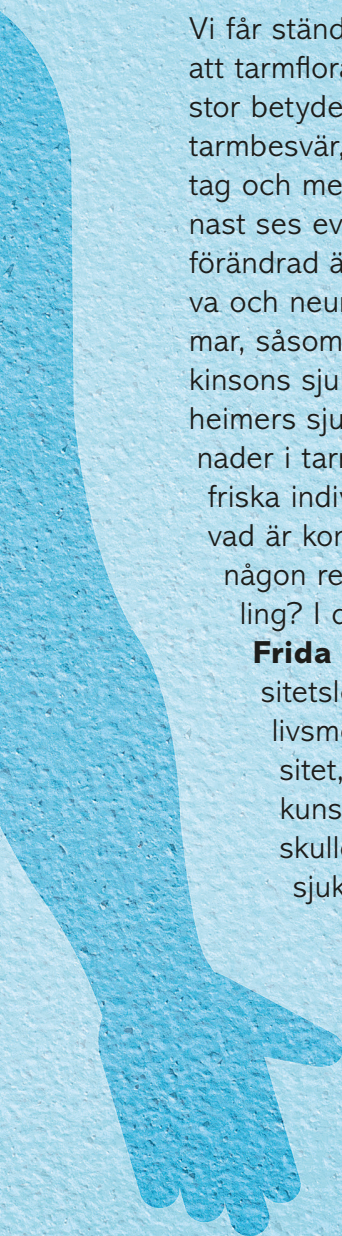


Tarmflorans roll för Alzheimers sjukdom





Vi får ständigt fler och fler belägg för att tarmfloras sammansättning är av stor betydelse för vår hälsa, alltifrån tarmbesvär, immunförsvar, näringsupptag och metabola sjukdomar. Nu senast ses evidens för att tarmfloran är förändrad även vid neurodegenerativa och neuroinflammatoriska sjukdomar, såsom multipel skleros och Parkinsons sjukdom. Människor med Alzheimers sjukdom uppvisar också skillnader i tarmflora när man jämför med friska individer. Men vad är orsak och vad är konsekvens? Har tarmfloran någon relevans för sjukdomsutveckling? I den här artikeln ger docent **Frida Fåk Hållenius**, universitetslektor vid Institutionen för livsmedelsteknik, Lunds universitet, en något klarare bild över kunskapsläget och hur bakterier skulle kunna påverka Alzheimers sjukdom.



Min forskargrupp kunde tillsammans med ett schweiziskt forskarteam undersöka kausalitet genom en så kallad fekalietransplantation.

VILKA TARMBAKTERIER DEFINIERAR ALZHEIMERPATIENTEN?

Tarmfloras sammansättning ser annorlunda ut hos patienter med Alzheimers sjukdom och även om resultaten från studier varierar ses en generell trend när man jämför studier som använt samma analysteknik att mängden bakterier i fylat Proteobacteria, där bland annat familjerna *Escherichia/Shigella* ingår, är förhöjd jämfört med friska, åldersmatchade kontrollpersoner och man ser också ofta en minskad mängd bakterier i fylat Firmicutes.¹⁵ Resultat av bakterieranalyser på fylum-nivå är ett grovt mått på förändringar i tarmfloran och senare studier har gett vidare insikter på mer detaljerade taxonomiska nivåer. I en studie från 2022 kunde författarna se en gradvis ökande mängd av 5 olika bakterier (*Erysipelatoclostridiaceae*, *Erysipelotrichales*, *Patescibacteria*, *Saccharimonadales* och *Saccharimonadi*) när man jämförde friska med patienter med mild kognitiv nedsättning och patienter med Alzheimers sjukdom.⁴ En annan studie från samma år fann också en ökning av *Erysipelotrichaceae* hos alzheimerpatienter, men i övrigt inga stora skillnader i tarmflora.⁵ *Erysipelotrichaceae* är en bakterie som har setts öka vid intag av en kost rik på fett hos möss. Hos människor tycks den kopplad till bland annat hjärtsjukdom och den är sannolikt värd att studera närmare i relation till både kardiovaskulär sjukdom och demens. Det är väl känt att kardiovaskulär sjukdom ökar risken för demenssjukdomar och det vore intressant att undersöka samvariationer i tarmfloras sammansättning närmare.

BEVIS FÖR KAUSALITET GENOM DJURSTUDIER

Även i djurexperiment ses skillnader i tarmflora mellan friska möss och möss med alzheimerpatologi, till viss del liknande de förändringar man ser i människor. Min forskargrupp kunde tillsammans med ett schweiziskt forskarteam undersöka kausalitet genom en så kallad fekalietransplantation. Avföring från möss med Alzheimers sjukdom gavs till bakteriefria möss, vilket gav ett snabbare sjukdomsförlopp än när vi transplanterade möss med avföring från friska möss.⁶ Vi kunde också observera att bakteriefria

möss hade en markant långsammare sjukdomsutveckling än möss med tarmflora.⁶ Detta tyder på att tarmfloras sammansättning sannolikt bör ses som en riskfaktor för sjukdomsutveckling.

