

מחלת האלצהיימר (AD) -

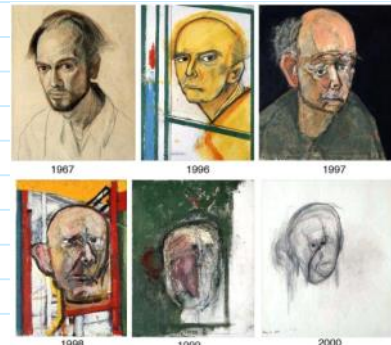
- אחת ממחלות הדמנציה הנפוצות ביותר - כ-50 מיליון חולים בעולם.
- המחלה מתפרצת בעיקר בגיל מבוגר, מתחילה בסביבות גיל 65
- מכיוון שהאובלוסייה מזדקנת ותוחלת החיים עולה, שכיחות מחלת האלצהיימר הולכת וגדלה עם השנים.
- ברובה לא מחלה גנטית.
- הפגיעה היא קוגניטיבית.
- מאפיינים קליניים: אובדן זיכרון קצר טווח קצר, ולאחר מכן של איבוד ושל מיומנויות ויכולת לזיהוי של אנשים קרובים. מחלת אלצהיימר עשויה לכלול גם ההתנהגות משתנה, אלימות וניידות, ואיבוד יכולת התפיסה המרחבית בעקבות פגיעה בהיפוקמפוס.
- המקרה הראשון שתועד היה בשנת 1907: ד"ר אלוויז אלצהיימר, פסיכיאטר גרמני, ראיין חולה בשם גברת אוגוסטין, בת 51 שהובאה על ידי בעלה, קארל. היא הראתה איבוד זיכרון לטווח קצר ועם הזמן גם זיכרון לטווח ארוך. נפטרה מהמחלה בסופו של דבר.

כיצד מחלת אלצהיימר מאובחנת?

- אין דיאגנוסטיקה שיכולה לאבחן ב-100% מחלת אלצהיימר ולהבדיל אותה ממחלות דמנציה אחרות.
- אבחנה מוחלטת של מחלת אלצהיימר אפשרית רק בניתוח לאחר המוות.
- אולם ישנה התקדמות במבחני אבחון בשנים האחרונות המאפשרים 80-90 אחוז דיוק בדיאגנוזה של המחלה על-ידי הרופא. למה חשוב לאבחן? כי יש תרופות שיכולות להאט את קצב ההידרדרות של המחלה.

דוגמאות להשפעה של מחלת אלצהיימר על התפיסה:

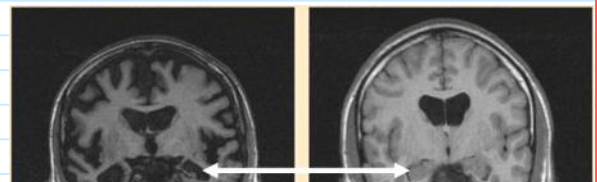
- William Utermohlen - צייר הולנדי שצייר דיוקנים של עצמו במשך 5 שנים מהרגע שזיהה שהוא חולה במחלה. לאט לאט נפגעה יכולת התפיסה שלו לגבי העצמי וזה התבטא בציורים.

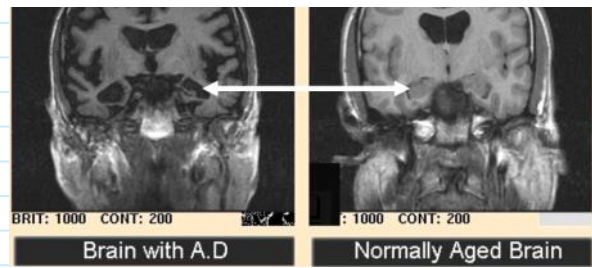
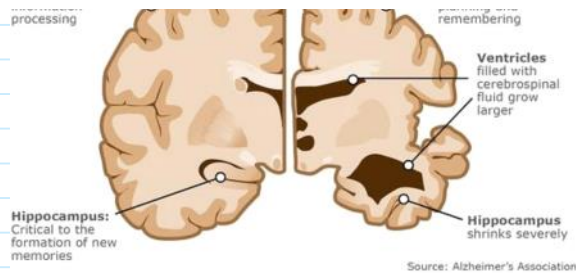


- **Alzheimer's Clock-Drawing Test (CDT)** - מבחן שעוזר לאבחן אלצהיימר. מבקשים מהנבדק לצייר שעון שמכוון על שעה מסוימת. ככל שהמחלה מתקדמת, האנשים מתחילים לאבד את היכולת לצייר ולמקם את המספרים כמו שצריך.

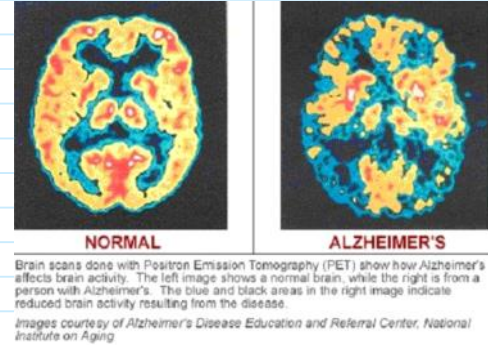


- **פגיעה מוחית במחלת אלצהיימר** - אצל חולי אלצהיימר ניתן לראות פגיעה ותמותה של אזורים במוח, המופיעים כחללים שחורים ב-MRI. בניגוד לטרשת נפוצה, כאן הפגיעה היא בחומר האפור - בגופי התאים עצמם. החומר הלבן נשאר יחסית שלם. האזור הראשון שנפגע זה ההיפוקמפוס. בהמשך נפגעים גם אזורים נוספים.
- ההיפוקמפוס קשור ללמידה וזיכרון וגם לתפיסה מרחבית, ולכן גם התפיסה המרחבית נפגעת אצל חולים במחלה.
- אלצהיימר היא מחלה נוירודגנרטיבית - יש איבוד מסה של המוח. בסופו של דבר מתים מסיבוכים של המחלה כגן שבץ, השפעה על פעילות הלב ועוד.





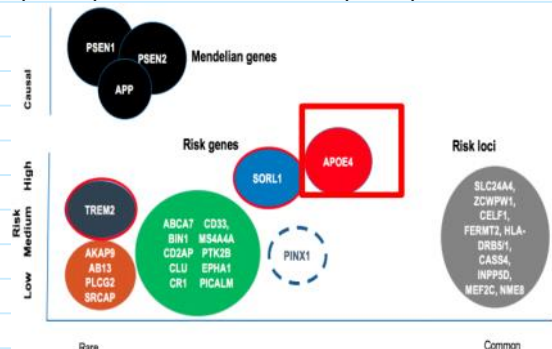
**פעילות מטבולית של המוח** - המוח צורך הרבה מאוד אנרגיה (כ-20% מרמות הגלוקוז והחמצן שנכנסים לגוף). אצל חולי אלצהיימר (וגם מחלות אחרות) רואים אזורים שונים במוח שנפגעים ויש ירידה מאוד גדולה ברמת הפעילות המטבולית. יש הרבה עבודות שמקשרות סטוס מטבולי להתפתחות אלצהיימר.



האזורים הראשונים שמתחילים להיפגע במחלת אלצהיימר הם תאים כולינרגיים - ניוונים שמתקשרים ביניהם ע"י **אצטילכולין**. ניוורנסמיטרים כמו אצטילכולין משתחררים ע"י תא עצב פרה סינפטי אל המרווח הסינפטי, כדי להפעיל תא עצב פוסט סינפטי. כאשר יש סטוס והתא מתחיל למות, יש ירידה ביכולת שלו לייצר אצטילכולין, לארוז אותו בוסיקולות בקצה הסינפטי של התא ולשחרר אותו למרווח הסינפטי.

**טיפול במחלת האלצהיימר** - אין טיפול שמונע את המחלה או עוצר אותה, אבל יש טיפולים שדוחים את קצב התקדמות המחלה ויכולים לעזור לשפר את התפקודים הקוגניטיביים. מטרתם של רוב הטיפולים היא להגדיל את הסיגנל שמעבר בין התאים על ידי הגדלת רמת האצטילכולין במרווח הסינפטי. לדוגמה: למנוע פירוק של האצטילכולין ע"י **עיכוב האנזים אצטילכולין אסטרז** שחותר אצטילכולין. כתוצאה מכך נשאר יותר אצטילכולין במרווח הסינפטי, והוא יכול לעבור ספיגה חוזרת ע"י הניורן ששחרר אותו כדי שיהיה זמין לשחרור בהמשך. (Marta Weinstock-Rosin מהאוני' העברית פיתחה טיפול כזה)

**Familial Alzheimer disease (FAD) - המרכיב הגנטי של מחלת אלצהיימר**: המחלה אינה גנטית אך קיימים מקרים (1-5% ממקרי האלצהיימר) בהם מוטציות גנטיות יכולות להעלות את הסיכוי לחלות במחלה. חילקו את הגנים הקשורים לאלצהיימר למשפחות שונות, לפי הקשר בין מוטציה באותם גנים לבין הסיכון לחלות במחלה.

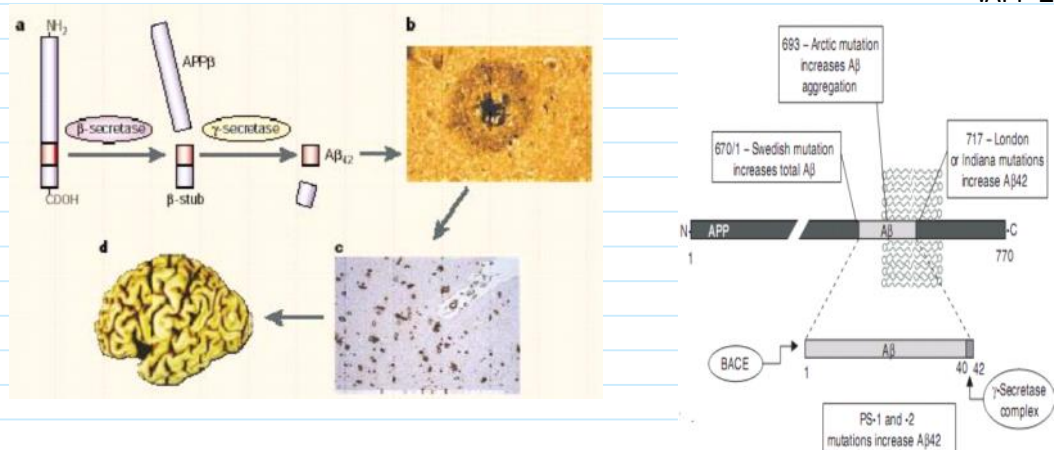


**APOE (Apolipoprotein E)** - חלבון החשוב לפעילות האסטרופטים. נשא של כולסטרול, חשוב לפיזור הכולסטרול שמוצק באסטרופטים בתאים שונים במוח. קרוב ל-60% מהמוח זה שומן, הכולסטרול חשוב מאוד להתפתחות תאי המוח ולפעילות האולוגודנדרופטים שבונים את המיאלין. אסטרופטים הם התאים העיקריים במוח שמייצרים APOE. פגיעה בפעילות ה-APOE יכולה לגרום לפתולוגיות. יש ל-APOE כמה איזופורמים: APOE2, APOE3 ו-APOE4. פגיעה במופע אחד של APOE4 מעלה את הסיכוי לחלות באלצהיימר **מעל גיל 65 (late onset)** בסדר גודל של 20%. פגיעה בשני מופעים של APOE4 מעלה את הסיכוי בסדר גודל של 40-50%.

