

## اختلال ریتم‌های شبانه‌روزی و خواب در بیماری آلزایمر

صغری باقری<sup>۱\*</sup>، علی اکبر صبوری<sup>۲</sup>

### چکیده

اختلالات در ریتم‌های شبانه‌روزی و خواب در بیماری‌های تخریب عصبی بسیار شایع است. بیماری آلزایمر یک اختلال عصبی پیش‌رونده است که منجر به اختلالات شناختی و روانی می‌شود. اگرچه تا حد زیادی مشخص نیست که آیا اختلالات در ریتم‌های شبانه‌روزی و خواب به ایجاد بیماری آلزایمر کمک می‌کنند یا پیامد این بیماری هستند اما مشخص شده است که اختلالات خواب و ریتم‌های شبانه‌روزی نقش قابل توجهی در پیشرفت بیماری دارند. طبق مطالعات اخیر، اختلال در تنظیم ساعت شبانه‌روزی در مرحله بدون علامت بیماری رخ می‌دهد و می‌تواند باعث تخریب عصبی شود. بنابراین، بازیابی خواب و ریتم‌های شبانه‌روزی در مرحله پیش بالینی ممکن است فرصتی برای مداخله زودهنگام برای کند کردن دوره بیماری باشد. بخش زیادی از تحقیقات صورت گرفته جهت یافتن ارتباط بین اختلال ریتم‌های شبانه‌روزی و خواب با بیماری‌های تخریب عصبی مانند بیماری آلزایمر در محیط برون تنی یا بر روی مدل‌های حیوانی صورت گرفته است، اما در مقاله حاضر به‌طور ویژه نتایج جدیدترین مطالعات انسانی مورد توجه قرار گرفته که محدودیت تعمیم نتایج از فاز آزمایشگاهی و حیوانی به فاز انسانی را ندارد.

واژگان کلیدی: ریتم‌های شبانه‌روزی، بیماری آلزایمر، ژن ساعت، میکروگلیا.

\* عهده دار مکاتبات: استادیار، تلفن: ۰۸۳۳۴۲۷۶۴۷۳، دورنگار: ۰۸۳۳۴۲۷۶۴۷۱، پست الکترونیکی: [sog\\_bagheri@kums.ac.ir](mailto:sog_bagheri@kums.ac.ir)

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، پژوهشکده فناوری‌های سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

## مقدمه

توصیف می‌کند. چنین ریتم‌هایی منعکس‌کننده وجود یک ساعت شبانه‌روزی ذاتی هستند که فرآیندهای فیزیولوژیکی را برای تطبیق محیط داخلی با نشانه‌های بیرونی (از نظر زمانی) هماهنگ می‌کند [۶]. انسان‌ها با این ساعت شبانه‌روزی داخلی قادر به بهینه‌سازی مصرف انرژی و فیزیولوژی درونی بدن خواهند بود [۷]. اختلال در ساعت شبانه‌روزی به شدت بر سلامت انسان تأثیر می‌گذارد و با بسیاری از بیماری‌ها مانند سرطان، دیابت و بیماری‌های عصبی مرتبط است [۸]. از این رو بررسی رابطه بین ریتم‌های شبانه‌روزی در بدن انسان و زیست‌شناسی سلولی آن برای درک فیزیولوژی و آسیب‌شناسی زمینه‌ای در بیماری‌ها ضروری است.

## مکانیسم ریتم‌های شبانه‌روزی

در سطح مولکولی، ساعت شبانه‌روزی متشکل از مجموعه‌های متعددی از فاکتورهای رونویسی است که منجر به حلقه‌های بازخورد رونویسی-ترجمه خودتنظیمی می‌شود [۹، ۶]. چندین ژن-ساعت شامل *CRY1/CRY2*، *PER1/PER2/PER3*، *BMAL1/BMAL2* و *CLOCK* شناسایی شده‌اند که رونویسی و ترجمه را تنظیم و کنترل می‌کنند. ریتم‌های شبانه‌روزی از حلقه‌های بازخورد مولکولی مثبت و منفی به عنوان مکانیسمی برای تنظیم بیان آنها استفاده می‌کند. بیان این ژن-ساعت‌های اصلی در داخل سلول بر بسیاری از مسیرهای سیگنال دهی تأثیر می‌گذارد که به سلول‌ها اجازه می‌دهد زمان روز را شناسایی کرده و عملکرد مناسب را انجام دهند [۷]. از سوی دیگر، ساعت بیولوژیکی نه تنها بر اساس مکانیسم‌های رونویسی است، بلکه به نظر می‌رسد دپلاریزاسیون غشاء، شار کلسیم درون سلولی و فعال‌سازی سیگنال‌دهی *cAMP* تنظیم‌کننده‌های مهم ساعت رونویسی پستانداران باشند [۶]. مطالعات دیگر نیز موارد دیگری از قبیل بازسازی کروماتین، اصلاحات پس از رونویسی، ترجمه و پس از ترجمه را مطرح کرده‌اند. یکی از این موارد فسفوریلاسیون پروتئین-ساعت‌های اصلی است که منجر به تخریب آنها برای حفظ سیکل ۲۴ ساعته می‌شود [۱۰]. بعلاوه وجود ریتم‌های شبانه‌روزی در سلول‌های بدون هسته می‌تواند اهمیت نوسانات غیر رونویسی را برجسته کند [۱۱].

