

Alzheimer Hastalığının İmmunopatogenezi

Ceyla İRKEÇ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

İletişim:

Ceyla İrkeç

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı ANKARA

Tel: 0312. 214 10 00 / 5326

Fax: 0312. 213 43 38

Alzheimer Hastalığının İmmunopatogenezi

ÖZET Alzheimer Hastalığı (AH), çeşitli risk faktörleri ve değişik etyopatogenetik unsurlar içeren, kompleks bir sendromdur. Hastalığın ana histopatolojik bulguları plak ve nörofibriler yumaklardır (NFY). Plaklar hücre dışı depozitler olup amiloid beta (A-Beta) içerirler. Yumaklar nöronal kayba neden olan anormal fosforile olmuş mikrotubul proteini olan Tau proteininden oluşan filamantöz intranöronal inklüzyonlardır. Plaklarla birlikte olan nöronal fragmanlar ve ipliksi aksonal ve dentritik fragmanlarda da PH-Tau bulunmaktadır. Distrofik noritik plakla, Tau protein ve A-beta yoğunluğunun artması sonuçta nöron ve snaps kaybına neden olarak hastalardaki entelektüel gerileme ile korelasyon göstermektedir. Senil plaklardaki nörodestrüktif olaylarda nöroimmun mekanizmaların rolü şüphe götürmez bir bulgu olup, plaklarda pek çok immun reaksiyona katılan faktörler bulunmaktadır. Bunlar içinde sitokinler, kemokinler,

kompleman proteinleri ve reseptörleri, akut faz reaktanları dikkat çekmektedir. Beyindeki önemli inflamasyon komponentlerinden olan ve plak kenarında bulunan mikroglia hücreleri A-beta tarafından aktive edilmektedir.

APP, PS1 ve PS2 mutasyonları A-beta değişimleri ile birlikte gitmekte olup, fosforile tau pozitif nöritler ve A beta artışı görülmektedir. Geç başlayan tipde ise Apolipoprotein E4 (ApoE4) önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir.

Hastalarda periferel kanda immun parametrelerde çeşitli değişiklikler olup, hücresel ve humoral immunité etkilediği belirlenmiştir.

Bu nedenle, hastalığın immunopatogenezi anlayabilmek için beyin dokusunda direkt olarak oluşan immunolojik reaksiyonların yanısıra periferel kandaki immunolojik değişiklikler ve etkileşmeleri gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, immunopatogenezi, Abeta, tau, sitokinler, kemokinler, inflamasyon , apoptoz.

Immunopathogenesis of Alzheimer's Disease

ABSTRACT

Alzheimer Disease (AD) is a multifactorious , complex syndrome, which probably comprises different etiopathogenetic subunits, to which a variety of risk factors contribute. The main histopathological hallmarks of AD are plaques and neurofibrillary tangles. Plaques are extracellular deposits, consisting primarily of the amiloid beta (A-beta). Tangles are filamentous intraneuronal inclusions composed of hyper or abnormally phosphorylated microtubule associated protein tau (PH-tau) which lead to the death of the neurons within which they are formed. Neuronal fragments, found in association with a subset of plaques and thread like* axonal and dentritic fragments scattered throughout the extracellular space, also contain PH-tau. The appearance of senil plaques containing dystrophic neurites, tau protein and abundant condensed A-beta deposits lead to the ultimate loss of neurons and synapses the correlate with the intellectual decline of AD patients.

At present there seems to be no doubt that neuroimmun mechanism contribute actively to the neurodestructive process located in the senil plaques in the AD brain. The senil plaques contain deposits

of many immun reactionsoluble factors. Among them, cytokines, chemokines, complement proteins and receptors, acute phase reactants were exclusively localized in the AD plaques. Microglia cells which are in the rim of senil plaques, are a major component of inflammation in the brain. Mutations in the APP, PS1, PS2 genes are associated with alterations in Abeta. These mutations shows significantly enhanced A-beta and fosforile tau positive neurites. Apolipoprotein E4 (Apo E4) is associated with a significant risk for AD, particularly the late onset type of the disease.

Several changes in immune parameters were also found in peripheral blood of AD patients. Laboratory investigation of peripheral blood revealed abnormalitiis of both humoral and celluler immunity in AD patients.

Therefore we focus on the data on immunological changes found directly in the brain tissue to explain pathomechanism of AD, where as the results of peripheral blood estimations that in some cases of AD the systemic immunological alterations could be noticed also in peripheral blood, which confirms the immunopathomechanism of the disease.

Key Words: Alzheimer's Disease, immunopathogenesis, Abeta, tau, cytokines, chemokines, inflamation, apoptosis.

GİRİŞ

Alzheimer Hastalığı (AH), senil plaklarda amiloid beta (Abeta) birikimi ve nörofibriler yumaklarda (NFY) fosforile tau içeren ikli sarmal liflerle karakterize ilerleyici nörodejeneratif bir hastalık olup, immunopatogenezi yoğun olarak araştırılmaktadır.¹⁻¹⁰ Plakların majör komponenti olan A-beta peptid, amiloid prekürsör proteinden (APP) kaynaklanmaktadır. Mikrotubullerin stabilizasyonundan sorumlu Tau fosforile olduğunda, mikrotubul ağında yıkıma neden olmakta, aksonal transport bozulmaktadır.¹¹

