

نقش انسولین و آنژیوژنز در بیماری آلزایمر

دکتر آریتا خلیلزاده: گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

پاتوژنز

علایم پاتولوژیک اصلی در بیماری آلزایمر وجود پلاک‌های آمیلوئید خارج سلولی (که $A\beta$ نامیده می‌شوند) به‌ویژه در عروق خونی کوچک و همچنین وجود شبکه‌های نوروفیبریلری در داخل نرون‌ها می‌باشد.

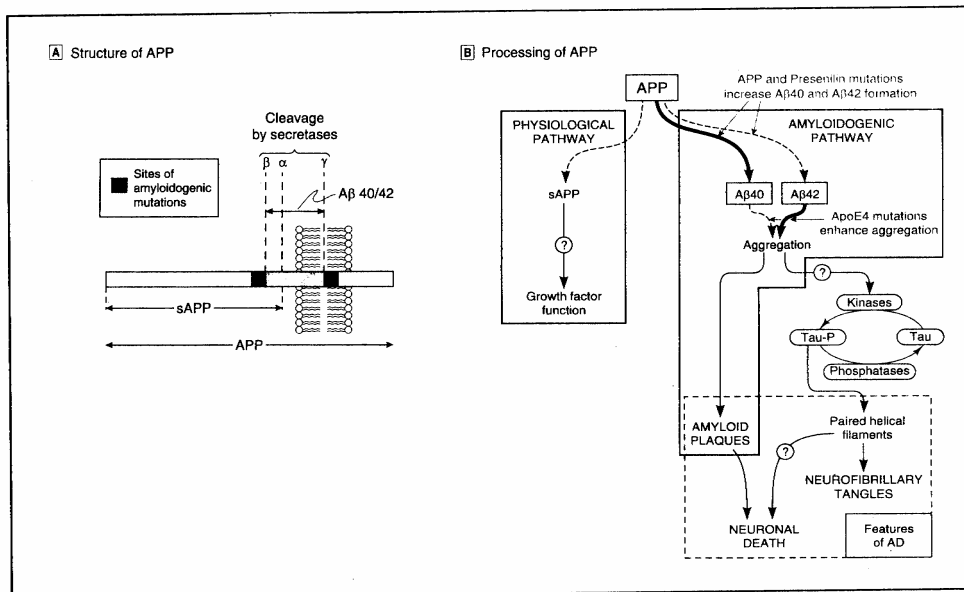
امروزه توجه ویژه‌ای به وجود آمیلوئید β پروتئین ($A\beta$) یعنی جزء اصلی پلاک‌های آمیلوئیدی، شده است. $A\beta$ از یک پروتئین پیش‌ساز بزرگتر به نام پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (App) مشتق می‌شود، ژن App بر کروموزوم ۲۱، که در افراد مبتلا به سندرم داون duplicate می‌شود، وجود دارد. در افراد مبتلا به سندرم داون دمانس زودرس شبیه بیماری آلزایمر دیده می‌شود که احتمالاً در ارتباط با مقادیر بالای App می‌باشد.

App پروتئینی است در عرض غشا که ۶۱۶ اسید آمینه دارد. پپتید $A\beta$ (مطابق شکل ۱) ۴۰ یا

بیماری آلزایمر یک بیماری نروژنراتیو است که با تخریب کلی اعمال مراکز بالاتر مغزی همراه است و مشخصه اصلی این بیماری کاهش حافظه است. این بیماری یکی از بیماری‌های معمول در کشورهای پیشرفته می‌باشد به طوری که ۱۰ درصد مردم دنیا از این بیماری رنج می‌برند و سالانه بیش از ۱۰۰ میلیارد دلار هزینه بر سیستم مراقبت بهداشتی تحمیل می‌کند. در آمریکا ۴ میلیون نفر به این بیماری مبتلا هستند و تخمین زده می‌شود که تا سال ۲۰۴۰ این تعداد به ۱۴ میلیون نفر می‌رسد.

