

Ανασκόπηση Review article

Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες στη νόσο Alzheimer

Ε.Κ. Σταμούλη, Α.Μ. Πολίτης

Α΄ Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Ψυχιατρική 2015, 27:264–275

Η νόσος Alzheimer (NA) είναι η πιο κοινή μορφή προοδευτικής νευροεκφυλιστικής άνοιας σε ηλικιωμένους και κλινικά χαρακτηρίζεται από προοδευτική εξασθένηση των γνωστικών λειτουργιών, στις οποίες περιλαμβάνονται η μειωμένη κριτική ικανότητα, η αδυναμία λήψης αποφάσεων, η δυσκολία προσανατολισμού, ενώ και στα πιο προχωρημένα στάδια συνοδεύονται από διαταραχές της συμπεριφοράς και μειωμένη λεκτική ικανότητα. Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου αποτελούν οι νευροϊνιδιακοί σχηματισμοί (neurofibrillary tangles, NFT), οι νευριτικές πλάκες αμυλοειδούς (neuritic plaques, NP) και η απώλεια των συνάψεων και τελικώς των νευρώνων. Σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου φαίνεται να παίζει η παρουσία φλεγμονώδους διεργασίας, η οποία κατευθύνεται από τα ενεργοποιημένα νευρογλοιακά κύτταρα και καταλήγει στην υπερπαραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης, ενεργοποίηση του συμπληρώματος και επαγωγή φλεγμονωδών ενζυμικών συστημάτων. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να συμβάλουν στη νευρωνική δυσλειτουργία και τον θάνατο των κυττάρων. Στις πρωτεΐνες οξείας φάσης ανήκουν και οι κυτοκίνες, οι οποίες εκκρίνονται από τα νευρογλοιακά κύτταρα και μπορούν είτε να ενισχύσουν τη φλεγμονώδη αντίδραση είτε να την καταστείλουν, ρυθμίζοντας έτσι την ένταση και τη διάρκεια της άνοσης απάντησης. Στην κατηγορία των κυτοκινών ανήκουν αρκετές ιντερλευκίνες (ILs) και διάφοροι παράγοντες (TNF- α , TGF- β). Οι ιντερλευκίνες εμπλέκονται σε πολύπλοκες μεσοκυττάρειες αλληλεπιδράσεις μεταξύ νευρώνων, μικρογλοίας και αστροκυττάρων, καθώς και σε ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια, τα οποία είναι απαραίτητα ώστε να προωθηθεί ο φλεγμονώδης καταρράκτης, που χαρακτηρίζει τη νευροπαθολογία της NA. Έχει παρατηρηθεί ότι αυξημένα επίπεδα των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων του παράγοντα νέκρωσης όγκων (Tumor Necrosis Factor, TNF), της ιντερλευκίνης 1 β (IL-1 β), ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και της ιντερφερόνης γ (IFN- γ), μπορούν να αναστείλουν τη φαγοκύτωση του αμυλοειδούς Α β σε εγκεφάλους ασθενών με NA και με τον τρόπο αυτόν να παρεμποδιστεί η αποτελεσματική απομάκρυνση της πλάκας από τα κύτταρα μικρογλοίας, ενώ μπορεί να προάγουν την αστρογλοίωση και τον νευρωνικό θάνατο. Κανονικά, κατά τη διάρκεια του ανοσολογικών διεργασιών, διατηρείται μια ισορροπία μεταξύ προ- και αντι-φλεγμονωδών επιρροών. Στην περίπτωση της NA όμως, η ανώμαλη συσσώρευση διαλυτών ολιγομερών αμυλοειδούς δίνει έναυσμα στην υπερβολική απελευθέρωση

προφλεγμονωδών παραγόντων, η οποία είναι δυσανάλογη σε σχέση με την παραγωγή ρυθμιστικών παραγόντων, όπως είναι οι IL-4 και IL-10, ανταγωνιστές των υποδοχέων, αναστολείς της ιντερλευκίνης και άλλοι, ώστε τελικά να οδηγεί σε τραυματισμό και απώλεια νευρώνων και συνάψεων και έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών. Οι μεταβολές στο παρέγχυμα του εγκεφάλου συχνά συνοδεύονται από αλλαγές στα επίπεδα των φλεγμονωδών αυτών πρωτεϊνών στο περιφερικό αίμα, αν και τα αποτελέσματα από τις διάφορες μελέτες είναι συχνά αντικρουόμενα. Ωστόσο, γίνονται προσπάθειες για την ανίχνευση των κυτοκινών στην περιφέρεια και τη σύνδεση αυτών με την εξέλιξη της νόσου. Παράλληλα η φλεγμονή και τα σηματοδοτικά μονοπάτια των κυτοκινών που εμπλέκονται σε αυτή, μπορούν να αποτελέσουν πιθανούς στόχους είτε για τη πρόληψη είτε για τη θεραπεία της ΝΑ. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση των μελετών, που υποδηλώνουν συσχέτιση μεταξύ αυτών των παραγόντων φλεγμονής και της παθογένειας της ΝΑ.

Λέξεις κλειδιά: Νόσος Alzheimer, φλεγμονή, κυτοκίνες.

Εισαγωγή

Η φλεγμονή έχει αναγνωριστεί ως το υπόστρωμα σχεδόν κάθε χρόνιας νόσου, μέσα στις οποίες περιλαμβάνεται πλέον και η ΝΑ. Η παρουσία, στις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις, ενεργοποιημένης μικρογλοίας, αντιδραστικών αστροκυττάρων, παραγόντων συμπληρώματος και πρωτεϊνών οξειάς φάσης,¹ προτείνουν ότι οι φλεγμονώδεις μηχανισμοί συμβάλλουν τόσο στη διατήρηση, όσο και στην πρόοδο της ασθένειας.² Η φλεγμονώδης απάντηση, που κατευθύνεται από τα ενεργοποιημένα νευρογλοιακά κύτταρα, καταλήγει στην υπερπαραγωγή πρωτεϊνών οξειάς φάσης, ενεργοποίηση του συμπληρώματος και επαγωγή φλεγμονωδών ενζυμικών συστημάτων. Οι παράγοντες αυτοί συμβάλλουν στη νευρική δυσλειτουργία και τον θάνατο των κυττάρων.³

Δεδομένου ότι η φλεγμονή φυσιολογικά αποτελεί αμυντικό και ταυτόχρονα προστατευτικό μηχανισμό του οργανισμού, το τελικό ευεργετικό ή καταστρεπτικό αποτέλεσμα θα εξαρτηθεί από την ισορροπία όλου του φάσματος των ουσιών που μεσολαβούν στη φλεγμονή. Τα συστατικά του συμπληρώματος, χυμοκίνες, κυτοκίνες και ένζυμα έχουν τον δικό τους ρόλο στη νευροφλεγμονώδη αντίδραση στη ΝΑ.

Κυτοκίνες

Αυτοί οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές εκκρίνονται από τα νευρογλοιακά κύτταρα και μπορούν είτε να ενισχύσουν τη φλεγμονώδη αντίδραση είτε να την

καταστείλουν, ρυθμίζοντας έτσι την ένταση και τη διάρκεια της άνοσης απάντησης.⁴ Στην κατηγορία των προφλεγμονωδών κυτοκινών ανήκουν αρκετές ιντερλευκίνες (ILs) και διάφοροι παράγοντες (TNF- α , TGF- β).

Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η είσοδος προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων TNF- α , στον εγκεφαλο προάγει την ενεργοποίηση της μικρογλοίας και την περαιτέρω παραγωγή φλεγμονωδών παραγόντων, οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν τελικά τον νευρικό θάνατο.⁵ Αυξημένα επίπεδα της ιντερλευκίνης IL-1, της IL-6 και του TNF- α έχουν βρεθεί, τόσο σε νεκροτομικό υλικό εγκεφάλου, όσο και στο περιφερικό αίμα ασθενών με ΝΑ.^{6,7} Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν την ύπαρξη αμφίδρομης επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων του ΚΝΣ και του ανοσοποιητικού συστήματος. Η ανώμαλη ρύθμιση του ενός συστήματος από τα κύτταρα και τα προϊόντα του άλλου μπορεί να οδηγήσει στην εξέλιξη παθολογικών καταστάσεων.⁸ Μετά την ενεργοποίησή της, η μικρογλοία μπορεί να εκκρίνει προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και χυμοκίνες, ακολουθούμενες από τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) και τις πρωτεΐνες του συμπληρώματος.⁹ Η λειτουργία όλων αυτών των μορίων είναι πολυποίκιλη και ενδεχομένως να ρυθμίζει την ένταση και τη διάρκεια της φλεγμονώδους αντίδρασης, όπως και τη συμπεριφορά των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, που μπορούν να διέλθουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγ-