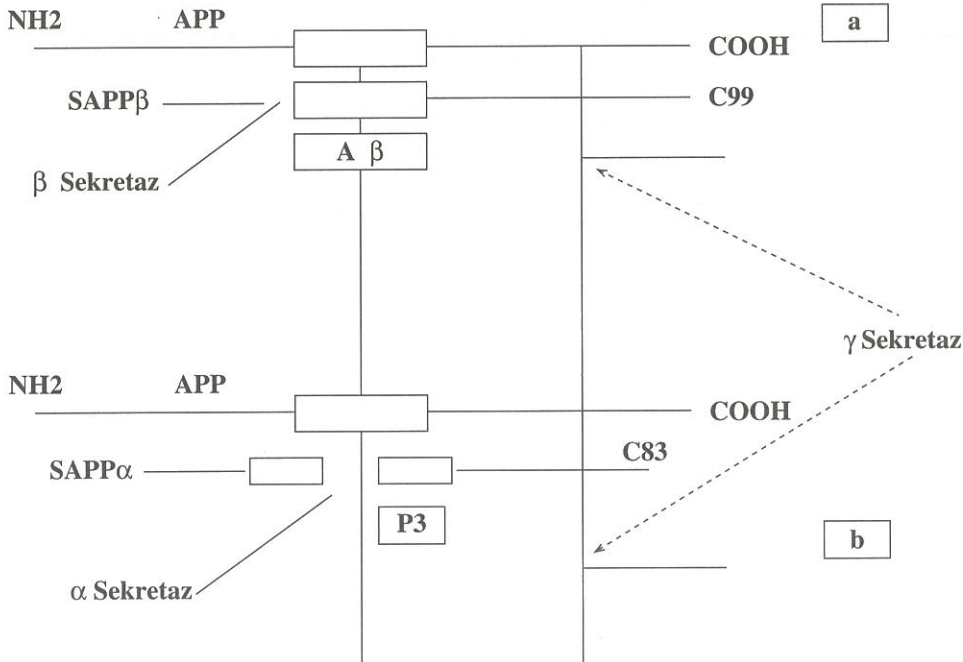
A BETA VE TAU: AH için karakteristik olan amiloid fibrilin yapısını oluşturan Abeta, 21. kromozomda lokalize olan amyloid precursor protein (APP) mutasyonları sonucu oluşan, 4 kDa ağırlığında, önemli zincirleri 40 ve 42 rezidü uzunluğunda olan küçük bir proteindir. APP, sinir sisteminde nöron, astrosit, mikroglia ve enotel hücrelerinde eksprese olan, 770 aminoasitden (aa) oluşan büyük bir glikoproteindir. Alfa sekretaz etkisi ile 687.rezidüden sonra çözünerek APPs-alfa ve 83 aa'lik molekül, gamasekretaz ile 713.rezidüde p3, beta sekretaz ile 671. rezidüden sonra APPs-beta ve 99 aa'lik moleküller ve gamasekretaz ile

nörotoksik Abeta peptidleri oluşmaktadır (şekil 1) AH beyinlerinde p3 reaktivitesinin yaygın oluşu, patogeneizde rol oynadığını düşündürmektedir.^{12, 13}

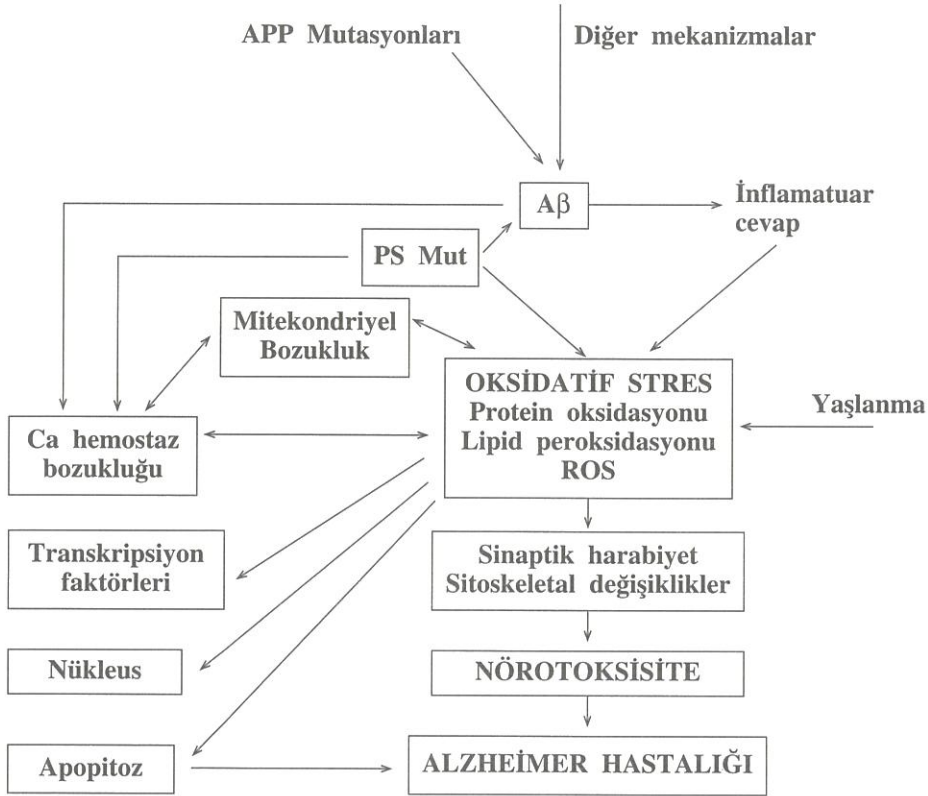
Abeta, normal hücre metabolik aktivitesi esnasında, APP'nin alternatif bir şekilde beta ve gama sekretazlar vasıtasıyla metabolize edilerek, APP molekülünden salgılanmakta olup, Abeta peptidler plazma ve beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi sıvılarda normalde bulunmaktadır. Hücre kültürlerinde nöronlar, astrositler, mikroglia, fibroblast gibi hücreler Abeta salgılamaktadırlar.¹⁴⁻¹⁵

Abeta 42 agregasyona uğrayarak diffüz plak oluşumuna yol açmaktadır. Abeta 42 polimerize olup fibril formasyonu oluşturmaya başladığında, immun sistemi stimule ederek veya sinyal göndererek, protein fagositozu ve yıkım için inflamatuvar hücre sekresyonu oluşturarak difuz plakların noritik plak formasyonuna geçmesinde rol oynamaktadır. Bu evrede distrofik noritler ve mikroglialar ile fibriler Abeta birlikte bulunmakta ve noronal kayba kadar giden yüksek toksik etki göstermektedir.¹⁶⁻¹⁷

APP mutasyonu dışında Abetayı etkileyerek familial AH (FAH)'na neden olan, 14. kromozomda presenilin-1 (PS-1) ve



