

Hipoteza infektivnog nastanka Alzheimerove bolesti

Dugonjić, Marta

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:197885>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-10**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marta Dugonjić

Hipoteza infektivnog nastanka Alzheimerove bolesti

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Klinici za neurologiju pod vodstvom doc.dr.sc. Marine Boban i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

POPIS KRATICA:

Aβ	engl. <i>β-amyloid peptide</i> , amiloidni β peptid
AB	Alzheimerova bolest
ACV	aciklovir
APOE	engl. <i>apolipoprotein E</i> , apolipoprotein E
APP	engl. <i>amyloid precursor protein</i> , amiloidni prekursorski protein
CSF	engl. <i>cerebrospinal fluid</i> , likvor
DNA	engl. <i>deoxyribonucleic acid</i> , deoksiribonukleinska kiselina
HIV	virus humane imunodeficijencije
HSV-1	virus herpesa simpleksa tip 1
K-O	engl. <i>knockout</i> , genetski modificirani
NFT	engl. <i>neurofibrillary tangles</i> , neurofibrilarne petlje
NSAID	engl. <i>nonsteroidal anti-inflammatory drug</i> , nesteroidni protuupalni lijekovi
pTau	engl. <i>hyperphosphorylated Tau protein</i> , hiperfosforilirani Tau protein
SŽS	središnji živčani sustav

Sadržaj:

Sažetak	I
Summary	II
1. Uvod.....	1
2. Patofiziologija i hipoteze nastanka Alzheimerove bolesti	3
3. Infektivna hipoteza Alzheimerove bolesti	5
3.1. Herpes simplex virus tip 1	7
3.2. Chlamydophila pneumoniae.....	10
3.3. Spirohete.....	13
3.4. Probavni mikrobiom	15
3.5. Virus humane imunodeficijencije.....	16
4. Dijagnostika, liječenje i prevencija.....	17
5. Zaključak.....	19
6. Zahvale	21
7. Literatura.....	22
8. Životopis.....	27

Sažetak

Hipoteza infektivnog nastanka Alzheimerove bolesti

Marta Dugonjić

Neurodegenerativne bolesti pripadaju izazovima 21. stoljeća protiv kojih se ljudska populacija bori uslijed trenda porasta životne dobi. Demencija je sindrom karakteriziran progresivnim gubitkom kognitivnih sposobnosti, a Alzheimerova bolest, kao vodeći primjer te grupe poremećaja, jedna je od najčešćih i najtežih oblika demencija. Klinički simptomi mogu nastati u bilo kojoj dobi, ali prvenstveno je to bolest starije populacije. Oboljelima je zajednička klinička slika kroničnog, progresivnog, ireverzibilnog propadanja kognitivne funkcije za koju je terapijski pristup još nepoznat, izuzev onog simptomatskog. Mogući uzroci Alzheimerove bolesti opsežno se istražuju, ali do ovog trenutka bez konačnog rezultata. Zadnjih godina znanstvenici sve više ističu na kronične virusne i bakterijske infekcije kao potencijalne čimbenike rizika neurodegenerativnih poremećaja zbog kojih bi nastali upalni procesi u organizmu mogli izravno potaknuti neurotoksične puteve koji vode do gubitka neurona i sinapsi te nakupljanja amiloidnih plakova i neurofibrilarnih petlji. Ukoliko se patogeni utjecaj mikroorganizama na razvoj Alzheimerove bolesti dokaže valjanim, pravovremenom dijagnostikom u presimptomatskoj fazi bolesti otvaraju se vrata novim terapijskim mogućnostima.

Ključne riječi: Alzheimerova bolest, B. Burgdoferi, C. pneumoniae, HIV, HSV-1, HIV, infekcija, neurodegeneracija, Treponema

Summary

Hypothesis of infectious development of Alzheimer's disease

Marta Dugonjić

As life expectancy is rising, neurodegenerative disorders are becoming one of the most compelling challenges of 21st century. Dementia is a syndrome characterized with progressive loss of cognitive abilities and Alzheimer's disease is one of the most common types of dementia. Clinical symptoms can arise at any age, but more often it is a disease of older population. Affected person has classic clinical presentation of chronic, progressive, irreversible deterioration of cognitive function with still unknown proper therapeutic approach apart from symptomatic. Possible cause of Alzheimer's disease is still unknown, but several hypotheses exist. In recent years the growing number of studies started referring to chronic viral and bacterial infections as potential risk factors of neurodegenerative disorders. Due to inflammatory reactions in organism, they could directly induce neurotoxic pathways and lead towards neuron and synapse loss, as well as accumulation of amyloid plaques and formation of neurofibrillary tangles. If hypothesis of infectious development of Alzheimer's disease proves to be valid, early diagnosis in presymptomatic phase could lead to new therapeutic possibilities.

Key words: Alzheimer's disease, B. Burgdoferi, C. pneumoniae, HIV, HSV-1, infections, neurodegeneration, Treponema

1. Uvod

Mala skupina psihijatara predvođena Aloisom Alzheimerom, u Tübingenu 1906. godine predstavila je kliničku sliku i neuropatološke karakteristike jedne od danas najčešćih neurodegenerativnih bolesti koju je Emil Kraepelin zatim nazvao Alzheimerovom bolešću (AB).(1) Uzročnik je demencije, sindroma obilježenog simptomima progresivnog neurokognitivnog propadanja čija je pojava danas u porastu zahvaljujući sve većem broju starije populacije. Procjenjuje se da će do 2050. godine u Sjedinjenim Američkim Državama biti milijun novih slučajeva AB godišnje što će postaviti AB na peto mjesto ljestvice uzroka smrti osoba starijih od 65 godina.(2) Američki Nacionalni institut za starenje i Alzheimerova udruga (engl. *National Institute on Aging and Alzheimer's Association*, NIA-AA) predložili su podjelu AB na 3 faze: 1. pretklinička faza s pojavom neuropatoloških promjena, no s očuvanim kognitivnim sposobnostima; 2. blagi kognitivni poremećaj (engl. *Mild Cognitive Impairment*, MCI) s pojavom kliničkih simptoma, odnosno početkom kognitivnih smetnji koje trenutno ne narušavaju svakodnevni život; 3. AB i demencija, faza u kojoj stradava kvaliteta svakodnevnog života zbog razvoja simptoma u punom zamahu.(3,4)

