

# آلزایمر

ترجمه: دکتر محمود بهزاد

مطلب آغاز می‌گردد، سپس ناراحتی از ادامه یافتن بحث‌های پیچیده در او آغاز می‌شود یا پی‌گیری سرگرمی را از دست می‌دهد. خانواده ابتدا این مسایل کوچک را به حساب سن یا خستگی فرد می‌گذارد ولی پدربزرگ یا مادر بزرگ به صورتی فزاینده دچار فراموشی می‌شود. کمتر می‌تواند راه خانه را از فروشگاه مجاور خانه پیدا کند، حتی چهره دوستان خود را نمی‌شناسد. فردی که زمانی مستقل بود، برای همه جنبه‌های کارهای روزمره از حمام گرفتن و لباس پوشیدن گرفته تا خوردن و گردشی در بیرون از خانه نیازمند کمک می‌شود.

آنچه بیان شد توصیف جامع چند بیماری به نام زوال عقل (Dementia) است که در آن‌ها بخش‌هایی از مغز از کار می‌افتند و

معنای زیست شیمیایی و پیچیدگی مبهوت کننده این بیماری زمین گیر کننده، هم چنان ناگفته باقی مانده ولی پاره‌هایی که تا ده سال پیش بدون رابطه با هم به نظر می‌رسیدند، اکنون با هم جور درآمده‌اند.

بسیاری از خانواده‌ها رنج مراقبت یکی از والدین، پدربزرگ یا مادر بزرگ را که دچار زوال عقل شده است، تحمل می‌کنند، حال آن که چند سال پیش یکی از اعضای فعال و پر جنب و جوش خانواده بوده و همواره خود را با نوه‌هایش و کارهای تفریحی و به‌طور کلی امور زندگی مشغول می‌کرده است. گرفتاری اغلب با فراموشکاری به ظاهر ساده و پرسش‌های تکراری درباره یک



سخت به راه غلط می‌رود و سلول‌های مغزی و فضای بین آن‌ها را آکنده از قطعات پروتئین سمی می‌کنند. آنچه مایه شگفتی است این است که معلوم شده است که بسیاری از اختلالات تباه‌کننده نورون‌ها - از جمله زوال عقل مربوط به بخش پیشانی - آهیانه مغز و بیماری‌های پارکینسون و کروتزفلدجاکوب - نیز از خصوصیتشان اختلال پردازش پروتئینی است. این بینش‌ها اندیشه راه‌های جدید درمان آلزایمر و دیگر انواع زوال عقل را به ذهن راه داده‌اند و آن تهیه واکسن‌هایی است که می‌توانند بدن را به سوی خلاص کردن خود از دست این قطعات پروتئین سمی رهنمون شوند.

#### درک مغز

اساس امروزی شناخت بیماری آلزایمر به وسیله پژوهشگرانی پایه‌گذاری شد که مغز بیماران را مستقیماً مورد بررسی قرار داده‌اند. مشاهدات میکروسکوپی نشان داده‌اند که از تعداد نورون‌ها در بعضی از ناحیه‌های مغز، مثل هیپوکامپ، که یک مرکز حافظه است و قشر مخ، که دست‌اندرکاران حافظه، استدلال و سخن گفتن و دیگر فرآیندهای اندیشیدن است، کاسته شده است. پژوهشگران از دهه ۱۹۷۰ می‌دانستند که بعضی از این نورون‌های از دست رفته کولینرژیک می‌باشند - یعنی با استفاده از استیل کولین، به عنوان ناقل پیام عصبی، ارتباط حاصل می‌کنند و این ماده سرانجام به وسیله آنزیمی به نام «استیل کولین استراز» تجزیه می‌شود.

باعث پیدایش اختلال در حافظه و قدرت تشخیص و استدلال و ثبات حالات هیجانی می‌شوند. بیماری‌های زوال عقل چیز جدیدی نیستند، بلکه گزارش‌های گویایی از آن‌ها در یونان قدیم و نوشته‌های قرون وسطی وجود دارند. بیشتر انواع زوال عقل زمانی رخ می‌دهند که آدمی پا به سن می‌گذارد. در جامعه‌هایی که بر طول عمر مردم اضافه شده است، این بیماری قاعدتاً به صورت مسأله مهمی از تندرستی عمومی خودنمایی می‌کند. در حدود ۱۵ درصد افرادی که به ۶۵ سالگی می‌رسند، به نوعی از زوال عقل دچار می‌شوند. این نسبت در ۸۵ سالگی دست کم، به ۳۵ درصد افزایش می‌یابد.

