

ROLUL HOMOCISTEINEI ÎN PATOGENIA BOLII ALZHEIMER

Alexandru Adam, Madalina Cebuc, Ina Timotin,
Victor Ojog, Svetlana Lozovanu

Conducător științific: Victor Vovc

Catedra de fiziologie a omului și biofizică, USMF „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Homocisteina (HC) este un aminoacid intermediar al metabolismului metioninei, strâns dependent de vitamina B12. În condiții patologice, nivelurile plasmatiche ale HC cresc, determinând apariția hiperhomocisteiniei (hHC) – implicată în patogeneza maladiilor neurodegenerative, precum boala Alzheimer (BA). **Scop.** Stabilirea mecanismelor patofiziologice cheie prin care hiperhomocisteinemia contribuie la dezvoltarea și progresia BA. Aprecierea potențialului terapeutic al suplimentării cu vitamina B12. **Material și metode.** Revista literaturii, bazată pe criteriile PRISMA, include 17 studii – 3 meta-analize, 8 revizui narrative, 4 observaționale, 2 experimentale. Au fost selectate articole (art) publicate între 2016-2025 în bazele de date PubMed și ScienceDirect folosind termenii cheie: „Hyper-/homocysteine”; „Neurodegeneration”; „Alzheimer’s disease”; „vitamin B12”. **Rezultate.** Studiile susțin rolul HC în patofiziologia BA, implicând-o în: acumularea amiloidului- β ($A\beta$); hiperfosforilarea proteinelor tau (p-tau); stresul oxidativ; disfuncția sinaptică. hHC accelerează proteinopatia: $A\beta$ – via hipometilarea ADN și activarea γ -secretazelor (4 art); p-tau – prin activarea GSK3 și caspazei-3 (3 art). Idem, hHC induce stres oxidativ (auto-oxidarea HC, neuroinflamație, disfuncție endotelială, -7 art) și excitotoxicitate (agonist AMPAR și NMDAR, inhibitor GABA-A/B, -3 art). Vitamino-terapia B12 s-a asociat cu reducerea nivelurilor HC serică, susținerea funcției colinergice și ameliorarea performanței cognitive (4 art). **Concluzii.** Hiperhomocisteinemia contribuie prin multiple mecanisme patofiziologice la procesul neurodegenerativ specific bolii Alzheimer. Suplimentarea cu vitamina B12 reprezintă o opțiune promițătoare în reducerea impactului patologic al homocisteinei și susținerea funcției cognitive. **Cuvinte-cheie:** homocisteina, boala Alzheimer, vitamina B12, neurodegenerare.

THE ROLE OF HOMOCYSTEINE IN THE PATHOGENESIS OF ALZHEIMER’S DISEASE

Alexandru Adam, Madalina Cebuc, Ina Timotin,
Victor Ojog, Svetlana Lozovanu

Scientific adviser: Victor Vovc

Department of Human Physiology and Biophysics, *Nicolae Testemițanu*
University, Chișinău, Republic of Moldova

Introduction. Homocysteine (HC) is an intermediary amino-acid of methionine metabolism, which is tightly regulated by vitamin B12. In pathological conditions, plasma levels of HC increase, leading to hyperhomocysteinemia (hHC) – involved in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer’s Disease (AD). **Objective.** To establish the key pathophysiologic mechanisms by which hyperhomocysteinemia contributes to the development and progression of AD. To assess the therapeutic potential of vitamin B12 supplementation. **Material and methods.** The narrative review, done according to PRISMA, includes 17 studies (3 meta-analysis, 8 narrative reviews, 4 observational, 2 experimental). Articles (art) published between 2016-2025 were selected from the data bases PubMed and ScienceDirect, using the key-words: „Hyper-/homocysteine”; „Neurodegeneration”; „Alzheimer’s disease”; „vitamin B12”. **Results.** Studies support HC’s role in AD’s pathophysiology, tying it to: accumulation of β -amyloids (βA); tau protein hyperphosphorylation (tau-p); oxidative stress; synaptic dysfunction. hHC accelerates the proteinopathy: βA – via DNA hypomethylation and γ -secretase activation (4 art); tau-p – by GSK3 and caspase-3 activation (3 art). Also, hHC induces oxidative stress (HC auto-oxidation, neuroinflammation, endothelial dysfunction, -7 art) and excitotoxicity (AMPA and NMDAR agonist, GABA-A/B inhibitor, -3 art). Vitamin B12 therapy was related to dropping HC plasma levels, cholinergic function support and cognitive performance improvement (4 art). **Conclusion.** Hyperhomocysteinemia contributes to the specific neurodegenerative process of Alzheimer’s Disease through multiple pathophysiological mechanisms. Vitamin B12 supplementation represents a promising option in reducing the pathological impact of homocysteine and cognitive function support. **Keywords:** homocysteine, Alzheimer’s, vitamin B12, neurodegeneration.