



Znaczenie mikrobiomu jelitowego w chorobie Alzheimera

Importance of gut microbiome in Alzheimer's disease

Małgorzata Agnieszka Wojtania^{1,A-F}✉, Emilia Maria Majewska^{1,A-F}, Weronika Duda^{1,A-F}

¹ Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Wojtania MA, Majewska EM, Duda W. Znaczenie mikrobiomu jelitowego w chorobie Alzheimera. Med Srodow. doi: 10.26444/ms/188315

■ Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Choroba Alzheimera to najczęstsza przyczyna otępienia w populacji ogólnej na świecie. Obecnie choruje na nią blisko 40 mln osób na świecie, a statystyki przewidują, że za 30 lat liczba chorych wzrośnie do ponad 100 mln. Stanowi to poważne wyzwanie dla systemu opieki zdrowotnej. Aby ograniczyć koszty finansowe związane z leczeniem choroby Alzheimera, w ostatnim czasie wzrosło zainteresowanie badaczy określeniem czynników mogących zapobiec wystąpieniu choroby. Zauważono, że występuje zależność pomiędzy mikrobiomem jelitowym a ryzykiem wystąpienia choroby Alzheimera. Celem niniejszej pracy jest omówienie tego związku na podstawie najnowszych doniesień naukowych.

Opis stanu wiedzy. Zaburzenie równowagi międzygatunkowej w obrębie mikroflory jelitowej skutkuje zwiększonym ryzykiem wystąpienia otępienia na podłożu choroby Alzheimera. Wśród potencjalnych czynników wyjaśniających ten proces należy wymienić stan zapalny oraz przebudowę naczyń krwionośnych mózgu. W diagnostyce otępienia pomocne okazało się badanie składu mikroflory jelitowej w kale. Nowe spojrzenie na mikrobiotę jelitową w kontekście rozwoju choroby Alzheimera umożliwiło powstanie alternatywnych opcji terapeutycznych uwzględniających podaż probiotyków, prebiotyków, synbiotyków wpływających pozytywnie na florę bakteryjną jelit.

Podsumowanie. Pomimo przeprowadzenia licznych badań dotyczących roli mikrobioty jelitowej w chorobach otępiennych w dalszym ciągu w codziennej praktyce klinicznej podczas diagnostyki choroby Alzheimera nie wykorzystuje się informacji na temat składu mikroflory jelitowej. Konieczne są dalsze obserwacje dotyczące bakterii jelitowych pod kątem tej choroby. Być może w przyszłości poszerzenie wiedzy na temat roli diety w przebiegu choroby zrewolucjonizuje leczenie oraz umożliwi zapobieganie chorobie Alzheimera.

Słowa kluczowe

probiotyki, otępienie, mikroorganizmy, mikroflora jelitowa, oś mózg–jelita

■ Abstract

Introduction and Objective. Alzheimer's disease is the most common cause of dementia in the general population worldwide. At present, about 40 million people suffer from this disease and statistics predict that the number of patients will increase to over 100 million within 30 years. This is a serious problem in the healthcare system. Recently, researchers have shown increased interest in identifying protective factors against developing Alzheimer's disease. This will help reduce the financial costs associated with the treatment of this disease. A relationship was observed between the intestinal microbiome and the risk of Alzheimer's disease. The aim of this article is to provide information about this relationship based on the most recent scientific achievements.

Brief description of the state of knowledge. Disturbance of the interspecies balance in the intestinal microflora results in an increased risk of Alzheimer's disease. This could be explained by inflammation and remodelling of brain blood vessels. Examination of the composition of intestinal microflora in stools might be helpful in the diagnosis of dementia. A new look at the intestinal microbiota in the development of Alzheimer's disease has enabled alternative therapeutic options, including the supply of probiotics, prebiotics and synbiotics, which exert a positive effect on the intestinal bacterial flora.

Summary. Despite numerous studies, information concerning intestinal microflora is still not used in daily clinical practice to diagnose Alzheimer's disease. Further observations of gut microbiota are necessary. Perhaps in the future, expanding knowledge about the role of diet in the course of Alzheimer's disease will revolutionize the treatment and prevention of this disease.

Key words

dementia, probiotics, microorganisms, gut microflora, gut – brain axis

WPROWADZENIE

Choroba Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*, AD) jest najczęstszą przyczyną otępienia wśród osób w podeszłym wieku i stanowi 30–70% wszystkich chorób otępiennych. Charakteryzuje się postępującymi, nieodwracalnymi zaburzeniami poznawczymi i behawioralnymi, czemu towarzyszą

✉ Autor do korespondencji: Małgorzata Agnieszka Wojtania, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, al. IX Wieków Kielc 19a, 25-516 Kielce, Polska
E-mail: mwojtaniaa@gmail.com

ubytki pamięci. Z czasem do zaburzeń pamięci dołączają dysfunkcje językowe, problemy z prawidłowym użyciem słów, trudności w wykonywaniu prostych czynności oraz zaburzenia wzrokowo-przestrzenne utrudniające funkcjonowanie w życiu codziennym. Ze względu na powolny i skryty przebieg choroba długo pozostaje nierozpoznana.

