

آیا اندازه گیری سطح پلاسمایی بتا آمیلوئید در افراد سالم می تواند جهت غربالگری بعنوان فاکتور خطر ابتلاء بیماری آلزایمر مورد استفاده قرار گیرد؟

May Measuring of Plasma Amyloid Beta in Healthy Subjects be used as a Prognostic Factor Pointing to a Risk of Pending Alzheimer's Disease?

Fereshteh Sedaghat

فرشته صداقت

Shefa Neuroscience Research Center, Tehran, Iran.
Sedaghat Outpatient Memory Clinic, Mashhad, Iran.
Nuclear Medicine Research Center, Mashhad University of Medical sciences, Mashhad, Iran.
Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece.

مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، تهران، ایران.
کلینیک حافظه صداقت، مشهد، ایران.
مرکز تحقیقات پزشکی هسته ای، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
دانشکده اریستوتلس تسالونیک، تسالونیک، یونان.

حکیده

مقدمه: تلاش به منظور کشف دارو جهت درمان بیماری آلزایمر، نیاز شدید برای تشخیص زودرس بیماری در مراحل بسیار اولیه را به دنبال دارد. بدین ترتیب یافتن بیومارکرهایی که بتوانند کمک به تشخیص به هنگام این بیماری نموده و همچنین پاسخ بیماران به درمان را کنترل کنند، ضروری می باشد. بتا آمیلوئیدها به میزان بالایی در پلاک های آمیلوئید که یکی از اصلی ترین یافته های پاتولوژیک بیماری آلزایمر محسوب می شود، وجود دارند. بتا آمیلوئیدها توسط تمامی سلول های عصبی مرکزی و تقریباً تمام سلول های بافت های محیطی تولید می شوند. افزایش پلاسمایی بتا آمیلوئید در بیماران MCI که بعدها به بیماری آلزایمر دچار شدند، بعنوان یک بیومارکر بالقوه جهت تشخیص این گروه بیماران می تواند ذکر شود. **نتیجه گیری:** مجموعه مطالعات ژنتیکی، تصویری و بیوشیمیایی نمایانگر این هستند که افزایش بتا آمیلوئید در پلاسما یک یافته بسیار اولیه در ابتدای روند بیماری است و سال های زیاد قبل از شروع علائم بیماری آلزایمر AD وجود داشته و اختلال عملکرد سلولهای عصبی لازمه افزایش آن نیست. سوالی که باید پاسخ داده شود این است که آیا اندازه گیری سطح پلاسمایی بتا آمیلوئید در افراد سالم می تواند به عنوان فاکتور خطر ابتلا به بیماری آلزایمر مورد استفاده قرار گیرد؟

اطلاعات مقاله

دریافت: ۱۰ بهمن ۱۳۹۱

پذیرش: ۲۵ اسفند ۱۳۹۱

کلید واژه:

پروتئین بتا آمیلوئید،
بیماری آلزایمر،
هیپوکمپ،
شناخت،
یادگیری.

ABSTRACT

Article info:

Received: 29 Jan. 2013

Accepted: 15 Mar. 2013

Key words:

Amyloid
beta-Peptides,
Alzheimer Disease,
Hippocampus,
Cognition,
Learning.

Introduction Disease modifying treatment strategies for Alzheimer's disease (AD) have led to a severe need for finding biomarkers to be able to establish a reliable diagnosis at a very early stage and also to follow up the patient and their response to therapy. Amyloids β ($A\beta$) which predominate in amyloid plaques constitute one major neuropathologic hallmark in AD, are produced by all types of cells in the central nervous system and almost all cells in peripheral tissues. Increased plasma level of this peptide is reported in prodromal stage of AD, in mild cognitive impairment. **Conclusion** Different genetic, imaging and biochemical studies suggest that increased plasma $A\beta$ can begin many years before the onset of symptoms in AD, indicating that it does not require preexisting neural abnormalities. It remains to be verified if the proof of plasma $A\beta$ in clinically healthy subjects represents a prognostic factor pointing to a risk of pending AD.

* Corresponding Author:

Fereshteh Sedaghat
E-mail: fereshsedag@yahoo.com

* نویسنده مسئول:

فرشته صداقت
آدرس الکترونیکی: fereshsedag@yahoo.com

مقدمه

سلامت یک رابطه تعادلی بین میزان پلاسمایی و مغزی-نخاعی این پپتید وجود دارد که با شروع رسوب این پپتید در مغز این تعادل بهم می خورد.

