مجله دانشکده علوم پزشکی نیشابور

www.journalnums.ac.ir

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 19:50 IRST on Monday March 19th 2018

مروری بر تاثیر پپتید های آمیلوئید بتا و پروتئین تائو در بیماری آلزایمر

مسعود سهیلی[۱]، لیلا آرا[۲]، سید مجتبی بنی طباء بیدگلی[۳]، محمود سلامی*[۳]

۱- کمیته پژوهشی دانشجویان، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات طب سنتی و مفردات پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات فیزیولوژی – دانشگاه علوم پزشکی کاشان، ایران

مقاله مروری

تاریخ دریافت: ۹۶/۳/۱۰

تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۰/۴

***نویسنده مسئول:** محمود سلامی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

تلفن: ۰۳۱-۵۵۵۴۰۰۲۱

پست الکترونیک:

Salami-m@kaums.ac.ir

چکیده

مقدمه

بیماری آلزایمر یک اختلال نورودژنراتیو می‌باشد که مشکلات شناختی از جمله نقص در یادگیری و حافظه از علائم آن به شمار می‌آیند. در واقع ابتلا به این بیماری یکی از مهم ترین علل فراموشی محسوب می‌شود تا جائیکه بیش از نیمی از افراد مبتلا به زوال عقل در دوران پیری به این بیماری دچار هستند. بیماری آلزایمر حاصل دخالت عوامل مختلفی است که عمدتا بدلیل اختلالات بیوشیمیایی در تولید پروتئین‌ها، فعالیت الکتریکی غیرکنترل شده نورونی و تغییر در میزان برخی نوروترانسمیترها بوجود می‌آیند. استرس‌های اکسیداتیو، سمیت وابسته به افزایش میزان گلوتامات، کاهش میزان استیل کولین و التهاب بافت مغز از جمله عوامل دخالت کننده در بروز این بیماری هستند. در این بین تولید اشکال غیر طبیعی پپتیدهای آمیلوئید بتا و پروتئین‌های تائو زمینه سازهای بسیار مهم بیماری آلزایمر می باشند. این مطالعه مروری به نقش پپتیدهای آمیلوئید بتا و پروتئین‌های تائو در تغییرات نورونی منجر به بیماری آلزایمر پرداخته است.

کلیدواژه‌ها

آلزایمر، پپتید آمیلوئید بتا، پروتئین تائو، فراموشی

مقدمه

آلزایمر نوعی بیماری مغزی پیشرونده می‌باشد که سبب اختلال در سیستم یادگیری و حافظه می‌شود. اختلال در گفتار و سایر فعالیت‌های شناختی در افراد مبتلا به مرور بروز می‌کند (۱). این بیماری اولین بار توسط دکتر آلوئیس آلزایمر در سال ۱۹۰۷ شناخته شد. آلزایمر شایع ترین علت زوال عقل می‌باشد و بیش از نیمی از افراد مبتلا به زوال عقل به این بیماری دچار هستند (۲). در ایجاد بیماری آلزایمر عوامل مختلفی دخیل هستند. استرس‌های اکسیداتیو، سمیت وابسته به افزایش میزان گلوتامات، کاهش میزان استیل کولین و التهاب بافت مغز در نتیجه حضور عوامل التهابی از جمله عوامل دخیل در ایجاد این بیماری می‌باشند (۳-۵). تحقیقات گسترده‌ای پپتیدها و پروتئین‌های دخیل در بروز بیماری آلزایمر را مورد بررسی قرار داده‌اند. از جمله این پپتیدها آمیلوئید بتا می‌باشد که از مهم‌ترین علل پاتولوژیک آلزایمر به شمار می‌رود (۶). از بین رفتن فعالیت طبیعی پروتئین تائو در نتیجه فسفریلاسیون بیش از اندازه و تحلیل رفتن مسیر های عصبی نیز از عوامل موثر در ایجاد آلزایمر می‌باشد (۷).