Şekil 1: APP ve önemli metabolik ürünleri



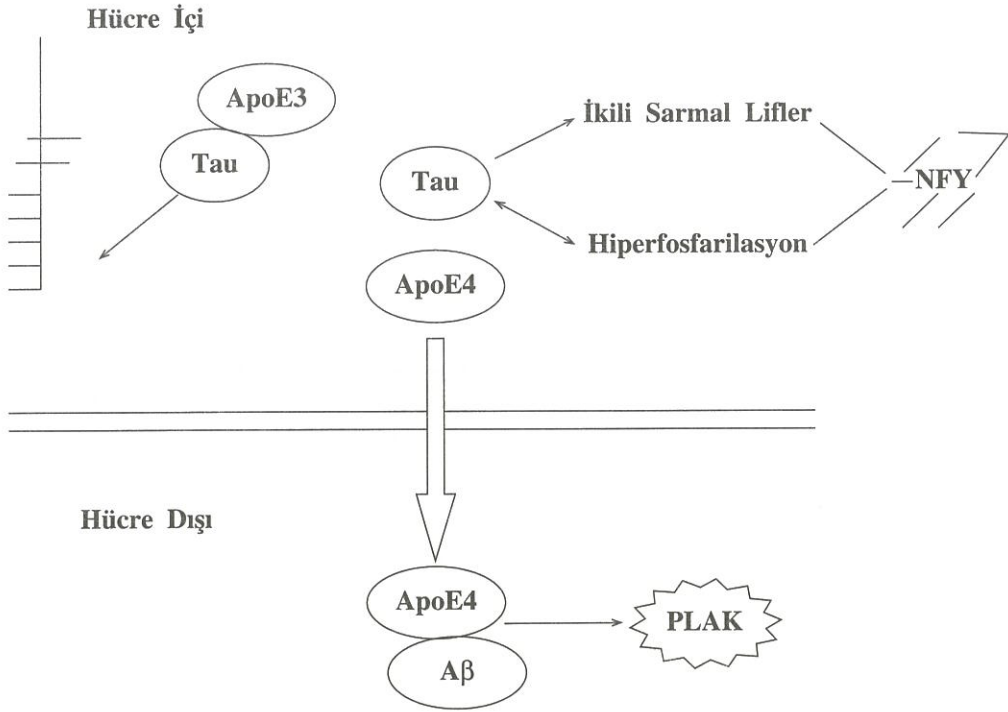
Şekil 2: APP, PS mutasyonlarının A beta ve diğer süreçler üzerine etkileri

1.kromozomda presenilin-2 (PS-2) mutasyonları bulunmaktadır. Presenilinler Abeta yapımını artırmaktadırlar (şekil 2). PS-1'in, gamasekretaz için kofaktör görevi bulunmaktadır.¹⁸ PS-1 mutasyonu taşıyan hastaların beyin dokularında mutasyon bulunmayan hastalara oranla daha fazla sayıda Abeta 42 immunreaktif plak bulunduğu gösterilmiştir.¹⁹

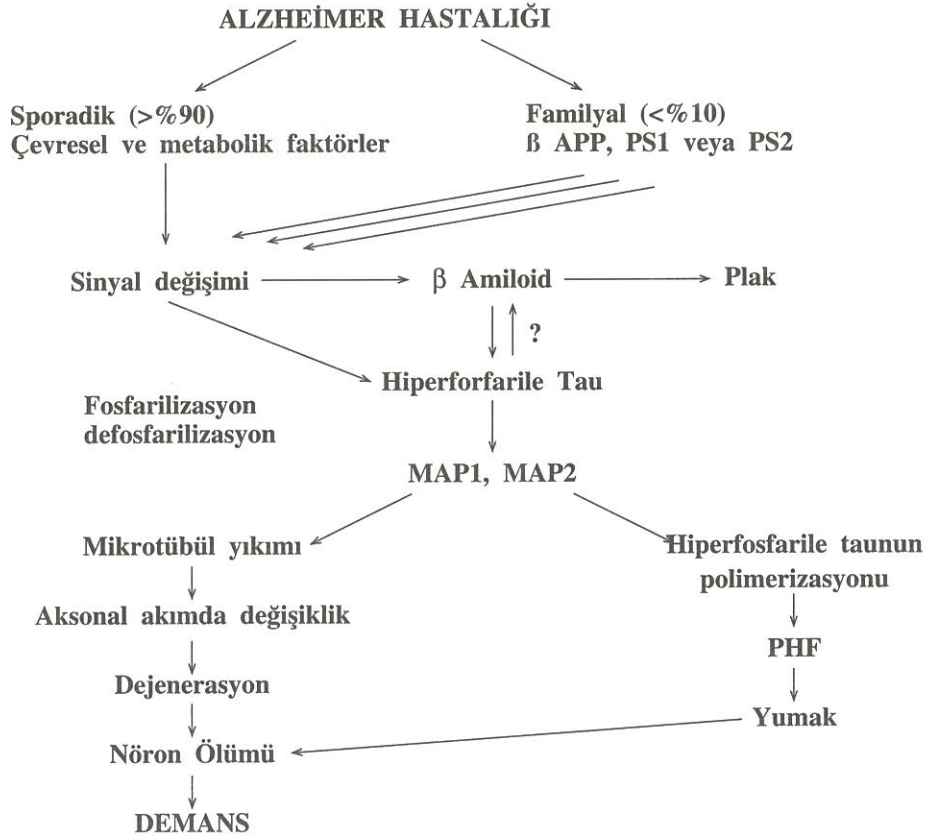
Geç başlayan AH'da, 19. kromozomda lokalize olan apolipoprotein E4'ün hastalık riskini artırdığı saptanmıştır²¹ (şekil 3). Genetik olarak E2 ve E3 şeklide olan ApoE'nin başlıca sentez yeri karaciğer olup, beyinde bu görevi astrositler üstlenmektedir. ApoE, BOS'da LDL reseptörüne bağlanabilmekte, sinir hücreleri içerdikleri LDL ilişkili protein (LRP) aracılığı ile her üç ApoE izoformunu da bağlayabilmektedir. Invitro ApoE2 ve E3'ün, mikrotubuli bağımlı protein tau ve C2'nin mikrotubuli bağlanma bölgesine bağlanarak, tau fosforilasyonunun hızını azaltmakta, ApoE4 ise Abeta'ya bağlanarak fibril oluşumunu artırmaktadır. ApoE4, NFY'nin başlıca proteini olan tau aracılığı ile yumaklara, Abeta aracılığı ile de senil plaklara kolayca bağlanmakta ve

miktarlarının artmasına neden olmaktadır.²² ApoE kolesterol metabolizması ve taşınmasında da rol almakta olup, invitro ve invivo olarak yüksek kolesterol APP ve Abeta düzeylerini artırmaktadır.²³

Abeta peptidlerinin önce diffüz daha sonrada fibriler plaklar halinde yavaş olarak birikimi, reaktif asrositoz, mikroglial hücre aktivasyonu, akson ve dentritlerin değişime uğraması şeklinde olan lokal hücreselel etkilere yolaçtığı düşünülmektedir. Bu sitotoksik olayların gelişiminde, Abetanın yanısıra, kompleman komponentlerinin, ApoE'nin, β 1-antikimotripsin (ACT) polipeptidlerinde rolü bulunmaktadır. Aktive olmuş mikroglialar IL-1 β , TNF α , IL-6 gibi bir çok sitokini salgıyarak astrositleri uyarıp ACT ve ApoE gibi proteinlerin yapımını stimule edebilirler. Böylece çevredeki nöron ve glia hücrelerine bu proteinlerin etkisi sonucu kinaz ve fosfataz aktivitelerinde değişim sonucu tau proteinlerinin hiper fosforilasyonu ve yumak oluşumu düşünülmektedir.¹² (şekil 4).