افزایش ترشح بتا آمیلوئید حتی در بافت های پریفرال (محیطی) و فیبرو بلاست ها، سال ها قبل از شروع علائم بیماری می تواند نشانگر این باشد که افزایش این پپتید نیازی به نقص ابتدائی و دژنراسیون سلول های عصبی ندارد (۱۴).

Matsumoto و همکاران در تحقیقاتی با استفاده از MRI به این نتیجه رسیدند که پیشرفت آتروفی لوب تمپورال با نقص سد خونی- مغزی (BBB; Blood Brain Barrier) مرتبط است ولی ارتباطی به انتقال بتا آمیلوئید از این سد خونی مغزی ندارد (۱۵). این یافته نشانه دیگری است مبنی بر اینکه افزایش پلاسمایی بتا آمیلوئید ناشی از ظهور بیماری آلزایمر نیست و همچنین اینکه بتا آمیلوئید موجود در پلاسمای این افراد احتمالاً از منشأ دیگری غیر از مغز نشأت گرفته است.

Querfurth و همکاران در تحقیقی افزایش سطح mRNA APP را در فیبروبلاست بیماران با سندرم Down مشابه به همان که در بیماران آلزایمر فامیلیال (FAD) دیده می شد، نشان دادند (۱۶) و همچنین مشاهده کردند که میزان بتا آمیلوئید در فیبروبلاست های افراد با سندرم Down و FAD افزایش دارد.

وجود APP در گرانول های پلاکتی توجه زیادی را به مطالعه بیوشیمیایی و عمل پلاکت ها در بیماران آلزایمر معطوف کرده است. نشان داده شده است که پلاکت ها حاوی APP کامل (full-length APP) هستند و برای مطالعه پروسه APP مناسب می باشند. همچنین تصور می شود که پلاکت ها منشأ احتمالی بتا آمیلوئید بوده است و بدین گونه یکی از مکانیسم هایی را که از طریق آن آمیلوئید ممکن است در دیواره عروق و بافت مغز رسوب کرده و ایجاد آمیلوئیدوز عروقی- مغزی نماید، فراهم می کنند (۱۷). از آنجایی که دسترسی به بافت مغزی محدود می باشد، روش های تصویر برداری مولکولی می توانند در بررسی پاتولوژی زمینه ای بیماران در مراحل اولیه کمک کننده باشند. توموگرافی پوزیترونی (PET; Positron Emission Tomography) با استفاده از رادیوداروهای مختلف از جمله:

PIB (Pittsburg Compound B) و $[^{18}F]$ -FDDNP برای تصویر برداری پلاک های بتا آمیلوئید در مغز مورد استفاده قرار گرفته است. مطالعات ابتدایی احتباس شدیدیتر PIB را در مغز بیماران MCI که بعدها به آلزایمر تبدیل شدند را نشان داده اند. در صورتی که در بین بیماران MCI که وضع بالینی آنها ثابت مانده بود این احتباس گزارش نشد (۲۰-۱۸). در مطالعه ای بیماران آلزایمر با استفاده از PET و رادیوداروهای ^{18}F -FDG و PIB در دو نوبت تحت بررسی قرار گرفتند، یک بار در ابتدا و سپس در طی دو سال Follow-up PET با استفاده از PIB

از آنجایی که تحقیقات مختلفی جهت درمان بیماری آلزایمر و کشف داروهای جدید در دست اقدام است، نیاز شدیدی برای تشخیص زودرس بیماری در مراحل بسیار اولیه می باشد. بدین ترتیب نیاز به یافتن بیومارکرهایی که بتوانند کمک به تشخیص به هنگام این بیماری نموده و همچنین پاسخ بیماران به درمان را کنترل کنند، می باشد. بتا آمیلوئید ($A\beta$) پپتیدی است که از تقسیم پروتئولیتیک پروتئین اولیه آمیلوئید (APP; Amyloid Precursor Protein)، توسط دو پروتئاز به نام های بتاسکرتاز و گاماسکرتاز، ایجاد می شود.

