

21 Eylül Alzheimer Hastalığı Farkındalık Günü Derleme Yazısı

Demans; bellek, dil, yürütücü ve görsel işlev, kişilik ve davranış dahil olmak üzere iki ya da daha fazla bilişsel alanda ilerleyici düşüşle karakterize edilen ve günlük yaşamın temel faaliyetlerini yerine getirme becerilerinin kaybına neden olan klinik bir sendromdur^{1,2}. Hastalar normal bilişten **Hafif Bilişsel Bozukluğa (MCI)** ilerlemekte ve ardından hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirilebilecek şekilde demans şiddeti artmaktadır³. Tüm demans teşhislerinin %80'ini oluşturan³ Alzheimer hastalığı (AH); protein birikimi, sinaps kaybı, nöronal kayıp, oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon kaybı, inflamasyon, ve metal iyon birikimi ile karakterize; hafıza ve kognitif işlevlerde bozulma ile seyreden, yaşam kalitesini önemli düzeyde düşüren, ilerleyici nitelikteki nörodejeneratif bir hastalıktır⁴. Meydana gelen nörodejeneratif birikim beyinde genellikle orta yaşlarda başlamakla birlikte hastalıkla ilgili ilk bulgular 65 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır⁴.

Hastalığın moleküler patolojisine bakıldığında, **amiloid öncü proteinden (APP)** türetilen çeşitli **amiloid- β ($A\beta$)** peptitlerinin agregatlarını (kümelerini) içeren serebral plaklar ve ayrıca hiperfosforile ve agrege olmuş **tau** içeren nörofibriler yumaklar (NFT'ler) ile karakterize edilmektedir⁵.

Amerika Birleşik Devletleri'nde inme ve kardiyovasküler hastalıktan kaynaklanan genel ölüm oranı düşmesine rağmen, Alzheimer'e bağlı ölüm oranı 2000-2014 yılları arasında %89 oranında bir artış göstermektedir⁶. 2019 itibarıyla, AH tanısıyla yaşayan yaklaşık 5,8 milyon Amerikalı bulunmakta olup bu sayının 2050 yılına gelindiğinde 13.8 milyon olacağı beklenmektedir⁷. AH ile ilgili sağlık hizmetleri için harcanmakta olan doğrudan ve dolaylı maliyetlerin ise yılda yaklaşık 500 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir⁸. Hastalığın prevelansına (görülme sıklığına) bakıldığında, yaşları; 65-75 arası insanların % 3'ü, 75-84 arası insanların % 17'si ve 84 yaşından sonraki yaşlıların % 32'sinin hastalıktan yaşlarıyla uyumlu bir şekilde etkilendiği görülmektedir⁷. 45 yaşındaki bir erkek için yaşam boyunca AH geliştirme riski %10'ken bu risk bir kadın için %20 olmaktadır. Ayrıca AH'den etkilenen insanların yaklaşık üçte ikisi kadın ve üçte biri erkektir. Bu durum hem genetik faktörlerden hem de kadınların daha uzun yaşam süresinden kaynaklanmaktadır⁹.

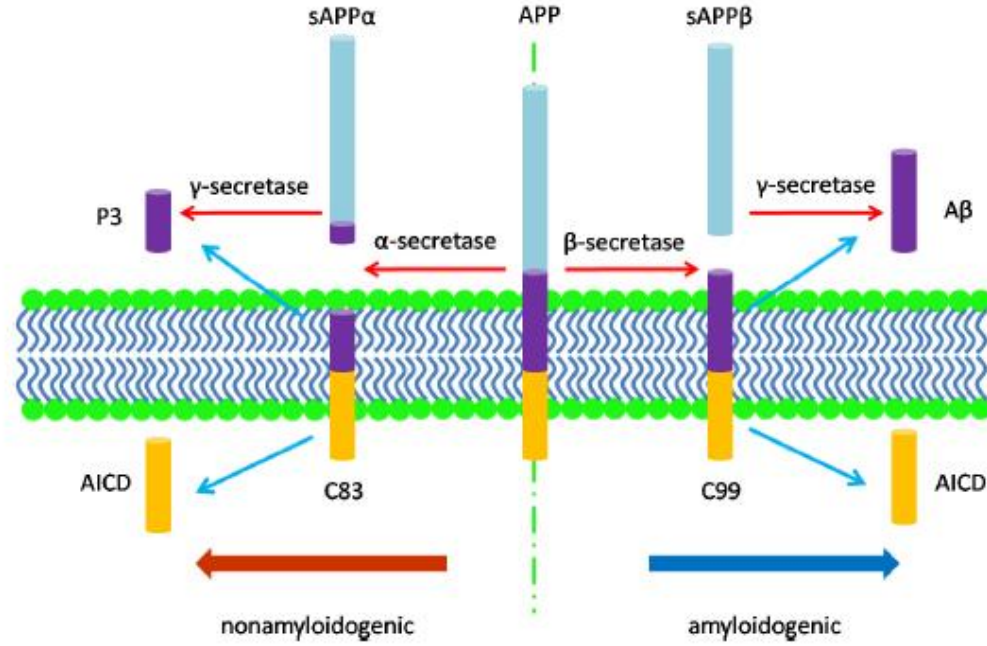
Alzheimer Hastalığı'nın Genetiği

AH, sporadik veya ailesel olabilmekte ve bunlarla ilişkili olarak da geç veya erken yaşam başlangıcı olabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında yaş, AH için en önemli risk faktörünü oluşturmaktadır¹⁰. Sporadik AH esas olarak yaşlılarda görülen bir hastalık olup çoğu vaka 65 yaşından sonra ortaya çıkar; hastalığın bu formu, geç başlangıçlı **AH (LOAD)** veya **sporadik AH (SAD)** olarak adlandırılmaktadır¹⁰. Daha genç yaşlarda meydana gelen vakalar ise **erken başlangıçlı AH (EOAD)** olarak adlandırılmaktadır. Hepsinde olmamakla birlikte bazı EOAD vakalarında, **ailevi AD (FAD)** olarak adlandırılmasına izin veren ailede bir demans öyküsü bulunmaktadır¹⁰. FAD vakaları tipik olarak **APP** genindeki veya **Presenilin genlerindeki**, (PSEN1 ve PSEN2'deki) mutasyonlardan kaynaklanmaktadır¹⁰. Diğer bir FAD kaynağı APP geninde meydana gelen dublikasyonlardır¹¹.

APP, iki yolağı takip eden (amiloidojenik ve amiloidojenik olmayan yol), **α -**, **β -** ve **γ -sekretazlar** tarafından proteolitik olarak işlenerek farklı peptidlerin üretimine yol açmaktadır¹². Amiloidojenik olmayan yolda, APP'nin α - ve γ -sekretazlar tarafından proteolizi, patojenik olmayan fragmanların (sAPP α ve α -C-terminal fragmanı) oluşumuyla sonuçlanmaktadır¹². Bununla birlikte, nöronlarda amiloidojenik yolda APP'nin β -sekretaz ve γ -sekretaz tarafından art arda proteolizi, farklı uzunluklarda A β peptitlerinin (A β ₁₋₄₀ (%90) ve A β ₁₋₄₂ (%10)) üretilmesine neden olmaktadır¹². A β ₁₋₄₂ fragmanları daha agregasyonan(kümeleşmeye) meyilli olup ağırlıklı olarak AH hastalarının beyinlerindeki amiloid plaklarda bulunmaktadır¹². A β peptidinin farklı kesim şekilleri de bulunmasına rağmen (N-ve-C kesimleri gibi) 93 ailede toplam 39 APP mutasyonu tanımlanmıştır ve bunların tümü APP'nin proteolizini A β ₁₋₄₂ lehine etkilemektedir¹³. Ancak bazı mutasyonlarda N veya C ile kesilmiş peptidleri etkiler gibi görünmektedir¹⁴. İzlanda popülasyonunda APP üzerinde keşfedilen **A673T substitüsyonun** (yer değiştirme mutasyonu) AH'na karşı ve ayrıca AH'lığı olmayan yaşlılarda bilişsel düşüşe karşı koruyucu olduğu bulunmuştur¹⁵.

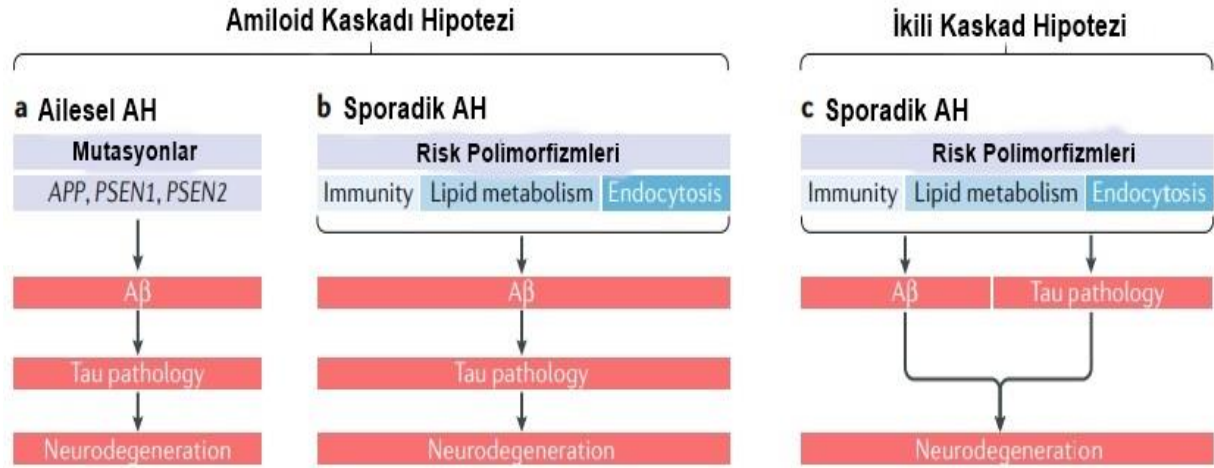
PSEN1 ve PSEN2 genleri yüksek miktarda homologluk göstermektedirler¹². PSEN1'deki mutasyonlar, bugüne kadar bilinen otozomal dominant AH'nın en sık nedeni olmakla birlikte, PSEN2 mutasyonları ise en az sıklıkta mutasyonlardır¹⁶.