Şekil 3: Apo E4 ün AH patogenezindeki rolü



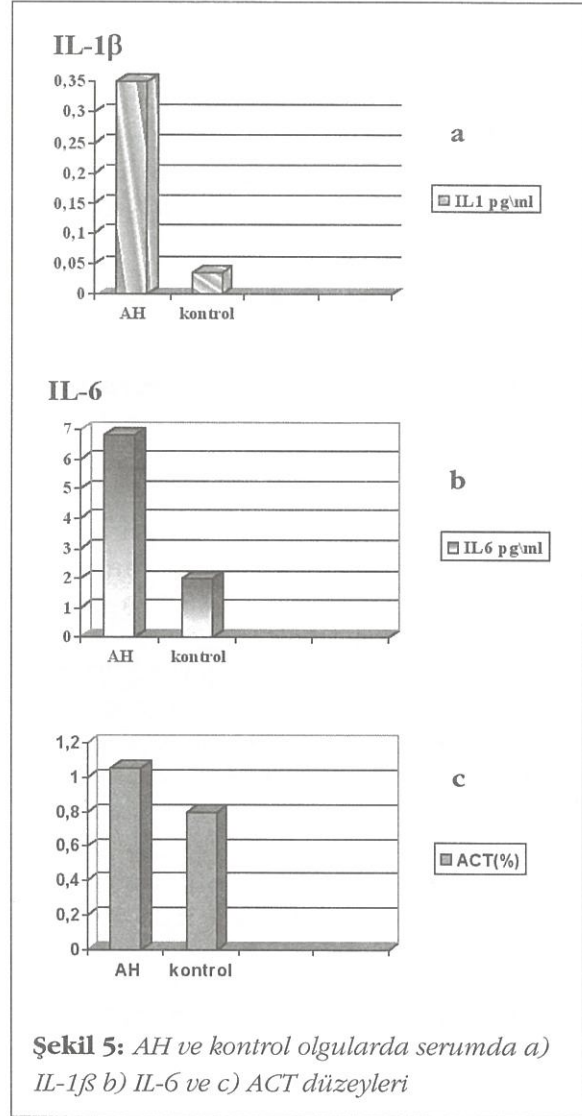
Şekil 4: Hiperfosfarile tau'nun patogenezdaki rolü

SİTOKİNLER: IL-1, proinflamatuvar (akut faz) sitokin olup, beyinde mikroglialar başta olmak üzere astrosit ve nöronlarda da yapılmakta, APP yapımını regüle etmekte, IL-1 gen polimorfizmi AH için önemli bir risk oluşturmaktadır.²⁴ AH'da BOS ve beyin dokusu düzeyleri yükselmektedir. Erken safhada, aktive mikroglialar üzerinde IL-1 ekspresyonunun arttığı dikkati çekmiştir. Aynı yaş grubundaki kişilerdeki plaklarda ise IL-1+ mikroglialara rastlanmamış olması, AH'da IL-1 immunoreaktivitesinin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir.²⁵ IL-1 diğer taraftan $\alpha 2$ makroglobulin ($\alpha 2 M$) sentezini stimüle etmekte, $\alpha 1$ ACT'nin astrositik ekspresyonunu artırmaktadır. IL-1'in noronal kolinerjik fonksiyonlar ve stres reaksiyonları üzerinde etkileri bulunmaktadır. Direkt olarak nöronal asetilkolinesteraz ekspresyon ve aktivitesini artırması yanısıra, glutamat tarafından stimüle edilen nöronal stresi takiben artan nöronal asetilkolinesteraz aktivitesinde de glial ve nöronal ilişkileri vasıtasıyla rol almaktadır.²⁶

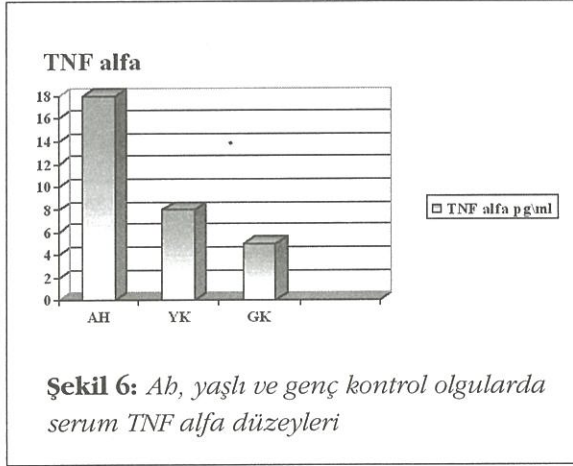
IL-1, astrositlerde $\alpha 1$ ACT ve nörotropik bir stokin olan S100 β 'nin ekspresyonunu artırmaktadır. S100 β ise nöronlarda serbest kalsiyum, PAPP ve IL-6'nın artışına neden olmaktadır. Ayrıca astrositlerde nitrik oksit sentetaz aktivitesini uyararak nörotoksik nitrik oksit salgılanmasında rol almaktadır.^{3, 27}

AH'da beyinde erken evrede plak formasyonu ile ilişkili olarak IL-6 ve ACT ekspresyonunda artış görülmektedir.^{28,29} Hastaların serumlarında da IL-1 β , IL-6 ve ACT'nin yüksek bulunması, bu bulgulara sistemik inflamasyon bulgularının eşlik etmemesi, beyindeki inflamasyona sekonder olduğunu düşündürmektedir. Diğer taraftan ACT düzeyleri kognitif fonksiyonlarla paralellik göstermekte olup, yaşla artış göstermektedir.³⁰ ACT, Abeta peptidleri bağlayabilir ve amiloid birikimini artırabilir. Abeta peptid degradasyonu ile ilgili olan metalloendopeptidazı inhibe ederek Abeta düzeyini artırdığı gösterilmiştir.³¹

IL-1 ve IL-6, inflamatuvar prostaglandinlerin yapımı ile ilgili olan siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimini aktive ederek, prostoglandinlerin artışına neden olmaktadır. COX-2 glial hücreler ve nöronlar tarafından yapılmaktadır. Bunu inhibe eden nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların klinik faydalı etkileri bulunmaktadır.³²



