

GRAJEWSKA PATRYCJA* , **MACIAK SEBASTIAN**

* Autor korespondencyjny / Corresponding author: grajewskapatrycja@wp.pl

Katedra Ekologii Ewolucyjnej i Fizjologicznej, Wydział Biologii, Uniwersytet w Białymstoku

Department of Evolutionary and Physiological Ecology, Faculty of Biology, University of Białystok
K. Ciołkowskiego 1J, 15-245 Białystok

Mechanizmy molekularne rozwoju demencji

Molecular mechanisms of dementia development

DOI: <https://doi.org/10.12775/KOSMOS.2025.027>

Abstrakt

Problematyka występowania zespołów otępiennych (demencji), stanowiących jedną z głównych przyczyn starzenia się i śmiertelności ludzi na świecie, pozostaje kluczowym wyzwaniem dla współczesnej nauki. W niniejszej pracy analizujemy najnowsze dane na temat mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za rozwój demencji u człowieka. Istotną rolę w etiologii tych zmian odgrywają zaburzenia metabolizmu komórek nerwowych oraz cząstek sygnałowych, w szczególności: modyfikacje transportu glukozy i tlenu, obniżenie stężenia NAD^+ i fosforanów czy nadaktywność reaktywnych form tlenu. Niemniej istotnym w prawidłowym funkcjonowaniu struktur układu nerwowego jest udział mikrobioty jelitowej. W pracy opisujemy także najnowsze mechanizmy odpowiedzialne za dysfunkcje białka Tau oraz mózgową agregację amyloidu β , będące główną przyczyną rozwoju choroby Alzheimera. Wskazujemy również na możliwości wykorzystania wybranych związków oraz technik diagnostycznych jako potencjalnych biomarkerów dla wykrywania wczesnych zmian w funkcjonowaniu układu nerwowego, a także aktualne formy prewencji wspomagające deficyty poznawcze. Dogłębne zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie i rozwój demencji, umożliwi wypracowanie skutecznych metod diagnozowania i leczenia zmian neurodegeneracyjnych.

Słowa kluczowe: demencja, choroba Alzheimera, mechanizmy neurodegeneracji, β -amyloid, białko Tau

Abstract

The prevalence of dementia, one of the leading causes of aging and mortality worldwide, remains a key challenge for modern science. Here, we analyze the latest data on the molecular mechanisms responsible for the development of dementia in humans. Disturbances in nerve cell metabolism and signaling molecules play a significant role in the etiology of these changes, particularly alterations in glucose and oxygen transport, reduced NAD⁺ and phosphate concentrations, and hyperactivity of ROS. The contribution of gut microbiota to the proper functioning of nervous system structures is equally crucial. We also describe the latest mechanisms responsible for Tau protein dysfunction and brain amyloid- β aggregation, which are the primary causes of Alzheimer's disease. We also highlight the potential use of selected compounds and diagnostic techniques as potential biomarkers for detecting early changes in nervous system function, as well as current preventive measures to support cognitive deficits. A thorough understanding of the mechanisms responsible for the development and progression of dementia will enable advancement in effective diagnosis and treatment methods for neurodegenerative changes.

Keywords: dementia, Alzheimer's disease, neurodegeneration mechanisms, β -amyloid, Tau protein