EPIDEMIOLOGIA

Obecnie na całym świecie żyje ok. 50 mln pacjentów z AD, a co 4 s diagnozowany jest nowy przypadek tej choroby. Przewiduje się, że wraz z wydłużeniem średniej długości życia, a tym samym starzeniem się społeczeństwa na całym świecie, częstość występowania choroby Alzheimera będzie nadal rosła. U osób w grupie wiekowej 65–80 lat liczba ta może się podwajać co 5 lat i wzrosnąć do 152 mln do roku 2050, przy czym największy wzrost będzie wystąpił w krajach o niskich i średnich dochodach ludności [1]. Wśród osób po 85. r.ż. odsetek chorych na chorobę Alzheimera zmniejsza się na rzecz osób cierpiących na otępienie naczyniopochodne.

PATOGENEZA

Choroba Alzheimera jest chorobą neurologiczną cechującą się rozległą utratą neuronów w mózgu z następującym zanikiem kory mózgowej i hipokampu [2, 3]. Zmniejszenie liczby neuronów powoduje redukcję ilości produkowanych przez nie substancji przekaźnikowych, które są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania mózgu. Istotę patogenyzy stanowi podłoże genetyczne – mutacje w trzech genach, którymi są: prekursor amyloidu beta (chromosom 21), presenilina 1-PSEN 1 (chromosom 14) oraz presenilina 2-PSEN 2 [4]. W obrazie neuropatologicznym obserwuje się zanik korowy, zwyrodnienie włókienkowe (ang. *neurofibrillary tangles*, NFT) związane z hiperfosforylowanym białkiem tau (p-tau), które agreguje się wewnątrzkomórkowo, oraz zewnątrzkomórkowe płytki starcze, będące wynikiem odkładania się w mózgu nierozpuszczalnych form peptydu Aβ [5].

Występuje kilka czynników zwiększających ryzyko zachorowania na chorobę Alzheimera. Są to m.in. zespół metaboliczny [6]: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, cukrzyca, podwyższony wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*, BMI). Do innych przyczyn należą: udar mózgu [7] uraz wewnątrzczaszkowy [8], hiperhomocysteinemia [9] oraz palenie tytoniu [5].

Do czynników protekcyjnych należą: regularna aktywność fizyczna, powodująca zmniejszenie ryzyka o połowę [10], spożywanie 1–2 filiżanek kawy dziennie [11], dieta śródziemnomorska, dieta DASH, dieta MIND [12], częste kontakty społeczne oraz działalność kulturalna [5], wyższe wykształcenie i kontynuacja edukacji [13].

CEL PRACY

Poniższa praca przeglądowa ma na celu przedstawienie ostatnich doniesień naukowych na temat wpływu mikrobiomu jelit na wystąpienie choroby Alzheimera. Zwrócono uwagę na możliwość potencjalnego zapobiegania i leczenia tej choroby za pomocą działań skoncentrowanych na zachowaniu odpowiedniej flory bakteryjnej jelit.

METODY PRZEGLĄDU

W celu odnalezienia odpowiednich prac przeszukano bazę PubMed. Podczas wyszukiwania tekstów źródłowych użyto terminów takich jak: „gut microbiota”, „gut-brain axis”, „microorganisms”, „dementia”, „probiotics”. Artykuł opracowano na podstawie najnowszych publikacji w języku angielskim oraz polskim.

