الجمهورية العربية السورية
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

العلاجات الثورية لمرض ألزهايمر

Revolutionary treatments for Alzheimer's disease

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية:

إعداد الطالبات:

براءة حافظ الصباغ **جود محمد لؤي الهندي**

إشراف الدكتورة:

داليا حسون

2025-2024 م

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
1.مقدمة	7
2.الوبائيات العالمية:	8
3.الألية الإمراضية لمرض ألزهايمر:	10
1.3. الفرضية الكولينية:	10
2.3. فرضية الأميلويد:	11
3.3. فرضية بروتين تاو:	12
4.3. فرضية الالتهاب العصبي:	13
5.3. فرضية الإجهاد التأكسدي:	14
6.3. السمية الاستثارية للغلوتامات:	15
4.أسباب مرض الألزهايمر:	16
1.4. الأسباب الجينية:	16
2.4. العوامل البيئية والسلوكية:	18
5.أعراض مرض ألزهايمر:	23
6.أعراض وعلامات تُقيَّم أثناء الفحص السريري لمرض الزهايمر:	26
8. الاختبارات المخبرية لتشخيص مرض ألزهايمر:	29
1.8. اختبارات الدم:	29
2.8. تحليل السائل الدماغي الشوكي:	30
9. الاختبارات التصويرية لتشخيص مرض ألزهايمر:	32
1.9. التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI):	32
2.9. التصوير المقطعي المحوسب (CT):	33
3.9. التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET):	33
10. العلاجات الحالية لمرض ألزهايمر:	34
1.10. مثبطات الكولين إستيراز:	34
2.10. أنواع مثبطات الكولينستيراز	35

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
3.10. مضادات مستقبلات NMDA في مرض ألزهايمر:	37
4.10. أنواع مُضادات مستقبلات NMDA:	37
5.10. مضادات الاكتئاب في علاج مرض ألزهايمر:	40
6.10. الأدوية المضادة للقلق في مرض ألزهايمر:	41
7.10. أنواع الأدوية المضادة للقلق:	41
8.10. الأجسام المضادة وحيدة النسيلة:	43
11. استخدامات الجسيمات النانوية في علاج مرض ألزهايمر:	44
1.11. الجسيمات النانوية البوليمرية (Polymer NPs):	44
2.11. الليبوزومات (Liposomes):	45
3.11. الجسيمات النانوية الدهنية الصلبة (SLNs):	46
4.11. الجسيمات النانوية المتغصنة (Dendritic NPs):	47
5.11. الجسيمات النانوية المشابهة للأنظمة الحيوية (Biomimetic NPs):	48
6.11. الجسيمات النانوية المعدنية (Metal NPs):	51
12. علاج مرض ألزهايمر باستخدام الخلايا الجذعية:	51
1.12. استخدام الخلايا الجذعية في التجارب قبل السريرية لعلاج مرض ألزهايمر:	51
2.12. التجارب السريرية لاستخدام الخلايا الجذعية في علاج مرض ألزهايمر:	56
13. العلاجات المناعية لمرض ألزهايمر (AD):	57
1.13. علاج ألزهايمر باستخدام الأجسام المضادة:	57
2.13. استخدام اللقاحات النشطة لعلاج ألزهايمر:	58
الحالة السريرية:	60
الاستبيان	61
المراجع	67

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة العربية	الاختصار	باللغة الانكليزية
مرض ألزهايمر	AD	Alzheimer's Disease
التشابكات الليفية العصبية	NFTs	Neurofibrillary Tangles
ببتيد بيتا–أميلويد	Aβ	Amyloid-beta
إدارة الغذاء والدواء الأمريكية	FDA	Food and Drug Administration
أستيل كولين ترانسفيراز	ChAT	Choline Acetyltransferase
نواة ماينرت القاعدية	NBM	Nucleus Basalis of Meynert
النواة الحاجزية الإنسية	MSN	Medial Septal Nucleus
الشريط المائل لبروكا	DBB	Diagonal Band of Broca
طليعة بروتين الأميلويد	APP	Amyloid Precursor Protein
الجهاز العصبي المركزي	CNS	Central Nervous System
أنواع الأوكسجين التفاعلية	ROS	Reactive Oxygen Species
ن–ميتيل–د–أسبارتات	NMDA	N-Methyl-D-Aspartate
المرحلة المتأخرة من ألزهايمر	LOAD	Late-Onset Alzheimer’s Disease
المرحلة المبكرة من ألزهايمر	EOAD	Early-Onset Alzheimer’s Disease
البروتين الدهني E	APOE	Apolipoprotein E
الضعف الإدراكي الخفيف	MCI	Mild Cognitive Impairment
حمض الإيكوسابنتانويك	EPA	Eicosapentaenoic Acid
حمض الدوكوساهيكسانويك	DHA	Docosahexaenoic Acid
مقياس الحالة العقلية المصغر	MMSE	Mini-Mental State Examination
مقياس تقييم الخرف المختصر	BDRS	Brief Dementia Rating Scale
مقياس تقييم مرض الزهايمر	ADAS	Alzheimer’s Disease Assessment Scale
السائل النخاعي الشوكي	CSF	Cerebrospinal Fluid
الحاجز الدماغي الدموي	BBB	Blood-Brain Barrier
عامل النخر الورمي	TNF	Tumor Necrosis Factor
عامل النمو المحول	TGF	Transforming Growth Factor
البروتين الحمضي الليفي الدبقي	GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة الانكليزية	الاختصار	باللغة العربية
Dementia with Lewy Bodies	**DLB**	وخرف أجسام لوي
Frontotemporal Dementia	**FTD**	الخرف الجبهي الصدغي
Vascular Dementia	**VaD**	الخرف الوعائي
Magnetic Resonance Imaging	**MRI**	التصوير بالرنين المغناطيسي
Computed Tomography	**CT**	التصوير المقطعي المحوسب
Positron Emission Tomography	**PET**	التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني
Fluorodeoxyglucose	**FDG**	فلوروديوكسي غلوكوز
Selective Serotonin Reuptake Inhibitor	**SSRIs**	مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	**NSAIDs**	مضادات الالتهاب غير الستيرويدية
Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis	**HPA**	محور الوطاء– الغدة النخامية–الكظرية
Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor	**SNRIs**	مثبطات استرداد السيروتونين والنورإبينفرين
Gamma-Aminobutyric Acid	**GABA**	حمض الغاما–أمينوبيوتيريك
Polyethylene Glycol	**PEG**	بولي إيتيلين غليكول
Poly (lactic-co-glycolic acid)	**PLGA**	بولي لاكتيك–كوغليكوليك أسيد
Nanoparticles	**NPs**	الجسيمات النانوية
Solid Lipid Nanoparticles	**SLNs**	الجسيمات النانوية الدهنية الصلبة
High-Density Lipoprotein	**HDL**	البروتين الدهني عالي الكثافة
Neurovascular Unit	**NVU**	الوحدة العصبية الوعائية
Embryonic Stem Cells	**ESCs**	الخلايا الجذعية الجنينية
Mesenchymal Stem Cells	**MSCs**	الخلايا الجذعية الوسيطة
Neural Stem Cells	**NSCs**	الخلايا الجذعية العصبية
Induced Pluripotent Stem Cells	**iPSCs**	الخلايا الجذعية المحفزة متعددة القدرات
Pramipexole	**PMZ**	براميبكسول
Monoclonal Antibodies	**mAbs**	الأجسام المضادة وحيدة النسيلة
Endothelin B Receptor	**ETB**	مستقبلات الإندوثيلين B
Toll-Like Receptors	**TLRs**	مستقبلات شبيهة بالتول

قائمة الأشكال:

الشكل:	رقم الصفحة
الشكل (1): معدل انتشار مرض الزهايمر لكل 100,000 نسمة في عام 2019 حسب البلد.	9
الشكل (2): معدل الوفيات بمرض ألزهايمر لكل 100,000 نسمة في عام 2019 حسب البلد	9
الشكل (3): الفرضية الكولينية في مرض ألزهايمر.	11
الشكل (4): فرضية الأميلويد في مرض ألزهايمر	12
الشكل (5): فرضية بروتين تاو في ألزهايمر.	13
الشكل (6): فرضية الإجهاد التأكسدي في مرض ألزهايمر	15
الشكل (7): العلاج بالأجسام المضادة و العلاج المناعي لمرض ألزهايمر	58

1. المقدمة:

مرض ألزهايمر (AD) هو اضطراب تنكسي عصبي مترقي يُسبب فقدان الذاكرة والضعف الإدراكي، مثل تدهور اللغة، والتعلم، والذاكرة، والقدرات البصرية–المكانية، والمنطق، والسلوك [1]. يمكن أن يصبح التدهور الإدراكي شديدًا لدرجة يعيق الأنشطة اليومية. يُعد ألزهايمر الشكل الأكثر انتشارًا للخرف، حيث يساهم في ثلثي حالات الخرف على الأقل بين الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 65 عامًا فأكثر [2,3]. السمات المرضية المميزة لمرض ألزهايمر هي التشابكات الليفية العصبية (NFTs)، التي تتكون من بروتين تاو مفرط الفسفرة داخل الخلايا العصبية، واللويحات خارج الخلوية المكونة من تراكم ببتيد بيتا–أميلويد (Aβ) [3,4].

في عام 1906، نشر الطبيب الألماني ألويس ألزهايمر (Alois Alzheimer) دراسته الشهيرة عن حالة امرأة تبلغ 51 عامًا والتي كانت تحت رعايته في مصح فرانكفورت بألمانيا [5]. كشف التحليل العصبي لدماغ المريضة عن تدهور منتشر في الدماغ وتغيرات محددة في الحزم الخلوية القشرية. قدم أبحاثه تحت عنوان "عن العملية المرضية الفريدة في قشرة الدماغ" [6]. منذ ذلك الحين، حدث تقدم في فهم المرض وآثاره العصبية النفسية وسُمِّيَ المرض باسمه [7]. في عام 1984، حدد الدكتور جورج جلينر (George Glenner) والدكتور كين وونغ (Cain Wong) بروتين الأميلويد كمكون رئيسي للويحات خارج الخلوية [8]. في عام 1986، اكتشف الباحثون أن الفسفرة المفرطة غير الطبيعية لبروتين تاو تؤدي لتشكل التشابكات الليفية العصبية المميزة لألزهايمر. يُعتبر بروتين تاو مسؤولًا عن الحفاظ على الأنابيب الدقيقة (microtubules) ويُفرَز خلال التنكس العصبي [9,10]. في عام 1993، أصبح عقار تاكرين (Tacrine – Cognex) أول دواء تُجيزه إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج الأعراض الإدراكية لألزهايمر مثل التفكير والذاكرة [11].

من الجدير بالذكر أن المعايير التشخيصية السريرية لمرض الألزهايمر تم تحديثها في أعوام 1984، 2011، 2018، و2024 لتعكس التطور في توافر المؤشرات الحيوية (biomarkers) والقدرة على اكتشاف المراحل ما قبل السريرية للمرض [12–15]. في التحديث الأحدث عام 2024، وُصِفَ مرض الألزهايمر بأنه يبدأ كعملية بيولوجية بدون أعراض مع تغيرات عصبية مرضية، ثم تتطور الأعراض السريرية مع زيادة شدة المرض. المؤشرات الحيوية الأساسية المبكرة مثل التصوير المقطعي للأميلويد (amyloid PET)، وفحص السائل النخاعي، والبلازما – تعكس التغيرات العصبية المرضية وتكفي للتشخيص واتخاذ القرارات السريرية.

أما المؤشرات الحيوية المتأخرة فتوفر رؤى تنبؤية وتزيد الثقة في أن ألزهايمر يساهم في الأعراض، مع نظام تصنيف متكامل يراعي عوامل مثل الأمراض المصاحبة [16].

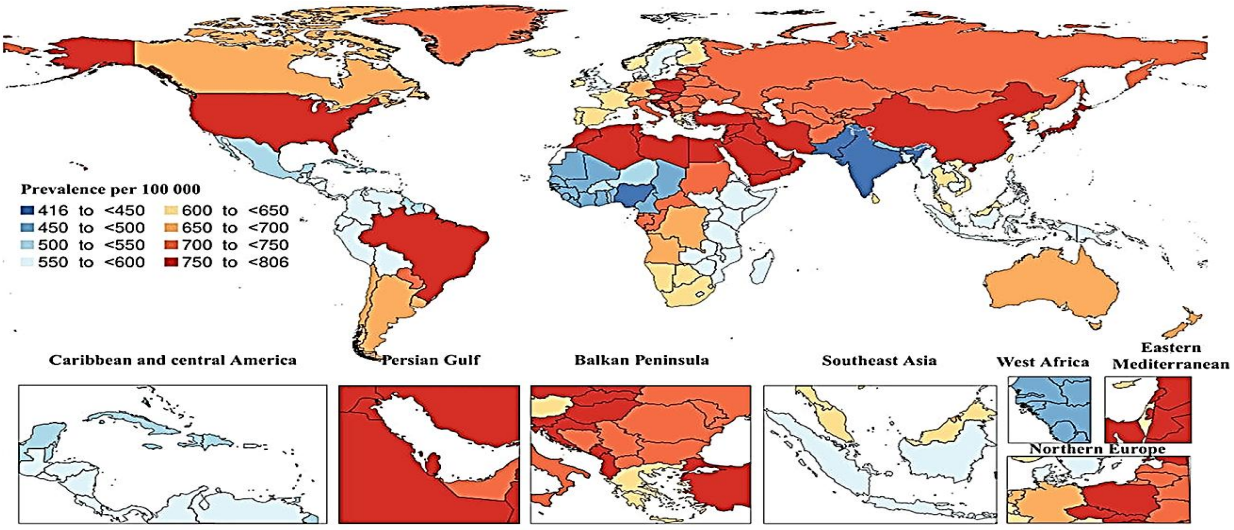
في العقود القادمة، من المرجح أن تظل رعاية مرضى ألزهايمر تحديًا صحيًا كبيرًا [17]. قد تكون زيادة المعرفة والأبحاث حول المرض فعالة في تحديد عوامل الخطر وإدارتها، وتحديث أساليب التشخيص المبكر والعلاج المناسب. قد يؤدي تعميق الفهم حول عملية الشيخوخة والتغيرات في وظائف الدماغ، جنبًا إلى جنب مع تقييم استراتيجيات لإيقاف تقدم المرض، إلى تطوير طرق علاجية أفضل لهذا المرض.

2. الوبائيات العالمية:

في عام 2019، قُدِّر إجمالي حالات الإصابة بمرض ألزهايمر وأشكال الخرف الأخرى بـ 51.6 مليون حالة. بلغ معدل الانتشار المعياري حسب العمر (age-standardized prevalence rate) لهذه الأمراض 682.5 حالة لكل 100,000 فرد، بزيادة نسبتها 5.7% منذ عام 1990. في نفس العام، تراوحت معدلات الانتشار المعيارية حسب العمر بين المناطق من 428.4 إلى 781.4 حالة لكل 100,000 فرد. سجلت مناطق شرق آسيا وشمال أفريقيا والشرق الأوسط أعلى المعدلات، بينما سجلت مناطق جنوب آسيا وغرب أفريقيا جنوب الصحراء أدنى المعدلات.

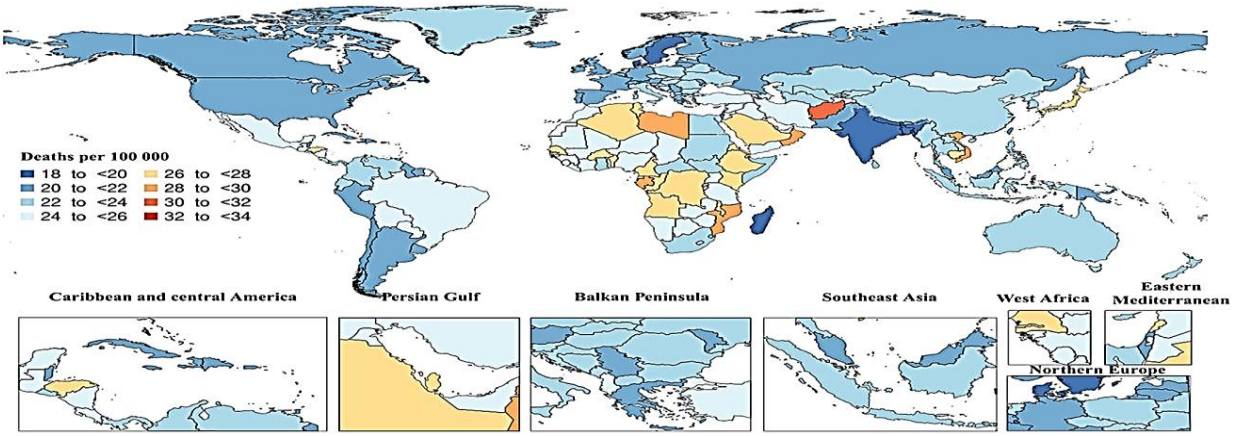
من ناحية التغيرات منذ 1990، شهدت مناطق شرق آسيا زيادة بنسبة 28.3% أما مناطق آسيا والمحيط الهادئ عالية الدخل فسجلت زيادة بنسبة 19%، بينما كانت مناطق غرب أفريقيا جنوب الصحراء هي المناطق الوحيدة التي شهدت انخفاضًا بنسبة −2.4%.

على المستوى الدولي في 2019 تم تسجيل حالات المرض لكل 100000 شخص وكانت على النحو التالي: سجلت تركيا 805.1 حالة والبحرين 801.1 حالة وهي أعلى المعدلات، بينما سجلت الهند 416.4 حالة ونيجيريا 441.4 حالة وهي أدنى المعدلات. كما شهدت الصين زيادة في عدد الحالات بنسبة 29.2% وشهدت اليابان زيادة بنسبة 22.3% في عدد الحالات المسجلة، بينما سجلت إسبانيا انخفاض بنسبة −13% ولوكسمبورغ انخفاض بنسبة −10.7% وهي أكبر التراجعات في عدد الحالات المسجلة (الشكل 1).



الشكل (1): معدل انتشار مرض الزهايمر لكل 100,000 نسمة في عام 2019 حسب البلد. (مُستمد من البيانات المتاحة على الرابط http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool).

في عام 2019، سُجِّلت 1.6 مليون حالة وفاة ناجمة عن مرض ألزهايمر وأشكال الخرف الأخرى. بلغ معدل الوفيات المعياري حسب العمر 22.9 حالة لكل 100,000 فرد، دون تغيير ملحوظ منذ عام 1990. في نفس العام، تراوحت معدلات الوفيات المعيارية حسب العمر بين المناطق من 19.2 إلى 27 حالة لكل 100,000 فرد. سجلت مناطق آسيا والمحيط الهادئ عالية الدخل وأفريقيا الوسطى جنوب الصحراء أعلى المعدلات، بينما سجلت مناطق جنوب آسيا والكاريبي أدنى المعدلات. من حيث التغيرات منذ عام 1990، شهدت مناطق آسيا والمحيط الهادئ عالية الدخل زيادة بنسبة 23.5% في عدد الوفيات بينما شهدت مناطق شرق أفريقيا جنوب الصحراء زيادة بنسبة 14.4% في عدد الوفيات وهي أكبر الارتفاعات في معدلات الوفيات.



الشكل (2): معدل الوفيات بمرض ألزهايمر لكل 100,000 نسمة في عام 2019 حسب البلد

3. الألية الإمراضية لمرض ألزهايمر:

1.3. الفرضية الكولينية:

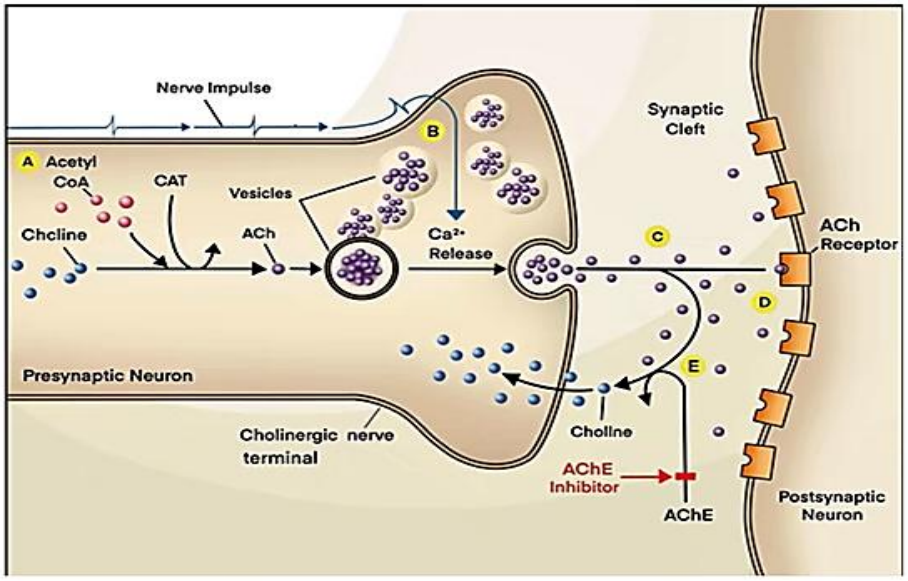
كانت الفرضية الكولينية من أولى النظريات التي حاولت تحديد الآلية المرضية لمرض ألزهايمر (AD). تصف هذه الفرضية التلف الشديد للخلايا العصبية الكولينية في نواة ماينرت القاعدية (Nucleus Basalis of Meynert – NBM)، مما يؤدي إلى انخفاض ملحوظ في نشاط إنزيم استيل كولين ترانسفيراز (ChAT) في القشرة المخية والحصين (مناطق مرتبطة بالتعلم والذاكرة). بالإضافة إلى ذلك، يرافق هذا التلف العصبي زيادة كبيرة في كثافة اللويحات الشيخوخية (senile plaques) وهي تراكمات غير طبيعية من البروتينات في الدماغ. تشير الفرضية الكولينية إلى وجود علاقة وثيقة بين نقص الكولين في الأجزاء الأمامية للدماغ والضعف الإدراكي الملاحظ في ألزهايمر [18,19].

تعتبر الخلايا العصبية الكولينية في القاعدة الأمامية للدماغ مكونًا مهماً في الجهاز الكوليني المركزي، وتلعب دورًا رئيسيًا في تنظيم الوظائف الإدراكية والانتباه والذاكرة. تتركز أجسام هذه الخلايا العصبية بشكل رئيسي في النواة الحاجزية الإنسية (Medial Septal Nucleus – MSN)، والشريط المائل لبروكا (Diagonal Band of Broca – DBB)، ونواة ماينرت القاعدية [20]. لوحظ أن الخلايا العصبية الكولينية في منطقة NBM معرضة بشكل خاص للتنكس والضمور في ألزهايمر، ويعتقد أن هذا الأمر مرتبط بنقص عوامل نمو الأعصاب [21].

يُصنَّع الأستيل كولين (ACh) من الكولين وأسيتيل–كوإنزيم أ بواسطة إنزيم ChAT، ثم يُنقل إلى الحويصلات المشبكية عبر ناقل الأستيل كولين الحويصلي. عند وصول إشارة عصبية، يُفرز ACh ليرتبط بمستقبلات الكولين المسكارينية والنيوكوتينية على الغشاء ما بعد المشبكي، ناقلًا الإشارات العصبية. بعد ذلك، يتحلل الأستيل كولين في الشق المشبكي إلى كولين بواسطة إنزيم أستيل كولين إستيراز (AChE)، ويُعاد امتصاصه إلى الخلايا العصبية الكولينية قبل المشبكية [22].

يؤدي انخفاض نشاط ChAT، مع التأثير الضار لـ أميلويد–بيتا (Aβ) إلى انخفاض مستويات ACh. هذا الانخفاض يُضعف وظائفه الفسيولوجية في التعلم والذاكرة والتحكم الحركي وتنظيم دورة النوم [23].

باختصار، ساهمت الفرضية الكولينية بشكل كبير في الأبحاث المبكرة وتطوير أدوية ألزهايمر. لا تزال مثبطات الأستيل كولين إستيراز (AChEIs) مثل الدونيبيزيل والريڤاستيغمين والغلانتامين حجر الزاوية في العلاج السريري للمرض [24]. ومع ذلك، فإن الفعالية المحدودة وآثارها الجانبية، ووجود عوامل غير كولينية في ألزهايمر تجعل الفرضية الكولينية غير قادرة على تفسير كامل تعقيدات المرض.



الشكل (3): الفرضية الكولينية في مرض ألزهايمر.

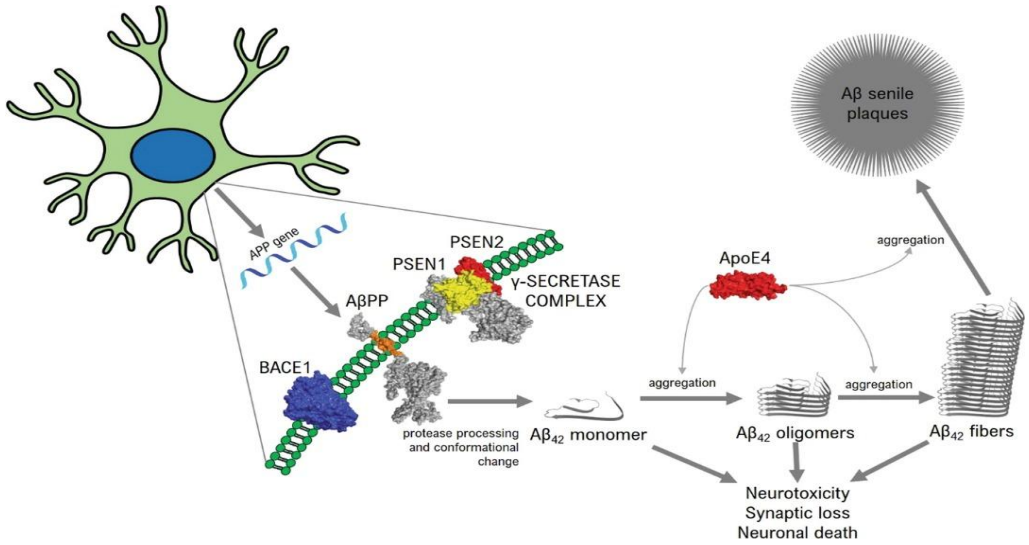
2.3. فرضية الأميلويد:

هو بروتين صغير (ببتيد) يتكون من 36–43 حمضًا أمينيًا ويُعتبر أحد المكونات الرئيسية للويحات الأميلويدية (Amyloid Plaques) الموجودة في أدمغة مرضى الزهايمر.

يُعد تراكم أميلويد–بيتا (Aβ) سمة مرضية رئيسية في كل من مرض ألزهايمر العائلي الوراثي ومرض ألزهايمر المتأخر غير الوراثي [25]. ينشأ Aβ من تحلل طليعة بروتين الأميلويد (APP).

قد تفقد أشكال Aβ الأحادية (ذات الخصائص العصبية الوقائية) وظائفها أثناء التجمُّع، مثل النشاط المضاد للأكسدة والبكتيريا، وتحسين تلف الجهاز العصبي، وتنظيم الأوعية الدموية، وتعزيز مرونة المشابك [26]. تُعد الأشكال القابلة للذوبان من Aβ (الأوليغوميرات) هي الأشكال الأكثر سمية، حيث تُسبب تلف أغشية الخلايا، وتنشيط الالتهاب، واختلال توازن الكالسيوم [27]، وضعف الميتوكوندريا [28]، والإجهاد التأكسدي، وتدمير المشابك العصبية.

اقترحت فرضية الأميلويد [29] قبل أكثر من 30 عامًا، وساهمت في فهم آليات ظهور وتطور ألزهايمر، مما دفع لتطوير أدوية مثل مثبطات بيتا/غاما-سيكريتيز، والأجسام المضادة للأميلويد، واللقاحات، ومثبطات التجمُّع. تُظهر أدوية مثل أدكانوماب وليكانيماب ودونانيماب نتائج واعدة في تقليل الاضطرابات التي يسببها Aβ في الدماغ [30].



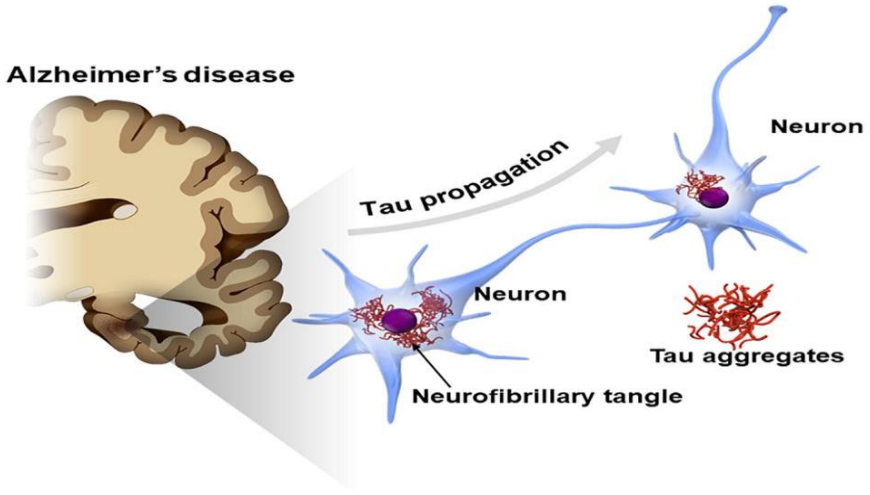
الشكل (4): فرضية الأميلويد في مرض ألزهايمر

3.3. فرضية بروتين تاو:

يُعبَّر عن تاو بشكل رئيسي في محاور الخلايا العصبية كبروتين مرتبط بالأنابيب الدقيقة (microtubule-associated protein)، مع وجود مستويات أقل في التفرعات العصبية وأجسام الخلايا العصبية والخلايا الدبقية [32].

يُعتبر بروتين تاو (Tau)، عنصر رئيسي في التشابكات الليفية العصبية (NFTs)، ويرتبط بالأعراض السريرية لمرض ألزهايمر، مما يجعله علامةً مرضية عالية الحساسية لتشخيص مرض ألزهايمر [31]. يحتوي تاو على مواقع عديدة قابلة للفسفرة في مناطق الطرف الأميني (N-terminal) والطرف الكربوكسيلي (C-terminal) ومنطقة التكرار، والتي تُنظَّم عبر توازن بين الكينازات (kinases) والفوسفاتازات (phosphatases) للحفاظ على الوظائف الفيزيولوجية الطبيعية للخلايا العصبية [33].

في الحالات المرضية، يؤدي اختلال نشاط الفوسفاتازات والكينازات إلى فرط فسفرة تاو [34]. تتسبب هذه العملية في انفصال تاو عن الأنابيب الدقيقة، يلي ذلك تغيرات شكلية وانزياح مكاني، وتراكم أوليغوميرات تاو (tau oligomers) وخيوط حلزونية مزدوجة والتشابكات الليفية العصبية (NFTs) داخل أجسام الخلايا والتفرعات العصبية، مما يُضعف وظائف الخلايا العصبية ويؤدي إلى تموتها [35]. بالإضافة إلى ذلك، تلعب تعديلات ما بعد الترجمة (post-translational modifications) مثل التقطيع (truncation) [36]، وتفاعلات إضافة الغلوكوز (glycosylation)، والارتباط بالسكريات (glycation) [37]، دورًا في تعزيز تجمُّع تاو وزيادة سميته. لا تسبب أوليغوميرات تاو سميّة عصبية للخلايا العصبية فحسب، بل تُسهّل أيضًا الانتشار المرضي عبر النقل المشبكي، مما يحفز تجمُّع تاو الأحادي في الخلايا العصبية المستقبلة لتكوين أوليغوميرات جديدة [38]. بشكل عام، تنبع أهمية تاو في آلية ألزهايمر من الارتباط القوي بين تراكمه وتطور الأعراض الإدراكية.



الشكل (5): فرضية بروتين تاو في ألزهايمر.

4.3. فرضية الالتهاب العصبي:

يُعرَّف الالتهاب العصبي بشكل عام على أنه استجابة التهابية مزمنة في الجهاز العصبي المركزي (CNS) لا تختفي تلقائيًا، وتشمل عادةً تنشيط الخلايا الدبقية وإفراز عوامل محفزة للالتهاب [39]. تُعتبر الخلايا الدبقية الصغيرة الخلايا المناعية الرئيسية في CNS وهي خط الدفاع الأول ضد الجزيئات المسببة للضرر، في الحالة الطبيعية تظهر الخلايا الدبقية الصغيرة بشكل متفرع وطويل، وتراقب البيئة المحيطة وتفرز عوامل تغذوية عصبية. عند اكتشاف أي تحفيز، تخضع لتغييرات شكلية وتحفز استجابات متنوعة [40].

يُعد أميلويد–بيتا (Aβ) محفزًا رئيسيًا لتنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة، حيث تنتقل نحو اللويحات الشيخوخية لبلعمة Aβ وإفراز إنزيمات تحلله.

لكن مع استمرار تنشيط هذه الخلايا، قد تفقد كفاءتها في التعامل مع Aβ بينما تستمر في إنتاج السيتوكينات الالتهابية [41]. بالإضافة إلى ذلك، يحفز Aβ التهاب الخلايا الدبقية، وهذا يؤدي إلى تحرر جزيئات ASC التي ترتبط بـ A β وتعزز تجمعه وانتشاره [42].

