجه به اینکه التهاب عصبی در حال حاضر یک فرایند پیچیده محسوب می‌شود و جوانب مفید و قابل تشخیصی دارد و بیش از التهاب بازدارنده، مولفه‌های خاص و هماهنگ التهاب عصبی می‌تواند هدف درمانی مناسبی باشد.

در آخر، شناسایی فوری نشانگرهای زیستی که به درستی التهاب CNS را برای AD بالقوه را شناسایی می‌کنند، ضروری می-باشد. ناکارآمد بودن داروهای ضد التهابی در درمان AD نشان دهنده این است که باید به راهبرد مداخله توجه بیشتری شود

[37] Neural impulses
[38] Acetylcholin esterase

که احتمالاً راه حل بهتری برای جلوگیری از شیوع AD می‌باشد. با توجه به نشانگرهای زیستی التهابی پیرامونی، لازم است که تشخیص‌های بهتری انجام گیرد. برای مثال، سیتوکین‌های التهابی سرم یا پلاسما که رابطه نزدیکی با فرایند پاتولوژیکی AD دارند می‌توانند به عنوان نشانگرهای AD بکار برده شوند. تلاش‌های در زمینه کشف حساسیت بیشتر و نشانگرهای زیستی باید ادامه داده شود و برای طراحی آزمایشات بالینی با رویکردهای نوآرانه‌تر یکی شود. یقیناً التهاب عصبی یک رشته جدید است و دانش ابتدایی ما در زمینه شبکه التهاب عصبی در مداخلات درمانی هنوز راهی دور و دراز دارد.

منابع

1. Thal DR, Walter J, Saido TC, Fandrich M. Neuropathology and biochemistry of Aβ and its aggregates in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2015; 129: 167-82.
2. Shankar GM, Walsh DM. Alzheimer's disease: synaptic dysfunction and Abeta. Mol Neurodegener. 2009; 4: 48. doi: 10. 1186/1750-1326-4-48.
3. Nisbet RM, Polanco JC, Ittner LM, Gotz J. Tau aggregation and its interplay with amyloid-β. Acta Neuropathol. 2015; 129(2): 207-20.
4. Peric A, Annaert W. Early etiology of Alzheimer's disease: tipping the balance toward autophagy or endosomal dysfunction? Acta Neuropathol. 2015; 129(3): 363-81.
5. Vinters HV. Emerging concepts in Alzheimer's disease. Annu Rev Pathol. 2015; 10: 291-319.
6. Dorostkar MM, Zou C, Blazquez-Llorca L, Herms J. Analyzing dendritic spine pathology in Alzheimer's disease: problems and opportunities. Acta Neuropathol.
2015; 130(1): 1-19.
7. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. Annu Rev Neurosci. 2011; 34: 185-204.
8. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. Biochem Biophys Res Commun. 1984; 120(3): 885-90.
9. Dumery L, Bourdel F, Soussan Y, Fialkowsky A, Viale S, Nicolas P, et al. beta-Amyloid protein aggregation: its implication in the physiopathology of Alzheimer's disease. Pathol Biol (Paris). 2001; 49(1): 72-85.
10. Schachter, A. S. ; Davis, K. L. Alzheimer's disease. Dialogues Clin. Neurosci. **2000**, 2, 91–100. [CrossRef]
11. Jatoi, S. ; Hafeez, A. ; Riaz, S. U. ; Ali, A. ; Ghauri, M. I. ; Zehra, M. Low Vitamin B12 levels: An underestimated cause of minimal cognitive impairment and dementia. Cureus **2020**, 12, e6976. [CrossRef]
12. Cho, H. S. ; Huang, L. K. ; Lee, Y. T. ; Chan, L. ; Hong, C. T. Suboptimal baseline serum Vitamin B12 is associated with cognitive decline in people with Alzheimer's disease undergoing cholinesterase inhibitor treatment. Front. Neurol. **2018**, 9, 325. [CrossRef]
13. McKhann, G. ; Drachman, D. ; Folstein, M. ; Katzman, R. ; Price, D. ; Stadlan, E. M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology **1984**, 34, 939–944. [CrossRef] [PubMed]
14. Neugroschl, J. ; Wang, S. Alzheimer's disease: Diagnosis and treatment across the spectrum of disease severity. Mt. Sinai J. Med. N. Y. **2011**, 78, 596–612. [CrossRef] [PubMed]
15. McKhann, G. M. ; Knopman, D. S. ; Chertkow, H. ; Hyman, B. T. ; Jack, C. R. , Jr. ; Kawas, C. H. ; Klunk, W. E. ; Koroshetz, W. J. ; Manly, J. J. ; Mayeux, R. ; et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for

