



13 / Özel Sayı 3 / 2010 (21-26)
13 / Suppl 3 / 2010 (21-26)

Esen SAKA

İletişim (Correspondence)

Esen SAKA
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı
06100 Ankara

Tlf: 90 312 3051806

Faks 90 312 3093451

e- posta: serefinur.ozturk@noroloji.org.tr



DERLEME

ALZHEİMER HASTALIĞI PATOFİZYOLOJİSİ: DENEYSEL VE GENETİK BULGULAR

Öz

Alzheimer hastalığının patogenezi ile ilgili elde edilen güncel bilgiler, patoloji, genetik, in vivo ve in vitro deneysel çalışmaların katkıları ile olmuştur. Bu çalışmalar amiloid beta peptidi (A β) ve tau proteinlerinin hastalığın patogeneziinde anahtar moleküller olduğunu göstermiştir. Bu moleküller agregatlar oluşturarak ya da daha büyük olasılıkla oligomer yapılar halinde hastalığa özgü nörodejenerasyona yol açmaktadır. Yeni genetik ve deneysel çalışmaların, hastalıkla ilişkili yeni genler, moleküller ve yollarını keşfetmesi ve hastalığın patogeneziini daha iyi anlamamıza yardım etmesi beklenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer hastalığı/genetik; Demans; Amiloid beta-Protein/genetik; Tau proteinleri/genetik



REVIEW ARTICLE

PATHOPHYSIOLOGY OF ALZHEIMER'S DISEASE: EXPERIMENTAL AND GENETIC FINDINGS

ABSTRACT

The current knowledge on the pathogenesis of Alzheimer's disease is derived from studies on pathology, genetics, and in vivo and in vitro experimental studies. These studies point amiloid beta peptide (A β) and tau as key molecules for the pathogenesis of the disease. These molecules either as aggregates that they form or most probably as oligomers lead to the disease specific neurodegeneration. New genetic and experimetal studies are expected to disclose novel putative genes, molecules and pathways and further help our better understanding of the disease

Key Words: Alzheimer Disease/genetics; Amyloid beta-Protein/genetics; tau Proteins/genetics



Alzheimer hastalığına (AH) uygun yaklaşım, hastalığın etkin tedavisi, ve hatta önlenmesi için hastalık patofizyolojisinin bilinmesi esastır. Bu zamana kadar elde edilen bilgilerde, insan çalışmaları yanı sıra deneysel çalışmaların da önemli katkıları olmuştur. Alzheimer hastalarının otopsi materyallerinden elde edilen veriler hastalığın patolojisinde amiloid plak ve nörofibriller yumakların varlığını ve bu patolojik agregatların belirli dağılım paterni ve yoğunlukta bulduklarını göstermiştir (1). Parenkimal lezyonlar yanı sıra serebral amiloid anjiyopati hastalık patolojisine eşlik edebilmektedir. Nöron ve sinaps kaybı hastalığın diğer vazgeçilmez patolojik bulgularıdır. Moleküler çalışmalar amiloid plakların ana komponentinin amiloid beta (A β), nörofibriller yumakların ise tau proteini olduğunu göstermiştir (2,3). Bu proteinlerin oluşum ve işlenmelerinde AH beyinde diğer bireylerle göre bazı farklılıkların varlığı gözlenmiş ve bu farklılık ayrıntılı olarak incelenmiştir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmaların da katkısı ile daha çok A β fazlalığının, hem oligomerik, hem de agregatlar oluşturan A β 'nin hastalık patogenezinde önemli rolü olduğunu göstermiştir (3,4). AH genetiği ile ilgili çalışmalarla da -ailevi AH'da saptanan mutasyonların A β oluşumu ile ilişkili genlerde olması ve hatta hastalığa yatkınlık oluşturabilecek genetik değişikliklerin de A β biyolojisi ile yakın ilişki göstermesi- bu gözlemler desteklenmiştir.

Bu derlemede hastalık patofizyolojisi ile ilişkilendirilen genetik ve deneysel bulgular alt başlıklar altında özetlenecektir.