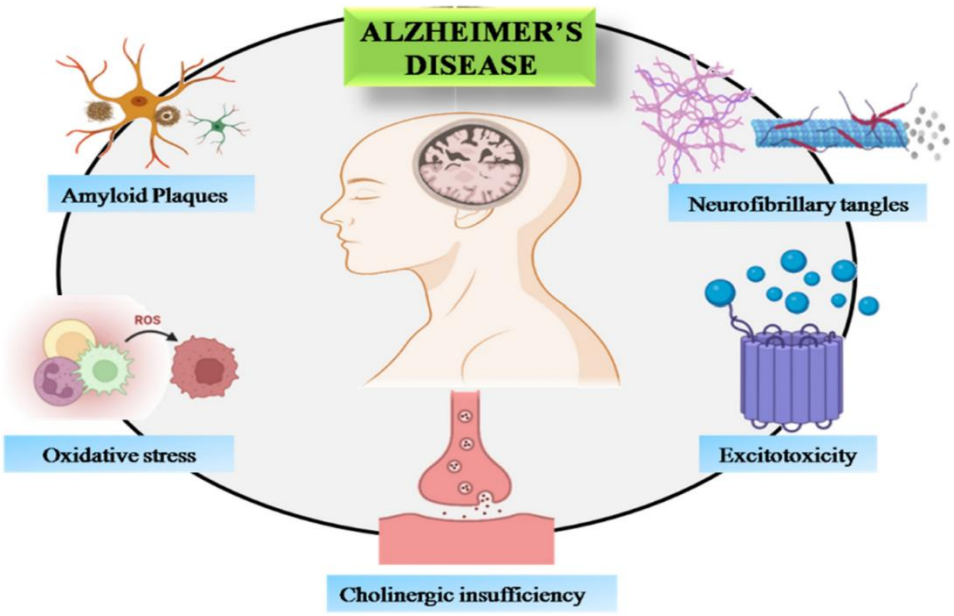
في المراحل المتأخرة من ألزهايمر، قد تتفاعل الخلايا الدبقية الصغيرة مع بروتين تاو (tau)، مما يزيد فسفرته وإفرازه عبر الحويصلات الخارجية، مُسرِّعةً انتشاره [43]. كما قد يؤدي فرط تنشيط الخلايا الدبقية إلى تفعيل نظام المتممة، مما يؤدي لإلحاق ضرر بالمشابك العصبية وبالتالي تفاقم المرض.

5.3. فرضية الإجهاد التأكسدي:

خلال العمليات الاستقلابية الطبيعية، ينتج الجسم أنواعًا تفاعلية من الأكسجين (ROS) والنيتروجين ومواد عالية التفاعل وغير مستقرة. تُحافظ أنظمة مضادات الأكسدة على مستويات منخفضة من هذه المواد لحماية الخلايا من التلف التأكسدي [44]. ومع ذلك، في أدمغة مرضى ألزهايمر، تساهم عوامل مثل الإفراط التعبير عن إنزيمات معينة (مثل NADPH أوكسيداز)، وخلل وظائف الميتوكوندريا في إنتاج كميات زائدة من ROS، تفوق قدرة النظام المضاد للأكسدة الداخلي. يتسبب هذا الأمر في تلف الأغشية العصبية والبروتينات والحمض النووي، وينتهي بموت الخلايا العصبية [45].

يُعد خلل سلسلة نقل الإلكترون في الميتوكوندريا عاملًا رئيسيًا في إنتاج الجذور الحرة. يلعب أميلويد–بيتا (Aβ) دورًا محوريًا في خلل الميتوكوندريا عبر تقليل نشاط الإنزيمات الرئيسية وتعطيل آليات عمل الميتوكوندريا [46].

يظهر الإجهاد التأكسدي في المراحل المبكرة من ألزهايمر كحلقة وصل بين الفرضيات المختلفة للمرض [47]. على سبيل المثال: ينظم الإجهاد التأكسدي عملية استقلاب طليعة بروتين لأميلويد (APP) ونشاط إنزيمات السيكريتيز، مما يعزز تراكم لويحات الأميلويد وأيضاً يساهم في فسفرة بروتين تاو (tau) وتشكيل التشابكات الليفية العصبية(NFTs) كما يحفز تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة عبر ROS ، مما يؤدي لحدوث الالتهاب العصبي.



الشكل (6): فرضية الإجهاد التأكسدي في مرض ألزهايمر

6.3. السمية الاستثارية للغلوتامات:

الغلوتامات هو الناقل العصبي المنبه الرئيسي في الجهاز العصبي المركزي (CNS) [48]. تشمل مستقبلاته مستقبلات الغلوتامات الأيونية، مثل مستقبلات NMDA، ومستقبلات AMPAومستقبلات الكاينات (kainate receptors)، بالإضافة إلى مستقبلات الغلوتامات الاستقلابية [49]. يتفاعل الغلوتامات بشكل رئيسي مع مستقبلات NMDA للتحكم في تدفق أيونات الصوديوم والكالسيوم إلى الخلايا العصبية. في الحالة الطبيعية تعمل أيونات المغنيزيوم على إغلاق القناة الأيونية في مستقبلات NMDA ومنع دخول الأيونات إلى الخلايا العصبية. ومع ذلك، في مرض ألزهايمر، يؤدي الإفراط في تحفيز مستقبلات NMDA إلى دخول أيونات الصوديوم والكالسيوم بشكل زائد [50]. يُسبب دخول الصوديوم تورمًا مؤقتًا في الخلايا العصبية، بينما تؤدي زيادة مستويات الكالسيوم إلى تنشيط عمليات تعتمد على Ca^{2+}، مثل إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، وتعطيل وظائف الميتوكوندريا، وتفعيل مسارات التنخر/الموت المبرمج، مما يؤدي في النهاية إلى تلف عصبي دائم بسبب السمية الإثارية [51].

4. أسباب مرض الألزهايمر:

1.4. الأسباب الجينية:

على الرغم من الطبيعة العَرَضية (غير الوراثية) لغالبية حالات مرض ألزهايمر، أظهرت العديد من الدراسات أن الطفرات الجينية والتباين الجيني يرتبطان بزيادة خطر الإصابة بالمرض. لا تمتلك معظم حالات ألزهايمر سببًا جينيًا وحيدًا، إذ يمكن لهذا التباين الجيني أن يؤثر في احتمالية تطور المرض. بالإضافة إلى ذلك، يُعتبر المرض معقدًا ويتأثر بعوامل متعددة تشمل نمط الحياة والعوامل البيئية [52]. يُعد التقدم في العمر أهم عامل خطر للإصابة بألزهايمر في مراحل متأخرة من العمر، حيث يُشخَّص حوالي 82% من الحالات بعد سن 65 عامًا، وتعرف هذه الحالات بالمرحلة المتأخرة من ألزهايمر (Late-Onset Alzheimer's Disease – LOAD) [53]. في المقابل، تُعزى 10% من الحالات المُشخصة قبل سن 65 عامًا (المعروفة بالمرحلة المبكرة من ألزهايمر – Early-Onset Alzheimer's Disease – EOAD) إلى أسباب جينية بنسبة تصل إلى 100% [54]. ويكون لدى 35 إلى 60% من مرضى EOAD أقارب من الدرجة الأولى (مثل الآباء أو الأشقاء) مصابين بالخرف [55]. ترتبط الطفرات الجينية الرئيسية المسببة لـ EOAD بجينات تُشفِّر طليعة البروتين الأميلويدي (Amyloid Precursor Protein – APP) على الكروموسوم q21، وجين بريسينيلين 1 (Presenilin 1) على الكروموسوم q14، وجين بريسينيلين 2 (Presenilin 2) على الكروموسوم q1 [56].

1.1.4. طليعة بروتين أميلويد-بيتا (βAPP):

طليعة بروتين أميلويد-بيتا هو بروتين غشائي عبر خلوي، قد يتحول لثلاث أشكال مختلفة بسبب نشاط ثلاث إنزيمات بروتيازية مميزة. إنزيم ألفا-سيكريتيز (α-secretase) وبيتا-سيكريتيز (β-secretase) هما إنزيمان موجودان على سطح الخلية، بينما يوجد إنزيم غاما-سيكريتيز (γ-secretase) داخل الغشاء. يتم تحطيم 90% من بروتين APP بواسطة إنزيم ألفا-سيكريتيز بشكل أساسي، مما يمنع تكوين ببتيد Aβ. أما الـ 10% المتبقية من APP فتُحطَّم بواسطة إنزيمي بيتا-سيكريتيز وجاما-سيكريتيز لإنتاج إما ببتيد Aβ40 غير الضار أو ببتيد Aβ42. نظرًا لأن ببتيد Aβ42 أكثر عرضة للتجمع من شكله Aβ40، يُعتقد أنه سام للأعصاب [57].

وفقًا للفرضيات السابقة، يمكن أن تسبب الطفرات في الجين المُشَفِّر لـ APP زيادة كبيرة في إنتاج إما إجمالي Aβ أو زيادة نسبة Aβ−42/Aβ−40. تؤدي هذه الزيادة إلى تراكم Aβ42 السام للأعصاب، والذي يُعد التغير المرضي الرئيسي والمُبكر في جميع أنواع ألزهايمر، سواء الجينية أو غير الجينية [58]. تدعم هذه الفرضية حقيقة أن أفراد متلازمة داون (الذين يمتلكون ثلاث نسخ من جين APP على الكروموسوم 21) عادةً ما تظهر عليهم التغيرات العصبية المرضية لألزهايمر بحلول سن الأربعين [59]. أقل من 1% من حالات المرحلة المبكرة (EOAD) تحمل طفرات في جين APP [26]. بالإضافة إلى الطفرات، وُجِدَت متغيرات واقية في جين APP بين الأفراد الآيسلنديين تُسمى p.A673T، والتي ترتبط بانخفاض إنتاج ببتيدات Aβ1−40 و Aβ1−42 بنسبة ~40% [60].

2.1.4. جينات بريسينيلين 1 و2 (PSEN1 وPSEN2):

تُعد بروتينات PSEN1 وPSEN2 من المكونات الرئيسية المحفزة لإنزيم غاما−سيكريتيز (γ−secretase) المسؤول عن شطر طليعة البروتين الأميلويدي (APP).

يؤدي وجود طفرات في إنزيم γ−secretase إلى تحوُّل كبير في نسبة Aβ1−42/Aβ1−40، مما يجعل الطفرات في جيني PSEN1 وPSEN2 مرتبطة بآلية تطور مرض ألزهايمر [61]. الاختلاف الرئيسي بين PSEN1 وPSEN2 هو عمر ظهور المرض، حيث تسبب طفرات PSEN1 ظهور الأعراض في متوسط عمر أقل بـ 8.4 و14.2 سنة مقارنةً بطفرات APP وPSEN2 على التوالي [62,63]. تُسبب طفرات PSEN1 غالبية حالات ألزهايمر العائلي المبكر (EOAD)، حيث تُوجد هذه الطفرات في حوالي 6% من مرضى EOAD، وتُرافقها أشد أشكال المرض. في المقابل، تُعد طفرات PSEN2 نادرةً (تُشكل أقل من 1% من حالات EOAD). بالإضافة إلى الجينات الثلاثة الرئيسية المسببة للمرض (APP، PSEN1، PSEN2)، توجد جينات أخرى مؤثرة تُساهم في تطور مرض ألزهايمر الوراثي [64].

3.1.4. أبوليبوبروتين E (Apolipoprotein E):

يُعتبر جين APOE الموجود على الكروموسوم q1319، والذي يُشفر البروتين المكون للعديد من البروتينات الدهنية البلازمية، الجين الرئيسي المرتبط بزيادة القابلية للإصابة بالمرحلة المتأخرة من ألزهايمر العائلي (LOAD) [65].

تتواجد ثلاثة أشكال شائعة من بروتين APOE هي: ε2، ε3، وε4. يُعد الشكل ε3/ε3 الأكثر انتشارًا ولا يرتبط بزيادة خطر الإصابة بألزهايمر [66]. يحمل حوالي 40% من مرضى ألزهايمر أليل ε4، مما يُظهر تأثيرًا كبيرًا لزيادة خطر الإصابة بالمرض، كما يرتبط هذا الأليل بظهور المرض في عمر مبكر. حيث أن الأفراد الذين يحملون نسختين من أليل ε4 (ε4/ε4) أكثر عرضة لظهور الأعراض في سن أصغر مقارنةً بمن يحملون نسخة واحدة. لذا، يميل الأفراد متماثلو الجينات (ε4/ε4) إلى الإصابة بالمرض قبل 10–15 سنة من المتوسط العام. بينما يُظهر أليل ε2 (الأقل شيوعًا) تأثيرًا وقائيًا عند توريثه مع أليل ε3، مقارنةً بالأفراد الذين يحملون نسختين من أليل ε3 [67, 68].

2.4. العوامل البيئية والسلوكية:

يمكن أن تؤثر عدة عوامل بيئية وسلوكية على خطر الإصابة بمرض ألزهايمر (AD)، تشمل: التدخين، وضعف جودة النوم، والتوتر المزمن، وقلة النشاط البدني، والإفراط في استهلاك الكحول، والنظام الغذائي غير الصحي، والعزلة الاجتماعية، والتي سيتم تفصيلها لاحقًا.

1.2.4. التدخين:

على الرغم من اعتبار التدخين عامل خطر رئيسي لأمراض القلب والرئتين، إلا أن آثاره السلبية تتجاوز ذلك لِتشمل اضطرابات عصبية إدراكية [69]. رغم ندرة الأبحاث المخصصة لدراسة تأثير التدخين على الوظائف العصبية، تشير الأدلة الحالية إلى أن التدخين المزمن يرتبط بضعف التعلم والذاكرة، وضمور الدماغ العام، وقصور المهارات التنفيذية والفكرية، مما قد يُسرع ظهور اضطرابات تنكسية عصبية مثل ألزهايمر. يُساهم التدخين في 14% من حالات ألزهايمر عالميًا، ويزيد من خطر الإصابة بنسبة 70%، ويرتبط بظهور الأعراض في سن مبكر، حيث تتفاقم الخطورة مع طول فترة التدخين [70].

توجد آليات متعددة قد تساهم في تأثير التدخين على مرض ألزهايمر، منها: (1) احتواء دخان السجائر على مركبات سامة ومؤكسدة (مثل الفينولات، النيتروزامين، أول أكسيد الكربون، والجذور الحرة) [71]؛ (2) زيادة تركيز السيتوكينات الالتهابية في أجزاء مختلفة من الدماغ، مما يُنتج المزيد من الجذور الحرة [72]؛

(3) تقليل تركيز الغلوتاثيون ومضادات الأكسدة الأخرى في الدماغ بسبب الحاجة لتقليل أثر الجذور الحرة الزائدة. يتعرض الدماغ نتيجة هذه الآليات (وغيرها) لإجهاد تأكسدي عالٍ، مما يزيد إنتاج أميلويد–بيتا (Aβ) وفَسْفَرَة بروتين تاو (Tau)، مما يُحفز بدء العملية المرضية لألزهايمر [73].

2.2.4. سوء جودة النوم:

تشير الدراسات السريرية إلى وجود علاقة ثنائية الاتجاه بين اضطرابات النوم وتطور مرض ألزهايمر [74]. يمكن أن يؤدي سوء جودة النوم إلى تفاقم الضعف الإدراكي لدى مرضى ألزهايمر، حيث يزداد خطر الإصابة باضطرابات النوم بشكل كبير مع تقدم المرض [75].

هناك أدلة متزايدة تربط اضطرابات النوم بالآليات المرضية لألزهايمر. أظهرت عدة دراسات أن اضطرابات النوم تزيد مستويات أميلويد-بيتا (Aβ) في نماذج الحيوانات والبشر. كشفت دراسة مقطعية (cross-sectional) أن النوم لمدة 6 ساعات أو أقل يرتبط بتراكم أكبر لـ Aβ وانخفاض الأداء الإدراكي، وخاصة الذاكرة [76].

على الرغم من افتراض أن اضطرابات النوم في ألزهايمر ناتجة عن تراكم Aβ، قد تكون هناك علاقة ثنائية الاتجاه بين اختلال النوم وتحول بروتين تاو (Tau) للشكل الضار مفرط الفسفرة. وجدت دراسة لـ لوسي وزملاؤها أن اضطرابات النوم ترتبط مع تراكم ونشوء بروتين تاو مفرط الفسفرة [77].

لا تقتصر الآلية المرضية لاضطرابات النوم وألزهايمر على الجوانب الإمراضية فحسب، بل قد يكون الالتهاب العصبي (neuroinflammation) عاملًا مشاركاً. تؤدي دورات النوم-الاستيقاظ غير الطبيعية إلى زيادة إنتاج بروتين Iba-1 في الخلايا الدبقية الصغيرة وبروتين GFAP في الخلايا النجمية، مما يعزز إفراز السيتوكينات الالتهابية ويسرع تراكم Aβ وتاو مفرط الفسفرة [78].

3.2.4. التوتُّر المزمن:

أظهرت دراسات على الحيوانات والبشر أن التعرُّض المزمن للتوتر يؤثر سلبًا على العمليات الإدراكية بطرق متعددة [79]. في الحيوانات، يؤدي التوتر المزمن وارتفاع مستويات القشرانيات السكرية (glucocorticoids) إلى إعادة هيكلة أنسجة الدماغ في مناطق مثل القشرة أمام الجبهية والحصين (hippocampus)، مما يؤدي لضمور الخلايا العصبية [80]، وتقليل التفرعات والتشعبات العصبية، وتثبيط تكوُّن الخلايا العصبية الجديدة. تؤدي هذه التغيرات في النهاية إلى حدوث ضعف إدراكي [81].

في البشر، يرتبط التوتُّر المزمن (سواء في مراحل الطفولة أو البلوغ) بتأثير كبير على المهارات الإدراكية وزيادة خطر الاضطرابات النفسية، لكن الاختلافات الفردية (مثل الجنس والتركيب الجيني) تلعب دورًا في تحديد مدى تأثُّر الأشخاص بأمراض مثل الضعف الإدراكي الخفيف وألزهايمر [82]. تشير الأدلة إلى أن التوتُّر المزمن والقشرانيات السكرية تلعب دورًا مهماً في تطور ألزهايمر. يتمثل دورها الرئيسي في تحفيز فرط فسفرة بروتين تاو (Tau hyperphosphorylation) في الفص الجبهي والحصين [83]، وتعزيز تأثير أميلويد–بيتا (Aβ) على فسفرة تاو وتراكمه في السيتوبلازما [84]. وبالتالي، قد يكون التعرُّض طويل الأمد للتوتر والقشرانيات السكرية عاملًا مُسرِّعًا لتطور الآلية المرضية لألزهايمر.

4.2.4. الخمول البدني:

يتمتع الأفراد النشطون بدنيًا بانخفاض في معدلات الإصابة بالضعف الإدراكي والخرف، بما في ذلك مرض ألزهايمر (AD) [85]. أظهر تحليل تلوي (meta–analysis) لـ 16 دراسة شملت 163,000 مشارك غير مصابين بأمراض نفسية أن النشاط البدني يرتبط بانخفاض خطر الإصابة بالخرف بنسبة 28% وبألزهايمر بنسبة 45% مقارنةً بالأشخاص الأقل نشاطًا [86]. يُحفز النشاط البدني حدوث تعديلات تشريحية وخلوية وجزيئية في الدماغ عبر سلسلة من العمليات التي تعزز تكوين الخلايا العصبية، وتكوين المشابك العصبية، وتكوين الأوعية الدموية، وتحفيز العوامل التغذية العصبية (neurotrophic factors)، والتي تلعب دورًا رئيسيًا في تحسين الذاكرة والتعلم ومرونة الدماغ [87]. عادةً ما يشهد كبار السن غير المصابين بالخرف انكماشًا سنويًا في حجم الحصين (hippocampus) بنسبة 1–2%. أظهرت الدراسات أن التمارين متوسطة الشدة يمكنها عكس هذا الانكماش، حيث أدت تمارين هوائية لمدة عام إلى زيادة حجم الحصين بنسبة 2%، مما يعاكس التدهور المرتبط بالعمر. كما يتمتع كبار السن الذين يمارسون الرياضة بانتظام بحجم دماغي أكبر ووظائف تنفيذية أفضل مقارنةً بغير النشطين [88]. كشفت دراسات أيضًا عن علاقة عكسية بين مستويات النشاط البدني وتراكم أميلويد–بيتا (Aβ) في الدماغ والبلازما لدى كبار السن الأصحاء [89]. في دراسة أخرى، أدت تمارين هوائية لمدة 6 أشهر قام بها مرضى الضعف الإدراكي الخفيف (MCI) إلى خفض مستويات Aβ في البلازما بنسبة 24% مقارنةً بالمجموعة الشاهدة. تشير هذه النتائج، بالإضافة إلى الدراسات ما قبل السريرية على نماذج ألزهايمر ، إلى أن التمارين قد تنظم استقلاب Aβ وتقلل فسفرة بروتين تاو (Tau) [90].

تشير الأدلة الحديثة إلى أن النشاط البدني له تأثير وقائي كبير مضاد لتطور ألزهايمر، ويخفف بعض العلامات والأعراض السريرية المرتبطة بالمرض، ويُبطئ تقدمه. ومع ذلك، لا تزال هناك حاجة لتحديد المدة المثلى للنشاط، ونوع التمارين وشدتها، والمرحلة العمرية المناسبة لتحقيق أقصى تأثير وقائي [91].

5.2.4. الإفراط في استهلاك الكحول:

أثارت البيانات الوبائية حول العلاقة بين الكحول والانحدار الإدراكي والتنكس العصبي المرتبط بألزهايمر جدلًا كبيرًا، ويعزى ذلك بشكل رئيسي إلى عدم اتساق معايير قياس استهلاك الكحول وتشخيص ألزهايمر [92].

مع ذلك، أظهرت دراسات وبائية أن الإفراط في استهلاك يزيد من خطر الخرف ويُضعف الوظائف الإدراكية والتنفيذية [93]. يوجد إجماع أكبر في الأدبيات العلمية حول تأثير الإفراط في استهلاك الكحول على خطر الإصابة بمرض ألزهايمر (AD) وأنواع أخرى من الخرف. وجدت عدة دراسات ارتباطًا إيجابيًا بين الاستهلاك المفرط للكحول وزيادة خطر الإصابة بألزهايمر والخرف [94]. يعزز الإفراط في استهلاك الكحول من حدوث تدهور في الأداء الإدراكي بشكل مشابه لما يُلاحظ في ألزهايمر. يلاحظ فقدان الخلايا العصبية الكولينية (cholinergic neurons) الموجود لدى مرضى ألزهايمر، بالإضافة إلى ضمور الحصين (hippocampal atrophy) ، لدى الأفراد الذين يستهلكون الإيتانول [95]، مما يؤكد وجود صلة بين الإفراط في الكحول والتدهور الإدراكي الذي قد يؤدي في النهاية إلى تطور ألزهايمر. إحدى الآليات المقترحة لتأثير الكحول على ألزهايمر تشمل تقليل وظيفة النظام اللمفاوي الدماغي (glymphatic system) [96]، الذي يلعب دورًا مهماً في إزالة الفضلات الدماغية مثل أميلويد–بيتا (Aβ). نظرًا لأن الكحول يُضعف وظيفة النظام اللمفاوي الدماغي، قد يؤدي الإفراط في استهلاكه إلى تراكم Aβ بسبب انخفاض تصفيتها، مما يُسرع الخلل الإدراكي المُلاحظ في ألزهايمر.

بالإضافة إلى هذا الرابط المحتمل مع الخرف، يبدو أن الامتناع عن الكحول بعد تشخيص ألزهايمر يُحسن الضعف الإدراكي الأولي [97]. كما تشير الأدلة إلى أن الإفراط في استهلاك الكحول لا يزيد فقط من خطر الإصابة بألزهايمر، بل يُفاقم أيضًا تقدم المرض.

6.2.4. النظام الغذائي غير الصحي:

يرتبط انخفاض الجودة الغذائية ارتباطًا وثيقًا بالضعف الإدراكي وتطور مرض ألزهايمر (AD) [98]. بالإضافة إلى ذلك، يزيد سوء التغذية من خطر الوفاة لدى مرضى ألزهايمر. يمكن أن يؤدي استهلاك الكربوهيدرات المكررة أو الأنظمة الغذائية ذات المؤشر الغلايسيمي المرتفع إلى تراكم ببتيد أميلويد-بيتا (Aβ) في الدماغ، ويكون هذا التأثير أكثر حدة لدى حاملي جين APOE-ε4 [99]. يزيد النظام الغذائي الغربي (Western diet) من خطر ألزهايمر عبر تعزيز الالتهاب، وإحداث تغييرات في الاستقلاب، وتقليل التروية الدماغية، مما يُضعف الإدراك [100]. على العكس، يرتبط اتباع النظام الغذائي المتوسطي (Mediterranean diet) بانخفاض خطر الإصابة بألزهايمر.

يرتبط هذا النظام (الغني بالفواكه، والخضروات، والأسماك، والحبوب الكاملة) بتحسين الوظائف الإدراكية، وزيادة حجم المادة الرمادية [101]، وتقليل خطر الإصابة بالضعف الإدراكي الخفيف (MCI) وألزهايمر، وكذلك تقليل خطر التحول من MCI إلى ألزهايمر [102].

على الرغم من أن النظام المتوسطي يحسّن صحة القلب ويقي من الأمراض الوعائية الدماغية، إلا أن آثاره الوقائية ضد ألزهايمر لا تعتمد على تقليل خطر السكتة الدماغية أو العوامل الوعائية [103]. أظهرت دراسة تصويرية باستخدام التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (FDG-PET) وقياس الأميلويد لمدة 3 سنوات أن البالغين في منتصف العمر (الأصحاء إدراكيًا) الذين اتبعوا النظام المتوسطي أظهروا ترسبًا أقل للويحات الأميلويدية ، بغض النظر عن جين APOE أو العوامل الوعائية ، مما يدعم الدور الوقائي لهذا النظام.

قد يكون النظام الكيتوني (ketogenic diet) فعالًا أيضًا في الوقاية من ألزهايمر، حيث يقلل الإجهاد التأكسدي والالتهاب ويقلل من تأثيرات اختلال استقلاب الغلوكوز في الدماغ، كما يحسّن الانتباه والذاكرة اللفظية والأداء الإدراكي العام. بالإضافة إلى ذلك، يرتبط استهلاك الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة (omega-3)، خاصة EPA وDHA، بتباطؤ التدهور الإدراكي وانخفاض خطر ألزهايمر. لذلك، يُنصح الأفراد المعرضون للخطر بتناول الغنية بالأوميغا-3 مثل البذور، والأسماك، والمكسرات، والزيوت النباتية [104, 105].

7.2.4. العزلة الاجتماعية:

ترتبط العزلة الاجتماعية –المعروفة بتأثيراتها السلبية على الصحة العقلية والجسدية– بتدهور الوظائف الإدراكية، وتسريع مظاهر الشيخوخة، وزيادة خطر الإصابة بمرض ألزهايمر (AD) والخرف عمومًا [106]. ومع ذلك، يجب التأكيد على أن هذه العلاقة ثنائية الاتجاه، حيث قد تؤدي الأعراض المبكرة لألزهايمر إلى شعور الشخص بالعزلة الاجتماعية. تشمل العزلة الاجتماعية جانبين: موضوعي (غياب الشبكات الاجتماعية وقلّة المشاركة في الأنشطة الاجتماعية) وذاتي (مشاعر الوحدة وعدم كفاية الدعم الاجتماعي) [107]. تشير الأدلة إلى ارتباط قوي بين هذين الجانبين والتهدور الإدراكي. قد تؤثر العزلة الاجتماعية في تطور ألزهايمر عبر آليات نفسية وعصبية. يستخدم الدماغ العمليات الإدراكية الموجودة مسبقًا أو يُنشط مسارات تعويضية لمواجهة التلف الدماغي. ارتبطت المستويات التعليمية والمهنية المنخفضة، وقلة المشاركة في الأنشطة الترفيهية، بانخفاض الأداء الإدراكي وزيادة خطر التدهور المعرفي [108] وزيادة خطر الإصابة بألزهايمر.

5. أعراض مرض ألزهايمر:

مرض ألزهايمر (AD) هو اضطراب تنكسي دماغي شائع، لا يقتصر على انخفاض حجم ووزن الدماغ، بل يؤدي لحدوث ضمور تدريجي واسع في المخ. يتضمن هذا المرض فقدانًا كبيرًا للخلايا العصبية، خاصة في الحصين والفصوص الصدغية الإنسية [109]. يجب إجراء تقييمات سريرية قبل تأكيد تشخيص ألزهايمر وتمييزه عن متلازمة الضعف الإدراكي الخفيف (MCI). تشمل معايير التشخيص اكتشاف الخرف لدى المرضى فوق 40 عامًا باستخدام استبيانات سريرية مثل مقياس الحالة العقلية المصغر (MMSE)، أو مقياس تصنيف الخرف (BDRS)، أو مقياس تقييم حالة ألزهايمر (ADAS)، والتي تُظهر تأثر مجالين على الأقل من الوظائف الإدراكية مثل الذاكرة، أو اللغة، أو الإدراك الحسي، أو التوجيه البصري–المكاني، أو الوظائف النفسية الاجتماعية، أو المهارات الحركية [110]. بينما يُعرَّف الضعف الإدراكي الخفيف (MCI) بوجود خلل في مجال إدراكي واحد على الأقل دون أن يعيق الأنشطة اليومية الروتينية [111].

أشارت الأدبيات العلمية إلى أن المسار السريري (تطور) لمرض ألزهايمر (AD) قد يتراوح عادةً من أكثر من 5 سنوات إلى 20 عامًا بعد تشخيصه باستخدام تحليل السائل النخاعي (CSF) والتصوير العصبي [112]، لكن كشفت دراسات لاحقة أن بداية المسار الجزيئي لهذا المرض قد تكون أطول بكثير، كما في حالات ألزهايمر العائلي حيث قد تمتد إلى 15 عامًا أو أكثر [113]. في الغالبية العظمى من الحالات، تبدأ الأعراض العقلية – خاصةً ضعف الذاكرة كأكثر الأعراض شيوعًا وأهمية – بشكل تدريجي خفي. ومع ذلك، قد تظهر العملية المرضية الكامنة أحيانًا بسبب نوبة حمى، أو إصابة دماغية رضحية، أو جراحة، أو بدء دواء جديد. عند مناقشة تطور المرض، يُلاحظ عدم وجود مرحلة استقرار (plateau) أو توقف لتقدم المرض، ويشير استقرار الأعراض لفترة طويلة إلى تشخيصات أخرى مثل خرف الفص الجبهي الصدغي، أو استسقاء الدماغ، أو الجلطات الانصمامية في الفصين الصدغي والجداري [114].

يُعَدُّ ضعف الذاكرة من الأعراض الشائعة التي تظهر في نحو 90% من مرضى ألزهايمر (AD)، حيث يؤثر بشكل رئيسي على الذاكرة قصيرة المدى والذاكرة العرضية. ومع ذلك، تظل الذاكرة الفورية أو العاملة، التي ترتبط ارتباطاً نسبياً بمدى انتباه المريض، سليمةً في الغالب [115]. من ناحية أخرى، رغم التدهور الشديد في الذاكرة طويلة المدى لدى مرضى ألزهايمر في المراحل المتأخرة من المرض، لم تُسجَّل تغييرات كبيرة في الذاكرة طويلة المدى لدى المرضى المُشخَّصين في مراحل مبكرة.

وتشمل الأعراض الشائعة الأخرى: نسيان المواعيد، وإضاعة الأغراض المنزلية، وتكرار طرح الأسئلة نفسها مرارًا، وإجراء مناقشات ناقصة [116].

تظهر مشكلات اللغة عادةً عندما يصل الخلل في الذاكرة إلى مستوىً كبير. نتيجةً لعدم القدرة على استحضار الكلمة المناسبة، يتلعثم المريض ويستخدم كلماتٍ بشكلٍ نمطي بسبب انخفاض تنوُّع المفردات [117]. تمنع المشكلة نفسُها الكتابةَ السليمة، كما تقل دقة التهجئة. تكون هذه الاضطرابات اللغوية غير ملحوظة في البداية، لكنها تصبح أكثر وضوحًا مع تفاقم المرض، مما يؤدي في النهاية إلى إجراء مناقشات غير متماسكة. يُلاحَظ بعد عدة سنوات من المرض غياب الجمل الكاملة، وفترات توقُّف مطوَّلة، وبحث متكرر عن الكلمات مما يعطِّل الحوار الطبيعي. وقد يؤدي هذا العجز إلى استبدال كلمات بأخرى أو تكوين جمل ناقصة. في المراحل المتأخرة، تظهر أعراض مثل ترديد الكلام صعوبة تسمية الأشياء [118].

يمكن تقييم عسر التسمية (الديسنوميا) لدى مرضى الزهايمر عبر اختبار يُطلب فيه من المريض ذكر أكبر عدد ممكن من الأسماء المرتبطة بفئة محددة خلال دقيقة واحدة [119]. تشخيص أقل من ثمانية عناصر في كل فئة يُعزز تشخيص مرض الزهايمر. نادرًا ما تظهر اضطرابات اللغة كأول مظهر للمرض [120].

قد تتأثر القدرة على الحساب أيضًا، مما يؤدي إلى صعوبة الحساب (Dyscalculia)، والذي يظهر عادةً من خلال أخطاء في معالجة الحسابات، وأخطاء في التعامل بالنقود، وصعوبة شديدة في إجراء أبسط العمليات الحسابية [121]. كما يمكن ملاحظة تغيُّر في عملية اتخاذ القرارات، لكن وُجِدَ أن العادات العملية الراسخة (مثل تلك التي يطورها خبراء الأعمال) لا تتأثر بشكل جذري، على الأقل خلال المراحل المبكرة من المرض [122].

