



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Ευθύμιος Δαρδιώτης, Επίκ. Καθηγητής Νευρολογίας

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**«Γενετική μελέτη διαταραχών μεταβολισμού της γλυκόζης στη νόσο
Alzheimer»**

υπό

ΑΡΣΕΝΙΟΥ ΣΤΥΛΙΑΝΟΥ

ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΥ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2021

© 2021 ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ ΑΡΣΕΝΙΟΥ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν. 5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (7^η 17/03/2021)

- 1^{ος} Εξεταστής** **Δαρδιώτης Ευθύμιος**
(Επιβλέπων) Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, ΠΘ
- 2^{ος} Εξεταστής** **Σκαρμέας Νικόλαος**
Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, ΕΚΠΑ
- 3^{ος} Εξεταστής** **Μπόγδανος Δημήτριος**
Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων, ΠΘ
- 4^{ος} Εξεταστής** **Λιάκος Παναγιώτης**
Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Βιοχημείας, ΠΘ
- 5^{ος} Εξεταστής** **Πατεράκης Κωνσταντίνος**
Αναπληρωτής Καθηγητής Νευροχειρουργικής, ΠΘ
- 6^{ος} Εξεταστής** **Τσιρώνη-Μαλίζου Ευαγγελή**
Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας-Νευροοφθαλμολογίας, ΠΘ
- 7^{ος} Εξεταστής** **Ξηρομερήσιου Γεωργία**
Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας, ΠΘ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον οποιονδήποτε με βοήθησε και συνέβαλε με οποιοδήποτε τρόπο στην ολοκλήρωση αυτής της διδακτορικής διατριβής. Πρωτίστως, ένα τεράστιο ευχαριστώ στον Δρ. Δαρδιώτη Ευθύμιο, Αναπληρωτή Καθηγητή Νευρολογίας, για την καθοδήγη και την επίβλεψή του, καθώς και για τις πολύτιμες συμβουλές του. Επιπλέον, ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στη Δρ. Δαρδιώτη Μαρία, για την αμέριστη υποστήριξη και τη συνεισφορά της, καθώς και στη συνάδελφο Νευρολόγο Σταμάτη Πολυξένη, η συνεργασία της οποίας ήταν πολύτιμη. Επιπλέον, ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Ιατρό Σιώκα Βασίλειο, για τις εποικοδομητικές συζητήσεις και τη στήριξή του. Ένα ακόμη μεγάλο ευχαριστώ στη συνάδελφο Haymar Hnin για την στήριξή της όποτε την χρειάστηκα. Ακόμη, την κα Σατήρα Αικατερίνη, για την υπομονή της και την απλόχερη βοήθειά της όποτε την χρειαζόμουν. Να ευχαριστήσω επίσης τα μέλη της Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, για την βοήθειά τους. Τέλος, να ευχαριστήσω θερμά τους γονείς μου, Αρσένη και Σμαρώ, για τα όσα προσφέρουν σε μένα καθημερινά και κυρίως για την βαθιά πίστη τους για μένα. Χωρίς την αγάπη και την συμπαράστασή τους, η εκπόνηση και η ολοκλήρωση της διατριβής μου δεν θα ήταν ποτέ δυνατή.

Στην οικογένειά μου

Αρσενίου Στυλιανός

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Επώνυμο: Αρσενίου

Όνομα: Στυλιανός

Ημερομηνία γέννησης: 17/10/1977

Τόπος γέννησης: Κομοτηνή

Τόπος διαμονής: Λονδίνο

e-mail: stelios977@gmail.com, stylianos.arseniou@nhs.net

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 1) Απόφοιτος 2^{ου} Λυκείου Κομοτηνής
- 2) Απόφοιτος της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου της Padova, Ιταλία (1996-2003)
- 3) Τίτλος ιατρικής ειδικότητας Νευρολογίας (19/01/2017)

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 1) Μετεκπαίδευση στο Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα στο University Hospitals Cleveland Medical Center, Neurological Institute, Cleveland, ΗΠΑ (02-03/2019)
- 2) Βασικές αρχές υπερηχογραφικής απεικόνισης νεύρων και μυών, Τμήμα Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Kent and Canterbury Hospital, UK (12/2018)
- 3) Ολοκλήρωση του προδιδακτορικού μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών με θέμα “Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας”, του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (ακαδημαϊκό έτος 2015-2016)
- 4) Δίπλωμα Ιατρικού Βελονισμού από το Εκπαιδευτικό Ινστιτούτο Βελονισμού Ελλάδος (2013-2014)

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 01/02/2021-σήμερα: Consultant Clinical Neurophysiologist, Chelsea and Westminster Hospital, Λονδίνο
- 02/2018-31/01/2021: Honorary Consultant, Clinical Neurophysiology Department, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, University College London Hospitals, Λονδίνο
- 08/2017-01/2018: Πανεπιστημιακός Υπότροφος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Νευρολογική Κλινική
- 01/2014-07/2017: Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
- 12/2011-11/2012: Ειδικευόμενος Νευρολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Αττικής ΚΑΤ
- 05/2009-11/2010: Ειδικευόμενος Ψυχιατρικής για την ολοκλήρωση της ειδικότητας της Νευρολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
- 02/2008-02/2009: Ιατρός Υπηρεσίας Υπαίθρου, Κέντρο Υγείας Πλωμαρίου, Μυτιλήνη
- 02/2007-06/2007: Ειδικευόμενος Παθολογίας για την ολοκλήρωση της ειδικότητας της Νευρολογίας, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας

ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- 1) Συμμετοχή στην εκπαίδευση του προγράμματος νοσηλευτικής ειδικότητας στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας (εκπαιδευτικά έτη 2014-2017)
- 2) Συμμετοχή στην εκπαίδευση των φοιτητών ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (2016)
- 3) Θεωρητική διδασκαλία και κλινική εκπαίδευση στο Ηλεκτρομυογράφημα και στις Μελέτες Αγωγιμότητας Νεύρων σε φοιτητές, τεχνολόγους νευροφυσιολογίας και ειδικευόμενους κλινικής νευροφυσιολογίας του τμήματος Κλινικής

Νευροφυσιολογίας, National Hospital for Neurology and Neurosurgery του Λονδίνου
(2018-2020)

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- 1) Δημοσιεύσεις σε ξενόγλωσσα διεθνή περιοδικά: 8
- 2) Αναρτημένες ανακοινώσεις εργασιών σε εθνικά και διεθνή συνέδρια: 14
- 3) Μέλος της ερευνητικής ομάδας της μελέτης IGOS (International GBS Outcome Study).

ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

Υποτροφία από την Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία για μετεκπαίδευση στην Κλινική Νευροφυσιολογία στο National Hospital for Neurology and Neurosurgery του Λονδίνου (2017)

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά, Ιταλικά, Ισπανικά

**«Γενετική μελέτη διαταραχών μεταβολισμού της γλυκόζης στη νόσο
Alzheimer»**

ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ ΑΡΣΕΝΙΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2021

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1. Δαρδιώτης Ευθύμιος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας ΠΘ (**επιβλέπων**)
- 2. Σκαρμέας Νικόλαος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, 1^η Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο
- 3. Μπόγδανος Δημήτριος**, Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων ΠΘ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η αιτιολογία της νόσου Alzheimer (Alzheimer Disease-AD) είναι πολυπαραγοντική, οφείλεται δηλαδή σε συνδυασμό ανεξαρτήτων παραγόντων κινδύνου, όπως γενετικών, επιγενετικών, επιδημιολογικών και περιβαλλοντικών. Ως τώρα, πολλές μελέτες έχουν υποστηρίξει πως η απορρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης στο εγκέφαλο οδηγεί σε νευροεκφύλιση. Το γονίδιο SLC2A3 κωδικοποιεί τον μεταφορέα γλυκόζης GLUT3, ο οποίος είναι σημαντικά υπεύθυνος για τη μεταφορά της γλυκόζης μέσα στο νευρώνα. Ως τώρα, πολυμορφισμοί σε διαφορετικούς μεταφορείς γλυκόζης έχουν συσχετιστεί με την AD. Πρόσφατα, ο πολυμορφισμός rs12842 του γονιδίου SLC2A3 έχει συσχετιστεί με την ADHD. Λαμβάνοντας υπόψιν τη πιθανή κοινή παθοφυσιολογική σχέση μεταξύ AD και ADHD, τέθηκε η πιθανότητα συσχέτισης της προκειμένης γενετικής παραλλαγής με την AD. Στην παρούσα διδακτορική μελέτη συσχέτισης διερευνάται η πιθανή συσχέτιση του πολυμορφισμού rs12842 του γονιδίου SLC2A3 σε μια ομάδα Ελλήνων με AD σε σύγκριση με μια φυσιολογική ομάδα ελέγχου.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη περιελήφθησαν συνολικά 327 ασθενείς με πιθανή AD και 327 υγιείς μάρτυρες ελληνικής καταγωγής. Πραγματοποιήθηκε γονοτύπηση για τον rs12842 με ABI PRISM 7900 Sequence Detection System και ανάλυση με το λογισμικό SDS. Η στατιστική ανάλυση ολοκληρώθηκε με το πρόγραμμα SNPStats.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο rs12842 σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης AD στο συν-επικρατές μοντέλο [Odds Ratio, OR (95% Confidence Interval-CI): 0.67 (0.45-0.99), $p=0.039$], στο επικρατές μοντέλο [OR (95% CI): 0.64 (0.44-0.93), $p=0.019$] και στο αθροιστικό μοντέλο [OR (95% CI): 0.65 (0.46-0.91), $p=0.012$].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που παρέχει στοιχεία σχετικά με τον πιθανό ρόλο του γονιδίου SLC2A3, που κωδικοποιεί τον GLUT3, στον κίνδυνο εμφάνισης

AD. Ο πολυμορφισμός rs12842 του γονιδίου SLC2A3 σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης AD. Φαίνεται πως το γονίδιο SLC2A3 δύναται να αξιολογηθεί ως ένα πολλά υποσχόμενο υποψήφιο γονίδιο σε μελλοντικές μελέτες GWAS για να διευκρινιστεί περαιτέρω ο ρόλος του στην AD.

ABSTRACT

BACKGROUND

Alzheimer's disease (AD) aetiology is a multifactorial disorder and is based on the combination of different factors, such as genetic, epigenetic, epidemiological and environmental. Many studies support the hypothesis that brain glucose dysregulation contributes to neurodegeneration. The SLC2A3 gene encodes the neuronal Glucose Transporter 3 (GLUT3), a critical molecule for glucose transport into the neuron. Until now, polymorphisms in different glucose transporters have been associated with AD. The GLUT3 rs12842 polymorphism has been associated with an increased risk for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Given the possible common pathophysiological correlation between antecedent ADHD and Alzheimer's disease (AD), we assume a possible correlation of the rs12842 with AD. This study aimed to explore the possible correlation of the SLC2A3 rs12842 polymorphism with susceptibility towards AD IN A Greek cohort.

METHODS

327 Greek patients with AD and 327 controls were recruited for this study. GLUT3 rs12842 was genotyped by ABI PRISM 7900 Sequence Detection System and analysed with SDS software. Statistical analysis was performed using SNPStats software.

RESULTS

Rs12842 was associated with a decreased risk of developing AD in the co-dominant [Odds Ratio (OR) (95% confidence interval (CI) = 0.67 (0.45-0.99)), $p = 0.039$], dominant [OR (95% CI) = 0.64 (0.44-0.93), $p = 0.019$] and log-additive modes [OR (95% CI) = 0.65 (0.46-0.91), $p = 0.012$].

CONCLUSION

This is the first study reporting a possible role of the SLC2A3 gene, encoding GLUT3, in the genetic susceptibility towards AD. Results suggest a significant, inverse association between SLC2A3 rs12842 and the risk of AD. Further GWAS studies are required for the precise role of SLC2A3 gene in AD.

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Μεταβολισμός της γλυκόζηςσελ. 1	
• Μεταβολισμός γλυκόζης στο ήπαρ.....σελ.2	
• Μεταβολισμός γλυκόζης σε λοιπούς ιστούς.....σελ.6	
Μεταβολισμός της γλυκόζης στον εγκέφαλοσελ.7	
Μεταφορείς γλυκόζηςσελ.28	
• Ομάδα μεταφορέων GLUT.....σελ.29	
• Δομή των GLUTs.....σελ.31	
Μεταφορείς γλυκόζης στον εγκέφαλοσελ.34	
• GLUTs.....σελ.34	
• Συμμεταφορείς νατρίου-γλυκόζης (SGLTs1-12).....σελ.46	
Μεταφορείς γλυκόζης στον αιματοεγκεφαλικό φραγμόσελ.46	
Λοιποί μεταφορείς GLUTs με εντόπιση εκτός εγκεφάλουσελ.47	
Ρύθμιση των επιπέδων GLUTs στον εγκέφαλο και αιματοεγκεφαλικό φραγμόσελ.49	
Νόσος Alzheimerσελ.56	
Επιδημιολογίασελ.56	
Αιτιοπαθογένειασελ.58	
• Αμυλοειδική υπόθεση και διάχυση της ταυ πρωτεΐνηςσελ.59	
• Χολινεργική υπόθεση.....σελ.62	
• Μιτοχονδριακή υπόθεση.....σελ.63	
• Υπόθεση ομοιόστασης ασβεστίου.....σελ.64	
• Νευραγγειακή υπόθεση.....σελ.64	
• Φλεγμονώδης υπόθεση.....σελ.67	
• Λοιπές υποθέσεις.....σελ.67	
Γενετική της ADσελ.68	
• EOAD.....σελ.69	
• LOAD.....σελ.70	

Προδιαθεσικοί παράγοντες.....	σελ.77
Κλινική εικόνα.....	σελ.79
Διαγνωστικά κριτήρια.....	σελ.83
Θεραπεία.....	σελ.95
Μεταβολισμός της γλυκόζης στην AD.....	σελ.100
Πολυμορφισμοί.....	σελ.115
Μελέτες γενετικής συσχέτισης.....	σελ.118
Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας και γονίδιο SLC2A3.....	σελ.119

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός μελέτης.....	σελ.124
Ασθενείς-μέθοδος.....	σελ.124
Εργαστηριακές τεχνικές.....	σελ.126
Στατιστική ανάλυση.....	σελ.132
Επιλογή πολυμορφισμού.....	σελ.133
Αποτελέσματα.....	σελ.134
Συζήτηση.....	σελ.136
Βιβλιογραφία.....	σελ.144

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Η γλυκόζη αποτελεί τον σημαντικότερο υδατάνθρακα, καθώς θεωρείται η κύρια πηγή ενέργειας ζώων, φυτών και πολλών μικροοργανισμών [1]. Ο όρος υδατάνθρακας περιλαμβάνει μια ευρύτατη ομάδα πολύ-υδροξυλιωμένων αλδεϋδών και κετόνων, που κοινώς ονομάζονται σάκχαρα [2]. Οι υδατάνθρακες οφείλουν την ονομασία τους στο γεγονός πως ο πρώτος απλός υδατάνθρακας που απομονώθηκε σε καθαρή μορφή, η γλυκόζη (μοριακός τύπος $C_6H_{12}O_6$), θεωρήθηκε ένα είδος εφυδατωμένου άνθρακα [$C_6(H_2O)_6$] [3]. Στα φυτά, οι υδατάνθρακες βιοσυντίθενται μέσω της φωτοσύνθεσης και τα μόρια της γλυκόζης που σχηματίζονται με αυτόν τον τρόπο αποθηκεύονται ως άμυλο ή κυτταρίνη [4]. Το άμυλο στους φυτικούς οργανισμούς και η κυτταρίνη σε προϊόντα φυτικής προέλευσης (ξύλο, χαρτί, βαμβάκι) θεωρούνται καθαροί υδατάνθρακες [5,6], ενώ τροποποιημένα μόρια υδατανθράκων ανευρίσκονται στα μόρια των νουκλεϊνικών οξέων (DNA, RNA) [7], καθώς και σε ορισμένες βιο-οργανικές ενώσεις [8].

Οι υδατάνθρακες κατηγοριοποιούνται σε:

- μονοσακχαρίτες, οι οποίοι δε δύναται να υδρολυθούν σε μικρότερα μόρια. Κυριότερα παραδείγματα αποτελούν η γλυκόζη, η φρουκτόζη, η μαννόζη, η γαλακτόζη. Περαιτέρω ταξινόμηση περιλαμβάνει τις αλδόζες και τις κετόζες. Η κατάληξη -όζη χρησιμοποιείται για να υποδηλώσει τον υδατάνθρακα, ενώ τα προθέματα άλδο- και κέτο- προσδιορίζουν το είδος της καρβονυλικής ομάδας στην άκυκλη μορφή τους (αλδεϋδη ή κετόνη). Η γλυκόζη θεωρείται μια αλδοεξόζη, υποδηλώνοντας πως πρόκειται για ένα μόριο αλδόζης με έξι άτομα άνθρακα, ενώ η φρουκτόζη είναι μια κετοεξόζη [2,9].
- σύνθετοι υδατάνθρακες, οι οποίοι αποτελούνται από ενώσεις μονοσακχαριτών. Με τη σειρά τους, διακρίνονται σε δισακχαρίτες (όπως σακχαρόζη, λακτόζη), ολιγοσακχαρίτες και πολυσακχαρίτες (άμυλο, κυτταρίνη) [9].

Η γλυκόζη χρησιμοποιείται από όλα τα κύτταρα του οργανισμού ως καύσιμο μόριο, το οποίο είναι απαραίτητο για τους κυτταρικούς μεταβολικούς μηχανισμούς και την κάλυψη των ενεργειακών τους αναγκών [10]. Στα υγιή άτομα, η συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα είναι συνάρτηση του ρυθμού εισαγωγής

γλυκόζης στην κυκλοφορία, ο οποίος εξισορροπείται από τον ρυθμό απομάκρυνσης της γλυκόζης. Η ποσότητα της γλυκόζης που ανιχνεύεται στην κυκλοφορία προέρχεται από 3 κύριες πηγές: λήψη τροφής και εντερική απορρόφηση κατά την κατάσταση σιτιστικής επάρκειας, καθώς και ενδογενώς με τις διαδικασίες της γλυκογονόλυσης και της γλυκονεογένεσης. Ο ρυθμός γαστρικής κένωσης θεωρείται ο σημαντικότερος παράγοντας που καθορίζει την ταχύτητα εμφάνισης της γλυκόζης στην κυκλοφορία κατά την κατάσταση σιτιστικής επάρκειας [11].

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΟ ΗΠΑΡ

Οι προσλαμβανόμενοι υδατάνθρακες που προέρχονται από τις τροφές, αποδομούνται αρχικά σε απλά σάκχαρα (μονοσακχαρίτες, όπως γλυκόζη, φρουκτόζη, γαλακτόζη), ενώ δεν παράγεται ενέργεια για το κύτταρο. Στα μετέπειτα στάδια του καταβολισμού, τα απλά σάκχαρα μετατρέπονται σε απλούστερες ενώσεις και εν τέλει μεταβολίζονται για την παραγωγή ενέργειας. Σε αντίθεση, κατά την αντίστροφη διαδικασία του αναβολισμού, όπου επιτελείται η βιοσύνθεση της γλυκόζης, απαιτείται η κατανάλωση ενέργειας [12].

ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Οι υδατάνθρακες που προσλαμβάνονται με την τροφή διασπώνται με τη διαδικασία της πέψης στις δομικές τους μονάδες. Στα ηπατοκύτταρα, η γλυκόζη μετατρέπεται σε 6-φωσφορική γλυκόζη (G-6-P), η οποία μπορεί να ακολουθήσει τρεις διαφορετικές μεταβολικές οδούς: 1) τον ισομερισμό της σε 1-φωσφορική γλυκόζη και την μετέπειτα μετατροπή της σε UDP-γλυκόζη, 2) τον ισομερισμό της σε 6-φωσφορική φρουκτόζη, από την οποία ενεργοποιείται είτε η μεταβολική οδός της εξοζαμίνης είτε η γλυκολυτική οδός για την παραγωγή πυροσταφυλικού οξέος και ακετυλο-συνένζυμου Α (ακετυλο-CoA), 3) με την οξείδωση της 6-φωσφορικής γλυκόζης επάγεται η μεταβολική οδός της φωσφορικής πεντόζης (Pathway Pentose Phosphate-PPP) [13].

1. ΠΑΡΑΓΩΓΗ UDP-ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Το μόριο της 6-φωσφορικής γλυκόζης, με τη βοήθεια του ενζύμου φωσφογλυκομουτάση, μετατρέπεται σε 1-φωσφορική γλυκόζη, από την οποία παράγεται η UDP-γλυκόζη. Στο ήπαρ, η UDP-γλυκόζη χρησιμοποιείται σε διαφορετικές μεταβολικές οδούς, όπως σύνθεση γλυκογόνου, UDP-γλυκουρονικού οξέος και UDP-γαλακτόζης [13].

- Σύνθεση γλυκογόνου (γλυκογονογένεση).

Το γλυκογόνο μπορεί να σχηματισθεί είτε άμεσα, χρησιμοποιώντας τη γλυκόζη που προέρχεται από την λήψη τροφής μεταγευματικά, είτε έμμεσα, από τη γλυκόζη που συντίθεται με τη διαδικασία της γλυκονογένεσης, σε κατάσταση νηστείας και σιτιστικής επάρκειας. Το μεγαλύτερο ποσοστό του γλυκογόνου που θα σχηματιστεί μεταγευματικά προκύπτει μέσω της άμεσης οδού (73%), ενώ το υπόλοιπο 27% θα σχηματισθεί μέσω της έμμεσης οδού [14]. Το πλεόνασμα της γλυκόζης που δεν αποθηκεύεται ως γλυκογόνο μετατρέπεται σε λίπος μέσω της de novo λιπογένεσης [15].

- Σύνθεση UDP-γλυκουρονικού οξέως

Στο ήπαρ, ελάχιστη ποσότητα UDP-γλυκόζης μετατρέπεται σε UDP-γλυκουρονικό οξύ, το οποίο αποδίδει κατάλοιπα γλυκουρονικού σε ενδογενείς (όπως η χολερυθρίνη) και εξωγενείς (όπως η ακεταμινοφέννη) ενώσεις. Με τον τρόπο αυτό τις καθιστά διαλυτές, επιτρέποντας την απέκκρισή τους [16].

- Σύνθεση UDP-γαλακτόζης

Η UDP-γλυκόζη συμμετέχει στο μεταβολισμό της β-D-γαλακτόζης, μέσω της μεταβολικής οδού Leloir, η οποία αποτελείται από τέσσερα στάδια. Στο τρίτο στάδιο της συγκεκριμένης οδού, ένα μόριο 1-φωσφορική-γαλακτόζης αντιδρά με UDP-γλυκόζη και μετατρέπονται σε UDP-γαλακτόζη και 1-φωσφορική γλυκόζη [13,17].

2. ΠΑΡΑΓΩΓΗ 6-ΦΩΣΦΟΡΙΚΗΣ ΦΡΟΥΚΤΟΖΗΣ

- Μεταβολική οδός εξοζαμίνης

Κατά τη συγκεκριμένη διαδικασία παράγεται UDP-N-ακετυλ-γλουκοζαμίνη και γλουταμικό από μόρια γλυκόζης και γλουταμίνης. Η UDP-N-ακετυλ-γλουκοζαμίνη παρέχει κατάλοιπα N-ακετυλ-γλουκοζαμίνης για τον σχηματισμό γλυκανών, οι οποίες προσδένονται σε πρωτεΐνες και λιπίδια. Ως εκ τούτου, τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης συνεπάγονται αυξημένη παραγωγή ενδοκυτταρικής UDP-N-ακετυλ-γλουκοζαμίνης και υψηλού βαθμού N-ακετυλ-γλουκοζαμινική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών [18,19].

- Γλυκόλυση

Η γλυκόλυση περιλαμβάνει μια αλληλουχία αντιδράσεων που μετατρέπουν την γλυκόζη (με 6 άτομα άνθρακα) σε πυροσταφυλικό οξύ (με 3 άτομα άνθρακα), με ταυτόχρονη παραγωγή δύο μορίων τριφωσφορικής αδενοσίνης (AdenosineTriPhosphate-ATP) και νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτιδίου (Nicotinamide Adenine Dinucleotide-NADH) ανά μόριο γλυκόζης. Οι αντιδράσεις της γλυκόλυσης πραγματοποιούνται στο κυτταρόπλασμα όλων σχεδόν των κυττάρων. Η γλυκόλυση θεωρείται αναερόβια μεταβολική οδός, όπου δεν χρησιμοποιείται μοριακό οξυγόνο. Το πυροσταφυλικό οξύ που σχηματίζεται κατά τη γλυκόλυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διαφορετικές οδούς. Αρχικά, υπό αερόβιες συνθήκες μπορεί, με τη δράση του ενζύμου πυροσταφυλική αφυδρογονάση, να μετατραπεί σε ακετυλο-CoA στη μήτρα του μιτοχονδρίου, το οποίο στη συνέχεια εισέρχεται στον κύκλο του Krebs για την παραγωγή ανηγμένων μορίων [NADH, Flavin-Adenin-Dinucleotide (FADH₂)] [20], για τη μετέπειτα χρήση τους στη διαδικασία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης για την παραγωγή ενέργειας [21]. Σε περίπτωση που το κύτταρο είναι επαρκές σε ATP, ο κύκλος του Krebs πραγματοποιείται με μικρότερο ρυθμό και το ακετυλο-CoA οδηγείται προς τη σύνθεση λιπαρών οξέων ή κετονοσωμάτων. Επίσης, σε αερόβιες συνθήκες το πυροσταφυλικό οξύ μπορεί να μετατραπεί σε οξαλοξικό οξύ κατά τη γλυκονεογένεση. Τέλος, υπό αναερόβιες συνθήκες μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή γαλακτικού οξέος ή αιθανόλης [13].

3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΔΟΣ ΦΩΣΦΟΡΙΚΩΝ ΠΕΝΤΟΖΩΝ

Στη διαδικασία αυτή δεν παράγεται ATP, αλλά συντίθενται το συνένζυμο NADPH, που είναι απαραίτητο στη βιοσύνθεση των λιπιδίων, και η 5-φωσφορική ριβόζη (φωσφορική πεντόζη) στο κυτταρόπλασμα. Η 5-φωσφορική ριβόζη χρησιμοποιείται στη βιοσύνθεση νουκλεϊκών οξέων και συνενζύμων [13].

ΑΝΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Στο ήπαρ, η παραγωγή γλυκόζης προέρχεται είτε από τη διαδικασία αποδόμησης του γλυκογόνου (γλυκογονόλυση), είτε από τη *de novo* βιοσύνθεση της γλυκόζης από μη υδατανθρακικές πρόδρομες ενώσεις (γλυκονεογένεση). Εκτός από το ήπαρ, ο φλοιός των νεφρών παράγει επίσης μικρότερες ποσότητες γλυκόζης. Κατά τη περίοδο βραχυχρόνιων περιόδων νηστείας, η γλυκογονόλυση αποτελεί την κυριότερη οδό προμήθειας γλυκόζης που εισέρχεται στην κυκλοφορία [13]. Σε μεγαλύτερες περιόδους νηστείας και όταν τα αποθέματα γλυκογόνου έχουν εξαντληθεί, η γλυκονεογένεση καθίσταται η επικρατέστερη πηγή γλυκόζης για τον οργανισμό [22].

- ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ

Στους ζωικούς οργανισμούς, οι πρόδρομες ενώσεις από τις οποίες συντίθεται η γλυκόζη είναι το γαλακτικό οξύ, τα αμινοξέα (όπως η αλανίνη) και η γλυκερόλη που προέρχεται από τον καταβολισμό των τριγλυκεριδίων. Στο ήπαρ, το γαλακτικό οξύ και η αλανίνη μετατρέπονται αρχικά σε πυροσταφυλικό οξύ, με τελικό προϊόν την 6-φωσφορική γλυκόζη, από την οποία μπορεί να παραχθεί ελεύθερη γλυκόζη με αποφωσφορυλίωση [13]. Αντίθετα, η γλυκερόλη προερχόμενη από τα τριγλυκερίδια, ακολουθεί διαφορετική οδό και μετατρέπεται σε δι-υδροξυ φωσφορική ακετόνη (dihydroxy acetone phosphate), πριν τον τελικό σχηματισμό γλυκόζης [23].

- ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΛΥΣΗ

Η αποδόμηση του γλυκογόνου λαμβάνει χώρα στο κυτταρόπλασμα των ηπατικών κυττάρων, μετά από περιόδους νηστείας, έτσι ώστε η γλυκόζη που θα παραχθεί να καταστεί διαθέσιμη για τους υπόλοιπους ιστούς. Δύο ένζυμα χρησιμοποιούνται για αυτή τη διαδικασία: η φωσφορυλάση του γλυκογόνου και το ένζυμο αποδιακλάδωσης του γλυκογόνου [13].

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΕ ΛΟΙΠΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ

ΝΕΦΡΟΙ: Το νεφρό συμμετέχει στην ομοιόσταση της γλυκόζης με τις εξής διαδικασίες: 1) απελευθέρωση γλυκόζης στην κυκλοφορία, μέσω της γλυκονεογένεσης, 2) πρόσληψη γλυκόζης από την κυκλοφορία για τις ενεργειακές του ανάγκες και 3) επαναπορρόφηση της διηθημένης γλυκόζης [24]. Στους ανθρώπους, μόνο το ήπαρ και οι νεφροί διαθέτουν επαρκείς ποσότητες του ενζύμου φωσφατάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης και επομένως είναι τα μοναδικά όργανα που απελευθερώνουν γλυκόζη στη κυκλοφορία [25]. Ωστόσο, γλυκόζη μέσω της γλυκονογένεσης δεν μπορεί να παραχθεί στα νεφρά [26]. Κατά τη γλυκονεογένεση, τόσο το ήπαρ όσο και τα νεφρά παράγουν σχεδόν ίση ποσότητα γλυκόζης στην μετα-απορροφητική κατάσταση. Αντιθέτως, στη περίοδο νηστείας, το 75-80% της γλυκόζης που εισέρχεται στην κυκλοφορία προέρχεται από το ήπαρ, ενώ το υπόλοιπο 20-25% από τα νεφρά [27]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, περίπου 180 λίτρα πλάσματος φιλτράρονται από τα νεφρά σε καθημερινή βάση. Καθώς η μέση τιμή γλυκόζης πλάσματος εκτιμάται στα ~5.5mmol/l (100mg/dl) στη διάρκεια του 24ωρου, περίπου 180g γλυκόζης φιλτράρονται από τα νεφρά σε καθημερινή βάση [25].

ΜΥΕΣ: Κατά την είσοδό της στα μυϊκά κύτταρα, η γλυκόζη μετατρέπεται σε 6-φωσφορική γλυκόζη. Στη συνέχεια και ανάλογα με τις συνθήκες και τη δραστηριότητα του κυττάρου, η 6-φωσφορική γλυκόζη μπορεί να ακολουθήσει την οδό της γλυκόλυσης ή τις οξειδωτικές οδούς για την παραγωγή ενέργειας, ή αποθηκεύεται ως γλυκογόνο στην περίοδο μετά την άσκηση [28].

ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΑ: Καθώς τα ερυθροκύτταρα δε διαθέτουν μιτοχόνδρια, η γλυκόζη μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ μέσω της γλυκόλυσης που λαμβάνει χώρα στο κυτταρόπλασμα. Επιπλέον, το NADPH, που παράγεται μέσω της οδού των φωσφορικών πεντοζών (PPP), χρησιμοποιείται για τη διατήρηση της γλουταθειόνης σε ανηγμένη μορφή, προστατεύοντας τα κύτταρα από το οξειδωτικό στρες [29].

ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ: η γλυκόζη εισέρχεται στον φαιό λιπώδη ιστό μέσω των μεταφορέων GLUT (GLUcose Transporter) 1 και 4, και μέσω της γλυκόλυσης, μετατρέπεται σε φωσφοδιυδροξυακετόνη, πυροσταφυλικό οξύ και γαλακτικό οξύ. Συγχρόνως, η 6-φωσφορική γλυκόζη μπορεί να χρησιμοποιηθεί: 1) στην PPP για την παραγωγή 5-φωσφορικής ριβουλόζης και NADPH, τα οποία χρησιμοποιούνται στη λιπογένεση, 2) για τον σχηματισμό γλυκογόνου [30,31].

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΔΡΟΜΗ

Οι πρώτες μελέτες που διερεύνησαν το ενεργειακό υπόστρωμα του εγκεφάλου διεξήχθησαν στα τέλη της δεκαετίας του 1920, αναδεικνύοντας τους υδατάνθρακες ως κύρια πηγή καυσίμου. Οι Himwich και Nahum υπολόγισαν την αρτηριοφλεβική διαφορά (A-V) O₂ και CO₂ στον εγκέφαλο σκύλων και ανέφεραν πως το μέσο αναπνευστικό πηλίκο [Respiratory quotient-RQ=(A-V)_{CO2}/(A-V)_{O2}] ισούται με 1 [32]. Η ποσότητα CO₂ που παράγεται σε σχέση με το O₂ που καταναλώνεται εξαρτάται από το ενεργειακό υπόστρωμα, οπότε το RQ (ο λόγος μεταβολικής ανταλλαγής αερίων, δηλαδή παραγόμενο CO₂ προς προσλαμβανόμενο O₂) μεταξύ των υδατανθράκων, λιπιδίων και πρωτεϊνών είναι διαφορετικό, λόγω της διαφορετικής χημικής σύστασής τους. Στους υδατάνθρακες, ο RQ ισούται με 1, ενώ για τις πρωτεΐνες και λιπίδια/κετόνες ισούται με 0.8 και 0.7 αντίστοιχα, με ενδιάμεσες τιμές να υποδεικνύουν μεικτή χρήση τους [33]. Το 1942, οι Gibbs και συνεργάτες επιβεβαίωσαν αυτά τα ευρήματα σε υγιές ανθρώπινο εγκέφαλο ενηλίκων (RQ της τάξης 0.99±0.03). Επιπλέον, τα ευρήματά τους καθιέρωσαν την γλυκόζη ως το κύριο καύσιμο του εγκεφάλου, και παρατήρησαν πως το μεγαλύτερο μέρος της

οξειδώνεται σε CO₂ (και H₂O, το οποίο δεν μετρήθηκε), ενώ ένα μέρος της μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ (lactate) [34].

Η καθιέρωση ποσοτικών μεθόδων μέτρησης της εγκεφαλικής αιματικής ροής στο τέλος της δεκαετίας 1940, επέτρεψε τον υπολογισμό του εγκεφαλικού μεταβολικού ρυθμού (Cerebral Metabolic Rate-CMR) υπό συνθήκες βασικού μεταβολισμού (steady-state conditions). Η απόδειξη πως η γλυκόζη αποτελεί το κύριο οξειδωτικό καύσιμο για τον εγκέφαλο προήλθε από τις μετρήσεις στοιχειομετρίας μεταξύ της χρήσης οξυγόνου (CMR_{O₂}) και γλυκόζης (CMR_{glc}): 6O₂ + 1 glucose → 6CO₂+6H₂O. Ο λόγος CMR_{O₂}/ CMR_{glc} [ή ο λόγος των (A-V) διαφορών τους (A-V)_{O₂}/(A-V)_{glc}] ονομάζεται δείκτης οξυγόνου-γλυκόζης (Oxygen-Glucose Index-OGI). Απουσία μεταβολισμού άλλων υποστρωμάτων, ο OGI ισούται περίπου με 6.0 και με πλήρη οξείδωση της γλυκόζης. Η τιμή αυτή θεωρείται η μέγιστη δυνατή. Χαμηλότερη τιμή OGI σε κατάσταση ηρεμίας του εγκεφάλου αποδίδεται κυρίως στην παραγωγή γαλακτικού οξέως και στην έξοδό του στην κυκλοφορία. Παράλληλα και σε δραστήριο εγκέφαλο, η απελευθέρωση γαλακτικού οξέος, η ενεργοποίηση της PPP και η διακίνηση του γλυκογόνου έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της τιμής του OGI [33].

Εν τέλει, η απόδειξη πως η γλυκόζη αποτελεί το αναγκαίο καύσιμο για τον εγκέφαλο προήλθε μέσω παρατηρήσεων σε άτομα με ινσουλινο-επαγόμενη υπογλυκαιμία. Η γνωσιακή κατάσταση υπογλυκαιμικών ατόμων σταδιακά εξελισσόταν από ήπιες αισθητικές διαταραχές σε λήθαργο, stupor και κώμα, καθώς τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος μειωνόταν ή η διάρκεια της υπογλυκαιμίας αυξανόταν. Η χορήγηση γλυκόζης αποκαθιστούσε ταχέως τις γνωσιακές διαταραχές, ενώ, στο σύνολο λοιπών ουσιών που ελέχθησαν (πχ γλυκερόλη, αιθανόλη, γαλακτικό, πυροσταφλικό, γλυκεραλδεΐδη, φουμαρικό, β-υδροξυβουτυρικό και γαλακτόζη), μόνο η μαλτόζη και η μαννόζη αποδείχθηκαν αποτελεσματικές [35]. Η αναποτελεσματικότητα του γαλακτικού και του β-υδροξυβουτυρικού να αναστρέψουν τα αποτελέσματα της υπογλυκαιμίας αποτέλεσε μια πολύ σημαντική παρατήρηση, καθώς αυτά τα δύο υποστρώματα και συστατικά του γάλακτος συνιστούν σημαντικά καύσιμα για τον εγκέφαλο των θηλαστικών κατά την περίοδο του θηλασμού [33].

Σε εγκέφαλο ενηλίκων που βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας, ο ολικός CMR_{glc} είναι $\sim 0.2-0.3 \mu\text{mol/g/min}$ [36,37]. Με βάση την μέση τιμή $0.25 \mu\text{mol/g/min}$ και το βάρος του ανθρώπινου εγκέφαλου στους ενήλικες να ισούται περίπου με 1400g , ο ανθρώπινος εγκέφαλος καταναλώνει $\sim 91\text{g}$ γλυκόζης/ανά ημέρα [33]. Ο ολικός CMR_{O_2} σε μη δραστήριο εγκέφαλο ενηλίκου ισοδυναμεί περίπου με $3.3-4.2\text{ml}/100\text{g/min}$ ή $1.5-1.9 \mu\text{mol/g/min}$ [36], το οποίο αντιστοιχεί σε $\sim 68-86$ λίτρα οξυγόνου την ημέρα [33].

ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΑ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΑ

Πρόσθετα ενεργειακά υποστρώματα για τον εγκέφαλο θεωρούνται τα λιπαρά οξέα και αμινοξέα. Μελέτες του μεταβολισμού τους ανέδειξαν τη σημαντική συνεισφορά τους στη μεταβολική δραστηριότητα ανά περιοχή του εγκεφάλου. Ο Oldendorf απέδειξε πως βραχείας αλύσου μονοκαρβοξυλικά οξέα (όπως οξικό, προπιονικό και βουτυρικό) εισέρχονται στον εγκέφαλο, ενώ η μεταφορά τους μπορεί να ανασταλεί από το πυροσταφυλικό [38]. Οι Edmonds και συνεργάτες απέδειξαν πως η οξειδωση των λιπαρών οξέων λαμβάνει χώρα στα αστροκύτταρα, και όχι στους νευρώνες ή στα ολιγοδενδροκύτταρα [39]. Ο εγκέφαλος ενηλίκων ποντικών δύναται να οξειδώσει λιπαρά οξέα [40], καθώς και αμινοξέα [41,42]. Ωστόσο και με βάση τις τιμές των OGI και RQ σε φυσιολογικό εγκέφαλο, αυτές οι ουσίες συνεισφέρουν ελάχιστα στον ολικό ενεργειακό μεταβολισμό σε σύγκριση με την γλυκόζη [33].

Τα επίπεδα του γαλακτικού που εισέρχονται στην κυκλοφορία μετά από έντονη μυϊκή άσκηση αυξάνονται από $\sim 0.5-1\text{mmol/l}$ σε 20mmol/l . Τα επίπεδα γαλακτικού στον εγκέφαλο κυμαίνονται περίπου μεταξύ $0.5-2 \mu\text{mol/l}$ κατά τη διάρκεια ηρεμίας και εγρήγορσης αντίστοιχα. Στην περίπτωση που τα επίπεδα γαλακτικού στο αίμα είναι υψηλότερα από τα αντίστοιχα του εγκεφάλου, η καθιερωμένη διαφορά συγκέντρωσης αναστρέφεται (σε συνθήκες ηρεμίας, ο εγκέφαλος απελευθερώνει μικρές ποσότητες γαλακτικού στην κυκλοφορία) και ο εγκέφαλος προσλαμβάνει και οξειδώνει το γαλακτικό ως συμπληρωματικό καύσιμο [43,44,45].

Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης νηστείας, οι μύες αποδομούνται και τα

επίπεδα πλάσματος της γλυκόζης διατηρούνται σταθερά μέσω γλυκονεογένεσης. Το λίπος του σώματος μεταβολίζεται και τα επίπεδα της κετόνης αυξάνονται, με αποτέλεσμα τα κετονοσωμάτια να αποδίδουν τουλάχιστον τη μισή ποσότητα καυσίμου για τον εγκέφαλο, ενώ η γλυκόζη συνεισφέρει το υπόλοιπο [46]. Έχει διαπιστωθεί ότι στον εγκέφαλο ποντικών, δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης κετόνης στο αίμα που αναλογικά μειώνει την χρήση γλυκόζης στον εγκέφαλο [47].

Συνοψίζοντας, τα συμπληρωματικά οξειδωτικά ενεργειακά υποστρώματα του αίματος μπορούν να συνεισφέρουν ένα τμήμα της ενέργειας που χρειάζεται ο εγκέφαλος *in vivo*. Παρότι ο εγκέφαλος έχει τη δυνατότητα του μεταβολισμού των ανωτέρω αυτών υποστρωμάτων, η συγκέντρωσή τους στην κυκλοφορία και η δυνατότητα μεταφοράς τους διαμέσου του Αιματοεγκεφαλικού Φραγμού (ΑΕΦ) είναι ανεπαρκής. Επιπλέον, σε μειωμένα επίπεδα γλυκόζης, η ποσότητα αυτών των εναλλακτικών καυσίμων δεν επαρκεί, έτσι ώστε να χρησιμοποιείται από τον εγκέφαλο για τη διατήρηση ικανοποιητικών γνωσιακών λειτουργιών. Το γαλακτικό και τα κετονοσωμάτια μπορούν να αντικαταστήσουν τη χρήση γλυκόζης σε ιδιαίτερες συνθήκες, όπως κατά τη διάρκεια άσκησης (όταν οι μύες παράγουν μεγάλες ποσότητες γαλακτικού) και κατά τη διάρκεια παρατεταμένης νηστείας, όταν τα επίπεδα κετονοσωματίων στην κυκλοφορία αυξάνονται [33]. Παρόλα αυτά, νεότερες διατροφικές μελέτες σε ασθενείς με νοσήματα του εγκεφάλου υπογραμμίζουν τη σημασία αυτών των υποστρωμάτων να αντισταθμίσουν ενεργειακά ελλείμματα σε νευρολογικές διαταραχές. Παραδείγματα αποτελούν η κετογονική δίαιτα σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία [48], triheptanoic (τριγλυκερίδιο επτανοϊκού) σε ανεπάρκεια μεταφορέα γλυκόζης GLUT1 [49], αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια [50], επιληψία [51], πλάγια μυατροφική σκλήρυνση [52] και νόσος Huntington (Huntington Disease-HD) [53].

ΧΡΗΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Ο εγκέφαλος βασίζεται στον καταβολισμό της γλυκόζης για την παραγωγή ενέργειας, η οποία χρησιμοποιείται για διαφορετικές εγκεφαλικές λειτουργίες. Επιπλέον, η γλυκόζη είναι η κύρια πηγή άνθρακα για την *de novo* σύνθεση νευροδιαβιβαστών και νευροτροποιητών [33].

Οι κυριότερες ενεργειακές απαιτήσεις του εγκεφάλου σχετίζονται με τη συναπτική σηματοδότηση (neuronal signaling), η οποία και καταναλώνει το 70% περίπου της συνολικής παραγόμενης ενέργειας. Παραδείγματα αποτελούν η απορρόφηση ενέργειας για τα δυναμικά ηρεμίας και ενεργείας, για τους μετασυναπτικούς υποδοχείς και για τον κύκλο του γλουταμινικού. Δραστηριότητες που δε σχετίζονται με τη συναπτική σηματοδότηση καταναλώνουν το υπόλοιπο 30% (διακίνηση πρωτεϊνών, φωσφολιπιδίων, ολιγονουκλεοτιδίων), αξονική μεταφορά, διαφυγή πρωτονίων στα μιτοχόνδρια, αναδιαμόρφωση ακτίνης του κυτταροσκελετού κτλ).

Οι διεγερτικοί νευρώνες καταναλώνουν ~80-85% του παραγόμενου ATP, ενώ οι ανασταλτικοί και τα γλοιακά κύτταρα το υπόλοιπο 15-20% [54]. Ο μεταβολικός ρυθμός της φαιάς ουσίας παρουσιάζει μια ετερογένεια ανάλογα με την περιοχή του εγκεφάλου και ανιχνεύεται αρκετά υψηλότερος σε σχέση με τη λευκή ουσία, η οποία καταναλώνει ενέργεια για δραστηριότητες που δε σχετίζονται με τη μεταγωγή σημάτων [55].

Παράπλευρες αντιδράσεις της γλυκολυτικής οδού παράγουν ενώσεις αναγκαίες για τη δομή και λειτουργία του εγκεφάλου. Αυτές περιλαμβάνουν αμινοξέα που προέρχονται από τη γλυκόζη (σερίνη, γλυκίνη, αλανίνη και γλουταμίνη), νευροδιαβιβαστές και νευροτροποποιητές (γλουταμινικό, GABA, ασπαρτάτη, D-σερίνη, γλυκίνη και ακετυλχολίνη) και σύνθετους υδατάνθρακες που αποτελούν συστατικά γλυκολιπιδίων και γλυκοπρωτεϊνών [33].

Η *de novo* σύνθεση αμινοξέων που προέρχονται από τον κύκλο του κιτρικού ή τρικαρβοξυλικού οξέως (κύκλος Tricarboxylic Acid-TCA) λαμβάνει χώρα στα αστροκύτταρα και όχι στους νευρώνες. Η L-σερίνη μετατρέπεται σε D-σερίνη μέσω του ενζύμου ρακεμάση σερίνης, το οποίο βρίσκεται εξίσου στα αστροκύτταρα και τους νευρώνες. Η ρακεμάση σερίνης μπορεί να μετατρέψει την L-σερίνη και σε πυροσταφυλικό [56]. Η D-σερίνη διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην τροποποίηση (modulation) των N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) υποδοχέων [57]. Ωστόσο, τόσο ο ρόλος της ως γλοιοδιαβιβαστής, καθώς και η περιοχή σύνθεσής της δεν έχουν διελευκανθεί πλήρως [58]. Το D-ασπαρτικό αποτελεί έναν ενδογενή αγωνιστή NMDA υποδοχέων. Φαίνεται ότι στη σύνθεσή του εμπλέκεται η ρακεμάση

σερίνης, και όχι η ρακεμάση ασπαρτικού, αν και πιθανότατα να υφίστανται και άλλοι άγνωστοι μέχρι στιγμής οδοί σύνθεσής του [59,60,61]. Επίσης, η γλουταμίνη παράγεται από τη γλυκόζη στα αστροκύτταρα και στη συνέχεια μεταφέρεται στους νευρώνες για να χρησιμοποιηθεί στη σύνθεση διεγερτικών και ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών [33].

ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΟΔΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ

Η γλυκόζη εισέρχεται στο κύτταρο και μπορεί να ακολουθήσει ένα από τα ακόλουθα μονοπάτια:

1) μεταφορά πίσω στο εξωκυττάριο υγρό και την κυκλοφορία. Η γλυκόζη που δε μεταβολίζεται στον εγκέφαλο δύναται να επιστρέψει στην κυκλοφορία [33].

2) μετατροπή σε σορβιτόλη. Ο ρυθμός παραγωγής σορβιτόλης στον εγκέφαλο είναι πολύ χαμηλός, αλλά μπορεί να αυξηθεί σε περιπτώσεις υπεργλυκαιμίας (Σακχαρώδης Διαβήτης-ΣΔ) [33,61].

3) φωσφορυλίωση μέσω της εξοκινάσης για παραγωγή 6-φωσφορικής γλυκόζης. Η φωσφορυλίωση της γλυκόζης συνιστά το πρώτο μη αναστρέψιμο στάδιο της γλυκολυτικής οδού. Επίσης, η 6-φωσφορική γλυκόζη αποτελεί με τη σειρά της αφετηρία για διαφορετικές οδούς: μπορεί να συνεχίσει την γλυκολυτική οδό, να εισέλθει στην PPP, να χρησιμοποιηθεί ως πρόδρομη ουσία για αρκετές ενώσεις, ή να αποθηκευτεί ως γλυκογόνο [33].

ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ: Τελικό προϊόν της γλυκολυτικής οδού αποτελεί το πυροσταφυλικό, το οποίο μπορεί να οξειδωθεί και να σχηματίσει ακετυλο-CoA, να αναχθεί σε γαλακτικό, ή να μετατραπεί σε αλανίνη ή σε οξαλοξικό. Το ακετυλο-CoA με τη σειρά του εισέρχεται στον κύκλο του κιτρικού οξέως (κύκλος του Krebs). Μια πλήρης περιστροφή του κύκλου καταλήγει στην παραγωγή δύο μορίων διοξειδίου του άνθρακα, τριών μορίων NADH, ενός μορίου FADH₂, 3 H⁺ και ενός μορίου GTP (TriPhosphoric Guanosine), το οποίο ενζυμικά μπορεί να μετατραπεί σε ATP. Ωστόσο, στα μόρια NADH και FADH₂ υπάρχει ενέργεια αποθηκευμένη στα ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας, η οποία θα χρησιμοποιηθεί στη συνέχεια για τη

σύνθεση ATP, μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Το NADH και FADH₂ μεταφέρουν τα ηλεκτρόνια τους στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων. Καθώς τα ηλεκτρόνια μεταφέρονται στον τελικό αποδέκτη, το οξυγόνο, παράγεται ATP [33]. Το τελικό ποσό ενέργειας που παράγεται από τη γλυκόλυση είναι 2 μόρια ATP, ενώ από την πλήρη οξείδωση της γλυκόζης παράγονται 36 μόρια ATP, που αντιπροσωπεύουν το 40% της δυναμικής ενέργειας της γλυκόζης.

ΟΔΟΣ ΦΩΣΦΟΡΙΚΩΝ ΠΕΝΤΟΖΩΝ (Pentose Phosphate Pathway-PPP): Ο μεταβολισμός της 6-φωσφορικής γλυκόζης μέσω της PPP καταλήγει στην παραγωγή NADPH και ενώσεων, όπως η 5-φωσφορική ριβουλόζη, η οποία μετατρέπεται σε 5-φωσφορική ριβόζη για τη σύνθεση πουρινικών ριβονουκλεοτιδίων. Στα αστροκύτταρα, η 6-φωσφορική γλυκόζη προέρχεται από την γλυκόζη ή το γλυκογόνο, ενώ στους νευρώνες η μόνη πηγή προέλευσής της θεωρείται η γλυκόζη [33]. Η οξειδωτική και μη αναστρέψιμη οδός περιλαμβάνει την οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση της 6-φωσφορικής γλυκόζης, μέσω της δεϋδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης και της δεϋδρογονάσης του 6-φωσφογλυκονικού, για την παραγωγή 5-φωσφορικής ριβουλόζης, διοξειδίου του άνθρακα και 2 μορίων NADPH. Το NADPH χρησιμοποιείται για την παραγωγή ανηγμένης γλουταθειόνης. Η μη οξειδωτική και αναστρέψιμη οδός περιλαμβάνει την παραγωγή σακχάρων με διαφορετικό αριθμό μορίων άνθρακα, μέσω των ενζύμων τρανσακετολάση και τραναλδολάση, για την αναδιάταξη των ανθρακικών σκελετών και την ανακύκλωση των φωσφορικών πεντοζών σε φωσφορικές εξόζες (6-φωσφορική γλυκόζη) [33].

Η συνεισφορά της οδού στη βιοσύνθεση ενώσεων αναδεικνύεται κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου [62,63], ενώ στους ενήλικες, το NADPH αποτελεί αναγκαίο μόριο για την παραγωγή λιπαρών οξέων και χοληστερόλης και συμμετέχει στην οδό της γλουταθειόνης. Η ανηγμένη γλουταθειόνη συμβάλλει, μέσω της καταλάσης, στην αδρανοποίηση του υπεροξειδίου του υδρογόνου που παράγεται στην αναπνευστική αλυσίδα και αποτελεί παραπροϊόν του μεταβολισμού ορισμένων νευροδιαβιβαστών (σεροτονίνης, ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης) [64]. Επιπλέον, η γλουταθειόνη απενεργοποιεί και ορισμένες ενώσεις, όπως η μεθυλ-γλυοξάλη και η φορμαλδεΰδη [65]. Η ανηγμένη γλουταθειόνη διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην

προστασία του κυττάρου από το οξειδωτικό στρες, και η συγκέντρωσή της διαπιστώνεται χαμηλότερη στους νευρώνες σε σχέση με τα αστροκύτταρα [65,66]. Επιπλέον, η συγκέντρωσή της αυξάνεται κατά την ανάπτυξη των νευρώνων [66]. Τα χαμηλότερα επίπεδα ανηγμένης γλουταθειόνης και η μειωμένη δραστηριότητα της οδού στους νευρώνες οδηγούν στο συμπέρασμα πως οι νευρώνες είναι πιο ευαίσθητοι στο οξειδωτικό στρες σε σχέση με τα αστροκύτταρα. Παρόλα αυτά, η ενεργότερη PPP στα αστροκύτταρα πιθανό να οφείλεται στο γεγονός πως αυτά τα κύτταρα εκτείνονται περισσότερο στο οξειδωτικό στρες σε σχέση με τους νευρώνες και χρειάζονται περισσότερο μόρια NADPH (πχ για τη βιοσύνθεση και τη διακίνηση των λιπιδίων) [33].

Η πλειοψηφία των μελετών υποστηρίζει ότι λιγότερο από ~5% της γλυκόζης που καταναλώνεται στον εγκέφαλο εισέρχεται στην PPP [64,67]. Η ροή της 6-φωσφορικής γλυκόζης στην οδό εξαρτάται από τις ανάγκες του κυττάρου σε NADPH και 5-φωσφορική ριβόζη. Όταν το NADPH συντίθεται ταχύτερα απ'ότι καταναλώνεται, αυξάνεται η συγκέντρωσή του και αναστέλλει το πρώτο ένζυμο της PPP (δεϋδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης) [33].

ΓΛΥΚΟΓΟΝΟ: Η οδός αποθήκευσης γλυκογόνου περιλαμβάνει μετατροπή της 6-φωσφορικής γλυκόζης σε γλυκογόνο και αντίστροφα [68]. Το γλυκογόνο αποτελεί την κυριότερη αποθήκη καυσίμου στον εγκέφαλο [69] και ανευρίσκεται κυρίως στα αστροκύτταρα και σε διαφορετικές περιοχές του κυττάρου, όπως κυτταρόπλασμα και τελικές αποφυάδες που περιβάλλουν τα αγγεία [70]. Σπάνια εντοπίζεται στους νευρώνες, με κάποιες αξιοσημείωτες εξαιρέσεις (όπως οι δενδρίτες του αιθουσαίου πυρήνα, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από περίσσεια γλυκογόνου και μιτοχονδρίων, καθώς και οι νευρώνες εμβρύων) [71,72]. Το γλυκογόνο μεταβολίζεται από ένζυμα που εντοπίζονται στα αστροκύτταρα, όπως η φωσφορυλάση (Glycogen Phosphorylase-GP) και η συνθετάση (Glycogen Synthase-GYS) του γλυκογόνου [73]. Η GP ισομορφή του εγκεφάλου ανευρίσκεται κυρίως στα αστροκύτταρα, αλλά έχει ανιχνευτεί και σε κύτταρα του χοριοειδούς πλέγματος και επενδυμικά κύτταρα [74]. Επιπλέον, η GYS εντοπίζεται στους νευρώνες, ενώ το συμπληρωματικό DNA (Complementary DNA-cDNA) της παρουσιάζει 96% ομολογία με την ισομορφή των μυών και λιγότερο με την ηπατική ισομορφή [75]. Στον εγκέφαλο, η GYS εκφράζεται

κυρίως στον ιππόκαμπο, την παρεγκεφαλίδα και τα οσφρητικά κομβία σε ίση αναλογία ανενεργής φωσφορυλιωμένης και ενεργής αποφωσφορυλιωμένης μορφής [76].

Μικροσκοπικές μελέτες υπέδειξαν ότι η συγκέντρωση του γλυκογόνου εμφανίζεται αυξημένη σε περιοχές με υψηλή πυκνότητα συνάψεων [77,78]. Υψηλά επίπεδα γλυκογόνου εντοπίζονται στον προμήκη, την γέφυρα, την παρεγκεφαλίδα, τον ιππόκαμπο, τον υποθάλαμο, τον θάλαμο, τον φλοιό και το ραβδωτό σώμα [76,77].

Παρόλο που τα αστροκύτταρα δεν θεωρούνται διεγερτικά κύτταρα, ευθύνονται για την απορρόφηση του πλεονασματικού K^+ που απελευθερώνεται από τους νευρώνες στο εξωκυτταρικό υγρό κατά τη διάρκεια της συναπτικής δραστηριότητας [79,80,81]. Φαίνεται ότι στα αστροκύτταρα αναπτύσσεται μια ειδική σχέση μεταξύ γλυκογονόλυσης και πρόσληψης K^+ . Σε καλλιέργειες αστροκυττάρων, διαπιστώθηκε ότι η γλυκογονόλυση απελευθερώνει ενέργεια που χρησιμοποιείται για την πρόσληψη των ιόντων καλίου, η οποία και αναστέλλεται με την απενεργοποίηση της GP [82,83,84].

Η γλυκογονόλυση πλεονεκτεί στην απόδοση 50% περισσότερο ATP σε σχέση με την γλυκόλυση, καθώς η παραγωγή 6-φωσφορικής γλυκόζης από το γλυκογόνο επιτελείται χωρίς την κατανάλωση ATP [33]. Έχει διαπιστωθεί ότι η απορρύθμιση του μεταβολισμού του γλυκογόνου συνεπάγεται τη συσσώρευσή του, την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων και τον τελικό θάνατο σε ασθενείς με νόσο Lafora [85].

ΠΑΡΑΠΛΕΥΡΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ: Παράπλευρες αντιδράσεις κατά τη γλυκολυτική οδό έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή απαραίτητων ενώσεων για τη λειτουργία του εγκεφάλου, όπως γαλακτόζη, 1-φωσφορική μυοϊνοσιτόλη, σφιγγολιπίδια. Επίσης, μεταβολίτες που παράγονται σε ακόλουθα στάδια της γλυκολυτικής οδού, όπως η 6-φωσφορική φρουκτόζη και το 3-φωσφογλυκερικό, αποτελούν πρόδρομα μόρια σημαντικού αριθμού δομικών ενώσεων των κυττάρων, αμινοξέων και νευροδιαβιβαστών (όπως μαννόζη, γλουκοζαμίνη, σιαλικό οξύ, σύνθετοι υδατάνθρακες στα γλυκολιπίδια και γλυκοπρωτεΐνες, L- και D-σερίνη, γλυκίνη, αλανίνη και γλουταμικό) [33].

Επιπλέον, εκτός από τις απαραίτητες ενώσεις, παράγονται και μεταβολίτες χωρίς βιολογική σημασία, οι οποίοι μπορούν να αναστείλουν ενζυμικές αντιδράσεις άλλων οδών. Η απενεργοποίηση και ο μεταβολισμός αυτών των επιβλαβών μεταβολιτών επιτυγχάνεται μέσω ειδικών ενζύμων [86,87]. Κυριότερο παράδειγμα αποτελούν δύο παραπροϊόντα της γλυκολυτικής οδού, η μεθυλ-γλουoxάλη και η γλουoxάλη. Αυτές οι ενώσεις απενεργοποιούνται μέσω του συστήματος γλουoxαλάσης (γλουoxαλάση I και II) στα αστροκύτταρα και τους νευρώνες. Πιο συγκεκριμένα, η ανηγμένη γλουταθειόνη αντιδρά με την μεθυλ-γλουoxυλάση και ακολούθως μέσω μιας αλληλουχίας αντιδράσεων μετατρέπεται σε D-γαλακτικό. Σε περίπτωση που δεν επέλθει ταχύς μεταβολισμός της μεθυλ-γλουoxάλης, σχηματίζονται βάσεις Schiff, οι οποίες μέσω αντιδράσεων Maillard, παράγουν προϊόντα ανθεκτικά στην πρωτεόλυση [33]. Ασθένειες που χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα γλουταθειόνης, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση [88,89] και η νόσος Parkinson (Parkinson's Disease-PD) [90], θεωρούνται αρκετά επιρρεπείς στα τοξικά αποτελέσματα της μεθυλ-γλουoxάλης.

ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

Το μεγαλύτερο ποσοστό ενέργειας για τις ανάγκες του οργανισμού προέρχεται από τις οξειδωτικές αντιδράσεις. Το οξυγόνο διαχέεται από το αίμα στα εγκεφαλικά κύτταρα και καταναλώνεται στη μεταφορά ηλεκτρονίων της αναπνευστικής αλύσου, μέσω της οξειδάσης του κυτοχρώματος, με τελική παραγωγή νερού και CO₂. Ο εγκέφαλος αποτελεί οξειδωτικό όργανο και ο οξειδωτικός μεταβολισμός του πυροσταφυλικού προσφέρει το μεγαλύτερο ποσό ATP (32ATP/ανά μόριο γλυκόζης) σε σχέση με τη γλυκόλυση (2ATP) και τη γλυκογονόλυση (3ATP). Σε φυσιολογικό εγκέφαλο και σε κατάσταση ηρεμίας, ο λόγος OGI είναι χαμηλότερος από τη θεωρητικά μέγιστη τιμή 6.0 (1 μόριο γλυκόζης+ 6O₂ →6CO₂+6H₂O), πιθανότατα λόγω της βιοσύνθεσης και της απελευθέρωσης μικρής ποσότητας γαλακτικού και άλλων ενώσεων από τον εγκέφαλο στην κυκλοφορία [33].

ΑΕΡΟΒΙΑ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ

Ένα από τα χαρακτηριστικά της αερόβιας γλυκόλυσης αποτελεί η ενεργοποίηση των μη-οξειδωτικών οδών της γλυκόλυσης, PPP και μεταβολισμού του γλυκογόνου στα αστροκύτταρα [91]. Η αερόβια γλυκόλυση παρατηρείται σε φυσιολογικό εγκέφαλο ηρεμίας, και αυξάνεται κατά τη διάρκεια φυσιολογικής ενεργοποίησης του εγκεφάλου (καταστάσεις εγρήγορσης, οπτικά, ακουστικά και απτικά ερεθίσματα, νοητικές διεργασίες, κινητική δραστηριότητα και άσκηση), καθώς εξίσου και υπό παθολογικές συνθήκες (επιληπτικές κρίσεις). Επιπλέον, η ενδοφλέβια χορήγηση αδρεναλίνης επάγει την αερόβια γλυκόλυση, ενώ η χορήγηση προπρανολόλης την αναστέλλει [33].

Η υποψία της αερόβιας γλυκόλυσης προήλθε από παρατηρήσεις σύνθεσης γαλακτικού σε εγκέφαλο ηρεμίας υπό συνθήκες καλής οξυγόνωσης και απελευθέρωσής του στην κυκλοφορία σε μικρές ποσότητες, σε αντίθεση με την αύξηση παραγωγής του σε συνθήκες υποξίας και ανοξίας, όπου το οξυγόνο δεν επαρκεί για τον οξειδωτικό μεταβολισμό. Κατά τη διάρκεια ενεργοποίησης του εγκεφάλου, ο λόγος OGI μειώνεται, υποδεικνύοντας ότι ο μη οξειδωτικός μεταβολισμός της γλυκόζης αυξάνεται δυσανάλογα με την κατανάλωση οξυγόνου. Σε αυτές τις περιπτώσεις παρατηρείται μετρίου βαθμού αύξηση $CMRO_2$ σε σχέση με την αύξηση της αιματικής ροής και CMR_{glc} . Αυτό το φαινόμενο δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, καθώς ο εγκέφαλος δύναται να επιφέρει αύξηση της $CMRO_2$ σε υψηλά επίπεδα. Για παράδειγμα, ανιχνεύεται τριπλάσια αύξηση της $CMRO_2$ στην αρχή μιας επιληπτικής κρίσης, η οποία ωστόσο δεν ισοδυναμεί με την τετραπλάσια αύξηση της CMR_{glc} , με αποτέλεσμα ο λόγος OGI να μειώνεται. Το μέγεθος της άνισης αύξησης των $CMRO_2$ και CMR_{glc} αντιπροσωπεύει τη μέγιστη ποσότητα γαλακτικού που παράγεται και δεν οξειδώνεται στην περιοχή ενεργοποίησης του εγκεφάλου, οπότε δεν χρησιμοποιείται ως καύσιμο από τα κύτταρα και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία.

Η αερόβια γλυκόλυση αποτελεί πιθανότατα συστατικό μέρος του στρες, φόβου, μνήμης και άλλων λειτουργιών του εγκεφάλου [33].

ΕΝΕΡΓΙΑΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ

Το ATP αποτελεί το κυριότερο καύσιμο για τις ενεργειο-εξαρτώμενες αντιδράσεις. Τα επίπεδα GTP και τριφωσφορικής ουριδίνης (Uridine Triphosphate-UTP) διαπιστώνονται αναμεταξύ τους ίσα, αλλά χαμηλότερα από εκείνα του ATP. Τα επίπεδα της τριφωσφορικής κυτιδίνης (Cytidine TriPhosphate-CTP) αναδεικνύονται τα χαμηλότερα [92,93]. Τα φωσφορικά μόρια υψηλής ενέργειας χρησιμοποιούνται σε πολλαπλές οδούς, όπως βιοσύνθεση DNA/RNA. Επίσης, ορισμένα μόρια διαθέτουν εξειδικευμένες λειτουργίες: ATP και GTP για την ανακύκλωση (cycling) μικροσωληνίσκων και ακτίνης, GTP στη γλυκονογένεση, πρωτεϊνοσύνθεση, και πρόδρομο μόριο για τη βιοπτερίνη, UTP για τη σύνθεση γλυκογόνου και CTP για τη σύνθεση λιπιδίων. Τα μόρια ATP και AMP θεωρούνται επίσης αλλοστερικοί ρυθμιστές μεταβολικών ενζύμων, και παράγωγα των ATP και GTP (cAMP, cGMP και αδενοσίνη) διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο ως δευτερεύοντα μόρια μεταγωγής σήματος [33].

Λεπτομερείς αναλύσεις της χρησιμότητας του ATP στον εγκεφαλικό και παρεγκεφαλικό φλοιό, και τη λευκή ουσία διεξήχθησαν από το εργαστήριο Attwell [94,95,96]. Συνοπτικά, τα αποτελέσματά τους υποδεικνύουν πως περίπου το 75% του ATP καταναλώνεται στη φαιά ουσία, ενώ το υπόλοιπο 25% χρησιμεύει για τις υπόλοιπες βασικές κυτταρικές δραστηριότητες.