Alzheimer hastalığı ve a β

A β , "amiloid precursor protein" (APP) nin bazı enzimler aracılığı ile proteolizi sonucu oluşur. Bu işlev nöronal aktivite tarafından regüle edilmektedir; ve proteoliz γ -sekretaz, β -sekretaz (BACE1 ya da asp2 ya da memapsin2) ya da α -sekretaz ("TNF α -converting enzyme"=TACE) enzim aktiviteleri tarafından sağlanmaktadır (3,5). α -sekretaz enzimi APP'yi transmembran bölgesinden 12 aminoasit uzaklıktaki noktadan keser. Bu kesim sonrasında, uzun, çözünebilir α -APP₃ fragmanı oluşur ve fragman ekstraselüler aralığa salınır. α -sekretaz enzimine alternatif olarak APP, β -sekretaz enzimi ile de, bu sefer proteinin amino terminaline 16 aminoasit daha yakın bölgeden kesilebilir. Bu durumda ise β -APP₃ oluşur. α -sekretaz ya da β -sekretazla kesimi takiben, ikinci kesilme işlemi γ -sekretaz tarafından gerçekleştirilir. İlk kesilme α -sekretaz tarafından gerçekleşti ise p3 fragmanı, β -sekretaz tarafından gerçekleşti ise A β peptidi oluşur. γ -sekretaz enzimi aynı zamanda oluşan A β peptidinin uzunluğunu belirlemektedir. Burada özetlenen süreçler normal kişilerde yer almakta; Alzheimer hastalarında ise A β peptidini oluşturan yol daha aktif olmaktadır ya da A β temizlenme mekaniz-

masında bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (3,6). İnsan A β 'si, monomerler, dimerler, trimerler, tetramerler, dodecamerler, diğer oligomerler, protofibriller ve matur fibriller gibi farklı formlarda bulunabilmektedir. Amiloid plakların yapısında ise matur fibriller bulunmaktadır. AH'larında yapılan patoloji çalışmalarında amiloid plaklar olmazsa olmaz patolojik bulgularıdır ve hastalığın patogenezinde A β oluşumunun hastalığın patogenezini başlattığı düşünülmektedir. Bu hipotez "amiloid kaskad hipotezi" olarak tanımlanır (3). Ancak otopsi çalışmalarında amiloid plakların yoğunluğu ile kognitif yıkım arasında bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir. Bu hipotez zaman zaman sorgulansa da, aşağıda "AH'nın deneysel modelleri ve öğrettikleri" alt başlığında tartışılacağı gibi amiloid plakların kendisinden çok, monomerlerinin ya da oligomerlerinin hastalık patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Alzheimer hastalığı ve tau

Tau proteini, mikrotubullerin organizasyonu ve stabilizasyonunda rol alan ana proteinlerdir. Hücre iskeleti proteinlerinden olan mikrotubuller ise, hücre morfolojisinin sağlanması; akson ve dendritlerdeki transportu sağlamaktadır. Tau proteini dolayısı ile hücre morfolojisinin korunması ve aksonal transportta rol almaktadırlar. Tau proteininin ayrıca nöronlarda ve diğer hücre nükleuslarında DNA ve RNA ile etkileşime girdiği ve nükleolar yapının oluşmasında da işlev gördüğü de öne sürülmektedir (2,7).

Santral sinir sisteminde 6 farklı izoformu olan tau proteinin geni 17. Kromozomdadır. Protein sentezlendikten sonra fosforilasyon ve nitrasyonun da içinde olduğu farklı sentez sonrası değişikliklere uğrar. Bu proteinin hiperfosforilasyonu, ve hatta nitrasyonu AH patogenezinde rol oynayan bulgularındandır (2). Hiperfosforilasyona uğrayan tau proteini, mikrotubullere bağlanamamakta, kendilerine bağlanarak ikili helikal filamenler ve düz filamenler gibi AH'nın karakteristik patolojik özelliklerini oluşturmaktadırlar. Bu tau içeren agregatların AH semptomatolojisi ile iyi ilişki gösteren lokalizasyonlarda (entorhinal korteks, hipokampus, parahipokampus, amygdala, kortikal asosiasyon alanları ve buralara projekte olan subkortikal çekirdeklerde) yer aldıkları bilinmektedir (1).