WSTĘP

Demencja definiowana jest jako zespół chorób neurodegeneracyjnych, charakteryzujący się postępującym pogorszeniem funkcji poznawczych, takich jak: uczenie się, rozumienie, umiejętności językowe, myślenie abstrakcyjne, czy kontrola złożonych zachowań (Mazurek i in., 2018; Farooqui i in., 2019). Przy diagnozowaniu zmian demencyjnych, powszechnie obserwowane są objawy neuropsychiatryczne, w tym: apatia, pobudzenie lub depresja, którym mogą towarzyszyć postępujące zaburzenia pamięci, myślenia i zachowania, a także problemy emocjonalne, trudności w mowie czy zmniejszona motywacja (Błaszczuk, 2022). Choroby neurodegeneracyjne powodują postępujące zmiany i przyspieszają starzenie się, co w większości przypadków prowadzi do śmierci pacjenta. Zmiany demencyjne zajmują obecnie siódmą pozycję wśród czołowych przyczyn śmiertelności ludzi, zaraz za chorobami układu krążenia, nowotworami czy cukrzycą (WHO, 2025). Do dziś, na świecie żyje ponad 55,2 milionów ludzi cierpiących na demencję, a szacuje się, iż liczba ta zwiększy się do 78 milionów w 2030 i do 139 milionów w 2050 r. (WHO, 2025). Zagrożenia związane ze wzrostem zachorowań na choroby neurodegeneracyjne są na tyle istotne, iż Światowa Organizacja Zdrowia w 2017 r. przyjęła globalny plan zakładający m.in. trakto-

wanie demencji jako priorytetu zdrowia publicznego, zwiększanie świadomości społeczeństwa na ten temat czy wsparcie dla opiekunów osób dotkniętych tą chorobą. Stąd też, poznanie etiologii zmian demencyjnych oraz mechanizmów molekularnych leżących u ich podstaw, stanowi obecnie jedno z kluczowych wyzwań współczesnej nauki.

Demencja może być klasyfikowana jako zmiany wczesnopoczątkowe, mające podłoże genetyczne, lub późnopoczątkowe, tj. niedziedziczne, stanowiące większość obecnie diagnozowanych przypadków (Farooqui, 2019; Ju i Tam, 2022). Te ostatnie, w przeważającej części dotyczą pacjentów powyżej 65. roku życia, u których ryzyko zachorowania z każdym wzrostem wieku o 5 lat podwaja się, osiągając po 85. roku życia ryzyko zachorowania równe blisko 50% (Farooqui, 2019). W obrazie klinicznym istnieje kilka typów demencji wieku starczego. Na podstawie etiopatogenezy wyróżnia się otępienia na tle zwyrodnieniowym, naczyniowym, neuroinfekcyjnym lub toksycznym. Najbardziej powszechnym obrazem otępienia zwyrodnieniowego jest choroba Alzheimera (AD) (50–70% przypadków demencji) (Biechowska i Orłowska, 2012; Ju i Tam, 2022; Rostagno, 2023; Lopez-Lee i in., 2024). Zgodnie z jedną z głównych teorii objaśniających powstawanie większości przypadków demencji, w tym AD, choroby te są wynikiem nagromadzenia się w mózgu płytek beta-amyloidu

(A β) oraz tzw. splotów neurofibrylarnych białka Tau, prowadzących do zaniku neuronów i ich połączeń. Innym przykładem zmian zwyrodnieniowych jest otępienie z tzw. ciałami Lewy'ego, które stanowi 10–30% wszystkich przypadków chorób zwyrodnieniowych mózgu (Biechowska i Orłowska, 2012; Zhang i in., 2025). W tym przypadku, procesy neurodegeneracyjne powodowane są wewnątrzkomórkowymi wtętami białkowymi α -synukleiny (synukleinopatia) formującymi złogi, pojawiającymi się w korze i układzie limbicznym (Dong-Chen i in., 2023; Zhang i in., 2025). Przykładem innej synukleinopatii jest choroba Parkinsona. Odkładanie się złogów tego białka dotyczy przede wszystkim istoty czarnej, brzusznej części nakrywki czy miejsca sinawego, czemu często towarzyszy lokalny niedobór dopaminy (Biechowska i Orłowska, 2012, Dong-Chen i in., 2023; Zhang i in., 2025). Drugą co do częstości występowania grupą etiologiczną demencji są otępienia naczyniopochodne, odpowiadające za 10–15% wszystkich zachorowań (Biechowska i Orłowska, 2012). Są one następstwem chorób serca bądź naczyń mózgowych. Typowymi dla tej jednostki chorobowej są liczne martwice korowe spowodowane ograniczeniem przepływu krwi, zmiany krwotoczne powiązane z odkładaniem się β -amyloidu w ścianach naczyń mózgowych czy zajęcie istoty białej płata skroniowego (O'Brien i Thomas, 2015). Zarówno chorobę Alzheimer'a, jak i otępienie na tle naczyniowym łączy synonimiczny proces neurodegeneracji, który ma podłoże naczyniowe, co przy podobnym klinicznie profilu zmian poznawczych nastręcza trudności w diagnozowaniu tych schorzeń (García-Bermúdez i in., 2023). Porównywanie poszczególnych zespołów otępiennych z otępieniem Alzheimerowskim wynika z dość dokładnego sprecyzowania kryteriów diagnostycznych dla tej jednostki chorobowej, stanowiących określony standard w przebiegu demencji, mogący służyć do różnicowania pozostałych rodzajów zmian neurodegeneracyjnych (Biechowska i Orłowska, 2012).