μό (ΑΕΦ) μέσω της έκκρισης κυτοκινών και χυμοκινών.¹⁰ Στον εγκέφαλο, η IL-1 προκαλεί την παραγωγή της IL-6 και του παράγοντα διέγερσης μακροφάγων (M-CSF) από τα αστροκύτταρα και αυξάνει τη δραστηριότητα της ακετυλοχολινεστεράσης στους νευρώνες, ενώ ενεργοποιεί τη μικρογλοία για περαιτέρω παραγωγή IL-1. Η IL-6, από την άλλη μεριά, ενεργοποιεί τη μικρογλοία και προάγει την αστρογλοίωση. Επιπροσθέτως, έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ της NA και διαφόρων πολυμορφισμών των υπεύθυνων γονιδίων για την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως της IL-1, της IL-6 και του TNFα.¹¹⁻¹³

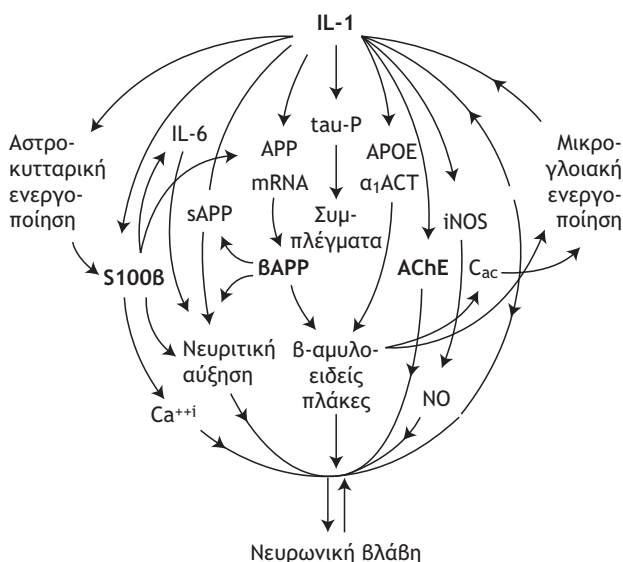
Ιντερλευκίνη 1β (Interleukin 1β, IL-1β)

Η προφλεγμονώδης κυτοκίνη IL-1 αποτελεί τον κεντρικό ρυθμιστή της οξείας φλεγμονώδους διεργασίας στο ΚΝΣ.¹⁴ Έτσι, μετά από λοίμωξη, τραύμα, ΑΕΕ ή άλλου είδους προσβολή του ΚΝΣ παρατηρείται μια πρότυπη αντίδραση με αυξημένη έκκριση της IL-1.¹⁵ Αυτή η αντίδραση, γνωστή με τον όρο νευροφλεγμονή (neuroinflammation), χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση της νευρογλοίας και απελευθέρωση των φλεγμονωδών μεσολαβητών τοπικά. Πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν το γεγονός, ότι η αυξημένη δραστηριότητα της IL-1 αποτελεί τον κύριο παράγοντα στην οξεία νευροφλεγμονή και υπάρχουν ενδείξεις για τον βλαπτικό της ρόλο στη διεργασία αυτή.^{15,16} Αυτή η καθοδηγούμενη από την IL-1 νευροφλεγμονή συμβάλλει στην παθοφυσιολογία των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων,¹⁷⁻²⁰ πυροδοτώντας την παραγωγή άλλων κυτοκινών και νιτρικού οξειδίου²¹ (σχήμα 1).²²

Η συνύπαρξη έντονης νευροφλεγμονής και δραστηριότητας της IL-1 τεκμηριώθηκε αρχικά στη NA.^{17,23} Έτσι, η IL-1 μπορεί να προάγει την απόθεση του β-αμυλοειδούς μέσω της αυξημένης παραγωγής και έκφρασης της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς πεπτιδίου (amyloid precursor protein, APP)²⁴ και μπορεί να διευκολύνει τον σχηματισμό δυστροφικών νευριτών στις εξαπλούμενες μη νευριτικές πλάκες.²⁵ Ωστόσο, μελέτη σε πειραματόζωα υπέδειξε αντίθετα αποτελέσματα, καθώς η αυξημένη έκφραση της IL-1β στον ιππόκαμπο οδήγησε σε βελτίωση της παθολογίας του αμυλοειδούς. Αυτό υποδεικνύει πιθανό προσαρμοστικό ρόλο της καθοδηγούμενης

από την IL-1β νευροφλεγμονής στη NA και μπορεί να εξηγήσει την αποτυχία αντιφλεγμονωδών θεραπευτικών σκευασμάτων στη νόσο αυτή.²⁶

Εξαιτίας των τεχνικών δυσκολιών, που υπάρχουν στην ανίχνευση των κυτοκινών στο περιφερικό αίμα, λόγω του μικρού χρόνου ημισείας ζωής τους, τα αποτελέσματα των σχετικών μελετών ποικίλλουν, ενώ σε κάποιες από αυτές χρησιμοποιήθηκε διεγέρτης για την έκκριση των κυτοκινών. Έτσι, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα της IL-1β στο περιφερικό αίμα ασθενών με όψιμης έναρξης NA.²⁷ Σε άλλη μελέτη, τα επίπεδα της IL-1β ήταν ανιχνεύσιμα στο 13% των ασθενών με NA και μόνο στο 2% των υγιών μαρτύρων, με τον μέσον όρο των τιμών της IL-1β υψηλότερο στους ασθενείς.²⁸ Σε μελέτες ολικού περιφερικού αίματος μετά από διέγερση με λιποπολυσακχαρίτη (LPS), τα επίπεδα της IL-1β σε ασθενείς με NA βρέθηκαν είτε αυξημένα,²⁹ είτε χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά,³⁰ σε σύγκριση με τα επίπεδα των υγιών μαρτύρων. Από την άλλη μεριά, η έκκριση IL-1β από περιφερικά μονοκύτταρα του αίματος βρέθηκε στατιστικά σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού NA, ενώ δεν διέφερε μεταξύ ασθενών με ήπια ή μετρίου βαθμού NA και υγιών μαρτύρων.³¹



Σχήμα 1. Σχηματική αναπαράσταση του κεντρικού ρόλου της IL-1 στη NA. ApoE=απολιποπρωτεΐνη E, NO=νιτρικό οξείδιο, iNOS=επαγωγίμη συνθετάση του NO, AChE=ακετυλοχολινεστεράση, tau-P=φωσφορυλιωμένη tau πρωτεΐνη.²²

Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων-α (Tumor Necrosis Factor α, TNF-α)

Ο Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων α (Tumor Necrosis Factor α, TNF-α) στο νευρικό σύστημα φαίνεται να παίζει προεξέχοντα και ταυτόχρονα παράδοξο ρόλο. Μελέτες σε μη φλεγμονώδη ή «φυσιολογικό» εγκέφαλο έχουν προσδώσει γενικά στον TNF-α μια νευρορρυθμιστική ιδιότητα. Αντιθέτως, σε νοσούντα εγκέφαλο, η πλειονότητα των ενδείξεων υποδεικνύει μια νευροτοξική επίδραση του TNF-α, η οποία μπορεί να ιδιαίτερα έντονη σε νευρολογικά νοσήματα ισογενούς αιτιοπαθογένειας. Ωστόσο, άλλοι ερευνητές διαπιστώσανε ότι ο TNF-α μπορεί να δρα προστατευτικά σε κάποιες καταστάσεις νευρολογικής προσβολής. Παραμένει αδιευκρίνιστος ο τρόπος, με τον οποίο ο TNF-α καταφέρνει να προκαλέσει αυτά τα αντίθετα αποτελέσματα, μέσω ενεργοποίησης υποδοχέων από έναν περιορισμένο αριθμό κυτταρικών σηματοδοτικών μονοπατιών.³²

Ο TNF-α μπορεί να εκφραστεί μέσω της σύνδεσής του με δύο διαφορετικούς υποδοχείς (TNFR1 και TNFR2). Η σύνδεση του TNF στον υποδοχέα 1 του TNF (TNFR1) μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικές αντιδράσεις, όπως φλεγμονή, αναπαραγωγή, απόπτωση, κυτταρική νέκρωση ή κυτταρική διαφοροποίηση.³³ Στον εγκέφαλο και ιδιαίτερα στην περιοχή του ιππόκαμπου, η σηματοδότηση μέσω του υποδοχέα 2 του TNF (TNFR2) δρα προστατευτικά ενάντια στην τοξική δράση του άλατος του γλουταμινικού οξέος,³⁴ μειώνει τους σπασμούς ως απάντηση στη χορήγηση καϊνικού οξέος³⁵ και πιθανότατα προάγει την επιβίωση των νευροβλαστών στον ιππόκαμπο μετά από ισχαιμική βλάβη.³⁶