Alzheimer's disease. Alzheimer's Dement. J. Alzheimer's Assoc. **2011**, 7, 263–269. [CrossRef] [PubMed]

16. Mayeux, R. ; Stern, Y. Epidemiology of Alzheimer disease. Cold Spring Harb. Perspect. Med. **2012**, 2, a006239. [CrossRef] [PubMed]

17. Yaari, R. ; Fleisher, A. S. ; Tariot, P. N. Updates to diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Prim. Care Companion Cns Disord. **2011**, 13, 11f01262. [CrossRef] [PubMed]

18. Serrano-Pozo, A. ; Frosch, M. P. ; Masliah, E. ; Hyman, B. T. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. Cold Spring Harb. Perspect. Med. **2011**, 1, a006189. [CrossRef] [PubMed]

19. Spires-Jones, T. L. ; Hyman, B. T. The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. Neuron **2014**, 82, 756–771. [CrossRef]

20. Singh, S. K. ; Srivastav, S. ; Yadav, A. K. ; Srikrishna, S. ; Perry, G. Overview of Alzheimer's disease and some therapeutic approaches targeting abeta by using several synthetic and herbal compounds. Oxidative Med. Cell. Longev. **2016**, 2016, 7361613. [CrossRef]

21. Westermark, P. ; Benson, M. D. ; Buxbaum, J. N. ; Cohen, A. S. ; Frangione, B. ; Ikeda, S. ; Masters, C. L. ; Merlini, G. ; Saraiva, M. J. ; Sipe, J. D. A primer of amyloid nomenclature. Amyloid **2007**, 14, 179–183. [CrossRef] [PubMed]

22. Glenner, G. G. ; Wong, C. W. Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. 1984. Biochem. Biophys. Res. Commun. **2012**, 425, 534–539. [CrossRef] [PubMed]

23. Prasansuklab, A. ; Tencomnao, T. Amyloidosis in Alzheimer's Disease: The Toxicity of Amyloid Beta (A_), Mechanisms of Its Accumulation and Implications of Medicinal Plants for Therapy. Evid. Based Complement. Alternat. Med. **2013**, 2013, 413808. [CrossRef]

24. Merlini, G. ; Bellotti, V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N. Engl. J. Med. **2003**, 349, 583–596. [CrossRef]

25. Rice, H. C. ; de Malmazet, D. ; Schreurs, A. ; Frere, S. ; Van Molle, I. ; Volkov, A. N. ; Creemers, E. ; Vertkin, I. ; Nys, J. ; Ranaivoson, F. M. ; et al. Secreted amyloid-beta precursor protein functions as a GABABR1a ligand to modulate synaptic transmission. Science **2019**, 363. [CrossRef]

26. O'Brien, R. J. ; Wong, P. C. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. Annu. Rev. Neurosci. **2011**, 34, 185–204. [CrossRef]

27. Thinakaran, G. ; Koo, E. H. Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. J. Biol. Chem. **2008**, 283, 29615–29619. [CrossRef]

28. Blennow, K. ; de Leon, M. J. ; Zetterberg, H. Alzheimer's disease. Lancet **2006**, 368, 387–403. [CrossRef]

29. Sadleir, K. R. ; Kandalepas, P. C. ; Buggia-Prevot, V. ; Nicholson, D. A. ; Thinakaran, G. ; Vassar, R. Presynaptic dystrophic neurites surrounding amyloid plaques are sites of microtubule disruption, BACE1 elevation, and increased Abeta generation in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. **2016**, 132, 235–256. [CrossRef]