PSEN1 ve PSEN2'deki mutasyonlar, A β fragmanlarında APP'nin γ -sekretaz aracılı kesimini bozarak ya artan A β_{1-42} üretimi ya da azalmış A β_{1-40} üretimi ya da her ikisinin kombinasyonu yoluyla, A β_{1-42} ve A β_{1-40} oranında artışla sonuçlanmaktadır¹⁷.



Şekil 1. APP'nin İşlenme Diyagramı¹⁸

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), belirli bir özelliğe veya ilgili hastalığa sahip olan ve olmayan birey grupları arasında genom çapında bir dizi genetik varyantı (genellikle milyonlarca tek nükleotid polimorfizmi) karşılaştırmayı içeren gözlemsel çalışmalardır⁹. 2009'da başlayan ve giderek artan daha büyük çalışmalar, artan sayıda genetik risk faktörü tanımlamıştır^{19,20}. 2019 yılında yapılan ve 94.437 kişiyi içeren en son güncelleme ile **ApoE** ve yeni nadir hastalık risk varyantları dahil olmak üzere toplam 25 risk lokusunu tanımlamaktadır (allel frekansları% 1'in altında)²⁰. Tanımlanan genler; hipokampal sinaptik fonksiyon, APP işleme, tau metabolizması, immün yanıt ve inflamasyon, lipid taşınması ve endositoz dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik süreç veya yolda yer alan protein ürünlerini kodlamaktadır⁹.



Şekil 2. AH'nın Amiloid Kaskad Hipotezi ve Dual Kaskad Hipotezi⁵.

a) APP, PSEN1 veya PSEN2'deki mutasyonlar (veya bunların dubleksyonu), APP'nin amiloidojenik işlenmesini değiştirir ve ailesel Alzheimer hastalığına neden olmaktadır. Bu bulgular, Aβ'daki ilk değişikliklerin aşağı akış tau patolojisini ve tau aracılı nörodejenerasyonu tetiklediğini öngören amiloid-kaskad hipotezine yol açmıştır. **b)** Sporadik AH'li hastalarda APP'de veya onu işleyen enzimlerinde mutasyonlar olmamasına rağmen, sporadik AH'nın nöropatolojisi, ailesel AH'nın nöropatolojisini yakından yansıtmaktadır. Bu nedenle, amiloid kaskad hipotezinin sporadik AH'na da uygulanabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca, mikrogial immün aktivasyonu, lipid metabolizmasını ve endositozu düzenleyen genlerdeki polimorfizmler, sporadik ADH için risk faktörleridir. **c)** Çift kademeli (Dual) hipotez, sporadik AH'nın patogenezi için alternatif bir model sunmaktadır. Bu hipotez, sporadik AH riski ile ilişkili polimorfizmlerin, ilişkili ancak bağımsız hücresel yollarla Aβ ve tau patolojisine katkıda bulunduğunu öngörmektedir.

ApoE, sekresyon için periferik hücrelerden karaciğere reverse (ters) kolesterol taşınmasını düzenleyen bir lipid taşıyıcısıdır⁵. ApoE beyinde kolesterol gibi lipidleri nöronlar ve glia arasında çift yönlü olarak taşımaktadır²¹. Ayrıca Aβ'ya bağlanır ve Aβ'nın glial alımı ve bozulmasında rol oynayabilmektedir²². APOE'deki SNP'ler, sporadik AH için başlıca genetik risk faktörlerini oluşturmaktadır²². APOE, APOE*2, APOE*3 ve APOE*4'ün üç ana alleli sırasıyla APOEε2, APOEε3 ve APOEε4 protein izoformlarını kodlamaktadır⁵. ApoEε4, sağlıklı popülasyonun %15-20'sinde bulunur ancak prevalansı, AH olan Aβ pozitif hastalarda %67'ye yükselmektedir²³. Homozigot APOE*3 taşıyıcılarla karşılaştırıldığında, heterozigot APOE*3/APOE*4 allel taşıyıcıları, homozigot APOE*4 allel taşıyıcılarında görülen AH riskinde 10-15 kat artışa kıyasla AH riskinde 3-4 kata kadar artışa sahiptir²⁴. ApoEε4'teki amino asit substitüsyonları, bu proteinin ApoEε2 ve ApoEε3'ten farklı şekilde katlanmasına neden olmaktadır²⁵.

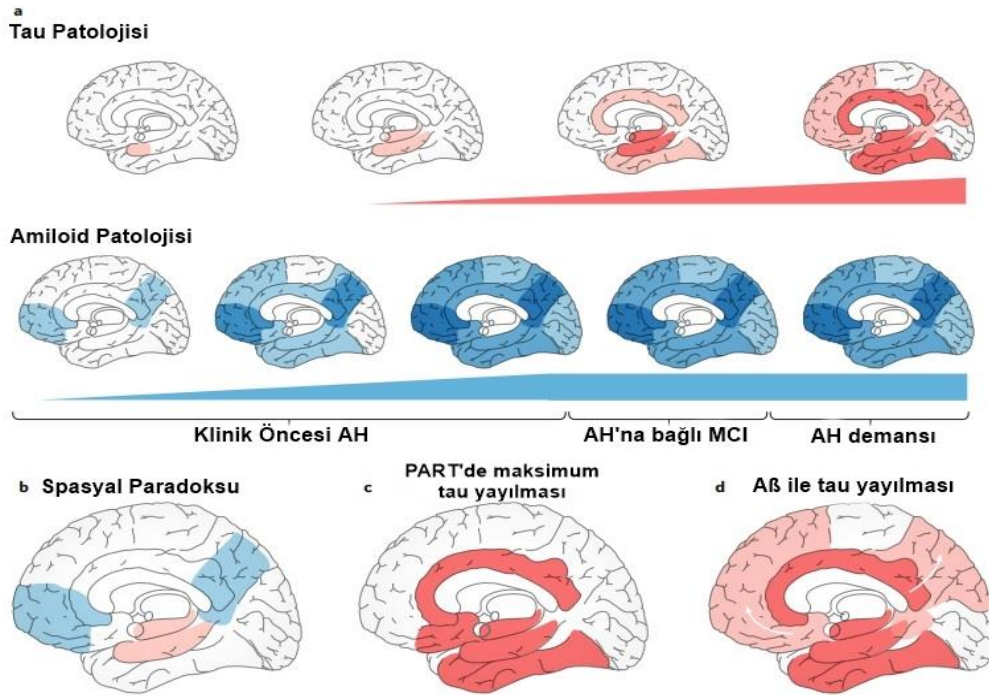
Bu değişiklikler, ApoE ϵ 4'ü bozunmaya daha yatkın hale getirirken aynı zamanda lipidlerin ve A β 'nin taşınmasında diğer iki izoformuna göre daha az etkili olmasına neden olmaktadır²⁵. Bilişsel olarak normal bireylerde, serebral A β plak miktarı, APOE*4 allel taşıyıcılarında en yüksek, APOE*3 taşıyıcılarda orta ve APOE*2 taşıyıcılarda en düşük²⁶ ve APOE*4 taşıyıcılarda artan A β üretiminin bir sonucu olarak²² ApoE izoformuna bağlıdır⁵.

Alzheimer Hastalığı'nın Nöropatolojisi

AH'nın nöropatolojik olarak değerlendirilmesinde **Pozitron Emisyon Teknolojisi (PET)** fonksiyonel nörogörüntülemesi, yaşamakta olan insan beyninde A β ve tau birikiminin değerlendirilmesini sağlamaktadır⁵. A β özellikle metabolik aktivitesi yüksek olan beyin bölgelerinde (asosiyasyon korteksleri gibi) birikir ve neokorteksten alokortekse, daha sonra beyin sapına yayılarak sonunda serebelluma ulaşmaktadır²⁷. **Tau patolojisi** bunun tersine, lokus coeruleus da tau birikiminin ilk bölgesi olarak önerilmiş olsa da²⁸, ilk önce (trans) entorhinal kortekste belirgin hale gelerek buradan limbik alanlara ve oradan neokortekse yayılmaktadır²⁹. Neokorteksin yaygın A β tutulumu, klinik AH semptomlarının ortaya çıkmasından 10-20 yıl önce zaten mevcuttur³⁰ ve A β birikimi oranı, AH'nın klinik aşamasında azalmaktadır³¹. Hem uzamsal hem de zamansal olarak tau patolojisi, A β patolojisine göre nörodejenerasyon ve bilişsel bozuklukla çok daha güçlü bir şekilde ilişkilidir⁵. Ayrıca, A β 'nin aksine, tau patolojisi bilişsel işlevle ilişkilidir ve nörodejenerasyon bölgeleri ile iyi bölgesel uyum göstermektedir⁵.

Yapılan çalışmalar hem çözülebilir A β hem de amiloid plakların toksik olduğunu göstermektedir³². Bu toksisitenin, nörofibriler yumakların (NFT'lerin) üretimine yol açan protein tau'nun hiperfosforilasyonu, inflamasyon, oksidatif stres ve eksitotoksisite gibi patolojiler üzerinde etkili olan yolları tetiklediği düşünülmektedir³³. Tau proteini fizyolojik durumundan patolojik hale geldiği zaman, glikozisyon, bölünme, nitrasyon, ubikütinasyon veya hiperfosforilasyon gibi değişik birçok posttranslasyonel modifikasyonların etkisi altında kalmaktadır³⁴.

