

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗΣ ΑΕΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΗ ΓΝΩΣΕΩΝ ΑΠΟΦΟΙΤΩΝ ΑΕΙ (ΠΕΓΑ)

«Οι σύγχρονες τεχνικές βιο-ανάλυσης στην υγεία, τη γεωργία, το περιβάλλον και τη διατροφή»



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



Νευροεκφυλιστικές Ασθένειες και Βιοδείκτες

Νόσος Alzheimer, Νόσος Parkinson

Ως βιοδείκτες ορίζονται μετρήσιμες ουσίες σε ένα βιολογικό σύστημα που οι διαφορές στην συγκέντρωσή τους αντανακλούν διαταραχές στην φυσιολογική λειτουργία του συστήματος.

Ιδανικός βιοδείκτης:

1. Μπορεί να μετρηθεί εύκολα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό/αίμα/ούρα
2. Υψηλή ειδικότητα
3. Υψηλή ευαισθησία
4. Σχετίζεται άμεσα με την κλινική κατάσταση και την πρόγνωση του ασθενούς

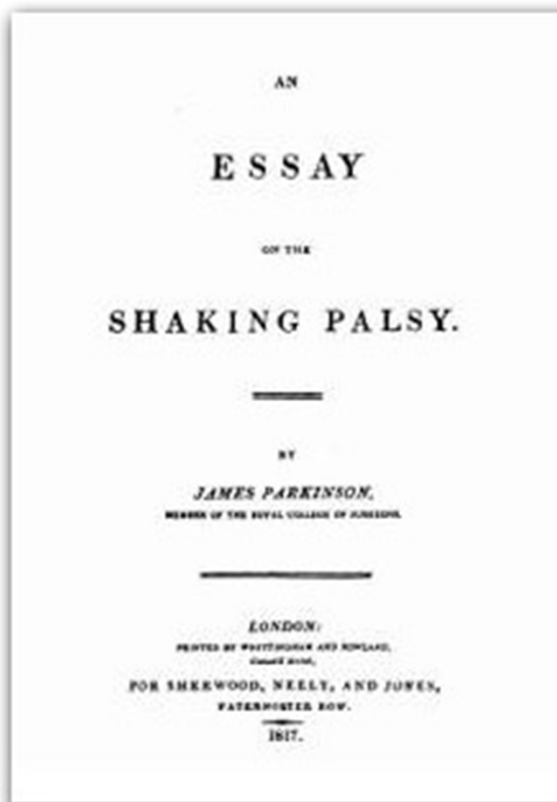
Για την ανακάλυψη βιοδεικτών πρέπει πρώτον να γνωρίζουμε τη μοριακή βάση της ασθένειας και δεύτερον να έχουμε την απαραίτητη τεχνογνωσία για να ανιχνεύσουμε στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, στο αίμα ή στα ούρα, την ουσία ή τις ουσίες, η συγκέντρωση ή η διαμόρφωση των οποίων είναι προβληματική στους ασθενείς.

Ασθένεια του Parkinson

- Τα συμπτώματα της ασθένειας περιέγραψε πρώτος ο Γαληνός
- 1817: ο Άγγλος χειρουργός **James Parkinson** αναγνώρισε την ασθένεια ως μεμονωμένη κλινική ενότητα σε 6 ασθενείς, και την ονόμασε "shaking palsy" ή "paralysis agitans"



James Parkinson
(1755-1824)



Φαρμακοποιός
Χειρουργός
Γεωλόγος
Παλαιοντολόγος
Πολιτικός
ακτιβιστής



- 1877: ο Γάλλος νευροβιολόγος **Jean-Martin Charcot** ονόμασε την ασθένεια Parkinson.

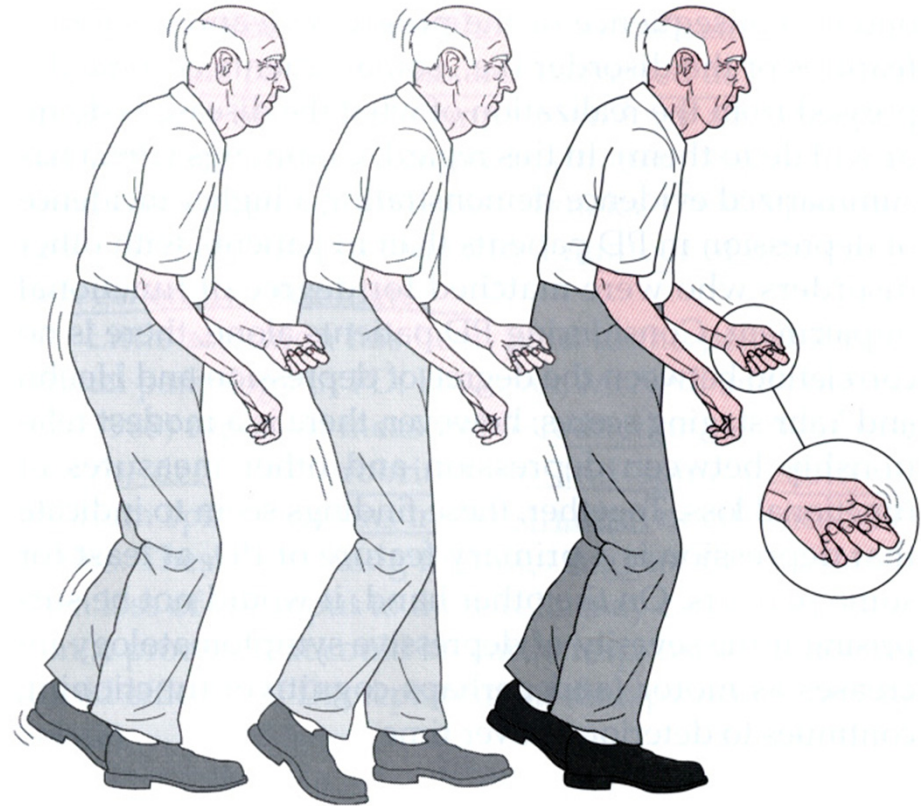


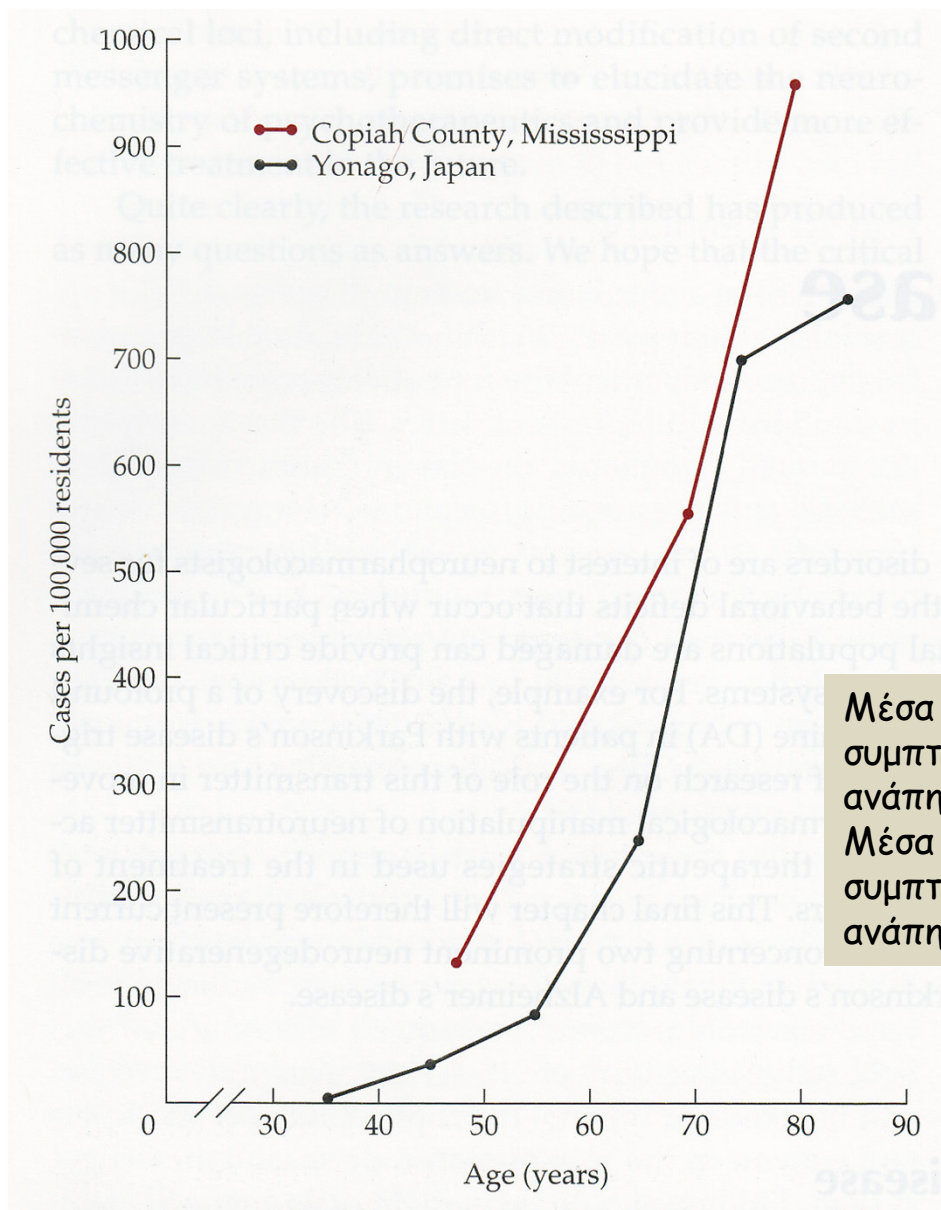
Jean-Martin Charcot
(1825-1893)

ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ PARKINSON: 1% των ενηλίκων πάνω από 65

Σήμερα, η διάγνωση της ασθένειας γίνεται με βάση την κλινική εικόνα του ασθενή:

1. ΒΡΑΔΥΚΙΝΗΣΙΑ (βραδύτητα έναρξης των κινήσεων)
2. ΣΥΝΕΧΕΣ ΤΡΕΜΟΥΛΟ
3. ΜΥΪΚΗ ΑΚΑΜΨΙΑ (αυξανόμενη αντίσταση των μυών σε παθητικές κινήσεις)
4. ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΣΤΗ ΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΤΟ ΒΑΔΙΣΜΑ (ιδιόμορφη στάση, βάδισμα σημειωτόν με σύρσιμο των ποδιών)
5. Ανικανότητα εκτέλεσης καθηκόντων που απαιτούν δεξιότητα

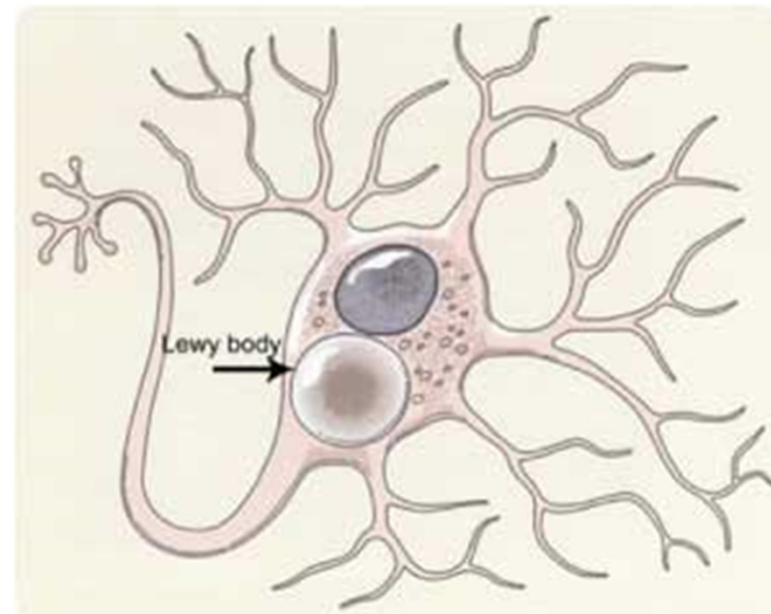
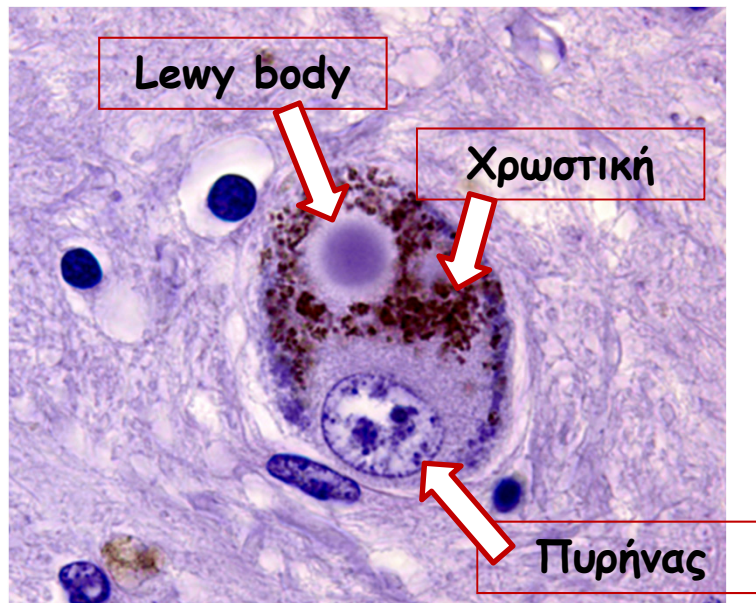
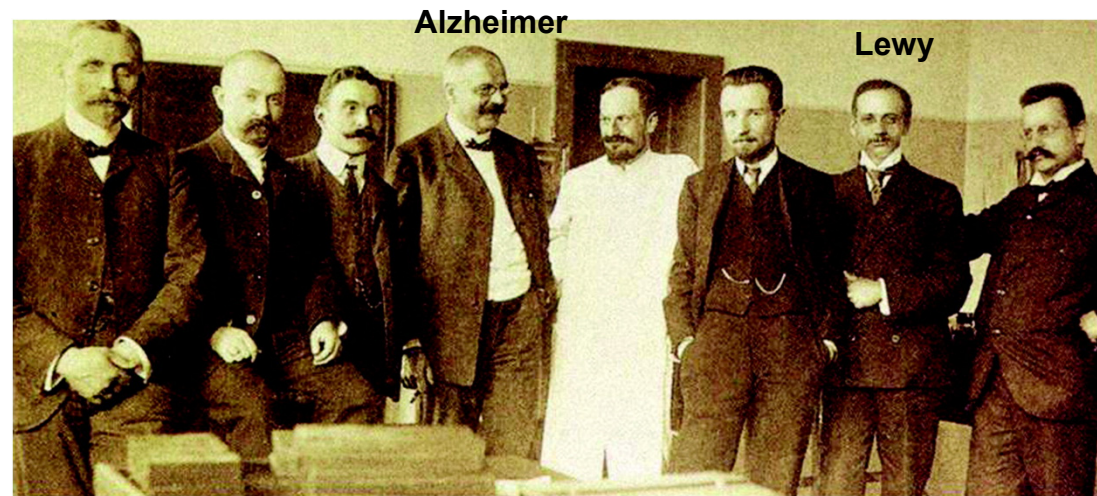
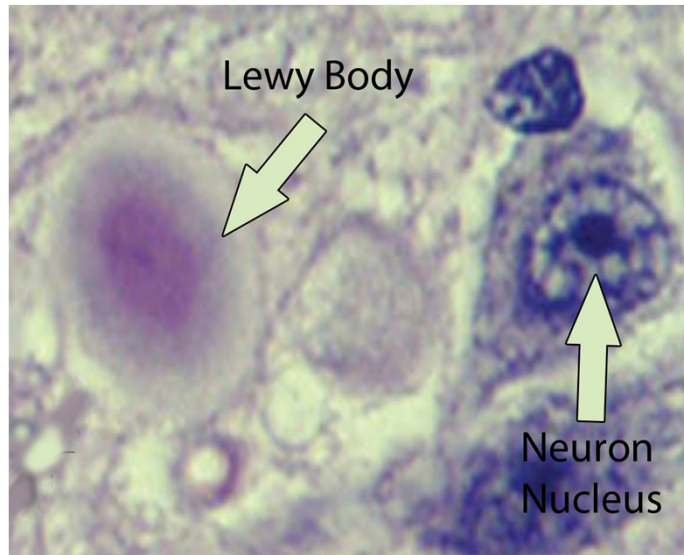


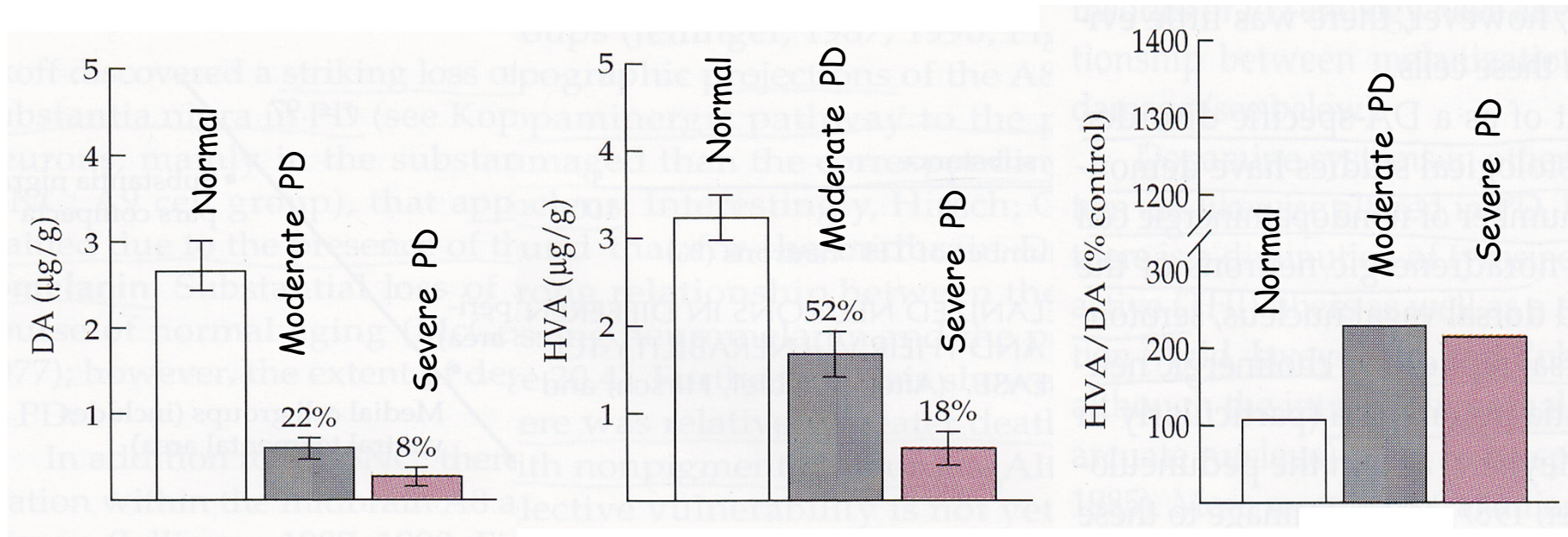


Η ασθένεια του Parkinson είναι βασικά μια ασθένεια λόγω γήρανσης: η πιθανότητα να νοσήσει κανείς αυξάνεται δραματικά σε μεγάλες ηλικίες (Schonberg, 1987)

Μέσα σε 5 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων το 20% των ασθενών είτε είναι ανάπηροι είτε πεθαίνουν.
Μέσα σε 10-12 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων το 80% των ασθενών είτε είναι ανάπηροι είτε πεθαίνουν.