Klinička slika AB tipično počinje blagim pogoršanjem sposobnosti pamćenja novih informacija, prisjećanja nedavnih razgovora i događaja. S vremenom dolazi do progresije bolesti i poremećajem ostalih kognitivnih funkcija te pojave neuropsihijatrijskih simptoma i poteškoća u komunikaciji, dezorijentacije, smetenosti,

lošeg prosuđivanja, promjena u ponašanju, da bi u konačnici oboljeli postali u potpunosti ovisni o tuđoj pomoći pri hranjenju, održavanju higijene, oblačenju i hodanju, često završavajući svoj život vezani za krevet i nesposobni za komunikaciju.(2)

Etiologija AB zasad nije poznata. U manje od,1% slučajeva AB je nasljedna (familijarna) zbog postojanja genetske mutacije koja se prenosi autosomno dominantnim oblikom nasljeđivanja i okarakterizirana je pojavom kliničke slike u mlađoj životnoj dobi (prije 65. godine života).(2) Te mutacije zahvaćaju gene za amiloidni prekursorski protein (*APP gen*), gene za presenilin 1 (engl. *presenilin 1*, PS1) i presenilin 2 (engl. *presenilin 2*, PS2). Većina stručnjaka vjeruje da je razlog nastanka AB multifaktorijalan, pri čemu je bitno istaknuti najvažnije rizične faktore: stariju životnu dob, nosilaštvo gena za $\epsilon 4$ alel apolipoproteina E (*APO $\epsilon 4$ gen*) i postojanje drugih kroničnih bolesti poput hipertenzije i šećerne bolesti. Otkriveno je i da većina osoba s Downovim sindromom (trisomijom 21. kromosoma) pokazuje simptome demencije ukoliko dožive peto desetljeće života.(2) Patološke promjene obilježene su nakupljanjem abnormalnih proteina u moždanom tkivu za koje se vjeruje da pridonose oštećenju neurona, sinapsi i neuronskih puteva s početkom u medijalnom temporalnom režnju te progresijom bolesti i u druge regije mozga korelirajući s težinom demencije te rezultirajući karakterističnim simptomima AB kako se broj sinapsi smanjuje i broj neurona odumire.(5) U mozgu pacijenata s poodmaklom fazom AB mogu se naći znakovi upale, atrofije moždanog tkiva te ostatci mrtvih i odumirućih neurona.(2)

2. Patofiziologija i hipoteze nastanka Alzheimerove bolesti

Karakteristične patološke značajke AB su senilni plakovi (engl. *senile plaques*, SP) te neurofibrilarne petlje (engl. *neurofibrillary tangles*, NFT). Temeljeno na tim spoznajama, razvile su se dvije najznačajnije hipoteze, amiloidna i tau hipoteza nastanka AB.

Prema amiloidnoj hipotezi nastanka AB, u AB proteolizom APP nastaju amiloid-beta ($A\beta$) peptidi dugački 40 i 42 aminokiseline ($A\beta_{40}$ i $A\beta_{42}$) pri čemu je $A\beta_{42}$ skloniji agregaciji i neurotoksičniji nego $A\beta_{40}$. Oligomeri tih peptida tvore senilne plakove u mozgu bolesnika s Alzheimerovom bolesti. Dijagnostički je u oboljelih od AB uočena smanjena koncentracija $A\beta$ proteina u cerebrospinalnoj tekućini (engl. *cerebrospinal fluid*, CSF) koja je vjerojatno nastala zbog njegova smanjena uklanjanja iz mozga putem CSF u krv što vodi do povećanog nakupljanja plakova u moždanom tkivu.(6) Što su plakovi $A\beta$ gušći i više međusobno isprepleteni, uzrokuju veće oštećenje na lokalnim aksonima, dendritima i sinapsama te stimuliraju astrocite i mikrogliju na odgovor s posljedičnim generaliziranim gubitkom moždanih stanica i kritičnim neurodegenerativnim promjenama zbog smanjenog kapaciteta kompenzacije poremećenih signalizacijskih puteva.(7)

Prema tau hipotezi nastanka AB hiperfosforilacija Tau proteina dovodi do neuralne i aksonalne degeneracije. U normalnim uvjetima Tau protein nije hiperfosforiliran, čini dio aksonalnog citoskeleta koji tvori mikrotubule i bitan je za normalno funkcioniranje neurona. U hiperfosforiliranom obliku, Tau protein je sastavni dio NFT u mozgu osoba s AB pri čemu pretjerana fosforilacija uzrokuje poremećaj regulacije transkripcijske aktivnosti i oštećenje autofagičnih procesa čišćenja što vodi do nakupljanja abnormalnih oblika proteina.(8)

Osim prethodne dvije hipoteze, postoji i tzv. vaskularna hipoteza nastanka AB. Njezini pobornici smatraju da je glavni okidač nastanka AB ishemija cerebralnih krvnih žila koja je odgovorna za regionalna mjesta hipoperfuzije u mozgu i kognitivne poremećaje. Osobe obično u svojoj anamnezi navode povijest moždanog krvarenja, ishemijskog infarkta mozga, subarahnoidalnog krvarenja, pada kognitivnih sposobnosti. AB može proizaći i iz kombinacije vaskularne i amiloidne hipoteze jer je uočeno češće amiloidno odlaganje u oštećenim stijenkama krvnih žila kod osoba s AB, tj. postojanje tzv. cerebralne amiloidne angiopatije. S obzirom da značajan dio populacije ima neku od kroničnih bolesti koje mogu utjecati na krvne žile mozga poput hipertenzije i šećerne bolesti te ostale rizične faktore koji pogoduju progresiji mikrovaskularnih oštećenja i smanjuju krvnu opskrbu moždanog tkiva, može se pretpostaviti da vaskularna hipoteza ima značajan doprinos u patogenezi AB iako postoji mnogo vaskularnih oštećenja u mozgu koja ne vode ka stvaranju A β .(9)