يُعَدُّ التَّوَهانُ الزماني والمكاني من الأعراض المبكرة التي تُلاحَظ لدى مرضى الزهايمر. ويعني هذا المصطلح عدم قدرة الذاكرة على تحديث المعلومات المتعلقة بالوقت والمكان [123، 124]. قد يحدث هذا التوهان عند التواجد في أماكن جديدة أو الانتقال إلى منزل جديد، لكنه قد يظهر أيضًا في البيئات اليومية والمعتادة [125]. يصبح المرضى مرتبكين بشأن الفصول والتواريخ، وحتى التمييز بين النهار والليل. ويُعَدُّ التوهان البصري المكاني (Visuospatial Disorientation) حالة مرتبطة بهذا الاضطراب، وقد يُعزى إلى خلل في وظائف الفصين الجداري والقذالي، ويظهر بنسب متفاوتة لدى مرضى ألزهايمر [126].

تشمل الأعراض المرتبطة:

- ❖ صعوبة التعرُّف على الوجوه المتشابهة تُسمى عمه التعرف على الوجوه
- ❖ صعوبة ارتداء الملابس أو إيقاف السيارة.
- ❖ عدم القدرة على تمييز الطريق الصحيح للعودة إلى المنزل، أو توجيه الآخرين رغم وجود أدلَّة مألوفة.
- ❖ صعوبة تفسير الخرائط.
- ❖ أخطاء في تمييز الجهة اليمنى من اليسرى.

تُعَدُّ الاضطرابات الوظيفية والتنفيذية من الجوانب الأكثر إعاقةً لمرضى الزهايمر، وهي ناتجة جزئيًا عن التدهور الأساسي في الوظائف الإدراكية والعصبية النفسية. كما تؤدي عدم القدرة على القيام بالوظائف العملية والتعليمية (مثل ضعف تنسيق المهام وعدم القدرة على تنفيذ التعليمات المعقدة) إلى تدني احترام الذات، مما يؤدي إلى الانعزال عن المجتمع، الاكتئاب، الاستسلام والمشكلات المالية [127].

قد تظهر الاضطرابات الحركية (Locomotor Abnormalities) مبكرًا، حيث تُعتبر سرعة المشي المؤشر الأكثر شيوعًا للتغيُّر. ومع ذلك، أفادت دراسة لـ غراس وزملاؤه [128] أن مرضى الزهايمر قد يُظهِرون اختلالًا واضحًا في التوازن، وبطءً في سرعة المشي، وزيادةً في وقت الوقوف، وقصرًا في طول الخطوة. أما في المراحل المتقدمة، فقد تظهر رعشات خفيفة وتيبس بشكل مشابه لما يحدث في مرض باركنسون [129].

6. أعراض وعلامات تُقيَّم أثناء الفحص السريري لمرض الزهايمر:

نظرًا لأن مرض الزهايمر (AD) يؤثر على مناطق مختلفة من الجهاز العصبي المركزي، تتنوع علاماته وأعراضه بشكل كبير. لذا، يُعد إجراء فحص سريري دقيق أمرًا ضروريًا [130].

1.6. فقدان الذاكرة وضعف الإدراك:

يُعَد فقدان الذاكرة وضعف الوظائف الإدراكية من المؤشرات الرئيسية لمرض الزهايمر. ويرتبط شدة الضعف الإدراكي بشكل وثيق بتراكم التشابكات الليفية العصبية في القشرة العصبية، والتي تُعتبر سمة مميزة للمرض [131]. يُبلِغ المرضى عادةً عن فقدان الذاكرة كأحد الأعراض الأولى، حيث يُعطِّل المرض تكوين الذكريات على المستوى الجزيئي وعلى مستوى الشبكات العصبية [132].

تشير الدراسات إلى حدوث تدهور مبكر في الوظائف التنفيذية ومعالجة الذاكرة العرضية (Episodic Memory) والذاكرة الدلالية (Semantic Memory) خلال مرحلة ما قبل الخرف [133]. قد يكون الأداء المنخفض في وظائف التعلُّم والذاكرة أولى المظاهر الإدراكية لمرض الزهايمر في مرحلته ما قبل السريرية [134]. كما قد يظهر تباين في القدرات الإدراكية خلال هذه المرحلة [135].

تكتسب درجات اختبارات الذاكرة –خاصة الفرق بين الاستدعاء الفوري (Immediate Recall) والاستدعاء المتأخر (Delayed Recall)– أهمية في تحديد الأفراد الذين يُحتمل تطور تغيراتهم الإدراكية مؤخرًا إلى مرحلة تستوفي معايير تشخيص الزهايمر [136]. ويُعَد تدهور الذاكرة العرضية أكثر الوظائف الإدراكية وضوحًا المرتبط بتراكم مستويات عالية من بروتين الأميلويد وضعف الاتصال بين الشبكات الدماغية الكبيرة.

2.6. تغيرات في السلوك أو الشخصية:

تحدث تغيرات في الشخصية بالتزامن مع الأعراض الإدراكية، أو أحيانًا تسبقها. أظهرت مراجعة منهجية زيادةً في الاعتلال العصبي وانخفاضًا في سمات الانبساطية أو الانفتاح الاجتماعي (Extraversion)، والوداعة (Agreeableness)، وانخفاض الإحساس بالمسؤولية [137]. كما يُلاحَظ تحوُّلٌ كبير في الشخصية من السمات الإيجابية إلى السلبية بعد بدء مرض الزهايمر [138].

3.6. فقدان التنسيق الحركي أو التوازن:

ترتبط اضطرابات التوازن والحركة ارتباطًا خطيًا بالوظيفة الإدراكية، وقد تُلاحَظ منذ مرحلة التراجع الإدراكي الذاتي (Subjective Cognitive Decline) [139]. على سبيل المثال، يشير ضعف أداء اختبار التوازن على قدم واحدة (One-Leg Balance Test) إلى تراجع إدراكي أكثر حدة [140]. يُعَد توازن الوقوف لدى مرضى الزهايمر ضعيفًا بشكل ملحوظ في ظل ظروف التوازن الثابتة، كما تتأثر مستويات النشاط، وقياسات الحركة، والقدرة على الالتفاف، وأداء المهام المزدوجة (Dual Tasks) [141].

4.6. اضطراب المشي:

يمكن لمعايير المشي (Gait Parameters) التمييز بين كبار السن الأصحاء، ومَن يعانون من ضعف إدراكي خفيف، ومرضى الزهايمر [142]. قد يُساهم تحليل المشية (Gait Analysis) في تشخيص الضعف الإدراكي وتنبؤ تطوره [143]. غالبًا ما يؤدي ضعف أداء المهام المزدوجة (Dual-Tasking) إلى اضطرابات في المشي، مما قد يُضعف استقرار الشخص ويزيد خطر السقوط [144]. بشكل عام، يُعتبر تحليل المشية أداة مفيدة لتشخيص الزهايمر ومراقبة تقدمه.

5.6. فقدان الإحساس أو المنعكسات:

قد يكون فقدان الإحساس مؤشر للإصابة بالزهايمر. يعاني المرضى من اضطرابات حسية، والتي قد تنتج عن اختلال وظائف الكولين (Cholinergic Dysfunction) وفقدان مستقبلات النيكوتين ألفا-7. كما يظهر لديهم ضعف في الإحساس بالألم، مما يعني زيادة عتبة تحمل الألم وانخفاض ملحوظ في الاستجابة له [145].

أما فقدان المنعكسات فقد يكون علامةً ذات صلة بتشخيص المرض. يُلاحَظ منعكس راحة اليد–الذقن (Palmomental Reflex) بشكل متكرر لدى مرضى ألزهايمر حتى قبل عامين من التشخيص [146]. كما ترتبط زيادة المنعكسات الأساسية (Primitive Reflexes) بشدة الخرف [147].

6.6. حركات العين أو الرؤية غير الطبيعية

قد تدل حركات العين أو الرؤية غير الطبيعية على الإصابة بألزهايمر. تصبح حركات العين (مثل الحركات السريعة والتتبع أبطأ وأقل دقة بسبب المرض. حتى الوظائف الدقيقة مثل الحركات السريعة الصغيرة وتوسع البؤبؤ تتأثر بالزهايمر [148]. يُعَد انخفاض التركيز أحد الأعراض المصاحبة للتراجع الإدراكي، مما يسبب حركات متكررة في العينين والوجه. يمكن استخدام هذه الاختلافات للكشف السريع عن أعراض ألزهايمر، حتى عبر تسجيلات الكاميرا [149].

من الأعراض البصرية الأولى لدى المرضى:

ضعف التمييز بين الألوان.

تضييق المجال البصري.

ضعف الانتباه البصري.

صعوبة تمييز الأشياء والوجوه

كما يلاحظ حدوث تغيرات تشريحية في العين (مثل ضمور طبقة الألياف العصبية الشبكية وانخفاض سُمك البقعة الصفراء) قبل ظهور أعراض التراجع الإدراكي وفقدان الذاكرة. قد تتأثر جميع أجزاء النظام البصري (بما في ذلك العصب البصري والشبكية) بألزهايمر [150].

7.6. الرعشات أو الحركات اللاإرادية الأخرى:

تعتبر الرعشات من العلامات الحركية الأقل شيوعًا في مرض ألزهايمر، وتظهر بشكل مستقل عن تقدم المرض [151]. مع تطور المرض، تزداد وتيرة العلامات الحركية الأخرى مثل اضطراب الكلام/تعابير الوجه، والتيبس العضلي، واختلال وضعية الجسم/المشية، وبطء الحركة (Bradykinesia) [152].

كما نوقش سابقًا، يمكن لنتائج الفحص السريري أن تساعد في تشخيص ألزهايمر، وفي بعض الحالات، حتى بشكل أسرع وأدق. ومع ذلك، تُستخدم تقييمات تشخيصية أخرى (مثل الفحوص المخبرية والتصويرية) إلى جانب الفحص السريري لتأكيد التشخيص أو استبعاد أمراض أخرى [153]. يُعَد ألزهايمر اضطرابًا بطيئًا ومتلاقياً، مما يصعِّب على الأطباء تحديد الانتقال من المرحلة غير العرضية إلى مرحلة ما قبل الخرف ثم الخرف [154]. في حالات الضعف الإدراكي الخفيف (MCI)، لا يمكن للفحص السريري وحده التنبؤ بتطور المرض إلى ألزهايمر، وهنا تلعب الواسمات الحيوية (Biomarkers) دورًا حاسمًا في تحديد ذلك [155].

8. الاختبارات المخبرية لتشخيص مرض ألزهايمر:

1.8. اختبارات الدم:

1.1.8. مستويات بروتين أميلويد بيتا وتاو:

منذ اكتشاف الجين APOE ε4 قبل نحو 25 عامًا، أظهر الباحثون حماسًا كبيرًا لتطوير اختبار دم لتشخيص ألزهايمر. ومع ذلك، لم يتم استخدام اختبارات الدم لهذا الغرض في الإجراءات السريرية حتى الآن [156].

أظهرت أبحاث حديثة أن نسبة Aβ42/40 في البلازما يمكنها التمييز بين الأفراد غير المصابين بضعف إدراكي ومرضى ألزهايمر. لكن تجدر الإشارة إلى أن هذه التكنولوجيا ليست متاحة على نطاق واسع في معظم المرافق الصحية [157].

تُظهِر مستويات Aβ42 في بلازما الدم تغيرات مشابهة لتلك المسجَّلة سابقًا في السائل الدماغي الشوكي (CSF)، مما يشير إلى مسار محتمل لانتقال الأميلويد بين الدم والدماغ عبر الحاجز الدموي الدماغي (BBB). تشير ثباتية وحساسية قيم أميلويد البلازما إلى أن هذا الفحص قد يكون مفيدًا في الكشف عن الداء النشواني في الجهاز العصبي المركزي (CNS) [158].

يُعَد بروتين تاو-181 الموجودة في البلازما (Plasma P-tau181) علامةً حيويةً غير جراحية أخرى لتشخيص والتنبؤ بتطور مرض ألزهايمر، وقد يكون مفيدًا في الممارسة السريرية والدراسات [159]. أظهرت دراسة لـ جانليزد وزملائه أن مستويات Plasma P-tau181 تكون مرتفعة في المرحلة ما قبل السريرية من ألزهايمر، وترتفع أكثر في مراحل الضعف الإدراكي الخفيف (MCI) والخرف.

كما أظهرت الدراسة دقةً مماثلة لفحص تاو البوزيتروني (Tau PET) وP-tau181 في السائل النخاعي الشوكي في التمييز بين خرف ألزهايمر والأمراض التنكسية العصبية غير المرتبطة به، وفي تحديد التغيرات العصبية المرضية للمرض في مجموعة خضعت لتأكيد من خلال تشريح الجثة [160]. بشكل عام، قد يكون Plasma P-tau181 أداةً عمليةً لتحديد الأفراد الذين يحتاجون إلى فحوصات تشخيصية إضافية [161].

2.1.8. المؤشرات الالتهابية:

يمكن الكشف عن التغيرات داخل الخلايا لدى مرضى ألزهايمر مبكرًا باستخدام المؤشرات الالتهابية [162]. وُجِدَ أن تراكيز الإنترلوكين-6 و12 و18، وعامل النخر الورمي (TNF)، وعامل النمو المحول (TGF) تكون مرتفعة في دم المرضى المصابين بألزهايمر [163].

بالإضافة إلى ذلك، قد تتحول الخلايا الدبقية إلى حالة مُحفِّزة للالتهاب إذا تعرضت لتحفيز مزمن، كما يحدث في ألزهايمر [164]. تعبِّر الخلايا الدبقية الصغيرة والخلايا النجمية عن بروتين كيتيناز-3 (YKL-40). في حالة مرض ألزهايمر، تعبِّر الخلايا النجمية القريبة من لويحات الأميلويد عن YKL-40، ولوحظ وجود ارتباط إيجابي بين التعبير وتشكل بروتين تاو مفرط الفسفرة. يُعَد البروتين الحمضي الليفي الدبقي (GFAP) مؤشراً حيويًا آخر مرتبطًا بتقدم ألزهايمر. أظهرت دراسة مقطعية لـ برينز وزملائه أن مستويات GFAP في البلازما تكون أعلى لدى المرضى في المرحلة ما قبل السريرية من ألزهايمر مقارنةً بالأشخاص الأصحاء [165].

2.8. تحليل السائل الدماغي الشوكي:

1.2.8. مستويات بروتين أميلويد بيتا وتاو:

أظهرت دراسة عام 1992 أن بروتين أميلويد بيتا (Aβ) يُفرَز في السائل الدماغي الشوكي (CSF) [166]. أكدت دراسات عديدة انخفاض مستويات Aβ42 في CSF لدى مرضى ألزهايمر؛ حيث كشف تحليل تلوي لـ 131 دراسة عن نتائج متسقة جدًا، مع انخفاض متوسط مستويات Aβ42 في CSF إلى 0.56 مقارنةً بكبار السن ذوي الوظيفة الإدراكية الطبيعية [167].

بعد سنوات من الغموض، ربطت دراسة تشريحية عام 2003 بين انخفاض مستويات Aβ42 في CSF بعد الوفاة وارتفاع عدد اللويحات الأميلويدية ، وهو ما يتوافق مع النظرية التي تفترض تجمُّع الببتيدات مثل Aβ42 في اللويحات لدى مرضى ألزهايمر، مما يقلل من إفرازها في الفراغ خارج الخلايا وCSF، ويؤدي إلى انخفاض مستوياتها في CSF [168]. وُجِدت أنواع أخرى من الأميلويد (مثل Aβ1–40) في CSF البشري، حيث تبلغ كميته نحو 10 أضعاف Aβ42 [169].

أظهرت دراسات عديدة أن قياس نسبة Aβ42/Aβ40 في CSF أكثر فعالية من قياس Aβ42 وحده في تشخيص ألزهايمر، رغم ثبات مستويات Aβ40 نسبيًا في المرض. لذا، قد تكون هذه النسبة ذات أهمية تشخيصية في الإجراءات السريرية [170].

يُعَد بروتين تاو (المُرتبط بالأنيبيبات الدقيقة في المحاور العصبية) مؤشراً حيويًا آخر لمرض ألزهايمر، مع وجود ستة أشكال أيزوميرية بشرية [171]. في مرض ألزهايمر، يخضع تاو لفرط الفسفرة وينتقل من المحاور إلى الأجسام الخلوية، حيث يتراكم بشكل غير طبيعي. تشير الأبحاث إلى أن موت الخلايا العصبية وفقدان المحاور يؤديان إلى إطلاق تاو داخل الخلايا، مما يرفع مستوياته في CSF. ترتفع مستويات تاو الكلي (T–tau) في CSF بعد إصابات الدماغ الحادة لأسابيع قبل أن تعود إلى المستويات الطبيعية [172].

2.2.8. مستويات تاو مفرط الفسفرة:

باستخدام أضداد تستهدف مواقع فسفرة محددة في سلسلة تاو (تُسمى p–tau)، وُجِد أن بعض أشكالها (مثل p–tau181 وp–tau199 وp–tau231) ترتبط ارتباطًا وثيقًا بألزهايمر. يمكن استخدام p–tau181 وp–tau231 للتمييز بين ألزهايمر والأشخاص الأصحاء، وحتى يمكننا التمييز بين الخرف الجبهي الصدغي (FTD) وخرف أجسام لوي (DLB) والخرف الوعائي (VaD) والاكتئاب الشديد [173].

يُظهِر p–tau217 إمكانات واعدة كمؤشر حيوي لمرض ألزهايمر، خاصةً مع ارتفاع مستوياته قبل ~21 عامًا من ظهور الأعراض، مترافقًا مع تراكم الأميلويد–بيتا. مع تقدم المرض، تنخفض مستويات p–tau217 وp–tau181 قرب بدء الأعراض، بينما تستمر مستويات تاو الكلي والأشكال غير المفسفرة (مثل Tau217 وTau181) في الارتفاع [174].

ترتبط زيادة مستويات p-tau في CSF بالتدهور الإدراكي لدى مرضى الضعف الإدراكي الخفيف (MCI) ومرضى ألزهايمر كما يتنبأ كل من T-tau وp-tau بسرعة التدهور الإدراكي في مراحل ألزهايمر المختلفة. تنخفض مستويات p-tau231 تدريجيًا من المرحلة الخفيفة إلى المتوسطة من المرض [175]، وترتبط أساسًا بمعدل ضمور الحُصين في هذه المراحل. في تجربة أوروبية متعددة المراكز، تنبأ تحليل CSF لـ p-tau بتشخيص ألزهايمر لدى مرضى MCI بدقة 80% خلال 1.5 عام [176].

9. الاختبارات التصويرية لتشخيص مرض ألزهايمر:

يُعَد ألزهايمر مرضًا معقدًا يؤثر بشكل رئيسي على الذاكرة والقدرات الإدراكية. يُساهم التشخيص المبكر والدقيق في ضمان العلاج في الوقت المناسب وتحسين رعاية المرضى [177]. تساعد التقنيات التصويرية المتقدمة الأطباء في:

- ❖ تأكيد الشكوك السريرية.
- ❖ تحديد الأفراد المعرضين للخطر.
- ❖ مراقبة فعالية العلاجات المحتملة.
- ❖ التمييز بين ألزهايمر والأمراض الأخرى.
- ❖ تقييم شدة المرض [178].

1.9. التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI):

التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) هو تقنية تصوير غير جراحية تستخدم مجالات مغناطيسية قوية لتوليد صور مفصلة للدماغ.

في تشخيص ألزهايمر، يُركِّز MRI على تقييم بنية الدماغ، واكتشاف الضمور، واستبعاد أسباب أخرى للضعف الإدراكي (مثل الأورام أو التشوهات الوعائية) [179]. تُظهِر صور MRI ضمورًا دماغيًا، خاصة في المناطق المسؤولة عن تكوين الذاكرة. يمكن لتقنيات MRI المتقدمة قياس التغيرات المجهرية في أنسجة الدماغ وقياس فقدان الحجم الدماغي بدقة، مما يساعد في الكشف المبكر عن ألزهايمر ومراقبة تقدمه [180]. مع ذلك، لا يجب الاعتماد عليه وحده لتشخيص ألزهايمر بسبب دقته المحدودة. تبلغ حساسية MRI في الكشف عن ألزهايمر لدى مرضى الضعف الإدراكي الخفيف 73%، ونوعيته 71% [181].

2.9. التصوير المقطعي المحوسب (CT):

التصوير المقطعي المحوسب (CT) هو تقنية تصوير أخرى تُستخدم في تشخيص ألزهايمر، لكنها أقل شيوعًا من MRI. تُنتج صور CT مقاطع عرضية مفصلة للدماغ، وتساعد في استبعاد الأمراض التي قد تسبب أعراض مشابهة لأعراض ألزهايمر.

يمكن للتصوير المقطعي المحوسب الكشف عن تشوهات بنيوية مثل تضخم البُطينات أو ضمور القشرة الدماغية المرتبطة بألزهايمر [182]. يتميز CT بكونه متاحًا بشكل أوسع وأسرع في التنفيذ مقارنةً بـ MRI، مما يجعله مفيدًا في الحالات التي لا يمكن فيها القيام بالMRI .

في ألزهايمر، ترتبط التغيرات النسيجية المجهرية بضمور موضعي في الفص الصدغي الإنسي (بما في ذلك الحُصين)، وهو ما يعكس تطور التغيرات العصبية المرضية، ويمكن تقييمه عبر MRI خلال حياة المريض (في الجسم الحي) [340]. أظهرت العديد من الدراسات أن قياس ضمور الحُصين عبر MRI يمتلك حساسية ونوعية تقدران بنحو 85% و88% على التوالي في تشخيص ألزهايمر [183].

3.9. التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET):

التصوير المقطعي (PET) هو تقنية تصوير متطورة توفر معلومات وظيفية حول العمليات الاستقلابية والجزيئية في الدماغ. تكشف فحوص الـ PET عن مؤشرات محددة لمرض ألزهايمر، مثل تراكم لويحات الأميلويد والتشابكات الليفية العصبية المكونة من بروتين تاو مفرط الفسفرة داخل الخلايا، بالإضافة إلى التغيرات في استقلاب الغلوكوز [184].

لويحات الأميلويد هي ترسبات من بروتين بيتا أميلويد تتراكم بين الخلايا العصبية، بينما التشابكات الليفية العصبية هي ألياف ملتوية من بروتين تاو تتراكم داخل الخلايا العصبية [185]. على الرغم من عدم قدرة تقنيات التصوير على تصوير التشابكات الليفية العصبية بشكل مباشر، إلا أنه يمكن الاستدلال على وجودها من خلال الكشف عن ضمور الدماغ والاختلالات الوظيفية المرتبطة بها [186].

مع ظهور علاجات تستهدف الأميلويد لمرض ألزهايمر، تُستخدم فحوص الـ PET للكشف عن لويحات الأميلويد من أجل تقييم نتائج العلاج. حاليًا، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على ثلاثة مواد مشعة لتتبع الأميلويد–بيتا، وهي: F–florbetaben18 وF–florbetapir18 وF–flutemetamol18 للاستخدام في الممارسة السريرية [187]. بالإضافة إلى ذلك، تم تطوير جيل ثانٍ من المواد المشعة لتتبع بروتين تاو بخصائص ارتباط محسنة، مثل: [18F]MK6240 و[18F]PM–PBB3 و [18F] Genentech Tau Probe 1 (GTP1) [188]. لكل من هذه المواد المشعة إرشادات إجرائية خاصة، لكنها تشترك في خاصية أساسية وهي الارتباط بالمادة البيضاء في الدماغ (وليس المادة الرمادية). بناءً على ذلك، تظهر النتائج غير الطبيعية انخفاضًا في التمايز بين المادة الرمادية والبيضاء، أو امتداد المادة المشعة من المادة البيضاء إلى سطح القشرة الدماغية، أو زيادة امتصاص المادة المشعة في المادة الرمادية مقارنة بالبيضاء [189].كما سمحت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية باستخدام المادة المشعة F–flortaucipir18 لتصوير توزيع وكثافة التشابكات الليفية العصبية في المرضى الذين يعانون من ضعف إدراكي من أجل تقييم إصابتهم بألزهايمر.

يقيس التصوير المقطعي بالاصدار البوزيتروني (PET) استقلاب الغلوكوز، مما يسمح للأطباء بتقييم وظائف الدماغ واكتشاف المناطق ذات النشاط الاستقلابي المنخفض، الذي يُعد مؤشرًا على الاختلال الوظيفي العصبي المرتبط بمرض ألزهايمر [190]. يمكن استخدام الـ PET لدراسة الاستقلاب في الدماغ ومعرفة استقلاب الغلوكوز باستخدام المادة المشعة (FDG). توفر فحوصات الـ PET باستخدام FDG أو مواد مشعة أخرى رؤى حول التغيرات في تدفق الدم الدماغي واستقلاب الغلوكوز، مما يُسلط الضوء على المناطق ذات النشاط العصبي المنخفض [191]. تظهر الدراسات الحديثة أن تصوير الأميلويد بالـ PET يتمتع بحساسية عالية ونوعية كبيرة لتشخيص مرض ألزهايمر المؤكد، بينما يتميز تصوير FDG بالـ PET بحساسية عالية ونوعية متوسطة [192].

10. العلاجات الحالية لمرض ألزهايمر:

1.10. مثبطات الكولين إستيراز:

في المرضى المصابين بمرض ألزهايمر المتقدم، تُظهر مسارات عصبية محددة انخفاضًا في الاستثارة العصبية، مما يؤدي إلى تأخر النقل العصبي. تعمل مثبطات الكولين إستيراز على تعزيز النقل العصبي بين المشابك العصبية لتخفيف أعراض الزهايمر.

تُوصف هذه العلاجات الدوائية للأفراد الذين يعانون من مظاهر خفيفة إلى متوسطة من مرض ألزهايمر [193]. تشير الأبحاث السابقة إلى أن مثبطات الكولين إستيراز تتفاعل مع مستقبلات الكولين، وتؤثر على قنوات أيونات الصوديوم والبوتاسيوم، وتُعدل امتصاص النواقل العصبية وتركيبها وإفرازها. باختصار، تمتلك مثبطات الكولين إستيراز آليات عمل متعددة، مما قد يكون مفيدًا في التعامل مع حالات معقدة مثل الزهايمر [194].

2.10. أنواع مثبطات الكولينستيراز:

1.2.10. الدونيبيزيل(Aricept)

يُعد الدونيبيزيل العلاج الأول لمرض ألزهايمر. أُجريت عدة دراسات معشاة مُحكمة (RCT) حول فعالية الدونيبيزيل. أظهر تحليل تلوي لخمس تجارب عشوائية شملت 2,974 مريضًا أن الجرعات العالية من الدونيبيزيل حسّنت الوظيفة الإدراكية بشكل ملحوظ مقارنة بالجرعات القياسية، مع عدم وجود فرق كبير في معدل حدوث الآثار الجانبية بين الجرعات. ومع ذلك، زادت الجرعات العالية من مخاطر المشاكل القلبية. في الخلاصة، رغم تحسين الجرعات العالية للإدراك في مرضى الزهايمر المتوسط إلى الشديد، يُنصح بالحذر للمرضى الذين يعانون من مشاكل قلبية[195]

في دراسة لـ زهانغ وزملاؤه، تم تحليل 12 تجربة معشاة و5 تجارب غير معشاة شملت 2,847 مريضًا، وتبين أن الدونيبيزيل حسّن درجات اختبارات MMSE و MoCAالإدراكية، لكنه لم يؤخر تقدم المرض بشكل ملحوظ. كما زاد من مخاطر الغثيان والإقياء والإسهال. في الخلاصة، رغم تحسينه الجزئي للإدراك، فإن فوائده محدودة في تأخير المرض[196]

2.2.10. الريڤاستيغمين(Exelon)

طُوِّر الريڤاستيجمين في أواخر القرن العشرين للتحكم في تقدم ألزهايمر، حيث دخل السوق عام 1985 وحصل على موافقة FDA عام 1997 لعلاج الخرف الخفيف إلى المتوسط في مرضى ألزهايمر وباركنسون [197]. تشير أبحاث حديثة إلى أنه يعزز أيضًا استقرار المشي ويقلل مخاطر السقوط في مرضى باركنسون[198] .

في دراسة شملت 7 تجارب ضمت 3,450 مريضًا، أظهر الريڤاستيغمين (عن طريق الفم 6–12 ملغ/يوم أو عبر الجلد 9.5 ملغ/يوم) تحسنًا في الوظيفة الإدراكية وأنشطة الحياة اليومية بعد 26 أسبوعًا مقارنة بالدواء الوهمي، لكن التحسن كان طفيفًا ولم يكن ذو دلالة سريرية واضحة.

3.2.10. الغالانتامين (Razadyne):

الغالانتامين هو قلويد طبيعي يُستخرج من نباتات مثل Galanthus nivalis (زهرة الثلج)، وتم اكتشافه في خمسينيات القرن العشرين. في البداية، جرى استكشافه لعلاج الاضطرابات العصبية والشلل، لكن اتجاهاته العلاجية تغيرت بعد اكتشاف قدرته على تثبيط إنزيم الأستيل كولين إستراز. رغم استخدامه لعلاجات نفسية متنوعة، إلا أن تطوير استخدامه لعلاج مرض ألزهايمر بدأ فقط في تسعينيات القرن الماضي بسبب تحديات استخلاصه وتصنيعه. بحلول عام 2001، وافقت FDA على استخدامه لعلاج المراحل الخفيفة إلى المتوسطة من ألزهايمر [199].

في دراسة تحليلية تَلَوِيَّة، تم تقييم فعالية وسلامة الغالانتامين في علاج ألزهايمر من خلال تحليل تجارب معشاة مُحكمة. وجدت الدراسة أن العلاج بالغجالانتامين لمدة 8–28 أسبوعًا (بجرعة 16–40 ملغ يوميًا) أدى إلى تحسن ملحوظ في عدة مقاييس لتقييم الإدراك والسلوك. مع ذلك، سُجِّلت تأثيرات جانبية كبيرة. بشكل عام، رغم تحسين الغالانتامين لوظائف الإدراك والسلوك والحالة العامة لمرضى ألزهايمر، يجب التعامل بحذر مع استخدامه سريريًا بسبب آثاره الجانبية المحتملة [200].

4.2.10. التاكرين(Cognex) :

كان التاكرين أول دواء تُوافق عليه هيئة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج ألزهايمر، حيث حصل على الموافقة عام 1993 [201]. آلية عمل التاكرين في تعزيز الإدراك متعددة الجوانب ولم تُفهم بالكامل بعد. يعمل الدواء على مسارات مختلفة تشمل: الكولينرجية، ومستقبلات الغابا، ، والغلوتاماتيرجية. يرتبط تأثير التاكرين على مستقبلات NMDA (NMDAR) بشكل خاص بعلاج ألزهايمر، حيث يؤثر على الخلايا العصبية الغلوتاماتيرجية بشكل مباشر (كمضاد لـ NMDAR) وغير مباشر، كما يثبط قنوات البوتاسيوم المنشطة بالكالسيوم (Ca^{+2})، مما يمنع إعادة استقطاب الغشاء الخلوي ويُطيل تنشيط مستقبلات NMDA، مؤديًا إلى التقوية العصبية طويلة الأمد. لذا، تعمل مشتقات التاكرين على تثبيط كل من إنزيم الكولين أستيراز ومستقبلات NMDA [202]. يمكن أن يُحسّن التاكرين الإدراك والوظائف لدى بعض مرضى ألزهايمر، لكن تأثيره محدود. مثل غيره من علاجات ألزهايمر، لا يشفي الدواء المرض لكنه قد يُساعد في تخفيف بعض الأعراض.

في عام 1998، أظهر تحليل تلوي شمل 12 تجربة ضمت 1,984 مريضًا أن استخدام التاكرين لمدة 12 أسبوعًا حسّن الأداء الإدراكي، مع تحسن طفيف في الجوانب السلوكية غير الإدراكية [203]. خلصت الدراسة إلى أن التاكرين قد يُبطئ التدهور الإدراكي خلال الأشهر الثلاثة الأولى ويزيد فرص التحسن السريري العام. مع ذلك، كان استخدامه محدودًا بسبب آثاره الجانبية، خاصة سُميته الكبدية [204]. بسبب هذه المخاطر ووجود أدوية أخرى ذات أمان أفضل، تراجع استخدام التاكرين تدريجيًا.

3.10. مضادات مستقبلات NMDA في مرض ألزهايمر:

يُعد اختلال الوظيفة المشبكية الناجم عن بروتين أميلويد بيتا (Aβ) أحد العوامل المبكرة في تطور مرض ألزهايمر. تشير الدراسات السابقة إلى أن الخلل في مستقبلات N–methyl–D–aspartate (NMDA) قد يساهم في هذه الآلية المرضية. وُجد أن بيبتيدات الأميلويد بيتا تؤثر سلبًا على التعبير عن مستقبلات NMDA ووظيفتها [205]. تلعب هذه المستقبلات دورًا محوريًا في مرض ألزهايمر بسبب تنظيمها لتدفق أيونات الكالسيوم والحفاظ على توازنها في الدماغ. يُعتبر اختلال تنظيم الكالسيوم آلية شائعة في المرض، كما يُلاحظ فرط نشاط مستقبلات NMDA لدى المصابين [206]. يرتبط تنشيط مستقبلات NMDA باختلال الوظيفة المشبكية في ألزهايمر حيث أن التنشيط المفرط للمستقبلات خارج المشبك قد يؤدي إلى موت الخلايا. يؤثر الخلل في هذه المستقبلات (المرتبط بالخلايا العصبية قبل وبعد المشبكية والخلايا الدبقية) مباشرةً على تطور المرض [207]. يعمل الميمانتين – أشهر مُضادات مستقبلات NMDA – على تثبيط النشاط المفرط لهذه المستقبلات دون عرقلة وظيفتها الطبيعية، مما يوفر حماية عصبية ويخفف الأعراض لدى المرضى. يتميز الميمانتين بارتباطه الضعيف بالمستقبلات وانفصاله السريع عنها، مما يحافظ على وظيفتها الطبيعية ويجعله دواءً فعالاً بالإضافة لامتلاكه آثار جانبية محدودة [208].

