

دراسة بحثية للعدوى الميكروبيولوجية، وتطور مرض الزهايمر، والاتجاهات المستقبلية في العلاج والوقاية

د. فهميم عبد العزيز *

د. وليد سليمان **

(تاريخ الإيداع 2022 /8/21 - تاريخ النشر 2023 /3/2)

□ ملخص □

تعد الأمراض التي تسببها العوامل الميكروبيولوجية، وبشكل رئيسي البورفيرينية اللثوية، والملوية البوابية، وفيروسات الحلاّ HIV، و HSV-1، والالتهاب المزمنة الناجمة عنها، من الحالات الأكثر مساهمة في تطور إمراضيات ومضاعفات مرض الزهايمر (Alzheimer's disease (AD). ولا يزال من الصعب تحديد العلاقة السببية بين العدوى ومرض الزهايمر، لكن يجب الانتباه إلى دور العوامل الممرضة في تطور مرض الزهايمر، فعلى الرغم من أن العدوى قد لا تسبب بالضرورة الزهايمر مباشرة، إلا أنها محفزات المرض بالتأكيد.

البورفيرينية اللثوية Porphyromonas Gingivalis من مسببات أمراض اللثة، ومن أكثر الجراثيم ارتباطاً بمرض الزهايمر، ونظراً لانتشار أمراض اللثة في كل مكان بين السكان الأكبر سناً، فقد كشفت الدراسات ارتباطها بمرض الزهايمر، وتؤدي إلى تفاقم الحالة في المختبر، وفي الجسم الحي.

أظهرت الأدلة المستندة إلى الدراسات المنشورة أن بعض الجراثيم، مثل الملوية البوابية Helicobacter pylori، وبعض الفيروسات، مثل فيروس نقص المناعة البشرية (HIV)، وفيروس الهريس البسيط من النوع ١ (HSV-1) والهريس البشري ٦ (HHV-6)، والهريس البشري ٧ (HHV-7)، وفيروس إيشتاين بار Epstein-Barr virus (EBV)، وفيروس كورونا ٢٠١٩ (COVID-19)، وكذلك بعض الفطريات مثل المبيضات البيضاء Candida albicans، تسهم في تطور وتقدم مرض الزهايمر بشكل عام، ويوجد احتمال كبير بأن مسببات هذه الأمراض المعدية التي تغزو الدماغ، تلعب دوراً محفزاً في إمراضية الزهايمر، ويدعم هذا وجود علاقة مباشرة، أو غير مباشرة بين العدوى والالتهابات المزمنة الناجمة عنها ومرض الزهايمر.

أدت دراسة عوامل الفوعة والإمراض التي تمتلكها هذه المسببات الممرضة، إلى كشف دورها التتكسي في الأنسجة العصبية، وبنيت معطيات هذه الدراسات آليات تطوير علاج جديد لمرض الزهايمر، طالما فشلت العديد من علاجات هذه الحالة المرضية في التجارب السريرية، مما يشير إلى أن النظريات والتطبيقات الحالية عفا عليها الزمن، أو تؤدي إلى طرق علاجية مسدودة، وهذا ما يتطلب البحث في آليات علاج جديدة.

تم تصميم وتصنيع مثبطات الجزيئات الصغيرة التي تستهدف بعض عوامل فوعة بالبورفيرينية اللثوية، مثل الـ gingipainase التي تخفض حمل الجرثوم في الدماغ، وتمنع إنتاج amyloid- β (A β) ، وتقلل الالتهاب العصبية، وتحمي الخلايا العصبية، وبالتالي يوفر تثبيط الـ gingipainase نهجاً محتملاً لعلاج كل من التهاب اللثة، ومرض الزهايمر. كما يعد اكتشاف مركبات جديدة مضادة للعدوى، وتحديد الوقت المناسب للتدخل المضاد للبكتيريا، أو للفيروسات، أو الفطريات، وإنتاج وتطبيق اللقاحات من الاهداف الاستراتيجية للعلاج السريري المستقبلي لمرض الزهايمر.

كلمات مفتاحية: عدوى ميكروبيولوجية، الفوعة، الأمراض، الزهايمر، المعالجة

* أستاذ: قسم الطب المخبري، كلية الطب البشري، جامعة طرطوس

** مدرس: قسم جراحة الفم والفكين، كلية طب الأسنان، جامعة طرطوس

A research study of microbiological infection and the development of Alzheimer's disease, future Prospects for prevention and treatment

Dr.. Fahim Abdel Aziz*

Dr. Walid Soliman**

(Received 21/8/2022.Accepted 2/3/2023)

□ABSTRACT □

Infections caused by microbiological agents, mainly *Porphyromonas gingivalis*, *Helicobacter pylori*, HIV and HSV-1, and their chronic inflammation are the most likely etiologies contributing to the development of the pathogenesis and complications of Alzheimer's disease (AD). It is still difficult to establish a causal relationship between infection and Alzheimer's disease to date. But attention should be paid to the pathogenic role of infection in Alzheimer's disease. Although infection may not necessarily cause Alzheimer's directly, it is certainly a trigger in the development of Alzheimer's disease.

Porphyromonas gingivalis, which causes gum disease, is one of the bacteria most closely associated with Alzheimer's disease, and given the prevalence of periodontal disease everywhere in the older population, studies have revealed that it causes Alzheimer's disease and exacerbates the condition in vitro and in vivo.

Evidence based on published studies has also shown that some bacteria, such as *Helicobacter pylori*, and some viruses, such as human immunodeficiency virus (HIV), herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and human herpes-6 (HHV-6), Human herpes 7 (HHV-7), *Epstein-Barr virus* (EBV), and coronavirus 2019 (COVID-19), as well as fungi such as *Candida albicans*, may be associated with the development and progression of Alzheimer's disease in general, as there is a high probability That infectious pathogens invading the brain may play a stimulating role in the development of Alzheimer's disease, supporting a direct or indirect relationship between infection and chronic inflammation caused by it and Alzheimer's disease

The study of the virulence and pathogenicity factors of this pathogen contributes to revealing its degenerative role in nervous tissue, and determines how to use this evidence to develop new treatments for Alzheimer's disease, as many potential treatments fail in clinical trials for this disease, indicating that current theories and applications outdated or lead to dead end treatment methods, and this requires research into new treatment mechanisms.

Small molecule inhibitors that target virulence factors such as gingipainase have been designed and manufactured that lower the bacterial load of brain infection with

Porphyromonas gingivalis, inhibit A β production, reduce neuroinflammation neurons, and treatment Gingivitis and Alzheimer's disease.

The discovery of new anti-infective compounds and the timing of antibacterial, antiviral or antifungal intervention, The production and application of vaccines is one of the strategic goals for the future clinical treatment of Alzheimer's disease.

Key words: bacterial infection, *Porphyromonas gingivalis*, pathogenesis, Alzheimer's, treatment

*Professor, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Tartous University

** Assistant Professor, Department of Oral and Maxillofacial Surgery.Faculty of Dentistry, Tartous University

مقدمة

مرض الزهايمر من أكثر أشكال الخرف المرتبط بالعمر انتشاراً بين كبار السن، وأفادت التقارير أن حوالي ٤٠ مليون شخص يعانون من مرض الزهايمر (AD) في العالم في عام ٢٠١٧، وهو ما يمثل نموذجاً عالمياً لأولوية الصحة العامة. تتكون السمات المرضية الرئيسية لمرض الزهايمر من رواسب أميلويد بيتا (A β)، amyloid- β ، والتشابكات الليفية العصبية الناتجة من فرط فسفرة بروتين تاو hyperphosphorylated tau protein، والتهاب الأعصاب، والتي تعد من الفرضيات الرئيسية لإمراضية الزهايمر، وبالرغم من الكثير من الدراسات المكثفة في الماضي، لا يزال مرض الزهايمر ومسببه غير معروف إلى حد كبير، إذ لم تتجح المعالجات السابقة لمرض الزهايمر بناءً على استهداف A β أو فسفرة تاو tau. أثبتت عدة أبحاث أن العدوى، أو الالتهابات المزمنة التي تسببها العوامل المعدية متورطة بقوة في مرض الزهايمر، مما أعاد الاهتمام بالنظرية المعدية التي تجاهلتها أبحاث مرض الزهايمر، فقد تم إثبات الدور الحاسم للعوامل المعدية في المسارات الالتهابية المرتبطة بمرض الزهايمر [1,2,3,4,5,6]

تؤدي الشيخوخة إلى زيادة شدة وقابلية الإصابة بالعدوى، وتقليل القدرة على مكافحة العدوى لدى كبار السن، ويرتبط ذلك بحالة الشيخوخة المناعية التي تتجلى بالتناقص الواضح في تنوع الغلوبولين المناعي (Ig) المرتبط بانخفاض عدد الخلايا البائية الناضجة والأضداد الموجودة، مما يضعف قدرتها على الاستجابة لمستضدات جديدة ويضعف وظيفة الضد. كما أن شيخوخة خلايا الذاكرة التائية المساعدة (Th1) من النوع الأول تنقص النشاط المناعي المرتبط بالعمر عند كبار السن، وبالتالي مرض الزهايمر، وتعزز خلايا الذاكرة ذاتية التنشيط (Th2) تكوين الأورام، والتي ترتبط دائماً بنتائج سريرية ضارة، وباختصار، تؤدي الشيخوخة المناعية إلى ضعف المناعة لدى كبار السن، وبالتالي تطور مرض الزهايمر [7,8,9,10].

وأشارت الدراسات إلى احتمالية دور الالتهابات في التسبب بالإصابة بمرض الزهايمر. إذ تسبب الأحمال حالات التهابية جهازية مزمنة، ومنخفضة الدرجة أثناء الشيخوخة، وتم التعرف عليها كعامل ممرض حاسم في التسبب بمرض الزهايمر، إذ تعزز الالتهابات تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة، وإنتاج الجزيئات المؤيدة للالتهابات، مما يؤدي إلى تفاقم الالتهاب لدى كبار السن وحدوث مرض الزهايمر. هناك أدلة متزايدة على أن تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة في الدماغ عند مرض الزهايمر، هو عبارة عن استجابة التهابية، ومن السمات المميزة والعوامل المهمة في علم أمراض الزهايمر الأولي [10,11,12,13,14].

تكون الخلايا الدبقية الصغيرة المنشطة في الجهاز العصبي المركزي (CNS) central nervous system غير متجانسة، ويتم تصنيفها إلى نوعين: الخلايا الدبقية الصغيرة المؤيدة للالتهابات، والخلايا الدبقية الصغيرة المضادة للالتهابات، والتي تلعب دوراً مزدوجاً، إما سامة للخلايا، أو واقية للخلايا العصبية، واعتماداً على النمط الظاهري للخلايا الدبقية وفي المراحل المختلفة لمرض الزهايمر، يمكن أن تعزز الخلايا الدبقية الصغيرة المؤيدة للالتهابات الالتهاب وتعزز تراكم A β ، مما يؤدي إلى موت الخلايا العصبية، وتفاقم المرض وعلى العكس من ذلك فإن الخلايا الدبقية الصغيرة المضادة للالتهاب تتوسط بلعمة لويحات A β وتحللها، عن طريق زيادة نشاط البلعمة والليزوزومات، بالإضافة إلى تقييد الاستجابة الالتهابية.

في أدمغة المرضى المصابين بمرض الزهايمر ونماذجها الحيوانية، تحفز العدوى الخلايا الدبقية الصغيرة أو تنشط الخلايا الدبقية بواسطة السيتوكينات المحيطة، وتسبب إنتاج قوي للجذور الحرة مع موجة أخرى من السيتوكينات الالتهابية، والتي بدورها تؤدي إلى التهاب، وتلف كبير في الخلايا العصبية [15,16,17,18,19].

يؤدي التواسط الالتهابي لحدوث التهاب عصبي نتيجة تلف الحاجز الدموي الدماغي (BBB) blood-brain barrier الذي يدخل إلى الجهاز العصبي المركزي، وبالتالي يعد اضطراب (BBB) أحد العوامل المحددة في تطور مرض الزهايمر، والذي تم إثباته من خلال الدراسة الوراثية والبروتينية والوبائية، و تم اكتشاف العديد من مسببات الأخماج في أدمغة المصابين بالزهايمر، مما يشير إلى أن العدوى قد تكون مرتبطة بإحداث مرض الزهايمر، إذ يسهل اضطراب (BBB) دخول معظم مسببات الخمج إلى الدماغ، ويظهر الخصائص المرضية المبكرة لمرض الزهايمر، وتعتمد الجراثيم على توفر الحديد للمساعدة في نجاح الغزو والاستعمار خلال الزهايمر، وبذلك يشار إلى أن الالتهابات لا تسبب فقط الأمراض الحادة، بل الكامنة أيضاً في الجسم لفترة طويلة، مما يؤدي إلى التهاب مزمن خفيف الشدة، وتلف في الأنسجة، وهي من العوامل الرئيسية في الأمراض التنكسية العصبية، وبما فيها الزهايمر [20,21,22].