3. Infektivna hipoteza Alzheimerove bolesti

Infektivna hipoteza nastanka AB posljednjih godina ima sve više pobornika. Dosadašnji rezultati usmjeravaju pažnju znanstvenika na istraživanje mikroorganizama, poput Herpes simplex virus tip 1 (HSV-1), Chlamydoxile pneumoniae, virusa humane imunodeficijencije (HIV) te spiroheta vrsta Treponema i Borrelia burgdoferi, koji stimuliraju kronično upalno stanje u čovjeku, tvoreći tokom života tzv. neurobiom u središnjem živčanom sustavu te čekaju povoljnu priliku za reaktivaciju kada imunosti sustav i obrambeni mehanizmi počinju slabjeti, pridonoseći neurodegeneraciji.(9–11) Rastući broj literature govori u prilog infektivnim upalama SŽS kao ključnim medijatorima u etiologiji neurodegenerativnih bolesti.(11)

Mozak tokom starenja postaje posebno ranjiv i podložan okolišnim čimbenicima zbog slabljenja funkcije imunosti mehanizama, što vodi do lakšeg ulaska infektivnih mikroorganizama iz periferije u SŽS. Usporedno sa starenjem, povećavaju se i procesi oksidativnog stresa na stanice, barijera između krvi i mozga postaje propusnija, a mikroorganizmi razvijaju različite puteve ulaska. Posljedično povećanoj vulnerabilnosti, patogeni uzrokuju upalne procese i degenerativne promjene u područjima mozga tipičnima za AB zbog kompromitiranih neuronskih puteva prijenosa informacija.(12) Nedavna otkrića da je A β antimikrobni peptid (engl. *antimicrobial peptide*, AMP) usmjeren protiv bakterija, virusa i gljivica, osnažuju dosadašnju hipotezu infektivnog nastanka AB.(13) Prije se smatralo da je A β nefunkcionalni nusprodukt katabolizma

APP-a, no rad Davida Bodea sa Sveučilišta u Londonu pokazuje da A β može narušiti izvanstaničnu homeostazu kalcijevih iona, čime prekida i perforira dielektričnu barijeru stanične membrane mikroorganizma stvarajući pore čime omogućuje proteolitičkim enzimima uništenje bakterija, virusa i gljiva. Rezultati proizašli iz te studije upućuju da samo A β 42 pokazuje te citotoksične osobine, ne i A β 40.(14) Još jedno istraživanje također potvrđuje antimikrobni učinak A β na eksperimentu provedenom na miševima. Zaraženi i APP genetski modificirani (K/O) miševi imali su nižu ekspresiju A β te veću smrtnost, za razliku od genski normalnih, zaraženih miševa. U istom radu predstavljen je i mogući drugi mehanizam djelovanja A β prema kojem on ima heparin-vežuću aktivnost čime djeluje na ugljikohidrate na staničnoj stijenci mikroorganizma (proces oligomerizacije). Povezavši se sa stijenkom mikroorganizma, započinje kaskada fibrilizacije A β peptida kako bi uhvatilo i posljedično zarobio mikroorganizme u proteaza-otpornu mrežu A β peptida, a nastala reakcija dovodi do patološkog gomilanja sve gušćih nakupina A β u mozgu.(15) U skladu s tim, tzv. senilni plakovi u AB ustvari bi mogli činiti biofilm – zaštitni konglomerat oko mikroorganizama kojim se nastoji ograničiti daljnji razvoj i umnožavanje patogena. Kada je biofilm funkcionalan, mikroorganizmi su suprimirani i nema kliničkih simptoma, a ukoliko mikrobi uspiju izaći iz biofilma nastupa reaktivacija upalnih procesa s mogućom pojavom simptoma.(9) Upalni procesi ne moraju nužno biti posljedica nakupljanja A β peptida, nego odlaganje A β peptida može pokrenuti imunosne upalne zaštitne mehanizme s ciljem obrane od mikroorganizama. Sâm A β peptid može nositi ulogu i pokretača i izvršitelja upalnih reakcija poprimajući ulogu imunomodulatora u pokušaju eradikacije infektivnih mikroba.(9,16)

3.1. Herpes simplex virus tip 1

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (engl. *World Health Organisation*, WHO), virusi iz porodice Herpesviridae inficiraju 90% svjetske populacije dok dosegnu dob od 60 godina. Ljudi su jedini domaćini najmanje 9 vrsta herpes virusa, a HSV-1 kao jedan od visoko prevladavajućih infektivnih mikroorganizama u općoj populaciji, postao je predmetom brojnih istraživanja u kojima se povezuje njegova potencijalna uloga rizičnog čimbenika u patogenezi AB.(10–12,17,18) Virus herpesa simpleksa su virusi s dvostruko zavijenom deoksiribonukleinskom kiselinom (engl. *deoxyribonucleic acid*, DNA) čiji replikacijski ciklus traje 4-12 sati ovisno o vrsti stanice u kojoj se događa. HSV na stanicu djeluje citotoksično, osim na neke živčane stanice u kojima genom virusa opstaje u prigušenom (latentnom) stanju. Ganglijske osjetilne stanice ili stanice autonomnog živčanog sustava zahvaćene su tom latencijom gdje naknadno može doći do reaktivacije virusnog genoma te ponovne ekspresije i oslobađanja viriona iz neurona sa završetkom replikacijskog ciklusa prijelazom virusa u epitelne stanice. Primarna infekcija HSV-1 češće se događa u dječjoj dobi na ulaznome mjestu koje može biti sluznica usne šupljine ili oštećena koža, te je najčešće asimptomatska, no dovoljno učinkovita da se virus transportira do ganglijskih stanica i okolnog živčanog tkiva. Reaktivacija ovisi o imunosnom statusu pojedinca koji, ukoliko je slabiji, daje kliničku sliku infekcije HSV-1: bolne vezikule na eritematoznoj podlozi u kojima se može dokazati virusna DNA.(19)