יש משפחת גנים שהמוטציות בהם יותר נדירות אבל יכולות לגרום להתפתחות המחלה כבר **בסוף שנות ה-30 (early onset)**. לדוגמה:

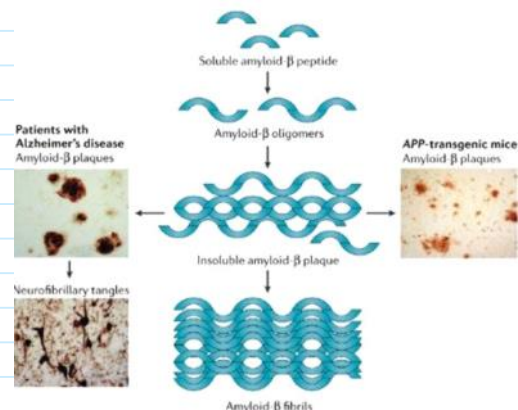
**APP (amyloid precursor protein)** - חלבון שיכול לעבור חיתוך ליצירת מקטע באורך 40 חומצות אמינו, שנקרא **בטא עמילואיד (Aβ)**. האנזים בטא סקרטאז חותך בצד ה-N טרמינלי של המקטע והאנזים גמא סקרטאז חותך בצד ה-C טרמינלי. הבטא עמילואיד שנוצר יכול לעבור אגרגציה, לשקוע במוח ולגרום לנזק. בבתייה לאחר המוות של חולי אלצהיימר, כאשר עושים צביעה למוחות, ניתן לראות עלייה במשקעים עמילואידיים באזורים בהם יש תמותה של ניוונים במוח. זה הוביל למחשבה שאולי אותם משקעים

עמילואידיים הם אחד הגורמים למחלה. מבנים אוליגומריים שנוצרים מהבטא עמילואידים האלה יכולים לגרום לסטרס לתאי עצב בתרבות, לעלייה בחדירת קלציום לתאים ולפגיעה ותמותה של תאי עצב. 10% מהמקרים של early familial AD קשורות למוטציות ב-APP.



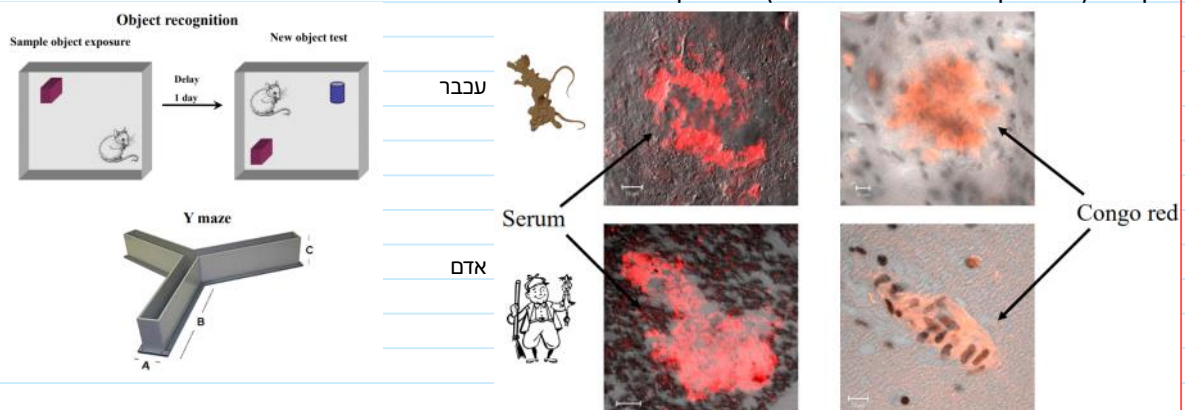
**PS1 ו-PS2** - גנים המקודדים לחלבונים ממברנליים. חלבונים אלה יכולים לשמש בתור אתר קטליטי של האנזים **גמא סקרטאז** - אנזים בעל תפקיד חשוב בחיתוך של Aβ באזור ה-C טרמינלי שלו והיווצרות בטא עמילואיד. כשיש מוטציה בגנים אלה, גמא סקרטאז לא מתפקד בצורה תקינה, לא חותך את Aβ במקום המתאים וכתוצאה מכך נוצרים מקטעים יותר ארוכים של Aβ, וזה גורם להיווצרות משקעים עמילואידיים. מוטציות ב-PS1 קשורות ל-70% מהמקרים של FAD. מוטציות ב-PS2 קשורות ל-5% מהמקרים של FAD.

**משקעים עמילואידיים במחלת אלצהיימר** - לקחו את המופע הגנטי של APP הומני עם המוטציה, וביטאו אותו ביתר במודלים עכבריים. ביטוי מוגבר שלו במודלים עכבריים גרם להם לפתח משקעים עמילואידיים שהצטברו במוחות שלהם. משקעים אלו יכולים לגרום לעכברים מבוגרים לא לתפקד כראוי: לא מצליחים לעבור במבוך מצד אחד לצד שני, בעיות בדיהוי חפצים ועוד. המשקעים האלה מתפתחים גם בין תאי העצב על כלי הדם וגם בתוך תאי העצב עצמם בהיפוקמפוס והקורטקס. יש קשר בין שבץ (בעיקר שבץ הקשור לדימום) לבין אלצהיימר, מכיוון שהמשקעים פוגעים בדפנות של כלי הדם וגורמים לזליגה של דם לרקמה. ייתכן כי טיפולים שמסלקים את המשקעים העמילואידיים יכולים לשמש כטיפול אפשרי למחלה.



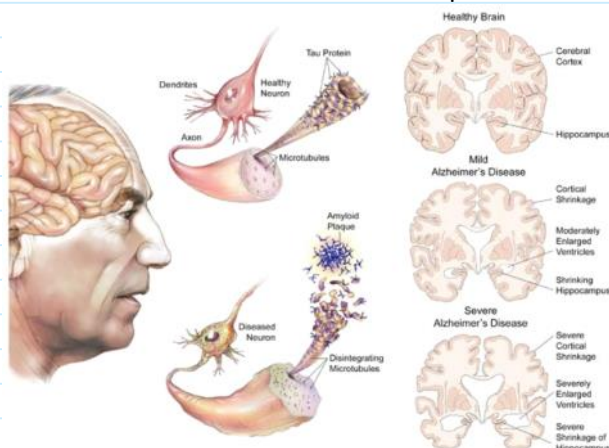
היום משייכים את התפתחות המחלה לא רק למשקעים אלא גם למבנים אוליגומריים מסיסים אבל דחוסים של Aβ. כלומר כשמונומרים של Aβ מתחילים להיקשר אחד לשני, גם לפני שהם מתחילים לשקוע, כבר יש להם אפקט טוקסי.

ניתן לראות בצביעות כימיות את המשקעים העמילואידיים במוח, ולהשוות בין מה שרואים בסרום של אנשים חולים לבין עכברי מודל עם בטא עמילואיד הומני. המשקעים אצל עכברים דומים (אך לא זהים) במבנה שלהם למשקעים באנשים, ולכן אפשר להשתמש בעכברים ככלי אפשרי לחקר המחלה. אפשר לעשות לעכברי המודל מבחנים קוגניטיביים הבודקים יכולות כמו תפיסה מרחבית וסקרנות (כמה זמן מבליים באזור לא מוכר) כדי לחקור את התפתחות המחלה.

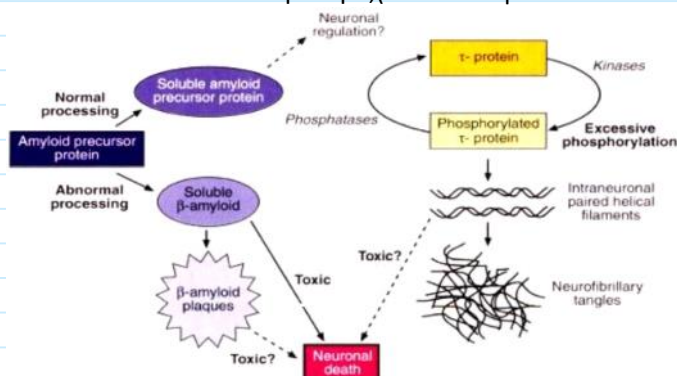


מוטציות של APP נמצאות בכרומוזום 21. אנשים עם תסמונת דאון, שיש להם טריזומיה של כרומוזום 21, יפתחו משקעים עמילואידיים בגיל צעיר יותר ויש להם סבירות גבוהה לפתח דמנציה. לא ברור אם זה לגמרי אלצהיימר אבל כן יש קשר בין עמילואידיים למצבים פתולוגיים.

**TAU** - חלבון שתומך במסילות הטובולין שיוצאות מגוף תא העצב לסינפסה ומעבירות חומרים. כאשר הוא עובר היפרפוספורילציה, הוא מתחיל לשקוע והמסילות נפגעות. זה יכול לגרום לסטרס ותמותה של תאים.



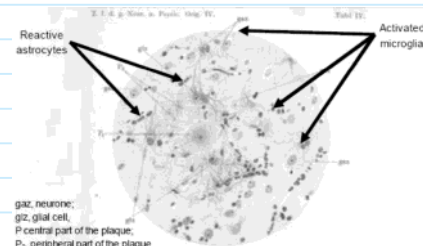
כשמסתכלים על **הפתולוגיה של מחלת אלצהיימר** רואים גם עלייה במשקעים עמילואידיים, גם היפרפוספורילציה של TAU תוך תאי וגם תמותה של ניורונים. אלה הסימנים הפתולוגיים לאלצהיימר, צריך להיות שילוב של הכל. יש הרבה תהיות לגבי הקשר בין  $A\beta$ , כן יודעים שיש קשר ביניהם. ברוב עכברי המודל אין פגיעה ב-TAU. **אין מוטציות ב-TAU שקשורות לאלצהיימר** - למרות שמוטציות ב-TAU קיימות וקשורות למחלות אחרות של דמנציה (למשל frontotemporal dementia), הן לא קיימות באלצהיימר.



אחת הבעיות **במודלים עכבריים** היא שיש להם הרבה משקעים עמילואידיים אבל **אין תמותה של ניורונים במוח**. זה מעלה בעיות לגבי כמה המודל טוב ומדויק ולגבי האם הבטא עמילואידיים הם באמת הגורם למחלה. אבל זה מודל טוב לחקור שאלות מורכבות כמו השפעת הדלקת ואפקטים שונים הקשורים למשקעים עמילואידיים. אפשר להכליא אותם לעכברים שונים ולראות את ההשפעה על המשקעים העמילואידיים. השתמשו במודל העכברי כדי לפתח כל מיני טיפולים לאלצהיימר.