Meydana gelen hiperfosforilasyon tau üzerinde etkili olan kinazların ve fosfatazların deregulasyonundan kaynaklanmaktadır ve ister fizyolojik ister patolojik şartlar altında olsun **glikojensentazkinaz-3 β (GSK-3 β)** tau fosforilasyon aşamasında anahtar enzimdir³⁵. Alzheimer'lı ve sağlıklı beyinlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hasta beyinlerin sağlıklı beyinlere göre üç ila dört kat daha fazla tau proteini üzerinde fosforilasyon yaptığı bildirilmiştir³⁴. Tau'nun hiperfosforilasyonu sonucu ise **nörofibriler yumaklar (NFY)** oluşmaktadır³⁶. Ayrıca nöropatoloji literatüründe, bilişsel olarak normal yaşlı bireylerde A β plaklarının yokluğunda medial temporal lob, bazal ön beyin ve koku alma alanlarında NFT bulgusu ve sadece hafif bilişsel eksiklik gösterenlerde **birincil yaşa bağlı tauopati (PART)** olarak adlandırılmıştır³⁷.



Şekil 3. AH'da A β ve Tau Patolojisinin İlerlemesi⁵

a) Amiloid- β (A β) ve tau patolojilerinin spatiotemporal (uzay-zamansal) modellerini gösteren pozitron emisyon tomografisi (PET) ve nöropatoloji çalışmalarından elde edilen verilere basitleştirilmiş bir genel bakış. Kırmızı ve mavi gölgeli alanlar sırasıyla tau ve A β patolojisinden etkilenen alanları göstermektedir. Tau patolojisi ilk olarak (trans) entorinal kortekste gelişmekte AH'na bağlı MCI olan hastalarda limbik bölgelere ve son olarak AH'nın demansa ilerlemesi sırasında neokortekse yayılmaktadır. Aksine, A β patolojisi asosiyasyon kortekslerinde başlar ve neokorteksten alokortekse yayılmaktadır. A β patolojisi erken hastalık evrelerinde yayginken tau patolojisinin önemli ölçüde daha geç geliştiği gerçeği, A β 'daki değişikliklerin tau patolojisini tetikleyen ilk hakaret olduğunu öngören amiloid-kaskad hipotezini desteklemektedir. **b)** Eğer A β gerçekten tau patolojisini yürütüyorsa, bu patolojilerin farklı zamanlarda da olsa aynı beyin bölgelerinde başlamasını beklenebilmektedir. Ancak, A β ve tau patolojisi başlangıçta çok farklı beyin bölgelerinde gelişmektedir ve bu da, amiloid-kaskad hipotezi ile tutarsızlık göstermektedir. Bu gözlem ise, "spasyal (uzamsal) paradoksu" olarak

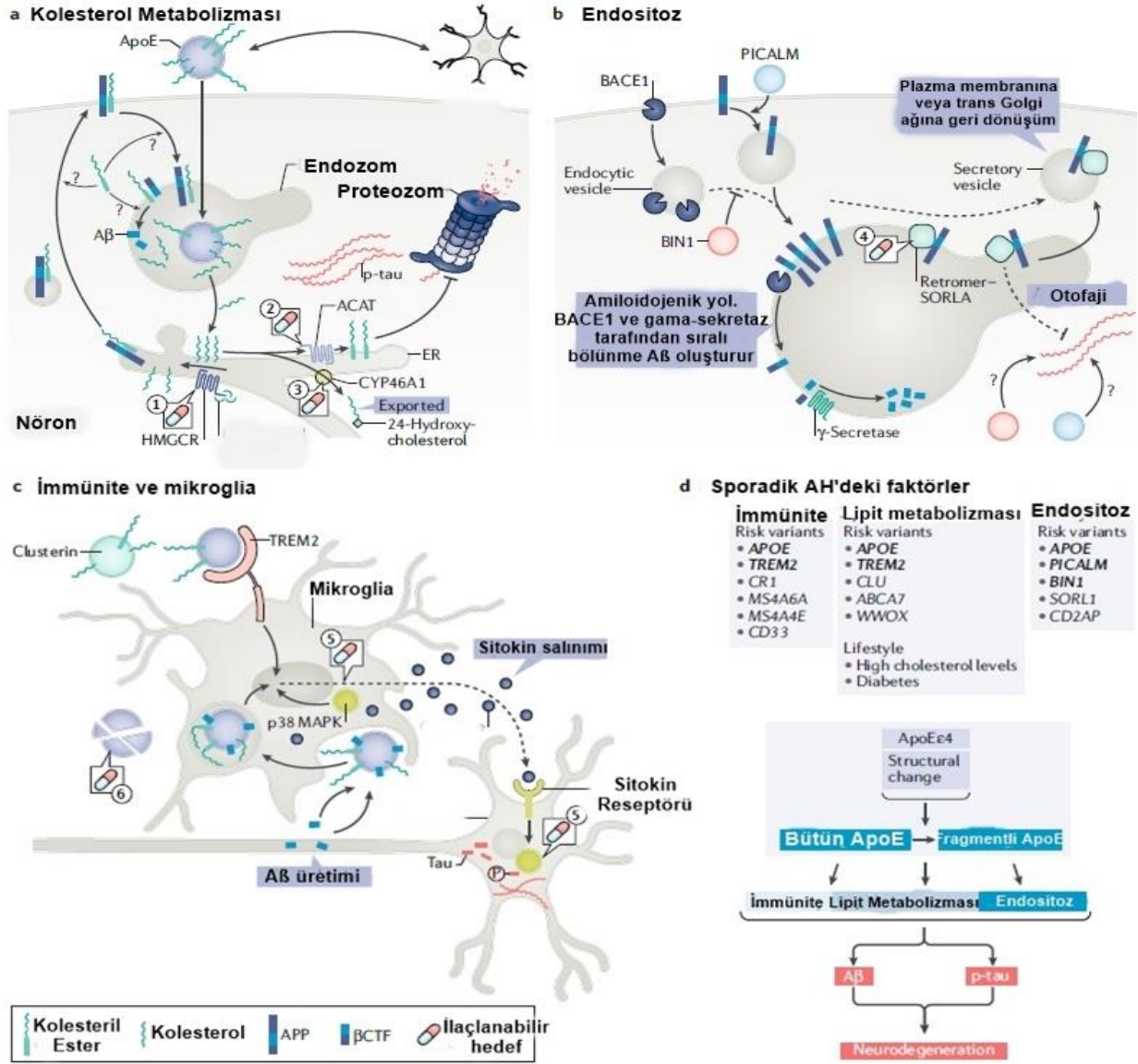
adlandırılmıştır. **c)** İzole tau patolojisi, bilişsel olarak normal A β negatif yaşlı bireylerde PART ile mevcut olup bu patoloji neokortikal alana yayılmamaktadır. **d)** AH'na bağlı tau patolojisi ise neokortekse yaygın olarak yayılmaktadır. Neokortekse tau yayılımı normalde A β -negatif bireylerde görülmediği için, AH 'A β -kolaylaştırılmış tau patolojisi' olarak tanımlanmıştır: AH'ndaki ilk tau patolojisinin A β 'dan bağımsız olduğu düşünülse de nihai tau yayılımı neokortekse A β tarafından yönlendirildiği varsayılmaktadır.

Ayrıca AH'ı açıklayan başka bir patogeneze ise nöronlarda meydana gelen **kolinerjik kayıp** olup orta ila şiddetli AH'da semptomatik etkilerini gidermek için günümüzde kullanılan hemen hemen tüm ilaçlar bu patogeneze dayanmaktadır³⁸. Alzheimer hastalarında gözlenen kolinerjik aktivite kaybının, **nöromediyatör asetilkolin (ACh)** ile öğrenme ve hatırlama arasında yakın bir ilişki olduğu saptanmıştır³⁹. Nöronların dejenerasyonu bellek fonksiyonlarının kaybı ile bağlantılıdır⁴⁰. Bu hipoteze göre beyinde hayati öneme sahip bir nörotransmitter olan ACh'nin eksikliği ya nörotransmitterin düşük üretimi nedeniyle ya da artan **asetilkolinesteraz (AChE)** aktivitesi nedeniyle oluşmaktadır⁴⁰. Ayrıca yapılan bir çalışmada, ACh miktarının azalmasının kolinerjik nörotransmisyonun bozulmasına ve bunun sonucunda da zihinsel yeteneklerin azalmasına neden olduğunu rapor edilmiştir⁴¹.

Lipidler, (özellikle kolesterol) AH'nın patogenezinde büyük ölçüde rol oynamaktadırlar⁴² (Şekil 4). Lipid metabolizmasındaki değişikliklerin A β ve tau patolojisini paylaşılan ancak bağımsız mekanizmalar yoluyla yönlendirebileceği fikri, bilişsel olarak normal bireylerde birleşik bir tau PET ve A β PET çalışmasının sonuçlarıyla desteklenmiştir⁴³. Yapılan bu çalışmada, A β ve tau'nun beyindeki spatiotemporal yayılımının altında yatan farklı ve paylaşılan genetik yollar, A β ve tau patolojisinin yayılma modelleri ile bu patolojiler tarafından işgal edilen beyin alanlarının transkriptomu arasında ilişki kurularak incelenmiştir⁴³. Tau patolojisinin yayılması, "**aksonla ilişkili**" genlerin belirli bir gen ekspresyon profili ile ilişkilendirilirken A β 'nın yayılması, "**dendrit ile ilişkili**" genlerin farklı bir profiliyle bağlantılı olduğu bulunmuştur. "**Lipid metabolizmasıyla ilgili**" genlerin üçüncü bir alt kümesinin ise hem A β hem de tau patolojisinin artan yayılmasıyla bağlantılı olduğu saptanmıştır⁴³.

AH patogenezinde nöroinflamasyon ve mikroglianin rolü giderek daha fazla önemsenmektedir⁵. Mikroglialar fagositoz yaptıkları ve beyinden A β 'yı temizledikleri

için AH'nın patogeneğinde büyük ölçüde rol oynamaktadır⁴⁴. Şekil 4.c'de anlatıldığı gibi aktive olan mikroglia tarafından salgılanan IL-1 β gibi bir dizi sitokin, nöronlarda tau hiperfosforilasyonunu benzer şekilde etkileyebilmektedir⁴⁵.