أهمية وأهداف الدراسة:

يعد مرض الزهايمر من المسببات الأكثر شيوعاً لحالة الخرف لدى كبار السن، ويتميز باضطراب في الدماغ، وتغيرات في الذاكرة الوظيفية المعرفية، ويثير قلقاً كبيراً لدى الناس. قد يظهر بشكل مبكر، أو بشكل متقطع، وتلعب العوامل الحيوية الممرضة، والالتهابات التي تسببها دوراً هاماً في تطور ومضاعفات المرض، وتسعى الدراسات والأبحاث الحديثة لتطوير آليات المعالجة، والحد من تطور المرض، ونهدف في الدراسة البحثية الحالية إلى:

- التعرف على الأخماج الميكروبيولوجية المساهمة في تطور مرض الزهايمر.
- التعرف على عوامل الفوعة وآليات الأمراض في الزهايمر.
- البحث في التطبيقات العلاجية السريرية الحالية، وأفاق العلاجات المستقبلية.
- المساهمة في تحسين الحالة المرضية، وتدابير الوقاية.

العدوى الجرثومية، ومرض الزهايمر

في الآونة الأخيرة، أصبحت الفرضية المعدية لمرض الزهايمر، معترف بها ومقبولة أكثر فأكثر من قبل المجتمع العلمي الواسع، نظراً لوجود العديد من الأدلة القوية الجديدة على وجود علاقة وثيقة بين العدوى بواسطة الميكروبات المسببة للأمراض المختلفة وتطور مرض الزهايمر [23,24,25,26].

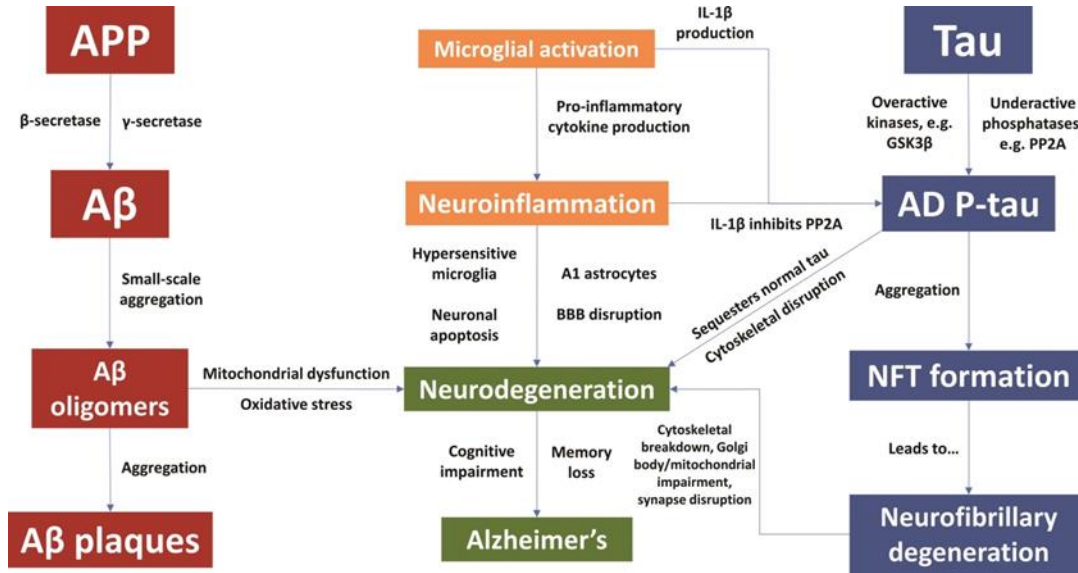
- البورفيرينية اللثوية *Porphyromonas Gingivalis* ، ومرض الزهايمر:

البورفيرينية جراثيم عصوية، سلبية الغرام، غير متبوعة، غير متحركة، لا هوائية محللة للسكريات. تنمو في بيئة آجار الدم كمستعمرات سوداء بسبب تراكم الهيم، سلبية الكاتالاز، إيجابية الإندول، لها القدرة على غزو الخلايا الطلانية للثة، وتشكيل غلاف حيوي في الطبقة الباطنية للثة. تؤدي إلى التهابات تسبب انفصال الأسنان عن اللثة، وتملك العديد من عوامل الفوعة المسؤولة عن حدوث الأمراض في جسم المضيف والالتصاق وتشكيل المستعمرات ضمن تجويف الفم، ومن هذه العوامل إنزيمات gingipain enzymes، وعديد السكاريد الدهني (lipopolysaccharide (LPS)) ، وثنائي هيدروسيراميد الفسفوجليسرول phosphoglycerol dihydroceramide (PGDHC) التي يمكن إطلاقها في حويصلات الغشاء الخارجي outer membrane vesicles (OMVs) في الجسم، وتصل بعدها إلى مناطق بعيدة من الموقع الأصلي

للعوى في تجويف الفم من خلال الدم، مثل الدماغ، والتأثير فيما بعد بتطور مرض الزهايمر، وتم تأكيد ذلك بإثبات وجودها بعد الوفاة في أدمغة المصابين بالزهايمر، وليس في أدمغة غير المصابين. [26,27,28]

بعد التسبب بالتهاب دواعم السن بالبورفيرينية اللثوية، ترتفع مستويات السيتوكينات الالتهابية، وتسبب الالتهاب، وتؤدي بذلك لزيادة نفاذية الحاجز الدموي الدماغي (BBB) ، فتسمح بعبور P. gingivalis أو إفرازاتها كالا gingipains و PGDHC و LPS و OMVs، ذات السمية العصبية، وتسبب بشكل أساسي التهاباً عصبياً عبر آليات مختلفة، بالإضافة إلى تكوين التشابكات الليفية العصبية NFT، وترسيب أميلويد بيتا Aβ. الذي يساهم في تلف الخلايا العصبية، التتسكس العصبي ومرض الزهايمر في النهاية.

عندما تغزو البورفيرينية اللثوية وإفرازاتها الدماغ، تزيد بشكل كبير من رواسب Aβ في الدماغ، وترفع مستويات السيتوكينات الالتهابية، وتنشط الخلايا الدبقية الصغيرة، فتؤدي إلى تدهور الخلايا العصبية، وتزيد من فرط فسفرة بروتين tau، والتكوين اللاحق للتشابكات الليفية العصبية NFTs، فقد ثبت أن P. gingivalis تزيد فسفرة تاو في نماذج الفئران البرية. كما تعمل على تثبيط وتجنب الاستجابة المناعية في الجسم وفي الدماغ، مما يؤدي إلى تقاوم تأثيرها في أمراضية الزهايمر خلال فترة زمنية أطول. تثبط أنزيمات Gingipains نظام المتممة عن طريق تحطيم بروتين C3، وتحلل الـ Gingipains أيضاً المستقبلات شبيهة التول (TLR)، والسيتوكينات واللببتيدات المضادة للميكروبات، أما عديدات السكاريد الشحمية (LPS) فتقاوم التحلل بواسطة المتممة [29]. ومن أجل فهم دور الجرثومة بشكل أفضل في مرض الزهايمر، من الضروري مناقشة تأثيرات هذه الإفرازات الرئيسية على الخلايا العصبية والدماغ، ومساهمتها في التتسكس العصبي ومرض الزهايمر [28,29,30]



الشكل (١) آليات تأثير أميلويد بيتا وفسفرة تاو في مرض الزهايمر الخرف

يقدم الشكل لمحة عامة أساسية عن آليات تأثير البورفيرينوموناس اللثوي على تكوين أميلويد بيتا وفسفرة تاو AD P-tau ، والتهاب الأعصاب، مما يؤدي إلى تقاوم أمراض الزهايمر. AD P-tau : تاو مفرط الفسفرة بشكل غير طبيعي، APP : بروتين السلائف أميلويد، Aβ: بروتين أميلويد بيتا، BBB: حاجز الدم في الدماغ، GSK3β: الجليكوجين سينثاز كيناز β٣ ، IL-1β : إنترلوكين β١ ، NFTs: التشابك الليفي العصبي.

المصدر: للشكل (١،٢)

-Seymour T, Zhang J. Porphyromonas Gingivalis in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Its Therapeutic Target. J Explor Res Pharmacol. 2022;7(1):45-53. doi: 10.14218/JERP.2021.00030

دور أنزيمات الـ **Gingipains** في التنكس العصبي ومرض الزهايمر:

الـ **Gingipains** هي أنزيمات بروتياز، تنتجها *P. gingivalis*، ويمكن احتوائها في (OMVs) outer membrane vesicles، وترتبط مع زيادة فسفرة التاو τ ، وترسب الحديد، وشدة مرض الزهايمر في الدماغ. أكدت الدراسات وجودها في الدماغ البشري عند أكثر من ٩٠٪ من المصابين بالزهايمر بعد الوفاة، وثبت أن **Gingipains** تستهدف تاو، وتزيد من تجمعها الذاتي في التشابكات الليفية العصبية (neurofibrillary tangles (NFTs))، وتعبّر الخلايا العصبية المصابة بالعدوى البورفيرينية اللثوية عن مستويات تاو مرتفعة بشكل غير طبيعي (فرط فسفرة تاو)، وتقلل من مستويات تاو الطبيعية، نتيجة لنشاط لتحلل البروتيني. [30,31]. تبين عند الفئران المعدلة وراثيا *P. gingivalis* وجود مستويات وفيرة من **gingipain** في الدماغ، والتي تتواجد غالباً مع $\tau/A\beta$ ، وتسبب زيادة كبيرة في ترسب $A\beta$ ، وتنشيط **caspase-3**، الذي يشارك في موت الخلايا المبرمج، مما يؤدي إلى فقدان كبير للخلايا العصبية في حصين الدماغ، وثبت أن مثبطات **gingipain** تدخل إلى دماغ الفئران، وتقلل من حمولة البورفيرينية، وتمنع تأثير الـ **gingipain** على تاو والتنكس العصبي الناتج عن اللثة، وتعمل على استعادة الخلايا العصبية المتدهورة. وهذا ما يجعل الحجة قوية لاستخدام مثبطات **gingipains** كهدف علاجي أولي للإصابة بالبورفيرينية اللثوية *P. gingivalis* عند مرضى الزهايمر [30].

عديد السكاريد الدهني والزهايمر **Lipopolysaccharide and AD**

تنتج الـ *P. gingivalis* عديدات السكاريد الدهنية (**Pg-LPS**)، التي ترتبط بالتهاب الأعصاب، والتنكس العصبي. يُضعف **LPS** التعلم المكاني/الذاكرة، ويزيد بشكل كبير من إنتاج السيتوكينات الالتهابية، والتي بدورها تنشط الخلايا النجمية (الخلايا الدبقية الصغيرة) في نماذج الفئران، ويكشف هذا أن **LPS** الـ *P. gingivalis* يمكن أن يسبب مرض الزهايمر. أشارت دراسات حديثة إلى دور **Pg-LPS** في حث التهاب دواعم السن في نموذج الفئران، وأدى الالتهاب العصبي الناتج عن **Pg-LPS** إلى إضعاف التعلم المكاني والذاكرة بشكل كبير، حسب التقييم باستخدام متاهة موريس المائية **the Morris water maze**، ولوحظ أن مستويات السيتوكينات الالتهابية مثل $IL-1\beta$ و $IL-6$ مرتفعة بشكل ملحوظ بسبب **Pg-LPS**، وكانت هناك زيادة كبيرة في الخلايا الدبقية الصغيرة النشطة. كما تحث **Pg-LPS** على الالتهابات العصبية في حاجز السائل النخاعي الدموي (**BCSFB**) blood-cerebrospinal fluid barrier، مما يزيد من إنتاج السيتوكينات الالتهابية [31,32,33]

ثنائي هيدروسيرواميدات الفوسفوجليسيرول في التنكس العصبي والزهايمر

يتم إنتاج **Phosphoglycerol dihydroceramides (PGDHC)** بواسطة *P. gingivalis*، وكشفت المعطيات عن أدلة دامغة تشير إلى أن **PGDHC** له دور في تطور الزهايمر في الهامستر والخلايا العصبية البشرية المعرضة لـ (**Pg-PGDHC**) وعديد السكاريد الدهني **Pg-LPS**، إذ تبين أن **PGDHC** يزيد

من إنتاج APP و $A\beta$ في عصبونات الهامستر، وليس Pg-LPS. ومن فسفرة تاو في الخلايا العصبية البشرية. وأن كلاً من Pg-LPS و Pg-PGDHC ينقصان تنظيم sirtuin-1 الذي يعمل على حماية الخلايا من الشيخوخة الخلوية. وزاد Pg-LPS و Pg-PGDHC من النمط الظاهري الإفرازي المرتبط بالشيخوخة -senescence associated secretory phenotype (SASP) في الخلايا العصبية. وكشفت دراسة سابقة أن Pg-PGDHC يمكن أن يسبب موت الخلايا المبرمج في الخلايا البطانية البشرية، وبالتالي يمكن لـ *P. gingivalis* استخدام PGDHCs لاختراق بطانة الحاجز الدموي الدماغي (BBB) blood-brain barrier ودخول الدماغ [34]