30. Nalivaeva, N. N. ; Turner, A. J. The amyloid precursor protein: A biochemical enigma in brain development, function and disease. FEBS Lett. **2013**, 587, 2046–2054. [CrossRef] [PubMed]

31. Rogaev, E. I. Genetic factors and a polygenic model of Alzheimer's disease. Genetika **1999**, 35, 1558–1571.

32. Devkota, S. ; Williams, T. D. ; Wolfe, M. S. Familial Alzheimer's disease mutations in amyloid protein precursor alter proteolysis by gamma-secretase to increase amyloid beta-peptides of >/=45 residues. J. Biol. Chem. **2021**, 296, 100281. [CrossRef] [PubMed]

33. Selkoe, D. J. Clearing the brain's amyloid cobwebs. Neuron **2001**, 32, 177–180. [CrossRef]

34. Deane, R. ; Du Yan, S. ; Submamaryan, R. K. ; LaRue, B. ; Jovanovic, S. ; Hogg, E. ; Welch, D. ; Manness, L. ; Lin, C. ; Yu, J. ; et al. RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. Nat. Med. **2003**, 9, 907–913. [CrossRef]

35. Deane, R. ; Bell, R. D. ; Sagare, A. ; Zlokovic, B. V. Clearance of amyloid-beta peptide across the blood-brain barrier: Implication for therapies in Alzheimer's disease. CNS Neurol. Disord. Drug Targets **2009**, 8, 16–30. [CrossRef]

36. Levin, O. S. ; Vasenina, E. E. Twenty-five years of the amyloid hypothesis of alzheimer disease: Advances, failures and new perspectives. Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. SS Korsakova **2016**, 116, 3–9. [CrossRef]

37. Jack, C. R. , Jr. ; Bennett, D. A. ; Blennow, K. ; Carrillo, M. C. ; Dunn, B. ; Haeberlein, S. B. ; Holtzman, D. M. ; Jagust, W. ; Jessen, F. ; Karlawish, J. ; et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. **2018**, 14, 535–562. [CrossRef]

38. Fukumoto, H. ; Tomita, T. ; Matsunaga, H. ; Ishibashi, Y. ; Saido, T. C. ; Iwatsubo, T. Primary cultures of neuronal and non-neuronal rat brain cells secrete similar proportions of amyloid beta peptides ending at A beta40 and A beta42. Neuroreport **1999**, 10, 2965–2969. [CrossRef]

39. Tsitsopoulos, P. P. ; Marklund, N. Amyloid-beta Peptides and Tau Protein as Biomarkers in Cerebrospinal and Interstitial Fluid Following Traumatic Brain Injury: A Review of Experimental and Clinical Studies. Front. Neurol. **2013**, 4, 79. [CrossRef] [PubMed]

40. Maltsev, A. V. ; Santockyte, R. ; Bystryak, S. ; Galzitskaya, O. V. Activation of neuronal defense mechanisms in response to pathogenic factors triggering induction of amyloidosis in Alzheimer's disease. J. Alzheimers Dis. **2014**, 40, 19–32. [CrossRef] [PubMed]

41. Zhou, F. ; van Laar, T. ; Huang, H. ; Zhang, L. APP and APLP1 are degraded through autophagy in response to proteasome inhibition in neuronal cells. Protein. Cell **2011**, 2, 377–383. [CrossRef] [PubMed]

42. Nixon, R. A. Autophagy, amyloidogenesis and Alzheimer disease. J. Cell Sci. **2007**, 120, 4081–4091. [CrossRef]

43. Hung, S. Y. ; Huang, W. P. ; Liou, H. C. ; Fu, W. M. Autophagy protects neuron from Abeta-induced cytotoxicity. Autophagy **2009**, 5, 502–510. [CrossRef]