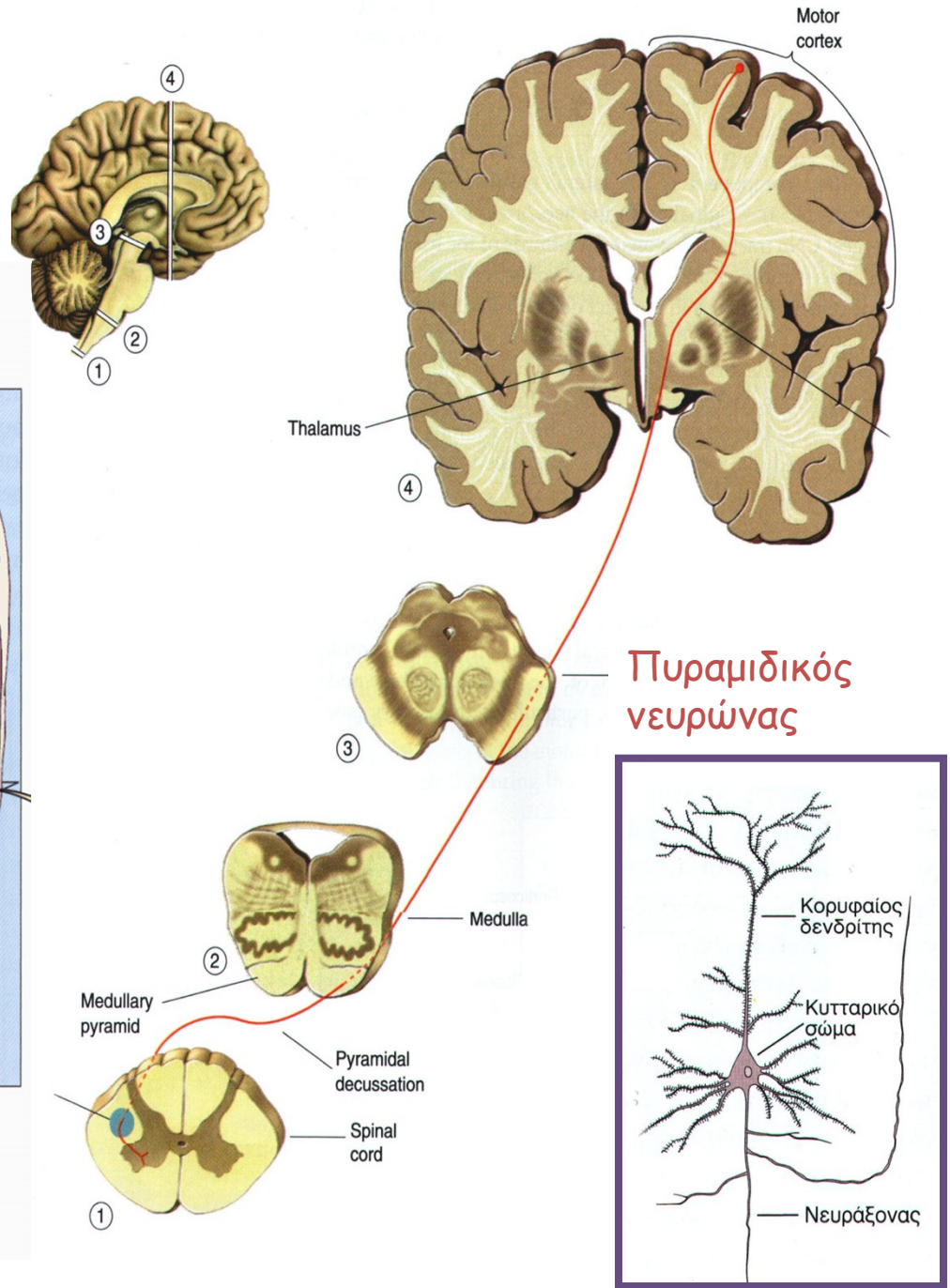
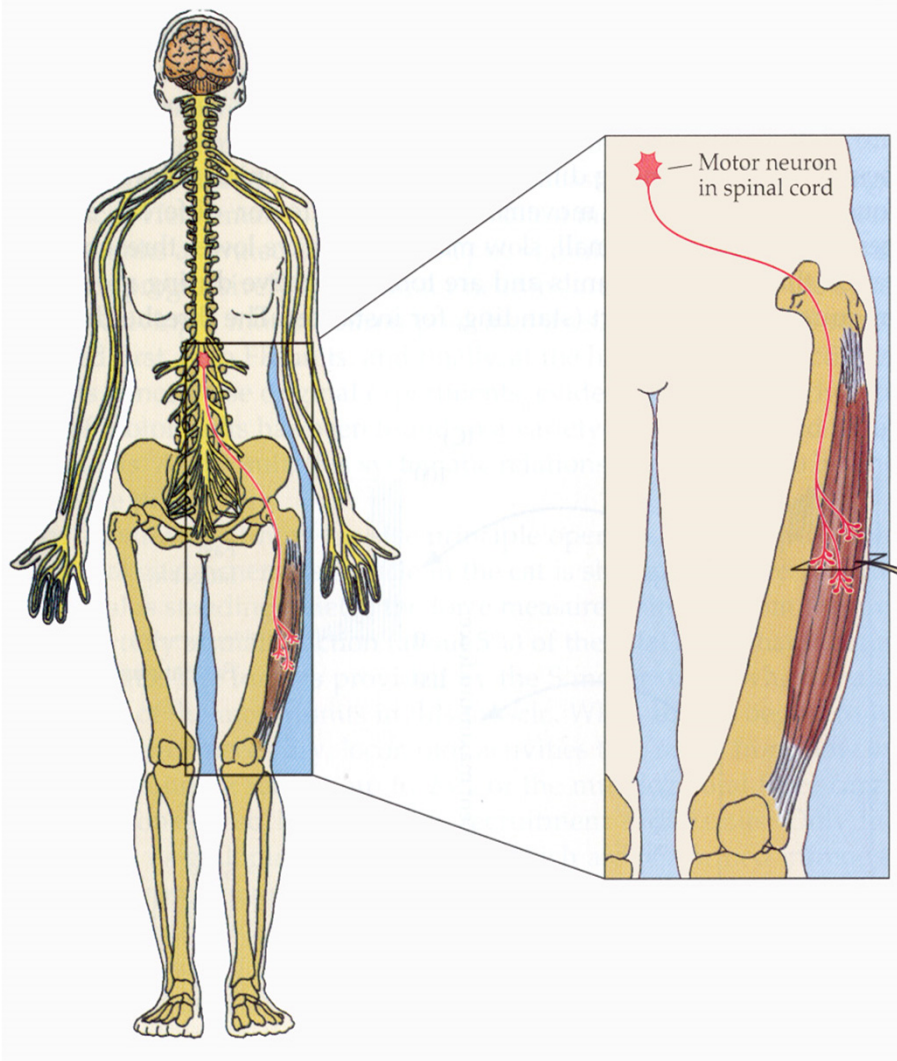
- 1913: ο Γερμανός νευρολόγος **Frederick Lewy** περιέγραψε την παρουσία ανώμαλων κυτταροπλασματικών εγκλίσεων σε εκφυλισμένους νευρώνες.
- Τα Lewy bodies, όπως ονομάζονται σήμερα, είναι σφαιρικές ηωσινόφιλες (βάφονται από την όξινη χρωστική ηωσίνη) δομές 5-25μm από ανώμαλα συσσωματώματα πρωτεϊνών (τουμπουλίνη, ουβικουιλίνη, **α-συνουκλείνη**)



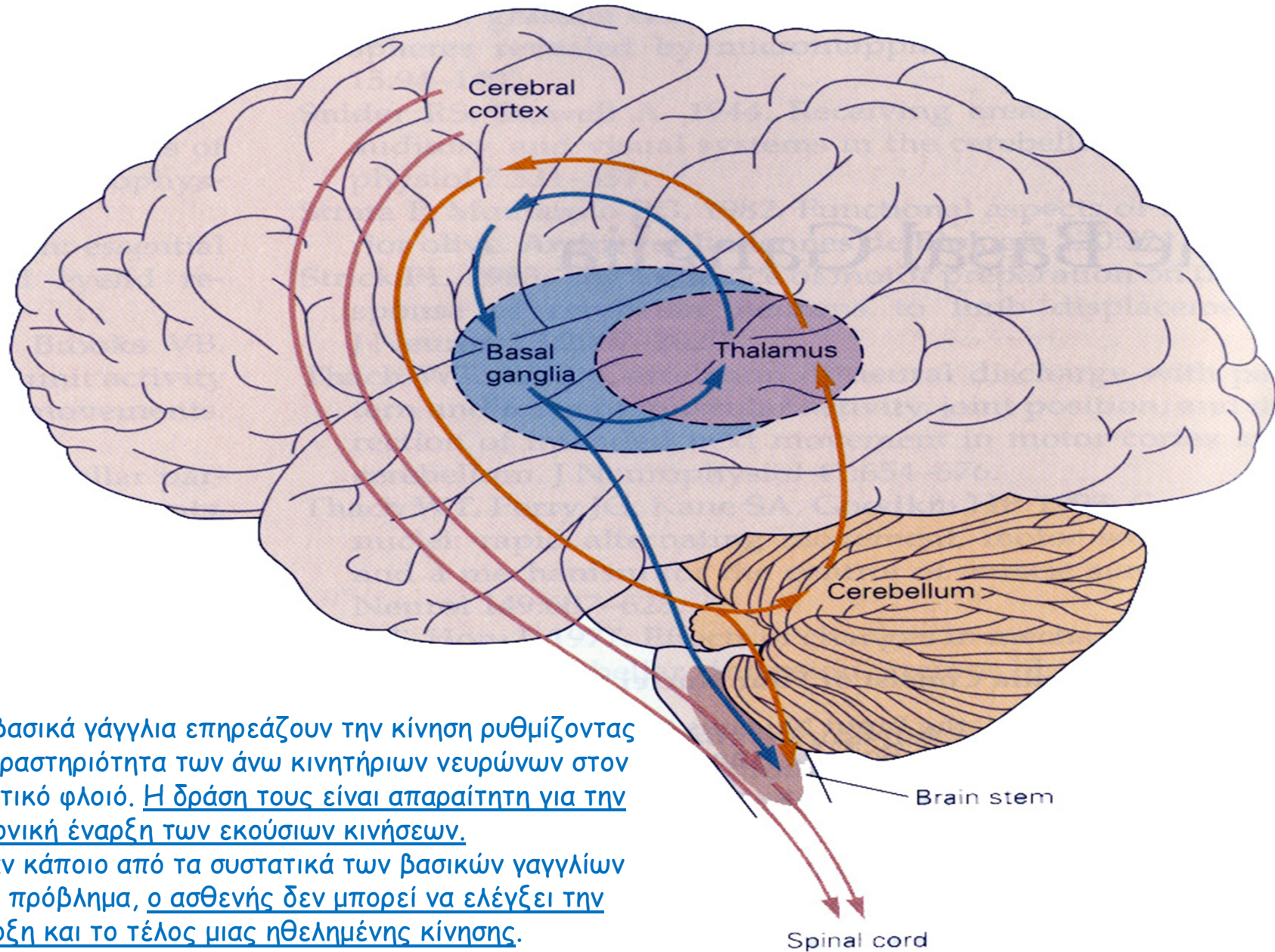


Είναι ενδιαφέρον να σημειώσουμε ότι τα συμπτώματα του Parkinson, δεν ξεκινούν πριν την καταστροφή τουλάχιστον του 70-80% των DA νευρώνων της μέλαινας ουσίας (Agid, 1987). Συνεπώς, υπάρχουν μηχανισμοί αναπλήρωσης από τους εναπομείναντες DA νευρώνες προσπαθώντας να διατηρήσουν τη φυσιολογική λειτουργία της νευρικής οδού. Ένας ανάλογος μηχανισμός είναι η ελάττωση του ρυθμού καταβολισμού της DA. Δηλαδή, η συγκέντρωση HVA (ο κύριος μεταβολίτης της DA) στο Parkinson ελαττώνεται λιγότερο από ότι η συγκέντρωση της DA, και κατά συνέπεια η αναλογία DA/HVA αυξάνεται.

Πυραμιδικό σύστημα ελέγχει τις κινήσεις



Εξω-πυραμιδικό σύστημα ή κινητικό σύστημα των βασικών γαγγλίων

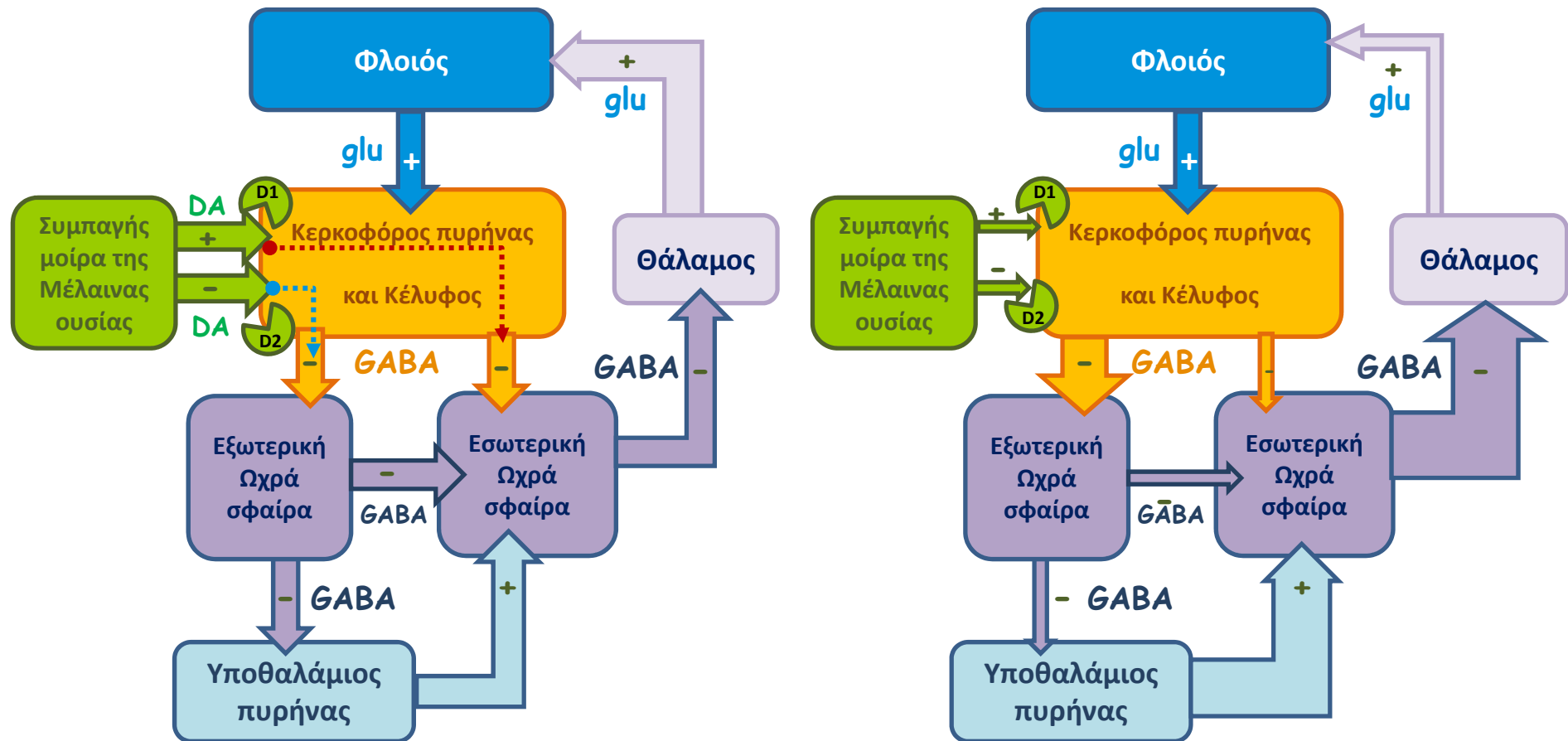


Τα βασικά γάγγλια επηρεάζουν την κίνηση ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα των άνω κινητήριων νευρώνων στον κινητικό φλοιό. Η δράση τους είναι απαραίτητη για την κανονική έναρξη των εκούσιων κινήσεων.