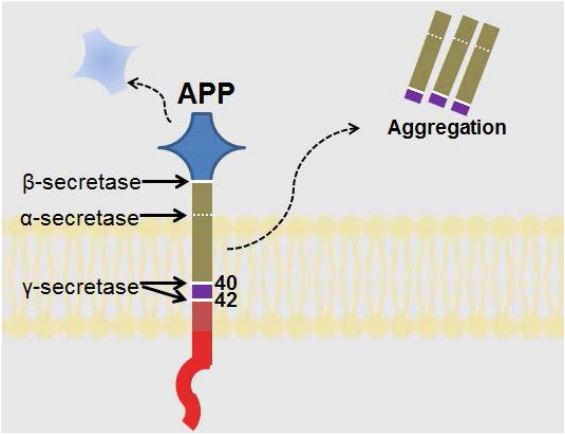
Downloaded from journal.nums.ac.ir at 19:50 IRST on Monday March 19th 2018

پیش‌بینی می‌شود که در سال ۲۰۵۰ میلادی از هر ۳۳ ثانیه یک فرد مبتلا به بیماری آلزایمر تشخیص داده شود (۸). این امر بر لزوم تلاش‌های بیشتر به منظور یافتن راهکار درمانی موثر برای این بیماران تاکید دارد که مسلما بدون دانستن مکانیسم دقیق این بیماری امکان‌پذیر نخواهد بود. در این مطالعه مروری با استفاده از مقالات موجود در پایگاه‌های Pubmed و Science Direct منتشر شده در سال‌های اخیر به تاثیر پپتیدهای آمیلوئید بتا و پروتئین تائو در ابتلا به بیماری آلزایمر پرداخته شده است.

پپتیدهای آمیلوئید بتا

پپتیدهای آمیلوئید بتا یکی از محصولات طبیعی متابولیسم می‌باشد که از ۳۶-۴۳ اسید آمینه تشکیل شده است. آمیلوئید بتا ۴۰-۱ شایع‌تر از بقیه می‌باشد (۹). پپتیدهای آمیلوئید بتا از پروتئولیز پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید بتا[1] و در اثر فعالیت آنزیم های خانواده سکرتازها تشکیل می‌شود. اکثر فرایندهای مربوط به اثرات نوروتوکسیک آمیلوئید بتا مربوط به نوع ۴۲-۱ می‌باشد که سبب آسیب فعالیت سیناپسی می‌شود (۱۰).

پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید بتا یک پروتئین غشایی می باشد که در انتهای آکسون‌های پیش سیناپسی وجود دارد. این پروتئین دارای یک قسمت آمینی خارج سلولی بزرگ و یک قسمت کربوکسیلی داخل سلولی کوچک می باشد (۱۱). بطور طبیعی این پروتئین از درون قسمت بتا در خارج سلول توسط آلفا سکرتاز و گاما سکرتاز برش خورده و به خارج سلول ترشح می‌شود. این قسمت از پروتئین پیش‌ساز نوعی فاکتور تحریکی برای بقاء نورون‌ها می باشد (۱۲). در صورت برش غیرطبیعی این پروتئین توسط آنزیم بتا سکرتاز و گاما سکرتاز قطعه پپتیدی حاصل می‌شود که همان آمیلوئید بتا می‌باشد و بسته به محل برش دارای تعداد آمینواسید مختلف است (۱۳). زیرواحد کاتالیتیکی آنزیم گاماسکرتاز که سبب آزاد شدن آمیلوئید بتا از پیش‌ساز خود می‌شود از پروتئین‌های پرسنیلین ۱ و ۲ تشکیل شده است که از خانواده پروتئین های قابل عبور از غشاء می‌باشد (۱۴). موتاسیون در ژن هر کدام از پروتئین‌های پیش‌ساز آمیلوئید بتا روی کروموزوم ۲۱ و یا پرسنیلین ۱ و ۲ به ترتیب روی کروموزوم‌های ۱۴ و ۱ که سبب تغییر در فعالیت و یا پردازش آنها شود سبب تولید پلاک‌های آمیلوئیدی در مغز شده و منجر به ایجاد آلزایمر زودرس می‌شود (۱۵).



شکل ۱- برش خوردن پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید بتا توسط خانواده آنزیمی سکرتازها و تشکیل پپتیدهای آمیلوئید بتا به طول ۴۰ و ۴۲ اسید آمینه. بیشتر پپتید ۴۲ اسید آمینه‌ای مستعد تشکیل پلاک می‌باشد (۱۶)

[1] Amyloid Precursor Protein: APP

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 19:50 IRST on Monday March 19th 2018

نقش آمیلوئید بتا در بروز التهاب

یکی از مکانیسم‌های آسیب و مرگ سلولی ایجاد شده بوسیله آمیلوئید بتا بروز التهاب بواسطه سلول‌های میکروگلیا می‌باشد. فیبریل های آمیلوئید بتا در حالت پلاک سبب فعال شدن میکروگلیاها می‌شوند که نتیجه آن آزاد شدن نوروسایتوکین‌ها و سایتوکین‌های التهابی و در نتیجه بروز پاسخ‌های التهابی می‌شود که تخریب نورونی را به دنبال دارد (۱۷). همچنین پپتیدهای آمیلوئید بتا با فعال کردن مسیر NFκB سبب افزایش ترشح سایتوکین های التهابی شده و از طرفی دیگر با فعال کردن مسیر ERK و MAPK سبب تحریک بیان ژن‌های پیش التهابی شده تولید سایتوکین‌ها و کموکین‌ها را نیز افزایش می دهد (۱۸).