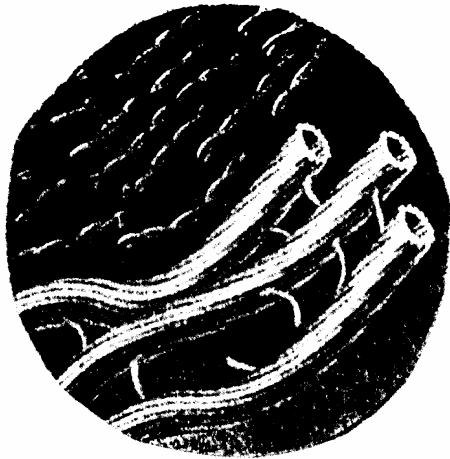
آلزایمر از همه انواع بیماری زوال عقل شایع‌تر است. چهار میلیون امریکایی در حال حاضر به این بیماری مبتلا هستند و دست‌اندرکاران برآورد می‌کنند که تا سال ۲۰۲۵ حدود ۲۲ میلیون نفر در سراسر جهان بدان دچار گردند. پژوهشگران تا این اواخر هیچ شناختی از علل این بیماری پیدا نکرده‌اند و بیماری هم‌چنان بدون پیشگیری یا درمان باقی مانده است ولی یافته‌های همه‌گیر شناختی و ژنتیک و زیست‌شناسی مولکولی و سلولی و دیگر رشته‌های علوم در حال حاضر با هم جور درآمده‌اند و به پژوهشگران امکان داده‌اند که بعضی از مکانیسم‌های زیربنایی آن را شناسایی کنند.

ظاهراً بیماری آلزایمر از آن جهت به وجود می‌آید که پردازش طبیعی بعضی از پروتئین‌ها

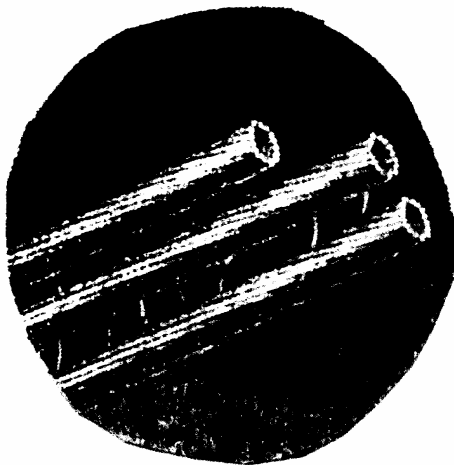


داروهایی در دهه گذشته ساخته شده‌اند، مثل تاکرین و دون پزیل، که مانع کار استیل کولین‌استراز می‌شوند. این دو ماده با حفظ استیل کولین از تجزیه شدن، پیدایش اختلال را در افرادی کند می‌کند که مراحل اولیه آلزایمر را می‌گذرانند. متأسفانه، وقتی نورون‌های کولینرژیک کاملاً تباه شدند و دیگر قادر به تولید ناقل پیام عصبی نیستند، آن داروها بی‌استفاده می‌شوند.

دیگر نشان‌های قابل مشاهده بیماری آلزایمر وجود خوشه‌های پروتئین در مغز است. تجمع پروتئین‌ها به دو شکل دیده می‌شود: آنها که درون سلول‌های عصبی هستند و آنها که در بین سلول‌های عصبی قرار دارند. آنها که درون نورون‌ها قرار دارند به گره‌های نوروفیبریلی موسوم‌اند و به یک جفت نخ که به دور هم پیچیده‌اند، شباهت دارند. تحلیل‌های انجام شده در دهه ۱۹۸۰ در چند آزمایشگاه، روشن ساخته که این گره‌ها از پروتئینی به نام تاو (tau) ساخته شده‌اند. تاو اهمیت خاصی دارد، زیرا با پروتئینی به نام توبولین پیوند می‌شود. توبولین به نوبه خود ساختاری به وجود می‌آورد که نامش میکروتوبول است. اهمیت میکروتوبول‌ها بسیار زیاد است. مثل تیرهای حمال و ستون‌های ساختمان‌ها در سراسر سلول ادامه دارند و به آن تکیه‌گاه و ریخت می‌دهند. میکروتوبول‌ها مسیر عبور مواد مغذی و دیگر مولکول‌ها و اجزای سلول مثل وزیکول‌ها و میتوکندری‌ها در سراسر سلول نیز هستند.



تصویر ۱-۱ - میکروتوبول‌های از شکل افتاده به خاطر وجود گره‌های تاو روی نوروفیبریل



تصویر ۱-۲ - میکروتوبول‌های سالم

ولی گره‌های تاو منحصر به بیماری آلزایمر نیستند. به همین دلیل اگر چه تراکم زیاد گره‌های