دور حويصلات الغشاء الخارجي (OMVs) في الدخول إلى الدماغ

يعد ضعف الحاجز الدماغي الدموي (BBB) blood-brain barrier سمة مميزة لمرض الزهايمر، وقد تكون البورفيرينية اللثوية *P. gingivalis* سبباً مهماً للالتهاب العصبي الذي يصل إلى الدماغ بعد الانتشار الجهازى من موضعه الأساسي (الجيوب اللثوية)، فقد تم العثور على مسببات الالتهاب لهذا العامل الممرض مثل LPS و الـ gingipains في دماغ النماذج الحيوانية، والبشر المصابين بمرض الزهايمر. تخترق *P. gingivalis* الحاجز الدماغي الدموي (BBB) عند كبار السن غير المصابين بمرض الزهايمر مع انخفاض استقرار (BBB) وزيادة النفاذية، وتشق طريقها إلى الدماغ عن طريق التأثير على البروتين المرتبط بمستقبلات البروتين الدهني (LRP-1) lipoprotein receptor-ligated protein. نقطة الخلاف في الدراسات البحثية، هي تحديد ما إذا كانت البورفيرينية اللثوية تدخل الدماغ نفسه وتسبب مرض الزهايمر، أو ما إذا كان دخولها إلى الدماغ يأتي في مرحلة لاحقة لإفراز البورفيرينية لـ LPS و gingipains ووصولهما إلى الدماغ عن طريق OMVs. [35,36]

اكتشفت العدد من الدراسات وجود البورفيرينية اللثوية في الدماغ، لكنها لم تميز بين الخلايا الجرثومية أو عوامل الفوعة المفرزة، وهذا ما يشير إلى أن وجود عوامل ضراوة البورفيرينية اللثوية لا يعني بالضرورة وجود هذه الجرثومة في الدماغ، مما قد يعقد العلاجات التي تستهدف منع وصول الجرثومة إلى الدماغ، ومع ذلك فمن غير القابل للدحض بأن عوامل فوعة الـ *P. gingivalis* و / أو OMVs يمكن أن تصل وتتدخل إلى الدماغ.

تحتوي OMVs البورفيرينية اللثوية على العديد من عوامل الفوعة التي تمتلكها الجرثومة بما فيها الـ gingipains و LPS و phospholipids، وتؤدي عدداً من الأدوار، منها اكتساب المواد الغذائية، وخاصة الحديد، والتهرب من الجهاز المناعي للمضيف، وتوصيل ونشر عوامل الفوعة في جميع أنحاء وأعضاء المضيف عبر الدم، وتشير الدلائل إلى أن OMVs هي المفتاح لقدرة البورفيرينية اللثوية على استهداف الأعضاء البعيدة تشريحياً عن تجويف الفم، حيث توفر OMVs عدداً من الآليات المقترحة التي يمكن من خلالها لـ OMVs الوصول إلى الدماغ مبدئياً، ومن ثم إطلاق عوامل فوعة الـ *P. gingivalis* داخل الجهاز العصبي المركزي. تستهدف OMVs الدماغ كمصدر للحديد للحصول على الغذاء، وبالنظر إلى المستويات المرتفعة من الحديد في أدمغة المصابين بالزهايمر، يحتمل أن تصل أعداد كبيرة من OMVs إلى الدماغ، ومن ثم التأثير في مرض الزهايمر. تتمركز عوامل الفوعة الأولية لـ *P. gingivalis* الموجودة في OMVs في منطقة محددة وخاصة ما تحت المهاد الأمامي، وبعدها يبدأ الضرر الناجم عنها كالتهاب الأعصاب والتسبب في أمراض الزهايمر، كما تؤدي إلى خلل في تنظيم إطلاق اللاكتوفيرين lactoferrin في تجويف الفم والذي يحرض *P. gingivalis* في تجويف الفم لإطلاق المزيد من OMVs التي تبحث عن الحديد، وبالتالي الانجذاب إلى الدماغ، نظراً لوجود فائض من الحديد. فيحدث تقاوم اعتلال تاو في الدماغ. كما تزيد OMVs من نفاذية الحاجز الدموي الدماغي (BBB). يساعد وجود الـ Gingipains في OMVs في زيادة نفاذية

البطانة. يمكن أن تصيب OMVs الوحيدات monocytes قبل الهجرة إلى الدماغ، أو تصيب الأعصاب القحفية مباشرة، وتنتشر على طولها للوصول إلى الدماغ، وبمجرد دخول الدماغ، تطلق OMVs عوامل فوعة الـ *P. gingivalis*، مما يسمح لها بالانتشار في جميع أنحاء الدماغ، وتساهم في التنكس العصبي والزهايمر [36,37]

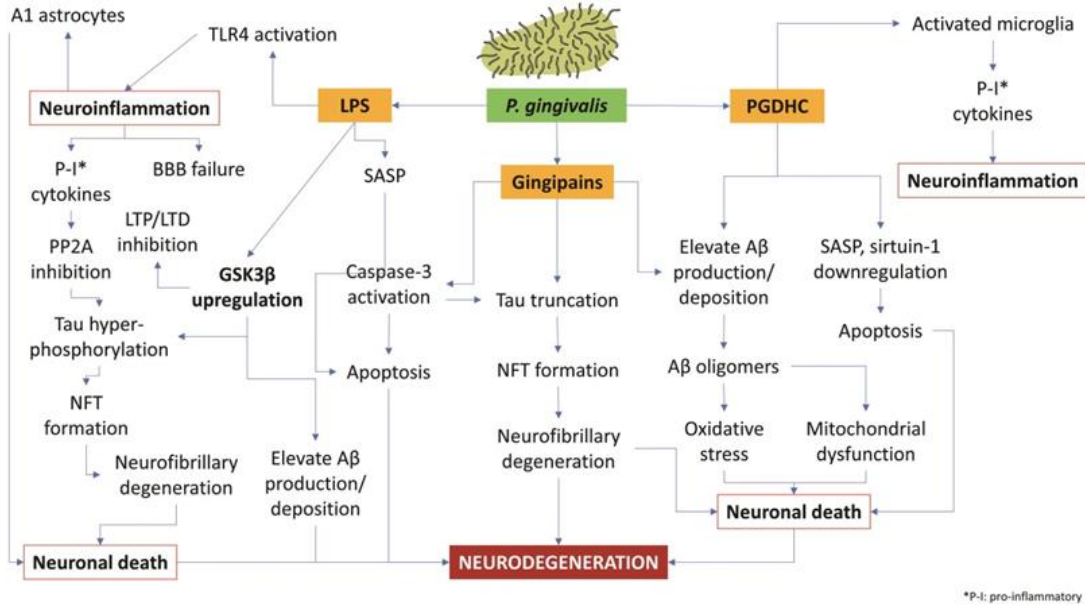
دور جليكوجين سينثاز كيناز 3 β glycogen synthase kinase-3 β (GSK3 β) في

الزهايمر:

يتم التعبير عن الجليكوجين سينثاز كيناز 3 β GSK3 β على نطاق واسع في جميع أنحاء الجهاز العصبي المركزي، وتشارك GSK3 β في عمليات مختلفة، تستهدف مجموعة متنوعة من الركائز، تشمل البروتينات الأيضية، وعوامل النسخ، والترجمة، والبروتينات الخلوية. علاوة على ذلك، تشارك GSK3 β في لدونة المشابك والذاكرة، وتكوين الخلايا العصبية، والأنابيب الدقيقة، وتصبح كل هذه العوامل غير منتظمة في الزهايمر. ويرتبط نشاط GSK3 β سلباً مع فسفرة تاو، وتظل الآليات الدقيقة التي تشارك بها GSK3 β في هذه العمليات غير واضحة بشكل كامل، على الرغم من أن دور GSK3 β في AD مدعوماً بمجموعة كبيرة من الأدلة.

تتم عملية تنظيم أنزيم كيناز GSK3 β في موقع الفسفرة Ser9، وهنا يتم التحكم في العديد من العوامل من خلال تنظيم الفسفرة، التي تتضمن إشارات تنشيط LPS البورفيرينية اللثوية، الذي ينشط TLR4، والخلايا الدبقية الصغيرة التي تنتج TNF- α و IL-17، وكلاهما له تأثيرات مؤيدة للالتهابات، وتتمثل أساساً في تعديل السيتوكين المؤيد للالتهابات وزيادة فسفرة تاو، وتحفز زيادة فرط GSK3 β بسبب السيتوكينات الالتهابية المنتجة في الخلايا الدبقية الصغيرة، و *P. gingivalis*-LPS نزع الفسفرة ومرض الزهايمر، وبذلك يؤدي GSK3 β لعدد من عمليات التنكس العصبي، وبالتالي مرض الزهايمر AD، تضعف مستويات نشاط GSK3 β المرتفعة التي لوحظت في AD الـ LTP، وتعزز مستقبل NMDA بواسطة LTD، مع تقليل إطلاق الغلوتامات قبل المشبكي.

أشار [38,39,40] إلى وجود تفاعلات بين GSK3 β و Pg-LPS، والتي يمكن أن تقدم مساهمات عديدة لمرض الزهايمر من خلال الالتهابات العصبية بواسطة الخلايا الدبقية الصغيرة وفرط فسفرة تاو، وتكون Pg-LPS نفسها قادرة على التسبب في التهاب عصبي بواسطة IL-1 β و TNF- α ، ويرفع Pg-LPS نشاط GSK3 β في الخلايا العصبية والخلايا الدبقية الصغيرة والخلايا النجمية، وكشفت الدراسة أن Pg-LPS يمكن أن يحفز تفاعلات GSK3 β و TNF- α وتعديل إنتاج أحدهما للآخر، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج الخلايا الدبقية الصغيرة. وإنتاج السيتوكين الالتهابي، وزيادة الالتهاب العصبي [39,40].



الصورة () عوامل فوعة وإمراض البورفيرينية اللثوية

$A\beta$: أميلويد- β ، BBB: الحاجز الدموي الدماغي، $GSK3\beta$: الجليكوجين سينثاز كيناز $\beta 3$ ، LPS: عديدات السكريد الشحمية، LTD: اكتئاب طويل الأمد ، LTP: تقوية طويلة الأجل، NFT: تشابك ليفي عصبي، PGDHC: ثنائي هيدروسيراميدات الفوسفول، P-I: مؤيد للالتهابات، PP2A: بروتين فوسفاتيز $A 2$ ، SASP: النمط الإفرازي الظاهري المرتبط بالشيخوخة، TLR4: المستقبلات لتجليسيرو شبيهة التول ٤.

عدوى الملوية البوابية

تعد عدوى الملوية البوابية من الأمراض المعدية المعوية الشائعة، وتؤدي دائماً إلى ضعف الجهاز الهضمي، وغالباً ما يرتبط مرض الزهايمر، والتدهور المعرفي بالإضافة إلى الأمراض التنكسية العصبية، مع خلل الجهاز الهضمي [41]. أشارت دراسة منهجية لـ ٢٤١ ورقة منشورة حول العلاقة بين الزهايمر، والجراثيم المعدية المعوية، أن الملوية البوابية *H. pylori* هي الأكثر شيوعاً بين الأحياء الدقيقة التي تم فحصها. وأظهرت ارتباطاً بين الزهايمر، والملوية البوابية، وكشفت البيانات أيضاً مخاطر الإصابة بالملوية البوابية في مرض باركنسون (PD)، مما يشير بوضوح إلى ارتباط مرض الزهايمر بالاضطرابات المعوية، وخاصة الالتهابات المعوية بواسطة *H. pylori*. وأظهرت العدوى التجريبية لفئران C57BL / 6 بالملوية البوابية *H. pylori*، حدوث التهاب المعدة شديد، وزيادة التهاب الأعصاب في المجموعات المصابة، ولكن بدون ترسب أميلويد بيتا $A\beta$ في الدماغ، أو حدوث التهاب جهازي. [41,42,43]

الأخماج الفيروسية

إلى جانب الجراثيم، تساهم العدوى بالفيروسات أيضاً في التسبب بمرض الزهايمر، وتشمل الفيروسات المرتبطة بتطور مرض الزهايمر فيروس نقص المناعة المكتسبة HIV وفيروسات الحلا HSV-1 و HHV-6 و HHV-7 و EBV، وفيروس التهاب الكبد C، وفيروسات الكورونا COVID-19.