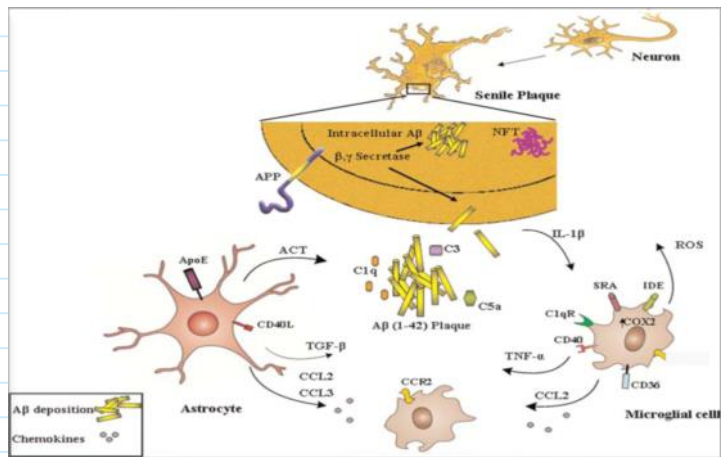
פיתחו שיטת הדמיה שהיא סוג של PET, המאפשרת לסמן ולזהות משקעים עמילואידיים במוח. בהתחלה השוו בין חולים באלצהיימר לאנשים מבוגרים שלא חולים, ולא ראו שום הבדל. ככל הנראה, המשקעים העמילואידיים נוצרים בצורה טבעית במהלך החיים ולכן קיימים גם במבוגרים. אבל בחולי אלצהיימר משקעים אלה נמצאים בכמות גדולה יותר ובמבנים דחוסים יותר. היום מנסים לשפר את הרזולוציה של בדיקות אלה ולהפוך את הדיאגנוסטיקה ליותר מדויקת. מנסים גם להצליב בין הדיאגנוסטיקה הקוגניטיבית לסריקות המוחיות כדי לנסות לאבחן אלצהיימר בצורה יותר מדויקת.

**דלקת ואלצהיימר** - באלצהיימר יש מרכיב דלקתי אבל זה לא מחלה אוטואימונית. יש חדירה של תאים מהפריפריה למוח אבל לא חדירה מסיבית כמו שיש בטרשת נפוצה ובמחלות אחרות שראינו. כשהחוקר שגילה את המחלה נתן צילום של אזור הפגיעה, ניתן לראות שסביב תאי העצב הפגועים יש תאי **מיקרוגליה ואסטרוציטים**. תאים אלה עוברים אקטיבציה מאוד מהירה.



האקטיבציה הזו מתרחשת בתגובה לסטרס של הניורונים. הגוף לא מזהה את המשקעים המוגברים של בטא עמילואיד והם יכולים לגרום לסטרס לניורונים. יש אקטיבציה של תהליכים שמטרתם לנסות לסלק את אותם משקעים. בחלק מהמקרים תהליכים אלה נכשלים וזה גורם לסטרס.

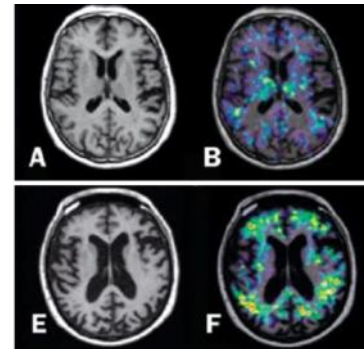




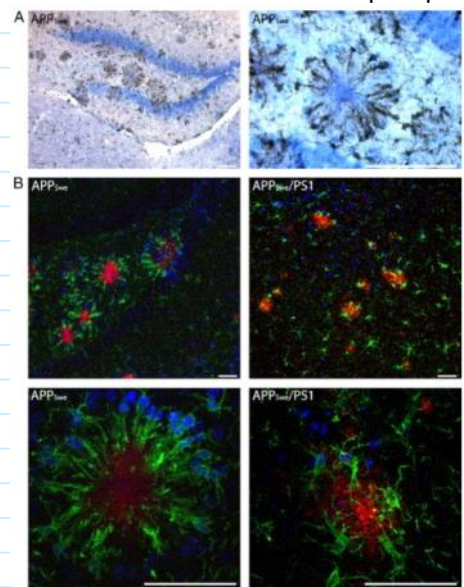
היום אפשר לאבחן אקטיבציה של תאים דלקתיים כמו מיקרוגליה ע"י רצפטור ספציפי. ניתן לראות אקטיבציה מוגברת אצל חולים במחלה. האקטיבציה הזו נלווית לפגיעה והנזק למוח עצמו - ניתן לראות בתמונה גם את החללים השחורים במוח של חולי אלצהיימר כתוצאה ממוות של ניורונים.

In normal individuals, regional [C](R)-PK11195 binding did not significantly change with age, except in the thalamus

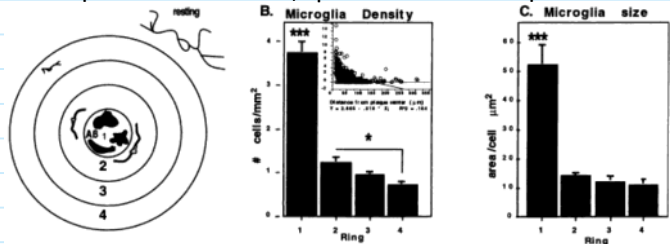
Patients with Alzheimer's disease showed significantly increased regional [C](R)-PK11195



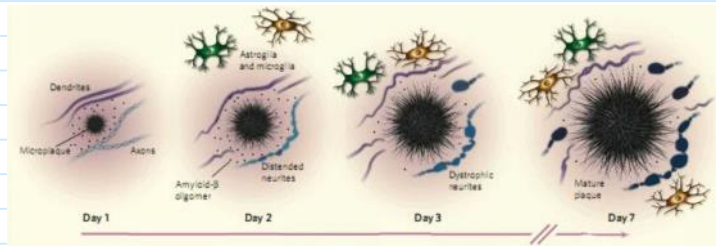
בתמונות הבאות רואים היפוקמפוס של עכבר עם משקעים עמילואידיים. מסביב למשקעים העמילואידיים רואים אקטיבציה של מיקרוגליה. אחת המחשבות היא שבגלל שתאי המיקרוגליה הם תאים בולעניים שמטרתם לסלק פסולת, הם מגיעים לאזורים בהם יש משקעים של בטא עמילואידיים ומנסים לבלוע אותם. האקטוב הזה אולי גורם לכך שלא רואים במוח משקע אחד ענק אלא הרבה מוקדים קטנים.



בכל שמתרחקים מהאזורים של ה-Aβ, אפשר לראות שהאקטיבציה של המיקרוגליה הולכת ויורדת.



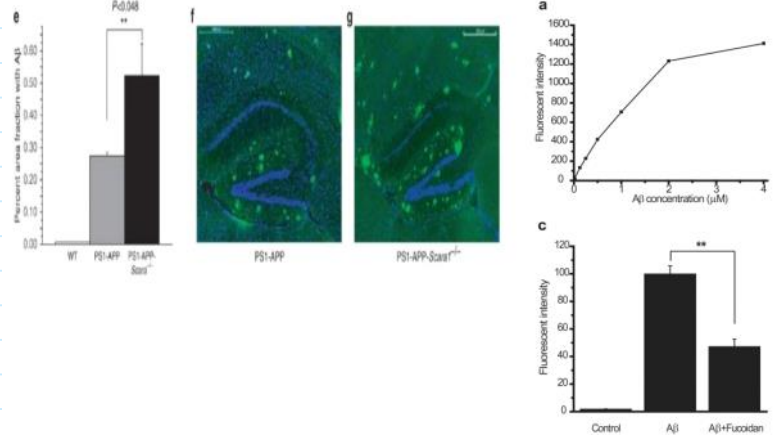
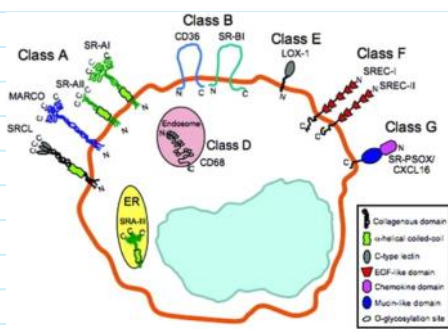
איך יודעים שתאי מיקרוגליה עוברים אקטיבציה? כשתאי מיקרוגליה עוברים אקטיבציה, השלוחות שלהם הופכות להיות קצרות ורחבות, וכשהם בולעים הם נהיים יותר אמבואידיים. יש גם מרקרים שונים שקשורים לאקטיבציה של תאים אלה כמו **CD11b** - רצפטור הקשור למערכת המשלים שמתבטא ע"י מיקרוגליה, והכמות שלו עולה כשתאי המיקרוגליה עוברים אקטיבציה. ככל שהמשקע יותר גדול יש אקטוב יותר גדול של מיקרוגליה ואסטרוציטים מסביב למשקע.



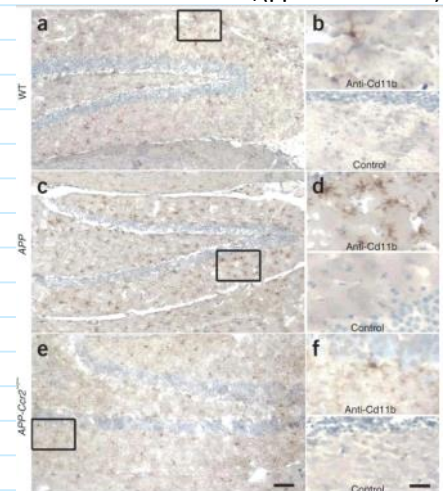
\*אקטיביציה של מיקרוגליה קורית בהרבה מחלות שונות. לכן אי אפשר לאבחן אלצהיימר לפי זה. צריך להסתכל על המיקום של האקטיביציה ועל תסמינים קליניים נוספים.

**אילו מבנים של  $A\beta$  גורמים למחלה?** המבנה המונומרי של בטא עמילואיד הוא פחות מזיק. כשהמונומרים נקשרים זה לזה נוצרים **אוליגומרים** שהם יותר טוקסיים. כשהרבה אוליגומרים נקשרים זה לזה הם מתחילים לשקוע. פעם חשבו שרק כשהרבה אוליגומרים נקשרים יחד למשקע גדול יש לזה אפקט מזיק. היום המחשבה היא שדווקא האוליגומרים המסיסים הם המזיקים, ומטרת המשקעים היא להיפטר מהאוליגומרים. ייתכן שבשהבטא עמילואידים שוקעים כמשקע גדול, קל יותר לתאי המיקרוגליה לבוא ולסלק אותם.

**Scavenger receptors** - רצפטורים שנמצאים על גבי המיקרוגליה ונקשרים לכל מיני מבנים (חלבונים שונים, וירוסים וגם מבנים עמילואידיים) וגורמים לתהליך מוגבר של בליעה. יש משפחות שונות של רצפטורים אלה שמתבטאות על מיקרוגליה ועל תאים נוספים. לקחו עכבר בעל מוטציה ב-PS1 ו-APP (עכבר עם משקעים עמילואידיים). כאשר הכליאו אותו עם עכבר בעל מוטציה שפוגעת בביטוי של אחד ה-Scavenger receptors (*scara1*), הייתה הרבה יותר הצטברות של משקעים עמילואידיים במוח (תמונות e, f, g). הסיבה היא כנראה שנפגעה היכולת של תאי המיקרוגליה לבלוע את הבטא עמילואידים. כדי להראות קשר ישיר בין ביטוי של הרצפטורים ספציפית על **מיקרוגליה** לבין בליעה של  $A\beta$  - לקחו תאי מיקרוגליה בתרבות והדגירו אותם עם  $A\beta$  פלורסנטי. בשיטה של FACS ניתן למדוד את כמות הפלורסנציה ומכך להבין כמה תאי המיקרוגליה בלעו את ה- $A\beta$ . כאשר חסמו את ה-Scavenger receptors בעזרת חומר בשם fucoidan, ראו הרבה פחות בליעה של  $A\beta$  על ידי המיקרוגליה (תמונות a, c).