تشکیل پلاک‌های آمیلوئید به‌عنوان علامت پاتولوژیک اولیه آلزایمر است، ولی این که چگونه این پلاک‌ها در مغز تشکیل می‌شوند، هنوز مشخص نشده است. وراثت، پلی‌مورفیسم ژن، هیپوپرینوزن مغز و التهاب مغز به‌عنوان مکانیسم‌های مهم در تشکیل پلاک‌های آمیلوئید مطرح است.

شکل ۱



پاتوژنز بیماری آلزایمر A: ساختمان پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (App)، منشا App ترشح شده و پروتئین آمیلوئید $A\beta$ نواحی شرکت کننده در موتاسیون‌های آمیلوئیدوژنیک در برخی موارد بیماری آلزایمر فامیلی در دو طرف سکانس $A\beta$ نشان داده شده است. شکسته شدن App توسط سه پروتئاز، α ، β و γ سکر تاز صورت می‌گیرد. α سکر تاز فرم محلول App را تولید می‌کند در حالی که β و γ سکر تاز پروتئین آمیلوئید $A\beta$ را تولید می‌کند. تغییر در بالانس بین این آنزیم‌ها ممکن است عاملی در تولید آمیلوئید باشد.

B: مرحله‌ای که App طی می‌کند. مسیر فیزیولوژیک مهم، تولید sApp است که اعمال تروفیک دارد. شکسته شدن App در سایت‌های مختلف، تولید $A\beta$ می‌کند که فرم عمده آن $A\beta_{40}$ است و یک عامل آمیلوژن ضعیف است. موتاسیون در App یا presenilin باعث افزایش میزان App می‌شود که از طریق مسیر آمیلوژنیک تخریب می‌شود و سهم افزایش یافته به فرم عمده آمیلوئیدوژن یعنی $A\beta_{42}$ تبدیل می‌شود. تجمع $A\beta$ با موتاسیون در ژن APOE4، افزایش پیدا می‌کند.

$A\beta_{42}$ دارد. رسوب این پپتیدها باعث ایجاد پلاک‌های آمیلوئیدی می‌شود. این پلاک‌ها به طور مستقیم یا غیرمستقیم سمیت عصبی دارند. تجمع $A\beta_{42}$ و $A\beta_{40}$ (به ویژه $A\beta_{42}$) منجر به فعال شدن کینازها و در نتیجه فسفریله شدن پروتئین tau می‌شود. (tau یک نوع پروتئین مرتبط با میکروتوبول‌هاست).

نقش انسولین در بیماری آلزایمر

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که دیابت

۴۲ اسید آمینه دارد، پپتید $A\beta$ با ۴۲ اسید آمینه تمایل بیشتری به ایجاد پلاک‌های آمیلوئیدی دارد. App می‌تواند توسط سه آنزیم مطابق شکل شکسته شود. آنزیم α سکر تاز قطعه محلول sApp را تولید می‌کند که مطابق شکل دوم در مسیرهای فیزیولوژیک وارد می‌شود و عمل Growth factor دارد. دو آنزیم β و γ سکر تاز، $A\beta$ را از App جدا می‌کنند ولی هنوز نحوه تنظیم این آنزیم‌ها ثابت نشده است.