Περαιτέρω ανάλυση του καταμερισμού της ενέργειας που χρησιμοποιείται για τη μεταγωγή σήματος ανέδειξε ότι το 44% δεσμεύεται για λειτουργίες της σύναψης (37% για τους μετασυναπτικούς υποδοχείς, ~4% για την προσυναπτική είσοδο Ca^{++} και ανανέωση των κυστιδίων του και ~3% για την ανακύκλωση του γλουταμικού νευροδιαβιβαστή), το 16% καταναλώνεται στα δυναμικά ενεργείας και το 15% για τα δυναμικά ηρεμίας. Αντίθετα, ο καταμερισμός του 25% της ενέργειας για τις βασικές ανάγκες του κυττάρου (όπως μεταβολισμό φωσφολιπιδίων, πρωτεϊνών και ολιγονουκλεοτιδίων, ανακύκλωση τουμπουλίνης και ακτίνης, και διαφυγή μιτοχονδριακών πρωτονίων) δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Ο παρεγκεφαλιδικός φλοιός εμφανίζει διαφορετικό καταμερισμό της ενέργειας σε σχέση με τον εγκεφαλικό φλοιό: 38% για τις βασικές κυτταρικές ανάγκες, 34% για τα δυναμικά ηρεμίας, 10% για τα δυναμικά ενεργείας, 14% για τους μετασυναπτικούς υποδοχείς

και ~2% για την είσοδο προσυναπτικού Ca^{++} . Η λευκή ουσία χρησιμοποιεί το μεγαλύτερο μέρος της ενέργειας για τις βασικές κυτταρικές δραστηριότητες και το μικρότερο για τα δυναμικά ηρεμίας και ενεργείας (63, 30 και 7% αντίστοιχα σε λευκή ουσία με υπομυελίνωση και 56, 44 και <1% για πλήρως μυελινωμένη λευκή ουσία). Επιπλέον, στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, το ATP χρησιμοποιείται κυρίως σε διαδικασίες που δεν αφορούν τη μεταγωγή σήματος (βιοσύνθεση που σχετίζεται με τη δημιουργία συνάψεων) [33,99].

ΕΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΥΠΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΩΝ

Τα μιτοχόνδρια, εκτός από τον κύριο ρόλο στον ενεργειακό εφοδιασμό του εγκεφάλου, συμμετέχουν και σε άλλες σημαντικές λειτουργίες, όπως βιοσύνθεση, ομοιόσταση ασβεστίου και παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species-ROS). Η ανατομική εντόπιση και πυκνότητα των μιτοχονδρίων παρουσιάζει ετερογένεια, ανάλογα με τις περιοχές του εγκεφάλου, καθώς και στο κυτταρικό και υποκυτταρικό επίπεδο [33].

Στους νευρώνες, τα προσυναπτικά και μετασυναπτικά τμήματα εμφανίζουν πολύ διαφορετικό αριθμό μιτοχονδρίων. Για παράδειγμα, στον ιππόκαμπο, τα μιτοχόνδρια εντοπίζονται κατά μήκος των δενδριτών, και ειδικότερα στα προσυναπτικά κομβία, αλλά σπάνια ανευρίσκονται στις μετασυναπτικές δενδριτικές άκανθες. Αξιοσημείωτη εξαίρεση αποτελεί η παρουσία μιτοχονδρίων στις σύνθετες διακλαδιζόμενες άκανθες των δενδριτών στους CA1 πυραμιδικούς νευρώνες [99,100]. Επιπλέον, τα μιτοχόνδρια μπορούν να μεταφερθούν. Πιο συγκεκριμένα, σε καλλιέργειες νευρώνων ιπποκάμπου διαπιστώθηκε ότι η μεταφορά τους κατά μήκος των αξόνων και εντόπισή τους κοντά στα προσυναπτικά κομβία αυξάνεται με τη νευρωνική δραστηριότητα [101]. Τέλος, τα αστροκύτταρα διαθέτουν μικρότερο αριθμό μιτοχονδρίων [33].

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΝΕΥΡΩΝΩΝ-ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΓΑΛΑΚΤΙΚΟΥ

Αμφότεροι οι νευρώνες [102] και τα αστροκύτταρα [103] έχουν περιγραφεί ως οι κυριότεροι καταναλωτές γλυκόζης. Παρόλα αυτά, κατά την ενεργοποίηση του εγκεφάλου, η τελική συνεισφορά της γλυκόζης δεν έχει διαλευκανθεί εδώ και δεκαετίες, καθώς η υπάρχουσα τεχνολογία δεν διαθέτει επαρκή χωροχρονική ανάλυση για να ποσοτικοποιήσει τη μεταβολική δραστηριότητα σε κύτταρα *in vivo*. Δύο αντικρουόμενες θεωρίες προσπαθούν να εξακριβώσουν την απώτατη συμβολή της γλυκόζης κατά τη διάρκεια ενεργοποίησης του εγκεφάλου, και επισημαίνουν διαφορετική διακίνηση γαλακτικού μεταξύ νευρώνων και αστροκυττάρων [104].

1) Μεταφορά γαλακτικού από το αστροκύτταρο προς νευρώνα (Astrocyte-to-Neuron Lactate Shuttle-ANLS)

Βάσει αυτής της θεωρίας, η αύξηση της δραστηριότητας των γλουταμινεργικών νευρώνων έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερη εξωκυτταρική συγκέντρωση γλουταμικού, το οποίο εισέρχεται στα αστροκύτταρα μέσω γλουταμινικών νατριοεξαρτώμενων μεταφορέων. Αυτή η διαδικασία απαιτεί την κατανάλωση 2 μορίων ATP, 1 μόριο για την εξώθηση Na^+ από το κύτταρο κατά τη μεταφορά ενός μορίου γλουταμίνης, και 1 μόριο για τη μετατροπή γλουταμίνης σε γλουταμικό. Τα 2 μόρια ATP παράγονται από την γλυκολυτική οδό, ενδιάμεσο προϊόν της οποίας είναι και το γαλακτικό, το οποίο εξέρχεται από το αστροκύτταρο μέσω του μονοκαρβοξυλικού μεταφορέα και εισέρχεται στους νευρώνες διαμέσου του ίδιου μεταφορέα. Στους νευρώνες, το γαλακτικό οξειδώνεται σε πυροσταφυλικό, το οποίο μεταβολίζεται περαιτέρω με τελικό στάδιο την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Ως αποτέλεσμα, κατά τη διάρκεια ενεργοποίησης του εγκεφάλου, η έναρξη της γλυκόλυσης λαμβάνει χώρα στα αστροκύτταρα, τα οποία παράγουν γαλακτικό για να χρησιμοποιηθεί ως κύριο καύσιμο από τους νευρώνες [105]. Παρόλα αυτά, η συγκεκριμένη θεωρία παραμένει αμφιλεγόμενη. Καθώς το γλουταμικό δεν συμβάλλει στην ενεργοποίηση της γλυκόλυσης στις περισσότερες καλλιέργειες αστροκυττάρων, πολλοί αμφισβητούν τη προέλευση του γαλακτικού. Επιπλέον, η γαλακτική οξείδωση στους νευρώνες σε συνθήκες εγκεφαλικής ενεργοποίησης δεν

έχει ακόμα αποδειχθεί, και πολλές μελέτες αμφισβητούν αυτό το μοντέλο [106,107].

2) Μεταφορά γαλακτικού από τον νευρώνα στο αστροκύτταρο (Neuron-to-Astrocyte Lactate Shuttle-NALS)

Αυτό το μοντέλο στηρίζεται σε διαφορετικές υποθέσεις σε σχέση με το ANLS, καθώς προβλέπει μεγαλύτερο βαθμό πρόσληψης γλυκόζης από τους νευρώνες, λόγω των υψηλότερων ενεργειακών τους αναγκών και του αυξημένου βαθμού μεταφοράς του GLUT3 μεταφορέα τους, σε σύγκριση με τον μεταφορέα GLUT1 που ανευρίσκεται στα αστροκύτταρα [102]. Το γαλακτικό παράγεται στους νευρώνες και προσλαμβάνεται από το εξωκυττάριο υγρό των αστροκυττάρων. Μετά την πρόσληψή του μπορεί να κατανεμηθεί και σε υπόλοιπα αστροκύτταρα μέσω χασμοσυνδέσμων. Αυτές οι διεργασίες συμβαίνουν έως και 2-4 φορές ταχύτερα σε σχέση με την πρόσληψη γαλακτικού από τους νευρώνες ή τη μεταφορά γαλακτικού από τα αστροκύτταρα στους νευρώνες. Ως αποτέλεσμα, τα αστροκύτταρα αποδίδουν το γαλακτικό που προσέλαβαν από το εξωκυττάριο υγρό, στη λεμφική παροχέτευση και στο φλεβικό αίμα. Αυτό το μοντέλο βασίστηκε στην παρατήρηση πως η ολική ποσότητα γλυκόζης που χρησιμοποιείται είναι μεγαλύτερη από τον οξειδωτικό μεταβολισμό της, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση σημαντικών ποσοτήτων γαλακτικού από τον εγκέφαλο σε κατάσταση ενεργοποίησης [104,108].

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ (Cerebral Blood Flow-CBF)

Όλες οι περιοχές του εγκεφάλου είναι συνεχώς μεταβολικά δραστήριες. Ωστόσο, παρατηρείται μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των εγκεφαλικών περιοχών. Υπό συνθήκες ηρεμίας, η τοπική CBF είναι μεγαλύτερη σε περιοχές του εγκεφάλου με τον υψηλότερο ρυθμό μεταβολισμού γλυκόζης. Κατά τη διάρκεια ενεργοποίησης, η τοπική CBF αυξάνεται ανάλογα με την CMR_{glc} , ενώ ανιχνεύονται χαμηλότερα επίπεδα CMR_{O_2} [109]. Εξαιρέση αποτελεί τουλάχιστον μια περίπτωση, όπου μετά από περιφερικό σωματοαισθητικό ερέθισμα, η τοπική CBF μειώνεται στον ομόπλευρο φλοιό παρά την αύξηση της CMR_{glc} [110].

Αυτή η αλληλεπίδραση μεταξύ CBF και CMR_{glc} (και σε μικρότερο βαθμό CMR_{O_2}) απαιτεί δυναμικούς μηχανισμούς προσαρμογής της τοπικής κατανομής γλυκόζης και οξυγόνου και απομάκρυνσης CO_2 , με την πραγματική ζήτηση των ενεργών εγκεφαλικών περιοχών. Η παραδοσιακή 'μεταβολική' υπόθεση αυτής της νευραγγειακής αλληλεπίδρασης [111] (κατά την οποία αγγειοδραστικά μεταβολικά προϊόντα, όπως γαλακτικό, CO_2/H^+ ή αδενοσίνη διαδραματίζουν πρωτεύον ρόλο), έχει πλέον αντικατασταθεί από την 'νευρωνική' υπόθεση. Σύμφωνα με αυτήν την υπόθεση, η πληροφορία για τις ενεργειακές απαιτήσεις φέρεται στα αγγεία της νευραγγειακής μονάδας μέσω αγγειοδραστικών νευροδιαβιβαστών ή προϊόντων συναπτικής σηματοδότησης (synaptic signaling) και η αγγειοδιαστολή συμβαίνει ανεξάρτητα από τον μεταβολισμό της γλυκόζης [112]. Αυτή η προτεινόμενη ρύθμιση πρόδρασης (feed-forward regulation) αποτελεί μια αξιόπιστη βάση για να εξηγηθεί η ταχεία προσαρμογή της τοπικής αιματικής ροής στην τρέχουσα τοπική νευρωνική δραστηριότητα, αποφεύγοντας με αυτόν τρόπο επιζήμιες πτώσεις της συγκέντρωσης της γλυκόζης και του οξυγόνου, οι οποίες μπορούν να συμβούν με βάση την θεωρία της μεταβολικής ρύθμισης. Παρόλα αυτά, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο λόγος γαλακτικού/πυροσταφυλικού, και συνεπώς ο λόγος κυτταροπλασματικού $NADH/NAD^+$ [113], ή η αυξημένη παραγωγή γαλακτικού [114,115], μπορεί να ευθύνεται εν μέρει για την αγγειοδιαστολή κατά τη νευρωνική ενεργοποίηση. Εν κατακλείδι, η νευραγγειακή αλληλεπίδραση που ρυθμίζεται από σήματα πρόδρασης, πιθανώς να επηρεάζεται εν μέρει και από μηχανισμούς εξαρτώμενους από το μεταβολισμό του κυττάρου [116].

ΜΕΤΡΗΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ

Οι μεταβολές στον μεταβολισμό της γλυκόζης των ασθενών μπορούν να μετρηθούν με την υπολογιστική τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography-PET), χρησιμοποιώντας το ραδιοφάρμακο ^{18}F -φθορο-δεοξυ-γλυκόζη (^{18}F -FluoroDeoxyGlucose-FDG). Το FDG αποτελεί το ραδιοφάρμακο εκλογής, καθώς μιμείται τη μεταφορά γλυκόζης και την ακόλουθη φωσφορυλίωσή της. Το FDG μεταφέρεται στους ιστούς με τον ίδιο ρυθμό όπως η γλυκόζη, και φωσφορυλιώνεται από το πρώτο γλυκολυτικό ένζυμο (εξοκινάση). Αντίθετα με την

γλυκόζη, δε δύναται να μεταβολιστεί περαιτέρω σε 6-φωσφορική φρουκτόζη, και το FDG συσσωρεύεται στους ιστούς ως 6-φωσφορικό FDG. Επομένως, η πρόσληψη FDG μιμείται την πρόσληψη γλυκόζης, αλλά χωρίς τον ακόλουθο μεταβολισμό της προς CO₂ [33,104].

Η PET αναδεικνύεται ιδιαίτερα χρήσιμη για διαγνωστικές και μεταβολικές μελέτες στον άνθρωπο, για τους εξής λόγους: 1) Αν και ουσίες που μιμούνται τα ενδογενή μόρια απαιτείται να είναι ραδιοενεργές για να ανιχνευθούν από την PET, τα ραδιο-ισότοπα εκλογής (¹⁸F ή ¹¹C) διαθέτουν βραχύ χρόνο ζωής, θεωρούνται ασφαλή στις συνιστώμενες δόσεις και πλέον χρησιμοποιούνται για πειραματικές και διαγνωστικές μελέτες στον άνθρωπο. 2) Η PET κρίνεται ελάχιστα επεμβατική και απαιτεί πολύ χαμηλές ποσότητες ραδιοφαρμάκου, της τάξεως 10⁻¹²-10⁻⁹M. 3) Η ιστική πρόσληψη και απόπλυση (washout) του μιμητή πραγματοποιείται σε πραγματικό χρόνο.

Σε αντίθεση με την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging-MRI) και την αξονική τομογραφία (Computer Tomography-CT), η PET χαρακτηρίζεται από χαμηλής ποιότητας χωρική ανάλυση, η οποία μετριάζεται συνδυάζοντας τις δύο τεχνικές, πχ PET-CT ή PET-MRI. Με αυτόν τον τρόπο, εκτιμάται η τοπική CMR_{glc} σε καθορισμένες περιοχές του εγκεφάλου, όπως για παράδειγμα στον υπόκαμπο. Τέλος, η ¹H-πυρηνική μαγνητική φασματοσκοπία εγκεφάλου καθίσταται λιγότερο διαδεδομένη, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί εξίσου [117,118].

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Κεντρικό ρόλο στην ομοιόσταση της γλυκόζης διαδραματίζουν δύο βασικές ορμόνες, η ινσουλίνη (αναβολική δράση) και η γλυκαγόνη (καταβολική δράση), οι οποίες παράγονται από ενδοκρινικά κύτταρα βήτα και άλφα αντίστοιχα, στα νησίδια του Langerhans του παγκρέατος.

Η αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης μεταγευματικά έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση ινσουλίνης, η οποία επιδρά σε ινσουλινο-ευαίσθητους ιστούς, όπως

μύες, ήπαρ και λιπώδη ιστό, διεγείροντας την πρόσληψη γλυκόζης και μειώνοντας παράλληλα τα επίπεδά της στο αίμα. Στο ήπαρ, η ινσουλίνη αναστέλλει την γλυκονεογένεση. Σε αντίθεση, η γλυκαγόνη εκκρίνεται όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα μειώνονται. Επιδρά στο ήπαρ, διεγείροντας την γλυκογονόλυση, την γλυκονεογένεση, ενώ στο λιπώδη ιστό ενεργοποιεί τη λιπόλυση [119]. Λοιπές ορμόνες που επιδρούν στην ομοιόσταση της γλυκόζης αποτελούν η αδρεναλίνη, η αυξητική ορμόνη και η κορτιζόλη [120].

Η θεωρία που υποστήριζε ότι η ινσουλίνη δρα αποκλειστικά στους περιφερικούς ιστούς τέθηκε υπό αμφισβήτηση τη δεκαετία του 1970, όταν παρατηρήθηκε η επίδραση της ινσουλίνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Καινοτόμες μελέτες, όπως αυτές των Woods και Porte και των Bruning και συνεργατών, καθιέρωσαν την άποψη πως η επίδραση της ινσουλίνης στον εγκέφαλο είναι σημαντική για την ενεργειακή ομοιόσταση [121,122]. Περαιτέρω έρευνες απέδειξαν πως η ινσουλίνη συμβάλλει και στην ομοιόσταση της γλυκόζης. Ο Obici και συνεργάτες ανέφεραν πως η ενδοκοιλιακή έγχυση ινσουλίνης αναστέλλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, ανεξάρτητα από τα επίπεδα ινσουλίνης και άλλων ρυθμιστικών ορμονών στο αίμα [123]. Επιπλέον, η ινσουλίνη φαίνεται να ενεργοποιεί ATP-εξαρτώμενους διαύλους καλίου σε ορισμένους υποθαλαμικούς νευρώνες (K_{ATP}) [124], και η επίδρασή της στην ηπατική ομοιόσταση της γλυκόζης πραγματοποιείται διαμέσου κεντρικής ενεργοποίησης των K_{ATP} [123].

Η λεπτίνη αποτελεί μια ορμόνη που εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό, η έλλειψη της οποίας προκαλεί παχυσαρκία, υπερφαγία, και μειωμένη κατανάλωση ενέργειας. Ο κύριος ιστός-στόχος της θεωρείται ο εγκέφαλος, και ειδικότερα ο μεσοβασικός (mediobasal) υποθάλαμος [119]. Ο υποδοχέας της εκφράζεται κυρίως στον τοξοειδή πυρήνα, στον έσω κοιλιακό και έσω ραχιαίο πυρήνα του υποθαλάμου αλλά και σε περιοχές εκτός του υποθαλάμου [125,126,127]. Στον τοξοειδή πυρήνα ανευρίσκονται: 1) νευρώνες που παράγουν προ-οπιομελανοκορτίνη (Pro-Opiomelanocortin-POMC), που αποτελεί πρόδρομο πολυπεπτίδιο της άλφα ενεργοποίησης μελανοκυττάρων ορμόνης (α -Melanocyte-Stimulating Hormone-MSH), η οποία αναστέλλει την όρεξη, και 2) νευρώνες που παράγουν τα νευροπεπτίδια Y και AgRP (Agouti-Related Peptide), τα οποία

αυξάνουν την όρεξη. Αυτοί οι νευρώνες αναστέλλονται από την λεπτίνη, η οποία με αυτό τον τρόπο καταστέλλει την πείνα [128,129,130]. Ωστόσο, εκτός από την ενεργειακή ρύθμιση, η λεπτίνη εμπλέκεται και στην ομοιοστάση της γλυκόζης [130,131,132]. Σε χαμηλές δόσεις, η λεπτίνη ομαλοποιεί τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο πλάσμα, χωρίς μείωση του σωματικού βάρους, υποδεικνύοντας πως ο κύριος ρόλος της είναι η ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα παρά η καταστολή της πείνας [133]. Επιπλέον, η έλλειψη της λεπτίνης ή του υποδοχέα της στα ποντίκια σχετίζεται με υπεργλυκαιμία, υπερινσουλιναμία και ανοχή στην γλυκόζη [119].

Ο υποδοχέας της ινσουλίνης (Insulin Receptor-IR) εντοπίζεται σε πολλούς ιστούς, αλλά και στον εγκέφαλο. Καθώς η πρόσληψη γλυκόζης από τον εγκέφαλο καθίσταται ανεξάρτητη από την ινσουλίνη, ο ρόλος των IRs στον εγκέφαλο παρέμεινε άγνωστος για μεγάλο χρονικό διάστημα. Στον εγκέφαλο ανευρίσκονται δύο υποστρώματα των IRs: το IRS2 (IR substrate 2), το οποίο θεωρείται και το πιο διαδεδομένο, και το IRS1, το οποίο ανευρίσκεται κυρίως στους ορεξιγόνους (orexigenic) NPY/AgRP νευρώνες του υποθαλάμου. Το IRS2 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και επιδρά στη διάρκεια ζωής των θηλαστικών [134]. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι το IRS4, το οποίο επηρεάζει την ανάπτυξη του εμβρύου, εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στον υποθάλαμο ενήλικων ποντικών και πιθανώς να δρα συνεργικά με το IRS2 για τον έλεγχο πρόσληψης τροφής και τον μεταβολισμό της γλυκόζης [119].

Η λεπτίνη και η ινσουλίνη προσδένονται στους αντίστοιχους υποδοχείς τους, που εκφράζονται κυρίως στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Η ινσουλίνη ενεργοποιεί τα IRS, ενώ η λεπτίνη τουλάχιστον το IRS1 (και πιθανώς τα IRS2 και 4). Η μεταγωγή σήματος μέσω της οδού IRS-Phosphatidylinositol 3-Kinase-(PI3K)-AKT επιδρά στην ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (γλυκαιμική απάντηση-glycemic response). Αν και η αλληλεπίδραση λεπτίνης και ινσουλίνης είναι απαραίτητη για την ομοιοστάση της γλυκόζης, η λεπτίνη μπορεί να δράσει και ανεξάρτητα της ινσουλίνης [119].

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Οι νευρώνες θεωρούνται σε μεγάλο βαθμό ευαίσθητοι σε ανεπαρκή παροχή ενέργειας. Ως εκ τούτου, η υψηλή ζήτηση ενέργειας από τον εγκέφαλο οδηγεί σε ποικίλα νοσήματα όταν η παροχή ενέργειας διακόπτεται. Ποικίλες παθολογικές καταστάσεις του ΚΝΣ οφείλονται σε μη φυσιολογικό κεντρικό ή περιφερικό μεταβολισμό της γλυκόζης, ο οποίος μπορεί να επηρεάσει σχεδόν οποιοδήποτε επίπεδο του μεταβολικού καταρράκτη [104].

Η βρεφική νευρογλυκοπενία αποτελεί ένα νευροαναπτυξιακό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από νοητική στέρση ή αναπτυξιακή καθυστέρηση, δυσδιαδοχοκινησία, διαταραχές του τόνου των μυών και υπομεταβολισμό του θαλάμου και φλοιού [135]. Επιπλέον, παρατηρούνται συχνά φαρμακοανθεκτικές επιληπτικές κρίσεις και μικροκεφαλία [136]. Προκαλείται από συνεχόμενη υπογλυκαιμία κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης ή από ανεπάρκεια του κυριότερου μεταφορέα γλυκόζης στον ΑΕΦ, του GLUT1. Πάνω από το 10% των πρώιμης έναρξης αφαιρετικών επιληψιών και σχεδόν το 1% της ιδιοπαθούς γενικευμένης επιληψίας οφείλονται σε ανεπάρκεια του GLUT1, λόγω μετάλλαξης του γονιδίου SLC2A1 [104]. Η πρώιμη διάγνωση του συνδρόμου ανεπάρκειας GLUT1 καθίσταται σημαντική, καθώς η κετογονική δίαιτα αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για τους ασθενείς [135,137].

Θρομβοεμβολική απόφραξη αρτηρίας που τροφοδοτεί τον εγκέφαλο οδηγεί σε διακοπή της αιματικής παροχής σε συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου, προκαλώντας εγκεφαλική ισχαιμία. Μέσα σε μερικά λεπτά, η ελάττωση της παροχής γλυκόζης και η διαταραχή των σχετιζόμενων βιοενεργητικών οδών οδηγούν σε θάνατο των νευρώνων στην καρδιά του εμφράγματος, και με την πάροδο του χρόνου στην περιβάλλουσα περιοχή [138,139]. Μελέτες σε κυτταρικά μοντέλα έχουν δείξει πως αυξανόμενα επίπεδα του μιτοχονδριακού γλυκολυτικού ενζύμου εξοκινάσης II μπορούν να προστατέψουν τους νευρώνες από κυτταρικό θάνατο παρουσία ισχαιμίας [140].

Η μετακινούμενη καταστολή (spreading depression) αποτελεί ένα διαδιδόμενο κύμα εκπόλωσης των νευρικών κυττάρων στον φλοιό, το οποίο σχετίζεται με

πλήθος νευραγγειακών παθήσεων, όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπαραχνοειδής αιμορραγία, τραυματική εγκεφαλική βλάβη [141] και ημικρανία [142]. Η μετακινούμενη εκπόλωση παρεμποδίζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης στον φλοιό [143].

Μη φυσιολογικός μεταβολισμός στα κύτταρα που παράγουν μεελίνη συνεπάγεται την αξονική εκφύλιση. Στον εγκέφαλο, ανεπαρκή επίπεδα μεταφορέων γαλακτικού στα ολιγοδενδροκύτταρα οδηγούν σε αξονοπάθεια [144]. Παράλληλα, στο περιφερικό νευρικό σύστημα, μη φυσιολογική οξειδωτική φωσφορυλίωση στα κύτταρα του Schwann προκαλεί σοβαρή νευροπάθεια [145].

Αυτοαντισώματα έναντι της NR1 υπομονάδας του μεταφορέα N-μεθυλ-D-ασπαρτάτη (N-Methyl-D-Aspartate Receptor-NMDAR) αναστέλλουν τη γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση. Τα συμπτώματα ασθενών με εγκεφαλίτιδα NMDA-R περιλαμβάνουν πυρετό, ψύχωση, επιληπτικές κρίσεις, δυσκινησίες, δυσσαυτονομία και κώμα [146]. Χαρακτηριστικό της νόσου αποτελεί η αύξηση του μεταβολισμού γλυκόζης στις μετωποκροταφικές περιοχές και υπομεταβολισμού στις ινιακοβρεγματικές [147].

Αν και οι νευροεκφυλιστικές νόσοι δεν έχουν συσχετιστεί στο παρελθόν με διαταραχή του μεταβολισμού, βιο-ενεργειακά ελλείμματα έχουν πλέον προταθεί ως πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί. Σε ασθενείς με PD, φλοιϊκός υπομεταβολισμός συνοδεύεται από υπερμεταβολισμό της γλυκόζης στην έξω μοίρα της ωχράς σφαίρας και πιθανόν και σε άλλες υποφλοιώδεις δομές [148]. Σε μελέτη του Mergenthaler και συνεργατών, παρατηρήθηκε πως η εξοκινάση II, ένα ένζυμο που ρυθμίζει τη βιωσιμότητα του νευρώνα ανάλογα με τη μεταβολική του κατάσταση, μπορεί να αναστείλει την εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων [140]. Επιπλέον, η μείωση του μεταβολισμού της γλυκόζης αποτελεί πρώιμη ένδειξη της άνοιας Alzheimer (Alzheimer Disease-AD) [149]. Επιπλέον, απορρυθμισμένος μεταβολισμός γλυκόζης στην παχυσαρκία ή ΣΔ τύπου 2 (ΣΔ2) έχει συσχετισθεί με γνωσιακές διαταραχές και AD [149]. Παρόλα αυτά, μια μεγάλη κλινική μελέτη απέτυχε να αποδείξει βελτίωση της γνωσιακής λειτουργίας διαβητικών ασθενών μετά από επιθετική μείωση των επιπέδων γλυκόζης [150].

ΜΕΤΑΦΟΡΕΙΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Η Μείζονα Υπεροικογένεια Διευκολυνόμενης Μεταφοράς (Major Facilitator Superfamily-MFS) αποτελεί μία παλαιά και ευρέως διαδεδομένη υπερικογένεια μεταφορέων που περιλαμβάνει περισσότερα από 15.000 μέλη, τα οποία συνεχώς αυξάνονται με την πρόοδο τεχνικών ανάλυσης του γονιδιώματος (genome sequence) [151,152,153]. Τα μέλη της MFS φέρουν μία αξιοσημείωτη ποικιλομορφία ως προς τα υποστρώματά τους, στα οποία συγκαταλέγονται ιόντα, νουκλεοσίδια, αμινοξέα, μικρά πεπτίδια και λιπίδια. Σε αυτήν την υπερικογένεια περιλαμβάνονται πρωτεΐνες διευκολυνόμενης διάχυσης (facilitators), συμμεταφορείς και αντιμεταφορείς, οι οποίοι μεταφέρουν το υπόστρωμα διαμέσου της μεμβράνης μέσω διευκολυνόμενης διάχυσης, συμμεταφοράς ή ανταλλαγής. Οι MFS αποτελούν την καλύτερα μελετημένη ομάδα μεταφορέων, με κυριότερα παραδείγματα τους GLUT1, 2, 3, 4 στον άνθρωπο και την περμεάση λακτόζης LacY στην *Escherichia Coli* [151].

Στον άνθρωπο έχουν περιγραφεί δύο κύριες διαφορετικές οικογένειες για τη μεταφορά της γλυκόζης. Η πρώτη περιλαμβάνει τους μεταφορείς διευκολυνόμενης διάχυσης GLUTs, οι οποίοι είναι μη νατριο-εξαρτώμενοι μεταφορείς (sodium independent facilitated hexose transporters). Σε αυτήν την ομάδα περιλαμβάνονται 14 πρωτεΐνες (GLUT1-GLUT14), οι οποίες κωδικοποιούνται από τα γονίδια της ομάδας SLC2A. Οι πρωτεΐνες GLUT επιτυγχάνουν τη μεταφορά των υποστρωμάτων τους στο εσωτερικό του κυττάρου ενάντια στην υφιστάμενη διαφορά συγκέντρωσης, χωρίς κατανάλωση ενέργειας [154,155,156]. Η δεύτερη κατηγορία αποτελείται από τους συμμεταφορείς Νατρίου-Γλυκόζης (Sodium-driven Glucose Transporters-SGLTs), οι οποίοι διευκολύνουν την ενεργειακή μεταφορά της γλυκόζης διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης [157].

Εκτός από τις δύο αυτές κλασικές οικογένειες, άλλες πρωτεΐνες που συμβάλλουν στη μεταφορά της γλυκόζης, θεωρούνται η ομάδα SWEET, η οποία ανακαλύφθηκε πρόσφατα και είναι λιγότερο μελετημένη και η ομάδα πρωτεϊνών Spinster [158].

ΟΜΑΔΑ ΜΕΤΑΦΟΡΕΩΝ GLUT

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΔΡΟΜΗ

Το 1948, ο LeFevre, προσπαθώντας να εξηγήσει την ισομερική ειδικότητα και ικανότητα κορεσμού της πρόσληψης γλυκόζης στα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα, η οποία είχε παρατηρηθεί 30 χρόνια νωρίτερα, ήταν ο πρώτος που διατύπωσε την αναγκαιότητα ύπαρξης ενός συστατικού στην κυτταρική μεμβράνη που απαιτείται για τη μεταφορά γλυκόζης διαμέσου του διπλού στρώματος λιπιδίων [159]. Αργότερα, στις αρχές της δεκαετίας του 1950, ο Widdas πρότεινε έναν μηχανισμό κινητού μεταφορέα προκειμένου να εξηγήσει την κινητική της μεταφοράς της γλυκόζης διαμέσου του πλακούντα του προβάτου [160]. Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1970, αποδείχθηκε πως η μεταφορά της γλυκόζης πραγματοποιείται διαμέσου μιας πρωτεΐνης ενσωματωμένης στην πλασματική μεμβράνη των ερυθροκυττάρων, η οποία μπορούσε να απομονωθεί και λειτουργικά να ανασυσταθεί σε πρωτεολιποσωμάτια [161]. Η κλωνοποίηση του cDNA που κωδικοποιεί τον μεταφορέα γλυκόζης των ερυθροκυττάρων (GLUT1) επιτεύχθηκε το 1985 [162], και έκτοτε άλλα 13 μέλη της ίδιας οικογένειας (SLC2A/GLUT) έχουν αναγνωρισθεί στον άνθρωπο [163,164,165].

GLUTs

Τα 14 μέλη της ομάδας μεταφορέων GLUTs επιτυγχάνουν τη μεταφορά μονοσακχαριτών, πολυολών καθώς και μυο-ινοσιτόλης [166], άλατος του ουρικού (urate) [167,168], γλυκοζαμίνης [169] και ασκορβικού οξέως [170] στο εσωτερικό του κυττάρου ενάντια στην υφιστάμενη διαφορά πυκνότητας, παρουσιάζουν δηλαδή υψηλής ετερογένειας ειδικότητα υποστρώματος [166]. Η πλειονότητα αυτών χαρακτηρίζονται ως μονομεταφορείς (uniporters), εκτός από τον GLUT13 ή H⁺-coupled myo-inositol co-transporter (HMIT), ο οποίος θεωρείται και συμμεταφορέας H⁺/μυο-ινοσιτόλης [166].

Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά τους αποτελεί η εντυπωσιακή ιστο-ειδική έκφρασή τους [171]. Οι ξεχωριστές ισομορφές παρουσιάζουν διαφορετική ιστική

κατανομή, ενδοκυτταρικό εντοπισμό, διαφορετική συγγένεια πρόσδεσης υποστρώματος και πρωτεϊνική ρύθμιση. Επιπλέον, διαφέρουν και ως προς τα λειτουργικά χαρακτηριστικά τους (διαφορετική ειδικότητα υποστρώματος, και τιμής της σταθεράς κορεσμού- K_m). Επιπρόσθετα, η λειτουργία κάποιων μεταφορέων, (όπως π.χ. του GLUT4), τροποποιείται με ελεγχόμενη ανακατανομή τους μεταξύ της κυτταρικής μεμβράνης και του ενδοκυτταρικού διαμερίσματος. Τα παραπάνω διαφορετικά χαρακτηριστικά των GLUTs επιτρέπουν μία σύνθετη και ειδική ρύθμιση στην πρόσληψη της γλυκόζης σύμφωνα με τις κυτταρικές ανάγκες και τις ιδιαίτερες συνθήκες παροχής του υποστρώματος [172].

Οι μεταφορείς GLUTs κατηγοριοποιούνται σε 3 υπο-ομάδες, ανάλογα με τις ομοιότητες στη δομή, στη διαμόρφωση και στην ομολογία σε επίπεδο ακολουθίας (sequence homology) [158,173]:

- **ΤΑΞΗ I:** αυτή η ομάδα περιλαμβάνει τους ευρέως μελετημένους GLUT1-4 (SLC2A1-4) και GLUT14 (SLC2A14) [173]. Ο GLUT1 αποτελεί τον πρώτο μεταφορέα αυτής της τάξης που κλωνοποιήθηκε και περιγράφηκε το 1985 [162].

- **ΤΑΞΗ II:** οι “μονοί (περιττοί)” odd μεταφορείς GLUT5, 7, 9, 11 (SLC2A5, 7, 9, 11). Ένα χαρακτηριστικό των μεταφορέων της τάξης II είναι η ικανότητά τους να μεταφέρουν φρουκτόζη, με τον GLUT5 να αποτελεί τον κύριο μεταφορέα της [173]. Η έλικα 7 αναδεικνύεται σημαντική για την εξωκυτταρική αναγνώριση του υποστρώματος σε αυτούς τους μεταφορείς, καθώς η παρουσία του μοτίβου NXV/NXI έχει συνδεθεί με την μεταφορά της φρουκτόζης. Έχει παρατηρηθεί ότι μετάλλαξη της ισολευκίνης μειώνει σε μεγάλο βαθμό την ικανότητα μεταφοράς της φρουκτόζης, ενώ η πρόσληψη της γλυκόζης παραμένει ανεπηρέαστη. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός πως οι μεταφορείς αυτής της τάξεως δεν μεταφέρουν 2-δεοξυγλυκόζη και γαλακτόζη [174]. Επιπλέον, παρά την παρουσία των θέσεων πρόσδεσης Q388 και Q412 στους GLUT7 και GLUT9, αλλά και στον GLUT1, η κυτοχλασίνη B, που αποτελεί βασικό GLUT αναστολέα, δεν αλληλεπιδρά με αυτές τις ισομορφές, ούτε αναστέλλει τη λειτουργία τους στα ωκύτταρα του *Xenopus laevis* [175,176].

- **ΤΑΞΗ III:** οι “ζυγοί (άρτιοι)” even μεταφορείς GLUT6, 8, 10, 12 και 13 (SLC2A6, 8, 10, 12, 13). Οι μεταφορείς GLUTs αυτής της ομάδας διαθέτουν ένα σήμα

εσωτερίκευσης, όπως για παράδειγμα τη διλευκίνη ή YSR1 στην περίπτωση του GLUT10. Αυτά τα πρωτεϊνικά κατάλοιπα ευθύνονται για τη εντόπιση των μεταφορέων σε ενδοκυτταρικές μεμβράνες υπό συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης [173]. Παρολα αυτά, μετά από συγκεκριμένα ερεθίσματα που ενεργοποιούν οδούς μεταγωγής σήματος, ενδέχεται να μετατοπιστούν στην πλασματική μεμβράνη. Για παράδειγμα, ο GLUT12 έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να μετατοπιστεί στην πλασματική μεμβράνη των μυϊκών κυττάρων με μια οδό όμοια με εκείνη του GLUT4 [177]. Επιπλέον, όλοι οι μεταφορείς αυτής της τάξης περιέχουν τη N-γλυκοζυλιωμένη περιοχή τους στην πέμπτη εξωκυττάρια θηλιά [173].

ΔΟΜΗ ΤΩΝ GLUTs

Η δομή των GLUTs διερευνήθηκε για τουλάχιστον 3 δεκαετίες μετά την κλωνοποίηση του GLUT1 γονιδίου [162]. Οι πληροφορίες για τη δομή τους προέρχονταν από βιοχημικές αναλύσεις [178] ή μοντέλα βασισμένα στα βακτηριδιακά ομόλογά τους, όπως η MFS περμεάση συμμεταφορέας H⁺/λακτόζης LacY της *Escherichia coli* [179], και ο συμμεταφορέας H⁺/D-γλυκόζης GlcP του *Staphylococcus epidermidis* [180].

Η πρώτη προτυποποίηση με βάση την ομολογία (homology model) για τον GLUT1 επιτεύχθηκε μετά τη δομική καθιέρωση του XylE, ενός συμμεταφορέα H⁺/D-ξυλόζης της *Escherichia coli*, με τον οποίο μοιράζεται ταύτιση ακολουθίας κατά 30% και ομοιότητα ακολουθίας κατά 50% με τους ανθρώπινους GLUTs [151,181]. Η κρυσταλλική μορφή του XylE παρουσιάστηκε αρχικώς σε περιπλαστική (outward-facing) και μερικώς κλειστή διαμόρφωση, συνδεδεμένο με το υπόστρωμά του D-ξυλόζη, με τον αναστολέα του D-γλυκόζη, και με ένα παράγωγο της γλυκόζης (6-βρωμο-6-δεοξυ-D-γλυκόζη) σε ανάλυση των 2.8, 2.9 και 2.6Å αντίστοιχα [181]. Μετέπειτα, δύο επιπλέον διαμορφώσεις του XylE αναλύθηκαν σε κυτταροπλασματική (inward-facing) ανοιχτή και κυτταροπλασματική μερικώς κλειστή διαμόρφωση [182]. Παρά τη σχετικά χαμηλή ανάλυση και σοβαρή ανισοτροπία στην μέθοδο περίθλασης ακτινών-X, το κυριότερο μέρος αυτών των δομών αποσαφηνίστηκε. Επιπρόσθετα και για πρώτη φορά γνωστοποιήθηκε η δομή

τόσο της περιπλαστικής όσο και κυτταροπλασματικής διαμόρφωσης του MFS μεταφορέα, καθιστώντας τον XylE ως μια πρωτότυπη MFS πρωτεΐνη για περαιτέρω δομική και λειτουργική διερεύνηση [151]. Η δομή ανοιχτής κυτταροπλασματικής διαμόρφωσης του GlcP καθορίστηκε με ανάλυση 3.2Å [180]. Οι δομές των XylE και GlcP αποτελούν ένα σημαντικό μοντέλο για τη λειτουργική κατανόηση των μεταφορέων γλυκόζης και για την προτυποποίηση με βάση την ακολουθία των πιο σημαντικών GLUTs [151].

Σύμφωνα με τα παρόντα μοντέλα, όλοι οι μεταφορείς MFS χαρακτηρίζονται από μία κοινή κύρια αναδίπλωση, γνωστή ως αναδίπλωση MFS. Η πρότυπη MFS αναδίπλωση περιλαμβάνει δύο περιοχές, που αποτελούνται από 12 διαμεμβρανικές (transmembrane-TM) έλικες, οι οποίες διατάσσονται σε δύο περιοχές των έξι ελίκων η καθεμία. Οι δύο αυτές περιοχές (N- και C- τερματική περιοχή) εμφανίζουν ψευδο-συμμετρία με έναν άξονα να διατρέχει κάθετα τη μεμβράνη τους. Σε κάθε περιοχή, οι έξι TMs οργανώνονται σε ένα ζεύγος ανεστραμμένων «3+3» ακολουθιών. Στην N-τερματική περιοχή, οι TMs 1, 2 και 3 στοιχίζονται με τις TMs 4, 5 και 6, μέσω μιας ψευδοσυμμετρικής, σχεδόν 180°, αναδίπλωσης γύρω από έναν άξονα που διατρέχει παράλληλα την μεμβράνη. Στην C-τερματική περιοχή, οι TMs 7, 8 και 9 εμφανίζουν μία παρόμοια σχέση με τις TMs 10, 11 και 12 [151].

Οι μεταφορείς γλυκόζης, εκτός από την κύρια αναδίπλωση MFS, περιέχουν και μία ενδοκυτταρική ελικοειδή περιοχή (IntraCellular Helical domain-ICH), η οποία αποτελείται από 5 έλικες μεταξύ των N- και C- τερματικών περιοχών και μία βραχεία έλικα στο καρβοξυτελικό άκρο. Επιπλέον, το αμινοτελικό και καρβοξυτελικό άκρο σχηματίζουν μια κοιλότητα που είναι ανοιχτή προς το κυτταρόπλασμα.

Τέλος, οι GLUTs, περιέχουν επιπρόσθετα μία μακρά εξωκυτταρική θηλιά μεταξύ των περιοχών TM 1 και 2, ενώ η ενδοκυτταρική κυτταροπλασματική ICH ενώνει τις περιοχές TM 6 και 7 [151,164].

Ανάμεσα στις 14 ισομορφές, η πρωτεϊνική αλληλουχία είναι όμοια κατά 14-63% και διατηρούμενη κατά 30-79%. Οι 12 διαμεμβρανικές έλικες που χαρακτηρίζουν τις

MFS πρωτεΐνες είναι κοινές για όλες τις GLUTs ισομορφές σύμφωνα με το διάγραμμα υδροπάθειας του GLUT1 [162,164]. Όλα τα μέλη αυτής της οικογένειας έχουν υψηλό βαθμό γλυκοζυλίωσης και διαθέτουν μια N-συνδεδεμένη θέση γλυκοζυλίωσης (N-linked glycosylation site). Για τους υποδοχείς της ομάδας I και II, αυτή η θέση βρίσκεται στην πρώτη εξωκυτταρική θηλιά, ανάμεσα στις έλικες 1 και 2, ενώ τα μέλη της ομάδας III διαθέτουν μία βραχύτερη εξωκυτταρική θηλιά 1 και η θέση γλυκοζυλίωσης βρίσκεται στη θηλιά 9 (στην πέμπτη εξωκυττάρια περιοχή σύνδεσης) [164].

Συντηρημένα κατάλοιπα αναγνωριστήκαν μεταξύ των ισομορφών έπειτα από σύγκριση της αλληλουχίας τους, τα οποία και αποτελούν το διακριτό σήμα μεταφορέα σακχάρου [172]. Εντούτοις, η αλληλουχία των διάφορων ισομορφών, δεν φανερώνει την ειδικότητα του υποστρώματος ή την κινητική μεταφοράς του. Παρόλα αυτά, έχει αποδειχθεί ότι διάφορα κατάλοιπα και μοτίβα συμμετέχουν στην αναγνώριση του GLUT1 υποστρώματος [183]. Οι GLUT 1, 3 και 4, οι οποίοι μεταφέρουν γλυκόζη, αλλά όχι φρουκτόζη, εμφανίζουν την αλληλουχία QLS στην έλικα 7 [184]. Επιπλέον, άλλες αλληλουχίες-μοτίβα που φαίνεται ότι συμμετέχουν στην ειδικότητα των GLUT1-4 για την γλυκόζη, περιλαμβάνουν το μοτίβο STSIF στη θηλιά 7 [185], καθώς και τις θέσεις τρυπτοφάνη 388 και γλουταμίνη 161 στην έλικα 5 [186].

Οι ακόλουθες διαμορφώσεις έχουν αναλυθεί κατά τη διάρκεια της μεταφοράς του υποστρώματος [156,187,188,189]:

- Περιπλαστική-ανοιχτή (outward open): έχει σχήμα 'V', με την κοιλότητα ανοιχτή προς τον εξωκυττάριο χώρο και επιτρέπει το εξωκυτταρικό μόριο γλυκόζης να προσδεθεί με την εσωτερική περιοχή πρόσδεσης υποστρώματος (substrate binding site)
- Περιπλαστική-μερικώς κλειστή: όμοια με την προηγούμενη, αλλά με ορισμένες αλλαγές στη διαμόρφωση ώστε να συνδεθεί η γλυκόζη στη περιοχή πρόσδεσης
- Ολικώς κλειστή: το δεσμευμένο μόριο γλυκόζης είναι απρόσιτο και από τις δυο πλευρές της μεμβράνης

- Κυτταροπλασματική-ανοιχτή (inward open): επίσης σε σχήμα 'V', αλλά η κοιλότητα είναι ανοιχτή προς το κυτταρόπλασμα, επιτρέποντας τη γλυκόζη να αποδεσμευτεί από την περιοχή πρόσδεσης
- Κυτταροπλασματική-μερικώς κλειστή: όμοια με την προηγούμενη διαμόρφωση, αλλά με την κυτταροπλασματική πλευρά όχι τελείως ανοιχτή, οπότε και η γλυκόζη δεν μπορεί να προσδεθεί πλέον στον μεταφορέα
- Ελεύθερη κλειστή: το κενό σημείο πρόσδεσης υποστρώματος δεν είναι προσβάσιμο από καμία πλευρά της μεμβράνης

Η δομή του GLUT1 έχει προσδιοριστεί με ανάλυση 3.2Å στην κυτταροπλασματική-ανοιχτή διαμόρφωση σε συνδυασμό είτε με ανάλογο γλυκόζης, είτε με διαφορετικούς αναστολείς [190]. Για τον GLUT3 έχουν καθοριστεί δύο διαφορετικές διαμορφώσεις: περιπλασματική-ανοιχτή, σε συνδυασμό με μαλτόζη με ανάλυση 2.6Å, και περιπλασματική-μερικώς κλειστή, σε συνδυασμό με D-γλυκόζη με ανάλυση 1.5Å [188]. Λοιποί μεταφορείς γλυκόζης (π.χ. GLUT5, H⁺/γλυκόζη ή H⁺/D-ξυλόζη βακτηριακοί συμμεταφορείς) και λοιπά μέλη της MFS (π.χ. FucP, GlpT και LacY) παρουσιάζουν διαμορφώσεις όμοιες με τις αντίστοιχες των GLUT1 και GLUT3. Η κυτταροπλασματική-μερικώς κλειστή και ολικώς κλειστή διαμόρφωση έχει παρατηρηθεί στον H⁺/D-ξυλόζη συμμεταφορέα XylE του E.Coli και στον EmrD μέλος της MFS [181,187].

ΜΕΤΑΦΟΡΕΙΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ

GLUTs

GLUT1 (SLC2A1)

Ο GLUT1, γνωστός επίσης ως HerG2, αποτελεί τον καλύτερα μελετημένο μεταφορέα μεμβράνης και ευθύνεται για την κύρια παροχή γλυκόζης στα κύτταρα [154,164]. Εκτός από την γλυκόζη, δύναται να μεταφέρει μαννόζη, γαλακτόζη και γλουκοζαμίνη. Η δραστηριότητά του αναστέλλεται από την κυτοχλασίνη Β και την φλορετίνη [191].

Αυτός ο μεταφορέας εντοπίζεται σε όλους τους ιστούς, αλλά εκφράζεται κυρίως στη μεμβράνη των ανθρωπίνων ερυθροκυττάρων, αποτελώντας το 3-5% όλων των πρωτεϊνών του ερυθροκυττάρου. Επιτελεί κύριο ρόλο στη συνεχή παροχή γλυκόζης στα ερυθροκύτταρα, και διαμέσου αυτού, τα επίπεδα γλυκόζης εξισορροπούν ελεύθερα μεταξύ του ορού και του κυτταροπλάσματος [154]. Η υψηλή ποσότητα του GLUT1 στα ερυθροκύτταρα επέτρεψε τη δημιουργία και το χαρακτηρισμό ενός αντισώματος, το οποίο το 1985 χρησιμοποιήθηκε για μοριακή κλωνοποίηση του GLUT1 από τη cDNA βιβλιοθήκη ενός ηπατώματος [192].

Ο GLUT1 ανευρίσκεται στους ιστούς κατά την εμβρυική ανάπτυξη των θηλαστικών, από τα ωκύτταρα έως τα βλαστοκύτταρα [154]. Εντοπίζεται σε υψηλά επίπεδα σε ενδοθηλιακούς και επιθηλιακού τύπου φραγμούς του εγκεφάλου, του οφθαλμού, των περιφερικών νεύρων, του πλακούντα [193] και επιπλέον σε μερικές καρκινικές κυτταρικές σειρές. Επίσης, έχει προταθεί ως υποδοχέας για τον ανθρώπινο Τ-λεμφοτρόπο ιό (Human T-Lymphotropic Virus-HTLV) και συμμετέχει στην ενεργοποίηση των CD4 κυττάρων [194,195].

Στο ΚΝΣ, ο GLUT1 εντοπίζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού, διαδραματίζοντας κύριο ρόλο στη πρόσληψη γλυκόζης από τον εγκέφαλο [196,197]. Η έκφρασή του στα αστροκύτταρα συνεπάγεται την παροχή γαλακτικού οξέως μέσω γλυκόλυσης στους νευρώνες [198]. Στον εγκέφαλο έχουν προσδιοριστεί δύο ισομορφές GLUT1, η ισομορφή 45kDa και η ισομορφή 55kDa, ανάλογα με τον βαθμό γλυκοζυλίωσης της πρωτεΐνης. Η υψηλού βαθμού γλυκοζυλιωμένη μορφή (55kDa) εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών [199], ενώ η χαμηλότερου βαθμού γλυκοζυλιωμένη μορφή (45kDa) εκφράζεται στα γλοιακά κύτταρα (αστροκύτταρα και ολιγοδενδροκύτταρα) [200], αλλά καθόλου στους νευρώνες [201].

Ο GLUT1 αποτελείται από 492 αμινοξέα και περιέχει μία μοναδική περιοχή N-γλυκοζυλίωσης στη θέση N⁴⁵ [154]. Όταν εκφράζεται στα ωκύτταρα του *Xenopus laevis*, μεταφέρει τη γλυκόζη με $K_m \sim 3mM$ [164]. Υπό συνθήκες ισορροπίας, η τιμή της K_m ισούται με 20-21mM για τη 3-O-μεθυλ-γλυκόζη [202] και 5mM για τη 2-δεοξυγλυκόζη [203].

Μεταλλάξεις του γονιδίου SLC2A1 προκαλούν μια αυτοσωματική επικρατητική διαταραχή, το σύνδρομο ανεπάρκειας GLUT1. Χαρακτηρίζεται από

φαρμακοανθεκτική (refractory) επιληψία βρεφικής έναρξης, αναπτυξιακή καθυστέρηση, γνωσιακή ανεπάρκεια, σπαστικότητα, δυστονία/υποτονία, αταξία, μικροκεφαλία [204]. Αρχικά, το 1991 περιγράφηκε ελαττωματική μεταφορά γλυκόζης διαμέσου του ΑΕΦ [205], η οποία το 1998 αποδόθηκε στην ανεπάρκεια GLUT1 [206]. Έκτοτε, έχουν περιγραφεί ηπιότεροι φαινότυποι του συνδρόμου [207,208]. Επιληπτικά σύνδρομα γενικευμένης ιδιοπαθούς επιληψίας (Idiopathic Generalized Epilepsy-IGE) μπορούν να εμφανιστούν στα παιδιά ή και στους ενήλικες. Μεταλλάξεις του SLC2A1 ευθύνονται για περίπου το 1% των IGE, είτε ως επικρατητικές διαταραχές είτε ως προδιαθεσικοί παράγοντες σε πολύπλοκες κληρονομικές διαταραχές [209]. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα συγκεκριμένα επιληπτικά σύνδρομα αντιμετωπίζονται με στεροειδή, αλλά συνήθως παρουσιάζουν φαρμακοανθεκτικότητα [210]. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς εμφανίζουν κινητικές διαταραχές, με ή χωρίς συνοδό επιληψία. Συγκεκριμένα, έχουν περιγραφεί συμπτώματα, όπως παροξυσμική κινησιογενής δυσκινησία/δυστονία, χορειοαθέτωση, επαλλάσουςα ημιπληγία, άλλα παροξυσμικά συμβάντα, όπως διαλείπουσα αταξία και ημικρανία, καθώς και νευροσυμπεριφορικές διαταραχές. Ένα σημαντικό στοιχείο στη διάγνωση ασθενών με παροξυσμικά επεισόδια αποτελεί η εκδήλωσή τους μετά από νηστεία ή άσκηση [211]. Σε μια μελέτη 157 ασθενών, στο 10% των ασθενών, τα επίπεδα της γλυκόζης στο ΕγκεφαλοΝωτιαίο Υγρό (ENY), ο λόγος ENY/ορού γλυκόζης και τα επίπεδα λακτόζης ENY ανιχνεύτηκαν χαμηλότερα σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές ανά ηλικία [212]. Καθώς τα κετονικά σώματα παρακάμπτουν τον ΑΕΦ και εισέρχονται στον εγκέφαλο, μέσω του μεταφορέα μονοκαρβοξυλικού οξέος (MCT1), προσφέρουν μία εναλλακτική πηγή ενέργειας στους νευρώνες σε περιπτώσεις ανεπάρκειας GLUT1. Συνεπώς, η κετογονική δίαιτα μπορεί να ελέγξει τις επιληπτικές κρίσεις, αλλά έχει ελάχιστα αποτελέσματα στα νευροαναπτυξιακά συμπτώματα [207,213]. Διαταραχή στη λειτουργία του GLUT1 και GLUT3 πιθανώς να συνεισφέρει στη παθοφυσιολογία νευροεκφυλιστικών διαταραχών, όπως η νόσος Alzheimer [213]. Τέλος, σε ορισμένα είδη καρκίνου έχει παρατηρηθεί ενεργοποίηση της έκφρασης του SLC2A1, η οποία πιθανό να επιδρά στην ανάπτυξή τους, καθώς εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την παραγωγή ATP μέσω αερόβιας γλυκόλυσης [214,215]. Η ισομορφο-ειδική αναστολή

αυτού του μεταφορέα πιθανώς να συνεισφέρει στη μελλοντική αντιμετώπιση διαφόρων ειδών καρκίνου.

GLUT2 (SLC2A2)

Ο GLUT2 κλωνοποιήθηκε το 1988 από βιβλιοθήκες ανθρώπινου cDNA ήπατος και νεφρών [216]. Ένα ξεχωριστό του γνώρισμα σε σχέση με τους υπόλοιπους μεταφορείς γλυκόζης αποτελεί η χαμηλή του συγγένεια πρόσδεσης με την γλυκόζη ($K_m \sim 17 \text{mM}$) [217]. Επιπρόσθετα, μεταφέρει γαλακτόζη ($K_m \sim 92 \text{mM}$), μαννόζη ($K_m \sim 125 \text{mM}$) και φρουκτόζη ($K_m \sim 76 \text{mM}$), ενώ υψηλή συγγένεια πρόσδεσης φέρει για την γλουκοζαμίνη ($K_m \sim 0.8 \text{mM}$) [217,218]. Δομικά, ο GLUT2 δε διαθέτει το μοτίβο QLS στην έλικα 7, το οποίο προσδίδει την ειδικότητα υποστρώματος στον μεταφορέα [218].

Αποτελεί τον κυριότερο μεταφορέα γλυκόζης στα ηπατοκύτταρα, ενώ εκφράζεται επίσης στα εντερικά κύτταρα απορρόφησης, στα νεφρικά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και στα παγκρεατικά β-κύτταρα [154]. Στον εγκέφαλο ανευρίσκεται σε μικρότερες ποσότητες σε σχέση με τον GLUT1, και κυρίως στα αστροκύτταρα του υποθαλάμου και των πυρήνων του στελέχους [219,220], καθώς και στα τανυκύτταρα (tanycytes), τα οποία εντοπίζονται στη βάση της τρίτης κοιλίας [221]. Ο Arluison και συνεργάτες επισημαίνουν τον εντοπισμό αυτού του μεταφορέα και στους νευρώνες, και ιδιαίτερα στους πυρήνες του μεταιχμιακού συστήματος [222].

Στα ηπατοκύτταρα ο GLUT2 εμπλέκεται στην πρόσληψη και απελευθέρωση της γλυκόζης κατά τη διάρκεια περιόδων σίτισης-νηστείας αντίστοιχα [154]. Στο έντερο εντοπίζεται στις βασοπλάγιες μεμβράνες των κυττάρων. Επιπλέον, μπορεί να μετατοπιστεί στις ανώτερες (apical) επιφάνειες, όπου η απορρόφηση γλυκόζης διεξάγεται κυρίως από τον συμμεταφορέα Na^+ /γλυκόζης SGLT1, σε περιπτώσεις υψηλής συγκέντρωσης γλυκόζης στην αυλική επιφάνεια, και να αυξήσει την απορρόφησή της [223]. Στα νεφρικά κύτταρα εντοπίζεται στη βασοπλάγια μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων και συμμετέχει στην επαναρρόφηση της γλυκόζης [154].

Ομοζυγωτικές ή σύνθετες ετεροζυγωτικές μεταλλάξεις του γονιδίου SLC2A2 προκαλούν τη νόσο αποθήκευσης γλυκογόνου XI-σύνδρομο Fanconi-Bickel [224]. Τα

κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνουν ηπατομεγαλία λόγω αποθήκευσης γλυκογόνου, δυσανεξία στη γλυκόζη και γαλακτόζη, υπογλυκαιμία νηστείας, νεφρική σωληναριοπάθεια, χαμηλό ανάστημα [225]. Ωστόσο, δεν υπάρχει διαθέσιμη ειδική θεραπεία [164].

GLUT3 (SLC2A3)

Ο GLUT3 αποτελεί τον κυριότερο μεταφορέα γλυκόζης στους νευρώνες, ανευρίσκεται στους δενδρίτες και τους νευρικούς άξονες και ο βαθμός έκφρασής του σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου εξαρτάται από την τοπική εγκεφαλική χρήση γλυκόζης (regional Cerebral Glucose Utilization-rCGU) [155,226,227]. Στα ποντίκια, το mRNA του εντοπίστηκε στην παρεγκεφαλίδα, το ραβδωτό σώμα, τον φλοιό και τον ιππόκαμπο [228,229]. Επίσης, εκτός από τον εγκέφαλο, εκφράζεται σε ιστούς με υψηλές απαιτήσεις σε γλυκόζη, όπως στους όρχεις, τον πλακούντα [193], τα προεμφυτευτικά έμβρυα [230], τα λευκοκύτταρα [231] καθώς και σε ορισμένα είδη καρκινικών κυτταρικών σειρών [232]. Σε συνδυασμό με τον GLUT1, υπερεκφράζονται σε διαφορετικά είδη συμπαγών όγκων: καθώς οι τελευταίοι παράγουν ATP κυρίως με αναερόβια γλυκόλυση στο κυτταρόπλασμα (φαινόμενο Warburg), η ανάγκη για παροχή γλυκόζης αυξάνεται ραγδαία σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα, τα οποία παράγουν ATP μέσω οξειδωτικής φωσφορυλίωσης στα μιτοχόνδρια [156].

Στον άνθρωπο, η GLUT3 ισομορφή αποτελείται από 496 αμινοξέα και το μοριακό της βάρος ισούται με 54kDa. Διαθέτει υψηλή συγγένεια πρόσδεσης για την γλυκόζη ($K_m \sim 1.5\text{mM}$) και τον υψηλότερο αριθμό μετατροπής (αριθμός μορίων υποστρώματος ανά ενεργό περιοχή μορίου, ανά μονάδα χρόνου-turnover number) από όλες τις ισομορφές GLUTs, διασφαλίζοντας με αυτόν τον τρόπο την συνεχή παροχή γλυκόζης στους νευρώνες [155]. Εκτός της γλυκόζης, λοιπά υποστρώματα αποτελούν η γαλακτόζη ($K_m \sim 8.5\text{mM}$), η μαννόζη, η μαλτόζη, η ξυλόζη και το διυδροασκορβικό οξύ, αλλά όχι η φρουκτόζη [233]. Ο GLUT3 αναστέλλεται από την κυτοχλασίνη Β, τη φλορετίνη και τη φλοριζίνη [234].

Μη φυσιολογική λειτουργία του GLUT3 συμβάλλει στη παθοφυσιολογία νευροεκφυλιστικών παθήσεων, όπως η AD και η HD. Στην AD έχει παρατηρηθεί μείωση του μεταβολισμού γλυκόζης και αναστολή της έκφρασης εξίσου των GLUT1

και 3. Η απενεργοποίηση της έκφρασης αυτών των μεταφορέων και του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα Ια (Hypoxia-Inducible Factor Ια-HIFΙα), έχει συσχετισθεί με ταυ-υπερφωσφορύλιωση στους ασθενείς με AD [235]. Επιπλέον, πιθανολογείται πως η επιλεκτική μείωση των επιπέδων GLUT3 στον εγκεφαλικό ιστό πειραματικών ζώων με σπογγώδη νόσο scrapie, καθώς και σε μολυσμένες κυτταρικές σειρές με scrapie, συμβάλλει στην ανάπτυξη νευροεκφυλιστικών ανθρώπινων νοσημάτων (prion νοσήματα-σπογγώδεις εγκεφαλοπάθειες) [236]. Το γονίδιο SLC2A3 που κωδικοποιεί τον GLUT3 μεταφορέα έχει συσχετισθεί με ποικίλες νευροψυχιατρικές νόσους, όπως δυσλεξία [237], σχιζοφρένεια [238], αυτισμό [239] και διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας [240].

GLUT4 (SLC2A4)

Ο GLUT4 κλωνοποιήθηκε το 1989 από ανθρώπινους ιστούς [241] αλλά και ιστούς πειραματόζωων [242]. Σε συνδυασμό με τον GLUT1, αποτελεί τον πιο μελετημένο μεταφορέα γλυκόζης, λόγω του κυρίαρχου ρόλου του στην ομοιόσταση της γλυκόζης στον οργανισμό. Διαθέτει παρόμοια συγγένεια πρόσδεσης γλυκόζης με την αντίστοιχη του GLUT1 ($K_m \sim 5mM$) και επιπλέον μπορεί να μεταφέρει διυδροασκορβικό οξύ και γλουκοσαμίνη ($K_m \sim 3.9mM$) [164]. Έχει παραρηθεί ότι όταν ο GLUT4 ποντικίου εκφράζεται στον ζυμομύκητα *S. cerevisiae*, αναστέλλεται από την κυτοχλασίνη Β, την φλορετίνη και την φλοριζίνη [243].

Ο GLUT4 διαθέτει ξεχωριστά μοτίβα στα αμινοτελικά (FQQI) και καρβοξυτελικά (διλευκίνη) άκρα του, τα οποία διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη μετακίνησή του διαμέσου τον ενδοκυτταρικών διαμερισμάτων μετά από συγκεκριμένα ερεθίσματα [244]. Ειδικότερα, η ινσουλίνη και η σωματική άσκηση διεγείρουν τη μετατόπισή του προς την πλασματική μεμβράνη κυττάρων στους σκελετικούς μύες και το λιπώδη ιστό, μέσω πολύπλοκων μηχανισμών. Ως τώρα, δύο μοντέλα επιχειρούν να εξηγήσουν τον τρόπο που οι καταρράκτες μεταγωγής σήματος ενεργοποιούν τη μετατόπιση του υποδοχέα: 1) υπόθεση 'δυναμικής ισορροπίας' (dynamic retention), η οποία προτείνει μία συνεχή ισορροπία ανάμεσα στην κυτταρική μεμβράνη και στα ενδοκυτταρικά διαμερίσματα, όπου η ινσουλίνη επηρεάζει τον δείκτη ενδοκύττωσης/εξωκύττωσης του GLUT4, έτσι ώστε να δημιουργηθεί μια κατάσταση σταθερής κατανομής του μεταφορέα (steady state

distribution). 2) Σε αντίθεση, η υπόθεση 'στατικής ισορροπίας' προτείνει τα κυστίδια ως χώρο αποθήκευσης του GLUT4. Ο αποθηκευτικός χώρος απελευθερώνει τα κυστίδια μετά από διέγερση με ινσουλίνη, τα οποία μετατοπίζονται και συνενώνονται με την πλασματική μεμβράνη [164]. Αυτή η πολύπλοκη διεργασία μελετήθηκε με ειδική εφαρμογή μικροσκοπίας TIRF (Total Interference Microscopy), με την οποία παρατηρήθηκε η μετατόπιση των κυστιδίων σε πραγματικό χρόνο. Αυτές οι παρατηρήσεις όχι μόνο υποστήριξαν την άποψη πως η ινσουλίνη πυροδοτεί την μετατόπιση των GLUT4 κυστιδίων από τον ενδοκυτταρικό αποθηκευτικό χώρο, αλλά επίσης ρυθμίζει την ενσωμάτωσή τους στην πλασματική μεμβράνη [245].

Στον εγκέφαλο εκφράζεται στον υποθάλαμο, την παρεγκεφαλίδα, τον φλοιό, τον υπόκαμπο και την υπόφυση [246]. Ο φυσιολογικός ρόλος του GLUT4 στον εγκέφαλο παραμένει άγνωστος. Με βάση τη νευροανατομική του κατανομή, έχουν προταθεί διαφορετικές υποθέσεις: α) η επίδραση της ινσουλίνης στο ΚΝΣ να καθορίζεται μέσω του GLUT4 [247], β) η παροχή επιπρόσθετης γλυκόζης στους κινητικούς νευρώνες να πραγματοποιείται υπό συνθήκες αυξημένης ενεργειακής ζήτησης [248], γ) η ινσουλίνη μπορεί να ρυθμίζει, άμεσα ή έμμεσα, την πρόσληψη γλυκόζης σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου [249] και δ) ο GLUT4 να σχετίζεται με μηχανισμούς ευαίσθητους στην ανίχνευση της γλυκόζης [249].

GLUT5 (SLC2A5)

Ο GLUT5 αποτελεί τον πρώτο από τους μεταφορείς της τάξης II που ταυτοποιήθηκε [154]. Διαθέτει υψηλή ειδικότητα για την φρουκτόζη, και όταν εκφράζεται στα ωκύτταρα του *Xanopus laevis*, η τιμή της K_m είναι περίπου 6Mm [250]. Την κυριότερη λειτουργία του αποτελεί η διατροφική πρόσληψη φρουκτόζης διαμέσου της ανώτερης (apical) μεμβράνης του λεπτού εντέρου [251]. Στη συνέχεια, η φρουκτόζη απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος μέσω του GLUT2 της εντερικής πλαγιοβασικής μεμβράνης [154]. Η έκφραση του γονιδίου SLC2A5 ρυθμίζεται από την παρουσία φρουκτόζης στο έντερο (διαθεσιμότητα υποστρώματος) [252] και από τον ημερήσιο ρυθμό [253]. Αν και η φρουκτόζη καταναλώνεται σε πολλές χώρες με την μορφή σουκρόζης και σιροπιού αραβοσίτου υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη, τα επίπεδα της φρουκτόζης στην

κυκλοφορία ανιχνεύονται περίπου 10-100 φορές χαμηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα της γλυκόζης. Αυτό εξηγείται λόγω του ταχύτατου μεταβολισμού της απευθείας μετά την απορρόφησή της από το έντερο, το ήπαρ και το νεφρό [251].

