

Alzheimer hastalığında kemokin ve kemokin reseptörlerinin rolü

Nilüfer Şahin Calapoğlu*, Mustafa Calapoğlu**

*Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Isparta
**Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyokimya AD, Isparta

Özet

İlerleyici hafıza kaybı, bilişsel yetmezlik ve davranış değişiklikleri ile karakterize Alzheimer hastalığı (AH), beyin yetmezliğinin etiyolojik olarak heterojen bir grubunu oluştururken dünya üzerinde de 18 milyondan fazla insanı etkilemektedir. AH kortikal ve subkortikal bölgelerdeki nöronal kaybın yanı sıra β -amiloid ($A\beta$) peptid üretiminin artışı, birikimi ve nörofibriler yumakların (NFT) oluşumu ile ilişkilidir. Doku hasarına karşı birçok farklı hücre tarafından salınan kemokinler ve reseptörlerinin birincil görevleri lökositlerin inflamasyon bölgesine migrasyonunu sağlamaktır. Yapılan son çalışmalar, AH beyni ile inflamatuvar süreçte yer alan kemokinlerin ilişkili olduğuna dikkat çekmektedirler. Bu derlemede, AH'de kemokin ve kemokin reseptörlerinin nöroinflamatuvar rolleri ile ilgili son gelişmeler üzerinde durulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, inflamasyon, kemokinler, kemokin reseptörleri

Abstract

The role of chemokine and chemokine receptors in alzheimer's disease

Alzheimer's disease (AD) that is an etiologically heterogeneous form of brain failure affects more than 18 million people worldwide and is characterized by progressive memory loss, cognitive impairment and behavioral changes. The disease associated with neuronal loss in cortical and subcortical regions and increased production and accumulation of β -amyloid ($A\beta$) peptide and neurofibrillary tangle (NFT) formation. Chemokines and their receptors are released by different cells in response to tissue injury and their primary function is the migration of leukocytes to inflammatory sites. Recent studies point out that the involvement of chemokines in the inflammatory process associated with AD brain. This review focuses on the recent progress regarding the neuroinflammatory roles of chemokines and chemokine receptor involvement in AD.

Key words: Alzheimer's disease, inflammation, chemokines, chemokine receptors

Giriş

Dünya üzerinde 18 milyondan fazla insanı etkileyen Alzheimer hastalığı (AH) hafıza, konuşma, yön bulma, insanları tanıma, problem çözme gibi günlük yaşamda birçok kez gerçekleştirilen pratiklerin, çeşitli zihinsel işlevlerde zamanla zayıflama, günlük işleri yerine getirme yeteneğinde azalma ve davranış bozuklukları ile karakterize ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. AH ayrıca demans sendromlarının en sık rastlanan formudur (1). Avrupa'daki rakamlar 65 yaş veya üstü kişilerin yaklaşık %5'inin, 85 yaş ve üstündekilerin ise %20'sinin AH'ye yakalandığını göstermektedir (2). Dünya nüfusunun her geçen gün giderek yaşlanması ve yaşam süresinin uzamasına paralel olarak gelecek

10 yılda dünyadaki yaşlıların sayısının bir milyarı aşması beklenmektedir. Bu durum, kısa bir gelecekte yaşlı nüfusun artmasına bağlı olarak AH'nin daha yaygın görüldüğü yaş gruplarına doğru ilerleyen insan sayısının da dramatik biçimde artacağı anlamına gelmektedir. Avrupa dünyadaki "en yaşlı" bölge unvanını korumaktadır. Avrupa'da bugün için yaşlılar nüfusun yaklaşık %20'sini temsil ederken, 2020'ye gelindiğinde bu oranın %25'e ulaşması beklenmektedir (3).