Osim kožno-sluzničnih promjena, HSV može se manifestirati i neurološkom slikom encefalitisa, što se tumači retrogradnim transportom virusa iz područja ganglija u smjeru srednje lubanjske jame. Klinički se prezentira naglim početkom simptoma s povišenjem temperature, glavoboljom, epileptičkim napadajima, smetnjama govora te razvojem drugih žarišnih neuroloških simptoma ovisno o zahvaćenom režnju.(19)

Infektivna hipoteza temeljena na HSV-1 kao rizičnom faktoru za AB razvila se iz više studija koje su otkrile prisutnost HSV-1 DNA (u latentnom stanju) u vrlo specifičnim područjima unutar amiloidnih naslaga u mozgovima oboljelih od AB. Doduše, reaktivacija u AB započinje suptilnije, lokaliziranije i sa slabijim učinkom nego u kožno-sluzničnim promjenama, uzrokujući kronični tok bolesti. Epidemiološka istraživanja pokazala su da visoke razine IgM na HSV-1 (čija koncentracija raste u nedavnoj reaktivaciji) prati niska razina A β peptida u plazmi, moguće radi akumulacije A β peptida u moždanim stanicama.(20) Nadalje, oboljeli od AB s određenom skupinom gena imali su više HSV-1 genoma i viši rizik za razvoj AB. Među njima su slijedeći geni: *ATP-binding cassette*, *ABCA7* (engl. *sub family A member 7*), *MSA4* (engl. *membrane spanning A4*), *CD2AP* (engl. *CD2 associated protein*), *CD33* (engl. *cluster of differentiation 33*) i *EPHA1* (engl. *ephrin receptor A1*).(21) Polimorfizam jednog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphism*, SNP) u navedenim genima može doprinijeti individualnim razlikama u prijemčivosti mozga virusnim mikroorganizmima koji se služe raznovrsnim mehanizmima u svome napadu na čovjeka.(21)

Guzman Sanchez i njegov tim proveli su istraživanje u kojem su proučavali povezanost između infekcije HSV-1, starenja, spola i gena za apolipoprotein E. Zarazili

su dvomjesečne mužjake i ženke miševa divljeg tipa te APO ϵ 4-K/O miševe i pratili ih 16 mjeseci. Izmjerena je maksimalna razina virusa u mozgu tokom akutne faze, pad u odrasloj dobi te ponovan porast tijekom starenja. Osim toga, divlji tip ženki miševa imao je 43 puta veću razinu virusa nego APOE-K/O miševi. Rezultati su također pokazali da je infekcija uzrokovala gubitak pamćenja i smanjenje metaboličkih sposobnosti neurona.(20)

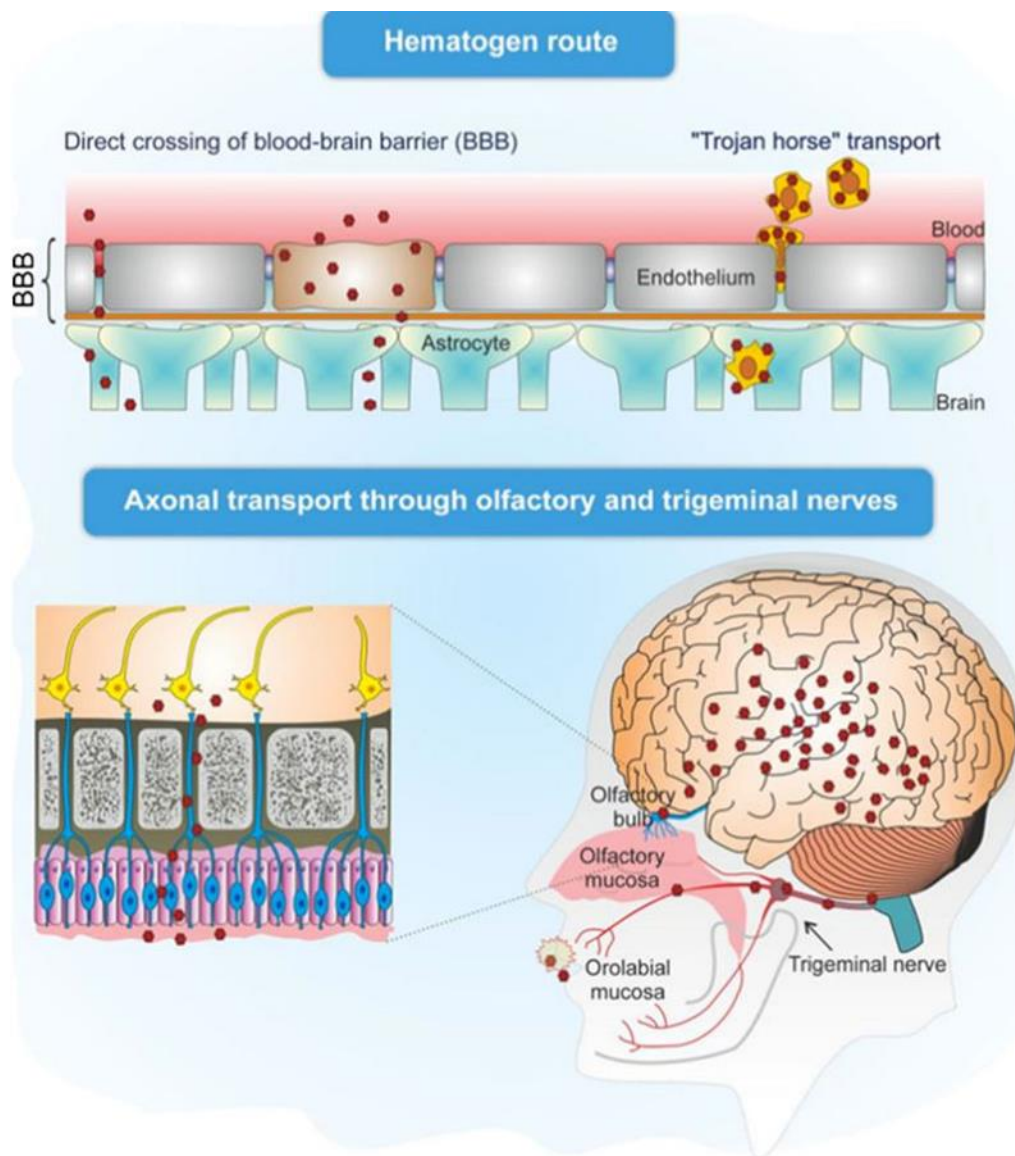
Sljedeći ključni element u pokretanju neurodegenerativnih bolesti jest oksidacijski stres čija razina raste sa starenjem zbog akumulacije pro-oksidacijskih čimbenika. U skladu s time kod infekcije HSV-1 dolazi do smanjenja intraneuronske razine glutationa, vodećeg endogenog antioksidansa, te se tako stvaraju reaktivni kisikovi spojevi i potiče oštećenje mitohondrijske DNA.(22) Kao rezultat, sinapse pogođene visokim razinama oksidacijskog stresa počinju polako odumirati uzrokujući neurodegenerativne promjene. Usto, pokreće se apoptotska smrt stanica te svi čimbenici u kombinaciji doprinose novom mjestu ulaska virusa kroz sinaptičke membrane gdje se ponovo odigrava začarani krug propadanja neuralnih stanica.(12) U jednom istraživanju navodi se da rana infekcija u djetinjstvu može biti odgovorna za razvoj neuroloških poremećaja u prijemčivih odraslih. Infekcija je latentna tijekom većine vremena u odrasloj dobi, ali se reaktivira u određenom vremenskom trenutku, vjerojatno u imunosupresivnom stanju.(23)