- عدوى فيروس نقص المناعة البشرية

في المرضى الذين يعانون من متلازمة نقص المناعة المكتسب (الإيدز)، والمصابين بفيروس نقص المناعة البشرية، يتجلى العجز المعرفي، أو الخرف كمضاعفات مرتبطة بالمرض. لوحظت عند بعض المرضى الذين يعيشون لفترة أطول بعد العلاج بواسطة $A\beta$ في مرضى الإيدز، والتي قد تكون مرتبطة بالتهاب الأعصاب الناجم عن عدوى

فيروس العوز المناعي البشري، ووجد في الآونة الأخيرة، أن العلاقة بين فيروس نقص المناعة البشرية، ومرض الزهايمر يمكن أن تُكوّن حويصلات خارج الخلية exosomes (EVs)، قادرة على حزم ونقل البروتينات السامة في كل من الزهايمر ($A\beta$ / tau) وفيروس نقص المناعة ($gp120$ / tat)، على التوالي. وأظهر $A\beta$ المرتفع في exosomes المشتقة من الخلايا العصبية من بلازما مرضى الإيدز نقلاً خارجياً بين الخلايا العصبية لـ $A\beta$ و tau يساهم في أمراض شبيهة بمرض الإيدز في مرضى الإيدز، يؤدي فيروس نقص المناعة البشرية الذي يمر عبر (BBB) إلى حدوث خلل في الخلايا العصبية، وضعف الإدراك. ويتم بوساطته تنظيم العديد من العوامل التي تدخل في علم أمراض الزهايمر، مثل أعضاء مسار $A\beta$ و tau، ويسبب تراكم لويحات $A\beta$ ، والتشابكات الليفية العصبية NFT في الدماغ، وهذا ما يشير إلى أوجه التشابه والتقارب بين المرضين في الأدمغة المصابة بمرض الزهايمر، وفيروس نقص المناعة البشرية [44,45,46].

يمكن لفيروس نقص المناعة البشرية، وبروتيناته، مثل منشط النسخ Tat، والبروتين السكري المغلف gp120، من تعديل المسارات الخلوية لمرض الزهايمر، ويتفاعل HIV-Tat أيضاً مع $A\beta$ و tau عبر تماسك بروتين-بروتين جديد، ويحث على فسفرة تاو من خلال سلسلة من العمليات الخلوية لتشكيل NFT، مما يؤدي في النهاية إلى مرض الزهايمر، بالرغم من العلاج المناسب بمضادات الفيروسات القهقرية [46].

- العدوى بفيروسات الحلا HSV

بيّنت دراسة أكثر من ٨٠٠٠ شخص مصاب بعدوى فيروس الهربس البسيط و ٢٥٠٠٠ عنصر تحكم صحي في تاوان لمدة ١٠ سنوات، أن زيادة خطر الإصابة بمرض الزهايمر في مرضى فيروس الهربس البسيط كانت أعلى بمقدار ٢,٥ ضعف من تلك الموجودة في مجموعة المراقبة (التحكم)، وأظهرت دراسة حديثة أن الأدوية المضادة للهربس تلعب دوراً وقائياً في الخرف من خلال تقليل مخاطر الإصابة بالخرف لدى المرضى المصابين بعدوى فيروس الهربس البسيط. تم إجراء دراسة حول تقييم تأثير عدوى HSV-1 بتطور مرض الزهايمر في ضوء حالة APOE4، وهو عامل حساسية وراثي للإصابة بمرض الزهايمر، من خلال تقدير خطر ١٠ سنوات للإصابة بمرض الزهايمر المرتبط بأضداد فيروس الهربس البسيط في ١٠٣٧ شخصاً، وأظهرت النتائج أن تكرار إعادة تنشيط HSV-1 كان مرتفعاً جداً في ناقلات APOE4 التي تجلت في رفع أضداد HSV-1 (IgG) المصحوب بزيادة خطر الإصابة بمرض الزهايمر، وبيّن بحث جديد أن HSV-1 يتلاعب بنشاط cofilin-1 العمود الفقري لضمان إصابة الخلايا العصبية بفيروس HSV-1 بكفاءة، ولوحظ خلل وظيفي في cofilin-1 في المرضى الذين يعانون من مرض الزهايمر ونماذجها الحيوانية. لذلك يمكن تحسين الضعف المعرفي في مرضى الزهايمر AD عن طريق إعطاء مثبطات cofilin-1 [47]

أشارت دراسة حديثة إلى أن إضافة فيروس الحلا HHV-6 إلى مزارع الخلايا العصبية البشرية التي تحاكي أمراض الزهايمر أدت إلى تراكم لويحات $A\beta$ وتشابك تاو بعد يومين مقارنة بالمزارع التي لا تحتوي على HHV-6 بعد الزرع بـ ٦ أسابيع [50]. وأثبتت دراسة أخرى أن الخلايا العصبية الأولية المصابة بفيروس HHV-6 خفضت بشكل واضح البلعمة الذاتية، وزادت ترسب $A\beta$ ، والإجهاد الإندوبلازمي endoplasmic reticulum (ER)، مما يعزز فرط فسفرة بروتين تاو. كانت مستويات HHV-6A و HHV-7 أعلى في الزهايمر عنها في الضوابط من خلال اكتشاف مقتطفات من الجينات، أو البروتينات الخاصة بالهربس، وهذا ما يظهر أن عدوى HHV-6 تلعب دوراً في الإصابة بمرض الزهايمر، كما تم الإبلاغ عن ارتباط فيروس

بمرض الزهايمر Epstein-Barr بإمراضية الزهايمر، إذ وجدت مستضداته في السائل النخاعي الشوكي CSF للمرضى المصابين بمرض الزهايمر [48,49,50].

- عدوى فيروسات الكورونا (كوفيد ١٩)

أظهرت الأدلة السريرية أن عدوى COVID-19 يمكن أن تسبب أعراضاً عصبية حادة، مثل الصداع، والارتباك، والصرع، والهذيان، واعتلال الدماغ، وكذلك فقدان التذوق، والشم، كما أنها تتطور إلى أمراض مستقبلية على المدى الطويل. مثل الاكتئاب، أو الأرق، أو التدهور المعرفي، أو الشيخوخة المتسارعة، أو مرض باركنسون، أو مرض الزهايمر فيما بعد. يمكن أن تسبب عدوى COVID-19 التهاباً عصبياً، وهي خاصية بارزة في أمراض مرض الزهايمر، والاستجابة المناعية في الدماغ التي تسرع التنكس العصبي الالتهابي في الدماغ، ويكون كبار السن أكثر عرضة لنتائج خطيرة بعد الإصابة بـ COVID-19 [52]، وبشكل عام فإن التأثير الدقيق لعدوى COVID-19 على مرض الزهايمر لا يزال غير مؤكد بسبب نقص المتابعة، والبحث على المدى الطويل، ووفقاً للبيانات المنشورة، فإن الاستنتاجات الأولية المتعلقة بآثار عدوى فيروس COVID-19 على مرض الزهايمر غير متسقة. [50]

الأخماج الفطرية

العدوى الفطرية من العوامل المسببة، وعامل خطر في مرض الزهايمر بشكل لا لبس فيه، نظراً للفطريات المتنوعة التي تم اكتشافها في أدمغة المصابين بالزهايمر، مثل *Saccharomyces cerevisiae*، و *Malassezia globosa*، و *Candida albicans*، و *Candida neoformans*، و *Malassezia limits*، و *Cladosporium*، و *Neosartorya hiratsukae*، والعديد من أنواع الفطريات الأخرى. عند المرضى الذين يعانون من AD، كانت فطور *Alternaria*، و *Botrytis*، و *Candida* و *Malassezia* من الأجناس الفطرية السائدة التي تم تحليلها من قبل مجموعة الباحثين، وظهرت الفطريات المكتشفة من عينات القشرة الأمامية للمرضى المصابين بمرض الزهايمر مجمعة معاً، وتختلف عن عناصر مجموعة الشاهدة (الضبط) [52].

حددت الدراسات المبكرة أعداد خلايا خمائية مختلفة، والبروتينات الفطرية و β -glucans (1,3) في مصل دم مرضى الزهايمر، وأظهر أحد عشر مريضاً من مجموعة من ٢٩ مريضاً نشاطاً مناعياً عالياً ضد غالبية أنواع المبيضات المختبرة، وأظهر مريضان آخران تفاعلاً عالياً تجاه نوع واحد من المبيضات، كما تم الكشف عن مستويات عالية جداً من المستضدات الفطرية في ٦ من ٢٩ مريضاً مصاباً بالزهايمر، وأظهر ٨ مرضى مستويات عالية من المستضدات الناشئة عن واحد على الأقل من *Candida spp*. ومستويات معتدلة من المستضدات من نوع واحد آخر على الأقل، وكان من اللافت للنظر أن اختبارات Fungitell أشارت إلى وجود عديد السكاريد الفطري في مصل الدم لـ ٢٨ من ٢٩ مريضاً بالزهايمر، مما يشير إلى أن جميع المرضى تقريباً لديهم عدوى فطرية منتشرة، وكشف استخراج وتسلسل الحمض النووي من ٨ مرضى بالزهايمر عن ٥ أنواع فطرية، هي: *Saccharomyces cerevisiae*، و *Malassezia globosa*، و *Malassezia limits*، و *Penicillium*، و *Phoma*. تم الكشف عن المستضدات الفطرية في السائل الدماغي النخاعي ٣/١٠ مع ثقة إحصائية عالية ($p = 0.0016$ ، نسبة الأرجحية = ٨)، وأظهر تحليل الحمض النووي لـ ٦ عينات مرضى بالزهايمر، وجود ٦ أنواع فطرية: المبيضات البيضاء، الكلاوسبوريوم، المستخفية، *Malassezia globosa*، *Malassezia*، *Saccharomyces cerevisiae*، وأن ٤ من أصل ٦ عينات احتوت على عدة أنواع من الفطريات، مما يشير إلى عدوى متعددة بالفطريات، كما تجدر الإشارة إلى أنه تم

العثور على عدوى مرافقة مع الفطريات والبكتيريا معاً في المرضى المصابين بمرض الزهايمر، مما يعني وجود عدوى متعددة بالأحياء الدقيقة الممرضة في مرض الزهايمر [25,53]

المعالجات السريرية

مرض الزهايمر (AD) هو مرض تنكسي عصبي مزمن يرتبط بالإفراط في إنتاج، وتراكم بيتيد أميلويد بيتا، وفرط فسفرة بروتينات تاو في الدماغ. على الرغم من البحث المكثف حول الآلية القائمة على الأميلويد للإصابة بمرض الزهايمر، فإن السبب الأساسي لمرض الزهايمر غير مفهوم تماماً، ولا توجد حالياً علاجات معدلة للمرض، وقد فشلت العديد من التجارب السريرية في إثبات أي فوائد. تشير الاكتشافات الأخيرة إلى أن بيتيد أميلويد بيتا له أنشطة مضادة للميكروبات يدعم إمكانية حدوث مسببات معدية لمرض الزهايمر، ويقترح أن تكون لويحات أميلويد بيتا ناجمة عن العدوى. يعاني مرضى الزهايمر من ضعف الحاجز الدموي الدماغي، والجهاز المناعي، وبالتالي يكونون أكثر عرضة للإصابة بالعدوى الميكروبية. يمكن أن تسبب مثل هذه العدوى التهاباً عصبياً مزمناً، وإنتاج بيتيد أميلويد بيتا المضاد للميكروبات، وتنكساً عصبياً. تم ربط مسببات الأمراض المختلفة، بما في ذلك الفيروسات، والبكتيريا والفطريات، والطفيليات، بمرض الزهايمر، وركزت معظم الأبحاث في هذا المجال على مسببات الأمراض الفردية، حيث تتورط فيروسات الهربس، وبكتيريا دواعم الأسنان في أغلب الأحيان.

إن تسليط الضوء على الدور المحتمل للعدوى متعددة الممرضات في مرض الزهايمر، يؤدي إلى التعرف على التعايش المحتمل لمسببات الأمراض، والأغشية الحيوية المتعددة التي تشكلها، ودورها في تطور مرض الزهايمر، ويساعد في تطوير مناهج جديدة لتشخيصه وعلاجه. إن إجراء اختبارات تشخيصية متعددة في وقت واحد للكشف عن مسببات الأمراض الرئيسية، يليها العلاج المضاد للميكروبات، والعلاج بمضادات الفيروسات، ومضادات الفطريات، ومضادات الأغشية الحيوية، وتخفيض فرضية الحماية من مضادات الميكروبات من مستوى الحمل الميكروبيولوجي في الدماغ، الذي يؤدي مباشرة إلى تقاوم ترسب أميلويد بيتا، والالتهاب، وتطور مرض الزهايمر [35].

- المعالجة المضادة للجراثيم

تعد الصادات الحيوية من الأدوية الهامة جداً المستخدمة في علاج الالتهابات البكتيرية، والفطرية، ومن الصادات الحيوية التي يتم تطبيقها بشكل شائع في سياق مرض الزهايمر، الدوكسيسيكليين، والريفامبيسين، وهناك تركيز خاص على الدوكسيسيكليين، لأنه يعبر الدم، والحاجز الدموي الدماغي بسهولة أكبر، وله خصائص سريرية أكثر أماناً، وأظهر آمال واعدة في الاستراتيجية الوقائية لأمراض البريون، وأعطى نتائج مقنعة قبل سريرية في نماذج AD الفئران، إذ يعمل ضد الأوليغوميرات والذرات العصبية، وهذا يدعم بقوة الإمكانيات العلاجية، ويستدعي فك رموز آليات عمله بالضبط للاستفادة من دوره في السريريات [54,55].

