

„Der Einfluss des oralen Mikrobioms auf die Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit“

Julia Christl

Forschungsgruppe



Von links nach rechts: A. Dilthey, P. Finzer, J. Christl, C. Weber, T. Supprian

Hintergrund

- Schätzungsweise 1,3 Millionen Personen leiden in Deutschland an einer Demenzerkrankung, von denen nach klinischen Kriterien 50-70% eine Demenz vom Alzheimer-Typ (AD) aufweisen.
- Dominierende Hypothese zur Pathophysiologie der AD geht ursächlich von der Amyloid-Kaskade und der Tau-Hyperphosphorylierung aus
- Wachsende Evidenz deutet inzwischen auf einen möglichen infektiologischen Mechanismus hin
- Neurodegeneration geht mit einer aktivierten Immunantwort und Freisetzung einer Vielzahl entzündlicher Mediatoren aus Astrozyten und Mikroglia einher

Hintergrund

- Als orales Mikrobiom bezeichnet man die Gesamtheit des mikrobiellen Lebens im menschlichen Mundraum
- Große Diversität und bestehend aus ca. 770 verschiedenen Bakterien-, Pilzen- und Virus-Spezies
- Vielzahl von Umwelteinflüssen: von physikalischer und chemischer Reizung durch die Aufnahme von Nahrungsmitteln, über Rauchen, bis hin zu Zahnhygiene
- Symbiotischer Charakter: immunologische Toleranz
- Umwelteinflüsse und/oder immunologische Faktoren können zu einem Verlust der mikrobiellen Homöostase mit Zunahme krankheitsfördernder, proinflammatorischer Mikroorganismen führen

Orales Mikrobiom (nach Sureda et al., 2020)			
Orale Mukosa	Streptococcaceae Streptococcus Pasteurellaceae unklassifiziert Staphylococcaceae Gemella	Subgingivaler Plaque	Streptococcaceae Streptococcus Fusobacteriaceae Fusobacterium Flavobacteriaceae Capnocytophaga Prevotellaceae Prevotella Corynebacteriaceae Corynebacterium Pasteurellaceae unklassifiziert
Gaumen	Streptococcaceae Streptococcus Pasteurellaceae unklassifiziert Veillonellaceae Veillonella Prevotellaceae Prevotella Lactobacillales unklassifiziert Staphylococcaceae Gemella		Supragingivaler Plaque
Keratinisiertes Zahnfleisch	Streptococcaceae Streptococcus Pasteurellaceae unklassifiziert	Hals	Streptococcaceae Streptococcus Veillonellaceae Veillonella Prevotellaceae Prevotella Pasteurellaceae unklassifiziert Actinomycetaceae Actinomyces Leptospitaceae unklassifiziert
Tonsillen	Streptococcaceae Streptococcus Veillonellaceae Veillonella Prevotellaceae Prevotella Fusobacteriaceae Fusobacterium Pasteurellaceae unklassifiziert		Untere Zunge
Speichel	Prevotellaceae Prevotella Streptococcaceae Streptococcus Veillonellaceae Veillonella Pasteurellaceae unklassifiziert Fusobacteriaceae Fusobacterium Porphyromonadaceae Porphyromonas Neisseriaceae Neisseria		



Review

Oral microbiota and Alzheimer's disease: Do all roads lead to Rome?

Antoni Sureda ^{a,*,} Maria Daglia ^{b,c,} Sandro Argüelles Castilla ^{d,} Nima Sanadgol ^{e,f,} Seyed Fazel Nabavi ^{g,} Haroon Khan ^{h,} Tarun Belwal ^{i,} Philippe Jeandet ^{j,} Anna Marchese ^{k,} Francesca Pistollato ^{l,} Tamara Forbes-Hernandez ^{m,} Maurizio Battino ^{n,o,p,q,} Ioana Berindan-Neagoe ^{r,s,t,} Grazia D'Onofrio ^{u,} Seyed Mohammad Nabavi ^{g,*,}