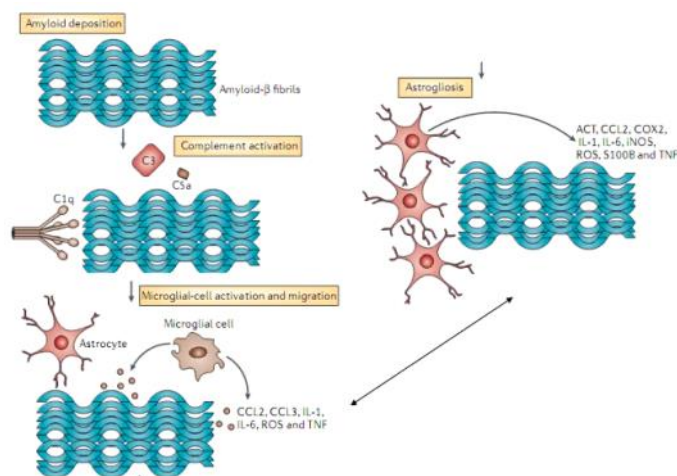


**הקשר בין רצפטורים לכימוקינים לאלצהיימר** - תאים כמו מיקרוגליה ומונוציטים מבטאים רצפטורים לכימוקינים, המאפשרים להם לנדוד בביון מפל הריכוזים של הכימוקינים. אם לוקחים עכברים בעלי משקעים עמילואידיים ומכליאים אותם לעכבר שאין לו CCR2 (רצפטור לכימוקין), רואים כי לעכברים אלה יש הרבה יותר משקעים עמילואידיים.



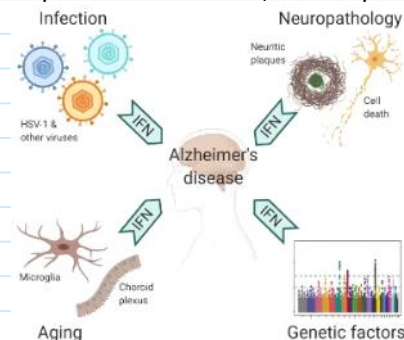
**מה יכול להיות טריגר להפעלה של מיקרוגליה במחלת אלצהיימר?** הסתכלו על מוח של אדם שחלה באלצהיימר ובסוף מת משבץ. ראו כי באזור במוח בו הייתה אקטיביציה מוגברת של תאים דלקתיים, היו מעט משקעים עמילואידיים. אחת המחשבות היא שמה שגורם לאקטיביציה של מיקרוגליה זה כל מיני סטרסורים, חלקם אולי מופרשים מנירונים במצב של שבץ.

**מעורבות מערכת המשלים במחלת אלצהיימר** - זוג החוקרים Edith and Patrick McGeer תרמו הרבה למחקר של דלקות מוח באלצהיימר. הם הראו כי זה לא נכון לתחום את התהליכים הדלקתיים המתרחשים באלצהיימר רק למשקעים העמילואידיים. יש תהליכים שקשורים למערכת המשלים שעושים טריגרינג לדלקת. כאשר משקעים עמילואידיים מתחילים להצטבר, יש קישור של פקטורים של מערכת המשלים שתפקידם לסמן פתוגנים זרים. למיקרוגליה ותאים אחרים יש רצפטורים שיכולים להיקשר למרכיבי מערכת המשלים ולגרום לסילוק של המשקעים העמילואידיים. היום יש מחקרים במודלים עכבריים שמראים כי עוד לפני שמתחילים לראות בצביעות היסטולוגיות משקעים עמילואידיים, כבר רואים אקטיבציה של מערכת המשלים (שכנראה מזהה את המשקעים הראשוניים עוד לפני שרואים אותם בצביעות). לאחר מכן יש אקטיבציה של מיקרוגליה ואסטרוציטים באותם אזורים.



**האם דלקת באלצהיימר היא חיונית או שלילית?** לקחו עכברים בעלי משקעים עמילואידיים והזריקו להם ישירות למוח LPS - מרכיב שנמצא בדופן של חיידקים גרם שליליים וגורם לדלקת. כתוצאה מההזרקה התרחשה דלקת במוח שגרמה בסופו של דבר גם לאקטיבציה של מיקרוגליה. חשבו שהדלקת יכולה לגרום לסטרס נוסף לתאים ולהחמרה במחלה, אבל היא דווקא גרמה לניקוי המשקעים העמילואידיים. זה מראה את הקשר הישיר בין אקטוב מיקרוגליה לבין פינוי משקעים עמילואידיים. זה מראה כי לדלקת יש אפקט חיובי בהקשר של המשקעים העמילואידיים, אבל לא בדקו את האפקט של הדלקת בהקשר של תמותת נוירונים.

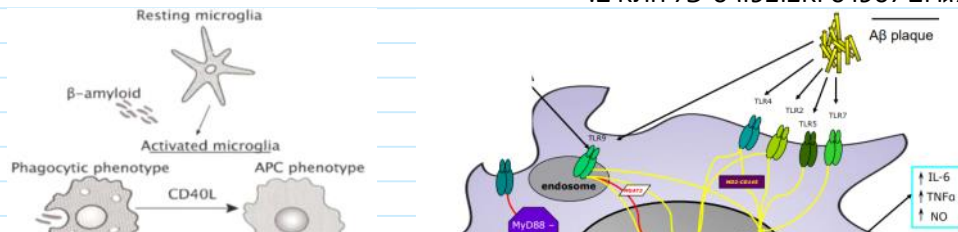
**הקשר בין וירוסים לאלצהיימר** - הרבה עבודות מנסות לקשור וירוסים למחלת אלצהיימר. אין וירוס מסוים שידעו כגורם לאלצהיימר. אבל במוחות של חלק מהחולים במחלה אפשר לראות נוכחות של וירוסים מסוימים (למשל הרפס) במוח. חשבו שאולי הבטא עמילואיד שמצטבר שמוח הוא למעשה תגובה נגד הפתוגנים - אולי ה-Aβ משוחרר במטרה להיקשר לפתוגנים ויראליים ולגרום לשיקוע שלהם, ואולי יש לו בכלל אפקט חיובי. אבל זה עוד רק תאוריות.



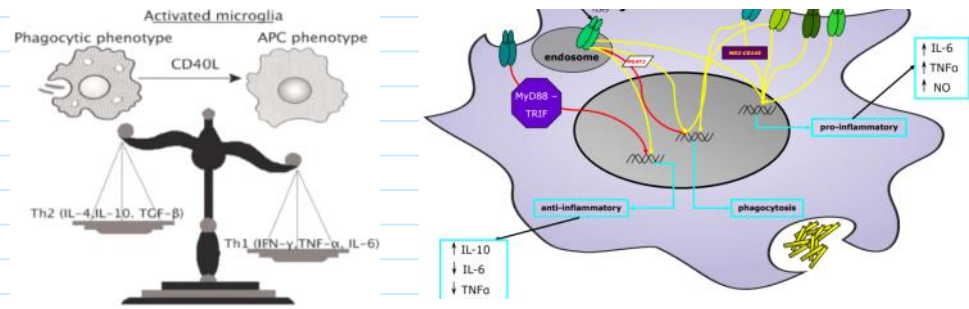
**TLR ומחלת אלצהיימר** - לקחו עכברים בהם יש משקעים עמילואידיים והכליאו אותם עם עכברים בהם יש פגיעה בביטוי של TLR. הפגיעה בביטוי של TLR גרמה להצטברות של יותר משקעים עמילואידיים.

TLRs משחקים תפקיד באקטיבציה של התאים הדלקתיים, שמגיבים נגד Aβ ויכולים לגרום לאקטוב תהליכים דלקתיים. תאים אלה יכולים לשחרר פקטורים המעודדים דלקת, ולעודד תהליכי בליעה של המשקעים העמילואידיים. דרך הקישור של TLR ל-Aβ, יכולה להתרחש מודולציה של התאים הדלקתיים.

האקטיבציה של המיקרוגליה יכולה להיות **מועילה** כי תאי המיקרוגליה יכולים לסלק משקעים מהמוח. מצד שני, היא יכולה להיות **מזיקה** אם יש אקטיבציה מוגברת שגורמת לשחרור רדיקלים חופשיים ועלייה בפקטורים פרו דלקתיים כמו IL-6 ו-IL-1β שיכולים לגרום לסטרס ואפופטוזיס של התאים.



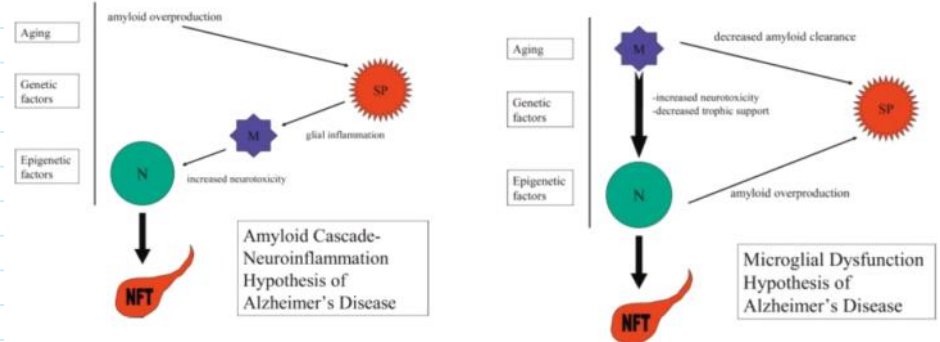




### הקשר בין אקטוב מיקרוגליה לבטא עמילואידים -

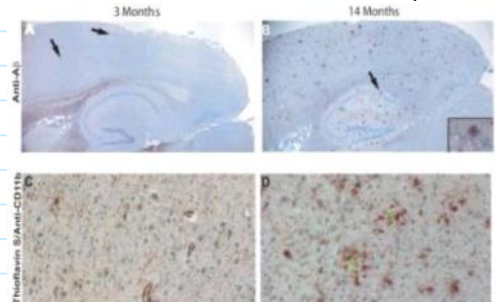
ההיפותזה הראשונית הייתה שהמשקעים העמילואידיים הם אלה שגורמים לדלקת להתחיל לפעול, והדלקת גורמת לשחרור פקטורים פרו דלקתיים שגורמים לסטרס ותמותה של ניורונים.

התחילה מחשבה נוספת שאולי האקטיבציה של מיקרוגליה משפיעה על היכולת שלהם לסלק את Aβ. כלומר, Aβ נוצר בצורה טבעית, ובמחלת האלצהיימר תאי המיקרוגליה לא מסוגלים לנקות את Aβ בצורה תקינה, והם עוברים אקטוב דלקתי שגורם לסטרס לניורונים, הגברת היפרפוספורילציה של TAU ונזק לתא.