تتمثل التأثيرات الرئيسية للعلاجات بالصادات الحيوية في القضاء على الاستعمار البكتيري في جسم الإنسان وتجنبه، بقتل البكتيريا بشكل مباشر، أو بتغيير تركيبة الميكروبات المعوية التي ثبت ارتباطها بالإصابة بمرض الزهايمر.

تمت دراسة الريفامبيسين مسبقاً لاستخدامه في الالتهابات الدماغية البكتيرية، وتبين أنه قادر على عبور الحاجز الدموي BBB، وبالتالي يمكنه ممارسة تأثيره المضاد للميكروبات مباشرة في الدماغ،

وبوجود الريفامبيسين، لوحظ انخفاض في تكوين لويحات $A\beta$ وتحسين إزالتها [55]، وقد ثبت أن إعطاء الريفامبيسين عن طريق الأنف، أو تحت الجلد أكثر فعالية في تحسين الذاكرة من الإعطاء الفموي. قلل العلاج بالصادات الحيوية من كميات الخلايا الدبقية الصغيرة، وتراكم الخلايا النجمية حول لويحات $A\beta$ في الحصين، وخفض أيضاً من لويحات $A\beta$ غير القابلة للذوبان في الفئران المعدلة وراثياً / APPSWE / PS1DeltaE9، مما يشير إلى أن العلاج بالصادات الحيوية كان فعالاً في الفئران، ومع ذلك، لم يتم التحقيق في العلاج على نطاق واسع في المرضى المصابين بمرض الزهايمر، لأنه من غير المعروف ما إذا كانت هناك صادات حيوية آمنة متاحة [56,57].

- المعالجة المضادة للفيروسات

قد تكون الفيروسات، وخاصة فيروس الهريس البسيط HSV1، سبباً لمرض الزهايمر AD، وتشير الأدلة التي تدعم الفرضية الفيروسية إلى أن تجارب العلاج المضاد للفيروسات، التي لم يتم إجراؤها، لها ما يبررها، تقلل الأدوية المضادة لـ HSV من تراكم $A\beta$ ، و p-tau في أدمغة الفئران المصابة سريراً، بعد الإصابة الأولية بالفم، يصبح فيروس الهريس البسيط HSV1 كامناً للعقد العصبية، وقد يؤدي التنشيط المتكرر إلى تلف الخلايا العصبية وتطور مرض الزهايمر.

تظهر الدراسات السريرية ضعفاً معرفياً لدى مرضى فيروس الهريس البسيط المصلي، وتظهر الأدوية المضادة للفيروسات فعالية قوية ضد فيروس الهريس البسيط، وبدأت تجربة علاج المرحلة الثانية باستخدام عقار فالاسيكلوفير، وهو عقار مضاد لفيروس الهريس البسيط، مؤخرًا بتقييم النتائج السريرية والعلامات الحيوية [58]. وتبعاً لقواعد بيانات السجلات الصحية الإلكترونية فإن عدوى فيروس الهريس البسيط تزيد من خطر الإصابة بالخرف، وأن العلاج بالأدوية المضادة للفيروسات يقلل من هذا الخطر. تفوق عقار فالاسيكلوفير المضاد للفيروسات على الدواء الوهمي في تحسين الذاكرة في تجربة تجريبية لمرض انفصام الشخصية، ولكن لم يتم اختباره في مرض الزهايمر [59].

يعد الـ Penciclovir دواء آخر، مضاد للفيروسات يستهدف تكرار الحمض النووي لـ HSV-1 عن طريق منع استطالة السلسلة، وأظهر الزرع الخلوي بفيروس HSV-1 انخفاضاً في تراكم الفيروس، و $A\beta$ عند إعطاء البنسكلوفير، وقد تزامن ذلك مع انخفاض في أنزيم بيتا β -secretase، وتكوين بيتا سيريزاز γ -secretase [60]. تشير الأبحاث إلى أن العلاجات الوقائية، أو العلاجية المضادة للفيروسات، يمكن أن تدخل في استراتيجيات مواجهة ظهور مرض الزهايمر، وتطوره، إذ يظهر تطبيق العلاجات بالعوامل المضادة للفيروسات خفض من خطر نسبة الإصابة بالخرف إلى ٤٥٪ في المرضى المصابين بالهريس النطاقي مقارنة بالمرضى المصابين غير المعالجين [60].

أن الـ Ginkgetin أدى لانخفاض كبير في لويحات $A\beta$ ، وتحسناً ضد الالتهابات، وأثبتت قدرة حمض الجنكوليك على الحد من عدوى فيروس HSV-1 عن طريق تثبيط اندماجها، ووجدت الدراسة أن حمض الجنكوليك ناجح في تثبيط HSV-1، والفيروس المضخم للخلايا البشري، وفيروس زيكا، وكان فعالاً في تثبيط تخليق البروتين الفيروسي وتضاعف جينوم فيروس HSV-1، والفيروس المضخم للخلايا البشري، على التوالي [62,63,64].

- المعالجة المضادة للفطريات:

أوضحت التجارب السريرية للمركبات المضادة للفطريات، مثل Voriconazole، و fluconazole، و flucytosine، و amphotericin B deoxycholate، أنها ذات نفاذية جيدة للجهاز العصبي المركزي، وبالتالي قد تكون مناسبة لهذا الغرض العلاجي، وقد يكون من المفيد الجمع بين هذه العلاجات، وجراحة الأعصاب. وعلى هذا الأساس يجب التفكير في العلاجات المركبة لمرضى الزهايمر الذين تظهر عليهم علامات عبء معدي متعدد الفطريات. تم تحديد الميكونازول لإظهار التأثيرات المثبطة للهدف المزدوج لـ BuChE-IDO1، وأشار اختبار متاهة موريس المائبة إلى أن الميكونازول يحسن وبشكل واضح الوظيفة المعرفية التي أضعفها السكوبولامين، كما أظهر أماناً جيداً في تقييم السمية الكبدية الأولية، بناءً على هذه النتائج، تم تصميم، وتصنيع، وتقييم سلسلة من مشتقات الميكونازول كمثبطات الهدف المزدوج BuChE-IDO1، وتشير النتائج إلى أن نظير الميكونازول يوفر نقطة انطلاق جذابة لمزيد من التطوير لمثبطات BuChE-IDO1 ثنائية الهدف الجديدة ضد مرض الزهايمر [65,66,67].

- المعالجة المضادة للغلاف الحيوي (البيوفيلم biofilm)

تتمثل أحد الجوانب المهمة لفرضية الإصابة بمرض الزهايمر في أن بعض الكائنات الحية الدقيقة يمكن أن تتجنب الاستجابات المناعية من خلال آليات مختلفة، لا سيما عن طريق تكوين الأغشية الحيوية biofilm، ويمكن أن تكون الأغشية الحيوية متعددة الميكروبات، مما يسمح للعديد من أنواع الميكروبات بالتعايش في مجتمع واحد [68].

تضم الأغشية الحيوية للمبيضات فيروسات HSV-1 وتحميها، وبذلك تظل معدية ويمكن تحررها من جديد تحت هذه الحماية [68]. وأظهرت الدراسة أن هذا الغلاف يحمي HSV-1 من العلاجات الفيزيائية والكيميائية، بما في ذلك العلاج بالليزر، والأسيكلوفير، أو العلاج بالفوسكارنيت.

في سياق علم أمراض الزهايمر، اقترح بعض الباحثين أن لويحات الأميلويد في أنسجة الجهاز العصبي المركزي عند الشيخوخة هي أغشية حيوية، لذلك فهي أهداف علاجية مهمة [69]. تمت دراسة تأثير مادة الكومارين بتركيز دون الحد الأدنى sub-MIC concentrations على تكوين الغشاء الحيوي لـ P. gingivalis، لاكتشاف تأثيرها المضاد للميكروبات، ونمو عوالم P. gingivalis، وبنية الغشاء الحيوي الملحوظة والتغيرات الشكلية فيها، وبمشاهدة بنية الأغشية الحيوية عن طريق الفحص المجهرى بالليزر متحد البؤر، وتقييم التعبير الجيني المرتبط بالأغشية الحيوية باستخدام PCR في الوقت الحقيقي، أظهرت النتائج أن الكومارين يثبط نمو P. gingivalis، ويتلف شكل الخلية بتركيز أعلى من 400 ميكرومتر، ولم يؤثر الكومارين على الكراهية المائية لسطح الخلية، والتجمع، والتعلق، والمرحلة المبكرة من تكوين الأغشية الحيوية الرقيقة بتركيزات دون MIC، وأصبحت الأغشية الحيوية مفتتة، ومنتشرة بعد العلاج الكومارين [69].

التوجهات المستقبلية في المعالجة والوقاية

مرض الزهايمر AD، هو اضطراب عصبي تدريجي يمثل أكبر عدد من حالات الخرف. اعتباراً من عام 2019، كان 5,8 مليون شخص مصاباً بمرض الزهايمر، مع توقع زيادة انتشاره إلى 13,8 مليون بحلول عام 2050، وتتركز الغالبية العظمى من الحالات في الأعمار فوق 65، مما يؤثر على 0. % من الأشخاص في هذه الفئة العمرية. بالإضافة إلى ذلك، فإن الخسائر الاقتصادية الناجمة عن مرض الزهايمر AD في

الولايات المتحدة كبيرة، وقُدرت بحوالي ٢٩٠ مليار دولار أمريكي في عام ٢٠١٩، ونظراً لأنه من المتوقع أن يرتفع عدد الحالات فقط خلال العقود القادمة، فإن البحث في هذا المجال أمر بالغ الأهمية لفهم علم أمراض هذا المرض، فضلاً عن العلاج المحتمل

– مثبطات الـ gingipains

يعد النمط الجيني (APOE-ε4) عامل خطورة مهم للإصابة بمرض الزهايمر، وأمراض الأوعية الدموية، ويمكن أن يؤدي إلى تخرب (BBB)، وتلف خلايا الدماغ. وتم اعتبار هذا النمط الجيني مشاركاً في دورة حياة البورفيرينية، ومسببات مرض الزهايمر المحتملة الأخرى، يمكن لـ *P. gingivalis* أن تشطر APOE إلى Arg، والتي قد يكون لها تأثيرات سمية عصبية، فقد تم حظر التكتس العصبي والأمراض الشبيه بمرض الزهايمر في الفئران المخموجة بالبورفيرينية اللثوية *P.g* بعد تناول COR388 (جزء صغير مخترق بيولوجياً متاحاً يثبط بشكل لا عكسي الـ gingipains) عن طريق الفم، ونظراً لأن ApoE4 عامل خطورة وراثي للإصابة بمرض الزهايمر، فقد تم البحث فيما إذا كانت بروتينات ApoE أهدافاً لتحلل البروتينات بالـ gingipains. تم شطر بروتينات ApoE بواسطة gingipains بسرعة، وكان ApoE4 هو الركيزة المفضلة على ApoE3 التي منعت مثبطات الـ gingipains من أن تحلل البروتينات ApoE، وتم اكتشاف انخفاض كبير في شظايا LMW ApoE في السائل الدماغي النخاعي في الأشخاص المصابين بمرض الزهايمر بعد ٢٨ يوماً من إعطاء COR388، مقارنةً بالدواء الوهمي في دراسة سريرية لـ Phase 1b، وبذلك تشير بيانات الدراسة إلى أن بروتياز جينجيبين قد يتواسط في تحلل البروتين في الدماغ، مع زيادة حساسية ApoE4، مما يوفر رابطاً بين عدوى البورفيرينية اللثوية والأليل APOE4 عامل الخطورة الرئيسي في مرض الزهايمر، واستناداً إلى ذلك من المرجح أن يؤدي تجزئة ApoE4 بواسطة gingipains إلى تقليل حماية المشابك العصبية والاستجابة المناعية، بالإضافة إلى تقاوم سمية الخلايا. [70,71,72].

يتم حالياً اختبار COR388 كمثبط جزئي صغير لليسين جينجيبين، من خلال دراسة سريرية واسعة وفي المرحلة ٣/٢ بالنسبة للأشخاص المصابين بمرض الزهايمر الخفيف إلى المتوسط، وتتم مناقشة دور الـ *P. gingivalis* واختبار عوامل ضرورتها، ويؤدي التدخل بـ COR388 لتقليل الحمل البكتيري الممرض. أدى علاج الفئران بمثبطات الـ gingipain التي بدأت قبل أسبوع واحد واستمرت لمدة أربعة أسابيع بعد العدوى البكتيرية إلى خفض مستويات الحمض النووي لـ *P. gingivalis*، ومستويات Aβ في الدماغ، ومنع فقدان الخلايا العصبية في قرن آمون، وفي نفس نموذج العدوى، تم الإبلاغ أيضاً بأن استخدام COR388 أدى لتقليل الحمض النووي لـ *P. gingivalis* DNA و Aβ42، ومستويات عامل النخر الورمي (وسيط التهاب الأعصاب)، كما ثبت أن COR388 يوقف نمو *P. gingivalis*، ويمنع تأثير gingipain على tau، ويسهم في تعافي الخلايا العصبية المتدهورة.