Ο TNF-α έχει βρεθεί σε αυξημένα επίπεδα στον ορό και στο ΕΝΥ ασθενών με ΝΑ^{37,38} και φαίνεται να εμπλέκεται στην εξέλιξη της νόσου.³⁹ Αυτό το κατορθώνει πιθανώς μέσω της επίδρασης που έχει στην παραγωγή των ενζύμων αποδόμησης του αμυλοειδούς Αβ, όπως είναι η νεπριλυσίνη (neprilysin, NEP), τα μετατρεπτικά ένζυμα της ενδοθηλίνης (endothelin-converting enzymes, ECEs), το αποικοδομητικό ένζυμο της ινσουλίνης (insulin-degrading enzyme, IDE) και το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (angiotensin-converting enzyme, ACE). Ο TNF-α φαίνεται πως αυξάνει την έκφραση της νεπριλυσίνης στα

κοκκιοκύτταρα⁴⁰ και του μετατρεπτικού ενζύμου της ενδοθηλίνης 1 (ECE-1) στα ενδοθηλιακά κύτταρα,⁴¹ ενώ ελαττώνει την έκφραση του αποικοδομητικού ενζύμου της ινσουλίνης στα μικρογλοιακά κύτταρα μυός⁴² και του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης στα ανθρώπινα ενδοθηλιακά⁴³ και μακροφάγα κύτταρα.⁴⁴ Ωστόσο, ελάχιστα είναι γνωστά για την επίδραση του TNF-α στα ένζυμα αποδόμησης του αμυλοειδούς Αβ στους νευρώνες.⁴⁵

Ιντερλευκίνη 6 (Interleukin 6, IL-6)

Η έκφραση της IL-6 αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας,⁴⁶ ανεξαρτήτως νόσων, που συνοδεύουν πιθανώς το γήρας.⁴⁷ Η παραγωγή της ξεκινά στην ηλικία των 30-40 ετών⁴⁸ και είναι παρούσα ακόμη και στους αιωνόβιους.⁴⁹ Επιπρόσθετα, σε μελέτες πληθυσμών, η IL-6 έχει αναγνωριστεί ως αξιόπιστος δείκτης έκπτωσης της λειτουργικότητας και προγνωστικός παράγοντας νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ηλικιωμένους.^{50,51}

Η ιντερλευκίνη 6 είναι μεσολαβητής μερικών αντιθέτων λειτουργιών στο κεντρικό νευρικό σύστημα,⁵² δηλαδή της ανάπτυξης των νευρώνων αφενός και της φλεγμονής και νευρωνικής εκφύλισης αφετέρου. Έχει βρεθεί, ότι η IL-6 επάγει τη σύνθεση της πρόδρομης πρωτεΐνης του Αβ⁵³ και ότι παρουσιάζει αυξημένη δραστηριότητα κοντά σε πλάκες αμυλοειδούς.⁵⁴ Διάφορες μελέτες έχουν δείξει, ότι τα επίπεδά της είναι αυξημένα στον εγκέφαλο, το αίμα και το ΕΝΥ ασθενών με ΝΑ.⁵⁵⁻⁵⁷ Έρευνες σε ζώα έχουν δείξει πως αυξημένα επίπεδα IL-6 στο κεντρικό νευρικό σύστημα οδηγούν σε νευροεκφυλιστικές αλλοιώσεις και γνωστικά ελλείμματα.⁵⁸ Σε μοντέλα διαγονιδιακών ποντικών, αυξημένα επίπεδα IL-6 στο κεντρικό νευρικό σύστημα οδηγούν σε νευροπαθογενετικά αποτελέσματα, ενώ επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν πως λήψη αντιφλεγμονωδών φαρμάκων καθυστέρησε την έναρξη της νόσου Alzheimer.⁵⁹ Επιπλέον διαγονιδιακά (knockout) ποντίκια για την IL-6 παρουσίασαν καλύτερα αποτελέσματα σε γνωστικά τεστ σε σχέση με τα ποντίκια αγρίου τύπου.⁶⁰

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η φλεγμονώδης απόκριση και πιο συγκεκριμένα η IL-6, παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου Alzheimer. Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί πως η συγκεκριμένη ιντερ-

λευκίνη προωθεί την επαγωγή της σύνθεσης της β-αμυλοειδούς προδρομίου πρωτεΐνης (β-amyloid precursor protein).⁵³ Έχει επίσης αναφερθεί πως η IL-6 συμμετέχει μαζί με τον TNF-α και την IL-1β στην εμφάνιση υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης ταυ σε νευρώνες και στον νευρωνικό κυτταρικό θάνατο μέσω απορρύθμισης του συμπλόκου cdk5/p35. Όταν η πρωτεΐνη ταυ είναι ελαττωματική δεν μπορεί να σταθεροποιήσει τους μικροσωληνίσκους με σωστό τρόπο και οδηγεί σε ασθένειες που χαρακτηρίζονται από άνοια όπως η ΝΑ.⁶¹

Τα επίπεδα IL-6 πλάσματος έχουν συσχετιστεί με τη γνωστική έκπτωση (αρνητική συσχέτιση με την επίδοση στο MMSE) σε μελέτη πληθυσμών πολλών εθνικοτήτων. Η συσχέτιση διατηρήθηκε μετά από προσαρμογή για αθηροσκλήρωση, γεγονός που μαρτυρά άμεση δράση στον εγκέφαλο.⁶² Αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένης και της IL-6, έχουν βρεθεί στο πλάσμα ατόμων με σύνδρομο Down, το οποίο είναι μια παρόμοια φλεγμονώδης και νευροεκφυλιστική νόσος με τη ΝΑ.⁶³

Κάποιοι ερευνητές θεωρούν ότι η επίδραση των κυτοκινών και της IL-6 ειδικότερα είναι διαφορετική στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και η φλεγμονώδης απάντηση των κυτοκινών συμβαίνει μόνο στα τελικά στάδια της ΝΑ.⁶⁴ Έτσι, υπάρχουν πρόσφατες μελέτες, στις οποίες δεν βρέθηκε αύξηση της IL-6 του πλάσματος σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια.^{27,65} ενώ σύγχρονες εργαστηριακές έρευνες έδειξαν ότι σε ασθενείς με ΝΑ, όχι μόνο δεν υπάρχει αυξημένη παραγωγή IL-6, αλλά τουναντίον η παραγωγή αυτή είναι σημαντικά μειωμένη.⁶⁶

Ιντερφερόνη γ (Interferon-γ, IFN-γ)

Κλινικές μελέτες έχουν συνδέσει την απορρυθμισμένη έκφραση της IFN-γ με νευροεκφυλιστικές διαδικασίες, σχετιζόμενες με ΝΑ. Έτσι, έχει φανεί ότι η IFN-γ σχετίζεται με την επαγωγή και των δύο πεπτιδίων του αμυλοειδούς β 1-40 (Αβ1-40) και 1-42 (Αβ1-42) για τον σχηματισμό ινιδίων και πλακών⁶⁷ και ότι ενισχύει την παραγωγή TNF-α από τη μικρογλοία, όταν αυτή διεγείρεται από τα πεπτίδια του αμυλοειδούς *in vitro*.⁶⁸ Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η συνύπαρξη IFN-γ και TNF-α στον εγκέφαλο έχει αρνητική συνεργική επίδραση και επιδείνωση στην παθολογο-

ανατομία της ΝΑ, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή των πεπτιδίων Αβ και μειωμένη απομάκρυνση αυτών σε πειράματα τρωκτικών με ΝΑ.⁶⁹

Από την άλλη μεριά, αρκετές πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν έναν νευροπροστατευτικό ρόλο της IFN-γ, προάγοντας τη ρυθμιστική ικανότητα της γλοίας να απελευθερώνει την περίσσεια ποσότητα του γλουταμινικού οξέος⁷⁰ και τη διαθεσιμότητα της τρυπτοφάνης στα T-κύτταρα.⁷¹ Επιπροσθέτως, άλλη μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα της IFN-γ αυξάνονται στον ιππόκαμπο, ως απάντηση σε διαλείπουσα νηστεία, προσφέροντας με τον τρόπο αυτόν προστασία στους νευρώνες του ιππόκαμπου από διεγερσιμότητα.⁷² Πιθανώς, λοιπόν, οι βλαβερές επιδράσεις της IFN-γ στον εγκέφαλο να οφείλονται, είτε στις υψηλές συγκεντρώσεις της είτε στη συνύπαρξή της με φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως είναι οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS) ή ο TNF-α, κατά τη διάρκεια σοβαρών λοιμώξεων.