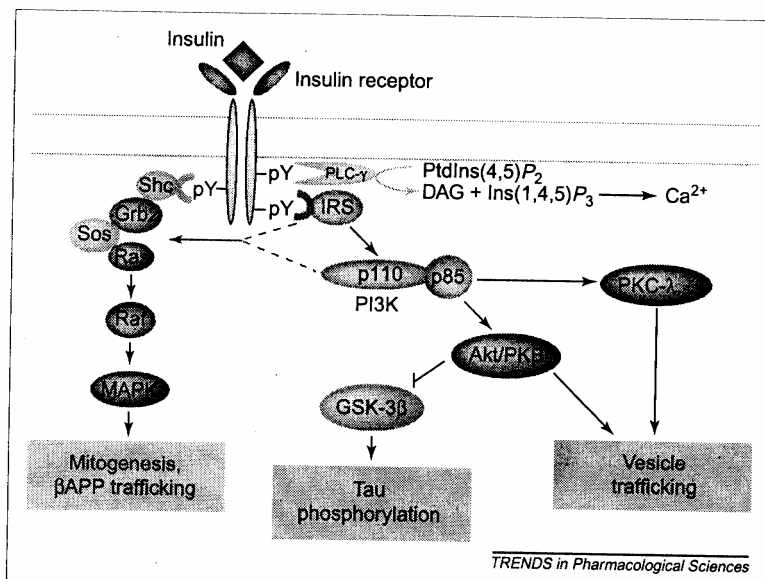
قطعه $A\beta$ طول‌های مختلف، شامل $A\beta_{40}$ و

در مغز مثل هیپوکامپوس و کورتکس نشان می‌دهد که انسولین در اعمال شناختی نقش دارد. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که انسولین در متابولیسم $A\beta$ و tau، دو پروتئین مهم که در ایجاد پلاک‌های آمیلوئیدی و شبکه‌های نوروفیبریلری نقش دارند، شرکت می‌کند. مطابق شکل (۲) انسولین در نرون‌ها در تنظیم حمل و نقل $A\beta$ (Trafficking) و App از طریق فعال سازی MAPK نقش دارد و نیز با کاهش فسفریله پروتئین tau که نقش مهمی در تجمع و ثبات میکروتوبول‌ها ایفا می‌کند، از جفت شدن آن‌ها و تشکیل فیلامان‌های مارپیچی دوتایی که پیش ساز شبکه‌های نوروفیبریلری هستند، جلوگیری می‌نماید.

ملیتوس یک عامل خطر برای دمانس محسوب می‌شود و نیز رابطه معنی‌داری بین مقاومت به انسولین، دیابت ملیتوس و بیماری آلزایمر وجود دارد. دیابت ملیتوس خطر پیشرفت بیماری آلزایمر را دو برابر می‌کند.

انسولین نقش مهمی در مغز دارد که شامل اعمال متابولیک، نروتروفیک، تنظیم نرونی و نرواندوکرین است. انسولین و رسپتورهای انسولینی در مغز وجود دارند و انسولین به‌طور فعال از BBB (سد خونی-مغزی) ترانسپورت می‌شود و نیز ممکن است به‌صورت موضعی در مغز تولید شود. وجود تعداد زیاد رسپتورهای انسولینی در نواحی مرتبط با حافظه و یادگیری

شکل ۲



مسیرهای اصلی Signaling رسپتورهای انسولین (IRs). اتصال انسولین به IRs باعث تحریک فعالیت تیروزین کیناز (pY) می‌شود و به دنبال آن سه آبشار عمده Signaling فعال می‌شوند، این مسیرها با فسفولیپاز C γ و PLC γ ، فسفواینوزیتاید-۳-کیناز (PI3K) و پروتئین کینازی به نام mitogen (MAPK) activated protein kinase - القا می‌شوند. انسولین بتا آمیلوئید ($A\beta$) و App را به واسطه MAPK تنظیم می‌کند.

جدول ۱

Reference	Class of drug	Relative risk reduction
Bretner and colleagues ⁵	NSAIDs or steroids	0-24
Bretner and colleagues ⁵	H2 blockers	0-14
McGeer and colleagues ⁶	NSAIDs	0-50
Stewart and colleagues ⁷	Aspirin	0-74
Forette and colleagues ⁴	Calcium-channel blockers	0-50
Wolozin and colleagues ⁸	Lipid-lowering agents	0-60
Jck and colleagues ⁹	Lipid-lowering agents	0-29
in't Veid and colleagues ²	NSAIDs	0-20

شواهدی برای مصرف طولانی داروهایی که خطر بیماری آلزایمر را کاهش می‌دهند.