تم التحقق من تأثير مادة الكيرسيتين quercetin (منتج نباتي طبيعي) ضد عوامل فوعة *P. gingivalis*، بما في ذلك تكوين gingipain، والجلوتينين، والغشاء الحيوي. واكتشفت تأثيراته المضادة للميكروبات ولـ *P. gingivalis*، إذ أظهر الـ quercetin تأثيرات مضادة للميكروبات، وألحق الضرر ببنية الخلية. كما ثبت الـ quercetin الفعول الانحلالي، ومنع تشكيل الأغشية الحيوية عند التركيز MIC، ويقوم الـ كيرسيتين أيضاً بتعديل الكراهية المائية لسطح الخلية، والتجمع. وبذلك أوضحت الدراسة أن الكيرسيتين يثبط عوامل الضراوة المختلفة لـ *P.*

gingivalis، وتشير النتائج إلى أن الكركمين الكمي، عقار مرشح محتمل يحتاج إلى مزيد من التحقق السريري، حيث تبين أنه يثبط بشكل كبير الـ R gingipains بطريقة تعتمد على الجرعة، فعند الحد الأدنى من التركيز البالغ 17,826 ميكرومتر، ويصل مستوى التثبيط إلى 98,7% و 89,4% لكل من R gingipains و K gingipains على التوالي [73,74].

- استهداف عديد السكاريد الدهني (Pg-LPS) Lipopolysaccharide

يمكن علاجياً استهداف Pg-LPS، عن طريق تثبيط مستقبلات شبيهة التول 4 (TLR4). يتعرف TLR4 على Pg-LPS، وينتج عن هذا الارتباط استجابة التهابية بوساطة الخلايا الدبقية الصغيرة. فيمكن أن يؤدي تثبيط TLR4 إلى منع الالتهاب العصبي، وما يرتبط به من تلف، ويسببه من تقاوم مع الزهايمر. قدمت نظرة جيدة عن TLR4 في مرض الزهايمر AD، وأدرجت العلاجات المختلفة لاستهداف TLR4، والتي ثبت أنها تخفف من ضعف الإدراك، والأمراض الشبيهة بمرض الزهايمر في النماذج الحيوانية، وتبين أن الأساليب العلاجية التي تستهدف البكتيريا سالبة الجرام، أو الجزيئات البكتيرية سالبة الجرام قد خففت بشكل كبير من الأمراض المرتبطة بمرض الزهايمر والخلل الإدراكي، ومع توفر الأدلة المتعددة التي تظهر أن الجراثيم سالبة الجرام، و LPS تلعب دوراً مهماً في التسبب في مرض الزهايمر، فإنها تصبح أهداف علاجية جديدة لمرض الزهايمر، وبعد أن ثبت تأكيد وجود LPS في دماغ الإنسان في دراسات مختبرية مختلفة، شملت أهداف العلاج والوقاية من مرض الزهايمر المتقطع مستقبلات LPS و TLR4 / CD14، مع البحث عن إمكانية توفير لقاح ضد LPS للوقاية من مرض الزهايمر، والجراثيم سلبية الغرام باستمرار الدراسات المستقبلية [75,76]

- استهداف بروتين فوسفاتيز A2 (PP2A)

تم تقييم تأثير منشطات PP2A السلفوناميدية ثلاثية الحلقات الاصطناعية (المعروفة باسم SMAPs) في الحد من إصابات الزهايمر في النماذج الخلوية AD، ونماذج الفئران HHcy-AD، وقد أدى SMAPs وبشكل فعال إلى زيادة نشاط PP2A، وخفض فسفرة تاو، ومستويات Aβ في نماذج الخلايا، وفي نماذج الفئران، وتم إنقاذ الإعاقات الإدراكية في نماذج الفئران HHcy بواسطة SMAP، وضبط فرط فسفرة تاو، وفرط إنتاج Aβ من خلال زيادة نشاط PP2A على المعالجة المركبة، كما منع العلاج بـ SMAP فقدان الخلايا العصبية في العمود الفقري، وضعف المشابك العصبية في قرن آمون عند نماذج الفئران HHcy-AD، وبذلك تشير معطيات الدراسة إلى أن إعادة تنشيط PP2A الدوائية قد تكون استراتيجية علاجية جديدة لمرض الزهايمر، وأن السلفوناميدات ثلاثية الحلقات تشكل فئة مرشحة جديدة لعلاج مرض الزهايمر [77].

- استهداف جليكوجين سينثاز كيناز 3 (GSK3) Glycogen synthase kinase 3

تم استهداف (GSK3) كعلاج واعد لمرض الزهايمر AD، حيث ارتبط التثبيط غير الطبيعي لهذا الأنزيم بفرط فسفرة بروتينات تاو. تصف دراسة آثار مثبط GSK3 الانتقائي (SAR502250) في نماذج الحماية العصبية، والأعراض العصبية النفسية (NPS) neuropsychiatric symptoms المرتبطة بمرض الزهايمر في الفئران المعدلة وراثياً P301L بتاو البشري، حيث أدى SAR502250 إلى تخفيف فرط فسفرة تاو في القشرة والحبل الشوكي، وتخفيض موت الخلايا العصبية الجينية في حصين دماغ الجرذان بعد تطبيق الببتيد السام للأعصاب Aβ25-35، وفي الدراسات السلوكية، أدى SAR502250 إلى تحسين حالة العجز

الإدراكي في الفئران المعدلة وراثياً (APP (SW) / Tau (VLW) ، أو في الفئران البالغة بعد تسريب الببتيد السام للأعصاب 35-35Aβ، وخفض من النشاط المفرط الناتج عن المنشطات النفسية، لكنه بالمقابل، فشل في تعديل السلوكيات المرتبطة بالقلق، أو عجز البوابات الحسية، وهذا ما يؤكد التأثيرات الوقائية العصبية لمثبطات GSK3، ويقترح إمكانية إضافية في علاج بعض الأعراض العصبية النفسية (NPS) المرتبطة بمرض الزهايمر. [78,79]

- اللقاحات

تمت دراسة البورفيرينية اللثوية، المسبب المسؤول عن أمراض اللثة الحادة، والمرتبطة بالزهايمر، على نطاق واسع من قبل الباحثين لتجنبها الناجح للجهاز المناعي للمضيف، ومقاومتها للصادات الحيوية التقليدية، ولتطوير إمكانية تصميم اللقاحات للوقاية من العدوى التي تسببها.

تم تحضير لقاح من عديد السكاريد المحفظي المنقى لـ *P. gingivalis*، واستخدامه في نموذج الفئران ما قبل السريري لفقدان العظام الناتج عن العدوى، ولوحظ أن الفئران المحصنة بلقاح المحفظة كانت محمية بشكل كبير من تأثيرات فقدان العظام عن طريق الفم بسبب البورفيرينية اللثوية، وهذا يدعم البيانات التي تشير إلى أن اللقاح المتقارن الذي يشتمل على مستضد السكاريد المحفظي فعال في تقليل نقطة النهاية السريرية الرئيسية لأمراض اللثة بـ *P. gingivalis* ويقي من أمراض اللثة، كما رُشحت ثلاث لقاحات، شملت لقاح هيسيتدين كيناز (Q7MWZ2) histidine Kinas ، والناقل transporter Fe²⁺ (Q7MVL1)، والبروتين الناقل لعديد السكاريد المحفظي Capsular polysaccharide transport protein (Q7MWZ2)، وهي بروتينات مستضدية ضرورية لبقاء العامل الممرض. تم تطبيق مجموعة واسعة من أدوات المعلومات المناعية للتعقب بالخلايا الحاتمة، والخلايا البائية B.cells ، والخلايا التائية T.cells لهذه البروتينات المرشحة كلقاح، وتتطلب اللقاحات الحالية التحقق التجريبي في المستقبل لتأكيد فعاليته، وسيكون اللقاح الذي تم تطويره مفيداً في الحماية من العدوى المرتبطة بالبورفيرينية اللثوية، كما تم تحضير لقاح متعدد الحاتمات يشتمل على حواتم BCL، و HTL، و CTL، و JKZ٦ و KMF٦ باستخدام تقنية المعلومات المناعية، وكان اللقاح المنتج غير مسبب للحساسية، وله خاصية مستضدية ممتازة، وقابلية ذوبان وثبات، وتوضح النتائج تفاعل اللقاح الفريد والمستقر مع المستقبل المناعي (TLR2) CXCR4. ويقدم تعبير منتظم وفعال في النظام البكتيري، ويشير تفاعلاً قوياً للذاكرة ويؤدي إلى استجابات مناعية خلوية وخطية تجاه البورفيرينية اللثوية [80,81,82].

دور صحة الفم في مرض الزهايمر والعلاجات البديلة المحتملة

أشارت المزيد من الأدلة الحديثة إلى الدور المحتمل للميكروبات الموجودة في لويحة الأسنان المرتبطة بأمراض اللثة في أمراضية مرض الزهايمر وتطوره، ومن هنا يجب دعم التفاعل ثنائي الاتجاه لهذين المرضين. هناك حاجة إلى علاجات جديدة للتعامل مع الأحداث الأولية المحتملة التي قد تسبق ظهور العلامات العنقية لمرض الزهايمر، وتتمثل إحدى هذه الأساليب في استهداف مختلف مسببات الأمراض البكتيرية، والفيروسية، والميكروبية الأخرى المرتبطة بأمراض اللثة التي يمكن أن تنتقل إلى مجرى الدم ثم إلى المواقع البعيدة، مثل الدماغ. إن تقليل الحمل الميكروبي داخل الفم والتفاعلات الالتهابية المرتبطة، يقلل من حدوث وشدة ومعدل التدهور المعرفي نفسه في المرحلة الأولى من مرض الزهايمر، ويجب على طبيب الأسنان التعامل بقوة مع أمراض اللثة لمنع تطورها، واستعادة الأسنان لتقليل التحدي الالتهابي للمضيف، لأنه من المحتمل أن يخفف من تطور مرض الزهايمر.

إن الإزالة الميكانيكية للغشاء الحيوي، المصحوبة باستخدام عوامل انتقائية مضادة للميكروبات، وتطوير نظام فعال للتحكم بطبقة البليك لدى مريض الزهايمر، يمثل أهمية كبرى، وفوائد ليس لصحة الأسنان فقط، وإنما أيضاً لتحسين الوظيفة المعرفية. يمثل فقدان الوظيفة الإدراكية لدى كبار السن، وخاصة المصابين بمرض الزهايمر، تحديات فريدة للممارسين الصحيين، ولممارسي طب الأسنان، ويشمل ذلك إدارة أمراض اللثة، والتسوس، وأمراض الأسنان الأخرى في هذه الفئة الخاصة من الناس، إذ يعاني مرضى الزهايمر، بسبب ضعف وظائفهم المعرفية، من صعوبة الالتزام بنظافة الأسنان اليومية بشكل كبير، وبالتالي تخلق بيئة مواتية ومهيئة لـ *P. gingivalis*.

لقد ثبت جيداً لدى المريض المصاب بضعف إدراكي أن عدم الالتزام بنظافة الأسنان، والرعاية المهنية يؤدي إلى زيادة انتشار وشدة هذه الحالات السنية، مما يؤدي إلى زيادة فقدان الأسنان. لذلك يمكن أن تساعد إزالة التركيز البكتيري بمعالجة التهاب دواعم من التعرض الجهازي المحتمل لـ *P. gingivalis*، وبالتالي التقليل من تطور المرض، إضافة إلى ذلك يجب إخطار مريض مرض الزهايمر بأهمية رعاية الأسنان، لأن صحة اللثة تمنع تحريض الالتهاب، وأمراض اللثة (التهاب دواعم السن)، التي تشكل البيئة المحيطة التي تزدهر فيها لـ *P. gingivalis*.

أن سوء نظافة الفم، ووجود إصابة بالتهاب دواعم السن يرتبطان بزيادة التدهور المعرفي، وقد يؤدي عدم الالتزام بقواعد نظافة الفم اليومية إلى زيادة خطر الإصابة بالخرق بنسبة ٢٢٪ إلى ٦٥٪ مقارنة بالأفراد الذين يتمتعون بالنظافة العادية، ويمكن أن يؤدي سوء نظافة الفم إلى خلل في التوازن الجرثومي المتعايش في الفم، وبالتالي حدوث التهاب دواعم السن، مما من يزيد ضراوة العوامل الممرضة، لذلك لا ينبغي إهمال العناية بالأسنان، ويجب الحفاظ على نظافة الفم من أجل تقليل شدة المرض [83,84,85,86,87,88,89].