به دست دهد. تلاش‌های سخت به منظور به دست آوردن اجزای این تیغه‌ها سرانجام در سال ۱۹۸۴ به کشف پپتیدی انجامید که از ۴۰ یا ۴۲ اسید آمینه ساخته شده است. این کشف توسط George G. Glenner استاد دانشگاه کالیفرنیا در «سان‌دیگو» انجام گرفت. این ماده که پپتید «بتا-آمیلوئید» نامیده شده، تعیین توالی نوکلئوتیدهای ژن پروتئینی را به دنبال داشت که این پپتید از آن ناشی می‌شود: پروتئین پیشگام بتا-آمیلوئید. این کشفیات زیست شیمیایی با اطلاعاتی که هم‌زمان از رشته علمی دیگری، یعنی ژنتیک، کسب شدند به خوبی جور درآمدند. از وقتی که آلزایمر متخصص آلمانی دستگاه عصبی این بیماری را در سال ۱۹۰۷ شناخت، همه‌گیر شناسان در جستجوی کشف الگوهای آن بودند. مثلاً تلاش کردند معلوم کنند خانوادگی است یا نه، یعنی از طریق ژن‌ها انتقال می‌یابد یا ناشی از اثر عوامل محیطی است. پژوهش دهه سال ۱۹۸۰ نشان داد که بعضی از خانواده‌ها در معرض خطر زیاد ابتلای به این بیماری می‌باشند. پژوهشگران خانواده‌هایی پیدا کرده‌اند که بیماری در آن‌ها از نسلی به نسل دیگر انتقال یافته است [به نیمی از فرزندان (اعم از پسر و دختر) افراد مبتلا]. این الگو نشان داد که آسیب‌پذیری در بعضی از خانواده‌ها ناشی از به ارث بردن یک ژن معیوب روی یکی از کروموزوم‌های اوتوزومی (کروموزوم غیر جنسی) است و گفته شد که ژن جهش یافته‌ای که از یکی از والدین مبتلا، به ارث می‌رسد نسبت به

نوروفیبریل در بیماران آلزایمری مشخص است و قویاً با شدت زوال عقل ارتباط دارد، بسیاری از پژوهشگران فروپاشی ناشی از تاو را به اندازه رسوب پروتئین دیگری که در بیماران مبتلا به آلزایمر مشاهده کرده‌اند و تیغه‌های آمیلوئید نام دارند، مهم نمی‌دانند (اخیراً تاو اهمیت بیشتری پیدا کرده که بعداً به آن بازخواهیم گشت).

رسوب‌های پروتئین آمیلوئید، برخلاف گره‌های نوروفیبریلی در فضای بین نورون‌ها جای دارند و نورون‌های مجاور آن‌ها اغلب باد کرده و از شکل افتاده به نظر می‌رسند و خوشه‌های پروتئین - که گهگاه «تیغه‌های پیری یا آمیلوئید» نامیده می‌شوند - معمولاً همراه سلول‌های التهابی و اکنئس کننده به نام میکروگلیا هستند که بخشی از سیستم ایمنی مغز می‌باشند و می‌توانند نورون‌های آسیب دیده و خود تیغه‌ها را متلاشی کنند و از بین ببرند. معلوم نیست نورون‌های مجاور این تیغه‌ها کنش طبیعی دارند یا نه زیرا تراکم تیغه‌ها ارتباط چندانی با شدت زوال عقل ندارد. از این گذشته این تیغه‌ها در بیشتر سالخورده‌گان وجود دارند. با وجود این، وقتی به صورتی گسترده در هیپوکامپ و قشر مخ وجود داشته باشند، اختصاصاً به بیماران آلزایمری دارند و مدت‌ها پیش از گره‌های نوروفیبریلی ظاهر می‌گردند.

پژوهشگران به علت تراکم زیاد تیغه‌ها و ظهور آن‌ها در اوایل بیماری، مدت‌ها فکر می‌کردند که شناخت زیست شیمی آن‌ها می‌تواند سر نخ در باره علت بیماری آلزایمر



ژن طبیعی که از والد دیگر می‌رسد غالب است. همه‌گیر شناسان موارد ابتلای آلزایمر را در افرادی ردیابی کرده‌اند که از این گونه خانواده‌ها نبوده‌اند و به این نتیجه دست یافته‌اند که ژنتیک تنها عامل ابتلای مردم نیست. این بیماری آغازگرهای گوناگون و پیچیده دارد. وراثت به احتمال قوی به نسبت قابل توجهی ایفای نقش می‌کند (از ۱ تا ۴۰ درصد) اما تلاش‌هایی که در راه شناخت عوامل محیطی مؤثر به تنهایی یا همراه وراثت، به عمل آمده‌اند، به نتایج قطعی دست نیافته‌اند. معدود عوامل خطر که تاکنون شناخته شده‌اند جالب هستند اما روشنگر نمی‌باشند. ظاهراً آموزش ناقص در اوایل کودکی، آسیب سخت وارد به سر و البته با قطعیت بسیار کمتر، وجود آلومینیوم در آب آشامیدنی با خطر بیشتر ارتباط دارد. داشتن ارتباط به معنی علت بودن نیست و امکان دارد که این عوامل در واقع نشانگرهای دیگر عوامل یا رویدادها باشند. مثلاً آسیب وارد به سر ممکن است تعداد نورون‌ها را کم کند و در نتیجه نشانه‌های مرضی آلزایمر را زودتر از وقتی که باید ظهور کند، ظاهر نماید.