نمی‌تواند توجیه کننده اثرات این داروها در این زمینه باشد. همه این داروها مهارکننده آنژیوژنز هستند (جدول ۲)، به همین دلیل در اینجا فرضیه آنژیوژنز در سلول‌های اندوتلیال عروقی مغز در بیماری آلزایمر مطرح می‌شود.

آنژیوژنز در پاسخ به هیپوکسی و التهاب صورت می‌گیرد و در مغز افراد مبتلا به بیماری آلزایمر نیز افزایش دانسیته میکروواسکولار مشاهده می‌شود. مطابق شکل ۳ در پاسخ به هیپوکسی تولید مدیاتورهای وازواکتیو نظیر نیتریک اکساید، Hypoxia - inducible (HIF-1 α) VEGF (Vascular endothelial factor 1- α Growth factor) که یکی از سیتوکین‌های مهم در ایجاد آنژیوژنز است، افزایش پیدا می‌کند.

جدول ۲

Agent	Anti-inflammatory activity	Antiangiogenic activity
Lovastatin	-	+
Simvastatin	-	+
Pravastatin	-	+
Sulindac	+	+
Diclofenac	+	+
Indometacin	+	+
Aspirin	+	+
H2 blocker	-	+
Nitrendipine	-	+
Nimodipine	-	+

+ and - denote the biological activity of each agent.

داروهایی که خطر بیماری آلزایمر یا تولید پپتید β -آمیلوئید را کاهش می‌دهند.

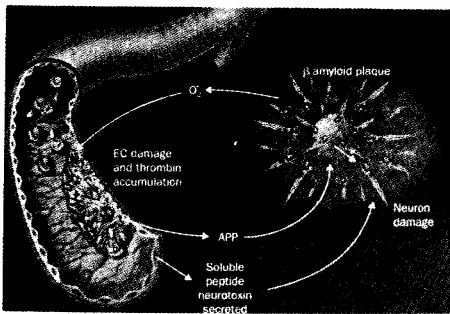
امروزه مشخص شده است که APOE₄، ژن کدکننده آپولیپوپروتئین E₄ واقع بر کروموزوم ۱۹، ژن مستعد کننده برای بیماری آلزایمر دیررس است. ژن فوق شروع این بیماری را ۲۰ سال به جلو می‌اندازد. این ژن چهار آلل دارد E₁₋₄ که از بین آن‌ها E₂ و E₃ سازنده پروتئین APOE₂ و APOE₃ می‌باشد و این پروتئین‌ها در شرایط مناسب با پروتئین tau آمیخته می‌شوند و رسوب می‌دهند در حالی که APOE₄ چنین رسوبی را تشکیل نمی‌دهد، بنابراین وقتی ایزوفرم APOE₄ وجود دارد، tau برای واکنش با یک مولکول دیگر tau آزاد خواهد بود و این امر منجر به ایجاد فیلامان‌های مارپیچی دوتایی که پیش‌ساز شبکه‌های نوروفیبریلری هستند می‌شود.

بنابراین انسولین نقش مهمی در تنظیم متابولیسم پروتئین Tau، α و β در نرون‌ها دارد و اختلال در مسیرهای Signaling انسولین در ایجاد شبکه‌های نوروفیبریلری و گسترش پلاک‌های آمیلوئیدی که مشخصه بیماری آلزایمر هستند، موثر است.

فرضیه نقش آنژیوژنز در بیماری آلزایمر مطالعات مختلف اپیدمیولوژی نشان می‌دهد که استفاده مزمن برخی داروها خطر بروز بیماری آلزایمر را در افراد high-risk کاهش می‌دهد (جدول ۱).