المراجع

1. Angelucci, F., Cechova, K., Amlerova, J., and Hort, J. (2019). *Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease*. J. Neuroinfl. 16:108. doi: 10.1186/s12974-019-1494-4
2. Ashraf, G. M., Tarasov, V. V., Makhmutova, A., Chubarev, V. N., Avila-Rodriguez, M., Bachurin, S. O., et al. (2019). *The Possibility of an Infectious Etiology of Alzheimer Disease*. Mol. Neurobiol. 56, 4479–4491. doi: 10.1007/s12035-018-1388-y
3. Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Weiss, J., Hossain, S., El-Hajj, Z. W., and Zonderman, A. B. (2020). *Helicobacter pylori, periodontal pathogens, and their interactive association with incident all-cause and Alzheimer's disease dementia in a large national survey*. Mol. Psychiatry doi: 10.1038/s41380-020-0736-2
4. Haditsch, U., Roth, T., Rodriguez, L., Hancock, S., Cecere, T., Nguyen, M., et al. (2020). *Alzheimer's Disease-Like Neurodegeneration in Porphyromonas gingivalis Infected Neurons with Persistent Expression of Active Gingipains*. J. Alzheimers Dis. 75, 1361–1376. doi: 10.3233/jad-200393
5. Sadrameli, M., Bathini, P., and Alberi, L. (2020). *Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer's disease*. Curr. Opin. Neurol. 33, 230–238. doi: 10.1097/WCO.0000000000000797
6. Itzhaki, R. F., Golde, T. E., Heneka, M. T., and Readhead, B. (2020). *Do infections have a role in the pathogenesis of Alzheimer disease?* Nat. Rev. Neurol. 16, 193–197. doi: 10.1038/s41582-020-0323-9
7. Kim, J., Kim, A. R., and Shin, E.-C. (2015). *Cytomegalovirus Infection and Memory T Cell Inflation*. Immune Network 15, 186–190. doi: 10.4110/in.2015.15.4.18
8. Derhovanessian, E., Theeten, H., Hähnel, K., Van Damme, P., Cools, N., and Pawelec, G. (2013). *Cytomegalovirus-associated accumulation of late-differentiated CD4 T-cells correlates with poor humoral response to influenza vaccination*. Vaccine 31, 685–690. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.11.041
9. Thomas, R., Wang, W., and Su, D.-M. (2020). *Contributions of Age-Related Thymic Involution to Immunosenescence and Inflammaging*. Immun. Ageing 17:2. doi: 10.1186/s12979-020-0173-8
10. Dugan, H. L., Henry, C., and Wilson, P. C. (2020). *Aging and influenza vaccine-induced immunity*. Cell. Immunol. 348:103998. doi: 10.1016/j.cellimm.2019.103998
11. Hur, J. Y., Frost, G. R., Wu, X., Crump, C., Pan, S. J., Wong, E., et al. (2020). *The innate immunity protein IFITM3 modulates γ -secretase in Alzheimer's disease*. Nature 586, 735–740. doi: 10.1038/s41586-020-2681-2
12. Fulop, T., Witkowski, J. M., Olivieri, F., and Larbi, A. (2018). *The integration of inflammaging in age-related diseases*. Sem. Immunol. 40, 17–35. doi: 10.1016/j.smim.2018.09.003
13. Abbas, N., Bednar, I., Mix, E., Marie, S., Paterson, D., Ljungberg, A., et al. (2002). *Up-regulation of the inflammatory cytokines IFN-gamma and IL-12 and down-regulation of IL-4 in cerebral cortex regions of APP(SWE) transgenic mice*. J. Neuroimmunol. 126, 50–57. doi: 10.1016/s0165-5728(02)00050-4
14. Zhang, B., Shen, P., Yin, X., Dai, Y., Ding, M., and Cui, L. (2020). *Expression and functions of cellular prion proteins in immunocytes*. Scand. J. Immunol. 91:e12854. doi: 10.1111/sji.12854

15. Yu, T., Yu, H., Zhang, B., Wang, D., Li, B., Zhu, J., et al. (2019). *Neuroprotective Promising Function for M2 Microglia in Kainic Acid-Induced Neurotoxicity Via the Down-Regulation of NF- κ B and Caspase 3 Signaling Pathways*. *Neuroscience* 406, 86–96. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.03.002
16. Zhang, X., Wang, D., Zhang, B., Zhu, J., Zhou, Z., and Cui, L. (2020). *Regulation of microglia by glutamate and its signal pathway in neurodegenerative diseases*. *Drug Discov. Today* 25, 1074–1085. doi: 10.1016/j.drudis.2020.04.001
17. Dubbelaar, M. L., Kracht, L., Eggen, B. J. L., and Boddeke, E. (2018). *The Kaleidoscope of Microglial Phenotypes*. *Front. Immunol.* 9:1753. doi: 10.3389/fimmu.2018.01753
18. Nakamura, T., Oh, C. K., Liao, L., Zhang, X., Lopez, K. M., Gibbs, D., et al. (2021). *Noncanonical transnitrosylation network contributes to synapse loss in Alzheimer's disease*. *Science* 371:6526. doi: 10.1126/science.aaw0843
19. Wiatrak, B., and Balon, K. (2021). *Protective Activity of A β on Cell Cultures (PC12 and THP-1 after Differentiation) Preincubated with Lipopolysaccharide (LPS)*. *Mol. Neurobiol.* 58, 1453–1464. doi: 10.1007/s12035-020-02204-w
20. Carter, C. J. (2017). *Genetic, Transcriptome, Proteomic, and Epidemiological Evidence for Blood-Brain Barrier Disruption and Polymicrobial Brain Invasion as Determinant Factors in Alzheimer's Disease*. *J. Alzheimers Dis. Rep.* 1, 125–157. doi: 10.3233/adr-170017
21. Lecler, A., Fournier, L., Diard-Detoeuf, C., and Balvay, D. (2017). *Blood-Brain Barrier Leakage in Early Alzheimer Disease*. *Radiology* 282, 923–925. doi: 10.1148/radiol.2017162578
22. Stephenson, J., Nutma, E., van der Valk, P., and Amor, S. (2018). *Inflammation in CNS neurodegenerative diseases*. *Immunology* 154, 204–219. doi: 10.1111/imm.12922
23. Doulberis, M., Kotronis, G., Gialamprinou, D., Polyzos, S. A., Papaefthymiou, A., Katsinelos, P., et al. (2020). *Alzheimer's disease and gastrointestinal microbiota; impact of Helicobacter pylori infection involvement*. *Int. J. Neurosci.* 131, 1–19. doi: 10.1080/00207454.2020.1738432
24. Ferini-Strambi, L., and Salsone, M. (2020). *COVID-19 and neurological disorders: are neurodegenerative or neuroimmunological diseases more vulnerable?* *J. Neurol.* 268, 409–419. doi: 10.1007/s00415-020-10070-8
25. Gate, D., Saligrama, N., Leventhal, O., Yang, A. C., Unger, M. S., Middeldorp, J., et al. (2020). *Clonally expanded CD8 T cells patrol the cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease*. *Nature* 577, 399–404. doi: 10.1038/s41586-019-1895-7
26. Haditsch, U., Roth, T., Rodriguez, L., Hancock, S., Cecere, T., Nguyen, M., et al. (2020). *Alzheimer's Disease-Like Neurodegeneration in Porphyromonas gingivalis Infected Neurons with Persistent Expression of Active Gingipains*. *J. Alzheimers Dis.* 75, 1361–1376. doi: 10.3233/jad-200393
27. Yamada C, Akkaoui J, Ho A, Duarte C, Deth R, Kawai T, et al. *Potential role of phosphoglycerol dihydroceramide produced by periodontal pathogen porphyromonas gingivalis in the pathogenesis of Alzheimer's disease*. *Front Immunol* 2020;11:591571 View Article
28. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. *Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem*

- Alzheimer's disease brain tissue*. J Alzheimers Dis 2013;36(4):665-677 View Article
- Hajishengallis G. Immune evasion strategies of *Porphyromonas gingivalis*. J Oral Biosci 2011;53(3):233-240 View Article
29. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. Sci Adv 2019;5(1):eaau3333 View Article
30. Haditsch U, Roth T, Rodriguez L, Hancock S, Cecere T, Nguyen M, et al. *Alzheimer's Disease-like neurodegeneration in porphyromonas gingivalis* infected neurons with persistent expression of active gingipains. J Alzheimers Dis 2020;75(4):1361-1376
31. Wu Z, Ni J, Liu Y, Teeling JL, Takayama F, Collcutt A, et al. *Cathepsin B* plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in mice. Brain Behav Immun 2017;65:350-361 View Article
32. Zhang J, Yu C, Zhang X, Chen H, Dong J, Lu W, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide induces cognitive dysfunction, mediated by neuronal inflammation via activation of the TLR4 signaling pathway in C57BL/6 mice. J Neuroinflammation 2018;15(1):37 View Article
33. Hu Y, Li H, Zhang J, Zhang X, Xia X, Qiu C, et al. *Periodontitis induced by P. gingivalis-LPS is associated with neuroinflammation and learning and memory impairment in sprague-dawley rats*. Front Neurosci 2020;14:658 View Article
34. Zahlten J, Riep B, Nichols FC, Walter C, Schmeck B, Bernimoulin JP, et al. *Porphyromonas gingivalis* dihydroceramides induce apoptosis in endothelial cells. J Dent Res 2007;86(7):635-640 View Article
35. Nara P, Sindelar D, Penn M, Potempa J, Griffith W. *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles as the major driver of and explanation for neuropathogenesis, the cholinergic hypothesis, iron dyshomeostasis, and salivary lactoferrin in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2021;82(4):1417-1450 View Article
36. Olsen I. *Porphyromonas gingivalis* may seek the Alzheimer's disease brain to acquire iron from its surplus. J Alzheimers Dis Rep 2021;5(1):79-86 View Article
37. Han EC, Choi SY, Lee Y, Park JW, Hong SH, Lee HJ. *Extracellular RNAs in periodontopathogenic outer membrane vesicles promote TNF- α production in human macrophages and cross the blood-brain barrier in mice*. FASEB J 2019;33(12):13412-13422
38. Sayas CL, Ávila J. *GSK-3 and tau: a key duet in Alzheimer's disease*. Cells 2021;10 (4):721 .View Article
39. Lauretti E, Dincer O, Praticò D. *Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease*. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res 2020;1867(5):118664
40. Jiang M, Zhang Z, Yan X, Mizutani S, Kashiwazaki H, Ni J, et al. *GSK3 β is involved in promoting Alzheimer's disease pathologies following chronic systemic exposure to Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide in amyloid precursor proteinNL-F/NL-F knock-in mice*. Brain Behav Immun 2021;98:1-12 View Article
41. Sochocka, M., Donskow-Lysoniewska, K., Diniz, B. S., Kurpas, D., Brzozowska, E., and Leszek, J. (2019). *The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease-a Critical Review*. Mol. Neurobiol. 56, 1841–1851. doi: 10.1007/s12035-018-1188-4