## اختلال ریتم‌های شبانه‌روزی و خواب در بیماری آلزایمر

مطالعات مختلفی ارتباط اختلال ریتم‌های شبانه‌روزی و خواب را با اختلالات شناختی و بیماری آلزایمر گزارش کرده‌اند. از جمله

بیماری آلزایمر شایع‌ترین اختلال عصبی مرتبط با افزایش سن است که تعداد بیماران مبتلا به آن در سال ۲۰۱۹ حدود ۵۰ میلیون نفر تخمین زده شد و انتظار می‌رود این رقم تا سال ۲۰۵۰ از ۱۵۲ میلیون نفر فراتر رود. تخمین زده می‌شود که حدود یک تریلیون دلار آمریکا در سال ۲۰۱۹ برای این بیماری هزینه شده باشد [۱]. با وجود ماهیت کشنده این بیماری و شیوع بالای آن و همچنین بار اقتصادی متعاقب آن، پس از گذشت بیش از صد سال از کشف آن، تاکنون درمان مؤثری برای آن یافت نشده است. به دلیل پیچیدگی بالای این بیماری تشخیص و توسعه درمان آن شبیه داستان «فیل در تاریکی» بوده و محققان مختلف علل مختلفی را به این بیماری نسبت داده‌اند و به تبع آن گزینه‌های گسترده و هم‌پوشانی را برای درمان جنبه‌های مختلف این بیماری مطالعه می‌کنند [۲].

یکی از اولین نواحی مغز که در بیماری آلزایمر به شدت آسیب می‌بیند هیپوکامپ است که با نورون‌ز و ذخیره حافظه طولانی مدت مرتبط است. ناحیه دیگر، قشر مغز است که با عملکردهایی مانند استدلال، احساس و زبان مرتبط می‌باشد [۳]. در نواحی مغزی که در بیماری آلزایمر تحت تأثیر قرار گرفته‌اند پلاک‌های سالخوردگی خارج سلولی و کلاف‌های نوروفیبریلار درون سلولی تجمع می‌یابند. پلاک‌های سالخوردگی یا پلاک‌های آمیلوئید، همان‌طور که از نام آن پیداست، عمدتاً از پپتیدهای کوچکی به نام بتا آمیلوئید ( $A\beta$ ) همراه با فلزاتی نظیر مس، روی و آهن تشکیل شده‌اند [۴].  $A\beta$  از پروتئین پیش‌سازش در مسیر آمیلوئیدوژنیک تولید می‌شود. کلاف‌های نوروفیبریلار که به‌طور عمده از پروتئین‌های تاو (*Tau*) تشکیل شده‌اند، عامل مهم دیگری هستند که در مغز بیمار آلزایمری تجمع می‌یابند. پروتئین‌های *Tau* که عمدتاً در نورون‌ها بیان می‌شوند، توانایی القای تجمع میکروتوبول‌ها را در شرایط آزمایشگاهی دارند. در واقع، میکروتوبول‌ها یکی از اجزای اصلی سیستم اسکلت سلولی هستند که در حفظ مورفولوژی عصبی و تشکیل فرآیندهای آکسونی و دندریتیک نقش دارند [۵].

## ریتم‌های شبانه‌روزی

اصطلاح «ریتم‌های شبانه‌روزی» نوسانات درون‌زا را با دوره تقریبی ۲۴ ساعته مرتبط با چرخش روزانه زمین و چرخه نور/تاریکی

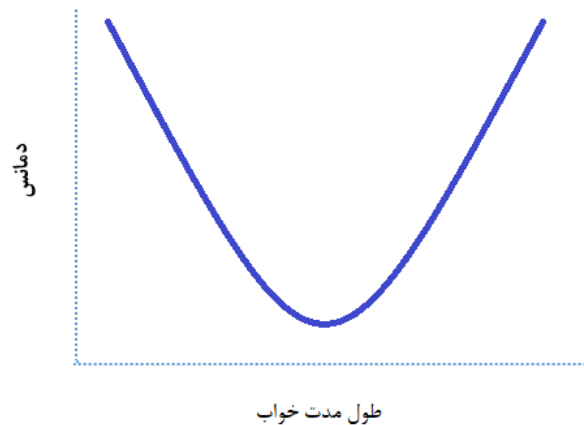
انگیختگی و بیداری و کاهش سطح فعالیت در طول روز است [۱۷]. قابل توجه است که اختلالات خواب و ریتم شبانه‌روزی مدت‌ها قبل از شروع زوال عقل رخ می‌دهد و احتمالاً در پاتوژنز بیماری آلزایمر نقش دارد [۱۸،۱۹]. نتایج یک مطالعه کوهورت بر روی ۱۴۰۱ سالمند سالم (بالای ۵۹ سال) در یک دوره پیگیری ۱۵ ساله نشان‌دهنده ارتباط بین اختلال در ریتم شبانه‌روزی و پیشرفت آلزایمر است که دلالت بر یک رابطه دوطرفه یا مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی اساسی مشترک دارد [۲۰].

