

## Parodontitis i Alzheimerova bolest - što (ne) znamo?

Antea Pernek, dr. med. dent.<sup>1</sup>  
dr. sc. Larisa Musić<sup>2</sup>

[1] diplomirala u akademskoj godini 2021./2022.

[2] Zavod za parodontologiju, Sveučilište u Zagrebu Stomatološki fakultet

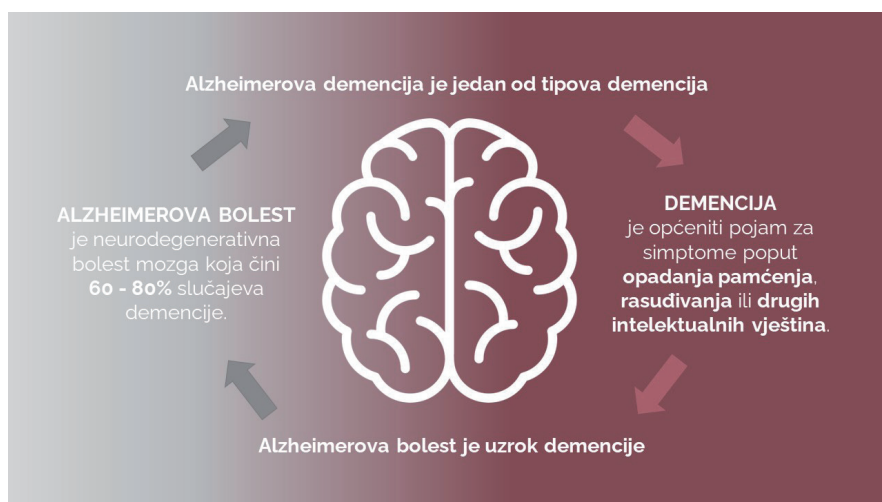
Trenutno više od 55 milijuna ljudi diljem svijeta živi s nekim oblikom demencije. Predviđa se da će se ova brojka udvostručiti svakih 20 godina te će doseći 78 milijuna 2032. godine i 139 milijuna 2052. godine. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, u Europskoj uniji broj oboljelih procijenjen je na 6,4 milijuna ljudi, dok u Hrvatskoj od demencije boluje oko 86000 ljudi. Alzheimerova bolest najčešći je uzrok demencije u svijetu (Slika 1).

### Alzheimerova bolest

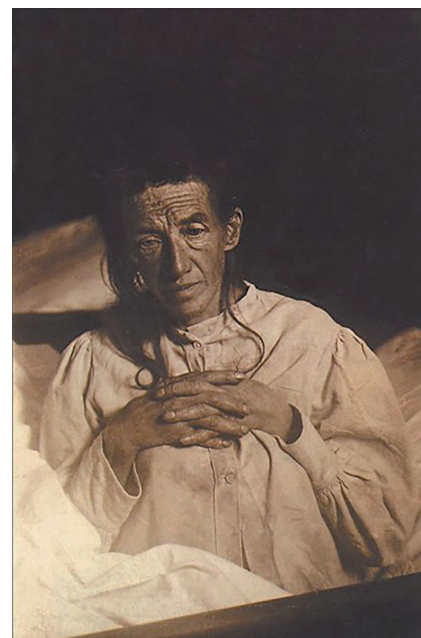
Alzheimerova bolest (AB) je progresivni neurološki poremećaj koji dovodi do atrofije mozga i odumiranja moždanih stanica. Prvi slučaj je prije stotinjak godina opisao Alois Alzheimer, njemački psihijatar i neuropatolog. Alzheimer je u

psihijatrijskoj ustanovi u kojoj je radio pratio pacijenticu Auguste Deter, ženu s neobjašnjivim promjenama u ponašanju i gubitkom kratkoročnog sjećanja (Slika 2). Uz kliničke simptome i neurološku sliku koje je opisao, Alzheimer je nakon njene smrti histološki analizirao uzorke moždanog tkiva. Specifičnom metodom bojenja uzoraka, tzv. Bielschowsky metodom, identificirao je na preparatima senilne plakove i neurofibrilarni snopiće, karakteristične patološke lezije u mozgu oboljelih od AB (1). Sama bolest se najčešće pojavljuje nasumično (tzv. sporadični oblik) i uobičajeno se javlja iza 60. godine života. Ipak, mutacije na tri gena – APP, PSEN1 i PSEN2 dovode do rijetkog obiteljskog oblika AB. Smatra se da je sporadični oblik AB uzrokovan složenim interakcijama između okolišnih i