این داروها شامل داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAID)، از داروهای کاهش دهنده چربی خون (استاتین‌ها)، داروهای H₂ بلوکر و بلوک کننده‌های کانال کلسیمی (CCB) هستند. از آنجا که برخی از این داروها خاصیت ضدالتهابی ندارند، کاهش التهاب مغز

شکل ۴



چگونه اندوتلیوم باعث تخریب مغز در بیماری آلزایمر می‌شود. EC = endothelial cell. App = amyloid precursor protein

افزایش App منجر به تولید و تجمع پلاک‌های آمیلوئیدی می‌گردد که در تولید بیشتر اکسیژن فعال نقش دارد و منجر به تولید بیشتر ترومبین و در نهایت تولید بیشتر پلاک‌های آمیلوئید و تحریک آنژیوژنز می‌شود، این چرخه به همین شکل ادامه پیدا می‌کند و منجر به مرگ نرون‌ها در بیماران آلزایمر می‌شود.

میکرووسل‌ها نروتوکسین نیز تولید می‌کنند، میزان تولید نروتوکسین‌ها در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر خیلی بیش از افراد مسن بدون دمانس می‌باشد.

فرضیه‌ای که مطرح می‌شود این است که اندوتلیوم مغز در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر فنوتیپ و ژنوتیپ منحصر به فردی دارد که در مغز سایر افراد وجود ندارد. به همین دلیل آنژیوژنز که عکس‌العمل دفاعی در پاسخ به التهاب و ایسکمی مغز در بیماران آلزایمر و نیز ضربه مغزی و ... می‌باشد، منجر به ایجاد تغییرات پاتولوژیک، فقط در بیماران مبتلا به آلزایمر می‌شود.

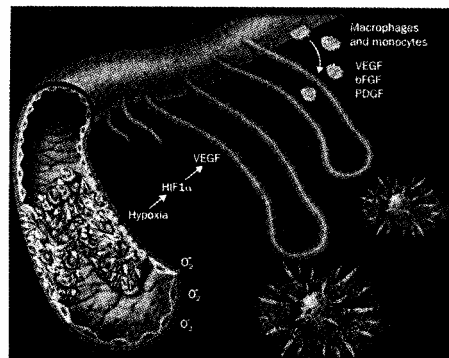
مدیاتورهای التهابی که در مغز مبتلایان به آلزایمر یافت می‌شود نظیر TNF α ، اینترلوکین 1 و ... باعث تحریک آنژیوژنز می‌شود. تهاجم ماکروفاژها و مونوسیت‌ها نیز باعث آزادسازی (basic Fibroblast growth factor) bFGF، VEGF (platelet - derived growth factor) PDGF و می‌شود که در آنژیوژنز موثرند.

چگونه اندوتلیوم منجر به تخریب مغز در بیماری آلزایمر می‌شود؟

مطالعات نشان می‌دهد که میکرووسل‌های مغز ارتباط نزدیک با پلاک‌های آمیلوئیدی دارند و مویرگ‌های مغز در بیماران آلزایمر حاوی رسوبات پره‌آمیلوئیدی است. پلاک‌های آمیلوئیدی اکسیژن فعال تولید می‌کنند (مطابق شکل ۴) که منجر به تخریب اندوتلیوم مغز می‌گردد.

تخریب اندوتلیوم باعث تجمع ترومبین می‌شود. ترومبین باعث فعال کردن سلول‌های اندوتلیال (از طریق مسیر یک رسپتور وابسته به پروتئین کیناز C) جهت ترشح App می‌گردد.