ایزومرهای متعددی از بتا آمیلوئید وجود دارند. بتا آمیلوئید ۱-۴۲ شامل ۴۲ آمینواسید بوده که به میزان بالایی در پلاک های آمیلوئید، که یکی از اصلی ترین یافته های پاتولوژیک بیماری آلزایمر محسوب می شود، وجود دارد. بتا آمیلوئیدها توسط تمامی سلول های عصبی مرکزی و تقریباً تمام سلول های بافت های محیطی (Peripheral) تولید می شوند. (۳-۱)

افزایش بتا آمیلوئید می تواند ناشی از افزایش تولید، کاهش کلیرانس آن یا هر دو باشد. مطالعات متعددی کاهش قابل ملاحظه $A\beta$ 1-42 در مایع مغزی نخاعی (CSF) بیماران آلزایمر در مقایسه با گروه کنترل نشان داده اند (۷-۴). از طرفی مطالعات متعدد دیگری افزایش این پپتید را در مراحل بسیار اولیه آلزایمر (MCI; mild cognitive impairment) در مایع مغزی نخاعی گزارش کرده اند (۹، ۸). اندازه گیری سطح بتا آمیلوئید در پلاسمای بیماران با گروه کنترل نشان داده شده است. Song و همکاران مشاهده کردند که بتا آمیلوئید در پلاسمای بیماران که ناقل فامیلیال آلزایمر وابسته به کروموزوم (FAD; Familial Alzheimer's Disease-14) می باشند افزایش یافته است (۱۰).

افزایش بتا آمیلوئید پلاسمای همچنین در خویشاوندان سوئدی که ناقل موتاسیون کدون ۶۷۰/۶۷۱ بودند گزارش شده است (۱۱). از طرفی هیچ اختلافی در سطح پلاسمایی بتا آمیلوئید بین این خویشاوندان سوئدی که دچار علائم بیماری آلزایمر شده بودند با زمان قبل از بروز علائم یافت نشد. سطح پلاسمایی بتا آمیلوئید ۱-۴۲ همچنین در ناقلین پره سنیلین ۱ (PS1) و (PS2) بالا می باشند. Kosaka و همکاران هم افزایش این پپتید را در بیماران با موتاسیون APP717 گزارش کردند (۱۲). از طرفی سطح پلاسمایی بتا آمیلوئید ۱-۴۲ در بیماران آلزایمر اسپورادیک در مقایسه با گروه کنترل اختلافی نداشت. تحقیقات انجام شده (۱۳) وجود رابطه بین سطح پلاسمایی و مایع مغزی - نخاعی بتا آمیلوئید ۱-۴۲ در افراد سالم را گزارش کرده اند در صورتیکه چنین رابطه ای در افراد بیمار در مرحله MCI یا بیماری آلزایمر یافت نشده است. این یافته شاید حاکی از آن باشد که در حالت

عصبی به دلیل ابتلاء آلزایمر نمی باشد. همچنین احتمال دارد بتا آمیلوئید موجود در پلاسمای این افراد از منشأ دیگری غیر از مغز نشأت گرفته باشد و این که افزایش سطح بتا آمیلوئید یک یافته بسیار اولیه در ابتدای روند بیماری است، سال های زیاد قبل از شروع علائم AD وجود داشته و لازمه افزایش آن اختلال عملکرد سلول های عصبی نیست.

افزایش پلاسمایی بتا آمیلوئید در بیماران MCI که بعد ها به بیماری آلزایمر دچار شدند بعنوان یک بیو مارکر بالقوه جهت تشخیص این گروه بیماران می تواند ذکر شود. با این توضیحات سؤال مهمی که بدون جواب مانده این است که آیا اندازه گیری سطح پلاسمایی بتا آمیلوئید در افراد سالم می تواند جهت غربالگری به عنوان فاکتور خطر ابتلاء به بیماری آلزایمر مورد استفاده قرار گیرد یا خیر؟

منابع

- Gandy S. The role of cerebral amyloid beta accumulation in common forms of Alzheimer disease. *J Clin Invest.* 2005; 115: 1121-1129.
- Deane R, Wu Z, Zlokovic BV. RAGE (yin) versus LRP (yang) balance regulates Alzheimer amyloid beta-peptide clearance through transport across the blood-brain barrier. *Stroke.* 2004; 35: 2628-2631.
- Flirski M, Sobow T. Biochemical markers and risk factors of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2005; 2: 47-64.
- Bailey P. Biological markers in Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci.* 2007; 34: S72-6.
- Stefani A, Martorana A, Bernardini S, Panella M, Mercati F, Orlacchio A, et al. CSF markers in Alzheimer disease patients are not related to the different degree of cognitive impairment. *J Neurol Sci.* 2006; 251: 124-8.
- Formichi P, Battisti C, Radi E, Federico A. Cerebrospinal fluid tau, A beta, and phosphorylated tau protein for the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Cell Physiol.* 2006; 208: 39-46.
- Wallin AK, Blennow K, Andreasen N, Minthon L. CSF biomarkers for Alzheimer's Disease: levels of beta-amyloid, tau, phosphorylated tau relate to clinical symptoms and survival. *Dement. Geriatr Cogn Disord.* 2006; 21: 131-8.
- Pitschke M, Prior R, Haupt M, Riesner D. Detection of single amyloid beta-protein aggregates in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's patients by fluorescence correlation spectroscopy. *Nat Med.* 1998; 4: 832-4.