Ο GLUT5 συναντάται επίσης στους σκελετικούς μύες, στο νεφρό, στον εγκέφαλο και στο σπέρμα [154]. Στον ανθρώπινο εγκέφαλο έχει εντοπιστεί στα μικρόγλοια [254], τον ΑΕΦ [255], και τα παρεγκεφαλιδικά κύτταρα του Purkinje στο έμβρυο [256], ενώ σε ζώα στην παρεγκεφαλίδα και στον υπόκαμπο ποντικών [257]. Αυξημένη διαιτητική πρόσληψη φρουκτόζης δεν ενεργοποιεί την έκφραση του GLUT5 στον εγκέφαλο. Επιπλέον, λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης της φρουκτόζης στο περιφερικό αίμα σε συνδυασμό με την σχετικά χαμηλή συγγένεια πρόσδεσης του GLUT5 για την φρουκτόζη, η βιολογική σημασία της έκφρασης του μεταφορέα στους παραπάνω ιστούς δεν έχει αποσαφηνιστεί. Μία πιθανότητα θεωρείται ο GLUT5 να μεταφέρει επιπρόσθετα υποστρώματα εκτός της φρουκτόζης [154].

GLUT6 (SLC2A6)

Ο GLUT6 (πρώην αποκαλούμενος ως GLUT9) κλωνοποιήθηκε αρχικά από cDNA ανθρώπινων λευκοκυττάρων, χρησιμοποιώντας RACE-PCR (Rapid Amplification of cDNA Ends-Polymerase Chain Reaction), με βάση τη συντηρημένη 'ταυτότητα μεταφορέα εξόζης' (hexose transporter signatures) από βάσεις δεδομένων EST (Expressed Sequence Tag) επιμυών. Το mRNA του GLUT6 εκφράζεται κυρίως στον εγκέφαλο, τον σπλήνα και τα περιφερικά λευκοκύτταρα και έρευνες πιθανολογούν την ενδοκυττάρια εντόπισή της [164].

Η μεταφορά εξόζης παρατηρήθηκε σε ανασυνδυασμένα λιποσωμάτια, όπου ο GLUT6 δραστηριοποιείται με την παρουσία 5mM αλλά όχι 1mM γλυκόζης και επιπλέον παρουσιάζει χαμηλή συγγένεια πρόσδεσης (binding affinity) με την κυτοχλασίνη Β [258]. Αυξητική ρύθμιση του γονιδίου SLC2A6 έχει βρεθεί σε διαφορετικές καρκινικές κυτταρικές σειρές, όπως στην χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία [259] και στον καρκίνο του ενδομητρίου, στον οποίο, η αναστολή της έκφρασης του GLUT6 κατέστειλε τη γλυκόλυση και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων [260]. Επιπλέον, αυξητική ρύθμιση του GLUT6 παρατηρήθηκε σε ενεργοποιημένα από λιποπολυσακχαρίδη (lipopolysaccharide-LPS) μακροφάγα με

μηχανισμό εξαρτώμενο από τον πυρηνικό παράγοντα-kB (nuclear factor kB dependent way). Σε αυτή την μελέτη, ο GLUT6 εντοπίστηκε στη μεμβράνη των λυσοσωμάτων [261]. Παρόλα αυτά, η ακριβής λειτουργία του GLUT6 δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως [158].

GLUT7 (SLC2A7)

Ο GLUT7 φέρει υψηλή ομοιότητα σε επίπεδο αλληλουχίας με τον GLUT5 [262]. Εκφράζεται κυρίως στο κορυφαίο τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης του λεπτού και παχέος εντέρου, αν και mRNA του έχει βρεθεί επιπλέον στους όρχεις, στον προστάτη και στα αστροκύτταρα του εγκεφάλου [164,263]. Όταν εκφράζεται στα ωκύτταρα *Xenopus*, επιδεικνύει υψηλή συγγένεια πρόσδεσης ($K_m \sim 0.3mM$) για την φρουκτόζη και την γλυκόζη. Ωστόσο, παρατηρείται χαμηλός ρυθμός ανακύκλωσης, (turn over rate), υποδηλώνοντας την πιθανότητα η γλυκόζη και η φρουκτόζη να μην αποτελούν τα κύρια υποστρώματα για αυτόν τον μεταφορέα. Η γαλακτόζη, η ξυλόζη και η 2-δεοξυγλυκόζη δεν αποτελούν υποστρώματα του GLUT7. Κατά πάσα πιθανότητα, εμπλέκεται στην απορρόφηση ανθρακούχων ενώσεων χαμηλού μοριακού βάρους. Η μεταφορά γλυκόζης δεν αναστέλλεται από την κυτοχλασίνη B ή την φλορετίνη [164].

GLUT8 (SLC2A8)

Ο GLUT8 (πρώην GLUTX1) ανακαλύφθηκε με τη χρήση αναζητήσεων στις βάσεις δεδομένων EST, προκειμένου να ανακαλυφθούν άγνωστες πρωτεϊνικές αλληλουχίες μεταφορέων γλυκόζης πέρα από τις ήδη γνωστές GLUT ισομορφές [264,265]. Φέρει μία χαρακτηριστική μακρά και πιθανόν γλυκοζυλιωμένη εξωκυττάρια θηλιά. Ο συγκεκριμένος μεταφορέας χαρακτηρίζεται από υψηλή συγγένεια πρόσδεσης (affinity K_m 2mM) για τη γλυκόζη, αναστέλλεται από την κυτοχλασίνη B, ενώ η D-φρουκτόζη και η D-γαλακτόζη ανταγωνίζονται με την γλυκόζη για την μεταφορά τους από τον GLUT8. Στα ωκύτταρα, ο GLUT8 συμβάλλει στη μεταφορά δεϋδροασκορβικού οξέος, η οποία αναστέλλεται από την γλυκόζη, τη φρουκτόζη, καθώς και από τα φλαβονοειδή φλορετίνη και κουερσετίνη [154].

Ο GLUT8 αποτελεί τον πρώτο από τους μεταφορείς γλυκόζης που θεωρήθηκε πιθανός υποψήφιος για την ενδοκυττάρια μεταφορά σακχάρων, καθώς πολλά

πειραματικά δεδομένα διαπίστωσαν την ενδοκυττάρια εντόπισή του [266]. Η ακριβής ενδοκυττάρια τοπογραφία του διερευνήθηκε σε διαφορετικούς ιστούς και με ευρύ φάσμα τεχνικών. Τα αποτελέσματα εντόπιζαν τον μεταφορέα σε διαφορετικού είδους ενδομεμβράνες: λυσοσωμάτια, όψιμα ενδοσώματα, δίκτυο trans-Golgi ή στο αδρό (rough) ενδοπλασματικό δίκτυο. Η αμινοτελική περιοχή του GLUT8 περιέχει ένα κατάλοιπο διλευκίνης, το οποίο κατευθύνει πρωτεΐνες προς ενδοκυττάρια μεμβράνες και λυσοσωμάτια [267,268]. Η μετάλλαξη αυτής της συντηρημένης περιοχής σε αλανίνη προκαλεί την μετατόπιση της έκφρασής του προς την πλασματική μεμβράνη [269]. Παρόμοια μετακίνηση προς την κυτταρική μεμβράνη εμφανίζουν και οι υπόλοιποι μεταφορείς της ομάδας III μετά από συγκεκριμένα ερεθίσματα [163].

Η ενδοκυττάρια εντόπιση του GLUT8 διαπιστώθηκε με ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις στον εγκέφαλο (παρεγκεφαλίδα), στους όρχεις και στο έντερο [164]. Σε ενδοκυτταρικές περιοχές του μαστικού αδένου, φαίνεται να επιδρά στη σύνθεση λακτόζης [158].

Στον εγκέφαλο εκφράζεται στους νευρώνες του ιπποκάμπου, στον υποθάλαμο, την αμυγδαλή και την παρεγκεφαλίδα. Μελέτες διαπίστωσαν ότι το αντίσωμα του GLUT8 εμφάνισε ανοσοαντίδραση στα αστροκύτταρα και μικρογλοιακά κύτταρα στις υποεπενδυματικές περιοχές του εγκεφάλου και στα επιθηλιακά κύτταρα του χοριοειδούς πλέγματος και των επενδυματικών κυττάρων [270]. Στον εγκέφαλο, με την χρήση επισήμανσης ανοσο-χρυσού με ηλεκτρονική μικροσκοπία, ο GLUT8 εντοπίστηκε στα συναπτικά πυκνά κυστίδια των νευρικών απολήξεων και στα εκκριτικά κοκκία των νευρώνων βαζοπρεσίνης στο σύστημα υποθαλάμου-υπόφυσης [271]. Σε υποκυτταρικό επίπεδο εντοπίζεται κυρίως στο κυτταρικό σώμα του νευρώνα και στους εγγύς κορυφαίους δενδρίτες (proximal apical), ενώ στους νευρώνες του ιπποκάμπου ανευρίσκεται στα μικροσωμάτια [249]. Παρόλα αυτά, σε ορισμένες μελέτες, παρατηρήθηκαν κυρίως στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο και όχι στο σύστημα Golgi [272].

Παρόλα αυτά, σε κάποιες μελέτες ο GLUT8 εντοπίστηκε στην πλασματική μεμβράνη ορισμένων ιστών, εγείροντας την πιθανότητα ιστο-ειδικής έκφρασής του.

Κυριότερο παράδειγμα αποτελεί η μετατόπισή του στην πλασματική μεμβράνη μετά από ινσουλινοθεραπεία στα βλαστοκύτταρα [273].

GLUT10 (SLC2A10)

Η GLUT10 ισομορφή αποτελείται από 541 αμινοξέα, έχει μοριακό βάρος 57kDa και φέρει ομοιότητα αλληλουχίας με τους GLUT1-8 [274]. Ένα αξιοπρόσεκτο δομικό χαρακτηριστικό του αποτελεί η έλλειψη του μοτίβου PESPR ευθύς μετά την έλικα 6, το οποίο και διατηρείται σε όλες τις υπόλοιπες GLUT ισομορφές [164]. Διαθέτει ευρεία κατανομή και εκφράζεται κυρίως στο πάγκρεας, τον πλακούντα, την καρδιά, τον πνεύμονα, το ήπαρ, τον εγκέφαλο, το νεφρό και τους μύες [274,275].

Τόσο η δράση του ως μεταφορέας όσο και η ενδοκυτταρική του εντόπιση αποτέλεσαν θέμα αντιπαράθεσης για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ο Dawson και συνεργάτες, έπειτα από έγχυση ανθρώπινου GLUT10 mRNA στα ωκύτταρα Xenopus, παρατήρησαν ενεργειακή μεταφορά της 2-δεοξυ-D-γλυκόζης, η οποία ανταγωνιζόταν με την D-γλυκόζη ή την D-γαλακτόζη. Επιπλέον, η φλορετίνη που αποτελεί αναστολέα των μεταφορέων γλυκόζης στα θηλαστικά, αναδείχθηκε ισχυρός αναστολέας αυτού του μεταφορέα. Βάσει αυτών των λειτουργικών χαρακτηριστικών, προτάθηκε η πιθανή συσχέτιση του GLUT10 με τον μεταβολισμό της γλυκόζης [274]. Ο Lee και συνεργάτες αναφέρουν πως υπό φυσιολογικές συνθήκες ο GLUT10 εντοπίζεται στο σύστημα Golgi στα αδιποκύτταρα, και έπειτα από ινσουλινοδιέγερση μετατοπίζεται στα μιτοχόνδρια [276]. Επιπρόσθετες μελέτες περιέγραψαν τον GLUT10 στην περιπυρηνική περιοχή ανθρωπίνων ινοβλαστών [277] και στο ενδοπλασματικό δίκτυο αορτικών λείων μυϊκών κυττάρων ποντικών [278]. Σε μια από αυτές, οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι η γλυκόζη δεν αποτελεί το κύριο υπόστρωμα αυτού του μεταφορέα και πρότειναν το ασκορβικό οξύ ως βασικό συνδέτη του [278]. Παρόλα αυτά, έως και σήμερα, δεν έχει εξακριβωθεί το κύριο υπόστρωμα αυτού του μεταφορέα [158].

Το γονίδιο SLC2A10 βρίσκεται στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 20, στην περιοχή q12-13.1, και περιέχει 5 εξόνια και 4 ιντρόνια. Ομοζυγωτικές μεταλλάξεις αυτού του γονιδίου έχουν ως αποτέλεσμα το σπάνιο γενετικό σύνδρομο αρτηριακής ελίκωσης [277].

GLUT12 (SLC2A12)

Ο GLUT12 αναγνωρίστηκε μέσω 5'-3' RACE-PCR από την καρκινική σειρά κυττάρων μαστού MCF-7. Εκφράζεται κυρίως στους σκελετικούς μύες, την καρδιά, το λεπτό έντερο, τον προστάτη και τον μετωπιαίο εγκεφαλικό φλοιό στους ανθρώπους, καθώς και στο χοριοειδές πλέγμα στα ποντίκια [279]. Στα ωοκύτταρα του *Xenopus laevis*, η μεταφορά γλυκόζης ανταγωνίζεται από τη φρουκτόζη, τη γαλακτόζη και την κυτοχλασίνη Β. Παρόλα αυτά, η ακριβής συγγένεια του GLUT12 για την γλυκόζη παραμένει άγνωστη.

Δομικά, ο συγκεκριμένος μεταφορέας διαθέτει κατάλοιπα διλευκίνης στο αμινοτελικό και καρβοξυτελικό άκρο του [164]. Εντοπίζεται στο σύστημα Golgi και η ινσουλίνη φαίνεται να διεγείρει τη μετατόπισή του προς την πλασματική μεμβράνη στους σκελετικούς μύες [280]. Επιπλέον, πιθανολογείται ότι επιδρά στην αυξημένη κατανάλωση γλυκόζης στα καρκινικά κύτταρα του προστάτη και του μαστού [279]. Παρόλα αυτά, ο ρόλος του στην ομοίωση της γλυκόζης δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως [164].

GLUT13-HMIT (SLC2A13)

Ο HMIT αποτελεί έναν συμμεταφορέα H^+ /ινοσιτόλης [246]. Προκειμένου να διερευνηθεί η λειτουργικότητά του, χρησιμοποιήθηκε εκτοπική έκφρασή του στα ωοκύτταρα *Xenopus laevis*, αλλά 2 κατάλοιπα και ένα σήμα συγκράτησης στο ενδοπλασματικό δίκτυο έπρεπε να μεταλλαχθούν. Η δράση του ως μεταφορέας διαθέτει υψηλή συγγένεια πρόσδεσης για τη μυο-ινοσιτόλη και ενεργοποιείται με οξίνιση του εξωκυττάρου χώρου. Η μεταφορά της μυο-ινοσιτόλης αναστέλλεται από την φλορετίνη, τη φλοριζίνη και την κυτοχλασίνη Β. Ωστόσο, δεν έχει παρατηρηθεί μεταφορά γλυκόζης [154].

Αυτός ο μεταφορέας εκφράζεται στον εγκέφαλο, κυρίως στον ιππόκαμπο, τον υποθάλαμο, την παρεγκεφαλίδα και το στέλεχος. Χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης παρατηρούνται στον λευκό και φαιό λιπώδη ιστό και στα νεφρά [164]. Στον εγκέφαλο, ο HMIT ανευρίσκεται στα γλοιακά κύτταρα και στους νευρώνες [246]. Στους τελευταίους, εντοπίζεται σε ενδοκυτταρικά κυστίδια, τα οποία όταν ενεργοποιηθούν από εισροή ασβεστίου ή από την πρωτεϊνική κινάση C,

μεταφέρονται και συγχωνεύονται με την πλασματική μεμβράνη, προκειμένου να αυξηθεί η πρόσληψη μυο-ινοσιτόλης [281]. Στον εγκέφαλο, η μυο-ινοσιτόλη χρησιμεύει ως πρόδρομο μόριο για τον σχηματισμό της φωσφατιδυλ-ινοσιτόλης, η οποία ελέγχει διάφορα μονοπάτια σηματοδότησης [164].

ΣΥΜΜΕΤΑΦΟΡΕΙΣ ΝΑΤΡΙΟΥ ΓΛΥΚΟΖΗΣ (SGLTs1-12)

Η οικογένεια αυτών των συμμεταφορέων αποτελείται από 12 μέλη, τα οποία εκφράζονται από τα γονίδια SLC5A1-SLC5A12 [157]. Εξαίρεση αποτελεί ο SGLT3, ο οποίος θεωρείται ανιχνευτής (sensor) γλυκόζης και όχι μεταφορέας. Αυτές οι πρωτεΐνες, εκτός της γλυκόζης, δεσμεύουν και διαφορετικού είδους υποστρώματα, όπως γαλακτόζη, μαννόζη, φρουκτόζη, μυο-ινοσιτόλη, ιοδίνη και χολίνη [246]. Στο ΚΝΣ, εκφράζονται 10 γονίδια αυτής της οικογένειας (SLC5A1-4, 6-9, 11 και 12), εκ των οποίων κυριότεροι μεταφορείς αναδεικνύονται οι SGLT1 και 2 [282]. Ο SGLT1 εκφράζεται στους νευρώνες (ιππόκαμπο και πυραμιδικά κύτταρα) και στα ενδοθηλιακά κύτταρα του εγκεφάλου, ενώ για κάθε μόριο γλυκόζης απαιτείται η μεταφορά δύο μορίων νατρίου [283,284,285]. Αντίθετα, ο SGLT2 χρησιμοποιεί ένα μόριο νατρίου. Οι ανωτέρω μεταφορείς συμμετέχουν πρωτίστως στη μεταφορά γλυκόζης διαμέσου του ΑΕΦ, ενώ διαδραματίζουν ελάχιστο ρόλο στην εγκεφαλική ομοιοστάση της γλυκόζης [246].

ΜΕΤΑΦΟΡΕΙΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΟΝ ΑΙΜΑΤΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΦΡΑΓΜΟ

Ο ΑΕΦ αποτελεί έναν δομικό και χημικό φραγμό μεταξύ του εγκεφάλου και της κυκλοφορίας, ο οποίος ρυθμίζει τη μεταφορά ουσιών μεταξύ του εγκεφάλου και του αίματος. Αυτός ο φραγμός προστατεύει την ακεραιότητα και την λειτουργία του ΚΝΣ, περιορίζοντας τη μετακίνηση μεγάλων μορίων και άλλων ουσιών από το αίμα προς το διάμεσο χώρο του εγκεφάλου, καθώς ουσίες που θεωρούνται ακίνδυνες για τους περιφερικούς ιστούς μπορεί να είναι τοξικές για τους νευρώνες. Σε επίπεδο τριχοειδών, η νευραγγειακή μονάδα του ΑΕΦ αποτελείται από ένα δίκτυο εξειδικευμένων επιθηλιακών κυττάρων, τα οποία ευθυγραμμίζονται με την βασική

μεμβράνη και συνδέονται μεταξύ τους μέσω στενοδεσμών και συνδέσεων προσκόλλησης. Επιπλέον, μέλη αυτής της ενδοθηλιακής μονοστιβάδας αποτελούν τα άκρα των αποφυάδων των αστροκυττάρων και τα περικύτταρα. Μικρογλοία σε κατάσταση ηρεμίας είναι επίσης παρόντα, διαδραματίζοντας βασικό ρόλο στην ανίχνευση και εξουδετέρωση μολύνσεων και διατηρώντας ένα ανοσολογικό σταθερό περιβάλλον [190]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η νευραγγειακή μονάδα αποτρέπει τη διαπίδυση βακτηρίων, ιόντων, μεγάλων και τη πλειονότητα των μικρών μορίων από το αίμα στον εγκέφαλο. Μόρια νερού και ορισμένα ιόντα (όπως Na^+ , K^+ , Cl^-) διαπερνούν τον φραγμό μέσω καναλιών, ενώ μικρά μόρια αερίων (οξυγόνο, διοξείδιο του άνθρακα) και μικρά λιποφιλικά μόρια (μικρότερα των 500Da) μέσω παθητικής διάχυσης [286,287]. Λοιπά μόρια διαπερνούν τον φραγμό μόνο με την βοήθεια πρωτεϊνικών μεταφορέων ή με μεταφορά μέσω υποδοχέων και προσρόφησης [190]. Έχει υπολογισθεί πως περίπου το 10-15% του συνόλου των πρωτεϊνών μιας νευραγγειακής μονάδας αποτελείται από μεταφορείς [288], οι οποίοι εκφράζονται στις αυλικές (luminal-προς τη μεριά του αίματος) και κοιλιακές (subluminal-προς τη μεριά του εγκεφάλου) μεμβράνες των εγκεφαλικών ενδοθηλιακών κυττάρων [190].

Η μεταφορά του υδροφιλικού μορίου γλυκόζης διαμέσου του ΑΕΦ εξασφαλίζεται κυρίως με δύο διαφορετικούς τύπους υποδοχέων στη νευραγγειακή μονάδα: GLUTs και SGLTs. Η κατανομή και τα επίπεδα έκφρασης των διάφορων ισομορφών των GLUT και SGLT μεταφορέων είναι κυτταρο-ειδική και εξαρτάται από αναπτυξιακές και φυσιολογικές συνθήκες. Στα κύτταρα της νευραγγειακής μονάδας έχουν ταυτοποιηθεί οι GLUTs1-8 και SGLTs1 και 2, εκ των οποίων οι GLUTs1 και 3 αποτελούν τους σημαντικότερους μεταφορείς γλυκόζης [190].

ΛΟΙΠΟΙ ΜΕΤΑΦΟΡΕΙΣ GLUTs ΜΕ ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΕΚΤΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

GLUT9 (SLC2A9)

Ο GLUT9 κωδικοποιείται από το γονίδιο SLC2A9, ενώ χάρη του εναλλακτικού του ματίσματος, προκύπτουν δύο ισομορφές που διαφέρουν στα κυτταροπλασματικά αμινοτελικά άκρα [175,289]. Ο ανθρώπινος GLUT9a αποτελείται από 540 αμινοξέα

και κωδικοποιείται από 12 εξόνια, ενώ ο GLUT9b αποτελείται από 512 αμινοξέα και κωδικοποιείται από 13 εξόνια [154]. Στους ανθρώπους και στα ποντίκια, ο GLUT9b εκφράζεται μόνο στο ήπαρ, στους νεφρούς και στον πλακούντα, ενώ ο GLUT9a εντοπίζεται σε περισσότερους ιστούς, όπως στο ήπαρ, τους νεφρούς, το έντερο, τα λευκοκύτταρα και τα χονδροκύτταρα [154,290]. Τα διαφορετικά αμινοτελικά άκρα συνεισφέρουν στη μετατόπιση του GLUT9 στους αντίθετους πόλους των επιθηλιακών κυττάρων. Πιο συγκεκριμένα, ο GLUT9a εκφράζεται στη βασικο-πλάγια μεμβράνη, ενώ ο GLUT9b στον ανώτερο (apical) πόλο του κυττάρου. Επιπλέον, στο νεφρό εκφράζεται στο εγγύς σωληνάριο, ενώ στα ποντίκια εντοπίζεται στο άπω (distal) εσπειραμένο σωληνάριο [175].

Αν και αρχικά είχε κατηγοριοποιηθεί ως μεταφορέας γλυκόζης ή φρουκτόζης [174], πλέον έχει καθιερωθεί ως μεταφορέας άλατος ουρικού [291]. Η ειδικότητα υποστρώματος του GLUT9 αποκαλύφθηκε μετά από μελέτες συσχέτισμού ολόκληρου του γονιδιώματος (Genome Wide Association Studies-GWAS), οι οποίες είχαν σκοπό να καθορίσουν τις γενετικές θέσεις που σχετίζονται με τα επίπεδα του ουρικού οξέος [292]. Οι GLUT9a και GLUT9b μεταφέρουν το ουρικό άλας με την ίδια κινητική (kinetics) ($K_m \sim 0.6 \text{mM}$) και η μεταφορά δεν ανταγωνίζεται από την παρουσία γλυκόζης ή φρουκτόζης. Παρόλα αυτά, μπορεί να ανασταλεί από την λοσαρτάνη, την βενζοβρωμαρόνη, την φλορετίνη αλλά όχι από την κυτοχαλασίνη B [154,164].

Ο GLUT9 είναι απαραίτητος για τη νεφρική επαναρρόφηση του ουρικού οξέως. Μεταλλάξεις που προκαλούν την αναστολή της έκφρασης του SLC2A9 έχουν αναγνωριστεί σε ασθενείς με υπο-ουριχαιμία [293]. Ιστο-ειδική απενεργοποίηση του γονιδίου στο ήπαρ οδηγεί σε υπερουριχαιμία και σοβαρή νεφρική έκκριση ουρικού άλατος στα ποντίκια, με αποτέλεσμα πρώιμης έναρξης νεφροπάθεια [154].

GLUT11 (SLC2A11)

Ο GLUT11 φέρει ομοιότητες με τον GLUT5, μεταφέρει γλυκόζη και φρουκτόζη με χαμηλή τιμή K_m και μειωμένο ρυθμό ανακύκλωσης όταν εκφράζεται στα ωκύτταρα *Xenopus* [164,294]. Εκφράζεται σε τρεις διαφορετικές ισομορφές (GLUT11-A, GLUT11-B και GLUT11-C) που διαφέρουν στο αμινοτελικό τους άκρο [295,296] και

εμφανίζουν ιστο-ειδική έκφραση: ο GLUT11-A εντοπίζεται στην καρδιά, τους σκελετικούς μύες και τους νεφρούς, ο GLUT11-B εκφράζεται στον πλακούντα, τον λιπώδη ιστό, και τους νεφρούς, και τέλος, ο GLUT11-C ανευρίσκεται στον λιπώδη ιστό, την καρδιά, το πάγκρεας και τους σκελετικούς μύες [297].

GLUT14 (SLCA14)

Κατά τη διάρκεια έρευνας στο ανθρώπινο γονιδίωμα για επιπρόσθετα γονίδια που κωδικοποιούν μεταφορείς γλυκόζης, αναγνωρίστηκε και κλωνοποιήθηκε ένα γονίδιο, του οποίου η πρωτεΐνη φέρει ομοιότητα έως και 95% με τον GLUT3. Αν και ο GLUT14 εκφράζεται κυρίως στους όρχεις, λιγότερα μετάγραφα του SLC2A14 εντοπίζονται στο ΚΝΣ [164].

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ GLUTs ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ ΚΑΙ ΑΕΦ

Οι GLUTs1-8, 10 και 12 αποτελούν τους κύριους μεταφορείς γλυκόζης στον εγκέφαλο. Από αυτούς σημαντικότεροι θεωρούνται οι GLUT1 και 3, οι οποίοι αποτελούν τους κύριους μεταφορείς στα αστροκύτταρα και στους νευρώνες αντίστοιχα [190,246,298]. Η έκφραση και η ρύθμιση της δραστηριότητάς τους είναι πολύπλοκη, και εξαρτάται από τον τύπο των κυττάρων και τις περιβαλλοντικές συνθήκες. Η κάλυψη των αναγκών σε γλυκόζη εξαρτάται από την περιοχή του εγκεφάλου, την πυκνότητα των αγγείων και τις τοπικές διακυμάνσεις της αιματικής ροής. Βραχυπρόθεσμη αύξηση της μεταφοράς γλυκόζης επιτυγχάνεται με διέγερση της δράσης των GLUTs στην κυτταρική επιφάνεια ή μετατόπιση των ενδοκυτταρικών GLUTs στην πλασματική μεμβράνη, ενώ για μακροχρόνια αποτελέσματα απαιτείται σύνθεση νέων πρωτεϊνών GLUT [299].

Τα επίπεδα έκφρασης και κατανομής των GLUTs στον ΑΕΦ επηρεάζονται σημαντικά από καταστάσεις όπως υπο/υπεργλυκαιμία, ειδικά σε συνδυασμό με ΣΔ και σε συνθήκες στέρησης οξυγόνου/γλυκόζης σε καταστάσεις εγκεφαλικής ισχαιμίας. Αντιθέτως, η μείωση των επιπέδων τους αποτελεί μία απ' τις παθοφυσιολογικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα πριν την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου Alzheimer και χαρακτηρίζεται ως πιθανός αιτιολογικός

παράγοντας, σύμφωνα με την υπόθεση αγγειακής αιτιοπαθογένειας της νόσου. Επιπλέον, μεταλλάξεις αυτών των μεταφορέων και ψυχαγωγική (ευφορική) χρήση ναρκωτικών ουσιών επηρεάζουν τη μεταφορά γλυκόζης [190].

Στον αναπτυσσόμενο και προγεννητικό εγκέφαλο παρατηρούνται υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του GLUT1 σε σχέση με τον GLUT3. Η έκφραση και των δύο μεταφορέων αυξάνεται με την εγκεφαλική ωρίμανση, συγχρόνως με την αύξηση της εγκεφαλικής κατανάλωσης γλυκόζης. Η αύξηση της έκφρασης του GLUT3 συμβαίνει ταυτόχρονα με την ωρίμανση των συναπτικών συνδέσεων και εξαρτάται από την περιοχή του εγκεφάλου [213].

ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Οι κυριότερες αιτίες που προκαλούν υπογλυκαιμία θεωρούνται η ασιτία/υποσιτισμός, η νεφρική ανεπάρκεια, οι νόσοι του ήπατος, η κακοήθεια, οι σοβαρές λοιμώξεις, οι συγγενείς διαταραχές του μεταβολισμού, το αλκοόλ, καθώς και διάφορα φάρμακα/ναρκωτικές ουσίες. Τα συνηθέστερα περιστατικά υπογλυκαιμίας συναντώνται σε διαβητικούς ασθενείς, λόγω των αντιδιαβητικών αγωγών που λαμβάνουν (ινσουλίνη, σουλφανιλουρίες και διγουανίδια) σε συνδυασμό με υποσιτισμό και υπερβολική σωματική άσκηση. Καθώς ο εγκέφαλος χρειάζεται συνεχή παροχή γλυκόζης για την ορθή λειτουργία του, επίπεδα γλυκόζης <65mg/dl ή 3.6mM, έχουν ως αποτέλεσμα διαταραχή της κρίσης και λοιπών γνωσιακών λειτουργιών, ενώ επιπλέον πυροδοτείται αίσθημα πείνας, εφίδρωση, τρόμος και αδυναμία. Σε περίπτωση που τα επίπεδα της γλυκόζης μειωθούν περαιτέρω, τα συμπτώματα επιδεινώνονται και εμφανίζονται επιληπτικές κρίσεις και κώμα (συνήθως σε επίπεδα 10mg/dl ή 0.55mM). Στις ανωτέρω καταστάσεις ενεργοποιούνται μηχανισμοί γλυκογονόλυσης και γλυκονεογένεσης ή εναλλακτικές πηγές ενέργειας.

Αύξηση της έκφρασης και της δραστηριότητας των μεταφορέων γλυκόζης στον ΑΕΦ αποτελεί επίσης παθοφυσιολογικό αποτέλεσμα της υπογλυκαιμίας, προκειμένου να διατηρηθεί όσο το δυνατόν η παροχή γλυκόζης για τις εγκεφαλικές λειτουργίες [190]. Ομολογουμένως, πειραματικές μελέτες επαλήθευσαν τα ανωτέρω αποτελέσματα [300,301,302].

ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Υπεργλυκαιμία εκδηλώνεται σε διαβητικές καταστάσεις λόγω ανεπαρκούς παραγωγής ινσουλίνης ή απάντησης στην ινσουλίνη, στη παγκρεατίτιδα και στον καρκίνο του παγκρέατος, σε ορισμένους ορμονοεκκριτικούς όγκους, στο σύνδρομο Cushing, σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, στο έμφραγμα του μυοκαρδίου και επίσης μετά από λήψη ορισμένων φαρμάκων [190]. Υπεργλυκαιμία ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας υπερβαίνουν τα 126mg/dl ή 7.0mM και 200mg/dl ή 11.0mM κατά το πέρας 2 ωρών μεταγευματικά [303]. Χαρακτηριστικά αρχικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας περιλαμβάνουν πολυδιψία, συχνουρία και αυξημένο αίσθημα πείνας. Χρόνια υπεργλυκαιμία προκαλεί επιπλοκές, όπως βλάβες στα νεφρά, το νευρικό και το κυκλοφορικό σύστημα και τον αμφιβληστροειδή [190].

Αναμενόμενο παθοφυσιολογικό αποτέλεσμα της υπεργλυκαιμίας θα αποτελούσε η αναστολή της έκφρασης των μεταφορέων γλυκόζης στον ΑΕΦ, προκειμένου να αποφευχθεί εγκεφαλική βλάβη. Παρόλα αυτά, από πειραματικές μελέτες προέκυψαν αντικρουόμενα αποτελέσματα ως προς τις επιπτώσεις της υπεργλυκαιμίας στους μεταφορείς γλυκόζης. Ενώ κάποιες μελέτες ανέφεραν μείωση των επιπέδων mRNA των GLUT1 και 3 σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας και μείωση της μέσης πυκνότητας του GLUT1 σε καταστάσεις χρόνιας υπεργλυκαιμίας [304,305], κάποιες άλλες δεν παρατήρησαν καμία αλλαγή στην έκφραση ή/και δραστηριότητα των μεταφορέων [306,307]. Πιθανολογείται, πως τα αντικρουόμενα αποτελέσματα οφείλονται στις διαφορετικές πειραματικές τεχνικές, τα in vitro μοντέλα και τις μεθόδους αναλύσεων [190].

ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ

Η εγκεφαλική ισχαιμία αποτελεί επακόλουθο ανεπαρκούς εγκεφαλικής αιματικής ροής, η οποία δεν επαρκεί για τις μεταβολικές ανάγκες του εγκεφάλου. Η μείωση της άρδευσης μπορεί να οφείλεται σε απόφραξη εγκεφαλικού αγγείου, η οποία προκαλεί μειωμένη αιματική ροή, με αποτέλεσμα εγκεφαλική υποξία/υπογλυκαιμία, βλάβη του εγκεφαλικού ιστού και ισχαιμικό έμφρακτο. Η εγκεφαλική ισχαιμία προκαλεί βλάβη στους νευρώνες και στα ενδοθηλιακά κύτταρα

των αγγείων του εγκεφάλου, με μια αλληλουχία γεγονότων, γνωστή ως ισχαιμικός καταρράκτης [308,309]. Η μειωμένη ιστική οξυγόνωση οδηγεί σε συσσώρευση προϊόντων μεταβολικής αποδόμησης, ανικανότητα διατήρησης της ακεραιότητας των κυτταρικών μεμβρανών, δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, διαταραχή του ΑΕΦ που καταλήγει σε αγγειογενές εγκεφαλικό οίδημα [310].

Αρκετές μελέτες διερεύνησαν την επίδραση της εγκεφαλικής ισχαιμίας σε επίπεδο έκφρασης και ρύθμισης των εγκεφαλικών μεταφορέων γλυκόζης. Συγκεκριμένα, υπερέκφραση του GLUT1 συμβαίνει ραγδαία και εκτεταμένα στα μικροαγγεία και το παρέγχυμα μετά από ολική εγκεφαλική ισχαιμία [311]. Επιπλέον, συνθήκες υποξίας, ως αποτέλεσμα εγκεφαλικής ισχαιμίας, προκαλούν αύξηση της έκφρασης του GLUT1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα του εγκεφάλου και του GLUT3 στην περιφερική λυκοφωτική ζώνη penumbra [312,313]. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός πως μη επαρκής έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔ, σε συνδυασμό με εγκεφαλική ισχαιμία, προκαλεί περαιτέρω έκφραση των GLUT1 και 3. Για το λόγο αυτό, ενδείκνυται μειωμένος έλεγχος της γλυκαιμίας σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς με εγκεφαλική ισχαιμία, διαφορετικά η ενεργοποίηση της έκφρασης των GLUT1 και 3 που προκαλείται από την ισχαιμία, δε δύναται να ανταπεξέλθει στις ενεργειακές ανάγκες των νευρώνων [314]. Επίσης, υποξία χωρίς ισχαιμία επιφέρει παροδική αύξηση του GLUT3 [315]. Παρόμοια αύξηση GLUT1 και 3 παρατηρήθηκε και στα αστροκύτταρα [316]. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, η ενεργοποίηση της έκφρασης των εγκεφαλικών GLUT1 και 3 θεωρείται ένας πιθανός νευροπροστατευτικός παράγοντας σε συνθήκες ισχαιμίας. Καθώς η υπεργλυκαιμία θεωρείται επιβαρυντικός παράγοντας στα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ), οι GLUTs έχουν προταθεί ως πιθανοί θεραπευτικοί στόχοι σε ασθενείς με ΑΕΕ [317].

Συνθήκες υποξίας επάγουν την έκφραση των GLUT1 και 3 μέσω του HIF-1α. Ο HIF-1 αποτελεί τον κύριο μεταγραφικό ρυθμιστή της κυτταρικής απόκρισης στην υποξία [318]. Πρόκειται για ένα ετεροδιμερές, αποτελούμενο από την υπομονάδα α και β. Υπό συνθήκες καλής οξυγόνωσης, η υπομονάδα α εκφράζεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα και η αποδόμησή του είναι ταχεία, μέσω του μονοπατιού

πρωτεάσης της ουμπικουιτίνης. Αντίθετα, σε συνθήκες υποξίας, η έκφρασή του αυξάνεται, η αποδόμησή του αναστέλλεται και ο HIF-1α συσσωρεύεται για να συνδεθεί με τον HIF-1β, ο οποίος υπο-εκφράζεται. Ο HIF ενεργοποιεί τη μεταγραφή δεκάδων γονιδίων, τα οποία σχετίζονται με την ερυθροποίηση και την αγγειογένεση, τα γλυκολυτικά ένζυμα και τους μεταφορείς GLUT1 και 3 [299]. Αύξηση της έκφρασης των GLUT1 και 3 έχει παρατηρηθεί in vivo στον εγκέφαλο ποντικών σε συνθήκες υποξίας-ισχαιμίας, ως αποτέλεσμα απολίνωσης της καρωτιδικής αρτηρίας [313], ή μετά από αγωγή με χλωρίδιο του κοβαλτίου, το οποίο διαθέτει υποξυ-μιμητικές ιδιότητες [319]. Αντίστοιχα, σε καλλιέργειες νευρώνων ποντικού παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα mRNA των GLUT1 και 3 αυξήθηκαν σε συνθήκες υποξίας [320]. Επιπλέον, Knock Out (KO) ποντίκια για το ενδοθηλιακό HIF-1α εμφάνισαν μειωμένη εγκεφαλική πρόσληψη γλυκόζης και ελαττωμένο λόγο γλυκόζης ENY/ορού [321].

ΨΥΧΑΓΩΓΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ (recreational drugs)

Ορισμένες ψυχαγωγικές ουσίες, όπως αλκοόλ, νικοτίνη και μεθαμφεταμίνη, έχουν αποδειχθεί πως επηρεάζουν την έκφραση και δραστηριότητα των GLUT1 και 3 στον ΑΕΦ [190]. Σε καλλιέργειες αστροκυττάρων ποντικών, έκθεση σε αιθανόλη προκάλεσε την αναστολή πρόσληψης γλυκόζης και μείωσε τον αριθμό των μεταφορέων γλυκόζης, η οποία επιβεβαιώθηκε με western blot ανάλυση για την περίπτωση του GLUT1 [322]. Ομοίως, σε καλλιέργειες νευρώνων παρατηρήθηκε μείωση της έκφρασης και της δραστηριότητας στους GLUT1 και 3 [323]. Επιπλέον, πρόσφατα αποδείχθηκε πως η ανασταλτική επίδραση του αλκοόλ στη μεταφορά γλυκόζης διαμέσου του ΑΕΦ οδηγεί σε νευροεκφύλιση [324]. Χρόνια πρόσληψη νικοτίνης στον εγκέφαλο αρουραίων προκαλεί γενικευμένη διέγερση του εγκεφαλικού μεταβολισμού, αύξηση της πυκνότητας των GLUT1 και 3 και αύξηση της εγκεφαλικής κατανάλωσης γλυκόζης, ενώ η πυκνότητα των τριχοειδών παραμένει ανεπηρέαστη [325]. Ενεργοποίηση της έκφρασης των GLUT1 και 3 παρατηρήθηκε σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο φλοιός, η αμυγδαλή και ο υποθάλαμος. Επιπρόσθετα, η ψυχοδιεγερτική ουσία μεθαμφεταμίνη έχει αναφερθεί πως αυξάνει την έκφραση του GLUT1 ανάλογα με τη συγκέντρωσή της: χαμηλή συγκέντρωση (20μM) προκαλεί αύξηση της έκφρασης του GLUT1 στα

ανθρώπινα εγκεφαλικά ενδοθηλιακά κύτταρα, χωρίς να επηρεάζει την πρόσληψη γλυκόζης, ενώ υψηλότερες συγκεντρώσεις (200μM) μειώνουν εξίσου τα επίπεδα του GLUT1 και την πρόσληψη γλυκόζης. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν για τον GLUT3 στους νευρώνες. Στα αστροκύτταρα, χαμηλές συγκεντρώσεις προκαλούν αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης, ενώ υψηλότερες συγκεντρώσεις αναστέλλουν την πρόσληψη [326,327].

ΛΟΙΠΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Το μεγαλύτερο ποσοστό ινσουλίνης στους ενήλικες παράγεται από τα παγκρεατικά β-κύτταρα και μεταφέρεται στον εγκέφαλο. Ωστόσο, η ινσουλίνη και ο υποδοχέας της IR (Insulin Receptor) συντίθενται και στους νευρώνες [328]. Ειδικότερα, οι IRs εκφράζονται σε υψηλά επίπεδα στους νευρώνες (νευρο-ειδική ισομορφή) και λιγότερο στα κύτταρα του ΑΕΦ και στα γλοιακά κύτταρα (περιφερικού τύπου ισομορφή). Στον εγκέφαλο, η πρόσληψη γλυκόζης επαγόμενη από ινσουλίνη πραγματοποιείται κυρίως από τον ινσουλινο-ευαίσθητο GLUT1, καθώς ο GLUT3 δεν ανταποκρίνεται στην ορμόνη [329]. Επιπλέον, η ινσουλίνη αυξάνει την έκφραση GLUT1 μέσω ενεργοποίησης του αντι-αποπτωτικού μονοπατιού P13K/Akt/GSK-3β [328]. Εκτός από την ενεργοποίηση πρόσληψης γλυκόζης, η ινσουλίνη διεγείρει, μέσω των ινσουλινο-ευαίσθητων GLUT1, την αποδέσμευση γλυκόζης από τις αποθήκες γλυκογόνου των αστροκυττάρων προς το εξωκυτταρικό υγρό, από όπου ακολούθως μπορεί να δεσμευτεί από τους νευρώνες μέσω των GLUT3 [328]. Στους περιφερικούς ιστούς, η δέσμευση ινσουλίνης από τον IR ενεργοποιεί έναν καταρράκτη γεγονότων που συνεπάγεται τη μετατόπιση του GLUT4 από ενδοκυτταρικά κυστίδια, όπου αποθηκεύεται, στην πλασματική μεμβράνη των μυϊκών κυττάρων και αδιποκυττάρων, αυξάνοντας τη πρόσληψη γλυκόζης [330].

IGF-I

Νευροτρόποι παράγοντες έχουν αναφερθεί πως εμπλέκονται στην ενίσχυση της έκφρασης των GLUTs στον εγκέφαλο. Ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας I (Insulin-like Growth Factor I-IGF-I) φαίνεται πως διαθέτει νευροτροφικές ιδιότητες στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, συμπεριλαμβάνοντας την ενεργοποίηση της έκφρασης των GLUTs. Παράλληλα, τα mRNA των GLUT1 και 3 αυξάνονται ως αποτέλεσμα ενεργοποίησης του IGF-I και στέρσης γλυκόζης στα χρωμαφινικά κύτταρα βοοειδών [331].

ΦΑΡΜΑΚΑ

Η διέγερση της έκφρασης του GLUT1 μπορεί να επιτευχθεί με φαρμακευτικούς παράγοντες, όπως η φλουοξετίνη, η περγολίδη [332] και το βαλπροϊκό οξύ [333].

ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER

Ο Γερμανός νευροψυχίατρος Alois Alzheimer περιέγραψε για πρώτη φορά το 1906 την AD, όταν αναφέρθηκε στην περίπτωση μιας 51χρονης γυναίκας, την Auguste Deter, με γνωσιακές διαταραχές, αποπροσανατολισμό, παραληρήματα και άλλες συμπεριφορικές αλλαγές. Με τον θάνατο της ασθενούς σχεδόν 5 χρόνια αργότερα, το 1906, ο Alzheimer εκτίμησε ανατομοπαθολογικά τα ευρήματα της νεκροψίας, επισημαίνοντας διάχυτη εγκεφαλική ατροφία και “ιδιαιτερες αλλαγές σε ομάδες φλοιϊκών κυττάρων.” Μετέπειτα, το 1910, ο συνάδελφός του Emil Kraepelin ονόμασε την ασθένεια προς τιμήν του. Στη συνέχεια, υπέδειξε τα ευρήματά του σε διάλεξη “περί της παράξενης νόσου του εγκεφαλικού φλοιού” [334]. Εκείνη την περίοδο, υπήρχε η πεποίθηση πως η AD αποτελούσε μια σπάνια αιτία του γήρατος, η οποία ανατράπηκε τη δεκαετία του 1960, με μια σειρά νεκροψιών σε εγκεφάλους ατόμων με “φυσιολογικό γήρας”, οι οποίες αποκάλυψαν πως η πλειονότητα εμφάνιζε τα χαρακτηριστικά ανατομοπαθολογικά ευρήματα της AD [335]. Η αναγνώριση των δύο χαρακτηριστικών αιτιοπαθολογικών ευρημάτων, του πεπτιδίου του β-αμυλοειδούς, που εναποτίθεται σε πλάκες, και της υπερφωσφορυλιωμένης tau πρωτεΐνης, που εντοπίζεται στα νευροϊνιδιακά τούλπια ή δεμάτια (NeuroFibrillary Tangles-NFTs), επιτεύχθηκε στα μέσα της δεκαετίας του 1980 [336,337]. Επί του παρόντος, η AD αποτελεί την πιο συχνή νευροεκφυλιστικού τύπου νοητική διαταραχή και μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις της δημόσιας υγείας του 21^{ου} αιώνα. Χαρακτηρίζεται από έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών, με προεξάρχουσα τη μνήμη, διαταραχή της συμπεριφοράς, αλλαγή στην προσωπικότητα και έκπτωση της καθημερινής λειτουργίας του ατόμου, με αποτέλεσμα ο ασθενής να είναι ανίκανος να αυτοεξυπηρετηθεί [338].

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η δημογραφική γήρανση αποτελεί πλέον ένα παγκόσμιο φαινόμενο. Αναφορές από το πρόγραμμα γήρανσης των Ηνωμένων Εθνών και του Κέντρου Ελέγχου Πρόληψης Ασθενειών των ΗΠΑ προβλέπουν αύξηση των ατόμων >65 ετών, από 420 εκατομμύρια το 2000 στο περίπου 1 δισεκατομμύριο το 2030, με το ποσοστό των

ηλικιωμένων να αυξάνεται από 7% στο 12% αντίστοιχα [339,340]. Η μεγαλύτερη αύξηση ηλικιωμένων σε απόλυτους αριθμούς θα συμβεί στις αναπτυσσόμενες χώρες, με το μερίδιο αυτών των χωρών να αυξάνεται από το 59% στο 71%. Καθώς η εμφάνιση AD σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την αύξηση της ηλικίας, αυτού του είδους η άνοια αναμένεται να θέσει σημαντικές προκλήσεις όσον αφορά τη δημόσια υγεία και τις μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων [339].

Σε απόλυτους αριθμούς, περίπου 40 εκατομμύρια ασθενείς πάσχουν από άνοια παγκοσμίως, και αυτός ο αριθμός αναμένεται να διπλασιάζεται κάθε 20 έτη, τουλάχιστον μέχρι το 2050 [341]. Οι προβλεπόμενες αυξήσεις στον επιπολασμό της άνοιας είναι αναλογικά υψηλότερες στις αναπτυσσόμενες χώρες με νεαρής ηλικίας πληθυσμό σε σχέση με χώρες της Δυτικής Ευρώπης και ΗΠΑ, οι οποίες έχουν ήδη έναν γηρασμένο πληθυσμό [342]. Πληθυσμιακές μελέτες στην Ευρώπη εκτίμησαν τον επιπολασμό της άνοιας στο 6,4% και AD στο 4,4% σε άτομα >65 ετών [343]. Στις ΗΠΑ, ο επιπολασμός της AD σε άτομα >70 ετών εκτιμήθηκε στο 9,7% [344]. Ο παγκόσμιος επιπολασμός άνοιας είναι περίπου στο 3,9% σε άτομα >60 ετών, με τοπικά ποσοστά να κυμαίνονται ως εξής: 1,6% στην Αφρική, 4,0% στην Κίνα και περιοχές του δυτικού Ειρηνικού, 4,6% στη Λατινική Αμερική, 5,4% στη Δυτική Ευρώπη και 6,4% στην Βόρεια Αμερική [345].

Ο ρυθμός επίπτωσης της άνοιας αυξάνει με την ηλικία: 3% σε άτομα 65-75 ετών, 17% σε άτομα 75-84 ετών και 32% για όσους είναι >84 ετών [346]. Πέρα από την ηλικία των 90 ετών, η επίπτωση της AD φαίνεται να μειώνεται, καθώς η σκλήρυνση υποκάμπου απαντάται τόσο συχνά [347], ώστε αυτή η νέα νοσολογική οντότητα να ονομαστεί μεταιχμιακή-κυρίαρχη σχετιζόμενη με την ηλικία TDP-43 εγκεφαλοπάθεια (Limbic predominant Age related TDP-43 Encephalopathy-LATE) [348]. Αξιόπιστες εκτιμήσεις σχετικά με τον επιπολασμό πρώιμης έναρξης άνοιας και πρώιμης AD (<65 ετών) είναι ελάχιστες. Άνοια σε ηλικία <50 ετών εμφανίζει 1 στους 4000, με το 30% αυτών των περιπτώσεων να αφορά AD [349]. Ο επιπολασμός ανά-ηλικία της AD σχεδόν διπλασιάζεται κάθε 5 έτη μετά την ηλικία των 65 ετών [339].

Στην ηλικία των 45 ετών, ο δια βίου κίνδυνος εμφάνισης AD ανέρχεται στο 10% για τους άνδρες και σε 20% για τις γυναίκες. Σχεδόν τα 2/3 του συνόλου ασθενών με

AD περιλαμβάνουν γυναίκες και το υπόλοιπο 1/3 άνδρες. Η διακύμανση αυτή εξηγείται εν μέρει από γενετικούς παράγοντες, καθώς και από το μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης των γυναικών. Στις ΗΠΑ, οι θάνατοι που οφείλονται στην AD αυξήθηκαν κατά 145% το 2017 σε σχέση με το 2000, καθιστώντας την ως την πέμπτη κύρια αιτία θανάτου μετά την ηλικία των 64 ετών [346].

Φαίνεται να ισχύουν κάποιες γεωγραφικές μεταβολές στην επίπτωση της AD. Συγκεντρωτικά δεδομένα από οχτώ ευρωπαϊκές μελέτες υποδεικνύουν γεωγραφική αποσυσχέτιση στην Ευρώπη, με υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης μεταξύ των ηλικιωμένων στις βόρειες-δυτικές χώρες σε σχέση με τις νότιες [350]. Επιπλέον, τα ποσοστά επίπτωσης της AD είναι ελαφρώς χαμηλότερα στην Βόρειο Αμερική σε σχέση με την Ευρώπη. Η χρήση διαφορετικής μεθοδολογίας (σχεδιασμός μελέτης και διαδικασία εξακρίβωσης και διαπίστωσης των περιπτώσεων) φαίνεται να επιφέρουν τις ανωτέρω διαφορές [346].

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η παθοφυσιολογία της AD αποτελεί μέχρι και σήμερα σημείο αντιπαράθεσης. Ειδικότερα, σχετικά με την αιτιοπαθογένεια της σποραδικής μορφής της AD (Sporadic AD-sAD), διαφόρων ειδών υποθέσεις έχουν διατυπωθεί έως τώρα: 1) αμυλοειδική υπόθεση [351,352,353,354], 2) υπόθεση διάχυσης πρωτεΐνης tau [355], 3) χολινεργική υπόθεση [356], 4) υπόθεση μιτοχονδριακού καταρράκτη [357], 5) υπόθεση ομοιόστασης ασβεστίου [358], 6) φλεγμονώδης υπόθεση [359], 7) νευραγγειακή υπόθεση [360,361,362], 8) υπόθεση μεταλλικών ιόντων [363], 9) υπόθεση γλυμφατικού συστήματος [364], 10) υποθέσεις, σχετιζόμενες με παθογόνους μικροοργανισμούς [365,366,367]. Μέχρι το 2019, το 22,3% των κλινικών ερευνών σχετικά με την αιτιοπαθογένεια της AD αφορούσε την αμυλοειδική υπόθεση. Ακολουθεί η χολινεργική (υπόθεση νευροδιαβιβαστών) με 19% στο σύνολο των ερευνών, η υπόθεση διάχυσης της πρωτεΐνης tau με 12,2%, η υπόθεση μιτοχονδριακού καταρράκτη με 17%, οι νευραγγειακού τύπου μελέτες με 7,9% ενώ το υπόλοιπο ποσοστό αφορά τις λοιπές μελέτες [368].

ΑΜΥΛΟΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΥΣΗ ΤΗΣ ΤΑΥ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ

Η υπόθεση αμυλοειδούς διατυπώθηκε πρώτη φορά το 1991 από τους Hardy και Allsop [353,354]. Η εύρεση παθογενετικής μετάλλαξης της πρόδρομης πρωτεΐνης Αβ (Amyloid Precursor Protein-APP) στο χρωμόσωμα 21, οδήγησε στην διατύπωση πως η διαταραχή μεταβολισμού της APP και η εναπόθεση Αβ πεπτιδίου αποτελούν κομβικό σημείο για την AD.

Η APP αποτελεί μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη 695 αμινοξέων, είναι ευρέως διαδεδομένη στους ιστούς, και εντοπίζεται κυρίως στην πλασματική μεμβράνη, στο ενδοπλασματικό δίκτυο, στο σύστημα Golgi και στα μιτοχόνδρια [352]. Στο ΚΝΣ, η APP υφίσταται μετα-μεταγραφική πρωτεολυτική διάσπαση-πέψη μέσω δύο διαφορετικών οδών. Στην πρώτη, μη-αμυλοειδογενή οδό, η α-σεκρετάση διασπά την APP με ακόλουθη παραγωγή του C83, το οποίο είναι ένα μεμβρανικό θραύσμα με καρβοξυτελικό άκρο (Carboxyl Terminal Fragment-CTF), με σύνολο 83 αμινοξικών καταλοίπων, και του sAPP α , ενός αμινοτελικού διαλυτού θραύσματος που απελευθερώνεται στον εξωκυττάριο χώρο. Το C83 διασπάται στη συνέχεια από τη γ-σεκρετάση με την παραγωγή ενός μικρότερου θραύσματος, του p3. Στην αμυλοειδογενή οδό, η β-σεκρετάση διασπά την APP με παραγωγή του C99, ενός μεμβρανικού θραύσματος CTF από 99 αμινοξικά κατάλοιπα, και του διαλυτού θραύσματος sAPP β , το οποίο απελευθερώνεται στον εξωκυττάριο χώρο. Η περαιτέρω πέψη του C99 μέσω της γ-σεκρετάσης οδηγεί στην απελευθέρωση του Αβ πεπτιδίου, το μήκος του οποίου μπορεί να κυμαίνεται από 37 ως 42 αμινοξέα. Τα πιο συχνά πεπτίδια που παράγονται αποτελούνται από 40 και 42 αμινοξέα (Αβ₄₀ και Αβ₄₂ αντίστοιχα) [346].

Ο φυσιολογικός ρόλος του Αβ πεπτιδίου ήταν άγνωστος για μεγάλο χρονικό διάστημα, και μόλις το 1990, ο Yankeer και συνεργάτες απέδειξαν τις νευροτροφικές ιδιότητες του πεπτιδίου σε ανώριμους νευρώνες του ιπποκάμπου [369]. Με βάση αυτό το εύρημα, ο Plant και συνεργάτες ανέφεραν πως η αναστολή της β/γ σεκρετάσης ή η ανοσοκαταστολή του Αβ σε καλλιέργειες νευρώνων είχαν ως αποτέλεσμα μείωση της βιωσιμότητας των κυττάρων [370]. Εκτός από τις νευροτροφικές ιδιότητες, το Αβ₄₀ βελτιώνει τη μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση (Long Term Potentiation-LTP), δηλαδή την αύξηση της αποτελεσματικότητας των

διεγερτικών συνάψεων στην οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου [371]. Περαιτέρω έρευνες, με αναστολή γονιδίων (ΚΟ) και με μεθόδους παρεμβολής στο RNA, ανέδειξαν τον φυσιολογικό ρόλο της APP και των διαλυτών θραυσμάτων της στη νευρογένεση, στην ανάπτυξη του νευροάξονα, στην κυτταρική προσκόλληση, στην τροποποίηση διαύλων ιόντων και στην εξωκύτωση κυστιδίων [372,373,374].

Η υπερπαραγωγή (ή μειωμένη κάθαρση) του Αβ, το οποίο υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι διαλυτό, έχει ως αποτέλεσμα τα πεπτίδια του Αβ να συσσωματώνονται και να εναποτίθενται ως διαλυτά ολιγομερή, ινίδια και τελικά σε εξωκυτταρικές αμυλοειδικές πλάκες (Senile Plaques-SP). Όσο το δυνατόν μεγαλύτερο είναι το μήκος των πεπτιδίων, και ειδικότερα το Αβ₄₂, τόσο πιθανότερη είναι η συσσωμάτωσή τους σε ινίδια. Οι SP ενεργοποιούν τα μικρογλοιακά κύτταρα και τα αστροκύτταρα και ευθύνονται για το επακόλουθο οξειδωτικό στρες και τον κυτταρικό θάνατο των νευρώνων [346]. Η εναπόθεση Αβ επηρεάζει πολλές κυτταρικές λειτουργίες. Συγκεκριμένα, στους νευρώνες επάγει την μείωση πρόσληψης της γλυκόζης και την απορρύθμιση της μιτοχονδριακής λειτουργίας, με αποτέλεσμα την μειωμένη παραγωγή ενέργειας, υποδεικνύοντας πως το Αβ επηρεάζει διεργασίες σχετιζόμενες με τον μεταβολικό έλεγχο ή προκαλεί απευθείας απορρύθμιση στον μεταβολισμό του νευρώνα.

Η ταυ πρωτεΐνη αποτελεί μια διαλυτή πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών, οι οποίες συνδέονται με τους μικροσωληνίσκους (Microtubule-Associated Proteins-MAPs) [375]. Διαδραματίζει κύριο ρόλο στην σταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων και με τη βοήθειά τους πραγματοποιείται μεταφορά διαφόρων οργανιδίων ή κυστιδίων κατά μήκος των δενδριτών και των αξόνων [355,376]. Η πρόσδεση της πρωτεΐνης ταυ στους μικροσωληνίσκους επιτυγχάνεται μέσω των περιοχών R1-R4 του καρβοξυτελικού άκρου. Τοξικές συγκεντρώσεις του Αβ πυροδοτούν την υπερφωσφορυλίωση της ταυ πρωτεΐνης στα κατάλοιπα των αμινοξέων σερίνης και θρεονίνης (Ser202, Thr205, Ser396 και Ser404), με επακόλουθη αποσύνδεσή της από τους μικροσωληνίσκους και τον σχηματισμό NFTs [368]. Οι νευροϊνιδιακές αυτές αλλοιώσεις περιέχουν ζεύγη ελικοειδών ή ευθέων ινιδίων που σχηματίζονται από δυσδιάλυτες υπερφωσφορυλιωμένες μορφές της πρωτεΐνης ταυ. Η φωσφορυλιωμένη ταυ διαθέτει μειωμένη ικανότητα πρόσδεσης

στους μικροσωληνίσκους, αναστέλλει τη συνάθροισή τους και τον ορθό προσανατολισμό τους. Επιπλέον, διαταράσσει τη μιτοχονδριακή λειτουργία, τους σηματοδοτικούς καταρράκτες αντιδράσεων (signaling cascades) και την αξονική μεταφορά. Έπειτα, διαχέεται μέσω συνάψεων σε παρακείμενους νευρώνες. Αυτή η διάχυση της υπερφωσφορυλιωμένης tau πρωτεΐνης συνεπάγεται τη διαδοχική προϊούσα εξάπλωση των NFTs, η οποία περιγράφεται στα στάδια του Braak (I-VI): τα πρώτα δεμάτια εμφανίζονται στον πλευρικό ενδορινικό (στάδιο I), και ενδορινικό (στάδιο II) φλοιό. Έπειτα, εξαπλώνονται στον υπόκαμπο (στάδιο III), στην άνω και κάτω κροταφική έλικα (στάδιο IV) και τέλος στον υπόλοιπο φλοιό (στάδια V και VI) [377].

Τα στοιχεία που ενισχύουν τη συγκεκριμένη θεωρία προκύπτουν από μελέτες *in vivo* και *in vitro* των τελευταίων 25 ετών που αφορούν τη νευροτοξικότητα του Αβ, είτε σε μη διαλυτή, είτε σε διμερή/ολιγομερή διαλυτή μορφή [352]. Τα Αβ ολιγομερή προκαλούν διαφορετικού τύπου διαταραχές στη σύναψη, όπως μεταβολές στην πρόσληψη/απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, διαταραχές στη συναπτική πλαστικότητα, όπως αναστολή της LPT και διέγερση της μακροχρόνιας καταστολής (Long Term Depression-LTD), καθώς και κυτταροσκελετικές διαταραχές, δηλαδή διαδικασίες που οδηγούν σε μνημονικά ελλείμματα [378,379,380]. Επιπλέον, μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν την APP ή τις πρεσενιλίνες 1 και 2 (PSEN1 και PSEN2, πρωτεΐνες-συστατικά του διαμεμβρανικού συμπλόκου γ-σεκρετάσης) προκαλούν την εμφάνιση της οικογενούς μορφής AD (familial AD-fAD) [381]. Ασθενείς με σύνδρομο Down εμφανίζουν πρώιμα κλινική εικόνα AD, γεγονός που αποδίδεται στην υπερέκφραση του γονιδίου APP, το οποίο ανευρίσκεται στο χρωμόσωμα 21 [382].

Παρόλα αυτά, υπάρχουν αρκετά στοιχεία που αντιτάσσονται σε αυτήν την θεωρία ως κυρίαρχη αιτία της AD. Οι περισσότερες περιπτώσεις AD είναι σποραδικές και παρά το γεγονός πως και σε αυτές τις περιπτώσεις ανευρίσκονται SP, δεν είναι ξεκάθαρο πως μοιράζονται τον ίδιο επαγόμενο παθογενετικό μηχανισμό (pathogenic trigger) με την fAD [352]. Επιπλέον, η συσσώρευση και εναπόθεση Αβ δε σχετίζεται πάντα με απώλεια νευρώνων και γνωσιακή έκπτωση, καθώς σημαντικό αμυλοειδικό φορτίο, εκτιμώμενο με PET, έχει ανευρεθεί και σε

άτομα χωρίς διαταραχές μνήμης [383,384]. Ακόμη, η tau πρωτεΐνη μπορεί να δράσει ανεξάρτητα από το Αβ και να προκαλέσει νευροεκφύλιση. Για παράδειγμα, μεταλλάξεις του γονιδίου MAPT (Microtubule-Associated Protein Tau) προκαλούν μετωποκροταφική άνοια χωρίς σχηματισμό αμυλοειδικών πλακών. Το σύνολο των ασθενειών που χαρακτηρίζονται από συσσώρευση NFTs με παθολογικά υπερφωσφορυλιωμένη tau πρωτεΐνη, ονομάζονται ταυοπάθειες, μεταξύ των οποίων ανήκει και η AD [342].

Σε αυτό το σημείο εισέρχεται η συνεργική δράση της παθολογικής πρωτεΐνης tau με το Αβ. Έχει αποδειχθεί πως νευρώνες με ανεπαρκή πρωτεΐνη tau είναι ανθεκτικοί στη νευροτοξικότητα του Αβ in vitro. Επιπλέον, η μείωση της ενδογενούς tau σε μοντέλα ποντικών AD οδηγεί σε ευεργετικά αποτελέσματα στην συναπτοτοξικότητα που επάγεται από Αβ [385,386,387]. Συμπερασματικά, φαίνεται πως το Αβ και η tau πρωτεΐνη δρουν σε παράλληλες οδούς και ενισχύοντας την τοξική δράση τους, προκαλούν AD. Χαρακτηριστικά, έχει διατυπωθεί η φράση: «το Αβ αποτελεί τη σκανδάλη και η tau αποτελεί τη σφαίρα» [388].

ΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ

Η χολινεργική υπόθεση διατυπώθηκε το 1976 από τους Davies και Maloney, οι οποίοι μελέτησαν και συνέκριναν τη δράση των ενζύμων που εμπλέκονται στη σύνθεση νευροδιαβιβαστών, όπως η ακετυλχολίνη, το γ-αμινοβουτυρικό οξύ, η ντοπαμίνη, η νοραδρεναλίνη και η 5-υδροξυτρυπταμίνη, σε 20 εγκεφαλικές περιοχές ασθενών με AD και υγιών ατόμων [356]. Η δράση της ακετυλτρασφοράς της χολίνης στους ασθενείς με AD ανιχνεύθηκε ιδιαίτερα μειωμένη στην αμυγδαλή, τον ιππόκαμπο και το φλοιό, όπου και η συγκέντρωση της ακετυλχολίνης στις συνάψεις ήταν ελαττωμένη [389,390]. Η ακετυλτρασφορά της χολίνης αποτελεί βασικό ένζυμο για τη σύνθεση της ακετυλχολίνης. Αντίθετα, η δραστηριότητα της δεκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος, της υδροξυλάσης της τυροσίνης, της υδροξυλάσης-β της ντοπαμίνης και της οξειδάσης της μονοαμίνης ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα. Το γεγονός αυτό αποτέλεσε την απαρχή της σύνδεσης της AD με αποτυχία του χολινεργικού συστήματος [356,391]. Οι αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης χρησιμοποιούνται για περισσότερο από 20 έτη μετά την έγκριση της τακρίνης, ως το πρώτο φαρμακευτικό σκεύασμα για την AD

[392]. Οι αναστολείς χολινεστεράσης βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών με AD, αλλά δεν επιδρούν στην εξέλιξη της νόσου [368].

ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ

Το 2004, οι Swerdlow και Khan ανέφεραν πως η μιτοχονδριακή λειτουργία μπορεί να επηρεάσει την έκφραση του APP και τη συσσώρευση Αβ στην sAD. Η υπόθεση αυτή αποτελείται από τρία μέρη: 1) η βασική μιτοχονδριακή λειτουργία ενός ατόμου καθορίζεται από γενετική κληρονομικότητα, 2) ο ρυθμός των μιτοχονδριακών αλλαγών που σχετίζονται με την ηλικία καθορίζεται από κληρονομικούς και περιβαλλοντολογικούς παράγοντες και 3) ο ρυθμός των αλλαγών στη μιτοχονδριακή λειτουργία επηρεάζει την ηλικία εμφάνισης AD [357].

Το οξειδωτικό στρες ορίζεται ως μια διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής προ-οξειδωτικών μορίων και της ικανότητας ενός βιολογικού συστήματος να αδρανοποιεί τα τοξικά αυτά μόρια [393]. Προκαλείται κυρίως από αυξημένα επίπεδα ROS ή δραστικών μορφών αζώτου, όπως το ανιόν σουπεροξειδίου (O_2^-), το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2), το νιτρικό οξείδιο (NO) και το περοξυνιτρικό ($ONOO^-$). Στα κύτταρα, οι ROS παράγονται από τα μιτοχόνδρια, το ενδοπλασματικό δίκτυο, τα υπεροξειδιοσώματα μέσω της οξειδάσης της μονοαμίνης [394,395]. Στην AD, αυξημένη οξειδωτική βλάβη έχει παρατηρηθεί στους νευρώνες. Επιπρόσθετα, μελέτες αποδεικνύουν την αύξηση της παραγωγής ROS λόγω μιτοχονδριακής βλάβης, πριν την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων της AD και την εμφάνιση της Αβ παθολογίας [396]. Επιπλέον, οξειδάσες του κυτοχρώματος, καθώς και πολυενζυμικά συστήματα, υπεύθυνα για την αποκαρβοξυλίωση των α-κετοξέων, όπως του πυροβικού και του α-κετογλουταρικού, εμφανίζουν μειωμένη δραστηριότητα στην AD [397,398,399]. Περαιτέρω έρευνες απέδειξαν in vivo και in vitro απευθείας συσχέτιση οξειδωτικού στρες και AD [400,401].