شکل ۳



آنژیوژنز در مغز بیمار مبتلا به آلزایمر

درمان دارویی بیماری آلزایمر

در این بخش به مطالعه درمان بیماری آلزایمر بر اساس اختلالات شناختی، درمان اختلالات رفتاری غیرشناختی و چشم اندازهایی برای کاهش پیشرفت بیماری یا برطرف کردن این بیماری می‌پردازیم:

درمان اختلالات شناختی

یکی از عوامل موثر در اختلالات شناختی بیماری آلزایمر، کاهش نرون‌های کولینرژیک در مغز این افراد است. از آنجا که استیل کولین (ACh) در حافظه و یادگیری و پروسه‌های شناختی نقش مهمی دارد و همچنین بر اساس شواهد، فرضیه کاهش نرون‌های حاوی ACh در بیمار آلزایمر مطرح شد و درمان دارویی بر این اساس صورت گرفت. برای درمان اختلالات شناختی با استفاده از سیستم کولینرژیک سه راه وجود دارد:

استفاده از پیش‌سازهای ACh مثل فسفاتیدیل کولین (لستین)، استفاده از آگونیست‌های مستقیم رسپتورهای کولینرژیک و تجویز مهارکننده‌های استیل کولین استراز (AChE)، که از بین سه دسته فوق دسته اول در بهبود اختلالات شناختی موثر نبودند، دسته دوم نیز موثر نبود، به جز نیکوتین (به صورت ترانسدرمال) که اختلالات توجه، اختلال خواب و تمرکز حواس را در افراد بزرگسال کاهش می‌دهد ولی تاثیرپذیری آن در بیماری آلزایمر و اختلالات شناختی به میزان کافی بررسی نشده است.

دسته سوم یعنی مهارکننده‌های AChE معمول‌ترین و موفق‌ترین راه برای درمان علامتی بیماری آلزایمر هستند. از این دسته تاکرین، دونپزیل، ریواستیگمین و گالانتامین

مورد تایید FDA هستند که از بین آن‌ها ریواستیگمین نیمه عمر طولانی‌تر و عوارض جانبی کمتر دارد و تاکرین نیمه عمر کوتاه و عوارض مهمی نظیر سمیت کبدی دارد و گالانتامین کمی باعث فعال شدن گیرنده‌های نیکوتینی در مغز می‌گردد.

این داروها در ۴۰ درصد از افراد مبتلا به آلزایمر باعث بهبود متوسط در تست‌های حافظه و شناختی می‌شوند ولی در سایر اعمال که در کیفیت زندگی این افراد موثر است، تاثیری ندارند.

سایر داروهای موثر در اختلالات شناختی

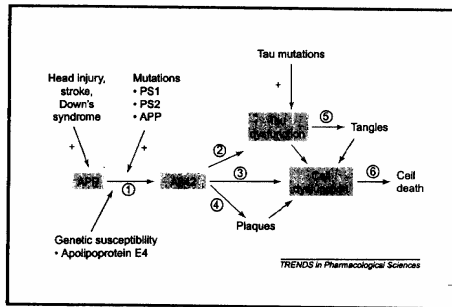
داروهایی نظیر پرونپتوفیلین (از مشتقات گزانتین‌ها) باعث افزایش غلظت آدنورین در فضای سیناپسی می‌شود و نیز با تحریک فاکتور رشد عصبی (NGF)، فاکتور تحریک کولینرژیک و مهار تولید رادیکال‌های آزاد که سمیت عصبی دارند، در بیماری آلزایمر موثر است و این دارو نسبت به پلاسبو تاثیر بهتری در اختلالات شناختی دارد و تحت آزمایشات فاز III بالینی است. دی‌هیدرووارگوتامین به عنوان آزدیلاتور مرکزی و داروهای نوتروپیک مثل پیراستام و آنیراستام که در مدل‌های حیوانی باعث افزایش حافظه و یادگیری می‌شوند، در این زمینه بررسی شده‌اند ولی در درمان علایم بیماری آلزایمر موثر نبودند. آنتی‌اکسیدانت‌ها مثل ویتامین E نیز در درمان اختلالات شناختی بیماران مبتلا به آلزایمر تاثیری نداشتند.