Şekil 4. a)Sporadik Alzheimer Hastalığında (AD) Görülen Kolesterol Metabolizması, Amiloid-B (A β) ve Fosforile Tau (P-Tau) Arasındaki Etkileşimlere Genel Bakış⁵. Eksojen kolesterol, hücre dışı ortamdan apolipoprotein E (ApoE) -lipoprotein partiküllerinin (kolesterol ve kolesterol esterleri içeren) alımı yoluyla internalize edilmektedir. Endozomlarda kolesterol, bu lipoprotein partiküllerinden lipazlar tarafından salınmaktadır. Kolesterol daha sonra endozomdan endoplazmik retikulum (ER) taşınmaktadır. 3 hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktazın (HMGCR) hız sınırlayıcı enzim olduğu ER'de kolesterol de novo sentezlenebilmektedir. ER'de fazla kolesterol, kolesterol esterleri üretmek için kolesterol O-asil transferazlar (ACAT) ile bir yağ asidine bağlanmaktadır. Kolesterol esterlerinin birikimi, p-tau'nun proteazomal bozunmasını inhibe etmektedir. Ek olarak, kolesterol esterleri, A β öncü proteininin (APP) amiloidojenik prosesini arttırmaktadır. Kolesterol esterlerinin APP üzerindeki etkisine, APP87'de bir lipid bağlama domaini aracılık etmektedir. APP'nin kolesterol esterlerle etkileşimleri, yeni

sentezlenen APP'nin plazma membranından APP internalizasyonunu arttırarak veya APP'nin β -sekretaz 1 (BACE1) veya γ -sekretaz ile parçalanmasını arttırarak plazma membranına salgılama trafiğini destekleyerek APP işlemeyi etkileyebilmektedir. Küçük moleküllü HMGCR (aşama 1) ve ACAT (aşama 2) inhibitörleri, kolesterol esterlerin oluşumunu önlemekte, APP'nin amiloidojenik işlenmesini azaltmakta ve p-tau'nun proteazomal bozunmasını arttırmaktadır. ER'de, kolesterolün kolesterol 24-hidroksilaz (sitokrom P450 46A1 (CYP46A1) olarak da bilinir) tarafından 24-hidroksikolesterolle dönüştürülmesi de kolesterolün ACAT tarafından esterifikasyonunu önlemekte; dolayısıyla, CYP46A1'in küçük moleküllü aktivatörleri (adım 3) ayrıca kolesterol esterleri, A β ve p-tau seviyelerini de azaltmaktadır. **b) Sporadik AD'de Hem A β Hem De P-Tau'nun Yukarısındaki (Upstream) Paralel ve Bağımsız Yolaklar Yoluyla Hareket Edebilen Endositik Düzenleyicilerin Rolüne Genel Bakış.** APP ve BACE1, plazma membranından ayrı veziküllerde internalize edilir ve erken endozomda birleşir; burada APP, APP'nin (CTF) ve A β 'nin β -sekretaz C-terminal parçasını oluşturmak için sırasıyla, önce BACE1 ve ardından γ -sekretaz tarafından kesilmektedir (amiloidojenik işleme yolu). Fosfatidilinositol bağlayıcı klatrin montaj proteini (PICALM), APP internalizasyonunu ve A β oluşumunu uyarırken, MYC kutusuna bağımlı etkileşimli protein 1 (BIN1; aynı zamanda köprü integratörü 1 olarak da bilinir), BACE1'in APP içeren endozomlara gidişini önlemektedir. APP ayrıca retromer ve sortilin ile ilişkili reseptör A (SORL A) içeren bir sınıflandırma kompleksi tarafından erken endozomda BACE1'den uzaklaştırılabilir. Retromer stabilize edici ilaçlar (adım 4) bu adımı destekler ve böylece APP'nin amiloidojenik işlenmesini azaltmaktadır. Retromer, BIN1 ve PICALM ayrıca tau'yu, tam olarak anlaşılmamış olsa da görünüşte A β 'dan bağımsız bir şekilde otofajiyi içerebilen süreçlerle düzenlemektedir. **c) A β ve Tau Regülasyonunda Mikroglia Rolünün Şematik Anlatımı** ApoE ve klusterin (ApoJ olarak da bilinir), mikroglial aktivasyonu düzenlemek için miyeloid hücreler 2 (TREM2) üzerinde ifade edilen mikroglial tetikleyici reseptöre bağlanmaktadır. Aktive olan mikroglia, nöronal sitokin reseptörlerine bağlanan, p38 mitojenle aktive olan protein kinazı (p38 MAPK) aktive eden ve tau (hiper) fosforilasyonunu artıran sitokinleri serbest bırakmaktadır. p38 MAPK inhibitörleri (adım 5), nöronlarda, mikroglia bağımlı tau hiperfosforilasyonunu doğrudan azaltabilmektedir. Ayrıca, p38 MAPK inhibitörleri, aktive olmuş mikroglialdan sitokin salınımını azaltmaktadır. Mikroglia ayrıca ApoE ve A β ve ApoE ϵ 4'ün fagositoz kompleksleri A β temizlemede diğer izoformlardan daha az etkilidir. ApoE ϵ 4 proteinlerini stabilize eden (adım 6) ApoE ϵ 4 yapı düzelticileriyle tedavi, mikroglial A β alımını artırabilmekte ve aynı zamanda tau patolojisinin yukarı akışındaki mikroglial aktivasyonu önleyebilmektedir. **d) Sporadik AD'nin Çift Kademeli Hipotezi ile İlişkili Risk Yollarının Ayrıntılı Şematik İncelemesi** Koyu renkteki sporadik AD risk genleri hem tau hem de Ap'nin bağımsız, yukarı akış düzenleyicileri olduğu bilinen proteinleri kodlamaktadır.

Alzheimer Hastalığı'nın Teşhisindeki Biyobelirteçler

Daha önce bahsedildiği gibi Alzheimer hastalığı, esas olarak 21. kromozomun uzun kolunun amiloid öncü protein geninde (APP, 21q21) bulunan **A β protein patolojisi** ile karakterize olmaktadır. A β birikimi plak oluşumuna yol açar ardından amiloid fibriller hücre dışında birikerek küre şeklinde gruplanmaktadır⁴⁶.

Ayrıca A β , küçük ve orta büyüklükteki arterlerin çevresinde ve dış çeperinde birikerek **Serebral Amiloid Anjiopati**'ye yol açmaktadır⁴⁷. Bununla birlikte A β , Pozitron Emisyon Tomografi (PET) tarama yöntemi ile serebrospinal sıvı (CSF) plazmada tespit edilebilir, ölçülebilir ve fibriller A β tespit edilirken, her iki teknik de nörolojik hasarı tespit edebilmektedir⁴⁶.

Nöral hasarın bir diğer biyobelirteci ise **tau/fosforile tau proteinidir**⁴⁸. Ayrıca, iki biyobelirteç olan A β ve tau/fosforile tau proteinleri pozitif olarak ölçüldüğünde ise AH'nın gelişme olasılığının arttığı saptanmıştır. Hem A β hem de fosforile tau, diğer bozukluklar için de geleneksel biyolojik belirteçler olup in vivo veya in vitro olarak tespit edilebilmektedirler⁴⁶. **In vitro Tarama Tünelleme Mikroskobu** A β (1-42)'yi tespit ederken **Foton Rayleigh Saçılma Testi** ise tau saptaması için kullanılabilmektedir⁴⁶. Ayrıca in vivo olarak, **mMRI** ve **Optik (Floresan) Görüntüleme** ile A β plakları tespit edebilmektedir⁴⁹.

Bunlara ek olarak, nörolojik hasarın biyobelirteçleri olarak ise, MRI'de hipokampal hacim veya medial temporal lob atrofisi, temporoparietal/prekuneus hipometabolizması veya Pozitron Emisyon Tomografisi tarama yöntemi veya tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi üzerindeki hipoperfüzyon olarak kabul edilmektedir⁴⁸. Yapılan bir çalışmada, neokortikal alanlarda artmış A β seviyesi ve anormal tau belirlenmiştir⁵⁰. Yapılan aile ve popülasyon çalışmaları, bireylerin 14. kromozomunda bulunan Apolipoprotein E geninin dördüncü formunun varlığının, AH geliştirme olasılığını arttırdığını ancak bu genin 2. ve 3. Formlarının taşıyıcılarını etkilemediğini kanıtlamaktadır⁵¹.

Alzheimer'in Tanısı

Orijinal 1984 tanı kriterlerine dayanarak, Ulusal Yaşlanma Enstitüsü-Alzheimer Derneği (NIA-AA), hafif bilişsel bozukluk (MCI) tanısı ve AH'na bağlı demansın farklı aşamalarının klinik kriterlerini 2011'de revize etmiştir⁵². Yapılan bu revizyonda, AH patolojisinin görüntüleme, serum ve CSF gibi destekleyici biyobelirteç kanıtlarının kullanımı, AH'nın diğer demans formlarından ayrı bir şekilde tanımlanmasına ve ayrıca AH'na bağlı MCI tanısına yardımcı olmak için dahil edilmiştir¹.

Non-invaziv tanısal görüntüleme sistemlerinin geliştirilmesi, son zamanlarda AH tanısında kullanılan testlerin doğruluğunu arttırmıştır⁵³. Bu testlerde, hastalar, radyo-etiketli bir izleyici ajanın enjekte edilmesinden sonra, A β peptidlerinin canlı beyindeki plaklara birikimini saptayan özel bir PET taramasına tabi tutulmaktadırlar⁵³. 2012 yılında yapılan bir çalışmada klinisyenler, daha sonra otopsi ile kanıtlanmıştır, bu yöntemi kullanarak %96'ya kadar duyarlılık ve %100 özgüllükle hastalığı doğru bir şekilde teşhis edebilmişlerdir⁵⁴. Pittsburgh Üniversitesi'ndeki araştırmacıların ilk radyo-etiketli izleyiciyi oluşturmaktan yaklaşık on yıl sonra ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), **florbetapirini** AH patolojisinin saptanması için kullanılmasını onaylamıştır⁵⁵. Şu an, amiloid-spesifik PET ligandlarının listesi florbetapire ek olarak benzer profile **florbetaben** ve **flutemetamol** içermektedir⁵⁵.