### ارتباط تغییرات آمیلوئید بتا (Aβ) با اختلال ریتم‌های شبانه‌روزی

چندین مطالعه نشان داده‌اند که کم‌خوابی می‌تواند منجر به افزایش Aβ40 یا Aβ42 و یا کاهش نسبت Aβ40/Aβ42 در پلاسما شود [۲۱،۲۲]. مطالعات دیگری تغییرات Aβ را در مایع مغزی-نخاعی مورد بررسی قرار داده‌اند، از جمله یک تحقیق بر روی گروهی از بزرگسالان ۳۰ تا ۶۰ ساله سالم که گزارش کرده است که کمبود خواب، Aβ مایع مغزی-نخاعی را تا حد ۳۰٪ افزایش می‌دهد [۲۳]. یک مطالعه در سال ۲۰۲۰ رابطه U شکل بین طول مدت خواب شبانه و پاتوژنز بیماری آلزایمر در سطح نشانگرهای زیستی را تأیید کرد، به این صورت که هم خواب ناکافی و هم خواب بیش‌ازحد باعث رسوب غیرطبیعی Aβ در مایع مغزی-نخاعی می‌شوند و مدت زمان خواب مناسب حدود ۶-۶/۵ ساعت گزارش شد. علاوه بر این، مطالعه مذکور بیان کرده است که خواب آلودگی بیشتر در طول روز با شاخص‌های بالاتر رسوب آمیلوئید در مایع مغزی-نخاعی در زنان مورد مطالعه همراه است [۲۴]. تحلیل داده‌ها بر روی همین گروه ارتباط U شکل بین عادات خواب (مدت زمان، زمان خواب) و شناخت را اعلام کرده است [۲۵].

بخشی دیگر از مطالعات نشان داده‌اند بار Aβ در مغز با تغییرات در ریتم شبانه‌روزی مرتبط است [۲۶]. اسکن مغزی ۲۰ فرد سالم بعد از یک شب محرومیت از خواب، افزایش قابل توجهی در بار Aβ در هیپوکامپ راست و تالاموس را نشان داد (نواحی مغزی که در بیماری آلزایمر نقش دارند) [۲۷]. مطالعه مقطعی بر روی ۵۲ فرد مسن (سن =  $6/89 \pm 66/4$ ) با اختلال شناختی خفیف اولیه، توضیح داد که افراد با کارایی خواب بالاتر و تغییرپذیری کمتر در

جدیدترین مطالعات بررسی‌های صورت‌گرفته بر روی ۷۹۸۴ شرکت‌کننده با ۴۵ سال سن و بالاتر در مدت پیگیری چهار سال است که نشان داد بین طول مدت خواب و عملکرد شناختی یک ارتباط دوطرفه وجود دارد، به این صورت که عملکرد شناختی پایین‌تر با مدت خواب طولانی یا کوتاه رابطه معکوس دارد [۱۲]. تحقیق دیگری بر روی ۴۳۱۹۲۴ نفر شرکت‌کننده‌ی بدون دمانس، در یک بازه زمانی نه ساله رابطه U شکل بین طول مدت خواب (با متوسط خواب هفت ساعت) و دمانس (شکل ۱) را تأیید کرده است [۱۳]. مطالعات جدیدتر نیز تأیید کرده‌اند مدت خواب طولانی (۸ ساعت یا بیشتر) با عملکرد شناختی ضعیف‌تر مرتبط است. به‌علاوه این ارتباط در زنان بیشتر از مردان است، به‌ویژه در زنان مسن‌تر [۱۴].



شکل ۱. رابطه طول مدت خواب و دمانس. خواب کمتر یا بیشتر از مقدار متوسط هفت ساعت با افزایش دمانس همراه است.

اختلال شبانه‌روزی و خواب هم پروفایل‌های مشترک و هم متمایز از نظر تغییرات افتراقی در بیومارکرهای ایمنی، التهاب و تخریب عصبی نشان می‌دهند و بر این اساس وجود مکانیسم‌های متقابل و مستقل اختلال شبانه‌روزی و خواب در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر پیشنهاد شد [۱۵]. با این وجود، اگر چه بسیاری از تحقیقات به‌طور خاص مربوط به ارتباط خواب (به جای ریتم شبانه‌روزی به‌طور کلی) با آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر است اما مهم است که در نظر داشت اختلال عملکرد شبانه‌روزی اغلب در بالادست هر اختلال خواب می‌باشد [۱۶].

تغییرات در عملکرد شبانه‌روزی و خواب در بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر شامل الگوهای خواب شبانه بسیار منقطع، افزایش

مشکلات شناختی و بیماری آلزایمر در پژوهش‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفته است و نتایج حاصل‌شده این واسطه‌گری را تأیید کرده‌اند. یک کارآزمایی تصادفی‌شده کنترل‌دار بر روی ۱۵ مرد جوان سالم اثبات کرد که حتی یک شب محرومیت از خواب موجب تغییرات معنادار در  $\tau$  پلازما می‌شود [۳۵]. مطالعه بر روی گروهی از بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر خفیف تا متوسط نشان داد که افزایش  $\tau$  مایع مغزی-نخاعی با اختلال ریتم فعالیت/استراحت مرتبط است، به‌علاوه افزایش منقطع شدن ریتم با کاهش بیشتر شناختی همراه است [۳۶]. بررسی عملکرد شناختی، تصویربرداری مغز، و نشانگرهای زیستی بیماری آلزایمر مایع مغزی-نخاعی شرکت‌کنندگان یک مطالعه طولی پیری گواه آن است که شاخص شدت خواب عمیق (NREM SWA) با افزایش رسوب  $A\beta$  و پروتئین  $\tau$  کاهش می‌یابد و این ارتباط طبق نتایج مطالعات توموگرافی گسیل پوزیترون با  $\tau$  نسبت قوی‌تری دارد [۳۷]. بررسی‌های صورت گرفته بر روی گروهی از بزرگسالان ۳۰ تا ۶۰ ساله نشان داد که کمبود خواب  $\tau$  مایع مغزی-نخاعی را بیش از ۵۰٪ افزایش می‌دهد. همین پژوهش نشان داد سطح  $\tau$  مایع مغزی-نخاعی به طور قابل‌توجهی با سطح  $A\beta$  مایع مغزی-نخاعی همبستگی دارد [۳۸]. در واقع گزارش‌های متعددی حکایت از وابستگی اثرات سمی  $A\beta$  به پروتئین  $\tau$  دارد [۳۹]. میانجی‌گری بیومارکرهای بیماری آلزایمر از جمله پروتئین  $\tau$  بین اختلالات خواب و مشکلات شناختی در جدیدترین پژوهش‌های منتشرشده نیز مورد تأیید قرار گرفته است [۴۰-۴۳].

