

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

UTJECAJ MIKROORGANIZAMA NA RAZVOJ
NEURODEGENERATIVNIH BOLESTI
INFLUENCE OF MICROORGANISMS ON THE DEVELOPMENT OF
NEURODEGENERATIVE DISEASES
SEMINARSKI RAD

Ana Šarić

Preddiplomski studij Molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: doc. dr. sc. Sofia Ana Blažević

Zagreb, 2020.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. CRIJEVNA MIKROBIOTA	2
2.1. Os mikrobiota – crijevo – mozak	2
2.2. Crijevna mikrobiota i razvoj središnjeg živčanog sustava	3
3. UTJECAJ MIKROBIOTE NA RAZVOJ PARKINSONOVE BOLESTI.....	4
4. UTJECAJ MIKROBIOTE NA RAZVOJ ALZHEIMEROVE BOLESTI	5
4.1. Utjecaj <i>Chlamydia pneumoniae</i> na razvoj Alzheimerove bolesti	6
5. UTJECAJ MIKROBIOTE NA RAZVOJ AUTIZMA.....	7
6. UTJECAJ MIKROBIOTE NA RAZVOJ MULTIPLE SKLEROZE	8
7. ZAKLJUČAK	9
8. LITERATURA.....	10
9. SAŽETAK.....	14
10. SUMMARY	15

POPIS KRATICA

A β – β -amiloid

α Syn – α -sinuklein

BDNF (engl. *brain derived neurotrophic factor*) – neurotrofni moždani faktor

BMAA – β -N-metilamino-L-alanin

GABA (engl. *gamma-aminobutyric acid*) – gama – aminomaslačna kiselina

SCFAs (engl. *short chain fatty acids*) – masne kiseline vrlo kratkih lanaca

PUFAs (engl. *polyunsaturated fatty acids*) – polinezasićene masne kiseline

1. UVOD

Mikrobiotu čovjeka čini 10 do 100 trilijuna simbiotskih mikrobnih stanica koje nastanjuju tkiva i organe svakog pojedinca. Pojam ljudskog mikrobioma označava sveukupni genom tih mikrobnih stanica (Ursell et al., 2012). Ljudska mikrobiota, posebice crijevna mikrobiota, naziva se i „esencijalnim organom“ koji nosi otprilike 150 puta više gena nego ljudski genom (Ursell et al., 2014). U proteklih nekoliko desetljeća, velik broj istraživanja ukazuje na značajan utjecaj mikrobiote na zdravlje i razvoj bolesti čovjeka.

Neurodegeneracija označava gubitak neurona, stanica koje čine osnovnu jedinicu građe živčanog sustava, te vodi k razvoju različitih poremećaja živčanog sustava. Neurodegenerativne bolesti uzrokovane su okolišnim faktorima, genetičkim mutacijama, proteopatijama i drugim staničnim disfunkcijama (Dehghani et al., 2018). Također, ponajviše istraživanjima na laboratorijskim životinjama, dokazana je i poveznica između crijevnih mikroba i razvoj nekolicine neurodegenerativnih bolesti, poput Parkinsonove bolesti, Alzheimerove bolesti, multiple skleroze te amiotrofične lateralne skleroze (Quigley, 2017). Takvi dokazi nisu iznenađujući, s obzirom na postojanje koncepta nazvanog os mikrobiota-crijevo-mozak. Os crijevo-mozak označava dvosmjerni put komunikacije mozga i crijevnog živčanog spleta; povezanih neurona simpatikusa i parasimpatikusa te hormona i ostalim neuromodulatornim molekulama (Quigley, 2017).

2. CRIJEVNA MIKROBIOTA

Mikroorganizmi nastanjuju sve dijelove ljudskog tijela koji su izloženi djelovanju okoliša: kožu, sluznice dišnog i mokraćno-spolnog sustava te gastrointestinalni trakt. Gastrointestinalni sustav obuhvaća najveću populaciju mikroorganizama u čovjeku s otprilike 10^{14} mikroba iz 1000 različitih mikrobnih vrsta koji posjeduju oko $4 \cdot 10^6$ gena (Dehhaghi et al., 2018). U gastrointestinalnom sustavu čovjeka najbrojniji su mikroorganizmi reda *Firmicutes* (~51%); slijedi ih red *Bacteroidetes* (~48%) (Dehhaghi et al., 2018). Ukupna populacija bakterija, arheja, virusa, protozoa i fungi koja kolonizira gastrointestinalni trakt označena je pojmom crijevne mikrobiote (Thursby & Juge, 2017).