Tanı koyulması aşamasında, genellikle MRI ve FDG-PET ile başlayarak aşamalı bir yaklaşım benimsenmektedir⁹. Bu yaklaşım, benzersiz bir hipokampal / parietal atrofi (MRI'da) ve AH'na özgü lateral ve mezial temporoparietal hipometabolizma modelini gösterebilmekte ve alternatif etiyolojileri daha az olası kılmaktadır⁹. Daha sonraki aşama olarak ise, AH patolojisinin varlığını kesin olarak belirlemek için, kaynak mevcudiyetine bağlı olarak, CSF değerlendirmesi veya amiloid PET kullanılabilir⁹. Hafıza şikayetiyle hastaneye başvuran hastalarda MRI rutin olarak alınmaktadır. Hipokampal hacimlerin kalitatif değerlendirmesi, uygun sekanslar (temporal loblardan ince aralıklı koronal bölümler) elde edilmişse mümkün olabilmektedir⁹. Kantitatif (niceliksel) değerlendirme, yüksek çözünürlüklü genellikle T1 veya MP-RAGE gibi 3D edinimler ve gelişmiş yazılım gerektirmektedir. NeuroQuant® yazılımı, beyin yapılarının klinik ölçümleri için FDA onaylı olup, uygun görüntü alımını takiben rutin olarak kullanılmaktadır⁵⁷.

AH'nın altında yatan nöropatolojiyi yansıtan amiloid ve tau'nun CSF belirteçleri, demansı tespit etmek için güvenilir bir diğer tanı araçlarıdır⁵⁷. CSF A β 42, AH'lı hastalarda muhtemelen peptidin plaklarda birikmesinden dolayı azalmaktadır⁵⁷. Ancak, bununla birlikte, azalmış A β 42/A β 40 oranı, tek başına A β 42'den daha güvenilir bir belirteç gibi görünmektedir⁵⁷. Yüksek miktardaki total tau, AH'nın saptanması için çok hassas bir belirteçtir ancak VaD ve frontotemporal demans dahil diğer demanslarda da arttığı için, NFT'lerin ana bileşeni olan yüksek fosforile tau, toplam tau'dan daha spesifiktir⁵⁷.

Bu CSF belirteçlerinin kombinasyonları, hem düşük A β -42 hem de yüksek tau seviyelerine sahip MCI hastalarının, AH gelişme riskinin önemli ölçüde arttığını göstererek, AH'nın erken evrelerinde tanısal potansiyelini geliştirmek için kullanılmıştır⁵⁷. Buna karşın, ayırıcı tanıda BOS (beyin omurilik sıvısı) biyobelirteçlerinin ayırt edici gücü, tek başına bir tanısal test olarak yetersiz kalmaktadır ve semptom öncesi değerlendirme için mevcut stratejiler, sonuçların nörogörüntüleme bulguları ile birleştirilmesini içermektedir⁵⁷.

Klinikte Güncel AH Yönetimi

Klinik çalışmalarda hem A β hem de tau, AD'de hastalık modifiye edici tedaviler (DMT'ler) için ana hedeflerdir⁵⁸. Bu bakış açısıyla, A β ve tau üretimini azaltarak bu proteinlerin toplanmasının veya yanlış katlanmasının önlenerek bu proteinlerin toksik agregat veya yanlış katlanmış formlarını nötralize ederek veya bu yöntemlerin bir kombinasyonu ile AH'nın önlenebileceği veya etkili bir şekilde tedavi edilebileceği düşünülmektedir⁵⁸. Ayrıca günümüzde, aşağıdaki bileşenlere dayalı olarak çok faktörlü özel bir AH yönetimi denenmektedir⁵⁹:

1. Açık hekim, bakıcı ve hasta iletişimi: Aralarında samimi ve başarılı bir bilgi ve duygu aktarımı, semptomların doğru bir şekilde tanımlanmasını, kesin değerlendirme ve teşhisi ve uygun rehberliği sağlayacaktır.

2. Davranışsal yaklaşımlar: Çevrenin tutarlılığı ve sadeleştirilmesi, yerleşik rutinler, sakin etkileşimler, zevkli aktiviteler sağlama, basit bir dil kullanma ve yalnızca güvenlik söz konusu olduğunda "hayır" deme gibi iletişim stratejileri, yasal ve tıbbi kararlar ve ihtiyaçlar için zamanında planlama, bilişsel davranışçı terapi, egzersiz terapisi, ışık terapisi, müzik terapisi gibi yaklaşımlar bulunmaktadır.

3. Bakıcı desteği: Bakıcı için planlanan kısa dinlenme süreleri, demansın biliş, işlev ve davranışlar, beklentiler üzerindeki etkilerine hazırlanma, semptomları kötüleştirebilecek durumlardan kaçınma veya güvenlik ve esenlik için tehlikeleri artırmayı içeren psikoeğitim, bakıcılar için destek ağlarının geliştirilmesini teşvik etmek gibi destekler verilmektedir⁵⁹.

Kullanılan FDA Onaylı İlaçlar

Takrin, birinci nesil kolinesteraz inhibitörüdür ancak hepatotoksik yan etkileri olması kullanımını sınırlandırmıştır⁵⁷. Daha sonra muhtemel olarak daha yaygın olarak kullanılmakta olan **donepezil**, **rivastigmin** ve **galantamin** keşfedilmiştir⁵⁷. Donepezil'in hastalığa yanıtı hasta ya da hastayla ilgilenen kişi tarafından daha iyi hafıza, işlev veya davranış derecelendirmesiyle ölçülmektedir⁵⁷. İlacın yaygın yan etkileri gastrointestinal bozukluklar, yorgunluk ve kas krampları sayılabilmektedir⁵⁷. Ayrıca hastalarda oluşabilecek sinüs sendromu ve diğer iletim anormallikleri riski nedeniyle bir kolinesteraz inhibitörüne başlamadan önce tüm hastalar bir elektrokardiyogram çektirmelidir⁵⁷.

Memantin, NMDA reseptörünü non-kompetatif (rekabetçi olmayan) bir şekilde bloke eder ve bu etkisinden ötürü nöron kaybını önleyerek ve ayrıca hasar görmüş nöronların işlevini geri kazanmaya yardımcı olarak görülen semptomları iyileştirerek nöroprotektif etki göstermektedir. Memantin orta ila şiddetli AH'da orta derece faydalara sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak daha hafif AH'da kullanımını destekleyen çok az kanıt bulunmaktadır. Ek olarak, donepezil monoterapisine memantin eklenmesi, orta evre AH'lığı veya bilişsel olarak kötüleşen hastalarda faydalı olabileceği gösterilmiştir⁵⁷.

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) veya belirli **trisiklik antidepressanlar** ruh hali, davranış ve uyku için kullanılmaktadır. **Esitalopram** gibi saf SSRI'ların kullanımı birinci basamak tedavi olarak desteklenmektedir⁹.

Ancak **trazodon** veya **mirtazapin** gibi sedatif özellikte olanlar, aynı anda hem ruh hali hem de uyku zorluklarını ele almak için yararlı olabilmektedir⁹.

İsim	Metabolizma	Faydaları
Donezepil	Hepatik	Kognitif, fonksiyonel, davranışsal
Rivastigmin(oral)	Renal	Kognitif, fonksiyonel, davranışsal
Rivastigmin(dermal)	Renal	Kognitif, fonksiyonel, davranışsal
Galantamin (ER)	Hepatik	Kognitif, fonksiyonel, davranışsal
Memantin	Renal	Kognitif, fonksiyonel, davranışsal
Memantin (XR)	Renal	Kognitif, fonksiyonel, davranışsal

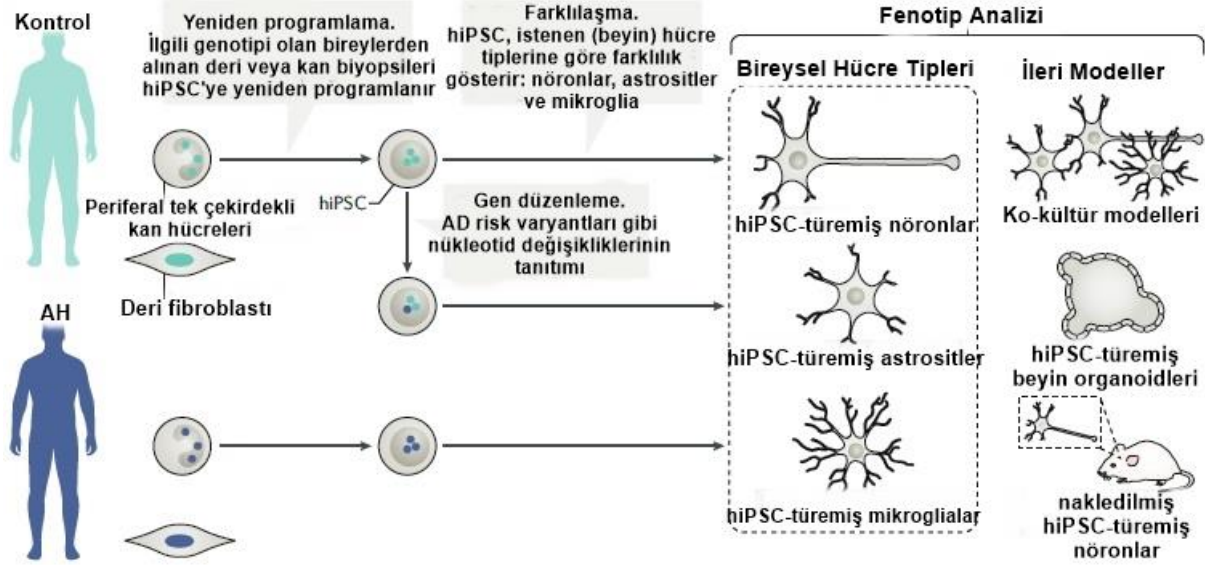
Tablo 1. AH'da FDA Onaylı Semptomatik Tedavilerin Özeti⁹.