### ارتباط ژن-ساعت‌ها با پاتوژنز بیماری آلزایمر

مطالعات نشان داده‌اند که تغییرات بیان ژن‌های ساعت، تغییرات اپی‌ژنتیک و پلی‌مورفیسم در این ژن‌ها، ممکن است با بیماری آلزایمر مرتبط باشد. به‌عنوان مثال میزان بیان ژن ساعت‌های  $PER1$ ،  $PER2$  و  $BMAL1$  در سه ناحیه مختلف مغز بیماران آلزایمری و گروه کنترل تفاوت‌های قابل‌توجهی در فاز ریتم این ژن‌ها و ارتباط فاز بین ژن‌ها و نواحی مورد مطالعه در مغز بیماران در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد. این نتایج مؤید وجود چندین نوسانگر شبانه‌روزی در مغز انسان است و همگام‌سازی تغییر یافته بین این نوسان‌گرها را در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر آشکار می‌کند [۴۴]. افزایش محصولات ژن‌های  $CLOCK$  و  $BMAL1$  به اختلال گلیکولیز هوازی

معیارهای طول مدت خواب و کارایی خواب، سطوح پایین‌تری از  $A\beta$  در مغز دارند و در تست‌های عصبی-روان‌شناختی حافظه، با عملکرد اجرایی و شناخت کلی بهتری عمل می‌کنند [۲۸]. مطالعه بر روی ۳۳۵ شرکت‌کننده که ۱۱۴ نفر از آنان بر اساس آزمایش توموگرافی گسیل پوزیترون « $A\beta$  مثبت» بودند آشکار کرد که طول مدت خواب هشت ساعت یا کمتر، همراه عدم اختلال خواب یا با اختلال خواب خفیف، می‌تواند با بار کمتر  $A\beta$  در مغز مرتبط باشد [۲۹]. بیشتر در مطالعه دیگری نشان داده شده بود که منقطع شدن ریتم شبانه‌روزی با بار  $A\beta$  مرتبط است [۳۰]. یک مطالعه مقطعی بر روی ۴۴۲۵ بزرگسال سالم و بدون اختلال شناختی (میانگین سنی ۷۱.۳ سال) نشان داد که طول مدت طولانی‌تر خواب شبانه (بیشتر از هفت ساعت) با سطوح کمتر رسوب  $A\beta$  مرتبط است. در واقع، هر ساعت خواب اضافی با کاهش تجمع  $A\beta$  همراه بود در حالی که با کاهش مدت زمان خواب شبانه افزایش خطر رسوب  $A\beta$  رخ می‌داد. این مطالعه همچنین نشان داد که خواب در روز با افزایش تجمع  $A\beta$  همراه است و به‌نظر نمی‌رسد اصلاح‌کننده کمبود خواب شبانه باشد، که این موضوع نشان‌دهنده وابستگی ریتم شبانه‌روزی خواب در جلوگیری از تجمع  $A\beta$  است [۳۱].

خواب نقش مهمی در تقویت حافظه بلند مدت دارد. از آنجایی که نقص در یادگیری و حافظه از ویژگی‌های بالینی بیماری آلزایمر است، ارتباط اختلالات خواب با بیماری آلزایمر مورد توجه محققان مختلف قرار گرفته است. در این رابطه تحقیق جدیدی، رابطه بین اختلالات خواب و بار  $A\beta$  را با تحلیل آماری مطالعات قبلی به‌صورت یک مطالعه متاآنالیز گزارش کرده است. نتایج این تحلیل نشان داد که سطوح بالاتر  $A\beta$  مغزی (نسبت‌های  $A\beta_{40}/A\beta_{42}$  پایین) با مدت‌زمان خواب کوتاه‌تر مرتبط است، که اهمیت کل زمان خواب را در حمایت از پاکسازی  $A\beta$  در طول خواب موج آهسته (SWS) یا خواب عمیق نشان می‌دهد [۳۲]. SWS عمیق‌ترین مرحله خواب و در واقع مرحله‌ای از خواب بدون حرکت سریع چشم (NREM) یا خواب آرام است [۳۳، ۳۴].