Ancak tau protein patolojisi, bazı fronto-temporal demans tipleri, kortikobazal ganglionik dejenerasyon, progresif supranükleer palsi gibi pek çok sayıda diğer dejeneratif hastalıklar da bulunabilmektedir. Hatta bunlardan kromozom 17 ile ilişkilendirilen ve parkinsonizm ile giden frontotemporal demans hastalığında tau gen mutasyonunun varlığı ve otozomal dominant geçiş gösterdiği bilinmektedir (8). Buna karşılık, AH'da tau geninin genetik bozukluk gösterilememiştir.



Alzheimer Hastalığında tau hiperfosforilasyonuna yol açan kilit kinaz aktivitesi tam bilinmemektedir. Ancak, bir serin-threonin kinaz olan CDK5, içinde tau'nun da bulunduğu pek çok hücre iskelet proteinlerini, sinaptik proteinleri ve transkripsiyon faktörlerini fosforlamaktadır ve AH'da CDK5 hiperaktivasyonunun tau hiperfosforilasyonu ve nörodejeneratif proseste rol oynadığı öne sürülmektedir (9). CDK5 hiperaktivasyonun ise A β aracılıklı olabileceği düşünülmektedir. Tau fosforilasyonunda önemli olduğu düşünülen bir başka protein de GSK-3 β 'dir. Diğer yandan ise, tau'nun defosforilasyonunda rol oynayan proteinler, örneğin protein fosfotaz 2A, prolyl izomeraz Pin 1'de AH patogenezinde rol oynayabilir (10).

AH patogenezinde tau hiperfosforilasyonun mikrotübül stabilitesi ve fonksiyonunu bozması yanı sıra toksik fonksiyon kazanımının da rolü olduğu bilinmektedir: örneğin tau agregatları apoptozu indüklemektedir. Ancak, A β 'ya benzer bir şekilde, tau proteinin oluşturduğu agregatlardan daha çok, oluşturdukları tau oligomerlerinin nörodejenerasyon ve bellek bozukluğu ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir (2).

Alzheimer hastalığında genetik bulgular

Erken başlangıçlı, otozomal dominant geçişli, ailevi AH'da bu zamana kadar üç farklı gende mutasyonların varlığı ortaya konmuştur. Bunlardan biri bir dizi proteolitik enzim aktivitesi sonrası A β peptidini oluşturan APP genidir. 21. kromozomda bulunan bu gende otozomal dominant geçiş gösteren, 77 AH ailesinde 20'den fazla farklı mutasyon saptanmıştır. APP mutasyonları nadirdir ve AH'larının %0.1'inden daha azında görülmektedir. Bu mutasyonların, yerleşim yerine göre, artmış β -sekretaz aktivitesi ile A β oluşumunu artırarak, protofibril oluşumuna daha yatkın A β oluşumuna neden olarak, ya da daha amiloidojenik A β formunun (A β 42) oranını artırarak AH'na neden oldukları gösterilmiştir (11). APP ve oluşturdukları ürünlerin dozunun AH patofizyolojisinde önemini gösteren bir genetik bulgu ise APP lokusunun duplikasyonun yine otozomal dominant geçişli erken başlangıçlı AH'a neden olmasıdır (12). Benzer şekilde, Down sendromunda da (trizomi 21) APP lokusunu da içeren 21. kromozomun bir bölümünün normalden fazlalığı söz konusudur. Down Sendromlu hastalarda, artmış A β 40 ve A β 42 üretimi vardır ve hastalar erken yaşta Alzheimer Hastalığı için tipik olan nöropatolojik değişiklikleri geliştirirler (13). Ayrıca, APP geninin otozomal resesif geçiş gösteren iki daha nadir mutasyonu iki farklı ailede tanımlanmıştır. Bu mutasyonlardan en azından biri A β 40 ve 42'nin azlığı ile gitmektedir (11,14).