3.2. Chlamydophila pneumoniae

Sljedeći potencijalni uzročnik AB dolazi iz obitelji obligatnih unutarstaničnih bakterija. Klamidije su visoko razvijeni mikroorganizmi s jedinstvenim i složenim životnim ciklusom. Imaju metabolički inaktivno izvanstanično transportno tjelešce – elementarno tjelešce (ET), i veću unutarstaničnu reproduktivnu česticu – retikularno tjelešce (RT). Pod određenim uvjetima razvojni ciklus klamidija zaustavlja se u fazi RT što dovodi do perzistentne klamidijske infekcije te nosi veliku važnost u pojavi kroničnog oblika bolesti. Jedini prirodni domaćin *C. pneumoniae* jest čovjek koji se prezentira kliničkom slikom respiratornih simptoma, poglavito pneumonijom. Prijenos se odigrava kapljičnim putem i izravnim dodirrom ili infektivnim aerosolom.(24)

Istraživanja su otkrila prisutnost antigena *C. pneumoniae* u mozgu pacijenata oboljelih od AB što doprinosi hipotezi potencijalnog patološkog utjecaja infektivnih mikroorganizama u AB.(25) S obzirom na primarno mjesto infekcije u donjem dišnom sustavu, moguće je širenje inficiranim monocitima i makrofazima na tkiva van pluća što znači i prodor u moždane stanice, točnije mikrogliju, astrogliju, perivaskularne pericite i vaskularne endotelne stanice.(10,11) Nedavno objavljena studija u veljači 2019. godine donosi nove spoznaje o potencijalnom utjecaju *C. pneumoniae* u patogenezi AB. U in vitro uvjetima, ljudski astrociti zaraženi s *C. pneumoniae* (72 sata nakon infekcije) pokazali su povećanu aktivnost upalnih procesa i sklonost razgradnji APP te stvaranju amiloida.(26) Osim hematogenim putem, infektivni agensi prolaze u SŽS transportom

aksonima kranijalnih živaca. Istraživanje objavljeno u časopisu *Neurobiology of Aging*, pokazalo je da intranazalnom inokulacijom miševa s patogenom *C. pneumoniae* nastaje infekcija nazalnog olfaktornog epitela koja se nakon 3 mjeseca razvija u perzistentnu infekciju. Nadalje, došlo je do širenja infekcije na olfaktorni bulbus što je posebno zanimljivo jer su i olfaktorni putevi i entorinalni korteks, osim hipokampusa i temporalnog režnja, područja ranih patoloških promjena u mozgu oboljelih od AB, te se time podupire tvrdnja o transportu do navedenih područja s primarnih mjesta inokulacije. (Slika 1.) (11,27) Imunoelektronskim mikroskopom detektirana su klamidijalna ET i RT u pacijenata s dijagnozom AB, ali ne i u pacijenata bez AB. (27) Upalni odgovor u mozgu direktno je stimuliran lipopolisaharidom na vanjskoj membrani *C. pneumoniae* i/ili proizvodnjom proteina toplinskog šoka (engl. *heat shock protein*, HSP) i proupalnih citokina (IL-1 β , TNF α , IL-6, IFN γ , IL-12) rezultirajući akumulacijom amiloidnog β -peptida.(27) Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdilo je li *C. pneumoniae* uzročnik AB ili oportunist koji iskoristi svoju priliku i nađe put ka već oštećenom moždanom tkivu.



Slika 1. Mehanizmi prodora infektivnih mikroorganizama u SŽS: uobičajen hematogen put inficiranim monocitima i makrofazima kroz krvno—moždanu barijeru naspram transporta aksonima kranijalnih živaca, kada primarno mjesto infekcije nazalnog epitela progredira na olfaktorni bulbus sa sklonošću širenja ka moždanim regijama, među ostalim i onima prepoznatima kao patološki promijenjenima u mozgu oboljelih pacijenata od Alzheimerove bolesti. Prema: De Chiara G, Marcocci ME, Sgarbanti R, Civitelli L, Ripoli C, Piacentini R, et al. Infectious agents and neurodegeneration. Mol Neurobiol. 2012;46:614–38.