### ارتباط تغییرات ناو پروتئین با اختلال ریتم‌های شبانه‌روزی

میانجیگری پاتولوژی  $\tau$  در مرتبط بودن تغییرات ریتم‌های شبانه‌روزی و خواب با مشکلات شناختی در افراد مبتلا به

آلزایمر انجام شده است [۵۷]. بخشی از مطالعات صورت گرفته به بررسی ارتباط پاکسازی  $A\beta$  با اختلال‌های شبانه‌روزی اختصاص یافته است. پاکسازی  $A\beta$  از طریق تعامل مستقیم با گیرنده‌های مختلف در سطح میکروگلیا رخ می‌دهد. میکروگلیای فعال شده با فاگوسیتوز پلاک‌های  $A\beta$  مانع گسترش آنها شده و در نهایت با پاکسازی آنها از نورون‌ها محافظت می‌کند. علاوه بر فاگوسیتوز، میکروگلیا از طریق تخریب به پاکسازی  $A\beta$  کمک می‌کند، به عنوان مثال، میکروگلیا با آزاد کردن آنزیم‌های تجزیه‌کننده آمیلوئید، پاکسازی  $A\beta$  را افزایش می‌دهد [۵۸]. به‌منظور بررسی ارتباط بین اختلال شبانه‌روزی و بیماری آلزایمر، در یک تحقیق، سلول‌های ایمنی مسئول پاکسازی  $A\beta$  در طول چرخه شبانه‌روزی مورد مطالعه قرار گرفتند. نتایج حاکی از آن بود که یک نوسان ریتمیک در پاکسازی  $A\beta$  وجود دارد و این نوسان در سلول‌های بدون ریتم شبانه‌روزی از بین می‌رود. علت اصلی این نوسان کنترل ریتمیک مولکول‌های سطح سلولی (پروتئوگلیکان‌های سولفات هپاران) که قبلاً نشان داده شده بود در تنظیم پاکسازی  $A\beta$  نقش دارند، تشخیص داده شد [۵۹].

### نتیجه‌گیری

اختلال در ریتم‌های شبانه‌روزی و خواب در بیماری‌های تخریب عصبی مانند بیماری آلزایمر مورد مطالعه گسترده قرار گرفته که بخش زیادی از این تحقیقات در محیط برون‌تنی یا بر روی مدل‌های حیوانی صورت گرفته است. در مقاله حاضر به‌طور ویژه نتایج جدیدترین مطالعات انسانی مورد توجه قرار گرفته که محدودیت تعمیم نتایج از فاز آزمایشگاهی و حیوانی به فاز انسانی را ندارد. طبق این گزارش‌ها ارتباط شاخص‌های اصلی آلزایمر یعنی پلاک‌های آمیلوئید و کلاف‌های  $Tau$  با اختلال ریتم‌های شبانه‌روزی و خواب مورد تأیید قرار گرفته است و نشان داده شده است که اختلال ریتم‌های شبانه‌روزی در مراحل اولیه و بدون علامت بیماری بروز پیدا می‌کنند. از طرفی مطالعه بر روی سلول‌های میکروگلیا که به‌طور چندجانبه در بیماری آلزایمر دخیل‌اند نشان از ارتباط فعالیت این سلول‌ها با ریتم‌های شبانه‌روزی دارد. از این رو تمرکز بر روی این وجه از بیماری می‌تواند در تشخیص زود هنگام و مطالعه درمان‌های جدید مفید واقع شود.

آستروسیت‌ها در بیماری آلزایمر کمک می‌کند. گلیکولیز هوازی آستروسیت‌ها یک مسیر متابولیک حیاتی برای متابولیسم انرژی مغز است [۴۵].

تنظیم فعال‌سازی گلیا و التهاب عصبی از عوامل حیاتی در پاتوژنز بیماری آلزایمر هستند.  $YKL-40$ ، یک پروتئین عمدتاً آستروسیتی کدگذاری شده توسط ژن  $CHI3L1$ ، یک نشانگر زیستی مایع مغزی-نخاعی است که با افزایش سن و در اوایل بیماری آلزایمر افزایش می‌یابد. در گروهی از بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر، مشاهده شده که گونه‌های از ژن  $CHI3L1$  که منجر به کاهش بیان  $YKL-40$  مایع مغزی-نخاعی می‌شود، با پیشرفت آهسته‌تر بیماری آلزایمر همراه است. یافته‌های دیگر این مطالعه  $YKL-40/CHI3L1$  را به‌عنوان سرکوب‌کننده فعالیت فاگوسیتیک گلیا و عامل افزایش تجمع  $A\beta$  در موش و انسان معرفی می‌کند. این مطالعه نشان داد با وجودی که بیان  $CHI3L1$  به دلیل نیمه عمر طولانی mRNA در آستروسیت‌ها غیرریتمیک بود اما بیان آن توسط ساعت شبانه‌روزی تنظیم می‌شود [۴۶].

تغییر ریتم شبانه‌روزی در مراحل اولیه بیماری آلزایمر با چرخه‌های ناهم‌جای متیلاسیون DNA در  $BMAL1$  مرتبط است [۴۷]. در قشر پیشانی مغز بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر (پس از مرگ) متیلاسیون DNA در شش جایگاه CpG (ناحیه‌ای از DNA که در آن یک نوکلئوتید گوانین در توالی خطی بازها در امتداد نوکلئوتید سیتوزین قرار دارد) در پروموتور  $BMAL1$  بررسی شد. مشخص شد که افزایش متیلاسیون CpG در ژن  $BMAL1$  با مراحل بالاتر براک ارتباط دارد یا به‌عبارتی با شدت بیماری آلزایمر همبستگی دارد. مرحله براک یک اندازه‌گیری نیمه کمی از شدت پاتولوژی درهم‌تنیدگی نوروفیبریلاری (پاتولوژی  $Tau$ ) است [۴۸]. قابل ذکر است که علاوه بر بررسی تغییر بیان و تغییرات اپی ژنتیک ژن-ساعت‌ها، مطالعات زیادی نیز در زمینه بررسی پلی‌مورفیسم آنها صورت گرفته است. گرچه برخی مطالعات ارتباطی بین پلی‌مورفیسم ژن-ساعت‌ها و آلزایمر پیدا نکردند [۴۹،۵۰] اما مطالعات بیشتر و جدیدتر پلی‌مورفیسم ژن‌های ساعت و استعداد ابتلا به بیماری آلزایمر را مرتبط می‌دانند [۵۱-۵۶].