genetskih čimbenika. Oko sedamdeset posto rizika od nastanka sporadičnog oblika AB može se pripisati genetskim čimbenicima, dok ostalih trideset posto čine različiti drugi čimbenici, poput upalnog odgovora organizma ili metabolizma kolesterola. Glavne značajke patologije AB su, kao što je već navedeno, prisutnost amiloidnih plakova i neurofibrilarnih čvorića (engl. *neurofibrillary tangles*, NFT) (2). Uz to se u moždanom tkivu mogu detektirati neuropilne niti, mikrogljalna aktivacija, povezana astrogliozia i distrofični neuriti. Posljedice ovih patoloških procesa uzrokuju neurodegeneraciju s gubitkom sinapsi



Slika 1. Alzheimerova bolest i Alzheimerova demencija.



Slika 2. Auguste Deter, prva osoba (postmortalno) dijagnosticirana s Alzheimerovom bolesti 1906. godine (slika u javnoj domeni).

i neurona što dovodi do makroskopske atrofije moždanog tkiva.

Amiloidna hipoteza glavna je teorija o patogenezi AB. Ova hipoteza pretpostavlja da peptid amiloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) ima središnju ulogu u patogenezi AB, odnosno da je promijenjen metabolizam ovog peptida začetnik kaskade događaja koja u konačnici rezultira neurodegeneracijom i AB. Hiperfosforilacija proteina tau koja rezultira nastankom nakupina neurofibrilarnih snopića, neurovaskularna disfunkcija, upalni procesi i oksidativni stres smatraju se dodatnim patološkim procesima koji imaju učinak u nastanku AB, ali ne i glavnim pokretačima (3). Usprikoš tome što je bolest opisana davne 1906. godine, i dalje postoje brojne praznine u patogenezi i samom razumijevanju nastanka bolesti te još ne postoji primjerena terapija koja bi dovela do sprječavanja nastanka bolesti, njene progresije ili adekvatnog liječenja.

#### Kontroverze povezane s amiloidnom hipotezom AB

U srpnju 2022. članak u časopisu Science objavio je rezultati istrage o navodnoj prijevari u istraživanju specifične vrste amiloida, nazvane  $A\beta^{*56}$  (4). Taj je naziv dan određenoj veličini nakupine amiloidnog proteina, korištenjem mjernog sustava koji se odnosi na veličinu različitih molekula.  $A\beta^{*56}$  smatrao se jednim od mnogih različitih tipova amiloida pronađenih u mozgu, ali s ključnim doprinosom simptomima Alzheimerove bolesti.

Autori originalnog rada tvrdili su da je  $A\beta^{*56}$  odgovoran za probleme s pamćenjem i razmišljanjem kod štakora kojima je ubrizgan. Istragom je utvrđeno je da su slike u radu koje dokazuju postojanje  $A\beta^{*56}$  možda bile manipulirane. Kopiranjem i lijepljenjem s drugog dijela slike, sugerirano je da su autori učinili da izgleda kao da je prisutna

nova vrsta amiloida. Time su tvrdnje da  $A\beta^{*56}$  pridonosi Alzheimerovoj bolesti dovedene u pitanje. Ipak, ovo istraživanje predstavlja tek mali dio amiloidnih istraživanja. Postoje mnoge druge vrste amiloida prisutne u mozgu za koje postoje jaki dokazi koji podupiru njihovu uključenost u nastanak AB.

#### Povezanost kroničnih upalnih stanja i Alzheimerove bolesti

Zbog brojnih praznina u patofiziologiji nastanka AB, zaključilo se da uz amiloidne plakove i NFT postoji još mehanizama koji bi mogli imati bitnu ulogu u nastanku bolesti. Posljednjih desetak godina nova znanstvena saznanja ukazala su na kronični upalni odgovor kao jedan od mogućih čimbenika u procesu nastanka AB.