AH'da intratekal tumour necrosis factor α (TNF α) artarken, TNF β düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır.³³ Proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF, beyinde mikroglialardan salgılanmaktadır. Yaş ilerledikçe TNF yapımı artmakta, serumdaki düzeyi yükselmekte (şekil 6) ancak Abeta'nın nörotoksitesine karşı nöroprotektif etkileri AH'da olduğu gibi kaybolmaktadır.³⁴ Monositik hücre kültürlerinde, Abeta ve APP'nin karboksi terminal fragmanı, TNF α ve matrix metalloproteinase -9 (MPP-9) yapımını, interferon gama (IFN γ) eşliğinde artırmaktadır.³⁵ AH'da, Natural Killer (NK) hücrelerinin aktivite artışına bağlı olarak TNF α ve IFN salınımı artmakta olup, NK kaynaklı sitokin salınımı nöroinflamatuvar mekanizma ile



Şekil 6: Ab, yaşlı ve genç kontrol olgularda serum TNF alfa düzeyleri

nörodejenerasyonun ilerlediğini düşündürmektedir. Kognitif fonksiyon bozukluklarının derecesi ile sitokin artışları korelasyon göstermektedir.³⁶ TNF α ve IFN γ veya IFN γ ve IL-1 β kombinasyonu, astrosit kültürlerinde Abeta yapımını artırmaktadırlar. AH'da astrasitler aktive olarak kompleman componentleri, akut faz proteinleri ve sitokinler salgılamaktadırlar. Kronik inflamasyon, astrositoz ve mikroglial aktivasyon immunopatolojik tablo için oldukça karakteristik bulguları oluşturmaktadır.³⁷

Amiloid plaklarda bulunan IL-1 β , IL-6, TNF α gibi sitokinler kompleman componentlerinden C1 subkomponentleri, C3 ve 4 ekspresyonunu stimüle etmektedirler. IL-1 β ve TNF α C1r, C1s ve C3 yapımını, IFN γ ve IL-6 C4 yapımını artırmaktadır. C1q sadece mikroglialarda eksprese olmakta, C1 inh ise sadece IFN γ tarafından stimüle edilebilmektedir.³⁸

Kompleman componentlerinin senil plak ve nöronlarda gösterilmesi, Abetanın komplemanın klasik ve alternatif yollarını aktive etmesi, C1q ekspresyonu artmış mikrogliaların bulunması, C5a komponentinin mikroglialar için kemotaktik olması C5b-9 kompleman kompleksinin depozisyonuna bağlı nöron dejenerasyonu oluşması, C1q'nun, Abetanın mikroglialar tarafından fagosite edilmesini module ettiğinin gösterilmesi komplemanların, AH immunopatogenezinde önemli bir rol oynadıklarını düşündürmektedir.³⁹⁻⁴³

Abeta gibi, Tau'nun da klasik kompleman yolunu aktive ettiği gösterilmiştir.⁴⁴ Abeta depozitlerin ve NFY'deki taunun, AH'da prelinik dönemden terminal döneme kadar var oldukları

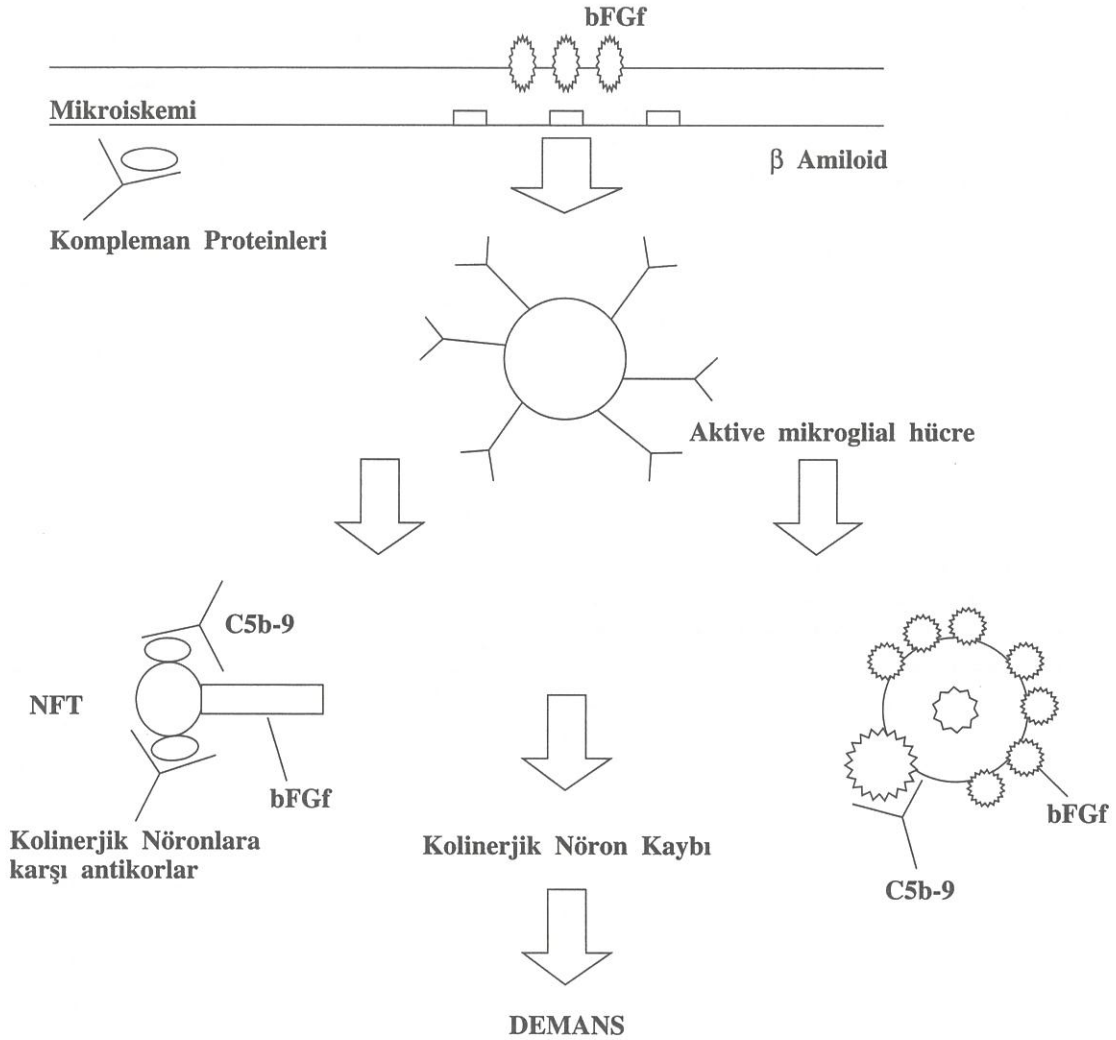
düşünülürse, hastalık süresince kronik inflamatuvar reaksiyonların başlatılmasında ve sürdürülmesinde ne kadar önemli rol oynadıkları daha iyi anlaşılabilir.