Είναι ελάχιστες οι μελέτες, στις οποίες έχει γίνει προσπάθεια να υπολογιστούν τα επίπεδα της IFNγ στο περιφερικό αίμα ασθενών με άνοια. Στις μελέτες αυτές είχε χρησιμοποιηθεί η ELISA ως μέθοδος προσδιορισμού και στις μισές από αυτές είχε προηγηθεί διέγερση με κάποιον παράγοντα. Στις μετρήσεις υπό βασικές συνθήκες οι τιμές της IFNγ, είτε ήταν μη ανιχνεύσιμες⁷³ είτε δεν διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ των ομάδων ασθενών και μαρτύρων, οι οποίες περιλάμβαναν μικρότερο αριθμό ατόμων από την παρούσα μελέτη.⁶ Σε άλλη μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι διεγέρτες, και πάλι τα επίπεδα της IFNγ ασθενών και μαρτύρων δεν διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.⁷⁴ Σε μία μελέτη μόνο βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ΝΑ και υγιών μαρτύρων, αλλά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ήπιας ΝΑ και υγιών μαρτύρων.⁷⁵ Τέλος, υπάρχει μία μελέτη, όπου οι μετρήσεις των κυτοκινών IFNγ, IL-6, IL-12 και TNFα έγιναν σε δείγματα ολικού αίματος μετά από διέγερση και τα επίπεδα όλων των κυτοκινών των ασθενών με ΝΑ βρέθηκαν μειωμένα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, κάτι που έρχεται σε αντίθεση γενικά με τα αποτελέσματα όλων των άλλων μελετών και πιθανή αιτία είναι η χρησιμοποιούμενη μέθοδος προσδιορισμού.⁶⁶

Ανίχνευση κυτοκινών στο πλάσμα

Η ανίχνευση των κυτοκινών στο πλάσμα ή στο ΕΝΥ γίνεται δύσκολα σε κανονικές συνθήκες, λόγω του σύντομου χρόνου ημισείας ζωής τους, για τον λόγο αυτόν στις περισσότερες μελέτες γίνεται αξιολόγηση των κυτοκινών που απελευθερώνονται μετά από διέγερση. Τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα, αλλά όλες οι μελέτες έδειξαν ενεργοποίηση της περιφερικής ανοσολογικής κατάστασης, η οποία προφανώς συνδέεται με την παρουσία φλεγμονής στον εγκέφαλο των ασθενών με ΝΑ.³¹ Τα προβλήματα, που προκύπτουν στις μελέτες σχετικά με τον προσδιορισμό των φλεγμονωδών παραγόντων, περιλαμβάνουν διαφορές στα πρωτόκολλα συλλογής του πλάσματος, στη μεθοδολογία και την ευαισθησία της δοκιμασίας, μικρό αριθμό δειγμάτων, ετερογένεια στους πληθυσμούς των ασθενών, επιπτώσεις από τη σοβαρότητα της νόσου,⁵⁶ την ηλικία⁷⁶ και τη συννοσηρότητα με άλλα φλεγμονώδη νοσήματα.

Για τον λόγο αυτόν, ενώ μεγάλος αριθμός μελετών έχει αναφέρει την ανεύρεση αυξημένων επιπέδων IL-6 στο περιφερικό αίμα ασθενών με ΝΑ,^{28,6} άλλοι ερευνητές απέτυχαν να επιβεβαιώσουν το παραπάνω εύρημα.^{77,78} Το ίδιο έχει συμβεί και με άλλους φλεγμονώδεις παράγοντες, που φαίνεται να εμπλέκονται στην παθογένεια της ΝΑ, όπως ο TNF-α, η IL-1β ή η IFN-γ.^{27,30,66,79,80} Επίσης έχει γίνει προσπάθεια συσχέτισης των επιπέδων αυτών των παραγόντων στο πλάσμα με τον τύπο ή τη σοβαρότητα της νό-

σου,^{31,56,76,81,82} με τη λήψη αναστολέων της ακετυλοχολινεστεράσης ως θεραπευτική αγωγή^{83,84} και τον τελευταίο καιρό και με τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα.⁸⁵ Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δείχνουν να υπάρχει συσχέτιση με τους φλεγμονώδεις παράγοντες, αλλά χρειάζεται περαιτέρω έρευνα με καλά σχεδιασμένες μελέτες στον τομέα αυτόν (πίνακες 1,2).⁸⁶

Γονίδια και κυτοκίνες στη ΝΑ

Αυξάνουν ολοένα και περισσότερο οι ενδείξεις για μια γενετική σύνδεση μεταξύ της IL-1 και του κινδύνου εμφάνισης ΝΑ. Αρκετοί πολυμορφισμοί του γονιδίου της IL-1, συμπεριλαμβανομένων των IL-1α (-899), IL-1β (-511) και IL1β (+3953) μπορεί να είναι σημαντικοί για τον καθορισμό του κινδύνου ανάπτυξης ΝΑ. Για παράδειγμα, πολυμορφισμοί της -889 περιοχής του γονιδίου της IL-1α, το αλληλόμορφο 2, συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για ΝΑ, ειδικά σε ασθενείς με όψιμη έναρξης ΝΑ, με ποσοστό πιθανοτήτων 1,68 σε ετερόζυγους φορείς και 7,2 σε ομόζυγους φορείς του γονιδίου. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με τα ευρήματα μελέτης σε μια σειρά από νεκροτομικά επιβεβαιωμένα κρούσματα ΝΑ.⁸⁷ Ομοίως, οι πολυμορφισμοί στο IL-1β (-551) και IL-1Ra (+2018) σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΝΑ.⁸⁸ Επιπλέον, η ηλικία έναρξης της ΝΑ επηρεάζεται αρκετά από την παρουσία των πολυμορφισμών. Πρωιμότερη έναρξη της νόσου βρέθηκε σε ασθενείς με γονότυπο IL-1β (+3953) CT ή TT,⁸⁹ ενώ η έναρξη της νόσου επισπεύθηκε πε-

Πίνακας 1. Κυριότερες μελέτες των επιπέδων των κυτοκινών ορού αίματος σε ασθενείς με ΝΑ (σύμφωνα με τους Du Y et al, Neurology 2000).⁸⁷

Αναφορές	Συμμετέχοντες	Σχόλια	Αποτελέσματα
Lombardi et al (1999) ²⁹	45 ασθενείς με ΝΑ 45 υγιείς μάρτυρες	Ίδιο ηλικιακό προφίλ στις δύο ομάδες	Καμία διαφορά στα επίπεδα IL-6, IL-1β, TNF-α
Licastro et al (2000) ²⁸	145 ασθενείς με ΝΑ 54 υγιείς μάρτυρες	Συγκρίσιμες ομάδες ως προς την ηλικία και το φύλο	Αυξημένα επίπεδα IL-6 και IL-1β στους ασθενείς με ΝΑ. Καμία συσχέτιση των επιπέδων IL-6 και IL-1β μεταξύ τους
Paganelli et al (2002) ⁸⁵	36 ασθενείς ΝΑ 18 ασθενείς με ΑΑ 16 ασθενείς με ΜΑ Όχι υγιείς μάρτυρες	Χωρίς αντιστοιχία Διαχωρισμός με βάση τη σοβαρότητα της ΝΑ	Χαμηλότερα επίπεδα TNF-α σε πρώιμο στάδιο ΝΑ σε σύγκριση με όψιμο στάδιο ΝΑ και τα άλλα είδη ανοιτών IL-1β σπανίως ανιχνεύσιμη
Reale et al (2004) ⁸⁹	21 ασθενείς με ΝΑ 10 υγιείς μάρτυρες	Μετρήσεις κυτοκινών με ανοσολογικές μεθόδους και mRNA	Αυξημένα επίπεδα IL-6, IL-1β, TNF-α στους ασθενείς με ΝΑ

ΝΑ: Νόσος Alzheimer, ΑΑ: Αγγειακή Άνοια, ΜΑ: Μικτή Άνοια

Πίνακας 2. Κυριότερες μελέτες έκκρισης κυτοκινών από περιφερικά μονοπύρρηνα κύτταρα αίματος σε ασθενείς με ΝΑ (σύμφωνα με τους Du Y et al, Neurology 2000).⁸⁷

Αναφορές	Συμμετέχοντες	Μιτογόνο	Στόχος	Σχόλια	Αποτελέσματα
Huberman et al (1995) ⁷⁶	29 ασθενείς με ΝΑ 10 ασθενείς με ΑΑ 11 υγιείς μάρτυρες	PHA (10 mg/mL)	ΠΜΚΑ	Διαχωρισμός με βάση τη σοβαρότητα της ΝΑ	Αυξημένη έκκριση IL-6 σε ασθενείς με ΝΑ
Lombardi et al (1999) ²⁹	45 ασθενείς με ΝΑ 45 υγιείς μάρτυρες	PHA (2,5 mg/mL)	Ολικό αίμα	Ίδιο ηλικιακό προφίλ στις δύο ομάδες	Αυξημένη έκκριση IL-1β, IL-6, IL-10 και TNF-α στους ασθενείς με ΝΑ σε σύγκριση με τους μάρτυρες
De Luigi et al (2002) ⁹²	58 ασθενείς με ΝΑ 12 ασθενείς με ΑΑ 47 υγιείς μάρτυρες	LPS (1 mg/mL)	Ολικό αίμα		Μειωμένη έκκριση IL-1β, IL-6 και TNF-α στους ασθενείς με ΝΑ σε σύγκριση με τους μάρτυρες
Sala et al (2003) ³¹	32 ασθενείς με ΝΑ 16 υγιείς μάρτυρες	LPS	Ολικό αίμα	Ίδιο ηλικιακό προφίλ στις δύο ομάδες	Μειωμένη έκκριση IL-1β, IL-6 και TNF-α στους ασθενείς με σοβαρή ΝΑ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπια ΝΑ και τους μάρτυρες
Reale et al (2004) ⁸⁹	21 ασθενείς με ΝΑ 10 υγιείς μάρτυρες	PHA (20 mg/mL)	ΠΜΚΑ	Μετρήσεις κυτοκινών με ανοσολογικές μεθόδους και mRNA	Αυξημένη έκκριση IL-1β, IL-6 και TNF-α και μειωμένη έκκριση IL-4 στους ασθενείς με ΝΑ σε σύγκριση με τους μάρτυρες Μειωμένη έκκριση IL-1β, IL-6 και TNF-α και αυξημένη έκκριση IL-4 στους ασθενείς με ΝΑ μετά από θεραπεία με δονεπεζίλη
Gambi et al (2004) ⁸⁸	21 ασθενείς με ΝΑ 10 υγιείς μάρτυρες	PHA (20 mg/mL)	ΠΜΚΑ		Μειωμένη έκκριση IL-1β και αυξημένη έκκριση IL-4 στους ασθενείς με ΝΑ μετά από θεραπεία με δονεπεζίλη