ANTIBIOTIKA

En logisk följd av tarmfloraforskningen är att testa om antibiotika skulle kunna ha en förebyggande effekt på Alzheimers sjukdom. Behandling med bredspektrumantibiotika gav hos möss minskad mängd IL-6 i blodet och ett ökat antal regulatoriska T-celler i både blodet och hjärnan hos APP/PS1-möss, en djurmodell för Alzheimers sjukdom.² Flera andra studier har sett effekter av antibiotika på pro- och anti-inflammatoriska cytokiner, T-celler och progression av amyloida plack, men effekterna tycks variera beroende på kön och musmodell, samt vilka analysmetoder som används. I humanstudier har man inte lyckats få klara belägg för att antibiotika skulle kunna användas som behandling eller prevention. Detta beror troligen på att antibiotika blir ett för grovt verktyg, med okända bieffekter på tarmfloran, såsom till exempel tillväxt av antibiotikaresistenta bakterier, samt att sjukdomen utvecklas under tiotals år, vilket gör humanstudier med antibiotika mycket svåra att genomföra. Sannolikt behövs mer riktade bakterieterapier som kan pågå under lång tid och där skulle kostens förmåga att påverka tarmfloran kanske vara ett effektivare verktyg.

MIKROBIOTABASERAD PREVENTION AV ALZHEIMERPATOLOGI

I djurstudier kan pro- och prebiotika minska alzheimerpatologi och bäst effekt tycks uppnås vid behandling tidigt i livet. Även vid de fåtal humanstudier som genomförts har behandling tidigt i sjukdomsutvecklingen haft störst effekt på till exempel minne och kognition. De probiotika man har använt är olika stammar av *Lactobacillus* och *Bifidobacterium*, som har välkända anti-inflammatoriska egenskaper, och kan stärka tarmslemhinnans barriärfunktion och även stimulera bildandet av neurotransmittorer.

BAKTERIER I MUNNEN

Inte bara tarmfloran utan även bakterier från munhålan tycks vara av betydelse för Alzheimers sjukdom. Man har länge känt till att parodontit ger en ökad risk för sjukdom, genom en ökad inflammation i kroppen generellt. Nu har nya studier visat hur en bakterie inblandad i parodontit, *Porphyromonas gingivalis*, kunde infektera hjärnan hos möss via munnen, och i hjärnan utsöndra ett toxin, gingipain, vilket ledde till en ökad produktion av beta-amyloid.⁷ Gingipain visades också ha neurotoxiska effekter *in vitro* och *in vivo*.⁷ Vidare hittade man med hjälp av immunohistokemi och qPCR rester av den här bakterien i hjärnbiopsier från patienter med Alzheimers sjukdom, vilket inte sågs i samma grad hos icke-dementa individer.⁷ Även andra studier har observerat att den här bakterien är kopplad till ökad risk för Alzheimers sjukdom. I en studie fann man en 5 gånger högre



Forskare har kunnat visa att bakterier och deras metaboliter kan följa med vagusnerven från mag-tarmkanalen till hjärnan.

mängd av *Porphyromonas gingivalis* i munfloran hos alzheimerpatienter jämför med friska individer.⁵

ÄR HJÄRNAN STERIL ELLER FINNS DET ETT "BRAIN MICROBIOME"?

Att hjärnan exponeras för bakterie-, virus- och svampprotein, trots att blod-hjärnbarriären finns som ett skydd, börjar vi nu förstå genom studier av hjärnbiopsier. Olika analysmetoder såsom immunohistokemi, qPCR och 16S-rRNA-sekvensering av bakteriellt DNA har påvisat rester av bakterier i hjärnan, men det är fortfarande omdebatterat huruvida detta enbart är tecken på infektioner eller om det är så att även en frisk hjärna har en låg mängd mikrobiella proteiner i vävnaden. Att analysera låga mängder bakterie-DNA på ett tillförlitligt sätt är mycket svårt på grund av risken för kontamination vid provtagning och analys. Det är också klarlagt att diverse analys-kit har en bakgrund av mikrobiellt DNA. Min forskargrupp utvecklar nu nya tekniker för att kunna fastslå om hjärnvävnaden innehåller låga mängder bakterieproteiner eller ej.