44. Wu, S. ; Wei, Y. ; Li, J. ; Bai, Y. ; Yin, P. ; Wang, S. SIRT5 Represses Neurotrophic Pathways and Abeta Production in Alzheimer's Disease by Targeting Autophagy. ACS Chem. Neurosci. **2021**, 12, 4428–4437. [CrossRef]
45. Li, D. ; Liu, Y. ; Zeng, X. ; Xiong, Z. ; Yao, Y. ; Liang, D. ; Qu, H. ; Xiang, H. ; Yang, Z. ; Nie, L. ; et al. Quantitative Study of the Changes in Cerebral Blood Flow and Iron Deposition During Progression of Alzheimer's Disease. J. Alzheimers Dis. **2020**, 78, 439–452. [CrossRef]
46. Fazlollahi, A. ; Calamante, F. ; Liang, X. ; Bourgeat, P. ; Raniga, P. ; Dore, V. ; Fripp, J. ; Ames, D. ; Masters, C. L. ; Rowe, C. C. ; et al. Increased cerebral blood flow with increased amyloid burden in the preclinical phase of alzheimer's disease. J. Magn. Reson. Imaging **2020**, 51, 505–513. [CrossRef]
47. Winchester, J. ; Dick, M. B. ; Gillen, D. ; Reed, B. ; Miller, B. ; Tinklenberg, J. ; Mungas, D. ; Chui, H. ; Galasko, D. ; Hewett, L. ; et al. Walking stabilizes cognitive functioning in Alzheimer's disease (AD) across one year. Arch. Gerontol. Geriatr. **2013**, 56, 96–103. [CrossRef]
48. Maesako, M. ; Uemura, K. ; Kubota, M. ; Kuzuya, A. ; Sasaki, K. ; Hayashida, N. ; Asada-Utsugi, M. ; Watanabe, K. ; Uemura, M. ; Kihara, T. ; et al. Exercise is more effective than diet control in preventing high fat diet-induced beta-amyloid deposition and memory deficit in amyloid precursor protein transgenic mice. J. Biol. Chem. **2012**, 287, 23024–23033. [CrossRef]
49. Intlekofer, K. A. ; Cotman, C. W. Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. Neurobiol. Dis. **2013**, 57, 47–55. [CrossRef] [PubMed]
50. Hashiguchi, D. ; Campos, H. C. ; Wuo-Silva, R. ; Faber, J. ; Gomes da Silva, S. ; Coppi, A. A. ; Arida, R. M. ; Longo, B. M. Resistance Exercise Decreases Amyloid Load and Modulates Inflammatory Responses in the APP/PS1 Mouse Model for Alzheimer's Disease. J. Alzheimers Dis. **2020**, 73, 1525–1539. [CrossRef] [PubMed]
51. Dougherty, J. J. ;Wu, J. ; Nichols, R. A. Beta-amyloid regulation of presynaptic nicotinic receptors in rat hippocampus and neocortex. J. Neurosci. **2003**, 23, 6740–6747.
52. Dineley, K. T. ; Bell, K. A. ; Bui, D. ; Sweatt, J. D. beta-Amyloid peptide activates alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors expressed in Xenopus oocytes. J. Biol. Chem. **2002**, 277, 25056–25061. [CrossRef] [PubMed]
53. Govoni, S. ; Mura, E. ; Preda, S. ; Racchi, M. ; Lanni, C. ; Grilli, M. ; Zappettini, S. ; Salamone, A. ; Olivero, G. ; Pittaluga, A. ; et al. Dangerous liaisons between beta-amyloid and cholinergic neurotransmission. Curr. Pharm. Des. **2014**, 20, 2525–2538. [CrossRef]
54. Marco-Contelles, J. ; Unzeta, M. ; Bolea, I. ; Esteban, G. ; Ramsay, R. R. ; Romero, A. ; Martinez-Murillo, R. ; Carreiras, M. C. ; Ismaili, L. ASS234, As a New Multi-Target Directed Propargylamine for Alzheimer's Disease Therapy. Front. Neurosci. **2016**, 10, 294. [CrossRef]
55. Simoni, E. ; Bartolini, M. ; Abu, I. F. ; Blockley, A. ; Gotti, C. ; Bottegoni, G. ; Caporaso, R. ; Bergamini, C. ; Andrisano, V. ; Cavalli, A. ; et al. Multitarget drug design strategy in Alzheimer's disease: Focus on cholinergic transmission and amyloid-beta aggregation. Future Med. Chem. **2017**, 9, 953–963. [CrossRef]