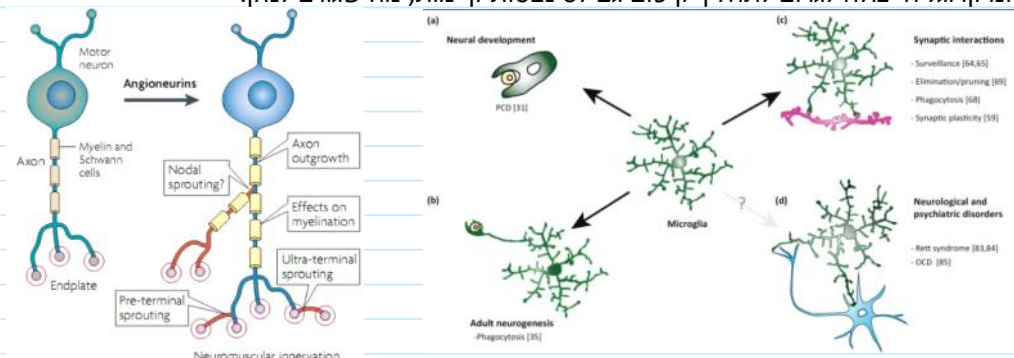


\*מה יקרה במודל עכברי עם נוקאאוט לרצפטור של מערכת המשלים? יהיו יותר משקעים עמילואידיים.

**זקנה (aging)** יכולה להשפיע על התגובתיות והאקטיבציה של המיקרוגליה. במודלים עכבריים אפשר לראות כי בגיל 14 חודשים יש יותר משקעים עמילואידיים ויותר תאי מיקרוגליה מסביב לאזורים אלה מאשר בגיל 3 חודשים. כלומר, גם באותו מודל בו פגענו בגנים מסוימים, עדיין המשקעים העמילואידיים לא נוצרים כבר מלידה. הם אמנם יופיעו בגיל מוקדם יותר מאשר בעכברים רגילים, אבל לא בגיל חודש-חודשיים. כלומר, בהתחלה תאי המיקרוגליה מצליחים להיאבק באותם משקעים ולבלוע אותם, אבל הצטברות המשקעים עם הזמן יכולה לגרום לסטרס שישבש את הפעילות התקינה של המיקרוגליה ויפגע ביכולת שלהם לסלק את המשקעים.



האקטיבציה של המיקרוגליה יכולה להפעיל פקטורים שונים שעלולים לשבש את היכולת של תאי המיקרוגליה לתקשר עם הניורונים. במוח יש **פליטיות** - במצבי למידה נוצרים קשרים בין ניורונים. ניורונים יכולים לשלוח שלוחות ארוכות ולהיקשר לסינפסות אחרות בתהליך שנקרא **sprouting**. במצב נורמלי, תאי המיקרוגליה קוטמים שלוחות שלא נקשרו לסינפסות על מנת לייעל את המערכת. תהליך זה נקרא **pruning (קיטום)** והוא חשוב להתפתחות התקינה של המוח. במחלות כמו אלצהיימר, האקטיבציה המוגברת של המיקרוגליה יכולה לגרום לתהליך קיטום גם לסינפסות קיימות, מה שגורם לנזק.



הראו כי בהרבה מודלים יש שינוי במורפולוגיה של המיקרוגליה ופגיעה ביכולתם לסלק משקעים עמילואידיים.

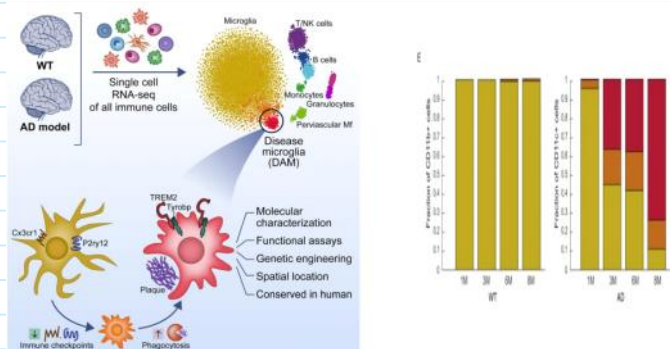


לקחו מוחות של עכברים עם משקעים עמילואידים ובדקו את **ביטוי הגנים** השונים ברמת התא הבודד ע"י single cell array. ראו כי יש שינוי בביטוי של גנים שונים בעכברים אלה.

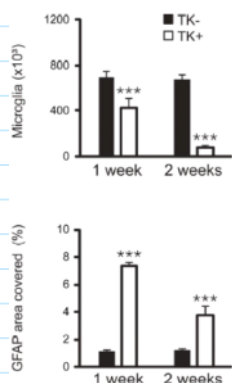
הראו גם כי יש **שינויים אפיגנטיים** אצל אנשים שחולים במחלה. האפיגנטיקה יכולה להשפיע גם על תהליכים הקשורים לדלקת.

**Disease associated microglia (DAM)** - כאשר לקחו את כל אוכלוסיית תאי המיקרוגליה במוח ובדקו את ביטוי הגנים בהם, ראו תת אוכלוסייה של תאי מיקרוגליה בהם יש שינוי בביטוי גנים המשוויכים לפעילות מזיקה ופרו-אינפלמטורים. לתת אוכלוסייה זו קראו DAM. מנסים להשתמש בשינויים אלה כדי להבחין בין מצב של נזק למצב של תיקון.

מדובר באוכלוסייה מאוד קטנה ביחס לכל תאי הגליה במוח, מכיוון שבמודל עכברי אין משקע מקצה לקצה. רוב תאי המיקרוגליה לא מאוקטבים, רק באזור של המשקעים יש אקטיבציה.



### האם המיקרוגליה הם התאים הכי חשובים לניקוי של בטא עמילואידים במוח?

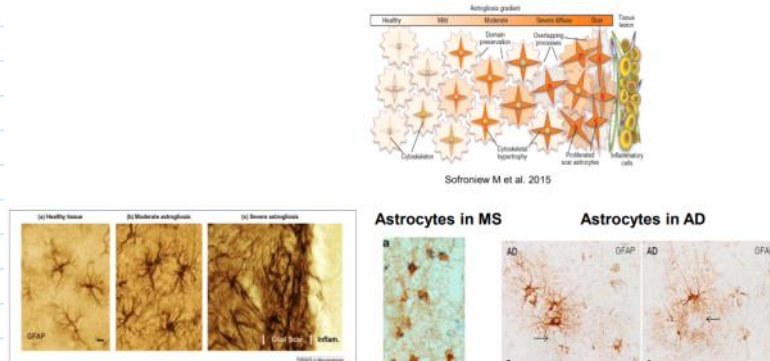


יצרו עכבר מודל בו תחת פרומוטור הקשור למיקרוגליה יש רעלן. הרעלן הזה לא מתבטא כל הזמן (כי אנחנו רוצים שתהיה התפתחות תקינה), אלא עובר אינדוקציה רק כאשר נותנים חומר מסוים. כאשר העכבר מגיע לגיל מסוים, נותנים את החומר הזה וזה גורם לאלימינציה של כל תאי המיקרוגליה במוח. כשהכליאו את העכברים האלה עם עכברים שיש להם משקעים עמילואידים, ראו כי לא היו תאי מיקרוגליה פעילים במוח, אבל לא היה שינוי בכמות המשקעים העמילואידים במוח. תוצאות אלה העלו תהיות רבות כי הן לכאורה מראות שתאי המיקרוגליה לא חשובים לפינוי של המשקעים. אבל מסתבר שעם הירידה ברמת המיקרוגליה הייתה עלייה מסיבית ברמת **האסטרוציטים**. כלומר, הייתה בעיה בניסוי: כשאנחנו עושים נוקאאוט למערכת מסוימת, אחת מהנחות הבסיס היא ששום דבר אחר במערכת לא ישתנה מלבד הדבר שעשינו לו נוקאאוט. אם יש מצב של פיצוי (למשל שהאסטרוציטים מפצים על הירידה במיקרוגליה), אנחנו לא יודעים להגיד האם המיקרוגליה חשובים או לא.

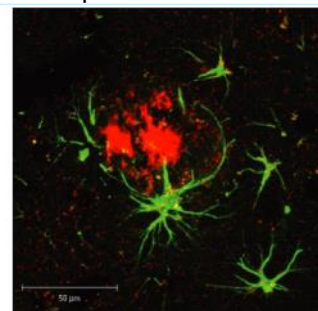
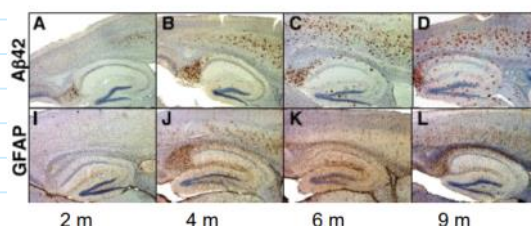
עבודות שבאו לאחר מכן הראו כי האסטרוציטים גם הם יכולים לשחק תפקיד חשוב בפינוי המשקעים העמילואידים. בעקבות כך, היום בהרבה עבודות בנושא זה מנסים לעשות פגיעה חלקית בלבד ולא נוקאאוט מלא, כדי שלא יהיה מצב של פיצוי.

### תפקיד האסטרוציטים במחלת אלצהיימר

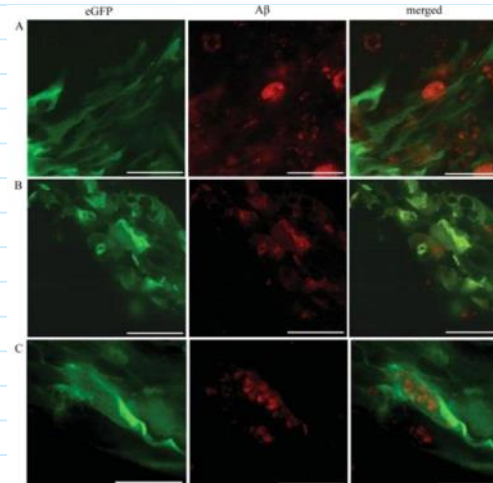
ניתן לראות במוחות של חולי אלצהיימר כי מסביב לאזורי הפלאקים של  $\beta$  יש אקטוב נרחב של אסטרוציטים (astrogliosis).



לקחו עכברים עם 5 מוטציות הקשורות לאלצהיימר (3 מוטציות בAPP ושתי מוטציות בPS1) - בעכברים אלה מתחילים להתפתח משקעים החל מגיל 4 חודשים. ככל שמצטברים המשקעים, אפשר לראות גם עלייה באקטוב של אסטרוציטים. אקטוב האסטרוציטים נמדד ע"י **GFAP** - חלבון חשוב לשלד התא של האסטרוציטים ולמורפולוגיה שלהם.



כאשר הזריקו לעכברי מודל אסטרוציטים מסומנים פלורסנטית, האסטרוציטים האלה יכולים להגיע לסביבת המשקעים



האסטרואיטים הם תאים מאוד חשובים: יכולים לפרק ולבלוע Aβ, לשחרר פקטורים פרו דלקתיים, לשחרר פקטורים מועילים לתאים עצמם ועוד... בגרף ניתן לראות כי בנוכחות Aβ יש עלייה ברמת הקלציום התוך תאי של האסטרואיטים, כלומר התא עבר אקטוב. זה מראה כי Aβ יכול לגרום לאקטוב של אסטרואיטים.