Alzheimer Hastalığı'ndaki Güncel Tedavi Yaklaşımları

1. Kök Hücre Yaklaşımları

İnsan kaynaklı pluripotent kök hücre (hiPSC) teknolojisini kullanarak, AH'lı bireylerden kan veya deri biyopsi örnekleri toplanarak hücreleri, endojen seviyelerde nöronlarda tau gibi AH-ilişkili proteinleri eksprese eden fonksiyonel nöronlara, mikrogial hücrelere, ve astrositlere yeniden programlanabilmektedir⁵. AH'lı hastalardan türetilen beyin hücreleriyle karşılaştırıldığında hiPSC'den türetilmiş AH'lı beyin hücreleri; endozomal genişleme, lipid metabolizmasındaki değişiklikler (artan nöronal amiloid seviyeleri) β ($a\beta$) ve fosforile tau (p-tau), astrositik ve mikrogial düzensizlik ayrıca gen ekspresyonundaki değişiklikler gibi birçok bilinen erken AH fenotipini tekrar etmektedir⁶⁰. hiPSC'den türetilmiş AH hücreleri, ilaç keşfi ve farklı tedavilere verilen yanıtları karşılaştırmak için de kullanılabilir. Diğer bir gelişme, sporadik AH riskinin artmasıyla ilişkili hiPSCs spesifik genetik varyantları içine yerleştirerek genomda sadece istenen bir pozisyonda farklılık gösteren hiPSC'den türetilmiş beyin hücrelerinin "**izojenik**" bir setini oluşturmak için CRISP-Cas9 gen düzenlemesinin kullanılmasıdır. Bu izojenik hiPSC'ler, riskli polimorfizmlerin veya nadir genetik varyantların fenotipik etkilerini incelemek için kullanılabilir⁶¹.

Ayrıca, CRISPR-Cas9 gen düzenleme sporadik AH riski ile ilişkili yolların bir amiloid öncü proteinde (APP) bağımlı, $A\beta$ 'ya bağımlı veya $A\beta$ bağımsız bir şekilde tau'yu etkileyip etkilemediğini test etmek için sporadik-AH risk polimorfizmlerini APPnull hiPSC'lere yerleştirmek için kullanılabilir⁶¹.



Şekil 5. Kök Hücre Temelli AH Tedavi Yaklaşımı⁵

Ancak diğer hastalık modellerinde olduğu gibi hiPSC-kökenli nöronların da bazı sınırlamaları bulunmaktadır⁵. hiPSC'lerden üretilen tam nöronal alt tip genellikle zayıf bir şekilde kontrol edilir ve hiPSC'den türetilen nöronlar, insan AH'lı beyindeki nöronlara kıyasla olgunlaşmamıştır⁵. Spesifik nöronal transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu ile hiPSC'lerin indüklenmiş farklılaşması, hiPSC'lerin daha iyi tanımlanmış **glutamaterjik** veya **GABAerjik** nöronlar gibi daha olgun alt tiplere gelişmesini sağlayabilmektedir⁶². Yine de, haftalar ve aylar arasında değişen hiPSC kültür süreleri ile bu modeller, tipik olarak gözlenmeyen NFT birikimi gibi çok geç patolojilerden ziyade çözünabilir p-tau birikimi gibi AH'daki erken patolojik olayların incelenmesi için en uygun olanıdır⁵. Bununla beraber, hiPSC'den türetilmiş AH nöronlarının monokültürleri beyindeki hücreler arası ve dolaşımdaki hormonları gibi çevresel etkileşimlerin tam karmaşıklığını yeniden tekrarlamayabilmektedir⁵. Ayrıca, bu sınırlamanın üstesinden gelmek için 3D kültürlerde ya da beyin organoidlerinde hiPSC'den türetilmiş nöronlar, astrositler ve mikrogliya popülasyonlarının birleştirilmesiyle sporadik AH'nın daha kapsamlı hiPSC modelleri oluşturulabilmektedir⁵.

Alternatif olarak ise insan hiPSC'den türetilmiş nöronal öncüler farelerin beyinlerine nakledilebilirler ve burada insan AH'nın patogenezi ile ilgili özellikleri korunurken işlevsel olarak beyne dahil edilebilmektedirler⁵.

2. İmmünoterapi yaklaşımları

Aβ temizlenmesini destekleyen yaklaşımlar, aktif veya pasif immünoterapi etrafında toplanmıştır. Aktif immünizasyon yaklaşımında Aβ, fosforile tau (ptau) peptidleri veya polimerize İngiliz amiloidozu (ABri) ile ilgili peptid (pBri) gibi spesifik yapay peptidler immünojen olarak kullanılmaktadır. Antijen sunan hücreler, immünojenleri B hücrelerine sunmaktadır. Ab(antibody) veya ptau peptitlerinin kullanılması sırasıyla Ab veya ptau epitoplarına karşı antikorlar üretecektir. PBri kullanımı ise hem Aβ hem de ptau epitoplarına karşı antikorlar üretecektir. Pasif immünizasyonda ise, monoklonal Ab'den Ab'ye, ptau'ya veya b yapraklı epitoplara sistemik ve yeterli bir şekilde Kan-Beyin-Bariyeri (BBB) penetrasyonu aşılanmaktadır. Antikorlar BBB'yi geçerken, hedeflerini temizlemek, bozmak veya alternatif olarak parçalamak veya nötralize etmek için hareket etmektedirler. Ayrıca, doğuştan gelen bağışıklığın aktif veya pasif bağışıklama yoluyla uyarılması aynı zamanda, mikroglia ve makrofaj işlevini uyararak hastalığın patolojisini iyileştirmektedir⁶⁴.

Pasif Aβ immünoterapi (Anti-Aβ antikorları), doğal olarak oluşan otoantikorlara dahil edilmektedir. MAb'lerin aksine, kandan türetilen insan anti-Aβ immünoglobulin G (IgG) Ab'ler poliklonaldır⁵⁹. Aβ'ya karşı antikorların doğal varlığı, intravenöz immünoglobulinde (IVIg) bildirilmiştir; buradan hareketle IVIg, olası bir AD tedavisi olarak kabul edilmektedir. İntravenöz immünoglobulin, sağlıklı donörlerin plazmasından elde edilmekte ve esas olarak IgG tipinde insan Ab'larından oluşmaktadır. Bununla birlikte, AD için bir tedavi olarak IVIg'nin ilk tamamlanmış faz 3 çalışması iyi tolere edilebilirlik göstermiştir. Ancak ajanın, hafif ve orta düzeyde AH'lı katılımcıların klinik stabilitesi veya bilişsel veya fonksiyonel düşüşünün gecikmesi üzerindeki etkisinin olmadığını göstermiştir⁶⁶.

Beyindeki A β birikimini azaltmaya yönelik bir diğer strateji ise, A β 'nın KBB yoluyla taşınmasını değiştirmeye dayanmaktadır. Yeni bir terapötik yöntem olarak bakıldığında, albümin replasmanı ile plazma değişimini (PE) gerçekleştirerek plazma ve beyin A β arasındaki mevcut dinamik dengenin kaymasını indüklenmektedir. Bu terapötik yöntem şu hususlara dayanmaktadır: 1) Beyinde yüksek seviyelerde A β agregasyonuna AH'da CSF'de düşük A β seviyeleri eşlik etmektedir. (2) Albümin insanlarda ana protein taşıyıcısıdır. (3) Albümin dolaşımdaki A β 'nın yaklaşık %90'ına bağlanmaktadır. (4) Albümin, A β bağlama kabiliyetini kanıtlamıştır. Sonuç olarak, albümine bağlı A β 'nın PE-aracılı olarak bulundurulmasının, beyin ve kan A β seviyeleri arasındaki dengesizliği düzeltmek için serbest A β 'ın CSF'den plazmaya kaymasını artıracığı öne sürülmektedir⁵⁹.

Tau temizlenmesinin desteklenmesi immünoterapi yaklaşımında ise, son zamanlarda çeşitli hayvan modellerinde ortaya çıkan kanıtlar, ptau epitoplarını hedeflemenin, tau temizlenmesini destekleyebilen antikor yanıtlarını indüklemek için pratik bir yaklaşım olduğunu kuvvetle göstermektedir. Buradan hareketle, bir dizi aktif ve pasif immünoterapi projesi, AH tedavisi için klinik denemelere ulaşmıştır⁵⁹.

Anti-fosfotau yaklaşımları ise, büyük bir potansiyel tedavi stratejisini oluşturmaktadır. Bu strateji kapsamında, tau fosforillenmesi kinazlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle, Glikojen sentaz kinaz 3 β (GSK3 β) gibi kinaz inhibitörleri, tau'yu hedefleyen potansiyel terapötik yaklaşımlar olarak incelenmektedir. Ayrıca, tau hedefleyen diğer stratejiler arasında tau agregasyonunun inhibe edilmesi, mikrotübül stabilize edici ajanların kullanımı, tau'nun post-translasyonel düzenlenmesinin hedeflenmesi gibi yaklaşımlar da bulunmaktadır⁵⁹.

Antienflamatuvar Yaklaşım

Ayrıca hastalıktaki inflamatuvar mekanizmalarının daha fazla araştırılması, glial hücrelerin, mikroglia ve astrositlerin aktivasyonunun esas olarak **interlökin 1 (IL-1 β)** ve **tümör nekroz faktörü α (TNF- α)** olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin üretimini indüklediğini göstermiştir⁵⁹.