56. Donahue, J. E. ; Flaherty, S. L. ; Johanson, C. E. ; Duncan, J. A. , 3rd; Silverberg, G. D. ; Miller, M. C. ; Tavares, R. ; Yang, W. ; Wu, Q. ; Sabo, E. ; et al. RAGE, LRP-1, and amyloid-beta protein in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. **2006**, 112, 405–415. [CrossRef]
57. Sagare, A. ; Deane, R. ; Bell, R. D. ; Johnson, B. ; Hamm, K. ; Pendu, R. ; Marky, A. ; Lenting, P. J. ; Wu, Z. ; Zarcone, T. ; et al. Clearance of amyloid-beta by circulating lipoprotein receptors. Nat. Med. **2007**, 13, 1029–1031. [CrossRef]
58. Choi, J. ; Gao, J. ; Kim, J. ; Hong, C. ; Kim, J. ; Tontonoz, P. The E3 ubiquitin ligase Idol controls brain LDL receptor expression, ApoE clearance, and Abeta amyloidosis. Sci. Transl. Med. **2015**, 7, 314ra184. [CrossRef]
59. Fuentealba, R. A. ; Liu, Q. ; Zhang, J. ; Kanekiyo, T. ; Hu, X. ; Lee, J. M. ; LaDu, M. J. ; Bu, G. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) mediates neuronal Abeta42 uptake and lysosomal trafficking. PLoS ONE **2010**, 5, e11884. [CrossRef] [PubMed]
60. Zhou, R. ; Chen, L. L. ; Yang, H. ; Li, L. ; Liu, J. ; Chen, L. ; Hong, W. J. ; Wang, C. G. ; Ma, J. J. ; Huang, J. ; et al. Effect of High Cholesterol Regulation of LRP1 and RAGE on Abeta Transport Across the Blood-Brain Barrier in Alzheimer's Disease. Curr. Alzheimer Res.
2021, 18, 428–442. [CrossRef] [PubMed]
61. Fang, F. ; Yu, Q. ; Arancio, O. ; Chen, D. ; Gore, S. S. ; Yan, S. S. ; Yan, S. F. RAGE mediates Abeta accumulation in a mouse model of
Alzheimer's disease via modulation of beta- and gamma-secretase activity. Hum. Mol. Genet. **2018**, 27, 1002–1014. [CrossRef]
[PubMed]
62. Huang, Y. Y. ; Fang, N. ; Luo, H. R. ; Gao, F. ; Zou, Y. ; Zhou, L. L. ; Zeng, Q. P. ; Fang, S. S. ; Xiao, F. ; Zheng, Q. RP1, a RAGE antagonist
peptide, can improve memory impairment and reduce Abeta plaque load in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. Neuropharmacology **2020**, 180, 108304. [CrossRef] [PubMed]
63. Schelle, J. ; Wegenast-Braun, B. M. ; Fritschi, S. K. ; Kaeser, S. A. ; Jährling, N. ; Eicke, D. ; Skodras, A. ; Beschorner, N. ; Obermueller, U. ;
Häsler, L. M. ; et al. Early A_ reduction prevents progression of cerebral amyloid angiopathy. Ann. Neurol. **2019**, 86, 561–571. [CrossRef]
64. Baranger, K. ; Giannoni, P. ; Girard, S. D. ; Girot, S. ; Gaven, F. ; Stephan, D. ; Migliorati, M. ; Khrestchatisky, M. ; Bockaert, J. ; Marchetti-Gauthier, E. ; et al. Chronic treatments with a 5-HT(4) receptor agonist decrease amyloid pathology in the entorhinal cortex and learning and memory deficits in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. Neuropharmacology **2017**, 126, 128–141. [CrossRef] [PubMed]
65. Du, Y. ; Qu, J. ; Zhang,W. ; Bai, M. ; Zhou, Q. ; Zhang, Z. ; Li, Z. ; Miao, J. Morin reverses neuropathological and cognitive impairments in APPswe/PS1dE9 mice by targeting multiple pathogenic mechanisms. Neuropharmacology **2016**, 108, 1–13. [CrossRef] [PubMed]
67. Zhao, C. ; Zhang, H. ; Li, H. ; Lv, C. ; Liu, X. ; Li, Z. ; Xin, W. ; Wang, Y. ; Zhang, W. Geniposide ameliorates cognitive deficits by attenuating the cholinergic defect and