3.3. Spirohete

Borrelia burgdoferi uzročnik je lajmske borelioze, bolesti u čijoj simptomatologiji u Europi većinom prevladavaju neurološki simptomi. Ljudi obole ugrizom krpelja inficiranog borelijom koja se nakon inokulacije proširi lokalno u koži ili putem krvi i limfe po tijelu s potencijalom zahvaćanja svih tkiva, posebice onih za koja posjeduje organotropiju kao što je SŽS. *Treponema pallidum* je spolno prenosivi uzročnik sifilisa koji tokom faze rane infekcije hematogenom diseminacijom može također naseliti i SŽS.(19)

Neurotropnost spiroheta je poznata. Osim hematogene diseminacije, šire se limfom i živčanim vlaknima te olfaktornim putevima što doprinosi spoznajama o olfaktornom načinu prijenosa poznatom iz prijašnjih istraživanja degenerativnih procesa rane faze AB.(28) Nakon višegodišnjeg praćenja i promatranja, *T. pallidum* i *B. burgdoferi* povezane su s patološkom pojavom kortikalne atrofije. Kronična infekcija navedenim spirohetama uzrokuje odlaganje amiloidnih plakova u kasnim stadijima neurosifilisa i neuroborelioze te sporoprogresivnu demenciju i atrofiju mozga.(28) Osim *T. pallidum*, u mozgu, trigeminalnom živcu i gangliju oboljelih od AB PCR tehnikom nađene su i periodontalne vrste *Treponema*.(29) Također, pažnje vrijedan podatak je i da *T. pallidum* često u iste osobe uzrokuje infekciju zajedno s Herpes virusom i *Candidom albicans*, a *B. burgdoferi* s Herpes virusom i *Chlamydomphilom pneumoniae*, infektivnim mikroorganizmima koji su već ranije prepoznati kao potencijalni okidači

neurodegenerativnih procesa.(28) Doduše, zbog endemske rasprostranjenosti B. burgdoferi te malog broja zaraženih osoba i borelijama i treponemama, komplicirano je pribaviti više informacija o njihovom mogućem utjecaju na razvoj AB.

3.4. Probavni mikrobiom

Mikrobiom je naziv za zajednicu svih mikroorganizama koji žive na nama i u nama zajedno s njihovim ukupnim genetskim materijalom. Oralni mikrobiom osim periodontalnih *Treponema* može sadržavati i patogenu gram-negativnu bakteriju *Porphyromonas gingivalis*, uzročnika periodontitisa i gingivitisa. Kronična infekcija navedenom bakterijom može utjecati na cjelokupni ljudski organizam i povezana je s nastankom kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa mellitusa tip 2 i reumatoidnog artritisa, rizičnih faktora koji doprinose razvoju AB.(30) Njena točna patofiziološka uloga u AB zasad nije poznata, ali smatra se da kao i spirohete ima određene mehanizme zaštite od imunološkog sustava (poput liposaharidne kapsule i gingipaina) te štoviše vrši supresiju sekrecije interleukina 2 i potiče proupalne procese, narušava krvno-moždanu barijeru i uzrokuje ireverzibilna oštećenja neurona te odlaganje A β .(9) Distalnije u ljudskom probavnom sustavu, neravnoteža bakterijske flore u crijevima koja se pojavljuje starenjem može doprinijeti razvoju AB. Crijeva su važna imunosna prepreka svim potencijalnim patogenima, no ukoliko njihova uloga s vremenom počinje slabjeti, raste mogućnost prodora štetnih mikroorganizama zbog povećanja propusnosti stijenke probavnog sustava. Prema toj spoznaji, razvila se hipoteza o osovini između crijevnog mikrobioma i SŽS gdje patogene bakterije imaju sposobnost djelovanja na mikrogliju, otpuštanja citokina te stimulaciju neurotransmitera i imunomodulatora čime povisuju upalne procese u mozgu i potenciraju stvaranje A β .(9,31)

3.5. Virus humane imunodeficijencije

HIV je retrovirus koji od potpuno asimptomatske bolesti vodi ka uništenju imunskog sustava, tzv. sindromu stečene imunodeficijencije (engl. *acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS). Čovjek se inficira HIV-om spolnim putem, krvlju i u trudnoći, odnosno tokom porođaja s majke na dijete. Virus inficira stanice koje nose receptor CD4, poglavito limfocite T, gdje se intenzivno umnožava te potom širi po tijelu. Glavno sijelo su limfatični organi koji se godinama postupno iscrpljuju, a broj CD4+ limfocita T u krvi pada rezultirajući njihovim gotovo potpunim uništenjem. Klinički tijek bolesti je varijabilan, kroničan i progresivan proces sa širokim spektrom kliničke manifestacije. Uznapredovala bolest s vrlo niskim brojem CD4+ limfocita T karakterizirana je oportunističkim infekcijama, tumorima, psihofizičkim propadanjem i demencijom.(24) Često se manifestira kao HIV-om povezani neurokognitivni poremećaj (engl. *HIV-associated neurocognitive disorder*, HAND), s atrofijom moždanih stanica i progresivnim gubitkom sinaptičke povezanosti i neurona u anatomskim regijama tipično zahvaćenih u AB.(25) Virusni površinski protein gp120 izravno je uključen u patogenezu potičući redukciju presinaptičkih završetaka i dendrita. No na koji način infekcija HIV-om povećava nakupljanje A β , nije još razjašnjeno. U zdravom organizmu makrofazi i mikroglijalne stanice sudjeluju u razgradnji A β , a s obzirom da su i oni sami inficirani HIV-om, time je vjerojatno njihova ključna uloga narušena.(11)

4. Dijagnostika, liječenje i prevencija

Dosadašnje spoznaje uključene u hipotezu infektivnog nastanka neurodegenerativnih procesa bude nadu u razvoj novih dijagnostičkih metoda kojima bi se AB dijagnosticirala dok je još u predsimptomatskom stadiju čime bi se spriječilo ireverzibilno kognitivno oštećenje. Trenutni dijagnostički postupci većinom se zasnivaju na detaljnoj evaluaciji kliničke simptomatologije, kognitivnom profilu te detekciji patoloških značajki AB (bilo in vivo PET (pozitronska emisijska tomografija) tehnikama detektiranja tau ili amiloid proteina ili određivanju koncentracije ukupnog i hiperfosforiliranog tau proteina te amiloid-beta proteina u likvoru oboljelih osoba). Potvrda sumnji na infektivne mikroorganizme kao uzročnike razvoja AB te dokazivanje njihova genoma u cerebrospinalnoj tekućini, vodi ka razvitku novih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti za oboljele.