14. kromozomda bulunan Presenilin 1 ve 1.kromozomda bulunan Presenilin 2 genlerindeki otozomal dominant mutasyonlar, ailevi AH'nın bilinen diğer iki nedenidir. Presenilin 1'de 178, presenilin 2'de ise 14 farklı mutasyon tanımlanmıştır (11). Mutasyonlar genelde tek nükleotid yer değiştirmesi şeklindedir ve proteinin transmembran bölgesinde ve bunu saran hidrofilik bölgede kümelenmiştir. Presenilinler fonksiyonel olarak γ -sekretaz enzim aktivitesi ile ilişkili oldukları için, bu mutasyonların da A β 42 miktarını artırarak ya da A β 40 miktarını azaltarak AH patogenezini başlattığı düşünülmektedir (13).

Otozomal dominant geçişli erken başlangıçlı AH'a neden olan ve yukarıda özetlenen genlerdeki mutasyonlar tam penetrans göstermektedir; bir başka deyişle mutasyonu taşıyan bireylerde hastalık %100 görülmektedir. Hastalık başlangıç yaşları değişkende olsa 20'li yaşlar kadar erken olabilmektedir.

Daha sık görülen, geç başlangıçlı AH'da ise çevresel faktörler yanı sıra multipl genetik risk faktörlerinin varlığı öngörülmektedir. Genetik faktörlerden yalnızca Apolipoprotein E (ApoE)'nin ϵ 4 alelinin tüm çalışmalarda tutarlı bir şekilde hastalık için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (15). Bu genin bilinen sık alelleri ϵ 2, ϵ 3, ve ϵ 4 dür. Tek ϵ 4 aleli taşıyan kişilerde hastalık riski 2-4 kat, iki ϵ 4 aleli taşıyanlarda ise ortalama 12 kat artmaktadır (16). ϵ 4 aleline sahip olanlarda hastalık yaşı da daha erken olmaktadır (17). ϵ 2 aleli ise hastalığa karşı koruyucu özellik göstermektedir. ApoE kolesterol transportu, metabolizması, ve depolanmasında rol oynayan bir serum proteindir. Bu protein amiloid plaklarda yüksek oranda bulunur ve A β peptidine bağlanabilme özelliği gösterir (6). ApoE ϵ 4 allel varlığının doza bağlı olarak artmış A β plak yükü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin, in vitro çalışmaların da telkin ettiği gibi A β agregasyonunu artırarak ya da temizlenmesini azaltarak olduğu düşünülmektedir (6,18) Bir başka deyişle ϵ 4 aleli diğer alellerden daha fazla A β agregasyonuna neden olmakta, buna karşın daha az etkin A β temizlenmesini sağlamaktadır. ApoE'nin taunun artmış fosforilasyonu ve tau birikiminde de rolü olduğu düşünülmektedir.

Genom çapında asosiyasyon çalışmaları (GWA) ise clusterin geni (CLU apolipoprotein J geni, APOJ), komplement C3b protein reseptör geni (CR1) ve fosfatidylinositol-binding clathrin assembly proteini kodlayan genin (PICALM), AH için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (11). Bu genler tarafından kodlanan proteinlerden CLU'nun AH beyinde ekspresyonu artmıştır ve amiloid plakların yapısında bulunur. Bu proteinin A β 42 peptidinin agregasyonunu önlediği ve A β temizlenmesinde hem kan beyin bariyeri düzeyinde hem de glial hücreler tarafından endositozunda rol alarak



etkin olduğu düşünülmektedir (11). CR1 ise kompleman aracılığı ile A β temizlemede görev almaktadır. PICALM'ın patofizyolojideki rolü ise tam aydınlatılmamıştır ancak APP trafiği ve A β oluşumu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

AH risk faktörü olarak tanımlanan diğer pek çok genin ise hastalıkta önemli bir risk faktörü olduğu tutarlı bir şekilde gösterilememiştir ya da yalnızca bazı etnik gruplarda gösterilebilmiştir. A β trafiğinde önemli olduğu düşünülen SORL1 (sortilin-related receptor) genetik varyantları, A β temizlemede rol aldığı düşünülen α 2 makroglobulin ve düşük-densiteli lipoprotein reseptör-ilişkili protein 1 (LRP1) bunlardır. Ayrıca genom çapında çalışmalarda, kromozom 6,9,10 ve 12'de henüz genleri tanımlanmamış aday bölgeler tutarlı bir şekilde işaret edilmiştir.

