

التعرف على آلية سبب مرض الزهايمر

تقديم:

شهد بنت شاكر بن محمد السنوسي

بإشراف

الأستاذ الدكتور طه بن عبدالله قمصاني

المستخلص العربي

الهدف من هذا المشروع هو التعرف على آلية جديدة مسببة لمرض الزهايمر تختلف عن النظرية التي تنص على ان تراكم مجاميع الأميلويد داخل الخلايا العصبية هو المسبب لهذا المرض. المعضلة الأساسية لمرض الزهايمر وهي عدم الفهم والوعي الكافي لمسار هذا المرض. وفقا لفرضية الأميلويد فان بيتا الاميلويد يفرز من الخلايا العصبية ويتجمع خارج الخلية مما يؤدي إلى اختلال الوظائف العصبية من الخارج. ومما يجدر الإشارة له وهو ان جميع العقاقير لعلاج هذا المرض المبنية على هذه الفرضية لم تكن ناجحة. تسير نتائج الأبحاث الأخيرة في الاتجاه المعاكس، حيث تشير إلى أن بيتا الأميلويد يبدأ بالتراكم داخل الخلايا العصبية مما يؤدي إلى اختلال وظائفها العصبية وموتها، في نهاية المطاف يؤدي هذا الى الإفراج عن الأميلويد إلى الفراغ خارج الخلية بالإضافة إلى ذلك، فإن تحليل بيتا الاميلويد من دماغ المريض بالزهايمر أظهرت أن بيتا اميلويد يبدأ بالتجمع داخل الخلايا بدلا من خارج الخلية وتم الإثبات أيضا أنه يتكون من بيتا الاميلويد الثاني والرابعون. الأهداف المحددة هي اختبار ما إذا كان تجمع بيتا اميلويد A β 42 يبدأ في التجمع داخل الخلايا العصبية أم خارجها. بالإضافة إلى ذلك، التأكد من وجود بيتا اميلويد A β 42 ذا الشكل قليل التقسيمات الذي ثبت وجوده في دماغ مريض الزهايمر. النتائج المتوصل اليها من استخدام تقنية المجهر البؤري تشير الى ان مؤشر تراكم الأميلويد ازداد بمرور الوقت. بالإضافة إلى ذلك، انخفاض عدد اللويحات العصبية مع مرور الوقت. بالإضافة تم التأكيد باستخدام الاختبار المناعي على الخلايا بانه يوجد انتشار و الذي يشير إلى أن تشكل وتجمع بيتا اميلويد . وهذا يدعم النتائج المتوصل اليها في اختبار تحديد قابلية الخلايا للنمو والحياة بفحص MTT وذلك بإشارتها الى انخفاض في معدل بقاء الخلية مع زيادة الوقت. وأخيرا باستخدام لطفة ويسترن تم تأكيد ان المتواجد في الخلايا هو البيتا اميلويد 42. هذا المشروع يضيء الأمل في طريق اكتشاف علاج ذو فائدة كبيرة في علاج مرض الزهايمر. وسيحدث نقلة نوعية حقيقية في فهم أوضاع لآلية هذا المرض وبالتالي إيجاد علاج له.

Identification of the causative mechanism of Alzheimer's disease

Shahad Shaker Mohammed Alsunusi

Under Supervision of:

Prof. Taha Abdullah Kumosani

Abstract

The goal of this study is to test key features of an alternative formulation of the amyloid hypothesis which postulates that intraneuronal accumulation of amyloid aggregates is a key event of pathogenesis. The essential problem for Alzheimer's disease (AD) is that the pathogenesis mechanism is not fully understood. According to the amyloid ($A\beta$) cascade hypothesis, $A\beta$ is secreted from neurons and aggregates in the extracellular leading to neuronal dysfunction from the outside. However, recent findings taking the opposite direction, suggest that amyloid initially aggregates inside neurons, causing neuronal dysfunction and death and ultimately the release of the amyloid to the extracellular space. In addition, the analysis of $A\beta$ from the deposits of Alzheimer's disease patients brain shown that $A\beta$ aggregation begins within cells and consists of ($A\beta_{42}$). The specific aims are to test whether the beta amyloid $A\beta_{42}$ aggregation rise inside the neuron or not. In addition, to confirm the presence of the beta amyloid $A\beta_{42}$ oligomeric for which prove to be present in the Alzheimer's patient's brain. The confocal microscopy technique indicate that the amyloid accumulation index increases over time and the number of neuronal plaques decreased within time. In addition, immunocytochemistry on the cells confirmed that there was significant increase in fluorescent spread indicating the amyloid beta oligomeric with the time increased. Moreover, the findings are supported in the cell viability (MTT assay) which determined decreased in cell survival rate with time frame. Then, it was confirmed that the presence of beta $A\beta_{42}$ by Western blot. This study light up the hope in the way of drug discovery to be a significant benefit in the treatment of Alzheimer's disease and made critical test of the role of intraneuronal amyloid in the pathogenic mechanisms of AD and the foundation of the amyloid hypothesis.