نقش سیستم کولینرژیک

همراهی سیستم کولینرژیک در بروز نقش‌های بیوشیمیایی آمیلوئید بتا به اثبات رسیده است (۱۹). تحقیقات نشان داده است که تغییر در میزان استیل کولین می‌تواند سبب برگشت مهار تقویت دراز مدت[۱] حاصل از اثر آمیلوئید بتا شود (۲۰). تقویت دراز مدت پدیده‌ای است که طی آن با اعمال فرکانس‌های بالای تحریکی در یک مدار نورونی، دامنه پاسخ حاصل در آن افزایش می‌یابد و در حال حاضر به عنوان مکانیسم احتمالی حافظه و یادگیری شناخته می‌شود (۲۱). بنابراین استفاده از یک عامل مهاری برای فعالیت آنزیم استیل کولین استراز و در نتیجه افزایش میزان استیل کولین می‌تواند بعنوان یک عامل درمانی مهم در آلزایمر مورد توجه قرار گیرد.

اثر پروتئین پریون سلولی روی آمیلوئید بتا

مشخص شده است که پروتئین پریون سلولی دارای محل اتصال برای آمیلوئید بتا می‌باشد و الیگومرهای سنتزی آمیلوئید بتا با تمایل زیاد به پروتئین پریون سلولی متصل می شوند اما نقش پروتئین پریون سلولی در آسیب فعالیت سیناپسی هنوز مشخص نشده است (۲۲). استفاده از آنتی‌بادی اختصاصی علیه محل اتصال آمیلوئید بتا روی پریون منجر به مهار اثر آمیلوئید بتا در کاهش میزان تقویت دراز مدت می‌شود (۲۳).

تاثیر ترشح غیر طبیعی گلوتامات

افزایش میزان گلوتامات و اثر سمیتی آن روی نورون‌ها با واسطه رسپتورهای NMDA در بیماری آلزایمر به اثبات رسیده است. این افزایش می‌تواند در نتیجه تخریب رسپتورهای مربوط به جمع‌آوری گلوتامات و یا افزایش آزاد شدن این نوروترنسمیتر باشد (۲۴). آمیلوئید بتا با تحریک آزاد شدن گلوتامات توسط سلول های میکروگلیا و یا ممانعت از جمع‌آوری گلوتامات اضافی توسط نورون‌ها نقش مهمی در این زمینه دارد (۲۵). همچنین آمیلوئید بتا سبب مهار جمع‌آوری گلوتامات بوسیله رسپتورهای NMDA می‌شود (۲۶).

اثرات سیناپسی پلاک های آمیلوئید بتا

عدم تعادل میان تولید و دفع و در نتیجه تجمع پپتیدها منجر به تشکیل پلاک می‌شود که بنظر می‌رسد اولین مرحله در بیماری آلزایمر است. این فرضیه بر اساس مطالعات ژنتیکی انجام شده روی بیماران آلزایمری و بیماران مبتلا به سندرم داون شکل گرفت و مشخص شد که پلاک‌های آمیلوئیدی دارای خاصیت سمی روی سلول ها می‌باشند (۲۷). نوع سمی آمیلوئید بتا شامل الیگومرهای محلول و آمیلوئیدهای حد واسط می‌باشد. بررسی برش‌های مغزی نشان داد که دایمرها و تریمرهای

[۱] Long term potentiation

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 19:50 IRST on Monday March 19th 2018

آمیلوئید بتا اثر سمیتی روی سیناپس‌ها دارند. این در حالی است که هیچگونه فعالیت تخریب سیناپسی در مورد منومرهای آمیلوئید بتا گزارش نشده است (۲۸). منومرهای ساخته شده در کشت سلولی و نیز منومرهای جداشده از مایع مغزی نخاعی انسان هیچگونه اثری در کاهش تقویت دراز مدت نداشتند. نشان داده شده است که شدت نقص حافظه و شناخت در بیماران آلزایمری به میزان آمیلوئید بتا بستگی ندارد بلکه به سطح الیگومرهای مغزی وابسته است (۲۹).