AH Deneysel Modelleri Ve Öğrettikleri

Alzheimer hastalığının iyi bir deneysel modelinden hastalığın klinik özelliklerinin, patolojik, nörokimyasal bulgularını geliştirmesi beklenilir. Ancak insanda tipik AH oluşturan insan mutasyonlarının oluşturulduğu hayvan modelleri de dahil olmak üzere bu özelliklerin ancak bazıları taklit edilebilmiş, hastalığın tüm özelliklerini barındıran bir hayvan modeli halen geliştirilememiştir.

Bu modellerden APP transgenik fare modellerinde amiloid plak birikimi görülmekte ancak nöron kaybı ve nörofibriller yumaklar gelişmemektedir. Bellek bozukluğunun gelişmesi değişkendir. Öğrenme-bellek testlerinde bozukluk görülebildiği gibi, yoğun plak patolojisine rağmen öğrenme kusurunun gelişmemesi de mümkündür. Bu fare modeli pek çok özelliği ile transgenik olmayan yaşlı farelerin özelliklerini göstermesi nedeniyle daha çok doğal yaşlanma modeli ya da presemptomatik AH modeli olarak da yorumlanmaktadır (4). Örneğin APP transgenik fare modellerinden birinde yapılan FDG-PET çalışmasında transgenik yetişkin farelerin transgenik olmayan farelerden daha erken yaşta ve amiloid plak oluşturmadan AH'a benzer şekilde limbik ve asiasyon korteksinde hipometabolizma gösterdiği görülmüştür (19). Bir başka APP transgenik fare modelinde ise transgenik olmayan farelerden daha erken yaşta bellek bozukluğunun geliştiği ve bunun APP artmış ekspresyonunun azaltılması ya da A β 'ya karşı antikor verildiğinde önlendiği gösterilmiştir (4). Bu çalışmalarda amiloid plaktan bağımsız bir takım fonksiyonel değişikliklerin izlenmesi aslında agregat olan değil de çözünebilir olan A β 'nin daha toksik olabileceği düşüncesini öne sürmektedir. Bunu destekler şekilde, APP transgenik fare modellerinden izole edilen bir A β oligomerinin (A β *56) düzeyinin, farelerde kognitif bozukluk derecesi ile ilişkili olduğu ve hatta bu oligomerlerin normal farelere intraserebral enjeksiyonu ile verilmesi sonrası bu farelerde

de kognitif bozukluğun geliştiği görülmüştür (20). Bu zamana kadar özetlenen bulgulara göre, APP transgenik fare modelleri APP'nin anormal işlenmesinin ve çözünebilir A β 'nin hastalığın patogenezinde ve belki de yaşa bağımlı nöronal disfonksiyonu hızlandırmada patolojik rol oynadığını göstererek AH patogenezinin aydınlatılmasına katkıda bulunmaktadır (4).