Όταν κάποιο από τα συστατικά των βασικών γαγγλίων έχει πρόβλημα, ο ασθενής δεν μπορεί να ελέγξει την έναρξη και το τέλος μιας ηθελημένης κίνησης.

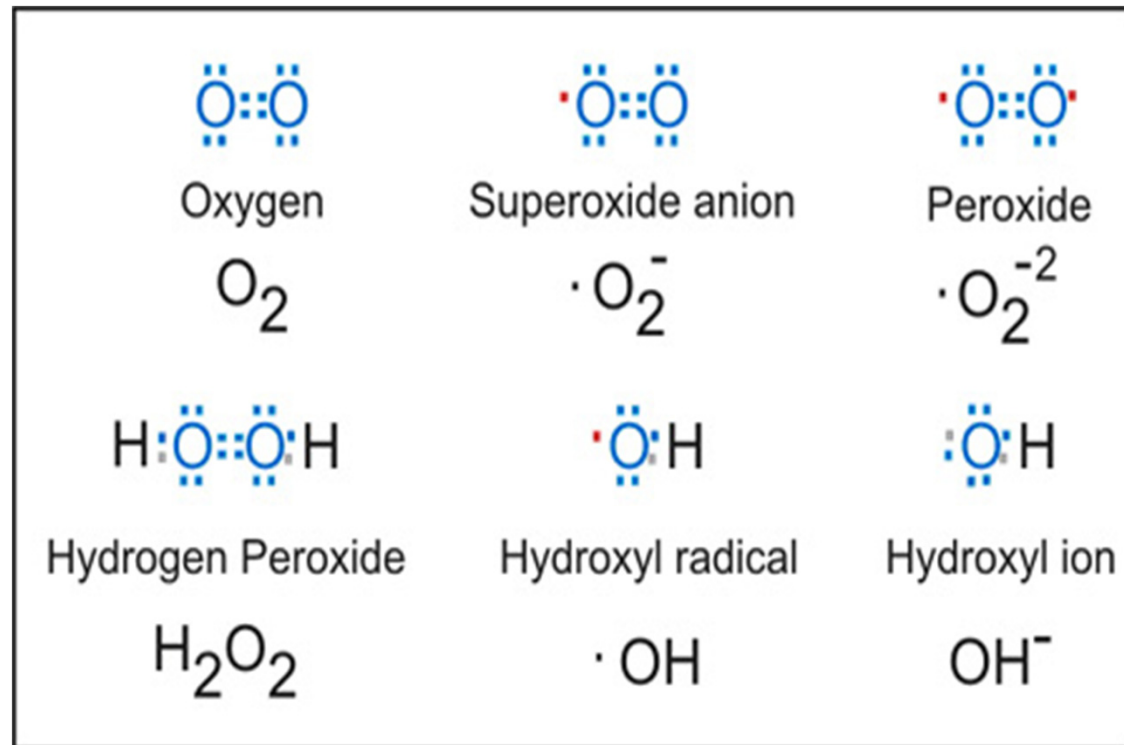
Εκφυλισμός των DA νευρώνων της Μέλαινας Ουσίας στο Parkinson

- Ο ρυθμιστικός ντοπαμινεργικός έλεγχος έχει χαθεί στην ασθένεια του Parkinson, λόγω εκφυλισμού των ντοπαμινεργικών νευρώνων της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας
- Συνεπώς, η αναστολή που ασκούν τα βασικά γάγγλια είναι ανώμαλα υψηλή με αποτέλεσμα ο θάλαμος να μην μπορεί να ενεργοποιηθεί τους άνω κινητικούς νευρώνες: Βραδυκίνησια και Ακαμψία
- Στο Parkinson, κάθε κίνηση είναι δύσκολο να ξεκινήσει, ενώ όταν ξεκινήσει είναι δύσκολο να σταματήσει.

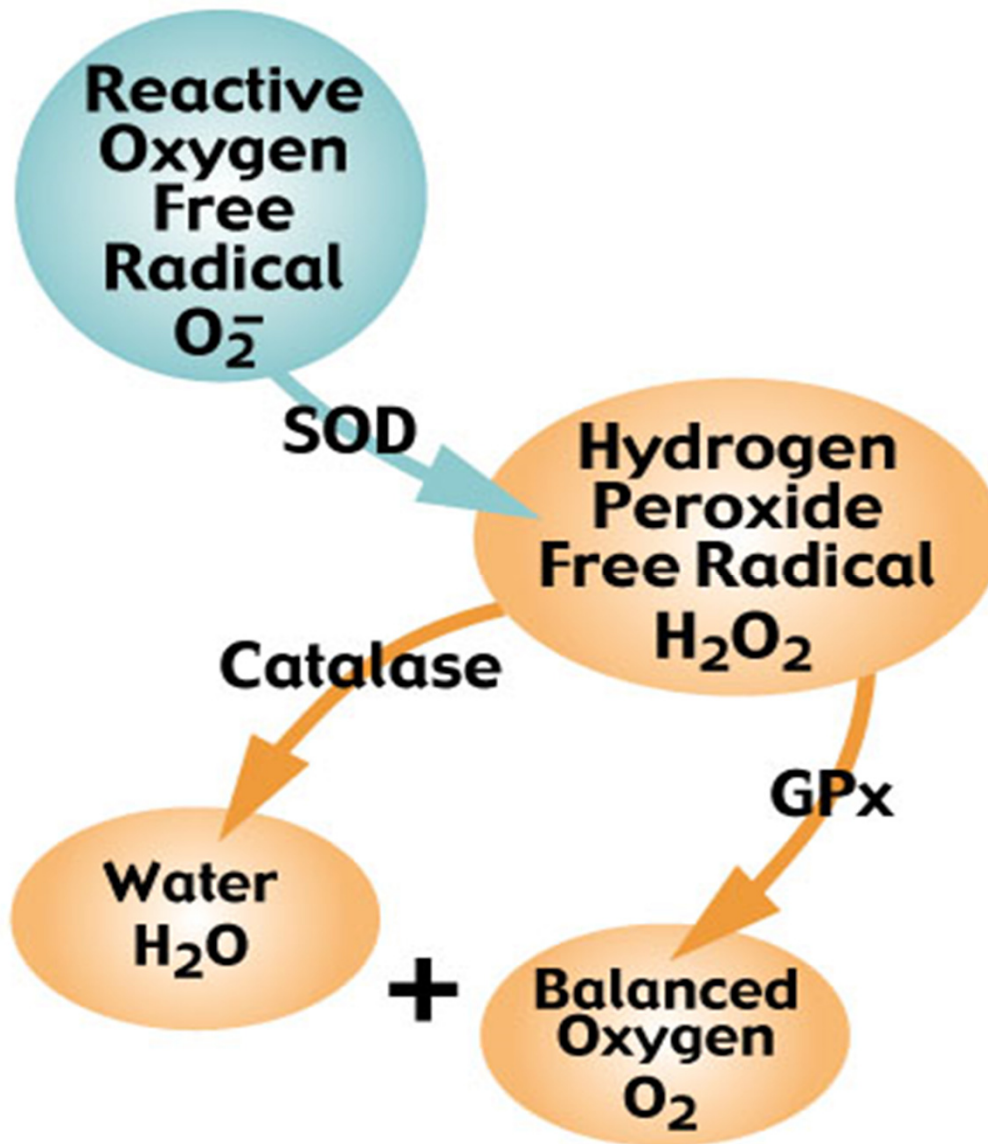


1. Η Υπόθεση του Οξειδωτικού Stress

Οι αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων, μπορούν να μετατρέψουν το μοριακό οξυγόνο (O_2) σε υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2) και σε ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (oxyradicals): υπεροξειδίου (O_2^-) και υδροξυλίου ($\cdot OH$). Ελεύθερη ρίζα είναι οποιοδήποτε μόριο με ένα μονήρες ηλεκτρόνιο. Ορισμένες ρίζες αντιδρούν ισχυρά με άλλα στοιχεία και συνεπώς έχουν μικρό χρόνο ζωής, μετά το σχηματισμό τους.



Οι συγκεκριμένες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου είναι ισχυροί οξειδωτικοί παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν εκτεταμένη καταστροφή, ακόμη και το θάνατο του κυττάρου μέσω πολλαπλών μηχανισμών: καταστροφή των νουκλεϊνικών οξέων, οξείδωση πρωτεϊνών και υπεροξείδωση λιπιδίων, η οποία οδηγεί στη διαταραχή της λειτουργίας της μεμβράνης.



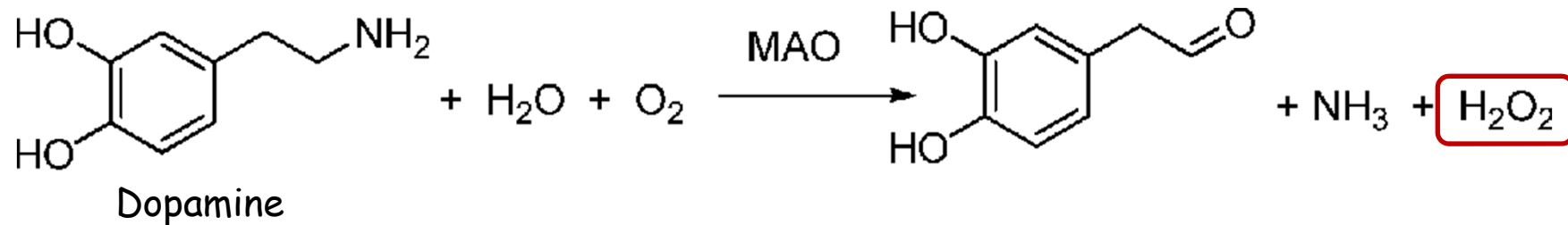
Ενζυμικές αντιδράσεις που οδηγούν στην απομάκρυνση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου και του υπεροξειδίου του υδρογόνου.

Η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD, superoxide dismutase) μετατρέπει το O_2^- σε H_2O_2 .

Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx, glutathione peroxidase) και η καταλάση μετατρέπουν το H_2O_2 σε O_2 και H_2O .

Η εμφάνιση οξειδωτικού stress στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες μπορεί να οφείλεται σε διάφορους μηχανισμούς:

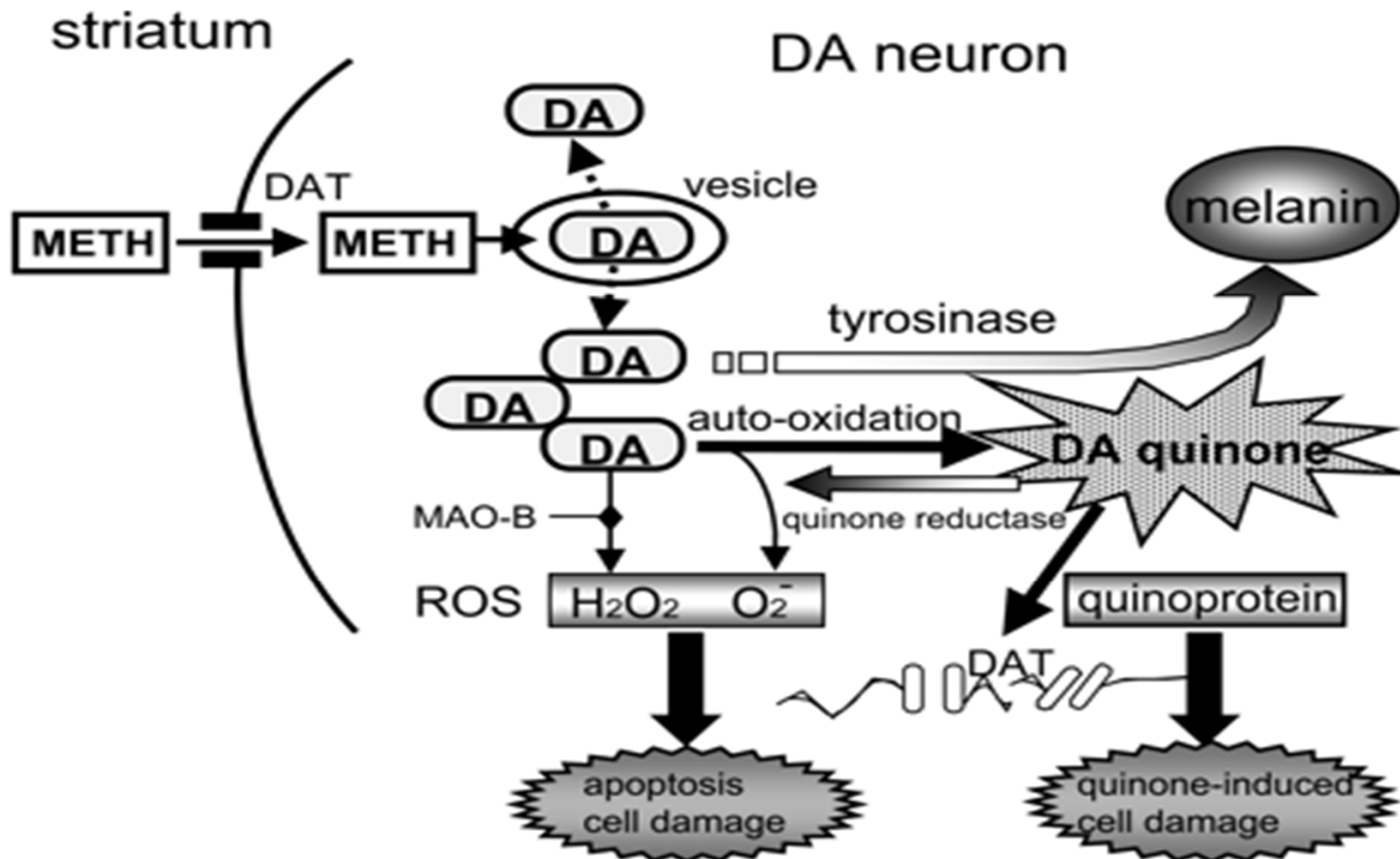
1. Το H_2O_2 είναι ένα από τα προϊόντα της απαμίνωσης της DA από τις MAO. Συνεπώς, το κάθε μόριο DA που καταβολίζεται μέσα στο νευρώνα δημιουργεί και ένα μόριο H_2O_2 .



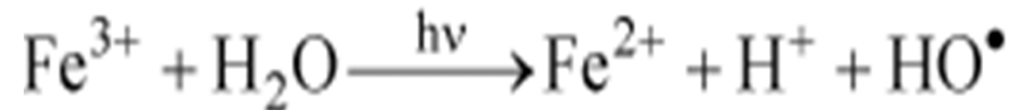
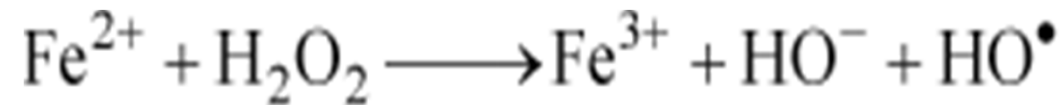
Ο Cohen (1983) πρότεινε ότι η αντίδραση των MAO μπορεί να είναι η πηγή του οξειδωτικού stress στο Parkinson.

2. Οι κατεχολαμίνες υπόκεινται επίσης σε μη-ενζυματική αυτο-οξείδωση παρουσία μοριακού οξυγόνου (O_2).

Αυτή η αντίδραση οδηγεί σε δημιουργία τοξικών κινονών (quinones), όπως επίσης και σε δημιουργία υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) και δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS). Επιπλέον η αυτο-οξείδωση της DA θεωρείται ότι είναι ο μηχανισμός δημιουργίας της νευρομελανίνης. Συνεπώς, η αυτο-οξείδωση μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στην καταστροφή των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας.



Ένας τρίτος πιθανός μηχανισμός παραγωγής τοξικών ελεύθερων ριζών στηρίζεται στο ρόλο του σιδήρου. Η δημιουργία ROS από H_2O_2 μπορεί να καταλυθεί μη ενζυματικά από ιόντα σιδήρου σε μια αντίδραση τύπου Fenton. Παραπροϊόν της αντίδρασης αυτής είναι το Fe^{3+} που προήλθε από το Fe^{2+} .