Daha spesifik olarak, TNF-a sinyalleşmesinin hem A β agregasyonunu hem de tau fosforilasyonunu in vivo şiddetlendirdiği kanıtlanırken, seviyelerinin AH'lı hastaların beyin ve plazmasında yüksek olduğu bulunmuştur. Romatoid artrit, Crohn hastalığı, psoriatik artrit ve diğer periferik enflamatuvar hastalıkların tedavisi için FDA onaylı biyolojik ilaçlar (mAb'ler) olarak halihazırda var olan TNF-a inhibitörleri (TNFI'ler), AH için potansiyel bir terapötik strateji olarak incelenmektedir. Ayrıca faz denemelerinde olan çeşitli antienflamatuvar ajanlarda bulunmaktadır⁵⁹.

Derleme yazılarımızda bahsedilen ilaçlar ve tedavi yöntemleri sadece makalelerden alınan bilgilere dayanmaktadır. Tıbbi bir tavsiye olarak verilmemektedir. Tanı, tedavi ve ilaç kullanımı konusunda lütfen bir uzman hekime danışınız.

BIOINFORANGE

Referanslar:

1. Weller, J., & Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, 7, F1000 Faculty Rev-1161. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>
2. Davis, M., O Connell, T., Johnson, S., Cline, S., Merikle, E., Martenyi, F., et al. (2018). Estimating Alzheimer's disease progression rates from normal cognition through mild cognitive impairment and stages of dementia. *Curr. Alzheimer* DOI: [10.2174/1567205015666180119092427](https://doi.org/10.2174/1567205015666180119092427)
3. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, et al.: Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther.* 2017; 9(1): 71. DOI:<https://doi.org/10.1186/s13195-017-0297-z>
4. Alzheimer's A. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*.11(3):332. DOI: [10.1016/j.jalz.2015.02.003](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.02.003)
5. Van der, K., Goldstein, L.S.B., Ossenkoppe R. Amyloid- β -independent regulators of tau pathology in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 2019;21:1:21-35 DOI: [10.1038/s41583-019-0240-3](https://doi.org/10.1038/s41583-019-0240-3)
6. Alzheimer's Association: 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2017; 13(4): 325–73., <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.02.001>
7. Alzheimer's Association: 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2019; 13(4): 325–73., <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.01.010>
8. Takizawa C, Thompson PL, van Walsem A, et al.: Epidemiological and economic burden of Alzheimer's disease: a systematic literature review of data across Europe and the United States of America. *J Alzheimers Dis.* 2015; 43(4): 1271–84. DOI: [10.3233/JAD-141134](https://doi.org/10.3233/JAD-141134)
9. Soria Lopez, J. A., González, H. M., & Léger, G. C. (2019). Alzheimer's disease. *Handbook of clinical neurology*, 167, 231–255. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3>
10. Dorszewska, J., Prendecki, M., Oczkowska, A., Dezor, M., & Kozubski, W. (2016). Molecular Basis of Familial and Sporadic Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer research*, 13(9), 952–963. <https://doi.org/10.2174/1567205013666160314150501>
11. Shea, Y. F., Chu, L. W., Chan, A. O., Ha, J., Li, Y., and Song, Y. Q. (2016). A systematic review of familial Alzheimer's disease: differences in presentation of clinical features among three mutated genes and potential ethnic differences. *J. Formos Med. Assoc.* 115, 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.08.004>
12. Van Cauwenberghe, C., Van Broeckhoven, C., Sleegers, K. The genetic landscape of Alzheimer disease: Clinical implications and perspectives. *Genetics in Medicine*, 2016;18:5:421-430 <https://doi.org/10.1038/gim.2015.117>
13. Cruts M, Theuns J, Van Broeckhoven C. Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. *Hum Mutat* 2012;33:1340–1344. doi: [10.1002/humu.22117](https://doi.org/10.1002/humu.22117)

14. Goate, A., Chartier-Harlin, M. C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., & James, L. (1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349(6311), 704–706. <https://doi.org/10.1038/349704a0>
15. Jonsson, T., Atwal, J. K., Steinberg, S., Snaedal, J., Jonsson, P. V., Bjornsson, S., Stefansson, H., Sulem, P., Gudbjartsson, D., Maloney, J., Hoyte, K., Gustafson, A., Liu, Y., Lu, Y., Bhangale, T., Graham, R. R., Huttenlocher, J., Bjornsdottir, G., Andreassen, O. A., Jönsson, E. G., ... Stefansson, K. (2012). A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*, 488(7409), 96–99. <https://doi.org/10.1038/nature11283>
16. Sherrington R, Froelich S, Sorbi S, et al. Alzheimer's disease associated with mutations in presenilin 2 is rare and variably penetrant. *Hum Mol Genet* 1996;5:985–988. <https://doi.org/10.1093/hmg/5.7.985>
17. Cruts M, Van Broeckhoven C. Presenilin mutations in Alzheimer's disease. *Hum Mutat* 1998;11:183–190. DOI: [10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1998\)11:3<183::AID-HUMU1>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:3<183::AID-HUMU1>3.0.CO;2-J)
18. Chen X-O ve Mobley M.C. Alzheimer Disease Pathogenesis: Insights From Molecular and Cellular Biology Studies of Oligomeric Ab and Tau Species, *Frontiers in Neuroscience* 2019 ; 13 : 659. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00659>
19. Ridge PG, Hoyt KB, Boehme K et al. (2016). Assessment of the genetic variance of late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 41: 200.e213–200.e220. doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.024
20. Kunkle, B. W., Grenier-Boley, B., Sims, R., Bis, J. C., Damotte, V., Naj, A. C., Boland, A., Vronskaya, M., van der Lee, S. J., Amlie-Wolf, A., Bellenguez, C., Frizatti, A., Chouraki, V., Martin, E. R., Sleegers, K., Badarinarayan, N., Jakobsdottir, J., Hamilton-Nelson, K. L., Moreno-Grau, S., Olsos, R., ... Genetic and Environmental Risk in AD/Defining Genetic, Polygenic and Environmental Risk for Alzheimer's Disease Consortium (GERAD/PERADES), (2019). Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing. *Nature genetics*, 51(3), 414–430. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0358-2>
21. Liu, L. et al. Glial Lipid droplets and ROS induced by mitochondrial defects promote neurodegeneration. *Cell* 160, 177–190 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.12.019>
22. Liu, C. C., Liu, C. C., Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2013). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nature reviews. Neurology*, 9(2), 106–118. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.263>
23. Mattsson, N., Groot, C., Jansen, W. J., Landau, S. M., Villemagne, V. L., Engelborghs, S., Mintun, M. M., Lleo, A., Molinuevo, J. L., Jagust, W. J., Frisoni, G. B., Ivanov, A., Chételat, G., Resende de Oliveira, C., Rodrigue, K. M., Kornhuber, J., Wallin, A., Klimkiewicz-Mrowiec, A., Kandimalla, R., Popp, J., ... Ossenkoppele, R. (2018). Prevalence of the apolipoprotein E ϵ 4 allele in amyloid β positive subjects across the spectrum of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 14(7), 913–924. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.009>
24. Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L., & Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science (New York, N.Y.)*, 261(5123), 921–923. <https://doi.org/10.1126/science.8346443>
25. Mahley, R. W., Weisgraber, K. H., & Huang, Y. (2009). Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *Journal of lipid research*, 50 Suppl(Suppl), S183–S188. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800069-JLR200>
26. Grothe, M. J., Villeneuve, S., Dyrba, M., Bartrés-Faz, D., Wirth, M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2017). Multimodal characterization of older APOE2 carriers reveals selective reduction of amyloid load. *Neurology*, 88(6), 569–576. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003585>

27. Grothe, M. J., Barthel, H., Sepulcre, J., Dyrba, M., Sabri, O., Teipel, S. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2017). In vivo staging of regional amyloid deposition. *Neurology*, 89(20), 2031–2038. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004643>
28. Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E., & Del Tredici, K. (2011). Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 70(11), 960–969. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318232a379>
29. Schöll, M., Lockhart, S. N., Schonhaut, D. R., O'Neil, J. P., Janabi, M., Ossenkoppele, R., Baker, S. L., Vogel, J. W., Faria, J., Schwimmer, H. D., Rabinovici, G. D., & Jagust, W. J. (2016). PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. *Neuron*, 89(5), 971–982. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.028>
30. Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R., Visser, P. J., Amyloid Biomarker Study Group, Aalten, P., Aarsland, D., Alcolea, D., Alexander, M., Almdahl, I. S., Arnold, S. E., Baldeiras, I., Barthel, H., van Berckel, B. N., Bibeau, K., Blennow, K., Brooks, D. J.,... Zetterberg, H. (2015). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*, 313(19), 1924–1938. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4668>
31. Jack, C. R., Jr, & Holtzman, D. M. (2013). Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron*, 80(6), 1347–1358. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.003>
32. McLean CA, Cherny RA, FraserFW et al. (1999). Soluble pool of Ab amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease. 46: 860–866. Retrieved from, [https://dx.doi.org/10.1002/1531-8249\(199912\)46:6](https://dx.doi.org/10.1002/1531-8249(199912)46:6).
33. Harris, M. E., Hensley, K., Butterfield, D. A., Leedle, R. A., & Carney, J. M. (1995). Direct evidence of oxidative injury produced by the Alzheimer's beta-amyloid peptide (1-40) in cultured hippocampal neurons. *Experimental neurology*, 131(2), 193–202. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(95\)90041-1](https://doi.org/10.1016/0014-4886(95)90041-1)
34. Jouanne, M., Rault, S., & Voisin-Chiret, A. S. (2017). Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: An attractive target for the development of novel therapeutic agents. *European journal of medicinal chemistry*, 139, 153–167. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.070>
35. Kolarova, M., García-Sierra, F., Bartos, A., Ricny, J., Ripova, D. 2012. "Structure and Pathology of Tau Protein in Alzheimer Disease", *Journal of Alzheimers Disease*, 2012, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2012/731526>
36. Crespo-Biel, N., Theunis, C., Van, Leuven F. 2012. "Protein Tau: Prime Cause of Synaptic and Neuronal Degeneration in Alzheimer's Disease", *Journal of Alzheimers Disease*, 2012, 1–13. doi:10.1155/2012/251426
37. Duyckaerts, C., Braak, H., Brion, J. P., Buée, L., Del Tredici, K., Goedert, M., Halliday, G., Neumann, M., Spillantini, M. G., Tolnay, M., & Uchihara, T. (2015). PART is part of Alzheimer disease. *Acta neuropathologica*, 129(5), 749–756. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1390-7>
38. Rusanen, M., Kivipelto, M., Quesenberry, C. P., Jr, Zhou, J., & Whitmer, R. A. (2011). Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of internal medicine*, 171(4), 333–339. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.393>
39. Perry, E. K., Tomlinson, B. E., Blessed, G., Perry, R. H., Cross, A. J., & Crow, T. T. (1981). Noradrenergic and cholinergic systems in senile dementia of Alzheimer type. *Lancet (London, England)*, 2(8238), 149. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)90327-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)90327-5)
40. Arce MP, Rodríguez-Franco MI, González-Muñoz GC, Pérez C, López B, Villarroja M, et al. Neuroprotective and Cholinergic Properties of Multifunctional Glutamic Acid Derivatives for the Treatment of Alzheimer's Disease. *J Med Chem* [Internet]. 2009 Nov 26 [cited 2017 Nov 21];52(22):7249–57. <https://doi.org/10.1021/jm900628z>
41. Bartus, R.T., Dean, R.L., Beer, B. and Lippa, A.S. (1982) The Cholinergic Hypothesis of Geriatric Memory Dysfunction. *Science*, 217, 408-414. <http://dx.doi.org/10.1126/science.7046051>
42. Di Paolo, G., & Kim, T. W. (2011). Linking lipids to Alzheimer's disease: cholesterol and beyond. *Nature reviews. Neuroscience*, 12(5), 284–296. <https://doi.org/10.1038/nrn3012>

