

Streszczenie

Choroba Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease* - AD) przez wiele lat rozwija się bez objawów, a dopiero po ok. 10-20 latach pojawiają się objawy kliniczne, takie jak zanik pamięci i funkcji poznawczych. Istnieje wiele hipotez przyczyn, sekwencji zdarzeń oraz mechanizmów molekularnych rozwoju AD, jednak żadna z nich nie obejmuje złożoności choroby, co przekłada się na brak skutecznych metod leczenia. Ponadto, coraz więcej dowodów wskazuje, że modyfikowalne czynniki środowiskowe, takie jak niezdrowa dieta czy przebyte infekcje, odgrywają istotną rolę w rozwoju AD. Wobec braku skutecznych metod leczenia, działania prewencyjne wydają się najlepszą drogą do ograniczenia zachorowalności na AD. Jednak zaprojektowanie skutecznej strategii prewencyjnej wymaga holistycznego zrozumienia wzajemnych powiązań pomiędzy narządami, komórkami i ścieżkami sygnalizacyjnymi łączącymi czynniki ryzyka z patologią AD. **Celem niniejszej pracy było zweryfikowanie, czy niezdrowy sposób odżywiania, taki jak dieta zachodnia (WD), poprzez wywołanie zespołu metabolicznego i ogólnoustrojowego stanu zapalnego może przyspieszać i/lub intensyfikować stan zapalny mózgu oraz zmiany neuropatologiczne charakterystyczne dla AD.**

W pracy badano myszy transgeniczne z ekspresją ludzkiego genu białka prekursorowego amyloidu z mutacją szwedzką (APP^{swe}). Myszy analizowano w 5 grupach wiekowych: 4, 8, 12, 16 i 20 miesięcy, które odzwierciedlały przedziały wiekowe u ludzi: 25, 35, 45, 65, 75 lat. Myszy w wieku 4 - 12 miesięcy odpowiadały różnym etapom stadium przedobjawowego AD, w których zachodzą procesy patologiczne prowadzące do agregacji peptydów A β , natomiast nie występują jeszcze złogi A β w postaci płytek starczych. W każdej grupie wiekowej badano 4 podgrupy doświadczalne: 1) CTR – kontrolna, myszy karmione dietą standardową, 2) WD – myszy karmione WD, 3) LPS – myszy karmione dietą standardową, którym poprzez dootrzewnowe podanie lipopolisacharydu (LPS) indukowano ogólnoustrojowy stan zapalny oraz 4) WD+LPS – myszy karmione WD, którym dootrzewnowo podano LPS.

W pracy po raz pierwszy scharakteryzowano szczegółową sekwencję zmian ogólnoustrojowych i metabolicznych, a następnie zmiany neurozapalne i patologię A β w obszarze hipokampa i kory śródwęchowej wywołane przez WD u myszy APP^{swe}. Wykazano, że WD po 3 tygodniach wywołuje hipercholesterolemię, a po 5 miesiącach otyłość i niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, co świadczy o rozwiniętym zespole metabolicznym. W tym samym czasie obserwowano wzrost stężenia białych krwinek, co sugeruje obecność ogólnoustrojowego stanu zapalnego o niskim nasileniu. Analiza tkanki mózgowej wykazała, że hipokamp w porównaniu do kory śródwęchowej jest strukturą bardziej wrażliwą na skład diety. 3 tygodnie WD przyspieszyło o 4 miesiące wzrost poziomu APP i jego C-końcowych produktów proteolizy oraz aktywację astrocytów. Po 5 miesiącach WD zaobserwowano przyspieszoną o 4 miesiące aktywację mikrogleju oraz zaburzenie fagocytozy, co prawdopodobnie było przyczyną przyspieszonego o 8 miesięcy odkładania się blaszek amyloidu w hipokampie. Stwierdzono też, że WD indukuje silniejszą odpowiedź zapalną niż LPS, oraz w przeciwieństwie do LPS odpowiedź na WD jest ściśle związana z procesami amyloidogenezy, a nie z fosforylacją białka pTau(Thr231) w mózgu myszy APP^{swe}.