AH'nin kesin nedeni bilinmemekle birlikte; birçok etmenin hastalığın gelişim riskini artırdığı belirlenmiştir. Hastalığın insidansının 90 yaşına kadar yaşla birlikte keskin bir artış göstermesi nedeniyle ileri yaş, AH olan kişilerin birinci derece akrabalarında bu durumun gelişme olasılığının normal popülasyona oranla 3,5 kat daha fazla olması nedeniyle ailede Alzheimer öyküsü, kadınlarda erkeklerdekinden daha

Corresponding Adress: Yrd. Doç. Dr. Nilüfer Şahin Calapoğlu
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji
Anabilim Dalı 32260 Çünür-Isparta, Türkiye
Tel: 02462113340 GSM: 05055007839
Faks: 02462371165
E-mail: nilufersahin@yahoo.com

Müracaat tarihi: 02.04.2009
Kabul tarihi: 08.06.2009

yaygın görülmesi nedeniyle cinsiyet, Apolipoprotein E (ApoE)'nin bir tipi olan ApoE4 varlığı ile AH gelişmesi arasında bir ilişki bulunması nedeniyle de ApoE polimorfizmleri ve amloid prekürsör protein (APP), presenilin 1 (PSEN1) ve presenilin 2 (PSEN2) genlerindeki mutasyonlar hastalığın gelişim riskinde rol oynayan faktörlerden bazılarıdır. Ayrıca travma, progressive supranuclear palsy (PSP) ve multiple system atrophy (MSA) gibi diğer nörodejeneratif hastalıklar ve intoksikasyonların (rotenon, toluen) da hastalığın oluşmasında rolü olduğu düşünülmektedir (4).

İnflamasyon ve Alzheimer Hastalığı

AH'nin anahtar nöropatolojik özelliği, yoğun protein tortularının –intraselüler nörofibriler yumaklar (tau patolojisi) ve ekstraselüler β -amiloid birikimi ile oluşan senil plaklar (amiloid beta patolojisi)- beyinde oluşturdukları karakteristik lezyonlardır. Amiloid protein birikimi, amiloid öncülü proteinlerin konsantrasyonunun artmasına, bu proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar ya da polimorfizmler sonucunda A β protofibril oluşumundaki artışa ve sentezlenen öncül proteinlerin proteazlar tarafından yeterince yıkılmamasına bağlıdır. AH'de plaklar ilk olarak beyinde bellek ve düşünme gibi bilişsel işlevler için kullanılan bölgelerde birikir (5). A β peptidinden oluşan amiloid fibriller biriktikleri bölgede toksik etkiye sahiptirler ve birikim bölgelerinde hem membran depolarizasyonunda hem de aksiyon potansiyellerinin frekansında değişikliklere sebep olurlar (6-8). Ayrıca rhesus maymunu üzerinde yapılan in vivo deneysel çalışmalar, A β fibrillerin nöronal kayıp ve mikroglial aktivasyona yol açtıklarını ortaya koymuştur (9). Son yıllardaki çalışmalar düşük-moleküler-ağırlıklı oligomerler gibi amiloid fibril prekürsörlerinin gerçek patojenik türler olduğunu ve AH'de bilişsel yetersizliğin şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiğini vurgulamaktadır (10-12). A β plakların kendilerinin mi AH'ye yol açtığı, yoksa bunların AH sürecinin bir sonucu mu oluştuğu ise açık değildir.

AH'de ortaya çıkan nörodejenerasyonun, hipoksi veya iskemi gibi, beyine yönelik bir saldırıya karşı immün veya inflamatuvar bir yanıt olduğuna ilişkin önemli kanıtlar vardır. AH'de beyindeki dejenerasyona bağlı olarak akut faz cevabı oluşmaktadır. Bu durum, "sitokin" denen ve bedenin savunma düzeneklerini uyaran proteinlerde hızlı bir artışa sebep olmaktadır (13-15).

Mikroglial hücreler beyin parankimi fagositer hücreleridir. Aktive olduklarında diğer dokulardaki

makrofajlara benzer biçimde fagositoz, antijen sunumu ve çeşitli inflamatuvar ve nörotoksik faktörlerin salınımı gibi özellikler gösterirler. İn vitro deney koşullarında mikroglial hücrelerden salınan nitrik oksid, oksidatif radikaller veya inflamatuvar sitokinler gibi maddeler nöronal hasara yol açmaktadır (16). Beyin dokusundaki amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar ile karakterize patolojik bulgulara astroglial ve mikroglial aktivasyonun eşlik etmesi ve plakların çevresinde akut faz proteinleri, sitokinler, kompleman elemanları ve proteazlar gibi inflamasyon sürecine katılan birçok maddenin varlığının saptanmış olması, AH'de inflamatuvar süreçlerin ve glial aktivasyonun da patojenik sürecin bir parçası olduğunu ya da en azından hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (16,17)