Sitokinlerin diğer bir üyesi olan, kemokinlerin, son yıllarda immunohistokimyasal çalışmalarla beyinde de buldukları gösterilmiştir.⁴⁵⁻⁴⁸ AH'da hipokampal kortikal nöronlar ve senil plaklarda α kemokin reseptörlerinden IL-8R β (CXCR2) ekspresyonunun arttığı, β kemokin reseptörlerinden ise CCR3 ve CCR5'in mikroglia, astrosit ve senil plaklarda ekspresyonunun arttığı saptanmıştır.⁴⁸⁻⁵²

CCR3 için eotaxin, RANTES (Regulated upon activation, normal T cells, expressed and secreted), MCP-3 (Monocyte chemoattractant protein) ve MCP-4, CCR5 için ise MIP-1 α (macrophage inflammatory protein), MIP-1 β ve RANTES ligandları bulunmaktadır.⁵³ MCP-1'in senil plak ve reaktif mikroglialarda, MIP-1 α 'nın nöron ve mikroglialarda, MIP-1 β 'nin reaktif astrositlerde⁵¹, CXCR3'ün nöronlarda, ligandı IP-10'un astrositlerde ekspresyonunun artması⁵⁴, bu moleküllerin glial-nöronal etkileşimleri module ettiğini, diğer sitokinlerinde yardımıyla inflamasyonu başlattığını düşündürmektedir.

AH'da beyinde nöron ve mikroglialarda, immunoreaktif olarak ve BOS'da sitokin ailesinden olan M-CSF (Macrophage colony stimulating factor) yüksek bulunmaktadır.⁵⁵ Nöral hücre adezyon moleküllerine benzerlik gösteren ve hücre yüzey moleküllerinden olan RAGE Abeta için bir reseptör olup, birlikte M-CSF yapımını stimüle etmektedirler. M-CSF mikroglialarda ApoE ekspresyonunun ve Abetanın artmasına neden olmaktadır.

Sitokin ailesinin nörotrofin grubunda olan ve Trk A reseptörünü bağlayan NGF (nerve growth factor), AH'da serebral korteks ve hipokampusda azalmıştır. Trk A bazal ön beyin kolinerjik nöronlarda eksprese olmaktadır. NGF arttığı zaman ChAT (choline acetyltransferase) aktivitesi artmakta, kolinerjik hücre dejenerasyonu önlenmekte ve hafıza kusurlarının ilerlemesi önlenmektedir ve tedavi için bir seçenek oluşturmaktadır.⁵⁶ Geç başlayan AH'da diğer bir nörotrofin BDNF (brain derived neurotrophic factor) geninde T270 mutasyonunun patogeneizde önemli bir rol alabileceği düşünülmektedir.⁵⁷



Şekil 7: AH'da gelişen mikroiskemi sonucu A beta ve bFGf birikimi, inflamatuvar ve immün yanıtlarla ilişkileri

OKSİDATİF STRES, APOPİTOZ, MİKROİSKEMİ

AH'da amiloid birikimi geliştikten sonra inflamatuvar süreç başlamakta, bu esnada mikroglialar aktive olmakta ve sitokinlerin dışında No (nitrik oksit) ve diğer serbest oksijen radikalleri salgılayarak astrositlerin diferansiyasyon hallerinden indifferansiyasyon hale geçmelerine neden olmaktadır. Astrositler bu halde NGF üretemeyip, hücre dışı potasyum ve glutamat homeostazını sağlayamaz. Akut faz reaktanları, hücre içi kalsiyum miktarı artarak apoptoza zemin hazırlanır. Diğer taraftan serbest oksijen radikalleri nöron hasarı yaratarak direkt, APP oluşumuna neden olarak patogeneizde indirekt rol almaktadırlar.⁵⁹

Hastalarda sitokin yapımının artmasıyla hipotalamusdan CRH (Corticotropin Releasing Hormone) salgılanması tetiklenerek adrenal bezlerden glukokortikoid salgınmasına neden olmaktadır. Yüksek kortikosteroid düzeyleri Abeta'nın artışında rol oynamaktadır. Sitokinler ayrıca nöroendokrin-immun sistemin düzenleyicileri olarak da görev yapmakta ve hastalıkta akut faz cevaplarının oluşmasına katkıda bulunmaktadır.⁶⁰

AH beyinlerinde apoptozda önemli rol alan Kaspas-3 düzeyleri yüksek bulunmaktadır.⁶¹ Fare kortikal nöron kültürlerinde, Abeta'nın Kaspas-3'ü stimüle ederek apoptoza katkıda bulunduğu gösterilmiştir.⁶² Astrositlerde eksprese olan TNF

ailesinden CD 95(Fas/Apo-1) proteininin apoptotik sinyaller göndererek astrosit yaşam süresinde etkili olduğu bildirilmiştir. CD95 reseptörleri, Kaspas 3 yoluyla apoptozu, proinflamatuvar sitokin salınımı ile de inflamatuvar olayları modüle etmektedirler. AH'da bu reseptörlerin ekspresyonunda artış bulunmaktadır.⁶³ TNF ailesinin diğer bir üyesi olan CD40'ın noronlarda ekspresyonu noronal apoptozu yol açtığı ve CD40L ligandıyla bağlandığında ise apoptozun inhibe olduğu, Abetanın CD40'ı artırdığı bildirilmektedir.⁶⁴

Immunoflorasan antikor teknikleri ile AH beyinlerinde kompleman proteinleri yanısıra IgG, IgA ve IgM immun kompleksleri de dikkati çekmektedir. Vasküler amiloid depozitlerde ve bFGF (basic fibroblastic growth factor) de artış mikroiskemi ile birlikte gitmektedir (şekil 7). Kan akımında ve oksijenasyonda azalma iskemik stresi düşündürmektedir.⁶⁵