4.10. أنواع مُضادات مستقبلات NMDA:

1.4.10. الميمانتين:

الميمانتين هو أشهر مُضادات مستقبلات NMDA وقد تم الموافقة عليه لعلاج المراحل المتوسطة إلى الشديدة من مرض ألزهايمر.

أجرى الاتحاد الأوروبي لجمعيات الأعصاب (EFNS–ENS/EAN) دراسة لتحديد ما إذا كان الجمع بين مثبطات الكولين إستيراز والميمانتين يفوق فعالية استخدام مثبطات الكولين إستيراز وحدها في تحسين الإدراك والسلوك وأنشطة الحياة اليومية. اعتمدت النتائج على مراجعة منهجية وتحليل تلوي لتجارب معشاة مُحكمة شملت 1,549 مريضًا، وأظهرت تفوق العلاج التكاملي في تحسين المعايير المذكورة مقارنة بالعلاج الأحادي.

دُرِسَ استخدام الميمانتين (مُضاد مستقبلات NMDA) مع أحد مثبطات الكولين إستيراز الشائعة لعلاج ألزهايمر لعدة سنوات [209]. أظهر تحليل تلوي لـ 54 تجربة أن العلاج التكاملي بين الميمانتين والدونيبيزيل أدى لتحسن الوظيفة الإدراكية، والأنشطة اليومية، والمظاهر العصبية النفسية مقارنة بالعلاج الأحادي أو الدواء الوهمي، رغم انخفاض تقبّل المرضى للعلاج التكاملي. قد يكون هذا النهج أكثر فعالية، نظرًا لقدرة الميمانتين على إبطاء تقدم المرض [209].

في دراسة يابانية أجريت عام 2018 شملت 633 مريضًا بمراحل متوسطة إلى شديدة من ألزهايمر، أظهرت النتائج أن جرعة 20 ملغ/يوم من الميمانتين قللت بشكل ملحوظ من أعراض ألزهايمر مقارنةً بالدواء الوهمي. استُنتج أن الميمانتين يُعد خيارًا واعدًا لعلاج ألزهايمر، لا سيما بسبب تحسن الأعراض السلوكية والنفسية المرتبطة بالخرف [210].

في مراجعة منهجية حديثة لـ 11 تجربة معشاة مزدوجة التعمية (شملت 899 مريضًا)، وُجد أن الميمانتين يقلل أعراض الاكتئاب بشكل كبير، خاصة لدى مرضى الاضطرابات المزاجية، وكان يتمتع بمأمونية جيد [211].

وافقت هيئة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على استخدام الميمانتين للمراحل المتوسطة إلى الشديدة من ألزهايمر، لكنه غير مُعتمد لعلاج الضعف الإدراكي الخفيف. في تحليل بيانات 44 تجربة شملت 10,000 مشارك، أظهر الميمانتين فائدة سريرية واضحة لمرضى المراحل المتوسطة إلى الشديدة، شمل ذلك:

- ❖ التقييم السريري العام
- ❖ الوظيفة الإدراكية
- ❖ أنشطة الحياة اليومية
- ❖ السلوك والمزاج

بالمقابل، لم تكن فوائده ذات دلالة إحصائية في الحالات الخفيفة مقارنةً بالدواء الوهمي [212].

2.4.10. الكيتامين(Ketalar) :

الكيتامين هو دواء مخدر يذوب في الماء والدهون، تعتمد فعاليته على تفاعله مع مستقبلات متعددة بما في ذلك مستقبلات (NMDA) , يتم استقلابه في الكبد، وقد يُحفز توسع القصبات الهوائية وينشط الجهاز القلبي الوعائي. سريريًا، يُستخدم الكيتامين في مراحل تخدير مختلفة، ويُوصف تأثيره بأنه "تخدير انفصالي.[213] "

أُكتشفت خصائص الكيتامين المضادة للاكتئاب بالصدفة. يتميز الكيتامين بآثار جانبية أقل في الحيوانات والبشر. أظهرت الدراسات إمكاناته في علاج اضطرابات عصبية أخرى مثل مرض باركنسون والتصلب المتعدد والسكتة الدماغية.

يرتبط الاكتئاب بأمراض التنكس العصبي مثل ألزهايمر. تظهر مضادات الاكتئاب التقليدية (مثل مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs) نتائج متغيرة في علاج الاكتئاب المرتبط بألزهايمر. في تحليل حديث لـ 25 دراسة شملت 14 دواءً مضادًا للاكتئاب، وُجدت فعالية محدودة في تخفيف أعراض ألزهايمر. لكن الكيتامين – كمُضاد لمستقبلات NMDA – يمتلك فوائد متعددة، بما في ذلك علاج الاكتئاب وأشكاله الشديدة.

حصل الإسكيتامين (وهو شكل من الكيتامين يُعطى كبخاخ أنفي) على موافقة FDA عام 2019 لعلاج الاكتئاب المستعصي. تشير الأبحاث الحالية إلى أن الكيتامين قد يحمي وظائف الدماغ ويقلل الأعراض المرتبطة بألزهايمر [214].

3.4.10. الديكستروميتورفان:

وافقت FDA على استخدام الديكستروميثورفان كمثبط للسعال عام 1958. على مدى نصف قرن، كان مكونًا شائعًا في أدوية السعال التي تُصرف بدون وصفة طبية [215]، لكن مؤخرًا ظهرت استخدامات علاجية جديدة له. ترتبط أمراض التنكس العصبي (مثل ألزهايمر) بالالتهاب المزمن في الجهاز العصبي المركزي، خاصة في الخلايا الدبقية الصغيرة والخلايا النجمية. تشير الدراسات إلى أن تقليل هذا الالتهاب قد يحد من فقدان الخلايا العصبية، مدعومًا بملاحظة أن الاستخدام المنتظم لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) يرتبط بانخفاض معدلات الأمراض التنكسية.

مع ذلك، قد لا تكون الـ NSAIDs فعالة بما يكفي لتقليل الالتهاب العصبي الشديد. أظهر الديكستروميتورفان ومركبات أخرى إمكانات في تقليل هذا الالتهاب عبر تثبيط السُمية العصبية الناتجة عن الخلايا الدبقية الصغيرة والخلايا النجمية [216]

يُستخدم مزيج من هيدروبروميد الديكستروميتورفان وهيدروكلوريد البوبروبيون (مضاد للاكتئاب) لعلاج الاكتئاب الشديد والاضطرابات الانفعالية في مرض ألزهايمر. في أغسطس 2022، تمت الموافقة على هذه التركيبة في الولايات المتحدة لعلاج الاكتئاب الشديد لدى البالغين [217].

5.10. مضادات الاكتئاب في علاج مرض ألزهايمر:

رغم أن مضادات الاكتئاب تُستخدم أساسًا لعلاج الاضطرابات المزاجية، تشير دراسات حديثة إلى إمكانية مساعدتها في تقليل الأعراض العصبية النفسية لدى مرضى ألزهايمر، مثل الاكتئاب والهياج [218]. ومع ذلك، كانت نتائج الأبحاث حول ارتباط الاكتئاب بألزهايمر متضاربة، مع ندرة الدراسات التي تُرشد الأطباء لاختيار مضادات الاكتئاب المناسبة لمرضى الخرف [219].

رغم محدودية الأدلة على فعالية هذه الأدوية في الخرف، تُعتبر مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs) الأكثر دراسةً وتحملًا، وتُفضَّل على الأنواع الأخرى. تعمل الـ SSRIs على زيادة النشاط السيروتونيني في الدماغ عبر تثبيط مضخة استرداد السيروتونين في النهايات العصبية قبل المشبكية بنسبة تصل إلى 90% [220].

ارتبطت حالة حَمَلة جين APOE ε4 بأعراض اكتئابية وارتفاع مستويات الكورتيزول، مما قد يؤدي إلى انكماش حجم الحُصين. قد يسهم الاكتئاب في تطور ألزهايمر عبر تأثيره على محور الوطاء– الغدة النخامية–الكظرية (HPA axis)، وتستكشف الأبحاث دوره كعامل خطر أو عرض مُبكر للمرض. قد تقلل مضادات الاكتئاب من خطر الإصابة بألزهايمر [221]. وُجد أن هذه الأدوية توفر حماية عصبية لمرضى الاكتئاب، حيث تحسن الوظيفة الإدراكية والذاكرة طويلة المدى عبر زيادة مستويات السيروتونين (5–HT). كما قد تؤخر ظهور ألزهايمر عبر التأثير على توازن النواقل العصبية ومسارات الالتهاب [222]. إضافةً إلى ذلك، تحسن المزاج وتقلل أعراض الاكتئاب والقلق الشائعة لدى مرضى ألزهايمر، مما يعزّز جودة حياتهم [223].

تؤثر مثبطات استرداد السيروتونين والنورإبينفرين (SNRIs) — مثل دولوكسيتين (Cymbalta) وفينلافاكسين (Effexor) — على مستويات كلا الناقلين العصبيين في الدماغ [224]. تلعب هذه النواقل دورًا محوريًا في تنظيم المزاج، مما قد يُساعد في تخفيف أعراض الاكتئاب لدى مرضى ألزهايمر.

يُعد تشخيص الاكتئاب لدى مرضى الخرف معقدًا بسبب تشابه أعراض الخرف مع الاكتئاب (حتى في غيابه)، وقدرة الاكتئاب على محاكاة أعراض الخرف. في الحالات الصعبة، قد تكون تجربة علاجية بمضاد اكتئاب هي الطريقة التشخيصية الوحيدة [225]. رغم نقص الأدوات التشخيصية الموثوقة، وضعت الجمعية الأمريكية لطب المسنين معايير تشخيصية لهذه الحالة.

6.10. الأدوية المضادة للقلق في مرض ألزهايمر:

يُسبب مرض ألزهايمر تدهورًا تدريجيًا في القدرات الإدراكية. استكشفت الأبحاث التأثيرات العصبية الوقائية المحتملة لمُضادات مستقبلات (NMDA) في علاج ألزهايمر، حيث تلعب هذه المستقبلات دورًا حيويًا في المرونة المشبكية ونقل الإشارات العصبية [226]. يمكن أن يؤدي التنشيط المفرط لمستقبلات الغلوتامات (خاصةً نوع NMDA) إلى تأثيرات سامة على الخلايا العصبية، مما يساهم في التنكس العصبي.

قد يُعزى الخلل المشبكي في ألزهايمر إلى التنشيط غير الطبيعي لمستقبلات NMDA. يتميز مُضاد المستقبلات الميمانتين بفعالية خاصة في تثبيط هذه المستقبلات وتقليل تدفق أيونات الكالسيوم (Ca^{2+}) إلى الخلايا، مما يمنع حدوث تفاعلات سامة داخل الخلية. قد يُبطئ الميمانتين التدهور الإدراكي عبر تقليل الإثارة السامة وتعزيز المرونة العصبية عبر تنظيم نقل الغلوتامات [227]. في ألزهايمر، ينخفض مستوى أستيل كولين (ناقل عصبي مهم) بشكل ملحوظ. تمتلك بعض مضادات الاكتئاب (مثل ترازودون) خصائص مضادة للكولين، مما قد يساعد في إدارة الهياج والأعراض السلوكية لدى المرضى عبر تعديل النظام الكولينرجي [228].

7.10. أنواع الأدوية المضادة للقلق:

1.7.10. البنزوديازيبينات:

اللورازيبام (Ativan) والألبرازولام (Xanax) من فئة البنزوديازيبينات التي تعمل على مستقبلات GABA-A في الدماغ [229].

رغم شيوع وصفها لعلاج القلق واضطرابات النوم، إلا أن استخدامها في ألزهايمر مثير للجدل بسبب المخاطر المحتملة. عادةً يتجنب الأطباء وصف البنزوديازيبينات لكبار السن المصابين بالخرف، إذ تسبب هذه الأدوية التخليط الذهني وإبطاء العمليات العقلية. يُنصح بالحذر عند استخدامها في ألزهايمر واللجوء إلى بدائل علاجية. رغم أنها ليست الخيار الأول لعلاج القلق في حالة ألزهايمر (بسبب تسببها في النعاس والتخليط وزيادة خطر السقوط)، قد تُستخدم في حالات محدودة عندما تفشل الخيارات الأخرى [230].

2.7.10. البوسبيرون(Buspar) :

البوسبيرون هو ناهض جزئي لمستقبلات السيروتونين(5-HT1A) ، ويُصنف ضمن فئة المهدئات غير البنزوديازيبينية [231]. تشير أدلة سابقة إلى أن البوسبيرون قد يكون خيارًا فعالًا غير مسبب للنعاس لتقليل أعراض القلق لدى مرضى ألزهايمر. يُعد البوسبيرون مفيدًا أيضًا في علاج الاضطرابات السلوكية لدى الأفراد المصابين بالخرف.[233]

3.7.10. الهايدروكسيزين(Vistaril) :

الهيدروكسيزين هو مضاد للهيستامين ذو خصائص مهدئة، ويُستخدم لعلاج القلق لدى مرضى ألزهايمر. وُجد أنه فعال مثل الأدوية الأخرى المضادة للقلق (مثل البنزوديازيبينات والبوسبيرون) وهو جيد التحمل من قبل المرضى [234]. مع ذلك، قد يسبب النعاس بمعدل أعلى مقارنةً بالأدوية الأخرى. يجب الحذر عند استخدامه؛ لأنه قد يؤدي إلى تفاقم التدهور الإدراكي بسبب آثاره المضادة للكولين[235] .

4.7.10. الغابابنتين(Neurontin) :

لا يُعد الجابابنتين خيارًا أوليًا لعلاج القلق في مرض ألزهايمر، لكنه قد يُستخدم عند فشل العلاجات الأخرى [236]. آلية عمله غير واضحة تمامًا، لكن يُعتقد أنه ينظم إفراز النواقل العصبية عبر الارتباط بجزء α2-δ في قنوات الكالسيوم ذات الجهد الكهربائي، مما يُثبِّط الإشارات العصبية في الجهاز العصبي المركزي ويقلل إفراز النواقل المحفزة، وبالتالي يخفض القلق. إضافةً إلى ذلك، قد يقلل الجابابنتين من تكوين المشابك العصبية الاستثارية ويرفع مستويات حمض الغاما-أمينوبيوتيريك (GABA) — الناقل المثبِّط الذي يسهم في تخفيف القلق [237].

8.10. الأجسام المضادة وحيدة النسيلة:

1.8.10. أدوكانوماب (Aducanumab):

أدوكانوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة يستهدف تجمعات أميلويد بيتا (Aβ)، وكان أول دواء تُوافق عليه هيئة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) في يونيو 2021 لاستهداف الآلية البيولوجية لمرض ألزهايمر. وُوُوفق على استخدامه لمرضى الضعف الإدراكي الخفيف (MCI–AD) أو المراحل المبكرة من الخرف. جاءت هذه الموافقة بناءً على قدرة الدواء على إزالة لويحات الأميلويد، رغم عدم وجود أدلة مباشرة تربط إزالة اللويحات بتباطؤ التدهور الإدراكي أو الوظيفي. يُعد أدوكانوماب من فئة الأجسام المضادة IgG1، وله ألفة عالية لموقع ارتباط محدد على كل من أوليغوميرات الأميلويد الذائبة والألياف غير الذائبة، والتي تُعد عنصرًا رئيسيًا في مرض ألزهايمر [239,238].

2.8.10. ليكانيماب (Lecanemab):

ليكانيماب هو جسم مضاد مُوافق عليه من FDA يستهدف أميلويد بيتا (Aβ)، ويعمل عبر الارتباط بطلائع الألياف الذائبة (وهي أكثر سُمية للخلايا العصبية مقارنةً بالجزيئات المفردة أو الألياف غير الذائبة). قيمت دراسة Clarity AD (وهي تجربة متعددة المراكز مزدوجة التعمية مع مجموعة مراقبة بالدواء الوهمي) سلامة وفعالية الدواء على مدى 18 شهرًا [240، 241]. حصل الدواء على الموافقة بناءً على نتائج تجربة Clarity (المرحلة الثالثة)، التي أظهرت تقليلًا في عبء لويحات الأميلويد وتباطؤًا في التدهور الإدراكي.

3.8.10. دونانيماب (Donanemab):

دونانيماب هو جسم مضاد يُستهدف تقليل لويحات أميلويد بيتا (Aβ) لدى مرضى ألزهايمر. في تجربة معشاة مُحكمة لتقييم فعالية الدواء وآثاره الجانبية، شملت 1,736 مشاركًا من ذوي الضعف الإدراكي الخفيف أو الخرف المبكر مع وجود دلالات على وجود لويحات أميلويد وبروتين تاو، أظهرت النتائج تباطؤًا ملحوظًا في التدهور السريري. أُجريت التجربة عبر 277 مركزًا بحثيًا في 8 دول، وامتدت لـ 18 شهرًا مع تصميم مزدوج التعمية ومجموعة مراقبة بالدواء الوهمي. بعد 76 أسبوعًا، سجلت مجموعة العلاج تغيرًا متوسطًا في مقياس Alzheimer Disease Rating Scale بقيمة 6.02− مقابل 9.27− للمجموعة الشاهدة مما يؤكد فعالية الدواء في إبطاء تقدم المرض [242].

في مراجعة منهجية لـ 4 دراسات شملت 396 مريضًا (228 عولجوا بدونانيماب مقابل 168 بالدواء الوهمي أو الرعاية القياسية)، لوحظ: انخفاض لويحات الأميلويد، مع زوالها الكامل لدى المرضى ذوي المستويات المنخفضة؛ تباطؤ تراكم بروتين تاو بنسبة 32% في حالة التدهور الإدراكي والوظيفي [243].

11. استخدامات الجسيمات النانوية في علاج مرض ألزهايمر:

يُعتبر تطوير أدوية فعّالة لمرض ألزهايمر تحدياً كبيراً بسبب تعقيد أسباب المرض وعدم وضوح آليات تطوره، بالإضافة إلى صعوبة عبور الأدوية للحاجز الدموي الدماغي (BBB) [244] مع ذلك، توفّر التقنيات النانوية فرصاً واعدة لتعزيز توصيل الأدوية إلى الدماغ. شهدت السنوات الأخيرة جهوداً متزايدة في هذا المجال، بعضها وصل إلى مراحل التجارب السريرية. تتميز التقنيات النانوية بقدرتها على تسهيل عبور الأدوية عبر الحاجز الدموي الدماغي، وتحسين التوزيع الحيوي والدوائي للأدوية عبر طرق الإعطاء المختلفة (مثل الفموي، الوريدي، أو الاستنشاق)[245] .

1.11. الجسيمات النانوية البوليمرية (Polymer NPs):

تُمثّل الجسيمات النانوية البوليمرية نظاماً واعداً لتوصيل الأدوية على المستوى النانوي، حيث يمكنها احتواء الدواء داخل مصفوفة بوليمرية قابلة للتحلل الحيوي كما يمكن تعديل سطحها لتوفير إطلاق مُتحكَّم به وتحسين التوافر الحيوي. يتراوح حجم هذه الجسيمات بين 10 و1000 نانومتر. تُستخدم بوليمرات مثل PLGA (بولي لاكتيك-كوغليكوليك أسيد)، وPEG (بولي إيثيلين غليكول)، وPACA (بولي أكريلات-كوالكيل أكريلات)، بالإضافة إلى مواد مثل الجيلاتين والكيتوزان، في تصنيع هذه الجسيمات [246]. تعتمد الفكرة الأساسية على احتواء الدواء داخل المادة الحاملة أو ربطه بسطحها عبر روابط كيميائية، مما يوفر توافقاً حيوياً عالياً وقدرة على التحكم في معدل التحلل.

أظهرت دراسات أن الكُركمين يمتلك خصائص مضادة لتكوين لويحات الأميلويد-(Aβ) ومضادة للالتهاب والأكسدة. صمم فان وزملاؤه جسيمات نانوية من PLGA-PEG مُحملة بالكُركمين ومرتبطة ببيتيد B6 لاستهداف الدماغ.

أدت هذه الجسيمات إلى تقليل ترسب الأميلويد وفسفرة بروتين تاو في الحصين، كما أدى العلاج إلى تحسين الذكرة المكانية في فئران مُعدلة وراثياً (APP/PS1) [247] وفي دراسة أخرى، طور يانغ وزملاؤه جسيمات نانوية من الألبومين المَصْلي البقري والكيتوزان محملة بالكُركمين، والتي عززت عبور الدواء للحاجز الدموي الدماغي (BBB) وحفزت الخلايا الدبقية على بلعمة الأميلويد-β42 [248].

يُستخدم دواء الدونيبيزيل لعلاج ألزهايمر البسيط إلى المتوسط، لكن توافره في الدماغ محدود. لتحسين توصيله، طور ليو وزملاؤه جسيمات نانوية عضوية مُحملة بالدونيبيزيل. حسّنت هذه الجسيمات توصيل الدواء إلى الدماغ عبر تنشيط مسارات إشارات PKG/PI3K وNO/cGMP، مما أدى إلى تحسين التعلم والذاكرة في الفئران المصابة بألزهايمر مقارنةً بطرق إعطاء الدونيبيزيل التقليدية [249].

يعتمد تصنيف الجسيمات النانوية البوليمرية على شحنتها الكهربائية، حيث تُقسم إلى ثلاثة أنواع: بوليمرات موجبة الشحنة (cationic)، وسالبة الشحنة (anionic)، ومتعادلة الشحنة (zwitterionic). تُعتبر البوليمرات الموجبة الشحنة – مثل البوليمرات المحتوية على مجموعات أمينية – قادرة على امتصاص أو تغليف الأحماض النووية سالبة الشحنة عبر التجاذب الكهروستاتيكي. في دراسة أجراها وانغ وزملاؤه [250]، تم تصميم جسيمات نانوية من بوليمر موجب الشحنة مُحمَّلة بإنزيم BACE1 (المسؤول عن تحطيم طليعة بروتين الأميلويد) لعلاج فئران مصابة بألزهايمر. أظهرت النتائج انخفاضاً في مستويات لويحات الأميلويد-β (Aβ plaques) بالإضافة إلى تثبيط فسفرة بروتين تاو وتحفيز تكوُّن خلايا عصبية جديدة في منطقة الحصين.

2.11. الليبوزومات (Liposomes):

تعتبر الليبوزومات أقدم نظام توصيل دوائي نانوي انتقل من مرحلة الدراسة إلى الأبحاث قبل السريرية والتطبيقات السريرية. تتكون الليبوزومات بشكل رئيسي من دهون طبيعية مثل الفوسفوليبيدات والكوليسترول، وقد تُعدَّل بشحنات كهربائية أو بطبقة من البولي إيثيلين غليكول (PEG) لتحسين أدائها. تتميز الليبوزومات بسُميتها المنخفضة، وقابليتها العالية للتحلل الحيوي، مع مرونة وتوافق حيوي ممتاز[251] تعتبر الليبوزومات من الأنظمة الواعدة لإيصال الدواء مثل العوامل المضادة للسرطان، ومضادات الالتهاب، والمضادات الحيوية، وغيرها. بفضل طبيعتها المحبة للماء والدسم بنفس الوقت، يمكنها احتواء أدوية ذائبة في الماء أو الدهون، مما يعزز توافرها الحيوي.

في دراسة أجراها تشين وزملاؤه [252]، تم تعديل الليبوزومات بواسطة بروتين ترانسفيرين (transferrin) لتعزيز توصيل مركب α–مانغوستين (α–mangostin) – وهو بوليفينول يملك فعالية مضادة لمرض ألزهايمر – إلى الدماغ. نجحت الليبوزومات المعدلة في عبور الحاجز الدموي الدماغي (BBB) في المختبر وفي الجسم الحي.

أما هوو وزملاؤه [253]، فأضافوا حمض التانيك (tannic acid) – جزيء متعدد الفينولات يثبط تجميع بروتين تاو – إلى مركز الليبوزومات المغلفة بمادة ت80 ween، مما مكّنها من عبور الحاجز الدموي الدماغي بشكل كبير. يمكن أيضاً دمج الأدوية مع الفوسفوليبيدات لتشكيل أدوية نانوية مهجنة يتم تُجميّعها مع دهون أخرى لتكوين ليبوزومات ذات سطح معدل. على سبيل المثال، استخدم مانشيني وفريقه [254] حمض الفوسفاتيديك (phosphatidic acid) – يملك ألفة لبروتين الأميلويد–β – في تكوين ليبوزومات مُعدلة ببيتيد مشتق من بروتين ApoE لزيادة النفاذية عبر الحاجز الدموي الدماغي. أظهرت النتائج انخفاضاً بنسبة 29% في مساحة لويحات الأميلويد و31% في عددها بمناطق القشرة والحصين، مع إبطاء التدهور الإدراكي في الفئران. بهذه الإمكانات، تُعتبر الليبوزومات من أنظمة النانوية الواعدة جداً لإيصال الأدوية إلى الدماغ وعلاج ألزهايمر.

3.11. الجسيمات النانوية الدهنية الصلبة (SLNs):

تُعتبر الجسيمات النانوية الدهنية الصلبة (SLNs) ناقلات دوائية ذات نواة دهنية صلبة قادرة على حمل أدوية قابلة للذوبان في الماء (هيدروفيلية) أو الدهون (ليبوفيلية) [255]. يتراوح حجمها بين 10 و1000 نانومتر، وتتكون بشكل أساسي من أحماض دهنية وعديدتا أغوال دهنية وفوسفوليبيدات. يتم احتجاز الدواء داخل النواة الدهنية لتشكيل نظام غرويدي صلب لتوصيل الدواء. تتميز SLNs بثباتها الفيزيائي العالي، وقدرتها الكبيرة على احتواء الأدوية، وتوافرها الحيوي المُحسَّن، وسهولة الإنتاج على نطاق واسع، مما يجعلها مثالية للأدوية ذات الذوبانية المنخفضة (مثل أدرياميسين وسيكلوسبورين). لذلك، تُستخدم على نطاق واسع في أشكال مختلفة (فموية، حقنية، عبر الجلد، أو استنشاقية)، ولديها إمكانات واعدة في تطوير أدوية جديدة لمرض ألزهايمر.

حمض الفيروليك (Ferulic acid): هو مركب نشط في الأعشاب الطبية، يُثبِّط تجمُّع الأميلويد-(Aβ) ويحسن بقاء الخلايا العصبية، مما يجعله مرشحاً علاجياً محتملاً [256,257]. ومع ذلك، يعاني من ذوبانية ضعيفة في الماء وعبور محدود للدماغ.

لمواجهة ذلك، صمم ساييني وزملاؤه [258] جسيمات SLN باستخدام كومبريتول (دهون) وتوين 80 (عامل استحلاب)، مما حسن وظائف التعلم والذاكرة في فئران ألزهايمر مع تحسين التصاق واختراق الدواء للغشاء الأنفي. في دراسة أخرى، طور فيداغيري وزملاؤه [259] جسيمات SLN مُحملة بالكريسين (chrysin)، والتي زادت من توافره الحيوي وقللت تلف الخلايا العصبية الناجم عن Aβ25-35. بينما استخدم يوسف وفريقه [260] جسيمات SLN محملة بالبيبيرين (piperine) لتقليل ترسب لويحات الأميلويد عبر خفض الإجهاد التأكسدي في دماغ الفئران. كما أظهر دهوان وزملاؤه [261] أن SLN المُحملة بالكيرسيتين (quercetin) تفوقت على الشكل الحر للدواء في تقليل التلف العصبي في الفئران. تُظهر هذه الدراسات أن SLNs قادرة على عبور الحاجز الدموي الدماغي (BBB) وزيادة فعالية الأدوية ذات الذوبانية المنخفضة، مما يجعلها ناقلات نانوية واعدة لعلاج ألزهايمر.

4.11. الجسيمات النانوية المتغصنة (Dendritic NPs):

تُعد الجسيمات النانوية المتغصنة بوليمرات كروية شديدة التفرع، تتميز ببنية ثلاثية الأبعاد مدمجة تتكون من نواة مركزية وإكليل خارجي. تُصنع غالباً من البولي أميد-أمين (PAMAM) [262]. تمنحها هذه البنية الفريدة خصائص استثنائية مثل القدرة على تعديل المجموعات الوظيفية على سطحها، وتشكيل تجاويف كارهة أو محبة للماء داخلياً [263]. توفر النواة الداخلية للدندروميرات مساحةً وقدرات ربط لجزيئات دوائية متنوعة، بما في ذلك المركبات الكيميائية والببتيدات والمواد الجينية. في سياق تطوير أدوية ألزهايمر، تُستخدم هذه الجسيمات كفئة جديدة من المواد النانوية المركبة. تعود قدرتها على عبور الحاجز الدموي الدماغي بفعالية إلى طبيعتها الليبوفيلية (المحبة للدهون) [264]. يمكن تحسين توافقها الحيوي وتعزيز نقل الأدوية عبر تعديل سطحها [265]. أظهرت دراسة لكوماري وزملاؤه [266] أن البوليميرات فائقة التفرع (مثل PACA، PLA، وPLGA) تُثبِّط تكوين ألياف الأميلويد ولها تأثير علاجي في ألزهايمر. كما تمكّن دندروميرات PAMAM من تفكيك الألياف الموجودة وإعاقة تطور Aβ1-28 في دماغ المرضى، مما قد يُبطئ تقدم المرض [267].

في دراسة أخرى، اكتشفت كليمنتيفا وفريقها [268] أن الدندروميرات المُعدلة بالمالتوز والمُصنعة من البولي بروبيل أمين تمنع تليف Aβ1–40 إما عبر منع تكوين الألياف الأميلويدية أو تجميعها لتقليل سميتها. تُبرِز هذه النتائج إمكانات واعدة للجسيمات النانوية المتغصنة في علاج ألزهايمر.

5.11. الجسيمات النانوية المشابهة للأنظمة الحيوية (Biomimetic NPs):

1.5.11. الجسيمات النانوية الألبومينية (Albumin NPs):

الألبومين هو البروتين الأكثر وفرةً في بلازما الدم، حيث يشكل حوالي 50% من إجمالي محتوى البروتين. تشمل الأنواع الشائعة منه: ألبومين البيض، وألبومين مصل البقر، وألبومين مصل الإنسان، بالإضافة إلى الألبومين المُصنَّع عبر الهندسة الوراثية (recombinant HAS). يتميز الألبومين بكونه مادةً داخلية المنشأ ذات ذوبانية مائية وتوافق حيوي عالي، مما يسمح بحقنه وريديًا واستقلابه داخل الجسم دون إطلاق مواد سامة [269]. يمكن دمج الأدوية مع الألبومين عبر ربطها كيميائيًا، أو ادمصاصها على سطحه، أو احتوائها داخل جسيمات نانوية أخرى. رغم عدم قدرة الألبومين على عبور الحاجز الدموي الدماغي (BBB) مباشرةً، إلا أنه عند حقنه عبر الأنف، يمكنه تجاوز الحاجز والوصول إلى الدماغ [270]، مما يعزز تراكم الأدوية العلاجية فيه.

في دراسة حديثة، صُمم مركب نانوي يُسمى NC–KLVFF يتكون من لب من ألبومين مصل البقر مغطى ببيتيد KLVFF على السطح. أظهر هذا المركب قدرةً على تثبيط تكوُّن الأوليغوميرات (تجمُّعات صغيرة) والألياف الأميلويدية. داخل الجسم الحي، يرتبط NC–KLVFF بالأميلويد–β مكونًا معقدات تُحفِّز الخلايا الدبقية الصغيرة (microglia) على ابتلاعها والتخلص منها. في الوقت نفسه، يحافظ هذا المركب على مستقبلات الكانسة (scavenger receptors) مثل نوع A وCD36 على سطح الخلايا الدبقية، مما يمنع تلفها الناجم عن إفراز عوامل التهابية بسبب تحفيز الأوليغوميرات. كما يقلل المركب من التعبير عن هذه المستقبلات، مما يحد من فرط نشاط الخلايا الدبقية [271].

في دراسة أخرى، طور يانغ وزملاؤه [272] جسيمات نانوية باستخدام ألبومين مصل الإنسان ك لبٍّ يحتوي على الدونيبيزيل والكليوكوينول (عامل مُخلب للمعادن)، مع تعديل السطح لزيادة النفاذية عبر الحاجز الدموي الدماغي.

أظهرت النتائج أن التعديل السطحي حسّن كفاءة دخول الجسيمات إلى الدماغ وقدرتها على البقاء فيه. بالإضافة إلى ذلك، منع الكليوكوينول تجمُّع الأميلويد-β بفعل النحاس والزنك وحفز تفكيك التجمُّعات الموجودة، بينما عمل الدونيبيزيل على تخفيف الالتهاب المرتبط باختلال الناقل العصبي أستيل كولين (Ach).