Akutna upala u mozgu (kao i u bilo kojem drugom organu) primarno ima obrambenu ulogu od infekcije, toksina i ozljeda. Kada postoji neravnoteža između upalnih i protuupalnih signala, rezultat je nastanak kronične upale (u mozgu - "neuroinflamacija"). Kronična neuroinflamacija rezultira aktivacijom mikroglijalnih stanica i povećanim otpuštanjem citokina. Prisustvo stalne upale nije povezano samo s gubitkom neurona, već novija istraživanja ukazuju da imunološki odgovor ujedno dovodi i do pojačavanja NFT i amiloid- $\beta$  patologije. Također sugerira se da upalni odgovor može predstavljati vezu između početne amiloid- $\beta$  patologije i kasnijeg razvoja NFT-a (5). Godine 1990. objavljeno je nekoliko epidemioloških istraživanja koja su ukazala da protuupalni lijekovi koji se koriste kod bolesti kao što su reumatoidni artritis pokazuju zaštitnu ulogu u razvijanju AB. Smatra se da dovode do smanjenja rizika za pedeset posto u osoba koji dugotrajno koriste protuupalne lijekove.

Zaključno, važno je istaknuti i pono-

viti da se, za razliku od drugih čimbenika rizika i genetskih uzroka AB, neuroinflamacija ne smatra uzrokom AB sama po sebi. Ona je rezultat jedne ili više drugih patologija, a ona sama dovodi do povećanja ozbiljnosti AB tako da pojačava amiloid- $\beta$  i tau patologiju (6).

#### Parodontitis i njegova polimikrobna etiologija

Parodontitis je multifaktorijska kronična upalna bolest, primarno uzrokovana mikrobnim biofilmom i upalnim odgovorom domaćina. Nastanak i napredovanje bolesti mogu biti posredovani različitim čimbenicima rizika.

Bakterije koje se snažno povezuju s nastankom parodontitisa jesu *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, bakterije narančastog kompleksa, poput *Fusobacterium nucleatum* i *Prevotella intermedia* te bakterije crvenog kompleksa kojeg čine *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* i *Porphyromonas gingivalis*. Njihova patogena uloga u parodontitisu objašnjena je u raznim modelima, uključujući polimikrobnu sinergiju, modele disbioze i drugo. Teorija polimikrobne sinergije sugerira da bolest inicira sinergistička polimikrobna zajednica u kojoj pojedinačni članovi imaju različite uloge, a zajedno imaju kombinirani učinak na oralnu mikrobnu disbiozu i imunitet domaćina. Disbioza ili neravnoteža u ekosustavu mikroorganizma dalje dovodi do promjene u odnosu domaćin – uzročnik, što uzrokuje nastanak i kronično trajanje upale (7). Parodontni patogeni mikroorganizmi i njihovi produkti također mogu ući u cirkulaciju, što dovodi do tranzitorne bakterijemije i sustavne diseminacije bakterijskih proizvoda. Štoviše, parodontitis ima sustavne učinke promicanjem ekspresije posrednicima upale kao što su proupalni citokini (tzv. sustavna upala niskog intenziteta, engl. *low grade systemic in-*

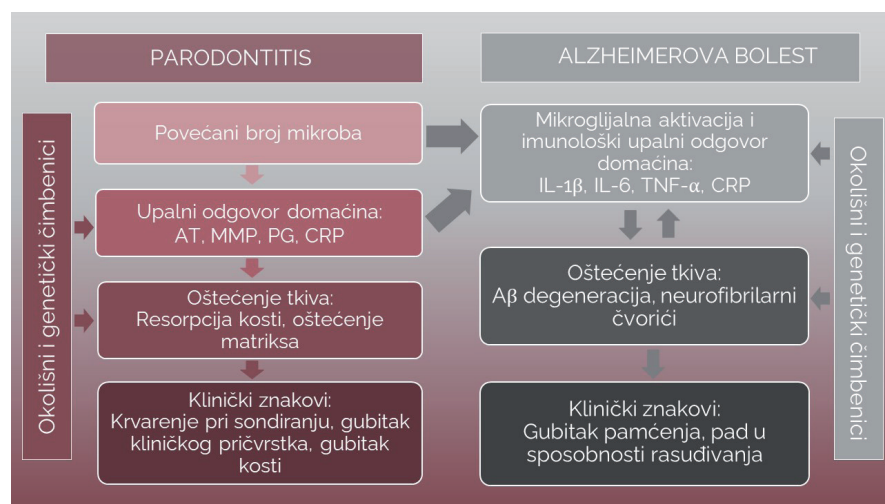
flammation). Upravo se putem tog mehanizma danas parodontitis povezuje sa sustavnim bolestima. Jedna od glavnih bakterija u ovom procesu je *P. gingivalis*. *P. gingivalis* je crno pigmentirana asaharolitička, gram-negativna bakterijska vrsta koja zahtjeva anaerobne uvjete za rast te prisutnost hema ili hemina i vitamina K u svom hranjivom miljeu. Ona dobiva svoju metaboličku energiju fermentacijom aminokiselina, što je presudno svojstvo za njen opstanak u dubokom parodontnom džepu, gdje je šećera izrazito malo. Kao oportunistički patogen, *P. gingivalis* posjeduje niz čimbenika virulencije. To su molekule koje mogu izazvati štetne učinke na stanice domaćina te predstavljaju svojevrsno 'oružje' za preživljavanje *P. gingivalis*. Glavni čimbenici virulencije su lipopolisaharidi (LPS), kapsularni polisaharid (CPS), fimbrije i gingipaini (8).