amyloidosis in middle-aged Alzheimer model mice. Neuropharmacology **2017**, 116, 18–29. [CrossRef]

68. Esquerda-Canals, G. ; Roda, A. R. ; Marti-Clua, J. ; Montoliu-Gaya, L. ; Rivera-Hernandez, G. ; Villegas, S. Treatment with scFv-h3D6 Prevented Neuronal Loss and Improved Spatial Memory in Young 3xTg-AD Mice by Reducing the Intracellular Amyloid-beta Burden. J. Alzheimers Dis. **2019**, 70, 1069–1091. [CrossRef]

69. Yang, C. ; Mo, Y. S. ; Chen, H. F. ; Huang, Y. H. ; Li, S. L. ; Wang, H. ; Huang, S. Q. ; Chang, X. ; Du, Q. ; Wang, Q. The effects of Danggui-Shaoyao-San on neuronal degeneration and amyloidosis in mouse and its molecular mechanism for the treatment of Alzheimer's disease. J. Integr. Neurosci. **2021**, 20, 255–264. [CrossRef]

70. Chen, M. ; Li, L. ; Liu, C. ; Song, L. Berberine attenuates Abeta-induced neuronal damage through regulating miR-188/NOS1 in Alzheimer's disease. Mol. Cell Biochem. **2020**, 474, 285–294. [CrossRef]

71. Maiti, P. ; Bowers, Z. ; Bourcier-Schultz, A. ; Morse, J. ; Dunbar, G. L. Preservation of dendritic spine morphology and postsynaptic signaling markers after treatment with solid lipid curcumin particles in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's amyloidosis. Alzheimers Res. Ther. **2021**, 13, 37. [CrossRef] [PubMed]

72. Xiao, H. ; Li, H. ; Song, H. ; Kong, L. ; Yan, X. ; Li, Y. ; Deng, Y. ; Tai, H. ;Wu, Y. ; Ni, Y. ; et al. Shenzao jiannao oral liquid, an herbal formula, ameliorates cognitive impairments by rescuing neuronal death and triggering endogenous neurogenesis in AD-like mice induced by a combination of Abeta42 and scopolamine. J. Ethnopharmacol. **2020**, 259, 112957. [CrossRef] [PubMed]

73. Varnum MM, Ikezu T. The classification of microglial activation phenotypes on neurodegeneration and regeneration in Alzheimer's disease brain. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2012;60:251–66.

74. Busciglio J, Pelsman A, Wong C, Pigino G, Yuan M, Mori H, et al. Altered metabolism of the amyloid beta precursor protein is associated with mitochondrial dysfunction in Down's syndrome. Neuron 2002; 33:677–88.

75. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2000; 21:383–421.

76. Struble RG, Ala T, Patrylo PR, Brewer GJ, Yan XX. Is brain amyloid production a cause or a result of dementia of the Alzheimer's type? J Alzheimers Dis 2010;22:393–9.