A β 'nin nasıl ve ne yolla patolojik özellik gösterdiği yine bir takım APP transgenik fare modelleri kullanılarak çalışılmıştır. Bu çalışmalarla, A β 'nin etkileştiği çok sayıda protein tanımlanmıştır ve A β 'nin sinaptik iletiyi bazı hücre içi sinyal iletim yollarını etkileyerek değiştirdiği öne sürülmektedir (4). Bazı araştırma sonuçları ile de desteklenen bir hipoteze göre ise, A β sinaptik eksitasyon aktiviteyi kontrol etmektedir: düşük konsantrasyonlarda presinaptik fasilitasyona neden olmakta; yüksek konsantrasyonlarda ise postsinaptik depresyona neden olmaktadır (21). A β 'nin sinaptik iletinin kontrolünde fizyolojik bir rolü olduğu; ve artmış ya da azalmış konsantrasyonlarda fizyolojinin bozulup, patolojik özelliğin kazanıldığı düşünülmektedir. Bunu destekler şekilde, anormal derecede düşük A β seviyesinin olduğu APP, presenilin 1 ya da BACE1-eksik fare modellerinde sinaptik ileti bozukluğunun olduğu saptanmıştır (22-24). Diğer yandan yüksek seviyede A β 'nin glutamaterjik sinaptik iletiyi hem glutamaterjik dendiritik çıkıntıları azaltarak, sinaptik glutamat alımını engelleyerek, hem de reseptör sayısını azaltarak ya da desensitizasyonuna neden olarak bozduğuna dair bulgular da vardır (25). Ayrıca, A β , GABA β disfonksiyona da neden olabilmektedir. Bu etkilerin A β 'nin ion kanalları (örn. L tipi Kalsiyum kanalı) üzerine etki göstermesi ya da hücre membranında delikler oluşturarak ion değişikliklerine neden olması ya da RAGE, α -7-nAChR gibi özgün reseptörler aracılığı ile gerçekleşebileceği düşünülmektedir. A β ilişkili sinaptik fonksiyon bozukluğu nöronal aktiviteyi nöronal döngüler ve nöronal ağlar düzeyinde de etkilemektedir. Buna bir örnek artmış A β 'ya kronik maruz kalan transgenik farelerde nöronal senkronizasyonun artması ve epileptik aktivitenin görülmesidir (21). A β 'nin tüm bu sinaptik, nöronal döngüler ve nöronal ağlar düzeyinde olan değişikliklerin kognitif bozukluğa neden olabileceği öne sürülmüştür.

Presenilin transgenik fare modellerinde özgün fenotip görülmez iken Presenilin ve APP mutasyonlarının beraber geliştirildiği transgenik farelerde ise APP transgenik fare modellerine benzer bulgular görülmekte ancak amiloid plak patolojisi daha belirgin olmaktadır. A β 'ya bağlı görülen sinaptik ve nöron ağları düzeyindeki değişiklikler (örn sinaptik kayıp, glutamaterjik ileti azalması), bu çift transgenik farelerde daha fazla görülmektedir (25). Yine GABA β fonksiyon değişikliği bu modelde de gösterilmiştir.



İnsan tau gen mutasyonlarının (Frontotemporal demansta görülen) ya da normal insan tau geninin aşırı ekspres edildiği transgenik fare modelleri ise AH'da görülen nöro-fibriller yumak patolojisinin taklidine olanak sağlamıştır. Mutant tau proteinin ekspres edildiği modellerde ilk bir yılda, insan tau proteinin ekspres edildiği farelerde ise ortalama 18 aylık iken kortikal NFY patolojisinin gelişmektedir. NFY patolojisi geliştiren bu farelerde hemen her zaman öğrenme-bellek kusuru görülmektedir. Tau transgenik fare modellerinde NFY yoğunluğu ile hücre ölümü ve bellek kusurunun transgenik tau ekspresyonu üzerine yapılan bazı değişiklikler sonrası birbiri ile ilişkisiz hale gelmesi, NFY değil de özel tau monomer ya da multimerlerinin hastalık patogenezi ile ilişkili olduğu düşüncesini ortaya koymuştur (4,26). Tau'nun nöron kaybı yanında sinaptik disfonksiyona da neden olarak patogeneizde rol aldığı düşünülmektedir. Bununla uyumlu olarak bazı presinaptik proteinlerin tau transgenik fare modelinde azaldığı gösterilmiştir.

Hem APP ve hem de tau mutasyonlarını taşıyan transgenik farelerde NFY patolojisinin yalnız tau transgenik farelere göre daha yoğun olduğu görülmüştür. Bu bulgular Aβ patolojisinin tau patolojisini tetiklediği lehine yorumlanmaktadır (4).

APP, tau ve presenilin (bu üç genin beraber) transgenik fare modelleri patolojinin gelişim sırasını göstermeye yardımcı olmuştur öncelikle amiloid plakların takiben tau patolojisinin geliştiğini ve yoğun tau patolojisi gelişmeden kognitif bozukluğun ortaya çıkmadığını göstermiştir (2,4,9).