Öne sürülen patojenik mekanizmalardan biri; amiloid peptid ve inflamatuvar uyaranlarla aktive olan mikroglial hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokinlerin ve nörotoksinlerin nöronal hasara yol açması ya da şiddetlendirmesidir.18 AH'de inflamatuvar süreçlerin katkısını destekleyen bulgulardan bir diğeri de anti-inflamatuvar tedavi yaklaşımlarının bu hastalıkta kısmen yarar göstermesidir (19,20).

Aktive olan mikroglial hücrelerden interlökin (IL)-1A, IL-1B, IL-6 ve tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa gibi pro-inflamatuvar sitokinler ile IL-8, makrofaj inflamatuvar peptid-1A ve monosit kemoatraktant protein-1 (MCP-1) gibi kemokinlerin üretimi ve salınımı gerçekleşir ki bunun sonucunda da komşu nöronlarda hasar oluşabilmektedir (16).

Kemokin ve Kemokin Reseptörleri

İmmün sistemin antijenik ve otoimmün reaksiyonlar gibi inflamatuvar olaylara karşı yanıt geliştirmesi kemokinlerin lökositleri doğru yere yönlendirmelerine ve doğru zamanda aktive etmelerine bağlıdır.21 Kemokinler inflamasyonda ve homeostazda lökositlere ve kök hücrelere kemotaksi yaptıran sitokinlerdir (22). Kemokinlerin lökositlerle olan etkileşimi; iyon akışı, transmembran potansiyeli, integrin aviditesi ve hücrede şekil değişikliğinin yanı sıra lizozomal enzimlerin sekresyonu, süperoksit anyonlarının oluşumu gibi birçok hücrel ve biyokimyasal olayların başlamasını sağlar (23). Kemokinler lökosit-endotelial hücre ilişkilerinde, T ve B hücre olgunlaşmasında, immün denetim, tolerans ve immünitinin oluşmasının yanı sıra T-B hücre iletişimde ve primer immün cevabın oluşmasında etkin olmaktadır. Ayrıca, dendritik hücre fonksiyonlarında, T hücre farklılaşması ve

fonksiyonlarının sağlanmasında, efektör T hücre cevabı ve inflamatuvar hastalıklarda, mukozal immünitede ve HIV-1 virüsünü de içeren çeşitli virüsler tarafından konakçı immün cevabı baskılayan olaylarda da rol oynamaktadırlar (24).

Kemokinler, 8-12 kD moleküler ağırlığa sahip, çok sayıda domainleri bulunan protein yapıda moleküllerdir. Kemokin genleri spesifik lokuslarda yer almaktadırlar. CC kemokin genleri 17q11.2-12 ve CXC kemokin genleri de 4q13 lokusunda bulunurlar (25).

Kemokinler, heparin bağlayan moleküller olup amino asit dizileri bakımından %20-75 oranında homoloji göstermektedirler. Kemokinler, yapılarında bulunan sistein (cysteine=C) rezidülerinin bulunduğu molekülün N-terminal ucundaki yerleşim pozisyonlarına göre CXC, CC, XC ve CX3C olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadırlar (Tablo 1). Fakat bu gruplardan sadece iki tanesi detaylı olarak karakterize edilmiştir. Alfa ve beta kemokinler, yapılarında 4 sistein içermekte olup kemokinlerin en büyük grubunu oluşturmaktadırlar (26).

Alfa kemokinlerin yapılarında bulunan ilk 2 sistein rezidüsü tek bir aminoasit ile ayrılır ve CXC (Cysteine-X amino asit-Cysteine) olarak adlandırılırlar. Buna karşılık beta kemokinlerin ilk iki sistein rezidüsü birbirileriyle yan yana bulunur ve CC (Cysteine-Cysteine) kemokin olarak sınıflandırılırlar. Bunlardan farklı olan CXXXC yapısındaki fraktalkin, ilk iki sistein rezidüsü üç aminoasitle ayrılmış membran bağımlı bir glikoproteindir. α -kemokinler nötrofillere etki ederken lenfositlere karşı etki göstermezler. β -kemokinler ntrofillere karşı etki göstermezken, monosit, eozinofil, bazofil ve lenfositlere değişik derecelerde etki ederler (27,28).