### اختلال ریتم‌های شبانه‌روزی و میکروگلیا

سلول‌های میکروگلیا نقش چندگانه‌ای از خود در بیماری آلزایمر نشان داده‌اند و مطالعات متنوعی بر روی نقش آنها در بیماری

behavior, and risk of incident dementia: a prospective cohort study of 431,924 UK Biobank participants. *Mol Psychiatry* 2022; p.27.

[14]. Zhou, X., Li, J., Yu, C., Fang, W., Xie, Y., Wang, L., Shen, S., Zhou, W., Zhu, L., Wang, T. and Huang, X., 2022. Sex Modified the Association between Sleep Duration and worse Cognitive Performance in Chinese Hypertensive Population: Insight from the China H-Type Hypertension Registry Study. *Behavioural Neurology*, 2022(1), p.7566033.

[15]. Pillai JA, Bena J, Bekris LM, Foldvary-Schaefer N, Heinzinger C, Rao S, et al. Unique Sleep and Circadian Rhythm Dysfunction Neuroinflammatory and Immune Profiles in Alzheimer's Disease with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease* 2021; p.81.

[16]. Bedrosian TA, Nelson RJ. Pro: Alzheimer's disease and circadian dysfunction: Chicken or egg? *Alzheimers Res Ther* 2012; p4.

[17]. Rigat L, Ouk K, Kramer A, Priller J. Dysfunction of circadian and sleep rhythms in the early stages of Alzheimer's disease. *Acta Physiologica* 2023; p.238.

[18]. Wang C, Holtzman DM. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology* 2020; p.45.

[19]. Musiek ES, Holtzman DM. Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science* (1979) 2016; p.354.

[20]. Li P, Gao L, Gaba A, Yu L, Cui L, Fan W, et al. Circadian disturbances in Alzheimer's disease progression: a prospective observational cohort study of community-based older adults. *Lancet Healthy Longev* 2020; p.1.

[21]. Kent BA, Feldman HH, Nygaard HB. Sleep and its regulation: An emerging pathogenic and treatment frontier in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 2021; p.197.

[22]. Wei M, Zhao B, Huo K, Deng Y, Shang S, Liu J, et al. Sleep Deprivation Induced Plasma Amyloid- $\beta$  Transport Disturbance in Healthy Young Adults. *Journal of Alzheimer's Disease* 2017; p.57.

[23]. Lucey BP, Hicks TJ, Mcleland JS, Toedebusch CD, Boyd J, Elbert DL, et al. Effect of sleep on overnight CSF amyloid- $\beta$  kinetics. *Ann Neurol* 2019; p.83.

[24]. Xu W, Tan L, Su BJ, Yu H, Bi YL, Yue XF, et al. Sleep characteristics and cerebrospinal fluid

[1]. Australia, D., Baker, S., & Banerjee, S. (2019). *Alzheimer's Disease International World Alzheimer Report 2019: Attitudes to Dementia*. Alzheimer's Disease International: London, UK.

[2]. Bagheri, S., Saboury, A.A., Haertlé, T., Rongioletti, M. and Saso, L., 2022. Probable reasons for neuron copper deficiency in the brain of patients with Alzheimer's disease: the complex role of amyloid. *Inorganics*, 10(1), p.6.

[3]. Leskovjan, A.C., Kretlow, A., Lanzirotti, A., Barrea, R., Vogt, S. and Miller, L.M., 2011. Increased brain iron coincides with early plaque formation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 55(1), pp.32-38.

[4]. Bagheri, S. and Saboury, A.A., 2021. What role do metals play in Alzheimer's disease? *Journal of the Iranian Chemical Society*, 18(9), pp.2199-2213.

[5]. Bagheri, S., Squitti, R., Haertlé, T., Siotto, M. and Saboury, A.A., 2018. Role of copper in the onset of Alzheimer's disease compared to other metals. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, p.446.

[6]. Fagiani, F., Di Marino, D., Romagnoli, A., Travelli, C., Voltan, D., Di Cesare Mannelli, L., Racchi, M., Govoni, S. and Lanni, C., 2022. Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), p.41.

[7]. Reddy Sujana, Reddy Vamsi, Sharma Sandeep. *Physiology, Circadian Rhythm*. vol. May. 2023.

[8]. Khan S, Nabi G, Yao L, Siddique R, Sajjad W, Kumar S, et al. Health risks associated with genetic alterations in internal clock system by external factors. *Int J Biol Sci* 2018;p.14.

[9] پیرحقی میترا، موسوی موحدی علی اکبر. ساعت زیستی بدن: رونمایی از ریتم‌های حیات. *نشاء علم*، ۱۴۰۲؛ ۱۳(۲): ص ۱۸۳-۱۷۲.

[10]. Brenna A, Albrecht U. Phosphorylation and Circadian Molecular Timing. *Front Physiol* 2020;p.11.

[11]. O'Neill JS, Reddy AB. Circadian clocks in human red blood cells. *Nature* 2011;p.469.