چشم‌اندازهایی برای کاهش پیشرفت یا

درمان بیماری آلزایمر

گرچه علت اصلی بیماری آلزایمر که کاهش

شکل ۵



فاکتورهای درگیر در پاتوژنز بیماری آلزایمر
(PS1 = presenilin 1)

در شکل (۵) فاکتورهای موثر در پاتوژنز بیماری آلزایمر نمایش داده شده است.

با توجه به شکل، مداخله‌های درمانی موثر به صورت زیر می‌باشد:

۱- کاهش تولید $A\beta_{42}$ از App با استفاده از مهارکننده‌های γ -سکرتاز یا β سکرتاز: احتمالاً به دلیل این که α -سکرتاز و β سکرتاز سوبستراهای دیگری نیز دارند، مهار این آنزیم‌ها عوارض جانبی مهمی را دربر خواهد داشت.

علاوه بر مهار تولید $A\beta_{42}$ می‌توان از آنتی‌بادی‌های $A\beta$ استفاده کرد. مطالعات بر روی مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که واکسیناسیون علیه $A\beta$ باعث بهبود یادگیری و حافظه می‌گردد، با این حال این داروها باعث التهاب CNS می‌گردند و این پروژه کنار گذاشته شده است.

روش دیگر برای کاهش بار $A\beta$ استفاده از شلاتورهاست. رسوبات $A\beta$ غنی از یون‌های روی و مس هستند، رسوبات $A\beta$ غنی از یون‌های روی و مس هستند، به‌عنوان شلاتور روی و مس عمل می‌کند و مانع رسوب $A\beta$ (در مطالعات حیوانی) می‌شود.

۲- $A\beta_{42}$ علاوه بر ایجاد پلاک‌های آمیلوئیدی در

نورون‌ها است هنوز به درستی معلوم نشده است چندین فاکتور در پاتوژنز این بیماری نقش دارند که از بین بردن این فاکتورها یا جلوگیری از پیشرفت آن‌ها در درمان بیماری آلزایمر موثر است.

برخی علائم بیماری آلزایمر نظیر آفازی، آگنوزی و آپراکسی به دلیل کاهش نرون‌های حاوی اسید آمینه‌های تحریکی به ویژه گلوتامات و اسپارتات است که در ایجاد long-term potentiation (LTP) و یادگیری نقش دارند. مطالعات نشان می‌دهد که کاهش این نرون‌ها حتی بیش از کاهش نرون‌های کولینرژیک است و نقش مهمی در کاهش اعمال بالاتر مغزی در این افراد دارد. بنابراین شاید افزایش فعالیت این نرون‌ها در بهبود اعمال شناختی بیماری آلزایمر موثر باشد. در این راستا مطالعاتی صورت گرفته و حاکی از آن است که آمپاکین‌ها (ترکیباتی که باعث افزایش جریان از طریق رسپتورهای AMPA می‌شوند) در مدل‌های حیوانی باعث افزایش حافظه و یادگیری می‌شوند.

اختلالات رفتاری غیرشناختی در بیماری آلزایمر

علائمی نظیر سایکوز، افسردگی، اضطراب، فقدان احساس و هیجان (apathy) و ... که در بیماران آلزایمر شایع است مربوط به تخریب نرون‌های حاوی Ach، نورآدرنالین و سروتونین است که هر یک از علائم فوق نیز به صورت علامتی درمان می‌شوند. به‌عنوان مثال داروهایی که در نوروترانسمیشن سروتونین یا نورآدرنالین نقش دارند، در کنترل علامت افسردگی در بیماران مبتلا به آلزایمر موثرند.

القای اختلال در tau نیز نقش دارد، بنابراین می‌تواند به‌عنوان یک تارگت برای درمان‌های آینده باشد.

۳- القای اختلالات سلول، توسط $A\beta$ صورت می‌گیرد و این مسیر به درمان با آنتی‌اکسیدانت‌ها نظیر سلزیلین (مهارکننده MAO با خاصیت آنتی‌اکسیدانت)، ویتامین E و استروژن که خاصیت آنتی‌اکسیدانت دارد، پاسخ می‌دهد.