شواهد نشان می‌دهد که آمیلوئید بتا در فعالیت طبیعی سیناپس‌ها نقش دارد. کاهش میزان آمیلوئید بتای درون زاد در نتیجه استفاده از آنتی‌بادی یا RNA های مداخله گر علیه پروتئین پیش‌ساز، می‌تواند سبب کاهش تقویت دراز مدت شود (۳۰). همچنین شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد فعالیت سناپسی منجر به افزایش تولید آمیلوئید بتا بصورت درون زاد و برون زاد می‌شود در حالیکه افزایش غلظت فرم محلول آمیلوئید بتا در سلول هایی که بیان پروتئین پیش‌ساز در آنها افزایش یافته سبب مهار فعالیت سیناپسی می‌شود (۳۱). این یافته‌ها نشان می‌دهد که آمیلوئید بتا ممکن است بعنوان تنظیم کننده فعالیت سیناپسی از طریق فیدبک منفی نقش ایفا کند. فعالیت‌های نورونی ترشح آمیلوئید بتا در فضای سیناپسی را افزایش می‌دهد که این امر خود منجر به آزاد شدن طبیعی نوروترنسمیترها به فضای سیناپسی می‌شود. سطح فیزیولوژیک آمیلوئید های سیناپسی منجر به تعدیل پیام‌های تحریکی شده و از فعالیت بیش از حد نورون‌ها جلوگیری می‌کند (۳۲).

اثر پپتیدهای آمیلوئید بتا روی حافظه و مکانیسم های آن

یکی از مهم‌ترین اثرات تجمع پپتیدهای آمیلوئید بتا، آسیب فعالیت سیناپسی و مهار تقویت دراز مدت در سیناپس‌های تحریکی می‌باشد. هر دو این وقایع منجر به اختلال در سیستم یادگیری و حافظه می‌شود (۳۳).

امروزه جهت انجام مطالعات در زمینه تشخیص و درمان آلزایمر از مدل‌های حیوانی استفاده می شود. یکی از راه های ایجاد مدل حیوانی در بیماری آلزایمر تزریق پپتید آمیلوئید بتا درون بطن مغز حیوانات می‌باشد (۳۴). پاکسازی نواحی مختلف مغز از حضور پپتیدهای آمیلوئید بتا یکی از مهمترین روش‌های درمانی پیشنهاد شده برای آلزایمر است. نشان داده شده است که حذف و یا کاهش پلاک‌های آمیلوئیدی از هیپوکمپ موش‌های صحرایی آلزایمری منجر به افزایش حافظه آنها می‌شود (۳۵). حذف پپتیدهای آمیلوئید بتا توسط کبد و با میانجی‌گری پروتئین وابسته به رسپتور LDL (LRP-1) از جمله مکانیسم‌های شناخته شده در این زمینه می‌باشد. عمل سلول‌های میکروگلیا در بلع و فاگوسیتوز پپتیدهای آمیلوئید بتا نیز از دیگر روش‌های پاکسازی آمیلوئید بتا در بدن می‌باشد (۳۶).

تجمع پپتیدهای آمیلوئید بتا

پروتئازهای نپریلیزین و آنزیم تخریب کننده انسولین، سطح آمیلوئید بتا را کنترل می‌کنند. نپریلیزین یک اندوپپتیداز غشایی می‌باشد که وظیفه آن تخریب منومرها و الیگومرهای آمیلوئید بتا می‌باشد (۳۷). کاهش این آنزیم سبب تجمع آمیلوئید بتا در مغز می‌شود. آنزیم تخریب کننده انسولین که نوعی متالوپروتئاز می‌باشد وظیفه از بین بردن پپتیدهای کوچک مثل انسولین و منومرهای آمیلوئید بتا را به عهده دارد (۳۸). در تحقیقی مشخص شد که از بین بردن آنزیم تخریب کننده انسولین در موش سوری سبب کاهش پاک‌سازی پپتیدهای آمیلوئید می شود. در عین حال بیان زیاد این دو آنزیم از تشکیل پلاک جلوگیری می‌کند. تحقیقات در مورد استفاده از مهارکننده های گاما سکرتاز، واکسیناسیون با آمیلوئید بتا و

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 19:50 IRST on Monday March 19th 2018

منوکلونال آنتی‌بادی‌ها در حال انجام است (۳۹). آنتی‌بادی ها با اتصال به آمیلوئید بتا سبب فعال شدن سیستم کمپلمان و فاگوسیتوز بوسیله میکروگلیاها و در نهایت پاکسازی آمیلوئید بتا می‌شوند (۴۰).