2.5.11. الجسيمات النانوية من نوع البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL NPs):

يتكون البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL) بشكل طبيعي من الفوسفوليبيدات والكوليسترول والأبوليبوبروتينات. يتميز بسهولة تصنيعه مخبرياً، وبتوافقه الحيوي العالي، وببنية ذات طبقة خارجية محبة للماء (هيدروفيلية) وطبقة داخلية كارهة للماء (ليبوفيلية) [273]. يمكن للنواة الكارهة للماء في هذه الجسيمات احتواء أدوية ذات ذوبانية منخفضة، بينما يوفر السطح مواقع لربط الأدوية الجينية أو يمكن تعديل المواقع الموجودة على السطح بفوسفوليبيدات وظيفية مثل حمض الفوسفاتيديك. بالإضافة إلى ذلك، يتمتع HDL بقدرة فريدة على استهداف الدماغ بسبب كثافة مستقبلات البروتينات الدهنية على الحاجز الدموي الدماغي (BBB)، مما يجعله ناقلاً دوائياً واعداً لعلاج ألزهايمر. أظهرت الدراسات أن جسيمات HDL النانوية تمتلك ألفة لبروتين الأميلويد-(Aβ) ، مما يسهم في ربطه داخل الدماغ وتعزيز امتصاصه وتفكيكه بواسطة الخلايا الدبقية الصغيرة والنجمية. كما يمكنها ربط Aβ الحر في الدم وتحفيز خلايا الكبد على ابتلاعه وتفكيكه، مما يحافظ على التوازن الاستقلابي للأميلويد في الجسم [274].

استلهم تشانغ وفريقه [275] هذه الخصائص الحيوية لتصميم جسيمات HDL مُعاد تركيبها باستخدام أبوليبوبروتين (ApoA-I) لتوصيل دواء الدونيبيزيل (donepezil)، مما حقق تأثيراً مزدوجاً: التخلص من الأميلويد-β وتثبيط إنزيم أستيل كولين استيراز (المسؤول عن تحطيم الناقل العصبي أستيل كولين). يعمل ApoA-I على استهداف مستقبل SR-BI على سطح الحاجز الدموي الدماغي، مما يسهل عبور الجسيمات. وبفضل ألفته العالية لـ A β ، يرتبط بها مكوناً معقدات نانوية تمنع تجمُّعها وتحفز تفكيكها عبر المسار الليزوزومي، مع زيادة مستويات الأستيل كولين في نقاط التشابك العصبي.

تتمتع الجسيمات النانوية الدهنية البروتينية بتأثيرات علاجية على البيئة الدقيقة للدماغ، بما في ذلك الأعصاب والأوعية الدموية التالفة في مواقع الآفات.

تُعتبر الوحدة العصبية الوعائية (NVU) – المكونة من الخلايا العصبية، الخلايا الدبقية، والأوعية الدموية – هامة جداً للحفاظ على استقرار البيئة الدقيقة للدماغ. لذلك، يُعد اختلال وظيفة الوحدة العصبية الوعائية حدثاً مَرَضياً رئيسياً في مرض ألزهايمر، يرتبط ارتباطاً وثيقاً بتقدم المرض وزيادة حدة التدهور الإدراكي [276].

أما هيكل RAP–RL النانوي متعدد الوظائف فقد أظهر انخفاضاً بنسبة 55.24% في ترسبات Aβ بالحصين و44.14% في القشرة، عبر الارتباط الخاص بمستقبل RAGE: dvanced glycation end–products. كما قلل من مستويات العوامل الالتهابية (مثل TNF–α وIL–6)، واستعاد سلامة الأوعية الدموية العصبية، وحسّن تدفق الدم الدماغي والقدرات الإدراكية [277].

3.5.11. الحويصلات الخارجية (Exosomes):

الحويصلات الخارجية هي جسيمات حيوية نانوية الحجم توجد خارج الخلايا. تُعتبر هذه الحويصلات ناقلات دوائية حيوية واعدة نظراً لصغر حجمها، وقدرتها على عبور الحاجز الدموي الدماغي (BBB)، وعدم توليدها لردود فعل مناعية كونها مشتقة من الخلايا. مع ذلك، لا تزال آلية عبورها للحاجز الدموي الدماغي غير واضحة تماماً [278].

في السنوات الأخيرة، أظهرت عدة أدوية قائمة على الحويصلات الخارجية إمكانات علاجية لمرض ألزهايمر. على سبيل المثال، طور تشي وزملاؤه [279] حويصلات خارجية مُحملة بمركب كيرسيتين (quercetin) لتحسين استهداف الدماغ بهذا المركب. أظهرت النتائج أن هذه الحويصلات خففت أعراض ألزهايمر في فئران التجارب عبر تثبيط فسفرة بروتين تاو بوساطة إنزيم وتقليل تكوُّن التشابكات الليفية العصبية (NFTs).

في دراسة أخرى، وجد وانغ وفريقه [280] أن الحويصلات الخارجية الحاوية على الكُركمين تُثبِّط فسفرة تاو وتقلل أعراض ألزهايمر في المختبر وفي الجسم الحي. كما قام كوي وزملاؤه [281] بتعديل الحويصلات الخارجية المشتقة من الخلايا الجذعية الوسيطة (MSC–Exo) باستخدام ببتيد RVG، لتعزيز استهدافها للدماغ عند حقنها وريدياً. أظهرت الحويصلات المعدلة انخفاضاً كبيراً في ترسبات الأميلويد–β ومستوياته في أدمغة الفئران، مقارنةً بالحويصلات غير المعدلة. كما انخفضت مستويات السيتوكينات الالتهابية (مثل TNF–α وIL–1β وIL–6) بينما ارتفعت مستويات العوامل المضادة للالتهاب (مثل IL–10 وIL–4 وIL–13).

6.11. الجسيمات النانوية المعدنية (Metal NPs):

يتراوح حجم الجسيمات النانوية المعدنية عادةً بين 1 و100 نانومتر، وتتكون من نواة معدنية مُحاطة بطبقة عضوية وظيفية. تُصنع هذه الجسيمات من معادن نقية مثل الذهب والفضة والنحاس والزنك أو من أكاسيدها أو كبريتيدات المعادن [282].

بفضل بنيتها الكروية الكثيفة ومساحتها السطحية الكبيرة، يمكن ربط الجزيئات الدوائية بسطحها، مما يجعلها ناقلات دوائية واعدة لأمراض الجهاز العصبي المركزي نظراً لتوافقها الحيوي العالي وثباتها التخزيني وسهولة تصنيعها. مع ذلك، تواجه تحديات بسبب صعوبة تحللها الحيوي ومخاوف تتعلق بالسلامة السريرية.

أظهرت جسيمات أكسيد السيريوم النانوية (CeO2–NPs) خصائص مضادة للأكسدة والالتهاب والاستماتة الخلوية، حيث تعمل عبر تغيير حالة تكافؤ السيريوم بين +3 (مختزل) و+4 (مؤكسد) على سطحها، مما يمكنها من محاكاة إنزيمات الكاتالاز والديسموتاز وبالتالي إلغاء فعالية الجذور الحرة [283]. في دراسة على الفئران، أدت جسيمات السيريوم المقترنة بمركب TPP (الذي يستهدف الميتوكوندريا) إلى زيادة تركيزها داخل الميتوكوندريا وتثبيط موت الخلايا العصبية [284].

صُممت جسيمات نانوية فائقة الصغر من الغادولينيوم (AGuIX–NPs) مقترنة ببيتيد KLVFF الذي يرتبط ببروتين الأميلويد–β، مما يمنع تكوُّن البنية الصفائحية (β–sheet) ويُثبِّط تشكل اللويحات [285]. أما الجسيمات النانوية المغناطيسية المكونة من نواة مغناطيسية (مثل الحديد أو أكاسيده)، فتُستخدم لتوجيه الأدوية بدقة عبر المجالات المغناطيسية، لكنها تواجه تحديات في تجانس الإنتاج والسلامة على المدى الطويل [286].

12. علاج مرض ألزهايمر باستخدام الخلايا الجذعية:

1.12. استخدام الخلايا الجذعية في التجارب ما قبل السريرية لعلاج مرض ألزهايمر:

حاليًا، تُسبب الأدوية المعتمدة من قِبَل هيئة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) آثارًا جانبية كبيرة، وتقتصر على تخفيف الأعراض دون قدرة على علاج المرض بشكل كامل. أحدث العلاج بالخلايا الجذعية ثورة في مقاربات علاج مرض الزهايمر، حيث يهدف إلى استعادة الخلايا العصبية التالفة. مع ظهور هذا العلاج كخيار واعد، أصبحت تقنيات الخلايا الجذعية أكثر تطورًا، وأظهرت نتائج مبشرة في الاختبارات قبل السريرية.

تشمل الأنواع الأكثر استخدامًا في الأبحاث: الخلايا الجذعية الجنينية (ESCs)، والخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs)، والخلايا الجذعية العصبية المشتقة من الدماغ (NSCs)، والخلايا الجذعية المحفزة متعددة القدرات (iPSCs).

1.1.12. الخلايا الجذعية الجنينية (ESCs):

يمكن زراعة الخلايا الجذعية متعددة القدرات (المعروفة باسم الخلايا الجذعية الجنينية – ESCs) في المختبر مع احتفاظها بقدرتها على التمايز إلى الطبقات المنتشة (Germ Layers) الجنينية الثلاث [287]. يمكن لهذه الخلايا الجذعية الجنينية أن تتمايز إلى خلايا عصبية كولينية في القشرة الأمامية القاعدية (BFCNs). حيث تم زراعة خلايا ESCs المأخوذة من فئران وبشر في القشرة الأمامية القاعدية لفئران مصابة بنموذج مرض الزهايمر (AD)، أظهرت الدراسة التي أجراها وي يو وزملاؤه تحسناً في قدرات التعلم والذاكرة لدى الحيوانات، وذلك عندما تطورت خلايا BFCNs إلى خلايا عصبية كولينية ناضجة. هذه الخلايا تندمج وظيفياً مع نظام الكوليني القاعدي الذاتي، مما يخفف من الضعف الإدراكي في الحيوانات المصابة بألزهايمر [288].

وبشكل مشابه، تمكن يان لي وفريقه من تمايز (تحويل) خلايا جذعية جنينية بشرية (hESCs) إلى مجموعة متجانسة من الخلايا السلفية المشابهة لخلايا MGE: Medial Ganglionic Eminence (النتوء العقدي الإنسي)، وهي منطقة متخصصة في الدماغ الجنيني النامي. تلعب هذه الخلايا دورًا مهماً في تكوين أنواع معينة من العصبونات أثناء التطور العصبي.

تُنتج هذه الخلايا السلفية عصبونات GABA الداخلية وخلايا BFCNs، والتي تتصل مع عصبونات الحصين لتصحيح ضعف التعلم والذاكرة. تم زرع هذه الخلايا السلفية لـ MGE في فئران مصابة بألزهايمر وقد أبدت ناتجة واعدة [289].

على الرغم من وجود أدلة كثيرة تدعم تعدد قدرات ESCs، إلا أن هناك مخاطر علاجية، مثل الرفض المناعي، والانتشار الخلوي غير المنظم، وإمكانية التسبب بالسرطان، مما يحد من تطبيقها السريري [290]. حالياً، تُركز الأبحاث بشكل رئيسي على استخدام ESCs لإنشاء نماذج حيوانية للأمراض [291–293].

2.1.12. الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs):

تمتلك الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs) القدرة على التمايز إلى خلايا الأديم المتوسط، بما في ذلك الخلايا الدهنية (adipocytes)، والغضروفية (chondrocytes)، والعظمية (osteoblasts). يمكن أن تتفاعل الخلايا الجذعية الوسيطة مع الخلايا العصبية، بشكل رئيسي عبر العمليات الثانوية (bystander processes). تستطيع هذه الخلايا خلق بيئة عصبية واقية من خلال تأثيراتها المضادة للالتهاب والمثبطة لتكاثر الخلايا الدبقية الصغيرة (microglia) والنجمية (astrocytes)، كما تُنقذ الخلايا العصبية والخلايا الدبقية قليلة التغصن (oligodendrocytes) من الاستماتة (apoptosis) عبر إفراز عوامل غذائية ومواد مضادة للاستماتة. بالإضافة لذلك، يمكن للخلايا الجذعية الوسيطة تحفيز نمو وتطور الخلايا العصبية الأولية الموضعية، مما يسمح لها بالتمايز إلى خلايا عصبية ناضجة وخلايا دبقية قليلة التغصن [294]. أظهرت دراسات عديدة أيضاً أن الخلايا الجذعية الوسيطة قد تمتلك تأثيرات مُعدِّلة للمناعة وتأثيرات مثبطة لتكاثر الخلايا التائية (T-cells)، مما قد يساعد في منع رفض الطعم المناعي بعد زراعتها [295-297].

أظهرت العلاجات المعتمدة على الخلايا الجذعية الوسيطة نجاحاً في الأبحاث قبل السريرية. على سبيل المثال، حقن فريق (Taoufiq Harach) فئران مُعدلة وراثياً (APPPS1 transgenic mice) بالخلايا الجذعية الوسيطة البشرية (hMSCs) عبر الوريد. كشفت النتائج أن هذه الخلايا تمتلك خصائص مُحللة لبروتين الأميلويد (amyloid-degrading) ومضادة للالتهاب.

أدت جرعة واحدة من الخلايا الجذعية إلى خفض مستويات الأميلويد بيتا -(Aβ) في دماغ الفئران بعد أسبوع واحد، بينما قللت جرعة مدتها 10 أسابيع عدد لويحات الأميلويد-β والالتهاب العصبي بشكل ملحوظ، دون زيادة خطر اعتلال الأوعية الأميلويدية الدماغية أو النزيف الدقيق (microhemorrhages) [298].

كما أبرزت الأبحاث الحديثة دور الحويصلات الخارجية (exosomes) المشتقة من الخلايا الجذعية. على سبيل المثال، حويصلات الخلايا الجذعية الوسيطة من نخاع العظم (BMSC-exosomes) تؤدي وظائف مشابهة للخلايا الجذعية نفسها. وجد فريق "سن ليو" (Sen Liu) أن حقن هذه الحويصلات في البطين الجانبي للدماغ خفض بشكل كبير من الالتهاب في الحصين (hippocampus) والإفراط في تنشيط الخلايا الدبقية العصبية في نموذج حيواني مصاب بمرض ألزهايمر، مع تحسين الأداء السلوكي.

كما لوحظ انخفاض كبير في مستويات بروتينات BACE، وAβ1–42، وp–Tau، بينما ارتفع التعبير عن بروتين BDNF بشكل ملحوظ [299].

3.1.12. الخلايا الجذعية العصبية (NSCs):

الخلايا الجذعية العصبية (NSCs) هي خلايا جذعية مُتعددة القدرات توجد بشكل رئيسي في المراكز العصبية النامية والمركزية للثدييات. يمكنها التمايز إلى خلايا عصبية (neurons)، وخلايا دبقية (astrocytes)، وخلايا دبقية قليلة التغصن (oligodendrocytes) [300]. في علاج مرض ألزهايمر (AD)، تعمل الخلايا الجذعية العصبية من خلال إصلاح الخلايا العصبية التالفة عبر الزرع المباشر، أو تنظيم النشاط المشبكي في الدماغ من خلال إفراز مجموعة من عوامل التغذية العصبية (neurotrophic factors) عبر نشاطها نظير الصماوي (paracrine actions). في دراسة أجراها شيو يوان لي وزملاؤه، تم زرع خلايا جذعية عصبية بشرية مُشتقة من الدماغ (hNSCs) في فئران معدلة وراثياً تحمل جينات طلائع بروتين الأميلويد (APP) والبروجيرين 1 (PS1). أدى الزرع إلى تحسين التعرف والتعلم والذاكرة في الفئران المصابة بمرض ألزهايمر، لكنه لم يُؤثر على اختبارات القلق. لم ينخفض عدد لويحات الأميلويد–بيتا (Aβ plaques) بشكل كبير، لكن كثافة الخلايا العصبية والمشابك والألياف العصبية في القشرة الأمامية والحصين زادت بشكل كبير [301]. وبشكل مشابه، أظهر تشينغ زو وفريقه أن زرع الخلايا الجذعية العصبية عزز التعبير عن بروتين كولين أسيل ترانسفيراز (ChAT) وزاد الخلايا الكولينية في القاعدة الأمامية للدماغ. كما ارتفع التعبير عن بروتينات سينابتوفيسين (SYP)، وPSD–95، وMAP–2 في مناطق الحصين، مما أدى إلى تحسين التعلم المكاني والذاكرة [302]. في دراسة أخرى قام بها إيل–شين لي، تم استخدام الخلايا الجذعية العصبية البشرية المُشتقة من دماغ الأجنة لعلاج فئران معدلة وراثياً (NSE/APPsw) تحمل طفرة في جين APP. لوحظ هجرة الخلايا المزروعة واندماجها الكبير في أنسجة الدماغ، مع تمايز بعضها إلى خلايا عصبية ودبقية، مما حسن الذاكرة المكانية. كما قلل العلاج من فسفرة تاو (tau phosphorylation) عبر مسار إشارات Trk/Akt/GSK3β، وخفض إنتاج الأميلويد–β عبر تقليل التعبير عن إنزيم BACE1، كما لوحظ انخفاض الالتهاب عبر تثبيط الخلايا الدبقية الصغيرة وإفراز عوامل مضادة للالتهاب. بالإضافة إلى ذلك، عززت الخلايا المزروعة المرونة المشبكية عبر توفير عوامل تغذية ومضادة للاستماتة [303].

4.1.12. الخلايا الجذعية المحفزة متعددة القدرات (iPSCs):

في عام 2006، نشر العالم شينيا ياماناكا دراسة رائدة حول إعادة برمجة الخلايا لتصبح خلايا جذعية متعددة القدرات (pluripotent) من خلايا ليفية مأخوذة من فئران بالغة أو أجنة، باستخدام أربعة عوامل وراثية: Oct3/4، وSox2، وc–Myc، وKlf4. أُطلِق على هذه العملية اسم "الخلايا الجذعية المحفزة متعددة القدرات" (iPS)، وتم تنفيذها في ظروف مشابهة لزراعة الخلايا الجذعية الجنينية [304]. حصل هذا العمل على جائزة نوبل في الطب عام 2012 بالاشتراك مع أبحاث السير جون جوردون (John Gurdon) حول إعادة برمجة الخلايا عبر نقل نوى الخلايا الجسدية (somatic cell nuclear transplantation) [305]. تتمتع خلايا iPSCs بقدرة تمايز تُعادل الخلايا الجذعية الجنينية، مع تجنب بعض المشكلات المناعية والأخلاقية.

في تجربة أجراها مون–يونغ تشا وفريقه، أدى زرع خلايا iPSCs مُعدلة لإنتاج بروتينات معينة في فئران معدلة وراثياً (نموذج XFAD5 لمرض ألزهايمر) إلى تمايز الخلايا إلى خلايا دبقية، وانخفاض تكوين لويحات الأميلويد، وتحسين الوظائف الإدراكية [306].

من جهة أخرى، اكتشف فريق إدسل إم أن الخلايا المشتقة من iPSCs والمسماة الخلايا الشبيهة بالخلايا الدبقية الصغيرة (iMGLs) تتصرف بشكل مشابه للخلايا الدبقية الصغيرة الطبيعية في الجسم. فهي قادرة على الهجرة، وابتلاع المواد الضارة (phagocytosis)، وإفراز السيتوكينات استجابةً للالتهاب. عند زرعها في أدمغة البشر أو الفئران المعدلة وراثياً، تندمج هذه الخلايا بشكل فعال مع الأنسجة المحيطة [307].

في دراسة أخرى، قام كوتارو تاكاماتسو وفريقه بتعديل خلايا مناعية مشتقة من iPSCs (تُسمى iPS–ML) لإنتاج إنزيم نيفليزيناز–2 (NEP2) القادر على تحطيم أميلويد–بيتا. في المختبر، قلل هذا الإنزيم مستويات أوليغوميرات الأميلويد–β الذائبة وحَمى الخلايا العصبية من سُميتها. عند حقن iPS–ML/NEP2 في أدمغة فئران XFAD5، انخفضت مستويات الأميلويد–β في السائل الدماغي بشكل ملحوظ، مما يشير إلى إمكانية استخدام هذه الخلايا كعلاج لمرض ألزهايمر [308].

2.12. التجارب السريرية لاستخدام الخلايا الجذعية في علاج مرض ألزهايمر (AD):

ركزت غالبية الأبحاث السريرية على المرحلتين الأولى والثانية (Phase 1/2)، بهدف رئيسي يتمثل في تقييم سلامة وفعالية الخلايا الجذعية. على سبيل المثال، أجرت هي جين كيم وفريقها دراسة سريرية من المرحلة الأولى في كوريا لتقييم سلامة وحَدّ السمية لحَقن الخلايا الجذعية الوسيطة من دم الحبل السري البشري (hUCB-MSCs) عبر تقنية التوجيه التجسيمي (stereotactic) داخل الدماغ. خلال فترة المتابعة البالغة 24 شهراً، لم يُلاحظ أي أحداث سلبية خطيرة، وفي الأشهر الـ 12 الأولى، اقتصرت الأعراض الجانبية الحادة على ألم الجرح الناتج عن الجراحة (59 حالة) دون ظهور سمية كبيرة. أكدت النتائج أن الحقن التجسيمي للخلايا في مناطق الحصين والقشرة الجدارية (precuneus) آمن ومُتحمَّل جيداً [309].

في دراسة لاحقة، قيَّم الفريق نفسه سلامة جرعات متكررة من hUCB-MSCs عبر حقنها في البطين الجانبي للدماغ. قُدِّمت الخلايا على شكل ثلاث جرعات تفصل بينها أربعة أسابيع. بعد المتابعة لمدة 12 أسبوعاً ثم 36 شهراً، أظهرت النتائج أن الحقن المتكرر آمن نسبياً، حيث اقتصرت الأعراض الجانبية على الحمى، وأكمل المشاركين الدراسة دون ظهور تأثيرات جانبية أخرى [310].

من ناحية أخرى، قارنت تجربة سريرية من المرحلة الثانية بقيادة بريال وزملاؤه سلامة وفعالية عقار PMZ-1620 (المعروف أيضاً باسم سوفاتيد Sauvatide) في علاج مرضى ألزهايمر البسيط إلى المتوسط.

يعمل هذا العقار على تحفيز الخلايا الجذعية العصبية من خلال تنشيط مستقبلات الإندوثيلين-(ETB) ، مما يحفز إعادة تشكيل الأوعية الدموية العصبية وإصلاح الأعصاب. عند حقنه وريدياً، ينشط PMZ-1620 الخلايا السلفية العصبية في الدماغ، مما يحفز تكوُّن خلايا عصبية ناضجة وأوعية دموية جديدة، بالإضافة إلى تحسين تدفق الدم الدماغي وتقليل موت الخلايا المبرمج. أظهرت نتائج التجربة أن جرعة 0.6 ميكروغرام/كجم (3 مرات كل 4 ساعات) آمنة دون مخاطر تذكر [311-313].

إلى جانب ما سبق، تُجرى حالياً تجارب سريرية أخرى تتضمن علاج ألزهايمر بالخلايا الجذعية. الأولى هي دراسة من المرحلة IIa بقيادة شركة Stemedica Cell Technologies، تهدف إلى تقييم سلامة وتحمل جرعات الخلايا الجذعية الوسيطة البشرية عند حقنها وريدياً في مرضى الخرف البسيط إلى المتوسط الناجم عن ألزهايمر. قُسّم المشاركون (40 مريضاً) إلى مجموعتين بمعدل 1:1، تتلقى إحداهما الخلايا الجذعية بينما تتلقى الأخرى دواءً وهمياً (placebo) ما تزال الدراسة قائمة حتى الآن.

تُظهر العلاجات القائمة على الخلايا الجذعية (مثل MSCs وiPSCs) إمكانات كبيرة في علاج الأمراض التنكسية العصبية كألزهايمر وباركنسون، لا سيما في تعديل الاستجابة الالتهابية وتحفيز نمو الخلايا العصبية. في تجربة سريرية أخرى، تم تقييم سلامة وتحمّل المرضى لحقن الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs) مباشرةً في الدماغ. شملت الدراسة تسعة مرضى بمستويات إدراكية (حسب مقياس Mini-Mental Status Examination) تتراوح بين 10 و24، مع تأكيد وجود لويحات أميلويد-(Aβ) عبر تصوير PET. قُسّم المرضى إلى مجموعتين تلقّت إحداهما جرعة منخفضة والأخرى جرعة أعلى، مع متابعة لمدة 3 و24 شهراً. لم يُلاحظ أي إبطاء في التدهور الإدراكي أو انخفاض في لويحات الأميلويد بعد 24 شهراً، رغم عدم تسجيل آثار جانبية ناتجة عن الجراحة أو الزرع [314].

هذه النتائج تُظهر فجوة بين النجاح في النماذج الحيوانية قبل السريرية (التي أثبتت تأثيرات وقائية عصبية) والفشل في تحقيق نتائج مماثلة سريرياً، مما يستدعي مزيداً من البحث لتحسين آليات توصيل الخلايا أو تحديد الفترات العلاجية المثلى.

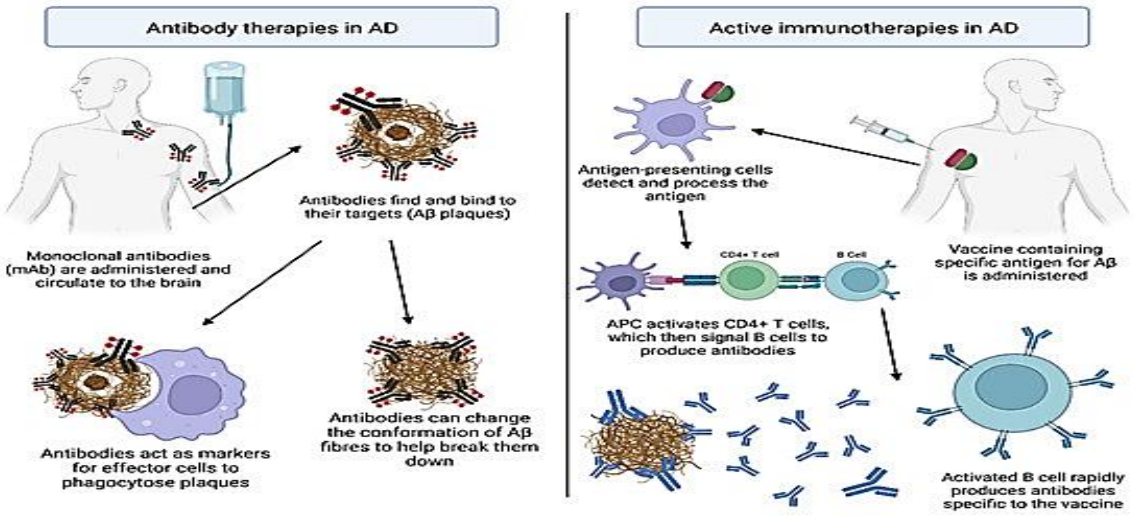
13. العلاجات المناعية لمرض ألزهايمر (AD):

أصبحت العلاجات المناعية واحدة من أكثر الطرق الواعدة لعكس مسار مرض ألزهايمر أو إبطاء تقدمه [315]. تُدرس حاليًا عدة أنواع من العلاجات المناعية التي تستهدف ببتيد أميلويد-بيتا (Aβ) من خلال أساليب مثل الأجسام المضادة وحيدة النسيلة (mAbs) الموجهة ضد ببتيد Aβ [316] وبروتين تاو (Tau) [317]. يتم التركيز حاليًا على تطوير علاجات مناعية متعددة الأهداف لمرض ألزهايمر، وتحسين تركيز الأجسام المضادة، والتحقق من فعالية التطعيم باستخدام أساليب الديناميكا الدوائية الجينية/الوراثية فوق الجينية، والعلاج الوقائي للمرضى في مرحلة ما قبل ظهور الأعراض.

1.13. علاج ألزهايمر باستخدام الأجسام المضادة:

في التجارب السريرية التي تم إجراؤها مرضى ألزهايمر في المراحل المبكرة، أدى إعطاء الأجسام المضادة للأميلويد إلى تقليل حجم اللويحات، مما يشير إلى أن العلاجات المناعية قد تكون تدخلات واعدة مُعدلة لمسار المرض. حاليًا، العلاج المُعدل للمرض والوحيد المعتمد لألزهايمر هو دواء أدكانوماب (Aducanumab)، وهو جسم مضاد وحيد النسيلة خاص بـ Aβ ويظهر فعالية في تقليل كثافة Aβ لدى المرضى [318].

أظهرت الأجزاء المتغيرة أحادية السلسلة، التي تحتوي فقط على المنطقة المتغيرة من السلاسل الثقيلة والخفيفة للأجسام المضادة، إمكانات كبيرة لعلاج ألزهايمر [319]. في السنوات الأخيرة، أُجريت 13 تجربة من المرحلة الثالثة باستخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة بابينيزوماب ، سولانيزوماب ، غانتينيروماب ، وكرينيزوماب [320]، لكنها جميعًا توقفت بسبب عدم فعاليتها في تحسين الوظيفة الإدراكية. يوجد دواء واعد أخر وهو، BAN2401 (المعروف أيضًا باسم ليكانيماب)، دخل في تجربة سريرية من المرحلة الثالثة في يوليو 2020 ويظهر انخفاضًا كبيرًا في تجمعات Aβ وتحسنًا في الأعراض السريرية [321]. كما أن PBD–C06 هو جسم مضاد يستهدف Glu–Aβ يقوم بتقليل الالتهاب العصبي (تعطيل المتممة) ويقلل من ردود الفعل المناعية (إزالة التحسس)، وله إمكانات كبيرة لإزالة تجمعات Aβ الأكثر سمية وتحسين الإدراك لدى مرضى ألزهايمر.



الشكل (7): العلاج بالأجسام المضادة يتضمن إعطاء أجسام مضادة للمريض، بينما يتضمن العلاج المناعي النشط استخدام لقاح لجعل المريض ينتج أجسامًا مضادة خاصة به.

2.13. استخدام اللقاحات النشطة لعلاج ألزهايمر:

يتم حاليًا تقييم عدد من الأهداف لاستخدامها في علاجات التطعيم النشط لمرض ألزهايمر. تم الإبلاغ عن حوالي 140 (85٪) إجراء تطعيم ضد ترسب أميلويد–بيتا (Aβ) و25 (15٪) ضد بروتين تاو (Tau)، لكن لم يتم الحصول على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على أي لقاح لمرض ألزهايمر حتى الآن [322].

قد يوفر لقاح الحمض النووي الثلاثي Aβ42 نهجاً واعدًا لإيجاد خيارات فعالة للوقاية من المرض أو تأخير تقدمه. لقاح الحمض النووي AV-1959D، الذي يستهدف النطاق المستضدي الطرف الأميني (N-terminal) لببتيد Aβ، يظهر فعالية مناعية في الفئران والأرانب والرئيسيات غير البشرية، بالإضافة إلى فعاليته في نماذج الفئران المصابة بألزهايمر. لم تجد تقييمات السلامة أي آثار سلبية قصيرة أو طويلة المدى للقاح في الفئران. طورت الفئران المعالجة باللقاح مستويات مرتفعة من الأجسام المضادة لـ Aβ بمرور الوقت [323]. يمكن للتطعيم المبكر بلقاح Aβ3-10 أن يقلل بشكل كبير من فسفرة بروتين تاو، لكن هذه العلاجات المناعية ليست فعالة سريريًا إذا أُعطيت في مراحل متأخرة من المرض. أظهرت بعض الدراسات على الفئران فوائد للقاحات التي تستهدف بروتين تاو. لمنع تراكم اللويحات، تم اقتراح استراتيجيات تطعيم جديدة وأكثر أمانًا تعتمد على النباتات [324]. في عام 2002، خضع أول لقاح نشط لمرض ألزهايمر (AN1792) – الذي طورته شركة ELAN في أيرلندا ووايث في الولايات المتحدة – لتجربة سريرية من المرحلة IIa، لكنه أُوقِف بسبب تطور التهاب السحايا والدماغ لدى حوالي 6٪ من المشاركين. لم يُعرف السبب الدقيق لهذا التفاعل، ولم يُثبت وجود علاقة واضحة بينه وبين تركيز الأجسام المضادة لـ Aβ42 في المصل، لكنه قد يكون ناتجًا عن استجابة مناعية ذاتية ناجمة عن تفاعلات الخلايا التائية [325]. قامت مجموعات بحثية أخرى بتقييم تأثير الجمع بين معدِّلات المناعة الجهازية ولقاحات الإنفلونزا لتعزيز الاستجابة المناعية ضد اللويحات. على سبيل المثال، يُفترض أن الجمع بين مثبطات نقاط التفتيش المناعية PD-1 (حيث يمنع هذا التثبيط موت الخلايا التائية عبر إعاقة ارتباطها بـ PD-1، وهو ما يُعرف بتعديل مسار ألزهايمر [326]) ولقاح الإنفلونزا قد يُحفز تأثيرًا مناعيًا مزدوجًا ذا فائدة سريرية. أظهر هذا العلاج المشترك فعالية في تقليل العجز الإدراكي وتراكم لويحات Aβ في الفئران عن طريق تحفيز هجرة البالعات الكبيرة المشتقة من الخلايا الوحيدة إلى الجهاز العصبي المركزي [327]. في دراسة حديثة، أظهر لقاح Y-5A15 تحسنًا في الوظيفة الإدراكية، وانخفاضًا في تكوين اللويحات، وتقليل التلف العصبي. في نوفمبر 2021، أُعلن عن تجربة سريرية من المرحلة الأولى للقاح بروتولين. يتكون بروتولين من مزيج من البروتينات الغشائية الخارجية لبكتيريا المُكورة السحائية مع عديد سكاريد الشحمي من بكتيريا الشيغيلا يعمل هذا المزيج عن طريق تنشيط مستقبلات (TLRs)في تجويف الأنف، مما يحفز استجابة مناعية تنتقل إلى العقد الليمفاوية الرقبية، حيث يتم تنشيط الخلايا التائية المساعدة CD4+ التي يمكنها بعد ذلك الهجرة إلى الجهاز العصبي المركزي [328]. يُعطى اللقاح عن طريق الأنف، وقد أظهر فعالية في إزالة Aβ في نماذج الفئران المصابة بألزهايمر.