۴- روشی برای کاهش تجمع یا رسوب $A\beta$ ، که با کاهش تولید $A\beta$ صورت می‌پذیرد و در مسیر ۱ به آن اشاره شد: برای این منظور مولکول‌های کوچک با بار منفی جهت جلوگیری از پلیمریزه $A\beta$ و جلوگیری از رسوب آن در دست بررسی هستند. مواد پایین آورنده چربی خون به‌ویژه استاتین‌ها نیز در کاهش رسوب $A\beta$ نقش دارند.

۵- جلوگیری از ایجاد شبکه نوروفیبریلری: در ایجاد این شبکه‌ها همان‌گونه که در پاتولوژی این بیماری اشاره شد، کینازها به‌ویژه $GSK-3\beta$ نقش دارند. داروهای ضد دیابت، نظیر تیاژولیدینون‌ها (مانند تروگلی تازون) مهارکننده رقابتی $GSK-3\beta$ می‌باشد و از این طریق در جلوگیری از پیشرفت بیماری آلزایمر موثرند. نکته قابل توجه این است که تولبوتامید (یک سولفونیل اوره پایین آورنده قند خون) با $A\beta$ در اتصال به پروتئین‌های پلاسما و CSF رقابت می‌کند و ممکن است تشکیل پلاک‌های آمیلویدی را گسترش دهد.

۶- پیشگیری از مرگ سلول: چندین روش برای پیشگیری از مرگ سلولی وجود دارد که عبارتند از مواد ضد التهاب، مواد ضد آپوپتوز، مواد آنتی‌اکسیدانت و مواد anti-excitotoxic.

استراتژی‌های درمانی در جهت افزایش تولید NGF در CNS احتمالاً در درمان بیماری

آلزایمر موثر است، زیرا مطالعات روی مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که افزایش سطح NGF در افزایش بقای نرون‌های کولینرژیک، افزایش تولید سنتز ترانس‌میتز در نرون‌های کولینرژیک آسیب ندیده و افزایش آزادسازی استیل کولین از نرون‌های کولینرژیک موثر است، ولی به دلیل این‌که NGF از BBB عبور نمی‌کند و هنوز آگونیست‌های آن‌ها طراحی نشده است، تنها راه کاربرد این روش در مدل‌های انسانی، استفاده از ژن درمانی، پیوند سلولی یا تزریق مستقیم NGF در مایع مغزی-نخاعی است.

مصرف مقادیر بالای NGF در طولانی مدت احتمالاً باعث انتشار آن به اعصاب محیطی و ایجاد درد می‌شود. این عوارض جانبی محیطی استفاده آن را از طریق مایع مغزی-نخاعی محدود می‌کند و علاوه بر عارضه درد در انسان باعث تغییرات رفتاری و پروليفراسیون سلول‌ها می‌شود. در آینده ژن درمانی و تکنیک‌های پیوند، ممکن است موثرتر باشد.

منابع

1. Palme AM. pharmacotherapy for Alzheimer's disease: progress and prospects. Trends in pharmacological sciences. 2002; 23: 426-433.
2. Anthony H, et al. Alzheimer's disease and angiogenesis. Lancet. 2003; 361: 605-608.
3. Gasparini L, et al. Dose insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease? Trends in pharmacological sciences. 2002; 23: 288-292.
4. Fassbender K, et al. Alzheimer's disease: molecular concepts and therapeutic targets. Naturwissenschaften. 2001; 88: 261-267.
5. Rattray M, Is there nicotinic modulation of nerve growth factor? implications for cholinergic therapies in Alzheimer's disease. Biological psychiatry. 2001; 49: 185-193.

تذکر: سایر منابع در دفتر مجله موجود است.