پروتئین‌های تائو

تائو از عمده پروتئین‌های موجود در آکسون می‌باشد که سبب پایداری میکروتوبول‌های تشکیل دهنده مسیرهای عصبی و انتقال عصبی می‌شود. ژن این پروتئین روی بازوی بلند کروموزوم ۱۷ قرار دارد و شامل ۱۶ اگزون می باشد (۴۱). تائو بیشتر در آکسون نورون‌ها وجود دارد اما در الیگودندروسیت‌ها نیز وجود دارد. فرم هایپرفسفریله تائو بصورت نامحلول است که در این حالت تمایل آن برای اتصال به میکروتوبول‌ها کم شده و بطور خودبخودی ساختارهای دورشته‌ای به هم پیچیده‌ای را تشکیل می دهند (۲۹). آنزیم‌های مسئول اضافه کردن یا جدا کردن گروه‌های فسفات، تنظیم کننده تشکیل کلاف‌ها می‌باشند. رشته‌های درهم پیچیده نوروفیبریلاری که بصورت کلاف درهم بیرون سلول‌های عصبی تجمع می‌کنند از مشخصات بیماری آلزایمر و دیگر بیماری‌های درگیر کننده سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد. این نوع بیماری‌ها به تائوپاتی معروف هستند (۸). تعداد رشته‌های نوروفیبریلاری از عوامل تعیین کننده شدت بیماری می باشد (۴۲). اجزاء اصلی تشکیل دهنده این کلاف‌های در هم پیچیده فرم هایپرفسفریله و تجمع یافته پروتئین تائو می‌باشد. همانند الیگومرهای آمیلوئید بتا، تجمعات حدواسط پروتئین غیرطبیعی تائو نیز اثر مخرب روی سلول‌ها دارند و سبب اختلال در سیستم شناختی می شوند. رشته‌های بهم پیچیده نامحلول ممکن است فاقد اثر سوء باشند اما کاهش انتقال سیناپسی و کاهش تعداد نورون‌ها در نتیجه تخریب میکروتوبول‌ها از اثرات سوء تشکیل کلاف‌های نوروفیبریلاری می‌باشد (۷و۴۳). در بیماری پارکینسون بیش از ۳۰ موتاسیون در ژن تائو روی کروموزوم ۱۷ شناخته شده است. برخلاف این، موتاسیون در پروتئین تائو در بیماری آلزایمر وجود ندارد و تشکیل کلاف‌های نوروفیبریلاری در نتیجه موتاسیون در پروتئین تائو نیست (۴۴). با وجود این، افزایش میزان فسفریلاسیون و افزایش مقدار تائو در مایع مغزی-نخاعی با کاهش میزان نمره در تست‌های شناختی رابطه مستقیم دارد. افزایش میزان تائو فسفریله در مایع مغزی-نخاعی می تواند بعنوان یک بیومارکر مناسب در پیشگویی و تشخیص مراحل ابتدایی آلزایمر در بیماران با نقص سیستم شناختی به کار برود (۴۵). شواهد آزمایشگاهی نشان می‌دهد که تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی مقدم‌تر است و تشکیل پلاک سبب تحریک تشکیل کلاف‌های نوروفیبریلاری می‌شود. به هرحال شواهد نشان می‌دهد که تخریب سلول‌ها در محیط کشت و نقص حافظه در حیوانات آزمایشگاهی مبتلا به بیماری شبیه آلزایمر بواسطه آمیلوئید بتا نیازمند وجود تائو می‌باشد (۴۶). افزایش استرس‌های اکسیداتیو، نقص در تاخوردگی پروتئین‌ها در شبکه اندوپلاسمی و همچنین نقص در پاکسازی پروتئین‌های آسیب دیده مخصوصاً پروتئین‌های آسیب دیده در رابطه با افزایش سن سبب تسریع در تجمع آمیلوئید و پروتئین تائو در بیماری آلزایمر می‌شود (۴۷).