AH'nın patogenezinde Abeta, tau, sitokinler, kemokinler, kompleman proteinleri, mikroglial aktivasyon, inflamatuvar reaksiyonlar, AP, PS1, PS2 mutasyonları, ApoE4, oksidatif stres, mikroiskemi gibi pek çok faktör bulunmakta, bunların nöroimmün ve nöroendokrin sistemler üzerinden etkileyerek değişik evrelerdeki rolleri moleküler düzeyde halen araştırılmakta, özellikle immün sistemi hedef alan hastalığı önleyici tedavi yöntemleri üzerinde yoğun olarak çalışılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. ChorskyRL, YaghaiMF, HillWD, StopaEG. : Alzheimer's disease: a review concerning immune response and microischemia. Med Hypotheses 2001;56:1124-127.
2. StGeorge-HyslopPH: Alzheimer's Disease. Neurobiology of Disease 2000;(7):546-548.
3. MrakRE, GriffinWST: Interleukin-1 and the immunogenetics of Alzheimer's Disease. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2000;59(6):471-476.
4. VentersHD, TangQ, LiuQ, VanHoyRW, DantzerR, KelleyKW: A new mechanism of neurodegeneration: A proinflammatory cytokine inhibits receptor signaling by a survival peptide. Proc. Natl. Acad. Sci. 1999; 96: 9879-9884.
5. SinhaS, LiebergurgL.: Cellular mechanisms of β -amyloid production and secretion. Proc. Natl. Acad. Sci. 1999; 96: 11049-11053.
6. HendriksL, JongheCD, LübkeU et al: Immunoreactivity of presenilin-1 and tau in Alzheimer's Disease. Brain Exp. Neurol. 1998 ;149:341-348.
7. MonsenegaA, MaronR, ZotaV, SelkoeDJ, WeinerHL. Imune hyporesponsiveness to amyloid beta-peptide in amyloid precursor protein transgenic mice: implication for the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease.
8. FerrariE, FiorovantiM, MagriF, SolerteSB. Variability of interactions between neuroendocrine and immunological functions in physiological and dementia of the Alzheimer's type.
9. SasakiN, TokiS, ChoweiH, SaitoT, NokanoN, HayashiY, TakeuchiM, MakitaZ. Immunohistochemical distribution of the receptor for advanced glycation Alzheimer's disease. Brain Res 2000;888(2):256-262.
10. HymanBT, SmithC, BuldyrevI, WhelanC, BrownH, TangMX, MayeuxR. Autoantibodies to amyloid β -peptide and Alzheimer's disease. Ann Neurol.2001;49(6): 808-810.
11. DelacoucteaA, BueeL. Tau pathology: a marker of neurodegenerative disorders. Curr. Opin. Neurol. 2000;13:371-376.
12. SelkoeDJ; LansburyJrPL. Biochemistry of Alzheimer's and prion diseases. Siegel GJ, Agranoff BW, AlbersRW, FisherSK, UhlerMD.eds. Basic Neurochemistry, 6th ed , Philadelphia, New York:Lippincott-Raven, 1999:950-965.
13. HigginsLS, Murphy GMJr, FornalS et al. P3 beta amyloid peptide has a unique and potentially pathogenic immunohistochemical profile in Alzheimer's disease brain. Am J. Pathol 1996;(149):585-596.
14. HaassC, SchlossmacherMG, HungAY et al. Amyloid β peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. Nature 1992; 359: 322-325.
15. SeubertP, Vigo-PelfreyC, EschF et al. Isolation and quantitation of soluble Alzheimer's β peptide from biological fluids. Nature 1992; 359: 325-327.
16. GeulaC. Pathological diagnosis of Alzheimer' disease. ScintolFM, DaffnerKR eds. Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. Totowa NJ: Humana Press; 2000:65-82.
17. TandonA, RoagevaE, Muilan M, StGeorge-HyslopPH. Molecular genetics of Alzheimer' disease: the role of β -amyloid and the presenilins. Curr Opin. Neurol. 2000;13:1377-1384.
18. SelkoeDJ. The genetics and molecular pathology of amyloid and the presenilins. In: DeKosky ST.ed. Demantia. Philadelphia, Pa:WB Saunders; 2000: 903-921.
19. LomeraCA, LoperaF, KosikKS et al. The E280A presenilin-1 Alzheimer mutation procedures increased A β 42 deposition and severe cerebellar pathology. Natura Med 1996;2:1146-1150.
20. StrittmatterWJ, SaundersAM, SchmechelD et al. Apolipoprotein E:High-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late onset familial Alzheimer disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993; 90: 8098-8102.
21. SaundersAM, StrittmatterWJ, SchmechelD et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late onset familial and sporadic Alzheimer's disease. Neurology 1993;43:1667-1472.