CXC kemokinler, N terminallerinde glutamik asit-lösin-arginin (Glu-Leu-Arg) dizilimi gösterenler (ELR kemokinler) ve göstermeyenler (non-ELR kemokinler) olarak 2 alt gruba ayrılırlar. Glu-Leu-Arg diziliminin yokluğu nötrofillere karşı olan etkilerinin zayıf olmasına neden olur. Bu grupta PF-4 (Platelet factor), IP-10 (Gamma interferon inducible protein) ve MIG (Monokin induced by interferon gamma) bulunmaktadır. PF-4'ün N terminali Glu-Leu-Arg olarak değişirse IL-8 reseptörlerine bağlanabilmekte ve nötrofillere karşı güçlü etki göstermektedir (24). Tüm kemokin reseptörleri membran bağımlı moleküller olup, yapılarında 7-transmembran domainleri bulunmakta ve G-proteinleri ile çiftler oluşturmaktadırlar. Kemokin reseptörleri, "G-protein-eşleşmeli protein" yapısındadır ve lökositler üzerinde eksprese olmaktadır. Kemokinler, hedef hücreler

üzerindeki özel G-protein-eşleşmeli hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak hücre içi sinyali başlatırlar, devamında da hücre göçü ve aktivasyonunun indüklenmesine yol açarlar (29).

Tablo 1. Kemokin ve kemokin reseptörleri (Frontiers in Bioscience 2009 Jan 1;14:540-51'den modifiye edilmiştir.)

KEMOKİN AİLESİ	KROMOZOMAL LOKALİZASYONU	KEMOKİN		KEMOKİN RESEPTÖRÜ
		Eski İsmi	Yeni İsmi	
CXC KEMOKİNLER	4q13-q21	IL-8	CXCL8	CXCR1
	4q21	GCP-2	CXCL6	
	4q12-q13	NAP-2	CXCL7	CXCR2
		ENA-78	CXCL5	
	4q21	GRO α	CXCL1	CXCR3B
		GRO β	CXCL2	
		GRO γ	CXCL3	
		PF4	CXCL4	
		IP-10	CXCL10	
		Mig	CXCL9	
	4q21.2	I-TAC	CXCL11	CXCR3A
	10q11.1	SDF-1 α/β	CXCL12	CXCR4
	4q21	BCA-1	CXCL13	CXCR5
	17p13		CXCL16	CXCR6
5q31		CXCL14	?	
CC KEMOKİNLER	17q11.2	BRAK	CCL2	CCR2
		MCP-1	CCL13	
		MCP-4	CCL7	
		MCP-3	CCL8	
	17q12	MCP-2	CCL4	CCR5
		MIP-1 β	CCL3	
	17q11	MIP-1 α S	CCL3L1	CCR1
	MIP-1 α P	CCL5		
	17q11.2	RANTES	CCL23	CCR1
	MIP1-1	CCL14		
	17q12	HCC-1	CCL15	CCR3
	17q11.2	HCC-2	CCL16	
	HCC-4	CCL17		
	17q21.1	Eotaxin	CCL24	CCR4
	7q11.23	Eotaxin-2	CCL25	
		Eotaxin-3	CCL26	CCR6
	16q13	TARC	CCL22	
	2q33-q37	MDC	CCL20	CCR7
	9p13	MIP-3 α	CCL19	
17q12	SLC	CCL1	CCR8	
17q12	I-309	CCL1	CCR9	
19p13.2	TECK	CCL25	CCR10	
9p13	CTACK	CCL27	?	
17q11.2	MEC	CCL28	?	
	PARC	CCL18	?	
XC KEMOKİNLER	1q23	Lymphotactin	XCL1	XCR1
		SCM-1 β	XCL2	
CX3C KEMOKİN	16q13	Fractalkine	CX3CL1	CX3CR1