Το 1984, οι Triggs και Wilmore έδειξαν ότι ενδοεγκεφαλική χορήγηση Fe^{2+} σε αρουραίους, προκαλεί αύξηση της υπεροξειδωσής των λιπιδίων. Η μέλαινα ουσία περιέχει μεγάλη συγκέντρωση σιδήρου και νευρομελανίνης, και μπορεί να ανάγει το Fe^{3+} σε Fe^{2+} , οδηγώντας σε μια αντίδραση τύπου Fenton.

Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες της μέλαινας ουσίας βρίσκονται κάτω από οξειδωτικό stress στους ασθενείς με Parkinson.

Πρώτον, έχει παρατηρηθεί αυξημένη υπεροξειδωση λιπιδίων στη μέλαινα ουσία ασθενών με Parkinson, postmortem (Jenner, 1992).

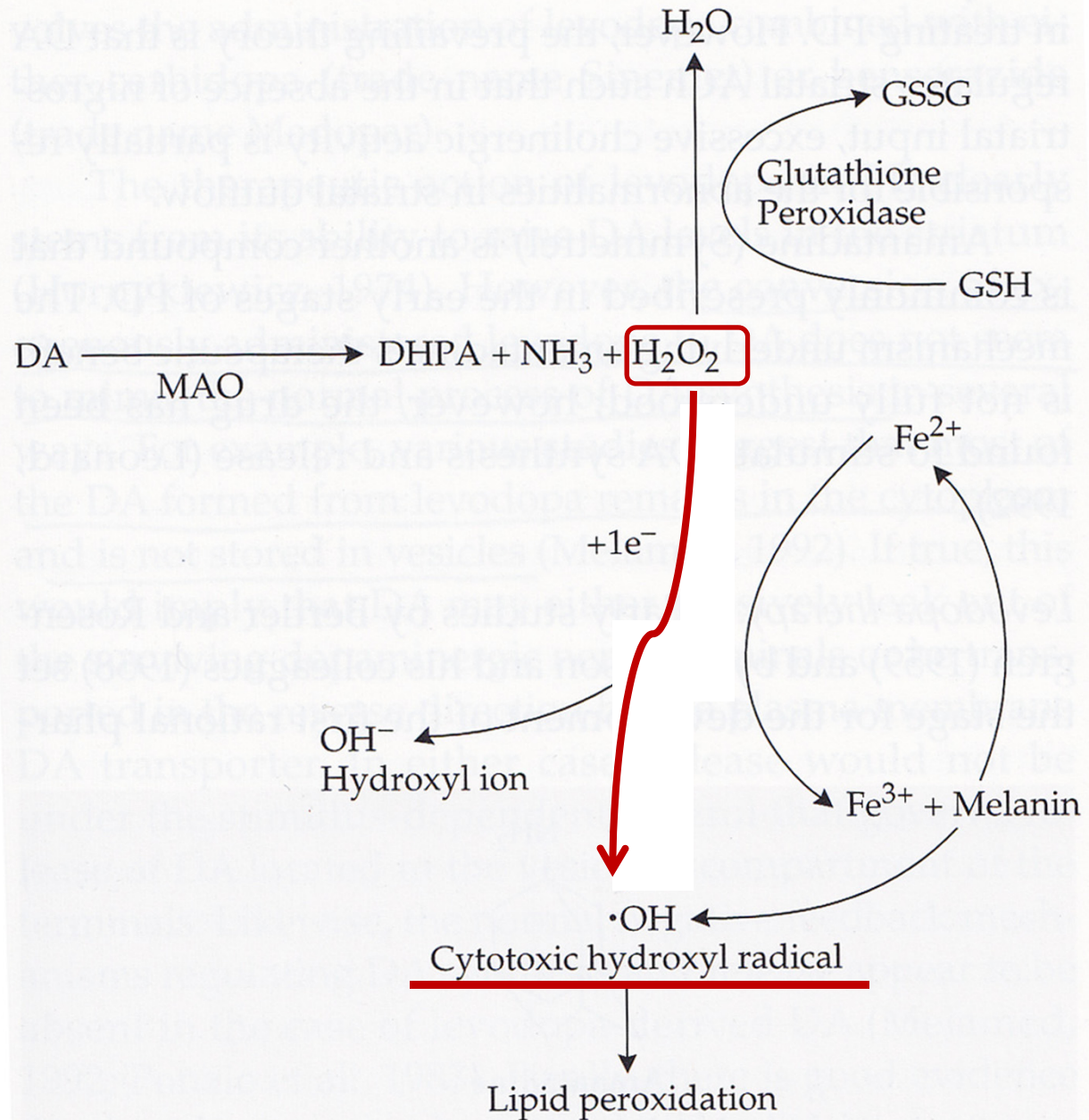
Δεύτερον, τα επίπεδα του σιδήρου είναι αυξημένα στη μέλαινα ουσία ασθενών με Parkinson (Gerlach, 1994).

Τρίτον, τα επίπεδα της ολικής αλλά και της αναγμένης γλουταθειόνης είναι σημαντικά μειωμένα στη μέλαινα ουσία ασθενών με Parkinson (Jenner, 1992).

Επιπλέον, διάφορα ξεχωριστά εργαστήρια (Scharira, 1990 και DiMauro, 1993) έδειξαν μια δυσλειτουργία στο complex I της αναπνευστικής αλυσίδας των μιτοχονδρίων, ειδικά στη μέλαινα ουσία ασθενών με Parkinson. Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να συνδυαστεί με το γεγονός ότι η αναστολή του complex I από το MPP^+ οδηγεί στην καταστροφή των ντοπαμινεργικών νευρώνων.

Βιοχημικές αντιδράσεις που οδηγούν σε οξειδωτικό stress και σε υπεροξειδωση των λιπιδίων σε ένα ντοπαμινεργικό νευρώνα.

Η απαμίνωση της DA σε DHPA (3,4-dihydroxyphenyl-acetaldehyde) από τις MAO οδηγεί στη δημιουργία H_2O_2 . Αν και το H_2O_2 μπορεί να απενεργοποιηθεί από την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, μπορεί επίσης να μετατραπεί σε τοξική ρίζα υδροξειδίου ($\cdot OH$) από ιόντα Fe^{2+} (αντίδραση τύπου Fenton). Η μελανίνη παρούσα μέσα στους νευρώνες βοηθά την αναγωγή του Fe^{3+} πίσω σε Fe^{2+} διευκολύνοντας τη δημιουργία $\cdot OH$ και κατά συνέπεια την υπεροξειδωση των λιπιδίων.

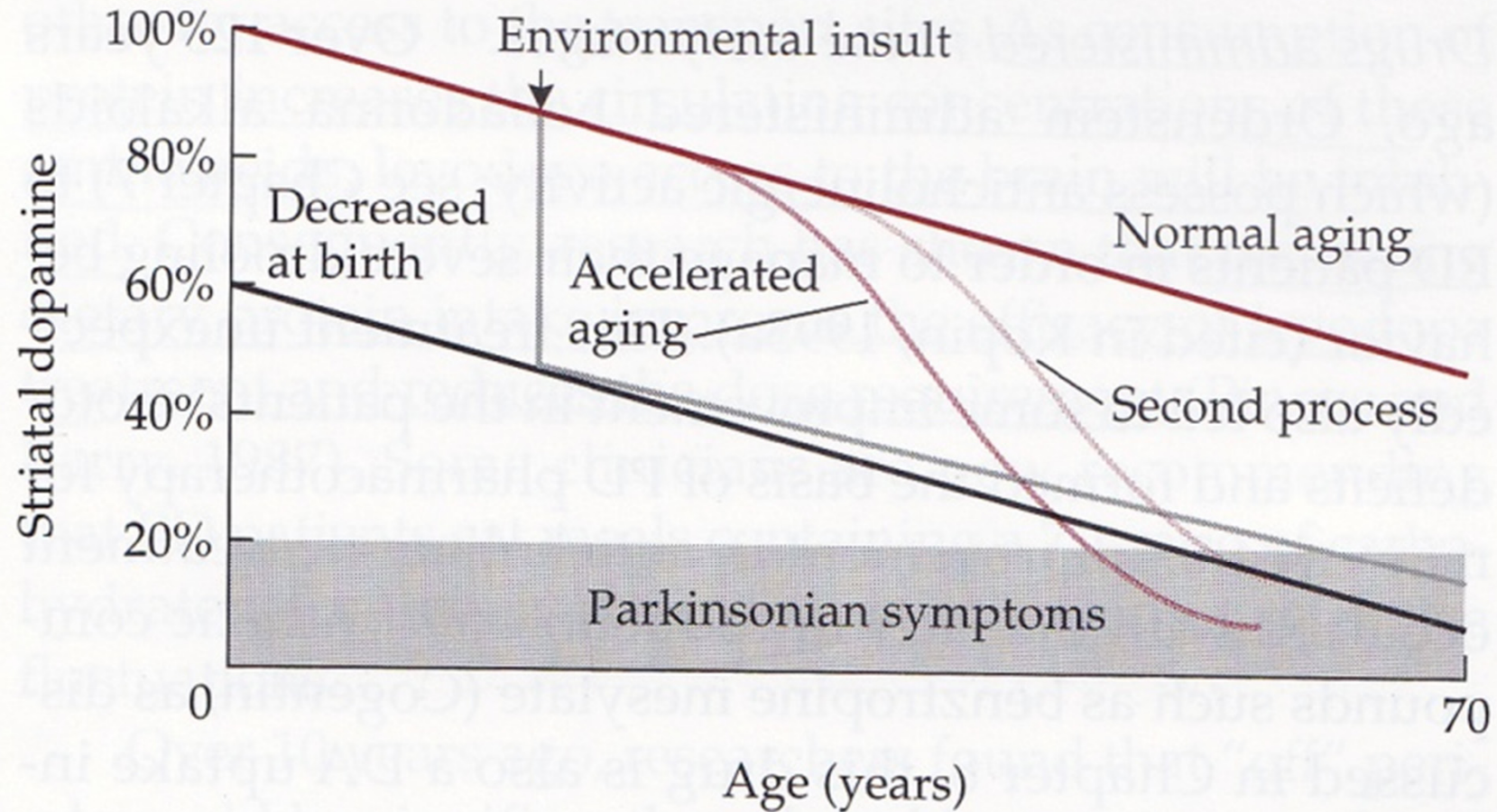


2. Η Υπόθεση Περιβαλλοντικών Τοξινών

Η ανακάλυψη ότι μια τοξική χημική ένωση (MPTP) μπορεί να προκαλέσει καταστροφή νευρικών κυττάρων οδήγησε στη μελέτη του ρόλου των περιβαλλοντικών τοξινών στην εμφάνιση του Parkinson. Η διαφορά είναι ότι τα άτομα έρχονται σε σταδιακή έκθεση για μακρό χρονικό διάστημα με τις περιβαλλοντικές τοξίνες, και όχι άμεσα, όπως συμβαίνει με τη χορήγηση του MPTP.

Για να ισχύει η υπόθεση των περιβαλλοντικών τοξικών θα πρέπει να ισχύουν δύο προϋποθέσεις:

- πρώτον, η διάδοση του Parkinson θα πρέπει να παρουσιάζει αύξηση με την αρχή της βιομηχανικής επανάστασης (δεν έχουμε όμως δεδομένα πριν τα μέσα του 1950) και
- δεύτερον η διάδοση θα πρέπει να είναι αυξημένη σε έντονα βιομηχανικές περιοχές (τα αποτελέσματα των ερευνών δεν είναι ξεκάθαρα).



Θεωρητικά μοντέλα που αφορούν τη μείωση της DA στο ραβδωτό σώμα.

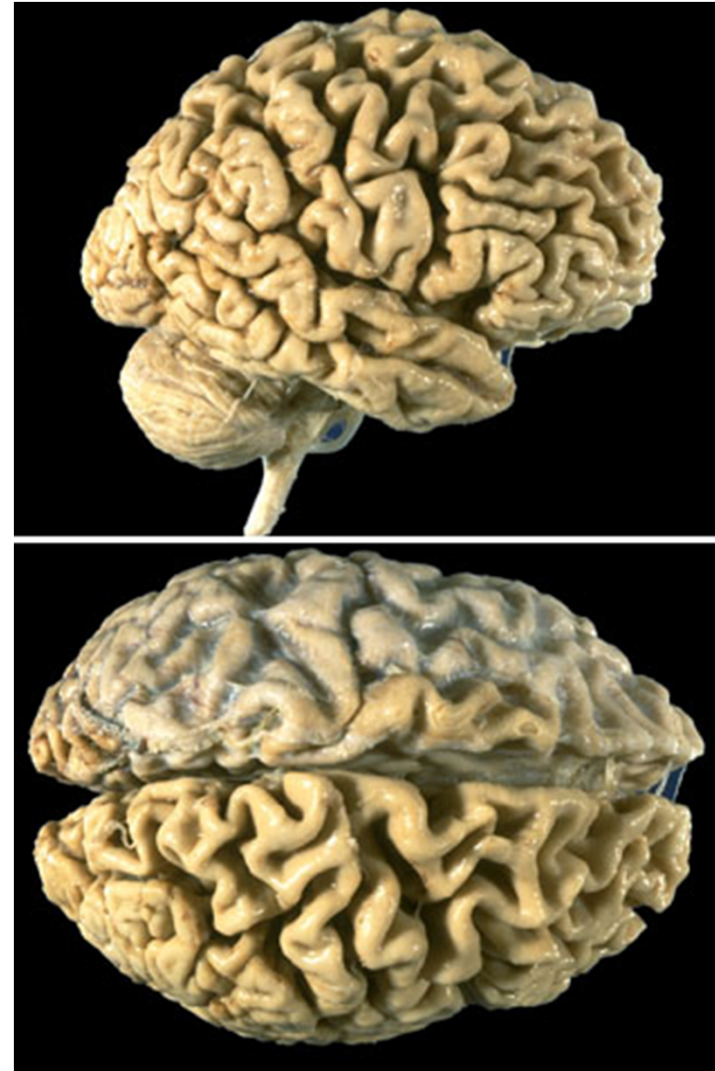
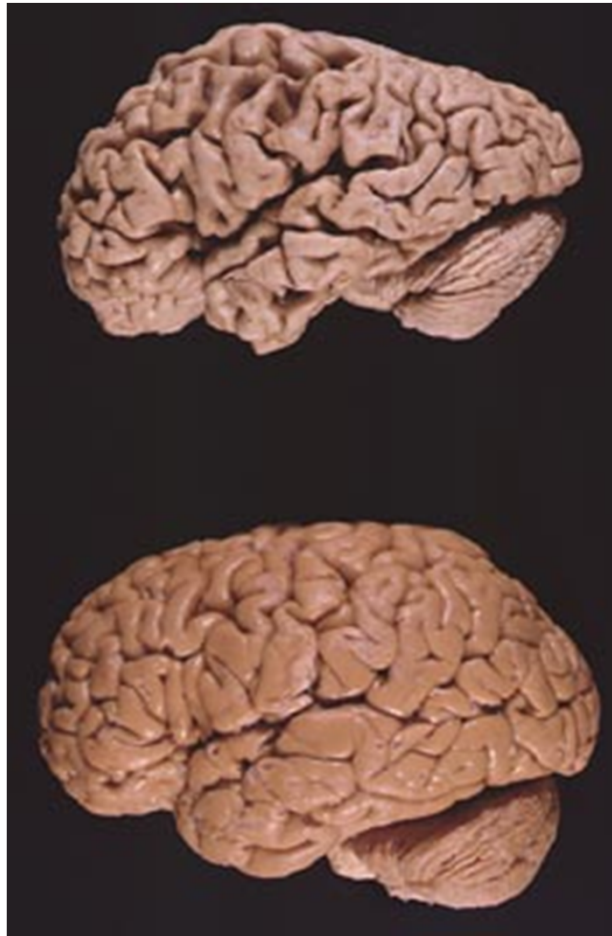
Είναι γνωστό ότι κατά τη φυσιολογική γήρανση τα επίπεδα DA στο ραβδωτό σταδιακά μειώνονται, και ότι μετά την απώλεια του 80% της DA εμφανίζονται τα συμπτώματα Parkinson (μετά την ηλικία των 60 ετών). 1. Οι ασθενείς Parkinson γεννιούνται με χαμηλή συγκέντρωση DA στο ραβδωτό σώμα. 2. Η ελάττωση της συγκέντρωσης της DA στο ραβδωτό σώμα οφείλεται στην καταστροφή DA νευρώνων λόγω κάποιας περιβαλλοντικής τοξικής ένωσης. 3. Κάποια διεργασία οδηγεί επιτάχυνση της φυσιολογικής καταστροφής των ντοπαμινεργικών νευρώνων. 4. Το Parkinson μπορεί να προκληθεί από έναν παθολογικό μηχανισμό που διαφέρει από τη διαδικασία της φυσιολογικής γήρανσης.