Crijevna mikrobiota koevoluirala je s domaćinom u vremenskom periodu od više tisuća godina kako bi se formirao niz složenih i uzajamno korisnih interakcija (Neish, 2009).

Mikrobiota ostvaruje velik broj različitih pozitivnih učinaka na domaćina kroz niz fizioloških mehanizama poput oblikovanja intestinalnog epitela, proizvodnje energije i esencijalnih metabolita, obrane od patogena te regulacije imunskog sustava domaćina. Međutim, postoji opasnost od narušavanja ovih procesa kao posljedica promijenjenog mikrobnog sastava, poznatog kao disbioza (Thursby & Juge, 2017).

2.1. Os mikrobiota – crijevo – mozak

Suvremena fiziologija potvrdila je postojanje komunikacije između crijevne mikrobiote i mozga, kao i ključnu ulogu te komunikacije u razvoju mozga i održavanju homeostaze (Stilling et al., 2015). Brojnim radovima potvrđena je važna uloga mikrobiote u regulaciji osi crijevo-mozak, modulaciji moždane funkcije te omogućavanju puta za razvijanje dvosmjerne komunikacije između mozga i crijeva (Foster et al., 2016). Nedavne studije navode da crijevna mikrobiota ima značajnu funkciju u regulaciji razine neurotransmitera prilagodbom koncentracija prekursora ili direktnom sintezom neurotransmitera. Na primjer, rodovi *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* oslobađaju inhibitorni neurotransmiter gama – aminomaslačnu kiselinu (GABA). Također, vrste rodova *Bacillus*, *Escherichia* i *Saccharomyces* sintetiziraju noradrenalin, dok rodovi *Candida*, *Enterococcus* i *Streptococcus* imaju mogućnost sinteze serotonina (Lyte, 2014). Crijevna mikrobiota oslobađa i druge važne metabolite poput masnih kiselina vrlo kratkih lanaca (engl. *short chain fatty acids*, SCFAs) koje uključuju acetate,

butirate i propionate. Upravo oni čine najvažnije metabolite koji utječu na središnji živčani sustav putem receptora vezanih s G-proteinima i histonskih deacetilaza (Stilling et al., 2016).

2.2. Crijevna mikrobiota i razvoj središnjeg živčanog sustava

Crijevni mikrobiom i imunosni odgovor domaćina igraju važnu ulogu u razvitku crijevnog živčanog sustava. Morfološke, fiziološke i farmakološke sličnosti crijevnog i središnjeg živčanog sustava navode na zaključak da bi bakterije, sa svojim utjecajem na crijevni živčani sustav, mogle ostvarivati sličan efekt i na središnji živčani sustav, ukoliko bi one ili njihovi produkti mogle dospjeti do tamo (Mayer et al., 2015). Homeostaza središnjeg živčanog sustava posredovana mikrobiotom održava se putem regulacije integriteta krvno-moždane barijere (Dehhaghi et al., 2018).

Koncentracija neurotrofnog moždanog faktora (engl. *brain derived neurotrophic factor*, BDNF), proteina značajnog za procese učenja, pamćenja i regulacije raspoloženja te razvoja živčanog sustava, smanjena je kod miševa s uklonjenom mikrobiotom. U tim je životinjama istraživanjima dokazana smanjena ekspresija gena *Bdnf* u korteksu i amigdali (Neufeld et al., 2011). Daljnje su studije također potvrdile da neurogeneza može biti kontrolirana crijevnom mikrobiotom. Na primjer, neurogeneza hipokampusa promijenjena je kod sterilnih miševa zbog drugačije koncentracije tvari koje utječu na neurogenezu, uključujući BDNF, kortikosteroone, proupalne citokine i serotonin (Ogbonnaya et al., 2015).