OPIS STANU WIEDZY

Oś jelito–mózg

Komunikacja między mózgiem a jelitem odbywa się za pośrednictwem nerwu błędnego (łac. *nervus vagus*) [14]. W dosłownym tłumaczeniu oznacza to „nerw błądzący”, gdyż swoim przebiegiem jako jedyny spośród nerwów czaszkowych obejmuje klatkę piersiową oraz jamę brzuszną. Oprócz typowych neuroprzekaźników na pracę jelit mają wpływ także neuromodulatory, hormony i wiele innych substancji wydzielanych do krwi. W komunikacji na drodze mózg–jelito biorą udział także mikroorganizmy stanowiące mikroflorę jelitową. Dwukierunkowy szlak wzajemnie od siebie zależnych elementów uczestniczy nie tylko w procesie trawienia. Stan eubiozy jelitowej, czyli zachowanie równowagi jakościowej i ilościowej mikroorganizmów w jelicie, odgrywa rolę w utrzymaniu homeostazy całego organizmu. Niegdyś zaburzenia w składzie mikrobioty jelitowej rozpatrywano jedynie w aspekcie rozwoju chorób układu pokarmowego, tj. biegunki poantybiotykowej, zespołu jelita drażliwego, choroby Leśniowskiego-Crohna, raka jelita grubego [15]. Jednakże dziś uważa się, że dysbioza jelitowa wpływa negatywnie na funkcjonowanie również innych narządów, a nie tylko przewodu pokarmowego. Na przestrzeni ostatnich kilku lat szczególnie wzrosło zainteresowanie badaczy oceną wpływu mikroflory jelitowej w rozwoju choroby Alzheimera. Kolonizacja ludzkiego przewodu pokarmowego jest różna w zależności od jego odcinków i warunków w nich panujących. Jama ustna, czyli początkowy fragment przewodu pokarmowego, skolonizowana jest głównie przez bakterie z rodzaju *Streptococcus*, *Peptococcus*, *Lactobacillus* i *Fusobacterium*. Przyspieszona motoryka przełyku nie sprzyja rozwojowi mikroflory bakteryjnej [16]. Dominują tu bakterie z rodzaju *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Neisseria* oraz *Haemophilus*. Wcześniej uważano, że ze względu na kwaśne pH oraz enzymy proteolityczne obecne w żołądku przełyk jest ubogi w mikroflorę. Jednak badania udowodniły, że również przełyk posiada swoją mikrobiotę, składającą się z *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* i *Streptococcus* [17]. W jelicie cienkim, wraz z jego długością, wzrasta różnorodność mikroorganizmów. W jelicie czczym dominują: *Bacteroides*, *Streptococcus* i *Lactobacillus*. Z kolei w jelicie krętym flora bakteryjna wzbogaca się o znaczną ilość beztlenowców, tj. *Clostridium*, *Veillonella*. Najbardziej zróżnicowany świat mikroorganizmów zasiedla jelito grube. Są to przeważającej części bakterie beztlenowe, tj. *Bacteroides*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium*. Wśród względnych beztlenowców dominują *Enterobacteriaceae*. Do mikroflory jelitowej należą także grzyby z rodzaju *Candida*. Duża różnorodność organizmów świadczy o wzajemnej konkurencji międzygatunkowej [16]. Zaburzenia równowagi pomiędzy organizmami mikroświata bytującego w świetle jelit mogą skutkować predyspozycją

do wystąpienia choroby Alzheimerera. Na podstawie przeprowadzonych badań zaobserwowano, że u pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych mikroflora bakteryjna jelit jest uboższa w bakterie typu *Firmicutes* (do których należy *Clostridium*), a bardziej zasobna w bakterie typu *Bacteroides* [18]. Badanie pacjentów z chorobą Alzheimerera pozwoliło odnotować, że bardziej zaawansowane zaburzenia funkcji poznawczych występują u tych osób, u których stwierdzono przewlekłe zakażenie *Helicobacter pylori* w żołądku, w porównaniu z pacjentami, u których wynik badania pod kątem infekcji bakteryjnej był ujemny. Etiologia tego zjawiska nie została jednoznacznie określona. Najbardziej prawdopodobna hipoteza to powstawanie zmian zapalnych w obrębie układu nerwowego sprzyjających tworzeniu się włókien amyloidu oraz powodujących przebudowę naczyń krwionośnych. Obserwacji poddano m.in. poziom IgG przeciwko *Helicobacter pylori*, stężenie homocysteiny, poziom TNF α (ang. *tumor necrosis factor* α), czyli czynnika martwicy nowotworów, interleukin: IL-6, IL-8, IL-1 β , pepsynogenu I oraz II [19]. Bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae*, takie jak *Escherichia coli*, produkują amyloid, który dodatkowo zwiększa ilość alfa-synukleiny [20]. Prowadzi to do zwiększenia ryzyka wystąpienia choroby Alzheimerera poprzez interakcję w szlaki sygnałowe między komórkami, przy jednoczesnej indukcji cytokin prozapalnych [21]. Dużą rolę w wyjaśnieniu wpływu amyloidu bakteryjnego na rozwój amyloidu w mózgu u osób cierpiących na chorobę Alzheimerera odgrywa szczelność bariery krew–jelito. Amyloid bakteryjny, dostając się z jelit do krwi, a następnie do mózgu, wzmacnia stan zapalny w tkance nerwowej [22]. Opisany proces wskazuje na silne oddziaływanie pomiędzy mikrobiomem jelitowym a tkanką nerwową mózgu. Amyloid produkowany przez drobnoustroje powoduje nieprawidłowe fałdowanie białek, tj. alfa-synukleiny, które także odgrywa rolę w patogenezie choroby Alzheimerera [23]. Ponadto badania neuropatologiczne hipokampu przeprowadzone wśród osób z chorobą Alzheimerera wykazały znaczenie zwiększoną obecność lipopolisacharydów (rodzaj endotoksyny bakteryjnej), będących elementem błony komórkowej bakterii Gram-ujemnych, np. *Escherichia coli* oraz *Bacteroides fragilis*. Postawiono hipotezę, że uczestniczą one w rozwoju reakcji zapalnej w obrębie mózgu. Warto dodać, że ilość lipopolisacharydów była wprost proporcjonalna do stopnia zaawansowania zaburzeń poznawczych [24]. Co więcej, w patogenezie choroby Alzheimerera biorą udział metabolity bakteryjne. Spośród nich silny wpływ na kumulację amyloidu oraz białka tau (ang. *microtubule associated protein tau*, MAPT) w mózgu mają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, do których zaliczamy kwas masłowy, walerianowy, octowy. Wykazują one zdolność przekraczania bariery krew–mózg, negatywnie oddziałując na pracę mikrogleju [25].