Η μιτοφαγία αποτελεί μια εξειδικευμένη μορφή κυτταρικής αυτοφαγίας, δηλαδή θεωρείται ένας επιλεκτικός τρόπος απομάκρυνσης και καταστροφής μη λειτουργικών μιτοχονδρίων [402]. Η μείωση των επιπέδων μιτοφαγίας οδηγεί σε προοδευτική συσσώρευση μη λειτουργικών μιτοχονδρίων, λόγω της μη

απομάκρυνσης των κατεστραμμένων και της εξασθένησης στη δημιουργία νέων, λειτουργικών μιτοχονδρίων, με αποτέλεσμα τη βλάβη των νευρικών κυττάρων. Η ανωτέρω κατάσταση έχει συνδεθεί με νευροεκφυλιστικές νόσους, όπως PD [403] και HD [404], αλλά και με το φυσιολογικό γήρας [405]. Πρόσφατα, διαπιστώθηκε ότι η AD χαρακτηρίζεται από σοβαρή ανεπάρκεια μιτοφαγίας στους νευρώνες [406,407]. Ο Fang και συνεργάτες απέδειξαν πως διέγερση της μιτοφαγίας μπορεί να αναστρέψει τη μνημονική διαταραχή, να ελαττώσει τα επίπεδα μη διαλυτών Αβ₄₀ και Αβ₄₂ μέσω μικρογλοιακής φαγοκυττάρωσης και να εξαλείψει την υπερφωσφορλίωση της tau πρωτεΐνης [406].

ΥΠΟΘΕΣΗ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Ο ρόλος του ασβεστίου στην αιτιοπαθογένεια της AD προτάθηκε αρχικά το 1989 [408], και έκτοτε αρκετές μελέτες προσπάθησαν να εξακριβώσουν αυτή την υπόθεση [409,410,411]. Η καλσινευρίνη αποτελεί μια ασβεστιο-εξαρτώμενη φωσφατάση που πυροδοτεί φλεγμονώδεις αντιδράσεις στα αστροκύτταρα. Ταχείες μεταθανάτιες αυτοψίες σε ανθρώπινους εγκεφάλους ανέδειξαν τη μη-φυσιολογική μεταγωγή σήματος καλσινευρίνης/πυρηνικού παράγοντα ενεργοποιημένων T-κυττάρων στην AD, η οποία εμπλέκεται στην γνωσιακή έκπτωση [412,413]. Περαιτέρω ευρήματα υποδεικνύουν τον ρόλο της ομοιόστασης του ασβεστίου στην εμφάνιση AD [408,414].

ΝΕΥΡΑΓΓΕΙΑΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ

Σχεδόν 25 έτη πριν, διατυπώθηκε η υπόθεση πως οι νευροεκφυλιστικές αλλαγές στην AD συμβαίνουν ως επακόλουθο αργής και ύπουλης εγκεφαλικής υποάρδευσης [415]. Περαιτέρω εργαστηριακές παρατηρήσεις [416,417,418] και επιδημιολογικές μελέτες [419,420] ενίσχυσαν αυτή την θεωρία. Ο de la Torre και συνεργάτες κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η προοδευτική μείωση της CBF σε άτομα με κίνδυνο εμφάνισης AD, επιδεινώνεται από αγγειακούς παράγοντες κινδύνου διαμέσου ενός φαινομένου που το ονόμασαν «κρίσιμη επίτευξη ορίου εγκεφαλικής υποάρδευσης» (Critically Attained Threshold of Cerebral Hypoperfusion-CATCH) [421,422]. Ο όρος CATCH επινοήθηκε μετά από παρατηρήσεις μείωσης της CBF ανάλογα με την ηλικία: σχεδόν 15% (0.5ml/ανά

έτος) σε άτομα μεταξύ 20 και 65 ετών, ανεξάρτητα από εγκεφαλική ατροφία ή βλάβες του ΚΝΣ [423,424]. Σε περίπτωση κατά την οποία στη φυσιολογική, εξαρτώμενη από την ηλικία επιδείνωση της CBF, προστεθεί ένας επιπλέον επιβαρυντικός παράγοντας, όπως για παράδειγμα αγγειακοί παράγοντες κινδύνου, τότε θα προκύψει η CATCH [425,426]. Με την πάροδο του χρόνου, και σε συνάρτηση με την ηλικία του ατόμου, την κατάσταση υγείας του, τον τρόπο ζωής του, το φύλο και την κληρονομικότητα, η CATCH μπορεί να διαταράξει τον μεταβολισμό νευρώνων και αστροκυττάρων, περιορίζοντας την παροχή υψηλής ενέργειας θρεπτικών ουσιών στον εγκέφαλο, και να εισάγει μια ήπια αλλά συνεχή ισχαιμική-υποξική κατάσταση ήδη από τα πρώιμα στάδια γνωσιακής έκπτωσης [422,427].

Επίσης, η χρόνια, ισχαιμική-υποξική κατάσταση επάγει τη δημιουργία Αβ πεπτιδίου στον εγκέφαλο [428,429]. Ο HIF-1α, που υπερεκφράζεται σε συνθήκες υποξίας [430], ενεργοποιεί τις β- και γ-σεκρετάσες με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση παραγωγής Αβ στον εγκέφαλο και στα εγκεφαλικά αγγεία [429,431,432]. Το εύρημα αυτό υποδεικνύει πως και η ήπια στέρηση οξυγόνου στον ευαίσθητο εγκέφαλο ηλικιωμένων είναι σε θέση να διεγείρει νευροεκφυλιστικούς παράγοντες που οδηγούν σε απώλεια νευρώνων [362].

Παράγοντες που επιδεινώνουν τη φυσιολογική, σχετιζόμενη με την ηλικία, επιδείνωση της CBF αποτελούν ουσιαστικά όλοι οι αγγειακοί παράγοντες κινδύνου, όπως ΣΔ2, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα, παχυσαρκία και αθηροσκλήρυνση [433,434]. Από τους ανωτέρω παράγοντες, η υπερλιπιδαιμία αποτελεί τον σημαντικότερο. Υψηλά επίπεδα λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (Low Density Lipoprotein-LDL) έχουν συσχετισθεί με χαμηλή βαθμολογία στη σύντομη δοκιμασία νοητικής κατάστασης (Mini Mental State Examination-MMSE) σε μη ανοϊκούς ασθενείς. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης τριπλασιάζουν τον κίνδυνο για εμφάνιση AD [368,435]. Η παχυσαρκία και η αυξημένη ποσότητα λιπώδους ιστού μπορεί να προκαλέσει πρόιμη εμφάνιση AD και συσσώρευση Αβ [436]. Ο λιπώδης ιστός παράγει φλεγμονώδεις παράγοντες, όπως παράγοντα νέκρωσης όγκων (Tumor Necrosis Factor-TNF-α), ιντερλευκίνη 1

και 6, οι οποίοι με την σειρά τους διεγείρουν την εναπόθεση Αβ και την υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης tau [437,438].

Εκτός από τους ανωτέρω ενδοκρανιακούς και περιφερικούς αγγειακούς παράγοντες κινδύνου για την AD, επιπλέον καρδιακοί παράγοντες σχετίστηκαν με την εγκεφαλική υποάρδευση και την γνωσιακή έκπτωση. Αυτοί περιλαμβάνουν την στεφανιαία καρδιακή νόσο, την καρδιακή ανεπάρκεια, τις βαλβιδοπάθειες, την αορτική δυσκαμψία, την υπερτροφία αριστερής κοιλίας και τη συστολική/διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας [439,440,441]. Οι ανωτέρω καταστάσεις δύναται να μειώσουν την καρδιακή παροχή και την CBF [442,443]. Έχει παρατηρηθεί πως ακόμη και ελάχιστη αλλά διαρκής πτώση της καρδιακής παροχής μπορεί να επηρεάσει την εγκεφαλική ομοιόσταση και να αυξήσει τον κίνδυνο γνωσιακής έκπτωσης στους ηλικιωμένους [443,444].

Επιπλέον, η αμυλοειδική αγγειοπάθεια εγκεφάλου (Cerebral Amyloid Angiopathy-CAA) συνεπάγεται εγκεφαλική υποάρδευση στους ηλικιωμένους. Η CAA προκαλείται από την προοδευτική εναπόθεση αμυλοειδικής πρωτεΐνης στον έσω χιτώνα του τοιχώματος των μικρού και μεσαίου μεγέθους αρτηριών και τριχοειδών του φλοιού του εγκεφάλου και των λεπτομηνίγγων. Η εναποτιθεμένη πρωτεΐνη οδηγεί σε μείωση της αιματικής ροής και της παροχής οξυγόνου στα εγκεφαλικά κύτταρα [362].

Συνοψίζοντας, και με βάση τις ανωτέρω παρατηρήσεις, η αγγειακή υπόθεση της AD υποστηρίζει πως η άνοια προκύπτει μετά από χρόνια υποάρδευση σχετιζόμενη με την ηλικία, η οποία και επιδεινώνεται με την παρουσία αγγειακών παραγόντων κινδύνου. Αυτό συμβαίνει καθώς η ανεπαρκής CBF στους ηλικιωμένους προσεγγίζει ένα όριο, πέρα από το οποίο η παροχή ενέργειας δεν επαρκεί για την επιβίωση των κυττάρων, δημιουργείται δηλαδή μια «νευρωνική ενεργειακή κρίση» [362]. Ένα από τα πιο σημαντικά στοιχεία που αποδεικνύει πως η AD αποτελεί μία αγγειακή διαταραχή θεωρείται η ομοιότητά της με την αγγειακού τύπου άνοια (Vascular Dementia-VaD) [445]. Οι δύο μορφές άνοιας μοιράζονται ίδια συμπτώματα και σημεία, όμοιες μικροδομικές αλλαγές και σχετίζονται με περισσότερους από δύο αγγειακούς παράγοντες κινδύνου, ενώ με τον συνδυασμό τους προκύπτει η μικτή άνοια [446]. Παρόλα αυτά, σε ορισμένους ασθενείς, καθεμία από τις δύο

συγκεκριμένες μορφές άνοιας μπορεί να παρουσιαστεί ανεξάρτητα, υποδηλώνοντας την ύπαρξη διαφορετικών παθογενετικών μηχανισμών [447].

ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΥΠΟΘΕΣΗ

Η φλεγμονώδης αντίδραση των αστροκυττάρων και των μικρογλοιακών κυττάρων στο ΚΝΣ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της AD [448,449]. Τα μικρογλοιακά κύτταρα αποτελούν μία κατηγορία μακροφάγων στο ΚΝΣ, που η δραστηριότητά τους αυξάνεται στους ασθενείς με AD σε σχέση με την ομάδα υγιών μαρτύρων [450,451]. Η συγκέντρωση συσσωρευμένων μικρογλοιακών κυττάρων κοντά στις SP και στους νευρώνες με NFTs υπολογίζεται 2-5 φορές υψηλότερη στους ασθενείς με AD [368]. Σε μελέτες in vitro, φλεγμονή στο ΚΝΣ έχει συσχετισθεί με τη νευροτοξικότητα του Αβ και την εμφάνιση AD. Στους ασθενείς με AD, το Αβ πεπτίδιο δεσμεύεται από τα μικρογλοιακά κύτταρα μέσω του συμπλέγματος υποδοχέων CD36-TLR4-TLR6, καταστρέφει τα κύτταρα, απελευθερώνει φλεγμονώδους παράγοντες, όπως TNF-α, φλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-1β, IL-12, IL-18 και TGF-β), και προκαλεί ανοσολογική αντίδραση [452]. Παρόλα αυτά, η χορήγηση αντιφλεγμονώδων σκευασμάτων, όπως ναπροξένη και σελεκοξίμη (celecoxib), σε ασθενείς με AD δεν επέφερε επιθυμητά αποτελέσματα [453].

ΛΟΙΠΕΣ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ

Στο ΚΝΣ, ιόντα μετάλλων, όπως χαλκός, ψευδάργυρος και σίδηρος, χαρακτηρίζονται ως αναγκαίοι συμπράγοντες για τις ενζυμικές αντιδράσεις [454,455]. Διάφορες μελέτες έχουν διερευνήσει πιθανή συσχέτισή τους με την AD [456,457]. Η συγκέντρωση του σιδήρου έχει ανευρεθεί σε υψηλά επίπεδα (~1mM) στις αμυλοδικές πλάκες, ενώ στον ορό ασθενών με AD τα επίπεδα χαλκού είναι αυξημένα και έχουν συσχετιστεί με χαμηλή βαθμολογία στο MMSE [458,459,460]. Αντίθετα, η συγκέντρωση ψευδαργύρου στον ορό ασθενών με AD ανιχνεύεται μειωμένη σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, ενώ στο ΕΝΥ αναδεικνύεται αυξημένη [461]. Στο φυσιολογικό γήρας, έχει παρατηρηθεί βαθμιαία συσσώρευση σιδήρου σε ορισμένες εγκεφαλικές περιοχές, όπως μέλαινα ουσία, κέλυφος βασικών γαγγλίων, ωχρά σφαίρα και κερκοφόρο πυρήνα [462,463]. Στους ασθενείς με AD συσσώρευση σιδήρου έχει εντοπιστεί στον βρεγματικό φλοιό και στον υπόκαμπο [464,465]. Η

υπερβολική συγκέντρωση σιδήρου επιταχύνει την παραγωγή Αβ και επιδεινώνει την γνωσιακή έκπτωση σε διαγονιδιακά AD ποντίκια [466]. Επιπλέον, ο οξειδοαναγωγικά ενεργός σίδηρος (redox active), μέσω της αντίδρασης Fenton και την παραγωγή ριζών υδροξυλίου, έχει συσχετιστεί με τις SP και τα NFTs [467].

Στον εγκέφαλο, τα επιβλαβή μεταβολικά προϊόντα διοχετεύονται αρχικά στο διάμεσο υγρό και μετέπειτα στο ENY [468]. Στην κλασική μορφή δια-αγγειακής παροχέτευσης (transvascular removal), αυτές οι ουσίες μεταφέρονται διαμέσου του τοιχώματος των αγγείων και του ΑΕΦ [468,469]. Ο Thrane και συνεργάτες περιέγραψαν μια επιπρόσθετη περι-αγγειακή μορφή παροχέτευσης αυτών των ουσιών, κατά την οποία τα εγκεφαλικά αγγεία επιτρέπουν τη διέλευση του ENY προς ή εκτός του εγκεφάλου, και οι δίαυλοι νερού ακουαπορίνης-4, που εκφράζονται στα αστροκύτταρα, παίζουν καθοριστικό ρόλο για την επικοινωνία ENY-διάμεσου υγρού. Αυτή η περιαγγειακή οδός ονομάστηκε γλυμφατικό σύστημα (glymphatic system) [470,471,472]. Διαταραχές στις δια-αγγειακές/περιαγγειακές οδούς παροχέτευσης προκαλούν συσσώρευση Αβ στον εγκέφαλο [473]. Επιπλέον, ποντίκια με έλλειψη διαύλων ακουαπορίνης-4 εμφανίζουν μείωση ως και 70% στην ικανότητά τους να παροχετεύσουν επιζήμιες ουσίες, όπως Αβ [474].

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ AD

Με βάση την ηλικία έναρξης, η AD κατηγοριοποιείται σε: 1) πρώιμης έναρξης Early Onset AD-(EOAD), με ηλικία έναρξης <65 ετών και 2) όψιμης έναρξης Late Onset AD-(LOAD), με ηλικία έναρξης >65 ετών. Η EOAD αποτελεί περίπου το 1-6% του συνόλου των AD ασθενών [475]. Οι δύο αυτές κατηγορίες δεν διαχωρίζονται κλινικά, αν και η EOAD χαρακτηρίζεται συνήθως βαρύτερης μορφής και σχετίζεται με ταχύτερη εξέλιξη. Επιπλέον, οι δύο αυτές μορφές εμφανίζουν διαφορετικά πρότυπα γενετικής επιδημιολογίας [476].

EOAD

Στην EOAD, η οποία αποκαλείται και οικογενής AD, περιλαμβάνεται η πλειοψηφία των αυτοσωματικών επικρατητικών μορφών της AD. Τρία γονίδια εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της EOAD: το γονίδιο APP και τα γονίδια πρεσενιλίνης PSEN1 και PSEN2. Μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια θεωρούνται 'διαγνωστικοί βιοδείκτες' της νόσου, καθώς εμφανίζουν υψηλή διεισδυτικότητα (>85%) και οδηγούν με βεβαιότητα στη συσσώρευση Αβ και στην πρόωμη εμφάνιση της νόσου [476].

Μεταλλάξεις στο γονίδιο της APP ευθύνονται για <0.1% της AD [476]. Το γονίδιο APP αναγνωρίστηκε το 1987 και εντοπίστηκε στο χρωμόσωμα 21 [477]. Το σύνδρομο Down (Τρισωμία-21) οφείλεται σε διπλασιασμό του χρωμοσώματος 21 και αποτελεί την πιο συχνή αιτία νοητικής υστέρησης. Άτομα με Τρισωμία-21 συχνά εμφανίζουν SP και NFTs, χαρακτηριστικά της AD, ήδη από νεαρή ηλικία [478]. Οι επικρατητικές παρερμηνεύσιμες (missense) μεταλλάξεις στο γονίδιο APP επηρεάζουν την έκφραση της κωδικοποιούμενης πρωτεΐνης, καθώς εδράζονται εντός ή πλησίον των εξόνων που κωδικοποιούν το Αβ (εξόνια 16 και 17 της APP) [479]. Η πρώτη μετάλλαξη του APP που σχετίστηκε με την AD ήταν η p.Val717Ile, η οποία εντοπίστηκε σε μια οικογένεια με ηλικία έναρξης AD περίπου στα 57 έτη [480]. Επιπλέον, μεταλλάξεις που προκαλούν αλλαγές στο καρβοξυτελικό άκρο της Αβ οδηγούν σε EOAD. Λοιπές μεταλλάξεις στην ίδια ή σε γειτονικές περιοχές επιφέρουν αύξηση της παραγωγής του Αβ₄₂ [481]. Γενικά, μεταλλάξεις αυτού του γονιδίου υποκινούν την πρωτεολυτική διάσπαση του APP μέσω της αμυλοειδογενούς οδού, με επακόλουθη συσσώρευση του Αβ₄₂ [482]. Τέλος, έχουν ανευρεθεί και υπολειπόμενες μεταλλάξεις, οι οποίες προκαλούν τη νόσο όταν εμφανίζονται σε ομοζυγωτία. Στη συγκεκριμένη κατηγορία, ανήκει μια μετάλλαξη που οδηγεί σε διπλασιασμό τμήματος του γονιδίου APP, ο οποίος συνεπάγεται την υπερέκφρασή του με επακόλουθη αυξημένη παραγωγή και συσσώρευση Αβ [479].

Τα γονίδια PSEN1 και PSEN2 εντοπίζονται στα χρωμοσώματα 14 [483] και 1 [484] αντίστοιχα και κωδικοποιούν τις πρεσενιλίνες, πρωτεΐνες που αποτελούν καταλυτική υπομονάδα της γ-σεκρετάσης, η οποία ευθύνεται για τη διάσπαση της

APP στα πεπτίδια Αβ [485]. Οι μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια διαταράσσουν την διάσπαση (cleavage) της APP και αυξάνουν τον λόγο Αβ₄₂/Αβ₄₀ [486].

Οι μεταλλάξεις στο PSEN1 γονίδιο χαρακτηρίζονται σχεδόν από απόλυτη διεισδυτικότητα, συμβαίνουν συχνότερα σε σχέση με τις μεταλλάξεις στα APP και PSEN2 γονίδια και σχετίζονται με σοβαρές μορφές AD [475]. Εκτός από παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις, έχουν περιγραφεί επιπλέον μικρές προσθήκες (insertions), καθώς και διαγραφές μικρών ή μεγαλύτερων γονιδιακών τμημάτων. Επίσης, έχουν αναφερθεί σπάνιες σποραδικές περιπτώσεις EOAD που προκαλούνται από de novo μεταλλάξεις στο γονίδιο PSEN1 [487,488]. Η ηλικία έναρξης AD, η οποία πυροδοτείται από μεταλλάξεις στο PSEN1 γονίδιο κυμαίνεται από 35-55 έτη, ενώ για τις μεταλλάξεις στο γονίδιο PSEN2 από 40-70 έτη [489].

LOAD

Η LOAD περιλαμβάνει το 90-95% των περιπτώσεων AD. Σε αντίθεση με την EOAD, οι περισσότερες περιπτώσεις LOAD θεωρούνται σποραδικές, χωρίς ακριβές μοτίβο κληρονομικότητας που χαρακτηρίζεται από πολλαπλές, χαμηλής διεισδυτικότητας, γενετικές παραλλαγές [482]. Μελέτες γενετικής σύνδεσης (linkage studies) σε πολλές οικογένειες με AD οδήγησαν στον πρώτο συσχετισμό του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης Ε [Apolipoprotein E (APOE)] με την LOAD το 1993 [490,491].

Παρόλα αυτά, η LOAD προκαλείται από έναν συνδυασμό πολλαπλών περιβαλλοντολογικών παραγόντων κινδύνου τόσο με συχνές όσο και με σπάνιες γενετικές παραλλαγές που εμπλέκονται σε διαφορετικές παθογενετικές οδούς. Πρόκειται δηλαδή για μία πολυγονική νόσο. Υπό αυτές τις συνθήκες, μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος επιδεικνύουν υψηλότερη στατιστική ισχύ σε σχέση με τις μελέτες γενετικής σύνδεσης, με την προϋπόθεση το μέγεθος του δείγματος να είναι αρκετά μεγάλο [492]. Η εφαρμογή μελετών σάρωσης ολόκληρου του γονιδιώματος (Genome-Wide Association Studies-GWAS) στην LOAD επέτρεψε την ταυτοποίηση γενετικών θέσεων που σχετίζονται με αύξηση ή μείωση κινδύνου εμφάνισης AD. Οι πολυπληθέστερες μελέτες GWAS για την AD ως σήμερα εστίασαν σε άτομα Καυκάσιας καταγωγής και αναγνωρίστηκαν πάνω από 20 νέες γενετικές θέσεις [493,494,495]. Η μεγαλύτερη ως σήμερα μελέτη GWAS πραγματοποιήθηκε

το 2013 από την IGAP (International Genomics of Alzheimer's Project) και περιελάμβανε 74,046 άτομα Καυκάσιας καταγωγής [496].

Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός πως πολλές από αυτές τις γενετικές παραλλαγές εντοπίζονται εντός ή πλησίον των γονιδίων που εμπλέκονται σε συγκεκριμένες βιολογικές διεργασίες, όπως στον μεταβολισμό χοληστερόλης, στην ανοσοποιητική αντίδραση, και στην ενδοκύττωση [475].

1) Γονίδια που εμπλέκονται στον μεταβολισμό χοληστερόλης

Το γονίδιο APOE αποτελεί τον ισχυρότερο γενετικό παράγοντα κινδύνου για την LOAD και αποτέλεσε το πρώτο γονίδιο του οποίου αυτός ο ρόλος αποσαφηνίστηκε. Το γονίδιο APOE εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19q13.2 και κωδικοποιεί την απολιποπρωτεΐνη E που εμπλέκεται στην μεταφορά και τον μεταβολισμό της χοληστερόλης στον εγκέφαλο [475]. Επιπλέον, συμμετέχει στην συναπτογένεση, στη ρύθμιση της πλαστικότητας των συνάψεων, καθώς και στην ανάπτυξη των δενδριτών [497]. Σε μορφή λιπιδιωμένης πρωτεΐνης, η APOE προσδένεται στο Αβ και το σύμπλοκο Αβ-APOE εσωτερικεύεται, μέσω του υποδοχέα λιποπρωτεΐνης LRP1, στα εγκεφαλικά κύτταρα [498]. Οι τρεις κυριότερες ισομορφές της πρωτεΐνης APOE (APOE E2, APOE E3, APOE E4) προκύπτουν από αντικατάσταση ενός μοναδικού αμινοξέος στις θέσεις 112 και 158 [499,500], και κωδικοποιούνται αντίστοιχα από τα αλληλόμορφα ε2, ε3 και ε4. Λοιπές ισομορφές (που κωδικοποιούνται από τα ε1, ε5 και ε7) θεωρούνται πολύ σπάνιες [482]. Από τα τρία κύρια αυτά αλληλόμορφα, το ε4 σχετίζεται περισσότερο με την εμφάνιση AD, ενώ το αλληλόμορφο ε2 αποτελεί προστατευτικό παράγοντα για την εμφάνιση LOAD [501]. Μελέτες in vitro έδειξαν πως η APOE E4 προσδένεται ισχυρότερα με το Αβ σε σχέση με την ισομορφή APOE E3 [491] και οδηγεί σε αύξηση της συσσώρευσης του Αβ [502,503]. Επίσης, η APOE E4 δεν παραδίδει τόσο αποτελεσματικά τη χοληστερόλη στους νευρώνες όσο οι υπόλοιπες ισομορφές, δημιουργώντας επιβλαβείς συνέπειες, αφού η χοληστερόλη συμμετέχει στην επιδιόρθωση των κυτταρικών μεμβρανών και την πλαστικότητα των συνάψεων [498,504]. Η παρουσία ενός μοναδικού αλληλόμορφου APOE ε4 σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου

εμφάνισης AD από 2 έως 4 φορές, ενώ η ομοζυγωτία του την αυξάνει από 8 έως 12 φορές [505]. Κάθε ένα αλληλόμορφο APOE ε4 που κληρονομείται, μειώνει την ηλικία εμφάνισης AD κατά 6-7 έτη [506,507]. Επιπλέον, έχει συσχετιστεί με έκπτωση μνήμης, ήπια γνωσιακή διαταραχή (Mild Cognitive Impairment-MCI) και μετάβαση από MCI σε άνοια [508].

Μελέτες GWAS ανέδειξαν τα γονίδια της κλαστερίνης (clusterin-CLU) και του ABCA7 (ATP-binding cassette transporter A7) ως προδιαθεσικούς παράγοντες για την AD [475]. Το CLU εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 8p21-p12 και κωδικοποιεί την απολιποπρωτεΐνη APOJ, η οποία συμμετέχει στη μεταφορά λιπιδίων, στη ρύθμιση του συμπληρώματος, στην απόπτωση, στην ωρίμανση των σπερματοζωαρίων και στην προστασία της κυτταρικής μεμβράνης [509]. Ομοίως με την APOE, η κλαστερίνη συμμετέχει στον μεταβολισμό και την μεταφορά της χοληστερόλης και στην κάθαρση του Αβ. Ειδικότερα, ελέγχει την τοξικότητα του Αβ, καθώς το διατηρεί στη διαλυτή του μορφή και ρυθμίζει την απομάκρυνσή του μέσω του ΑΕΦ. Στην AD, η έκφρασή της είναι αυξημένη στις προσβεβλημένες φλοιϊκές περιοχές και ανιχνεύεται τόσο στις SP όσο και στο ENY. Επιπλέον, τα επίπεδα κλαστερίνης σχετίζονται ανάλογα με τον αριθμό των αλληλόμορφων APOE-ε4 [476].

Το γονίδιο της πρωτεΐνης ABCA7 ανήκει στην οικογένεια των ATP-binding cassette transporter και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19p13.3 [494]. Η ABCA7 εκφράζεται στον υπόκαμπο και στα μικρογλοιακά κύτταρα [510] και ρυθμίζει τη διαμεμβρανική μεταφορά των λιπιδίων και χοληστερόλης, τροποποιεί την επεξεργασία της APP και ρυθμίζει την φαγοκυττάρωση των αποπτωτικών κυττάρων από τα μακροφάγα. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του στην AD είναι ακόμα ελάχιστα κατανοητός. Εικάζεται πως σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης AD μέσω του μεταβολισμού των λιπιδίων, συσσώρευσης Αβ και φαγοκυττάρωσης [475].

2) Γονίδια που εμπλέκονται στην ανοσοποιητική αντίδραση

Το γονίδιο CR1 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 1q32 και κωδικοποιεί τον υποδοχέα συμπληρώματος CR1 (γνωστός επίσης και ως υποδοχέας C3b/C4b ή CD35). Η πρωτεΐνη αυτή συμμετέχει στη ρύθμιση του συστήματος του συμπληρώματος. Ο

CR1 παίζει σημαντικό ρόλο στην AD, καθώς μεσολαβεί στην πρόσδεση ανοσολογικών συμπλόκων που περιέχουν ενεργοποιημένο συμπλήρωμα στο κύτταρο και μειώνει την ενεργοποίηση του καταρράκτη συμπληρώματος [475]. Η αυξημένη ενεργοποίηση του καταρράκτη συμπληρώματος έχει συσχετισθεί με AD [511]. Πολυμορφισμοί απλού νουκλεοτιδίου (Single Nucleotide Polymorphisms-SNPs) έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης AD, όπως ο πολυμορφισμός rs6656401 [496].

Το γονίδιο του CD33 ανευρίσκεται στο χρωμόσωμα 19q13.3 και κωδικοποιεί έναν διαμεμβρανικό μεταφορέα στα κύτταρα της μυελικής και λεμφικής σειράς. Στην AD, αυξημένη έκφρασή του συναντάται στα μικρογλοιακά κύτταρα, με συνέπεια το CD33 να αναστέλλει την πρόσληψη και διάσπαση του Αβ από τα κύτταρα αυτά και να εμποδίζει έτσι την απομάκρυνσή του [475].

Η ομάδα γονιδίων που κωδικοποιούν την MS4A (Membrane Spanning 4-domain A) εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11q12.2 και συμμετέχει στην ανοσοποιητική απάντηση, ρυθμίζοντας την εισροή του ασβεστίου στα κύτταρα [512]. Εκφράζονται κυρίως στα κύτταρα του αιματοποιητικού συστήματος. Ο ακριβής ρόλος των συγκεκριμένων γονιδίων στην AD δεν έχει εξακριβωθεί, ωστόσο τα γονίδια MS4A4E και MS4A6E έχουν συσχετισθεί με LOAD [475]. Επιπλέον, οι SNPs rs670139 και rs610932 που εντοπίζονται πλησίον των MS4A4E και MS4A6E γονιδίων αντίστοιχα, αναγνωρίστηκαν ως παράγοντες κινδύνου εμφάνισης AD [494].

3) Γονίδια που εμπλέκονται στην ενδοκύττωση

Το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη BIN1 (Bridging Integrator 1) βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2q14.3. Αυτή η πρωτεΐνη σχετίζεται με διαδικασίες ενδοκύττωσης μέσω κλαθρίνης, με την ανοσοποιητική απόκριση και με την ομοιόσταση του ασβεστίου [513]. Ο ακριβής ρόλος αυτής της πρωτεΐνης στην AD δεν έχει αποσαφηνιστεί, ωστόσο ενδέχεται τα μειωμένα επίπεδα BIN1 να συμβάλλουν στην συσσώρευση της β-σεκρετάσης, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή Αβ. Αρκετοί SNPs έχουν προσδιορισθεί μέσω της GWAS, ως παράγοντες κινδύνου για την AD: rs744373, rs7561528 και rs59335482 [475].

Το PICALM (Phosphatidyl Inositol binding Clathrin Assembly Protein) εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11q14 και συμμετέχει σε μηχανισμούς ενδοκύττωσης και ενδοκυτταρικών μεταφορών [514]. Αυτή η πρωτεΐνη συμβάλλει στη διάσπαση του Αβ, καθώς διαμεσολαβεί στη διακυτταρική μετακίνησή του (transcytosis) διαμέσου του ΑΕΦ [469]. Επιπλέον, ρυθμίζει και την διάσπαση της πρωτεΐνης tau [515]. Μειωμένα επίπεδα PICALM έχουν ανευρεθεί στον εγκέφαλο ασθενών με AD, με αποτέλεσμα συσσώρευση Αβ και πρωτεΐνης tau [516].

Το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη CD2-Associated Protein (CD2AP) βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6q12, εκφράζεται στα Τ-λεμφοκύτταρα και στα φυσικά φονικά (Natural Killer) κύτταρα, και ρυθμίζει την ενδοκύττωση και την μεταφορά κυστιδίων [517]. Ο ρόλος της στην αιτιοπαθογένεια της AD δεν έχει διαλευκανθεί, παρόλα αυτά μετάλλαξή του έχει συσχετισθεί με LOAD και με την αύξηση εναπόθεσης Αβ [518].

Το EPHA1 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 7q34 και κωδικοποιεί έναν μεταφορέα κινάσης τυροσίνης που ανήκει στους υποδοχείς εφρίνης (EPHrin type-A receptor 1). Παίζει σημαντικό ρόλο στη μετανάστευση και στη ρύθμιση του κυτταροσκελετού των νευρώνων, καθώς και στην πλαστικότητα των συνάψεων [381] και έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση AD [519].

Το γονίδιο Sortilin-related receptor 1 (SORL1) εδράζεται στο χρωμόσωμα 11q23.2. Η SORL1 πρωτεΐνη εμπλέκεται στην ενδοκύττωση και στη διανομή λιποπρωτεϊνών από την επιφάνεια των κυττάρων στο ενδοπλασματικό δίκτυο και στο σύστημα Golgi [475]. Επιπλέον, εμπλέκεται στην ενδοκυττάρια μεταφορά του APP και στη μείωση της παραγωγής Αβ [520], καθώς προσδένεται στο πεπτίδιο και το καθοδηγεί στα λυσοσωμάτια [521]. Μειωμένα επίπεδα SORL1 έχουν βρεθεί στους νευρώνες ασθενών με AD [475].

Έχουν αναγνωρισθεί επιπλέον γενετικές θέσεις (loci) που εμπλέκονται στην AD, ωστόσο τις περισσότερες φορές ο ρόλος αυτών των γονιδίων στην παθογένεση της AD παραμένει άγνωστος. Κάποια γονίδια φαίνεται να εμπλέκονται στην ανοσοποιητική απάντηση (HLA-DRB5, HLA-DRB1, INPP5D), στη λειτουργία των συνάψεων (MEF2C, PTK2B), στην αξονική μεταφορά και κυτταροσκελετική

λειτουργία (CELF1, NME8 και CSS4) και στον μεταβολισμό της ταυ πρωτεΐνης (CASS4, FERTM2). Λοιπά γονίδια περιλαμβάνουν τα ZCWPW1, SLC24A4-RIN3, SORCS2 και DSG2. Επιπρόσθετες μελέτες απαιτούνται για τη κατανόηση της λειτουργίας αυτών των γονιδίων [475].

Εν τέλει, αξίζει να αναφερθεί μια μελέτη ελέγχου αλληλουχίας ολόκληρου του γονιδιώματος (Whole Genome Sequence-WGS) σε 1795 άτομα στην Ισλανδία, όπου αναγνωρίστηκε μια παρερμηνεύσιμη προστατευτική μετάλλαξη για την AD στο γονίδιο APP (A673T) [522]. Η συγκεκριμένη μετάλλαξη μειώνει τα επίπεδα της β-σεκρετάσης, με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής Αβ. Βρέθηκε έως και 5 φορές συχνότερη στους υγιείς μάρτυρες σε σχέση με τους ασθενείς AD. Περαιτέρω μελέτες που διεξήχθησαν σε ηλικιωμένους στις ΗΠΑ υποδεικνύουν πως αυτή η μετάλλαξη είναι εξαιρετικά σπάνια και πιθανό να ανευρίσκεται κυρίως στους σκανδιναβικούς πληθυσμούς [523].

ΣΠΑΝΙΕΣ ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ-ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ

Μελέτες που χρησιμοποίησαν WGS αναγνώρισαν σπάνιες παραλλαγές με μέτρια ή υψηλή επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης AD.

Το γονίδιο TREM2 εδράζεται στο χρωμόσωμα 6q21.1 και κωδικοποιεί τον υποδοχέα ενεργοποίησης-2 των μυελοειδών κυττάρων. Ο TREM2 ανήκει στην υπεροικογένεια υποδοχέων των ανοσοσφαιρινών, ενεργοποιεί ανοσοποιητικές αντιδράσεις στα μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα και εμπλέκεται στην χρόνια φλεγμονή [492]. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα TREM2 στα μικρογλοιακά κύτταρα ενεργοποιεί τη διαδικασία της φαγοκύττωσης και μειώνει την προφλεγμονώδη απάντηση. Η έκφραση του TREM2 σχετίζεται με τα επίπεδα Αβ στον φλοιό και μετάλλαξή του προκαλεί αύξηση εναπόθεσης του Αβ. Ο rs75932628 (p.Arg47His) πολυμορφισμός διαπιστώθηκε ότι διαθέτει την ισχυρότερη συσχέτιση με την AD [524].

Στη διάρκεια μίας δεκαετίας (2007-2017), έχουν δημοσιευθεί περίπου 1055 μελέτες GWAS και WGS για την AD. Ωστόσο, στην πλειονότητα αυτών των μελετών

δεν προέκυψαν αξιόλογα αποτελέσματα ή δεν αναπαράχθηκαν από άλλες μελέτες. Στον ακόλουθο πίνακα (πίν.1) αναφέρονται παραδείγματα κάποιων πολυμορφισμών που σχετίστηκαν με την AD σε μία μόνο μελέτη. Για αυτό τον λόγο, επιπρόσθετες μελέτες είναι αναγκαίες για να καθοριστεί επακριβώς ο ρόλος αυτών των γονιδίων στην παθολογία της AD.

ΓΟΝΙΔΙΟ	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ	ΠΡΩΤΕΪΝΗ	ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ
UNC5C [525]	4q22.3	Υποδοχέας νετρίνης	p.Thr835Met
ADAM10 [526]	5q21.3	Πρωτεΐνη μεμβράνης	p.Gln170His p.Arg181Gly
AKAP9 [527]	7q21-q22	A Kinase Anchoring Protein 9	rs144662445 rs149979685
NOTCH3 [528]	19p13.12	Διαμεμβρανικός υποδοχέας NOTCH3	p.Arg1231Cys
NCSTN [529]	1q23.2	Νικαστρίνη	p.Asn417Tyr
PLD3 [530]	19q13.2	Φωσφολιπάση D3	p.Val232Met

Πίν. 1. Παραδείγματα πολυμορφισμών που συσχετίστηκαν με AD

ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Εκτός από τους γενετικούς παράγοντες κινδύνου, μη-γενετικοί, περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης AD. Επιπλέον, προστατευτικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.

Η ηλικία και το σύνδρομο Down αποτελούν μη-τροποποιήσιμους προδιαθεσικούς παράγοντες. Σε αυτούς προστίθεται και το γυναικείο φύλο, αν και πλέον θεωρείται αμφισβητούμενος παράγων κινδύνου. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες συμφωνούν πως από το σύνολο των δημογραφικών παραγόντων, όπως ηλικία, φύλο, φυλή και κοινωνική τάξη, η ηλικία αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου για γνωσιακή έκπτωση και AD [531] (βλέπε επιδημιολογία). Οι γυναίκες διαθέτουν ελαφρώς υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε σχέση με τους άνδρες, γεγονός που αποδίδεται στο μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής των γυναικών, και άρα σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν τη νόσο, καθώς και στον προστατευτικό ρόλο των οιστρογόνων, αν και πλέον ο ακριβής ρόλος τους αμφισβητείται [532].

Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, όπως υπέρταση [533], ΣΔ2 [534], δυσλιπιδαιμία [535] και παχυσαρκία [536] στη μέση ηλικία έχουν ενοχοποιηθεί για την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου μερικές δεκαετίες μετά.

Οι εγκεφαλικές τραυματικές κακώσεις φαίνεται να αυξάνουν την πιθανότητα όχι μόνο για άνοια σε έδαφος τραυματικής κάκωσης (dementia pugilistica) [537], αλλά και για την καθατή AD [538]. Η σχέση μεταξύ τραυματικών εγκεφαλικών κακώσεων και AD κατέστη ισχυρότερη με την ανακάλυψη της χρόνιας τραυματικής εγκεφαλοπάθειας (Chronic Traumatic Encephalopathy-CTE). Πρόκειται για μια νευροεκφυλιστική ταυοπάθεια που προκύπτει από επαναλαμβανόμενες εγκεφαλικές κακώσεις. Η παθολογική ανατομία και η κλινική εικόνα της CTE και της AD αλληλοεπικαλύπτονται σε μεγάλο βαθμό [539,540].

Η κατάθλιψη πιθανώς να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης AD, ιδιαίτερα σε άτομα προχωρημένης ηλικίας. Ωστόσο, η υπόθεση αυτή δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Είναι πιθανό να αντιπροσωπεύει απλώς μια πρόωμη εκδήλωση της νόσου [541].

Ομοίως, οι διαταραχές ύπνου διακατέχουν μια σχέση διπλής κατεύθυνσης με την AD: εμφανίζονται ήδη από τα πρώιμα στάδια της νόσου και τείνουν να επιδεινώνονται στα τελικά στάδια, ενώ επιπλέον αποτελούν ξεχωριστό παράγοντα κινδύνου [542].

Όσον αφορά τους προστατευτικούς παράγοντες, η θεωρία του νοητικού αποθέματος υποστηρίζει πως υπάρχουν διαφορές από άτομο σε άτομο ως προς τη δυνατότητα διαχείρισης της γνωσιακής έκπτωσης. Έχει παρατηρηθεί μια απόκλιση μεταξύ του φορτίου βλαβών στον εγκέφαλο και τη σοβαρότητα της γνωσιακής έκπτωσης. Αυτό πιθανώς μπορεί να εξηγηθεί με το γεγονός πως άτομα με μεγαλύτερο νοητικό απόθεμα μπορούν να αντιρροπούν τις επιπτώσεις των AD βλαβών στον εγκέφαλο (για παράδειγμα, χρησιμοποιώντας μη προσβεβλημένες περιοχές ή λόγω πιο 'αποτελεσματικής' λειτουργίας του εγκεφάλου), έτσι ώστε η νόσος να εκδηλώνεται αργότερα ή και καθόλου. Παράγοντες που επηρεάζουν το νοητικό απόθεμα θεωρούνται ο δείκτης νοημοσύνης (Intelligence Quotient-IQ), η εκπαίδευση, το επάγγελμα, οι δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου (κοινωνικές, πνευματικές, ασκήσεις φυσικής κατάστασης). Όσο υψηλότερο αξιολογείται το νοητικό απόθεμα, τόσο χαμηλότερος εκτιμάται ο κίνδυνος εμφάνισης AD [543,544].

Τέλος, τα δεδομένα που αφορούσαν μέχρι πρότινος τη διατροφή, δεν επαρκούν για να συσταθούν συγκεκριμένες διατροφικές συνήθειες. Υψηλότερη πρόσληψη βιταμινών, όπως βιταμίνες C, B₆, B₁₂, E, φυλλικό οξύ, φλαβονοειδή, ακόρεστα λιπαρά σε συνδυασμό με περιορισμένη πρόσληψη θερμίδων έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης AD [545]. Επίσης, η μεσογειακή δίαιτα έχει συσχετιστεί, τόσο με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων και αρκετών ειδών καρκίνου, όσο και με χαμηλότερη πιθανότητα για AD [546,547].

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι διαταραχές μνήμης αποτελούν το πιο κοινό αρχικό σύμπτωμα της AD. Ακόμη και όταν ασθενείς δεν τις αναφέρουν ως κυρίαρχο σύμπτωμα, μνημονικές διαταραχές μπορούν να διαπιστωθούν κατά την αξιολόγηση [548]. Η αλληλουχία των αντιδράσεων που επιφέρει την έκπτωση μνήμης θεωρείται σταθερή και χαρακτηριστική. Ειδικότερα, η επεισοδιακή μνήμη, δηλαδή η μνήμη προσωπικών εμπειριών του παρελθόντος που συνέβησαν σε δεδομένο τόπο και χρόνο, αποτελεί συνήθως το είδος μνήμης που προσβάλλεται [549] και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον ιππόκαμπο και άλλες δομές του μέσου κροταφικού λοβού [550]. Η επεισοδιακή μνήμη διαχωρίζεται ως εξής: 1) άμεση ανάκληση, η οποία συγκρατεί την πληροφορία για πολύ μικρό χρονικό διάστημα, της τάξης των δευτερολέπτων (για παράδειγμα, ανάκληση ενός τηλεφωνικού αριθμού), 2) βραχυπρόθεσμη μνήμη, η οποία συγκρατεί πληροφορίες για χρονικό διάστημα από λίγα δευτερόλεπτα μέχρι μερικά λεπτά και έχει μεγάλη χωρητικότητα. Αποτελεί προθάλαμο της μακροπρόθεσμης μνήμης, καθώς οι πληροφορίες υφίστανται επεξεργασία, ώστε είτε να διαγραφούν (λήθη) είτε να αποθηκευτούν σταθερά στην μακροπρόθεσμη μνήμη, και τέλος 3) μακροπρόθεσμη μνήμη, η οποία σχετίζεται με την απομνημόνευση πληροφοριών που αφορούν το άμεσο παρελθόν και τις αναμνήσεις μιας περιόδου της ζωής, για παράδειγμα της παιδικής ηλικίας [551]. Η βραχυπρόθεσμη μνήμη αποτελεί το είδος της επεισοδιακής μνήμης που επηρεάζεται σε μεγαλύτερο βαθμό στην AD. Αντίθετα, η άμεση ανάκληση και η μακροπρόθεσμη μνήμη μπορούν να διατηρηθούν στα αρχικά στάδια της νόσου [552,553].

Αντίθετα, υποφλοιώδη συστήματα που υποστηρίζουν τη διαδικαστική μνήμη (είδος μακροπρόθεσμης μνήμης που επιτρέπει την απόκτηση και διατήρηση δεξιοτήτων) δεν επηρεάζονται παρά μόνο στα τελικά στάδια της νόσου. Η διαταραχή της σημασιολογικής μνήμης (μνήμη των απρόσωπων, μη αυτοβιογραφικών γνώσεων, που βασίζεται σε λεκτικές πληροφορίες, η οποία αποτελεί μια τεράστια αποθήκη τεκμηριωμένης γνώσης σχετικά με τον κόσμο, για παράδειγμα λεξιλόγιο και ορισμοί) συμβαίνει σε μεταγενέστερα στάδια. Τα μνημονικά ελλείμματα αναπτύσσονται ύπουλα και εξελίσσονται πολύ αργά με την

πάροδο του χρόνου, με τη συμμετοχή της σημασιολογικής και διαδικαστικής μνήμης στα τελικά στάδια [554].

Στα πρώιμα στάδια της AD, ελλείμματα στη λειτουργικότητα κυμαίνονται από ήπια έως πολύ σοβαρά [555]. Άτομα του οικείου περιβάλλοντος μπορεί να παρατηρήσουν πως ο ασθενής είναι λιγότερο οργανωμένος και δυσκολεύεται στην ταυτόχρονη εκτέλεση πολλαπλών εργασιών (multitasking) [346].

Νευροψυχιατρικά συμπτώματα εκδηλώνονται πολύ συχνά στην AD, ειδικότερα στα μέσα και τελικά στάδια της νόσου και περιλαμβάνουν την κατάθλιψη, την απάθεια [556], την κοινωνική απόσυρση και την ευερεθιστότητα. Η απάθεια δύσκολα διαχωρίζεται από την κατάθλιψη, και ο σωστός διαχωρισμός ενδείκνυται να πραγματοποιείται έγκαιρα, λόγω διαφορετικής θεραπευτικής προσέγγισης. Πιο δύσκολα επιτυγχάνεται η διαχείριση του ασθενούς όταν εμφανίζονται συμπεριφορικές αλλαγές, όπως διέγερση, επιθετικότητα, άσκοπες περιπλανήσεις, και ψύχωση. Στα ψυχωσικά συμπτώματα περιλαμβάνονται οι ψευδαισθήσεις, οι παραληρητικές ιδέες και τα σύνδρομα εσφαλμένης ταυτοποίησης [557].

Η απραξία/δυσπραξία εμφανίζεται συνήθως στα μεταγενέστερα στάδια της νόσου, όταν ήδη οι διαταραχές μνήμης και λόγου καθίστανται εμφανείς. Η κλινική δυσπραξία οδηγεί σε προοδευτική δυσκολία επιτέλεσης σύνθετων πράξεων, όπως το ντύσιμο, ο χειρισμός σκευών κατά τη διάρκεια της σίτισης και άλλες βασικές δραστηριότητες [558]. Στα μέσα και τελικά στάδια τη νόσου, αποτελεί τον κύριο παράγοντα απώλειας ανεξαρτησίας του ασθενούς [559].

Λοιπά συμπτώματα περιλαμβάνουν: 1) διαταραχές ύπνου, που εκδηλώνονται πολύ συχνά στους ασθενείς με AD, οι οποίοι παραμένουν το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο κρεβάτι και εμφανίζουν διακεκομμένο ύπνο [560,561], 2) επιληπτικές κρίσεις, που συμβαίνουν στο 10-20% των ασθενών AD, συνήθως στα τελικά στάδια [562,563]. Νεότεροι ασθενείς και σε περιπτώσεις αυτοσωματικής επικρατητικής μορφής AD, κατέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων, οι οποίες μπορεί να συμβούν στα αρχικά στάδια της νόσου. Κυρίαρχο τύπο αποτελεί η εστιακή μη κινητική επιληπτική κρίση με διαταραχή της συνείδησης, με συμπτώματα που αναδεικνύουν τον μέσο κροταφικό λοβό ως εστία της κρίσης [για

παράδειγμα επεισόδια αμνησίας (amnesic spells), ανεξήγητα συναισθήματα, μεταλλική γεύση, επιγαστρική αύρα] [564, 565], 3) οσφρητικές διαταραχές [566].

Στα αρχικά στάδια της νόσου, η νευρολογική εξέταση των ασθενών με AD, εκτός από τη διαταραχή μνήμης, θεωρείται φυσιολογική. Πυραμιδικά και εξωπυραμιδικά σημεία, επιληπτικές κρίσεις, μυόκλονος και παθολογικά αντανακλαστικά (όπως σύλληψης και απομύζησης) εμφανίζονται προς το τελικό στάδιο. Σε περίπτωση που εκδηλώνονται ήδη από τα πρώιμα στάδια, ενδείκνυται να αναζητηθεί εναλλακτική διάγνωση [567,568].

ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΕΣ ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ AD (ΑΤΥΠΕΣ ΜΟΡΦΕΣ AD)

Εκτός από την κλασική κλινική εικόνα της AD, απαιτείται να αναγνωριστούν και μερικές, λιγότερο συχνότερες, παραλλαγές της EOAD, οι οποίες μπορεί να παρουσιαστούν με μη αμνησικού τύπου συμπτώματα. Οι συχνότερες αναγνωρισμένες παραλλαγές περιλαμβάνουν: 1) μορφές με κυρίαρχη τη διαταραχή του λόγου, όπως η λογοπενική παραλλαγή πρωτοπαθούς προϊούσας αφασίας (Primary Progressive Aphasia-PPA), 2) μορφές που παρουσιάζονται αρχικά με οπτικοχωρικά και οπτικο-αντιληπτικά ελλείμματα, όπως η οπίσθια φλοιϊκή ατροφία, 3) μορφές που προεξάρχουν οι συμπεριφορικές διαταραχές και εκτελεστικές δυσλειτουργίες, όπως η μετωπιαία παραλλαγή και 4) βρεγματικού τύπου σύνδρομα, όπως η παραλλαγή ακαλκουλίας στην EOAD [569]. Επιπλέον, ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια για το φλοιοβασικό σύνδρομο, με προοδευτική απραξία και ασύμμετρες κινητικές διαταραχές, εμφανίζουν AD στο 25% των νεκροψιών [570]. Αυτές οι παραλλαγές, οι οποίες ευθύνονται για το 20-60% των περιπτώσεων σποραδικής EOAD [571], μπορούν επίσης να αλληλοεπικαλυφθούν. Ωστόσο, στο σύνολό τους διαφέρουν από τις πρωιμότερες αμνησικού τύπου μορφές της AD [572]. Σε αυτές τις φαινοτυπικές παραλλαγές δεν προσβάλλεται ο ιππόκαμπος και εμφανίζουν σε πρώιμα στάδια NFTs στις οπίσθιες νεοφλοιϊκές περιοχές [573].

Η πιο συχνή φαινοτυπική παραλλαγή EOAD θεωρείται η λογοπενική παραλλαγή PPA και εμφανίζεται με πολύ πρώιμη προοδευτική διαταραχή του λόγου, αλλά με διατήρηση της μνήμης και της γνωσιακής λειτουργίας. Αυτό οφείλεται σε τοπικές

διαταραχές στις κροταφοβρεγματικές περιοχές του λόγου στο αριστερό ημισφαίριο, και ειδικά στην άνω/μεσοκροταφική έλικα, στην γωνιώδη έλικα και στον μεσομετωπιαίο φλοιό [574,575]. Η διαταραχή του λόγου εμφανίζεται με τη μορφή λογοπενικής αφασίας, με διαταραχή στην επανάληψη και ανομία αλλά με διατήρηση της σύνταξης και της γραμματικής [576]. Στην λογοπενική PPA, η νευροαπεικόνιση και ανάλυση του ENY αποκαλύπτουν ευρήματα όμοια με της EOAD. Στη δομική απεικόνιση διαπιστώνεται τοπική ατροφία και ελαττωμένος μεταβολισμός γλυκόζης στην αριστερή κροταφοβρεγματική σύνδεση [577], ενώ η απεικόνιση αμυλοειδούς στην PET καθίσταται θετική στον 85% των ασθενών με λογοπενική PPA σε σχέση με το 13-27% των άλλων μορφών PPA [578, 579]. Όσοι εμφανίζουν αμυλοειδική εναπόθεση στην PET παρουσιάζουν υπομεταβολισμό στην αριστερή κροταφοβρεγματική περιοχή με τη μέθοδο FDG-PET [580].

Στην οπίσθια φλοιϊκή ατροφία, οι ασθενείς τυπικά παρουσιάζουν οπτικοχωρικά και οπτικο-αντιληπτικά ελλείμματα, λόγω νευροεκφύλισης των οπίσθιων φλοιϊκών περιοχών. Οι ασθενείς εμφανίζουν οπτικοχωρικές διαταραχές, οφθαλμοκινητική απραξία, μερικό ή πλήρες σύνδρομο Gerstmann (ακαλκουλία, αγραφία, αδυναμία αναγνώρισης δεξιού-αριστερού), οπτική αγνωσία, ενώ στα αρχικά τουλάχιστον στάδια της νόσου διατηρείται η ευχέρεια στον προφορικό λόγο και η μνήμη [581].

Στην μετωπιαία παραλλαγή της AD, οι ασθενείς εκδηλώνουν συμπεριφορικές διαταραχές, όπως ευερεθιστότητα, άρση αναστολών και αλλαγές στην προσωπικότητα, οι οποίες παρατηρούνται σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με την βραχυπρόθεσμη απώλεια μνήμης [582].

Η άνοια σε ασθενείς με σύνδρομο Down μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως μια άτυπη μορφή AD, καθώς ο κλινικός φαινότυπος που σχετίζεται με την παρουσία παθολογοανατομικών ευρημάτων AD, χαρακτηρίζεται κυρίως από αλλαγές στη συμπεριφορά και στην εκτελεστική λειτουργία [583].

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Η κλινική διάγνωση οποιουδήποτε ανοϊκού συνδρόμου εξαρτάται από το ιστορικό (που λαμβάνεται τόσο από τον ίδιο τον ασθενή, όσο και από τους φροντιστές υγείας), τα νευροψυχολογικά τεστ και την αξιολόγηση των συμπτωμάτων. Η εισαγωγή των πρώτων διαγνωστικών κριτηρίων, NINCDS-ADRDA (the United States National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's disease and Related Disorders Association), πραγματοποιήθηκε το 1984 [584]. Το 1992 ακολούθησαν τα κριτήρια του ICD-10 (The International Classification of Diseases-10th edition) [585] και το 2000 η 4^η έκδοση των κριτηρίων DSM-IV-TR (The American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-TR) [586], τα οποία αναθεωρήθηκαν στην 5^η έκδοση το 2013. Οι ανωτέρω εκδόσεις (εκτός της DSM-V) επικεντρώνονταν στην κλινική εικόνα, και η διάγνωση της AD βασιζόταν στην παρουσία ενός αμνησικού συνδρόμου, σε συνδυασμό με προοδευτική σφαιρική γνωσιακή έκπτωση, η οποία δεν μπορούσε να αποδοθεί σε άλλες δευτεροπαθείς οργανικές αιτίες. Εκείνη την περίοδο, καθώς οι παθολογικές αλλαγές της AD δεν μπορούσαν να εκτιμηθούν *in vivo*, η διάγνωση της AD προέκυπτε ως εξής: 1) Σε ασθενή εν ζωή, η διάγνωση είχε βαθμό βεβαιότητας «probable» (πιθανή) ή «possible» (ενδεχόμενη). Βέβαια διάγνωση της AD κατορθωνόταν μόνο κατόπιν βιοψίας ή μετά από νεκροψία. 2) Τις περισσότερες φορές, η κλινική διάγνωση κατοχυρωνόταν όταν η νόσος είχε ήδη εξελιχθεί σε στάδια που προκαλούσαν σημαντική λειτουργική έκπτωση και πληρούσαν τα κριτήρια της άνοιας [587]. Η απουσία διαγνωστικών κριτηρίων για τις υπόλοιπες μορφές άνοιες και η έλλειψη βιολογικών δεικτών, είχε ως αποτέλεσμα την χαμηλή ειδικότητα στη διαφοροποίηση της AD από άλλες μορφές άνοιας [588].

Το 2007, τα κριτήρια του International Working Group (IWG-1) αναθεώρησαν τα προηγούμενα κλινικά κριτήρια, ενσωμάτωσαν τεκμηριωμένα ευρήματα από την έρευνα στους βιολογικούς δείκτες και υποστήριξαν πως η AD μπορούσε να διαγνωσθεί σε ασθενείς εν ζωή και ανεξάρτητα από την άνοια με την παρουσία δύο απαιτούμενων γνωρισμάτων. Το πρώτο αφορούσε ένα βασικό φαινοτυπικό κλινικό γνώρισμα που απαιτούσε επεισοδιακή διαταραχή μνήμης με μειωμένη ικανότητα

ανάκλησης που δεν αποκαθίσταται με υποδείξεις (cueing) [589]. Αυτό το προφίλ διαταραχής μνήμης διαφέρει από τα υπόλοιπα που παρατηρούνται σε διαφορετικού είδους διαταραχές, όπως στη μετωποκροταφική άνοια, στην προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση, στην HD, στην μείζων κατάθλιψη ή ακόμη και από το φυσιολογικό γήρας, όπου με την υπόδειξη, η ανάκληση ομαλοποιείται [590,591]. Επίσης, αυτό το μοτίβο έχει συσχετισθεί με τον όγκο των ιπποκάμπων, και ειδικότερα με το πεδίο CA1, μία υποπεριοχή (πεδίο) της δομής του ιπποκάμπου με σημαντικό ρόλο στις διεργασίες μάθησης και μνήμης [592]. Το δεύτερο κριτήριο αφορούσε την παρουσία ενός βιοδείκτη που σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης AD: 1) δομική απεικόνιση, 2) λειτουργική απεικόνιση με PET [FDG-PET ή ¹¹C-labelled Pittsburgh compound B (PiB) PET], ή 3) ανάλυση της συγκέντρωσης του Αβ ή της ολικής ταυ [Total tau (T-tau)] και φωσφορυλιωμένης ταυ [Phosphorylated tau (P-tau)] πρωτεΐνης στο ENY. Αυτή η προσθήκη κατέστησε εφικτή τη διάγνωση της AD ακόμα και στα πρόδρομα στάδια της νόσου. Με την αναθεώρηση αυτών των κριτηρίων το 2010, προτάθηκε ο διαχωρισμός της κλινικής οντότητας της AD από τα παθολογικά/παθολογοανατομικά ευρήματα της νόσου (AD pathology), η οποία καθορίζεται από την ύπαρξη συγκεκριμένων ανατομικοπαθολογικών ευρημάτων μεταθανάτια. Αυτός ο διαχωρισμός προέκυψε καθώς αυτά τα παθολογοανατομικά ευρήματα μπορεί να εμφανίζονται και σε άτομα που δεν εκδηλώνουν τυπικά συμπτώματα AD εν ζωή. Με τον τρόπο αυτό, διευρύνεται το φάσμα της νόσου και περιλαμβάνει δύο προ-κλινικά στάδια: ασυμπτωματικό στάδιο, με κίνδυνο εμφάνισης AD και προσυμπτωματικό στάδιο AD [587].

Το 2011, τα διαγνωστικά κριτήρια NIA-AA (The United States National Institute of Aging-Alzheimer's Association diagnostic guidelines for Alzheimer's disease) [593] εξέλιξαν με παρόμοιο τρόπο τα κριτήρια NINCDS-ADRDA, καθώς απέδωσαν ξεχωριστά κριτήρια για τα τρία στάδια της νόσου: ασυμπτωματική (προκλινική) AD [594], προ-ανοϊκό στάδιο (MCI οφειλόμενη σε AD) [595] και άνοια (οφειλόμενη σε AD) [596]. Επιπλέον, ομοίως με τα IWG κριτήρια, περιέλαβαν βιολογικούς δείκτες και πρόσθεσαν ένα ασυμπτωματικό στάδιο, όπου οι βιολογικοί δείκτες ανιχνεύονται θετικοί. Τα κριτήρια NIA-AA πλεονεκτούν, αφού εφαρμόζονται ακόμα και με την απουσία των βιοδεικτών, αν και με μείωση της ειδικότητας [587].

Το 2012 πραγματοποιήθηκε η αναθεώρηση των κριτηρίων IWG (IWG-2), τα οποία έθεσαν συγκεκριμένα κριτήρια για την τυπική, άτυπη, μεικτή και προκλινική μορφή AD [587].

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΤΥΠΙΚΗΣ AD

1) Διαγνωστικά τεστ για αναγνώριση μνημονικών διαταραχών στην AD

Μνημονικές διαταραχές που εκδηλώνονται με ελλείμματα ελεύθερης ανάκλησης εμφανίζονται σε πλήθος παθολογιών του εγκεφάλου, εκτός της AD [597,598]. Στην AD, η δυσλειτουργία του υποκάμπου εκδηλώνεται ως διαταραχή μιας ειδικής μορφής επεισοδιακής μνήμης, η οποία αναγνωρίζεται με συγκεκριμένες δοκιμασίες που βασίζονται σε λίστες εκμάθησης [588]. Το Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) ελέγχει την ικανότητα επιτυχημένης συγκράτησης και διευκολύνει την εκτίμηση της ανάκλησης [599]. Χαμηλή απόδοση στη συγκεκριμένη δοκιμασία έχει συσχετιστεί με ατροφία υποκάμπου [592], απώλεια φαιάς ουσίας στον μέσο κροταφικό λοβό [600] και παρουσία των χαρακτηριστικών παθολογικών ευρημάτων AD στο ENY [601,602], ακόμα και στα πρόδρομα στάδια [603]. Διαφορετικές δοκιμασίες μνήμης, κυρίως όσες βασίζονται σε λίστες εκμάθησης και καθυστερημένης ανάκλησης, χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση του αμνησικού συνδρόμου της AD, όπως η PAL (Paired-Associate Learning) [604] και η RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning task) [605]. Λοιπές δοκιμασίες που ανιχνεύουν αμνησικές διαταραχές και ειδικεύονται στην πρώιμη συμμετοχή του ενδορινικού-περιρινικού φλοιού, περιλαμβάνουν την DMS48 [606] και το τοπογραφικό τεστ μνήμης [607]. Τέλος, σημαντικό δείκτη για την AD αποτελεί η δοκιμασία βραχυπρόθεσμης μνήμης STMB (Short-Term Memory Binding test), δεδομένου της υψηλής ειδικότητάς της σε ασθενείς με οικογενή AD και σε ασυμπτωματικούς φορείς μεταλλάξεων στο γονίδιο PSEN1 [608].

2) Βιολογικοί δείκτες

Οι παθοφυσιολογικοί δείκτες ENY για την AD περιλαμβάνουν το $A\beta_{42}$, το οποίο σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με το αμυλοειδικό φορτίο στον εγκέφαλο, την T-

tau, η οποία αντικατοπτρίζει την νευρωνική εκφύλιση, και την P-tau, η οποία αποτελεί έναν άμεσο δείκτη της παθολογίας των νευροϊνδικών δεματίων [609]. Η συγκέντρωση της P-tau θεωρείται επακριβής δείκτης για τον διαχωρισμό AD από τα υπόλοιπα είδη άνοιας [610]. Η συγκέντρωση του $A\beta_{42}$ στο ENY διαθέτει ευαισθησία 96,4% για την AD. Ειδικότερα, μείωση της συγκέντρωσης του $A\beta_{42}$ και του λόγου $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ στο ENY έχει παρατηρηθεί σε διαφορετικά στάδια της νόσου [611,612]. Η συγκέντρωση $A\beta_{42}$ στο ENY αφορά τη διαλυτή μορφή του $A\beta$, και χαμηλά επίπεδα υποδεικνύουν σημαντική εναπόθεση αμυλοειδούς στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Ωστόσο, μια μεμονωμένη μείωση του $A\beta_{42}$ δεν επαρκεί για τη διάγνωση της AD, καθώς όμοιες πτώσεις των επιπέδων μπορούν να ανευρεθούν και σε άλλα είδη ανοιών, όπως άνοια με σωματίδια Lewy και αγγειακή άνοια [613]. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα $A\beta_{42}$ χαρακτηρίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητα σε αναλυτικά σφάλματα [614] και η επίτευξη χαμηλού συντελεστή μεταβλητότητας και ποιοτικού ελέγχου καθίσταται ιδιαίτερα δύσκολη [615]. Λόγω των ανωτέρω, απαιτείται η εκτίμηση συνδυασμού βιοδεικτών του ENY, για την βελτίωση της διακριτικής ακρίβειας [616,617]. Έτσι, ο συνδυασμός χαμηλής συγκέντρωσης $A\beta_{42}$ και υψηλών επιπέδων T-tau και P-tau διακατέχει υψηλή προγνωστική αξία [618]. Αυτό έχει διαπιστωθεί από τρεις μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες [619,620,621], και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαφορική διάγνωση άλλων ειδών άνοιας [622]. Ωστόσο, η αξιολόγηση αυτών των τιμών απαιτείται να σχετίζεται και με την κλινική εικόνα του ασθενούς.

Η PET με χρήση ραδιοφαρμάκων που συνδέονται με το αμυλοειδές, όπως ^{11}C -PiB, flobetapir (AV-45) και flutemetamol (παράγωγο του ^{18}F -PiB) παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την επέκταση του φορτίου των SP στον εγκέφαλο [623,624]. Τα απεικονιστικά ευρήματα του PET αμυλοειδούς σχετίζονται με μεγάλο φορτίο SP και αμυλοειδικής αγγειοπάθειας, καθώς και με μεταθάνατα διάγνωση AD [625].

Συμπερασματικά, υποψία AD σε άτομα εν ζωή και σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου υφίσταται με ταυτόχρονη ανίχνευση χαμηλής συγκέντρωσης $A\beta_{42}$ και υψηλής T-tau και P-tau στο ENY ή μετά από θετική αμυλοειδική πρόσληψη στην PET.