آپولیپوپروتئین E

یکی از انوع آپولیپوپروتئین می‌باشد که در شیلومیکرون و لیپوپروتئین‌های با دانسیته متوسط یافت می‌شود و در کاتابولیسم نرمال زیرمجموعه‌های لیپوپروتئینی غنی از

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 19:50 IRST on Monday March 19th 2018

تری گلیسیرید نقش اساسی دارد (۴۸). آپولیپوپروتئین E عمدتاً بوسیله کبد و ماکروفاژها تولید می‌شود و در متابولیسم کلسترول نقش دارد. وظیفه آپولیپوپروتئین E انتقال لیپوپروتئین‌ها، ویتامین‌های محلول در چربی و کلسترول به سیستم لنف و خون می‌باشد (۴۹). آلل E4 نوع غالب شناخته شده به عنوان فاکتور خطر در ابتلا به بیماری آلزایمر گزارش شده است. حدود ۴۰-۶۵ درصد از افراد مبتلا به بیماری آلزایمر دارای آلل E4 هستند (۵۰). یکی از مهمترین وظایف آپولیپوپروتئین E نقش آن در القاء برش در پپتید آمیلوئید بتا و در نتیجه پاکسازی سلول‌ها از آن می‌باشد. تحقیقات نشان داده است که آلل E4 مانند انواع دیگر آپولیپوپروتئین E در این عمل وارد نمی‌شود و در نتیجه سبب افزایش میزان پپتید آمیلوئید بتا و تحریک تشکیل پلاک آمیلوئیدی می‌گردد (۵۱و۵۲).

بحث و نتیجه‌گیری

بنظر می‌رسد که تولید اشکال غیر طبیعی پپتیدهای آمیلوئید بتا و پروتئین‌های تائو از عوامل اصلی بروز بیماری آلزایمر بوده و مشاهده آنها در نواحی مختلف مغز هشداری برای بروز این بیماری می‌باشد. از این رو جلوگیری از تشکیل اشکال غیر طبیعی زنجیره‌های پپتیدی و پروتئینی مذکور و یا حذف آنها از نواحی مختلف مغز می‌تواند فرد را از آسیب ابتلا به آلزایمر به عنوان یکی از اصلی‌ترین بیماری‌های فراموشی دوران سالخوردگی مصون بدارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح مصوب شورای پژوهشی کمیته پژوهشی دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به شماره ثبت ۷۸۴۲۳/ص/۱۳۹۵ می باشد. از کمیته پژوهشی دانشجویان و معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای حمایت‌های مالی از این مطالعه قدردانی می‌شود.

References

1. Akram M, Nawaz A. Effects of medicinal plants on Alzheimer's disease and memory deficits. Neural Regen Res 2017; 12(4):660-70.
2. Capucho PHFV, Brucki SMD. Judgment in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Dement Neuropsychol 2011; 5(4):297-302.
3. Avila J, Llorens-Martin M, Pallas-Bazarra N, Bolos M, Perea JR, Rodriguez-Matellan A, *et al*. Cognitive decline in neuronal aging and Alzheimer's disease: Role of NMDA receptors and associated proteins. Front Neurosci 2017; 11:626.
4. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. Redox Biol. 2018; 14:450-64.
5. Glynn-Servedio BE, Ranola TS. AChE inhibitors and NMDA receptor antagonists in advanced Alzheimer's disease. Consult Pharm 2017; 32(9):511-8.
6. Esposito Z, Belli L, Toniolo S, Sancesario G, Bianconi C, Martorana A. Amyloid beta, glutamate, excitotoxicity in Alzheimer's disease: are we on the right track? CNS Neurosci Ther 2013; 19(8):549-55.
7. Mattsson N, Lonneborg A, Boccardi M, Blennow K, Hansson O. Clinical validity of cerebrospinal fluid Abeta42, tau, and phospho-tau as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. Neurobiol Aging 2017; 52:196-213.
8. Lue LF, Guerra A, Walker DG. Amyloid Beta and Tau as Alzheimer's disease blood biomarkers: Promise from new technologies. Neurol Ther 2017; 6(Suppl 1):25-36.
9. Soheili M, Tavirani MR, Salami M. Clearance of Amyloid Beta Plaques from brain of alzheimeric rats by Lavandula angustifolia. Neuroscience & Medicine. 2012;Vol.03No.04:6.
10. Parsons CG, Rammes G. Preclinical to phase II amyloid beta (Abeta) peptide modulators under investigation for Alzheimer's disease. Expert Opin Investig Drugs. 2017; 26(5):579-92.
11. Brody DL, Jiang H, Wildburger N, Esparza TJ. Non-canonical soluble amyloid-beta aggregates and plaque