43. Sepulcre, J., Grothe, M. J., d'Oleire Uquillas, F., Ortiz-Terán, L., Diez, I., Yang, H. S., Jacobs, H., Hanseeuw, B. J., Li, Q., El-Fakhri, G., Sperling, R. A., & Johnson, K. A. (2018). Neurogenetic contributions to amyloid beta and tau spreading in the human cortex. *Nature medicine*, 24(12), 1910–1918. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0206-4>
44. Hansen, D. V., Hanson, J. E., & Sheng, M. (2018). Microglia in Alzheimer's disease. *The Journal of cell biology*, 217(2), 459–472. <https://doi.org/10.1083/jcb.201709069>
45. Maphis, N., Xu, G., Kokiko-Cochran, O. N., Jiang, S., Cardona, A., Ransohoff, R. M., Lamb, B. T., & Bhaskar, K. (2015). Reactive microglia drive tau pathology and contribute to the spreading of pathological tau in the brain. *Brain : a journal of neurology*, 138(Pt 6), 1738–1755. <https://doi.org/10.1093/brain/awv081>
46. Mantzavinos, V., & Alexiou, A. (2017). Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Current Alzheimer research*, 14(11), 1149–1154. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170203125942>
- Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R., Visser, P. J., Amyloid Biomarker Study Group, Aalten, P., Aarsland, D., Alcolea, D., Alexander, M., Almdahl, I. S., Arnold, S. E., Baldeiras, I., Barthel, H., van Berckel, B. N., Bibeau, K., Blennow, K., Brooks, D. J., ... Zetterberg, H. (2015). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*, 313(19), 1924–1938. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4668>
47. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FRJ, *et al*, the Amyloid Biomarker Study Group. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia. *JAMA* 313(19): 1924-38 (2015).
48. Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment 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 & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
49. Nazem A, Mansoori GA. Nanotechnology for Alzheimer's disease detection and treatment. *Insciences J* 1(4): 169-193 (2011). doi:10.5640/insc.0104169
50. Besson, F. L., La Joie, R., Doevre, L., Gaubert, M., Mézenge, F., Egret, S., Landeau, B., Barré, L., Abbas, A., Ibazizene, M., de La Sayette, V., Desgranges, B., Eustache, F., & Chételat, G. (2015). Cognitive and Brain Profiles Associated with Current Neuroimaging Biomarkers of Preclinical Alzheimer's Disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(29), 10402–10411. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0150-15.2015>
51. Risacher, S. L., Kim, S., Nho, K., Foroud, T., Shen, L., Petersen, R. C., Jack, C. R., Jr, Beckett, L. A., Aisen, P. S., Koeppe, R. A., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Weiner, M. W., Saykin, A. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (2015). APOE effect on Alzheimer's disease biomarkers in older adults with significant memory concern. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 11(12), 1417–1429. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.03.003>
52. 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., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). 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 & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
53. Clark, C. M., Pontecorvo, M. J., Beach, T. G., Bedell, B. J., Coleman, R. E., Doraiswamy, P. M., Fleisher, A. S., Reiman, E. M., Sabbagh, M. N., Sadowsky, C. H., Schneider, J. A., Arora, A., Carpenter, A. P., Flitter, M. L., Joshi, A. D., Krautkramer, M. J., Lu, M., Mintun, M. A., Skovronsky, D. M., & AV-45-A16 Study Group (2012). Cerebral PET with florbetapir compared

- with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study. *The Lancet. Neurology*, 11(8), 669–678. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70142-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70142-4)
54. Saint-Aubert, L., Barbeau, E. J., Péran, P., Nemmi, F., Vervueren, C., Mirabel, H., Payoux, P., Hitzel, A., Bonneville, F., Gramada, R., Tafani, M., Vincent, C., Puel, M., Dechaumont, S., Chollet, F., & Pariente, J. (2013). Cortical florbetapir-PET amyloid load in prodromal Alzheimer's disease patients. *EJNMMI research*, 3(1), 43. <https://doi.org/10.1186/2191-219X-3-43>
55. Sabri, O., Seibyl, J., Rowe, C., & Barthel, H. (2015). Beta-amyloid imaging with florbetaben. *Clinical and translational imaging*, 3(1), 13–26. <https://doi.org/10.1007/s40336-015-0102-6>
56. Jack Jr CR, Bernstein MA, Fox NC et al. (2008). The Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI): MRI methods. *J Magn Reson Imaging* 27: 685–691. <http://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
57. Briggs, R., Kennelly, S. P., & O'Neill, D. (2016). Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clinical medicine (London, England)*, 16(3), 247–253. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-3-247>
58. Hampel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Cavedo, E., Snyder, P. J., & Khachaturian, Z. S. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*, 141(7), 1917–1933. <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>.
59. Yiannopoulou, K.G., Papageorgiou, S.G. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update Journal of Central Nervous System Disease, 2020;12:1-12. <https://doi.org/10.1177/1179573520907397>
60. Lin, Y. T., Seo, J., Gao, F., Feldman, H. M., Wen, H. L., Penney, J., Cam, H. P., Gjoneska, E., Raja, W. K., Cheng, J., Rueda, R., Kritskiy, O., Abdurrob, F., Peng, Z., Milo, B., Yu, C. J., Elmsaouri, S., Dey, D., Ko, T., Yankner, B. A., ... Tsai, L. H. (2018). APOE4 Causes Widespread Molecular and Cellular Alterations Associated with Alzheimer's Disease Phenotypes in Human iPSC-Derived Brain Cell Types. *Neuron*, 98(6), 1141–1154.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.008>
61. van der Kant, R., Langness, V. F., Herrera, C. M., Williams, D. A., Fong, L. K., Leestemaker, Y., Steenvoorden, E., Ryneerson, K. D., Brouwers, J. F., Helms, J. B., Ovaa, H., Giera, M., Wagner, S. L., Bang, A. G., & Goldstein, L. (2019). Cholesterol Metabolism Is a Druggable Axis that Independently Regulates Tau and Amyloid- β in iPSC-Derived Alzheimer's Disease Neurons. *Cell stem cell*, 24(3), 363–375.e9. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.12.013>
62. Meijer, M., Rehbach, K., Brunner, J. W., Classen, J. A., Lammertse, H., van Linge, L. A., Schut, D., Krutenko, T., Hebisch, M., Cornelisse, L. N., Sullivan, P. F., Peitz, M., Toonen, R. F., Brüstle, O., & Verhage, M. (2019). A Single-Cell Model for Synaptic Transmission and Plasticity in Human iPSC-Derived Neurons. *Cell reports*, 27(7), 2199–2211.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.04.058>
63. Choi, S. H., Kim, Y. H., Hebisch, M., Sliwinski, C., Lee, S., D'Avanzo, C., Chen, H., Hooli, B., Asselin, C., Muffat, J., Klee, J. B., Zhang, C., Wainger, B. J., Peitz, M., Kovacs, D. M., Woolf, C. J., Wagner, S. L., Tanzi, R. E., & Kim, D. Y. (2014). A three-dimensional human neural cell culture model of Alzheimer's disease. *Nature*, 515(7526), 274–278. <https://doi.org/10.1038/nature13800>
64. Wisniewski, T., & Goñi, F. (2015). Immunotherapeutic approaches for Alzheimer's disease. *Neuron*, 85(6), 1162–1176. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.064>
65. Schwarz, A. J., Sundell, K. L., Charil, A., Case, M. G., Jaeger, R. K., Scott, D., Bracoud, L., Oh, J., Suhy, J., Pontecorvo, M. J., Dickerson, B. C., & Siemers, E. R. (2019). Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy from the EXPEDITION3 trial in mild Alzheimer's

disease. *Alzheimer's & dementia* (New York, N. Y.), 5, 328–337.
<https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.05.007>

BIOINFORANGE