42. Fu, P., Gao, M., and Yung, K. K. L. (2020). *Association of Intestinal Disorders with Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *ACS Chem. Neurosci.* 11, 395–405. doi: 10.1021/acscchemneuro.9b00607
43. Albaret, G., Sifré, E., Floch, P., Laye, S., Aubert, A., Dubus, P., et al. (2020). *Alzheimer's Disease and Helicobacter pylori Infection: Inflammation from Stomach to Brain? J. Alzheimers Dis.* 73, 801–809. doi: 10.3233/jad-190496
44. Canet, G., Dias, C., Gabelle, A., Simonin, Y., Gosselet, F., Marchi, N., et al. (2018). *HIV Neuroinfection and Alzheimer's Disease: Similarities and Potential Links? Front. Cell Neurosci.* 12:307. doi: 10.3389/fncel.2018.00307
45. Hategan, A., Masliah, E., and Nath, A. (2019). *HIV and Alzheimer's disease: complex interactions of HIV-Tat with amyloid β peptide and Tau protein*. *J. Neurovirol.* 25, 648–660. doi: 10.1007/s13365-019-00736-z
46. Kodidela, S., Gerth, K., Haque, S., Gong, Y., Ismael, S., Singh, A., et al. (2019). *Extracellular Vesicles: A Possible Link between HIV and Alzheimer's Disease-Like Pathology in HIV Subjects? Cells* 8:9. doi: 10.3390/cells8090968
47. Tzeng, N. S., Chung, C. H., Lin, F. H., Chiang, C. P., Yeh, C. B., Huang, S. Y., et al. (2018). *Anti-herpetic Medications and Reduced Risk of Dementia in Patients with Herpes Simplex Virus Infections-a Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan*. *Neurotherapeutics* 15, 417–429. doi: 10.1007/s13311-018-0611-x
48. Wang, Y., Song, X., Wang, Y., Huang, L., Luo, W., Li, F., et al. (2020). *Dysregulation of cofilin-1 activity-the missing link between herpes simplex virus type-1 infection and Alzheimer's disease*. *Critical Rev. Microbiol* 2020:32715819. doi: 10.1080/1040841X.2020.1794789
49. Eimer, W. A., Vijaya Kumar, D. K., Navalpur Shanmugam, N. K., Rodriguez, A. S., Mitchell, T., Washicosky, K. J., et al. (2018). *Alzheimer's Disease-Associated β -Amyloid Is Rapidly Seeded by Herpesviridae to Protect against Brain Infection*. *Neuron* 100, 1527–1532. doi: 10.1016/j.neuron.2018.11.043
50. Romeo, M. A., Gilardini Montani, M. S., Gaeta, A., D'Orazi, G., Faggioni, A., and Cirone, M. (2020). *HHV-6A infection dysregulates autophagy/UPR interplay increasing beta amyloid production and tau phosphorylation in astrocytoma cells as well as in primary neurons, possible molecular mechanisms linking viral infection to Alzheimer's disease*. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis Dis.* 1866:165647. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.165647.
51. Fotuhi, M., Mian, A., Meysami, S., and Raji, C. A. (2020). *Neurobiology of COVID-19*. *J. Alzheimers Dis.* 76, 3–19. doi: 10.3233/jad-200581
52. Alonso, R., Pisa, D., Fernández-Fernández, A. M., and Carrasco, L. (2018). *Infection of Fungi and Bacteria in Brain Tissue From Elderly Persons and Patients With Alzheimer's Disease*. *Front. Aging Neurosci.* 10:159. doi: 10.3389/fnagi.2018.00159
53. Dana Vigasova, Michal Nemergut , Barbora Liskova , Jiri Damborsky . *Multi-pathogen infections and Alzheimer's disease*. 2021 Jan 28;20(1):25. doi: 10.1186/s12934-021-01520-7.
54. Claudia Balducci, Gianluigi Forloni. *Doxycycline for Alzheimer's Disease: Fighting β -Amyloid Oligomers and Neuroinflammation*. July 2019. *Frontiers in Pharmacology* 10. DOI:10.3389/fphar.2019.00738.

- 55.** Mindermann T., Landolt H., Zimmerli W., Rajacic Z., Gratzl O. *Penetration of rifampicin into the brain tissue and cerebral extracellular space of rats.* J. Antimicrob. Chemother. 1993;31:731–737. doi: 10.1093/jac/31.5.731.
- 56.** Minter MR, Hinterleitner R, Meisel M, Zhang C, Leone V, Zhang X, Oyler-Castrillo P, Zhang X, Musch MW, Shen X, Jabri B, Chang EB, Tanzi RE, Sisodia SS. *Antibiotic-induced perturbations in microbial diversity during post-natal development alters amyloid pathology in an aged APP SWE/PS1 ΔE9 murine model of Alzheimer's disease.* Sci Rep.. 2017 Sep 5;7(1):10411. doi: 10.1038/s41598-017-11047-w
- 57.** Panza F, Lozupone M, Logroscino G, Imbimbo BP. *A critical appraisal of amyloid-β-targeting therapies for Alzheimer disease.* Nat Rev Neurol. 2019 Feb;15(2):73-88. doi: 10.1038/s41582-018-0116-6.
- 58.** Devanand DP. *Viral Hypothesis and Antiviral Treatment in Alzheimer's Disease.* Curr Neurol Neurosci Rep. 2018 Jul 14;18(9):55. doi: 10.1007/s11910-018-0863-1.
- 59.** Devanand DP, Andrews H, Kreisler WC, Razlighi Q, Gershon A, Stern Y, Mintz A, Wisniewski T, Acosta E, Pollina J, Katsikoumbas M, Bell KL, Pelton GH, Deliyannides D, Prasad KM, Huey ED. *Antiviral therapy: Valacyclovir Treatment of Alzheimer's Disease (VALAD) Trial: protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment trial.* BMJ Open. 2020 Feb 6;10(2):e032112. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032112.
- 60.** Virginia Protto 1, Maria Elena Marcocci 1, Mariya Timotey Miteva 1, Roberto Piacentini 2, Domenica Donatella Li Puma 2, Claudio Grassi 2, Anna Teresa Palamara 3, Giovanna De Chiara. *Role of HSV-1 in Alzheimer's disease pathogenesis: A challenge for novel preventive/therapeutic strategies.* Curr Opin Pharmacol. 2022 Apr;63:102200. doi: .1016/j.coph.2022.102200. Epub 2022.
- 61.** Umar H. Iqbal, Emma Zeng, and Giulio M. Pasinetti *The Use of Antimicrobial and Antiviral Drugs in Alzheimer's Disease.* Int J Mol Sci. 2020 Jul; 21(14): 4920
- 62.** Zeng Y.Q., Wang Y.J., Zhou X.F. *Ginkgetin Ameliorates Neuropathological Changes in APP/PS1 Transgenic Mice Model.* J. Prev. Alzheimer's Dis. 2016;3:24–29. doi: 10.14283/jpad.2015.84. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 63.** Borenstein R., Hanson B.A., Markosyan R.M., Gallo E.S., Narasipura S.D., Bhutta M., Shechter O., Lurain N.S., Cohen F.S., Al-Harhi L., et al. *Ginkgolic acid inhibits fusion of enveloped viruses.* Sci. Rep. 2020;10:4746. doi: 10.1038/s41598-020-61700-0
- 64.** 128. Kang S.S., Lee J.Y., Choi Y.K., Song S.S., Kim J.S., Jeon S.J., Han Y.N., Son K.H., Han B.H. *Neuroprotective effects of naturally occurring biflavonoids.* Bioorganic Med. Chem. Lett. 2005;15:3588–3591. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.05.078.
- 65.** Xin Lu, Si-Yu He 1, Qi Li, Hongyu Yang, Xueyang Jiang, Hongzhi Lin, Yao Chen, Wei Qu, Feng Feng, Yaoyao Bian, You Zhou, Haopeng Sun . *Investigation of multi-target-directed ligands (MTDLs) with butyrylcholinesterase (BuChE) and indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibition: The design, synthesis of miconazole analogues targeting Alzheimer's disease.* Bioorg Med Chem. 2018 May 1;26(8):1665-1674. doi: .1016/j.bmc.2018.02.014. Epub 2018 Feb 13.
- 66.** Tsui C, Kong EF, Jabra-Rizk MA. *Pathogenesis of Candida albicans biofilm.* Pathog Dis [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 23];74. Available from
- 67.** Ascione C, Sala A, Mazaheri-Tehrani E, Paulone S, Palmieri B, Blasi E, et al. *Herpes simplex virus-1 entrapped in Candida albicans biofilm displays decreased*

sensitivity to antivirals and UVA1 laser treatment. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017;16:72.

68. Miklossy J. *Bacterial amyloid and DNA are important constituents of senile plaques: further evidence of the spirochetal and biofilm nature of senile plaques.* *J Alzheimers Dis.* 2016;53:1459–73.

69. Zhiyan He, Wei Jiang, Yiting Jiang, Jiachen Dong, Jiachen Dong, Wei Zhou. *Wei Zhou Anti-biofilm activities of coumarin as quorum sensing inhibitor for Porphyromonas gingivalis.* March 2022. *Journal of Oral Microbiology* 14(1):2055523

70. Alzheimer's Association 2019. *Alzheimer's Disease Facts and Figures.* *Alzheimer's Dement.* 2019;15:321–387. doi: 0.1016/j.jalz.2019.01.010.

71. Muñoz SS, Garner B, Ooi L. *Understanding the role of ApoE fragments in Alzheimer's disease.* *Neurochem Res.* 2019;44:1297–1305.

72. Anagasingam S, Chukkappalli SS, Welbury R, Singhrao SK. *Porphyromonas gingivalis is a Strong Risk Factor for Alzheimer's Disease.* *J Alzheimers Dis Rep.* 2020 Dec 14;4(1):501-511.

73. Zhiyan He, Xu Zhang, Zhongchen Song, Lu Li, Haishuang Chang, Shiliang Li & Wei Zhou. *Quercetin inhibits virulence properties of Porphyromonas gingivalis in periodontal disease.* *Scientific Reports volume 10,* Article number: 18313 (2020).

74. Ashish Kumar Singh, ab Shivangi Yadav, a Kavanjali Sharma, c Zeba Firdaus, d Prerana Aditi, d Kaushik Neogi, e Monika Bansal, f Munesh Kumar Gupta, a Asheesh Shanker, g Rakesh Kumar Singh, b and Pradyot Prakash. *Quantum curcumin mediated inhibition of gingipains and mixed-biofilm of Porphyromonas gingivalis causing chronic periodontitis.* : *RSC Adv.*, 2018, 8, 40426.

75. Kim, H.s., Kim, S., Shin, S.J. et al. *Gram-negative bacteria and their lipopolysaccharides in Alzheimer's disease: pathologic roles and therapeutic implications.* *Transl Neurodegener* 10, 49 (2021). <https://doi.org/10.1186/s40035-021-00273-y>

76. Xinhua Zhan 1, Boryana Stamova 1, Frank R Sharp. *Lipopolysaccharide Associates with Amyloid Plaques, Neurons and Oligodendrocytes in Alzheimer's Disease Brain: A Review.* *Front Aging Neurosci.* 2018 Feb 22;10:42. doi: .3389/fnagi.2018.00042

77. ei, H., Zhang, Hl., Wang, Xc. et al. *Direct Activation of Protein Phosphatase 2A (PP2A) by Tricyclic Sulfonamides Ameliorates Alzheimer's Disease Pathogenesis in Cell and Animal Models.* *Neurotherapeutics* 17, 1087–1103 (2020).

78. Guy Griebel, Jeanne Stemmelin, Mati Lopez-Grancha, Denis Boulay, Gerald Boquet, Franck Slowinski, Philippe Pichat, Sandra Beeské, Shinji Tanaka, Akiko Mori, Masatake Fujimura, and Junichi Eguchi. *The selective GSK3 inhibitor, SAR502250, displays neuroprotective activity and attenuates behavioral impairments in models of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease in rodents.* *Sci Rep.* 2019; 9: 18045.

79. Mahtab Sadrameli, Praveen Bathini, *Lavinia Alberi (2020) Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer's disease.* *Curr Opin Neurol* 33: 230-238.

80. Rocha FG, Berges A, Sedra A, Ghods S, Kapoor N, Pill L, Davey ME, Fairman J, Gibson FC 3rd. *A Porphyromonas gingivalis Capsule-Conjugate Vaccine Protects From Experimental Oral Bone Loss.* *Front Oral Health.* 2021 Jul

5;2:686402. doi: 10.3389/froh.2021.686402. PMID: 35048031; PMCID: PMC8757777.

81. Shahzeb Khan, Syed Shujait Ali, Iqra Zaheer, Shoaib Saleem, Ziaullah, Nasib Zamana. *etal. Proteome-wide mapping and reverse vaccinology-based B and T cell multi-epitope subunit vaccine designing for immune response reinforcement against Porphyromonas gingivalis*. J. Biomolecular Structure and Dynamics. Volume 40, 2022 - Issue 2.

82. Pradeep Kumar Yadalama, Santhiya Rengaraja. Maryam H. Mugrib, Mohammed Sayed, Amit Porwalc, Nasser Mesfer Alahmari, Khaled M. Alzahrani, Ali Robaianf, Hosam Ali Baesheng, Shankargouda Patil. Designing an immunoinformatic vaccine for peri-implantitis using a structural biology approach. Saudi Journal of Biological Sciences. Volume 29, Issue 1, January 2022, Pages 622-629

83. Alice Harding, Sarita Robinson, St John Crean, Sim K Singhrao (2017) *Can better management of periodontal disease delay the onset and progression of Alzheimer's disease?* J Alzheimers Dis 58: 337-348.

84. Mark Ide, Marina Harris, Annette Stevens, Rebecca Sussams, Viv Hopkins, et al. (2016). *Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease*. PLoS One 11.

85. Annlia Paganini-Hill, Stuart C White, Kathryn A Atchison (2012) *Dentition, dental health habits, and dementia: The Leisure World Cohort Study*. J Am Geriatr Soc 60: 1556-1563.

86. Alice Harding, Sarita Robinson, St John Crean, Sim K Singhrao (2017) *Can better management of periodontal disease delay the onset and progression of Alzheimer's disease?* J Alzheimers Dis 58: 337-348.

87. Miranda E Orr, Kelly R Reveles, Chih-Ko Yeh, Eric H Young, Xianlin Han (2020) *Can oral health and oral-derived biospecimens predict progression of dementia?* Oral Dis 26: 249-258.

88. Mark Ide, Marina Harris, Annette Stevens, Rebecca Sussams, Viv Hopkins, et al. (2016) *Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease*. PLoS One 11.

89. Annlia Paganini-Hill, Stuart C White, Kathryn A Atchison (2012) *Dentition, dental health habits, and dementia: The Leisure World Cohort Study*. J Am Geriatr Soc 60: 1556-1563.