### معدود عوامل خطری که تاکنون شناخته شده‌اند جالب هستند ولی کاملاً روشنگر نمی‌باشند.

با وجود این شناخت اجزای ژنتیکی موجب به راه افتادن پژوهش‌های جالبی شده است، زیرا

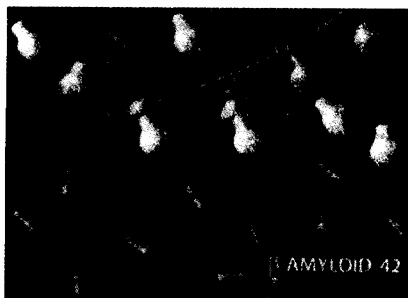
هر یافته‌ای در این زمینه می‌تواند با همه موارد آلزایمر ارتباط داشته باشد. همه انواع بیماری آلزایمر آسیب‌های بالینی مربوط به نورون‌ها و ناهنجاری‌های زیست شیمیایی یکسان دارند - خواه ناشی از عوامل ژنتیکی یا دیگر عوامل و با نام‌های مختلف باشد. وقتی شناخت‌های ژنتیکی با کشف ساختار تیغه‌ها و گره‌ها افزوده شد مطمئناً به آزمایش‌های مؤثری رهنمون گردید. به دست آوردن پپتید بتا - آمیلوئید و ژن «پروتئین پیشگام بتا - آمیلوئید» کشف فوری قرار داشتن ژن پروتئین پیشگام بتا - آمیلوئید را روی کروموزوم ۲۱ به دنبال داشت. تقریباً در همان ایام پژوهش‌ها معلوم داشتند که کروموزوم ۲۱ در بعضی از خانواده‌های آلزایمری می‌تواند حامل نقصی باشد. از بررسی‌های دیگر دریافتند که افراد مبتلا به سندرم داون (که به جای ۲ عدد، ۳ عدد کروموزوم ۲۱ دارند). تقریباً همیشه دست کم بعضی از خصوصیات را در چهل سالگی نشان می‌دهند.

این مشاهدات نمایانگر آن هستند که ژن «پروتئین پیشگام بتا - آمیلوئید» می‌تواند جایگاه جهش‌های مولد بعضی از موارد آلزایمر شود. این پیشگویی به سرعت در اوایل دهه ۱۹۹۰ به حقیقت پیوست و آن هنگامی بود که پژوهشگران چند مرکز پژوهش دانشگاهی ایالات متحده و یک مرکز در کانادا آن‌ها را در افراد مبتلا به آلزایمر خانوادگی یافتند (از آنجا که ژن‌ها حاوی دستورهای ساختن پروتئین‌ها هستند، وقتی ژنی جهش می‌یابد بدین معنی است که پروتئینی که

پروتئین سپس به وسیله آنزیم پذیرفته شده دیگری به نام «گاما-سکرتان» بریده می‌شود. این قطعات بریده شده با هم پپتید بی‌زیانی را به وجود می‌آورند که نامش P3 است.



تصویر ۱-۲. گره‌های تاوروی نوروفیبریل‌ها که به صورت رشته‌های جفت مارپیچ درآمده‌اند



تصویر ۲-۲. بتا - آمیلوئید - ۴۲

### بی‌رحم‌ترین قطعه

راه دوم بریده شدن «پروتئین پیشگام بتا - آمیلوئید» دو فرآیند است که یکی از آن‌ها همیشه بی‌زیان نیست. ابتدا یک آنزیم معروف به «بتا

می‌سازد با پروتئینی که قبلاً می‌ساخته تفاوت دارد. این تفاوت مسأله ساز خواهد بود. مثل آن که در یک موتور، چرخ دنده عوضی کار بگذارند). تحقیقات به‌طور ناگهانی نشان دادند که پردازش یا فعالیت غیرطبیعی ژن «پروتئین پیشگام بتا - آمیلوئید» باعث بیماری شده است. این فکر نو انگیزه تلاشی گردید برای تعیین این که مولکول پس از این پروتئین چگونه به پپتید بتا - آمیلوئید تبدیل می‌شود.