Kemokinlerin aracılık ettikleri hücre göçü ve aktivasyonu için bu moleküllerin hücre üzerindeki özgül reseptörlerine bağlanmaları gerekir. Bugüne kadar 6 grup CXC (CXCR1-CXCR6), 10 grup CC (CCR1- CCR10), 1 adet CX3C (CX3CR1) ve 1 adet de XC (XCR1) kemokin reseptörü tanımlanmıştır (Tablo1). Bazı reseptörler tek bir hücrede yoğunlaşırken (CXCR1 sıklıkla nötrofilde); diğer reseptörler farklı hücrelerde görülürler (CCR2 monosit, T lenfosit, NK hücre, dendritik hücre ve bazofilde). CCR1 ve CCR2 özellikle monositlerde bulunurken; sadece IL-2 uyarımından sonra lenfositlerde belirir (30).

Birçok kemokin reseptörü birden fazla kemokinle bağlanmakta ise de; CC reseptörleri sadece CC kemokinleri, CXC reseptörleri de CXC kemokinlerini bağlamaktadırlar. Bu reseptör-ligand sınırlılığı muhtemelen primer, sekonder ve tersiyer yapıları benzer ancak kuaterner yapıları birbirinden farklı olan CC ve CXC kemokinlerin yapısal farklılığından kaynaklanmaktadır. Bugüne kadar insanda yaklaşık 50 adet kemokin ve 20 adet kemokin reseptörü tanımlanmıştır (31).

Kemokinler ve İnflamasyon

Birçok akut ve kronik inflamatuvar hastalıkta kemokinlerin ilgili ortama salgılandıkları gösterilmiştir. Bu hastalıklarda kemokinler dokuda lökositlerin toplanmasını ve aktivasyonunu sağlamaktadır (32).

İnflamatuvar süreçte kemokinlerin sentezi ve salınımindaki belirgin artış lökositlerin inflamasyonlu dokuya geçişlerinde önemli rol oynamaktadır. Uygun uyarılar altında deri, beyin, eklemler, akciğerler, kan damarları, böbrekler ve meningesler gibi dokularda kemokinlerin sentezinin arttığı gözlenmiştir (24). Birçok önemli çalışma multiple skleroz (MS), travmatik beyin yaralanmaları ve inme gibi nörolojik hastalıklarda kemokin ve kemokin reseptörlerinin ekspresyon profiline odaklanmıştır. Bu hastalıkların hepsinde kan beyin bariyeri bozuklukları meydana gelmekte ve bu durum lezyon bölgesine periferik lökosit infiltrasyonuna yol açmaktadır (33). Aksine, AH beyinde kan beyin bariyeri bozukluğu veya lökosit infiltrasyonu için anlamlı bulgular yoktur. Buna rağmen, çeşitli kemokin ve kemokin reseptörlerinin AH beyinde ekspresyonlarının arttığı ortaya konulmuştur (34). Kemokinlerin, A β plak oluşum bölgesine mikroglia ve astrogliaların toplanmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. İn vitro olarak, A β oluşumu sırasında uyarılan monositlerin IL-8, MCP-1, makrofaj inflamasyon protein-1 alfa (MIP-1 α) ve MIP-1beta (MIP-1 β) ürettikleri tespit edilmiştir (35). AH ve demanssız hastaların ölümlerinden hemen sonra yapılan otopsilerinden kültüre edilen mikroglialar, deneysel olarak A β 'ye maruz bırakıldıktan sonra IL-8, MCP-1 ve MIP-1 α ekspresyonunda artış olduğu gözlenmiştir (36). Nöropatolojik çalışmalar reaktif mikroglialarda MCP-1'in var olduğunu, CCR3 ve CCR5 ekspresyonlarının da attığını ortaya koymuştur (37,38). Astrositlerin inflamatuvar hastalık bileşenlerine aktif olarak katkıda bulunmaları ve MIP-1 β 'nin A β plakları civarındaki reaktif astrositlerde tespit edilmesi bu hipotezi desteklemektedir (38).