تغییر قابل ملاحظه ای نشان نداد؛ در حالیکه PET با استفاده از 18F-FDG جهت بررسی متابولیسم گلوکز مغز کاهش قابل ملاحظه ای نشان داد. این یافته به این معنا می تواند باشد که میزان رسوب بتا آمیلوئید در مغز با پیشروی AD افزایش متداومی نشان نمی دهد، همچنین این باور را که رسوب بتا آمیلوئید در مراحل ابتدایی AD اتفاق می افتد تقویت می کند (۲۱).

عملکرد سلول های عصبی به میزان زیادی رابطه مستقیم با مصرف گلوکز و جریان خون مغزی دارد. صداقت و همکاران با استفاده از SPECT میزان ناحیه ای جریان خون مغز (rCBF; regional Cerebral Blood Flow) در نواحی مختلف مغز در ۲۹ بیمار آلزایمر و گروه کنترل را بررسی نموده، همچنین سطح بتا آمیلوئید ۱-۴۲ را هم در این افراد اندازه گرفته و وجود هر رابطه ای از آن را با rCBF در نواحی مختلف مغز مورد بررسی قرار دادند (۲۲). کاهش قابل ملاحظه rCBF در اغلب نواحی مغز بیماران AD در مقایسه با گروه سالم یافت شد در حالیکه میزان بتا آمیلوئید ۱-۴۲ در پلاسمای این دو گروه تفاوت قابل ملاحظه ای نداشت. هیچ رابطه ای هم بین میزان این پپتید در پلاسمای افراد بیمار با میزان جریان خون ناحیه ای (rCBF) در نواحی مختلف مغز یافت نشد. از آنجایی که جریان خون مغزی و عملکرد سلول های عصبی به هم وابسته اند، نتیجه گرفته شد که میزان پلاسمایی بتا آمیلوئید ۱-۴۲ مستقل از عملکرد سلول های عصبی می باشد و نمی تواند به عنوان یک بیو مارکر برای افرادی که به بیماری آلزایمر دچار هستند بکار رود. این هم یافته دیگری می باشد که از نظریه «سطح پلاسمایی بتا آمیلوئید منعکس کننده شدت نارسایی سلول های عصبی نیست» حمایت می کند.

مطالعات متعددی به بررسی سطح $A\beta$ در پلاسمای اهمیت آن به عنوان یک نشانگر بیماری AD پرداخته اند که به طور کلی به نتیجه قطعی نرسیده اند. عوامل متعددی از جمله متفاوت بودن گروه تحت مطالعه، عدم وجود تست بالینی استاندارد حساس جهت تشخیص افراد نرمال از افراد در مرحله بسیار ابتدایی بیماری و عدم وجود یک روش استاندارد جهت اندازه گیری سطح $A\beta$ در پلاسمای می توانند از جمله عوامل دخیل در این امر باشند (۲۵-۲۳). از طرفی موضوعی که اکثر مطالعات به آن اشاره می نمایند بالا بودن قابل ملاحظه سطح $A\beta$ در پلاسمای در مرحله بسیار ابتدایی بیماری در مقایسه با گروه نرمال و پایین بودن غیرقابل ملاحظه آن در بیماران آلزایمر در مقایسه با گروه نرمال و در نتیجه پایین بودن قابل ملاحظه سطح پلاسمایی $A\beta$ در بیماران آلزایمر در مقایسه با مرحله ابتدایی شروع بیماری است (۲۶). ریسمن و همکاران اخیراً در مطالعه ای، مروری بر این یافته ها انجام داده اند (۲۷). از مجموعه مطالعات ژنتیکی، تصویری و بیوشیمیایی فوق می توان نتیجه گرفت که افزایش بتا آمیلوئید در پلاسمای صرفاً یک علامت ناشی از شروع دژنراسیون سلول های