Με βάση τα ανωτέρω, τα διαγνωστικά κριτήρια για την κλινική διάγνωση AD κατά NINCDS-ADRDA [584] διαμορφώνονται ως εξής:

Κριτήρια για την κλινική διάγνωση πιθανής AD
1. Ανοϊκό σύνδρομο που καθορίζεται με κλινικά δεδομένα, τα οποία προκύπτουν έπειτα από μία κλίμακα, όπως Mini Mental State Examination (MMSE), την κλίμακα Blessed Dementia Scale ή μια παραπλήσια διαδικασία και να επιβεβαιώνεται από νευροψυχολογικές δοκιμασίες
2. Ελλείμματα σε μία ή δύο γνωσιακές λειτουργίες
3. Προοδευτική επιδείνωση της μνήμης και άλλων γνωσιακών λειτουργιών
4. Απουσία διαταραχής της συνείδησης
5. Έναρξη νόσου μεταξύ του ηλικιακού φάσματος από 40 έως 90 ετών, συχνότερα μετά την ηλικία των 65
6. Απουσία συστηματικής διαταραχής ή άλλης εγκεφαλικής νόσου που να δικαιολογεί από μόνη της την προοδευτική επιδείνωση της μνήμης και των γνωσιακών λειτουργιών

Πίν. 2. Κριτήρια για την κλινική διάγνωση πιθανής AD

Η διάγνωση της πιθανής AD εξαρτάται από:

- την προοδευτική επιδείνωση συγκεκριμένων γνωσιακών λειτουργιών, όπως η διαταραχή του λόγου (αφασία), η κινητική επιδεξιότητα (απραξία) και η αναγνώριση (αγνωσία),
- την ελάττωση των καθημερινών δραστηριοτήτων και την ύπαρξη διαταραχών στην συμπεριφορά,
- το οικογενειακό ιστορικό

- τις εργαστηριακές εξετάσεις, από τις οποίες προκύπτει απουσία παθολογικών ευρημάτων στο ΕΝΥ και φυσιολογικό ή με μη-ειδικές αλλοιώσεις ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

- την προοδευτικά αυξανόμενη εγκεφαλική ατροφία σε επαναλαμβανόμενες CT.

Λοιπά κλινικά χαρακτηριστικά συμβατά με τη νόσο αποτελούν τα εξής:

- παρουσία στάσιμων περιόδων κατά τη διάρκεια της νόσου
- ύπαρξη κατάθλιψης, αϋπνίας, ακράτειας, ψευδαισθήσεων, παραληρηματικών ιδεών, αιφνίδιων αντιδράσεων συναισθηματικής αστάθειας ή επιθετικής συμπεριφοράς, διαταραχών γενετήσιας συμπεριφοράς και απώλειας βάρους

- σε προχωρημένα στάδια της νόσου εμφάνιση νευρολογικών σημείων, όπως αυξημένος μυϊκός τόνος, μυοκλονία, διαταραχή βάδισης

- επιληπτικές κρίσεις σε προχωρημένα στάδια

- φυσιολογικός απεικονιστικός έλεγχος

Χαρακτηριστικά που καθιστούν τη διάγνωση πιθανής AD αβέβαιη ή απίθανη, αποτελούν:

- αιφνίδια έναρξη

- ύπαρξη εστιακών νευρολογικών ευρημάτων σε πρώιμα στάδια, όπως ημιπάρεση, αισθητικές διαταραχές, μείωση οπτικού πεδίου, διαταραχές συνέργειας των κινήσεων

- επιληπτικές κρίσεις ή διαταραχές στη βάδιση στην έναρξη ή στα πρώιμα στάδια της νόσου

Κριτήρια για την κλινική διάγνωση ενδεχόμενης AD
1. Ύπαρξη ανοϊκού συνδρόμου με απουσία άλλων συστηματικών, νευρολογικών ή ψυχιατρικών παθήσεων ικανών να εξηγήσουν τα συμπτώματα, καθώς και παρουσία διακυμάνσεων στον τρόπο έναρξης των αρχικών συμπτωμάτων και στην εξέλιξή τους
2. Παρουσία μιας άλλης εγκεφαλικής ή συστηματικής παθήσεως, η οποία είναι δυνητικά ικανή να προκαλέσει άνοια, αλλά στην προκειμένη περίπτωση δεν θεωρείται η αιτία της νόσου

Πίν.3. Κριτήρια για την κλινική διάγνωση ενδεχόμενης AD

Η διάγνωση της ενδεχόμενης AD μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ερευνητικές μελέτες, σε περιπτώσεις μιας σοβαρής, μεμονωμένης και προοδευτικής νοητικής διαταραχής που δεν προκαλείται από κάποια άλλη εντοπισμένη αιτία.

Κριτήρια για τη διάγνωση βέβαιης AD
1. Απαιτείται να περιλαμβάνονται τα κριτήρια της πιθανούς AD
2. Ιστοπαθολογική επιβεβαίωση με βιοψία ή νεκροψία

Πίν.4. Κριτήρια για τη διάγνωση βέβαιης AD

Τα διαγνωστικά κριτήρια της τυπικής μορφής AD (A και B σε οποιοδήποτε στάδιο), σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια IWG-2 [587]

Διαγνωστικά κριτήρια τυπικής μορφής AD
A. Ειδικός κλινικός φαινότυπος
<ul style="list-style-type: none"> • Παρουσία πρώιμης και σημαντικής έκπτωσης της επεισοδιακής μνήμης (μεμονωμένη ή σχετιζόμενη με άλλες γνωσιακές ή συμπεριφορικές αλλαγές που να υποδηλώνουν MCI ή ένα ανοϊκό σύνδρομο) που να περιλαμβάνει τα εξής χαρακτηριστικά: <ol style="list-style-type: none"> 1) Προοδευτική μεταβολή στην μνημονική λειτουργία, αναφερόμενη από τον ασθενή ή από τον συνοδό του, για περισσότερο από 6 μήνες 2) Αντικειμενική ένδειξη αμνησικού συνδρόμου με εμπλοκή του ιπποκάμπου, που να βασίζεται σε σημαντικά χαμηλή απόδοση σε δοκιμασία επεισοδιακής μνήμης με εξειδίκευση για την AD
B. Αποδείξεις in-vivo παθολογικών ευρημάτων που να συνηγορούν υπέρ της AD (ένα από τα παρακάτω)
<ul style="list-style-type: none"> • Μειωμένα επίπεδα Aβ₄₂ σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα T-tau ή P-tau στο ENY • Αυξημένη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου στην PET τομογραφία αμυλοειδούς • Παρουσία αυτοσωματικής επικρατητικής μετάλλαξης που σχετίζεται με την AD (PSEN1, PSEN2 ή APP)

Πίν. 5. Διαγνωστικά κριτήρια τυπικής μορφής AD

Τα κριτήρια αποκλεισμού για την τυπική AD (περαιτέρω διερεύνηση με διεξαγωγή MRI εγκεφάλου και αιματολογικών εξετάσεων, απαιτούνται για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών γνωσιακών διαταραχών ή άνοιας), σύμφωνα με τις υποδείξεις IWG-2 [587], παραθέτονται στον πίνακα 6:

Κριτήρια αποκλεισμού τυπικής AD	
ΙΣΤΟΡΙΚΟ	1) Αιφνίδια έναρξη
	2) Πρώιμη εμφάνιση των ακόλουθων συμπτωμάτων: διαταραχές ισορροπίας, επιληπτικές κρίσεις, επικρατητικές διαταραχές συμπεριφοράς
ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ	1) Εστιακά νευρολογικά σημεία
	2) Πρώιμα εξωπυραμιδικά σημεία
	3) Πρώιμη εμφάνιση ψευδαισθήσεων
	4) Διακυμάνσεις των γνωσιακών λειτουργιών
ΛΟΙΠΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΑΡΚΕΤΑ ΣΟΒΑΡΕΣ ΠΟΥ ΝΑ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗ ΜΝΗΜΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΑΝΟΙΑ	1) Άνοια άλλου τύπου πλην της AD
	2) Μείζων Κατάθλιψη
	3) Αγγειοεγκεφαλική νόσος
	4) Τοξικές, φλεγμονώδεις και μεταβολικές διαταραχές
	5) Παθολογικά ευρήματα στην MRI FLAIR ή T2 ακολουθία που να συνάδουν υπέρ αγγειακής ή λοιμώδους αιτιολογίας

Πίν.6. Κριτήρια αποκλεισμού τυπικής AD

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΤΥΠΩΝ ΜΟΡΦΩΝ AD

Οι άτυπες μορφές της AD εκδηλώνονται με σχετική διατήρηση της μνήμης και με έναν χαρακτηριστικό και διακριτό φαινότυπο, και μπορεί να συνοδεύονται από τοπογραφικές ενδείξεις εγκεφαλικής προσβολής (οριοθετημένη τοπική ατροφία στην MRI ή τοπικός φλοιϊκός υπομεταβολισμός στην FDG-PET) στις σχετιζόμενες περιοχές. Όπως και στην τυπική μορφή AD, οι βιολογικοί δείκτες θεωρούνται απαραίτητοι για τη διάγνωση της AD.

Η διάγνωση των άτυπων μορφών AD κατά IWG-2 απαιτεί την παρουσία χαρακτηριστικού κλινικού φαινότυπου (λογοπενική παραλλαγή PPA, οπίσθια φλοιϊκή ατροφία, μετωπιαία παραλλαγή) και τουλάχιστον ενός in-vivo παθολογικού ευρήματος που να συνηγορεί υπέρ AD [587].

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΜΕΙΚΤΗΣ ΜΟΡΦΗΣ AD

Σύμφωνα με τις υποδείξεις των IWG-1 κριτηρίων που δημοσιεύτηκαν το 2011, η μεικτού τύπου AD χαρακτηρίζεται από τη συνύπαρξη παθολογικών ευρημάτων AD (AD pathology) με άλλου τύπου καταστάσεις που δύνανται να συνεισφέρουν στην γνωσιακή έκπτωση, όπως υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης, σκλήρυνση του ιπποκάμπου και πιο συχνά αγγειοεγκεφαλική νόσος ή άνοια με σωματία Lewy [626]. Η μεικτού τύπου AD μπορεί να αποτελεί έως και το 50% όλων των περιστατικών AD επιβεβαιωμένων με νεκροψία, και ο επιπολασμός της καθίσταται αρκετά υψηλός σε άτομα άνω των 80 ετών [627]. Σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια IWG-2, διάγνωση της μεικτού τύπου AD τίθεται όταν ο κλινικός φαινότυπος συνηγορεί υπέρ της AD, τυπικής ή άτυπης μορφής, με ταυτόχρονη ύπαρξη παθολογικών ευρημάτων in vivo της AD. Επιπρόσθετα, απαιτείται να συνυπάρχει διαταραχή μη σχετιζόμενη με AD, η οποία να αποδεικνύεται είτε μέσω της κλινικής εικόνας είτε μέσω της νευροαπεικόνισης ή με χρήση βιοχημικών δεικτών [587]. Για παράδειγμα, στην περίπτωση της άνοιας με σωματία Lewy, η συμπτωματολογία ενδείκνυται να περιλαμβάνει οπτικές ψευδαισθήσεις, εξωπυραμιδικά σημεία, διαταραχή συμπεριφοράς ύπνου REM (Rapid Eye Movement) ή διακυμάνσεις των γνωσιακών λειτουργιών [628] και συμπληρωματικά μειωμένη πρόσληψη του μεταφορέα ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια που να

ανιχνεύεται από την Υπολογιστική Τομογραφία Εκπομπής Μονού Φωτονίου (Single-Photon Emission Computer Tomography (SPECT)/PET) [629]. Στην περίπτωση αγγειοεγκεφαλικής νόσου θεωρείται απαραίτητη η ύπαρξη ιστορικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αγγειακών παραγόντων κινδύνου ή εστιακών νευρολογικών σημείων (ή και τα δύο) σε συνδυασμό με νευροαπεικονιστικά ευρήματα, όπως κενотоπιώδη έμφρακτα, ενδείξεις αγγειακής αμυλοειδικής αγγειοπάθειας, έμφρακτα μικρών ή μεγάλων αγγείων, ή νόσος μικρών αγγείων [587].

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ AD κατά IWG-2

Άτομα με συμπτώματα διαταραχών μνήμης που δεν πληρούν τα κριτήρια για AD, κατηγοριοποιούνται ως ασυμπτωματικά με κίνδυνο εμφάνισης AD. Υποκειμενικές αναφορές διαταραχών μνήμης αποτελούν μόνο έναν παράγοντα κινδύνου εμφάνισης AD, καθώς θεωρούνται μη-ειδικές και μπορούν να εμφανιστούν ειδικά σε άτομα τρίτης ηλικίας και συχνά σε έδαφος άλλων διαταραχών, όπως διαταραχών προσοχής, καταθλιπτικής διάθεσης, διαταραχών ύπνου ή μετά από παρενέργειες φαρμάκων.

Τα κριτήρια κατά IWG-2 ασυμπτωματικής νόσου, με κίνδυνο εμφάνισης AD, παρουσιάζονται ακολούθως (A και B) [587]:

A. Απουσία ειδικού κλινικού φαινότυπου (1 και 2)
1) Απουσία αμνησικού συνδρόμου με εμπλοκή του ιπποκάμπου 2) Απουσία οποιουδήποτε κλινικού φαινότυπου της άτυπης μορφής AD
B. Ενδείξεις in vivo παθολογικών ευρημάτων που συνηγορούν υπέρ AD (ένα από τα παρακάτω)
1) Μειωμένα επίπεδα $A\beta_{42}$ σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα P-tau ή T-tau στο ENY 2) Αυξημένη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου στην PET τομογραφία αμυλοειδούς

Πίν.7. Κριτήρια ασυμπτωματικής νόσου, με κίνδυνο εμφάνισης AD

Τα κριτήρια για το προ-συμπτωματικό στάδιο AD κατά IWG-2 αναφέρονται παρακάτω (Α και Β):

Κριτήρια προ-συμπτωματικού σταδίου AD
A. Απουσία ειδικού κλινικού φαινότυπου (1 και 2)
1) Απουσία αμνησικού συνδρόμου με εμπλοκή του ιπποκάμπου 2) Απουσία οποιουδήποτε κλινικού φαινότυπου της άτυπης μορφής AD
B. Παρουσία αυτοσωματικής επικρατητικής μετάλλαξης στα γονίδια PSEN1, PSEN2, ή APP, ή οποιασδήποτε άλλης αποδεδειγμένης μετάλλαξης που προκαλεί AD (συμπεριλαμβάνεται η τρισωμία 21 του συνδρόμου Down)

Πίν.8. Κριτήρια προ-συμπτωματικού σταδίου AD

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η διαχείριση των ασθενών με AD απαιτεί συνεργασία μεταξύ του κλινικού ιατρού, του ασθενούς και του φροντιστή. Θεωρείται επίσης πολυπαραγοντική και χρειάζεται συμμετοχή πολυεπιστημονικής ομάδας. Γενικά, η διαχείριση ασθενών με AD προϋποθέτει: 1) πρώιμη αναγνώριση και διάγνωση των συμπτωμάτων, σε συνδυασμό με εξατομικευμένο πλάνο φροντίδας για τη δυαδική ομάδα ασθενούς-φροντιστή, 2) μη-φαρμακολογικές παρεμβάσεις, 3) φαρμακολογική θεραπεία και 4) δυναμικές και ρεαλιστικές αναπροσαρμογές του πλάνου φροντίδας ανάλογα με τις αλλαγές των συνθηκών, στόχων, καταστάσεων και πόρων της δυαδικής ομάδας ασθενούς-φροντιστή [630].

ΜΗ-ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Μη-φαρμακευτικές παρεμβάσεις ενδείκνυται να αποτελούν την αρχική επιλογή για την αντιμετώπιση των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων (διέγερση, απάθεια, παραληρήματα) και συμπεριφορικών αλλαγών (αντίσταση στη φροντίδα, αποθησαυρισμός και ιδεοψυχαναγκασμός) [631,632]. Τα ανωτέρω προκαλούν ιδιαίτερη δυσφορία στους ασθενείς και φροντιστές, και αν παραμείνουν χωρίς αντιμετώπιση, οδηγούν σε ταχύτερη επιδείνωση, πρώιμη ιδρυματοποίηση, επιβάρυνση της ποιότητας ζωής και μεγαλύτερο κόστος στο σύστημα υγείας [633]. Επιπλέον, η αντιμετώπισή τους μόνο με τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής αποφέρει χαμηλό θεραπευτικό κέρδος, και σε ορισμένες περιπτώσεις (για παράδειγμα κατά τη χρήση αντιψυχωσικών σκευασμάτων) σχετίζεται με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες και αύξηση της θνησιμότητας [634].

Η εκπαίδευση των φροντιστών στην αναγνώριση των συμπτωμάτων και στην αποφυγή καταστάσεων που τα πυροδοτούν αποτελεί πρωταρχικής σημασίας αντιμετώπιση. Η μετατροπή του περιβάλλοντος χώρου, χωρίς να δυσκολεύονται οι λειτουργικές ικανότητες του ασθενούς, μειώνει τους κινδύνους που συνοδεύουν την ασθένεια. Ένα ασφαλές περιβάλλον, με λιγότερους περιορισμούς, κρίνεται πιο φιλικό για τον ασθενή, αφού βασίζεται σε αυτό για τις καθημερινές του ανάγκες. Παραδείγματα μετατροπών στο περιβάλλον που διαμένει ο ασθενής που μπορούν να τον βοηθήσουν αποτελούν η διατήρηση επαρκούς φωτισμού για να

αποφεύγεται η σύγχυση στην αναγνώριση καθημερινών αντικειμένων και η απομάκρυνση καθρεφτών που τρομάζουν τον ασθενή, καθώς και αιχμηρών επίπλων και αντικειμένων. Όλα τα ανωτέρω παραδείγματα χαρακτηρίζονται υψίστης σημασίας για την ποιότητα ζωής του ασθενούς [635,636].

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Πρωταρχικό βήμα θεωρείται η απόσυρση περιπτών και δυνητικά επιβλαβών φαρμακευτικώνσκευασμάτων. Παραδείγματα αποτελούν οι συχνές περιπτώσεις χορήγησης διφενυδρανίνης, συνήθως σε συνδυασμό με ακεταμινοφένη, για την αντιμετώπιση διαταραχών ύπνου και άλγους, άλλων υπναγωγικών φαρμάκων και αγχολυτικώνσκευασμάτων (για παράδειγμα βενζοδιαζεπίνες), τα οποία αντενδείκνυνται σε άτομα τρίτης ηλικίας και σε όσους έχουν διαταραχές γνωσιακών λειτουργιών [637,638].

Σημαντική είναι επίσης η αναγνώριση και αντιμετώπιση συννοσηρότητας που ενδεχομένως να συμβάλλει στην γνωσιακή έκπτωση. Θεραπεία αυτών των καταστάσεων οδηγεί στην βελτίωση των νοητικών λειτουργιών, της λειτουργικότητας και της συμπεριφοράς των ασθενών με AD. Πολλές από αυτές τις καταστάσεις συννοσηρότητας δύνανται να είναι ανεπαίσθητες και χρόνιες και να μην εκδηλώνονται ως παραλήρημα ή εγκεφαλοπάθεια [639,640]. Ως εκ τούτου, ο ασθενής απαιτείται να αξιολογηθεί στα αρχικά στάδια, με αιματολογικές ή άλλες εξετάσεις, για την πιθανή ύπαρξη αφυδάτωσης, ηλεκτρολυτικών και μεταβολικών διαταραχών, αναιμίας, καρδιακής ή εγκεφαλικής ισχαιμίας, ανεπάρκειας θυρεοειδικών ορμονών και βιταμινών και λοιμωδών καταστάσεων (για παράδειγμα λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος ή πνευμονία). Άλλες καταστάσεις, όπως άλγος λόγω αρθρίτιδας, δυσκοιλιότητα, κόπωση εμφανίζονται συχνά, ιδιαίτερα στα τελικά στάδια των ασθενών με AD, οι οποίοι δυσκολεύονται να αναγνωρίσουν τα συμπτώματά τους. Τα ανωτέρω πυροδοτούν ή επαυξάνουν το άγχος, την ευερεθιστότητα, την διέγερση, την επιθετικότητα, τις διαταραχές του ύπνου, ενώ η αποτελεσματική αντιμετώπισή τους ανακουφίζει σημαντικά τον ασθενή [630].

Τα νευροληπτικά-αντιψυχωσικά φάρμακα ενδείκνυται να χρησιμοποιούνται με ιδιαίτερη προσοχή, συνεχή παρακολούθηση και μόνο σε ειδικές περιπτώσεις. Η

βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη χρήση τους έχει συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου γνωσιακής έκπτωσης, περαιτέρω νοσηρότητα (όπως για παράδειγμα εμφάνιση παρκινσονισμού, πτώσεων, καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών συμβαμάτων) και θνησιμότητα [634,635]. Ως εκ τούτου, η χρήση τους δικαιολογείται αποκλειστικά σε περιπτώσεις πολύ σοβαρών συμπεριφορικών διαταραχών, χωρίς αναγνωρίσιμη και θεραπεύσιμη αιτία. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει εγκρίνει την ρισπεριδόνη για βραχυπρόσθεσμη, 12-εβδομάδων, χορήγηση σε ασθενείς με άνοια [630].

Οι αναστολείς χολινεστεράσης (Cholinesterase Inhibitors-ChEIs) δονεπεζίλη, ριβασιγμίνη και γαλανταμίνη, καθώς και ο NMDA ανταγωνιστής μεμαντίνη, αποτελούν τα μοναδικά φάρμακα που έχουν εγκριθεί ως τώρα για την αντιμετώπιση της άνοιας AD [641,642]. Οι ChEIs και η μεμαντίνη εμφανίζουν συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης και θεωρούνται αρκετά ασφαλείς [643]. Η βραχυπρόθεσμη ανταπόκριση αυτών των φαρμάκων ποικίλλει μεταξύ των ασθενών. Μελέτες υποδεικνύουν πως η χορήγησή τους για 6-12 μήνες βελτιώνει σημαντικά τις γνωσιακές λειτουργίες, τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και τα συμπεριφορικά συμπτώματα στο 10-30% των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, σταθεροποιεί τα συμπτώματα στο 30-50%, ενώ στο 20-40% συνεχίζουν να επιδεινώνονται. Η διακοπή, ή η μη συνεπής λήψη των ChEIs αποδεικνύεται επιζήμια και έχει συσχετιστεί με ταχύτερη επιδείνωση [644,645]. Ωστόσο, με την εξέλιξη της νόσου, ασθενείς που αρχικά μπορεί να διαπίστωσαν βελτίωση ή έστω σταθερότητα των συμπτωμάτων, τελικά η κατάστασή τους να επιδεινώνεται. Μακροπρόθεσμα, οι τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές για την AD αμβλύνουν την επιδείνωση, αλλά δεν την αποτρέπουν [630].

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η έναρξη χορήγησης ChEIs ενδείκνυται στην ήπια, μέτρια ή σοβαρού βαθμού AD, ενώ η μεμαντίνη στην μέτρια με σοβαρού βαθμού AD. Η αγωγή με ChEIs απαιτείται να τιτλοποιείται αργά μέχρι τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία και ανεκτικότητα. Ενδεδειγμένη (on-label) μονοθεραπεία μεμαντίνης έχει εγκριθεί για την μέτρια ή τελικού σταδίου AD. Σε ασθενείς με AD μέτριας-σοβαρής μορφής, η μεμαντίνη μπορεί να προστεθεί στην ήδη από μηνών σταθερή χορήγηση ChEIs. Αντίστροφα, ChEIs μπορούν να χορηγηθούν μετά από

μήνες σταθερής μονοθεραπείας με μεμαντίνη. Η αργή τιτλοποίηση των ChEIs συνίσταται για την αποφυγή γαστρεντερολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών [630].

Φαρμακευτική αγωγή AD	
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ
Δονεπεζίλη	Δοσολογία έναρξης: 5mg/d, αύξηση σε 10mg/d μετά από 4-6 εβδομάδες
Ριβαστιγμίνη	Χορήγηση από το στόμα: 1,5mg δύο φορές την ημέρα, σε περιπτώσεις καλής ανεκτικότητας αύξηση στα 3mg μετά από 2 εβδομάδες-ακόλουθες αυξήσεις στα 4,5mg και 6mg ενδείκνυται μετά από ελάχιστη 2 εβδομάδων διάρκεια χορήγησης της προηγούμενης δοσολογίας, μέγιστη δόση: 6mg δύο φορές την ημέρα Διαδερμικά έμπλαστρα: δοσολογία έναρξης 1 έμπλαστρο των 4.6mg μια φορά την ημέρα για μια περίοδο 4 εβδομάδων. Δοσολογία συντήρησης: 1 έμπλαστρο των 9,5mg ή 13,3mg
Γαλανταμίνη	Δοσολογία έναρξης: 4mg δύο φορές την ημέρα για 4 εβδομάδες, μετέπειτα αύξηση σε 8mg δύο φορές την ημέρα για 4 εβδομάδες, μετέπειτα αύξηση σε 12mg δύο φορές την ημέρα
Μεμαντίνη	Δοσολογία άμεσης αποδέσμευσης: έναρξη με 5mg άπαξ την ημέρα, μετέπειτα αύξηση της δοσολογίας κατά 5mg την ημέρα για διάστημα μιας εβδομάδας, με μέγιστη δόση τα 20mg Δοσολογία παρατεταμένης αποδέσμευσης (WR): έναρξη με 7mg άπαξ την ημέρα, αύξηση κατά 7mg ανά εβδομάδα με μέγιστη δόση τα 28mg

Πίν. 9. Φαρμακευτική αγωγή AD

Νέες θεραπείες που να συμβάλλουν στην πρόληψη, καθυστέρηση ή θεραπεία των συμπτωμάτων της AD αναδεικνύονται απολύτως απαραίτητες. Μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε αντι-αμυλοειδικές προσεγγίσεις, όπως στρατηγικές ενεργής και παθητικής ανοσοποίησης, αναστολείς β- και γ-σεκρετάσης και αντι-συσσωματικά φάρμακα. Μονοκλωνικά αντισώματα, όπως τα barineuzumab [646], solanezumab [647], gantenerumab, και ο αναστολέας γ-σεκρετάσης anagacestat δεν απέφεραν τα αναμενόμενα αποτελέσματα, ενώ το aducanumab συσχετίστηκε με δόσο-εξαρτώμενη μείωση του αμυλοειδικού φορτίου στην PET τομογραφία και της γνωσιακής έκπτωσης στα πρώιμα στάδια της AD [342].

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΗΝ AD

Τα τελευταία χρόνια, ο μεταβολισμός της γλυκόζης στον εγκέφαλο μελετήθηκε για την κατανόηση και διάγνωση διαφόρων εγκεφαλικών παθολογικών καταστάσεων, όπως στην τραυματική εγκεφαλική βλάβη, στα AEE και στις νευροεκφυλιστικές νόσους [648]. Η υψηλή κατανάλωση ενέργειας του εγκεφάλου προερχόμενη από τον μεταβολισμό της γλυκόζης τον καθιστά ιδιαίτερα ευάλωτο σε περιπτώσεις διαταραχών του. Συγκεκριμένα, πολυάριθμες μελέτες ανέδειξαν πως σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας και υπογλυκαιμίας, οι λειτουργίες του εγκεφάλου απορρυθμίζονται, και ειδικά οι γνωσιακές λειτουργίες [649,650]. Επιπλέον, από τα ευρήματα μελετών προκύπτει ότι η ελλειμματική απόδοση σε μια σειρά γνωσιακών δοκιμασιών οφείλεται σε ανεπάρκεια παροχής γλυκόζης στον εγκέφαλο σε άτομα τρίτης ηλικίας. Έχει παρατηρηθεί ότι η αύξηση στη διαθεσιμότητα της γλυκόζης σε καθορισμένες περιοχές του εγκεφάλου βελτιώνει την απόδοση του ατόμου σε γνωσιακού τύπου δοκιμασίες, ειδικά σε άτομα τρίτης ηλικίας. Μικροεγχύσεις γλυκόζης στο μέσο διάφραγμα, στον υπόκαμπο, στην αμυγδαλή και στο ραβδωτό σώμα συμβάλλουν στην ενίσχυση της μνήμης. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν πως ένα άτομο τρίτης ηλικίας εμφανίζει μεγαλύτερο κίνδυνο να εκτεθεί σε καταστάσεις ελλείψεων γλυκόζης και ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια νοητικής αξιολόγησης [651,652].

Προοδευτική μείωση στην πρόσληψη της γλυκόζης στον εγκέφαλο ασθενών με AD έχει επιβεβαιωθεί σε πληθώρα διαμηκών μελετών. Επίσης, με την εφαρμογή της PET τομογραφίας έχει ήδη διαπιστωθεί ο μειωμένος μεταβολισμός της γλυκόζης στην AD [653,654,655]. Ανασκοπικές μελέτες υποστηρίζουν την χρησιμότητα του προσδιορισμού της CMR_{glc} για τη διαφορική διάγνωση της AD με άλλες αιτίες γνωσιακής έκπτωσης στους ασθενείς τρίτης ηλικίας [656,657]. Έπειτα από ανασκόπηση της εκτεταμένης βιβλιογραφίας σχετικά με τον μεταβολισμό του εγκεφάλου, είναι κοινά αποδεκτό πως η ολική CMR_{glc} επισημαίνεται κατά 20-25% χαμηλότερη στην AD [117]. Ασθενείς με AD εμφανίζουν μειωμένη κατανάλωση γλυκόζης σε περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στις γνωσιακές λειτουργίες, όπως υπόκαμπος και κροταφικός, βρεγματικός και μετωπιαίος φλοιός. Η μείωση της CMR_{glc} συναντάται πρώιμα στον υπόκαμπο και έπειτα στην οπίσθια έλικα, στον

κροταφικό και βρεγματικό λοβό και στα μετέπειτα στάδια, στον μετωπιαίο λοβό [658]. Ο μέσος κροταφικός λοβός περιλαμβάνει τον ιππόκαμπο και τον ενδορινικό φλοιό, οπότε χαμηλότερη CMR_{glc} σε αυτές τις περιοχές σχετίζεται αναμφίβολα με το πρωιμότερο έλλειμμα στην AD, την επεισοδιακή μνήμη. Αν και οι ανωτέρω περιοχές προσβάλλονται εξίσου τόσο στην σποραδική όσο και στην οικογενή μορφή της AD, ο οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου, η παραϊπποκάμπεια έλικα και ο ινιακός λοβός μπορεί να επιβαρύνονται περισσότερο στην οικογενή σε σχέση με την σποραδική μορφή της νόσου [659,660]. Ωστόσο, ατροφία του εγκεφάλου συμβαίνει φυσιολογικά και με ρυθμό 1,6% ανά δεκαετία μετά την ηλικία των 30 ετών, γεγονός που ενδείκνυται να λαμβάνεται υπόψη κατά την εκτίμηση της CMR_{glc} . Με τον τρόπο αυτό και συνεκτιμώντας την ανωτέρω διαπίστωση, ομόφωνα υποστηρίζεται ότι η CMR_{glc} μειώνεται κατά ~25% στην AD σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας [117].

Ο μεταβολισμός της γλυκόζης αποτελεί μια διαδικασία πολλαπλών σταδίων που περιλαμβάνει πολλούς εξωκυτταρικούς και ενδοκυτταρικούς παράγοντες [661]. Συνοπτικά, το σύνολο αυτών των διεργασιών κατηγοριοποιείται σε δύο κυρίως στάδια: μεταφορά και ενδοκυτταρικό μεταβολισμό. Στον εγκέφαλο, τα στάδια αυτά περιλαμβάνουν: 1) μηχανισμούς και διεργασίες που ελέγχουν την πρόσληψη της γλυκόζης από τον εγκέφαλο, όπως η σηματοδοτική οδός δράσης της ινσουλίνης, η οποία συμβάλλει στη ρύθμιση της διαμεμβρανικής μεταφοράς της γλυκόζης και στη μεταφορά της διαμέσου των GLUTs, που ευθύνονται για την εξισσοροπημένη κυτταρική μεταφορά της γλυκόζης στον εγκέφαλο, και 2) ενδοκυτταρικός μεταβολισμός, μέσω της γλυκόλυσης και της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Οποιαδήποτε διαταραχή των ανωτέρω σταδίων προκαλεί υπομεταβολισμό της γλυκόζης στην AD [662,663].

A) Διαταραγμένη μεταφορά γλυκόζης

1. Εγκεφαλική αντίσταση στην ινσουλίνη: σύνδεση μεταξύ ΣΔ2 και AD

Ο ΣΔ2 αποτελεί ένα μεταβολικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη, γνώρισμα που προσδιορίζει και την AD. Γνωσιακά ελλείμματα εκδηλώνονται στους ασθενείς με ΣΔ2 και αντίστροφα, η πλειονότητα των ασθενών

με AD εμφανίζουν μη φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης νηστείας και αντίσταση στην ινσουλίνη. Μερικοί μελέτητες όρισαν την AD ως 'ΣΔ τύπου 3' ή 'εγκεφαλική αντίσταση στην ινσουλίνη' [664,665,666]. Με τα ήδη υπάρχοντα δεδομένα, επισημαίνονται αρκετές ομοιότητες μεταξύ AD και ΣΔ2, όσον αφορά την επιδημιολογία, την κλινική παρουσίαση και τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς [663].

1.1 Επιδημιολογικά, κλινικά και παθοφυσιολογικά κοινά χαρακτηριστικά μεταξύ ΣΔ2 και AD

Ο ΣΔ2 αποτελεί ένα ετερογενές μεταβολικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, η οποία προκαλείται από ελλιπή αποτελεσματικότητα και/ή ελλειμματική παραγωγή ινσουλίνης. Στον ΣΔ τύπου 1 (ΣΔ1) η αυτοάνοση καταστροφή των παγκρεατικών β-κυττάρων οδηγεί σε απώλεια παραγωγής ινσουλίνης, ενώ στον ΣΔ2 η δράση της ινσουλίνης καθίσταται ελλειμματική, οδηγώντας στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Εκτιμάται πως υπάρχουν περίπου 250 εκατομμύρια ασθενείς με ΣΔ παγκοσμίως, από τους οποίους το 90% εμφανίζει ΣΔ2 [667,668]. Η γήρανση αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση του ΣΔ2, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔ2 περιλαμβάνουν άτομα τρίτης ηλικίας. Ο ΣΔ2 επηρεάζει την ποιότητα και το προσδόκιμο ζωής των ατόμων τρίτης ηλικίας λόγω των μακροπρόθεσμων επιπλοκών που επιφέρει, όπως καρδιαγγειακή νόσος, νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, περιφερική νευροπάθεια και εγκεφαλοπάθεια [669,670].

Ο ΣΔ2 έχει συσχετισθεί με AD και ειδικότερα ασθενείς με ΣΔ2 εμφανίζουν διπλάσια ή τριπλάσια αύξηση του κινδύνου για AD, ανεξάρτητα του κινδύνου εκδήλωσης αγγειακής άνοιας [671,672]. Σε μία μελέτη νευροαπεικόνισης με χρήση MRI, αποδείχθηκε πως ασθενείς τρίτης ηλικίας με ΣΔ2 εμφανίζουν μετρίου βαθμού κίνδυνο να αναπτύξουν ατροφία του ιπποκάμπου, ενώ η σοβαρότητα των βλαβών εξαρτάται από την πορεία του ΣΔ2 [663]. Επιπλέον, το μεταβολικό σύνδρομο, με κύριο χαρακτηριστικό την αντίσταση στην ινσουλίνη, οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης AD [673,674]. Ομοίως, οι ασθενείς με AD εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό ΣΔ2 και μη φυσιολογική γλυκόζη νηστείας σε σχέση με τους υγιείς

μάρτυρες, με το 80% του συνόλου των ασθενών με AD να εμφανίζει συννοσηρότητα με ΣΔ2 [675,676].

Εκτός από τα κοινά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, ο ΣΔ2 και η AD εμφανίζουν και κοινά κλινικά συμπτώματα και σημεία, όπως γνωσιακή έκπτωση, διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, χρόνια υπεργλυκαιμία και ατροφία του υποκάμπου. Όπως προαναφέρθηκε, ο ΣΔ2 χαρακτηρίζεται από υψηλό κίνδυνο γνωσιακής έκπτωσης, πιθανώς λόγω χρόνιας υπεργλυκαιμίας, επαναλαμβανομένων περιστατικών σοβαρής υπογλυκαιμίας, μικροαγγειακών επιπλοκών και αντίστασης στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της νόσου. Επιπλέον, λοιπές καταστάσεις σχετιζόμενες με τον ΣΔ2 συμβάλλουν στη γνωσιακή έκπτωση, όπως ΑΕΕ, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και παχυσαρκία [677,678]. Το μεταβολικό σύνδρομο έχει επίσης συσχετισθεί με νευροεκφύλιση, καθώς ασθενείς με ΣΔ1 και 2 εμφανίζουν γνωσιακές διαταραχές [679]. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με ΣΔ2 εκδηλώνουν εγκεφαλική ατροφία σε φλοιϊκές, υποφλοιώδεις περιοχές και στον υποκάμπο, η οποία έχει συσχετισθεί με γνωσιακή έκπτωση [680]. Σε ασθενείς με ΣΔ1, η γνωσιακή έκπτωση φαίνεται να οφείλεται σε βραχυπρόθεσμες επιπλοκές, όπως οξεία υπεργλυκαιμία και/ή υπο-ινσουλιναιμία, οι οποίες οδηγούν σε χαμηλές αποδόσεις στις γνωσιακές δοκιμασίες [677]. Ωστόσο, στον ΣΔ2, η μείωση των γνωσιακών λειτουργιών φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με ασθενείς τρίτης ηλικίας, η οποία προκύπτει από την αντίσταση στην ινσουλίνη που απαντάται πιο συχνά σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα [669,677]. Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψιν τις συνέπειες του ΣΔ2 στην γνωσιακή έκπτωση, αναμφισβήτητα οι ασθενείς με ΣΔ2 παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσήσουν από νευροεκφυλιστική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της AD.

Οι SP και NFTs αποτελούν τους παθολογοανατομικούς δείκτες της AD στον εγκέφαλο. Αξιοσημείωτο θεωρείται το γεγονός πως η μετά θάνατον μελέτη εγκεφάλων ανέδειξε συσσώρευση Αβ πρωτεΐνης σε παρόμοιες περιοχές του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΣΔ2 [664,666]. Η διαταραχή της σηματοδοτικής οδού δράσης της ινσουλίνης αυξάνει τη συσσώρευση Αβ στους ασθενείς με ΣΔ2 [666]. Με μια μέθοδο μοντελοποίησης ΣΔ2, μέσω έγχυσης στρεπτοζοτοκίνης, ο de la Monte και συνεργάτες παρατήρησαν πως οι εγκέφαλοι με ΣΔ2 ήταν ατροφικοί και εμφάνιζαν σαφή νευροεκφύλιση με απώλεια νευρώνων, γλοίωση,

υπερφωσφορυλιωμένη tau πρωτεΐνη και εναποθέσεις Αβ, τα οποία αποτελούν χαρακτηριστικά που απαντώνται στον εγκέφαλο της AD [664]. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί πως η ανεπάρκεια της IRS2 ενισχύει την φωσφορυλίωση της tau πρωτεΐνης. Τα ανωτέρω ευρήματα υποδεικνύουν πως ο ΣΔ2 και η AD μοιράζονται κάποια κοινά παθολογικά γνωρίσματα [663].

1.2 Ελαττωματική σηματοδότηση ινσουλίνης στον ΣΔ2 και AD

Πληθώρα ευρημάτων αποδίδει στην ελαττωματική σηματοδότηση ινσουλίνης τον κύριο συνδετικό κρίκο ανάμεσα στον ΣΔ2 και AD [681,682,683]. Πολλές μελέτες επισημαίνουν πως η δυσλειτουργία της οδού σηματοδότησης ινσουλίνης στον εγκέφαλο επιδεινώνει τη νευροεκφύλιση και την απώλεια συνάψεων, τα οποία ευθύνονται για τη γνωσιακή έκπτωση [684,685,686].

Η ινσουλίνη και ο υποδοχέας της αποτελούν σημαντικούς παράγοντες για τη ρύθμιση της διαθεσιμότητας της γλυκόζης και της ενεργειακής ομοιόστασης στο ΚΝΣ. Οι IRs εκφράζονται ευρέως στο ΚΝΣ [687,688]. Στους ασθενείς με AD παρατηρείται μείωση της έκφρασής τους, αλλά και ελάττωση των επιπέδων ινσουλίνης στο ENY και του λόγου ινσουλίνης ENY/πλάσματος. Πολλές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την μείωση στην έκφραση της ινσουλίνης, των IRs και των αυξητικών παραγόντων της ινσουλίνης (Insulin Growth Factor-IGF) 1 και 2, καθώς και την εμπλοκή της στην παθογένεση της AD [663,689]. Επιπλέον, ελαττωματικά γονίδια που κωδικοποιούν την ινσουλίνη, τα πεπτίδια IGF1 και 2 και τους υποδοχείς τους εκφράζονται στον εγκέφαλο ασθενών με AD χωρίς τη συνύπαρξη ΣΔ2 [690]. Η διαταραχή στη μεταφορά της ινσουλίνης ευθύνεται εν μέρει για τα μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης και IGF-1 στο ENY ασθενών με AD [684]. Ωστόσο, οι νευρώνες είναι σε θέση να εκφράζουν και να εκκρίνουν ινσουλίνη [691], και στην AD η έκφραση του mRNA της ινσουλίνης διαπιστώθηκε 4 φορές χαμηλότερη στον ιππόκαμπο και 2 φορές χαμηλότερη στον υποθάλαμο [666]. Επομένως, διαταραχή στη μεταφορά σε συνδυασμό με δυσλειτουργία στην τοπική έκκριση της ινσουλίνης έχουν ως αποτέλεσμα τα μειωμένα επίπεδά της στον εγκέφαλο ασθενών με AD. Ο Chua και συνεργάτες διαπίστωσαν πως η μη λειτουργική σηματοδοτική οδός της ινσουλίνης προηγείται της συσσώρευσης Αβ, και την χαρακτήρισαν παθογενετικό παράγοντα στην νευροεκφύλιση της AD [692].

Μη-φυσιολογική μεταγωγή σήματος στην οδό PI3K/Akt αποτελεί την κυριότερη διαταραχή στη σηματοδοτική οδό ινσουλίνης/IGF-1 και έχει ως αποτέλεσμα μη λειτουργικό καταρράκτη στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Ο Liu και συνεργάτες σύγκριναν τη λειτουργικότητα της σηματοδοτικής οδού ινσουλίνης-PI3K-Akt στον μετωπιαίο φλοιό ασθενών με AD, ΣΔ2, AD και ΣΔ2 και υγιών μαρτύρων, και εντόπισαν μεγαλύτερη ανεπάρκεια της οδού στους ασθενείς όπου συνυπήρχε AD και ΣΔ2. Επιπλέον, ανέφεραν πως τα επίπεδα και η ενεργοποίηση των συστατικών της οδού σηματοδότησης ινσουλίνης-PI3K-Akt σχετίζονταν αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα φωσφορυλίωσης της ταυ πρωτεΐνης και ανάλογα με την Ο-γλυκουσυλάτωση της ταυ πρωτεΐνης. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν πως διαταραχή στη σηματοδότηση της οδού ινσουλίνης-PI3K-Akt οδηγεί σε νευροεκφύλιση στην AD μέσω μειωμένης Ο-γλυκουσυλάτωσης (O-GlcNAcylation) και ακόλουθης υπερφωσφορυλίωσης της ταυ πρωτεΐνης [693].

Παρόλα αυτά, παθοφυσιολογικές μεταβολές σχετιζόμενες με τη δυσλειτουργία της σηματοδότησης της ινσουλίνης στον εγκέφαλο θεωρούνται ακόμα πιο πολύπλοκες [694]. Έχει αναφερθεί πως και άλλοι παράγοντες που εμπλέκονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως η οδός σηματοδότησης της επαγόμενης από μιτογόνα πρωτεϊνικής κινάσης (Mitogen-Activated Protein Kinase-MAPK), το ένζυμο GSK-3 (Glycogen Synthase Kinase 3), το ένζυμο αποδόμησης ινσουλίνης (Insulin Degrading Enzyme-IDE) και η μικροαγγειακή δυσλειτουργία, σχετίζονται με τις παθοφυσιολογικές μεταβολές που παρατηρούνται στην AD [694,695,696,697]. Η οδός MAPK είναι ενεργοποιημένη σε αυξημένο βαθμό στους ασθενείς με AD και σχετίζεται με νευροφλεγμονή, υπερφωσφορυλίωση ταυ πρωτεΐνης και διακίνηση του Αβ [684]. Ομολογουμένως, έχει επιβεβαιωθεί ότι η υπερφωσφορυλίωση της ταυ πρωτεΐνης σχετίζεται με αυξημένη ενεργοποίηση της GSK-3β, της MAPK και της κυκλινο-εξαρτώμενης κινάσης 5, οι οποίες αποτελούν κύριες ταυ κινάσες που ευθύνονται για την φωσφορυλίωση της ταυ πρωτεΐνης [668,678]. Επίσης, έχει προταθεί πως η ινσουλίνη ρυθμίζει την εξωκυτταρική αποδόμηση του Αβ μέσω της δράσης του IDE [698], η οποία είναι μια μεταλλοπρωτεάση που συμμετέχει στην απόδομηση διαφόρων εξωκυτταρικών υποστρωμάτων, όπως της ινσουλίνης και του Αβ. Συνεπώς, χαμηλή δραστηριότητα της IDE στους διαβητικούς ασθενείς συνεισφέρει στην αύξηση των επιπέδων Αβ στον εγκέφαλο [699]. Ένας

διαφορετικός μηχανισμός, με τον οποίο η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε αυξημένα ενδοκυτταρικά επίπεδα Αβ, αποτελεί η αυξημένη ενεργοποίηση της GSK-3β, που με τη σειρά της διευκολύνει τη δραστηριότητα της β-σεκρετάσης και τον σχηματισμό Αβ [700]. Επίσης, η αυξημένη ενεργοποίηση της GSK-3β οδηγεί σε απόπτωση των χολινεργικών νευρώνων [701] και σχηματισμό NFTs [702].

Συνοψίζοντας, η δυσλειτουργία της σηματοδοτικής οδού της ινσουλίνης/IGF και των σχετιζόμενων παραγόντων αποτελεί έναν κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό που επάγει τη νευροεκφύλιση στον ΣΔ2 και στην AD. Γι' αυτόν τον λόγο, ορισμένοι ερευνητές πρότειναν τον όρο "ΣΔ τύπου 3" ή "εγκεφαλική αντίσταση στην ινσουλίνη" για να περιγράψουν τη δυσλειτουργία αυτής της οδού στην AD [664,666].

Αξίζει να αναφερθεί πως, εκτός από την αντίσταση στην ινσουλίνη, και άλλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του ΣΔ2 έχουν παρατηρηθεί στην AD, όπως αυξημένα επίπεδα των τελικών προϊόντων υψηλής γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End products-AGEs) και του αυξητικού παράγοντα μεταμόρφωσης (Transformation Growth Factor-TGF) [663].

Εν κατακλείδι, ο ΣΔ2 και η AD διαθέτουν πολλά κοινά επιδημιολογικά στοιχεία, καθώς και παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις, παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και μη-λειτουργικές οδούς μεταγωγής σήματος. Από τα παραπάνω, η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί τον πιο κοινό παθοφυσιολογικό παράγοντα που εμπλέκεται στις δύο αυτές νοσολογικές καταστάσεις.

2. Μη φυσιολογικοί GLUTs

Αρκετές μελέτες έως τώρα επισημαίνουν τη μείωση στη μεταφορά της γλυκόζης στον εγκέφαλο ασθενών με AD διαμέσου του ΑΕΦ, λόγω των μειωμένων επιπέδων των GLUT1 και GLUT3 [703,704,705]. Έρευνες σε μεταθανάτιους εγκεφάλους ασθενών με AD έδειξαν σημαντικά μειωμένα επίπεδα των ανωτέρω μεταφορέων, και ειδικά του GLUT3 στον εγκεφαλικό φλοιό. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε κάποια ιδιαίτερη μεταβολή στα επίπεδα του GLUT4 σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Ειδικότερα, ο Simpson και συνεργάτες υπολόγισαν τα επίπεδα των GLUT3 και GLUT1 χρησιμοποιώντας ανοσοαποτύπωση και αυτοραδιογραφία, τα οποία

αποδείχθηκαν μειωμένα σε αρκετές περιοχές του εγκεφάλου. Ωστόσο, ο αριθμός τόσο των ασθενών με AD όσο και των υγιών μαρτύρων ήταν περιορισμένος [706]. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από τον Kalaria και συνεργάτες χρησιμοποιώντας δοκιμασία πρόσδεσης με την κυτοχλασίνη Β [704]. Για τον GLUT1, φαίνεται πως η μείωση της έκφρασής του δε συνοδεύεται από σημαντικές μεταβολές των επιπέδων του mRNA, γεγονός που ενοχοποιεί άλλους μετα-μεταγραφικούς μηχανισμούς.

Η UDP-N-ακετυλογλυκοζαμίνη [UDP-N-Acetylglucosamine (UDP-GlcNAc)] αποτελεί το υπόστρωμα για την Ο-συνδεδεμένη β-N-ακετυλογλυκοζαμίνη τρανσφεράση, η οποία είναι απαραίτητη για την προσθήκη ενός κατάλοιπου N-ακετυλογλυκοζαμίνης [N-acetyl-glucosamine (GlcNAc)] σε κατάλοιπα σερίνης και θρεονίνης μέσω Ο-γλυκουυλάτωσης. Περίπου το 2-5% της συνολικής ποσότητας της γλυκόζης χρησιμοποιείται στην βιοσυνθετική οδό εξοζαμίνης για τη σύνθεση της UDP-GlcNAc, οπότε τα ενδοκυτταρικά επίπεδα της UDP-GlcNAc εξαρτώνται από τον μεταβολισμό της γλυκόζης [283,707]. Στον φυσιολογικό εγκέφαλο, η πρωτεΐνη tau τροποποιείται εξίσου τόσο μέσω της Ο-γλυκουυλάτωσης όσο και της φωσφορυλίωσης. Η Ο-γλυκουυλάτωση της tau πρωτεΐνης ρυθμίζει αντιστρόφως ανάλογα την φωσφορυλίωσή της [708]. Ο Liu και συνεργάτες απέδειξαν πως η μείωση των επιπέδων GLUT1 και 3 σχετίζεται ανάλογα με τη μείωση της Ο-γλυκουυλάτωσης και αντιστρόφως ανάλογα με τη φωσφορυλίωση της tau πρωτεΐνης [235]. Συνεπώς, κατέληξαν πως μειωμένη παροχή γλυκόζης λόγω μη-φυσιολογικής μεταφοράς της στα εγκεφαλικά κύτταρα οδηγεί στην υπερφωσφορυλίωση της tau και τη δημιουργία NFTs μέσω αναστολής της βιοσυνθετικής οδού εξοζαμίνης και ακόλουθης μείωσης των ενδοκυτταρικών επιπέδων UDP-GlcNAc. Αυτό συνεπάγεται μειωμένη Ο-γλυκουυλάτωση της tau πρωτεΐνης και ταυτόχρονη αύξηση της φωσφορυλίωσής της [707]. Παρεμπιπτόντως, παρόμοια μείωση της Ο-γλυκουυλάτωσης και των επιπέδων GLUT3 στον εγκέφαλο και αύξηση της φωσφορυλίωσης της tau πρωτεΐνης, διαπιστώθηκε και στον ΣΔ2 [709].

Γηρασμένοι νευρώνες με μη επαρκή λειτουργικότητα των νευροπροστατευτικών οδών σηματοδότησης του HIF-1 αποδεικνύονται πιο επιρρεπείς στη

νευροεκφύλιση. Η έκφραση των GLUT1 και 3 ρυθμίζεται κυρίως μέσω του HIF-1α (σελίδα 52). Ο Liu και συνεργάτες ανέφεραν μείωση της έκφρασης του HIF-1, και ειδικά του HIF-1α στην AD, και υπέθεσαν πως αυτή η μείωση μπορεί να προκαλέσει ακόλουθη ελάττωση της έκφρασης των GLUT1 και 3, αν και ο ακριβής μηχανισμός αναστολή της ρύθμισης του HIF-1 στην AD δεν έχει εξακριβωθεί. Πιθανώς το αυξημένο οξειδωτικό στρες που παρατηρείται στην AD να προκαλεί την αποσταθεροποίηση του HIF-1 [235].

B) Ενδοκυτταρική διαταραχή μεταβολισμού της γλυκόζης

Με τον ενδοκυτταρικό καταβολισμό της, η γλυκόζη τελικά μετατρέπεται σε ενέργεια υπό τη μορφή ATP και απαραίτητων υποστρωμάτων για περαιτέρω βιοσυνθετικές διεργασίες. Τα στάδια του μεταβολισμού της γλυκόζης συνοπτικά περιλαμβάνουν τη γλυκόλυση και την PPP που λαμβάνουν χώρα στο κυτταρόπλασμα, καθώς και τον κύκλο του κιτρικού οξέως και την οξειδωτική φωσφορυλίωση που συμβαίνουν στα μιτοχόνδρια (σελ. 12). Επιπλέον, σε κλινικές και πειραματικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι διαταραχές στη λειτουργία των μιτοχονδρίων σχετίζονται με την AD [399,710,711,712]. Συγκεκριμένα, η δραστηριότητα βασικών ενζύμων που συμμετέχουν στον κύκλο του κιτρικού οξέως και στην PPP, όπως το σύμπλοκο δεϋδρογονάσης του πυροσταφυλικού (Pyruvate DeHydrogenase Complex-PDHC) και το σύμπλοκο δεϋδρογονάσης α-κετογλουταρικού (α-Ketoglutarate DeHydrogenase Complex-KGDHC) μειώνεται στην AD [713,714,715]. Ομοίως, το κοινό τους συνένζυμο, η διφωσφορική θειαμίνη (Thiamine Diphosphate) έχει βρεθεί σε μειωμένα επίπεδα στην AD [716].

1. Η μειωμένη λειτουργικότητα των μιτοχονδριακών ενζύμων, που εξαρτώνται από τη θειαμίνη, αποτελεί κύριο χαρακτηριστικό της AD. Ο κύκλος του κιτρικού οξέως και η οξειδωτική φωσφορυλίωση της γλυκόζης διαταράσσονται σημαντικά στον εγκέφαλο ασθενών με AD, λόγω της μη φυσιολογικής λειτουργίας των PDHC και KGDHC.

1.1 Διαταραχές στον κύκλο του κιτρικού οξέως

Το πυροσταφυλικό που παράγεται από τη γλυκόλυση εισέρχεται στη θεμέλια ουσία του μιτοχονδρίου και μέσω του PDHC πραγματοποιείται οξειδωτική

αποκαρβοξυλίωση, κατά την οποία η καρβοξυλική ομάδα από το πυροσταφυλικό ελευθερώνεται σε ένα μόριο CO₂ και οι υπόλοιποι δύο άνθρακες (ακετυλομάδα) συνδέονται με το CoA-SH, σχηματίζοντας ακετυλο-CoA με ταυτόχρονη αναγωγή του NAD⁺ → NADH+H⁺. Το ακετυλο-CoA εισέρχεται έπειτα στον κύκλο του κιτρικού οξέως, στον οποίο εμπλέκονται οχτώ ένζυμα: συνθετάση του κιτρικού, ακονιτάση, δεϋδρογονάση ισοκιτρικού, KGDHC, δεϋδρογονάση ηλεκτρικού, συνθετάση ηλεκτρυλο-CoA, φουμαράση και δεϋδρογονάση μηλικού. Το KGDHC μετατρέπει το α-κετογλουταρικό σε ηλεκτρυλο-CoA. Σε αυτήν την αντίδραση το α-κετογλουταρικό χάνει μια καρβοξυλική ομάδα (ως CO₂) και το NAD⁺ ανάγεται σε NADH. Το CoA-SH συνδέεται με το ηλεκτρικό, μέσω ενός θειοεστερικού δεσμού υψηλής ενέργειας, και σχηματίζεται το ηλεκτρυλο-CoA [717]. Επί του παρόντος, πληθώρα μελετών έχει συσχετίσει τη μειωμένη δραστηριότητα του PDHC με την AD [718,719]. Το KGDHC αποτελεί το βασικό σημείο ελέγχου του κύκλου του κιτρικού οξέως [720] και, όπως και το PDHC, έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση AD. Ο Bubber και συνεργάτες επισήμαναν σημαντική μείωση δραστηριότητας του PDHC (-41%), της δεϋδρογονάσης ισοκιτρικού (-27%), του KGDHC (-57%) και αύξηση της λειτουργίας της δεϋδρογονάσης του ηλεκτρικού και της δεϋδρογονάσης του μηλικού στην AD, ενώ τα υπόλοιπα τέσσερα ένζυμα παρέμειναν ανεπηρέαστα. Ειδικά για τα PDHC και KGDHC, η μειωμένη λειτουργικότητά τους οδηγεί σε υπομεταβολισμό της γλυκόζης, οξειδωτικό στρες και μιτοχονδριακή βλάβη στους νευρώνες [399].

Στην μη-οξειδωτική οδό της PPP, η δραστηριότητα της τρανσκετολάσης, ενός άλλου ενζύμου που εξαρτάται από τη θειαμίνη, ανιχνεύτηκε μειωμένη στον εγκέφαλο (μείωση έως και 52%) και στους περιφερικούς ιστούς [720]. Ειδικότερα, η ανεπάρκεια θειαμίνης αναστέλλει τη νευρογένεση στον ιππόκαμπο, λόγω χαμηλής δραστηριότητας τρανσκετολάσης [721]. Η TDP, που αποτελεί τη δραστική μορφή της θειαμίνης, θεωρείται βασικό συνένζυμο για τα μιτοχονδριακά PDHC και KGDHC, καθώς και για την κυτταροπλασματική τρανσκετολάση σε καταλυτικές αντιδράσεις του μεταβολισμού της γλυκόζης. Το γεγονός αυτό τεκμηριώνει την άποψη πως η διαταραχή μεταβολισμού της θειαμίνης εμπλέκεται στο μη φυσιολογικό μεταβολισμό της γλυκόζης στην AD [663]. Επιπλέον, η θειαμίνη συμμετέχει στη ρύθμιση του οξειδωτικού στρες και των επιπέδων των πρωτεϊνικών καρβονυλίων. Η θειαμίνη κατέχει κεντρικό ρόλο στη διατήρηση της επαρκούς κυτταρικής άμυνας

έναντι της συσσώρευσης των AGEs [722]. Η ανεπάρκεια θειαμίνης συνεπάγεται την αύξηση των δεικτών του οξειδωτικού στρες, οι οποίοι ανιχνεύονται αυξημένοι στον εγκέφαλο ασθενών με AD [723]. Συμπερασματικά, η ανεπάρκεια θειαμίνης δε συνεισφέρει μόνο στη δυσλειτουργία των μεταβολικών διεργασιών της γλυκόζης, αλλά οδηγεί και σε σοβαρό οξειδωτικό κυτταρικό στρες, το οποίο εμπλέκεται στην παθογένεση μεταβολικών συνδρόμων, καθώς και στην AD.

1.2 Διαταραχές της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης

Η οξειδωτική φωσφορυλίωση αποτελεί το τελευταίο στάδιο στην παραγωγή ενέργειας, οπότε και διαδραματίζει κύριο ρόλο στην παραγωγή ATP, το οποίο χρησιμοποιείται από τους νευρώνες για πλήθος φυσιολογικών λειτουργιών, όπως νευροδιαβίβαση, ισορροπία ιόντων και άλλα. Υπομεταβολισμός της γλυκόζης στον εγκέφαλο που επάγεται από δυσλειτουργία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης έχει συσχετισθεί με AD [724,725]. Στη διαδικασία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης παρατηρείται αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης δυσλειτουργίας λόγω των ακόλουθων αιτιών: 1) πρόκειται για μια πολλαπλών σταδίων διαδικασία, στην οποία εμπλέκονται πολλά σύμπλοκα ενζύμων (I ως IV), συνένζυμα, μέταλλα και κυτοχρώματα [724]. Διαταραχή της λειτουργίας σε τουλάχιστον ένα από τα στάδια αυτά οδηγεί στη διακοπή της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης με επακόλουθο υπομεταβολισμό της γλυκόζης, 2) καθώς αποτελεί το τελικό στάδιο της κυτταρικής παραγωγής ATP, οποιαδήποτε δυσλειτουργία σε προηγούμενες μεταβολικές διαδικασίες, όπως γλυκόλυση ή κύκλο του κιτρικού οξέως, επηρεάζει τη φυσιολογική λειτουργία της, και 3) η οξειδωτική φωσφορυλίωση λαμβάνει χώρα στα μιτοχόνδρια, τα οποία θεωρούνται αρκετά ευαίσθητα οργανίδια σε επιβλαβείς παράγοντες, όπως εξωκυτάρια ερεθίσματα για τη σηματοδότηση της απόπτωσης, υπερφόρτωση με ασβέστιο και οξειδωτικό στρες [399].

Η επακόλουθη διαταραχή στην παραγωγή ενέργειας προάγει την συσσώρευση Αβ. Για παράδειγμα, σε διαγονιδιακά ποντίκια, η μειωμένη παραγωγή ενέργειας είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της β-σεκρετάσης 1 [Beta-site Amyloid precursor protein Cleaving Enzyme 1 (BACE1)], σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Στην ίδια μελέτη, η ανεπάρκεια θειαμίνης προκάλεσε αύξηση των

επιπέδων της BACE1, καθώς και επακόλουθο υπομεταβολισμό και συσσώρευση Αβ [726].

1.3 Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και οξειδωτικό στρες

Με τη γήρανση του εγκεφάλου, η μιτοχονδριακή αναπνευστική λειτουργία σταδιακά επιδεινώνεται και δύσκολα ανταπεξέρχεται στις ενεργειακές ανάγκες του νευρώνα. Επίσης, οδηγεί στη παραγωγή ROS και οξειδωτικής βλάβης. Καθώς τα μιτοχόνδρια αποτελούν τα κύρια οργανίδια που επωμίζονται τις επιβλαβείς επιπτώσεις των ROS, το οξειδωτικό στρες προκαλεί επιπλέον μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Επιπρόσθετα, η γήρανση έχει περιγραφεί ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση AD. Η συσσώρευση ROS στην AD οδηγεί σε δυσλειτουργία της αναπνευστικής αλυσίδας, την παραγωγή νέων ROS, την εξωκυτταρική απόθεση Αβ αμυλοειδών πλακών, την τοπική φλεγμονή και την ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων. Το οξειδωτικό στρες και οι επιπτώσεις του εμφανίζονται με αυξημένη πιθανότητα σε άτομα με γενετικό υπόβαθρο και παθολογοανατομικά γνωρίσματα της AD, ακόμη και πριν την έναρξη της κλινικής συμπτωματολογίας [727]. Το οξειδωτικό στρες συμβαίνει στα αρχικά στάδια της AD, πριν τη μαζική εναπόθεση των Αβ ινιδίων, και προκαλεί οξειδωτική τροποποίηση των πρωτεϊνών, μεταλλάξεις στο mtDNA και διαταραχές στη μιτοχονδριακή μετάπτωση διαπερατότητας. Το οξειδωτικό στρες δεν οφείλεται μόνο στην αύξηση της συγκέντρωσης των ROS, αλλά και στη μείωση της ικανότητας των μιτοχονδρίων να τις απομακρύνουν [728].

Σύμφωνα με τα παράπανω, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία προκαλεί μείωση της παραγωγής ATP και αύξηση της δημιουργίας ROS. Επιπλέον, εμπλέκεται και σε άλλες καταστάσεις, όπως μεταβολή στη μετάπτωση της μιτοχονδριακής διαπερατότητας, μείωση του μιτοχονδριακού μεμβρανικού δυναμικού $\Delta\Psi_m$, δυσλειτουργία της ομοιόστασης του ασβεστίου, ανισορροπία της μιτοχονδριακής σύντηξης και σχάσης και απελευθέρωση αποπτωγενών παραγόντων [663,728,729,730]. Έχει διαπιστωθεί ότι η απόπτωση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της AD. Επίσης, συμβάλλει καθοριστικά στην απώλεια νευρώνων στην AD. Ο Zhang και συνεργάτες απέδειξαν πως το Αβ₄₂ προάγει την απελευθέρωση του κυτοχρώματος c από τα

μιτοχόνδρια στους νευρώνες ασθενών με AD και πυροδοτεί την απόπτωση του νευρώνα [731]. Αυτός ο μηχανισμός μπορεί να επιδιορθωθεί με την χορήγηση αντιοξειδωτικού γλουταθειόνης, υποδεικνύοντας τη συμμετοχή του οξειδωτικού στρες. Τα ανωτέρω, εκτός από κυτταρικό θάνατο, προκαλούν επίσης σημαντική δυσλειτουργία των συνάψεων που αποτελεί ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της AD. Επίσης, η κινητικότητα των μιτοχονδρίων μεταβάλλεται στη AD, προκαλώντας μείωση του αριθμού των μιτοχονδρίων στους νευρίτες [663].

Η εναπόθεση Αβ, που θεωρείται το κυριότερο παθολογοανατομικό γνώρισμα της AD, εμπλέκεται και στη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία που συναντάται στην AD. Η συσσώρευση Αβ στα μιτοχόνδρια ασθενών με AD και σε μοντέλα ποντικών συμβαίνει μετά την εξωκυτταρική εναπόθεση αμυλοειδούς, και αυξάνεται με την ηλικία [732]. Τα διαλυτά Αβ ολιγομερή προξενούν επιβλαβή επίδραση στη μιτοχονδριακή λειτουργία, καθώς διαταράσσουν την αναπνευστική αλυσίδα [733]. Επίσης, το Αβ πεπτίδιο προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης του κυτταροπλασματικού Ca^{+2} και οδηγεί στην υπερφόρτιση των μιτοχονδρίων με Ca^{+2} . Η υπερφόρτιση με Ca^{+2} επιφέρει αύξηση της συγκέντρωσης των ROS, τα οποία διεγείρουν τη διάνοιξη των πόρων mPTP, με συνέπεια την έξοδο του Ca^{+2} από τα μιτοχόνδρια, την αύξηση της συγκέντρωσης του Ca^{+2} στο κυτταρόπλασμα και εν τέλει το θάνατο του νευρώνα. Το Αβ πεπτίδιο αλληλεπιδρά με την κυκλοφιλίνη D, σχηματίζοντας σύμπλοκα στα μιτοχόνδρια. Τα επίπεδα της κυκλοφιλίνης D ανιχνεύονται σημαντικά αυξημένα στις προσβεβλημένες περιοχές του εγκεφάλου ατόμων με AD. Η απάλειψη της κυκλοφιλίνης D ή η παρεμπόδιση της λειτουργίας της από την κυκλοσπορίνη A μειώνει αποτελεσματικά τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και των νευρώνων στον εγκέφαλο ηλικιωμένων ποντικών. Επομένως, το οξειδωτικό στρες διαταράσσει την κυτταρική ομοιόσταση, αποφέρει χαμηλή ενέργεια στους νευρώνες, απορρυθμίζει τη δυναμική των μιτοχονδρίων, συμβάλλει στη μείωση της πλαστικότητας των νευρώνων με τον επακόλουθο θάνατό τους [663,734,735].

1.4 Φλεγμονώδεις παράγοντες

Ο υπομεταβολισμός της γλυκόζης ενδέχεται να προάγει φλεγμονώδεις αντιδράσεις στον εγκέφαλο ασθενών με AD. Ωστόσο, οι φλεγμονώδεις παράγοντες

αποτελούν υποπροϊόντα λοιπών βασικών επιπλοκών, όπως σχηματισμού Αβ, οξειδωτικού στρες και μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας. Οι IL-1, IL-6, TGF-β ανευρέθηκαν στον εγκέφαλο ασθενών με AD μετά από νεκροψία, και πιθανολογείται ότι επιδρούν στην εξέλιξη της νόσου [736,737]. Επιπρόσθετα, τα μικρογλοιακά κύτταρα και τα αστροκύτταρα εμπλέκονται στις φλεγμονώδεις διεργασίες στην AD. Ειδικότερα, συστάδες μικρογλοιακών κυττάρων έχουν εντοπιστεί σε πλάκες SP, καθώς και στον εγκέφαλο ασθενών με AD [359]. Επίσης, έχει παρατηρηθεί πως μικρογλοιακά κύτταρα σε καλλιέργειες μεταβολίζουν APP, με αποτέλεσμα την παραγωγή Αβ [738].