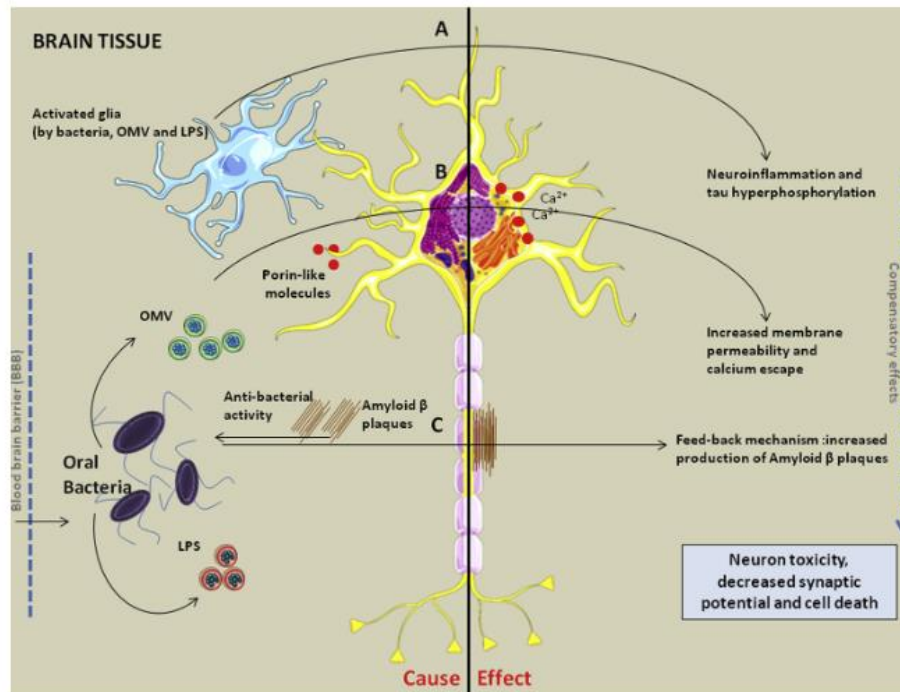


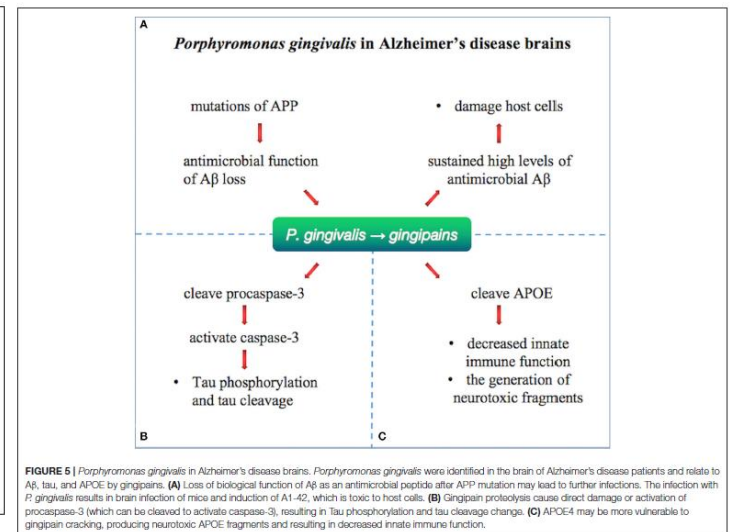
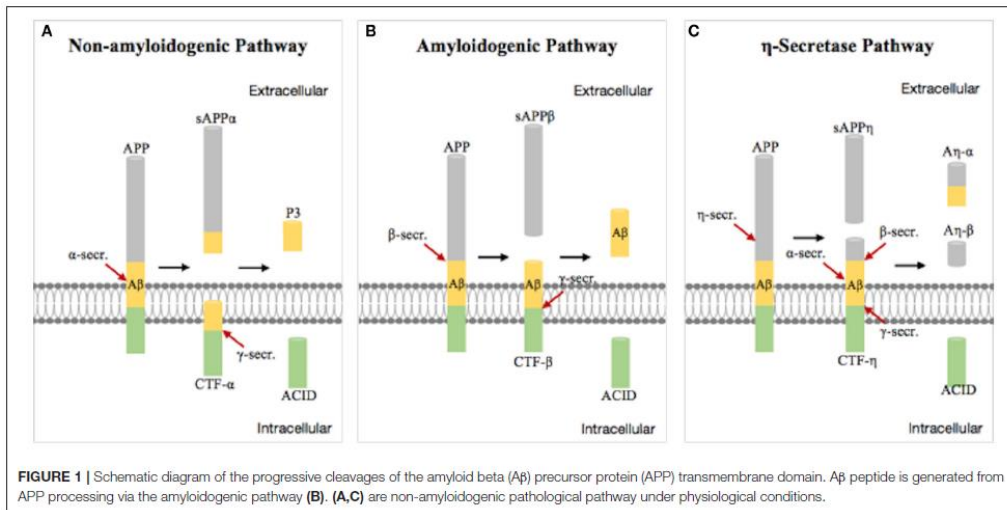
Fig. 1. Oral bacteria pathogenesis in the development of AD. The entering of bacteria through BBB into the brain tissue causes and also the secreted outer membrane vesicles (OMVs) as well as lipopolysaccharides (LPSs) causes (A) glial activation and neuroinflammation that contributes to the neuron degeneration and also tau hyperphosphorylation; (B) Bacteria have also the capacity to release porin-like proteins that increase the permeability of the neuronal membrane and also calcium leakage with direct effect upon neuron synapses and viability; (C) the antibacterial role of A β determines a feedback mechanisms that indirectly contributes to the accumulation of A β plaques through increased secretion due to bacterial presence.