ΝΑ: Νόσος Alzheimer, ΑΑ: Αγγειακή Άνοια, LPS: lipopolysaccharide, PHA: phytohemagglutinin, ΠΜΚΑ: Περιφερικά Μονοπύρρηνα Κύτταρα Αίματος

ραιτέρω από τη συνύπαρξη με τον IL-1α T/T γονότυπο. Ο γονότυπος IL-1β T/T, ο οποίος είχε επίσης συνδεθεί με πρωιμότερη εκδήλωση της νόσου, σχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα πλάσματος IL-1β.⁹⁰ Τα παραπάνω ευρήματα υποστηρίζουν ότι οι πολυμορφισμοί της IL-1 μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο για εκδήλωση ΝΑ, να μεταβάλουν την ηλικία έναρξης της νόσου, την εξέλιξη της ή επηρεάζουν τα νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου.⁹¹

Το γονίδιο της IL-6 αποτελεί ένα υποψήφιο γονίδιο για την ανάπτυξη σποραδικής νόσου Alzheimer, καθώς εντοπίζεται στον κοντό βραχίονα του χρωμοσώματος 7.⁹² Πολυμορφισμοί του γονιδίου της IL-6

σχετίζονται με διαφορετική έκφραση της ιντερλευκίνης, καθώς και με αλλαγές στην απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος. Τέτοιοι πολυμορφισμοί του γονιδίου της IL-6 και η συσχέτισή τους με τη νόσο Alzheimer μελετώνται από διάφορες ομάδες. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι και ο πολυμορφισμός VNTR του αλληλομόρφου C του γονιδίου της IL-6 που έχει συσχετιστεί με μειωμένη δράση της IL-6 σε ανθρώπους και ίσως σχετίζεται και με τη νόσο Alzheimer.⁹³

Η σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ε4 αλληλίου του γονιδίου της APOE και της ΝΑ έχει επανειλημμένως αποδειχθεί σε μελέτες από το 1993.⁹⁴ Σε ασθενείς φέροντες το APOE ε4 αλληλίο έχει παρατηρηθεί αυ-

ξημένη έκκριση της IL-1, όπου εμφανίζεται μια δοσο-εξαρτώμενη από την APOE4 ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων στον εγκέφαλο ασθενών με NA, η οποία εν μέρει κατευθύνεται από την έκκριση της IL-1β.⁹⁵ Άλλες μελέτες έχουν δείξει εξαρτώμενες από την APOE μεταβολές στα εκκρινόμενα επίπεδα των IL-6 και TNF-α. Σε διαγονιδιακά ποντίκια, όπου εφαρμόστηκε κατευθυνόμενη γονιδιακή στόχευση (gene targeting) με αντικατάσταση του ενδογενούς γονιδίου από ένα εξωγενές ανθρώπινο APOE4 γονίδιο, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτοκινών TNF-α και IL-6, σε σύγκριση με ποντίκια που έφεραν το APOE3 ομόλογο γονίδιο, μετά τη χορήγηση λιποπολυσακχαριδίου (LPS).⁹⁶ Άλλη μελέτη σε διαγονιδιακά πειραματόζωα κατέδειξε ότι τα μικρογλοιακά κύτταρα, που προέρχονταν από στοχευμένη γονιδιακή αντικατάσταση με APOE4/4, εμφάνισαν προφλεγμονώδη φαινότυπο με αυξημένη έκκριση TNF-α και IL-6. Το αποτέλεσμα αυτό ήταν δοσο-εξαρτώμενο και αυξανόταν με τον αριθμό των APOE4 αλληλίων.⁹⁷

Σε πιο πρόσφατη μελέτη, της οποίας ο υπό μελέτη πληθυσμός περιελάμβανε ασθενείς από το Ιατρείο Ψυχογηριατρικής του Αιγηνιτείου Νοσοκομείου, εξετάστηκε η σχέση των APOE4 αλληλίων με την έκκριση των κυτοκινών από περιφερικά μονοκύτταρα κύτταρα του αίματος.⁹⁸ Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε στους ασθενείς, που διέθεταν τουλάχιστον ένα αντίγραφο του APOE ε4 αλληλίου, αυξημένη έκκριση της IL-1β από περιφερικά μονοκύτταρα κύτταρα του αίματος σε κανονικές συνθήκες και μετά από διέγερση με PMA, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν διέθεταν APOE4. Το εύρημα αυτό ρίχνει λίγο περισσότερο φως στον γρίφο της σχέσης των γονιδίων με τη νευροφλεγμονή, ωστόσο δεν αρκεί για να υποστηρίξει με βεβαιότητα ότι η IL-1β διαδραματίζει κάποιον ρόλο στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της NA, παρουσία του APOE4 αλληλίου. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες, που θα περιλαμβάνουν μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.¹⁰⁰

Συμπεράσματα

Υπάρχει πλέον πλήθος ενδείξεων για τον σημαντικό ρόλο της νευροφλεγμονής στη νόσο Alzheimer, όμως ακόμη δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί αν αποτελεί γενεσιουργό παράγοντα ή είναι το απο-

τέλεσμα στην εξελικτική διαδικασία της νόσου. Η παραγωγή και έκκριση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών μπορεί να συμμετέχει σε διάφορα στάδια της νευροεκφύλισης. Έτσι, οι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες μπορούν να συμβάλουν στον νευρωνικό θάνατο, ενώ παράλληλα μπορούν να επηρεάσουν την επεξεργασία της προδρομίου πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (Amyloid precursor protein, APP) και τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης tau.

Συνοπτικά, IL-1 προκαλεί στα αστροκύτταρα την παραγωγή IL-6, διεγείρει τη δραστηριότητα iNOS, ενώ παράλληλα ενισχύει τη δραστηριότητα της ακετυλοχολινεστεράσης στους νευρώνες και ενεργοποιεί τα μικρογλοιακά κύτταρα για επιπλέον παραγωγή IL-1. Η IL-6 προάγει την αστρογλοίωση, ενεργοποιεί τη μικρογλοία και διεγείρει την παραγωγή των πρωτεϊνών οξειάς φάσης. Ο TNF-α εμφανίζει αντικρουόμενες δράσεις. Από τη μία μεριά φαίνεται να ευθύνεται κατά κύριο λόγο για τη νευροτοξική δραστηριότητα των μονοκυττάρων και της μικρογλοίας, ενώ από την άλλη έχει αναφερθεί να έχει νευροπροστατευτικές ιδιότητες στον εγκέφαλο ασθενών με NA. Ομοίως και η IFN-γ φαίνεται να εμπλέκεται τόσο στην εκφύλιση των νευρώνων, όσο και στην προστασία τους από βλαπτικούς παράγοντες, με τη δράση της να εξαρτάται από τη συγκέντρωσή της και την αλληλεπίδραση με άλλους φλεγμονώδεις παράγοντες.

Θα ήταν πραγματικά πολύτιμη η ανεύρεση κάποιου παράγοντα φλεγμονής, ο οποίος θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης για την εξέλιξη της νόσου. Επιπροσθέτως, η ενδελεχής κατανόηση της φλεγμονώδους διεργασίας στη νόσο είναι απαραίτητη για τον σχεδιασμό νέων θεραπευτικών σχημάτων, τα οποία θα στοχεύουν ακριβώς στην αναχαίτιση της φλεγμονής και την προστασία των νευρώνων από την απόπτωση και την καταστροφή. Ιδανική θα ήταν η αναγνώριση των ατόμων υψηλού κινδύνου για προσβολή από τη NA και η εφαρμογή προληπτικών θεραπευτικών προγραμμάτων πριν την εμφάνιση της γνωστικής έκπτωσης. Πιθανώς η συνδυασμένη χορήγηση διαφόρων παραγόντων, που θα έχουν ως στόχο διαφορετικά φλεγμονώδη μονοπάτια, αποδειχθεί πιο αποτελεσματική συγκριτικά με τις μονοθεραπείες με αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, που έχουν δοκιμαστεί στο παρελθόν.