ΣΥΝΟΨΗ

Ο παθολογικός μεταβολισμός της γλυκόζης, και ειδικότερα η διαταραχή στον μεταβολισμό της θειαμίνης και η αντίσταση στην ινσουλίνη, προάγουν την συσσώρευση του Αβ και την υπερφωσφορυλίωση της tau πρωτεΐνης. Επιπρόσθετα, πυροδοτούν πολλαπλούς παθογενετικούς παράγοντες, οι οποίοι συμβάλλουν συνεργικά στην AD. Οι παθοφυσιολογικοί καταρράκτες αντιδράσεων που ενεργοποιούνται από τη δυσλειτουργία στον μεταβολισμό της γλυκόζης περιλαμβάνουν:

- Δυσλειτουργία μιτοχονδρίων και οξειδωτικό στρες
- Φλεγμονώδεις παράγοντες
- Διεγερτοτοξικότητα
- AGEs
- Απόπτωση
- Υπερδιέγερση ορισμένων πρωτεϊνικών κινασών (GSK-3β)

Ο συνδυασμός της συσσώρευσης Αβ και του σχηματισμού NFTs, του υπομεταβολισμού της γλυκόζης και του επακόλουθου καταρράκτη αντιδράσεων, δημιουργούν έναν φαύλο κύκλο και συνεργικά συμβάλλουν στην δυσλειτουργία του εγκεφάλου. Επιπλέον, ο υπομεταβολισμός της γλυκόζης μπορεί ανεξάρτητα να προκαλέσει την εμφάνιση των χαρακτηριστικών γνωρισμάτων της AD, όπως SP και

NFTs, απώλεια συνάψεων και νευρώνων. Όλοι οι παραπάνω παθογενετικοί παράγοντες εμπλέκονται στη γνωσιακή έκπτωση και συμβάλλουν στην παθογένεση της AD.

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ

Η έναρξη του Human Genome Project πραγματοποιήθηκε το 1990 και ολοκληρώθηκε το 2003. Η αλληλούχηση του ανθρώπινου γονιδιώματος ανέδειξε 3 δισεκατομμύρια ζεύγη βάσεων, ενώ τα γονίδια που κωδικοποιούν κάποια πρωτεΐνη υπολογίζονται σε ~20.000 [739,740]. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι οι περισσότερες διαφορές στην αλληλουχία του DNA οφείλονται σε πολυμορφισμούς. Οι αλλαγές στην αλληλουχία του DNA που εμφανίζονται στο γενικό πληθυσμό με συχνότητα μεγαλύτερη από 1% ονομάζονται πολυμορφισμοί. Ανάλογα με το μέγεθός τους κατηγοριοποιούνται σε απλές γονιδωματικές μεταβολές (simple genomic variants) και δομικές μεταβολές (structural variants) [741].

Οι απλές γονιδωματικές μεταβολές ορίζονται ως οι γενετικές μεταβολές που περιλαμβάνουν τμήματα DNA μικρότερα από 1kb. Οι κυριότερες είναι:

1) Πολυμορφισμοί απλού νουκλεοτιδίου (SNPs). Οι SNPs αποτελούν την πιο συνηθισμένη μορφή ποικιλομορφίας στο ανθρώπινο DNA [742]. Συνίστανται στην αντικατάσταση μιας βάσης από κάποια άλλη (για παράδειγμα μία αδενίνη A αντικαθίσταται από γουανίνη G, A>G) και έχουν μικτή ως μέτρια διεισδυτικότητα. Η ίδια θέση στο γονιδίωμα δύο ανθρώπων μπορεί να αντιστοιχεί σε δύο διαφορετικά νουκλεοτίδια και σχεδόν όλοι οι κοινοί SNPs έχουν μόνο δύο αλληλόμορφα. Επομένως, σε κάθε γονιδιακή θέση εντοπίζονται δύο αλληλόμορφα. Για παράδειγμα, ο πολυμορφισμός A/G μπορεί να περιγραφεί και ως T/C, λόγω της Watson-Crick συμπληρωματικότητας των αλυσίδων DNA. Το αλληλόμορφο που εμφανίζεται σε μικρότερη συχνότητα (μικρότερη από το 50% του συνολικού πληθυσμού) ονομάζεται έλασσον (minor allele), ενώ το συχνότερα εμφανιζόμενο (>50%) ονομάζεται μείζον (major allele). Η συχνότητα του ελάσσονος αλληλόμορφου χρησιμοποιείται για να περιγραφεί η συχνότητα ενός SNP στον πληθυσμό. Η συχνότητα αυτή σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την επίδραση ενός SNP σε μια συγκεκριμένη βιολογική λειτουργία [743]. Σπάνιοι SNPs με πολύ μικρή συχνότητα ελάσσονος αλληλόμορφου αποτελούν τη γενετική βάση για ασθένειες, των οποίων τα αίτια εντοπίζονται σε συγκεκριμένα γονίδια, όπως για παράδειγμα η κυστική ίνωση [744].

Οι SNPs εμφανίζονται με συχνότητα στον πληθυσμό > 1% και σε αντίθεση με τις μεταλλάξεις που ανέρχονται σε ποσοστό < 1%, ευθύνονται για το 90-95% της ποικιλομορφίας του ανθρώπινου DNA και συμβαίνουν σε μεγάλη συχνότητα (1/350 βάσεις). Ανάλογα με το είδος των αλληλομόρφων οι SNPs διακρίνονται σε: 1) μεταβάσεις, όπου παρατηρείται αντικατάσταση μιας πουρίνης με μια άλλη πουρίνη (δηλαδή αλλαγή μεταξύ αδενίνης και γουανίνης) ή μιας πυριμιδίνης με μια άλλη πυριμιδίνη (δηλαδή αλλαγή μεταξύ κυτοσίνης και θυμίνης), και 2) μεταστροφές, όπου μία πουρίνη αντικαθίσταται από μία πυριμιδίνη και το αντίστροφο. Επιπλέον, οι SNPs κατηγοριοποιούνται ανάλογα με τη γενετική θέση στο ανθρώπινο γονιδίωμα, οπότε χωρίζονται σε: 1) κωδικούς SNPs (coding SNPs-cSNPs), που εδράζονται στις κωδικοποιούσες περιοχές του γονιδιώματος (εξόνια), 2) μη-κωδικούς SNPs (intronic SNPs) που εδράζονται στις μη-κωδικοποιούσες περιοχές του γονιδιώματος (ιντρόνια), 3) SNPs που βρίσκονται σε περιοχές ρύθμισης του γονιδιώματος (regulatory SNPs), και 4) SNPs που εντοπίζονται σε περιοχές μεταξύ των γονιδίων (gSNPs). Με την σειρά τους, οι cSNPs διακρίνονται σε συνώνυμους και σε μη-συνώνυμους, ανάλογα με τη δράση τους. Οι συνώνυμοι (ή σιωπηλοί) δεν επηρεάζουν την σύνθεση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας, χαρακτηρίζονται δηλαδή λειτουργικά ουδέτεροι. Αφετέρου, οι μη συνώνυμοι τροποποιούν το κωδικοποιούμενο αμινοξύ, οπότε η πρωτεΐνη που παράγεται είναι δομικά διαφορετική. Αν η αλλαγή του αμινοξέος συμβεί σε μια λειτουργικά σημαντική περιοχή, ή διαφοροποιήσει τη δομή ή τη σταθερότητα της πρωτεΐνης, αυτό θα οδηγήσει σε διαφορετική λειτουργία [745]. Επί του παρόντος, έχουν ανακαλυφθεί περισσότερα από 10 εκατομμυρία διαφορετικών SNPs μέσω της αλληλούχησης και της σύγκρισης του γενετικού υλικού διαφορετικών ατόμων, ενώ καθημερινά προστίθενται και νέοι [746].

2) Προσθήκες (Insertions) ή Διαγραφές (Deletions): είναι ακολουθίες, στις οποίες έχει προστεθεί ή αντίστοιχα αφαιρεθεί ένας αριθμός βάσεων. Το μήκος τους δεν πρέπει να ξεπερνά το 1kb, διαφορετικά αναφέρονται ως παραλλαγές αριθμού αντιγράφων (Copy Number Variants-CNVs).

3) Μικρο-δορυφόροι ή επαναλήψεις σύντομης ακολουθίας (Microsatellites ή Single Sequence Repeats): είναι ακολουθίες που περιλαμβάνουν επαναλήψεις δύο, τριών ή τεσσάρων βάσεων, με συνολικό μέγεθος <200bp [747].

Οι δομικές μεταβολές ορίζονται ως οι γενετικές μεταβολές που περιλαμβάνουν τμήματα DNA μεγαλύτερα από 1kb. Οι κυριότερες είναι:

1) Αναστροφές: αφορούν τμήματα του χρωμοσώματος που έχουν αναστραφεί από τη μία άκρη στην άλλη.

2) Τμηματικοί Διπλασιασμοί (Segmental Duplications ή Tandem Repeats): τμήματα DNA με μέγεθος από 1kb ως 400kb που επαναλαμβάνονται στο γονιδίωμα [748].

3) Παραλλαγές Αριθμού Αντιγράφων (Copy Number Variants-CNVs): αποτελούν τμήματα DNA, που παρουσιάζουν διαφορές στον αριθμό των αντιγράφων σε σχέση με μια ακολουθία αναφοράς [749].

Το πρόγραμμα «HarMap Project» (The International HarMap Consortium 2003) συνέβαλε καθοριστικά στη δυνατότητα χρησιμοποίησης των SNPs για την ανάλυση και τη συσχέτιση της γενετικής ποικιλομορφίας μεταξύ των ατόμων. Τα γονοτυπικά αυτά δεδομένα παραμένουν διαθέσιμα σε ειδικές βάσεις δεδομένων, (<http://www.harmap.org>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>). Με τη βοήθεια του «HarMap Project» πραγματοποιείται η καταγραφή των συχνοτήτων των αλληλόμορφων των SNPs σε πληθυσμιακά δείγματα, που θεωρούνται αντιπροσωπευτικά της ανθρώπινης ποικιλομορφίας (π.χ. Καυκάσιοι, Αφρικανοί, Ασιάτες/Κινέζοι-Ιάπωνες). Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίζεται η κατασκευή χάρτη απλότυπων (HarMap) για την ανεύρεση SNPs επισήμανσης (tag SNPs). Ως απλότυπος ορίζεται το σύνολο των αλληλόμορφων σε έναν καθορισμένο γενετικό τόπο, οπότε με το HarMap Project διαπιστώθηκε ότι σε κάθε χρωμόσωμα υπάρχει ένας μοναδικός συνδυασμός αλληλόμορφων. Επομένως, το ανθρώπινο γονιδίωμα αποτελεί ένα μωσαϊκό από σύμπλοκα απλοτύπων (haplotype blocks), το μέγεθος των οποίων οριοθετείται από περιοχές υψηλής πιθανότητας ανασυνδυασμού (recombination hotspots) [750].

ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ

Η βασική μεθοδολογία για τον εντοπισμό αιτιακών συνδέσεων γονοτύπων-φαινοτύπων πραγματοποιείται μέσω μελετών γενετικής σύνδεσης, οι οποίες διεξάγονται σε γονιδιωματική κλίμακα (μελέτες GWAS) και διακρίνονται σε: 1) Μελέτες συσχέτισης σε οικογενειακό επίπεδο, που εξετάζουν τον τρόπο κληρονομικότητας ενός γενετικού δείκτη στα μέλη οικογενειών και αξιολογούνται στη μελέτη μονογονιδιακών νοσημάτων. Ωστόσο, η συλλογή γενετικού υλικού από επαρκή αριθμό οικογενειών με πλήρη γενεαλογικά δένδρα καθίσταται δύσκολη. Επιπλέον, η παρουσία πιθανής γενετικής ετερογένειας σε συνδυασμό με επιγενετικούς παράγοντες δυσχεραίνει τη διερεύνηση. 2) Μελέτες συσχέτισης ασθενών-μαρτύρων σε πληθυσμούς με αναλογία φύλου, ηλικίας ή άλλων παραγόντων που επηρεάζουν τον κλινικό φαινότυπο ενδιαφέροντος.

Στόχος των μελετών γενετικής συσχέτισης αποτελεί η αναζήτηση πιθανής συσχέτισης ανάμεσα σε έναν φαινότυπο και σε στοιχεία γενετικής ποικιλομορφίας. Ειδικότερα, εξετάζεται το ενδεχόμενο να προκύψει στατιστικά υψηλότερη συχνότητα συγκεκριμένων γενετικών δεικτών στην υπό μελέτη ομάδα. Οι SNPs αποτελούν τους πιο συχνούς γενετικούς δείκτες που χρησιμοποιούνται στις μελέτες γενετικής συσχέτισης λόγω του μεγάλου αριθμού τους στο γονιδίωμα. Ωστόσο, μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν οι μικροδορυφόροι, τα CNVs και άλλα [751,752].

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΟΧΗΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ (Attention Deficit Hyperactivity Disorder-ADHD) ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΟ SLC2A3

Η ADHD χαρακτηρίζεται από γνωσιακά ελλείμματα (ανικανότητα διατήρησης της προσοχής και συγκέντρωσης) και/ή συμπεριφορικές διαταραχές (ανικανότητα ρύθμισης κινητικής συμπεριφοράς). Η έναρξη των συμπτωμάτων συμβαίνει πριν την ηλικία των 12 και έχει ως αποτέλεσμα τη δυσκολία στη συμμετοχή σχολικών δραστηριοτήτων και στις διαπροσωπικές σχέσεις [753]. Αρχικά, θεωρήθηκε πως πρόκειται για μια διαταραχή αποκλειστικά της παιδικής ηλικίας, ωστόσο τώρα αναγνωρίζεται πως στο 40-60% των περιπτώσεων, τα συμπτώματα εμμένουν και συνεχίζονται στην ενήλικη ζωή και στην τρίτη ηλικία, προσβάλλοντας το ~2-4% των ενηλίκων και το ~3-4% των ατόμων τρίτης ηλικίας. Τα υπάρχοντα κριτήρια περιλαμβάνουν κατευθυντήριες οδηγίες για την διάγνωση ADHD στους ενήλικες, ωστόσο η έναρξη των συμπτωμάτων απαιτείται να εκδηλωθεί κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας.

Η συμπτωματολογία της ADHD φαίνεται να παρουσιάζει κάποιες διαφορές μεταξύ της παιδικής και ενήλικης περιόδου. Ειδικότερα, ενώ οι συμπεριφορικές διαταραχές τείνουν να εξασθενούν στην ενήλικη περίοδο (αν και όχι σε όλες τις περιπτώσεις), τα γνωσιακού είδους συμπτώματα φαίνεται να παραμένουν. Τα πιο συχνά από αυτά περιλαμβάνουν δυσκολία διατήρησης της προσοχής, ελλείμματα στη μνήμη και αργή ταχύτητα επεξεργασίας. Αν και τα παραπάνω ελλείμματα αποτελούν μέρος των γνωσιακών διαταραχών της ADHD, εμφανίζονται και στα πρώιμα στάδια ανοιών, όπως στην AD, στην άνοια με σωματίδια Lewy, στη μετωποκροταφική άνοια και στην αγγειακή άνοια. Με τον τρόπο αυτό αναδεικνύεται μια σημαντική αλληλοεπικάλυψη των συμπτωμάτων μεταξύ της ADHD και των πρώιμων σταδίων των ανωτέρων ανοιών. Επιπλέον, η διαφορική διάγνωση περιπλέκεται περαιτέρω, καθώς οι ανωτέρω νοσολογικές καταστάσεις μοιράζονται και κοινά ψυχιατρικού τύπου συμπτώματα, όπως διαταραχές ύπνου (εώς και το 70% των ενηλίκων με ADHD και 59% των ενηλίκων με MCI), κατάθλιψη και άγχος (44% και 35% αντίστοιχα στους ασθενείς με ADHD, 27% και 14% στους ενήλικες με MCI) [754].

Η εν λόγω αλληλοεπικάλυψη δυσχεραίνει τη διαφορική διάγνωση αυτών των διαταραχών. Πολλοί επαγγελματίες υγείας αναφέρουν πως η ακριβής διάγνωση καθίσταται δύσκολη σε ενήλικες με μεγάλης χρονικής διάρκειας ιστορικό γνωσιακών διαταραχών, οι οποίοι υποδεικνύουν την ενήλικη ζωή ως την περίοδο έναρξης μνημονικών διαταραχών/προβλημάτων, φοβούμενοι πως πάσχουν από μια νευροεκφυλιστική νόσο: πρόκειται για ADHD, MCI ή και τα δύο; Οι Ivanchak και Jicha σε μια ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα δημοσίευσή τους, μελέτησαν την αλληλοεπικάλυψη μεταξύ ADHD και MCI/AD όσον αφορά τη γενετική, τη νευροανατομία και τις νευροχημικούς οδούς και επισήμαναν τη σύνδεση της ADHD με την έναρξη ανοϊκού συνδρόμου (δηλαδή να αποτελεί μια μορφή MCI) [755].

A) Ομολογουμένως, γενετικά και επιδημιολογικά στοιχεία έθεσαν την πιθανότητα ADHD και MCI/AD να συμμετέχουν σε μια απλή παθοφυσιολογική ακολουθία γεγονότων κατά τη διάρκεια της ζωής. Ειδικότερα, η ADHD μπορεί να προκαλείται από γενετικούς και/ή λοιπούς παράγοντες κινδύνου στα πρώιμα στάδια ζωής που να επιδρούν στην ανάπτυξη του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της ζωής, να εκδηλώνεται κλινικά στην παιδική ηλικία με συμπτώματα υπερδραστηριότητας/και ελλειμμάτων προσοχής και να εξελίσσεται ως MCI και περαιτέρω ως AD στα μεταγενέστερα στάδια της ενήλικης περιόδου. Μια σημαντική προϋπόθεση για την ανωτέρω πιθανότητα αποτελεί η επιβεβαίωση ότι κάποιοι από τους κοινούς μηχανισμούς προηγούνται της έναρξης των ελλειμμάτων τόσο στην ADHD όσο και στην MCI/AD.

1) Κοινοί γενετικοί παράγοντες

Σε μια μελέτη GWAS για την ενήλικη μορφή της ADHD συσχετίσθηκαν SNPs του γονιδίου SORCS2 με ελλείματα στην προσοχή και τα ευρήματα αξιολογήθηκαν με το Continuous Performance Test (CPT) [756]. Επιπλέον, μελέτες που αφορούν το γονίδιο SORCS2 και την εμπλοκή του στην επεξεργασία του APP αναφέρουν ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης AD [757]. Συμπερασματικά, το SORCS2 αποτελεί έναν ενδεχόμενο κοινό γενετικό παράγοντα κινδύνου για τα συμπτώματα της ADHD και της AD, μέσω της επίδρασής του στις νευροαναπτυξιακές διεργασίες στα πρώιμα στάδια της ζωής και στην επεξεργασία του Αβ στα μεταγενέστερα στάδια της ενήλικης ζωής.

Πιθανολογείται ότι οι μεταβολές στην φυσιολογική επεξεργασία του Αβ αποτελούν μία κοινή παθοφυσιολογική σύνδεση μεταξύ ADHD και AD, γεγονός που υποστηρίζεται από ορισμένες παρατηρήσεις: Πρωτίστως, μειωμένα επίπεδα Αβ₄₂ στο ΕΝΥ ατόμων με προκλινική AD έχουν συσχετισθεί με ελλείμματα προσοχής σε φυσιολογικά άτομα, και συμβάλλουν στα γνωσιακού είδους συμπτώματα της ADHD. Επίσης, το αμυλοειδικό φορτίο επηρεάζει τα ελλείμματα μνήμης, που εκδηλώνονται τόσο στην AD όσο και στην ADHD [758]. Επιπλέον, η εμφάνιση ADHD στα πρώιμα στάδια ζωής συνεισφέρει στη μείωση του νοητικού αποθέματος, με αποτέλεσμα την περαιτέρω δυσκολία να αντιμετωπιστεί η αμυλοείδωση μεταγενέστερα [754]. Δευτερευόντως, knock-in μοντέλα δροσόφιας με AD, τα οποία τροποποιήθηκαν γενετικά να υπερεκφράζουν ανθρώπινη APP, εμφάνισαν πανομοιότυπα στοιχεία συμπεριφοράς με εκείνα της ανθρώπινης ADHD, όπως υπερδραστηριότητα που απαντούσε στη χορήγηση δεξτροαμφεταμίνης [759]. Τέλος, παιδιά με τρισωμία-21, όπου παρατηρείται υπερέκφραση της APP και αυξημένα ποσοστά εμφάνισης AD [760], διαθέτουν και υψηλότερα ποσοστά εκδήλωσης συμπτωμάτων ADHD (43,9%) [761], σε σύγκριση με τα αντίστοιχα στον γενικό πληθυσμό (έως 7,1%) [762].

2) Κοινές νευροχημικές διαταραχές

Ανασκοπικές μελέτες ανέδειξαν την απορρύθμιση των ντοπαμινεργικών, νοραδρενεργικών και σεροτονινεργικών κυκλωμάτων στην ADHD [763,764]. Διαταραχές των ανωτέρω συστημάτων εμφανίζονται σε διάφορα είδη άνοιας (π.χ. AD, άνοια με σωματία Lewy). Οι κοινές αυτές νευροχημικές διαταραχές συμβάλλουν στην ανισορροπία των εγκεφαλικών κυκλωμάτων κατά τη διάρκεια της ζωής [754].

3) Κοινοί παράγοντες κινδύνου στα πρώιμα στάδια ζωής

Είναι γνωστό ότι βιολογικές και κοινωνικές καταστάσεις στα πρώιμα στάδια ζωής μπορούν να επηρεάσουν την πορεία της υγείας σε μεταγενέστερα στάδια [765]. Οι προγενετικοί παράγοντες κινδύνου για την ADHD έχουν μελετηθεί διεξοδικά και διαπιστώθηκε ότι προκαλούν νευροαναπτυξιακές διαταραχές μέσω βλάβης στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Αυτοί περιλαμβάνουν κατανάλωση αλκοόλ και

κάπνισμα κατά την κύηση, μειωμένο σωματικό βάρος στην γέννηση, πρόωρο τοκετό, επιπλοκές κατά τη διάρκεια του τοκετού και συγγενείς καρδιακές νόσους. Λοιποί σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την ADHD αποτελούν η κακοποίηση στην παιδική ηλικία, η χαμηλή κοινωνική-οικονομική κατάσταση και η κοινωνική αποστασιοποίηση κατά τη διάρκεια κρίσιμων περιόδων ανάπτυξης του εγκεφάλου. Ορισμένοι από αυτούς τους παράγοντες της πρώιμης ηλικίας έχουν αναγνωρισθεί και ως παράγοντες κινδύνου για MCI/AD [754].

Β) Αφετέρου, έχει διατυπωθεί και η άποψη πως η ADHD αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης MCI/AD. Για παράδειγμα, παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα, ο ΣΔ, η παχυσαρκία, η χαμηλή κοινωνική-οικονομική κατάσταση θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για την ADHD και προκαλούν τη μεταγενέστερη εμφάνιση ανοϊκού συνδρόμου, μέσω των επιβλαβών συνεπειών τους στα αγγεία, στο νοητικό απόθεμα και στην φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου. Βασική προϋπόθεση για την επαλήθευση του συγκεκριμένου υποθετικού μοντέλου, αποτελεί το γεγονός πως οι αιτιολογικοί παράγοντες ενδείκνυται να επακολουθούν της έναρξης εμφάνισης ADHD και να προηγούνται της εκδήλωσης MCI/AD [754].

Επιπρόσθετα, ενδιαφέρον παρουσιάζει η άποψη του μελετητή Killeen Peter, σύμφωνα με την οποία η ADHD προτείνεται ως μια νευρο-ενεργειακή διαταραχή, με ανεπάρκεια στην προμήθεια ενέργειας και όχι στην παροχή ντοπαμίνης [766]. Επί του παρόντος, δύο μελέτες διερεύνησαν την πιθανή εμπλοκή του γονιδίου SLC2A3 (που κωδικοποιεί τον μεταφορέα γλυκόζης GLUT3) με την ADHD. Συγκεκριμένα, στη μελέτη του Merker και συνεργατών προέκυψε συσχέτιση του πολυμορφισμού rs12842, σε ομάδα ασθενών από την Ευρώπη, καθώς και του SLC2A3 διπλασιασμού, σε ασθενείς από τη Γερμανία, με διαταραχή στις γνωσιακές διεργασίες στην ADHD. Διαταραχή στη λειτουργία του GLUT3 συνεπάγεται επιπτώσεις στη GABAεργική συναπτική διαβίβαση των νευρώνων. Ως εκ τούτου, πιθανολογείται ότι η δυσλειτουργία φλοιού και ραβδωτού σώματος, λόγω ανεπαρκούς ποσότητας ενέργειας, ευθύνεται για τα γνωσιακά ελλείμματα που χαρακτηρίζουν τον φαινότυπο της ADHD, όπως ελλειμματική προσοχή, διαταραχές στην εκτελεστική λειτουργία και μνήμη. Επιπρόσθετα, επισημαίνεται ότι η ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση (και η ρύθμισή της από κυκλώματα γλουταμικού

και GABA), η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ADHD, επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από την φυσιολογική λειτουργία των GLUTs [240,767].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η αιτιολογία της AD θεωρείται πολυπαραγοντική, οφείλεται δηλαδή σε συνδυασμό πολλών και ανεξαρτήτων παραγόντων κινδύνου, και χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά την κλινική συμπτωματολογία, την ηλικία έναρξης, την εξέλιξη της νόσου και τη διάρκειά της.

Ο μεταφορέας γλυκόζης GLUT3 συμβάλλει στην ενεργειακή ομοιόσταση του εγκεφάλου, ενώ η έκφρασή του είναι μειωμένη στην AD. Επί του παρόντος, πολυμορφισμοί σε διαφορετικούς μεταφορείς γλυκόζης έχουν συσχετιστεί με την AD [768,769]. Ωστόσο, δεν προέκυψαν δεδομένα στην βιβλιογραφία σχετικά με τον ρόλο του πολυμορφισμού rs12842 του γονιδίου SLC2A3 στην AD, ενώ έχει συσχετιστεί με την ADHD [767]. Λαμβάνοντας υπόψιν τη πιθανή κοινή παθοφυσιολογική σχέση μεταξύ AD και ADHD, τέθηκε η πιθανότητα συσχέτισης της προκειμένης γενετικής παραλλαγής με την AD.

Στην παρούσα διδακτορική μελέτη συσχέτισης διερευνάται η πιθανή συσχέτιση του πολυμορφισμού rs12842 του γονιδίου SLC2A3 σε μια ομάδα Ελλήνων ασθενών με AD σε σύγκριση με μια φυσιολογική ομάδα ελέγχου.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ – ΜΕΘΟΔΟΣ

Η παρούσα μελέτη περιλαμβάνει συνολικά 327 ασθενείς με πιθανή AD και 327 υγιείς μάρτυρες που εξετάστηκαν, ενώ η συλλογή δειγμάτων αίματος πραγματοποιήθηκε μεταξύ Ιανουαρίου του 2014 και Ιουνίου του 2017. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν από την Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, καθώς και από δυο όμορα κέντρα ψυχογηριατρικών περιστατικών.

Οι ασθενείς περιελάμβαναν γυναίκες σε ποσοστό 66,9%, ο μέσος όρος ηλικίας τους ανερχόταν στα 78,90 +/- 8,56 έτη και η πιθανή διάγνωση της AD τέθηκε σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια NINCDS-ADRDA [584]. Επιπλέον, απαραίτητη για τη συμμετοχή στην μελέτη θεωρήθηκε η γραπτή συγκατάθεση από τους ίδιους ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, από συγγενείς πρώτου βαθμού.

Αρχικώς, καταγράφηκαν δημογραφικά και επιδημιολογικά στοιχεία, όπως ηλικία, τόπος γέννησης και κατοικίας, ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, φαρμακευτική αγωγή. Τις πλέον πιο συχνές καταστάσεις συννοσηρότητας αποτελούσαν η αρτηριακή υπέρταση και υπερλιπιδαιμία, για τις οποίες ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή. Επίσης, κανένας από τους ασθενείς δεν είχε θετικό οικογενειακό ιστορικό.

Ακολούθως, οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε δοκιμασίες νοητικής κατάστασης (MMSE και Adenbrooke-III) και ελέγχου της λειτουργικότητας με τις κλίμακες KATZ και Lawton. Αρκετοί από αυτούς δεν κατάφεραν να ολοκληρώσουν τις ανωτέρω δοκιμασίες, λόγω προχωρημένων σταδίων της νόσου. Στους υπόλοιπους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τις δοκιμασίες νοητικής κατάστασης, εκτιμήθηκε η συνύπαρξη κατάθλιψης με την κλίμακα γεροντικής κατάθλιψης GDS-15. Κατόπιν, διενεργήθηκε πλήρης νευρολογική εξέταση, για αναζήτηση εστιακών νευρολογικών σημείων, και πλήρης αιματολογικός έλεγχος (γενική αίματος, δείκτες φλεγμονής, ηλεκτρολύτες, ηπατικοί και νεφρικοί δείκτες, ιολογικός έλεγχος, βιταμίνη B12) για αποκλεισμό καταστάσεων που μιμούνται ανοϊκό σύνδρομο. Ο λοιπός έλεγχος περιελάμβανε απεικονιστικές εξετάσεις με CT εγκεφάλου και σε ορισμένες περιπτώσεις MRI και SPECT για ανάδειξη ατροφίας και υποαιμάτωσης του εγκεφάλου αντίστοιχα. Τέλος, πραγματοποιήθηκε αιμοληψία για απομόνωση του DNA.

Επιδημιολογικά στοιχεία, κλινικές πληροφορίες, ψυχομετρικά τεστ και συλλογή περιφερικού αίματος συλλέχθηκαν αντίστοιχα από 327 υγιείς μάρτυρες. Για την επιλογή της ομάδας μαρτύρων εφαρμόστηκε αναλογία ηλικίας και φύλου με αυτή των ασθενών, ενώ όλοι τους εμφάνισαν φυσιολογικό MMSE.

Από την μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με: 1) ιστορικό ΑΕΕ, έτσι ώστε να αποκλειστεί η πιθανή συνύπαρξη αγγειακής άνοιας, 2) γνωσιακή έκπτωση σε έδαφος άλλης νευροεκφυλιστικής νόσου, όπως PD και άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα, 3) παρουσία όγκων και χωροκατακτητικών εξεργασιών του εγκεφάλου, 4) παρουσία αυτοάνοσων νοσημάτων, και 5) πρόσφατη έναρξη (εντός εξαμήνου) των γνωσιακών ελλειμμάτων.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Αρχικά, το DNA απομονώθηκε από 10ml περιφερικού αίματος (από πυρήνες λευκοκυττάρων) σε φιαλίδιο EDTA, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της εξαλάτωσης, και μετέπειτα ακολούθησε ο έλεγχος της ποιότητας και της συγκέντρωσής του.

Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται για την απομόνωση του γενωμικού DNA είναι τα εξής:

- Διαλύματα διάσπασης πυρήνων: 1) Lysis I: NH_4Cl (155mM), KHCO_3 (10mM), EDTA (1mM), $\text{pH}=7.4$ και 2) Lysis II: Tris (10mM), NaCl (400mM), di-Na EDTA (2mM), $\text{pH}=8.2$. Τα λυτικά διαλύματα Lysis I και II διευκολύνουν τη διάσπαση των πυρηνικών μεμβρανών για την απελευθέρωση του DNA. Η προσθήκη EDTA σε αυτά τα διαλύματα βοηθάει στη δέσμευση των κατιόντων Ca^{+2} και Mg^{+2} , τα οποία είναι απαραίτητα για τη δράση των νουκλεασών. Με αυτό τον τρόπο, τα ένζυμα αυτά απενεργοποιούνται και έτσι αποφεύγεται η διάσπαση του DNA.

- Διάλυμα πρωτεΐνάσης K (10mg/ml), με την οποία επιτυγχάνεται η διάσπαση και πέψη των πρωτεϊνών που είναι συνδεδεμένες με το DNA.

- Διάλυμα 10% w/v δωδεκακυλοθειϊκού νατρίου [Sodium Dodesyl Sulfate (SDS)], το οποίο είναι ένα ανιονικό αποδιατακτικό που δεσμεύει τα λιπίδια, καταστρέφει τη δομή της πυρηνικής μεμβράνης και παράλληλα συμμετέχει στην αποδιάταξη της χρωματίνης και των πρωτεϊνών.

- Κορεσμένο διάλυμα NaCl (6M)
- Απόλυτη αιθανόλη
- CH_3COONa (3M)
- Πηκτή αγαρόζης 1%

Η διαδικασία απομόνωσης του DNA με τη μέθοδο της εξαλάτωσης αποτελείται από 3 στάδια, τα οποία περιγράφονται ως εξής:

Ημέρα 1^η

1) Το αίμα τοποθετείται σε σωληνάριο πολυπροπυλενίου των 15ml και στη συνέχεια αραιώνεται ως την ποσότητα των 12ml με δις απεσταγμένο νερό (ddH_2O). Έπειτα, ακολουθεί πολύ καλή ανάδευση για τη λύση των ερυθροκυττάρων.

2) Φυγοκέντρηση διάρκειας 15 λεπτών στις 3500rpm και στους 4°C, έτσι ώστε να επιτευχθεί η απομόνωση των εμπύρηνων κυττάρων.

3) Με το πέρας της φυγοκέντρησης, απορρίπτεται το υπερκείμενο και η διαδικασία συνεχίζεται, χρησιμοποιώντας το ίζημα, με αραιώση ως 12ml με ddH₂O, φυγοκέντρηση στις ίδιες ρυθμίσεις, και απόρριψη του υπερκείμενου.

4) Το ίζημα αραιώνεται με διάλυμα Lysis I μέχρι τα 12ml, ακολουθεί φυγοκέντρηση στις ίδιες συνθήκες, το υπερκείμενο απορρίπτεται και η διαδικασία συνεχίζεται με το ίζημα.

5) Επανάληψη του σταδίου 4 με το διάλυμα Lysis I, αφαίρεση υπερκείμενου και συνέχεια με το ίζημα.

6) Αραιώση ιζήματος με το διάλυμα Lysis II ως τα 6ml, ανακίνηση του φιαλιδίου και επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για 15-30 λεπτά.

7) Προσθήκη 100μl πρωτεϊνάσης K (10mg/dl) και 750μl SDS (10% w/v).

8) Επώαση σε υδατόλουτρο για 16-18 ώρες, στους 37°C.

Ημέρα 2^η

1) Προσθήκη 2ml 6M κεκορεσμένου διαλύματος NaCl και ισχυρή ανάδευση επί 15 δευτερόλεπτα για την κατακρήμνιση των αποδιαταγμένων πρωτεϊνών.

2) Φυγοκέντρηση για 15 λεπτά στις 3500rpm και 4°C.

3) Σε αυτό το στάδιο, το DNA βρίσκεται πλέον στο υπερκείμενο. Ακολουθεί η μετάγγισή του σε καθαρό φιαλίδιο, απορρίπτεται το ίζημα και επαναλαμβάνεται ανάδευση.

4) Φυγοκέντρηση στις ίδιες συνθήκες, εκ νέου μετάγγιση σε καθαρό φιαλίδιο των 50ml και απόρριψη του ιζήματος.

5) Ακολουθεί η διαδικασία καταβύθισης του DNA, με την προσθήκη απόλυτης αιθανόλης σε ποσότητα διπλάσια αυτής του αρχικού διαλύματος και CH₃COONa (3M) σε ποσότητα ίση με το 1/10 του όγκου του αρχικού διαλύματος. Αν η αρχική

ποσότητα του δείγματος του αίματος είναι επαρκής, δεν χρειάζεται η προσθήκη του CH_3COONa .

6) Επώαση στους -20°C , για περίπου 15-18 ώρες.

Ημέρα 3^η

1) Φυγοκέντρηση για 50 λεπτά στις 3500rpm και στους 4°C .

2) Εν συνέχεια, απορρίπτεται το υπερκείμενο, «ξεπλένεται» το DNA με αιθανόλη 70% και μεταφέρεται σε σωληνάριο τύπου Eppendorf.

3) Φυγοκέντρηση για 30 λεπτά στις 12000rpm και στους 4°C .

4) Επανάληψη του σταδίου 2 άλλες δύο φορές, αλλά με διάρκεια φυγοκέντρησης 20 λεπτών.

5) Προσεχτικά, απορρίπτεται το υπερκείμενο (αιθανόλη) για να απομείνει μόνο το ίζημα-DNA.

6) Το φιαλίδιο με το ίζημα-DNA καλύπτεται με παραφίλμ, το οποίο έχει τρυπηθεί με καρφίτσα για την εξάτμιση πιθανού υπολείμματος αιθανόλης.

7) Επώαση σε θερμοκρασία ψυγείου.

Το DNA φυλάσσεται ανάλογα με τη συχνότητα χρήσης του: στους 4°C για συχνή χρήση, στους -20°C για φύλαξη μεγάλης χρονικής διάρκειας.

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΤΟΥ DNA

A. Έλεγχος σε πηκτή αναρόζης

Πραγματοποιείται ηλεκτροφόρηση μικρής ποσότητας DNA σε πηκτή αναρόζης 1% παρουσία βρωμιούχου αιθιδίου. Το DNA γίνεται ορατό με την εφαρμογή υπεριώδους ακτινοβολίας σε συσκευή UV. Με αυτή τη διαδικασία ελέγχεται η ποιότητα του DNA που απομονώθηκε.

B. Μέτρηση συγκέντρωσης

Με το πέρας των προηγούμενων σταδίων, ακολουθεί ο υπολογισμός της συγκέντρωσης του DNA που απομονώθηκε, με φωτομέτρηση μικρής ποσότητάς του σε φασματοφωτόμετρο. Η τεχνική αυτή βασίζεται στην ιδιότητα του DNA να απορροφά εκλεκτικά ακτινοβολία σε μήκος κύματος 260nm. Οπότε, πραγματοποιείται μέτρηση της οπτικής πυκνότητας (OD) υδατικού διαλύματος DNA, αραιωμένου 1:100, σε μήκος κύματος 260nm και 280nm σε κυψελίδα χαλαζία και με διαδρομή φωτός ίση με 1 εκατοστό. Η απορρόφηση στα 260nm αντιστοιχεί στο DNA, ενώ η απορρόφηση στα 280nm αντιπροσωπεύει τις πρωτεΐνες και άλλες προσμίξεις που έχουν παραμείνει στο διάλυμα. Ακολουθεί ο προσδιορισμός της καθαρότητας του DNA με βάση τον λόγο OD260/OD280, με τιμές ανάμεσα στο 1.7-1.9 να αντιστοιχούν σε επαρκώς «καθαρό» DNA. Τιμές <1.7 υποδηλώνουν πρόσμιξη του DNA με πρωτεΐνες, ενώ >1.9 φανερώνουν προσμίξεις με RNA.

Έχει αποδειχθεί πως OD ίση με 1 σε μήκος κύματος 260nm αντιστοιχεί σε συγκέντρωση DNA ίση με 50μgr/ml. Βάσει αυτού, είναι δυνατό να υπολογιστεί η συγκέντρωση του DNA σύμφωνα με τον τύπο:

$$\text{Συγκέντρωση DNA (}\mu\text{gr/ml)} = \text{αραίωση} \times 50 \times \text{τιμή OD}_{260}$$

Καθώς αυτή η μέθοδος είναι εξαιρετικά ευαίσθητη, μπορούν να ανιχνευθούν ποσότητες DNA μέχρι και 0.2μgr DNA/ml διαλύματος.

ΑΛΥΣΙΔΩΤΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΠΟΛΥΜΕΡΑΣΗΣ (Polymerase Chain Reaction-PCR)

Με τη τεχνική της PCR επιτυγχάνεται ο *in vitro* ενζυμικός πολλαπλασιασμός επιλεγμένων αλληλουχιών DNA (DNA-στόχων) από μια αρχική ελάχιστη ποσότητα δείγματος. Αυτό συμβαίνει καθώς αυτή η τεχνική εκμεταλλεύεται δύο χαρακτηριστικά της αντιγραφής του DNA: Αρχικά, η DNA πολυμεράση χρησιμοποιεί μονόκλωνο DNA ως εκμαγείο για τη σύνθεση ενός νέου κλώνου και για το λόγο αυτό απαιτείται αποδιάταξη του DNA για τη δράση της Taq DNA πολυμεράσης (ένζυμο που απομονώνεται από το θερμόφιλο βακτήριο *Thermus aquaticus*-Taq). Το δεύτερο χαρακτηριστικό είναι ότι για να μπορέσει η DNA πολυμεράση να αρχίσει τη σύνθεση είναι απαραίτητο ένα τμήμα δίκλωνου DNA. Έτσι, αν μετά τον διαχωρισμό των δύο αλυσίδων DNA, χρησιμοποιηθεί ένα ολιγονουκλεοτιδικό μόριο-εκκινητής που μπορεί να υβριδιστεί σε ένα συγκεκριμένο σημείο της μιας αλυσίδας, τότε δύναται να αρχίσει και η αντιγραφή της συμπληρωματικής αλυσίδας από το σημείο του εκκινητή. Επομένως, μπορεί να πραγματοποιηθεί ενίσχυση οποιουδήποτε τμήματος δίκλωνου DNA, επιλέγοντας δύο εκκινητές που υβριδίζονται εκατέρωθεν της αλληλουχίας-στόχου.

Η PCR αποτελείται από κύκλους που επαναλαμβάνονται, και κάθε κύκλος αποτελείται από τρία στάδια. Όλη η διαδικασία πραγματοποιείται *in vitro*, σε σωληνάρια τύπου Eppendorf, χρησιμοποιώντας θερμικό κυκλοποιητή.

Στάδιο 1 (αποδιάταξης): Θερμική αποδιάταξη του DNA-εκμαγείου και μετατροπή του δίκλωνου DNA σε μονόκλωνο.

Στάδιο 2 (υβριδοποίησης): Οι δύο εκκινητές συνδέονται και υβριδίζονται με τις δύο συμπληρωματικές αλληλουχίες του DNA-στόχου. Οι εκκινητές έχουν μήκος 20-30 βάσεις, χωρίς συμπληρωματική αλληλοεπικάλυψη στα 3' άκρα τους.

Στάδιο 3 (επιμήκυνσης/σύνθεσης): Σύνθεση του DNA με την παρουσία Taq πολυμεράσης και τριφωσφορικών δεοξυριβονουκλεοτιδίων (dNTPs: dATP, dCTP, dGTP, και dTTP). Τα dNTPs αποτελούν ουσιώδη δομικά στοιχεία για τη σύνθεση των νέων αλυσίδων. Πραγματοποιείται λοιπόν, προσθήκη των συμπληρωματικών βάσεων σύμφωνα με το DNA-εκμαγείο και επιτυγχάνεται η επέκταση των νέων

πολυνουκλεοτιδικών αλυσίδων. Η Taq πολυμεράση καταλύει την προσθήκη των dNTPs στο 3' άκρο των εκκινητών προς την κατεύθυνση 5'→3'.

Η θερμοκρασία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διάρκεια της PCR και δεν παραμένει σταθερή: στο στάδιο αποδιάταξης απαιτείται θερμοκρασία 94-95°C για την πλήρη αποδιάταξη του DNA-στόχου, στο στάδιο υβριδοποίησης η θερμοκρασία κυμαίνεται στους 55-65 °C για την επίτευξη βέλτιστου υβριδισμού των εκκινητών, ενώ στο τελευταίο στάδιο της σύνθεσης, η θερμοκρασία ρυθμίζεται στους 72 °C. Η επιλογή της κατάλληλης θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της PCR ενισχύει την ειδικότητα της αντίδρασης στα επιμέρους στάδια. Έτσι, στο στάδιο της αποδιάταξης απαιτείται υψηλότερη θερμοκρασία, η οποία εξαρτάται από το μήκος του DNA-στόχου και την περιεκτικότητά του σε G+C. Η θερμοκρασία και ο χρόνος του σταδίου υβριδοποίησης εξαρτάται από το μήκος, τη νουκλεοτιδική αλληλουχία και τη συγκέντρωση των εκκινητών. Τέλος, όσον αφορά το τελευταίο στάδιο, η θερμοκρασία των 72 °C θεωρείται βέλτιστη για την δράση της Taq DNA πολυμεράσης. Ο θερμικός κυκλοποιητής επιτρέπει αυτοματοποιημένες εναλλαγές θερμοκρασίας βάσει ειδικού προγραμματισμού.

ΓΟΝΟΤΥΠΗΣΗ κατά Taqman

Η μέθοδος κατά Taqman εφαρμόζεται για τον προσδιορισμό πολυμορφισμών σε συγκεκριμένο τμήμα του DNA και στην ουσία αποτελεί μια ποσοτική PCR σε πραγματικό χρόνο (Real-Time PCR). Ένας ιχνηθέτης, που είναι συμπληρωματικός με τον υπό έλεγχο πολυμορφισμό, φέρει μια φθορίζουσα χρωστική στο ένα του άκρο, ενώ στο άλλο άκρο φέρει μια άλλη χρωστική που εξουδετερώνει την πρώτη όταν έρθουν σε εγγύτητα, με σκοπό την ανάδειξη του πολυμορφισμού. Τότε, ο ιχνηθέτης συνδέεται με την συμπληρωματική αλληλουχία, υδρολύεται από την Taq πολυμεράση και αποκόπτεται, απομακρυνόμενος από το φθορίζον σήμα, το οποίο υποδεικνύει τον πολυμορφισμό. Ανάλογα με την ένταση του πολυμορφισμού αποκαλύπτεται ο γονότυπος. Στην περίπτωση απουσίας του πολυμορφισμού, ο ιχνηθέτης δεν υδρολύεται και δεν παράγεται φθορισμός. Στην εν λόγω μελέτη, η γονοτύπηση πραγματοποιήθηκε με ABI PRISM 7900 Sequence Detection System και η ανάλυση με το λογισμικό SDS (Applied Biosystems, Foster City, California, USA).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Το Fisher's exact test χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της ισορροπίας Hardy-Weinberg, με όριο στατιστικής σημαντικότητας $p \leq 0.05$ και η στατιστική δύναμη της μελέτης προσδιορίστηκε βάσει του CaTS Power Calculator για γενετικές μελέτες [770]. Για τον υπολογισμό του λόγου πιθανοτήτων (odds ratio) και των αντιστοίχων 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης (confidence intervals) εφαρμόστηκε η ανάλυση με λογιστική παλινδρόμηση (logistic regression analysis).

Η στατιστική ανάλυση της μελέτης πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα SNPStats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats/>) [771], και τιμές $p < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Διακρίθηκαν πέντε διαφορετικά μοντέλα κληρονομικότητας:

1) Συν-επικρατές μοντέλο (Co-dominant model): αποτελεί το πιο γενικό και ισχυρό μοντέλο για τον προσδιορισμό συσχετίσεων, όταν ο τρόπος κληρονομικότητας είναι άγνωστος. Αυτό το μοντέλο επιτρέπει κάθε γονότυπο να προσδίδει έναν διαφορετικό και μη-αθροιστικό κίνδυνο.

2) Επικρατές μοντέλο (Dominant model): σε αυτό το μοντέλο, ένα μόνο αλλήλιο θεωρείται αρκετό για να μεταβάλλει τον κίνδυνο. Οι ομάδες συσχέτισης θεωρούνται οι γονότυποι που φέρουν φυσιολογική (wild) ομοζυγωτία έναντι εκείνων που φέρουν ετεροζυγωτία και ομοζυγωτία με το ελάσσον αλληλόμορφο.

3) Υπολειπόμενο μοντέλο (Recessive model): σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, δύο αντίγραφα του φυσιολογικού αλληλίου απαιτούνται για την μεταβολή του κινδύνου. Οι ομάδες συσχέτισης ορίζονται οι γονότυποι που φέρουν ομοζυγωτία του ελάσσονος αλληλόμορφου έναντι των υπολοίπων [ετεροζυγώτες με την παραλλαγή και ομοζυγώτες με το φυσιολογικό (wild) αλλήλιο].

4) Υπερ-επικρατές μοντέλο (Over-dominant model): αυτό το μοντέλο συγκρίνει τους ομοζυγώτες με τους ετεροζυγώτες.

5) Αθροιστικό μοντέλο (Additive model): σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, κάθε αντίγραφο του ελάσσονος αλληλόμορφου επιδρά στον κίνδυνο κατά τρόπο αθροιστικό, έτσι ώστε ομοζυγωτία για το ελάσσον αλλήλιο να αποφέρει διπλάσιο

κίνδυνο σε σύγκριση με την ετεροζυγωτία.

ΕΠΙΛΟΓΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ

Το ανθρώπινο γονίδιο SLC2A3 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12, στην περιοχή p13.3, αποτελείται από 10 εξόνια και κωδικοποιεί τον μεταφορέα γλυκόζης GLUT3. Μέχρι τώρα μελέτες για το γονίδιο SLC2A3 υποστήριξαν ότι αποτελεί παράγοντα υψηλού κινδύνου για διάφορες νευροψυχιατρικές ασθένειες, όπως δυσλεξία [237], σχιζοφρένεια [238], αυτισμός [239], συναισθηματικές διαταραχές [772], ADHD [240, 767], για νευροεκφυλιστικές νόσους, όπως HD [773], καθώς και για λοιπές νόσους, όπως μυελομηνιγγοκήλη [774]. Σε μία μελέτη ως τώρα, ο πολυμορφισμός rs12842 του SLC2A3 συσχετίστηκε με την ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης στους νευρώνες, με αποτέλεσμα νευρογνωσιακά ελλείμματα στην ADHD [767]. Ωστόσο, στην μελέτη αυτή δε διευκρινίζεται ο μηχανισμός συσχέτισης. Ο πολυμορφισμός rs12842 εδράζεται στην 3' αμετάφραστη περιοχή (3'-UnTranslated Region-3'-UTR) του γονιδίου SLC2A3, και πιθανολογείται πως εμπλέκεται στον ενεργειακό μεταβολισμό του κυττάρου. Καθώς η ADHD και AD μοιράζονται κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς που καταλήγουν σε νευρο-ενεργειακά ελλείμματα, επιλέχθηκε ο εν λόγω SNP, με σκοπό την επέκταση της γνώσης σχετικά με τον ρόλο του στην AD.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά 654 άτομα (327 με κλινικά πιθανή AD, σύμφωνα με τα κριτήρια NINCDS-ADRDA, και 327 υγιείς μάρτυρες) συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. Από τους ασθενείς, το 66,9% αφορούσε γυναίκες, ενώ η μέση ηλικία κατά τη διάρκεια συλλογής δειγμάτων αίματος εκτιμήθηκε στα $78,90 \pm 8,56$ έτη.

SLC2A3 rs12842

Δεν παρατηρήθηκε απόκλιση από την ισορροπία Hardy-Weinberg τόσο στους ασθενείς όσο και στους υγιείς μάρτυρες ($p=0,49$ και $p=0,99$ αντίστοιχα). Η ισχύς της ανάλυσης της μελέτης άγγιξε το 80,0% στην ανίχνευση ενός SNP με γενετικό σχετικό κίνδυνο 1,49, υπό την υπόθεση του πολλαπλασιαστικού γενετικού μοντέλου (multiplicative model), με συχνότητα ελάσσονος αλληλόμορφου ίση με 12% και επίπεδο σφάλματος τύπου I ίσο με 0,05.

Από την στατιστική ανάλυση προέκυψε η συχνότητα των γονότυπων σε ασθενείς και σε υγιείς μάρτυρες. Οι γονότυποι C/C, C/T και T/T ανιχνεύθηκαν σε συχνότητα 242 (74%), 76 (23%) και 8 (2%) αντίστοιχα στους υγιείς μάρτυρες, ενώ στους ασθενείς, οι ίδιοι γονότυποι εμφανίστηκαν με συχνότητα 262 (82%), 55 (17%) και 3 (1%) αντίστοιχα. Από το σύνολο των δειγμάτων, συνολικά 8 (7 ασθενείς και 1 μάρτυρας) απέτυχαν να γονοτυπηθούν (η γονοτύπηση παρουσίασε επιτυχία σε ποσοστό >98,7%). Οι συχνότητες των αλληλόμορφων και των γονότυπων στους ασθενείς και στους υγιείς μάρτυρες παρατίθενται στον πίνακα 8.

Σύμφωνα με την ανάλυση με λογιστική παλινδρόμηση, ο rs12842 σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης AD: 1) στο συν-επικρατές μοντέλο για τον γονότυπο C/T [Odds Ratio, OR (95% Confidence Interval-CI): 0.67 (0.45-0.99), $p=0.039$], 2) στο επικρατές μοντέλο για τον γονότυπο C/T-T/T [OR (95% CI): 0.64 (0.44-0.93), $p=0.019$] και 3) στο αθροιστικό μοντέλο [OR (95% CI): 0.65 (0.46-0.91), $p=0.012$].

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο υπερ-επικρατές μοντέλο για τον C/T γονότυπο [OR (95% CI): 0.68 (0.46-1.01), $p=0.052$].

Η ανάλυση συσχέτισης, οι τιμές ORs, CIs και p για όλα τα μοντέλα κληρονομιάς απεικονίζονται στον πίνακα 9.

Πίν.8. Συχνότητες αλληλόμορφων και γονότυπων του SLC2A3 rs12842 σε υγιείς μάρτυρες, ασθενείς με AD και στο συνολικό δείγμα.

SNP	Γονότυπος/ αλληλόμορφο	Υγιείς μάρτυρες n=327	AD n=327	Συνολικό δείγμα n=654
rs12842		n (%)*	n (%)*	n (%)*
Γονότυπος	C/C	242 (0.74)	262 (0.82)	504 (0.78)
	C/T	76 (0.23)	55 (0.17)	131 (0.20)
	T/T	8 (0.02)	3 (0.01)	11 (0.02)
	Αποτυχία	1	7	8
Αλληλίο	C	560 (0.86)	579 (0.90)	1139 (0.88)
	T	92 (0.14)	61 (0.10)	153 (0.12)

SNP: single-nucleotide polymorphism; SLC2A3: solute carrier family 2 member 3; AD: Alzheimer's disease.
*Ποσοστά (%) που έχουν υπολογιστεί στα επιτυχώς γονοτυπημένα δείγματα.

Πίν.9. Ανάλυση συσχέτισης μεταξύ SLC2A3 rs12842 και AD, στο συν-επικρατές, επικρατές, υπολειπόμενο, υπερ-επικρατές και αθροιστικό μοντέλο κληρονομικότητας

Μοντέλο	Γονότυπος	OR (95% CI)	p-value
Συν-επικρατές	C/C	1.00	0.039
	C/T	0.67 (0.45-0.99)	
	T/T	0.35 (0.09-1.32)	
Επικρατές	C/C	1.00	0.019
	C/T-T/T	0.64 (0.44-0.93)	
Υπολειπόμενο	C/C-C/T	1.00	0.13
	T/T	0.38 (0.10-1.43)	
Υπερ-επικρατές	C/C-T/T	1.00	0.052
	C/T	0.68 (0.46-1.01)	
Αθροιστικό	-	0.65 (0.46-0.91)	0.012

SLC2A3: solute carrier family 2 member 3; AD: Alzheimer's disease; CI: confidence interval; OR: odds ratio. Η στατιστικά σημαντική τιμή απεικονίζεται με έντονο μαύρο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παθογένεση της AD εμπλέκονται τόσο γενετικοί όσο και επιδημιολογικοί παράγοντες κινδύνου. Ιδιαίτερο ρόλο στην παθοφυσιολογία της AD κατέχει η διαταραχή στην ενεργειακή ομοιόσταση του εγκεφάλου. Στους ανθρώπους, ο εγκέφαλος απαιτεί την μεγαλύτερη παροχή ενέργειας σε σχέση με τα υπόλοιπα όργανα, καταναλώνοντας μέχρι και το 20% από τη συνολική πρόσληψη οξυγόνου και γλυκόζης, ενώ αντιστοιχεί μόνο στο 2% του συνολικού βάρους [775]. Η πλειονότητα της παραγόμενης ενέργειας χρησιμεύει για τη νευροδιαβίβαση, και ειδικότερα για την επαναφορά του διαμεμβρανικού δυναμικού ηρεμίας [97]. Τα λιπαρά οξέα δεν διαπερνούν τον ΑΕΦ και για αυτό τον λόγο, η οξείδωση των λιπαρών οξέων δεν χρησιμοποιείται για την παραγωγή ATP στον εγκέφαλο. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια περιόδων νηστείας, κετονοσωμάτια δύναται να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτικοί δότες ηλεκτρονίων [776]. Επίσης, το ANLS αποτελεί επιπρόσθετη πηγή παροχής ενέργειας στον νευρώνα, καθώς καθίσταται δυνατή η μεταφορά γαλακτικού, που παράγεται από την αναερόβια γλυκόλυση των αστροκυττάρων στους νευρώνες, οι οποίοι το χρησιμοποιούν για την παραγωγή πυροσταφυλικού και ακολούθως ως καύσιμο για τον κύκλο του Krebs [105]. Εκτός από τις εναλλακτικές πηγές ενέργειας, είναι ευρέως αποδεκτό πως, κατά τη διάρκεια περιόδων μη-νηστείας, η γλυκόζη αποτελεί το κυριότερο καύσιμο στον εγκέφαλο [777]. Επομένως, μεταβολές στην πρόσληψη γλυκόζης μέσω των GLUTs στον νευρώνα οδηγούν σε επιβλαβείς επιπτώσεις στον εγκέφαλο, και συνιστούν υποψήφιο παθογενετικό μηχανισμό σε νευροψυχιατρικές διαταραχές. Για παράδειγμα, απλοτυπική ανεπάρκεια του GLUT1 έχει ως αποτέλεσμα αναπτυξιακή καθυστέρηση, μικροκεφαλία και νευρολογικά συμπτώματα, όπως επιληπτικές κρίσεις, σπαστικότητα, υποτονία και σύνθετα κινητικά συμπτώματα [207].

Το γονίδιο SLC2A3 συμμετέχει καθοριστικά στην ενεργειακή ομοιόσταση του εγκεφάλου. SLC2A3 KO μοντέλα ποντικών έχουν μελετηθεί από διαφορετικές ερευνητικές ομάδες. Ετεροζυγωτία οδηγεί σε διακοπή της κύησης στο 25% των περιπτώσεων [778], ενώ έλλειψη και στα δύο αλληλόμορφα οδηγεί σε διακοπή της κύησης τη 12^η ημέρα, υποδεικνύοντας τον καθοριστικό ρόλο της πρόσληψης γλυκόζης μέσω του GLUT3 στην οργανογένεση [779]. Επιπλέον, σε περιπτώσεις

ετεροζυγωτίας, περιγράφηκαν κλινικοί φαινότυποι που προσομοιάζουν με αυτισμό, όπως μειωμένη φωνητική ικανότητα (vocalization), κινητικές στερεοτυπίες, αυξημένη επιληπτική δραστηριότητα σε ηλεκτροεγκεφαλικές καταγραφές και διαταραχές μνήμης [780]. Βάσει των ανωτέρω παρατηρήσεων στα ΚΟ μοντέλα ποντικών, επιβεβαιώθηκε ο σημαντικός ρόλος που κατέχει ο GLUT3 στην ηλεκτροχημική ισορροπία του εγκεφάλου. Διαταραχή στη λειτουργία του οδηγεί σε επιπτώσεις στην πλαστικότητα των συνάψεων σε κρίρια αναπτυξιακά στάδια, προκαλεί φλοιϊκή υπερδιεγερσιμότητα με αύξηση του κινδύνου επιληπτικών κρίσεων και μαθησιακές διαταραχές [780,781].

Όσον αφορά πολυμορφισμούς του SLC2A3, CNVs συσχετίστηκαν με κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων κλινικών φαινοτύπων, όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα [782], συγγενή καρδιακά ελλείμματα [783] και ADHD [767]. Επιπρόσθετα, για την ADHD, εκτός των CNVs, ο SNP rs12482 έχει συσχετιστεί με κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου, ωστόσο ο μηχανισμός δεν έχει εξακριβωθεί πλήρως [767]. Αφετέρου, επισημαίνεται ότι έχουν διατυπωθεί διαφορετικές θεωρίες όσον αφορά τη πιθανή συσχέτιση μεταξύ ADHD και άνοιας. Μία από αυτές τις υποθέσεις προτείνει πως η ADHD και η MCI-AD αποτελούν δύο ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες μιας κοινής παθοφυσιολογικής ακολουθίας γεγονότων. Και οι δύο διαταραχές φαίνεται πως μοιράζονται κοινά αιτιολογικά χαρακτηριστικά, όπως κοινούς γενετικούς παράγοντες (για παράδειγμα το γονίδιο SORCS2), νευροχημικές διαταραχές (ντοπαμινεργική, νοραδρενεργική και σεροτονινεργική δυσλειτουργία) και παράγοντες κινδύνου κατά τα πρώιμα στάδια της ζωής (όπως ιστορικό παιδικής κακοποίησης και χαμηλή κοινωνική-οικονομική κατάσταση) [754]. Μελέτες σε ομόζυγα SLC2A3 ΚΟ μοντέλα ποντικών επισημαίνουν ότι η κυμαινόμενη έκφραση του SLC2A3 σχετίζεται με την παράπλευρη ανάπτυξη νευρικών κλάδων ή με την εξάλειψή τους, ενώ η στασιμότητα που παρατηρείται στην ανάπτυξη των μοντέλων, αναδεικνύει τον κυρίαρχο ρόλο του γονιδίου SLC2A3 στη νευροανάπτυξη [784]. Όμως, εκτός από τον ενδεχόμενο ρόλο του GLUT3 στις νευροαναπτυξιακές διαταραχές, μεταβολές στην έκφρασή του έχουν παρατηρηθεί και σε νευροεκφυλιστικές διαταραχές, όπως στην HD και στην AD. Ο διπλασιασμός του SLC2A3 στην HD έχει συσχετιστεί με όψιμη ηλικία έναρξης [773]. Ο υπομεταβολισμός της γλυκόζης προηγείται της νευροεκφύλισης σε ασθενείς με HD

[785], ενισχύοντας την άποψη πως οι διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης δεν είναι αποτέλεσμα της κυτταρικής νευροεκφύλισης, αλλά συμβάλλουν κατά κάποιο τρόπο στη παθοφυσιολογία της νόσου. Μειωμένα επίπεδα έκφρασης του GLUT3 έχουν παρατηρηθεί σε μεταθανάτια εγκεφαλικά δείγματα και για τις δύο νόσους [235]. Επιπλέον, μειωμένα επίπεδα των GLUT3 και GLUT1 έχουν συσχετιστεί με υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης tau, υποδεικνύοντας έναν πιθανό μηχανισμό συσχέτισης μεταξύ διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης και AD [708,709]. Επίσης, μείωση της έκφρασης του HIF-1, και ειδικά του HIF-1α στην AD, προκαλεί επακόλουθη ελάττωση της έκφρασης των GLUT1 και 3 [235]. Οπότε, η μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης μέσω του GLUT3 φαίνεται να αποτελεί κοινό σημείο στις νευροεκφυλιστικές νόσους, και τα έως τώρα στοιχεία φανερώνουν πως ο διπλασιασμός του SLC2A3 στην HD επιτελεί προστατευτικό ρόλο.

Επί του παρόντος, αποτελέσματα μελετών CNV GWAS δεν ανέδειξαν συσχέτιση CNVs του SLC2A3 με AD. Παρόλα αυτά, από μια μελέτη προέκυψε εμμέσως μια πιθανή γενετική συσχέτιση μεταξύ SLC2A3 και AD, μέσω του γειτονικού και φυλογενετικά παλαιότερου SLC2A14 γονιδίου. Σε μια μελέτη του Shulman και συνεργατών διαπιστώθηκε συσχέτιση του SNP rs10845990 του SLC2A14 με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης AD, και αυτό το αποτέλεσμα επιβεβαιώθηκε από μία επιπλέον μελέτη σε πληθυσμό διαφορετικής εθνικότητας [769,786]. Επίσης, ο Vosa και συνεργάτες αναφέρουν πως το G-αλληλίο του rs10845990 πολυμορφισμού σχετίζεται με μειωμένη έκφραση τόσο του SLC2A14 όσο και του SLC2A3 [787]. Οι δομικές παραλλαγές γύρω από τον γενετικό τόπο του SLC2A3 περιλαμβάνουν ολόκληρο το γονίδιο SLC2A3, το ψευδογονίδιο NANOGP1 και τα πρώτα δύο εξόνια του SLC2A14. Είναι γνωστό πως κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της οικογένειας SLC2A, προέκυψαν διπλασιασμοί χρωμοσωμικών τμημάτων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία νέων γονιδίων GLUT με διαφορετικές ιδιότητες όσον αφορά την ιστική ειδικότητα και τη συγγένεια ως προς το υπόστρωμα, διατηρώντας όμως ορισμένα λειτουργικά χαρακτηριστικά. Ο εντοπισμός CNVs μεταξύ των διάφορων γονιδίων GLUTs (συμπεριλαμβανομένου του SLC2A3) υποδεικνύει πως αυτά τα φαινόμενα ανασυνδυασμού συνεχίζουν να συμβαίνουν. Ο ομόλογος ανασυνδυασμός μη αλληλόμορφων αλληλουχιών (Non-Allelic Homologous Recombination-NAHR) αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα των CNVs του SLC2A3. Μέχρι πρότινος, ήταν

ευρέως αποδεκτό πως το SLC2A14 εξελίχθηκε από έναν διπλασιασμό του SLC2A3, και αποτελούσε το νεότερο μέλος της οικογένειας των GLUTs. Ωστόσο, αποδείχθηκε πως ισχύει το αντίστροφο: το SLC2A3 και το NANOGP1 εξελίχθηκαν μέσω ενός γεγονότος NAHR που οδήγησε στον διπλασιασμό του SLC2A14 και NANOG σχεδόν 24 εκατομμύρια χρόνια πριν. Το νέο SLC2A3 γονίδιο απέκτησε τον ρόλο του ειδικού και εξειδικευμένου μεταφορέα σε ιστούς με υψηλή ζήτηση γλυκόζης, ενώ το φυλογενετικά παλαιότερο SLC2A14 κατέχει πλέον μόνο έναν ειδικό ρόλο στους όρχεις και μερικώς στο ΚΝΣ, και το NANOGP1 κατηγοριοποιήθηκε ως ψευδογονίδιο [784]. Βάσει των ανωτέρω, το γονίδιο SLC2A3 θα μπορούσε να αποτελεί υποψήφιο γονίδιο για την AD, δεδομένης της συσχέτισής του με λοιπές νευρο-ενεργειακές διαταραχές και του ρόλου του στη ενεργειακή ομοιόσταση του εγκεφάλου.

Ο SNP rs12842 εντοπίζεται στην 3'-UTR περιοχή του γονιδίου SLC2A3. Οι UTRs (5'-UTR και 3'-UTR) αποτελούν αλληλουχίες του mRNA που ανευρίσκονται στην αρχή και στο τέλος της κωδικοποιητικής αλληλουχίας αντίστοιχα, θεωρούνται δηλαδή αναπόσπαστα μέρη του mRNA, αλλά δε μεταφράζονται σε πρωτεΐνες. Η 3'-UTR περιοχή, επίσης γνωστή και ως μετατερματική αλληλουχία, αποτελεί την περιοχή του mRNA που ακολουθεί μετά το κωδικόνιο λήξης και διαθέτει σημεία πρόσδεσης για τις πρωτεΐνες πρόσδεσης στο RNA (RNA Binding Proteins-RPBs) και για microRNAs (miRNAs), τα οποία συμμετέχουν στην μετα-μεταγραφική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Οι ρυθμιστικές περιοχές στην 3'-UTR επηρεάζουν την πολυαδενυλίωση, την απόδοση της μετάφρασης στο ριβόσωμα, τη σταθερότητα του mRNA, τον υποκυτταρικό εντοπισμό του mRNA και την αποικοδόμηση των μετάγραφων. Οποιαδήποτε μεταβολή αυτών των ρυθμιστικών διεργασιών δύναται να τροποποιήσει μοριακά μονοπάτια και κυτταρικές διεργασίες, επηρεάζοντας τον φαινότυπο, την έναρξη της νόσου και πιθανώς την πορεία της. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός πως οι μεταλλάξεις συμβαίνουν κυρίως στην 5'-UTR, ενώ οι πολυμορφισμοί στην 3'-UTR [788].