[12]. Hua J, Zhuang S, Shen Y, Tang X, Sun H, Fang Q. Exploring the Bidirectional Associations Between Short or Long Sleep Duration and Lower Cognitive Function: A 7-Year Cohort Study in China. *Front Aging Neurosci* 2021;p.13.

[13]. Huang SY, Li YZ, Zhang YR, Huang YY, Wu BS, Zhang W, et al. Sleep, physical activity, sedentary

- Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Res Ther* 2021;13.
- [37]. Lucey BP, McCullough A, Landsness EC, Toedebusch CD, McLeland JS, Zaza AM, et al. Reduced non-rapid eye movement sleep is associated with tau pathology in early Alzheimer's disease. *Sci Transl Med* 2019;11.
- [38]. Holth JK, Fritschi SK, Wang C, Pedersen NP, Cirrito JR, Mahan TE, et al. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science* (1979) 2019; p.363.
- [39]. Zhang H, Wei W, Zhao M, Ma L, Jiang X, Pei H, et al. Review interaction between  $\alpha\beta$  and tau in the pathogenesis of alzheimer's disease. *Int J Biol Sci* 2021; p.17.
- [40]. Pulver RL, Kronberg E, Medenblik LM, Kheyfets VO, Ramos AR, Holtzman DM, et al. Mapping sleep's oscillatory events as a biomarker of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* 2023.
- [41]. Targa ADS, Benítez ID, Moncusí-Moix A, Dakterzada F, Minguez O, Vaca R, et al. Breathing cessation events that compose the apnea-hypopnea index are distinctively associated with the adverse outcomes in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2023; p.15.
- [42]. Yang Y, Li M, Leng B, Yao R, Xue S, Tan M, et al. Alzheimer's Disease Biomarkers and Complement Proteins Mediate the Impact of Sleep Fragmentation on Cognitive Impairment in Obstructive Sleep Apnea Patients Without Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease* 2023: pp.1-12
- [43]. Fernandes M, Chiaravalloti A, Manfredi N, Placidi F, Nuccetelli M, Izzi F, et al. Nocturnal Hypoxia and Sleep Fragmentation May Drive Neurodegenerative Processes: The Compared Effects of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Periodic Limb Movement Disorder on Alzheimer's Disease Biomarkers. *Journal of Alzheimer's Disease* 2022; p.88.
- [44]. Cermakian N, Waddington Lamont E, Boudreau P, Boivin DB. Circadian clock gene expression in brain regions of Alzheimer's disease patients and control subjects. *J Biol Rhythms* 2011; p.26.
- [45]. Yoo ID, Park MW, Cha HW, Yoon S, Boonpraman N, Yi SS, et al. Elevated clock and *bmal1* contribute to the impairment of aerobic glycolysis from astrocytes in alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* 2020; p.21.
- biomarkers of Alzheimer's disease pathology in cognitively intact older adults: The CABLE study. *Alzheimer's and Dementia* 2020; p.16.
- [25]. Fu Y, Wang ZT, Qu Y, Wang XT, Ma YH, Bi YL, et al. Sleep Characteristics and Cognitive Function in Older Adults without Dementia: The CABLE Study. *Journal of Alzheimer's Disease* 2021; p.84.
- [26]. Kang J, Choi HJ, Isaacs GD, Sung W, Kim H-J. Amyloid Burden in Alzheimer's Disease Patients Is Associated with Alterations in Circadian Rhythm. *Dement Neurocogn Disord* 2021; p.20.
- [27]. Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, Demiral SB, Guo M, Kim SW, et al.  $\beta$ -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; p.115.
- [28]. Fenton L, Isenberg AL, Aslanyan V, Albrecht D, Contreras JA, Stradford J, et al. Variability in objective sleep is associated with Alzheimer's pathology and cognition. *Brain Commun* 2023; p.5.
- [29]. Chu H, Huang C, Miao Y, Ren C, Guan Y, Xie F, et al. The association of subjective sleep characteristics and plasma biomarkers of Alzheimer's disease pathology in older cognitively unimpaired adults with higher amyloid- $\beta$  burden. *J Neurol* 2023; p.270.
- [30]. Musiek ES, Bhimasani M, Zangrilli MA, Morris JC, Holtzman DM, Ju YES. Circadian rest-activity pattern changes in aging and preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2018; p.75.
- [31]. Insel PS, Mohlenhoff BS, Neylan TC, Krystal AD, Mackin RS. Association of Sleep and  $\beta$ -Amyloid Pathology among Older Cognitively Unimpaired Adults. *JAMA Netw Open* 2021; p.4.
- [32]. Harenbrock J, Holling H, Reid G, Koychev I. A meta-analysis of the relationship between sleep and  $\beta$ -Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. *Biomark Neuropsychiatry* 2023; p.9.
- [33]. Roth T. Slow wave sleep: Does it matter? *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2009; p.5.
- [۳۴]. موسوی موحدی علی اکبر، فرهادی محمد، پیرحقی میترا. سبک زندگی و پزشکی خواب. نشاء علم، ۱۳۹۵؛ ۰۶(۲): ۱۰۳-۱۱۳.
- [35]. Benedict C, Blennow K, Zetterberg H, Cedernaes J. Effects of acute sleep loss on diurnal plasma dynamics of CNS health biomarkers in young men. *Neurology* 2020; p.94.
- [36]. Targa ADS, Benítez ID, Dakterzada F, Fontenele-Araujo J, Minguez O, Zetterberg H, et al. The circadian rest-activity pattern predicts cognitive decline among mild-moderate