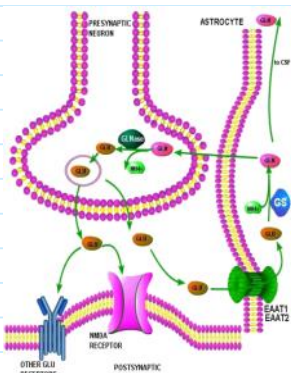
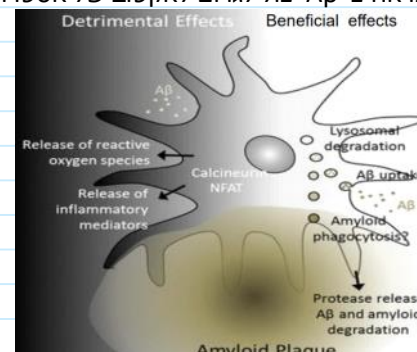
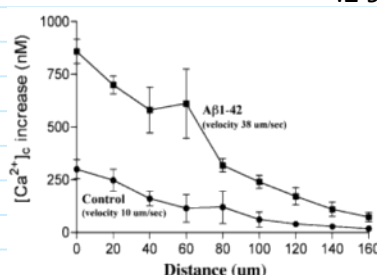


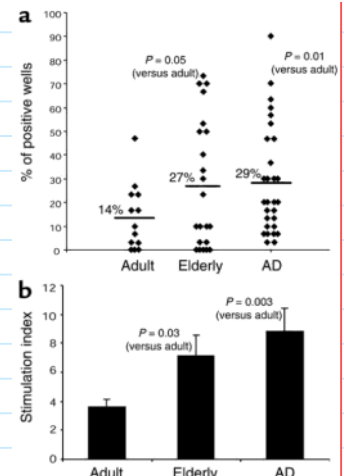
Table 1. Eighteen plasma signaling proteins that predict clinical Alzheimer's diagnosis

Predictors	qvalue (%)
ANG-2	≤0.05
COL5	≤0.05
COL7	≤0.05
COL15	≤0.05
COL18	3.1
COL18	3.1
EGF	≤0.05
G-CSF	≤0.05
G-CSF	≤0.05
ICAM-1	≤0.05
IGFBP-6	3.1
IL-1α	≤0.05
IL-8	≤0.05
IL-11	≤0.05
M-CSF	≤0.05
PDGF-BB	≤0.05
TNF-α	≤0.05
TRAIL-R4	3.1

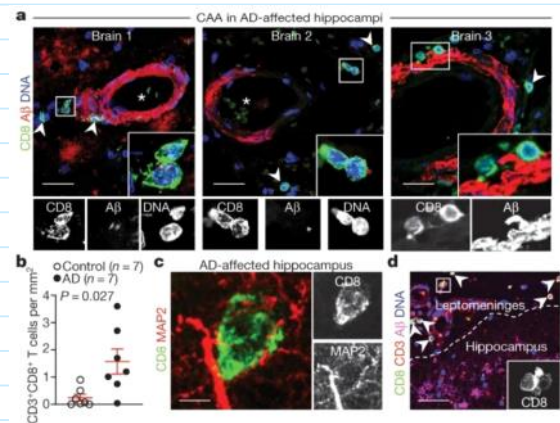
אסטרואיטים גם עושים **reuptake של נייטרנסמיטרים כמו גלוטמט**. גלוטמט חשוב ללמידה וזיכרון אבל בריכוזים גבוהים גורם לסטרס כי יכול לשנות את מאזן הקלציום התוך תאי. כמות גדולה של קלציום תוך תאי יכולה לגרום לנזק. האסטרואיטים יכולים לבלוע גלוטמט מהמרווח הסינפטי בעזרת טרנספורטרים מתאימים (EAAT1/2), להפוך את הגלוטמט לחומר התשמורת גלוטמין ("ע"י האנזים glutamine synthetase), ולשחרר את הגלוטמין לניורונים שיכולים בעזרתו לייצר מחדש גלוטמט. סטרס - פגיעה ביכולת האסטרואיטים לבלוע גלוטמט - הצטברות גלוטמט במרווח הסינפטי - נזק ופגיעה מסיבית בניורונים. האסטרואיטים משחקים תפקיד גם בשחרור **מטבוליטים הכרחיים** לתפקוד התקין של הניורונים. פגיעה בתפקוד האסטרואיטים יכולה לגרום לעקה מטבולית לניורונים.

**מעורבות תאים דלקתיים מהפריפריה באלצהיימר** - במשך 5 שנים עקבו אחרי אנשים עם פגיעה קוגניטיבית וחשד לאלצהיימר. חלק מהם חלו באלצהיימר ונפטרו מהמחלה. אספו דם מהחולים כדי לראות מה משתנה בפריפריה והאם אפשר לחזות את מחלת אלצהיימר לפי מרכיבים בסרום. בדקו מה ההבדל במרכיבים השונים בסרום בין אנשים שבסופו של דבר חלו במחלה ומתו ממנה לבין אנשים בריאים (הדם נאסף עוד לפני שהם חלו). אצל האנשים שחלו במחלה מצאו 23 חומרים מופרשים בסרום, 18 מהם הם מרקרים דלקתיים (כימוקינים וציטוקינים). אחד הדברים שראו זה עלייה ב-IL-11 וירידה ב-TNFα.

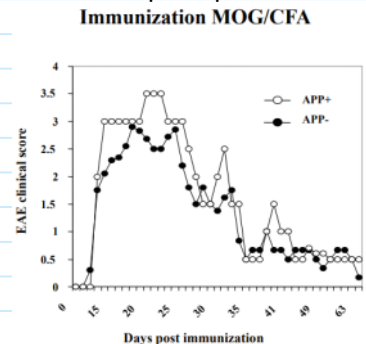
**תאי T ואלצהיימר** - לקחו תאי T מאנשים מבוגרים (50-60), קשישים (80-90) וחולי אלצהיימר, ובדקו בכמה מהם יש תאי T שמכירים בטא עמילואידים. עם העלייה בגיל יש יותר תאי T שמכירים בטא עמילואידים - הבדל משמעותי בין מבוגרים לקשישים. לעומת זאת, אין הבדל משמעותי בין קשישים לחולי אלצהיימר.



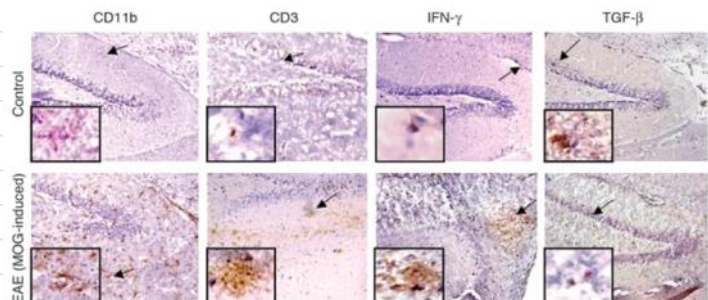
כלומר, בטא עמילואיד עצמו יכול לגרום לשפעול תאי T. אצל חולי אלצהיימר ראו גם עלייה ב-CD8 T cells שיש להם אפקטים פרו דלקתיים ויכולים לגרום למצב של סטרס.



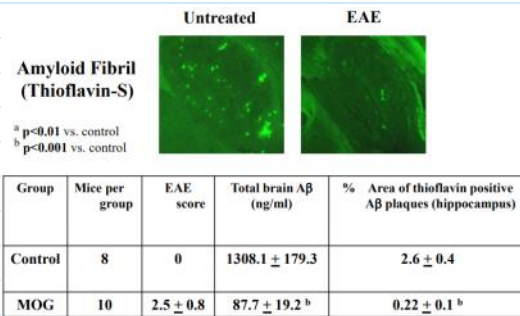
כדי לקשור בין תהליך דלקת למחלת אלצהיימר אפשר להשתמש במודלים. **שילוב של מודל לאלצהיימר ומודל ה-EAE** - לקחו עכברים עם משקעים עמילואידים (עם מוטציה בAPP) ועכברים רגילים, ולשניהם נתנו זריקה שמחוללת EAE. עקבו אחרי הסימפטומים של העכברים משתי הקבוצות (התהפכות על הגב, גרירת רגליים ועוד). לא היה הבדל סיגניפיקנטי בין עכברים EAE עם משקעים עמילואידים לבין עכברי EAE ללא משקעים.



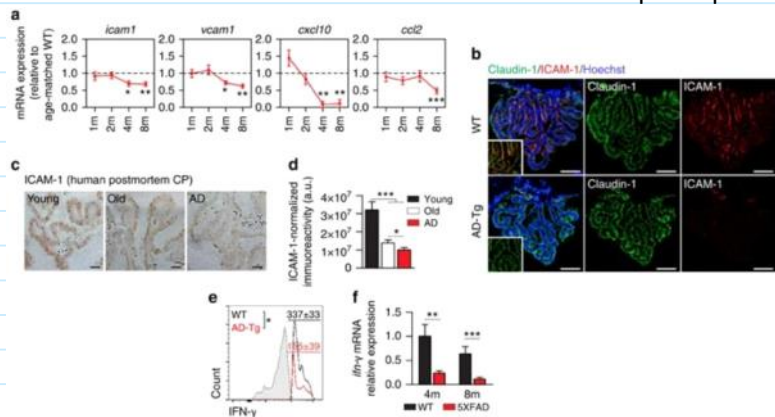
ראו כי אצל העכברים יש אקטיבציה של מיקרוגליה ומונוציטים (נבדק ע"י המרקר CD11b), חדירה של תאי T (נבדק ע"י המרקר CD3 שמתבטא על כל תאי T), ועלייה ב-IFN $\gamma$  וב-TGF $\beta$ . בניגוד למודלים עכבריים של EAE שם יש פגיעה בחומר הלבן בעיקר בחוט השדרה ולא במוח, כאן במודלים של משקעים עמילואידים ראו שיש חדירה והימצאות של המרקרים האלה גם במוח, באזורים בהם יש משקעים עמילואידים.



כמו כן, בעכברי EAE בהם היה אקטוב דלקתי נרחב, הייתה ירידה משמעותית בכמות המשקעים העמילואידים במוח. כלומר, לדלקת יש גם היבטים חיוביים - יכולת לסלק משקעים פתולוגיים.

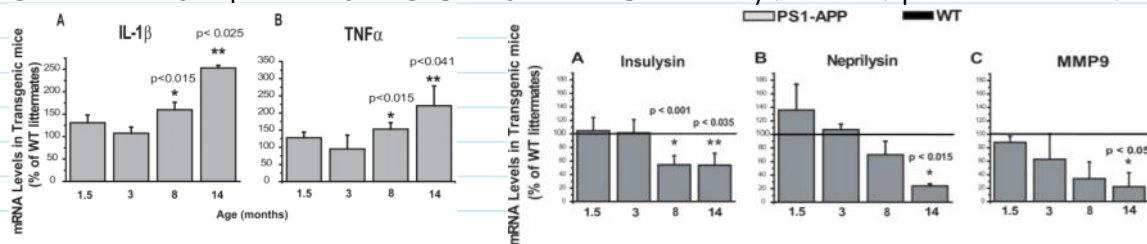


**אם תאים דלקתיים שנכנסים למוח בצורה מסיבית יכולים לעזור לסלק בטא עמילואידים, למה זה לא קורה במצב רגיל (בלי EAE)?**  
הראו כי במודלים העכבריים של אלצהיימר יש בעיה במסלולי הכניסה של תאי דלקת למוח. הבעיה היא ברמת ה-choroid plexus - האזור בו יש תאים המייצרים CSF, שהוא אחד האזורים המרכזיים דרכם תאים דלקתיים יכולים להיכנס למוח. ראו כי יש שינויים ברמה של מולקולות אדהזיה וכימוקנים באותו אזור. יכול להיות שבמודלים האלה יש שיבוש ביכולת של הפקטורים האלה. לא ברור אם זה מה שקורה גם אצל אנשים, אבל אם כן, ייתכן שאפשר למצוא טיפול שיאפשר יותר חדירה של תאים דלקתיים במוח וכך יסייע בסילוק המשקעים העמילואידיים.