Kemokinler, AH patogenezinde yer almalarına rağmen kemokin gen polimorfizmleri ile AH'ye yakınlık arasındaki ilişki açık değildir. Pola ve arkadaşlarının MCP-1 geninin -2518 pozisyonunda bulunan A nükleotidinin yerine her iki allelde de G nükleotidinin geçmesi sonucunda ortaya çıkan GG polimorfizminin İtalyan popülasyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ileri sürmelerine rağmen İspanyol ve yine İtalyan hasta popülasyonları ile yapılan iki farklı çalışma böyle bir ilişkinin olmadığını ileri sürmektedir

(39-41). Hali hazırda, CCR5 ve CXCL1 gen polimorfizmleri ile AH arasında da bir ilişki ortaya koyulamamıştır (42,43).

Tanımlayıcı bazı çalışmalar AH dokularında kemokin ve kemokin reseptörlerinin varlığını göstermiştir. Bir çalışma amiloid birikimiyle ilişkili olarak reaktif mikroglialarda CCR3 ve CCR5'in artmış ekspresyon seviyelerini ortaya koymuştur. CCR5 ligandları CCL3 ve CCL4 reaktif astrositlerin alt gruplarında ve nöronlarda da tespit edilmiştir (44). CXCR3'ün nöronlarda bulunurken ligandı olan CXCL10'un da AH'nin beyin dokusundaki astrositlerde artmış olduğu belirlenmiştir (45). CXCL3 gibi CXCR2 de nöronlarda eksprese edilirken, ekspresyonu nöritik plakların alt gruplarında güçlü olarak upregüle edilmektedir (36). CCL2 ayrıca olgun senil plaklarda ve AH beyin dokusunun reaktif mikroglialarında da bulunmuştur (46). Bunun yanı sıra in vitro çalışmalarda A β peptidlerinin mikroglia kültürlerinde, kemokin üretimini uyardıkları ortaya konulmuştur (47).

Halks-Miller ve arkadaşları amiloid plaklarla ilişki AH lezyonlarında distrofik nevrilerde ve nöronlarda CCR1'in spesifik ekspresyonunu rapor ederken, bu ekspresyon normal beyinde veya AH'lerin normal görünümü beyin parankimasında tespit edilememiştir. Üstelik CCR1 ekspresyonu hastalığın oldukça erken döneminde belirlenmiş ve hastalığın ilerleyişi ile birlikte de artmıştır. Bu sonuçlar, CCR1'in beta amiloid 1-42 ihtiva eden plaklarla ilişkili AH'nin erken bir belirteci olabileceğini ortaya koymaktadır (48).

Sonuç

Merkezi sinir sisteminin mononükleer fagositer hücreleri olan mikroglialar, beyindeki en ufak değişikliklere karşı hassastırlar ve aktive olduklarında B ve T lenfositler, proinflamatuvar sitokinler (interlökinler IL-1 α /1 β ; tümör nekroz faktör (TNF α / β), transforming büyüme faktörü (TGF), koloni stimüle edici faktörler (CSF) ve kemokinlerin salınımını gerçekleştirirler. Bu inflamatuvar mediatörler de reaktif oksijen radikalleri (ROS), reaktif nitrojen radikalleri (RNS), nitrik oksit (NO), araşidonik asid ürünleri ve matriks metalloproteinazların oluşumunu tetikleyerek immün cevabı oluşturur. Fakat AH gibi patolojik süreçlerde, mikroglial aktivasyon bu ürünler aracılığı ile nöron hasarına da yol açabilmektedir. Bu nedenle, mikroglial aktivasyon sürecini baskılamaya yönelik tedavi yaklaşımları AH'de en azından hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilmektedir

(16,48,49). Kemokin ve kemokin reseptörü polimorfizmlerinin AH ve nörotoksisiteyle olası ilişkisini ortaya koyabilen çalışmalar ve devamında bu mekanizmayı baskılamaya yönelik girişimler, AH'nin tedavisine yeni yaklaşımları getirebilecektir.