Znaczenie mikrobiomu jelitowego w diagnostyce choroby Alzheimerera

Zmiany w obrębie mikrobiomu jelitowego mogą powodować dysbiozę prowadzącą do zaburzeń immunologicznych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz uwolnienia cytokin aktywujących makrofagi, co może wskazywać na udział mikrobioty jelitowej w rozwoju choroby Alzheimerera [26]. W badaniach wykryto charakterystyczne cechy dysbiozy w okresie przed rozwojem objawów choroby, dlatego podjęto próby poszukiwania markerów wczesnej diagnostyki tego schorzenia na podstawie mikrobiomu jelitowego

[27, 28]. B. Verhaar i wsp. w badaniu, do którego włączono amsterdamską kohortę osób cierpiących na demencję, opisałi powiązania między wzrostem poziomu amyloidu oraz ufosforylowanego białka tau w płynie rdzeniowo-mózgowym a zmianami w obrębie składu bakterii jelitowych. Wyższe prawdopodobieństwo obecności ufosforylowanego białka tau występowało przy zmniejszeniu liczebności bakterii takich jak: *Lachnospiraceae* spp., *Lachnoclostridium* spp., *Roseburia hominis* oraz *Bilophila wadsworthia*. Z kolei wzrost liczebności bakterii *Clostridium leptum* oraz bakterii wytwarzających krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, spadek liczebności *Eubacterium ventriosum* spp., *Lachnospiraceae* spp., *Marvinbryantia* spp., *Monoglobus* spp., *Ruminococcus torques* spp., *Roseburia hominis* oraz *Christensenellaceae* R-7 spp. były skorelowane z większym ryzykiem pojawienia się amyloidu beta w płynie mózgowo-rdzeniowym [27].

Duże możliwości wykorzystania mikrobiomu jelitowego w diagnostyce choroby Alzheimerera sugeruje badanie, w którym u myszy APP/PS1 występowały znaczące odchylenia w obrębie liczebności grup bakterii takich jak: *Proteobacteriaceae*, *Verrucomicrobiaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Prevotellaceae*, *Bacteroidaceae* oraz *Rikenellaceae*. U myszy dysbioza występowała na długo przed znaleziskami patologicznymi w postaci blaszek amyloidowych [29]. C. Sheng i wsp. przeprowadzili badanie, w którym porównali poziomy amyloidu beta w osoczu oraz skład jelitowej mikrobioty u osób bez zaburzeń poznawczych i złogów amyloidu beta w mózgu; osób bez zaburzeń poznawczych, u których wykryto złogi amyloidu w PET odpowiadające przedklinicznemu okresowi choroby Alzheimerera oraz pacjentów z opisywanymi zaburzeniami poznawczymi, w tym z chorobą Alzheimerera. Wyniki ukazały znaczące obniżenie osoczkowego stężenia amyloidu beta-A β 42 i A β 42/A β 40, jak i modyfikacje w obrębie mikrobiomu. U pacjentów z wykrytą amyloidozą mózgu w badaniu PET zaobserwowano spadek liczebności bakterii w obrębie typu *Firmicutes* i klasy *Deltaproteobacteria* oraz wzrost liczebności bakterii typu *Bacteroidetes* w porównaniu do osób bez złogów amyloidu. Stopniowy spadek liczebności bakterii typu *Firmicutes* i bakterii produkujących krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe był skorelowany z większym zaawansowaniem schorzenia, gdyż był najwyższy u osób bez oznak patologii w mózgu, niższy u osób z płytkami amyloidu wykrytymi w PET, a najniższy u osób z klinicznie jawnymi zaburzeniami poznawczymi. Te odkrycia sugerują możliwość wykorzystania badań osmotycznego poziomu amyloidu beta oraz mikrobioty jelitowej do wykrywania przedklinicznego stanu choroby Alzheimerera [30].

Li i in. przeprowadzili badanie dotyczące różnic w mikrobiomie między pacjentami z chorobą Alzheimerera a grupą kontrolną, którą tworzyły osoby zdrowe. Za pomocą porównania parametrów krwi i kału osób z obu grup zidentyfikowali z czułością równą 93% osoby z chorobą Alzheimerera, które cechował wyraźnie obniżony poziom różnorodności flory bakteryjnej w kale w porównaniu do grup osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi oraz zdrowych. W miarę postępu choroby stopniowo zwiększała się liczebność bakterii, tj.: *Gammaproteobacteria*, *Enterobacteriaceae* i *Enterobacteriaceae* [31].