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 19:50 IRST on Monday March 19th 2018

buffering: controversies and future directions for target discovery in Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther 2017; 9(1):62.
12. Leal NS, Schreiner B, Pinho CM, Filadi R, Wiehager B, Karlstrom H, et al. Mitofusin-2 knockdown increases ER-mitochondria contact and decreases amyloid beta-peptide production. J Cell Mod Med 2016; 20(9):1686-95.
13. Takasugi N, Sasaki T, Shinohara M, Iwatsubo T, Tomita T. Synthetic ceramide analogues increase amyloid-beta 42 production by modulating gamma-secretase activity. Biochemical and biophysical research communications 2015; 457(2):194-9.
14. Albani D, Roiter I, Artuso V, Batelli S, Prato F, Pesaresi M, et al. Presenilin-1 mutation E318G and familial Alzheimer's disease in the Italian population. Neurobiol Aging 2007; 28(11):1682-8.
15. Yang X, Yang Y, Li G, Wang J, Yang ES. Coenzyme Q10 attenuates beta-amyloid pathology in the aged transgenic mice with Alzheimer presenilin 1 mutation. J Mol Neurosci 2008; 34(2):165-71.
16. Davis J, Couch R. Strategizing the development of Alzheimer's therapeutics. Advances in Alzheimer's disease 2014; 3(3):107-27.
17. Bachurin SO, Gavrilova SI, Samsonova A, Barreto GE, Aliev G. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease: Contemporary approaches to diagnostics and pharmacological intervention. Pharmacol Res 2017.
18. Cooper EL, Ma MJ. Alzheimer Disease: Clues from traditional and complementary medicine. Journal of traditional and complementary medicine 2017; 7(4):380-5.
19. Lombardo S, Maskos U. Role of the nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease pathology and treatment. Neuropharmacology 2015; 96(Pt B):255-62.
20. Valles AS, Borroni MV, Barrantes FJ. Targeting brain alpha7 nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease: rationale and current status. CNS Drugs 2014; 28(11):975-87.
21. Salgado-Puga K, Pena-Ortega F. Cellular and network mechanisms underlying memory impairment induced by amyloid beta protein. Protein Pept Lett 2015; 22(4):303-21.
22. Salazar SV, Strittmatter SM. Cellular prion protein as a receptor for amyloid-beta oligomers in Alzheimer's disease. Biochem Biophys Res Commun 2017; 483(4):1143-7.
23. Walker LC, Schelle J, Jucker M. The Prion-Like properties of Amyloid-beta assemblies: Implications for Alzheimer's disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2016; 6(7).
24. Zhang Y, Li P, Feng J, Wu M. Dysfunction of NMDA receptors in Alzheimer's disease. Neurol Sci 2016; 37(7):1039-47.
25. Majlath Z, Toldi J, Vecsei L. The potential role of kynurenines in Alzheimer's disease: Pathomechanism and therapeutic possibilities by influencing the glutamate receptors. J Neural Transm (Vienna) 2014; 121(8):881-9.
26. Foster TC, Kyritsopoulos C, Kumar A. Central role for NMDA receptors in redox mediated impairment of synaptic function during aging and Alzheimer's disease. Behav Brain Res 2017; 322(Pt B):223-32.
27. Mroczko B, Groblewska M, Litman-Zawadzka A, Kornhuber J, Lewczuk P. Amyloid β oligomers (AbetaOs) in Alzheimer's disease. Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria 2017; 125(2):177-91.
28. Doost mohammad pour J, Hosseinmardi N, Janahmadi M, Ebrahimi S, Fathollahi Y, Motamedi F. Induction of a rat model of Alzheimer's disease by amyloid-β did not change short term synaptic plasticity in CA1 area of hippocampus. koomesh 2014; 16(1):76-81. [Persian]
29. Rub U, Stratmann K, Heinsen H, Seidel K, Bouzrou M, Korf HW. Alzheimer's disease: Characterization of the brain sites of the initial tau cytoskeletal pathology will improve the success of novel immunological anti-tau treatment approaches. J Alzheimers Dis 2017; 57(3):683-96.
30. Soheili M, Rezaei Tavirany M, Salami M. Lavandula angustifolia extract improves deteriorated synaptic plasticity in an animal model of Alzheimer's disease. Iran J Basic Med Sci 2015; 18(11):1147-52.
31. Spires-Jones TL, Hyman BT. The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. Neuron 2014; 82(4):756-71.
32. Del Campo M, Stargardt A, Veerhuis R, Reits E, Teunissen CE. Accumulation of BRI2-BRICHOS ectodomain correlates with a decreased clearance of Abeta by insulin degrading enzyme (IDE) in Alzheimer's disease. Neurosci Lett 2015; 589:47-51.
33. Taghizadeh M, Talaei SA, Djazayeri A, Salami M. Vitamin D supplementation restores suppressed synaptic plasticity in Alzheimer's disease. Nutr Neurosci 2014; 17(4):172-7.