Kaynaklar

- O'Brien J, Ames D, Burns A. Dementia. Second edition. London: Arnold; 2000:405-15.
- Alzheimer's Association www.alz.org (Last update: 6/1/2009)
- Alzheimer Europe www.dementia-in-europe.eu (Last update: 31/10/2006)
- www.alzheimer.gen.tr
- Selkoe DJ. Neuropathology and molecular biology of Alzheimer Disease. In Dementia Update. American Academy of Neurology 49th Annual Meeting, April 12-19, 1997 Boston, MA:1997, American Academy of Neurology Press, USA;1997:39-61.
- Pike CJ, Walencewicz AJ, Glabe CG, Cotman CW. In vitro aging of beta-amyloid protein causes peptide aggregation and neurotoxicity. Brain Res 1991;563:311-4.
- Lorenzo A, Yankner BA. Beta-amyloid neurotoxicity requires fibril formation and is inhibited by congo red. Proc Natl Acad Sci 1994;91:12243-7.
- Hartley DM, Walsh DM, Ye CP, Diehl T, Vasquez S, Vassilev PM, et al. Protofibrillar intermediates of amyloid beta-protein induce acute electrophysiological changes and progressive neurotoxicity in cortical neurons. J Neurosci 1999;19:8876-84.
- Geula C, Wu CK, Saroff D, Lorenzo A, Yuan M, Yankner BA. Aging renders the brain vulnerable to amyloid beta-protein neurotoxicity. Nat Med 1998;4:827-31.
- Lue LF, Kuo YM, Roher AE, Brachova L, Shen Y, Sue L, et al. Soluble amyloid beta peptide concentration as a predictor of synaptic change in Alzheimer's disease. Am J Pathol 1999;155:853-62.
- McLean CA, Cherny RA, Fraser FW, Fuller SJ, Smith MJ, Beyreuther, et al. Soluble pool of Abeta amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease. Ann Neurol 1999;46:860-6.
- Wang J, Dickson DW, Trojanowski JQ, Lee VM. The levels of soluble versus insoluble brain Abeta distinguish Alzheimer's disease from normal and pathologic aging. Exp Neurol 1999;158:328-37
- Clarkson AN, Sutherland BA, Appleton I. The biology and pathology of hypoxia-ischemia: an update. Arch Immunol Ther Exp 2005;53:213-25.
- Benveniste EN. Inflammatory cytokines within the central nervous system: sources, function, and mechanism of action. Am J Physiol Cell Physiol 1992;263:1-16.
- Ramirez MR, Muraro F, Zylbersztejn DS, Abel CR, Arteni NS, Lavinsky D, et al. Neonatal hypoxia-ischemia reduces ganglioside, phospholipid and cholesterol contents in the rat hippocampus. Neuroscience Research 2003;46(3):339-47.
- Benveniste EN, Nguyen VT, O'Keefe GM. Immunological aspects of microglia: relevance to Alzheimer's disease. Neurochem Int 2001;39:381-91.
- Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2000;21:383-421.
- Kara İ, Müdüroğlu A. [İnflamasyon ve Norodejeneratif Hastalıklar.] Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):115-8.
- Aisen PS. Anti-inflammatory therapy for Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2000;21:447-8.
- Thal LJ. Anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2000;21:449-50.
- Lindley IJD, Westwick J, Kunkel SL. Nomenclature announcement- the chemokines. Immunol Today 1993;14:24.
- Bokoch GM: Chemoattractant signalling and leukocyte activation. Blood 1995;86:1649-60.
- Ono SJ, Nakamura T, Miyazaki D, Ohbayashi M, Dawson M, Toda M. Chemokines. Roles in leukocyte development, trafficking and effector function. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1185-99.
- Çağlar M, Kansu E. Kemokinler, kemokin reseptörleri ve inflamasyon. ANKEM Dergisi 2004;18(Ek2):164-8.
- Oppenheim JJ, Zachariae COC, Mukaida N, Matsushima K. Properties of the novel proinflammatory supergene "intercrine" cytokine family. Annu Rev Immunol 1991;9:617-48.
- Baggiolini M, Loetscher P. Chemokines in inflammation and immunity. Immunol Today 2000;21:418-20.
- Mackay CR. Chemokines: immunology's high impact factors. Nature Immunol 2001;2:95-101.
- Murdoch C, Finn A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. Blood 2000;95:3032-43.
- Loetscher P, Seitz M, Baggiolini M, Moser M. Interleukin-2 regulates CC chemokine receptor expression and chemotactic responsiveness in T lymphocytes. J Exp Med 1996;184:569-77.
- Bonecchi R, Galliera E, Borroni EM, Corsi MM, Locati M, Mantovani A. Chemokines and chemokine receptors: an overview. Front Biosci. 2009 Jan 1;14:540-51.
- Wong MM, Fish EN. Chemokines:attractive mediators of the immune response. Sem Immunol 2003;15:5-14.
- Glabinski AR, Ransohoff RM. Chemokines and chemokine receptors in CNS pathology. J Neurovirology 1999;5:3-12.
- Xia MQ, Hyman BT. Chemokines/chemokine receptors in the central nervous system and Alzheimer's disease.