- in Chinese population. *Neurological Sciences* 2014; p.35.
- [53]. Bacalini MG, Palombo F, Garagnani P, Giuliani C, Fiorini C, Caporali L, et al. Association of rs3027178 polymorphism in the circadian clock gene PER1 with susceptibility to Alzheimer's disease and longevity in an Italian population. *Geroscience* 2022; p.44.
- [54]. Mazzeo S, Bessi V, Bagnoli S, Giacomucci G, Balestrini J, Padiglioni S, et al. Dual effect of per2 c111g polymorphism on cognitive functions across progression from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment. *Diagnostics* 2021; p.11.
- [55]. Lozano-Tovar S, Rodríguez-Agudelo Y, Dávila-Ortiz de Montellano DJ, Pérez-Aldana BE, Ortega-Vázquez A, Monroy-Jaramillo N. Relationship between APOE, PER2, PER3 and OX2R Genetic Variants and Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease. *Int J Environ Res Public Health* 2023; p.20.
- [56]. Bessi V, Balestrini J, Bagnoli S, Mazzeo S, Giacomucci G, Padiglioni S, et al. Influence of apoe genotype and clock t3111c interaction with cardiovascular risk factors on the progression to alzheimer's disease in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment patients. *J Pers Med* 2020; p.10.
- [57]. Miao J, Ma H, Yang Y, Liao Y, Lin C, Zheng J, et al. Microglia in Alzheimer's disease: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic potentials. *Front Aging Neurosci* 2023; p.15.
- [58]. Deng Q, Wu C, Parker E, Liu TC-Y, Duan R, Yang L. Microglia and Astrocytes in Alzheimer's Disease: Significance and Summary of Recent Advances. *Aging Dis* 2023.
- [59]. Clark GT, Yu Y, Urban CA, Fu G, Wang C, Zhang F, et al. Circadian control of heparan sulfate levels times phagocytosis of amyloid beta aggregates. *PLoS Genet* 2022; p.18.
- [46]. Lananna B V., McKee CA, King MW, Del-Aguila JL, Dimitry JM, Farias FHG, et al. Chi311/YKL-40 is controlled by the astrocyte circadian clock and regulates neuroinflammation and Alzheimer's disease pathogenesis. *Sci Transl Med* 2020; p.12.
- [47]. Cronin P, McCarthy MJ, Lim ASP, Salmon DP, Galasko D, Masliah E, et al. Circadian alterations during early stages of Alzheimer's disease are associated with aberrant cycles of DNA methylation in BMAL1. *Alzheimer's and Dementia* 2017; p.13.
- [48]. Hulme B, Didikoglu A, Bradburn S, Robinson A, Canal M, Payton A, et al. Epigenetic Regulation of BMAL1 with Sleep Disturbances and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2020; p.77.
- [49]. Araújo Pereira P, Alvim-Soares A, Aparecida Camargos Bicalho M, Nunes de Moraes E, Malloy-Diniz L, Jardim de Paula J, et al. Lack of Association between Genetic Polymorphism of Circadian Genes (PER2, PER3, CLOCK and OX2R) with Late Onset Depression and Alzheimer's Disease in a Sample of a Brazilian Population (Circadian Genes, Late-Onset Depression and Alzheimer's Disease). *Curr Alzheimer Res* 2016; p.13.
- [50]. Yesavage JA, Noda A, Hernandez B, Friedman L, Cheng JJ, Tinklenberg JR, et al. Circadian clock gene polymorphisms and sleep-wake disturbance in alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2011; p.19.
- [51]. Chen Q, Peng XD, Huang CQ, Hu XY, Zhang XM. Association between ARNTL (BMAL1) rs2278749 polymorphism T >C and susceptibility to Alzheimer disease in a Chinese population. *Genetics and Molecular Research* 2015; p.14.
- [52]. Qing-Xiu L, Chang-Quan H, Qian C, Xue-Mei Z, Xiu-Ying H, Song-Bing L. The polymorphism of ARNTL2 (BMAL2) gene rs2306074 C>T is associated with susceptibility of Alzheimer disease

# Circadian Rhythms and Sleep in Alzheimer's Disease

---

Soghra Bagheri <sup>1,\*</sup>, Ali Akbar Saboury <sup>2</sup>

Disturbances in circadian rhythms and sleep are very common in neurodegenerative diseases. Alzheimer's disease is a progressive neurological disorder that leads to cognitive and mental disorders. Although it's largely unclear whether disruptions in circadian rhythms and sleep contribute to Alzheimer's disease or are a consequence of the disease, it is known that these disorders play a significant role in the progression of the disease. According to recent studies, disruption of circadian rhythms occurs in the asymptomatic stage of the disease and can cause nerve damage. Therefore, restoring sleep and circadian rhythms in the preclinical phase may provide an opportunity for early intervention to slow disease progression. Most of the studies on the relationship between sleep/circadian rhythms disorders and neurodegenerative diseases has been done in vitro or on animal models, but in this article, the results of the latest human studies are considered.

**Keywords: Circadian Rhythms, Alzheimer's Disease, Clock Genes, Microglia**

---

\*Corresponding author: Assistant Professor, Tel: +98833-4276473; Fax: +988334276471, Email: sog\_bagheri@kums.ac.ir

<sup>1</sup> Medical Biology Research Center, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

<sup>2</sup> Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran, Tehran, Iran