Otrzymane wyniki wskazują, że WD przyspiesza patologię AD oraz że AD jest zaburzeniem całego organizmu, w którym narządy obwodowe mogą odgrywać kluczową rolę patogenną. W szczególności, wywołane przez WD uszkodzenie wątroby wpływa na zaburzoną gospodarkę cholesterolu oraz prowadzi do zaburzenia procesów degradacji i usuwania amyloidu, co wydaje się być jednym z głównych czynników przyspieszających rozwój choroby. Uzyskane wyniki mogą wspomóc opracowanie metod skutecznej prewencji i wczesnej terapii AD.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) develops silently as a pre-symptomatic stage for many years, and only after 10-20 years clinical symptoms such as memory and cognitive decline appear. There are many hypotheses regarding the causes, sequence of events and molecular mechanisms of AD development, but none of them covers the complexity of the disease etiology, what translates into the lack of effective treatments. In addition, increasing evidence indicates that modifiable environmental factors, such as an unbalanced diet or past infections, play an important role in the development of AD. In the absence of effective treatments, prevention seems to be the best way to reduce the incidence of AD. However, designing an effective preventive strategy requires a holistic understanding of the interrelationships between organs, cells, and signaling pathways linking risk factors with the AD pathology. Therefore, **the aim of this study was to verify the hypothesis that an improper diet, such as the Western diet (WD), by inducing metabolic syndrome and systemic inflammation, may accelerate and/or intensify brain inflammation and neuropathological changes characteristic of AD.** In the study, transgenic mice expressing the human amyloid precursor protein gene with the Swedish mutation (APP^{swe}) were used. Mice were analyzed in 5 age groups: 4, 8, 12, 16 and 20 months, corresponding to the age ranges in humans: 25, 35, 45, 65, 75 years, respectively. The 4- to 12-month-old mice corresponded to pre-symptomatic stages where the pathological processes leading to the aggregation of A β peptides are taking place, while A β senile plaques are not yet present. In each age group, 4 experimental subgroups were tested: 1) CTR – control group, mice fed a standard diet, 2) WD – mice fed a Western diet, 3) LPS – mice fed a standard diet, which were treated with intraperitoneal administration of lipopolysaccharide (LPS) for induction of systemic inflammation, and 4) WD+LPS – WD-fed mice given LPS intraperitoneally.

This study characterizes for the first time a detailed sequence of systemic and metabolic changes, followed by neuroinflammation and A β pathology in the hippocampus and entorhinal cortex induced by WD in APP^{swe} mice. It has been shown that 3 weeks of feeding WD causes hypercholesterolemia and fatty changes in hepatocytes. After 5 months of WD, the induced metabolic changes were joined by obesity and non-alcoholic fatty liver disease, which indicates a developed metabolic syndrome. At the same time, an increase in the concentration of white blood cells was observed, suggesting the presence of low-grade systemic inflammation. The analysis of brain tissue showed that the hippocampus, compared to the entorhinal cortex, is a structure more sensitive to the diet composition. 3 weeks of WD accelerated by 4 months the increase in the level of APP and its C-terminal proteolytic fragments and the activation of astrocytes. After 5 months of WD, the activation of microglial cells was additionally observed to be accelerated by 4 months and its phagocytic functions disturbed, which was most likely the cause of the process of amyloid plaque deposition in the hippocampus accelerated by 8 months. Comparison of WD-induced changes with LPS-induced changes showed that WD induces stronger inflammatory response in the brain and, unlike LPS, is closely related to amyloidogenesis and not pTau(Thr231) protein phosphorylation in APP^{swe} mice.

The obtained results indicate that WD can significantly accelerate the pathology of AD, and that AD is a disorder of the whole organism, where peripheral organs may play a key role in its pathogenesis. In particular, WD-induced liver damage may affect the disturbed cholesterol metabolism and lead to impaired amyloid degradation and removal processes, which seems to be one of the main factors accelerating the development of AD. The obtained results may support the development of methods for effective prevention and early treatment of AD.