- J Neurovirology 1999;5:32–41.
34. Smits HA, Rijmsma A, van Loon JH, Wat JWY, Verhoef J, Boven LA, et al. Amyloid-beta-induced chemokine production in primary human macrophages and astrocytes. *J Neuroimmunol* 2002;127:160–8.
 35. Lue LF, Rydel R, Brigham EF, Yang LB, Hampel H, Murphy GM, et al. Inflammatory repertoire of Alzheimer's disease and nondemented elderly microglia in vitro. *Glia* 2001;35:72–9.
 36. Ishizuka K, Kimura T, Igata-yi R, Katsuragi S, Takamatsu J, Miyakawa T. Identification of monocyte chemoattractant protein-1 in senile plaques and reactive microglia of Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;51:135–8.
 37. Xia MQ, Qin SX, Wu LJ, Mackay CR, Hyman BT. Immunohistochemical study of the beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 and their ligands in normal and Alzheimer's disease brains. *Am J Pathol* 1998;153:31–7.
 38. Pola R, Flex A, Gaetani E, Proia AS, Papaleo P, Di Giorgio A, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gene polymorphism and risk of Alzheimer's disease in Italians. *Exp Gerontol* 2004;39:1249–56.
 39. Combarros O, Infante J, Llorca J, Pena N, Fernandez-Viadero C, Berciano J. The chemokine receptor CCR5-32 gene mutation is not protective against Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2004;366(3):312–4.
 40. Fenoglio C, Galimberti D, Lovati C, Guidi I, Gatti A, Fogliarino S, et al. MCP-1 in Alzheimer's disease patients: A-2518G polymorphism and serum levels. *Neurobiol Aging* 2004;25(9):1169–73.
 41. Combarros O, Infante J, Llorca J, Berciano J. No evidence for association of the monocyte chemoattractant protein-1(2518) gene polymorphism and Alzheimer disease. *Neurosci Lett* 2004;360:25–8.
 42. Tamura Y, Sakasegawaa Y, Omia K, Kishidaa H, Asadad T, Kimura H, et al. Association study of the chemokine, CXC motif, ligand 1 (CXCL1) gene with sporadic Alzheimer's disease in a Japanese population. *Neurosci Lett* 2005;379:149–51.
 43. Xia MQ, Qin SX, Wu LJ, Mackay CR, Hyman BT. Immunohistochemical study of the beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 and their ligands in normal and Alzheimer's disease brains. *Am J Pathol* 1998;153:31–7.
 44. Xia MQ, Bacskai BJ, Knowles RB, Qin SX, Hyman BT. Expression of the chemokine receptor CXCR3 on neurons and the elevated expression of its ligand IP-10 in reactive astrocytes: in vitro ERK1/2 activation and role in Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol* 2000;108:227–35.
 45. Xia M, Hyman BT. GROalpha/KC, a chemokine receptor CXCR2 ligand, can be a potent trigger for neuronal ERK1/2 and PI-3 kinase pathways and for tau hyperphosphorylation: a role in Alzheimer's disease? *J Neuroimmunol* 2002;122:55–64.
 46. Streit WJ, Conde JR, Harrison JK. Chemokines and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001;22:909–13.
 47. Halks-Miller M, Schroeder ML, Haroutunian V, Moenning U, Rossi M, Achim C et al. CCR1 is an early and specific marker of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2003;54:638–46.
 48. CH. Kim SJ, Kim JD, Choi IS, Choi IH. Fas ligand and fas are expressed constitutively in human astrocytes and the expression increases with IL-1, IL-6, TNF- α , or IFN-g. *J Immunol* 1999;162:1889–95.
 49. Tuppo E.E, Arias H.R. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2005; 37:289–305.