9. Frankfort SV, Tulner LR, van Campen JP, Verbeek MM, Jansen RW, Beijnen JH. Amyloid beta protein and tau in cerebrospinal fluid and plasma as biomarkers for dementia: a review of recent literature. *Curr Clin Pharma col.* 2008; 3: 123-31.
10. Song X H, Suzuki N, Bird T, Peskind E, Schellenberg G, Younkin SG. Plasma amyloid b protein (Ab) endingat Ab42(43) is increased in carriers of familial AD (FAD)linked to chromosome 14. *Soc Neurosci Abstr.* 1995; 21: 1501.
11. Jensen M, Song XH, Suzuki N, Lannfelt L, YounkinSG. The bAPP670/671 Alzheimer mutation (Swedish)increases plasma amyloid b protein concentration. *Soc Neurosci Abstr.* 1995; 21: 1501
12. Kosaka T, Imagawa M, Seki K, Arai H, Sasaki H, Tsuji S, et al. The bAPP717 Alzheimer mutation increases the percentageof plasma amyloid-b proteinendingat Ab42 (43). *Neurology.* 1997; 48: 741-745.
13. Giedraitis V, Sundelöf J, Irizarry MC, Gårevik N, Hyman BT, Wahlund LO, et al. The normal equilibrium between CSF and plasma amyloid beta levels is disrupted in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2007; 427:127-131.
14. Scheuner D, Eckman C, Jensen M, Song X, Citron M, Suzuki N, et al. Secreted amyloid b-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked tofamilial Alzheimer's disease. *Nat Med.* 1996; 2: 864-870.
15. Matsumoto Y, Yanase D, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Yoshita M, Yamada M. Blood-brain barrier permeability correlates with medial temporal lobe atrophy but not with amyloid-beta protein transport across the blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 23: 241-245.
16. Matsumoto Y, Yanase D, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Yoshita M, Yamada M. Blood-brain barrier permeability correlates with medial temporal lobe atrophy but not with amyloid-beta protein transport across the blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 23: 241-245.
17. Berndt MC, Bush AI, Rumble B, Mackenzie I, Friedhuber A, et al. Membrane-associated forms of the beta A4 amyloid protein precursorof Alzheimer's disease in human platelet and brain: surface expression on the activated human platelet. *Blood.* 1994; 84(1): 133-42
18. Forsberg A, Engler H, Almkvist O, Blomquist G, Hagman G, Wall A, et al. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2008; 29: 1456-65.
19. Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, Någren K, Helin S, Brück A, et al. PET amyloid ligand [11C] PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology.* 2007; 68: 1603-6.
20. Agdeppa ED, Kepe V, Liu J, Flores-Torres S, Satyamurthy N, Petric A, et al. Binding characteristics of radio fluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidenederivatives as positron emission tomography imagingprobes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2001; 21: 189.
21. Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, Savitcheva I, et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain.* 2006; 129: 2856-66.
22. Sedaghat F, Dedousi E, Costa V, Dimitriadis AS, Baloyannis SJ. Plasma levels of amyloid β 1-42 are independent of neuronal function in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2009; 17: 343-348.
23. Hansson O, Zetterberg H, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Andreasson U, Londos E, et al. Evaluation of plasma Abeta (40) and Abeta (42) aspredictors of conversion to Alzheimer's disease in patientswith mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2010; 31: 357-36.
24. Lewczuk P, Kornhuber J, Vanmechelen E, Peters O, Heuserl, Maier W, et al. Amyloid beta peptides in plasma in early diagnosisof Alzheimer's disease: a multicenter study with multiplexing. *Exp Neurol.* 2010; 223: 366-370.
25. Lui JK, Laws SM, Li QX, Villemagne VL, Ames D, Brown B, et al. Plasma Amyloid- β as a Biomarker inAlzheimer's Disease: The AIBL Study of Aging. *J Alzheimers Dis.* 2010; 20(4): 1233-42.
26. Song F, Poljak A, Valenzuela M, Mayeux R, Smythe GA, Sachdev PS. Meta-analysis of plasma amyloid- β levels in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011; 26: 365-75.
27. Rissman RA, Trojanowski JQ, Shaw LM, Aisen PS. Longitudinal plasma amyloid beta as a biomarker of Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 2012; 119: 843-50.