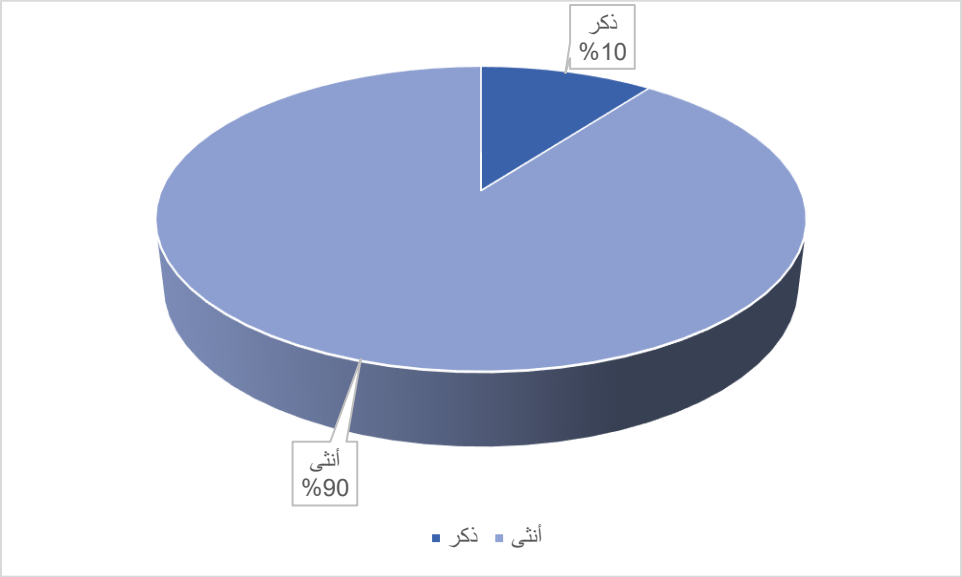
الدراسة العملية:

الحالة السريرية:			
اسم المريضة: س.م	**العمر:** 58 سنة	**تاريخ الحالة:** 2023/11/7	الجنس: أنثى
التاريخ العائلي: عاش والد المريضة حتى بلغ الثمانين من العمر، وتوفي بسبب السرطان دون وجود أي تاريخ من التراجع الإدراكي أو الخرف أما والدة المريضة توفيت في عمر السبعين بعد أن عانت من تراجع قدراتها العقلية الذي بدأ في أواخر الخمسين.			
القصة المرضية: مريضة تبلغ من العمر 58 عاماً، تعاني منذ 4 سنوات من مشاكل إدراكية تقدمية حيث تضمنت الأعراض المبكرة صعوبات في تذكر الأحداث والمعلومات الأخيرة والحفاظ على الانتباه وتعلم مهام جديدة وكانت تعاني من عدم إدراك الوقت خلال اليوم وأيضاً كانت تواجه صعوبة في العثور على الكلمات والتعبير عن أفكارها، وعلى مدار العام الماضي ظهرت عليها مجموعة من الأعراض العصبية والنفسية مثل الاكتئاب والقلق والهلوسة البصرية.			
التشخيص:	الضعف الإدراكي وتفاقم حالتها المعرفية على مدار ال 4 سنوات يثير القلق بشأن وجود اضطرابات عصبية تنكسية ووجود تاريخ مرضي يشير لوجود تغيرات في الذاكرة والانتباه والقدرة على استرجاع الكلمات يشير إلى متلازمة فقدان الذاكرة التي تحدث بشكل متكرر في مرضى الزهايمر لذلك تم إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي والذي أظهر وجود ضمور في الدماغ، وعند إجراء تخيط كهربية الدماغ لوحظ تراجع في وظيفة الفص الصدغي بالإضافة لوجود علامات حيوية مميزة في السائل النخاعي لمرض الزهايمر.		
العلاج:	بدأت المريضة بتناول دواء ريفاستيغمين عبر الجلد وتمت زيادة الجرعة من 4.6 ملغ 9.5 ملغ يومياً، وبعد شهر لوحظ تراجع الهلوسات البصرية وضعف الانتباه لكنها لم تتحمل زيادة أخرى بالجرعة بسبب الأرق. استفادت المريضة من الميلاتونين وتراجعت نوبات الأرق لديها، وأيضاً أعطي دواء سيرترالين الذي أفاد في التخفيف من نوبات الهياج والانفعالات. جميع الأدوية السابقة استخدمت فقط لتخفيف الأعراض ولكن حتى الآن لا يوجد علاج للمرض		

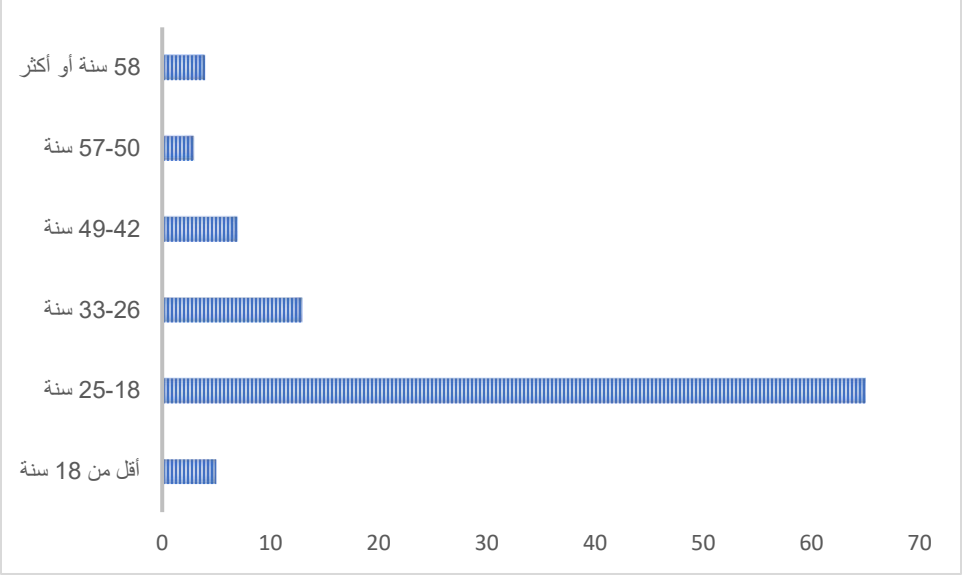
الاستبيان:

تم إنشاء هذا الاستبيان من أجل معرفة مدى انتشار مرض ألزهايمر ومدى معرفة الأشخاص بأسباب هذا المرض بالإضافة لطرق التشخيص والعلاج الحديثة والواعدة. بلغ عدد المشاركين 117 شخص وكانت النتائج كالتالي:

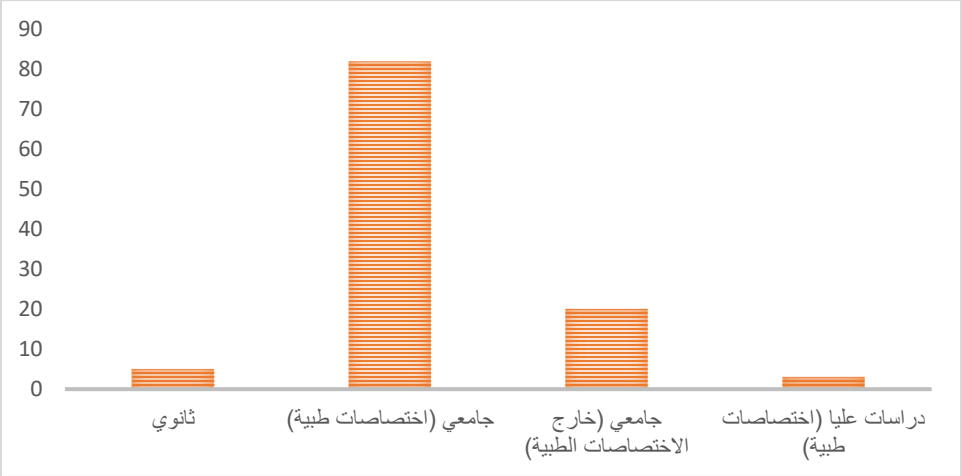
1- تقسيم عينة الاستبيان حسب الجنس:



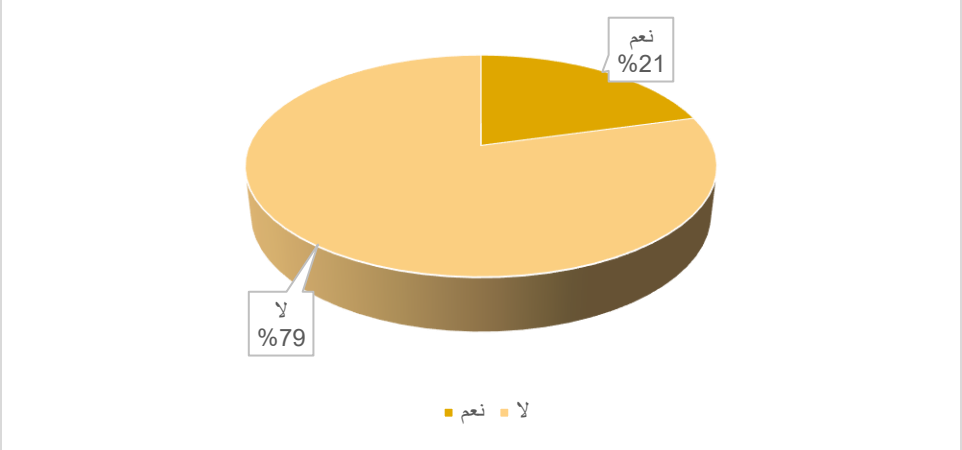
2- تقسيم عينة الاستبيان حسب العمر:



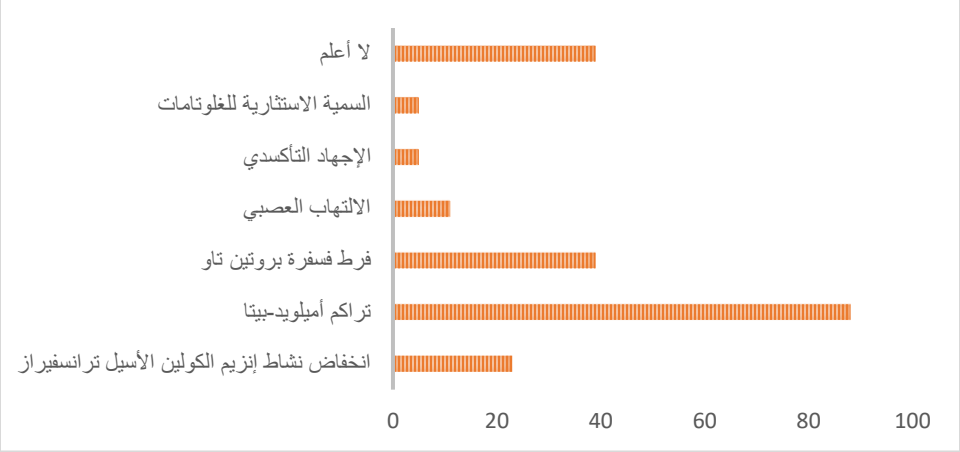
3- تقسيم عينة الاستبيان حسب الدرجة التعليمية:



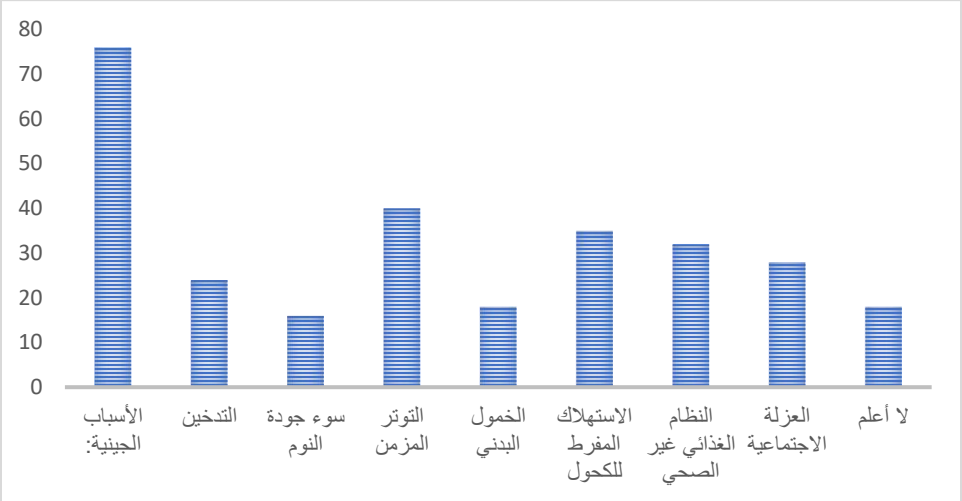
4- هل أحد الأشخاص المحيطين بك مصاب بمرض ألزهايمر ؟



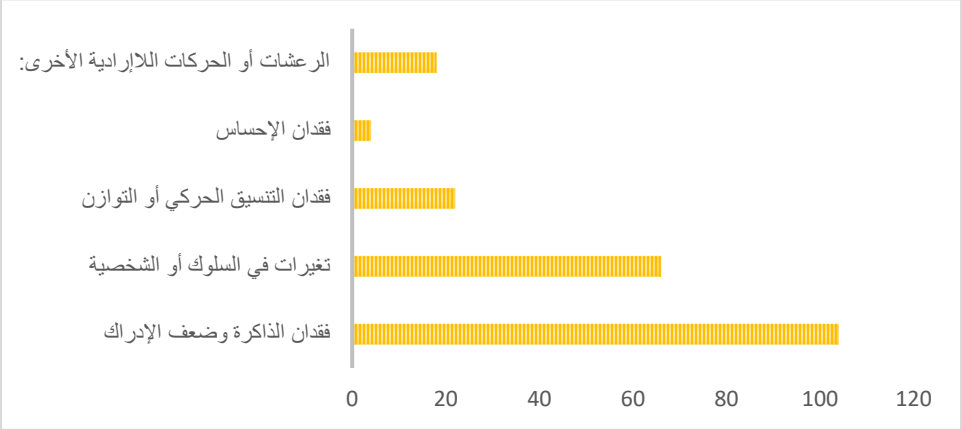
5- برأيك ما هي الآلية الإمراضية المسؤولة عن مرض ألزهايمر ؟



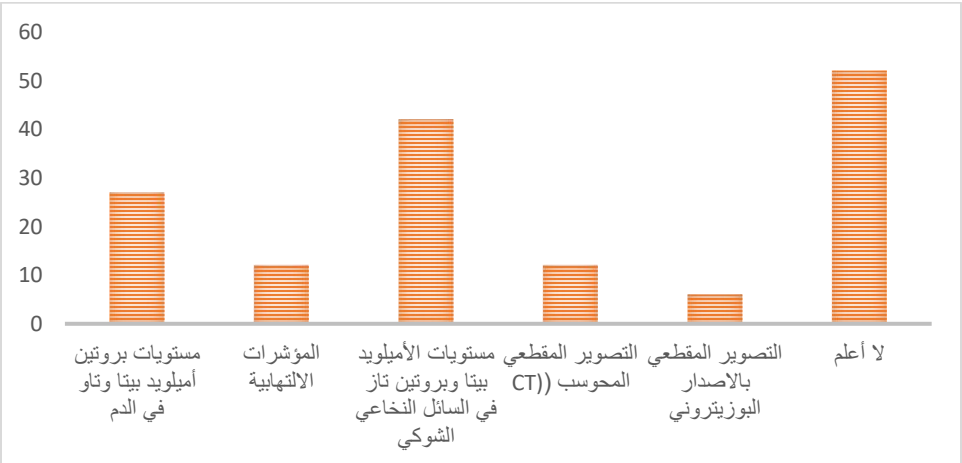
6- برأيك ما هي الأسباب التي تساهم في حدوث مرض ألزهايمر ؟



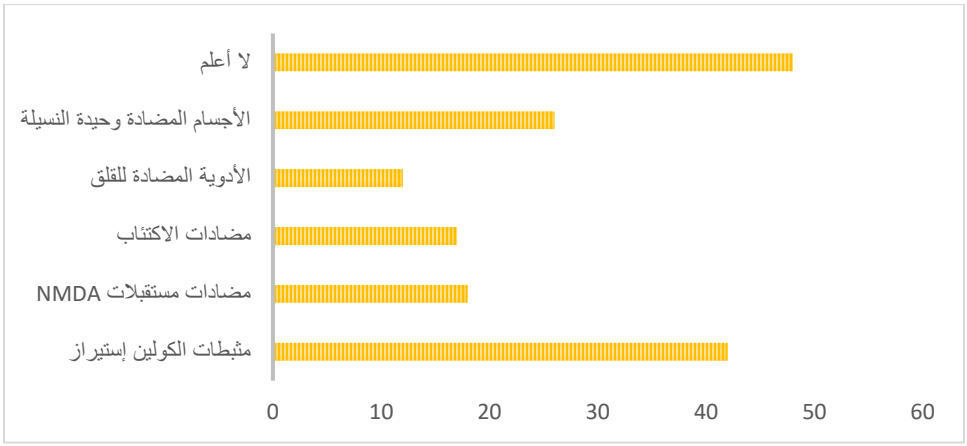
7- ما هي الأعراض التي يعاني منها مرضى ألزهايمر؟



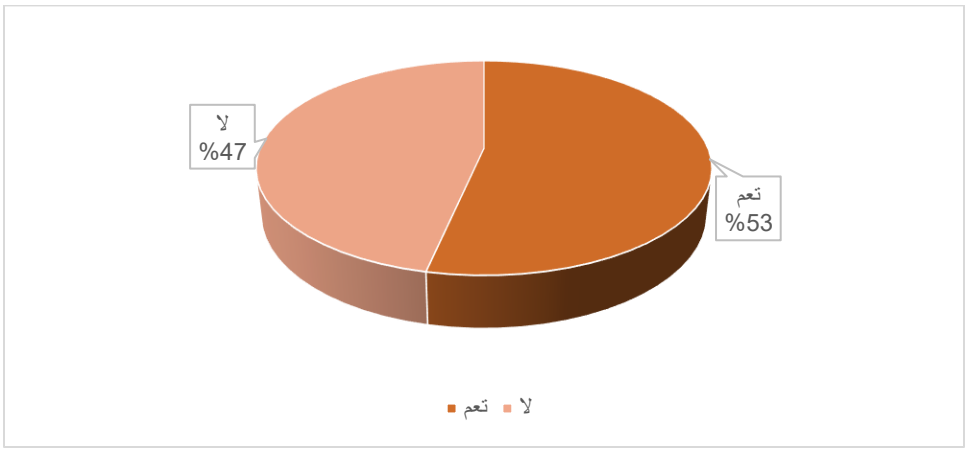
8- كيف يتم تشخيص مرض ألزهايمر؟



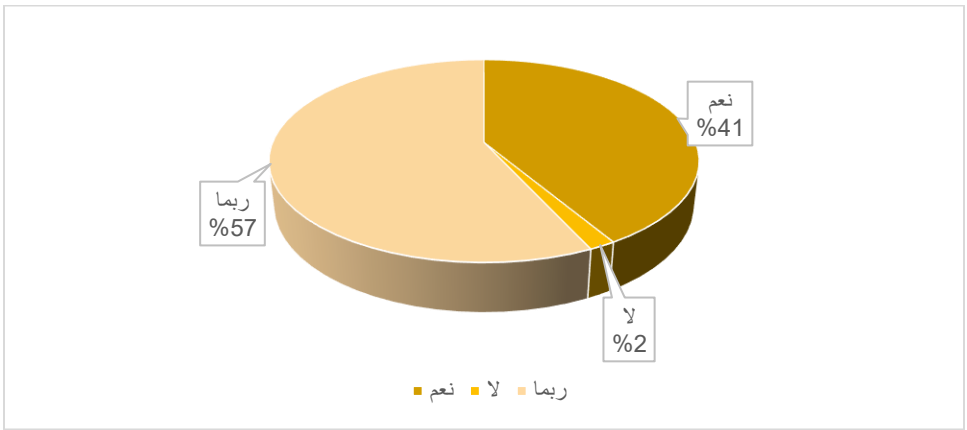
9- ما هي العلاجات الحالية التي تستخدم في تخفيف أعراض مرض ألزهايمر ؟



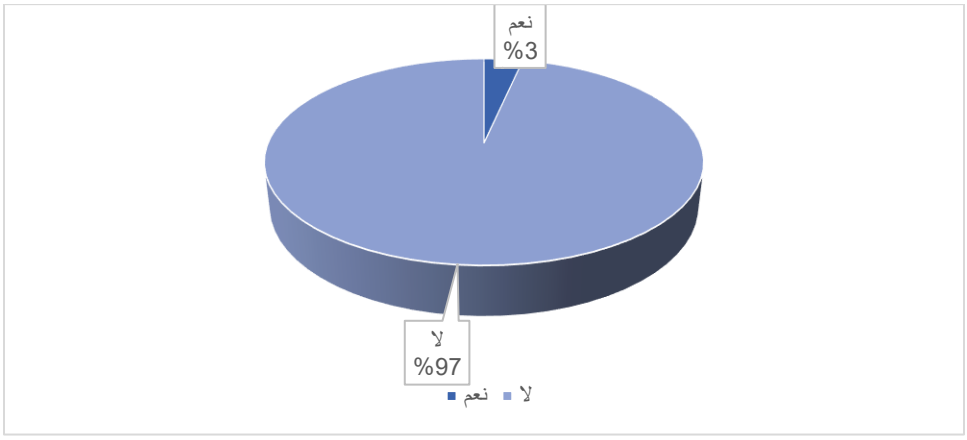
10- هل سمعت من قبل عن أنظمة إيصال الدواء النانوية؟



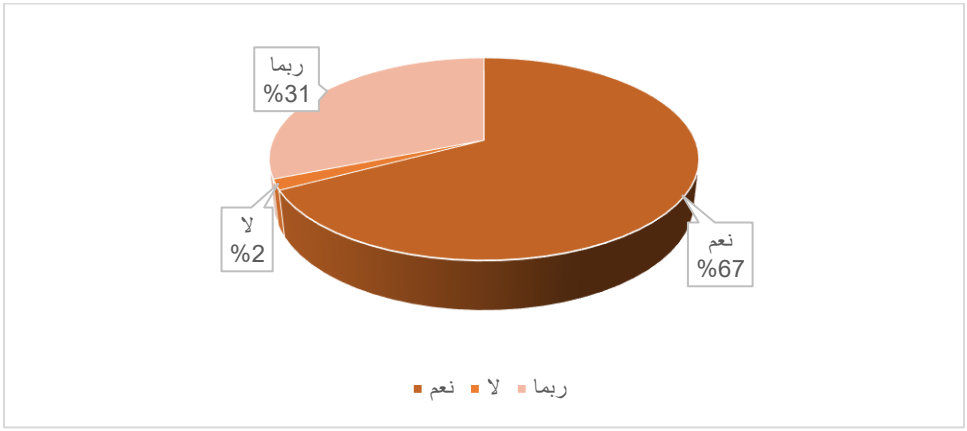
11- هل تعتقد أن استخدام أنظمة إيصال الدواء السابقة في علاج ألزهايمر سيخفف من الأعراض المرتبطة بالمرض ويقلل من الآثار الجانبية الناجمة من العلاج؟



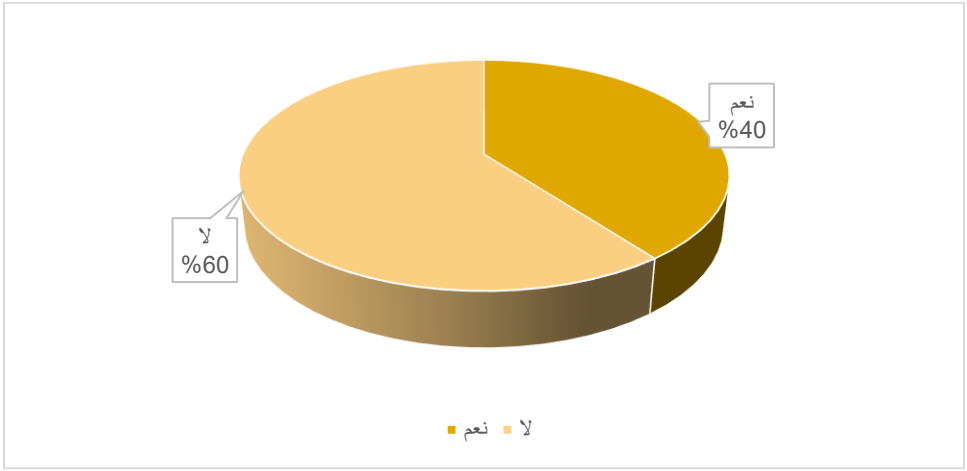
12- هل سمعت من قبل عن استخدام الخلايا الجذعية في علاج العديد من الأمراض؟



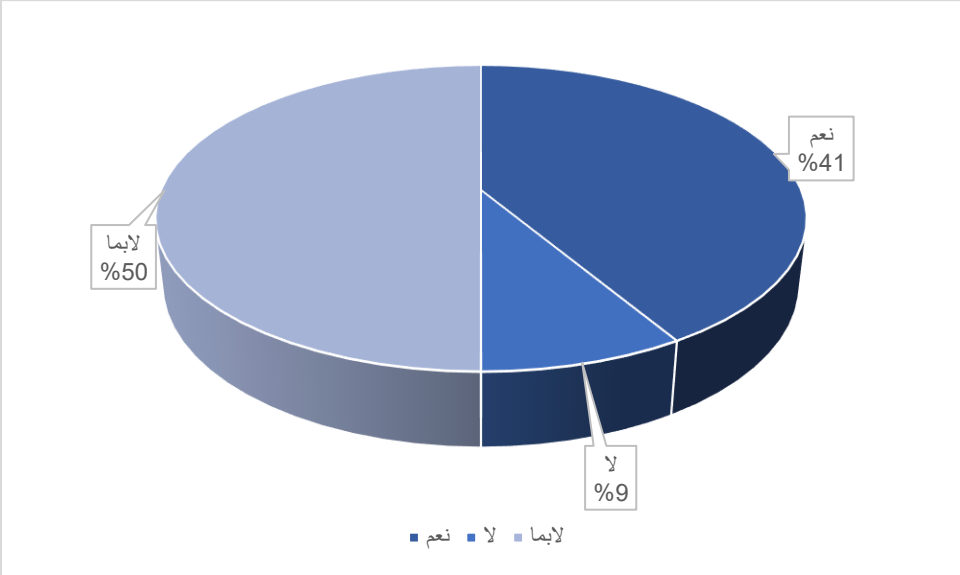
13- هل تعتقد أنها أداة واعدة وقد تحسن أعراض المرض أو منع تطوره؟



14- هل سمعت عن العلاج المناعي لمرض ألزهايمر وخاصة اللقاحات؟



15- هل تظن أنه سيكون لها دور فعال في علاج مرض ألزهايمر في المستقبل؟



REFERENCES

1. Corey-Bloom J. The ABC of Alzheimer's disease: cognitive changes and their management in Alzheimer's disease and related dementias. Int Psychogeriatr. (2002) 14(Suppl. 1):51–75. doi: 10.1017/S1041610203008664
2. Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW. Alzheimer Disease. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing (2022).
3. De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza OV. Alzheimer's disease. Subcell Biochem. (2012) 65:329–52. doi: 10.1007/978-94-007-5416-4_14
4. Billings LM, Oddo S, Green KN, McGaugh JL, LaFerla FM. Intraneuronal Aβ causes the onset of early Alzheimer's disease-related cognitive deficits in transgenic mice. Neuron. (2005) 45:675–88. doi: 10.1016/j.neuron.2005.01.040
5. Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's disease: past, present, and future. J Int Neuropsychol Soc. (2017) 23:818–31. doi: 10.1017/S135561771700100X
6. Möller HJ, Graeber MB. The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. (1998) 248:111–22. doi: 10.1007/s004060050027
7. Barnett R. Alzheimer's disease. Lancet. (2019) 393:1589. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30851-7
8. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. Biochem Biophys Res Commun. (1984) 120:885–90. doi: 10.1016/S0006-291X(84)80190-4
9. KoSIK KS, Joachim CL, Selkoe DJ. Microtubule-associated protein tau (tau) is a major antigenic component of paired helical filaments in Alzheimer disease. Proc Nat Acad Sci USA. (1986) 83:4044–8. doi: 10.1073/pnas.83.11.4044
10. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Quinlan M, Tung Y-C, Zaidi MS, Wisniewski HM. Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. J Biol Chem. (1986) 261:6084–9. doi: 10.1016/S0021-9258(17)38495
11. Gracon SI, Knapp MJ, Berghoff WG, Pierce M, DeJong R, Lobbestael SJ, et al. Safety of Tacrine: clinical trials, treatment IND, and postmarketing experience. Alzheimer Dis Assoc Disord. (1998) 12:93–101. doi: 10.1097/00002093-199806000-00007
12. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, et al. 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. Alzheimers Dement. (2011) 7:263–9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
13. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology. (1984) 34:939–44. doi: 10.1212/WNL.34.7.939
14. Jack Jr CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. (2018) 14:535–62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
15. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. (2011) 7:280–92. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003

16. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. Alzheimers Dement. (2024) 20:5143–69. doi: 10.1002/alz.13859
17. Sloane PD, Zimmerman S, Suchindran C, Reed P, Wang L, Boustani M, et al. The public health impact of Alzheimer's disease, 2000–2050: potential implication of treatment advances. Annu Rev Public Health. (2002) 23:213–31. doi: 10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140525
18. Morató, X. et al. Symptomatic and Disease-Modifying Therapy Pipeline for Alzheimer's Disease: Towards a Personalized Polypharmacology Patient-Centered Approach. Int. J. Mol. Sci. 23, 9305 (2022).
19. Selkoe, D. J. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. Physiol. Rev. 81, 741–766 (2001).
20. Chen, X. Q. & Mobley, W. C. Exploring the Pathogenesis of Alzheimer Disease in Basal Forebrain Cholinergic Neurons: Converging Insights From Alternative Hypotheses. Front. Neurosci. 13, 446 (2019).
21. Hampel, H. et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. Brain 141, 1917–1933 (2018).
22. Bekdash, R. A. The Cholinergic System, the Adrenergic System and the Neuropathology of Alzheimer's Disease. Int. J. Mol. Sci. 22, 1273 (2021).
23. Berry, A. S. & Harrison, T. M. New perspectives on the basal forebrain cholinergic system in Alzheimer's disease. Neurosci. Biobehav. Rev. 150, 105192 (2023).
24. Schneider, L. S. et al. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. J. Intern. Med. 275, 251–283 (2014).
25. Morris, J. C. et al. Autosomal dominant and sporadic late onset Alzheimer's disease share a common in vivo pathophysiology. Brain 145, 3594–3607 (2022).
26. Zhang, Y. et al. Amyloid beta-based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. Signal Transduct. Target Ther. 8, 248 (2023).
27. Demuro, A., Parker, I. & Stutzmann, G. E. Calcium signaling and amyloid toxicity in Alzheimer disease. J. Biol. Chem. 285, 12463–12468 (2010).
28. Norambuena, A. et al. A novel lysosome-to-mitochondria signaling pathway disrupted by amyloid-β oligomers. EMBO J. 37, e100241 (2018).
29. Hardy, J. A. & Higgins, G. A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. Science 256, 184–185 (1992).
30. Kepp, K. P. et al. The amyloid cascade hypothesis: an updated critical review. Brain 146, 3969–3990 (2023).
31. Ossenkoppele, R., van der Kant, R. & Hansson, O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials. Lancet Neurol. 21, 726–734 (2022).
32. Sinsky, J., Pichlerova, K. & Hanes, J. Tau Protein Interaction Partners and Their Roles in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. Int J. Mol. Sci. 22, 9207 (2021).
33. Tang, Y., Zhang, D., Gong, X. & Zheng, J. A mechanistic survey of Alzheimer's disease. Biophys. Chem. 281, 106735 (2022).
34. Chong, F. P., Ng, K. Y., Koh, R. Y. & Chye, S. M. Tau Proteins and Tauopathies in Alzheimer's Disease. Cell Mol. Neurobiol. 38, 965–980 (2018).
35. Yin, X. et al. Dendritic/Post-synaptic Tau and Early Pathology of Alzheimer's Disease. Front Mol. Neurosci. 14, 671779 (2021).