3. UTJECAJ MIKROBIOTE NA RAZVOJ PARKINSONOVE BOLESTI

Parkinsonova bolest je idiopatski sporoprogresivni degenerativni poremećaj središnjeg živčanog sustava. Uzrok bolesti je degeneracija dopaminergičnih neurona u *substantia nigra*. Neuropatološko obilježje Parkinsonove bolesti je nalaz Lewyjevih tjelešaca koja su najvećim dijelom građena od α -sinukleina (α Syn) i ubikvitina (Bene et al., 2009).

Razvoju određenih neurodegenerativnih bolesti, poput Parkinsonove bolesti, Alzheimerove bolesti i Huntingtonove bolesti, pridonosi amiloidoza. Pojam amiloidoze označava neprirodnu agregaciju proteina u neuronima što dovodi do poremećaja staničnih funkcija (Dehghani et al., 2018). Pretpostavlja se da agregacija i akumulacija proteina α Syn u neuronima, posebice u dopaminergičnim neuronima, utječu na razvitak Parkinsonove bolesti (Brettschneider et al., 2015). Agregacija proteina α Syn započinje u crijevnom živčanom sustavu te se vagusnim živcem prenosi do moždanih stanica (Tredici & Braak, 2008). Patofiziološki dokazi pokazali su da prijenos α Syn proteina u crijeva zdravih glodavaca može izazvati patologiju Parkinsonove bolesti. Provedeno je istraživanje utjecaja crijevne mikrobiote na patofiziologiju sinukleinopatija te njene poveznice s razvojem Parkinsonove bolesti. Rezultati su pokazali da je prisutnost crijevne mikrobiote nužna da bi se potaknula α -sinpatologija i motorički deficit na modelu miša (Sampson et al., 2016). Zanimljivo je da su fekalni mikroorganizmi izolirani iz pacijenata koji boluju od Parkinsonove bolesti imali znatno štetniji učinak na motoričke funkcije miša u usporedbi s zdravim kontrolama. Kod miševa s uklonjenom mikrobiotom te miševa tretiranih antibioticima uočeno je smanjenje akumulacije proteina α Syn, motoričkog deficita te aktivnosti mikroglija stanica, u odnosu na modele miševa koji su sadržavali kompleksnu mikrobiotu. Potencijalni mehanizam α Syn-inducirane patologije uključuje aktivaciju mikroglija i upalnih putova putem SCFA koje sintetiziraju crijevne bakterije. Nakon aktivacije mikroglija slijedi otpuštanje proupalnih citokina te dolazi do smrti neurona (Kannarkat et al., 2013).

4. UTJECAJ MIKROBIOTE NA RAZVOJ ALZHEIMEROVE BOLESTI

Alzheimerova bolest najučestaliji je oblik demencije te čini oko 60% svih slučajeva demencije. Neuropatološka slika uključuje senilne plakove i neurofibrilarne snopiće koji predstavljaju karakteristične patološke lezije (Malnar et al., 2009). Smatra se da peptid β -amiloid ($A\beta$) ima središnju ulogu u patogenezi Alzheimerove bolesti.

Razne su studije pokazale utjecaj crijevne mikrobiote na razvoj Alzheimerove bolesti. Potvrđena je različitost sastava crijevnog mikrobioma miša divljeg tipa i miša koji je predstavljao model Alzheimerove bolesti (Shen et al., 2017). Također, antibioticima induciranim narušavanjem crijevne mikrobiota miša uspješno je potaknuta neuropala i amiloidoza. Ultrastrukturnim analizama skenirajućim elektronskim mikroskopom potvrđena je prisutnost mikroba u eritrocitima pacijenata Alzheimerove bolesti (Bester et al., 2015).