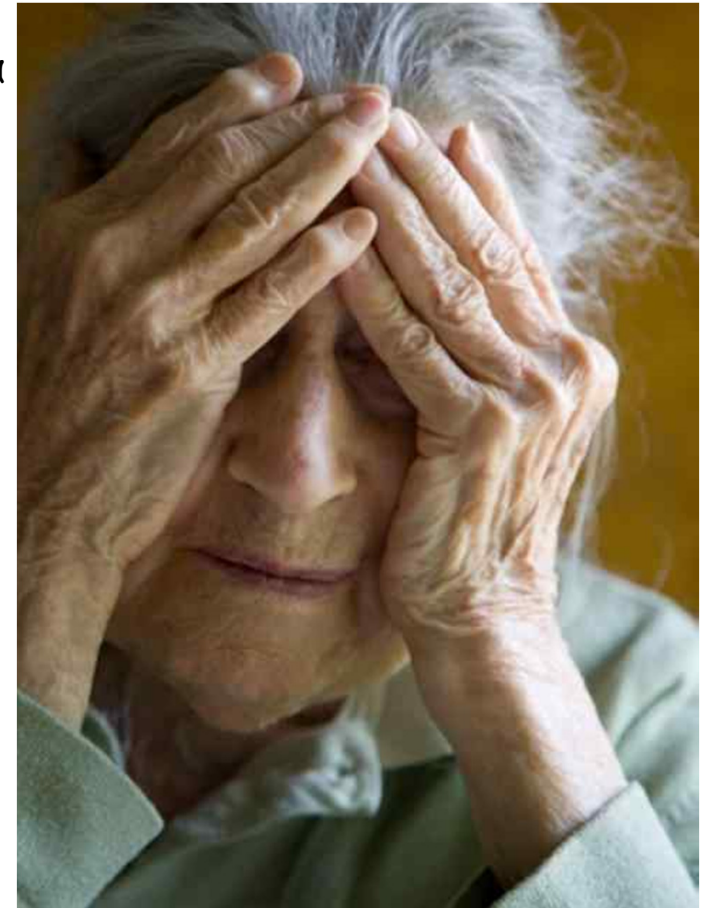
Alois Alzheimer
(1864-1915)

Νόσος Alzheimer: 50% των περιπτώσεων άνοιας
1 σε 85 άτομα το 2050

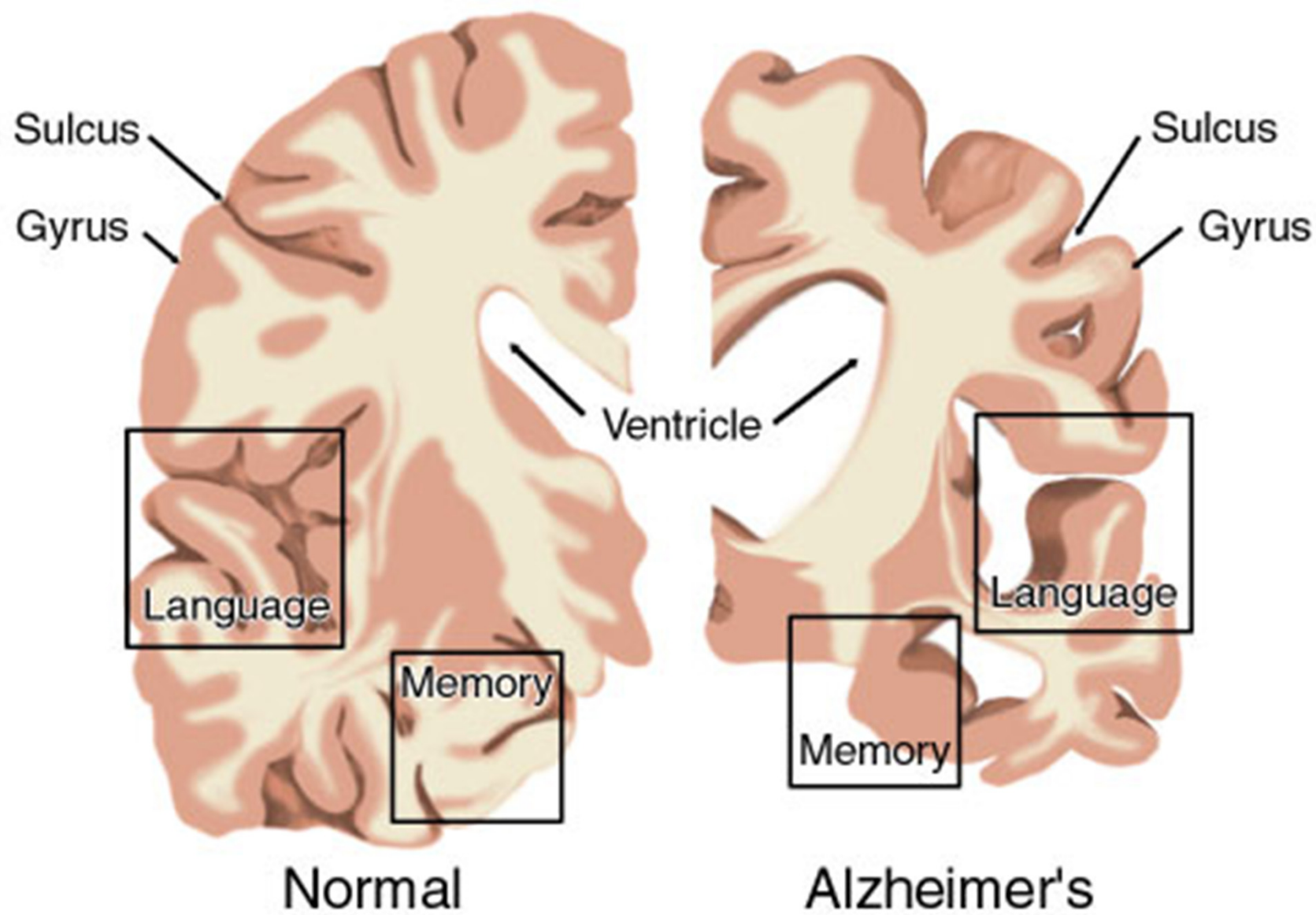
Μακροσκοπικά: ατροφία του φλοιού και διεύρυνση των αυλάκων



Αν και η νόσος Alzheimer εξελίσσεται διαφορετικά για κάθε άτομο, υπάρχουν πολλά κοινά συμπτώματα. Τα πρώιμα συμπτώματα συνήθως λανθασμένα πιστεύεται ότι «σχετίζονται με την ηλικία» και αφορούν ανησυχία ή άγχος. Στα πρώτα στάδια, το πιο κοινό σύμπτωμα είναι η δυσκολία στο να θυμάται τα πρόσφατα γεγονότα. Όταν υπάρχει υποψία Alzheimer, η διάγνωση επιβεβαιώνεται συνήθως με τις δοκιμές που αξιολογούν τη συμπεριφορά και τις ικανότητες σκέψης, και συχνά ακολουθείται από μια σάρωση του εγκεφάλου, αν είναι διαθέσιμη. Ωστόσο, εξέταση του εγκεφαλικού ιστού είναι απαραίτητη για μια οριστική διάγνωση. Καθώς η ασθένεια προχωρά, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν σύγχυση, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, εναλλαγές της διάθεσης, πρόβλημα με τη γλώσσα, και μακροπρόθεσμη απώλεια μνήμης. Καθώς η κατάσταση του ασθενή επιδεινώνεται συχνά αποσύρεται από την οικογένεια και την κοινωνία. Σταδιακά, οι σωματικές λειτουργίες χάνονται, και οδηγούν τελικά στο θάνατο. Δεδομένου ότι η ασθένεια είναι διαφορετική για κάθε άτομο, η πρόβλεψη πώς θα επηρεαστεί το άτομο είναι δύσκολη. Η ασθένεια αναπτύσσεται για ένα άγνωστο και μεταβλητό χρονικό διάστημα πριν γίνει εμφανής και μπορεί να προχωρήσει αδιάγνωστη για πολλά χρόνια. Κατά μέσο όρο, το προσδόκιμο ζωής μετά τη διάγνωση είναι περίπου επτά χρόνια. Λιγότερο από 3% των ατόμων ζουν πάνω από δεκατέσσερα χρόνια μετά τη διάγνωση.

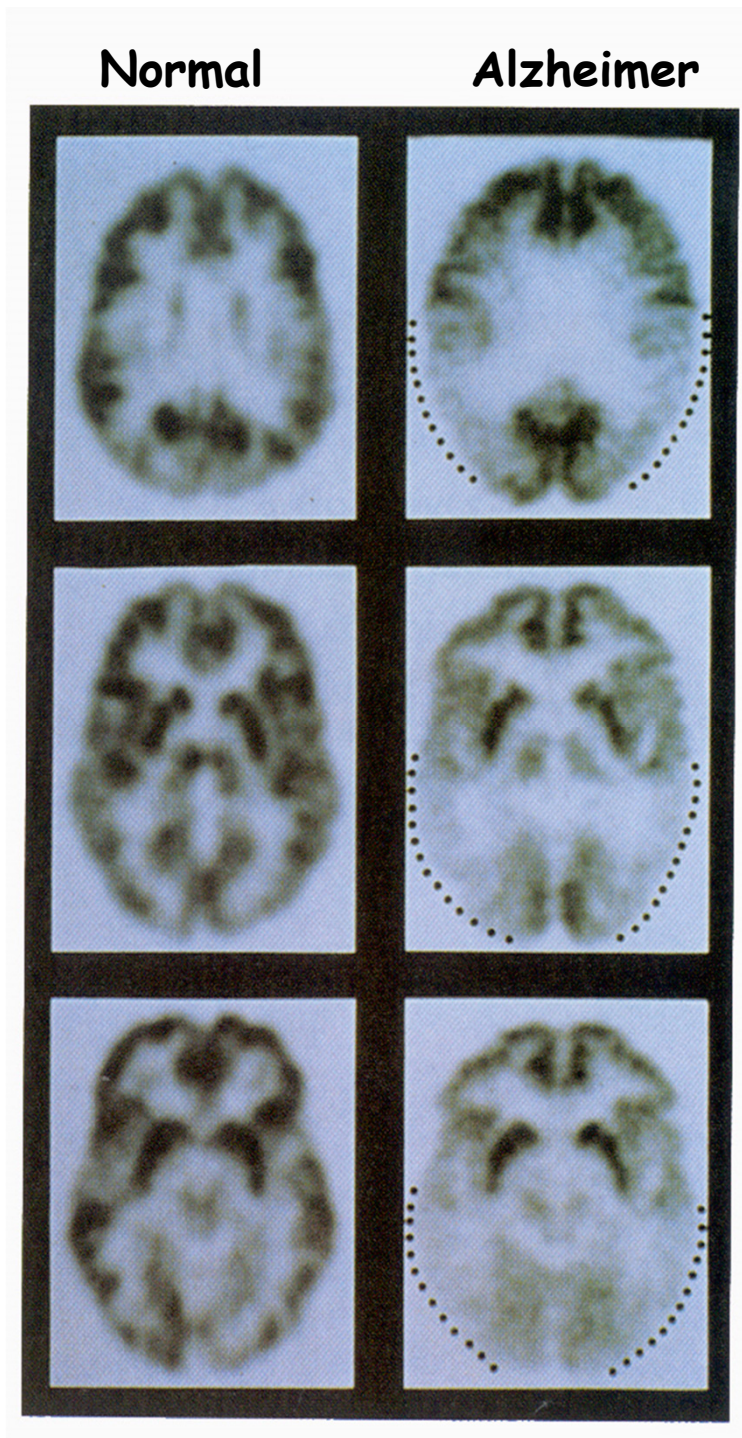


Brain Cross-Sections



ΡΕΤscan μετά από
χορήγηση
ραδιενεργού
γλυκόζης

Ασθενείς με
Alzheimer
εμφανίζουν
μειωμένο
μεταβολισμό
κυρίως στον
οπίσθιο φλοιό





Normal adult
pattern



Early
Alzheimer's
disease



Advanced
Alzheimer's
disease

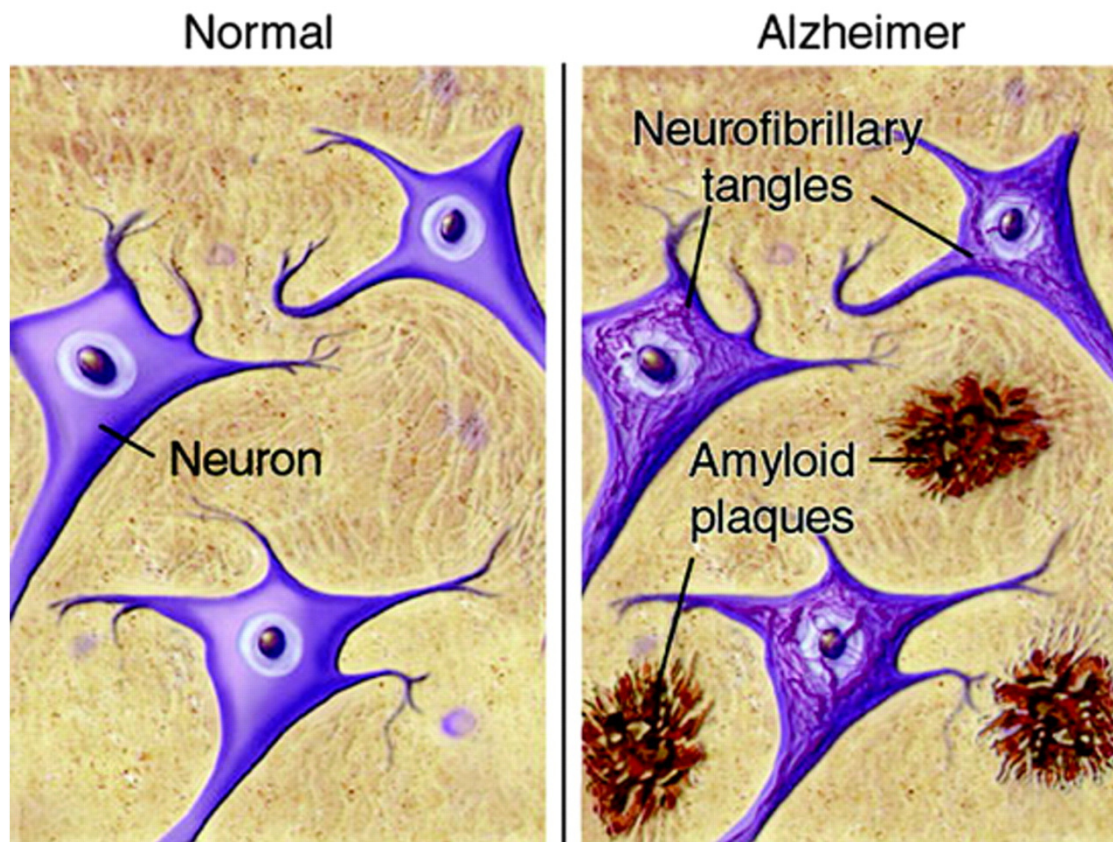


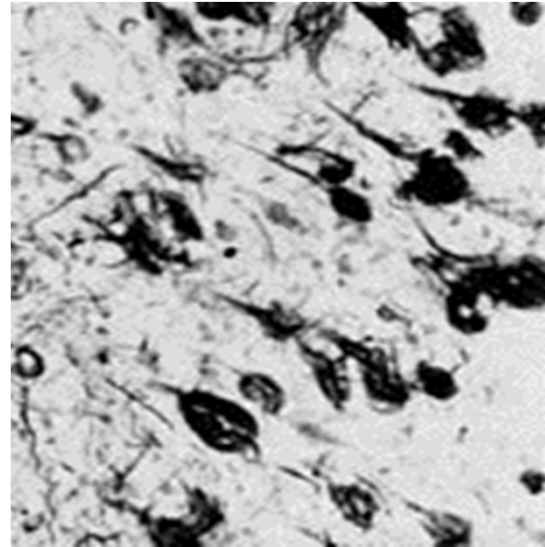
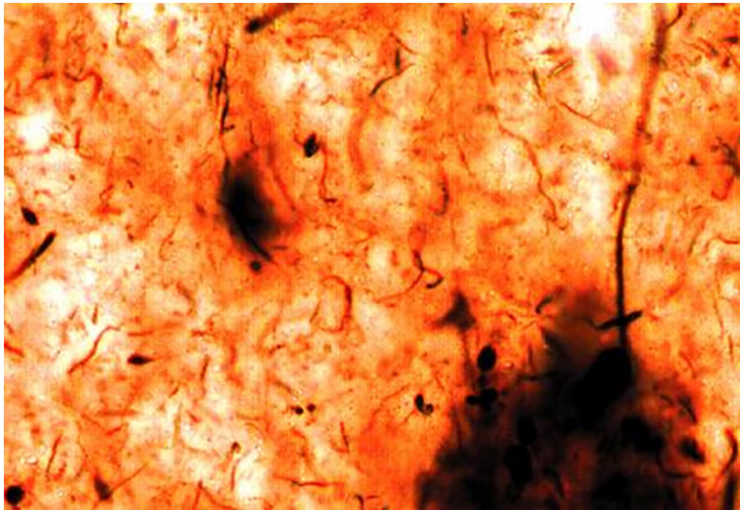
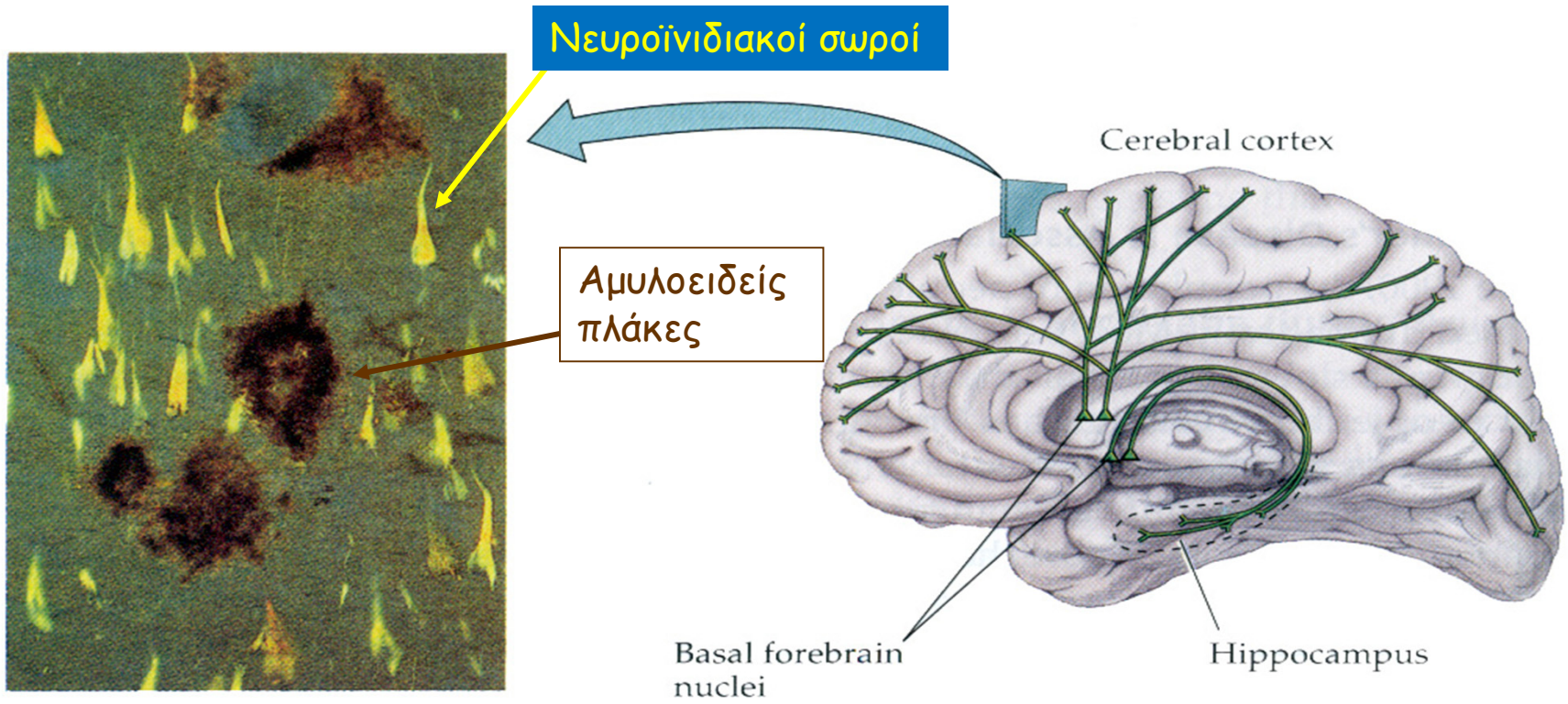
Terminal
Alzheimer's
disease