Γενετικές παραλλαγές στις UTRs περιοχές έχουν συσχετισθεί με διάφορες νόσους, όπως το μελάνωμα, το πολλαπλό μύελωμα, το σύνδρομο εύθραστου X, η διπολική διαταραχή, ο καρκίνος του μαστού, η AD και άλλες [789,790,791]. Ειδικότερα για την 3'-UTR περιοχή, αλλαγή τόσο στην έκταση όσο και στην

αλληλουχία της συνεπάγεται μεταβολή στην έκφραση του γονιδίου. Το μήκος της 3'-UTR θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς η μεταβολή του επηρεάζει τον αριθμό των σημείων πρόσδεσης των RBPs και miRNAs, με τελικό αποτέλεσμα την τροποποίηση της πρωτεϊνικής έκφρασης. Βασικό μηχανισμό που προκαλεί αλλαγή στην έκταση της 3'-UTR περιοχής αποτελεί η διαταραχή της πολυαδενυλίωσης (διεργασία για την προσθήκη μιας σειράς διαδοχικών νουκλεοτιδίων αδενίνης στο mRNA). Επίσης, η τροποποίηση των σημείων πρόσδεσης των RBPs και miRNAs καταλήγει σε διαταραχή στη σταθερότητα του mRNA και στην αποδοτικότητα της μετάφρασης. Για παράδειγμα, τα στοιχεία Au-rich (Adenylate-uridylylate-Rich Elements-AREs) είναι αλληλουχίες εντός της 3'-UTR, αναγνωρίζονται από ορισμένα RBPs και εμπλέκονται στην σταθεροποίηση του mRNA. Η αποσύνθεση του mRNA μέσω των AREs συμβάλλει στη διατήρηση χαμηλών επιπέδων έκφρασης πολλών πρωτεϊνών [788].

Επί του παρόντος, το 80% των UTR γενετικών παραλλαγών που αναφέρονται στην βιβλιογραφία, εντοπίζονται στην περιοχή 3'-UTR, ενώ η πλειονότητά τους σχετίζεται με ανοσολογικές, νεοπλαστικές και νευρολογικές παθήσεις. Παραδείγματα αποτελούν ο FEN1 rs4246215 για την φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ο SLC4A7 rs4973768 για τον καρκίνο του μαστού, ο CELSR2 rs7528419 για το έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο ZPR1 rs964184 για τη στεφανιαία νόσο, ο IRF4 rs9391997 για την χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία και άλλες. Οι SNPs που συμβαίνουν στις 3'-UTR περιοχές αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης νευροεκφυλιστικών νόσων, όπως PD και AD [788]. Ο ρόλος των miRNAs στην παθογένεση της AD έχει αναλυθεί εκτενώς στην βιβλιογραφία, ενώ κάποιοι έχουν χρησιμοποιηθεί και ως βιοδείκτες για τη διάγνωση της AD [792].

Στην παρούσα μελέτη, διερευνήθηκε σε ελληνικό πληθυσμό η πιθανή συσχέτιση του SLC2A3 rs12842 με την AD. Τα αποτελέσματα φανερώνουν μία σημαντική συσχέτιση του rs12842 με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης AD. Αντίθετα, τα ευρήματα από προηγούμενη μελέτη συσχέτισης αυτού του πολυμορφισμού με την ADHD έδειξαν αύξηση του κινδύνου. Σύμφωνα με τον καθοριστικό ρόλο του γονιδίου SLC2A3 στον μεταβολισμό της γλυκόζης και στην ενεργειακή ομοιόσταση του εγκεφάλου, τα αποτελέσματα της τρέχουσας μελέτης φαίνονται παράδοξα. Βάσει

της βιβλιογραφίας, τα ευρήματα αυτά προσομοιάζουν το “flip-flop” φαινόμενο, αφού ο SLC2A3 rs12842 αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ADHD, ενώ ταυτόχρονα δρα προστατευτικά έναντι της AD [793,794]. Αυτό ενδεχομένως να οφείλεται στα διαφορετικά πρότυπα ανισορροπίας σύνδεσης (Linkage Disequilibrium-LD) στον πολυμορφισμό του γονιδίου για την AD μεταξύ των πληθυσμών. Με άλλα λόγια, ο υπό μελέτη SNP μπορεί να βρίσκεται σε LD σε ποικίλο βαθμό με τον αιτιολογικό SNP, ο οποίος δεν έχει ταυτοποιηθεί ακόμη. Το παρατηρούμενο αποτέλεσμα μιας γενετικής παραλλαγής μπορεί να διαφέρει μεταξύ των μελετών λόγω διαφορετικών συσχετίσεων με άλλες αιτιολογικές παραλλαγές. Επιπρόσθετα, επισημαίνεται πως, σε αντίθεση με τις μονογονιδιακές διαταραχές, τα πολυπαραγοντικά νοσήματα, όπως η AD, καθορίζονται από ένα σύνολο γενετικών και περιβαλλοντικών (επίκτητων) παραγόντων, καθώς και από τις μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις. Συνοψίζοντας, τα διφορούμενα αποτελεσμάτα στη συσχέτιση μεταξύ ενός γενετικού τύπου και μιας νόσου προκύπτουν εφόσον δεν αξιολογούνται λοιποί γενετικοί τύποι που ενδέχεται να επηρεάσουν τη νόσο ή περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με τον υπό εξέταση γενετικό τόπο.

Παράλληλα, οι μελέτες συσχέτισης παρέχουν ελάχιστα δεδομένα όσον αφορά τη λειτουργικότητα και τον παθογενετικό μηχανισμό που εμπλέκεται στην εμφάνιση της νόσου. Για τον λόγο αυτό, απαιτούνται επιπλέον λειτουργικές μελέτες, όπως μελέτες της γονιδιακής έκφρασης ή της έκφρασης RNA, μελέτες σε πειραματικά μοντέλα, ώστε να εξακριβωθεί πλήρως ο μηχανισμός εμπλοκής του SLC2A3 rs12842 στην παθογένεια του AD.

Είναι γνωστό πως οι πολυμορφισμοί χρησιμοποιούνται και ως προγνωστικοί βιοδείκτες, καθώς έχουν συσχετισθεί με ταχύτερη εξέλιξη και πορεία της νόσου. Για παράδειγμα, ο Schmidt και συνεργάτες αναφέρουν πως πολυμορφισμοί στα γονίδια CST3, EXOC3L2, APOE και BIN1 επηρεάζουν την ταχύτητα επιδείνωσης της νοητικής απόδοσης στην κλίμακα MMSE στους ασθενείς με AD [795]. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι πολυμορφισμοί στην AD οδηγούν σε διαφορετικές θεραπευτικές απαντήσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν την ίδια φαρμακευτική αγωγή. Για παράδειγμα, ο Sumirtanurdin και συνεργάτες ανέδειξαν πως πολυμορφισμοί στα γονίδια ABCA1, ApoE3, CYP2D6, CHAT, CHRNA7 και ESR1 σχετίζονται με διαφορετική

φαρμακευτική ανταπόκριση σε ασθενείς με AD [796].

Παρόλα αυτά, η συγκεκριμένη μελέτη διέπεται από ορισμένους περιορισμούς. Αρχικά, περιλαμβάνει ασθενείς Λευκής-Καυκάσιας φυλής, γεγονός που περιορίζει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων και σε λοιπούς πληθυσμούς. Έχει παρατηρηθεί πως ορισμένοι SNPs συσχετίστηκαν με AD μόνο σε συγκεκριμένους πληθυσμούς διαφορετικής εθνολογικής ομάδας. Για παράδειγμα, ο Huang και συνεργάτες αναφέρουν πως 99 SNPs που έχουν συσχετισθεί με AD (μέσω μελετών GWAS) εμφανίζονται με διαφορετικές συχνότητες μεταξύ διαφορετικών εθνολογικών ομάδων [797]. Βάσει αυτών των παρατηρήσεων, περαιτέρω μελέτες που να περιλαμβάνουν ομάδες ασθενών από διαφορετικές εθνικότητες απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης. Επιπλέον, το μέγεθος δείγματος θεωρείται σχετικά μικρό, αν και προέκυψε στατιστικά επαρκές, οπότε προτείνονται μελέτες με μεγαλύτερο μέγεθος πληθυσμιακού δείγματος. Τέλος, σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της AD διενεργούν και οι επιγενετικοί παράγοντες. Μελέτες σε μονοζυγωτικούς διδύμους φανερώνουν ότι ενώ μοιράζονται το ίδιο γενετικό υλικό, ο τρόπος εκδήλωσης της AD διαφέρει ή απουσιάζει παντελώς. Η επιγενετική αφορά τις διαφοροποιήσεις στην έκφραση των γονιδίων ή στους κυτταρικούς φαινότυπους που δεν συνδέονται με αλλαγές στην ακολουθία του DNA. Ενώ, δηλαδή, το γενετικό υλικό είναι καθορισμένο, η λειτουργική έκφραση του γονιδίου μεταβάλλεται από τους επιγενετικούς μηχανισμούς. Τα επιγενετικά χαρακτηριστικά θεωρούνται τόσο αναστρέψιμα όσο και κληρονομικά. Οι δύο καλύτερα τεκμηριωμένοι επιγενετικοί μηχανισμοί είναι η μεθυλίωση του DNA και οι τροποποιήσεις των ιστονών [798]. Επομένως, περαιτέρω μελέτες που να συμπεριλαμβάνουν την επίδραση των επιγενετικών μηχανισμών και την αλληλεπίδρασή τους με το SLC2A3 αποδεικνύονται ιδιαίτερα χρήσιμες.

Συμπερασματικά, η τρέχουσα μελέτη παρέχει πρόσθετα δεδομένα στην παρούσα βιβλιογραφία σχετικά με τη συμβολή του rs12842 του γονιδίου SLC2A3 στον κίνδυνο εμφάνισης AD. Δεδομένου του εντοπισμού του στην 3'UTR περιοχή, ο rs12842 πιθανό να επηρεάζει το χρόνο ημίσειας ζωής του mRNA. Επιπλέον, πιθανολογείται ο rs12842 να μην αποτελεί μια λειτουργική παραλλαγή, αλλά έναν βιοδείκτη σε LD με μία άλλη ή άλλες παραλλαγή/ες που να επηρεάζουν τον κίνδυνο

εμφάνισης AD. Η AD θεωρείται μια πολυπαραγοντική νόσος, που εξαρτάται από πολλαπλούς παθοφυσιολογικούς καταρράκτες επαγόμενους από διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης, και χαρακτηρίζεται γενετικά ως ιδιαίτερα ετερογενής. Η γενετική της AD αποτελεί πεδίο εντατικής έρευνας. Φαίνεται λοιπόν πως το γονίδιο SLC2A3 δύναται να αξιολογηθεί ως ένα πολλά υποσχόμενο υποψήφιο γονίδιο σε μελλοντικές μελέτες GWAS για να διευκρινιστεί περαιτέρω ο ρόλος του στην AD.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] **Hantzidiamantis PJ, Lappin SL.** Physiology, Glucose. 2019 Aug 13. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan
- [2] **Jeremy M Berg, John L Tymoczko and Lubert Stryer.** Biochemistry, 5th Edition. New York:, WH Freeman. 2002
- [3] **Varki A, Cummings RD et al.** Essentials of Glycobiology. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015-2017
- [4] **Nevins DJ.** Sugars: Their origin in photosynthesis and subsequent biological interconversions. Am J Clin Nutr. 1995 Apr;61(4 Suppl):915S-921S
- [5] **Lovegrove A, Edwards CH, De Noni I, et al.** Role of polysaccharides in food, digestion and health. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017 Jan 22;57(2):237-253
- [6] **Schmied FJ, Teichert C, Kapper L, et al.** What holds paper together: Nanometre scale exploration of bonding between paper fibres. Sci Rep. 2013;3:2432
- [7] **Banfalvi G.** Why ribose was selected as the sugar component of nucleic acids. DNA Cell Biol. 2006 Mar;25(3):189-96
- [8] **Alberts B, Johnson A, Lewis J.** Molecular Biology of the cell. 4th Edition. New York: Garland Science; 2002
- [9] **Cummings JH, Stephen AM.** Carbohydrate terminology and classification. Eur J Clin Nutr. 2007 Dec;61 Suppl 1:S5-18
- [10] **Tups A, Benzler J, Sergi D.** Compr Physiol. Central regulation of glucose homeostasis. 2017 Mar 16;7(2):741-764
- [11] **Aronoff SL, Berkowitz K, Shreiner B, et al.** Glucose metabolism and regulation: Beyond insulin and glucagon. Diabetes Spectrum. 2004 Jul 17(3):183-190
- [12] **Dean L, McEntyre J.** Bethesda The genetic landscape of diabetes. (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004
- [13] **Adeva-Andany MM, Perez-Felpete N, Fernandez-Fernandez C, et al.** Liver glucose metabolism in humans. Biosci Res. 2016 Nov 29;36(6):e00416
- [14] **Woerle HJ, Meyer C, Dostou JM, et al.** Pathways for glucose disposal after meal ingestion in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003 Apr;284(4):E716-25
- [15] **McDevitt RM, Bott SJ, Harding M, et al.** De novo lipogenesis during controlled overfeeding with sucrose or glucose in lean and obese women. Am J Clin Nutr. 2001;74:737-746
- [16] **Egger S, Chaikuad A, Kavanagh KL, et al.** UDP-glucose dehydrogenase: structure and function of a potential drug target. Biochem Soc Trans. 2010;38:1378-1385
- [17] **Holden HM, Thoden JB, Timson DJ et al.** Galactokinase: structure, function and role in type II galactosemia. Cell Mol Life Sci. 2004;61(19-20):2481-84
- [18] **Yki-Jarvinen H, Vogt C, Iozzo P, et al.** UDP-N-acetylglucosamine transferase and glutamine: fructose 6-phosphate aminotransferase activities in insulin-sensitive tissues. Diabetologia. 1997;40:76-81
- [19] **Zhang Q, Liu X, Gao W, et al.** Differential regulation of the ten-eleven translocation (TET) family of dioxygenases by O-linked beta-N-acetylglucosamine transferase (OGT). J Biol Chem. 2014;289:5986-5996
- [20] **Owen OE, Kalhan SC and Hanson RW.** The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function. J Biol Chem. 2002;277:30409-30412

- [21] **Fisher-Wellman KH and Neuffer PD.** Linking mitochondrial bioenergetics to insulin resistance via redox biology. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23:142-153
- [22] **Chandramouli V, Ekberg K, Schuman WC, et al.** Quantifying gluconeogenesis during fasting. *Am J Physiol.* 1997;273:E1209-1215
- [23] **Consoli A, Kennedy F, Miles J, et al.** Determination of Krebs cycle metabolic carbon exchange in vivo and its use to estimate the individual contributions of gluconeogenesis and glycogenolysis to overall glucose output in man. *J Clin Invest.* 1987;80:1303-1310
- [24] **Gerich JE.** Role of kidney in normal glucose homeostasis and in hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med.* 2010;27(2):136-142
- [25] **Alsahli M, Gerish JE.** Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;133:1-9
- [26] **Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, et al.** Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia.* 1997;40:749-757
- [27] **Landau BR, Wahren J, Chandramouli V, et al.** Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state. *J Clin Invest.* 1996;98:378-385
- [28] **Evans PL, McMillin S, Weyrauch LA, et al.** Regulation of skeletal muscle glucose transport and glucose metabolism by exercise training. *Nutrients.* 2019;11(10):2432
- [29] **Siems WG, Sommerburg O, Grune T.** Erythrocyte free radical and glucose metabolism. *Clin Nephrol.* 2000;53(1 Suppl):S9-17
- [30] **Bodis K, Roden M.** Energy metabolism of white adipose tissue and insulin resistance in humans. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(11):e13017
- [31] **Hankir MK, Klingenspor M.** Brown adipocyte glucose metabolism: a heated subject. *EMBO Rep.* 2018;19(9):e46404
- [32] **Himwich HE, Nahum LH.** Respiratory quotient of brain. *Am J Physiol.* 1929;90:389-340
- [33] **Dienel GA.** Brain glucose metabolism: integration of energetics with function. *Physiol Rev.* 2019;99(1):949-1045
- [34] **Gibbs EL, Lennox WG, Nims LF, et al.** Arterial and cerebral venous blood: Arterial-venous differences in man. *J Biol Chem* 1942;144: 325–332
- [35] **Sokoloff L.** Circulation and energy metabolism of the brain. *Basic Neurochemistry.* Albers RW, Siegel GJ, Katzmann JA, Agranoff BW, editors. Boston: Little, Brown and Co, 1972, p. 299–325
- [36] **Clarke DD, Sokoloff L.** Circulation and energy metabolism of the brain, in *Basic Neurochemistry Molecular, Cellular and Medical Aspects* (Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD, editors). 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999, p. 637-669
- [37] **Madsen PL, Hasselbalch SG, Hagemann LP, et al.** Persistent resetting of the cerebral oxygen/glucose uptake ratio by brain activation: evidence obtained with the Kety-Schmidt technique. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1995; 15: 485–491
- [38] **Oldendorf WH.** Carrier-mediated blood-brain barrier transport of short-chain monocarboxylic organic acids. *Am J Physiol.* 1973;224: 1450–1453
- [39] **Edmond J, Robbins RA, Bergstrom JD, et al.** Capacity for substrate utilization in oxidative metabolism by neurons, astrocytes, and oligodendrocytes from developing brain in primary culture. *J Neurosci Res.* 1987; 18: 551–561

- [40] **Jernberg JN, Bowman CE, Wolfgang MJ, et al.** Developmental regulation and localization of carnitine palmitoyltransferases (CPTs) in rat brain. *J Neurochem* 2017;142: 407–419
- [41] **Schousboe A, Bak LK, Waagepetersen HS.** Astrocytic control of biosynthesis and turnover of the neurotransmitters glutamate and GABA. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4: 102
- [42] **Sperringer JE, Addington A, Hutson SM.** Branched-chain amino acids and brain metabolism. *Neurochem Res* 2017;42: 1697–1709
- [43] **Boumezbeur F, Petersen KF, Cline GW, et al.** The contribution of blood lactate to brain energy metabolism in humans measured by dynamic ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosci.* 2010; 30: 13983–13991
- [44] **Quistorff B, Secher NH, Van Lieshout JJ.** Lactate fuels the human brain during exercise. *FASEB J* 2008; 22: 3443–3449
- [45] **van Hall G, Strømstad M, Rasmussen P, et al.** Blood lactate is an important energy source for the human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29: 1121–1129
- [46] **Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, et al.** Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest.* 1967; 46: 1589–1595
- [47] **Zhang Y, Kuang Y, Xu K, et al.** Ketosis proportionately spares glucose utilization in brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33: 1307–1311
- [48] **Rho JM.** How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neurosci Lett.* 2017; 637: 4–10
- [49] **Pascual JM, Liu P, Mao D, et al.** Triheptanoin for glucose transporter type I deficiency (G1D): modulation of human ictogenesis, cerebral metabolic rate, and cognitive indices by a food supplement. *JAMA Neurol.* 2014; 71: 1255–1265
- [50] **Schwarzkopf TM, Koch K, Klein J.** Reduced severity of ischemic stroke and improvement of mitochondrial function after dietary treatment with the anaplerotic substance triheptanoin. *Neuroscience* 2015;300: 201–209
- [51] **Borges K, Sonnewald U.** Triheptanoin—a medium chain triglyceride with odd chain fatty acids: a new anaplerotic anticonvulsant treatment? *Epilepsy Res* 2012;100: 239–244
- [52] **Tefera TW, Tan KN, McDonald TS, Borges K.** Alternative Fuels in Epilepsy and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurochem Res.* 2017;42: 1610–1620
- [53] **Adanyeguh IM, Rinaldi D, Henry PG, et al.** Triheptanoin improves brain energy metabolism in patients with Huntington disease. *Neurology* 2015;84: 490–495
- [54] **Yu Y, Herman P, Rothman DL, et al.** Evaluating the gray and white matter energy budgets of human brain function. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018;38: 1339–1353
- [55] **Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al.** The [¹⁴C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977;28: 897–916
- [56] **Wolosker H, Mori H.** Serine racemase: an unconventional enzyme for an unconventional transmitter. *Amino Acids* 2012;43: 1895–1904
- [57] **Mothet JP, Le Bail M, Billard JM.** Time and space profiling of NMDA receptor co-agonist functions. *J Neurochem* 2015;135: 210–225
- [58] **Horio M, Ishima T, Fujita Y, et al.** Decreased levels of free D-aspartic acid in the forebrain of serine racemase (Srr) knock-out mice. *Neurochem Int.* 2013; 62: 843–847

- [59] **Ito T, Hayashida M, Kobayashi S, et al.** Serine racemase is involved in d-aspartate biosynthesis. *J Biochem.* 2016; 160: 345–353
- [60] **Matsuda S, Katane M, Maeda K, et al.** Biosynthesis of D-aspartate in mammals: the rat and human homologs of mouse aspartate racemase are not responsible for the biosynthesis of D-aspartate. *Amino Acids.* 2015; 47: 975–985
- [61] **Hayman S, Kinoshita JH.** Isolation and properties of lens aldose reductase. *J Biol Chem* 1965;240: 877–882
- [62] **Baquer NZ, Hothersall JS, McLean P.** Function and regulation of the pentose phosphate pathway in brain. *Curr Top Cell Regul.* 1988; 29: 265–289
- [63] **Baquer NZ, Hothersall JS, McLean P, et al.** Aspects of carbohydrate metabolism in developing brain. *Dev Med Child Neurol.* 1977; 19: 81–104
- [64] **Dringen R, Hoepken HH, Minich T, et al.** Pentose Phosphate Pathway and NADPH Metabolism, in *Brain Energetics Integration of Molecular and Cellular Processes* (Gibson GE, Dienel GA, editors). Berlin: Springer-Verlag, 2007, p. 41–62
- [65] **Rae CD, Williams SR.** Glutathione in the human brain: Review of its roles and measurement by magnetic resonance spectroscopy. *Anal Biochem.* 2017; 529: 127–143
- [66] **Sun X, Shih AY, Johannssen HC, et al.** Two-photon imaging of glutathione levels in intact brain indicates enhanced redox buffering in developing neurons and cells at the cerebrospinal fluid and blood-brain interface. *J Biol Chem.* 2006; 281: 17420–17431
- [67] **Gaitonde MK, Evison E, Evans GM.** The rate of utilization of glucose via hexosemono-phospahte shunt in brain. *J Neurochem.* 1983; 41: 1253–1260
- [68] **Watanabe H, Passonneau JV.** Factors affecting the turnover of cerebral glycogen and limit dextrin in vivo. *J Neurochem.* 1973; 20: 1543–1554
- [69] **Swanson RA, Morton MM, Sagar SM, Sharp FR.** Sensory stimulation induces local cerebral glycogenolysis: demonstration by autoradiography. *Neuroscience.* 1992;51: 451–461
- [70] **Cataldo AM, Broadwell RD.** Cytochemical identification of cerebral glycogen and glucose-6-phosphatase activity under normal and experimental conditions. II. Choroid plexus and ependymal epithelia, endothelia and pericytes. *J Neurocytol.* 1986;15:511-524
- [71] **Sotelo C, Palay SL.** The fine structure of the lateral vestibular nucleus in the rat. I. Neurons and neuroglial cells. *J Cell Biol.* 1968; 36: 151–179
- [72] **Nehlig A, Pereira de Vasconcelos A.** Glucose and ketone body utilization by the brain of neonatal rats. *Prog Neurobiol.* 1993;40:163-221
- [73] **Pfeiffer-Guglielmi B, Fleckenstein B, Jung G, et al.** Immunocytochemical localization of glycogen phosphorylase isoenzymes in rat nervous tissues by using isoenzyme-specific antibodies. *J Neurochem.* 2003;85:73-81
- [74] **Magistretti PJ, Sorg O, Martin JL.** Regulation of glycogen metabolism in astrocytes: Physiological, pharmacological, and pathological aspects. *Astrocytes: Pharmacology and Function.* Murphy S, Ed Academic Press: San Diego, CA, USA. 1993:243-265
- [75] **Pellegrini G, Rossier C, Magistretti PJ et al.** Cloning, localization and induction of mouse brain glycogen synthetase. *Brain Res Mol.* 1996;38:191-199
- [76] **Falkowska A, Gutowska I, Goschorska M, et al.** Energy metabolism of the brain, including the cooperation between astrocytes and neurons, especially in the context of glycogen metabolism. *Int J Mol Sci.* 2015;16:25959-25981

- [77] **Sagar SM, Sharp FR, Swanson RA.** The regional distribution of glycogen in rat brain fixed by microwave irradiation. *Brain Res.* 1987;417:172-174
- [78] **Kong J, Shepel PN, Holden CP, et al.** Brain glycogen decreases with increased periods of wakefulness: implications for homeostatic drive to sleep. *J Neurosci.* 2002;22:5581-5587
- [79] **Nehlig A.** Brain uptake and metabolism of ketone bodies in animal bodies. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids.* 2004;70:265-275
- [80] **Magistretti PJ, Sorg O, Yu N, et al.** Neurotransmitters regulate energy metabolism in astrocytes: Implications for the metabolic trafficking between neural cells. *Dev Neurosci.* 1993;15:306-312
- [81] **Hertz L, Peng L, Dienel GA.** Energy metabolism in astrocytes: High rate of oxidative metabolism and spatiotemporal dependence on glycolysis/glycogenolysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27:219-249
- [82] **DiNuzzo M, Mangia S, Maraviglia B, et al.** Regulatory mechanisms for glycogenolysis and K⁺ uptake in brain astrocytes. *Neurochem Int.* 2013;63:458-464
- [83] **Choi HB, Gordon GR, Zhou N, et al.** Metabolic communication between astrocytes and neurons via bicarbonate-responsive soluble adenylyl cyclase. *Neurom.* 2012;75:1094-1104
- [84] **Xu J, Song D, Xue Z, et al.** Requirement of glycogenolysis for uptake of increased extracellular K⁺ in astrocytes: Potential implications for K⁺ homeostasis and glycogen usage in brain. *Neurochem Res.* 2013;38:472-485
- [85] **Roach PJ.** Glycogen phosphorylation and Lafora disease. *Mol Aspects Med.* 2015; 46:78–84
- [86] **Van Schaftingen E, Rzem R, Marbaix A, et al.** Metabolite proofreading, a neglected aspect of intermediary metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36:427–434
- [87] **Van Schaftingen E, Veiga-da-Cunha M, Linster CL.** Enzyme complexity in intermediary metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38:721–727
- [88] **Wetzels S, Wouters K, Schalkwijk CG, et al.** Methylglyoxal-derived advanced glycation endproducts in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2017;18:421
- [89] **Choi IY, Lee P, Hughes AJ, Denney DR, Lynch SG.** Longitudinal changes of cerebral glutathione (GSH) levels associated with the clinical course of disease progression in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23:956–962
- [90] **Hipkiss AR.** On the relationship between energy metabolism, proteostasis, aging and parkinson's disease: Possible causative role of methylglyoxal and alleviative potential of carnosine. *Aging Dis.* 2017; 8: 334–345
- [91] **Dienel GA.** The metabolic trinity, glucose-glycogen-lactate, links astrocytes and neurons in brain energetics, signaling, memory and gene expression. *Neurosci Lett.* 2017;10:18-25
- [92] **Lowry OH, Berger SJ, Chi MMY, et al.** Diversity of metabolic patterns in human brain tumors—I. High energy phosphate compounds and basic composition. *J Neurochem.* 1977;29:959–977
- [93] **Tarr M, Brada D, Samson FE Jr.** Cerebral high-energy phosphates during insulin hypoglycemia. *Am J Physiol.* 1962;203: 690–692
- [94] **Attwell D, Laughlin SB.** An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21: 1133–1145

- [95] **Engl E, Attwell D.** Non-signalling energy use in the brain. *J Physiol.* 2015;593: 3417–3429
- [96] **Engl E, Jolivet R, Hall CN, et al.** Non-signalling energy use in the developing rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37: 951–966
- [97] **Harris JJ, Jolivet R, Attwell D.** Synaptic energy use and supply. *Neuron* .2012;75: 762–777
- [98] **Howarth C, Gleeson P, Attwell D.** Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32:1222–1232
- [99] **Bourne JN, Harris KM.** Balancing structure and function at hippocampal dendritic spines. *Annu Rev Neurosci.* 2008;31:47–67
- [100] **Harris KM, Weinberg RJ.** Ultrastructure of synapses in the mammalian brain. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4: a005587
- [101] **Sun T, Qiao H, Pan PY, Chen Y, Sheng ZH.** Motile axonal mitochondria contribute to the variability of presynaptic strength. *Cell Reports.* 2013;4: 413–419
- [102] **Simpson IA, Carruthers A, Vannucci SJ.** Supply and demand in cerebral energy metabolism: the role of nutrient transporters. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27:1766-1792
- [103] **Rouach N, Koulakoff A, Abudara V, et al.** Astroglial metabolic networks sustain hippocampal synaptic transmission. *Science.* 2008;322:1551-1555
- [104] **Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, et al.** Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci.* 2013;10:587-597
- [105] **Pellerin L, Magistretti PJ.** Sweet sixteen for ANLS. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32:1152-1166
- [106] **Dienel GA.** Fueling and imaging brain activation. *ASN Neuro.* 2012;4:e00093
- [107] **Dienel GA.** Brain lactate metabolism: the discoveries and controversies. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32:1107-1138
- [108] **Gandhi GK, Cruz NF, Ball KK, et al.** Astrocytes are poised for lactate trafficking and release from activated brain and for supply of glucose to neurons. *J Neurochem.* 2009;111:522-536
- [109] **Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, et al.** Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science.* 1988;241:462-464
- [110] **Devor A, Hillman EMC, Tian P, et al.** Stimulus-induced changes in blood flow and 2-deoxyglucose uptake dissociate in ipsilateral somatosensory cortex. *J Neurosci.* 2008;28:14347-14357
- [111] **Roy CS, Sherrington CS.** On the regulation of the blood-supply of the brain. *J Physiol.* 1890;11:85-158.17
- [112] **Attwell D, Buchan AM, Charpak S, et al.** Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature.* 2010;468;232-243
- [113] **Vlassenko AG, Rundle MM, Raichle ME, et al.** Regulation of blood flow in activated human brain by cytosolic NADH/NAD⁺ ratio. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:1964-1969
- [114] **Vafae MS, Vang K, Bergersen LH, et al.** Oxygen consumption and blood flow coupling in human motor cortex during intense finger tapping: implication for a role of lactate. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32:1859-1868

- [115] **Gordon GR, Choi SB, Rungta RL, et al.** Brain metabolism dictates the polarity of astrocyte control over arterioles. *Nature*. 2008;456:745-749
- [116] **Gordon GR, Howarth C, MacVicar BA, et al.** Bidirectional control of arteriole diameter by astrocytes. *Exp Physiol*. 2011;96:393-399
- [117] **Cunnane SC, Nugent S, Roy M, et al.** Brain fuel metabolism, aging and Alzheimer's disease. *Nutrition*. 2011;27:3-20
- [118] **Sokoloff L.** Measurement of local cerebral glucose utilization and its relation to local functional activity in brain. *Adv Exp Med Biol*. 1991;291:21-42
- [119] **Tups A, Benzler J, Sergi D, et al.** Central regulation of glucose homeostasis. *Compr Physiol*. 2017;2:741-764
- [120] **Johnston DG, Pernet A, McCulloch A, et al.** Some hormonal influences on glucose and ketone body metabolism in normal human subjects. *Ciba Found Symp*. 1982;87:168-191
- [121] **Woods SC, Lotter EC, McKay LD, et al.** Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature*. 1979;282:503-505
- [122] **Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, et al.** Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*. 2000;289:2122-2125
- [123] **Obici S, Zhang BB, Karkanias G, et al.** Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat Med*. 2002;8:1376-1382
- [124] **Spanswick D, Smith MA, Mirshamsi R, et al.** Insulin activates ATP-sensitive K⁺ channels in hypothalamic neurons of lean, but not obese rats. *Nat Neurosci*. 2000;3:757-758
- [125] **Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, et al.** Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Lett*. 1996;387:113-116
- [126] **Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al.** Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*. 1995;83:1263-1271
- [127] **Patterson CM, Leshan RL, Jones JC, et al.** Molecular mapping of mouse brain regions innervated by leptin receptor-expressing cells. *Brain Res*. 2011;1378:18-28
- [128] **Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, et al.** Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*. 2001;411:480-484
- [129] **Elmquist JK, Coppari R, Balthasar N, et al.** Identifying hypothalamic pathways controlling food intake, body weight, and glucose homeostasis. *J Comp Neurol*. 2005;493:63-71
- [130] **Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR, et al.** Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes*. 1996;45:531-535
- [131] **Muzzin P, Eisensmith RC, Copeland KC, et al.** Correction of obesity and diabetes in genetically obese mice by leptin gene therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:14804-14808
- [132] **Yu X, Park BH, Wang MY, et al.** Making insulin-deficient type I diabetic rodents thrive without insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:14070-14075
- [133] **Hedbacker K, Birsoy K, Wysocki RW, et al.** Antidiabetic effects of IGFBP2, a leptin-regulated gene. *Cell Metab*. 2010;11:11-22

- [134] **Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, et al.** Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes*. 2014;63:2232-2243
- [135] **Pascual JM, Wang D, Hinton V, et al.** Brain glucose supply and the syndrome of infantile neuroglycopenia. *Arch neurol*. 2007;64:507-513
- [136] **Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, et al.** Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain*. 2010;133:655-670
- [137] **Lutas A, Yellen G.** The ketogenic diet: metabolic influences on brain excitability and epilepsy. *Trends Neurosci*. 2013;36:32-40
- [138] **Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA.** Pathophysiology of ischaemic stroke: an intergrated view. *Trends Neurosci*. 1999;22:391-397
- [139] **Mergenthaler P, Dirnagl U, Meisel A.** Pathophysiology of stroke: lessons from animal models. *Metab Brain Dis*. 2004;19:151-167
- [140] **Mergenthaler P, Kahl A, Kamitz A, et al.** Mitochondrial hexokinase II (HKII) and phosphoprotein enriched in astrocytes (PEA15) from a molecular switch governing cellular fate depending on the metabolic state. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:1518-1523
- [141] **Dreier JP.** The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med*. 2011;17:439-447
- [142] **Vecchia D, Pietrobon D.** Migraine: a disorder of brain excitatory-inhibitory balance? *Trends Neurosci*. 2012;35:507-520
- [143] **Sakowitz OW, Santos E, Nagel A, et al.** Clusters of spreading depolarizations are associated with disturbed cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2013;44:220-223
- [144] **Lee Y, Morrison BM, Li Y, et al.** Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration. *Nature*. 2012;487:443-448
- [145] **Funfschilling U, Supplie LM, Mahad D, et al.** Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity. *Nature*. 2012;485:517-521
- [146] **Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al.** Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10:63-74
- [147] **Leypoldt F, Buchert R, Kleiter I, et al.** Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:681-686
- [148] **Borghammer P, Hansen SB, Eggers C, et al.** Glucose metabolism in small subcortical structures in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2012;125:303-310
- [149] **Kapogiannis D, Mattson MP.** Disrupted energy metabolism and neuronal circuit dysfunction in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2011;10:187-198
- [150] **Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al.** Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomized open-label substudy. *Lancet Neurol*. 2011;10:969-977
- [151] **Yan N.** Structural biology of the major facilitator superfamily transporters. *Annu Rev Biophys*. 2015;44:257-83

- [152] **Finn RD, Bateman A, Clemens J, et al.** Pfam: the protein families database. *Nucleic Acids Res.* 2014;42:D222-230
- [153] **Hoglund PJ, Nordstrom KJV, Schioth HB, et al.** The solute carrier families have a remarkably long evolutionary history with the majority of human families present before divergence of Bilaterian species. *Mol Biol Evol.* 2011;28:1531-1541
- [154] **Mueckler M, Thorens B.** The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Asp Med.* 2013;34:121-138
- [155] **Thorens B, Mueckler M.** Glucose transporters in the 21st century. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298:E141-E145
- [156] **Deng D, Yan N.** GLUT, SGLT and SWEET: structural and mechanistic investigations of the glucose transporters. *Protein Sci.* 2016;25:546-558
- [157] **Wright EM.** Glucose transport families SLC5 and SLC50. *Mol Asp Med.* 2013;34:183-196
- [158] **Lizak B, Szarka A, Kim Y, et al.** Glucose transport and transporters in the endomembranes. *Int J Mol Sci.* 2019;20:5898
- [159] **LeFevre PG.** Evidence of active transfer of certain non-electrolytes across the human red cell membrane. *J Gen Physiol.* 1948;31:505-527
- [160] **Widdas WF.** Inability of diffusion to account for placental glucose transfer in the sheep and consideration of the kinetics of a possible carrier transfer. *J Physiol.* 1952;118:23-39
- [161] **Kasahara M, Hinkle PC.** Reconstitution and purification of the D-glucose transporter from human erythrocytes. *J Biol Chem.* 1977;252:7384-7390
- [162] **M, Caruso C, Baldwin SA, et al.** Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science.* 1985;229:941-945
- [163] **Uldry M, Thorens B.** The SLC2 family of facilitated hexose and polyol transporters. *Pflugers Arch.* 2004;447:480-489
- [164] **Augustin R.** The protein family of glucose transport facilitators: it's not only about glucose after all. *IUBMB Life.* 2010;62:315-333
- [165] **Joost HG, Bell GI, Best JD, et al.** Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282:E974-976
- [166] **Uldry M, Ibberson M, Horisberger JD, et al.** Identification of a mammalian H⁺-myo-inositol symporter expressed predominantly in the brain. *EMBO J.* 2001;20:4467-4477
- [167] **Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, et al.** Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet.* 2008;83:744-751
- [168] **So A, Thorens B.** Uric acid transport and disease. *J Clin Invest.* 2010;120:1791-1799
- [169] **Maher F, Harisson LC.** Hexose specificity for downregulation of HepG2/brain type glucose transporter gene expression in L6 myocytes. *Diabetologia.* 1990;33:641-648
- [170] **Lee YC, Huang HY, Chang CJ, et al.** Mitochondrial GLUT10 facilitates dehydroascorbic acid import and protects cells against oxidative stress: mechanistic insight into arterial tortuosity syndrome. *Hum Mol Genet.* 2010;19:3721-3733
- [171] **Scheepers A, Joost HG, Schurmann A.** The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *JPEN.* 2004;28:364
- [172] **Joost HG, Thorens B.** The extended GLUT family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members. *Mol Membr Biol.* 2001;18:247-156

- [173] **Navale AM, Paranjape AN.** Glucose transporters: physiological and pathological roles. *Biophys Rev.* 2016;8:5-9
- [174] **Manolescu AR, Witkowska K, Kinnaird A, et al.** Facilitated hexose transporters: new perspectives on form and function. *Physiology (Bethesda).* 2007;22:234-240
- [175] **Augustin R, Carayannopoulos MO, Dowd LO, et al.** Identification and characterization of human glucose transporter-like protein 9 (GLUT9): alternative splicing alters trafficking. *J Biol Chem.* 2004;279:16229-16236
- [176] **Li Q, Manulescu A, Ritzel M, et al.** Cloning and functional characterization of the human GLUT7 isoform SLC2A7 from the small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287:G236-G242
- [177] **Stuart CA, Howell ME, Zhang Y, et al.** Insulin-stimulated translocation of glucose transporter (glut) 12 parallels that of glut4 in normal muscle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3535-3542
- [178] **Mueckler M, Makepeace C.** Model of the exofacial substrate-binding site and helical folding of the human Glut1 glucose transporter based on scanned mutagenesis. *Biochemistry.* 2009;48:5934-5942
- [179] **Abramson J, Smirnova I, Kasho V, et al.** Structure and mechanism of the lactose permease of Escherichia Coli. *Science.* 2003;301:610-615
- [180] **Iancu CV, Zmoon J, Woo SB, et al.** Crystal structure of a glucose/H⁺ symporter and its mechanism of action. *PNAS.* 2013;110:17862-17866
- [181] **Sun L, Zeng X, Yan C, et al.** Crystal structure of a bacterial homologue of glucose transporters GLUT1-4. *Nature.* 2012;490:361-366
- [182] **Quistgaard EM, Low C, Moberg P, et al.** Structural basis for substrate transport in the GLUT-homology family of monosaccharide transporters. *Nat Struct Mol Biol.* 2013;20:766-768
- [183] **Hruz PW, Mueckler MM.** Structural analysis of the GLUT1 facilitative glucose transporter (review). *Mol Membr Biol.* 2001;18:183-193
- [184] **Seatter MJ, De La Rue SA, Porter LM, et al.** QLS motif in transmembrane helix VII of the glucose transporter family interacts with the C-1 position of D-glucose and is involved in substrate selection at the exofacial binding site. *Biochemistry.* 1998;37:1322-1326
- [185] **Doege H, Schurmann A, Ohnimus H, et al.** Serine-294 and threonine-295 in the exofacial loop domain between helices 7 and 8 of glucose transporters (GLUT) are involved in the conformational alterations during the transport process. *Biochem J.* 1998;329:289-293
- [186] **Mueckler M, Weng W, Kruse M.** Glutamine 161 of Glut1 glucose transporter is critical for transport activity and exofacial ligand binding. *J Biol Chem.* 1994;269:20533-20538
- [187] **Deng D, Xu C, Sun P, et al.** Crystal structure of the human glucose transporter GLUT1. *Nature.* 2014;510:121-126
- [188] **Deng D, Sun P, Yan C, et al.** Molecular basis of ligand recognition and transport by glucose transporters. *Nature.* 2015;526:391-397
- [189] **Madej MG, Sun Lin, Yan N, et al.** Functional architecture of MFS D-glucose transporters. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:E719-E727

- [190] **Patching SG.** Glucose transporters at the blood-brain barrier: function, regulation and getaways for drug delivery. *Mol Neurobiol.* 2017;54:1046-1077
- [191] **Carruthers A, DeZutter J, Canguly A, et al.** Will the original glucose transporter isoform please stand up! *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297:E836-E848
- [192] **Mueckler M, Caruso C, Baldwin SA, et al.** Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science.* 1985;229:941-945
- [193] **Illsley NP.** Glucose transporters in the human placenta. *Placenta.* 2000;21:14-22
- [194] **Manel N, Kim FJ, Kinet S, et al.** The ubiquitous glucose transporter GLUT-1 is a receptor for HTLV. *Cell.* 2003;115:449-459
- [195] **Macintyre AN, Gerriets VA, Nichols AG, et al.** The glucose transporter *Glut1* is selectively essential for CD4 T cell activation and effector function. *Cell Metab,* 2014;20:61-72
- [196] **Qutub AA, Hunt CA.** Glucose transport to the brain: a system model. *Brain Res Brain Res Rev.* 2005;49:595-617
- [197] **Farrell CL, Yang J, Pardridge WM, et al.** GLUT-1 glucose transporter is present within apical and basolateral membranes of brain epithelial interfaces and in microvascular endothelia with and without tight junctions. *J Histochem Cytochem.* 1992;40:193-199
- [198] **Pellerin L, Bonvento G, Chatton JY, et al.** Role of neuron-glia interaction in the regulation of brain glucose utilization. *Diabetes Nutr Metab Clin Exp.* 2002;15:268-273
- [199] **Dick AP, Harik SI, Klip A, et al.** Identification and characterization of the glucose transporter of the blood-brain barrier by cytochalasin B binding and immunological reactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984;81:7233-7237
- [200] **Maher F, Vannucci SJ, Simpson IA.** Glucose transporter proteins in brain. *FASEB J.* 1994;8:1003-1011
- [201] **Zlokovic BV.** The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron.* 2008;57:178-201
- [202] **Gould GW, Lienhard GE.** Expression of a functional glucose transporter in *Xenopus* oocytes. *Biochemistry.* 1989;28:9447-9452
- [203] **Vera JC, Rosen OM.** Functional expression of mammalian glucose transporters in *Xenopus laevis* oocytes: evidence for cell-dependent insulin sensitivity. *Mol Cell Biol.* 1989;9:4187-4195
- [204] **Martinez-Esteve Melnikova A, Korff CM.** Clinical variability of GLUT1DS. *Pediatr Neurol Briefs.* 2015;29:14
- [205] **De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, et al.** Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures and developmental delay. *N Engl J Med.* 1991;325:703-709
- [206] **Seidner G, Alvarez MG, Yeh JI, et al.** GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat genet.* 1998;18:188-191
- [207] **De Giorgis V, Veggiotti P.** GLUT1 deficiency syndrome. 2013:current state of the art. *Seizure.* 2013;22:803-811
- [208] **Gras D, Roze E, Caillet S, et al.** GLUT1 deficiency syndrome: an update. *Rev Neurol.* 2014;170:91-99
- [209] **Arsov T, Mullen SA, Rogers S, et al.** GLUT1 transporter deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol.* 2012;72:807-815

- [210] **Vieker S, Schmitt J, Langler A, et al.** Unusual sensitivity to steroid treatment in intractable childhood epilepsy suggests GLUT1 deficiency syndrome. *Neuropediatrics*. 2012;43:275-278
- [211] **Leen WG, Mewasingh L, Verbeek MM, et al.** Movement disorders in GLUT1 deficiency syndrome respond to modified Atkins diet. *Mov Disord*. 2013;28:1439-1442
- [212] **Leen WG, Wevers RA, Kamsteeg EJ, et al.** Cerebrospinal fluid analysis in the workup of GLUT1 deficiency syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2013;70:1440-1444
- [213] **Benarroch EE.** Brain glucose transporters. *Neurology*. 2014;82:1374-1379
- [214] **Younes M, Lechago LV, Somoano JR, et al.** Wide expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut1 in human cancers. *Cancer Res*. 1996;56:1164-1167
- [215] **Yamamoto T, Seino Y, Fukumoto H, et al.** Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;170:223-230
- [216] **Kayano T, Fukumoto H, Eddy RL, et al.** Evidence for a family of human glucose transporter-like proteins. Sequence and gene localization of a protein expressed in fetal skeletal muscle and other tissues. *J Biol Chem*. 1988;263:15245-15248
- [217] **Johnson JH, Newgard CB, Milburn JL, et al.** The high Km glucose transporter of islets of Langerhans is functionally similar to the low affinity transporter of liver and has an identical primary sequence. *J Biol Chem*. 1990;265:6548-6551
- [218] **Uldry M, Ibberson M, Hosokawa M, et al.** GLUT2 is a high affinity glucosamine transporter. *FEBS Lett*. 2002;524:199-203
- [219] **Arluison M, Quignon M, Nguyen P, et al.** Distribution and anatomical localization of the glucose transporter 2 (GLUT2) in the adult rat brain-an immunohistochemical study. *J Chem Neuroanat*. 2004;28:117-136
- [220] **Mounien L, Marty N, Tarussio D, et al.** Glut2-dependent glucose-sensing controls thermoregulation by enhancing the leptin sensitivity of NPY and POMC neurons. *FASEB J*. 2010;24:1747-1758
- [221] **Garcia MA, Millan C, Balmaceda-Aguilera C, et al.** Hypothalamic ependymal-glia cells express the glucose transporter GLUT2, a protein involved in glucose sensing. *J Neurochem*. 2003;86:709-724
- [222] **Arluison M, Quignon M, Thorens B, et al.** Immunohistochemical localization of the glucose transporter 2 (GLUT2) in the adult rat brain. II Electromicroscopic study. *J Chem Neuroanat*. 2004;28:137-146
- [223] **Kellett GL, Brot-Laroche E, Mace OJ, et al.** Sugar absorption in the intestine: the role of GLUT2. *Annu Rev Nutr*. 2008;28:35-54
- [224] **Santer R, Schneppenheim R, Dombrowski A, et al.** Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Nat Genet*. 1997;17:324-326
- [225] **Ozen H.** Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol*. 2007;13:2541-255
- [226] **Shepherd PR, Gould G, Colville CA, et al.** Distribution of GLUT3 glucose transporter protein in human tissues. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;188:149-154
- [227] **Haber RS, Weinstein SP, O'Boyle E, et al.** Tissue distribution of the human GLUT3 glucose transporter. *Endocrinology*. 1993;132:2538-2543

- [228] **Nagamatsu S, Sawa H, Kamada K, et al.** Neuron-specific glucose transporter (NSGT): CNS distribution of GLUT3 rat glucose transporter (RGT3) in rat central neurons. *FEBS Lett.* 1993;334:289-295
- [229] **Bondy CA, Lee WH, Zhou J.** Ontogeny and cellular distribution of brain glucose transporter gene expression. *Mol Cell Neurosci.* 1992;3:305-314
- [230] **Pantaleon M, Harvey MB, Pascoe WS, et al.** Glucose transporter GLUT3: ontogeny, targeting and role in the mouse blastocyst. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:3795-3800
- [231] **Simpson IA, Dwyer D, Malide D, et al.** The facilitative glucose transporter GLUT3: 20 years of distinction. *Am J Physiol Endocr Metab.* 2008;295:E242-E253
- [232] **Ciampi R, Vivaldi A, Romei C, et al.** Expression analysis of facilitative glucose transporters (GLUTs) in human thyroid carcinoma cell lines and primary tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;291:57-62
- [233] **Colville CA, Seatter MJ, Jess TJ, et al.** Kinetic analysis of the liver-type (GLUT2) and brain-type (GLUT3) glucose transporters in *Xenopus* oocytes: substrate specificities and effects of transport inhibitors. *Biochem J.* 1993;290:701-706
- [234] **Nelson JA, Falk RE.** Phlorizin and phloretin inhibition of 2-deoxy-D-glucose uptake by tumor cells in vitro and in vivo. *Anticancer Res.* 1993;13:2293-2299
- [235] **Liu Y, Liu F, Iqbal K, et al.** Decreased glucose transporters correlate to abnormal hyperphosphorylation of tau in Alzheimer disease. *FEBS Lett.* 2008;582:359-364
- [236] **Yan YE, Zhang J, Wang K, et al.** Significant reduction of the GLUT3 level, but not GLUT1 level, was observed in the brain tissues of several scrapie experimental animals and scrapie-infected cell lines. *Mol Neurobiol Epub.* 2013. Nov 16
- [237] **Roeske D, Ludwig KU, Neuhoff N, et al.** First genome-wide association scan on neurophysiological endophenotypes points to trans-regulation effects on SLC2A3 in dyslexic children. *Molecular Psychiatry.* 2011;16:97-107
- [238] **De Silva PN.** Does the association with diabetes say more about schizophrenia and its treatment? The GLUT hypothesis. *Medical Hypotheses.* 2011;77:529-531
- [239] **O'Roak BJ, Vives L, Girirajan S, et al.** Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature.* 2012;485:246-250
- [240] **Lesch KP, Selch S, Renner TJ, et al.** Genome-wide copy number variation analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: association with neuropeptide Y gene dosage in an extended pedigree. *Molecular Psychiatry.* 2011;16:491-503
- [241] **Fukumoto H, Kayano T, Buse JB, et al.** Cloning and characterization of the major insulin-responsive glucose transporter expressed in human skeletal muscle and other insulin-responsive tissues. *J Biol Chem.* 1989;264:7776-7779
- [242] **Kaestner KH, Christy RJ, McLenithan, et al.** Sequence, tissue distribution and differential expression of mRNA for a putative insulin-responsive glucose transporter in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86:3150-3154
- [243] **Kasahara T, Kasahara M.** Characterization of rat Glut4 glucose transporter expressed in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*: comparison with Glut1 glucose transporter. *Biochim Biophys Acta.* 1997;1324:111-119
- [244] **Huang S, Czech MP.** The GLUT4 glucose transporter. *Cell Metab.* 2007;5:237-252
- [245] **Watson RT, Pessin JE.** GLUT4 translocation: the last 200 nanometers. *Cell Signal.* 2007;19:2209-2217

- [246] **Szablewski L.** Glucose transporters in brain: in health and in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;55:1307-1320
- [247] **McEwen BS, Reagan LP.** Glucose transporter expression in the central nervous system: relationship to synaptic function. *Eur J Pharmacol.* 2004;490:13-24
- [248] **Vissing J, Andersen M, Diemer NH.** Exercise-induced changes in local cerebral glucose utilization in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998;16:729-736
- [249] **Alquier T, Leloup C, Lorsiqno A, et al.** Translocable glucose transporters in the brain. Where are we in 2006? *Diabetes.* 2006;55(Suppl 2):S131-S138
- [250] **Burant CF, Takeda J, Brot-Laroche E, et al.** Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT5. *J Biol Chem.* 1992;267:14523-14526
- [251] **Douard V, Ferraris RP.** Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease. *Am J Physiol Endocr Metab.* 2008;295:E227-E237
- [252] **Jiang L, David ES, Espina S, et al.** GLUT5 expression in neonatal rats: crypt-villus location and age-dependent regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;281:G666-G674
- [253] **Corpe CP, Burant CF.** Hexose transporter expression in rat small intestine: effect of diet on diurnal variations. *Am J Physiol.* 1996;271:G211-G216
- [254] **Payne J, Maher F, Simpson I.** Glucose transporter GLUT5 expression in microglial cells. *Glia.* 1997;21:327-331
- [255] **Manty GJ, James DE, Devaskar SV.** Jejunal/kidney glucose transporter isoform (Glut5) is expressed in human blood-brain barrier. *Endocrinology.* 1993;132:35-40
- [256] **Nualart F, Godoy A, Reinicke K.** Expression of the hexose transporters GLUT1 and GLUT2 during the early development of the human brain. *Brain Res.* 1999;824:97-104
- [257] **Shu HJ, Isenberg K, Cormier RJ, et al.** Expression of fructose sensitive glucose transporter in brain of fructose-fed rats. *Neuroscience.* 2006;140:889-895
- [258] **Doege H, Bocianski A, Joost HG, et al.** Activity and genomic organization of human glucose transporter 9 (glut9), a novel member of the family of sugar-transport facilitators predominantly expressed in brain and leucocytes. *Biochem J.* 2000;350:771-776
- [259] **Propaczy E, Bilban M, Heinze G, et al.** Gene expression signature of chronic lymphocytic leukaemia with trisomy 12. *Eur J Clin Invest.* 2009;39:568-575
- [260] **Byrne FL, Poon IK, Modesitt SC, et al.** Metabolic vulnerabilities in endometrial cancer. *Cancer Res.* 2014;74:5832-5845
- [261] **Maedera S, Mizuno T, Ishiguro H, et al.** Glut6 is a lysosomal transporter that is regulated by inflammatory stimuli and modulates glycolysis in macrophages. *FEBS Lett.* 2019;593:195-208
- [262] **Cheeseman C.** GLUT7: a new intestinal facilitated hexose transporter. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295:E238-E241
- [263] **Li Q, Manolescu A, Ritzel M, et al.** Cloning and functional characterization of the human GLUT7 isoform SLC2A7 from the small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287:G236-G242
- [264] **Ibberson M, Uldry M, Thorens B.** Glutx1, a novel mammalian glucose transporter expressed in the central nervous system and insulin-sensitive tissues. *J Biol Chem.* 2000;275:4607-4612

- [265] **Doege H, Schurmann A, Bahrenberg G, et al.** Glut8, a novel member of the sugar transport facilitator family with glucose transport activity. *J Biol Chem.* 2000;275:16275-16280
- [266] **Schmidt S, Joost HG, Schurmann A.** Glut8, the enigmatic intracellular hexose transporter. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296:E614-E618
- [267] **Augustin R, Riley J, Moley KH, et al.** Glut8 contains a [de]xxx[li] sorting motif and localizes to a late endosomal/lysosomal compartment. *Traffic.* 2005;6:1196-1212
- [268] **Aerni-Flessner LB, Out MC, Moley KH.** The aminoacids upstream of nh(2)-terminal dileucine motif play a role in regulating the intracellular sorting of the class iii transporters glut8 and glut12. *Mol Membr Biol.* 2011;28:30-41
- [269] **Schmidt U, Briese S, Leicht K, et al.** Endocytosis of the glucose transporter glut8 is mediated by interaction of a dileucine motif with the beta2-adaptin subunit of the ap-1 adaptor complex. *J Cell Sci.* 2006;119:2321-2331
- [270] **Mahisma M, Chiba Y, Murakami R, et al.** Glucose transporter 8 immunoreactivity in astrocytic and microglial cells in subependymal areas of human brains. *Neurosci Lett.* 2017;636:90-94
- [271] **Ibberson M, Riederer BM, Uldry M, et al.** Immunolocalization of GLUTX1 in the testis and to specific brain areas and vasopressin-containing neurons. *Endocrinology.* 2002;143:276-284
- [272] **Piroli GG, Grillo CA, Hoskin EK, et al.** Peripheral glucose administration stimulates the translocation of GLUT8 glucose transporter to the endoplasmic reticulum in the rat hippocampus. *J Comp Neurol.* 2002;452:103-114
- [273] **Carayannopoulos MO, Chi MM, Cui Y, et al.** Glut8 is a glucose transporter responsible for insulin-stimulated glucose uptake in the blastocyst. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:7313-7318
- [274] **Dawson PA, Mychaleckyj JC, Fossey SC, et al.** Sequence and functional analysis of glut10: a glucose transporter in the type 2 diabetes-linked region of chromosome 20q12-13.1. *Mol Genet Metab.* 2001;74:186-199
- [275] **McVie-Wylie AJ, Lamson DR, Chen YT.** Molecular cloning of a novel member of the GLUT family of transporters, SCL2A10 (GLUT10), localized on chromosome 20q13.1: a candidate gene for NIDDM susceptibility. *Genomics.* 2001;72:113-117
- [276] **Lee YC, Huang HY, Chang CJ, et al.** Mitochondrial glut10 facilitates dehydroascorbic acid import and protects cells against oxidative stress: mechanistic insight into arterial tortuosity syndrome. *Hum Mol Genet.* 2010;19:3721-3733
- [277] **Coucke PJ, Willaert A, Wessels MW, et al.** Mutations in the facilitative glucose transporter glut10 alter angiogenesis and cause arterial tortuosity syndrome. *Nat Genet.* 2006;38:452-457
- [278] **Segade F.** Glucose transporter 10 and arterial tortuosity syndrome: the vitamin c connection. *FEBS Lett.* 2010;584:2990-2994
- [279] **Rogers S, Macheda ML, Docherty SE, et al.** Identification of a novel glucose transporter-like protein-GLUT-12. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282:E733-E738
- [280] **Stuart CA, Howell ME, Zhang Y, et al.** Insulin-stimulated translocation of glucose transporter (GLUT) 12 parallels that of GLUT4 in normal muscle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3535-3542

- [281] **Uldry M, Steiner P, Zurich MG, et al.** Regulated exocytosis of an H⁺/myoinositol symporter at synapses and growth cones. *EMBO J.* 2004;23:531-540
- [282] **Sabino-Silva R, Mori RC, David-Silva A, et al.** The Na⁺/glucose cotransporters: from genes to therapy. *Braz J Med Biol Res.* 2010;43:1019-1026
- [283] **Shah K, DeSilva S, Abbruscato T.** The role of glucose transporters in brain disease: Diabetes and Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2012;13:12629-12655
- [284] **Nishizaki T, Matsuoka T.** Low glucose enhances Na⁺/glucose transport in bovine brain artery endothelial cells. *Stroke.* 1998;29:844-849
- [285] **Vemula S, Roderer K, Yang T, et al.** A functional role for sodium-dependent glucose transport across the blood-brain barrier during oxygen glucose deprivation. *J Pharm Exp Therap.* 2009;328:487-495
- [286] **Avdeef A.** Physicochemical profiling (solubility, permeability and change state). *Curr Top Med Chem.* 2001;4:277-351
- [287] **Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, et al.** Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;46:3-26
- [288] **Enerson BE, Drewes LR.** The rat blood-brain barrier transcriptome. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26:959-973
- [289] **Keembiyehetty C, Augustin R, Carayannopoulos MO, et al.** Mouse glucose transporter 9 splice variants are expressed in adult liver and kidney and are up-regulated in diabetes. *Mol Endocrinol.* 2006;20:686-697
- [290] **Mobasheri A, Dobson H, Mason SL, et al.** Expression of the GLUT1 and GLUT9 facilitative glucose transporters in embryonic chondroblasts and mature chondrocytes in ovine articular cartilage. *Cell Biol Int.* 2005;29:249-260
- [291] **Bibert S, Hess SK, Firsov D, et al.** Mouse GLUT9: evidence for an urate uniporter. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297:F612-619
- [292] **Doring A, Gieger C, Mehta D, et al.** SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet.* 2008;40:430-436
- [293] **Dinour D, Gray NK, Campbell S, et al.** Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol.* 2009;21:64-72
- [294] **Manolescu AR, Augustin R, Moley K, et al.** A highly conserved hydrophobic motif in the exofacial vestibule of fructose transporting SLC2A proteins acts as a critical determinant of their substrate selectivity. *Mol Membr Biol.* 2007;24:455-463
- [295] **Sasaki T, Minoshima S, Shiohama A, et al.** Molecular cloning of a member of the facilitative glucose transporter gene family GLUT11 (SLC2A11) and identification of transcription variants. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;289:1218-1224
- [296] **Wu X, Li W, Sharma V, et al.** Cloning and characterization of glucose transporter 11, a novel sugar transporter that is alternatively spliced in various tissues. *Mol Genet Metab.* 2002;76:37-45
- [297] **Scheepers A, Schmidt S, Manolescu A, et al.** Characterization of the human SLC2A11 (GLUT11) gene: alternative promoter usage, function, expression and subcellular distribution of three isoforms and lack of mouse homologue. *Mol Membr Biol.* 2005;22:339-351
- [298] **Dwyer DD.** Expression, regulation and functional role of glucose transporters (GLUTs) in brain. *Int Rev Neurobiol.* 2002;51:159-188

- [299] **Morea V, Bidollari E, Colotti G, et al.** Glucose transportation in the brain and its impairment in Huntington disease: one more shade of the energetic metabolism failure? *Amino Acids*. 2017;49:1147-1157
- [300] **Uehara Y, Nipper V, McCall AL.** Chronic insulin hypoglycemia induces GLUT-3 protein in rat brain neurons. *Am J Physiol*. 1997;272:E716-E719
- [301] **Lee D, Chung MY, Lee JU, et al.** Changes of glucose transporters in the cerebral adaptation to hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;47:15-23
- [302] **Sahin K, Tuzcu M, Orhan C, et al.** Chromium modulates expressions of neuronal plasticity markers and glial fibrillary acidic proteins in hypoglycemia-induced brain injury. *Life Sci*. 2013;93:1039-1048
- [303] **Standards of medical care in diabetes.** *Diabetes care*. 2012;35:S11-S63
- [304] **Pardridge WM, Triguero D, Farrell CR.** Downregulation of blood-brain glucose transporter in experimental diabetes. *Diabetes*. 1990;39:1040-1044
- [305] **Hou WK, Xian YX, Zhang L, et al.** Influence of blood glucose on the expression of glucose transporter proteins 1 and 3 in the brain of diabetic rats. *Clin Med J (Engl)*. 2007;120:1704-1709
- [306] **Simpson IA, Appel NM, Hokari M, et al.** Blood-brain barrier glucose transporter: effects of hypo- and hyperglycemia revisited. *J Neurochem*. 1999;72:238-247
- [307] **Jacob RJ, Fan X, Evans ML, et al.** Brain glucose levels are elevated in chronically hyperglycemic diabetic rats: no evidence for protective adaptation by the blood brain barrier. *Metabolism*. 2002;51:1522-1524
- [308] **Thompson BJ, Ronaldson PT.** Drug delivery to the ischemic brain. *Adv Pharmacol*. 2014;71:165-202
- [309] **Shah K, Abbruscato T.** The role of blood-brain barrier transporters in pathophysiology and pharmacotherapy of stroke. *Curr Pharm Des*. 2014;20:1510-1522
- [310] **Alluri H, Anasooya Shaji C, Davis ML, et al.** Oxygen-glucose deprivation and reoxygenation as an in vitro ischemia-reperfusion injury model for studying blood-brain barrier dysfunction. *J Vis Exp*. 2015;99:e52699
- [311] **McCall AL, Van Bueren AM, Nipper V, et al.** Forebrain ischemia increases GLUT1 protein in brain microvessels and parenchyma. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16:69-76
- [312] **Vannucci SJ, Seaman LB, Vannucci RC.** Effects of hypoxia-ischemia on GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in immature rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16:77-81
- [313] **Vannucci SJ, Reinhart R, Maher F, et al.** Alterations in GLUT1 and GLUT3 glucose transporter gene expression following unilateral hypoxia-ischemia in the immature rat brain. *Brain Res Dev Brain Res*. 1998;107:255-264
- [314] **Zhang WW, Zhang L, Hou WK, et al.** Dynamic expression of glucose transporters 1 and 3 in the brain of diabetic rats with cerebral ischemia reperfusion. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122:1996-2001
- [315] **Zovein A, Flowers-Ziegler J, Thamocharan S, et al.** Postnatal hypoxic-ischemic brain injury alters mechanisms mediating neuronal glucose transport. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286:R273-R282

- [316] **Iwabuchi S, Kawahara K.** Inducible astrocytic glucose transporter-3 contributes to the enhanced storage of intracellular glycogen during reperfusion after ischemia. *Neurochem Int.* 2011;59:319-325
- [317] **Espinoza-Rojo M, Iturralde-Rodriguez KI, Chanez-Cardenas ME, et al.** Glucose transporters regulation on ischemic brain: possible role as therapeutic target. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2010;10:317-325
- [318] **Formenti F, Constantin-Teodosiu D, Emmanuel Y, et al.** Regulation of human metabolism by hypoxia-inducible factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:12722-12727
- [319] **Badr GA, Zhang JZ, Tang J, et al.** Glut1 and Glut3 expression, but not capillary density, is increased by cobalt chloride in rat cerebrum and retina. *Mol Brain Res.* 1999;64:24-33
- [320] **Bruckner BA, Ammini CV, Otal MP, et al.** Regulation of brain glucose transporters by glucose and oxygen deprivation. *Metabolism.* 1999;48:422-431
- [321] **Huang Y, Lei L, Liu D, et al.** Normal glucose uptake in the brain and heart requires an endothelial cell-specific HIF-1 α -dependent function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109:17478-17483
- [322] **Singh LD, Singh SP, Handa RK, et al.** Effects of ethanol on GLUT1 protein and gene expression in rat astrocytes. *Metab Brain Dis.* 1996;11:343-357
- [323] **Hu IC, Singh SP, Snyder AK.** Effects of ethanol on glucose transporter expression in cultured hippocampal neurons. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995;19:1398-1402
- [324] **Handa RK, DeJoseph MR, Singh LD, et al.** Glucose transporters and glucose utilization in rat brain after acute ethanol administration. *Metab Brain Dis.* 2000;15:211-222
- [325] **Duelli R, Staudt R, Grunwald F, et al.** Increase of glucose transporter densities (Glut1 and Glut3) during chronic administration of nicotine in rat brain. *Brain Res.* 1998;214:708-718
- [326] **Abdul Muneer PM, Alikunju S, Szlachetka AM, et al.** Impairment of brain endothelial glucose transporter by methamphetamine causes blood-brain barrier dysfunction. *Mol Neurodegener.* 2011;6:23
- [327] **Abdul Muneer PM, Alikunju S, Szlachetka AM, et al.** Methamphetamine inhibits the glucose uptake by human neurons and astrocytes: stabilization by acetyl-L-carnitine. *PLoS One.* 2011;6:e19258
- [328] **Duarte AI, Moreira PI, Oliveira CR.** Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone. *J Aging Res.* 2012;2012:384017
- [329] **Bingham EM, Hopkins D, Smith D, et al.** The role of insulin in human brain glucose metabolism: an 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study. *Diabetes.* 2002;51:3384-3390
- [330] **Jurcoricova J.** Glucose transport in brain: effect of inflammation. *Endocr Regul.* 2014;48:35-48
- [331] **Fladeby C, Skar R, Serck-Hanssen G.** Distinct regulation of glucose transport and GLUT1/GLUT3 transporters by glucose deprivation and IGF-1 in chromaffin cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2003;107:12722-12727
- [332] **Nagai K, Inoue T, Konishi H.** Increased gene expression of glucose transporters in the mouse brain after treatment with fluoxetine and pergolide. *Drug Res Epub.* 2014;64:389-391