36. Amadoro, G., Latina, V., Corsetti, V. & Calissano, P. N-terminal tau truncation in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD): Developing a novel diagnostic and therapeutic approach. Biochim Biophys. Acta Mol. Basis Dis. 1866, 165584 (2020).
37. Liu, K. et al. Glycation alter the process of Tau phosphorylation to change Tau isoforms aggregation property. Biochim. Biophys. Acta 1862, 192–201 (2016).
38. Ray, W. J. & Buggia-Prevot, V. Novel Targets for Alzheimer's Disease: A View Beyond Amyloid. Annu. Rev. Med. 72, 15–28 (2021).
39. Leng, F. & Edison, P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? Nat. Rev. Neurol. 17, 157–172 (2021).
40. von Bernhardi, R., Eugenín-von Bernhardi, L. & Eugenín, J. Microglial cell dysregulation in brain aging and neurodegeneration. Front Aging Neurosci. 7, 124 (2015).
41. Hickman, S. E., Allison, E. K. & El Khoury, J. Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice. J. Neurosci. 28, 8354–8360 (2008).
42. Venegas, C. et al. Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid-β in Alzheimer's disease. Nature 552, 355–361 (2017).
43. Busche, M. A. & Hyman, B. T. Synergy between amyloid-β and tau in Alzheimer's disease. Nat. Neurosci. 23, 1183–1193 (2020).
44. Praticò, D. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: a reappraisal. Trends Pharm. Sci. 29, 609–615 (2008).
45. Bai, R. et al. Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease. Ageing Res. Rev. 77, 101619 (2022).
46. Chen, Z. & Zhong, C. Oxidative stress in Alzheimer's disease. Neurosci. Bull. 30, 271–281 (2014).
47. Rosini, M. et al. Oxidative stress in Alzheimer's disease: are we connecting the dots? J. Med. Chem. 57, 2821–2831 (2014).
48. D'Acunto, C. W. et al. Metallomics for Alzheimer's disease treatment: Use of new generation of chelators combining metal-cation binding and transport properties. Eur. J. Med. Chem. 150, 140–155 (2018).
49. Caraci, F., Nicoletti, F. & Copani, A. Metabotropic glutamate receptors: the potential for therapeutic applications in Alzheimer's disease. Curr. Opin. Pharm. 38, 1–7 (2018).
50. Sharma, P. et al. Comprehensive review of mechanisms of pathogenesis involved in Alzheimer's disease and potential therapeutic strategies. Prog. Neurobiol. 174, 53–89 (2019).
51. Verma, M., Lizama, B. N. & Chu, C. T. Excitotoxicity, calcium and mitochondria: a triad in synaptic neurodegeneration. Transl. Neurodegener. 11, 3 (2022).
52. Munoz DG, Feldman H. Causes of Alzheimer's disease. CMAJ. (2000) 162:65–72.
53. Cacace R, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. Alzheimers Dement. (2016) 12:733–48. doi: 10.1016/j.jalz.2016.01.012
54. Wingo TS, Lah JJ, Levey AI, Cutler DJ. Autosomal recessive causes likely in early-onset Alzheimer disease. Arch Neurol. (2012) 69:59–64. doi: 10.1001/archneurol.2011.221
55. Alonso Vilatela ME, López-López M, Yescas-Gómez P. Genetics of Alzheimer's disease. Arch Med Res. (2012) 43:622–31. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.10.017
56. Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. Cell. (2005) 120:545–55. doi: 10.1016/j.cell.2005.02.008
57. Thompson M. Thompson and Thompson Genetics in Medicine (1986).

58. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. Science. (1992) 256:184–5. doi: 10.1126/science.1566067
59. Doran E, Keator D, Head E, Phelan MJ, Kim R, Totoiu M, et al. Down syndrome, partial trisomy 21, and absence of Alzheimer's disease: the role of APP. J Alzheimers Dis. (2017) 56:459–70. doi: 10.3233/JAD-160836
60. Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. Genet Med. (2016) 18:421–30. doi: 10.1038/gim.2015.117
61. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. Nature. (2012) 488:96–9. doi: 10.1038/nature11283
62. 31. Giri M, Zhang M, Lü Y. Genes associated with Alzheimer's disease: an overview and current status. Clin Interv Aging. (2016) 11:665–81. doi: 10.2147/CIA.S105769
63. Cruts M, Theuns J, Van Broeckhoven C. Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. Hum Mutat. (2012) 33:1340–4. doi: 10.1002/humu.22117
64. Dai MH, Zheng H, Zeng LD, Zhang Y. The genes associated with early-onset Alzheimer's disease. Oncotarget. (2018) 9:15132–43. doi: 10.18632/oncotarget.23738
65. Hoogmartens J, Cacace R, Van Broeckhoven C. Insight into the genetic etiology of Alzheimer's disease: a comprehensive review of the role of rare variants. Alzheimers Dement. (2021) 13:e12155. doi: 10.1002/dad2.12155
66. Pericak-Vance MA, Bebout JL, Gaskell PC Jr, Yamaoka LH, Hung WY, Alberts MJ, et al. Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. Am J Hum Genet. (1991) 48:1034–50.
67. Arboleda-Velasquez JF, Lopera F, O'Hare M, Delgado-Tirado S, Marino C, Chmielewska N, et al. Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: a case report. Nat Med. (2019) 25:1680–3. doi: 10.1038/s41591-019-0611-3
68. Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC Jr, et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. Nat Genet. (1994) 7:180–4. doi: 10.1038/ng0694-180
69. Swan GE, Lessov-Schlaggar CN. The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. Neuropsychol Rev. (2007) 17:259–73. doi: 10.1007/s11065-007-9035-9
70. Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW, Initiative AsDN. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. Alzheimers Dement. (2014) 10:S122–45. doi: 10.1016/j.jalz.2014.04.009
71. Bates M, Noiton D. The chemical constituents in cigarettes and cigarette smoke: priorities for harm reduction. Priorities Harm Reduct. (2000).
72. Khandelwal PJ, Herman AM, Moussa CE. Inflammation in the early stages of neurodegenerative pathology. J Neuroimmunol. (2011) 238:1–11. doi: 10.1016/j.jneuroim.2011.07.002
73. Sutherland GT, Chami B, Youssef P, Witting PK. Oxidative stress in Alzheimer's disease: primary villain or physiological by-product? Redox Rep. (2013) 18:134–41. doi: 10.1179/1351000213Y.0000000052
74. Shi L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. (2018) 40:4–16. doi: 10.1016/j.smrv.2017.06.010

75. Van Egroo M, Narbutas J, Chylinski D, Villar González P, Maquet P, Salmon E, et al. Sleep-wake regulation and the hallmarks of the pathogenesis of Alzheimer's disease. Sleep. (2019) 42:zsz017. doi: 10.1093/sleep/zsz017
76. Winer JR, Deters KD, Kennedy G, Jin M, Goldstein-Piekarski A, Poston KL, et al. Association of short and long sleep duration with amyloid-β burden and cognition in aging. JAMA Neurol. (2021) 78:1187–96. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.2876
77. Lucey BP, McCullough A, Landsness EC, Toedebusch CD, McLeland JS, Zaza AM, et al. Reduced non-rapid eye movement sleep is associated with tau pathology in early Alzheimer's disease. Sci Transl Med. (2019) 11:aau6550. doi: 10.1126/scitranslmed.aau6550
78. Xiao SY, Liu YJ, Lu W, Sha ZW, Xu C, Yu ZH, et al. Possible neuropathology of sleep disturbance linking to Alzheimer's disease: astrocytic and microglial roles. Front Cell Neurosci. (2022) 16:875138. doi: 10.3389/fncel.2022.875138
79. Saeedi M, Rashidy-Pour A. Association between chronic stress and Alzheimer's disease: therapeutic effects of Saffron. Biomed Pharmacother. (2021) 133:110995. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110995
80. McEwen BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. Biol Psychiatry. (2000) 48:721–31. doi: 10.1016/S0006-3223(00)00964-1
81. McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. Ann N Y Acad Sci. (2001) 933:265–77. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb05830.x
82. Marin M-F, Lord C, Andrews J, Juster R-P, Sindi S, Arsenault-Lapierre G, et al. Chronic stress, cognitive functioning and mental health. Neurobiol Learn Mem. (2011) 96:583–95. doi: 10.1016/j.nlm.2011.02.016
83. Sotiropoulos I, Catania C, Pinto LG, Silva R, Pollerberg GE, Takashima A, et al. Stress acts cumulatively to precipitate Alzheimer's disease-like tau pathology and cognitive deficits. J Neurosci. (2011) 31:7840–7. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0730-11.2011
84. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet. (2017) 390:2673–734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6
85. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. Psychol Med. (2009) 39:3–11. doi: 10.1017/S0033291708003681
86. Farmer J, Zhao X, Van Praag H, Wodtke K, Gage F, Christie B. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague–Dawley rats in vivo. Neuroscience. (2004) 124:71–9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2003.09.029
87. Tseng BY, Uh J, Rossetti HC, Cullum CM, Diaz-Arrastia RF, Levine BD, et al. Masters athletes exhibit larger regional brain volume and better cognitive performance than sedentary older adults. J Magn Reson Imaging. (2013) 38:1169–76. doi: 10.1002/jmri.24085
88. Liang KY, Mintun MA, Fagan AM, Goate AM, Bugg JM, Holtzman DM, et al. Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. Ann Neurol. (2010) 68:311–8. doi: 10.1002/ana.22096
89. De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, García-Lucerga C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. J Sport Health Sci. (2020) 9:394–404. doi: 10.1016/j.jshs.2020.01.004

90. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. Alzheimers Dement. (2015) 11:718–26. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016
91. Wiegmann C, Mick I, Brandl EJ, Heinz A, Gutwinski S. Alcohol and dementia - what is the link? A systematic review. Neuropsychiatr Dis Treat. (2020) 16:87–99. doi: 10.2147/NDT.S198772
92. Heymann D, Stern Y, Cosentino S, Tatarina-Nulman O, Dorrejo JN, Gu Y. The association between alcohol use and the progression of Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res. (2016) 13:1356–62. doi: 10.2174/1567205013666160603005035
93. Schwarzinger M, Pollock BG, Hasan OSM, Dufouil C, Rehm J. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008-13: a nationwide retrospective cohort study. Lancet Public Health. (2018) 3:e124–32. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30022-7
94. Vetreno RP, Crews FT. Adolescent binge ethanol-induced loss of basal forebrain cholinergic neurons and neuroimmune activation are prevented by exercise and indomethacin. PLoS ONE. (2018) 13:e0204500. doi: 10.1371/journal.pone.0204500
95. Lundgaard I, Wang W, Eberhardt A, Vinitsky HS, Reeves BC, Peng S, et al. Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects of high alcohol intake on glymphatic function. Sci Rep. (2018) 8:2246. doi: 10.1038/s41598-018-20424-y
96. Toda A, Tagata Y, Nakada T, Komatsu M, Shibata N, Arai H. Changes in Mini-Mental State Examination score in Alzheimer's disease patients after stopping habitual drinking. Psychogeriatrics. (2013) 13:94–8. doi: 10.1111/psyg.12008
97. Hossain S, Beydoun MA, Kuczmarski MF, Tajuddin S, Evans MK, Zonderman AB. The interplay of diet quality and Alzheimer's disease genetic risk score in relation to cognitive performance among Urban African Americans. Nutrients. (2019) 11:2181. doi: 10.3390/nu11092181
98. Xu Lou I, Ali K, Chen Q. Effect of nutrition in Alzheimer's disease: a systematic review. Front Neurosci. (2023) 17:1147177. doi: 10.3389/fnins.2023.1147177
99. 140. Hoscheidt S, Sanderlin AH, Baker LD, Jung Y, Lockhart S, Kellar D, et al. Mediterranean and Western diet effects on Alzheimer's disease biomarkers, cerebral perfusion, and cognition in mid-life: a randomized trial. Alzheimers Dement. (2022) 18:457–68. doi: 10.1002/alz.12421
100. Andreu-Reinón ME, Chirlaque MD, Gavrila D, Amiano P, Mar J, Tainta M, et al. Mediterranean diet and risk of dementia and Alzheimer's disease in the EPIC-Spain dementia cohort study. Nutrients. (2021) 13:700. doi: 10.3390/nu13020700
101. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. Ann Neurol. (2006) 59:912–21. doi: 10.1002/ana.20854
102. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. Arch Neurol. (2006) 63:1709–17. doi: 10.1001/archneur.63.12.noc60109
103. Berti V, Walters M, Sterling J, Quinn CG, Logue M, Andrews R, et al. Mediterranean diet and 3-year Alzheimer brain biomarker changes in middle-aged adults. Neurology. (2018) 90:e1789–98. doi: 10.1212/WNL.0000000000005527
104. Gustafson DR, Bäckman K, Scarmeas N, Stern Y, Manly JJ, Mayeux R, et al. Dietary fatty acids and risk of Alzheimer's disease and related dementias: observations from the Washington Heights-Hamilton Heights-Inwood Columbia Aging Project (WHICAP). Alzheimers Dement. (2020) 16:1638–49. doi: 10.1002/alz.12154

105. Chu C-S, Hung C-F, Ponnusamy VK, Chen K-C, Chen N-C. Higher serum DHA and slower cognitive decline in patients with Alzheimer's disease: two-year follow-up. Nutrients. (2022) 14:1159. doi: 10.3390/nu14061159
106. Cardona M, Andrés P. Are social isolation and loneliness associated with cognitive decline in ageing? Front Aging Neurosci. (2023) 15:1075563. doi: 10.3389/fnagi.2023.1075563
107. Cornwell EY, Waite LJ. Social disconnectedness, perceived isolation, and health among older adults. J Health Soc Behav. (2009) 50:31–48. doi: 10.1177/002214650905000103
108. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. Lancet Neurol. (2012) 11:1006–12. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6
109. Freeman SH, Kandel R, Cruz L, Rozkalne A, Newell K, Frosch MP, et al. Preservation of neuronal number despite age-related cortical brain atrophy in elderly subjects without Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol. (2008) 67:1205–12. doi: 10.1097/NEN.0b013e31818fc72f
110. JA Y. Rate of change of common measures of impairment in senile dementia of the Alzheimer type. Psychopharmacol Bull. (1988) 24:531–4.
111. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. Lancet Neurol. (2003) 2:15–21. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00262-X
112. Laske C, Sohrabi HR, Frost SM, López-de-Ipiña K, Garrard P, Buscema M, et al. Innovative diagnostic tools for early detection of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. (2015) 11:561–78. doi: 10.1016/j.jalz.2014.06.004
113. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. Mol Neurodegener. (2019) 14:1–18. doi: 10.1186/s13024-019-0333-5
114. Aggarwal NT, DeCarli C, editors. Vascular dementia: emerging trends. Semin Neurol. (2007) 27:66–77. doi: 10.1055/s-2006-956757
115. Grober E, Hall CB, Lipton RB, Zonderman AB, Resnick SM, Kawas C. Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. J Int Neuropsychol Soc. (2008) 14:266–78. doi: 10.1017/S1355617708080302
116. Tierney M, Szalai J, Snow W, Fisher R, Nores A, Nadon G, et al. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study. Neurology. (1996) 46:661–5. doi: 10.1212/WNL.46.3.661
117. Tarawneh R, Holtzman DM. The clinical problem of symptomatic Alzheimer disease and mild cognitive impairment. Cold Spring Harb Perspect Med. (2012) 2:a006148. doi: 10.1101/cshperspect.a006148
118. Emery VOB. Language impairment in dementia of the Alzheimer type: a hierarchical decline? Int J Psychiatry Med. (2000) 30:145–64. doi: 10.2190/X09P-N7AU-UCHA-VW08
119. Appell J, Kertesz A, Fisman M. A study of language functioning in Alzheimer patients. Brain Lang. (1982) 17:73–91. doi: 10.1016/0093-934X(82)90006-2
120. Goldstein FC, Green J, Presley R, Green RC. Dysnomia in Alzheimer's disease: an evaluation of neurobehavioral subtypes. Brain Lang. (1992) 43:308–22. doi: 10.1016/0093-934X(92)90132-X
121. Montembeault M, Migliaccio R. Atypical forms of Alzheimer's disease: patients not to forget. Curr Opin Neurol. (2023) 36:245–52. doi: 10.1097/WCO.0000000000001182
122. Carlomagno S, Lavarone A, Nolfe G, Bourene G, Martin C, Deloche G. Dyscalculia in the early stages of Alzheimer's disease. Acta Neurol Scand. (1999) 99:166–74. doi: 10.1111/j.1600-0404.1999.tb07339.x

123. Delazer M, Sinz H, Zamarian L, Benke T. Decision-making with explicit and stable rules in mild Alzheimer's disease. Neuropsychologia. (2007) 45:1632–41. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.01.006
124. High Jr WM, Levin HS, Gary Jr HE. Recovery of orientation following closed-head injury. J Clin Exp Neuropsychol. (1990) 12:703–14. doi: 10.1080/01688639008401013
125. Benton A, Van Allen M, Fogel M. Temporal orientation in cerebral disease. J Nerv Ment Dis. (1964) 139:110–9. doi: 10.1097/00005053-196408000-00003
126. Monacelli AM, Cushman LA, Kavcic V, Duffy CJ. Spatial disorientation in Alzheimer's disease: the remembrance of things passed. Neurology. (2003) 61:1491–7. doi: 10.1212/WNL.61.11.1491
127. Thiyagesh SN, Farrow TF, Parks RW, Accosta-Mesa H, Young C, Wilkinson ID, et al. The neural basis of visuospatial perception in Alzheimer's disease and healthy elderly comparison subjects: an fMRI study. Psychiatry Res. (2009) 172:109–16. doi: 10.1016/j.pscychresns.2008.11.002
128. Engedal K, Barca ML, Laks J, Selbaek G. Depression in Alzheimer's disease: specificity of depressive symptoms using three different clinical criteria. Int J Geriatr Psychiatry. (2011) 26:944–51. doi: 10.1002/gps.2631
129. Gras LZ, Kanaan SF, McDowd JM, Colgrove YM, Burns J, Pohl PS. Balance and gait of adults with very mild Alzheimer's disease. J Geriatr Phys Ther. (2001) 38:1. doi: 10.1519/JPT.0000000000000020
130. Huff FJ, Boller F, Lucchelli F, Querriera R, Beyer J, Belle S. The Neurologic examination in patients with probable Alzheimer's disease. Arch Neurol. (1987) 44:929–32. doi: 10.1001/archneur.1987.00520210031015
131. Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. J Neuropathol Exp Neurol. (2012) 71:362–81. doi: 10.1097/NEN.0b013e31825018f7
132. Jahn H. Memory loss in Alzheimer's disease. Dialog Clin Neurosci. (2013) 15:445–54. doi: 10.31887/DCNS.2013.15.4/hjahn
133. Mortamais M, Ash JA, Harrison JE, Kaye JA, Kramer J, Randolph C, et al. Detecting cognitive changes in preclinical Alzheimer's disease: a review of its feasibility. Alzheimers Dement. (2017) 13:468–92. doi: 10.1016/j.jalz.2016.06.2365
134. Knopman DS, Caselli RJ. Appraisal of cognition in preclinical Alzheimer's disease: a conceptual review. Neurodegener Dis Manag. (2012) 2:183–95. doi: 10.2217/nmt.12.5
135. Salmon DP, Bondi MW. Neuropsychological assessment of dementia. Annu Rev Psychol. (2009) 60:257–82. doi: 10.1146/annurev.psych.57.102904.190024
136. Albert MS. Cognitive and neurobiologic markers of early Alzheimer disease. Proc Nat Acad Sci USA. (1996) 93:13547–51. doi: 10.1073/pnas.93.24.13547
137. Pocnet C, Rossier J, Antonietti J-P, von Gunten A. personality changes in patients with beginning Alzheimer disease. Can J Psychiatry. (2011) 56:408–17. doi: 10.1177/070674371105600704
138. Talassi E, Cipriani G, Bianchetti A, Trabucchi M. Personality changes in Alzheimer's disease. Aging Ment Health. (2007) 11:526–31. doi: 10.1080/13607860601086603
139. Yoon B, Choi SH, Jeong JH, Park KW, Kim E-J, Hwang J, et al. Balance and mobility performance along the Alzheimer's disease spectrum. J Alzheimers Dis. (2020) 73:633–44. doi: 10.3233/JAD-190601

140. Rolland Y, van Kan GA, Nourhashemi F, Andrieu S, Cantet C, Guyonnet-Gillette S, et al. An abnormal “one-leg balance” test predicts cognitive decline during Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. (2009) 16:525–31. doi: 10.3233/JAD-2009-0987
141. Suttanon P, Hill KD, Said CM, LoGiudice D, Lautenschlager NT, Dodd KJ. Balance and mobility dysfunction and falls risk in older people with mild to moderate Alzheimer disease. Am J Phys Med Rehabil. (2012) 91:12–23. doi: 10.1097/PHM.0b013e31823caeea
142. de Oliveira Silva F, Ferreira JV, Plácido J, Chagas D, Praxedes J, Guimarães C, et al. Gait analysis with videogrammetry can differentiate healthy elderly, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease: a cross-sectional study. Exp Gerontol. (2020) 131:110816. doi: 10.1016/j.exger.2019.110816
143. Valkanova V, Ebmeier KP. What can gait tell us about dementia? Review of epidemiological and neuropsychological evidence. Gait Post. (2017) 53:215–23. doi: 10.1016/j.gaitpost.2017.01.024
144. Cedervall Y, Halvorsen K, Åberg AC. A longitudinal study of gait function and characteristics of gait disturbance in individuals with Alzheimer's disease. Gait Post. (2014) 39:1022–7. doi: 10.1016/j.gaitpost.2013.12.026
145. Fisher-Morris M, Gellafly A. The experience and expression of pain in Alzheimer patients. Age Ageing. (1997) 26:497–500. doi: 10.1093/ageing/26.6.497
146. Gabelle A, Gutierrez L-A, Dartigues J-F, Ritchie K, Touchon J, Berr C. Palmomental reflex a relevant sign in early Alzheimer's disease diagnosis? J Alzheimers Dis. (2016) 49:1135–41. doi: 10.3233/JAD-150436
147. Vreeling FW, Houx PJ, Jolles J, Verhey FRJ. Primitive reflexes in Alzheimer's disease and vascular dementia. J Geriatr Psychiatry Neurol. (1995) 8:111–7. doi: 10.1177/089198879500800207
148. Molitor RJ, Ko PC, Ally BA. Eye movements in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. (2015) 44:1–12. doi: 10.3233/JAD-141173
149. Nam U, Lee K, Ko H, Lee J-Y, Lee EC. Analyzing facial and eye movements to screen for Alzheimer's disease. Sensors. (2020) 20:5349. doi: 10.3390/s20185349
150. Tzekov R, Mullan M. Vision function abnormalities in Alzheimer disease. Surv Ophthalmol. (2014) 59:414–33. doi: 10.1016/j.survophthal.2013.10.002
151. Scarmeas N, Hadjigeorgiou GM, Papadimitriou A, Dubois B, Sarazin M, Brandt J, et al. Motor signs during the course of Alzheimer disease. Neurology. (2004) 63:975. doi: 10.1212/01.WNL.0000138440.39918.0C
152. Wilson RS, Bennett DA, Gilley DW, Beckett LA, Schneider JA, Evans DA. Progression of parkinsonian signs in Alzheimer's disease. Neurology. (2000) 54:1284–9. doi: 10.1212/WNL.54.6.1284
153. Minati L, Edginton T, Grazia Bruzzone M, Giaccone G. Reviews: current concepts in Alzheimer's disease: a multidisciplinary review. Am J Alzheimers Dis Other Dement. (2009) 24:95–121. doi: 10.1177/1533317508328602
154. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. 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. Alzheimers Dement. (2011) 7:270–9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
155. Dickerson B, Wolk D. Biomarker-based prediction of progression in MCI: comparison of AD-signature and hippocampal volume with spinal fluid amyloid-β and tau. Front Aging Neurosci. (2013) 5:55. doi: 10.3389/fnagi.2013.00055

156. Kiddle SJ, Voyle N, Dobson RJB. A blood test for Alzheimer's disease: progress, challenges, and recommendations. J Alzheimers Dis. (2018) 64:S289–s97. doi: 10.3233/JAD-179904
157. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, et al. High performance plasma amyloid-β biomarkers for Alzheimer's disease. Nature. (2018) 554:249–54. doi: 10.1038/nature25456
158. Ovod V, Ramsey KN, Mawuenyega KG, Bollinger JG, Hicks T, Schneider T, et al. Amyloid β concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis. Alzheimers Dement. (2017) 13:841–9. doi: 10.1016/j.jalz.2017.06.2266
159. Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, Smith R, Beach TG, Serrano GE, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. Nat Med. (2020) 26:379–86. doi: 10.1038/s41591-020-0755-1
160. Thijssen EH, La Joie R, Wolf A, Strom A, Wang P, Iaccarino L, et al. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. Nat Med. (2020) 26:387–97. doi: 10.1038/s41591-020-0762-2
161. Menzies FM, Fleming A, Rubinsztein DC. Compromised autophagy and neurodegenerative diseases. Nat Rev Neurosci. (2015) 16:345–57. doi: 10.1038/nrn3961
162. Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N, et al. meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. Biol Psychiatry. (2010) 68:930–41. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.06.012
163. Bronzuoli MR, Iacomino A, Steardo L, Scuderi C. Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease. J Inflamm Res. (2016) 9:199–208. doi: 10.2147/JIR.S86958
164. Prins S, de Kam ML, Teunissen CE, Groeneveld GJ. Inflammatory plasma biomarkers in subjects with preclinical Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. (2022) 14:106. doi: 10.1186/s13195-022-01051-2
165. Seubert P, Vigo-Pelfrey C, Esch F, Lee M, Dovey H, Davis D, et al. Isolation and quantification of soluble Alzheimer's beta-peptide from biological fluids. Nature. (1992) 359:325–7. doi: 10.1038/359325a0
166. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. (2016) 15:673–84. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00070-3
167. Andreasen N, Hesse C, Davidsson P, Minthon L, Wallin A, Winblad B, et al. Cerebrospinal fluid beta-amyloid(1-42) in Alzheimer disease: differences between early- and late-onset Alzheimer disease and stability during the course of disease. Arch Neurol. (1999) 56:673–80. doi: 10.1001/archneur.56.6.673
168. Portelius E, Tran AJ, Andreasson U, Persson R, Brinkmalm G, Zetterberg H, et al. Characterization of amyloid beta peptides in cerebrospinal fluid by an automated immunoprecipitation procedure followed by mass spectrometry. J Proteome Res. (2007) 6:4433–9. doi: 10.1021/pr0703627
169. Dumurgier J, Schraen S, Gabelle A, Vercruysse O, Bombois S, Laplanche JL, et al. Cerebrospinal fluid amyloid-β 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study. Alzheimers Res Ther. (2015) 7:30. doi: 10.1186/s13195-015-0114-5
170. Barten DM, Cadelina GW, Hoque N, DeCarr LB, Guss VL, Yang L, et al. Tau transgenic mice as models for cerebrospinal fluid tau biomarkers. J Alzheimers Dis. (2011) 24 Suppl 2:127–41. doi: 10.3233/JAD-2011-110161

171. Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, Davidsson P, Vanderstichele H, Vanmechelen E, et al. Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. Neurosci Lett. (2001) 297:187–90. doi: 10.1016/S0304-3940(00)01697-9
172. Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, Arai H, DeBernardis J, Kerkman D, et al. Differentiation of geriatric major depression from Alzheimer's disease with CSF tau protein phosphorylated at threonine 231. Am J Psychiatry. (2003) 160:376–9. doi: 10.1176/appi.ajp.160.2.376
173. Barthélemy NR Li Y, Joseph-Mathurin N, Gordon BA, Hassenstab J, Benzinger TLS, et al. A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease. Nat Med. (2020) 26:398–407. doi: 10.1038/s41591-020-0781-z
174. Hampel H, Buerger K, Kohnken R, Teipel SJ, Zinkowski R, Moeller HJ, et al. Tracking of Alzheimer's disease progression with cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at threonine 231. Ann Neurol. (2001) 49:545–6. doi: 10.1002/ana.111.abs
175. Ewers M, Buerger K, Teipel SJ, Scheltens P, Schröder J, Zinkowski RP, et al. Multicenter assessment of CSF-phosphorylated tau for the prediction of conversion of MCI. Neurology. (2007) 69:2205–12. doi: 10.1212/01.wnl.0000286944.22262.ff
176. Rasmussen J, Langerman H. Alzheimer's disease - why we need early diagnosis. Degener Neurol Neuromuscul Dis. (2019) 9:123–30. doi: 10.2147/DNND.S228939
177. Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of early Alzheimer's disease: clinical practice in 2021. J Prev Alzheimers Dis. (2021) 8:371–86. doi: 10.14283/jpad.2021.23
178. Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE. Brain imaging in Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med. (2012) 2:a006213. doi: 10.1101/cshperspect.a006213
179. Wu C-L, Lin T-J, Chiou G-L, Lee C-Y, Luan H, Tsai M-J, et al. A systematic review of MRI neuroimaging for education research. Front Psychol. (2021) 12:617599. doi: 10.3389/fpsyg.2021.617599
180. Butler E, Mounsey A. Structural mri for the early diagnosis of Alzheimer disease in patients with MCI. Am Fam Phys. (2021) 103:273–4. doi: 10.1002/14651858.CD009628.pub2
181. Scheltens P. Imaging in Alzheimer's disease. Dialogues Clin Neurosci. (2009) 11:191–9. doi: 10.31887/DCNS.2009.11.2/pscheltens
182. Braak H, Braak E. Morphological criteria for the recognition of Alzheimer's disease and the distribution pattern of cortical changes related to this disorder. Neurobiol Aging. (1994) 15:355–6. doi: 10.1016/0197-4580(94)90032-9
183. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. Lancet Neurol. (2002) 1:13–21. doi: 10.1016/S1474-4422(02)00002-9
184. Mu Y, Chang KX, Chen YF, Yan K, Wang CX, Hua Q. Diagnosis of Alzheimer's disease: Towards accuracy and accessibility. J Biol Methods. (2024) 11:e99010010. doi: 10.14440/jbm.2024.412
185. Zhang M, Ganz AB, Hulsman M, Bank NB, Rozemuller AJM, Scheltens P, et al. Neuropathological hallmarks of Alzheimer's disease in centenarians, in the context of aging. Alzheimers Dement. (2021) 17:e053600. doi: 10.1002/alz.053600
186. Pascoal TA, Shin M, Kang MS, Chamoun M, Chartrand D, Mathotaarachchi S, et al. In vivo quantification of neurofibrillary tangles with [18F]MK-6240. Alzheimers Res Ther. (2018) 10:74. doi: 10.1186/s13195-018-0402-y

187. Mantel E, Williams J. An introduction to newer PET diagnostic agents and related therapeutic radiopharmaceuticals. J Nucl Med Technol. (2019) 47:203–9. doi: 10.2967/jnmt.118.224022
188. Maschio C, Ni R. Amyloid and tau positron emission tomography imaging in Alzheimer's disease and other tauopathies. Front Aging Neurosci. (2022) 14:838034. doi: 10.3389/fnagi.2022.838034
189. Burkett BJ, Johnson DR, Lowe VJ. Evaluation of neurodegenerative disorders with amyloid-β, tau, and dopaminergic PET imaging: interpretation pitfalls. J Nucl Med. (2024) 65:829–37. doi: 10.2967/jnumed.123.266463
190. Marcus C, Mena E, Subramaniam RM. Brain PET in the diagnosis of Alzheimer's disease. Clin Nucl Med. (2014) 39:e413. doi: 10.1097/RLU.0000000000000547
191. Mosconi L, Mistur R, Switalski R, Tsui WH, Glodzik L, Li Y, et al. FDG-PET changes in brain glucose metabolism from normal cognition to pathologically verified Alzheimer's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. (2009) 36:811–22. doi: 10.1007/s00259-008-1039-z
192. Fink HA, Linskens EJ, Silverman PC, McCarten JR, Hemmy LS, Ouellette JM, et al. Accuracy of biomarker testing for neuropathologically defined Alzheimer disease in older adults with dementia: a systematic review. Ann Intern Med. (2020) 172:669–77. doi: 10.7326/M19-3888
193. Pope C, Karanth S, Liu J. Pharmacology and toxicology of cholinesterase inhibitors: uses and misuses of a common mechanism of action. Environ Toxicol Pharmacol. (2005) 19:433–46. doi: 10.1016/j.etap.2004.12.048
194. Håkansson L. Mechanism of action of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. Acta Neurol Scand. (1993) 88:7–9. doi: 10.1111/j.1600-0404.1993.tb04245.x
195. Wang H, Zong Y, Han Y, Zhao J, Liu H, Liu Y. Compared of efficacy and safety of high-dose donepezil vs standard-dose donepezil among elderly patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Drug Saf. (2022) 21:407–15. doi: 10.1080/14740338.2022.2027905
196. Zhang X, Lian S, Zhang Y, Zhao Q. Efficacy and safety of donepezil for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg. (2022) 213:107134. doi: 10.1016/j.clineuro.2022.107134
197. Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. (2015) 9:Cd001191. doi: 10.1002/14651858.CD001191.pub4
198. Henderson EJ, Lord SR, Brodie MA, Gaunt DM, Lawrence AD, Close JC, et al. Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol. (2016) 15:249–58. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00389-0
199. Corey-Bloom J. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease and vascular dementia. Int J Clin Pract. (2003) 57:219–23. doi: 10.1111/j.1742-1241.2003.tb10467.x
200. Jiang D, Yang X, Li M, Wang Y, Wang Y. Efficacy and safety of galantamine treatment for patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Neural Transm. (2015) 122:1157–66. doi: 10.1007/s00702-014-1358-0
201. Crismon ML. Tacrine: first drug approved for Alzheimer's disease. Ann Pharmacother. (1994) 28:744–51. doi: 10.1177/106002809402800612
202. Horak M, Holubova K, Nepovimova E, Krusek J, Kaniakova M, Korabecny J, et al. The pharmacology of tacrine at N-methyl-d-aspartate receptors. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. (2017) 75:54–62. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.01.003