اگر چه نقش دقیق زیست شناختی مولکول «پروتئین پیشگام بتا - آمیلوئید» هم‌چنان مبهم است، دانشمندان اکنون می‌دانند که بسیاری از انواع سلول‌ها و بافت‌ها «پروتئین پیشگام بتا - آمیلوئید» تولید می‌کنند و تعداد اسیدهای آمینه مولکول آن‌ها بین ۶۹۵ و ۷۷۰ است. این پروتئین از غشای خارجی سلول داخل می‌شود. قطعه کوچکی از آن در داخل سلول و قطعه درازتر در فضای بیرونی سلول قرار می‌گیرد. پپتید بتا - آمیلوئید، از بخشی از پروتئین جدا می‌شود که درون غشای سلول بین دو بخش داخلی و خارجی قرار دارد. بررسی‌های بعضی از آزمایشگاه‌ها نشان داده است که «پروتئین پیشگام بتا - آمیلوئید» در طول موجودیت خود به دو روش بریده می‌شود. در یکی از آن‌ها ابتدا پروتئینی به وسیله آنزیمی به نام «آلفا - سکرتان» دو قطعه می‌شود (پژوهشگران اغلب این آنزیم را پذیرفته‌اند و به حساب می‌آورند، زیرا که وجود دارد و مدرک وجود آن‌ها موجود است ولی تاکنون نتوانسته‌اند آن را به دست آورند).



سکرتاز» (که به وسیله Martin citron و همکارانش در Amgen به دست آمده است) پروتئین را می برد. یکی از قطعات حاصل به نام «C99 قطعه پروتئین پیشگام بتا - آمیلوئید» (زیرا ۹۹ اسید آمینه دارد) به وسیله «گاما سکرتاز» بریده می شود و «پپتید بتا - آمیلوئید» را به وجود می آورد.

در اوضاع و احوال طبیعی بیشتر این بتا - آمیلوئیدها ۴۰ اسید آمینه دارند ولی تعداد کمتری از آن ها (کمتر از ۱۰ درصد) دارای دو اسید آمینه اضافی هستند. Peter T Lansbury و Bruce Yankner از دانشگاه هاروارد و Paul E و Fraser و Joann McLaurin از دانشگاه تورنتو از میان پژوهشگران نشان داده اند که این بتا - آمیلوئید اندکی درازتر، مولکولی است که باعث تولید تیغه ها می شود و اثر مستقیم سمی بر نورون ها دارد.

بررسی هایی در دست اقدام می باشند که معلوم کنند مولکول ۴۲ اسید آمینه ای دقیقاً چگونه به نورون ها آسیب می رساند ولی بررسی های اولیه معلوم ساختند که از چند راه عمل می کند. نخستین راه این است که پپتید، ظاهراً کنترل کلسیم را بر هم می زند و به مرگ سلول می انجامد. دومین راه این است که به میتوکندری ها آسیب می رساند و باعث رها شدن رادیکال های آزاد اکسیژن می گردد و این عمل به آسیب دیدن پروتئین ها، لیپیدها و DNA می انجامد. چنانکه قبلاً اشاره شد، مولکول پپتید ۴۲ اسید آمینه ای و آسیبی که به وجود می آورد، موجب پراکنده شدن اجزای سلولی می گردند.

این اجزای پراکنده شده ممکن است سلول های ایمنی را جلب کنند و موجب پاسخ التهابی شوند که دیگر آسیب های آغاز شده را زیادتر کنند و دور باطلی از آسیب فزاینده به بار آورند. اگر چه این مکانیسم های احتمالی جالب هستند، درباره اهمیت نسبی آن ها در پیدایش زوال عقل، دست کم فعلاً اختلاف نظر وجود دارد.

در حالی که زیست شناسان مولکولی سرگرم روشن ساختن فعالیت های پروتئین «پیشگام بتا - آمیلوئید» و پپتید «بتا - آمیلوئید» بودند، دانشمندان علم ژنتیک پژوهش در زمینه جهش های ژن «پروتئین پیشگام بتا - آمیلوئید» را هم چنان ادامه دادند. چند جهش که از تعویض اسید آمینه هایی به وجود آمده اند در طول مولکول پروتئین درست در محلی که آنزیم های آلفا، بتا و گاما سکرتاز، رشته پروتئین را بریده اند شناسایی شدند. این جهش ها چنان که انتظار می رفت، یا مقدار هر دو نوع «بتا - آمیلوئید» یا نوعی از آن را که سمی بوده است را زیاد می کردند.

نظریه تغییر پردازش «پروتئین پیشگام بتا - آمیلوئید» که در بیماری آلزایمر اساسی بود هنگامی بیشتر تحکیم بخشیده شد که پژوهشگران جهش هایی در دسته هایی از ژن ها یافتند که معارض بریده شدن مولکول پروتئین پیشگام بودند. نویسندگان این مقاله و همکارش در سال ۱۹۹۵ دو ژن را کlon کردند ۱-Precenilin و ۲-Precenilin. از هم پاشیدگی این ژن ها - که روی کروموزوم های ۱۴ و ۱ قرار دارند - باعث ظهور



تولید نکنند. نتیجه آن که «گاماسکرتاز کار قطع پایانی» پروتئین پیشگام بتا - آمیلوید» را انجام نمی‌دهد و موش‌های خانگی بتا - آمیلوید» تولید نمی‌کنند. چند پروتئین دیگر از جمله پروتئین قطع شدنی درون غشای سلول در این موش‌های خانگی نیز چنانکه باید بریده نمی‌شوند.