### Povezanost parodontitisa i Alzheimerove bolesti

Kao što je već prethodno objašnjeno, iako je parodontitis lokalna oralna upala, mikroorganizmi uzročnici i njihovi produkti mogu ući u cirkulaciju te dovesti do tranzitorne bakterijemije i sustavne diseminacije. Tijekom posljednjeg deset-

ljeća, značajan broj istraživanja fokusirao se na rasvjetljavanje moguće povezanosti parodontitisa, demencije, Alzheimerove demencije i kognitivne disfunkcije. Rezultati istraživanja nisu sasvim homogeni. Dok rezultati pojedinih istraživanja sugeriraju postojanje povezanosti, kod drugih su takvi rezultati izostali (9). Ovi proturječni rezultati mogu se objasniti raznolikošću korištenih metodologija kao što su dizajn istraživanja, proučavana populacije, izloženosti te prisutnosti zbunjujućih čimbenika. Prije predstavljanja mehanizma putem kojeg parodontitis može utjecati na AB, važno je imati na umu da je AB dugogodišnja bolest u kojoj se prva patološka promjena događa desetljećima prije ispoljavanja demencije. Kontinuum AB ima 3 stadija: pretklinička AB, prodromalna AB i uznapredovala AB. Parodontitis može utjecati na svaki dio patogeneze Alzheimerove bolesti kroz potencijalno različite mehanizme. Tijekom ranih faza Alzheimerove bolesti, parodontitis može utjecati na više patogenih procesa: proizvodnju amiloida- $\beta$ , brzinu uklanjanja amiloida- $\beta$ , tau fosforilaciju, sinapse i funkcioniranje neurona, neurotransmisiju i imunološke odgovore. Kako Alzheimerova bolest napreduje, parodontitis i kronični

upalni odgovor na infekciju parodonta mogu dodatno utjecati na te procese, ali također mogu doprinijeti nepovratnim oštećenjima, npr. neurodegeneracijom i gubitkom neurona (10). U parodontnim džepovima nalazi se oko 200 vrsta bakterija koje su u disbiozi. Domaćin odgovara putem povećanih upalnih lokalnih staničnih infiltrata i produkcijom visoke razine proupalnih citokina, uključujući IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$ . Rezultirajuća ulcerirana sluznica parodontnih džepova može doseći 20 cm<sup>2</sup>, pružajući bakterijama i citokinima izravni pristup sustavnoj cirkulaciji i živčanom tkivu. Nakon ulaska u sustavnu cirkulaciju, bakterije, bakterijske komponente i proupalne molekule su u stanju dodatno stimulirati odgovor akutne faze u jetri, čime se pojačava početna upala. Doista, istraživanja su pokazala povišenje sustavnog CRP-a u ispitanika s umjerenim do teškim parodontitisom. Bakterijske i upalne molekule prisutne u sustavnoj cirkulaciji mogu u prostor moždanog i peri-moždanog tkiva ući na nekoliko načina. U mozak mogu prijeći kroz krvno-moždanu barijeru u područjima gdje je krvno-moždana barijera propusna, tj. kroz fenestrirane kapilare krvno-moždane barijere, korištenjem specifičnih transportera ili povećanjem propusnosti krvno-moždane barijere. Bakterije mogu aktivirati endotel u mozgu, tj. leptomeningealne stanice za prijenos aktivacijskih signala u mozak. Leptomeningealne stanice reagiraju na periferne upalne molekule, uključujući lipopolisaharide. Zatim se periferni signal prenosi u mozak i pojačava se, što rezultira povećanom upalom mozga. Transporteri citokina pokazuju promjenjivu distribuciju u mozgu i mogu biti modulirani okolinom, uključujući sustavnu upalu i infekciju. Neuronski putevi su još jedan mehanizam koji je opisan za molekule usne šupljine. Patogeni, tj. njihovi lipopolisa-