Mnogi mikroorganizmi izlučuju kompleksne produkte, poput amiloida i lipopolisaharida, koji uzrokuju imunosni odgovor domaćina. Amiloidi i mikrobni lipopolisaharidi normalno su monomerne, topljive strukture; međutim, nakon agregacije postaju netopljivi te mogu utjecati na oksidativni stres i patogenezu Alzheimerove bolesti. Mikrobni lipopolisaharidi, nađeni u staničnim stijenkama svih Gram-negativnih bakterija, mogu promijeniti homeostazu crijevne mikrobiote i inducirati upalni odgovor, što se često događa kod upalnih bolesti crijeva (Dehghani et al., 2018). Pretpostavlja se da lipopolisaharidi imaju ulogu i u sporadičnom nastanku Alzheimerove bolesti. Koncentracija lipopolisaharida kod pacijenata koji boluju od Alzheimerove bolesti tri je puta veća nego kod zdravih pojedinaca. Također, lipopolisaharidi su, uz prisutnost fokalne cerebralne ishemije i hipoksije, stvarali amiloidne plakove i ozlijede mijelina u korteksu odraslih štakora (Zhan et al., 2018). U drugoj studiji, *in vitro* pokusima dokazano je da *Escherichia coli* može izlučivati endotoksin koji sudjeluje u formiranju $A\beta$ fibrila (Asti & Gioglio, 2014). Mikrobni lipopolisaharidi i amiloidi induciraju oslobađanje proupalnih citokina, što dovodi do daljnjeg napredovanja Alzheimerove bolesti.

Permeabilnost crijevnog epitela i krvno-moždane barijere povećava se starenjem; zbog toga se uloga mikrobiote dodatno povezuje s formiranjem amiloida. Nedavne studije postavljaju hipotezu da amiloidi koje proizvode crijevne bakterije mogu proći krvno-moždanu barijeru i nakupljati se u mozgu (Zhao & Lukiw, 2015). Koncentracija Gram-negativnih bakterija u crijevima također raste kako osoba stari, a time i koncentracija lipopolisaharida (Zhan et al., 2018).

Već je spomenuto da neke crijevne bakterije, poput *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, oslobađaju inhibitorni neurotransmiter GABA. Modifikacije u signalnim putevima posredovanim GABA povezuju se s depresijom, Alzheimerovom bolesti i disfunkcionalnom sinaptogenezom. *Cyanobacteria*, koja obitava u ljudskom gastrointestinalnom traktu, oslobađa neurotoksin β -N-metilamino-L-alanin (BMAA). BMAA interferira s N-metil-D-aspartat glutamat receptorom te dovodi do disfunkcije u signalizaciji posredovanoj N-metil-D-aspartatom što utječe na razvoj Alzheimerove i drugih neurodegenerativnih bolesti (Aziz et al., 2013).

4.1. Utjecaj *Chlamydia pneumoniae* na razvoj Alzheimerove bolesti

C. pneumoniae intracelularna je bakterija koja ulazi u organizam kroz mukozni sekret respiratornog sustava. Uzrokuje infekcije respiratornog sustava: akutni i kronični bronhitis te atipičnu upalu pluća.

Nekolicina studija povezuje prisutnost *C. pneumoniae* s Alzheimerovom bolesti. Antigeni bakterije *C. pneumoniae* pronađeni su u neokorteksu pacijenata Alzheimerove bolesti te se povezuju s nastankom senilnih plakova i neurofibrilanih snopova (Choroszy-Król et al., 2014). U drugom istraživanju (Balin et al., 1998), analizirane su nukleinske kiseline iz post-mortem uzoraka mozga pacijenata kasnih stadija Alzheimerove bolesti te su rezultati uspoređeni s kontrolama čime je utvrđena prisutnost DNA bakterije *C. pneumoniae* kod 90% pacijenata dok je prisutnost kod zdravih kontrola bila tek 5%. U istraživanju su proučavane i moždane regije hipokampusa, parijetalnog i prefrontalnog korteksa te cerebeluma elektronskim i imunoelektronskim metodama mikroskopiranja. Klamidijska elementarna i retikularna tjelešca bila su identificirana samo u moždanim regijama pacijenata Alzheimerove bolesti te je prisutnost mikroorganizama potvrđena je i imunohistokemijski; samo su kod pacijenata bili detektirani antigeni *C. pneumoniae* u astrocitima, makrofagima i mikroglia stanicama hipokampusa te parijetalnog, prefrontalnog i temporalnog korteksa (Balin et al., 1998).