203. Qizilbash N, Whitehead A, Higgins J, Wilcock G, Schneider L, Farlow M. Cholinesterase inhibition for Alzheimer disease: a meta-analysis of the tacrine trials. Dementia Trialists' Collaboration. JAMA. (1998) 280:1777–82. doi: 10.1001/jama.280.20.1777
204. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, Gracon SI, Lewis KW. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. JAMA. (1994) 271:992–8. doi: 10.1001/jama.271.13.992
205. Ortiz-Sanz C, Balantzategi U, Quintela-López T, Ruiz A, Luchena C, Zuazo-Ibarra J, et al. Amyloid β / PKC-dependent alterations in NMDA receptor composition are detected in early stages of Alzheimer's disease. Cell Death Dis. (2022) 13:253. doi: 10.1038/s41419-022-04687-y
206. Zhong W, Wu A, Berglund K, Gu X, Jiang MQ, Talati J, et al. Pathogenesis of sporadic Alzheimer's disease by deficiency of NMDA receptor subunit GluN3A. Alzheimers Dement. (2022) 18:222–39. doi: 10.1002/alz.12398
207. Zhang Y, Li P, Feng J, Wu M. Dysfunction of NMDA receptors in Alzheimer's disease. Neurol Sci. (2016) 37:1039–47. doi: 10.1007/s10072-016-2546-5
208. Olivares D, Deshpande VK, Shi Y, Lahiri DK, Greig NH, Rogers JT, et al. N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor antagonists and memantine treatment for Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. Curr Alzheimer Res. (2012) 9:746–58. doi: 10.2174/156720512801322564
209. Parsons CG, Danysz W, Dekundy A, Pulte I. Memantine and cholinesterase inhibitors: complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. Neurotox Res. (2013) 24:358–69. doi: 10.1007/s12640-013-9398-z
210. Okuizumi K, Kamata T, Matsui D, Saito K, Matsumoto T, Fukuchi Y. Memantine in Japanese patients with moderate to severe Alzheimer's disease: meta-analysis of multiple-index responder analyses. Expert Opin Pharmacother. (2018) 19:425–30. doi: 10.1080/14656566.2018.1442440
211. Hsu TW, Chu CS, Ching PY, Chen GW, Pan CC. The efficacy and tolerability of memantine for depressive symptoms in major mental diseases: a systematic review and updated meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. J Affect Disord. (2022) 306:182–9. doi: 10.1016/j.jad.2022.03.047
212. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. Cochr Database Syst Rev. (2019) 3:Cd003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6
213. Sinner B, Graf BM. Ketamine. Handb Exp Pharmacol. (2008) 182:313–33. doi: 10.1007/978-3-540-74806-9_15
214. Wang X, Yang J, Hashimoto K. (R)-ketamine as prophylactic and therapeutic drug for neurological disorders: Beyond depression. Neurosci Biobehav Rev. (2022) 139:104762. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104762
215. Taylor CP, Traynelis SF, Siffert J, Pope LE, Matsumoto RR. Pharmacology of dextromethorphan: relevance to dextromethorphan/quinidine (Nuedexta®) clinical use. Pharmacol Ther. (2016) 164:170–82. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.010
216. Madeira JM, Schindler SM, Klegeris A. A new look at auranofin, dextromethorphan and rosiglitazone for reduction of glia-mediated inflammation in neurodegenerative diseases. Neural Regen Res. (2015) 10:391–3. doi: 10.4103/1673-5374.153686
217. Keam SJ. Dextromethorphan/bupropion: first approval. CNS Drugs. (2022) 36:1229–38. doi: 10.1007/s40263-022-00968-4

218. Gerlach LB, Kales HC. pharmacological management of neuropsychiatric symptoms of dementia. Curr Treat Options Psychiatry. (2020) 7:489–507. doi: 10.1007/s40501-020-00233-9
219. Dudas R, Malouf R, McCleery J, Dening T. Antidepressants for treating depression in dementia. Cochrane Database Syst Rev. (2018) 8:Cd003944. doi: 10.1002/14651858.CD003944.pub2
220. Alan F. Schatzberg CBN. The American Psychiatric Association Publishing Textbook Of Psychopharmacology, Fifth Edition. American Psychiatric Association Publishing. 2017:385. doi: 10.1176/appi.books.9781615371624
221. Burke SL, Maramaldi P, Cadet T, Kukull W. Decreasing hazards of Alzheimer's disease with the use of antidepressants: mitigating the risk of depression and apolipoprotein E. Int J Geriatr Psychiatry. (2018) 33:200–11. doi: 10.1002/gps.4709
222. Correia AS, Vale N. Antidepressants in Alzheimer's disease: a focus on the role of mirtazapine. Pharmaceuticals. (2021) 14:930. doi: 10.3390/ph14090930
223. Orgeta V, Tabet N, Nilforooshan R, Howard R. Efficacy of antidepressants for depression in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis. (2017) 58:725–33. doi: 10.3233/JAD-161247
224. Sansone RA, Sansone LA. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. Innov Clin Neurosci. (2014) 11:37–42.
225. Tetsuka S. Depression and dementia in older adults: a neuropsychological review. Aging Dis. (2021) 12:1920–34. doi: 10.14336/AD.2021.0526
226. Kabir MT, Sufian MA, Uddin MS, Begum M, Akhter S, Islam A, et al. NMDA receptor antagonists: repositioning of memantine as a multitargeting agent for Alzheimer's therapy. Curr Pharm Des. (2019) 25:3506–18. doi: 10.2174/1381612825666191011102444
227. Danysz W, Parsons CG. Alzheimer's disease, β-amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine–searching for the connections. Br J Pharmacol. (2012) 167:324–52. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02057.x
228. Ashford JW. Treatment of Alzheimer's disease: trazodone, sleep, serotonin, norepinephrine, and future directions. J Alzheimers Dis. (2019) 67:923–30. doi: 10.3233/JAD-181106
229. Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. Ochsner J. (2013) 13:214–23. doi: 10.4414/pc-f.2013.00551
230. Joyce G, Ferido P, Thunell J, Tysinger B, Zissimopoulos J. Benzodiazepine use and the risk of dementia. Alzheimers Dement. (2022) 8:e12309. doi: 10.1002/trc2.12309
231. Cooper JP. Buspirone for anxiety and agitation in dementia. J Psychiatry Neurosci. (2003) 28:469.
232. Santa Cruz MR, Hidalgo PC, Lee MS, Thomas CW, Holroyd S. Buspirone for the treatment of dementia with behavioral disturbance. Int Psychogeriatr. (2017) 29:859–62. doi: 10.1017/S1041610216002441
233. Guaiana G, Barbui C, Cipriani A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. Cochr Database Syst Rev. (2010) CD006815. doi: 10.1002/14651858.CD006815.pub2
234. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Carnahan R. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. Drugs Aging. (2012) 29:639–58. doi: 10.2165/11633250-000000000-00000

235. Kim Y, Wilkins KM, Tampi RR. Use of gabapentin in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia. Drugs Aging. (2008) 25:187–96. doi: 10.2165/00002512-200825030-00002
236. Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Gabapentin and pregabalin for the treatment of anxiety disorders. Clin Pharmacol Drug Dev. (2018) 7:228–32. doi: 10.1002/cpdd.446
237. Markota M, Morgan RJ. Treatment of generalized anxiety disorder with gabapentin. Case Rep Psychiatry. (2017) 2017:6045017. doi: 10.1155/2017/6045017
238. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. Nature. (2016) 537:50–6. doi: 10.1038/nature19323
239. Vaz M, Silva V, Monteiro C, Silvestre S. Role of aducanumab in the treatment of Alzheimer's disease: challenges and opportunities. Clin Interv Aging. (2022) 17:797–810. doi: 10.2147/CIA.S325026
240. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. N Engl J Med. (2023) 388:9–21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948
241. Volloch V, Rits-Volloch S. Effect of lecanemab in early Alzheimer's disease: mechanistic interpretation in the amyloid cascade hypothesis 20 perspective. J Alzheimers Dis. (2023) 93:1277–84. doi: 10.3233/JAD-230164
242. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. JAMA. (2023) 330:512–27. doi: 10.1001/jama.2023.13239
243. Rashad A, Rasool A, Shaheryar M, Sarfraz A, Sarfraz Z, Robles-Velasco K, et al. Donanemab for Alzheimer's disease: a systematic review of clinical trials. Healthcare. (2022) 11:32. doi: 10.3390/healthcare11010032
244. Roy, R., Bhattacharya, P., and Borah, A. (2022). Targeting the pathological hallmarks of Alzheimer's disease through nanovesicleaided drug delivery approach. Curr. Drug Metab. 23 (9), 693–707. doi:10.2174/1389200223666220526094802
245. Saraiva, C., Praça de Almeida, C., Ferreira, R., Santos, T., Ferreira, L., and Bernardino, L. (2016). Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood-brain barrier to treat neurodegenerative diseases. J. Control. Release 235, 34–47. doi:10.1016/j.jconrel.2016.05.044
246. Zhang, W., Mehta, A., Tong, Z., Esser, L., and Voelcker, N. (2021b). Development of polymeric nanoparticles for blood–brain barrier transfer—strategies and challenges. Adv. Sci. 8, 2003937. doi:10.1002/advs.202003937
247. Fan, S., Zheng, Y., Liu, X., Fang, W., Chen, X., Liao, W., et al. (2018). Curcumin-loaded PLGA-PEG nanoparticles conjugated with B6 peptide for potential use in Alzheimer's disease. Drug Deliv. 25 (1), 1091–1102. doi:10.1080/10717544.2018.1461955
248. Yang, R., Zheng, Y., Wang, Q., and Zhao, L. (2018). Curcumin-loaded chitosan–bovine serum albumin nanoparticles potentially enhanced Aβ 42 phagocytosis and modulated macrophage polarization in Alzheimer's disease. Nanoscale Res. Lett. 13 (1), 330. doi:10.1186/s11671-018-2759-z
249. Liu, Z., Liu, Q., Zhang, B., Liu, Q., Fang, L., and Gou, S. (2021). Blood-brain barrier permeable and NO-releasing multifunctional nanoparticles for Alzheimer's disease treatment: Targeting NO/cGMP/CREB signaling pathways. J. Med. Chem. 64 (18), 13853–13872. doi:10.1021/acs.jmedchem.1c01240

250. Wang, P., Zheng, X., Guo, Q., Yang, P., Pang, X., Qian, K., et al. (2018). Systemic delivery of BACE1 siRNA through neuron-targeted nanocomplexes for treatment of Alzheimer's disease. J. Control. Release 279, 220–233. doi:10.1016/j.jconrel.2018.04.034
251. Patel, D., Patel, B., and Thakkar, H. (2021). Lipid based nanocarriers: Promising drug delivery system for topical application. Eur. J. Lipid Sci. Technol. 123, 2000264. doi:10.1002/ejlt.202000264
252. Chen, Z. L., Huang, M., Wang, X. R., Fu, J., Han, M., Shen, Y. Q., et al. (2016). Transferrin-modified liposome promotes α-mangostin to penetrate the blood-brain barrier. Nanomedicine 12 (2), 421–430. doi:10.1016/j.nano.2015.10.021
253. Hu, Y., Hu, X., Lu, Y., Shi, S., Yang, D., and Yao, T. (2020). New strategy for reducing tau aggregation cytologically by A hairpinlike molecular inhibitor, tannic acid encapsulated in liposome. ACS Chem. Neurosci. 11 (21), 3623–3634. doi:10.1021/acschemneuro.0c00508
254. Mancini, S., Minniti, S., Gregori, M., Sancini, G., Cagnotto, A., Couraud, P. O., et al. (2016). The hunt for brain Aβ oligomers by peripherally circulating multi-functional nanoparticles: Potential therapeutic approach for Alzheimer disease. Nanomedicine 12 (1), 43–52. doi:10.1016/j.nano.2015.09.003
255. Paliwal, R., Paliwal, S. R., Kenwat, R., Kurmi, B. D., and Sahu, M. K. (2020). Solid lipid nanoparticles: A review on recent perspectives and patents. Expert Opin. Ther. Pat. 30 (3), 179–194. doi:10.1080/13543776.2020.1720649
256. Mancuso, C., and Santangelo, R. (2014). Ferulic acid: Pharmacological and toxicological aspects. Food Chem. Toxicol. 65, 185–195. doi:10.1016/j.fct.2013.12.024
257. Kikugawa, M., Tsutsuki, H., Ida, T., Nakajima, H., Ihara, H., and Sakamoto, T. (2016). Water-soluble ferulic acid derivatives improve amyloid-β-induced neuronal cell death and dysmnesia through inhibition of amyloid-β aggregation. Biosci. Biotechnol. Biochem. 80 (3), 547–553. doi:10.1080/09168451.2015.1107463
258. Saini, S., Sharma, T., Jain, A., Kaur, H., Katare, O. P., and Singh, B. (2021). Systematically designed chitosan-coated solid lipid nanoparticles of ferulic acid for effective management of Alzheimer's disease: A preclinical evidence. Colloids Surf. B 205, 111838. doi:10.1016/j.colsurfb.2021.111838
259. Vedagiri, A., and Sumathi, T. (2016). Mitigating effect of chrysin loaded solid lipid nanoparticles against Amyloid β25–35 induced oxidative stress in rat hippocampal region: An efficient formulation approach for Alzheimer's disease. Neuropeptides 58, 111–125. doi:10.1016/j.npep.2016.03.002
260. Yusuf, M., Khan, M., Khan, R. A., and Ahmed, B. (2013). Preparation, characterization, in vivo and biochemical evaluation of brain targeted Piperine solid lipid nanoparticles in an experimentally induced Alzheimer’s disease model. J. Drug Target. 21 (3), 300–311. doi:10.3109/1061186X.2012.747529
261. Dhawan, S., Kapil, R., and Singh, B. (2011). Formulation development and systematic optimization of solid lipid nanoparticles of quercetin for improved brain delivery. J. Pharm. Pharmacol. 63 (3), 342–351. doi:10.1111/j.2042-7158.2010.01225.x
262. Janaszewska, A., Klajnert-Maculewicz, B., Marcinkowska, M., Duchnowicz, P., Appelhans, D., Grasso, G., et al. (2018). Multivalent interacting glycodendrimer to prevent amyloid-peptide fibril formation induced by Cu(II): A multidisciplinary approach. Nano. Res. 11 (3), 1204–1226. doi:10.1007/s12274-017-1734-9
263. Li, X., Liu, X., and Liu, X. (2021b). Self-assembly of colloidal inorganic nanocrystals: Nanoscale forces, emergent properties and applications. Chem. Soc. Rev. 50 (3), 2074–2101. doi:10.1039/d0cs00436g

264. Kaurav, M., Ruhi, S., Al-Goshae, H. A., Jeppu, A. K., Ramachandran, D., Sahu, R. K., et al. (2023). Dendrimer: An update on recent developments and future opportunities for the brain tumors diagnosis and treatment. Front. Pharmacol. 14, 1159131. doi:10.3389/fphar.2023.1159131
265. Zhu, Y., Liu, C., and Pang, Z. (2019). Dendrimer-based drug delivery systems for brain targeting. Biomolecules 9 (12), 790. doi:10.3390/biom9120790
266. Kumari, A., Yadav, S. K., and Yadav, S. C. (2010). Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. Colloids Surf. B 75 (1), 1–18. doi:10.1016/j.colsurfb.2009.09.001
267. Klajnert, B., Cortijo-Arellano, M., Cladera, J., and Bryszewska, M. (2006). Influence of dendrimer's structure on its activity against amyloid fibril formation. Biochem. Biophys. Re.s Commun. 345 (1), 21–28. doi:10.1016/j.bbrc.2006.04.041
268. Klementieva, O., Benseny-Cases, N., Gella, A., Appelhans, D., Voit, B., and Cladera, J. (2011). Dense shell glycodendrimers as potential nontoxic anti-amyloidogenic agents in Alzheimer's disease. Amyloid-dendrimer aggregates morphology and cell toxicity. Biomacromolecules 12 (11), 3903–3909. doi:10.1021/bm2008636
269. Mariam, J., Sivakami, S., and Dongre, P. M. (2016). Albumin corona on nanoparticles - a strategic approach in drug delivery. Drug. Deliv. 23 (8), 2668–2676. doi:10.3109/10717544.2015.1048488
270. Piazzini, V., Landucci, E., D'Ambrosio, M., Tiozzo Fasiolo, L., Cinci, L., Colombo, G., et al. (2019). Chitosan coated human serum albumin nanoparticles: A promising strategy for nose-to-brain drug delivery. Int. J. Biol. Macromol. 129, 267–280. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.02.005
271. Zhao, Y., Cai, J., Liu, Z., Li, Y., Zheng, C., Zheng, Y., et al. (2019). Nanocomposites inhibit the formation, mitigate the neurotoxicity, and facilitate the removal of β-amyloid aggregates in Alzheimer's disease mice. Nano. Lett. 19 (2), 674–683. doi:10.1021/acs.nanolett.8b03644
272. Yang, H., Mu, W., Wei, D., Zhang, Y., Duan, Y., Gao, J. X., et al. (2020). A novel targeted and high-efficiency nanosystem for combinational therapy for Alzheimer's disease. Adv. Sci. (Weinh) 7 (19), 1902906. doi:10.1002/advs.201902906
273. Damiano, M. G., Mutharasan, R. K., Tripathy, S., McMahon, K. M., and Thaxton, C. S. (2013). Templated high density lipoprotein nanoparticles as potential therapies and for molecular delivery. Adv. Drug Deliv. Rev. 65 (5), 649–662. doi:10.1016/j.addr.2012.07.013
274. Song, Q., Huang, M., Yao, L., Wang, X., Gu, X., Chen, J., et al. (2014). Lipoprotein-based nanoparticles rescue the memory loss of mice with Alzheimer's disease by accelerating the clearance of amyloid-beta. ACS Nano 8 (3), 2345–2359. doi:10.1021/nn4058215
275. Zhang, H., Zhao, Y., Yu, M., Zhao, Z., Liu, P., Cheng, H., et al. (2019). Reassembly of native components with donepezil to execute dual-missions in Alzheimer's disease therapy. J. Control. Release 296, 14–28. doi:10.1016/j.jconrel.2019.01.008
276. Iadecola, C. (2017). The neurovascular unit coming of age: A journey through neurovascular coupling in health and disease. Neuron 96 (1), 17–42. doi:10.1016/j.neuron.2017.07.030
277. Zhang, Q., Song, Q., Gu, X., Zheng, M., Wang, A., Jiang, G., et al. (2021a). Multifunctional nanostructure RAP-RL rescues Alzheimer's cognitive deficits through remodeling the neurovascular unit. Adv. Sci. (Weinh) 8 (2), 2001918. doi:10.1002/advs.202001918
278. Lin, Y., Lu, Y., and Li, X. (2020). Biological characteristics of exosomes and genetically engineered exosomes for the targeted delivery of therapeutic agents. J. Drug Target 28 (2), 129–141. doi:10.1080/1061186x.2019.1641508

279. Qi, Y., Guo, L., Jiang, Y., Shi, Y., Sui, H., and Zhao, L. (2020). Brain delivery of quercetin-loaded exosomes improved cognitive function in AD mice by inhibiting phosphorylated tau-mediated neurofibrillary tangles. Drug Deliv. 27 (1), 745–755. doi:10.1080/10717544.2020.1762262
280. Wang, H., Sui, H., Zheng, Y., Jiang, Y., Shi, Y., Liang, J., et al. (2019). Curcumin-primed exosomes potently ameliorate cognitive function in AD mice by inhibiting hyperphosphorylation of the Tau protein through the AKT/GSK-3β pathway. Nanoscale 11 (15), 7481–7496. doi:10.1039/c9nr01255a
281. Cui, G. H., Guo, H. D., Li, H., Zhai, Y., Gong, Z. B., Wu, J., et al. (2019). RVG-modified exosomes derived from mesenchymal stem cells rescue memory deficits by regulating inflammatory responses in a mouse model of Alzheimer's disease. Immun. Ageing 16, 10. doi:10.1186/s12979-019-0150-2
282. Jamkhande, P. G., Ghule, N. W., Bamer, A. H., and Kalaskar, M. G. (2019). Metal nanoparticles synthesis: An overview on methods of preparation, advantages and disadvantages, and applications. J. Drug Deliv. Sci. Technol. 53, 101174. doi:10.1016/j.jddst.2019.101174
283. Celardo, I., Pedersen, J. Z., Traversa, E., and Ghibelli, L. (2011). Pharmacological potential of cerium oxide nanoparticles. Nanoscale 3 (4), 1411–1420. doi:10.1039/c0nr00875c
284. Biswas, S., Dodwadkar, N. S., Deshpande, P. P., and Torchilin, V. P. (2012). Liposomes loaded with paclitaxel and modified with novel triphenylphosphonium-PEG-PE conjugate possess low toxicity, target mitochondria and demonstrate enhanced antitumor effects in vitro and in vivo. J. Control. Release 159 (3), 393–402. doi:10.1016/j.jconrel.2012.01.009
285. Lowe, T. L., Strzelec, A., Kiessling, L. L., and Murphy, R. M. (2001). Structure−Function relationships for inhibitors of β-amyloid toxicity containing the recognition sequence KLVFF. Biochemistry 40 (26), 7882–7889. doi:10.1021/bi002734u
286. Materón, E. M., Miyazaki, C. M., Carr, O., Joshi, N., Picciani, P. H. S., Dalmaschio, C. J., et al. (2021). Magnetic nanoparticles in biomedical applications: A review. Appl. Surf. Sci. Adv. 6, 100163. doi:10.1016/j.apsadv.2021.100163
287. Conley, B., Young, J., Trounson, A., and Mollard, R. (2004). Derivation, propagation and differentiation of human embryonic stem cells. Int. J. Biochem. Cell Biol. 36, 555–567. doi: 10.1016/j.biocel.2003.07.003
288. Yue, W., Li, Y., Zhang, T., Jiang, M., Qian, Y., Zhang, M., et al. (2015). ESC-derived basal forebrain cholinergic neurons ameliorate the cognitive symptoms associated with Alzheimer’s disease in mouse models. Stem Cell Rep. 5, 776–790. doi: 10.1016/j.stemcr.2015.09.010
289. Liu, Y., Weick, J., Liu, H., Krencik, R., Zhang, X., Ma, L., et al. (2013). Medial ganglionic eminence-like cells derived from human embryonic stem cells correct learning and memory deficits. Nat. Biotechnol. 31, 440–447. doi: 10.1038/nbt.2565
290. Lee, A., Tang, C., Rao, M., Weissman, I., and Wu, J. (2013). Tumorigenicity as a clinical hurdle for pluripotent stem cell therapies. Nat. Med. 19, 998–1004. doi: 10.1038/nm.3267
291. Honda, M., Minami, I., Tooi, N., Morone, N., Nishioka, H., Uemura, K., et al. (2016). The modelling of Alzheimer’s disease by the overexpression of mutant Presenilin 1 in human embryonic stem cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 469, 587–592. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.12.025
292. Kim, D., Choi, S., Lee, J., Kim, H., Kim, H., Lee, J., et al. (2020). Feasibility and efficacy of intra-arterial administration of embryonic stem cell derived-mesenchymal stem cells in

animal model of Alzheimer's disease. J. Alzheimers Dis. 76, 1281–1296. doi: 10.3233/JAD-200026
293. Mancuso, R., Van Den Daele, J., Fattorelli, N., Wolfs, L., Balusu, S., and Burton, O. (2019). Stem-cell-derived human microglia transplanted in mouse brain to study human disease. Nat. Neurosci. 22, 2111–2116. doi: 10.1038/s41593-019-0525-x
294. Uccelli, A., Moretta, L., and Pistoia, V. (2008). Mesenchymal stem cells in health and disease. Nat. Rev. Immunol. 8, 726–736. doi: 10.1038/nri2395
295. Ankrum, J., Ong, J., and Karp, J. (2014). Mesenchymal stem cells: Immune evasive, not immune privileged. Nat. Biotechnol. 32, 252–260. doi: 10.1038/nbt.2816
296. Bartholomew, A., Sturgeon, C., Siatskas, M., Ferrer, K., McIntosh, K., Patil, S., et al. (2002). Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. Exp. Hematol. 30, 42–48. doi: 10.1016/s0301-472x(01)00769-x
297. Di Nicola, M., Carlo-Stella, C., Magni, M., Milanesi, M., Longoni, P., Matteucci, P., et al. (2002). Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. Blood 99, 3838–3843. doi: 10.1182/blood.v99.10.3838
298. Harach, T., Jammes, F., Muller, C., Duthilleul, N., Cheatham, V., Zufferey, V., et al. (2017). Administrations of human adult ischemia-tolerant mesenchymal stem cells and factors reduce amyloid beta pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging 51, 83–96. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.009
299. Liu, S., Fan, M., Xu, J., Yang, L., Qi, C., Xia, Q., et al. (2022). Exosomes derived from bone-marrow mesenchymal stem cells alleviate cognitive decline in AD-like mice by improving BDNF-related neuropathology. J. Neuroinflammation 19:35. doi: 10.1186/s12974-022-02393-2
300. Gincberg, G., Arien-Zakay, H., Lazarovici, P., and Lelkes, P. (2012). Neural stem cells: Therapeutic potential for neurodegenerative diseases. Br. Med. Bull. 104, 7–19. doi: 10.1093/bmb/lds024
301. Li, X., Zhu, H., Sun, X., Zuo, F., Lei, J., Wang, Z., et al. (2016). Human neural stem cell transplantation rescues cognitive defects in APP/PS1 model of Alzheimer's disease by enhancing neuronal connectivity and metabolic activity. Front. Aging Neurosci. 23:282. doi: 10.3389/fnagi.2016.00282
302. Zhu, Q., Zhang, N., Hu, N., Jiang, R., Lu, H., Xuan, A., et al. (2020). Neural stem cell transplantation improves learning and memory by protecting cholinergic neurons and restoring synaptic impairment in an amyloid precursor protein/presenilin 1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Mol. Med. Rep. 21, 1172–1180. doi: 10.3892/mmr.2020.10918
303. Lee, I., Jung, K., Kim, I., Lee, H., Kim, M., Yun, S., et al. (2015). Human neural stem cells alleviate Alzheimer-like pathology in a mouse model. Mol. Neurodegener. 10:38. doi: 10.1186/s13024-015-0035-6
304. Takahashi, K., and Yamanaka, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 126, 663–676. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024
305. Abbott, A. (2012). Cell rewind wins medicine Nobel. Nature 490, 151–152. doi: 10.1038/490151a
306. Cha, M., Kwon, Y., Ahn, H., Jeong, H., Lee, Y., and Moon, M. (2017). Protein-induced pluripotent stem cells ameliorate cognitive dysfunction and reduce Aβ deposition in a mouse

model of Alzheimer's disease. Stem Cells Transl. Med. 6, 293–305. doi: 10.5966/sctm.2016-0081
307. Abud, E., Ramirez, R., Martinez, E., Healy, L., Nguyen, C., and Newman, S. (2017). iPSC-derived human microglia-like cells to study neurological diseases. Neuron 94, 278–293.e9
308. Takamatsu, K., Ikeda, T., Haruta, M., Matsumura, K., Ogi, Y., Nakagata, N., et al. (2014). Degradation of amyloid beta by human induced pluripotent stem cell-derived macrophages expressing Neprilysin-2. Stem Cell Res. 13(3 Pt A), 442–453. doi: 10.1016/j.scr.2014.10.001
309. Kim, H., Seo, S., Chang, J., Lee, J., Kim, C., Chin, J., et al. (2015). Stereotactic brain injection of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in patients with Alzheimer's disease dementia: A phase 1 clinical trial. Alzheimers Dement. 1, 95–102. doi: 10.1016/j.trci.2015.06.007
310. Kim, H., Cho, K., Jang, H., Lee, N., Jung, Y., Kim, J., et al. (2021). Intracerebroventricular injection of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in patients with Alzheimer's disease dementia: A phase I clinical trial. Alzheimers Res. Ther. 13:154. doi: 10.1186/s13195-021-00897-2
311. Briyal, S., Shepard, C., and Gulati, A. (2014). Endothelin receptor type B agonist, IRL-1620, prevents beta amyloid (Aβ) induced oxidative stress and cognitive impairment in normal and diabetic rats. Pharmacol. Biochem. Behav. 120, 65–72. doi: 10.1016/j.pbb.2014.02.008
312. Briyal, S., Nguyen, C., Leonard, M., and Gulati, A. (2015). Stimulation of endothelin B receptors by IRL-1620 decreases the progression of Alzheimer's disease. Neuroscience 20, 1–11. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.044
313. Gulati, A., Hornick, M., Briyal, S., and Lavhale, M. S. (2018). A novel neuroregenerative approach using ET(B) receptor agonist, IRL-1620, to treat CNS disorders. Physiol. Res. 67, (Suppl. 1), S95–S113. doi: 10.33549/physiolres.933859
314. 118.Brazzini A, Cantella R, De la Cruz A, Yupanqui J, León C, Jorquiera T, Brazzini M, Ortega M, Saenz LN. Intraarterial autologous implantation of adult stem cells for patients with Parkinson disease. J Vasc Interv Radiol. 2010;21:443–451. doi: 10.1016/j.jvir.2010.01.008.
315. Wang, J.-C.; Zhu, K.; Zhang, H.-Y.; Wang, G.-Q.; Liu, H.-Y.; Cao, Y.-P. Early active immunization with Aβ(3-10)-KLH vaccine reduces tau phosphorylation in the hippocampus and protects cognition of mice. Neural. Regen. Res. 2020, 15, 519–527. [Google Scholar]
316. Kabir, M.; Uddin, M.; Mathew, B.; Das, P.K.; Ashraf, G.M. Emerging Promise of Immunotherapy for Alzheimer's Disease: A New Hope for the Development of Alzheimer's Vaccine. Curr. Top. Med. Chem. 2020, 20, 1214–1234. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
317. Panza, F.; Frisardi, V.; Solfrizzi, V.; Imbimbo, B.P.; Logroscino, G.; Santamato, A.; Greco, A.; Seripa, D.; Pilotto, A. Immunotherapy for Alzheimer's disease: From anti-β-amyloid to tau-based immunization strategies. Immunotherapy 2012, 4, 213–238. [Google Scholar] [CrossRef]
318. Sevigny, J.; Chiao, P.; Bussière, T.; Weinreb, P.H.; Williams, L.; Maier, M.; Dunstan, R.; Salloway, S.; Chen, T.; Ling, Y.; et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. Nature 2016, 537, 50–56. [Google Scholar] [CrossRef]
319. Fu, L.; Zhang, Y.; Zhang, X.; Tian, W.; Zhang, W.; Jia, Y.; Zhang, L. Preparation and in vitro activity of single chain antibodies against Alzheimer's disease. Immunol. Lett. 2020, 227, 1–7. [Google Scholar] [CrossRef]

320. Cummings, J.L.; Cohen, S.; van Dyck, C.H.; Brody, M.; Curtis, C.; Cho, W.; Ward, M.; Friesenhahn, M.; Rabe, C.; Brunstein, F. ABBY: A phase 2 randomized trial of crenezumab in mild to moderate Alzheimer disease. Neurology 2018, 90, e1889–e1897. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
321. Söllvander, S.; Nikitidou, E.; Gallasch, L.; Zyśk, M.; Söderberg, L.; Sehlin, D.; Lannfelt, L.; Erlandsson, A. The Aβ protofibril selective antibody mAb158 prevents accumulation of Aβ in astrocytes and rescues neurons from Aβ-induced cell death. J. Neuroinflamm. 2018, 15, 98. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
322. Cacabelos, R. How plausible is an Alzheimer's disease vaccine? Expert Opin. Drug Discov. 2020, 15, 1–6. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
323. Petrushina, I.; Hovakimyan, A.; Harahap, I.; Davtyan, H.; Antonyan, T.; Chailyan, G.; Kazarian, K.; Antonenko, M.; Jullienne, A.; Hamer, M.M. Characterization and preclinical evaluation of the cGMP grade DNA based vaccine, AV-1959D to enter the first-in-human clinical trials. Neurobiol. Dis. 2020, 139, 104823. [Google Scholar] [CrossRef]
324. Ishiura, S.; Yoshida, T. Plant-Based vaccines for Alzheimer's disease. Proc. Jpn. Acad. Ser. B 2019, 95, 290–294. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
325. Boche, D.; Denham, N.; Holmes, C.; Nicoll, J.A.R. Neuropathology after active Aβ42 immunotherapy: Implications for Alzheimer's disease pathogenesis. Acta Neuropathol. 2010, 120, 369–384. [Google Scholar] [CrossRef]
326. Saresella, M.; Calabrese, E.; Marventano, I.; Piancone, F.; Gatti, A.; Farina, E.; Alberoni, M.; Clerici, M. A potential role for the PD1/PD-L1 pathway in the neuroinflammation of Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging 2012, 33, 624e.11–624e.22. [Google Scholar] [CrossRef]
327. Xing, Z.; Zuo, Z.; Hu, D.; Zheng, X.; Wang, X.; Yuan, L.; Zhou, L.; Qi, F.; Yao, Z. Influenza vaccine combined with moderate-dose PD1 blockade reduces amyloid-β accumulation and improves cognition in APP/PS1 mice. Brain Behav. Immun. 2020, 91, 128–141. [Google Scholar] [CrossRef]
328. Brigham and Women's Hospital. Brigham and Women's Hospital Launches Clinical Trial of Nasal Vaccine for Alzheimer's Disease; Brigham and Women's Hospital: Boston, MA, USA, 2021. [Google Scholar]