ولی جهش‌های پرسنیلین‌های ۱ و ۲ که در افراد مبتلا به آلزایمر خانوادگی وجود دارند، عمل عکس انجام می‌دهند یعنی قطع شدن به وسیله «گاما - سکرتاز» را افزایش می‌دهند و در نتیجه «پپتید بتا - آمیلوید» از نوع درازتر و مخرب را به مقدار زیادتر تولید می‌کنند. هنوز زود است مطمئن شد که پرسنیلین‌ها همان «گاما سکرتازها» هستند ولی احتمال دارد چنین باشد یا شاید پرسنیلین‌ها از راهی غیرمستقیم با «گاما سکرتاز» همکاری داشته باشند - مثلاً آن را فعال کنند یا با آوردن آنزیم در مجاورت «پروتئین پیشگام بتا - آمیلوید» میانجی فعالیت آن شوند. اگر چه جهش‌های حاصل در ژن‌های «پروتئین پیشگام بتا - آمیلوید» و پرسنیلین اثر چشمگیر دارند اما فقط مسؤل ۵۰ درصد موارد شروع زودرس آلزایمر خانوادگی هستند، یعنی حداکثر فقط ۵۰ درصد همه افزایش موارد بیماری در جمعیت‌اند بنابراین معلوم می‌شود که یک ژن دیگر در بیشتر مواد دست‌اندرکار است.

بررسی‌های Allen D Roses در سال ۱۹۹۳، که اکنون در گلاکسوسولکوم است و همکارانش Pevicak Once Margarette از دانشگاه «دوک» و Jonathan Haines از دانشگاه «واندبیلت»

بیماری بسیار مهاجم آلزایمری می‌شود که زود آغاز می‌گردد (این وضع در حدود ۱۰ تا ۶۰ درصد بیمارانی دیده می‌شود که به آلزایمر خانوادگی مبتلا هستند). هر دو ژن پروتئینی را کُد می‌کنند که چون نخهای یک پارچه بارها در ضخامت غشای سلول جای می‌گیرند. این پروتئین‌ها فرآیند پیچیده جهشی را طی می‌کنند که در طول آن دو قطعه می‌شوند و هر دو قطعه بخش ملجمعی از پروتئین‌ها می‌گردند که به نوبه خود عمل قطعی دیگر پروتئین‌ها محدود به غشای سلول را، مثل «پروتئین پیشگام بتا - آمیلوید» بریده شده را که دست‌اندرکار نموجنین است، انجام می‌دهد.

#### در جای نادرست

چند پژوهش که در مؤسسات نامبرده در زیر و در گروه من در تورنتو به عمل آمده‌اند نشان داده‌اند که بعضی از جهش‌های ایجاد شده در بعضی از پروتئین‌های پرسنیلین فعالیت این مجتمع را قطع می‌کند و در نتیجه، پردازش پروتئین‌هایی را که به وجود می‌آورند تغییر می‌دهند (Bart De Strooper از انستیتوی بین دانشگاه‌ها برای تکنولوژی فلاندر در Leuven بلژیک، Christian haass از دانشگاه ماکسی میلان در مونیخ و دانشگاه Gopal Thinakaran از دانشگاه شیکاگو). چنانکه می‌دانیم «پروتئین پیشگام بتا - آمیلوید» یک هدف مجتمع‌ها است، زیرا جهش‌هایی که آدمی در موش‌های خانگی به وجود می‌آورد باعث می‌شوند که پرسنیلین - ۱



«پروتئین پیشگام بتا - آمیلوئید» را همراه الل‌های E۲ یا E۳ دارند.

مدارکی که در دهه‌های گذشته جمع شده‌اند، کاملاً بیانگر آن هستند که یکی از رویدادهای آغازگر آلزایمر ناهنجاری در پردازش «پروتئین پیشگام بتا - آمیلوئید» و «پپتید بتا - آمیلوئید» است. با وجود این، هنوز به کسب اطلاعات چند نیاز هست. مسایل مربوط به بریده شدن «پروتئین پیشگام بتا - آمیلوئید» و جمع شدن «بتا - آمیلوئید» در اوایل بیماری آغاز می‌گردند ولی بعداً چه پیش می‌آید؟ چرا تراکم تیغه‌های «بتا - آمیلوئید» بازتاب شدت زوال عقل نیست؟ اساس مسأله این است که خوشه‌های «پپتید بتا - آمیلوئید» موجب زوال عقل می‌شوند یا نه و این

### درمان آینده هر چه باشد، مایه خوشحالی است که اکنون موضوع از زاویه‌های گوناگون در حال پیگیری است.

مسأله اصلی و «برجای مانده» سال‌ها است که مجادله و پژوهش را دامن زده است. نظر شخصی من این است که ناهنجاری «پروتئین پیشگام بتا - آمیلوئید» و «پپتید بتا - آمیلوئید» با فعال کردن سلسله رویدادی که به نوروپاتیا آسیب می‌رساند و آن‌ها را می‌کشد، آغازگر آلزایمر و بروز زوال عقل است. یکی از آخرین رویدادهای حذف‌کننده می‌تواند ظهور گره‌های نوروفیبریلی باشد.