Regulacja mikrobiomu jelitowego jako potencjalny cel terapii choroby Alzheimerera

Z uwagi na możliwy udział dysbiozy jelitowej w patogenezie choroby Alzheimerera leczenie oddziałujące na mikrobiom

jelitowy staje się nowym, potencjalnym celem uzupełniającej terapię choroby. Badania, w których poszukuje się nowych opcji terapeutycznych, uwzględniają zarówno metody wpływające w sposób bezpośredni na bakterie jelitowe, takie jak antybiotyki i dieta, oraz produkty prebiotyczne, probiotyczne, symbiotyczne, jak i zmianę składu mikrobiomu na skutek przeszczepu flory kałowej [32, 33].

W ostatnim czasie rozważa się wykorzystanie prebiotyków i probiotyków w leczeniu choroby Alzheimera. Naturalne substancje tego typu są obciążone niskim ryzykiem wystąpienia skutków ubocznych i mogłyby stanowić formę profilaktyki choroby. Probiotyki są grupą żywych organizmów, do których zaliczamy: drożdżaki *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Lactococcus* spp., *Pediococcus* spp. i inne niepatogenne szczepy *E. coli*, które wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza poprzez kształtowanie równowagi jego mikroflory jelitowej, zmniejszanie odpowiedzi zapalnej czy pozytywny wpływ na oś jelita–mózg [34]. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że podaż probiotyków w połączeniu z preparatami witaminowymi powodowała spadek poziomu amyloidu beta u myszy transgenicznym [35]. Podobne wyniki otrzymano u myszy APP/PS1, stosując *Bifidobacterium lactis* Probio-M8 podawany przez 45 dni. Do rezultatów badania można zaliczyć redukcję ilości blaszek amyloidowych oraz poprawę funkcji poznawczych [36]. U pacjentów cierpiących na łagodne zaburzenia poznawcze zastosowano preparat zawierający *Bifidobacterium breve* i odnotowano u nich znaczącą poprawę funkcji poznawczych w stosunku do grupy placebo [37]. Y.C. Hsu i wsp. objęli badaniem klinicznym pacjentów z chorobą Alzheimera. W badaniu tym uczestnikom podawano preparaty probiotyczne zawierające bakterie takie jak: *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* BLI-02, *Bifidobacterium breve* Bv-889 oraz *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CP-9, *Bifidobacterium bifidum* VDD088, *Lactobacillus plantarum* PL-02. Grupa kontrolna otrzymywała suplementy probiotyczne zawierające 5×10^7 jednostek tworzących kolonie dziennie (CFU/dzień), a grupa badana 1×10^{10} CFU/dzień. Grupa badana w porównaniu z grupą kontrolną wykazała wzrost o 36% stężenia neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) w surowicy, obniżony poziom cytokiny zapalnej – interleukiny-IL-1 β , a także zwiększoną aktywność antyoksydacyjną dysmutazy ponadtlenkowej, co sugeruje istotny wpływ przyjmowania probiotyków na spowolnienie ograniczania funkcji poznawczych u pacjentów z aktywną klinicznie chorobą Alzheimera [38].

Prebiotyki to substancje, które nie są trawione w przewodzie pokarmowym, dzięki czemu mogą być wykorzystane jako stymulatory wzrostu lub aktywności mikroorganizmów gospodarza. Do tej grupy zaliczane są nieulegające trawieniu oligosacharydy, fruktany, alkohole cukrowe, galaktany oraz niektóre rodzaje błonnika pokarmowego [39]. W badaniach na modelach zwierzęcych Liu i in. odnotowali spadek płytek amyloidowych, aktywację mikrogleju oraz zmniejszenie się deficytów poznawczych u myszy 5XFAD leczonych mannanooligosacharydem [40]. Obecnie prowadzone jest badanie kliniczne, które rozpatruje wykorzystanie prebiotyku GV-971 jako potencjalnej terapii modyfikującej przebieg choroby Alzheimera u ludzi. GV-971 jest preparatem złożonym z oligosacharydów pozyskiwanych z alg brunatnych. Badanie kliniczne III fazy powinno zakończyć się w 2026 roku, przy czym warto zaznaczyć, że faza przedkliniczna

przeprowadzana na myszach APP/PS1 polegała na doustnym podawaniu prebiotyku przez okres miesiąca. Skutkowało to spadkiem poziomu limfocytów Th1 i ograniczeniem zapalenia w obrębie struktur OUN [41].

Korzystne efekty w zakresie polepszenia funkcji poznawczych zaobserwowano u chorych na Alzheimera, którym podawano preparaty synbiotyczne, takie jak kefir zawierający bakterie i grzyby gatunków: *Acetobacter aceti*, *Acetobacter* sp., *Lactobacillus delbrueckii delbrueckii*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus fructivorans*, *Enterococcus faecium*, *Leuconostoc* spp., *Lactobacillus kefirianofaciens*, *Candida famata* oraz *Candida krusei*. Pacjenci, którzy przyjmowali taki preparat, po 90 dniach badania wykazywali zmniejszenie dysfunkcji poznawczych dotyczących obszarów takich jak: pamięć, mowa, funkcje wzrokowo-przestrzenne, zdolność myślenia abstrakcyjnego oraz funkcje wykonawcze. Dodatkowo odnotowano spadek poziomu czynników prozapalnych – cytokin oraz redukcję ogólnoustrojowego stanu zapalnego [42].