Μικροσκοπικά:

- Αμυλοειδείς πλάκες: πυκνές και αδιάλυτες εναποθέσεις πρωτεϊνών και κυτταρικών συστατικών έξω και γύρω από τους νευρώνες του εγκεφάλου. Περιέχουν μεγάλα ποσά αδιάλυτου β-αμυλοειδούς ανακατεμένα με τμήματα νευρώνων και μη νευρικών κυττάρων, όπως μικρογλοία και αστροκύτταρα.

- Νευροϊνιδιακοί σωροί: Αποτελούνται από ενδοκυττάρειες συγκεντρώσεις ανώμαλων ινιδίων με ζευγαρωτή ελικοειδή δομή με κύριο συστατικό την πρωτεΐνη τ (προάγει τον πολυμερισμό της σωληνίνης και τη συγκρότηση των μικροσωληνίσκων), η οποία έχει υποστεί ανώμαλη φωσφορυλίωση.





Στάδιο I

Νευροϊνιδιακές πλάκες

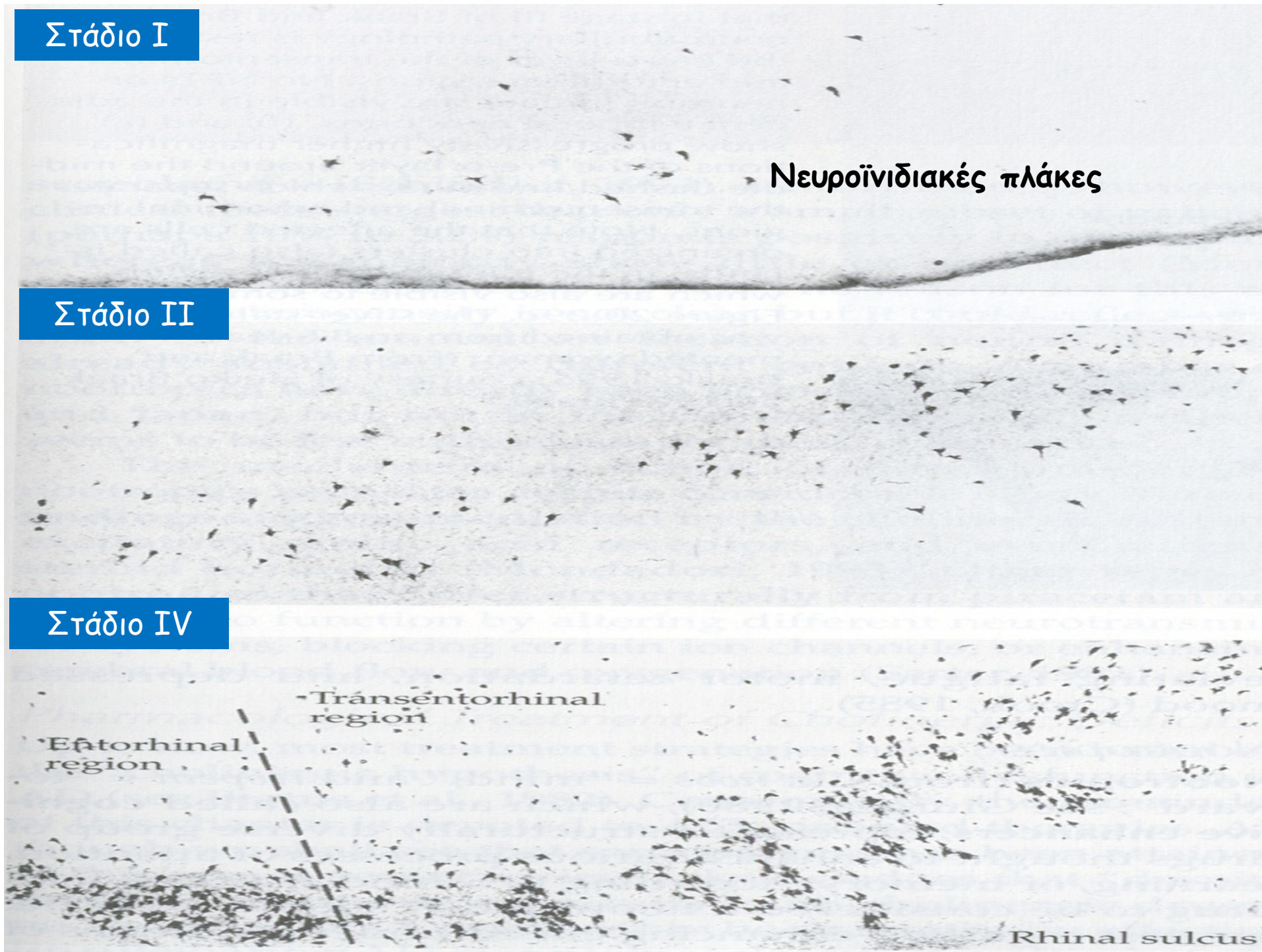
Στάδιο II

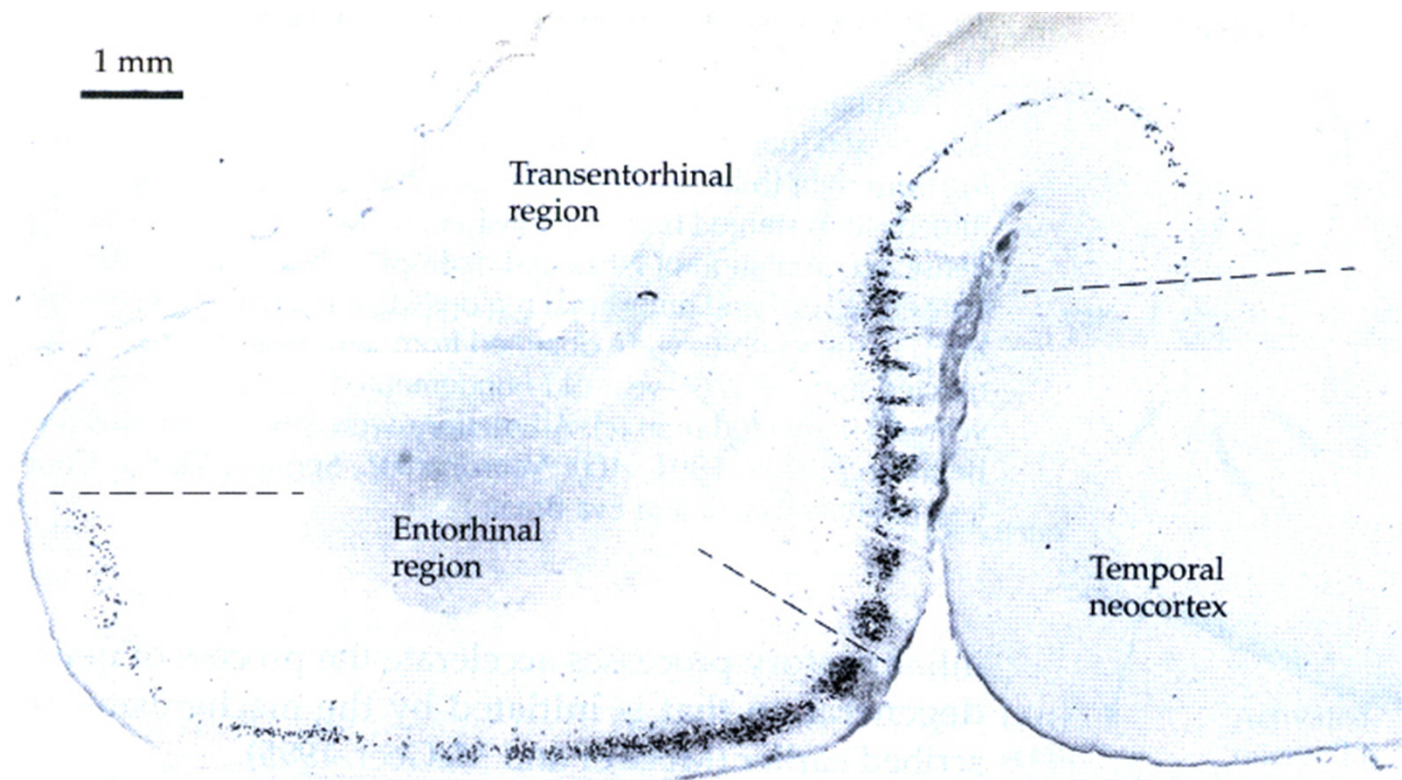
Στάδιο IV

Entorhinal region

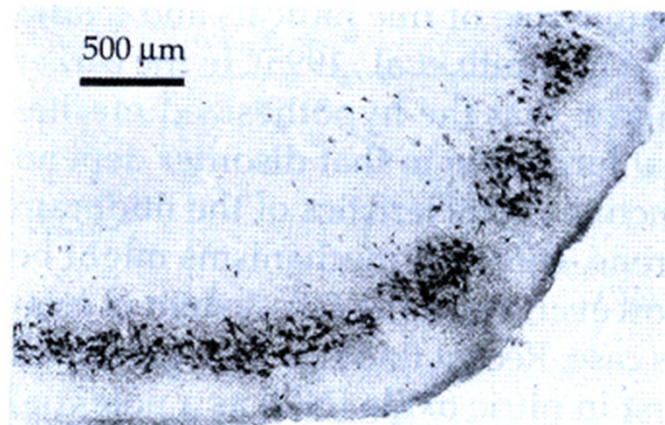
Transentorhinal region

Rhinal sulcus

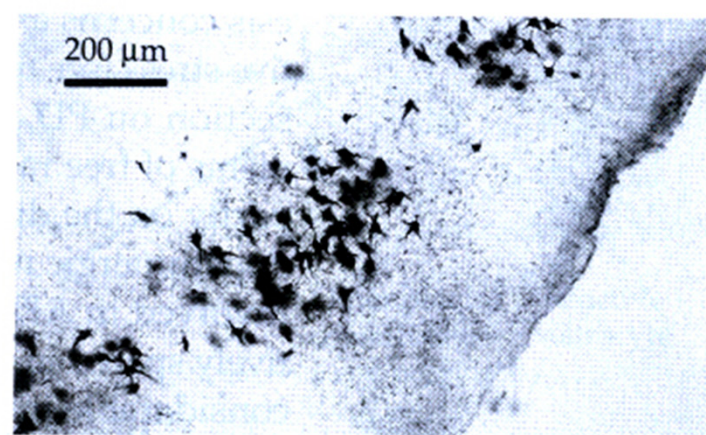




(a)



(b)

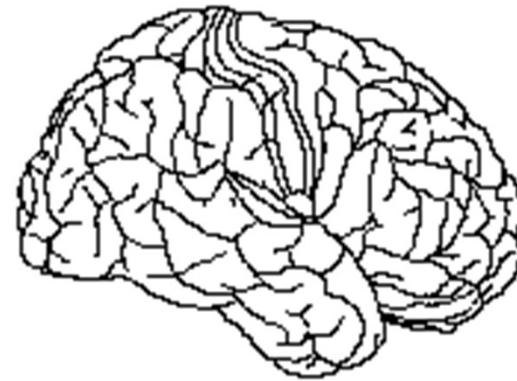


(c)