Glavno pitanje koje se nameće za sve ranije navedene potencijalne uzročnike AB jest postoji li onda učinkovita terapija i prevencija AB ako se radi o uzročnicima za koje postoji medikamentno liječenje. Ukoliko su dokazi dovoljno pouzdani da podrže hipotezu HSV-1 kao uzročnika, moguća je prva linija terapije antivirusnim lijekovima poput uobičajenog aciklovira (ACV) ili valaciklovira koji ima višu oralnu bioraspoloživost te istovremeno pokazuje i veću efikasnost i sigurnost od ACV. Točnije, valaciklovir cilja stanice koje sadrže replicirajući HSV-1 te zatim interferira s virusnom timidin kinazom i DNA polimerazom uzrokujući prekid DNA lanca. Nedavno su sintetizirani antivirotici

poput BAY 57-1293 čije je mjesto djelovanja helikaza-primaza kompleks virusne DNA, te intravenski imunoglobulin koji je posebice koristan ukoliko se koristi zajedno u kombinaciji s ACV kako bi neutralizirali izvanstanične oblike virusa.(20) Terapija imunoglobulinom je u nekoliko pacijenata oboljelih od AB bila dobro prihvaćena, a potom provedeni neuropsihologijski testovi pokazali su stabilizaciju ili poboljšanje nalaza u određenim kognitivnim domenama.(32) Osim antivirusnih lijekova, predlaže se i cijepljenje protiv HSV-1 kao preventivni pristup.(20)

Uz virusne infekcije, kronične i perzistentne bakterijske infekcije također igraju važnu ulogu u pokretanju i pojačavanju kroničnih upalnih procesa u AB. Ako bi se primijenili nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), moguće je sniziti rizik obolijevanja od AB jer NSAID inhibiraju proizvodnju prostaglandina, jednog od glavnih medijatora upale, te time smanjuju nakupljanje $A\beta$. Trenutno je njihovo pozitivno djelovanje zabilježeno samo kod osoba u ranoj fazi koje nemaju potpuno klinički razvijen oblik AB.(33) Prema nedavno provedenim eksperimentima, u pacijenata s dokazanom *C. pneumoniae* terapija antibioticima doksiciklinom i rifampinom usporila je pad kognitivnih sposobnosti u odnosu na placebo skupinu, kao i terapija doksiciklinom kod pacijenata s dokazanim spirohetama.(34) Iako pacijentima s HIV-om antiretrovirusna terapija (engl. *highly active antiretroviral therapy*, HAART) značajno snižava stopu mortaliteta, nije toliko utjecala na pad neurokognitivnog oštećenja. Moguće objašnjenje za takav slab ishod jest da HAART ne prolazi krvno-moždanu barijeru te time SŽS predstavlja sigurno utočište za HIV infekciju.(11)

5. Zaključak

Sve veći broj znanstvenih radova sugerira potencijalno snažnu ulogu mikroorganizama i infekcija u razvoju neurodegenerativnih procesa. Kronične infektivne bolesti godinama su latentne, dok ih neki faktor ne potakne na reaktivaciju. Infektivni mikroorganizmi podliježu ponavljanim ciklusima replikacije unutar SŽS i uz ostale rizične čimbenike AB (npr. starenje, hipertenzija, dijabetes mellitus...) potiču oksidacijski stres i uzrokuju apoptotičnu smrt stanica te nakupljanje nepravilnih oblika proteina. Metaboliti infektivnih mikroorganizama mogu poslužiti kao gorivo upalnim procesima za daljnju progresiju AB koja je pokrenuta nekim prijašnjim oštećenjima neurona.(9) Istovremena infekcija većim brojem mikroorganizama mogla bi uzrokovati pretjerano stvaranje A β , dok bi ih njihovi novonastali biofilmovi (površinske stanične zajednice mikroorganizama) pokušali zaštititi tvoreći gomile senilnih plakova.

Ciljevi u budućnosti bili bi na vrijeme prepoznati patogene mikroorganizme i njihove biofilmove kao pokretače razvoja AB, otkriti kako i kada počinju svoj patološki učinak, koja područja mozga pogađaju i kako ih liječiti.(9) Današnji ljudski životni vijek duži je nego ikad prije te infektivni mikroorganizmi pronalaze nove modalitete preživljavanja metodom skrivanja u SŽS tokom odraslog razdoblja, formirajući tzv. neurobiom, te čekaju povoljne prilike za reaktivaciju kada imunosni sustav i obrambeni mehanizmi počinju slabjeti. Preostaje pratiti daljnja istraživanja koja bi mogla donijeti

nove dokaze, znanja i razumijevanje potencijalnog utjecaja mikroorganizama na neurodegenerativne bolesti poput Alzheimerove bolesti.

6. Zahvale

Zahvaljujem se svojoj mentorici, doc.dr.sc. Marini Boban, na iskazanom zanimanju, savjetima i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada.

Posebne zahvale idu mojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju tijekom čitavog studija.

7. Literatura

1. Goedert M, Spillantini MG. A century of Alzheimer's disease. *Science* (80-). 2006;314:777–81.
2. Gaugler J, James B, Johnson T, Scholz K, Weuve J. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2016;12:459–509.
3. Jack CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Vol. 7, *Alzheimer's and Dementia*. NIH Public Access; 2011. p. 257–62.
4. Croisile B, Auriacombe S, Etcharry-Bouyx F, Vercelletto M. Les nouvelles recommandations 2011 du National Institute on Aging et de l'Alzheimer's Association sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer : stades précliniques, mild cognitive impairment et démence. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168:471–82.
5. Jeong S. Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Mol Cells*. 2017;40:613–20.
6. Anoop A, Singh PK, Jacob RS, Maji SK. CSF Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Int J Alzheimers Dis*. 2010;2010:1–12.
7. C. Vickers J, Mitew S, Woodhouse A, M. Fernandez-Martos C, T. Kirkcaldie M, J. Canty A, et al. Defining the earliest pathological changes of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2015;13:281–7.