- [333] **Kim SK, Yang H, Pascual JM, et al.** Valproic acid enhances glucose transport in the cultured brain astrocytes of glucose transporter 1 heterozygous mice. *J Child Neurol.* 2013;28:70-76
- [334] **Moller HJ, Graeber MB.** The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1998;248:111-122
- [335] **Blessed T, Tomlison BE, Roth M.** The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry.* 1968;114:797-811
- [336] **Brion JP, Couck AM, Passareiro E et al.** Neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease: an immunohistochemical study. *J Submicrosc Cytol.* 1985;17:89-96
- [337] **Glenner GG, Wong CW.** Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;120:885-890
- [338] **Fereira Silva MV, de Mello Gomide Loures C, Vieira Alves LC, et al.** Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci.* 2019;26:33
- [339] **Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E.** Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants and strategies toward intervention. *Dialogues Sci Neurosci.* 2009;11:111-128
- [340] **The Centers for Disease Control and Prevention.** Public Health and aging: trends in aging- United States and worldwide. *JAMA.* 2003;289:1371-1373
- [341] **Prince M, Bryce R, Albanese E, et al.** The global prevalence of dementia: a systematic review and metanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013;9:63-75
- [342] **Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, et al.** Alzheimer's disease. *Lancet.* 2016;388:505-517
- [343] **Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al.** Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology.*2000;54:S4-S9
- [344] **Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al.** Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology.*2007;29:125-132
- [345] **Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al.** Global prevalence of dementia:a Delphi consensus study. *Lancet.*2005;366:2112-2117
- [346] **Soria Lopez JA, Gonzalez HM, Leger GC.** Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:231-255
- [347] **Nelson PT, Schmitt FA, Lin Y, et al.** Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features. *Brain.* 2011;134:1506-1518
- [348] **Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, et al.** Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012;71:362-381
- [349] **Lambert MA, Bickel H, Prince M, et al.** Estimating the burden of early onset dementia;systematic review of disease prevalence. *Eur J Neurol.*2014;21:563-569
- [350] **Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, et al.** Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology.*2000;54:S10-S15

- [351] **Selkoe DJ, Hardy J.** The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med.* 2016;8:595-608
- [352] **Ricciarelli R, Fedele E.** The amyloid cascade hypothesis in Alzheimer's disease: It's time to change our mind. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15:926-935
- [353] **Selkoe DJ.** The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron.* 1991;6:487-498
- [354] **Hardy J, Allsop D.** Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol.* 1991;12:383-388
- [355] **Frost B, Jacks RL, Diamond MI.** Propagation of tau misfolding from the outside to the inside of a cell. *J Biol Chem.* 2009;284:12845-12852
- [356] **Davies P, Maloney AJ.** Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet.* 1976;2:1403
- [357] **Swerdlow RH, Khan SM.** A "mitochondrial cascade hypothesis" for sporadic Alzheimer's disease. *Med Hypotheses.* 2004;63:8-20
- [358] **Mattson MP, Cheng B, Davis D, et al.** beta-Amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity. *J Neurosci.* 1992;12:376-389
- [359] **McGeer PL, Rogers J.** Anti-inflammatory agents as a therapeutic approach to Alzheimer's disease. *Neurology.* 1992;42:447-449
- [360] **Iadecola C.** Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5:347-360
- [361] **Zlokovic BV.** Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *TRENDS Neurosci.* 2005;4:202-208
- [362] **de la Torre J.** The vascular hypothesis of Alzheimer's disease: a key to preclinical prediction of dementia using neuroimaging. *J Alzheimers Dis.* 2018;1:35-52
- [363] **Bush AI, Pettingell WH, Multhaup G, et al.** Rapid induction of Alzheimer A beta amyloid formation by zinc. *Science.* 1994;265:1464-1467
- [364] **Deane R, Wu Z, Sagare A, et al.** LRP/amyloid beta-peptide interaction mediates differential brain efflux of A beta isoforms. *Neuron.* 2004;43:333-344
- [365] **Itzhaki R, Lathe R, Balin BJ, et al.** Microbes and Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2016;51:979-984
- [366] **Mastroeni D, Nolz J, Sekar S, et al.** Laser-captured microglia in the Alzheimer's and Parkinson's brain reveal unique regional expression profiles and suggest a potential role for hepatitis B in the Alzheimer's brain. *Neurobiol Aging.* 2018;63:12-21
- [367] **Itzhaki RF.** Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: possible mechanisms and signposts. *FASEB J.* 2017;31:3216-3226
- [368] **PP, Xie Y, Meng XY, et al.** History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;4:29
- [369] **Yankner BA, Duffy LK, Kirschner DA.** Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid beta protein: reversal by tachykinin neuropeptides. *Science.* 1990;250:279-282
- [370] **Plant LD, Boyle JP, Smith IF, et al.** The production of amyloid beta peptide is a critical requirement for the viability of central neurons. *J Neurosci.* 2003;23:5531-5535
- [371] **Wu J, Anwyl R, Rowan MJ.** beta-Amyloid-(1-40) increases long-term potentiation in rat hippocampus in vitro. *Eur J Pharmacol.* 1995;284:R1-R3
- [372] **Aydin D, Weyer SW, Muller UC.** Functions of the APP gene family in the nervous system: insights from mouse models. *Exp Brain Res.* 2012;217:423-434

- [373] **Muller UC, Zheng H.** Physiological functions of APP family proteins. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2: a006288
- [374] **Nalivaeva NN, Turner AJ.** The amyloid precursor protein: a biochemical enigma in brain development, function and disease. *FEBS Lett.* 2013;587:2046-2054
- [375] **Holtzman DM, Carrillo MC, Hendrix JA, et al.** Tau: from research to clinical development. *Alheimers Dement.* 2016;12:1033-1039
- [376] **Clavaguera F, Bolmont T, Crowther RA, et al.** Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. *Nat Cell Biol.* 2009;11:909-913
- [377] **Braak H, Del Tredici K.** The preclinical phase of the pathological process underlying sporadic Alzheimer's disease. *Brain.* 2015;138:2814-2833
- [378] **Tiwari MK, Kepp LP.** β -Amyloid pathogenesis: chemical properties versus cellular levels. *Alzheimer Dement.* 2016;12:184-194
- [379] **Mucke L, Selkoe DJ.** Neurotoxicity of amyloid β -protein: synaptic and network dysfunction. *Cold Spring Harb Prespect Med.* 2012;2:a006338
- [380] **Ferreira ST, Lourenco MV, Oliveira MM, et al.** Soluble amyloid- β oligomers as synaptotoxins leading to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Front Cell Neurisci.* 2015;9:191
- [381] **Karch CM, Goate AM.** Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry.* 2015;77:43-51
- [382] **Dementia in Down syndrome:** unique insights for Alzheimer disease research. *Nat Rev Neurol.* 2019;15:135-147
- [383] **Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, et al.** Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol.* 2008;65:1509-1517
- [384] **Villemagne VL, Pike KE, Chetelat G, et al.** Longitudinal assessment of A β and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2011;69:181-192
- [385] **Roberson ED, Scarce-Levie K, Palop JJ, et al.** Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science.* 2007;316:750-754
- [386] **Ittner LM, Ke YD, Delerue F, et al.** Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models. *Cell.* 2010;142:387-397
- [387] **Leroy K, Ando K, Laporte V, et al.** Lack of tau proteins rescues neuronal cell death and decreases amyloidogenic processing of APP in APP/PS1 mice. *Am J Pathol.* 2012;181:1928-1940
- [388] **Bloom GS.** Amyloid- β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol.* 2014;71:505-508
- [389] **Fotiou D, Kaltsatou A, Tsiftsios D, et al.** Evaluation of the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease with neuropsychological methods. *Aging Clin Exp Res.* 2015;27:727-733
- [390] **Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, et al.** Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14:101-115
- [391] **Bowen DM, Smith CB, White P, et al.** Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain.* 1976;99:459-496
- [392] **Davis KL, Powchik P.** Tacrine. *Lancet.* 1995;345:625-630
- [393] **Jones DP.** Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2006;8:1865-1879

- [394] **Hauptmann N, Grimsby J, Shih J, et al.** The metabolism of tyramine by monoamine oxidase A/B causes oxidative damage to mitochondrial DNA. *Arch Biochem Biophys.* 1996;335:295-304
- [395] **Di Meo S, Reed TT, Venditti P, et al.** Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:1245049
- [396] **Uttara B, Singh AV, Zamboni P, et al.** Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. 2009;7:65-74
- [397] **Gibson GE, Sheu KF, Blass JP.** Abnormalities of mitochondrial enzymes in Alzheimer disease. *J Neural Transm.* 1998;105:855-870
- [398] **Nagy Z, Esiri MM, LeGris M, et al.** Mitochondrial enzyme expression in the hippocampus in relation to Alzheimer-type pathology. *Acta Neuropathol.* 1999;97:346-354
- [399] **Bubber P, Haroutunian V, Firsch G, et al.** Mitochondrial abnormalities in Alzheimer brain: mechanistic implications. *Ann Neurol.* 2005;57:695-703
- [400] **Manczak M, Anekonda TS, Henson E, et al.** Mitochondria are a direct site of A beta accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression. *Hum Mol Genet.* 2006;15:1437-1449
- [401] **Kamat PK, Kalani A, Rai S, et al.** Mechanism of oxidative stress and synapse dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: understanding the therapeutic strategies. *Mol Neurobiol.* 2016;648-661
- [402] **Lemasters JJ.** Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction and aging. *Rejuvenation Res.* 2005;8:3-5
- [403] **Ryan BJ, Hoek S, Fon EA, et al.** Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: from familial to sporadic disease. *Trends Biochem Sci.* 2015;40:200-210
- [404] **Khalil B, El Fissi N, Aouane A, et al.** PINK1-induced mitophagy promotes neuroprotection in Huntington's disease. *Cell Death Dis.* 2015;6:e1617
- [405] **Sun N, Youle RJ, Finkel T.** The mitochondrial basis of aging. *Mol Cell.* 2016;61:654-666
- [406] **Fang EF, Hou Y, Palikaras K, et al.** Mitophagy inhibits amyloid-beta and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci.* 2019;22:401-412
- [407] **Kerr JS, Adriaanse BA, Greig NH, et al.** Mitophagy and Alzheimer's disease: cellular and molecular mechanisms. *Trends Neurosci.* 2017;40:151-166
- [408] **Khachaturian ZS.** Calcium, membranes, aging and Alzheimer's disease. Introduction and overview. *Ann New Y Acad Sci.* 1989;568:1-4
- [409] **Marx J.** Alzheimer's disease. Fresh evidence points to an old suspect: calcium. *Science.* 2007;318:384-385
- [410] **Bezprozvanny I.** Calcium signaling and neurodegenerative diseases. *Trends Mol Med.* 2009;15:89-100
- [411] **Demuro A, Parker I, Stutzmann GE.** Calcium signaling and amyloid toxicity in Alzheimer disease. *J Biol Chem.* 2010;285:12463-12468

- [412] **Norris CM, Kadish I, Blalock EM, et al.** Calcineurin triggers reactive/inflammatory processes in astrocytes and is upregulated in aging and Alzheimer's models. *J Neurosci.* 2005;25:4649-4658
- [413] **Abdul HM, Sama MA, Furman JL, et al.** Cognitive decline in Alzheimer's disease is associated with selective changes in calcineurin/NFAT signaling. *J Neurosci.* 2009;29:12957-12969
- [414] **Berridge MJ.** Dysregulation of neural calcium signaling in Alzheimer disease, bipolar disorder and schizophrenia. *Prion.* 2013;7:2-13
- [415] **de la Torre JC, Mussivand T.** Can disturbed brain microcirculation cause Alzheimer's disease? *Neurol Res.* 1993;15:145-153
- [416] **de la Torre JC, Fontin T.** A chronic physiological rat model of dementia. *Behav Brain Res.* 1994;63:35-40
- [417] **de la Torre JC.** Hemodynamic consequences of deformed microvessels in the brain in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;826:75-91
- [418] **de la Torre JC.** Cerebromicrovascular pathology in Alzheimer's disease and normal aging. *Gerontology.* 1997;43:26-43
- [419] **Skoog I, Lernfelt B, Landahl S.** A 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet.* 1996;347:1141-1145
- [420] **Hofman A, Ott A, Breteler MM, et al.** Atherosclerosis, apolipoprotein E and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet.* 1997;349:151-154
- [421] **de la Torre JC.** Critical threshold cerebral hypoperfusion causes Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 1999;98:1-8
- [422] **de la Torre JC.** Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: the CATCH hypothesis of Alzheimer's pathogenesis. *Neurobiol Aging.* 2000;21:331-342
- [423] **Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, et al.** Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain.* 1990;113(Pt 1):27-47
- [424] **Chen JJ, Rosas HD, Salat DH.** Age-associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy. *Neuroimage.* 2011;55:468-478
- [425] **de la Torre JC, Stefano GB.** Evidence that Alzheimer's disease is a microvascular disorder: role of constitutive nitric oxide. *Brain Res Rev.* 2000;34:119-136
- [426] **de la Torre JC.** Cerebra; hemodynamics and vascular risk factors: setting the stage for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;32:553-567
- [427] **de la Torre JC.** Alzheimer's turning point: a vascular approach to clinical prevention. 2016. Springer, Geneva, Switzerland, pp185-197
- [428] **Khan S, Davies IB.** Hypoxia and Alzheimer disease. *CMAJ.* 2008;178:1687
- [429] **Salminen A, Kauppinen A, Kaarniranta K.** Hypoxia/ischemia activate processing of amyloid precursor protein: impact of vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2017;140:536-549
- [430] **Iyer NV, Kotch LE, Agani F, et al.** Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 alpha. *Genes Dev.* 1998;12:149-162
- [431] **Ogushola OO, Antoniou X.** Contribution of hypoxia to Alzheimer's disease: is HIF-1alpha a mediator of neurodegeneration? *Cell Mol Life Sci.* 2009;66:3555-3563

- [432] **Zhang X, Zhou K, Wang R, et al.** Hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha)-mediated hypoxia increases BACE1 expression and beta-amyloid generation. *J Biol Chem.* 2007;282:10873-10880
- [433] **Polidori MC, Pientka L, Merocci P.** A review of the major vascular risk factors related to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;32:521-530
- [434] **Moonga I, Niccolini F, Wilson H, et al.** Hypertension is associated with worse cognitive function and hippocampal hypometabolism in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2017;9:1173-1182
- [435] **Proitsi P, Lupton MK, Velayudhan L, et al.** Genetic predisposition to increased blood cholesterol and triglyceride lipid levels and risk of Alzheimer's disease: a mendelian randomization analysis. *PLoS Med.* 2014;11:e1001713
- [436] **Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, et al.** Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev.* 2011;11:e426-e437
- [437] **Christensen A, Pike CJ.** Menopause, obesity and inflammation: interactive risk factors for Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:130
- [438] **Letra L, Santana I, Seica R.** Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: the role of adipocytokines. *Metab Brain Dis.* 2014;29:563-568
- [439] **Leto L, Feola M.** Cognitive impairment in heart failure patients. *J Geriatr Cardiol.* 2014;11:316-328
- [440] **Jefferson AL, Poppas A, Paul RH, et al.** Systemic hypoperfusion is associated with executive dysfunction in geriatric cardiac patients. *Neurobiol Aging.* 2007;28:477-483
- [441] **Yaffe K, Vittinghoff E, Pletcher MJ, et al.** Early adult to midlife cardiovascular risk factors and cognitive function. *Circulation.* 2014;129:1560-1567
- [442] **Jefferson AL, Beiser AS, Himali JJ, et al.** Low cardiac index is associated with incident dementia and Alzheimer disease: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2015;131:1333-1339
- [443] **Bursi F, Rocca WA, Killian JM, et al.** Heart disease and dementia: a population-based study. *Am J Epidemiol.* 2006;163:135-141
- [444] **Oh JE, Shin JW, Sohn EH, et al.** Effect of cardiac function on cognition and brain structural changes in dementia. *J Clin Neurol.* 2012;8:123-129
- [445] **Groves WC, Brandt J, Steinberg M, et al.** Vascular dementia and Alzheimer's disease: is there a difference? A comparison of symptoms by disease duration. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000;12:305-315
- [446] **Attems J, Jellinger KA.** The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease-lessons from pathology. *BMC Med.* 2014;12:206
- [447] **Jang H, Kwon H, Yang JJ, et al.** Correlations between gray matter and white matter degeneration in pure Alzheimer's disease, pure subcortical vascular dementia and mixed dementia. *Sci Rep.* 2017;7:9541
- [448] **Bagyinszky E, van Giau V, Shim K, et al.** Role of inflammatory molecules in the Alzheimer's disease progression and diagnosis. *J Neurological Sci.* 2017;376:242-254
- [449] **Latta CH, Brothers HM, Wilcock DM.** Neuroinflammation in Alzheimer's disease; a source of heterogeneity and target for personalized therapy. *Neuroscience.* 2015;302:103-111

- [450] **Santos LE, Beckman D, Ferreira ST.** Microglial dysfunction connects depression and Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun.* 2016;55:151-165
- [451] **McGeer PL, Itagaki S, McGeer EG.** Expression of the histocompatibility glycoprotein HLA-DR in neurological disease. *Acta Neuropatol.* 1988;76:550-557
- [452] **Michaud M, Balardy L, Moulis G, et al.** Proinflammatory cytokines, aging and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:877-882
- [453] **Lyketsos CG, Breitner JC, Green RC, et al.** Naproxen and celecoxib do not prevent AD in early results from a randomized controlled trial. *Neurology.* 2007;68:1800-1808
- [454] **Que EL, Domaille DW, Chang CJ.** Metals in neurobiology: probing their chemistry and biology with molecular imaging. *Chem Rev.* 2009;109:4885-4910
- [455] **Santner A, Uversky VN.** Metalloproteomics and metal toxicology of alpha-synuclein. *Metallomics.* 2010;2:378-392
- [456] **Duce JA, Bush AI.** Biological metals in Alzheimer's disease: implications for therapeutics and diagnostics. *Prog Neurobiol.* 2010;92:1-18
- [457] **Spinello A, Bosignore R, Barone G, et al.** Metal ions and metal complexes in Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des.* 2016;22:3996-4010
- [458] **Lovell MA, Robertson JD, Teesdale WJ, et al.** Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. *J Neurol Sci.* 1998;158:47-52
- [459] **Siotto M, Bucossi S, Squitti R.** Copper status abnormalities and how to measure them in neurodegenerative disorders. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2010;5:182-194
- [460] **Squitti R, Barbati G, Rossi L, et al.** Excess of nonceruloplasmin serum copper in AD correlates with MMSE, CSF [beta]-amyloid and h-tau. *Neurology.* 2006;67:76-82
- [461] **Roberts BR, Ryan TM, Bush AI, et al.** The role of metallobiology and amyloid-beta peptides in Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2012;120(Suppl 1):149-166
- [462] **Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, et al.** The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet.* 2014;13:1045-1060
- [463] **Berg D, Youdim MB.** Role of iron in neurodegenerative disorders. *Top Magn Reson Imaging.* 2006;17:5-17
- [464] **Bartzokis G, Tishler TA.** MRI evaluation of basal ganglia ferritin iron and neurotoxicity in Alzheimer's and Huntington's disease. *Cell Mol Biol.* 2000;46:821-833
- [465] **Ding B, Chen KM, Ling HW, et al.** Correlation of iron in the hippocampus with MMSE in patients with Alzheimer's disease. *J Magn Reson Imaging.* 2009;29:793-798
- [466] **Rogers JT, Bush AI, Cho HH, et al.** Iron and translation of the amyloid precursor protein (APP) and ferritin mRNAs: riboregulation against neural oxidative damage in Alzheimer's disease. *Biochemical Soc Trans.* 2008;36:1282-1287
- [467] **Smith MA, Harris PL, Sayre LM, et al.** Iron accumulation in Alzheimer disease is a source of redox-generated free radicals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:9866-9868
- [468] **Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV.** Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol.* 2018;14:133-150
- [469] **Zhao Z, Sagare AP, Ma Q, et al.** Central role for PICALM in amyloid-beta blood-brain barrier transcytosis and clearance. *Nat Neurosci.* 2015;18:978-987
- [470] **Thrane AS, Rangroo Thrane V, Nedergaard M.** Drowning stars: reassessing the role of astrocytes in brain edema. *Trends Neurosci.* 2014;37:620-628
- [471] **Iliff JJ, Nedergaard M.** Is there a cerebral lymphatic system? *Stroke.* 2013;44:S93-S95

- [472] **Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, et al.** The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res.* 2015;40:2583-2599
- [473] **Shibata M, Yamada S, Kumar SR, et al.** Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *J Clin Investig.* 2000;106:1489-1499
- [474] **Mestre H, Hablitz LM, Xavier AL, et al.** Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. *eLife.* 2018;7:e40070
- [475] **Carmona S, Hardy J, Guerreiro R.** The genetic landscape of Alzheimer disease. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:396-408
- [476] **Reitz C, Brayne C, Mayeux R.** Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2001;7:137-152
- [477] **Goldgaber D, Lerman MI, McBride OW, et al.** Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science.* 1987;235:877-880
- [478] **Lemere CA, Blusztajn JK, Yamaguchi H, et al.** Sequence of deposition of heterogeneous amyloid beta-peptides and APO E in Down syndrome: implications for initial events in amyloid plaque formation. *Neurobiol Dis.* 1996;3:16-32
- [479] **Alzheimer Disease Mutation Database.** Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database. 2010
- [480] **Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al.** Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature.* 1991;349:704-706
- [481] **De Jonghe C, Esselens C, Kumar-Singh S, et al.** Pathogenic APP mutations near the gamma-secretase cleavage site differentially affect abeta secretion an APP C-terminal fragment stability. *Human Molecular Genetics.* 2001;10:1665-1671
- [482] **Naj AC, Schellenberg GD, ADGC.** Genomic variants, genes and pathways of Alzheimer's disease: an overview. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2017;174:5-26
- [483] **Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al.** Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature.* 1995;375:754-760
- [484] **Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, et al.** Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science.* 1995;269:973-977
- [485] **Vetrivel KS, Zhang YW, Xu H, et al.** Pathological and physiological functions of presenilins. *Molecular Neurodegeneration.* 2006;1:4
- [486] **Potter R, Patterson BW, Elbert DL, et al.** Increased in vivo amyloid-b42 production, exchange and loss in presenilin mutation carriers. *Sci Transl Med.* 2013;17:875-879
- [487] **Golan MP, Styczynska M, Jozwiak K, et al.** Early-onset Alzheimer's disease with a de novo mutation in the presenilin 1 gene. *Exp Neurol.* 2007;208:264-268
- [488] **Lou F, Luo X, Li M, et al.** Very early-onset sporadic Alzheimer's disease with a de novo mutation in the PSEN1 gene. *Neurobiol Aging.* 2017;53:193.e1-193.e5
- [489] **Ryan NS, Rossor MN.** Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype. *Biomarkers Med.* 2010;4:99-112
- [490] **Pericak-Vance MA, Bebout JL, Gaskell PC Jr, et al.** Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet.* 1991;48:1034-50

- [491] **Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Huang DY, et al.** Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90:8098-8102
- [492] **Tosto G, Reitz C.** Genomics of Alzheimer's disease: value of high-throughput genomic technologies to dissect its etiology. *Mol Cell Probes.* 2016;30:397-403
- [493] **Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, et al.** Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA.* 2010;18:1832-1840
- [494] **Hollingworth P, Harold R, Sims R, et al.** Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2011;43:429-435
- [495] **Harold D, Abraham R, Hollingworth P, et al.** Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. 2009;41:1088-1093
- [496] **Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, et al.** Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2013;12:1452-1458
- [497] **Belloy ME, Napolioni V, Greicius MD.** A quarter century of APOE and Alzheimer's disease: progress to date and the path forward. *Neuron.* 2019;101:820-838
- [498] **Dong HK, Gim JA, Yeo SH et al.** Integrated late onset Alzheimer's disease (LOAD) susceptibility genes: cholesterol metabolism and trafficking perspectives. *Gene.* 2017;597:10-16
- [499] **Rall SC Jr, Weisgraber KH, Mahley RW.** Human apolipoprotein E. The complete amino acid sequence. *J Biol Chem.* 1982;257:4171-4178
- [500] **Weisgraber KH, Innerarity TL, Mahley RW.** Abnormal lipoprotein receptor-binding activity of the human E apoprotein due to cysteine-agrinine interchange at a single site. *J Biol Chem.* 1982;257:2518-1521
- [501] **Martins RN, Clarnette R, Fisher C, et al.** ApoE genotypes in Australia: roles in early and late onset Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Neuroreport.* 1995;6:1513-1516
- [502] **Ma J, Yee A, Brewer HB, et al.** Amyloid-associated proteins alpha 1-antichymotrypsin and apolipoprotein E promote assembly of Alzheimer beta-protein into filaments. *Nature.* 1994;372:92-94
- [503] **Sanan DA, Weisgraber KH, Russell SJ, et al.** Apolipoprotein E associates with beta amyloid peptide of Alzheimer's disease to form novel monofibrils. Isoform apoE4 associates more efficiently than apoE3. *J Clin Invest.* 1994;94:850-869
- [504] **Kim J, Basak JM, Holtzman DM.** The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron.* 2009;63:287-303
- [505] **Roses AD.** Apolipoprotein E alleles at risk factors in Alzheimer's disease. *Annu Rev Med.* 1996;47:387-400
- [506] **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;261:921-923
- [507] **Kurz A, Altland K, Lautenschlager N, et al.** Apolipoprotein E type 4 allele and Alzheimer's disease: effect on age at onset and relative risk in different age groups. *J. Neurol.* 1996;243:452-456

- [508] **Farlow MR, He Y, Tekin S, et al.** Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2004;63:1898–1901
- [509] **Rosenberg ME, Silkensen J.** Clusterin: physiologic and pathophysiologic considerations. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 1995;27:633-645
- [510] **Kim WS, Guillemin GJ, Glaros EN, et al.** Quantitation of ATP-binding cassette subfamily-a transporter gene expression in primary human brain cells. *Neuroreport*. 2006;17:891-896
- [511] **Kolev MV, Ruseva MM, Harris CL, et al.** Implication of complement system and its regulators in Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol*. 2009;7:1-8
- [512] **Zuccolo J, Bau J, Childs SJ, et al.** Phylogenetic analysis of the MS4A and TMEM176 gene families. *PLoS One*. 2010;5:e9369
- [513] **Wigge P, Kohler K, Vallis Y, et al.** Amphiphysin heterodimers: potential role in clathrin-mediated endocytosis. *Mol Biol Cell*. 1997;8:2003–2015
- [514] **Baig S, Joseph SA, Tayler H, et al.** Distribution and expression of picalm in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69:1071-1077
- [515] **Moreau K, Fleming A, Imarisio S, et al.** PICALM modulates autophagy activity and tau accumulation. *Nature Comm*. 2014;5:4998
- [516] **Ando K, Brion JP, Stygelbout V, et al.** Clathrin adaptor CALM/PICALM is associated with neurofibrillary tangles and is cleaved in Alzheimer's brains. *Acta Neuropathol*. 2013;125:861-878
- [517] **Lynch DK, Winata SC, Lyons RJ, et al.** A Cortactin-CD2-associated protein (CD2AP) complex provides a novel link between epidermal growth factor receptor endocytosis and the actin cytoskeleton. *J Biol Chem*. 2003;278:21805-21813
- [518] **Naj AC, Jun G, Beecham GW, et al.** Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2011;43:436-441
- [519] **Rosenthal SL, Kamboh MI.** Late-onset Alzheimer's disease genes and the potentially implicated pathways. *Curr Genet Med Rep*. 2014;2:85-101
- [520] **Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, et al.** The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet*. 2007;39:168-177
- [521] **Caglayan S, Takagi-Niidome S, Liao F, et al.** Lysosomal sorting of amyloid- β by the SORLA receptor is impaired by a familial Alzheimer's disease mutation. *Sci Transl Med*. 2014;6:223ra
- [522] **Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, et al.** A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*. 2012;488:96-99
- [523] **Wang LS, Naj AC, Graham RR, et al.** Rarity of the Alzheimer's disease protective APP A673T variant in the United States. *JAMA Neurol*. 2015;72:209-216
- [524] **Yeh FL, Wang Y, Tom I, et al.** TREM2 binds to apolipoproteins, including APOE and CLU/APOJ, and thereby facilitates uptake of amyloid- β by microglia. *Neuron*. 2016;91:328-340
- [525] **Jiao B, Liu X, Tang B, et al.** Investigation of TREM2, PLD3 and UNC5C variants in patients with Alzheimer's disease from mainland China. *Neurobiol Aging*. 2014;35:2422.e9-2422.e11

- [526] **Kim M, Suh J, Romano D, et al.** Potential late-onset Alzheimer's disease-associated mutations in the ADAM10 gene attenuate a-secretase activity. *Hum Mol Genet.* 2009;18:3987-3996
- [527] **Logue MW, Schu M, Vardarajan BN, et al.** Two rare AKAP9 variants are associated with Alzheimer's disease in African Americans. *Alzh and Dementia: J Alzh Assoc.* 2014;10:609-618.e11
- [528] **Guerreiro RJ, Lohmann E, Kinsella E, et al.** Exome sequencing reveals an unexpected genetic cause of disease: NOTCH3 mutation in a Turkish family with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2012;1008:e17-e23
- [529] **Lupton MK, Proitsi P, Danillidou M, et al.** Deep sequencing of the nicastrin gene in pooled DNA, the identification of genetic variants that affect risk of Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2011;6:e17298
- [530] **Cruchaga C, karch CM, Jin SC, et al.** Rare coding variants in the phospholipase D3 gene confer risk for Alzheimer's disease. *Nature.* 2014;505:550-554
- [531] **Armstrong RA.** Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 2019;57:87-105
- [532] **Rahman A, Jackson H, Hristov H, et al.** Sex and gender driven modifiers of Alzheimer's: the role for estrogenic control across age, race, medical and life-style risks. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:315
- [533] **Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al.** 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet.* 1996;347:1141-1145
- [534] **Li X, Song D, Leng SX.** Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism. *Clin Interv Aging.* 2015;10:549-560
- [535] **Xue-shan Z, Juan P, Qi W, et al.** Imbalanced cholesterol metabolism in Alzheimer's disease. *Clin Chim Acta.* 2016;456:107-114
- [536] **Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV.** Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry.* 2010;67:505-512
- [537] **Castellani RJ, Perry G.** Dementia pugilistica revisited. *J Alzheimers Dis.* 2017;60:1209-1221
- [538] **Rasmusson DX, Brandt J, Martin DB, et al.** Head injury as a risk factor in Alzheimer's disease. *Brain Inj.* 1995;9:213-219
- [539] **Stern RA, Daneshvar DH, Baugh CM, et al.** Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. *Neurology.* 2013;13:1122-1129
- [540] **Maroon JC, Winkelman R, Bost J, et al.** Chronic traumatic encephalopathy in contact sports: a systematic review of all reported pathological cases. *PLoS One.* 2015;10:e0117338
- [541] **Dafsari FS, Jessen F.** Depression-An underrecognised target for prevention of dementia in Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry.* 2020;1:160
- [542] **Proserpio P, Amaldi D, Nobili F, et al.** Integrating sleep and Alzheimer's disease pathophysiology: hints for sleep disorder management. *J Alzheimers Dis.* 2018;63:871-886
- [543] **Xu W, Yu JT, Tan MS, et al.** Cognitive reserve and Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2015;51:187-208
- [544] **Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, et al.** Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA.* 1994;271:1004-1010

- [545] **Smith PJ, Blumenthal JA.** Diet and neurocognition: review of evidence and methodological considerations. *Curr Aging Sci.* 2010;3:57-66
- [546] **Widmer RJ, Flammer AJ, O Lerman L, et al.** The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2015;128:229-238
- [547] **Gardener H, Cauce MR.** Mediterranean diet in preventing neurodegenerative diseases. *Curr Nutr Rep.* 2018;7:10-20
- [548] **Markowitsch HJ, Staniloiu A.** Amnestic disorders. *Lancet.* 2012;9851:1429-1440
- [549] **Rabinovici GD.** Late-onset Alzheimer disease. *Continuum (Minneapolis).* 2019;1:14-33
- [550] **Peters F, Collette F, Degueldre C, et al.** The neural correlates of verbal short-term memory in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Brain.* 2009;132(Pt 7):1833
- [551] **Cascella M, Al Khalili Y.** Short term memory impairment. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
- [552] **Alzheimer's Association.** Alzheimer's Association report, Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia.* 2017;4:325-373
- [553] **Zverova M.** Clinical aspects of Alzheimer's disease. *Clin Biochem.* 2019;72:3-6
- [554] **Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA.** Diagnosis and management of dementia: review. *JAMA.* 2019;16:1589-1599
- [555] **Stokholm J, Vogel A, Gade A, et al.** Heterogeneity in executive impairment in patients with very mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;22(1):54
- [556] **Onyike CU, Sheppard JM, Tschanz JT, et al.** Epidemiology of apathy in older adults: the Cache County Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007;15(5):365
- [557] **Nowrangi MA.** Neuropsychiatric aspects of Alzheimer dementia: from mechanism to treatment. *Psychiatr Clin North Am.* 2020;2:383-397
- [558] **Kato M, Meguro K, Sato M, et al.** Ideomotor apraxia in patients with Alzheimer disease: why do they use their body parts as objects? *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2001;14(1):45
- [559] **Sarazin M, Stern Y, Berr C, et al.** Neuropsychological predictors of dependency in patients with Alzheimer disease. *Neurology.* 2005;64(6):1027
- [560] **Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM.** Sleep and Alzheimer disease pathology--a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(2):115
- [561] **Deschenes CL, McCurry SM.** Current treatments for sleep disturbances in individuals with dementia. *Curr Psychiatry Rep.* 2009;11(1):20
- [562] **Scarmeas N, Honig LS, Choi H, et al.** Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common? *Arch Neurol.* 2009;66(8):992
- [563] **Irizarry MC, Jin S, He F, et al.** Incidence of new-onset seizures in mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2012;69(3):368
- [564] **Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, et al.** Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol.* 2017;16(4):311
- [565] **Zarea A, Charbonnier C, Rovelet-Lecrux A, et al.** Seizures in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology.* 2016 Aug;87(9):912-9
- [566] **Zou YM, Lu D, Liu LP, et al.** Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:869-875

- [567] **Portet F, Scarmeas N, Cosentino S, et al.** Extrapyramidal signs before and after diagnosis of incident Alzheimer disease in a prospective population study. *Arch Neurol.* 2009;66(9):1120
- [568] **Tsolaki M, Kokarida K, Iakovidou V, et al.** Extrapyramidal symptoms and signs in Alzheimer's disease: prevalence and correlation with the first symptom. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2001;5:268-278
- [569] **Mendez MF.** Early-onset Alzheimer disease and its variants. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019;25:34-51
- [570] **Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, et al.** Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol.* 2011;70:327-340
- [571] **Mendez MF, Lee AS, Joshi A, et al.** Nonamnestic presentations of early-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2012;27:413-420
- [572] **van der Flier WM, Pijnenburg YA, Fox NC, et al.** Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE ϵ 4 allele. *Lancet Neurol.* 2011;10:280-288
- [573] **Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, et al.** Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2011;10:785-796
- [574] **Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al.** Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011;76:1006-1014
- [575] **Spinelli EG, Mandelli ML, Miller ZA, et al.** Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Ann Neurol.* 2017;81:430-443
- [576] **Apostolova LG.** Alzheimer disease. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016;22:419-434
- [577] **Migliaccio R, Agosta F, Rascovsky K, et al.** Clinical syndromes associated with posterior atrophy: early age at onset AD spectrum. *Neurology.* 2009;73:1571-1578
- [578] **Villarejo-Galende A, Llamas-Velasco S, Gomez-Grande A, et al.** Amyloid pet in primary progressive aphasia: case series and systematic review of the literature. *J Neurol.* 2017;264:121-130
- [579] **Santos-Santos MA, Rabinovici GD, Iaccarino L, et al.** Rates of amyloid imaging positivity in patients with primary progressive aphasia. *JAMA Neurol.* 2018;75:342-352
- [580] **Krishnan K, Machulda MM, Whitwell JL, et al.** Varying degrees of temporoparietal hypometabolism on FDG-PET reveal amyloid-positive logopenic primary progressive aphasia is not a homogeneous clinical entity. *J Alzheimers Dis.* 2017;55:1019-1029
- [581] **Schott JM, Crutch SJ.** Posterior cortical atrophy. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019;25:52-75
- [582] **Ossenkoppele R, Pijnenburg YA, Perry DC, et al.** The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain.* 2015;138:2732-2749
- [583] **Ball SL, Holland AJ, Watson PC, et al.** Theoretical exploration of the neural bases of behavioural distribution, apathy and executive dysfunction in preclinical Alzheimer's disease in people with Down's syndrome: potential involvement of multiple frontal-subcortical neuronal circuits. *J Intellect Disabil Res.* 2010;54:320-336
- [584] **McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al.** Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34:939-944

- [585] **World Health Organization.** The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. 1992. Geneva: World Health Organization.
- [586] **American Psychiatric Association.** The American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-TR (DSM-IV-TR). 2000. 4th ed. text rev.
- [587] **Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al.** Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IGW-2 criteria. *Lancet.* 2014;13:614-629
- [588] **Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, et al.** Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*1999;66:184-188
- [589] **Dubois B, Albert MI.** Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol.* 2004;3:246-248
- [590] **Pillon B, Deweer B, Michon A, et al.** Are explicit memory disorders of progressive supranuclear palsy related to damage to striatofrontal circuits? Comparison with Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases. *Neurology.* 1994;44:1264-1270
- [591] **Lavenu I, Pasquier F, Lebert F, et al.** Explicit memory in frontotemporal dementia: the role of medial temporal atrophy. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1998;9:99-102
- [592] **Sarazin M, Chauvine V, Gerardin E, et al.** The amnestic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *J Alzheimers Dis.* 2010;22:285-294
- [593] **Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al.** Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:257-262
- [594] **Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al.** Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:280-292
- [595] **Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, et al.** The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:270-279
- [596] **McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al.** The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263-269
- [597] **Birrer RB, Vemuri SP.** Depression in later life: a diagnostic and therapeutic challenge. *Am Fam Physician.* 2004;69:2375-2382
- [598] **Bronnick K, Alves G, Aarsland D, et al.** Verbal memory in drug-naïve, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology.* 2011;25:114-124
- [599] **Grober E, Buschke H, Crystal H, et al.** Screening for dementia by memory testing. *Neurology.* 1988;900-903
- [600] **Rami L, Sole-Palludes C, Fortea J, et al.** Applying the new research diagnostic criteria: MRI findings and neuropsychological correlations of prodromal AD. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012;27:127-134

- [601] **Wagner M, Wolf S, Reischies FM, et al.** Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease. *Neurology*. 2012;78:379-386
- [602] **Swerdlow RH, Jicha GA.** Alzheimer disease: can the exam predict the pathology? *Neurology*. 2012;78:374-375
- [603] **Knopman DS, Parisi JE, Salviati A, et al.** Neuropathology of cognitively normal elderly. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62:1087-1095
- [604] **Lowndes GJ, Saling MM, Ames D, et al.** Recall and recognition of verbal paired associates in early Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2008;14:591-600
- [605] **Ricci M, Graef S, Blundo C, et al.** Using the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) to differentiate Alzheimer's dementia and behavioural variant fronto-temporal dementia. *Clin Neuropsychol*. 2012;26:926-941
- [606] **Barbeau E, Didic M, Tramoni E, et al.** Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology*. 2004;62:1317-1322
- [607] **Bird CM, Chan D, Hartley T, et al.** Topographical short-term memory differentiates Alzheimer's disease from frontotemporal lobe degeneration. *Hippocampus*. 2010;20:1154-1169
- [608] **Parra MA, Abrahams S, Logie RH, et al.** Visual short-term memory binding deficits in familial Alzheimer's disease. *Brain*. 2010;133:2702-2713
- [609] **Blennow K, Hampel H, Weiner M, et al.** Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:131-144
- [610] **Koopman K, Le Bastard N, Martin JJ, et al.** Improved discrimination of autopsy-confirmed Alzheimer's disease (AD) from non-AD dementias using CSF P-tau(181P). *Neurochem Int*. 2009;55:214-218
- [611] **Buerger K, Ewers M, Pirtila T, et al.** CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain*. 2006;129:3035-3041
- [612] **Blenow K, Hampel H.** CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2:605-613
- [613] **Slaets S, Le Bastard N, Theuns J, et al.** Amyloid pathology influences abeta1-42 cerebrospinal fluid levels in dementia with lewy bodies. *J Alzheimers Dis*. 2013;35:136-146
- [614] **Perret-Liaudet A, Pelpel M, Tholance Y, et al.** Risk of Alzheimer's disease biological misdiagnosis linked to cerebrospinal collection tubes. *J Alzheimers Dis*. 2012;31:13-20
- [615] **Mattson N, Andreasson U, Persson S, et al.** CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. *Alzheimers Dement*. 2013;9:251-261
- [616] **Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, et al.** Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology*. 1999;52:1555-1562
- [617] **Welge V, Fiege O, Lewczuk P, et al.** Combined CSF tau, p-tau181 and amyloid-beta 38/40/42 for diagnosing Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 2009;116:203-212
- [618] **Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al.** Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patient with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. 2005;5:228-234
- [619] **Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, et al.** Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol*. 2009;2:605-613

- [620] **Visser PJ, Verhey F, Knol DL, et al.** Prevalence and prognosis value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2009;8:619-627
- [621] **Mattson N, Zetterberg H, Hansson O, et al.** CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA.* 2009;302:385-393
- [622] **de Souza LC, Lamari F, Belliard S, et al.** Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:240-246
- [623] **Joshi AD, Pontecorvo MJ, Clark CM, et al.** Performance characteristics of amyloid PET with florbetapir F18 in patients with Alzheimer's disease and cognitively normal subjects. *J Nucl Med.* 2012;53:378-384
- [624] **Rowe CC, Pejoska S, Mulligan RS, et al.** Head-to-head comparison of 11C-PiB and 18F-AZD4694 (NAV4694) for beta-amyloid imaging in aging and dementia. *J Nucl Med.* 2013;54:880-886
- [625] **Koivunen J, Scheinin N, Virta JR, et al.** Amyloid PET imaging in patients with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. *Neurology.* 2011;76:744-745
- [626] **Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al.** Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010;9:1118-1127
- [627] **Jellinger KA, Atterns J.** Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. *Acta Neuropathol.* 2010;119:421-433
- [628] **McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al.** Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005;65:1863-1872
- [629] **McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al.** Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 1231-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicenter study. *Lancet Neurol.* 2007;6:305-313
- [630] **Atri A.** The Alzheimer's disease clinical spectrum. Diagnosis and management. *Med Clin N Am.* 2019;103:263-293
- [631] **Bhalerao S, Seyfried LS, Kim HM, et al.** Mortality risk with the use of atypical antipsychotics in later-life bipolar disorder. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2012;25:29-36
- [632] **National Institute for Health and Care Excellence.** Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers (NG97). NICE, UK, June 20, 2018
- [633] **Okura T, Plassman BL, Steffens DC, et al.** Neuropsychiatric symptoms and the risk of institutionalization and death: the aging, demographics and memory study. *J Am Geriatr Soc.* 2012;59:473-481
- [634] **Ballard C, Corbett A, Howard R.** Prescription of antipsychotics in people with dementia. *Br J Psychiatry.* 2014;205:4-5
- [635] **Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG.** Assessment and management of behavioral symptoms in dementia. *BMJ.* 2015;350:h369
- [636] **Gitlin LN, Kales HC, Lyketsos CG.** Nonpharmacologic management of behavioral symptoms in dementia. *JAMA.* 2012;307:2020-2029
- [637] **American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel.** American Geriatric Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;4:616-631

- [638] **Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, et al.** The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med.* 2008;5:508-513
- [639] **Fong TG, Davis D, Growdon ME, et al.** The interface between delirium and dementia in elderly adults. *Lancet Neurol.* 2015;8:823-832
- [640] **Oh ES, Fong TG, Hshieh TT, et al.** Delirium in older persons: advances in diagnosis and treatment. *JAMA.* 2017;12:1161-1174
- [641] **Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, et al.** EFNS-ENS/EAN guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2015;6:889-898
- [642] **Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, et al.** Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD4). *Can Geriatr J.* 2012;15:120-126
- [643] **Atri A, Molinuevo JL, Lemming O, et al.** Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy. *Alzheimers Res Ther.* 2013;5:6-16
- [644] **Courtney C, Farrell D, Gray R, et al.** Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomized double-blind trial. *Lancet.* 2004;3:427-433
- [645] **Howard R, McShane R, Lindesay J, et al.** Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012;10:893-903
- [646] **Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al.** Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:322–333
- [647] **Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al.** Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:311–321
- [648] **Tang BL.** Glucose, glycolysis and neurodegenerative diseases. *J Cell Physiol.* 2020;11:7653-7662
- [649] **Euser SM, Sattar N, Witteman JC, et al.** A prospective analysis of elevated fasting glucose levels and cognitive function in older people: results from PROSPER and the Rotterdam Study. *Diabetes.* 2010;59:1601-1607
- [650] **Craft S.** Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: age- and obesity-related effects on memory, amyloid and inflammation. *Neurobiol Aging.* 2005;26(Suppl 1):65-69
- [651] **Gold PE.** Glucose and age-related changes in memory. *Neurobiol. Aging.* 2005;26(Suppl 1):60-64
- [652] **Schroeder J, Packard M.** Systemic or intra-amygdala injections of glucose facilitate memory consolidation for extinction of drug induced conditioned reward. *Eur J Neurosci.* 2003;17:1482-1488
- [653] **Herholz K.** Cerebral glucose metabolism in preclinical and prodromal Alzheimer's disease. *Exp Rev Neurotherap.* 2010;10:1667-1673
- [654] **Hunt A, Schonknecht P, Henze M, et al.** Reduced cerebral glucose metabolism in patients at risk for Alzheimer's disease. *Psychiatr Res.* 2007;155:147-154
- [655] **Mosconi L.** Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32:486-510

- [656] **Herholz K, Carter SF, Jones M.** Positron emission tomography imaging in dementia. *Br J Radiol.* 2007;80(Spec No 2):S160-167
- [657] **Nordberg A, Rinne JO, Kadir A, et al.** The use of PET in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2010;2:78-87
- [658] **Mosconi L, Brys M, Switalski R, et al.** Maternal family history of Alzheimer's disease predisposes to reduced brain glucose metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2007;48:19067-19072
- [659] **Dubois B, Feldmann HH, Jacova C, et al.** Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;8:734-746
- [660] **Mosconi L, Sorbi S, Nacmias B, et al.** Brain metabolic differences between sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neurology.* 2003;8:1138-1140
- [661] **Kuzya T.** Outline of glucose metabolism and its regulations. *Nihon Rinsho.* 1990(48 Suppl):51-59
- [662] **Yin F, Sancheti H, Patil I, et al.** Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med.* 2016;100:108-122
- [663] **Chen Z, Zhong C.** Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Prog Neurobiol.* 2013;108:21-43
- [664] **de la Monte S, Wands J.** Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol.* 2008;6:1101-1113
- [665] **Talbot K, Wang H, Kazi H, et al.** Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance IRS-1 dysregulation and cognitive decline. *J Clin Invest.* 2012;4:1316-1338
- [666] **Steen E, Terry B, Rivera E, et al.** Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease-is the type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis.* 2005;1:63-80
- [667] **Roriz-Filho S, Sa-Roriz TM, Rosset I, et al.** (Pre)diabetes, brain aging and cognition. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792:432-443
- [668] **Correia SC, Santos RX, Carvalho C, et al.** Insulin signaling, glucose metabolism and mitochondria: major players in Alzheimer's disease and diabetes interrelation. *Brain Res.* 2012;1441:64-78
- [669] **Duarte AI, Moreira PI, Oliveira CR.** Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone. *J Aging Res.* 2012;2012:384017
- [670] **Sims-Robinson C, Kim B, Rosko A, et al.** How does diabetes accelerate Alzheimer's disease pathology? *Nat Rev Neurol.* 2010;6:551-559
- [671] **Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al.** Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol.* 2004;61:661-666
- [672] **Leibson C, Rocca W, Hanson V, et al.** Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol.* 1997;4:301-308
- [673] **Ferreira IL, Resende R, Ferreira E, et al.** Multiple defects in energy metabolism in Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets.* 2010;11:1193-1206
- [674] **Garcia-Lara JM, Aguilar-Navarro S, Guitierrez-Robledo LM, et al.** The metabolic syndrome, diabetes and Alzheimer's disease. *Rev Invest Clin.* 2010;62:343-349

- [675] **Janson J, Laedtke T, Parisi JE, et al.** Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes*. 2004;53:474-481
- [676] **Li L, Holscher C.** Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: a review. *Brain Res Rev*. 2007;56:384-402
- [677] **McNay EC, Recknagel AK.** Brain insulin signaling: a key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes. *Neurobiol Learn Mem*. 2011;96:432-442
- [678] **Moreira PI, Cardoso SM, Pereira CM, et al.** Mitochondria as a therapeutic target in Alzheimer's disease and diabetes. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2009;8:492-511
- [679] **Riejmer YD, van der Berg E, Ruis C, et al.** Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26:507-519
- [680] **Biessels GJ, van der Heide LP, Kamal A, et al.** Ageing and diabetes: implications for brain function. *Eur J Pharmacol*. 2002;441:1-14
- [681] **Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler B, et al.** An antidiabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated Aβ oligomers. *J Clin Invest*. 2012;122:1339-1353
- [682] **Zhao N, Zhong C, Wang Y, et al.** Impaired hippocampal neurogenesis is involved in cognitive dysfunction induced by thiamine deficiency at early pre-pathological lesion stage. *Neurobiol Dis*. 2008;2:176-185
- [683] **Zhao WQ, De Felice FG, Fernandez S, et al.** Amyloid beta oligomers induce impairment of neuronal insulin receptors. *FASEB J*. 2008;22:246-260
- [684] **Bosco D, Fava A, Plastino M, et al.** Possible implications of insulin resistance and glucose metabolism in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Cell Mol Med*. 2011;15:1807-1821
- [685] **Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, et al.** Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology*. 2010;9:764-770
- [686] **Schrijvers EM, Witteman JC, Sijbrands EJ, et al.** Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology*. 2010;75:1982-1987
- [687] **Zhao W, Chen H, Moore E, et al.** Brain insulin receptor and spatial memory: correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats. *J Biol Chem*. 1999;274:34893-34902
- [688] **Baskin DG, Wilcox BJ, Figlewicz DP, et al.** Insulin and insulin-like growth factors in the CNS. *Trends Neurosci*. 1988;11:107-111
- [689] **Moloney AM, Griffin RJ, Timmons S, et al.** Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signaling. *Neurobiol Aging*. 2010;31:224-243
- [690] **Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, et al.** Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis*. 2005;8:247-268
- [691] **Kuwabara T, Kagalwala MN, Onuma Y, et al.** Insulin biosynthesis in neuronal progenitors derived from adult hippocampus and the olfactory bulb. *EMBO Mol Med*. 2011;3:742-754

- [692] **Chua LM, Lim ML, Chong PR, et al.** Impaired neuronal insulin signaling precedes Abeta42 accumulation in female AbetaPPsw/PS1DeltaE9 mice. *J Alzheimers Dis.* 2012; 29:783–791
- [693] **Liu Y, Liu F, Grundke-Iqbal I, et al.** Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes. *J Pathol.* 2011;225:54–62
- [694] **Arab L, Sadeghi R, Walker DG, et al.** Consequences of aberrant insulin regulation in the brain: can treating diabetes be effective for Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol.* 2011;9:693–705
- [695] **Carro E, Torres-Aleman I.** The role of insulin and insulin-like growth factor I in the molecular and cellular mechanisms underlying the pathology of Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol.* 2004;490:127–133
- [696] **Dorr A, Sahota B, Chinta LV, et al.** Amyloid-beta-dependent compromise of microvascular structure and function in a model of Alzheimer's disease. *Brain.* 2012; 135:3039–3050
- [697] **Farris W, Mansourian S, Chang Y, et al.** Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:4162–4167
- [698] **van der Heide LP, Ramakers GM, Smidt MP.** Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive. *Prog Neurobiol.* 2006;79:205–221
- [699] **Zhao Z, Xiang Z, Haroutunian V, et al.** Insulin degrading enzyme activity selectively decreases in the hippocampal formation of cases at high risk to develop Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2007;28:824–830
- [700] **Kim B, Feldman, EL.** Insulin resistance in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23:133–141
- [701] **Hoshi M, Takashima A, Noguchi K, et al.** Regulation of mitochondrial pyruvate dehydrogenase activity by tau protein kinase I/glycogen synthase kinase 3beta in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:2719–2723
- [702] **Luca, JJ, Hernandez F, Gomez-Ramos P, et al.** Decreased nuclear beta-catenin, tau hyperphosphorylation and neurodegeneration in GSK-3beta conditional transgenic mice. *EMBO J.* 2001;20:27–39
- [703] **Mooradian AD, Chang HC, Shah GN.** GLUT-1 expression in the cerebra of patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1997;18:469-474
- [704] **Kalaria RN, Harik SI.** Reduced glucose transporter at the blood-brain barrier and in cerebral cortex in Alzheimer disease. *J Neurochem.* 1989;53:1083-1088
- [705] **Harr SD, Simonian NA, Hyman BT.** Functional alterations in Alzheimer's disease: decreased glucose transporter 3 immunoreactivity in the perforant pathway terminal zone. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1995;54:38-41
- [706] **Simpson IA, Chundu KR, Davies-Hill T, et al.** Decreased concentrations of GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in the brains of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1994;35:546-551
- [707] **Liu F, Shi J, Tanimukai H, et al.** Reduced O-GlcNAcylation links lower brain glucose metabolism and tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain.* 2009;132:1820-1832
- [708] **Liu F, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, et al.** O-GlcNAcylation regulates phosphorylation of tau: a mechanism involved in Alzheimer's disease. *PNAS.* 2004;29:10804-10809

- [709] **Liu Y, Liu F, Grundke-Iqbal I, et al.** Brain glucose transporters, O-GlcNAcylation and phosphorylation of tau in diabetes and Alzheimer disease. *J Neurochem.* 2009;1:242-249
- [710] **Beal MF.** Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Ann Neurol.* 2005;58:495-505
- [711] **Schapira AH.** Mitochondrial diseases. *Lancet.* 2012; 379:1825–1834
- [712] **Lustbader JW, Cirilli M, Lin C, et al.** Aβ directly links Abeta to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease. *Science.* 2004;304:448-452
- [713] **Gibson GE, Sheu KF, Blass JP, et al.** Reduced activities of thiamine-dependent enzymes in the brains and peripheral tissues of patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 1988;45:836-840
- [714] **Mastrogiacoma F, Bettendorff L, Grisar T, et al.** Brain thiamine, its phosphate esters and its metabolizing enzymes in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1996;39:585-591
- [715] **Sheu KF, Clarke DD, Kim YT, et al.** Studies of transketolase abnormality in Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 1988;45:841-845
- [716] **Gold M, Hauser R, Chen MF.** Plasma thiamine deficiency associated with Alzheimer's disease but not Parkinson's disease. *Metab Brain Dis.* 1998;13:43-53
- [717] **Alabduladhem TO, Bordoni B.** Physiology, Krebs cycle. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan
- [718] **Perry EK, Perry RH, Tomlinson BE, et al.** Coenzyme A acetylating enzymes in Alzheimer's disease: possible cholinergic 'compartment' of pyruvate dehydrogenase. *Neurosci Lett.* 1980;18:105–110
- [719] **Sorbi S, Bird ED, Blass JP.** Decreased pyruvate dehydrogenase complex activity in Huntington and Alzheimer brain. *Ann Neurol.* 1983;13:72–78
- [720] **Butterworth RF, Besnard AM.** Thiamine-dependent enzyme changes in temporal cortex of patients with Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis.* 1990;5:179-184
- [721] **Zhao Y, Pan X, Zhao J, et al.** Decreased transketolase activity contributes to impaired hippocampal neurogenesis induced by thiamine deficiency. *J Neurochem.* 2009;111, 537–546
- [722] **Shangari N, Depeint F, Furrer R, et al.** A thermolyzed diet increases oxidative stress, plasma alpha-aldehydes and colonic inflammation in the rat. *Chem Biol Interact.* 2007;169:100–109
- [723] **Calingasan N, Gibson G.** Vascular endothelium is a site of free radical production and inflammation in areas of neuronal loss in thiamine-deficient brain. *Ann NY Acad Sci.* 2000;903:353–356
- [724] **Shoffner JM.** Oxidative phosphorylation defects and Alzheimer's disease. *Neurogenetics.* 1997;1:13–19
- [725] **Yao J, Irwin RW, Zhao L, et al.** Mitochondrial bioenergetic deficit precedes Alzheimer's pathology in female mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:14670-14675
- [726] **Velliquette R, O'Connor T, Vassar R.** Energy inhibition elevates beta-secretase levels and activity and is potentially amyloidogenic in APP transgenic mice: possible early events in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci.* 2005;25:10874–10883
- [727] **Bishop NA, Lu T, Yankner BA.** Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature.* 2010;464:529–535

- [728] **Bonda DJ, Wang X, Perry G, et al.** Mitochondrial dynamics in Alzheimer's disease: opportunities for future treatment strategies. *Drugs Aging*. 2010;27:181-192
- [729] **Wang X, Su B, Siedlak SL, et al.** Amyloid-beta overproduction causes abnormal mitochondrial dynamics via differential modulation of mitochondrial fission/fusion proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:19318-19323
- [730] **Lloret A, Badia MC, Mora NJ, et al.** Gender and age-dependent differences in the mitochondrial apoptogenic pathway in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*. 2008;44:2019-2025
- [731] **Zhang Y, McLaughlin R, Goodyer C, et al.** Selective cytotoxicity of intracellular amyloid β -peptide1-42 through p53 and Bax in cultured primary human neurons. *J Cell Biol*. 2002;156:519-529
- [732] **Devi L, Prabhu B, Galati D, et al.** Accumulation of amyloid precursor protein in the mitochondrial import channels of human Alzheimer's disease brain is associated with mitochondrial dysfunction. *J Neurosci*. 2006;26:9057-9068
- [733] **Cardoso SM, Santos S, Swerdlow RH, et al.** Functional mitochondria are required for amyloid beta-mediated neurotoxicity. *FASEB J*. 2001;15:1439-1441
- [734] **Tong BC, Wu AJ, Li M, et al.** Calcium signaling in Alzheimer's disease and therapies. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2018;1865:1745-1760
- [735] **Alzheimer's Association Calcium Hypothesis Workgroup.** Calcium hypothesis of Alzheimer's disease and brain aging: A framework of integrating new evidence into a comprehensive theory of pathogenesis. *Alzheimers Dement*. 2017;13:178-182e.17
- [736] **Lukiw WJ, Bazan NG.** Inflammatory, apoptotic, and survival gene signaling in Alzheimer's disease. A review on the bioactivity of neuroprotectin D1 and apoptosis. *Mol Neurobiol*. 2010;42:10-16
- [737] **Sardi F, Fassina L, Venturini L, et al.** Alzheimer's disease, autoimmunity and inflammation. The good, the bad and the ugly. *Autoimmun Rev*. 2011;11:149-153
- [738] **Barnum SJ, Muller-Ladner U, Samimi A, et al.** Chronic complement C3 gene expression in the CNS of transgenic mice with astrocyte-targeted IL-6 expression. *Glia*. 1996;18:107-117
- [739] **Lander ES, Linton LM, Birren B, et al.** Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;6822:860-921
- [740] **Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al.** The sequence of the human genome. *Science*. 2001;5507:1304-1351
- [741] **Singh RS, Kulathinal RJ.** Brenner's Encyclopedia of Genetics. Reference Work, 2nd Edition,. 2013:389-399
- [742] **Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, et al.** A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*. 2001;409:928-933
- [743] **Reich DE, Gabriel SB, Altshuler D.** Quality and completeness of SNP databases. *Nat Genet*. 2003;33:457-458
- [744] **Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al.** Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science (New York)*. 1989:1073-1080
- [745] **Mooney S.** Bioinformatics approaches and resources for single nucleotide polymorphism functional analysis. *Brief Bioinform*. 2005;6:44-56

- [746] **Seng KC, Seng CK.** The success of the genome-wide association approach: a brief story of a long struggle. *Eur J Hum Genet.* 2008;15:554-564
- [747] **Hearne CM, Ghosh S, Todd JA.** Microsatellites for linkage analysis of genetic traits. *Trends Genet.* 1992;8:288-294
- [748] **Ramel C.** Mini- and microsatellites. *Environ Health Perspect.* 1997;105(Suppl 4):781-789
- [749] **Zhang F, Gu W, Hurles ME, et al.** Copy number variation in human health, disease and evolution. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2009;10:451-481
- [750] **McVean G, Spencer CA, Chaix R.** Perspectives of human genetic variation from the HapMap project. *PLoS Genet.* 2005;4:e54
- [751] **Risch N, Merikangas K.** The future of genetic studies of complex human diseases. *Science.* 1996;273:1516-1517
- [752] **Lewis CM, Knight J.** Introduction to genetic association studies. *Cold Spring Harb Protoc.* 2012;3:297-306
- [753] **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013
- [754] **Callahan BL, Bierstone D, Stuss DT, et al.** Adult ADHD: Risk factor for dementia or phenotypic mimic? *Front Aging Neurosci.* 2017;9:260
- [755] **Ivanchak N, Jicha G.** Attention-deficit hyperactivity disorder in older adults: prevalence and possible connections to mild cognitive impairment. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14:552-560
- [756] **Aleman S, Ribases M, Vilor-Tejedor N, et al.** New suggestive genetic loci and biological pathways for attention function in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2015;168:459-470
- [757] **Zheng H, Koo EH, Selkoe D, et al.** The amyloid precursor protein: beyond amyloid. *Mol Neurodegener.* 2006;1:5
- [758] **Hedden T, Mormino EC, Amariglio RE, et al.** Cognitive profile of amyloid burden and white matter hyperintensities in cognitively normal older adults. *J Neurosci.* 2012;32:16233-16242
- [759] **Zhang Q, Du G, John V, et al.** Alzheimer's Model Develops Early ADHD Syndrome. *J Neurol Neurophysiol.* 2015;6:1-6
- [760] **Wiseman FK, Al-Janabi T, Hardy J, et al.** A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from down syndrome. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16:564-574
- [761] **Ekstein S, Glick B, Weill M, et al.** Down syndrome and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *J Child Neurol.* 2011; 26:1290-1295
- [762] **Willcutt, EG.** The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics.* 2012;9:490-499
- [763] **Prince J.** Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:S39-S45
- [764] **Cortese S.** The neurobiology and genetics of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16:422-433
- [765] **Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, et al.** Developmental plasticity and human health. *Nature.* 2004;430:419-421
- [766] **Killen PR.** Models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Processes.* 2019;162:205-214

- [767] **Merker S, Reif A, Ziegler CJ, et al.** SLC2A3 single-nucleotide polymorphism and duplication influence cognitive processing and population-specific risk for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017;7:798-809
- [768] **Amir-Shaghghi M, Murphy B, Eck P.** The SLC2A14 gene: genomic locus, tissue expression, splice variants and subcellular localization of the protein. *Biochem Cell Biol*. 2016;4:331-335
- [769] **Wang W, Yu JT, Zhang W, et al.** Genetic association of SLC2A14 polymorphism with Alzheimer's disease in a Han Chinese population. *J Mol Neurosci*. 2012;4:481-484
- [770] **Scol AD, Scott LJ, Abecasis GR, et al.** Joint analysis is more efficient than replication-based analysis for two-stage genome-wide association studies. *Nat Genet*. 2006;2:209-213
- [771] **Sole X, Guino E, Valls J, et al.** SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;15:1928-1929
- [772] **Yang S, Wang K, Gregory B, et al.** Genomic landscape of a three-generation pedigree segregating affective disorder. *PLoS ONE*. 2009; 4:e4474
- [773] **Vittori A, Breda C, Repici M, et al.** Copy-number variation of the neuronal glucose transporter gene SLC2A3 and age of onset in Huntington's disease. *Human Molecular Genetics*. 2014; 23:3129–3137
- [774] **Connealy BD, Northrup H, Sing Au K.** Genetic variations in the GLUT3 associated with myelomeningocele. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;3:305.e1-8
- [775] **Rolfe DF, Brown GC.** Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiological Reviews*. 1997;3:731-758
- [776] **Morris AA.** Cerebral ketone body metabolism. *J Inher Metab Dis*. 2005;2:109-121
- [777] **Lundgaard I, Li B, Xie L, et al.** Direct neuronal glucose uptake heralds activity-dependent increases in cerebral metabolism. *Nat Comm*. 2015;6:6807
- [778] **Ganguly A, McKnight RA, Raychaudhuri S, et al.** Glucose transporter isoform-3 mutations cause early pregnancy loss and fetal growth restriction. *Am J Physiol Endocr Metab*. 2007;5:E1241-E1255
- [779] **Schmidt S, Hommel A, Galwik V, et al.** Essential role of glucose transporter GLUT3 for post-implantation embryonic development. *J Endocr*. 2009;1:23-33
- [780] **Zhao Y, Fung C, Shin D, et al.** Neuronal glucose transporter isoform 3 deficient mice demonstrate features of autism spectrum disorders. *Mol Psychiatr*. 2010;3:286-299
- [781] **Shin BC, Cepeda C, Estrada-Sanchez AM, et al.** Neural deletion of glucose transporter isoform 3 creates distinct postnatal and adult neurobehavioral phenotypes. *J Neurosci*. 2018;44:9579-9599
- [782] **Veal CD, Reekie KE, Lorentzen JC, et al.** A 129-kb deletion on chromosome 12 confers substantial protection against rheumatoid arthritis, implicating the gene SLC2A3. *Hum Mut*. 2014;2:248-256
- [783] **Mlynskari EE, Sheridan MB, Xie M, et al.** Copy number variation of the glucose transporter gene SLC2A3 and congenital heart defects in the 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Hum Genet*. 2015;5:753-764
- [784] **Ziegler GC, Almos P, McNeill RV, et al.** Cellular effects and clinical implications of SLC2A3 copy number variation. *J Cell Physiol*. 2020;1-16

- [785] **Ciarmiello A, Cannella M, Lastoria S, et al.** Brain white-matter volume loss and glucose hypometabolism precede the clinical symptoms of Huntington's disease. *J Nucl Med.* 2006;2:215-222
- [786] **Shulman JM, Chipendo P, Chibnik LB, et al.** Functional screening of Alzheimer pathology genome-wide association signals in *Drosophila*. *Am J Hum Genet.* 2011;2:232-238
- [787] **Vosa U, Claringbould A, Westra HJ, et al.** Unraveling the polygenic architecture of complex traits using blood eQTL metaanalysis. *BioRxiv.* 2018
- [788] **Steri M, Idda ML, Whalen M, et al.** Genetic variants in mRNA untranslated regions. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2018;4:e1474
- [789] **Hindorff LA, Sethupathy P, Junkins HA, et al.** Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:9362-9367
- [790] **Shen Y, Chen L, Zhang S, et al.** Correlation between SIRT2 3'UTR gene polymorphism and the susceptibility to Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci.* 2020;70:878-886
- [791] **Zhou Q, Luo L, Wang X, et al.** Relationship between single nucleotide polymorphisms in the 3'UTR of amyloid precursor protein and risk of Alzheimer's disease and its mechanism. *Biosci Reports.* 2019;39:BSR20182485
- [792] **Swarbrick S, Wragg N, Ghosh S, et al.** Systematic review of miRNA as biomarkers in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2019;56:6156-6167
- [793] **Lin PI, Vance JM, Pericak-Vance MA, et al.** No gene is an island: the flip-flop phenomenon. *Am J Hum Genet.* 2007;80:531-538
- [794] **Wang S, Qian F, Zheng Y, et al.** Genetic variants demonstrating flip-flop phenomenon and breast cancer risk prediction among women of African ancestry. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168:703-712
- [795] **Schmidt C, Wolff M, von Ahnen N, et al.** Alzheimer's disease: genetic polymorphisms and rate of decline. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;33(2-3):84-89
- [796] **Sumirtanuridin R, Thalib AY, Cantona K, et al.** Effect of genetic polymorphisms on Alzheimer's disease treatment and outcomes: an update. *Clin Interv Aging.* 2019;14:631-642
- [797] **Huang P, Hsieh SW, Chang YH, et al.** Differences in the frequency of Alzheimer's disease-associated genomic variations in populations of different races. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;11:2184-2193
- [798] **Roman GC, Mancera-Paez O, Bernal C.** Epigenetic factors in late-onset Alzheimer's disease: MTHFR and CTH gene polymorphisms, metabolic transsulfuration and methylation pathways, and B vitamins. *Int J Mol Sci.* 2019;14:319