به‌وجود زنی بر روی کروموزوم ۱۹ اشاره دارد که همراه نوع معمولی‌تر آلزایمر است و در اواخر زندگی عارض می‌شود. سپس Roses و Stritmatter در «دوک» آپوپروتئین E را به دست آوردند که ناقل کلسترول در جریان خون بود و دست اندرکار ترمیم و احیای سلول است. ژن آپوپروتئین E به سه صورت (الل) ظاهر می‌شود که فراوانی آن‌ها اندکی در جمعیت‌ها متفاوت است: الل ۴۳ متعارف به حساب می‌آید و در ۴۰ تا ۹۰ درصد جمعیت وجود دارد. الل ۴۲ و E۴ کمتر شایع می‌باشند و به ترتیب در ۲ و ۴ تا ۷ درصد جمعیت وجود دارند ولی Roses و همکارانش در مبتلایان به آلزایمر اللی یافتند که فراوانی E۴ در آن‌ها بیشتر و ۴۰ درصد است.

وجود الل E۴ خطر آلزایمر را به راه‌های مختلف زیاد می‌کند. یکی از راه‌ها این است که پروتئین حاصل از «الل E۴» با «پپتید بتا - آمیلوئید» در جابه‌جایی از فضای بین سلول‌ها رقابت می‌کند. معلوم شد که یک مولکول مسئول جابه‌جایی مواد از فضای بین سلول‌ها، پروتئین حاصل از الل E۴ را کارآتر از «بتا - آمیلوئید» جابه‌جا می‌کند. در نتیجه «بتا - آمیلوئید» جمع می‌شود و برای تولید اختلال زیست شیمیایی آماده می‌گردد. این واقعیت که بیماران دارای الل E۴ «بتا - آمیلوئید» بیشتر دارند تا بیماران دارای الل‌های E۲ یا E۳، موضوع مذکور را تأیید می‌کند. از این گذشته بیمارانی که هم جهش «پروتئین پیشگام بتا - آمیلوئید» دارند و هم الل E۴، زودتر دچار آلزایمر می‌شوند تا آن‌ها که جهش ژن



آلزایمر با شدت زوال عقل ارتباط دارد. اگرچه نمی‌دانیم جهش ژن تاو چگونه باعث «زوال عقل پیشانی-آهیانه‌ای» می‌شود، آزمایش‌ها نمایانگر پیدایش اختلال در میکروتوبول‌ها هستند. اشتباهات حاصل در ژن تاو می‌تواند معارض نحوه پیوند تاو با توبولین-که ستون مهره‌های میکروتوبول‌ها است-بشود، یا عدم موازنه‌ای در پروتئین تاو تولید شده به وجود آورد. اثر ویژه دو رویداد باعث ساخته شدن تاو به مقدار زیاد است که در تارهای جفت به هم پیچیده جمع می‌شود. از آن به بعد میکروتوبول‌ها نخواهند توانست به درستی عمل کنند و دسته تارهای تاو که جمع شده‌اند مکانیسم انتقال را در سلول‌ها مختل می‌نمایند. نتیجه این می‌شود که سلول‌ها نه می‌توانند پیام الکتریکی انتقال دهند و نه مواد مغذی و دیگر چیزهای مهم را به همه نقاط سلول برسانند. ظاهراً ناهنجاری‌های «پروتئین پیشگام بتا-آمیلوئید» و «پپتید بتا-آمیلوئید» به احتمال قوی موجب وقوع رویدادهایی می‌شوند که تاو را تغییر می‌دهند و تاو به نوبه خود به نورون‌ها آسیب بیشتر می‌رساند و به زوال عقل منتهی می‌شود.

#### درمان‌های جدید

کشفیات زیست شیمیایی و مولکولی و ژنتیکی و همه‌گیر شناختی و بالینی ده سال گذشته یا در این حدود بر شناخت ما از مکانیسم‌های زیربنای بیماری آلزایمر به مقدار زیاد افزوده است و به احتمال قوی در سال‌های

#### بازگشت به تاو

تا این اواخر گمان می‌رفت به دور هم پیچیدن رشته‌های پروتئینی تاو از رویدادهای ثانویه بی‌زیان است. ولی تحلیل بیماری موسوم به «زوال عقل پیشانی-آهیانه‌ای» پرسش‌هایی درباره این استنتاج برانگیخته است. این نوع زوال عقل بسیار نادر است که در بعضی از بیماران رسوب‌های تاو وجود دارد. بعضی از زوال عقل‌های پیشانی-آهیانه‌ای همانند بیماری آلزایمر، خانوادگی است. پژوهش‌های ژنتیکی Kirk C. Wilhelmsen استاد دانشگاه کالیفرنیا در شهر سانفرانسیسکو و دیگر پژوهش‌ها نشان داده‌اند که ژن‌هایی دست اندرکار نوع خانوادگی این بیماری هستند.