77. Fillit H, Ding WH, Buee L, Kalman J, Altstiel L, Lawlor B, et al. Elevated circulating tumor necrosis factor levels in Alzheimer's disease. Neurosci Lett 1991;129:318–20.

78. Strauss S, Bauer J, Ganter U, Jonas U, Berger M, Volk B. Detection of interleukin-6 and alpha 2-macroglobulin immunoreactivity in cortex and hippocampus of Alzheimer's disease patients. Lab Invest 1992; 66:223–30.

79. Sastre M, Klockgether T, Heneka MT. Contribution of inflammatory processes to Alzheimer's disease: molecular mechanisms. Int J Dev Neurosci 2006;24:167 76.

80. Morales I, Guzman-Martinez L, Cerda-Troncoso C, Farias GA, Maccioni RB. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. Front Cell Neurosci 2014;8:112.

81. Guo JT, Yu J, Grass D, de Beer FC, Kindy MS. Inflammation-dependent cerebral deposition of serum amyloid a protein in a mouse model of amyloidosis. J Neurosci 2002;22:5900–9.
82. Sastre M, Dewachter I, Landreth GE, Willson TM, Klockgether T, van Leuven F, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists modulate immunostimulated processing of amyloid precursor protein through regulation of beta-secretase. J Neurosci 2003;
23:9796–804.
83. Chen CH, ZhouW, Liu S, Deng Y, Cai F, Tone M, et al. Increased NFkappaB
signalling up-regulates BACE1 expression and its therapeutic potential in Alzheimer's disease. Int J Neuropsychopharmacol 2012; 15:77–90.
84. Hu WT, Holtzman DM, Fagan AM, Shaw LM, Perrin R, Arnold SE, et al. Plasma multianalyte profiling in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. Neurology 2012;79:897–905.
85. Burguillos MA, Deierborg T, Kavanagh E, Persson A, Hajji N, Garcia- Quintanilla A, et al. Caspase signalling controls microglia activation and neurotoxicity. Nature 2011;472:319–24.
86. Lyman M, Lloyd DG, Ji X, Vizcaychipi MP, Ma D. Neuroinflammation: the role and consequences. Neurosci Res 2014;79:1–12.
87. Figueiredo-Pereira ME, Rockwell P, Schmidt-Glenewinkel T, Serrano P. Neuroinflammation and J2 prostaglandins: linking impairment of the ubiquitin-proteasome pathway and mitochondria to neurodegeneration. Front Mol Neurosci 2014;7:104.
88. Llano DA, Li JH, Waring JF, Ellis T, Devanarayan V, Witte DG, et al. Cerebrospinal fluid cytokine dynamics differ between Alzheimer disease patients and elderly controls. Alzheimer Dis Assoc Disord 2012; 26:322–8.
89. Rosen C, Andersson CH, Andreasson U, Molinuevo JL, Bjerke M, Rami L, et al. Increased levels of Chitotriosidase and YKL-40 in cerebrospinal fluid from Patients with Alzheimer's Disease. Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2014;4:297–304.
90. Nalivaeva NN, Turner AJ. AChE and the amyloid precursor protein (APP) - Cross-talk in Alzheimer's disease. Chem Biol Interact. 2016; doi: 10. 1016/j. cbi. 2016. 04. 009.
91. Crews L, Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. Hum Mol Genet. 2010; 19(R1): R12-20.
92. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Masliah E, Thal LJ, Corey-Bloom J. The decline in synapses and cholinergic activity is asynchronous in Alzheimer's disease. Neurology. 2000; 55(9): 1278-83.
93. Babaei Abraki S, Chavoshi-Nezhad S. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease. Shefaye Khatam. 2014. 2(1): 85-94.
94. Aguzzi A, O'Connor T. Protein aggregation diseases: pathogenicity and therapeutic perspectives. Nat Rev Drug Discov. 2010; 9(3): 237-48.
95. Brunden KR, Trojanowski JQ, Lee VM. Advances in tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. Nat Rev Drug Discov. 2009; 8(10): 783-93.