5. UTJECAJ MIKROBIOTE NA RAZVOJ AUTIZMA

Autizam je neurobiološki razvojni poremećaj kojeg karakterizira defekt socijalnog ponašanja i komunikacije. Iako genetika ima ključnu ulogu u patogenezi autizma, postoje studije koje navode da više od 70% pacijenta boluje i od poremećaja probavnog sustava što ukazuje na ulogu crijevne mikrobiote u razvoju autizma (Tomova et al., 2015). *In vivo* eksperimenti upućuju da miševi s uklonjenom mikrobiotom pokazuju abnormalno socijalno ponašanje, u usporedbi s kontrolama. Napredak u ponašanju primijećen je nakon mikrobne kolonizacije, no nije bio u potpunosti postignut (Desbonnet et al., 2015). Mogući uzrok te poveznice je sposobnost mikroorganizama da fermentiraju SCFA koji su neophodni za sintezu polinezasićenih masnih kiselina (engl. *polyunsaturated fatty acids*, PUFAs). Polinezasićene masne kiseline važne su za pravilan rast i funkcioniranje moždanog tkiva, te time i za sam razvoj mozga. Niske razine PUFA mogu biti povezane s neurorazvojnim poremećajima, poput autizma, te s teškoćama u bihevioralnim i kognitivnim aktivnostima (Erdman & Poutahidis, 2014).

Analizom fekalne mikrobiote dokazano je da postoje promjene u mikrobnom sastavu probavnog sustava pacijenata koji boluju od autizma. Smanjen je omjer *Bacteroidetes* prema *Firmicutes* te je smanjen udio redova *Lactobacillus* i *Desulfovibrio*, u odnosu na zdrave kontrole (Tomova et al., 2015).

Neke vrste crijevnih mikroorganizama, poput probiotske bakterije *Lactobacillus reuteri*, mogu značajno povisiti razinu oksitocina (Erdman & Poutahidis, 2014). Oksitocin je esencijalni peptid uključen u regulaciju socijalnog ponašanja i komunikacije. Utišavanjem gena za receptor oksitocina na modelu miša dolazi do značajnog bihevioralnog zaostajanja što ukazuje na ključnu ulogu oksitocina u ponašanju (Dehghani et al., 2018). Probiotičke bakterije, poput *L. reuteri*, utječući na razinu oksitocina u organizmu mogu poboljšati ponašanje pacijenata te time doprinijeti slabljenju simptoma bolesti poput autizma.

6. UTJECAJ MIKROBIOTE NA RAZVOJ MULTIPLE SKLEROZE

Multipla skleroza, autoimuna neurološka bolest uzrokovana kombinacijom genetičkih i okolišnih čimbenika, ima povećanu stopu učestalosti u posljednjih nekoliko desetljeća, što ukazuje na promjene u okolišnim rizičnim faktorima (Cantarel et al., 2015).

Nedavna istraživanja povezuju sastav crijevne mikrobiote sa stadijem razvoja multiple skleroze kod pacijenata. *In vivo* eksperimenti na mišjem modelu pokazali su da crijevne bakterije mogu inducirati autoimuni encefalomijelitis nakon izlaganja mijelinskom oligodendrocitnom glikoproteinu (Cantarel et al., 2015). U drugom istraživanju (Chen et al., 2016), populacija crijevnih bakterija pacijenata s multiplom sklerozom uspoređena je s zdravim pojedincima nakon tretmana vitaminom D. Prije dodatka vitamina D brojnost nekih bakterijskih vrsta poput *Faecalibacterium* bila je značajno niža kod oboljelih nego kod zdravih subjekata. Nakon tretmana pacijenata s vitaminom D, brojnost vrsta *Akkermansia*, *Coprococcus* i *Faecalibacterium* bila je povećana u gastrointestinalnom traktu pacijenata u odnosu na kontrolnu skupinu. Ovi su rezultati u skladu s činjenicom da *Faecalibacterium* mogu doprinijeti supresiji upale zbog svoje sposobnosti da sintetiziraju butirat. Poput *Faecalibacterium*, i *Coprococcus* se također smatra bakterijom koja smanjuje upalne procese (Chen et al., 2016). Provedeno je i uzrokovanje mikrobnog sastava pacijenta relapsno-remitirajućeg oblika multiple skleroze i zdravih osoba (Chen et al., 2016). Kod pacijenata je uočen rast populacija rodova *Blautia*, *Dorea*, *Haemophilus*, *Mycoplasma* i *Pseudomonas* dok je kod zdravih osoba bila veća brojnost rodova *Adlercreutzia*, *Parabacteroides* i *Prevotella*. Uočena je veća raznolikost vrsta kod zdravih osoba u odnosu na pacijente multiple skleroze. Navedena istraživanja naglašavaju disbiozu crijevne mikrobiote kod pacijenta multiple skleroze te posljedično ističu utjecaj crijevne mikrobiote na etiologiju i patogenezu multiple skleroze.