**הקשר בין טרשת נפוצה לאלצהיימר** - בדקו אם יש ירידה בשיעור מחלת אלצהיימר באוכלוסייה שחולה בטרשת נפוצה. להפתעת החוקרים, לא היה הבדל. **מה הסיבה לכך?** האנשים שנבדקו עברו טיפול לטרשת נפוצה שמדכא את מערכת החיסון הפריפריאלית.

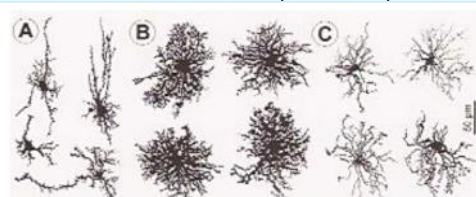
**למה אין repair במחלת אלצהיימר?** אולי חל שינוי בתאי המיקרוגליה והאסטרוציטים שגורם להם לא לתפקד כמו שצריך. אמרנו כי במחלת אלצהיימר ייתכן שתאי המיקרוגליה משחררים פקטורים ש"אוספים" את האוליגומרים של Aβ יחד, עורמים אותם בערמה מרוכזת כדי שיהיה יותר קל לסלק אותם. אולי שיבוש במערכת של המיקרוגליה גורם להצטברות של אותם משקעים עמילואידיים בעודף. ייתכן כי תאי המיקרוגליה עצמם מזדקנים, ועם הזקנה הם נהיים פחות יעילים בסילוק המשקעים. כדי לבדוק זאת, בודדו מיקרוגליה ישירות מהמוח של עכברים עם משקעים עמילואידיים בגילאים שונים. מצאו כי עם הגיל, יש **ירידה בביטוי אנזימים שונים שיכולים לפרק את Aβ** ויש **עלייה בפקטורים פרו דלקתיים כמו IL-1 ו-TNFα** במיקרוגליה. אולי ה"לחימה" של תאי המיקרוגליה ב-Aβ גורמת להם להשתנות והם הופכים להיות הרבה דלקתיים. בנוסף, הבטא עמילואידיים כל הזמן נוצרים ולכן לא מגיעים למצב בו כבר אין גורם פתולוגי (לעומת מה שראינו בוירוסים - שבשל מסוים כבר אין וירוס במערכת ואז יש תהליכי תיקון).



מכיוון שה-Aβ כל הזמן נוצר, כל הזמן נלחמים נגדו ונוצרת דלקת כרונית - אין מצב בו כל ה-Aβ מפונה מהמערכת. בנוסף, עם הזמן יש גם המורפולוגיה של **האסטרוציטים** נפגעת. בתמונה רואים אסטרוציטים אצל אנשים בגילאים שונים. באנשים מבוגרים (55 ומעלה) יש ירידה בשלוחות של האסטרוציטים.

\*האסטרוציטים בתמונה הם מסוג protoplasmic astrocytes, אסטרוציטים בעלי הרבה שלוחות.

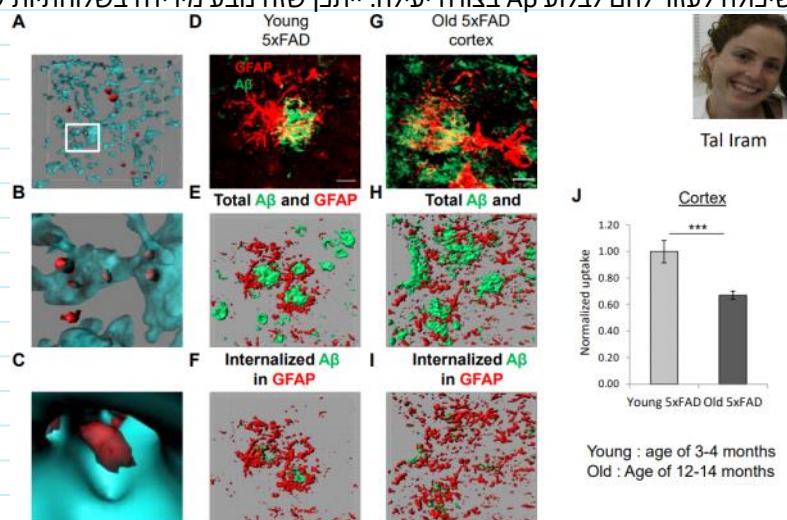
A. Neonatal brain  
B. Adult brain (40y)  
C. Aged brain (72y)



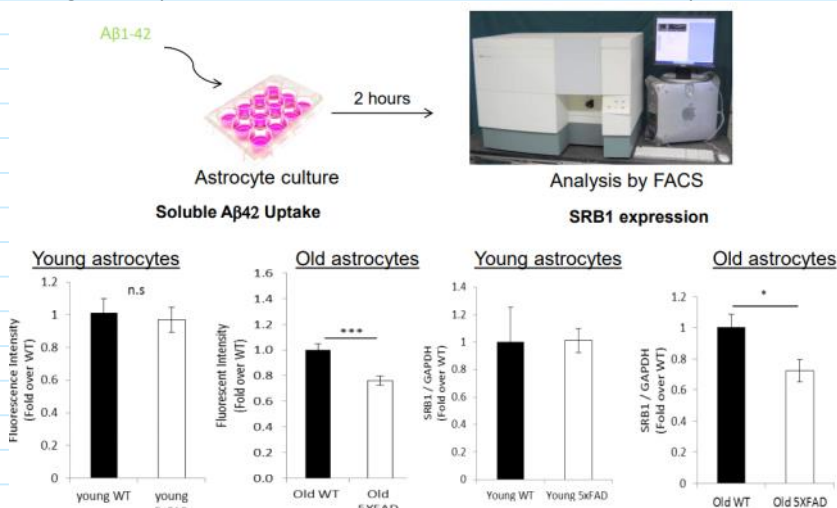
האסטרוציטים חשובים לתמיכה בניורונים: משחררים פקטורים שתומכים בפעילות הניורלית, תומכים בסילוק פסולת ומשקעים וכו'. ייתכן שעם הזמן משהו משתבש באסטרוציטים.



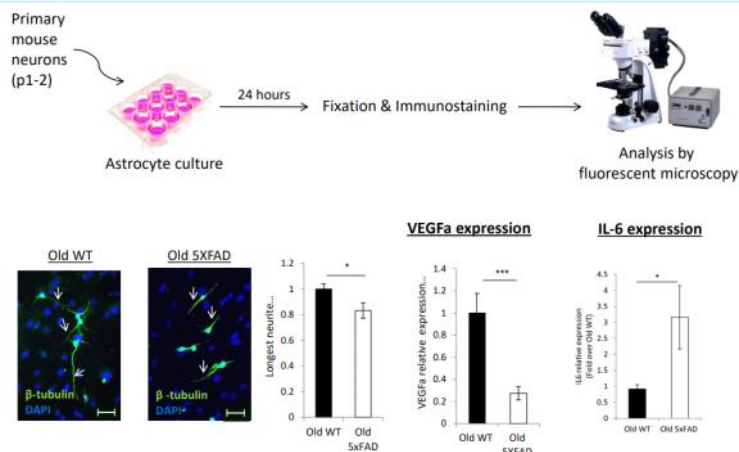
לקחו עכברים צעירים ומבוגרים בהם  $A\beta$  מסומן פלורסנטית בצבע אחד והאסטרוציטים מסומנים בצבע אחר (סימנו את GFAP שהיא מרקר של אסטרוציטים). ניתן לראות כי בעכברים מבוגרים יש יותר משקעים עמילואידיים ויותר אקטיבציה של אסטרוציטים. כשמשווים בין עכבר צעיר לעכבר מבוגר עם משקעים עמילואידיים - אפשר לראות שהקו-לוקליזציה בין האסטרוציט ל- $A\beta$  יותר גבוהה בעכבר צעיר לעומת עכבר מבוגר בו אין קו-לוקליזציה. כלומר, בעכברים מבוגרים האסטרוציטים עוברים אקטוב אבל לא בצורה שיכולה לעזור להם לבלוע  $A\beta$  בצורה יעילה. ייתכן שזה נובע מירידה בשלוחות של התאים עם הזמן.



הפיקו את האסטרוציטים מהעכברים האלה וגידלו אותם בתרבית. הדגירו אותם עם  $A\beta$  פלורסנטי. בעזרת FACS בדקו את רצת הבליעה של  $A\beta$  ע"י האסטרוציטים. השוו בין עכברים WT לעכברים עם מוטציות שגורמים להיווצרות בטא עמילואידיים. בעכברים צעירים - אין הבדל בין עכברי WT לעכברים עם המוטציות. אבל בעכברים מבוגרים - אצל העכברים עם המוטציות, האסטרוציטים בולעים פחות  $A\beta$  מאשר בעכברים WT. **מסקנה:** עם העלייה בגיל משהו השתנה באסטרוציטים עצמם, שפגע ביכולת שלהם לבלוע  $A\beta$ . הראו שהפגיעה הזו נובעת משינוי בביטוי של scavenger receptor.

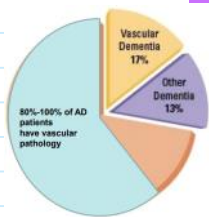


לקחו את האסטרוציטים האלה וזרעו עליהם ניורונים. ניתן לראות כי בעכברי WT האסטרוציטים תומכים בגידול של הניורונים. לעומת זאת, אסטרוציטים של עכברים מבוגרים עם משקעים עמילואידיים תומכים פחות טוב בניורונים. ייתכן שהבדל זה קשור לירידה בביטוי של VEGF - פקטור חשוב לתמיכה בגידול של הניורונים, ועלייה בשחרור פקטורים פרו דלקתיים כמו IL-6 שיכול לגרום לאפופטוזיס.