8. Šimić G, Babić Leko M, Wray S, Harrington C, Delalle I, Jovanov-Milošević N, et al. Tau Protein Hyperphosphorylation and Aggregation in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies, and Possible Neuroprotective Strategies. *Biomolecules*. 2016;6:6.
9. Fulop T, Witkowski JM, Bourgade K, Khalil A, Zerif E, Larbi A, et al. Can an Infection Hypothesis Explain the Beta Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease? *Front Aging Neurosci*. 2018;10:224.
10. Balin BJ, Appelt DM. Role of infection in Alzheimer's disease. 2001;101(12):1–6.
11. De Chiara G, Marcocci ME, Sgarbanti R, Civitelli L, Ripoli C, Piacentini R, et al. Infectious agents and neurodegeneration. *Mol Neurobiol*. 2012;46:614–38.
12. Mattson MP. Infectious agents and age-related neurodegenerative disorders. Vol. 3, *Ageing Research Reviews*. 2004. p. 105–20.
13. Soccia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ, Tucker SM, Ingelsson M, Hyman B, et al. The Alzheimer's Disease-Associated Amyloid β -Protein Is an Antimicrobial Peptide. Bush AI, editor. *PLoS One*. 2010;5:e9505.
14. Bode DC, Baker MD, Viles JH. Ion Channel Formation by Amyloid- β 42 Oligomers but Not Amyloid- β 40 in Cellular Membranes. *J Biol Chem*. 2017;292:1404–13.
15. Kumar DKV, Choi HS, Washicosky KJ, Eimer WA, Tucker S, Ghofrani J, et al. Amyloid- β peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*. 2016;8:340ra72-340ra72.
16. Moir RD, Lathe R, Tanzi RE. The antimicrobial protection hypothesis of

- Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2018;1602–14.
17. Itzhaki RF. Herpes and Alzheimer's disease: Subversion in the central nervous system and how it might be halted. *Handb Infect Alzheimer's Dis*. 2017;54:199–207.
 18. Kukhanova MK, Korovina AN, Kochetkov SN. Human herpes simplex virus: Life cycle and development of inhibitors. *Biochem*. 2014;79:1635–52.
 19. Begovac I, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. *Infektologija*. I. Zagreb: Profil International; 2006. 391-396 p.
 20. Itzhaki RF. Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: Increasing evidence for a major role of the virus. Vol. 6, *Frontiers in Aging Neuroscience*. Frontiers Media SA; 2014. p. 202.
 21. Licastro F, Carbone I, Ianni M, Porcellini E. Gene Signature in Alzheimer ' s Disease and Environmental Factors: The Virus Chronicle. *J Alzheimer's Dis*. 2011;27:809–17.
 22. Peterhans E. Oxidants and antioxidants in viral diseases: disease mechanisms and metabolic regulation. *J Nutr*. 1997;127:962S–965S.
 23. Martyn CN. Infection in childhood and neurological diseases in adult life. *Time*. 1997;53:24–39.
 24. Begovac I, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. *Infektologija*. I. Zagreb; 2006. 792 p.
 25. Hill JM, Clement C, Pogue AI, Bhattacharjee S, Zhao Y, Lukiw WJ. Pathogenic

- microbes, the microbiome, and Alzheimer's disease (AD). *Front Aging Neurosci.* 2014;6:127.
26. Al-Atrache Z, Lopez DB, Hingley ST, Appelt DM. Astrocytes infected with *Chlamydia pneumoniae* demonstrate altered expression and activity of secretases involved in the generation of β -amyloid found in Alzheimer disease *BMC Neurosci.* 2019;20:6.
 27. Little CS, Hammond CJ, MacIntyre A, Balin BJ, Appelt DM. *Chlamydia pneumoniae* induces Alzheimer-like amyloid plaques in brains of BALB/c mice. *Neurobiol Aging.* 2004;25:419–29.
 28. Miklossy J. Alzheimer's disease - a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *J Neuroinflammation.* 2011;8:90.
 29. Riviere G, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol.* 2002;17:113–8.
 30. Pritchard AB, Crean SJ, Olsen I, Singhrao SK. Periodontitis, microbiomes and their role in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:336.
 31. Alkasir R, Li J, Li X, Jin M, Zhu B. Human gut microbiota: the links with dementia development. *Protein Cell.* 2017;8:90–102.
 32. Fillit H, Hess G, Hill J, Bonnet P, Toso C. IV immunoglobulin is associated with a reduced risk of Alzheimer disease and related disorders. *Neurology.* 2009;73:180–5.

33. Sochocka M, Zwolińska K, Leszek J. The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15:996–1009.
34. Harris SA, Harris EA. Herpes Simplex Virus Type 1 and Other Pathogens are Key Causative Factors in Sporadic Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;48:319–53.

8. Životopis

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Marta Dugonjić

Datum i mjesto rođenja: 8. veljače 1995., Zagreb

OBRAZOVANJE

2013.-2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2009.-2013. Gimnazija Lucijana Vranjanina

2001.-2009. Osnovna škola Ante Kovačića

OSTALE AKTIVNOSTI

- zamjenica glavne urednice studentskog časopisa Gyrus, od siječnja 2018. do danas
- urednica studentskog časopisa Gyrus, od kolovoza 2017. do danas
- IFMSA profesionalna razmjena u Japan, odjel neurologije i neurokirurgije, Osaka City University Hospital u ak. god. 2016/2017.
- volonter i predavač na Tjednu mozga od 2015. do danas
- volonter u CroMSIC-u od 2014. do danas
- članica Veslačke sekcije SportMEF-a, 1. mjesto Croatia Open, 1. mjesto Sveučilišna regata u ak. god. 2014./2015.
- članica studentske sekcije za neuroznanost od 2013. do danas