Slika 3. Shema mehanizma povezanosti parodontitisa i Alzheimerove bolesti (AT - antitijelo, MMP – matriksna metaloproteinaza, PG – prostaglandin, CRP – C-reaktivni protein, IL-1 $\beta$  – interleukin 1 $\beta$ , IL-6 – interleukin 6, TNF- $\alpha$  – faktor tumorske nekroze  $\alpha$ , A  $\beta$  – amiloid  $\beta$ ).

haridi i drugi čimbenici virulencije, ulaze u mozak korištenjem strategija sličnih onima upalnih molekula. Na primjer, *P. gingivalis* koristi receptor 4 i receptor 2. Lipopolisaharidi se vežu na MD2 (također poznat kao limfocitni antigen 96) i ovaj kompleks se veže za receptore 4 i 2, pokrećući tako transdukciju signala u više koraka s porastom citokina (11). Kronična stimulacija neuronskih završetaka lipopolisaharidima može dovesti

do oštećenja neurona, induciranja glije i aktivacije astrocita. U mozgu bakterije i upalne molekule doprinose neuroinflamaciji i pojačanoj patologiji specifičnoj za Alzheimerovu bolest (amiloid i tau) što rezultira neurodegeneracijom. Povećanje amiloid- $\beta$  proizvodnje i smanjenje njegovog uklanjanja mogu povećati razinu amiloida u mozgu. Smatra se da kod sporadične Alzheimerove bolesti uklanjanje amiloida- $\beta$  igra značajnu ulogu

u prevenciji Alzheimerove bolesti (12) (Slika 3).

Uz potencijalnu vezu parodontitisa i AB te Alzheimerove demencije te drugih oblika demencije, smanjenje broja patogenih bakterija i posljedične upale nije samo kritično za liječenje parodontitisa u bolesnika s kognitivnim oštećenjem, već može koristiti i u smanjenju incidencije, ozbiljnosti i pada stope kognitivnih sposobnosti (13). 

## LITERATURA

1. Malnar M, Košiček M, Hećimović S. Alzheimerova bolest: od molekularnog mehanizma do rane dijagnoze. *Med Flum Med Flum*. 2009;45(3):234–43.
2. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):59–70.
3. Förstl H, Kurz A. Clinical features of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249(6):288–90.
4. Potential fabrication in research images threatens key theory of Alzheimer's disease [Internet]. [cited 2022 Oct 15]. Available from: <https://www.science.org/content/article/potential-fabrication-research-images-threatens-key-theory-alzheimers-disease>

5. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;4:575–90.
6. Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(2):289–305.
7. Xu W, Zhou W, Wang H, Liang S. Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020;120:45–84 Bostanci N, Belibasakis GN. *Porphyromonas gingivalis*: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol Lett*. 2012;333(1):1–9.
8. Daly B, Thompsell A, Sharpling J, Rooney YM, Hillman L, Wanyonyi KL, et al. Eviden-

- ce summary: the relationship between oral health and dementia. *Br Dent J*. 2017;223(11):846–53.
9. Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, de Leon MJ. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):242–71.
  10. Sadrameli M, Bathini P, Alberi L. Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(2):230–8.
  11. Abbayya K, Chidambar Y, Naduwinmani S, Puthanakar N. Association between periodontitis and Alzheimer's disease. *North Am J Med Sci*. 2015;7(6):241.
  12. Scannapieco FA, Gershovich E. The prevention of periodontal disease—An overview. *Periodontol 2000*. 2020;84(1):9–13.