Pro-inflammatory cytokines in Alzheimer's disease

E.C. Stamouli, A.M. Politis

1st Department of Psychiatry, National & Kapodestrian University of Athens Medical School, Eginition Hospital, Athens, Greece

Psychiatriki 2016, 27:264–275

Alzheimer's disease (AD), the most common progressive neurodegenerative disorder in the elderly, is clinically characterized by progressive impairment of cognitive functions, including reduced critical capacity, weakness of decision-making and problem orientation, while in the more advanced stages it is accompanied by behavioral disorders and impaired verbal ability. Neuropathological characteristics of the disease are the neurofibrillary tangles (NFT), the neuritic plaques (NP), the prominent synaptic loss and eventually the neuronal loss. The presence of inflammatory process seems to be playing important role in the progression of the disease. This process is directed by the activated glial cells and it leads to the overproduction of acute phase proteins, complement factors activation and induction of inflammatory enzyme systems. These inflammatory factors can contribute to neuronal dysfunction and cell death. Cytokines belong to the acute phase proteins, which are secreted from glial cells. They can either strengthen the inflammatory reaction or suppress it, adjusting the intensity and duration of the immune response. In the category of cytokines belong several interleukins (ILs) and various factors (TNF- α , TGF- β). Interleukins are involved in complex intercellular interactions among neurons, microglia and astrocytes, as well as intracellular signal transduction events, which are necessary to promote the inflammatory cascade characteristic of AD neuropathology. It has been observed that increased levels of pro-inflammatory cytokines, including tumor necrosis factor (TNF), interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6) and interferon γ (IFN- γ), may suspend phagocytosis of amyloid A β in brains of patients with AD. Thus, it may interfere with the effective removal of plaque from microglia, promote astrogliosis and neural death. Normally, during immune surveillance, a balance is maintained between pro- and anti-inflammatory influences. Yet, during AD, the abnormal accumulation of soluble amyloid oligomers triggers excessive release of proinflammatory factors, such as cytokines and other acute-phase reactants, out of proportion to the regulatory components, such as IL-4, IL-10, receptor antagonists, interleukin inhibitors and others, ultimately leading to neuronal and synaptic injury and loss and cognitive decline. These changes in the brain parenchyma are often accompanied by changes in levels of these inflammatory proteins in peripheral blood. Even though literature is presenting conflicting studies, efforts are being made for the detection of cytokines in peripheral blood and association of their levels with the progression of AD. Inflammatory pathways, involving the signaling of cytokines, could be potential targets for the prevention of AD and the development of new therapies. The aim of the present work is to review studies indicating a correlation between these inflammatory agents and AD pathogenesis.

Key words: Alzheimer's disease, inflammation, cytokines.

Βιβλιογραφία

1. McGeer PL, McGeer EG. Local neuroinflammation and the progression of Alzheimer's disease. *J NeuroVir* 2002, 8:529–538, DOI:10.1080/13550280290100969
2. Griffin WS, Mrak RE. Interleukin-1 in the genesis and progression of and risk for development of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *J Leukoc Biol* 2002, 72(2):233–238, PMID:12149413, PMID:PMC3835694
3. Brown GC, Bal-Price A. Inflammatory neurodegeneration mediated by nitric oxide, glutamate, and mitochondria. *Mol Neurobiol* 2003, 27(3):325–355, DOI:10.1385/MN:27:3:325
4. Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Inter J Bioch Cell Biol* 2005, 37:289–305, DOI:10.1016/j.biocel.2004.07.009
5. Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS et al. Systemic LPS Causes Chronic Neuroinflammation and Progressive Neurodegeneration. *Glia* 2007, 55(5):453–462, DOI:10.1002/glia.20467
6. Singh VK, Guthikonda P. Circulating cytokines in Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res* 1997, 31(6):657–660, PMID:9447570

7. Rojo LE, Fernández JA, Maccioni AA, Jimenez JM, Maccioni RB. Neuroinflammation: implications for the pathogenesis and molecular diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Med Res* 2008, 39(1):1-16
8. Gambi D, Reale M. A Pathophysiological Role for Selective Alteration of the Cytokine-Chemokine Network-Inflammatory Theory in Alzheimer's Disease. *US Neur* 2009, 5(1):15-17
9. Cacquevel M, Lebourrier N, Chéenne S, Vivien D. Cytokines in neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets* 2004, 5(6):529-534, PMID:15270199
10. Cardona AE, Li M, Liu L, Savarin C, Ransohoff R. Chemokines in and out of the central nervous system: much more than chemotaxis and inflammation. *J Leukoc Biol* 2008, 84(3):587-594, doi:10.1189/jlb.1107763
11. Ramos EM, Lin MT, Larson EB, Maezawa I, Tseng LH, Edwards KL et al. Tumor Necrosis Factor α and Interleukin 10 Promoter Region Polymorphisms and Risk of Late-Onset Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2006, 63:1165-1169, DOI:10.1001/archneur.63.8.1165
12. Papassotiropoulos A, Bagli M, Jessen F, Bayer TA, Maier W, Rao ML et al. A genetic variation of the inflammatory cytokine interleukin-6 delays the initial onset and reduces the risk for sporadic Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999, 45(5):666-668, PMID:10319892
13. Nicoll JA, Mrazek RE, Graham DI, Stewart J, Wilcock G, Mac Gowan S et al. Association of interleukin-1 gene polymorphism with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000, 47(3):365-368, PMID:10716257, PMCID:PMC3833599
14. Basu A, Krady JK, Levison SW. Interleukin-1: a master regulator of neuroinflammation. *J Neurosci Res* 2004, 78:151-156, DOI:10.1002/jnr.20266
15. Allan SM, Tyrrell PJ, Rothwell NJ. Interleukin-1 and neuronal injury. *Nat Rev Immunol* 2005, 5:629-640, DOI:10.1038/nri1664
16. Emsley HC, Smith CJ, Georgiou RF, Vail A, Hopkins SJ, Rothwell NJ et al. A randomised phase II study of interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2005, 76:1366-1372, DOI:10.1136/jnnp.2004.054882
17. Griffin WS, Stanley LC, Ling C, White L, MacLeod V, Perrot LJ, White CL 3rd, Araoz C. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Neurobiol* 1989, 86:7611-7615, PMID:2529544, PMCID: PMC298116
18. Van Everbroeck B, Dewulf E, Pals PH, Lübke U, Martin JJ et al. The role of cytokines, astrocytes, microglia and apoptosis in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurobiol Aging* 2002, 23:59-64, PMID:11755020
19. McGuinness MC, Powers JM, Bias WB, Schmeckpeper BJ, Segal AH, Gowda VC et al. Human leukocyte antigens and cytokine expression in cerebral inflammatory demyelinating lesions of X-linked adrenoleukodystrophy and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1997, 75:174-182, PMID:9143252
20. Mrazek RE, Griffin WS. The role of chronic self-propagating glial responses in neurodegeneration: implications for long-lived survivors of human immunodeficiency virus. *J Neurovirol* 1997, 3:241-246
21. Rossi F, Bianchini E. Synergistic induction of nitric oxide by beta-amyloid and cytokines in astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1996, 225(2):474-478
22. Griffin WST. Inflammation and neurodegenerative diseases. *Am J Clin Nutr* 2006, 83(Suppl):470S-474S, PMID:16470015
23. McGeer PL, Itagaki S, Tago H, McGeer EG. Reactive microglia in patients with senile dementia of the Alzheimer type are positive for the histocompatibility glycoprotein HLA-DR. *Neurosci Lett* 1987, 79:195-200, PMID:3399080
24. Rothwell NJ, Hopkins SJ. Cytokines and the nervous system II: Actions and mechanisms of action. *Trends Neurosci* 1995, 18(3):130-136, PMID:7754524
25. Griffin WS, Sheng JG, Roberts GW, Mrazek RE. Interleukin-1 expression in different plaque types in Alzheimer's disease: significance in plaque evolution. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995, 54(2):276-281, PMID:7876895
26. Shafiq SS, Kyrkanides S, Olschowka JA, Miller JH, Johnson RE, O'Banion MK. Sustained hippocampal IL-1 β overexpression mediates chronic neuroinflammation and ameliorates Alzheimer plaque pathology. *J Clin Invest* 2007, 117:1595-1604, DOI:10.1172/JCI31450
27. Zuliani G, Ranzini M, Guerra G, Rossi L, Munari MR, Zurlo A et al. Plasma cytokines profile in older subjects with late onset Alzheimer's disease or vascular dementia. *J Psychiatr Res* 2007, 41(8):686-693, DOI:10.1016/j.jpsychires.2006.02.008
28. Licastro F, Pedrini S, Caputo L, Annoni G, Davis LJ, Ferri C et al. Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and alpha-1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: peripheral inflammation or signals from the brain? *J Neuroimmunol* 2000a, 103(1):97-102, PMID:10674995
29. Lombardi VR, Garcia M, Rey L, Cacabelos R. Characterization of cytokine production, screening of lymphocyte subset patterns and *in vitro* apoptosis in healthy and Alzheimer's disease (AD) individuals. *J Neuroimmunol* 1999, 97(1/2):163-171, PubMed: 10408971
30. De Luigi A, Fragiaco C, Lucca U, Quadri P, Tettamanti M, Grazia De Simoni M. Inflammatory markers in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Mech Ageing Dev* 2001, 122(16):1985-1995, PMID:11589916
31. Sala G, Galimberti G, Canevari C, Raggi ME, Isella V, Facheris M et al. Peripheral cytokine release in Alzheimer patients: correlation with disease severity. *Neurobiol Ag* 2003, 24:909-914, PMID:12928049
32. Perry SW, Dewhurst S, Bellizzi MJ, Gelbard HA. Tumor necrosis factor-alpha in normal and diseased brain: Conflicting effects via intraneuronal receptor crosstalk? *J Neurovirol* 2002, 8(6):611-624, DOI:10.1080/13550280290101021
33. Liu ZG, Hsu H, Goeddel DV, Karin M. Dissection of TNF receptor 1 effector functions: JNK activation is not linked to apoptosis while NF-kappaB activation prevents cell death. *Cell* 1996, 87:565-576, PMID:8898208
34. Marchetti L, Klein M, Schlett K, Pfizenmaier K, Eisel ULM. Tumor Necrosis Factor (TNF)-mediated Neuroprotection against Glutamate-induced Excitotoxicity Is Enhanced by N-Methyl-D-aspartate Receptor Activation. *J Biol Chem* 2004, 279(31):32869-32881, DOI:10.1074/jbc.M311766200
35. Balosso S, Ravizza T, Perego C, Peschon J, Campbell IL, De Simoni MG et al. A. Tumor necrosis factor-alpha inhibits seizures in mice via p75 receptors. *Ann Neurol* 2005, 57:804-812, DOI:10.1002/ana.20480
36. Heldmann U, Thored P, Claassen JH, Arvidsson A, Kokaia Z, Lindvall O. TNF-alpha antibody infusion impairs survival of stroke-generated neuroblasts in adult rat brain. *Exp Neurol* 2005, 196:204-208
37. Alvarez A, Cacabelos R, Sanpedro C, Garcia-Fantini M, Aleixandre M. Serum TNF-alpha levels are increased and correlate negatively with free IGF-I in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2007, 28:533-536, doi.org/10.1017/S1461145709990101
38. Tarkowski E, Blennow K, Wallin A, Tarkowski A. Intracerebral production of tumor necrosis factor- α , a local neuroprotective agent, in Alzheimer disease and vascular dementia. *J Clin Immunol* 1999, 19:223-230