New Insights Into the Pathogenesis of Alzheimer's Disease

Liyuan Fan^{1,2†}, Chengyuan Mao^{1†}, Xinchao Hu¹, Shuo Zhang^{1,2}, Zhihua Yang^{1,2}, Zhengwei Hu^{1,2}, Huifang Sun^{1,2}, Yu Fan^{1,2}, Yali Dong¹, Jing Yang¹, Changhe Shi^{1*} and Yuming Xu^{1*}

¹ Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou University, Zhengzhou, China,

² Academy of Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou, China

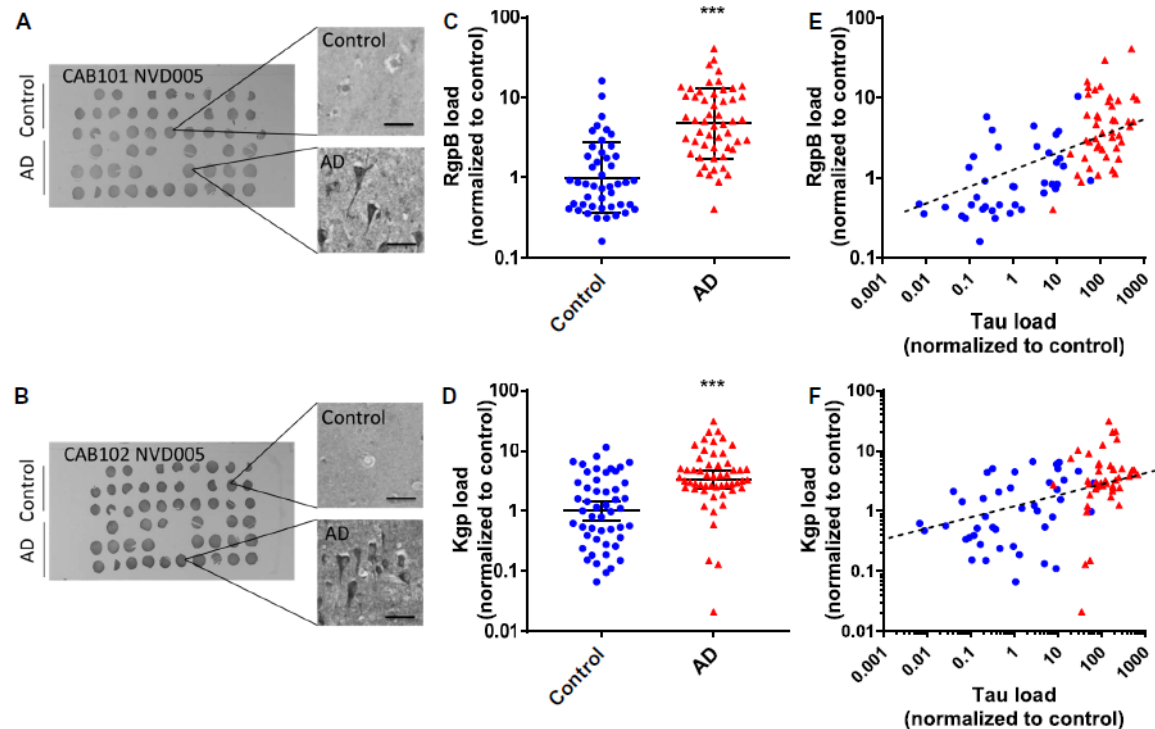


SCIENCE ADVANCES | RESEARCH ARTICLE

HEALTH AND MEDICINE

Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors

Stephen S. Dominy^{1,*†}, Casey Lynch^{1*}, Florian Ermini¹, Malgorzata Benedyk^{2,3}, Agata Marczyk², Andrei Konradi¹, Mai Nguyen¹, Ursula Haditsch¹, Debasish Raha¹, Christina Griffin¹, Leslie J. Holsinger¹, Shirin Arastu-Kapur¹, Samer Kaba¹, Alexander Lee¹, Mark I. Ryder⁴, Barbara Potempa⁵, Piotr Mydel^{2,6}, Annelie Hellvard^{3,6}, Karina Adamowicz², Hatice Hasturk^{7,8}, Glenn D. Walker⁹, Eric C. Reynolds⁹, Richard L. M. Faull¹⁰, Maurice A. Curtis^{11,12}, Mike Dragunow^{11,13}, Jan Potempa^{2,5*}



Projektbeschreibung

- Vergleich des oralen Mikrobioms und diagnostischer Parameter der Patienten mit leichter AD bzw. mit MCI und einer Kontrollgruppe gesunder Probanden
- Bestimmung der Zusammensetzung der bakteriellen Spezies im Mundraum („taxonomische Abundanz-Analyse“)
- Informationen zur möglichen Funktion des Mikrobioms („metagenomische Funktions-Analyse“)
- Relation der taxonomischen und metagenomischen Analysen zu den Liquorparametern und der Neuropsychologie
- Identifikation möglicher relevanter Keime für die Entstehung der AD

Studienpopulation

- 30 freiwillige Probanden im Stadium einer leichten AD bzw. mit MCI
- 30 gesunde Kontrollpersonen
- Diagnosestellung der AD bzw. MCI im Rahmen der Routinediagnostik nach den aktuellen Alzheimer's Association International Conference (AAIC)-Forschungskriterien

Einschlusskriterien:

- Frauen und Männer (> 65 Jahre) im Stadium einer leichten AD (MMST \geq 20)
- Frauen und Männer (> 65 Jahre) mit MCI und einem pathologischen Liquor-Profil (A β 1-42 erniedrigt, tau-Protein erhöht)
- Erhaltene Einwilligung- und Aufklärungsfähigkeit
- Bereitschaft zur Abnahme von Abstrichen der Mundschleimhaut und dem Zahnfleisch

Studienpopulation

Ausschlusskriterien:

- Akute Infekte der oberen Atemwege
- Bekannte akute Entzündungen im Mundraum (z.B. Stomatitis)
- Schwere körperliche Erkrankungen mit Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes, Fieber oder aktuellem Gewichtsverlust von mehr als 2 kg in den vergangenen vier Wochen, palliative Lebenssituation
- Unterernährung (Body-Mass-Index unter 18,5 kg/m²)
- Andere neurologische Erkrankungen (Schlaganfall, Multiple Sklerose, Epilepsie, M. Parkinson) oder schwere psychiatrische Komorbiditäten wie eine Abhängigkeitserkrankung oder schizophrene Psychose
- Potenziell reversible Ursachen kognitiver Defizite (z.B. Vitamin B12-Mangel)

Studienpopulation

Orale Schleimhautabstrichen mit Hilfe eines Wattebauschs an drei verschiedenen Stellen (Wangenschleimhaut, Zahnfleisch, Speichel) zur mikrobiologischen Diagnostik:

- 2 Abstriche – zur taxonomischen Mikrobiom-Analyse
- 1 Abstrich – zur metagenomischen Mikrobiom-Analyse

Taxonomische und metagenomische Mikrobiom-Analyse:

- Analysen in Zusammenarbeit mit Prof. K. Köhrer, Biologisch-Medizinisches Forschungszentrum (BMFZ) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
 - Spezies-Bestimmung über Datenbanken wie z. B. Human Oral Microbiome Database (HMOD) – <http://www.homd.org>
 - Quantitative Kompositionsanalyse des Mikrobioms
 - „Whole-Genome“-Verfahren: Erfassung metabolischer pathways sowie genomischer Features wie Methylierungs-Eigenschaften

Bedeutung

1. Mikrobielle Marker für die AD?
2. Risikostratifizierung für die AD – erhöhtes Risiko für Parodontose?
3. Diagnostische Marker – einfache Durchführbarkeit
4. Therapeutische Ansätze
5. Beitrag zur Pathophysiologie