Prethodno je istaknuta poveznica između bakterije *C. pneumoniae* i Alzheimerove bolesti. Infekcija *C. pneumoniae* se također povezuje i s multiplom sklerozom. Prisutnost ovog patogena u cerebrospinalnoj tekućini pacijenata s progresivnom multiplom sklerozom i pacijenata s tek dijagnosticiranim relapsno-remitirajućim oblikom multiple skleroze potvrđena je tehnikama izravne kulture, PCR i detekcijom protutijela za antigene elementarnih tjelešaca *C. pneumoniae*. Otprilike 86% testiranih pacijenata imalo je povećanu razinu protutijela za *C. pneumoniae* antigene (Sriram et al., 1999).

7. ZAKLJUČAK

Mnoge studije naglašavaju povezanost mikroorganizama, prvenstveno crijevne mikrobiote, s razvojem neurodegenerativnih bolesti. Te se studije temelje na epidemiološkim promatranjima te eksperimentima provedenima na modelima glodavaca, no kliničkih dokaza još nema dovoljno. Os mikrobiota-crijevo-mozak označava dvosmjerni put komunikacije te zato treba imati na umu da promjene u sastavu mikrobiote pacijenata neurodegenerativnih bolesti mogu označavati sekundarnu infekciju, a ne sam uzrok neurodegeneracije. Još nije u potpunosti jasno kako crijevna mikrobiota ostvaruje komunikaciju s mozgom, no opcije su brojne: putem neuroaktivnih peptida koje sintetiziraju bakterije, putem raznih bakterijskih metabolita koji mogu utjecati na krvno-moždanu barijeru i moždanu funkciju ili putem upalnih medijatora koji se oslobađaju lokalno te mogu poticati neuroupalu. Prvi korak u razjašnjavanju točnog mehanizma utjecaja određenog mikroorganizma na razvoj neurodegeneracije je upravo otkrivanje načina komunikacije mikrobiote sa središnjim živčanim sustavom.

8. LITERATURA

- Asti, A., & Gioglio, L. (2014). Can a bacterial endotoxin be a key factor in the kinetics of amyloid fibril formation? *Journal of Alzheimer's Disease*, 39(1), 169–179. <https://doi.org/10.3233/JAD-131394>
- Aziz, Q., Doré, J., Emmanuel, A., Guarner, F., & Quigley, E. M. M. (2013). Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions. *Neurogastroenterology & Motility*, 25(1), 4–15. <https://doi.org/10.1111/nmo.12046>
- Balin, B. J., Gérard, H. C., Arking, E. J., Appelt, D. M., Branigan, P. J., Abrams, J. T., & et al. (1998). Identification and localization of Chlamydia pneumoniae in the Alzheimer's brain. *Med. Microbiol. Immunol.*, 23–42.
- Bene, R., Antić, S., Budisic, M., Lisak, M., Trkanjec, Z., & Demarin, V. (2009). PARKINSON'S DISEASE Original Scientific Papers. *Acta Clin Croat* (Vol. 48).
- Bester, J., Soma, P., Kell, D. B., & Pretorius, E. (2015). Viscoelastic and ultrastructural characteristics of whole blood and plasma in Alzheimer-type dementia, and the possible role of bacterial lipopolysaccharides (LPS). *Oncotarget*, 6(34), 35284–35303. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6074>
- Brettschneider, J., del Tredici, K., Lee, V. M. Y., & Trojanowski, J. Q. (2015). Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: A focus on human studies. *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 16, Issue 2, pp. 109–120). <https://doi.org/10.1038/nrn3887>
- Cantarel, B. L., Waubant, E., Chehoud, C., Kuczynski, J., Desantis, T. Z., Warrington, J., Venkatesan, A., Fraser, C. M., & Mowry, E. M. (2015). Gut microbiota in multiple sclerosis: Possible influence of immunomodulators. *Journal of Investigative Medicine*, 63(5), 729–734. <https://doi.org/10.1097/JIM.000000000000192>
- Chen, J., Chia, N., Kalari, K. R., Yao, J. Z., Novotna, M., Soldan, M. M. P., Luckey, D. H., Marietta, E. v., Jeraldo, P. R., Chen, X., Weinshenker, B. G., Rodriguez, M., Kantarci, O. H., Nelson, H., Murray, J. A., & Mangalam, A. K. (2016). Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep28484>
- Choroszy-Król, I., Frej-Mądrzak, M., Hober, M., Sarowska, J., & Jama-Kmiecik, A. (2014). Infections caused by Chlamydia pneumoniae. *Advances in Clinical and Experimental*

Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University, 23(1), 123–126.
<https://doi.org/10.17219/acem/37035>

Dehghani, M., Kazemi Shariat Panahi, H., & Guillemin, G. J. (2018). Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00466>

Desbonnet, L., Clarke, G., Traplin, A., O’Sullivan, O., Crispie, F., Moloney, R. D., Cotter, P. D., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour. *Brain, Behavior, and Immunity*, 48, 165–173. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.004>

Erdman, S. E., & Poutahidis, T. (2014). Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Beneficial Microbes*, 5(2), 109–119. <https://doi.org/10.3920/BM2013.0042>

Foster, J. A., Lyte, M., Meyer, E., & Cryan, J. F. (2016). Gut Microbiota and Brain Function: An Evolving Field in Neuroscience. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(5), 1–7. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv114>

Kannarkat, G. T., Boss, J. M., & Tansey, M. G. (2013). Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Journal of Parkinson’s Disease*, 3(4), 493–514. <https://doi.org/10.3233/JPD-130250>

Lyte, M. (2014). Microbial endocrinology. *Gut Microbes*, 5(3), 381–389. <https://doi.org/10.4161/gmic.28682>

Malnar, M., Košiček, M., & Hećimović, S. (2009). Alzheimerova bolest: od molekularnog mehanizma do rane dijagnoze. *Medicina Fluminensis*, 45(4).

Mayer, E. A., Tillisch, K., & Gupta, A. (2015). Adult Hippocampal Neurogenesis Is Regulated by the Microbiome. *Journal of Clinical Investigation*, 125(3), 926–938. <https://doi.org/10.1172/JCI76304>

- Neish, A. S. (2009). Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Gastroenterology*, *136*(1), 65–80. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.080>
- Neufeld, K. M., Kang, N., Bienenstock, J., & Foster, J. A. (2011). Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterology and Motility*, *23*(3), 255–264, e119. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x>
- Ogbonnaya, E. S., Clarke, G., Shanahan, F., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & O’Leary, O. F. (2015). Adult Hippocampal Neurogenesis Is Regulated by the Microbiome. *Biological Psychiatry*, *78*(4), e7–e9. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.023>
- Quigley, E. M. M. (2017). Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *17*(12). <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0802-6>
- Sampson, T. R., Debelius, J. W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G. G., Ilhan, Z. E., Challis, C., Schretter, C. E., Rocha, S., Gradinaru, V., Chesselet, M. F., Keshavarzian, A., Shannon, K. M., Krajmalnik-Brown, R., Wittung-Stafshede, P., Knight, R., & Mazmanian, S. K. (2016). Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson’s Disease. *Cell*, *167*(6), 1469-1480.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>
- Shen, L., Liu, L., & Ji, H. F. (2017). Alzheimer’s disease histological and behavioral manifestations in transgenic mice correlate with specific gut microbiome state. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *56*(1), 385–390. <https://doi.org/10.3233/JAD-160884>
- Sriram, S., Stratton, C. W., Yao, S.-Y., Tharp, A., Ding, L., Bannan, J. D., & Mitchell, W. M. (1999). *Chlamydia pneumoniae Infection of the Central Nervous System in Multiple Sclerosis*.
- Stilling, R. M., Ryan, F. J., Hoban, A. E., Shanahan, F., Clarke, G., Claesson, M. J., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Microbes & neurodevelopment - Absence of microbiota during early life increases activity-related transcriptional pathways in the amygdala. *Brain, Behavior, and Immunity*, *50*, 209–220. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.07.009>
- Stilling, R. M., van de Wouw, M., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain

axis? *Neurochemistry International*, 99, 110–132.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.06.011>