22. NambaY, TomonogaM, OtomoE et al. Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 1991;541:163-166.
23. WolozinB. A fluid connection cholesterol and A β . *PNAS* 2001;98:5371-5373.
24. NicollJAR, MrakRE, GrahamDI et al. Association of interleukin-1 gene polymorphism with Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2000 ;47:365-368.
25. MackenzieIR, HaoC, MunozDG. Role of microglia in senile plaque formation. *Neurobiol Aging* 1995; 16: 797-804.
26. Liy, LiuL, KangJ et al. Neuronal-glia interactions mediated by interleukin-1 enhance neuronal acetylcholinesterase activity and mRNA expression .*J. Neurosci* 2000;20:149-155.
27. HuJ, CastetsF, GuevaraJL, VanEldicLJ. S100 β stimulates inducible nitric oxide synthase activity and mRNA levels in rat cortical astrocytes. *J. Biol. Chem* 1996;271:2543-2547.
28. HuellM, StraussS, VolkB, BergerM, Bauer J. Interleukin-6 is present in early stages of plaque formation and its restricted to the brain of Alzheimer's disease patients. *Acta Neuropathol.* 1995;89:544-551.
29. LicastroF, MalloryM, HansenLA, MalsiahE. Increased levels of α -1-antichymotrypsin in brains of patients with Alzheimer's disease correlate with activated astrocytes and are affected by ApoE4 genotype. *J. Neuroimmunol.* 1998;88:105-110.
30. GabrielSM, MarinDB, AisenPS et al. Association of elevated α -1-antichymotrypsin with cognitive impairment in a prospective study of the very old. *Am. J. Psychiatry.* 1998;155:698-700.
31. YaminR, MalgeriEG, SloaneJA et al. Metalloendopeptidase EC3.4.24.15 is necessary for Alzheimer's amyloid- β peptide degradation. *J. Biol. Chem.* 1999;274:18777-18784.
32. HowlettDR, AllsopD, KavranEH. The biology and molecular neuropathology of β -amyloid protein. In: DawbornD, AllenSJ. Eds. *Neurobiology of Alzheimer's disease.* 2 nd ed. New York, Oxford University Press. 2001, 75-102.
33. TarkowskiE, LiljerothAM, NilssonA et al. TNF gene polymorphism and its relation to intracerebral production of TNF alpha and TNF beta in AD. *Neurology* 2000;54(11): 2077-2081.
34. VielJJ, McManusDQ, SmithSS, BrewerGJ. Age and concentration dependent neuroprotection and toxicity by TNF in cortical neurons from beta-amyloid. *J. Neurosci Res* 2001;64(5): 454-465.
35. Effects of beta-amyloid and carboxyl-terminal fragment of Alzheimer's amyloid precursor protein on the production of the tumour necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase-9 by human monocytic THP-1. *J. Biol.Chem.* 2001;276(26):23511-23517.
36. SolerteSB, CravelloL, FerrariE, FioravantiM. Overproduction of IFN-gamma and TNF-alpha from natural killer(NK) cells is associated with abnormal NK reactivity and cognitive derangement in Alzheimer's disease. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2000;917:331-340.
37. Blaskol; VerhuisR, Stempher-KountcheuM et al. Costimulatory effects of interferon-gamma and interleukin-1 beta or tumour necrosis factor alpha on the synthesis of Abeta 1-40 and Abeta 1-42 by human astrocytes. *Neurobiol Dis.* 2000 (6):682-689.
38. Weerhuis R, Janssen I, DeGroot CJ et al. Cytokines associated with amyloid plaques in Alzheimer's disease brain stimulate human glial and neuronal cell cultures to secrete early complement proteins, but not C1-inhibitor. *Exp. Neurol* 1999;160(1): 289-299.
39. McGeerPL, AkiyomaH, HagakiS, McGeerEG. Immune system response in Alzheimer's disease. *Can J. Neurol. Sci.* 1989;16:516-527.
40. BradtBM, KolbWP, CooperBR. Complement-dependent proinflammatory properties of the Alzheimer's disease β peptide. *J. Exp. Med* 1998;188:431-438.
41. YaoJ, HarvathS, GilbertDL, ColtanCA. Chemotaxis by a CNS macrophage the microglia. *J. Neurosci Res.* 190;27:36-42.
42. WebsterS, LueLF, BrachovaL et al. Molecular and cellular characterization of the membrane attack complex, C5b-9, in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 1997;18:415-421.
43. WebsterSD, YangAS, Margoll E et al. Complement component C19 modulates the phagocytosis of A β by microglia. *Exp. Neurol.* 2000;161:127-138.
44. ShenY, LueY, YangL et al. Complement activation by neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2001;305(3):165-168.
45. RansohoffRM, GlabinskiA, TaniM. Chemokines in immune-mediated inflammation of the central nervous system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1996;7:35-46.
46. CalvoCF, YoshimuraT, GelmanM, MalotM. Production of monocyte chemotactic protein-1 by rat brain macrophages. *Eur. J. Neurosci.* 1996; 8: 1725-1734.
47. PanY, LoydC, ZhoulT et al. Neurotactin, a membrane-anchored chemokine upregulated in brain inflammation. *Nature* 1997; 387: 611-617.
48. HorukR, MartinAW, WangZX et al. Expression of chemokine receptors by subsets of neurons in the central nervous system. *J. Immunol* 1997;158:2882-2890.
49. XiamQ, QinSX, McNamaraM, MackayC, HymanBT. Interleukin-8 receptor β immunoreactivity in brain neuritic plaques of Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol* 1997;150:1267-1274.
50. IshizukaK, KimuraT, IगतayirR et al. Identification of monocyte chemoattractant protein-1 in senile plaques and reactive microglia of Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;51(3):135-138.
51. XiaMQ, QinSX, WuLS, MackoyCR, HymenBT. Immunohistochemical study of the beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 and their ligands in normal and Alzheimer's disease brains. *Am. J. Pathol* 1998; 153(1):31-37.

52. JohnstoneM, GearinAJ, MillerKM. A central role for astrocytes in the inflammatory response to beta-amyloid chemokines, cytokines and reactive oxgen species are produced. *J. Neuroimmunol* 1999 ; 93(1-2) : 182-193.
53. BagglioniM, DewaldB, MoserB, Human chemokines: an update. *Annu Rev. Immunol* 1997; 15:182-193.
54. XiaMQ, BacskaiBJ, KnowlesRB. expression of the chemokine receptor CXCR3 on neurons and the elevated expression of its ligands IP-10 in reactive astrocytes. In vivo ERK 1/2 activation and role in AD. *J. Neuroimmunol* 2000;108(1-2):227-235.
55. ShiDY, RoherA, SatoC et al. Cellular targets of amyloid beta peptide : potential roles in neuronal cell stress and toxicity. In: Dawborn D, AllenSJ.(eds). *Neurobiology of Alzheimer's disease* 2nd ed. New York, Oxford Universty Press 2001, 252-269.
56. EastleyR, WilcockG, DawbornD. Current pharmacological approaches to treating Alzheimer's disease In:Dawborn D, AllenSJ. (eds). *Neurobiology of Alzheimer's disease* 2nd ed.New York, Oxford Universty Press 2001,338-368.
57. Kunugilt, VekiA, OtsukaM. A novel polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene associated with late onset Alzheimer's disease. *Mol. Psychiatry* 2001; 6(1):83-86.
58. Wyss-CorayT, LinC, YanF et al.TGF-beta 1 promotes microglial amyloid-beta clearance and reduces plaque burden in transgenic mice. *Nat Med.* 2001;7(5):527-528.
59. GoodwinJL, VemuraE, CunnickJE. Microglial release of nitric oxide by synergistic action of beta amyloid and IFN gamma. *Brain Res.* 1995;692:207-214.
60. WilderL.Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *AnnRevImmunol.* 1995;13:307-338.
61. ShimohamaS, TaninoH, FujimotoS.Changes in caspase expression in Alzheimer's disease: comparison with development and aging. *Biochem. Biophys. Res. Comun* 1999; 256:381-384.
62. HarodoJ, SugimotoM. Activation of caspase-3 in amyloid-induced apoptosis cultured rat cortical neurons. *Brain Re. Art. Det.* 1999;842:311-323.
63. SaasP, BoucrouJ, QuiquerezAL. et al. CD95 (Fas/Apo-1) as a receptor governing astrocyte apo ptotic or inflammatory responses: A key role in brain inflammation? *J. Immunol*,1999;162:2326-33.
64. SuoZ, TanJ, PlaczekA, CrawfordF, FangC, MullanM. Alzheimer's β amyloid peptidas induce inflammatory cascade in human vascular cells: the roles of cytokines and CD40. *Brain Res.* 1998 ; 807 : 110-117.
65. ChorskyRL, YaghmaiF, HillWD, StopaEG. Alzheimer's disease:a review concerning immune response and microischemia. *Med. Hypot.* 2001;96(1):124-127.