Antybiotyki szerokospektralne mają znaczący wpływ na skład mikrobioty jelitowej. Niezrównoważona antybiotykoterapia i jej skutek w postaci dysbiozy mogą powodować zmiany w obrębie OUN, tj.: depresję, ataki paniki lub psychozę [43]. Jednak badania ukazują, że niektóre antybiotyki poprzez ograniczanie zapalenia w obrębie OUN mogą mieć korzystny wpływ na leczenie choroby Alzheimera. Podawanie ryfamicyliny myszom z cechami choroby Alzheimera powodowało spadek poziomu amyloidu beta i cytokin zapalnych [44].

Do obiecujących metod profilaktyki lub wspomagania leczenia należą również diety, np.: śródziemnomorska, DASH, MIND czy ketogenna. Ponadto znaczenie ochronne OUN przed demencją mogą dawać takie podejścia dietetyczne jak post przerywany [45, 46]. Badania ukazują, że przestrzeganie diety śródziemnomorskiej może stanowić czynnik ochronny przed procesami neurodegeneracyjnymi, które prowadzą do rozwoju otępienia, w tym choroby Alzheimera. Spożywanie składników tej diety takich, jak produkty pełnoziarniste i ryby, było powiązane z polepszeniem funkcji poznawczych [47]. Dieta MIND, stanowiąca połączenie diety śródziemnomorskiej i DASH, została stworzona w celu prewencji chorób otępiennych. Wyniki badań ukazują, że długoterminowe przestrzeganie diety MIND wiąże się z 19% spadkiem ryzyka rozwoju łagodnych zaburzeń poznawczych oraz demencji [48]. Rozważane jest wykorzystanie strategii terapeutycznej, jaką jest przeszczepienie mikrobioty jelitowej, co polega na pobraniu mikrobioty od zdrowego dawcy i przeniesieniu do biorcy. Takie działanie ma spowodować zwiększenie różnorodności mikroflory i redukcję dysbiozy, zaburzającej oś jelita–mózg. Badania u myszy, które otrzymały przeszczep flory kałowej, wykazały spadek ekspresji białka tau oraz ograniczenie akumulacji amyloidu [49, 50]. Istnieje jednak zbyt mało badań, aby ocenić skuteczność tego postępowania u ludzi.

PODSUMOWANIE

Choroba Alzheimera jako najczęstsza przyczyna otępienia u osób starszych stanowi poważny problem społeczny, który może narastać ze względu na starzenie się społeczeństwa i wydłużanie się średniej długości życia. Mikrobiota jelitowa stanowi złożony ekosystem w przewodzie pokarmowym człowieka i jest ważna w kontekście utrzymania homeostazy

organizmu. W patogenezie choroby Alzheimerera istotną rolę przypisuje się zaburzeniom dotyczącym osi mózg–jelita. Badania wskazują na znaczenie fluktuacji w obrębie mikrobiomu w patogenezie, co wiąże się z poszukiwaniem nowych metod profilaktyki oraz leczenia, obejmujących eliminację dysbiozy jelitowej. U pacjentów z otępieniem występują charakterystyczne zmiany w składzie gatunkowym mikroflory jelitowej, które w przyszłości mogą być wykorzystywane jako potencjalne markery diagnostyczne. Dysbioza może pojawiać się nawet w okresie przedklinicznym choroby Alzheimerera, a zatem jej wykrycie umożliwiłoby określenie osób narażonych na rozwój choroby w przyszłości oraz wdrożenie wczesnej profilaktyki, jeszcze przed wystąpieniem zaburzeń poznawczych. Aktualnie jako metody profilaktyki i leczenia rozpatruje się działania nakierowane na mikrobiom jelitowy i modelowanie jego składu. Wśród nich wyróżniamy: stosowanie probiotyków i prebiotyków, antybiotyków czy przeszczep flory jelitowej. Kolejne badania na modelach zwierzęcych i ludzi wskazują na skuteczność takich interwencji – poprawę funkcji poznawczych oraz zapobieganie postępowi choroby Alzheimerera. Stosowanie diet takich jak śródziemnomorska, DASH, MIND czy ketogenna również powiązane jest z potencjalnie ochronnym działaniem w kontekście otępienia. Dodatkowo nawet w trakcie choroby przestrzeganie właściwego podejścia dietetycznego pozwala na zahamowanie postępu otępienia oraz polepszenie funkcji poznawczych chorego. Wciąż potrzebne są jednak dalsze badania koncentrujące się na mikrobiomie jelitowym jako potencjalnym celu diagnostycznym i terapeutycznym choroby Alzheimerera.