Men hur kan mikroorganismer som exempelvis *P. gingivalis* ta sig in i hjärnan? Troligen sker det på flera sätt. En väg är via immunceller i munnen, tarmen och blodet, som fångar in mikroorganismer och presenterar dem för resten av immunförsvaret. Dessa celler kan även korsa blod-hjärnbarriären. En annan väg in i hjärnan är via vagusnerven. Forskare har kunnat visa att bakterier och deras metaboliter kan följa med vagusnerven från mag-tarmkanalen till hjärnan. Ett exempel på det är en nyligen publicerad studie där man kunde visa att vesiklar från magsårsbakterien *Helicobacter pylori* kunde tas upp av vagusnerven, transporteras till hjärnan





och där orsaka neuroinflammation och alzheimerpatologi hos möss.⁸ Ett tredje sätt för bakteriemetaboliter att ta sig in i hjärnan är om blod-hjärnbarriären av olika anledningar destabiliseras, vilket möjliggör läckage av proteiner från blodet till hjärnan. Det är klarlagt att blod-hjärnbarriären läcker vid Alzheimers sjukdom, och att tarmfloran och dess metaboliter kan reglera blod-hjärnbarriärens funktion.²

KONKLUSION

Syntesen av de tarmflorastudier som genomförts de senaste åren mynnar ut i att det sannolikt finns ett flertal olika bakterier och förändringar i tarmfloran som kan påskynda utvecklingen av Alzheimers sjukdom, medan en direkt infektiös orsak till Alzheimers sjukdom är mindre sannolik. Det kan dock inte uteslutas att fördjupad stratifiering av alzheimerpatienter kommer att ge mer robusta belägg för denna teori och ge starkare evidens för en specifik mikrobiotafenotyp hos en subgrupp av alzheimerpatienter, vid till exempel olika kliniska stadier av sjukdomen.

Eftersom Alzheimers sjukdom utvecklas under ett stort antal år är behovet av förebyggande strategier som fungerar över lång tid stort. Där kan kosten fungera som ett bra hjälpmedel för att bibehålla en hälsosam tarmflora genom livet och för att behandla tillstånd av läckande tarm och blod-hjärnbarriär. Mer riktade insatser med specifika pro- och prebiotika skulle med mer forskning kunna sättas in hos individer man identifierar med hjälp av biomarkörer i ett tidigt stadium.



FRIDA FÅK HÅLLENIOUS
 Docent, universitetslektor vid Institutionen för livsmedelsteknik, Lunds universitet
 frida.hallenius@food.lu.se

Referenser

1. Zacharias HU, Kaleta C, Cossais F, Schaeffer E, Berndt H, Best L, Dost T, Glüsing S, Groussin M, Poyet M, et al. Microbiome and Metabolome Insights into the Role of the Gastrointestinal–Brain Axis in Parkinson’s and Alzheimer’s Disease: Unveiling Potential Therapeutic Targets. *Metabolites* 2022; 12:1222.
2. Chandra S, Sisodia SS and Vassar RJ. The gut microbiome in Alzheimer’s disease: what we know and what remains to be explored. *Mol Neurodegen* 2023; 18:9.
3. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, Carlsson CM, Asthana S, Zetterberg H, Blennow K, Bendlin BB, Rey FE. Gut microbiome alterations in Alzheimer’s disease. *Sci Rep* 2017; 7(1):13537.
4. Zhu Z, Ma X, Wu J, Xiao Z, Wu W, Ding S, Zheng L, Liang X, Luo J, Ding D, Zhao Q. Altered Gut Microbiota and Its Clinical Relevance in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease: Shanghai Aging Study and Shanghai Memory Study. *Nutrients* 2022; 14(19):3959.
5. Cirstea MS, Klinger D, MacLellan AD, Yu AC, Langlois J, Fan M, Boroomand S, Kharazyan F, Hsiung RGY, MacVicar BA, Chertkow H, Whitehead V, Brett Finlay B, Appel-Cresswell S. The Oral and Fecal Microbiota in a Canadian Cohort of Alzheimer’s Disease. *J Alzheimers Dis* 2022; 87(1):247-258. doi: 10.3233/JAD-215520. PMID: 35275538.
6. Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, Cheatham V, Mc Coy KD, Frisoni G, Neher JJ, Fåk F, Jucker M, Lasser T, Bolmont T. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep* 2017; 7:41802. Erratum in: *Sci Rep* 2017; 7:46856.
7. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Arastu-Kapur S, Kaba S, Lee A, Ryder MI, Potempa B, Mydel P, Hellvard A, Adamowicz K, Hasturk H, Walker GD, Reynolds EC, Faull RLM, Curtis MA, Dragunow M, Potempa J. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer’s disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv* 2019; 5(1):eaau3333.
8. Xie J, Cools L, Van Imschoot G, Van Wonterghem E, Pauwels MJ, Vlaeminck I, De Witte C, El Andaloussi S, Wierda K, De Groef L, Haesebrouck F, Van Hoecke L, Vandenbroucke RE. Helicobacter pylori-derived outer membrane vesicles contribute to Alzheimer’s disease pathogenesis via C3-C3aR signalling. *J Extracell Vesicles* 2023; 12(2):e12306.