یکی از این ژن‌ها بر روی کروموزوم ۱۷، جایگاه ژن تاو، قرار دارد. Geraed D. Schellenberg استاد دانشگاه واشنگتن، با توجه به بیماران مبتلا به «زوال عقل پیشانی-آهیانه‌ای» که از خصوصیتشان ساختن تاو است، جهشی را در ژن تاو شناسایی کرد. کشف Schellenberg در سال ۱۹۹۸ مهم بود، زیرا بیانگر آن است که زوال عقل می‌تواند به‌طور مستقیم از پردازش نامتعارف و جمع شدن تاو ناشی شود.

بنابراین، گره‌های نوروفیبریلی نیز احتمالاً بخش‌های لازم آلزایمر هستند. امکانی که توضیحی بهتر از واقعیتی می‌دهد که ده سال پیش به وسیله Terey و Katzman اشاره شد مبنی بر این که تراکم گره‌های نوروفیبریلی در بیماری



پایه «بتا - آمیلوئید» را گزارش داده‌اند. اینان در بین موش‌های خانگی موش‌های مبتلا، به نوعی آلزایمر (که خصوصیتش وجود تیغه‌های آمیلوئید ولی نبود تاو است) کشف کردند که واکسن تهیه شده از «پپتید بتا - آمیلوئید» تعداد تیغه‌ها را کاهش می‌دهد. به سخن دیگر به بدن آموختند که به تجمع‌های «بتا - آمیلوئید» حمله‌ور شوند و آن‌ها را از بین ببرند. این که این واکسن درمانی در انسان‌های مبتلا به آلزایمر کارآیی داشته باشد یا نه، موضوع پژوهش‌های بالینی فزآینده خواهد شد.

آینده درمان هر چه باشد، جای خوشبختی است که در حال حاضر مسأله هم‌زمان با هم از زاویه‌های بسیار مورد پیگیری قرار دارد. اطلاعات جالبی که از مراحل مختلف بیماری و بازیگران پرشمار زیست شیمیایی آن به دست آمده‌اند، سرانجام دیدگاه بهتری برای تحقیق بیماری آلزایمر - بیماری که ظاهراً چشم‌انداز تقریباً گسترده‌ای فراهم می‌کند - در اختیار پژوهشگران قرار داده است.

منبع

St George PH. Neurologist and mollecular Geneticist. Sci Am; 2000: Dec.



آینده درمان‌های سودمند ابداع خواهند شد. بعضی از آن‌ها احتمالاً از بینش‌های جدید درباره پردازش غلط تاو سرچشمه خواهند گرفت. حقیقت آن است که بینش‌های مربوط به «پروتئین پیشگام بتا - آمیلوئید» و «پپتید بتا - آمیلوئید» از هم اکنون پژوهشی درمانی را به راه انداخته‌اند. به‌عنوان مثال، بعضی از پژوهشگران در حال طرح ریزی ساخت موادی هستند که توان آنزیم‌های «بتا» یا «گاماسکرتان» را در بریدن مولکول «پروتئین پیشگام بتا - آمیلوئید» از بین ببرند. با این عمل از پیدایش «پپتید بتا - آمیلوئید» آسیب‌زا، پیشگیری کنند. پژوهشگران دیگر به جستجوی کم کردن اثرات این پپتید، پس از ساخته شدن آن‌ها می‌باشند. آزمایش‌هایی بالینی در دست انجام هستند که معلوم کنند آنتی‌اکسیدان‌هایی مثل ویتامین E یا داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی مثل ایبوپروفن، می‌توانند اثرات سمی «بتا - آمیلوئید» را کم کنند یا نه.

تعدادی از پژوهشگران نیز، با استفاده از رنگ‌هایی مثل قرمز کنگو، که بین تیغه‌های آمیلوئید جا می‌گیرند یا مولکول‌هایی به نام گلیکوآمینوگلیکان، که دست‌اندرکار تجمع پپتید بتا - آمیلوئید، اند جمع شدن مولکول‌های «بتا - آمیلوئید» را کاهش دهند. این مواد می‌توانند جمع شدن «پپتید بتا - آمیلوئید» را از داخل مانع شوند. اخیراً Dale Schenk و همکاران در شرکت داروسازی Elan در جنوب سانفرانسیسکو با پیگیری این ردیف استدلال‌ها طراحی واکسنی بر