PIŚMIENICTWO

- C. P World Alzheimer report 2018. London: Alzheimer's Disease International; 2018.
- Uysal G, Ozturk M. Hippocampal atrophy based Alzheimer's disease diagnosis via machine learning methods. *J Neurosci Methods*. 2020;337:108669. doi:10.1016/j.jneumeth.2020.108669
- Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2016;12(4):459–509. doi:10.1016/j.jalz.2016.03.001
- Schelkens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016;388(10043):505–17. doi:10.1016/S0140-6736(15)01124-1
- Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016;15(5):455–532. doi:10.1016/S1474-4422(16)00062-4
- Ezkurdia A, Ramírez MJ, Solas M. Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Focus on Insulin Resistance. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4354. doi:10.3390/ijms24054354.
- Zhou J, Yu JT, Wang HF, et al. Association between stroke and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(2):479–89. doi:10.3233/JAD-140666
- Nordström A, Nordström P. Traumatic brain injury and the risk of dementia diagnosis: A nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2018;15(1):e1002496. doi:10.1371/journal.pmed.1002496
- Zhou F, Chen S. Hyperhomocysteinemia and risk of incident cognitive outcomes: An updated dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Ageing Res Rev*. 2019;51:55–66. doi:10.1016/j.arr.2019.02.006
- Kishimoto H, Ohara T, Hata J, et al. The long-term association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(3):267–74. doi:10.1007/s10654-016-0125-y
- Wu L, Sun D, He Y. Coffee intake and the incident risk of cognitive disorders: A dose-response meta-analysis of nine prospective cohort studies. *Clin Nutr*. 2017;36(3):730–736. doi:10.1016/j.clnu.2016.05.015
- Morris MC, Tangney CC, Wang Y, et al. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015;11(9):1007–14. doi:10.1016/j.jalz.2014.11.009
- Matyas N, Keser Aschenberger F, Wagner G, et al. Continuing education for the prevention of mild cognitive impairment and Alzheimer's-type dementia: a systematic review and overview of systematic reviews. *BMJ Open*. 2019;9(7):e027719. doi:10.1136/bmjopen-2018-027719
- Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(11):735–42. doi:10.1038/nrmicro2876
- Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, et al. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol*. 2019;29(9):1335–1340. doi:10.4014/jmb.1906.06064
- Gałęcka M, Basińska A, Bartnicka A. Znaczenie mikrobioty jelitowej w kształtowaniu zdrowia człowieka – implikacje w praktyce lekarza rodzinnego *Forum Medycyny Rodzinnej* 2018;12(2):50–59, *Via Medica* 2018, ISSN1897-3590
- Hasan A, Hasan LK, Schnabl B, et al. Microbiome of the Aerodigestive Tract in Health and Esophageal Disease. *Dig Dis Sci*. 2021;66(1):12–18. doi:10.1007/s10620-020-06720-6
- Liu P, Wu L, Peng G, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. *Brain Behav Immun*. 2019;80:633–643. doi:10.1016/j.bbi.2019.05.008
- Roubaud-Baudron C, Krolak-Salmon P, Quadrio I, et al. Impact of chronic *Helicobacter pylori* infection on Alzheimer's disease: preliminary results. *Neurobiol Aging*. 2012;33(5):1009.e11–9. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.021
- Chen SG, Strubinskas V, Rane MJ, et al. Exposure to the Functional Bacterial Amyloid Protein Curli Enhances Alpha-Synuclein Aggregation in Aged Fischer 344 Rats and *Caenorhabditis elegans*. *Sci Rep*. 2016;6:34477. doi:10.1038/srep34477
- Pistollato F, Sumalla Cano S, Elio I, et al. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutr Rev*. 2016;74(10):624–34. doi:10.1093/nutrit/nuw023
- Jang SE, Lim SM, Jeong JJ, et al. Gastrointestinal inflammation by gut microbiota disturbance induces memory impairment in mice. *Mucosal Immunol*. 2018;11(2):369–379. doi:10.1038/mi.2017.49
- Chen SG, Strubinskas V, Rane MJ, et al. Exposure to the Functional Bacterial Amyloid Protein Curli Enhances Alpha-Synuclein Aggregation in Aged Fischer 344 Rats and *Caenorhabditis elegans*. *Sci Rep*. 2016;6:34477. doi:10.1038/srep34477
- Zhao Y, Jaber V, Lukiw WJ. Secretory Products of the Human GI Tract Microbiome and Their Potential Impact on Alzheimer's Disease (AD): Detection of Lipopolysaccharide (LPS) in AD Hippocampus. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Jul 11;7:318. doi:10.3389/fcimb.2017.00318
- Ho L, Ono K, Tsuji M, et al. Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(1):83–90. doi:10.1080/14737175.2018.1400909
- Wu ML, Yang XQ, Xue L, et al. Age-related cognitive decline is associated with microbiota-gut-brain axis disorders and neuroinflammation in mice. *Behav Brain Res*. 2021;402:113125. doi:10.1016/j.bbr.2021.113125
- Verhaar BJH, Hendriksen HMA, de Leeuw FA, et al. Gut Microbiota Composition Is Related to AD Pathology. *Front Immunol*. 2022;12:794519. doi:10.3389/fimmu.2021.794519
- Sheng C, Lin L, Lin H, et al. Altered Gut Microbiota in Adults with Subjective Cognitive Decline: The SILCODE Study. *J Alzheimers Dis*. 2021;82(2):513–526. doi:10.3233/JAD-210259
- Chen Y, Fang L, Chen S, et al. Gut Microbiome Alterations Precede Cerebral Amyloidosis and Microglial Pathology in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2020;2020:8456596. doi:10.1155/2020/8456596
- Sheng, Can et al. Combination of gut microbiota and plasma amyloid-β as a potential index for identifying preclinical Alzheimer's disease: a cross-sectional analysis from the SILCODE study. *Alzheimer's Res Therapy* 2022;14(1):35. doi:10.1186/s13195-022-00977-x
- Li B, He Y, Ma J, et al. Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimer's disease in gut microbiota. *Alzheimers Dement*. 2019;15(10):1357–1366. doi:10.1016/j.jalz.2019.07.002
- Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, et al. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):108. doi:10.1186/s12974-019-1494-4
- Matheson JT, Holsinger RMD. The Role of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Neurodegenerative Diseases: A Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1001. doi:10.3390/ijms24021001
- Mazziotta C, Tognon M, Martini F, et al. Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells*. 2023;12(1):184. doi:10.3390/cells12010184