39. Perry RT, Collins JS, Wiener H, Acton R, Go RCP. The role of TNF and its receptors in Alzheimer's disease. *Neurobiol Ag* 2001, 22:873–883, PMID:11754994
40. Stefano GB, Paemen LR, Hughes Jr TK. Autoimmunoregulation: differential modulation of CD10/neutral endopeptidase 24.11 by tumor necrosis factor and neuropeptides. *J Neuroimmun* 1992, 41:9–14, ISSN:1557–1904 (electronic version)
41. Bauer B, Hartz AMS, Miller DS. Tumor Necrosis Factor α and Endothelin-1 Increase P-Glycoprotein Expression and Transport Activity at the Blood-Brain Barrier. *Mol Pharmacol* 2007, 71:667–675, DOI:10.1124/mol.106.029512
42. Yamamoto M, Kiyota T, Walsh SM, Liu J, Kipnis J, Ikezu T. Cytokine-Mediated Inhibition of Fibrillar Amyloid- β Peptide Degradation by Human Mononuclear Phagocytes. *J Immun* 2008, 181:3877–3886, doi:10.4049/jimmunol.181.6.3877
43. Saijonmaa O, Nyman T, Fyhrquist F. Downregulation of Angiotensin-Converting Enzyme by Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1 β in Cultured Human Endothelial Cells. *J Vasc Res* 2001, 38:370–378, DOI:10.1159/000051068
44. Viinikainen A, Nyman T, Fyhrquist F, Saijonmaa O. Downregulation of angiotensin converting enzyme by TNF- α in differentiating human macrophages. *Cytok* 2002, 18:304-310
45. Culpan D, Palmer J, Miners JS, Love S, Kehoe PG. The influence of tumour necrosis factor- α (TNF- α) on amyloid- β (A β)-degrading enzymes *in vitro*. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2011, 2(4):409–415, PMID:22200003, PMCID:PMC3243456
46. Fagiolo U, Cossarizza A, Scala E, Fanales-Belasio E, Ortolani C, Cozzi E, Monti D, Franceschi C, Paganelli R. Increased cytokine production in mononuclear cells of healthy elderly people. *Eur J Immunol* 1993, 23:2375–2378, DOI:10.1002/(SICI)1097
47. Giuliani N, Sansoni P, Girasole G, Vescovini R, Passeri G, Passeri M et al. Serum interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and soluble gp130 exhibit different patterns of age- and menopause-related changes. *Exp Gerontol* 2001, 36:477–482, PMID:11250125
48. Mysliwska J, Bryl E, Forester J, Mysliwski A. Increase of interleukin-6 and decrease of interleukin-2 production during the ageing process are influenced by the health status. *Mech Ageing Dev* 1998, 100:313–328
49. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases and frailty. *Annu Rev Med* 2000, 51:245–270, DOI:10.1146/annurev.med.51.1.245
50. Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, Tracy RP, Corti MC, Cohen HJ et al. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1999, 47:639–646, PMID:10366160
51. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH Jr et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999, 106:506–512, PMID:10335721
52. Papassotiropoulos A, Hock C, Nitsch RM. Genetics of interleukin-6: implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001, 22:863–871, PMID:11754993
53. Vandenabeele P, Fiers W. Is amyloidogenesis during Alzheimer's disease due to an IL-1/IL-6 mediated acute phase response in the brain? *Immunol Today* 1991, 12:217–219, DOI:10.1007/BF02815208
54. Strauss S, Bauer J, Ganter U, Jonas U, Berger M, Volk B. Detection of IL-6 and alpha-2 macroglobulin immunoreactivity in cortex and hippocampus of Alzheimer's disease patients. *Lab Invest* 1992, 66:223–230, PMID:1370967
55. Gruol DL, Nelson TE. Physiological and pathological roles of interleukin-6 in the central nervous system. *Mol Neurobiol* 1997, 15:307–339
56. Kalman J, Juhasz A, Laird G, Dickens P, Járđánházy T, Rimanóczy A et al. Serum interleukin-6 levels correlate with the severity of dementia in Down syndrome and in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1997, 96:236–240, PMID:9325475
57. Terreni L, De Simoni MG. Role of the brain in interleukin-6 modulation. *Neuroimmunomodulation* 1998, 5:214–219, DOI:10.1159/000026339
58. Campbell IL, Stalder AK, Chiang CS, Bellinger R, Heyser CJ, Steffensen S et al. Transgenic models to assess the pathogenic actions of cytokines in the central nervous system. *Mol Psychiatry* 1997, 2(2):125–129, PMID:9106234
59. Breitner JC. Inflammatory processes and antiinflammatory drugs in Alzheimer's disease: a current appraisal. *Neurobiol Aging* 1996, 17(5):789–794, PubMed:8892353
60. Braida D, Sacerdote P, Panerai AE, Bianchi M, Aloisi AM, Iosué S et al. Cognitive function in young and adult IL (interleukin)-6 deficient mice. *Behav Brain Res* 2004, 153(2):423–429, DOI: 10.1016/j.bbr.2003.12.018
61. Quintanilla RA, Orellana DI, Gonzalez-Billault C, Maccioni RB. Interleukin-6 induces Alzheimer-type phosphorylation of tau protein by deregulating the cdk5/p35 pathway. *Exp Cell Res* 2004, 295(1):245–257, DOI:10.1016/j.yexcr.2004.01.002
62. Wright CB, Sacco RL, Rundek T, Delman J, Rabbani L, Elkind M. Interleukin-6 is associated with cognitive function: the Northern Manhattan Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006, 15(1):34–38, doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.08.009
63. Carta MG, Serra P, Ghiani A, Manca E, Hardoy MC, Del Giacco GS et al. Chemokines and pro-inflammatory cytokines in Down's syndrome: an early marker for Alzheimer-type dementia? *Psychother Psychosom* 2002, 71(4):233–236, DOI:63649
64. Luterman JD, Haroutunian V, Yemul S, Ho L, Purohit D, Aisen PS et al. Cytokine gene expression as a function of the clinical progression of Alzheimer disease dementia. *Arch Neurol* 2000, 57(8):1153–1160, doi:10.1001/archneur.57.8.1153
65. Dik MG, Jonker C, Hack CE, Smit JH, Comijs HC, Eikelenboom P. Serum inflammatory proteins and cognitive decline in older persons. *Neurology* 2005, 64(8):1371–1377, DOI:10.1212/01.WNL.0000158281.08946.68
66. Richartz E, Batra A, Simon P, Wormstall H, Bartels M, Buchkremer G, Schott K. Diminished production of proinflammatory cytokines in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005, 19(4):184–188, DOI:10.1159/000083497
67. Blasko I, Veerhuis R, Stampfer-Kountchev M, Saurwein-Teissl M, Eikelenboom P, Grubeck-Loebenstein B. Costimulatory effects of interferon-gamma and interleukin-1 β or tumor necrosis factor α on the synthesis of A β 1–40 and A β 1–42 by human astrocytes. *Neurobiol Dis* 2000, 7:682–689, DOI:10.1006/nbdi.2000.0321
68. Meda L, Cassatella MA, Szendrei GI, Otvos L Jr, Baron P, Villalba M et al. Activation of microglial cells by β -amyloid protein and interferon- γ . *Nature* 1995, 374:647–650, DOI:10.1038/374647a0
69. Yamamoto M, Kiyota T, Horiba M, Buescher JL, Walsh SM, Gendelman HE et al. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α regulate amyloid- β plaque deposition and β -secretase expression in Swedish mutant APP transgenic mice. *Am J Pathol* 2007, 170:680–692, DOI:10.2353/ajpath.2007.060378
70. Shaked I, Tchoresh D, Gersner R, Meiri G, Mordechai S, Xiao X et al. Protective autoimmunity: interferon- γ enables microglia to remove glutamate without evoking inflammatory mediators. *J Neurochem* 2005, 92(5):997–1009, DOI:10.1111/j.1471-4159.2004.02954.x
71. Kwidzinski E, Bunse J, Aktas O, Richter D, Mutlu L, Zipp F et al. Indolamine 2,3-dioxygenase is expressed in the CNS and down-