Downloaded from journal.nums.ac.ir at 19:50 IRST on Monday March 19th 2018

34. Soheili M, Salami M, Haghir A, Zali H, Rezaei Tavirani M. Aqueous extract of lavandula angustifolia alter protein expression in Alzheimer rats. Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences 2014; 3(1):1-9.
35. Wood H. Alzheimer disease: Scanning ultrasound elicits amyloid-beta clearance in mice. Nat Rev Neurol 2015; 11(5):247.
36. Shibata M, Yamada S, Kumar SR, Calero M, Bading J, Frangione B, et al. Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. J Clin Invest 2000; 106(12):1489-99.
37. Fukami S, Watanabe K, Iwata N, Haraoka J, Lu B, Gerard NP, et al. Abeta-degrading endopeptidase, neprilysin, in mouse brain: synaptic and axonal localization inversely correlating with Abeta pathology. Neurosci Res 2002; 43(1):39-56.
38. Spencer B, Marr RA, Gindi R, Potkar R, Michael S, Adame A, et al. Peripheral delivery of a CNS targeted, metalo-protease reduces abeta toxicity in a mouse model of Alzheimer's disease. PLoS One 2011; 6(1):e16575.
39. van Dyck CH. Anti-Amyloid-beta monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: Pitfalls and promise. Biol Psychiatry 2017; 83(4):311-19
40. Tascone LDS, Bottino CMC. Neurobiology of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A critical review with a focus on neuroimaging. Dement Neuropsychol 2013; 7(3):236-43.
41. Tracy TE, Gan L. Acetylated tau in Alzheimer's disease: An instigator of synaptic dysfunction underlying memory loss: Increased levels of acetylated tau blocks the postsynaptic signaling required for plasticity and promotes memory deficits associated with tauopathy. Bioessays. 2017;39(4).
42. Mahajan D, Votruba M. Can the retina be used to diagnose and plot the progression of Alzheimer's disease? Acta Ophthalmol 2017; 95(8):768-77.
43. Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, Ukoumunne O, Ladds EC, Martin S. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database Syst Rev 2017; 3:Cd010803.
44. Heinisch JJ, Brandt R. Signaling pathways and posttranslational modifications of tau in Alzheimer's disease: the humanization of yeast cells. Microb Cell 2016; 3(4):135-46.
45. Kontaxi C, Piccardo P, Gill AC. Lysine-Directed Post-translational modifications of tau protein in Alzheimer's disease and related tauopathies. Front Mol Biosci 2017; 4:56.
46. de Paula VJR, Guimaraes FM, Diniz BS, Forlenza OV. Neurobiological pathways to Alzheimer's disease: Amyloid-beta, TAU protein or both? Dement Neuropsychol 2009; 3(3):188-94.
47. Ma RH, Zhang Y, Hong XY, Zhang JF, Wang JZ, Liu GP. Role of microtubule-associated protein tau phosphorylation in Alzheimer's disease. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2017;37(3):307-12.
48. Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. J Steroid Biochem Mol Biol 2016; 160:134-47.
49. Di Battista AM, Heinsinger NM, Rebeck GW. Alzheimer's disease genetic risk factor APOE-epsilon4 also affects normal brain function. Curr Alzheimer Res 2016; 13(11):1200-7.
50. Chang TY, Chang C. ApoE and lipid homeostasis in Alzheimer's disease: Introduction to the thematic review series. J Lipid Res 2017; 58(5):823.
51. Huynh TV, Davis AA, Ulrich JD, Holtzman DM. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: the influence of apolipoprotein E on amyloid-beta and other amyloidogenic proteins. J Lipid Res 2017; 58(5):824-36.
52. Ba M, Kong M, Li X, Ng KP, Rosa-Neto P, Gauthier S. Is ApoE varepsilon 4 a good biomarker for amyloid pathology in late onset Alzheimer's disease? Transl Neurodegener 2016; 5:20.