35. Abraham D, Feher J, Scuderi GL, et al. Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer's disease in transgenic mice: Role of microbiome. *Exp Gerontol*. 2019;115:122–131. doi:10.1016/j.exger.2018.12.005
36. Cao J, Amakye WK, Qi C, et al. Bifidobacterium Lactis Probio-M8 regulates gut microbiota to alleviate Alzheimer's disease in the APP/PS1 mouse model. *Eur J Nutr*. 2021;60(7):3757–3769. doi:10.1007/s00394-021-02543-x
37. Xiao J, Katsumata N, Bernier F, et al. Probiotic Bifidobacterium breve in Improving Cognitive Functions of Older Adults with Suspected Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*. 2020;77(1):139–147. doi:10.3233/JAD-200488
38. Hsu, Yu-Chieh et al. Efficacy of Probiotic Supplements on Brain-Derived Neurotrophic Factor, Inflammatory Biomarkers, Oxidative Stress and Cognitive Function in Patients with Alzheimer's Dementia: A 12-Week Randomized, Double-Blind Active-Controlled Study. *Nutrients* 2023;16(1):16. doi:10.3390/nu16010016
39. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491–502. doi:10.1038/nrgastro.2017.75
40. Liu Q, Xi Y, Wang Q, et al. Mannan oligosaccharide attenuates cognitive and behavioral disorders in the 5xFAD Alzheimer's disease mouse model via regulating the gut microbiota-brain axis. *Brain Behav Immun*. 2021;95:330–343. doi:10.1016/j.bbi.2021.04.005
41. Wang X, Sun G, Feng T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression. *Cell Res*. 2019;29(10):787–803. doi:10.1038/s41422-019-0216-x
42. Ton, Alyne Mendonça Marques, et al. Oxidative Stress and Dementia in Alzheimer's Patients: Effects of Synbiotic Supplementation. *Oxidative Med Cell Longevity*. 2020; 2638703. doi:10.1155/2020/2638703
43. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, et al. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):108. doi:10.1186/s12974-019-1494-4
44. Yulug B, Hanoglu L, Ozansoy M, et al. Therapeutic role of rifampicin in Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Mar;72(3):152–159. doi:10.1111/pcn.12637
45. Park S, Zhang T, Wu X, et al. Ketone production by ketogenic diet and by intermittent fasting has different effects on the gut microbiota and disease progression in an Alzheimer's disease rat model. *J Clin Biochem Nutr*. 2020;7(2):188–198. doi:10.3164/jcbrn.19-87
46. Varesi A, Pierella E, Romeo M, et al. The Potential Role of Gut Microbiota in Alzheimer's Disease: From Diagnosis to Treatment. *Nutrients*. 2022;14(3):668. doi:10.3390/nu14030668
47. Anastasiou, Costas A, et al. Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet. *PloS One* 2017;12:8 e0182048. doi:10.1371/journal.pone.0182048
48. Hosking, Diane E, et al. MIND not Mediterranean diet related to 12-year incidence of cognitive impairment in an Australian longitudinal cohort study. *Alzheimer's Dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2019;15(4):581–589. doi:10.1016/j.jalz.2018.12.011
49. Dodiya HB, Kuntz T, Shaik SM, et al. Sex-specific effects of microbiome perturbations on cerebral A β amyloidosis and microglia phenotypes. *J Exp Med*. 2019;216(7):1542–1560. doi:10.1084/jem.20182386
50. Sun J, Xu J, Ling Y, et al. Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice. *Transl Psychiatry* 2019;9:189. https://doi.org/10.1038/s41398-019-0525-3