Thursby, E., & Juge, N. (2017). Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823–1836.
<https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>

Tomova, A., Husarova, V., Lakatosova, S., Bakos, J., Vlkova, B., Babinska, K., & Ostatnikova, D. (2015). Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiology and Behavior*, 138, 179–187. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.10.033>

Tredici, K. del, & Braak, H. (2008). A not entirely benign procedure: progression of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 115, 379–384. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0355-5>

Ursell, L. K., Haiser, H. J., van Treuren, W., Garg, N., Reddivari, L., Vanamala, J., Dorrestein, P. C., Turnbaugh, P. J., & Knight, R. (2014). The intestinal metabolome: An intersection between microbiota and host. *Gastroenterology*, 146(6), 1470–1476.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.001>

Ursell, L. K., Metcalf, J. L., Parfrey, L. W., & Knight, R. (2012). Defining the human microbiome. *Nutrition Reviews*, 70(SUPPL. 1), S38. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x>

Zhan, X., Stamova, B., & Sharp, F. R. (2018). Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10(FEB).
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00042>

Zhao, Y., & Lukiw, W. J. (2015). Microbiome-generated amyloid and potential impact on amyloidogenesis in Alzheimer's disease (AD). *Journal of Nature and Science*, 1(7).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26097896>

9. SAŽETAK

Neurodegenerativne bolesti označavaju poremećaje središnjeg živčanog sustava uzrokovane progresivnim gubitkom strukture i funkcije neurona, odnosno neurodegeneracijom. Opće je prihvaćeno da većina neurodegenerativnih bolesti nastaje kao rezultat genetičkih mutacija, upala, nepravilnog smatanja proteina i okolišnih faktora. U posljednje se vrijeme etiologija neurodegenerativnih bolesti počinje povezivati i s mikrobnim infekcijama. Razne su studije pokazale da mikroorganizmi koji obitavaju u crijevima čovjeka mogu utjecati na razinu neurotransmitera, neurogenezu i razvoj središnjeg živčanog sustava putem reguliranja koncentracije neurotrofnog moždanog faktora. Mikroorganizmi također mogu poticati amiloidozu; neprirodnu agregaciju izvanstaničnih i unutarstaničnih proteina koja pridonosi razvoju određenih neurodegenerativnih bolesti, poput Parkinsonove bolesti i Alzheimerove bolesti. Crijevna mikrobiota povezuje se i s neurorazvojnim poremećajem autizmom te s multiplom sklerozom. Iako epidemiološka promatranja i eksperimenti provedeni na životinjskim modelima podržavaju hipotezu utjecaja crijevne mikrobiote na patogenezu neurodegenerativnih bolesti putem osi crijevo-mozak, kliničkih dokaza je malo. Utjecaj mikroorganizama na neurodegeneraciju zanimljivo je područje za buduća istraživanja koja bi mogla pridonijeti rasvjetljavanju uzroka i mehanizama razvoja neurodegenerativnih bolesti te pronalaženju novih načina liječenja.

10. SUMMARY

Neurodegenerative diseases are disorders of the central nervous system caused by the progressive loss of structure and function of neurons – neurodegeneration. It is generally accepted that many neurodegenerative disorders are the result of genetic mutations, inflammation, misfolded proteins and environmental factors. Recently, the etiology of neurodegenerative diseases has been associated with microbial infections. Many studies have shown that gut microbiota can affect neurotransmitter levels, neurogenesis and the development of the central nervous system by regulating the concentration of brain derived neurotrophic factor. Microorganisms can also influence amyloidosis; abnormal aggregation of extracellular and intracellular proteins which contributes to the development of some neurodegenerative diseases, like Alzheimer’s and Parkinson’s disease. Gut microbiota has also been linked to autism, a neurobiological developmental disease, and multiple sclerosis. Although epidemiological observations and experiments on animal models support the hypothesis of the gut microbiota influence on the pathogenesis of neurodegenerative diseases through the gut-brain axis, there is still lack of clinical evidence. The influence of microorganisms on neurodegeneration is an interesting area for future research and it could help enlighten the origin and mechanisms of development of neurodegenerative disease and contribute to the finding of novel treatments.