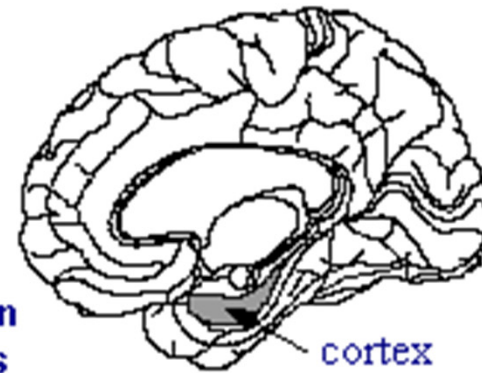
Πρωτεΐνη τ



Témoïn
65 ans



Témoïn
75 ans



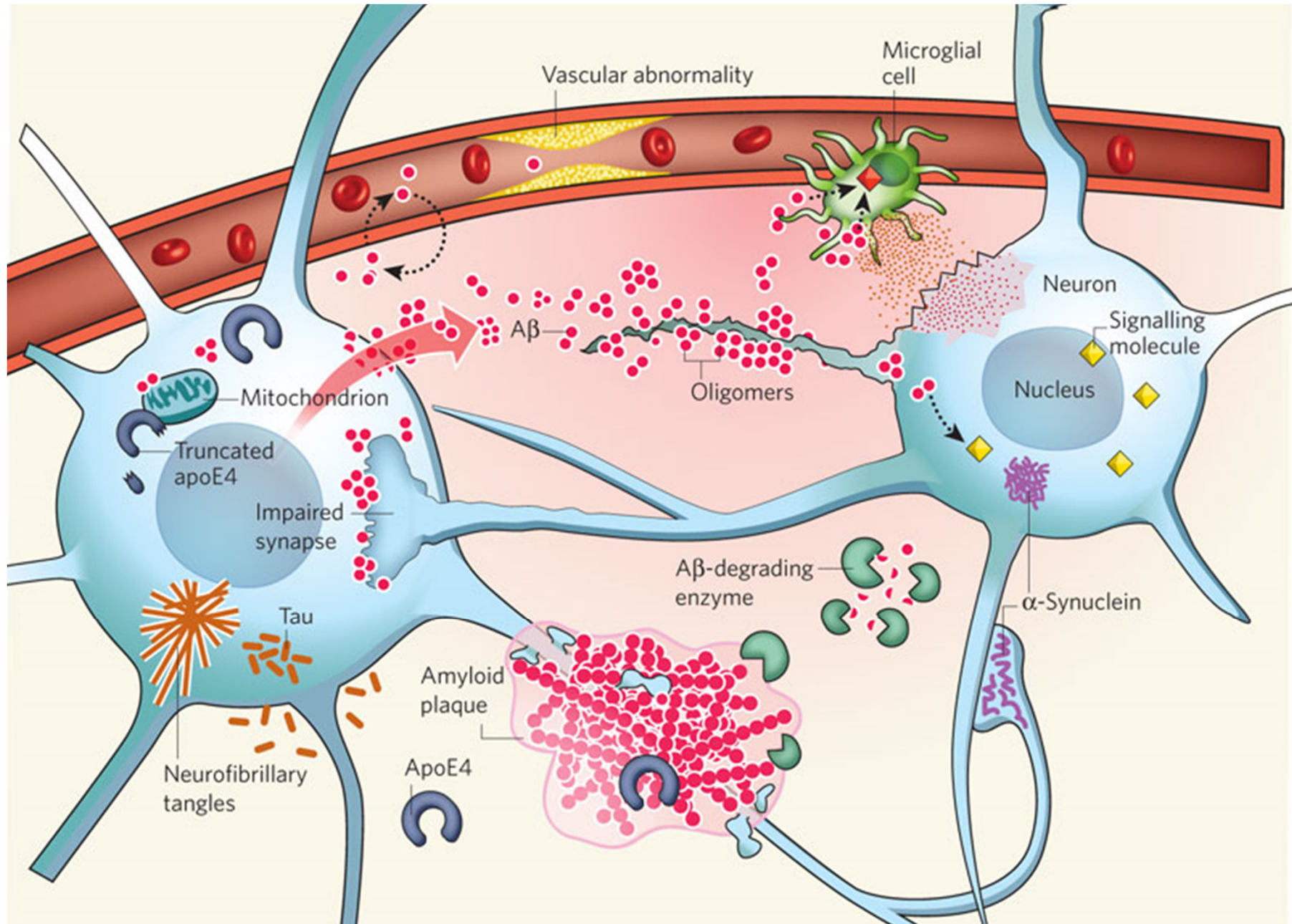
cortex
entorhinal

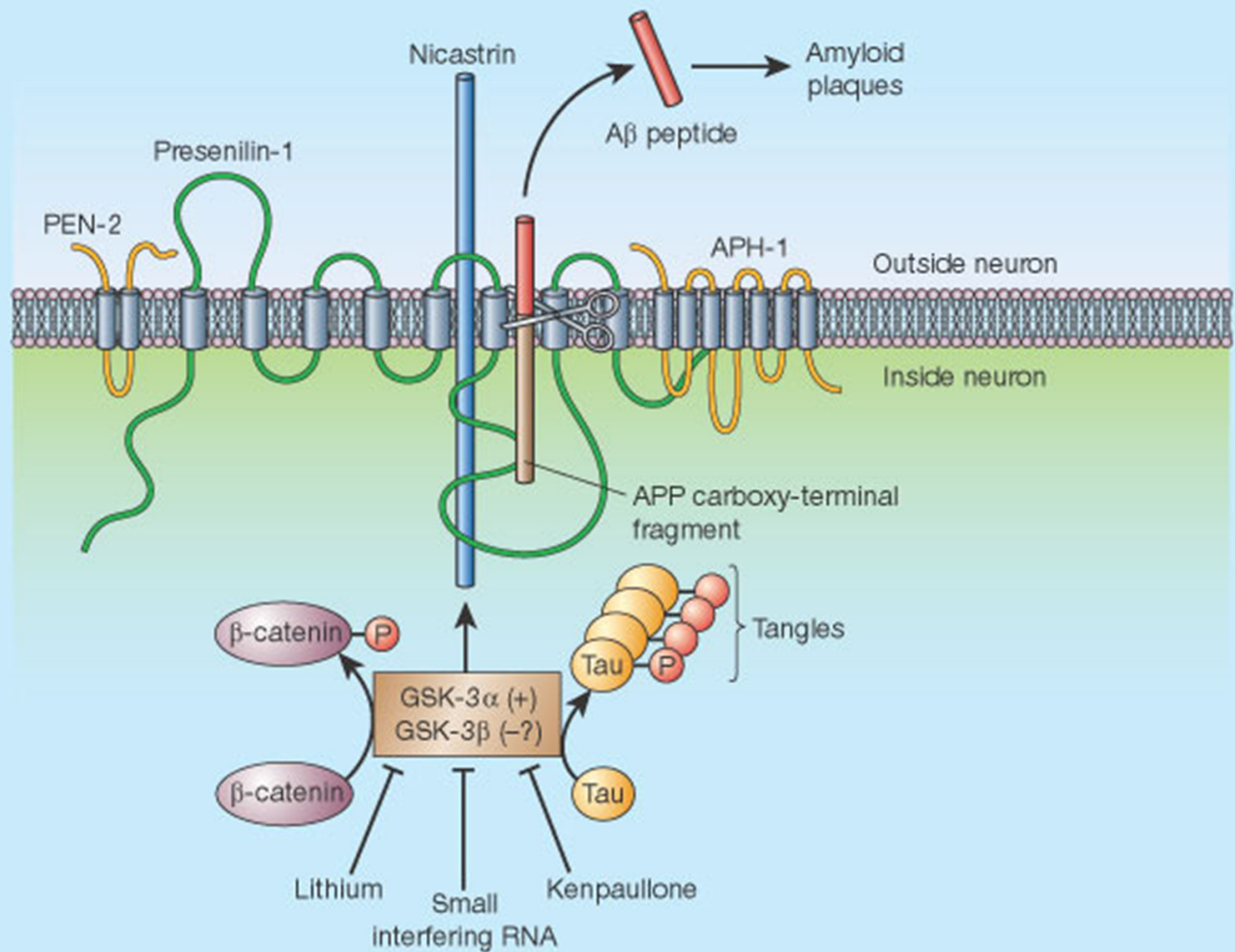


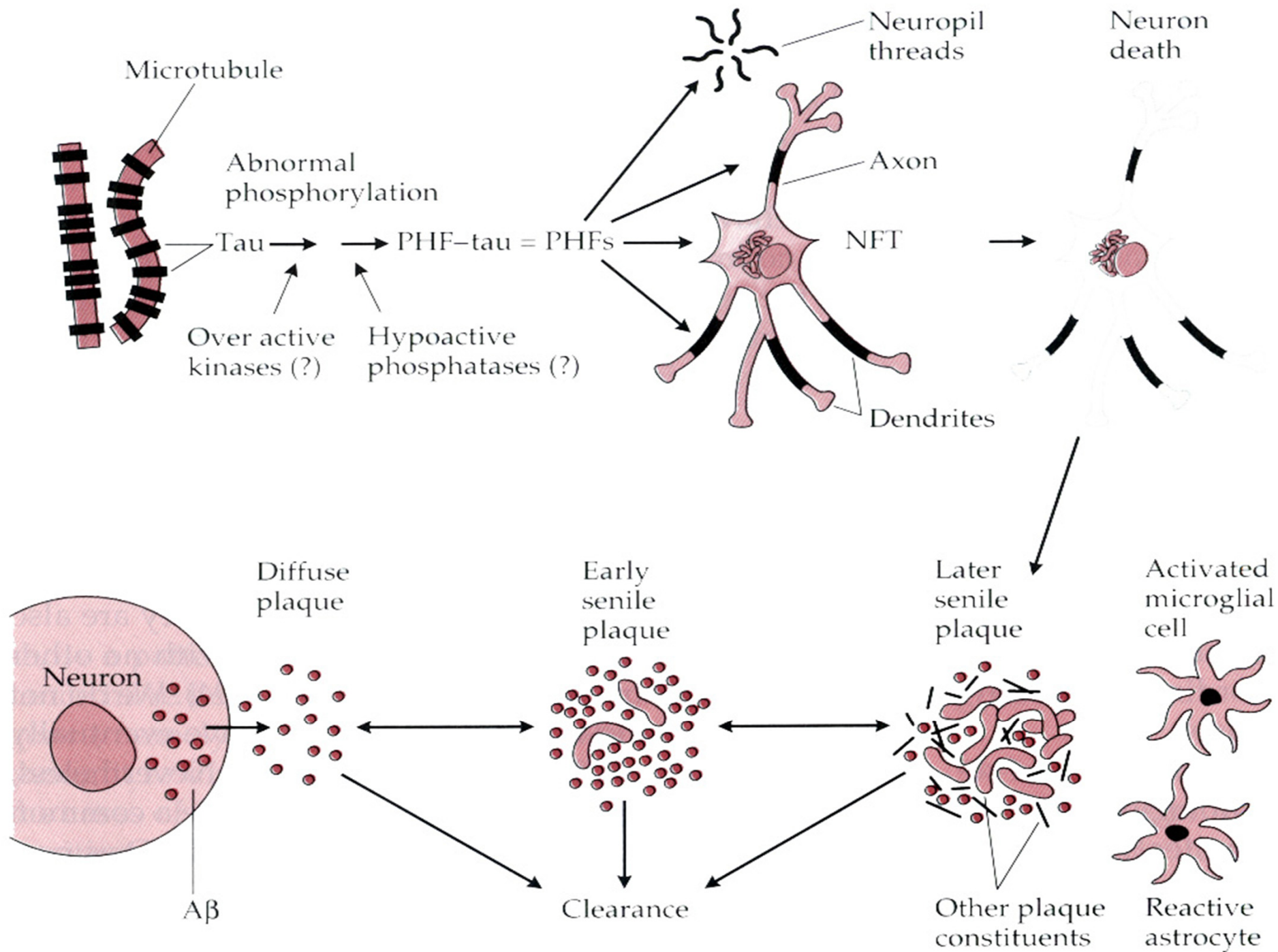
Témoïn
82 ans



hippocampe



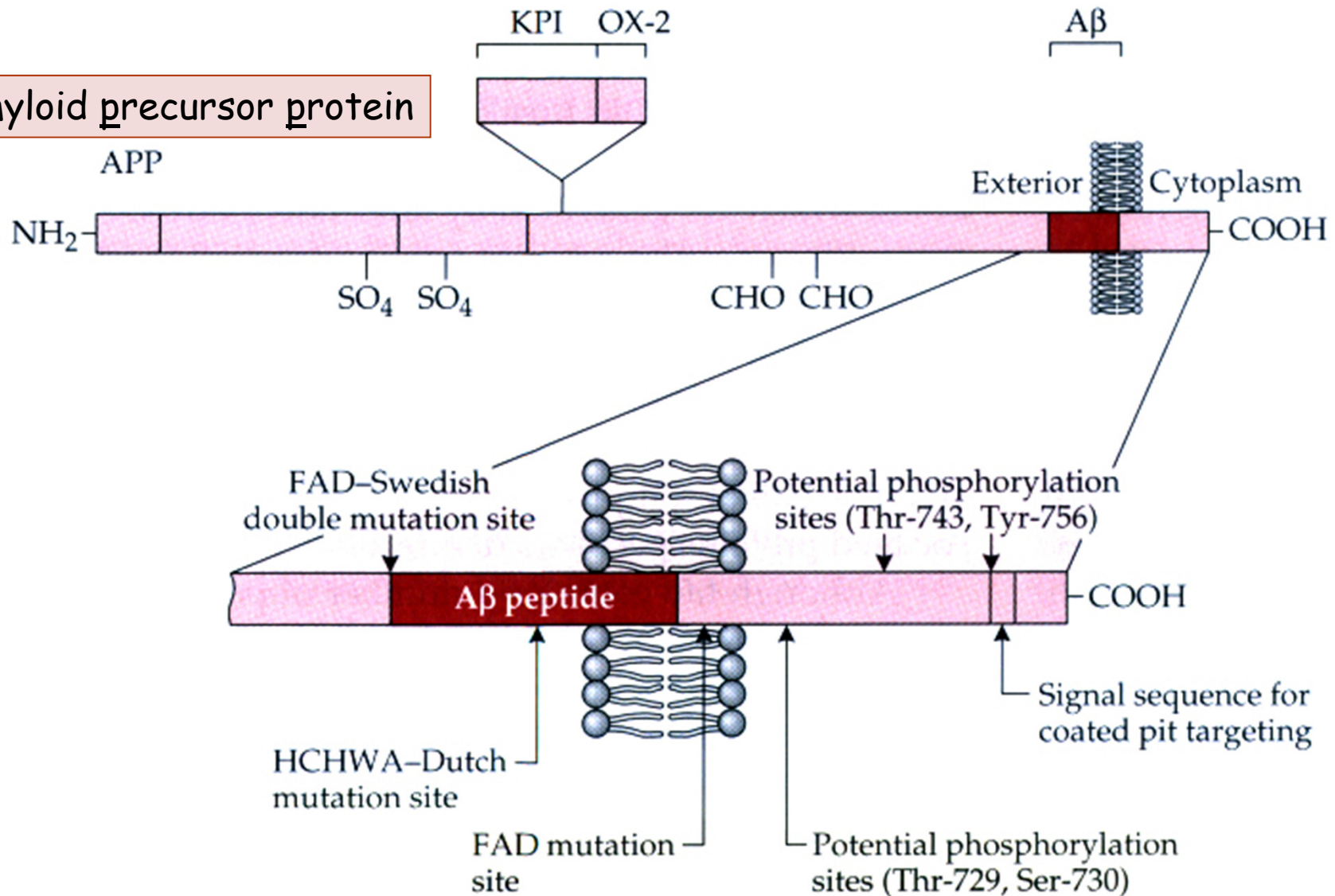


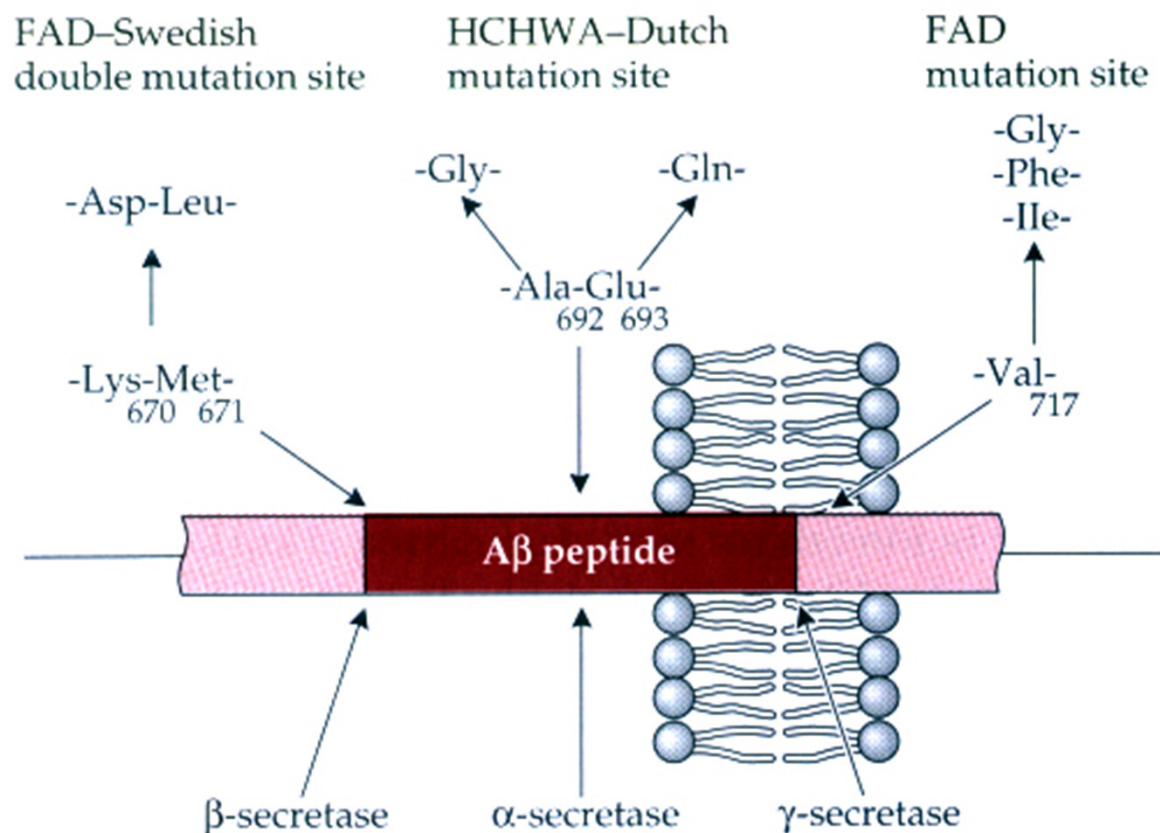


Kunitz-type protease inhibitor like domain

β -Amyloid protein: 4KDa

Amyloid precursor protein





20.26 SITES OF APP PROCESSING AND AMYLOIDOGENIC MUTATIONS. APP is subject to proteolytic cleavage at the three sites designated α -, β -, and γ -secretase. Cleavage by α -secretase releases most of the extracellular region of the molecule, which is harmless. Joint action by β - and γ -secretase, however, releases the amyloidogenic peptide A β into the extracellular fluid. The illustrated missense mutations have been found in kindreds with autosomal dominant inheritance of either FAD or a related disorder called hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (HCHWA). (After Schellenberg, 1995.)