- regulates autoimmune inflammation. *FASEB J* 2005, 19:1347–1349, DOI:10.1096/fj.04-3228fje
72. Lee J, Kim SJ, Son TG, Chan SL, Mattson MP. Interferon- γ is up-regulated in the hippocampus in response to intermittent fasting and protects hippocampal neurons against excitotoxicity. *J Neurosci Res* 2006, 83:1552–1557, DOI:10.1002/jnr.20831
 73. Rota E, Bellone G, Rocca P, Bergamasco B, Emanuelli G, Ferrero P. Increased intrathecal TGF- β 1, but not IL-12, IFN- γ and IL-10 levels in Alzheimer's disease patients. *Neurol Sci* 2006, 27(1):33–39, DOI:10.1007/s10072-006-0562-6
 74. Speciale L, Calabrese E, Saresella M, Tinelli C, Mariani C, Sanvito L et al. Lymphocyte subset patterns and cytokine production in Alzheimer's disease patients. *Neurobiol Aging* 2007, 28:1163–1169, DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.020
 75. Huberman M, Shalit F, Roth-Deri I, Gutman B, Brodie C, Kott E et al. Correlation of cytokine secretion by mononuclear cells of Alzheimer patients and their disease stage. *J Neuroimmunol* 1994, 52(2):147–152
 76. Ershler WB, Sun WH, Binkley N, Gravenstein S, Volk MJ, Kamoske G et al. Interleukin-6 and aging: blood levels and mononuclear cell production increase with advancing age and *in vitro* production is modifiable by dietary restriction. *Lymphokine Cytokine Res* 1993, 12:225–230, PMID:8218595
 77. Van Duijn CM, Hofman A, Nagelkerken L. Serum levels of interleukin-6 are not elevated in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1990, 108:350–354. Retrieved from <http://hdl.handle.net/1765/5781>
 78. Angelis P, Sharf S, Mander A, Vajda F, Christophidis N. Serum interleukin-6 and interleukin-6 soluble receptor in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1998, 244:106–108
 79. Bruunsgaard H, Andersen-Ranberg K, Jeune B, Pedersen AN, Skinhoj P, Pedersen BK. A high plasma concentration of TNF- α is associated with dementia in centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999, 54:M357–M364, PMID:10462168
 80. Guerreiro RJ, Santana I, Bras JM, Santiago B, Paiva A, Oliveira C. Peripheral Inflammatory Cytokines as Biomarkers in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Neurodegenerative Dis* 2007, 4:406–412, DOI:10.1159/000107700
 81. Paganelli R, Di Iorio A, Patricelli L, Ripani F, Sparvieri E, Faricelli R et al. Proinflammatory cytokines in sera of elderly patients with dementia: levels in vascular injury are higher than those of mild-moderate Alzheimer's disease patients. *Exp Gerontol* 2002, 37(2–3):257–263, PMID:11772511
 82. Angelopoulos P, Agouridaki H, Vaiopoulos H, Siskou E, Doutsou K, Costa V et al. Cytokines in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Int J Neurosci* 2008, 118(12):1659–1672, DOI:10.1080/00207450701392068
 83. Gambi F, Reale M, Iarlori C, Salone A, Toma L, Paladini C et al. Alzheimer patients treated with an AchE inhibitor show higher IL-4 and lower IL-1 beta levels and expression in peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Psychopharmacol* 2004, 24(3):314–321, PMID:15118486
 84. Reale M, Iarlori C, Gambi F, Feliciani C, Salone A, Toma L et al. Treatment with an acetylcholinesterase inhibitor in Alzheimer patients modulates the expression and production of the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *J Neuroimmunol* 2004, 148(1–2):162–171, DOI:10.1016/j.jneuroim.2003.11.003
 85. Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Culliford D, Perry VH. Pro-inflammatory cytokines, sickness behavior, and Alzheimer disease. *Neurology* 2011, 77(3):212–218, DOI:10.1212/WNL.0b013e318225ae07
 86. Rosenberg PB. Clinical aspects of inflammation in Alzheimer's disease. *Int Rev Psychiatry* 2005, 17(6):503–514, DOI:10.1080/02646830500382037
 87. Du Y, Dodel RC, Eastwood BJ, Bales KR, Gao F, Lohmuller F et al. Association of an interleukin 1 alpha polymorphism with Alzheimer's disease. *Neurology* 2000, 55:480–483, PMID: 10953177
 88. Yucesoy B, Peila R, White LR, Wu KM, Johnson VJ, Kashon ML et al. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with dementia in a community-based sample: The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging* 2006, 27(2):211–217, DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2005.01.013
 89. Sciacca FL, Ferri C, Licastro F, Veglia F, Biunno I, Gavazzi A et al. Interleukin-1 β polymorphism is associated with age at onset of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003, 24:927–931, PMID:12928052
 90. Licastro F, Pedrini S, Ferri C, Casadei V, Govoni M, Pession A et al. Gene polymorphism affecting alpha1-antichymotrypsin and interleukin-1 plasma levels increases Alzheimer's disease risk. *Ann Neurol* 2000b, 48:88–391, PMID:10976648
 91. Weisman D, Hakimian E, Ho GJ. Interleukins, Inflammation, and Mechanisms of Alzheimer's Disease. *Vitam Hormon* 2006, 74: 505–530, DOI:10.1016/S0083-6729(06)74020-1
 92. Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc Sport Sci Rev* 2005, 33(3):114–119, PMID:16006818
 93. Murray RE, McGuigan F, Grant SF, Reid DM, Ralston SH. Polymorphisms of the interleukin-6 gene are associated with bone mineral density. *Bone* 1997, 21(1):89–92, PMID:9213013
 94. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993, 43:1467–1472, PMID:8350998
 95. Lombardi V, Garcia MRC. Microglial activation induced by factor(s) contained in sera from Alzheimer-related ApoE genotypes. *J Neurosci Res* 1998, 54:539–553
 96. Lynch J, Tang W, Wang H et al. APOE genotype and an ApoEmimetic peptide modify the systemic and central nervous system inflammatory response. *J Biol Chem* 2003, 278: 48529–48533, DOI:10.1074/jbc.M306923200
 97. Vitek M, Brown C, Colton C. APOE genotype-specific differences in the innate immune response. *Neurobiol Aging* 2009, 30(9):1350–1360, DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.014
 98. Olgiati P, Politis A, Malitas P, Albani D, Dusi S, Polito L et al. APOE epsilon-4 allele and cytokine production in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010, 25(4):338–344, DOI:10.1002/gps.2344

Αλληλογραφία: Ε. Σταμούλη, Γενική Ιατρός, Α΄ Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Λεωφ. Βασ. Σοφίας 74, 115 28 Αθήνα
e-mail: lillyst@hotmail.com