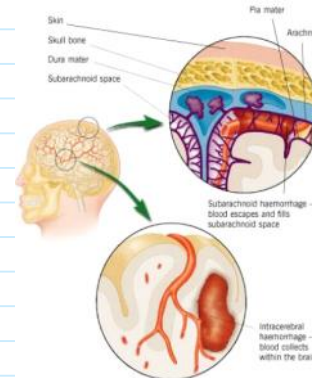


אסטרוציטים גם משחקים תפקיד חשוב בתמיכה של כלי דם במוח. תאי האנדוטל שבדפנות כלי הדם יכולים לשחרר פקטורים

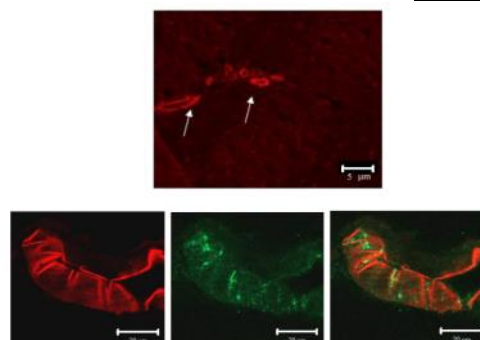
שמביאים תאים דלקתיים מהפריפריה למוח. באלצהיימר, הבטא עמילואידים יכולים לשקוע מסביב לכלי הדם של המוח וכך לגרום לפגיעה באספקת הדם למוח. בשנים האחרונות מדברים הרבה על **הגורם הוסקולרי בהקשר של מחלת אלצהיימר**. יש הרבה קשר בין מחלת האלצהיימר ומחלות דמנציה אחרות למחלות של כלי דם. אם אין חדירה של חמצן וגלוקוז מהדם למוח בצורה תקינה זה יכול לגרום לפגיעה בפעילות הניורונים. פורסם מחקר על נזירות בהולנד שכולן חיות באותו מנזר ואוכלות אותו אוכל. בדקו נזירות שנפטרו מהמחלה ובדקו כמה פיתחו תופעות של פגיעה בזיכרון. בפתולוגיה של נזירות שנפטרו מאלצהיימר ראו הצטברות של משקעים עמילואידים. אחד ההבדלים בין הנזירות שחלו לבין הנזירות שעברו הזדקנות טבעית היה פגיעות וסקולריות. בעקבות כך התייחסו לגורם הוסקולרי (שלמות כלי הדם וכו') כגורם סיכון עיקרי למחלה, אבל זה לא אומר שזה אצל כולם ככה.



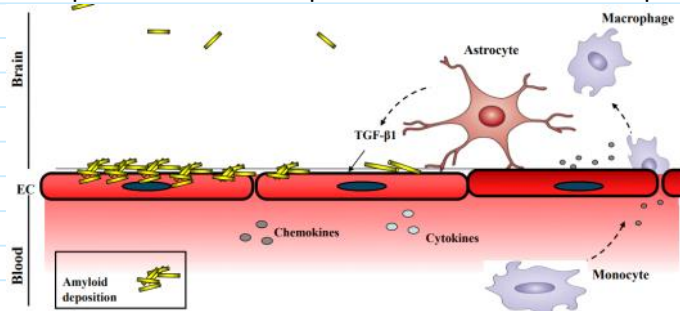
**Cerebral amyloid angiopathy (CAA)** - משקעים עמילואידים יכולים להיות גם באנשים שלא חולים באלצהיימר. המשקעים האלה גורמים לפגיעה בכלי דם וזה עלול להוביל לשבץ המורגי. זה קורה ב-10-40% מהאנשים מעל גיל 65 באופן כללי, וב-80% מחולי האלצהיימר.



יש מודלים עכבריים בהם משקעים עמילואידים יכולים להצטבר מסביב לכלי הדם במוח. באחד המודלים האלה יש ביטוי מוגבר של **TGF- $\beta$ 1** תחת פרומוטור של אסטרוציטים. פקטור זה גרם לעלייה במשקעים העמילואידים סביב עורקי המוח.

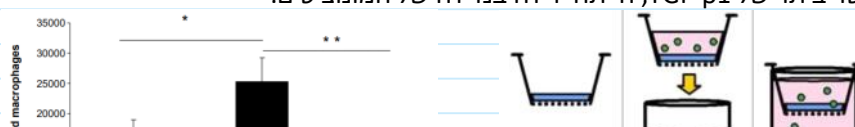


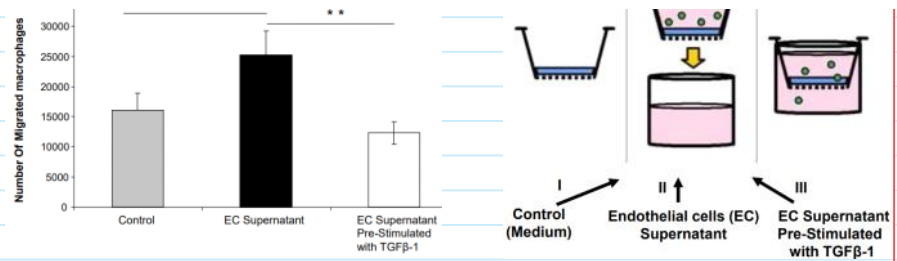
TGF- $\beta$ 1 יכול להיקשר למונומרים של A $\beta$  ולגרום למשקע. כנראה הביטוי שלו באסטרוציטים גרם לשיבוש של משהו בתאי האנדותרל. מי שגורם לניקוי כלי הדם במוח ממשקעים בסביבה זה מקרופאגים שמגיעים מהפריפריה ויושבים מעבר לכלי הדם. ייתכן שמהו השתבש בתהליך וגרם לירידה בשחרור כימוקינים וציטוקינים ע"י תאי אנדותרל, ובעקבות כך לירידה בפעילות והנדידה של המקרופאגים לאותו אזור. כתוצאה מכך יש הצטברות של משקעים עמילואידים.



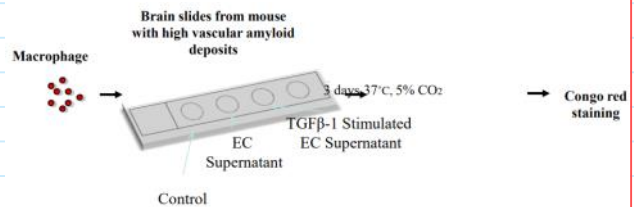
במחקר נוסף גידלו בתרבית אסטרוציטים רגילים ואסטרוציטים שמייצרים ביתר TGF- $\beta$ 1. לקחו את המדיום של האסטרוציטים, ובו שמו כלי עם ממברנה שמעליה יש אסטרוציטים. בדקו האם במדיום של האסטרוציטים יש פקטורים שמשפיעים על נדידת המונוציטים דרך הממברנה. השושו בין מדיום רגיל (ביקורת), מדיום שנלקח מאסטרוציטים נורמליים ומדיום שנלקח מאסטרוציטים שמבטאים ביתר TGF- $\beta$ 1.

**התוצאה:** מדיום שנלקח מאסטרוציטים נורמליים גרם לנדידה מוגברת של מונוציטים. לעומת זאת, במדיום שנלקח מאסטרוציטים עם ביטוי ביתר של TGF- $\beta$ 1, הייתה ירידה בנדידה של המונוציטים.

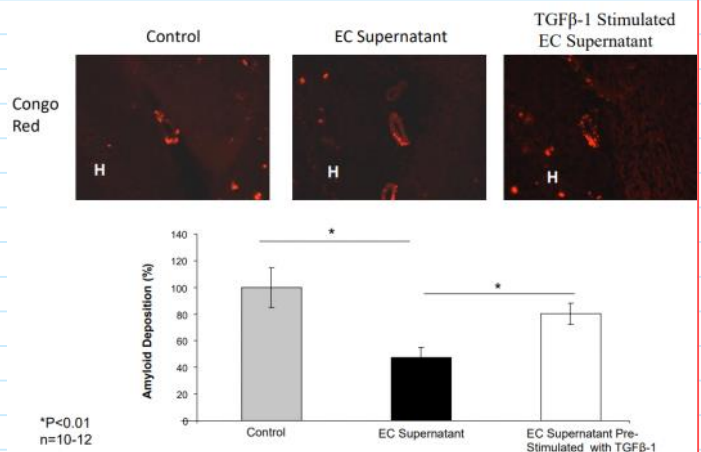




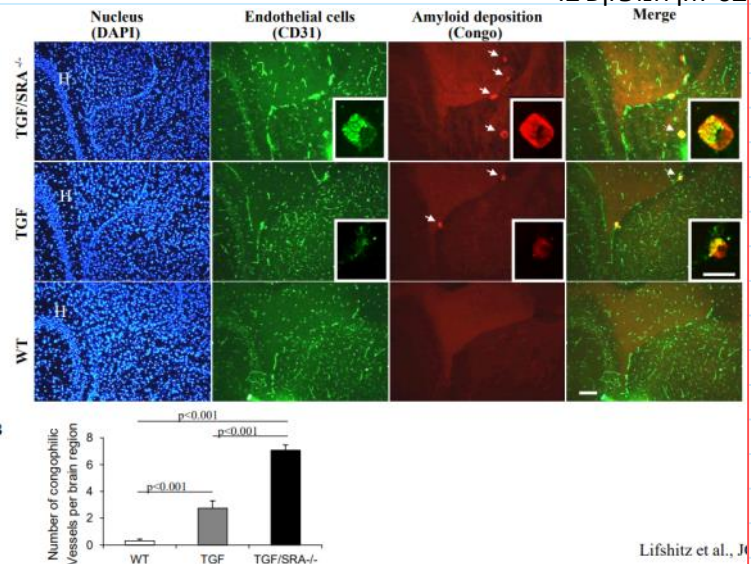
בניסוי אחר לקחו סלייד עם מוחות של עכברים עם משקעים עמילואידים מסביב לכלי הדם של המוח. הדגירו את המונוציטים על גבי הסלייד ובדקו את היכולת שלהם לבלוע משקעים עמילואידיים, בנוכחות מדיום רגיל או מדיום שנלקח מתאי אנדותרל שגדלו במדיום של אסטרוציטים המבטאים TGF- $\beta$ 1. הייתה לכך השפעה על הפקטורים שהופרשו מתאי האנדותרל.



בניסוי חשפו תאי אנדותרל למדיומים עם או בלי TGF- $\beta$ 1. נתנו לתאים האלה לגדול. לקחו את המדיומים של תאי האנדותרל ושמו אותם על גבי המונוציטים, ורצו לבדוק אם זה משפיע על סילוק המשקעים העמילואידיים. מצאו כי היכולת של המונוציטים לסלק משקעים עמילואידיים מושפעת מהמדיום.



בניסוי נוסף לקחו מודל של עכברים עם בטא עמילואידים, פגעו בביטוי ה-scavenger receptors במונוציטים, והכליאו אותם לעכברים עם ביטוי ביתר של TGF- $\beta$ 1 תחת פרומוטור של אסטרוציטים. ראו כי מונוציטים בהם יש פגיעה בביטוי ה-scavenger receptor A הם פחות יעילים בסילוק המשקעים. כאשר הכליאו את העכברים עם ה-TGF- $\beta$ 1 לעכברים עם פגיעה ב-scavenger receptor A, הייתה עלייה בכמות המשקעים סביב כלי הדם. זה מראה את החשיבות של scavenger receptor A בסילוק המשקעים העמילואידיים. זה מראה כי כאשר תפקוד האסטרוציט פגוע יש השפעה על תאי האנדותרל, אשר מונעת מתאים מהפריפריה לחדור למוח ולעזור בסילוק המשקעים.



### סיכום - דלקת ואלצהיימר:

- באלצהיימר מתרחשים תהליכים של דלקת נגד המשקעים העמילואידיים.
- הדלקת עוזרת בגילאים מוקדמים, אך בגילאים מאוחרים יותר היא כבר לא מספיק יעילה ויכולה אף לגרום לסטרס לנירונים ולנזק.
- ייתכן כי מודולציה של תהליכים דלקתיים יכולה לשמש כגישה טיפולית לאלצהיימר.

**בוחן:** הכמות של המשקעים במוח של עכבר חסר ביטוי של APP תהיה גדולה או קטנה יותר בהשוואה למודל של משקעים עמילואידים במחלה?

א. גדולה יותר

ב. קטנה יותר

ג. ללא שינוי

**תשובה:** ב - APP הוא הפריקורסור לבטא עמילואיד. אם אין ביטוי של APP אין בכלל משקעים עמילואידים.