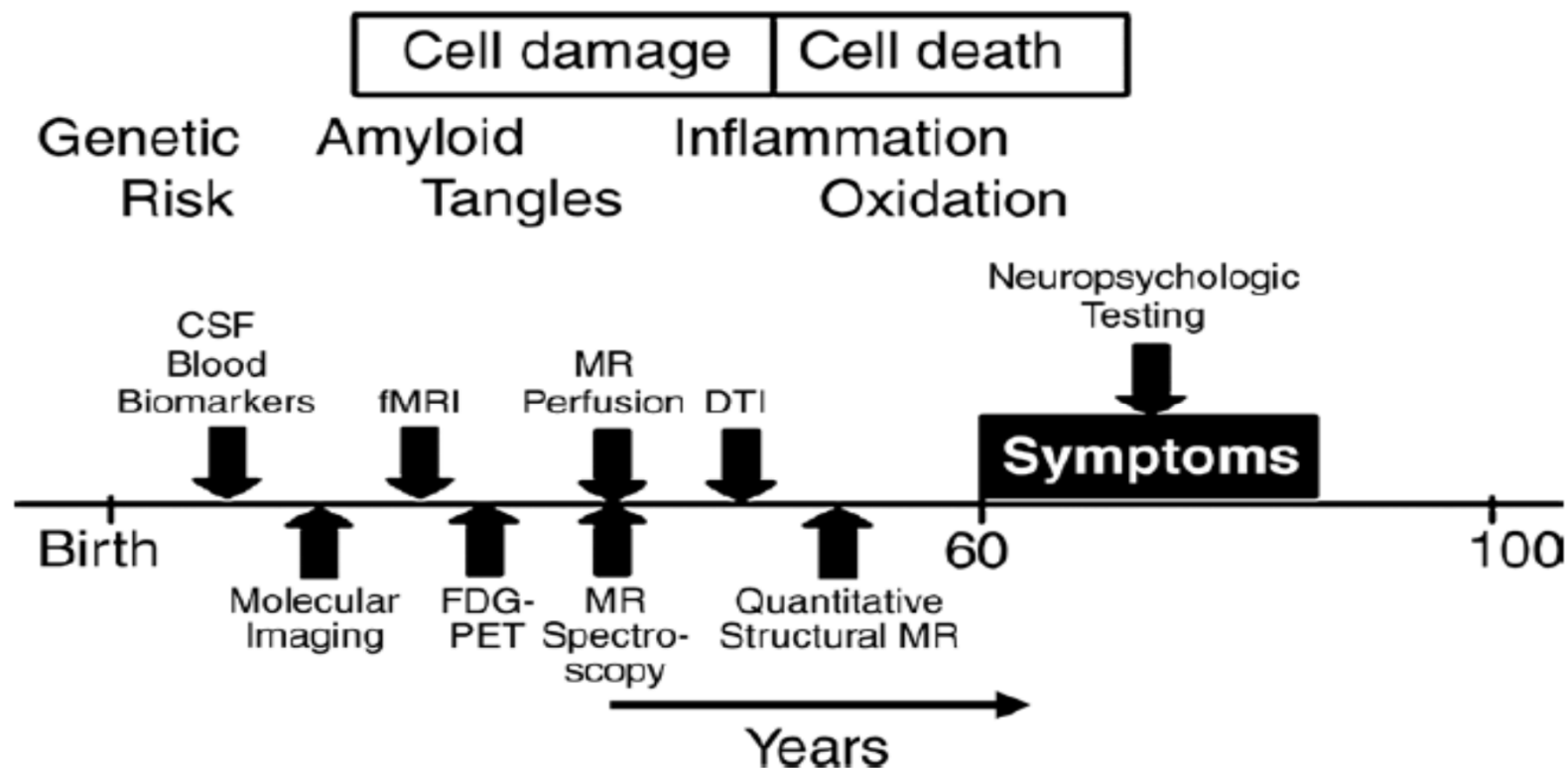


Figure 14: Demonstration of the concept of mechanistic imaging for use in clinical trials of new therapeutics in AD. Horizontal line represents a schematic of the pathophysiological progression of AD from birth to through death. Arrows denote points in the pathophysiology where various imaging biomarkers may prove most sensitive. Pairing an imaging biomarker to the appropriate pathophysiological events presents an opportunity for early diagnosis, prognosis, and as a means to monitor the effectiveness of a therapeutic to affect its intended target. *DTI* = diffusion tensor imaging, *fMRI* = functional MR imaging.

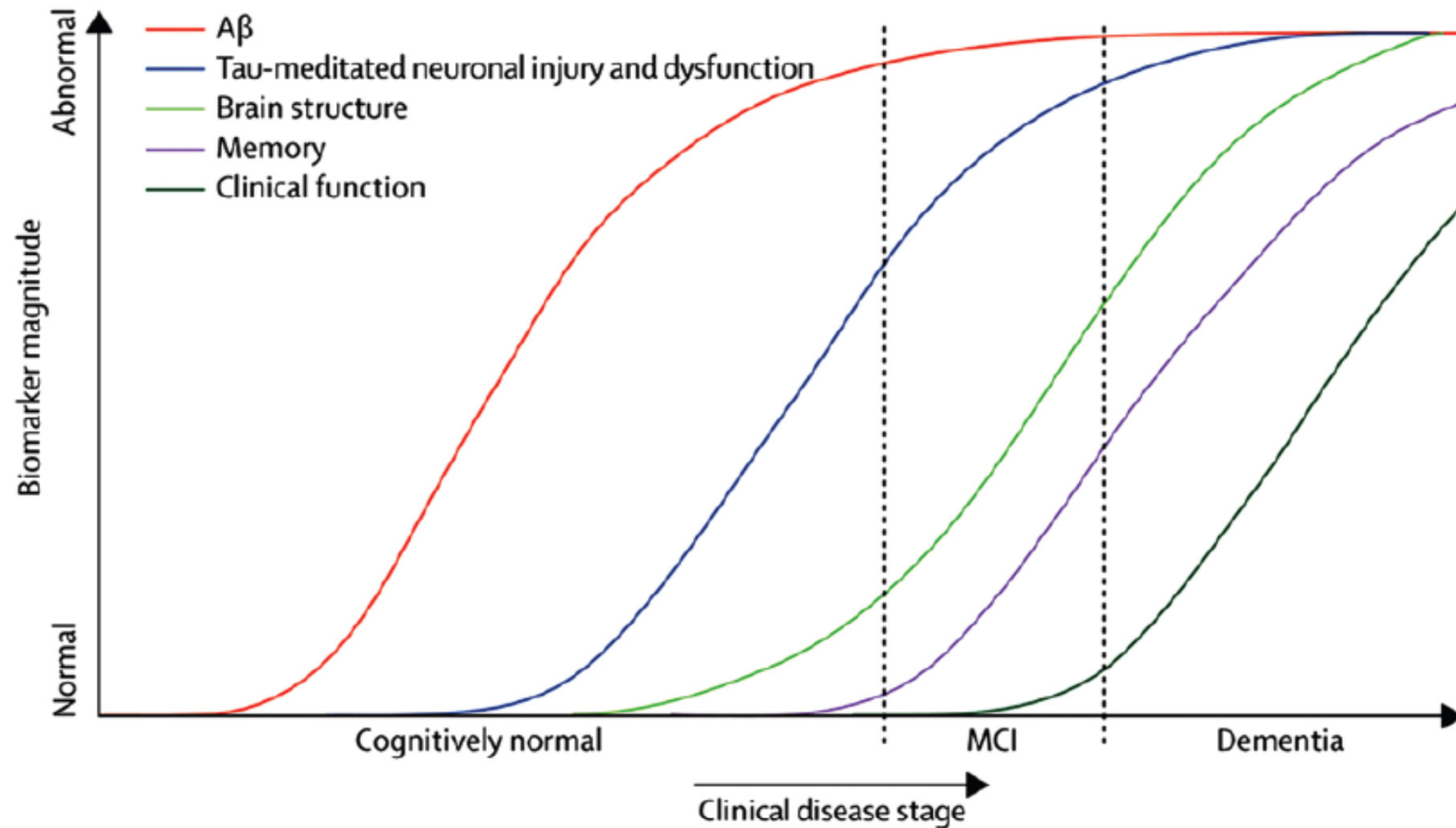


Figure 12: Hypothetical model of AD pathologic cascade, characterized by biomarker data. A β protein is deposited initially, while the patient is asymptomatic, and may be measured by amyloid markers in the CSF or by amyloid PET imaging (red curve). Neuronal injury subsequently occurs and may be measured by tau markers in the CSF or by FDG-PET (blue curve). Neuronal injury is followed by neuronal death, and may be measured by atrophic changes on MR imaging (light green curve). Patients then become symptomatic, their memory first affected (purple curve). This MCI phase is followed by deficits in other domains, leading to impaired daily function (dark green curve), dementia, and, eventually, total dependence. (Reprinted, with permission, from reference 29.)

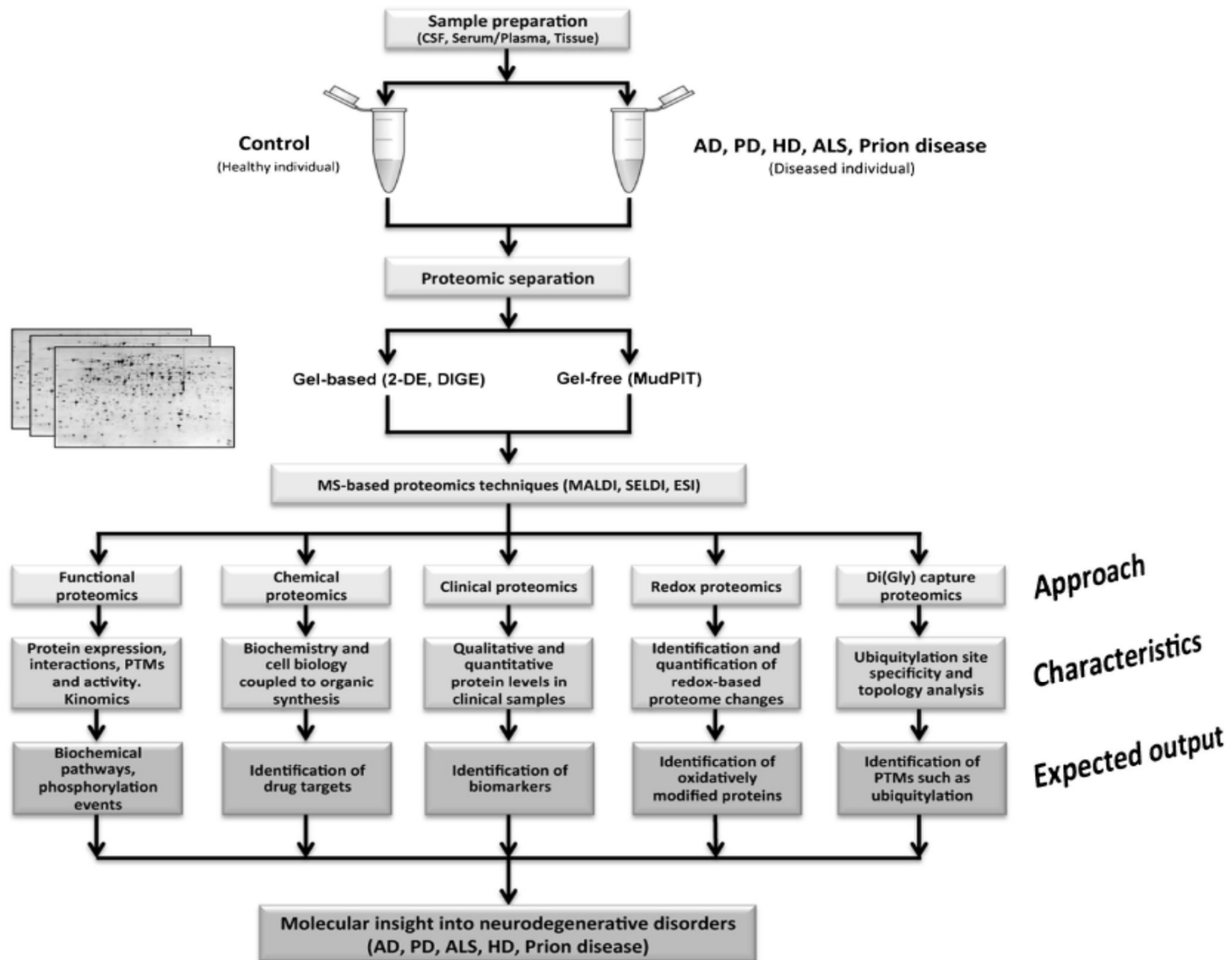
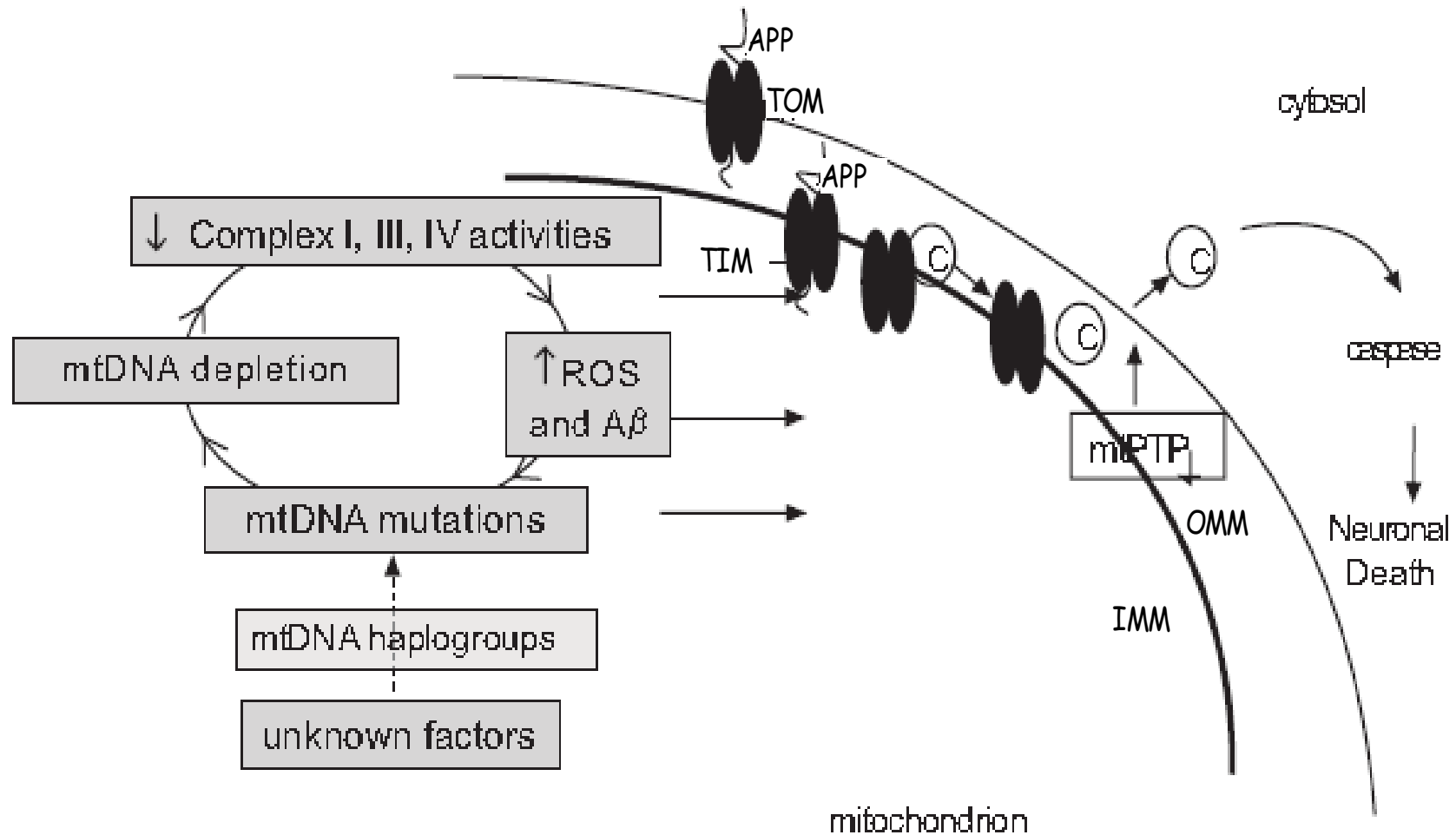


Fig. 1 Schematic diagram showing the workflow of proteomics approaches applicable to neurodegenerative diseases. The diagram shows the different proteomics approaches used in the field, their main characteristics, and the expected outputs from each approach

1. Change with neurodegeneration (i.e. degeneration of cortical neurons);
2. Show an association with the clinical phenotype arising secondary to this degenerative process;
3. Have a direct association with disease progression, without intermediate variables;
4. Have robust longitudinal data linking it to disease progression;
5. Not be influenced by symptomatic treatment, but only by a true change in the neurodegenerative process;
6. Predict long-term changes in disease progression by short-term changes in the biomarker;
7. Be generalisable to people with differing characteristics (e.g. age, gender, race);
8. Be continually variable (ideally linearly for simplicity);
9. Be sensitive, reflecting small changes in disease progression;
10. Be quick and cheap to measure, and amenable to blinded assessment;
11. Be suitable for measurement reliably across different centres;
12. Be suitable for repeated measurement in the same patient;
13. Be safe and tolerable to the patient.



Ο προτεινόμενος μηχανισμός του κυτταρικού θανάτου που επάγεται από τα μιτοχόνδρια στο AD. Η “υπόθεση του μιτοχονδριακού καταρράκτη” θα μπορούσε να εξηγήσει πολλά από τα βιοχημικά, γενετικά και παθολογικά χαρακτηριστικά του σποραδικού AD. Οι σωματικές μεταλλάξεις του mtDNA θα μπορούσαν να προκαλέσουν απώλεια ενέργειας, αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS) και συσσώρευση του αμυλοειδούς-β (Aβ), τα οποία σε έναν φαύλο κύκλο ενισχύουν την βλάβη του mtDNA και το οξειδωτικό στρες και μπορεί να διευκολύνουν το άνοιγμα του πόρου μετάπτωσης της διαπερατότητας (mtPTP), ο οποίος επάγει τον κυτταρικό θάνατο στην απόπτωση. Ακόμα, η συσσώρευση της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (APP) ανάμεσα στα μιτοχονδριακά κανάλια εισαγωγής (TIM και TOM) μπορεί να εμποδίζει την είσοδο των κωδικοποιούμενων από τον πυρήνα υπομονάδων του συμπλόκου IV, εξηγώντας έτσι την παρατηρούμενη μείωση της ενεργότητας του συμπλόκου IV και τα αυξημένα επίπεδα του H₂O₂.