Sonuçta, transgenik fare modelleri genel olarak hastalık patogenezinde Aβ'nın daha çok başlatıcı ancak tau patolojisinin hastalığı oluşturduğu hipotezini desteklemektedir (4). Ayrıca ApoE4, diğer genetik yatkınlık faktörleri, α-sinüklein, vasküler faktörler, inflamasyon, oksidatif stres, mitokondri fonksiyon bozukluğu gibi mekanizmaların da patogeneizde yeri yadsınmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer's disease changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-59.
2. Meraz-Rios MA, Lira-De Leon KI, Campos-Pena V, De Anda-Hernandez MA, Mena-Lopez R. Tau oligomers and aggregation in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2010;112:1353-67.
3. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β-peptide. *Nature reviews* 2007; 8:101-12.
4. Ashe KH, Zahs KR. Probing the biology of Alzheimer's disease in mice. *Neuron* 2010; 66: 631-45.
5. Cirrito CR, Yamata KA, Finn MB, et al. Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-β levels in vivo. *Neuron* 2005;48:913-22.
6. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The Role of apolipoprotein E in Alzheimer's Disease. *Neuron* 2009;63:287-303.
7. Sjöberg MK, Shestakova E, Mansuroğlu Z, Maccioni RB, Bonnefoy E. Tau protein binds to pericentromeric DNA: a putative role for nuclear tau in nucleolar organisation. *J Cell Sci* 2006;119:2025-34.
8. Ludolph AC, Kassubek J, Landwehrmeyer BG, et al. Reisenburg Working Group for Taupathies with Parkinsonism. Taupathies with parkinsonism: clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers, and treatment options. *Eur J Neurol* 2009;16:297-309.
9. Crews L, Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 2010;19:R12-R20.
10. Wang JZ, Liu F. Microtubule associated protein tau in development, degeneration and protection of neurons. *Prog Neurobiol* 2008;85:148-75.
11. Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Current status on Alzheimer's disease molecular genetics: from past, to present, to future. *Hum Mol Genet* 2010;19:R4-R11.
12. Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le MN, et al. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset AD with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet* 2006;38:24-6.
13. Selkoe DJ: Alzheimer's disease: Genes, proteins, and therapy. *Physiological Reviews*. 2001; 81:701-66.
14. Di Fede G, Catania M, Morbin M, et al. A recessive mutation in the APP gene with dominant negative effect on amyloidogenesis. *Science* 2009;80:1473-7.
15. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial AD. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:1977-81.
16. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261:921-3.



17. Roses AD. Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease. *Annu Rev Med* 1996;47:387-400.
18. Ma J, Yee A, Brewer HB, Das S, Potter H. Amyloid-associated proteins alpha 1-antichymotrypsin and apolipoprotein E promote assembly of Alzheimer beta-protein into filaments. *Nature* 1994; 372:92-4.
19. Hsiao KK, Borchelt DR, Olson K, et al. Age-related CNS disorder and early death in transgenic FVB/N mice overexpressing Alzheimer amyloid precursor proteins. *Neuron* 1995;15:1203-18.
20. Lense S, Koh MT, Kotilinek L, et al. A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory. *Nature* 2006; 440: 352-7.
21. Palop JJ, Chin J, Roberson ED, et al. Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory neuronal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron* 2007;55:697-711.
22. Seabrook GR, Smith DW, Bowery BJ, et al. Mechanism contributing to the deficits in hippocampal synaptic plasticity in mice lacking amyloid precursor protein. *Neuropharmacology* 1999;38:349-59.
23. Saura CA, Choi SY, Beglopoulos V, et al. Loss of presenilin function causes impairments of memory and synaptic plasticity followed by age-dependent neurodegeneration. *Neuron* 2004;42:23-36.
24. Laird FM, Cai H, Savonenko AV, et al. BACE1, a major determinant of selective vulnerability of the brain to amyloid-beta amyloidogenesis, is essential for cognitive, emotional, and synaptic functions. *J Neurosci* 2005;25:11693-709.
25. Palop JJ, Mucke L. Amyloid- β -induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neuronal Networks. *Nat Neurosci* 2010;13:812-8.
26. Santacruz K, Lewis J, Spires T, et al. Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science* 2005;309:476-81.