Proponowane obecnie hipotezy, próbujące wyjaśniać powstawanie zmian demencyjnych, w tym hipoteza kaskady β -amyloidu czy akumulacji nierozpuszczalnych fibryl białka Tau, nie

wyjaśniają wielu aspektów chorób neurodegeneracyjnych. Do dziś, na przykład, brakuje szczegółowej charakterystyki rodzajów białek Tau i A β w kontekście postępu i pogorszenia funkcji poznawczych u ludzi z chorobą Alzheimer'a (Farooqui, 2019; Rostagno, 2023). Dodatkowo niepowodzenie niektórych terapii skierowanych przeciwko amyloidowi β , w celu zachowania lub ratowania funkcji poznawczych sugeruje, że mogą istnieć inne mechanizmy bezpośrednio lub pośrednio związane z oligomeryczną formą tego związku (Farooqui, 2019). Stąd też, zagadnienia te powinny być szczegółowo opracowane, umożliwiając zrozumienie specyficznych szlaków sygnałowych, warunkujących rozwój demencji.

W poniższej pracy prezentujemy najnowsze dane na temat mechanizmów molekularnych, prowadzących do rozwoju głównych form demencji, ze szczególnym uwzględnieniem roli prawidłowego metabolizmu komórek nerwowych oraz cząstek sygnałowych w przebiegu neurodegeneracji. Wskazujemy również na możliwości wykorzystania wybranych związków oraz technik diagnostycznych jako potencjalnych biomarkerów dla wykrywania wczesnych zmian w funkcjonowaniu układu nerwowego, a także aktualne formy prewencji wspomagające deficyty poznawcze.

PODŁOŻE PROCESÓW POZNAWCZYCH I POCZĄTKI ICH ZABURZEŃ

Świadomość to fizjologiczny stan funkcjonowania ludzkiego mózgu, który pozwala na odbieranie i interpretowanie sygnałów pochodzących z otoczenia (Aru i in., 2020; Błaszczyk, 2022; Navlik i in., 2023). Wspecjalizowane struktury tego narządu zaangażowane są w tworzenie sieci nerwowych, które mogą być stale modyfikowane przez strumienie sygnałów zmysłowych. W związku z tym, interakcje między funkcjonalnymi strukturami mózgu są ustalane w oparciu o dynamiczną równowagę ze środowiskiem zewnętrznym (Aru i in., 2020; Navlik i in., 2023). W takim ujęciu, zjawisko świadomości polega na selektywnym wychwytywaniu istotnych informacji z otoczenia i zapisywaniu ich w posta-

ci ścieżek pamięci. Stąd też, zdolność uczenia się i zapamiętywania, będąca podstawą ludzkiej świadomości, jest procesem ciągłym, a jego efektywność zależy od prawidłowego przebiegu wielu procesów fizjologicznych realizowanych na poziomie komórkowym, tkankowym, jak i ogólnoustrojowym. Zaburzenie tego układu prowadzi do upośledzenia zdolności poznawczych oraz dezintegracji świadomości człowieka, co w badaniach klinicznych określane jest stanem demencji (Huntley i in., 2021; Błaszczuk, 2022). Ludzka świadomość opiera się na istnieniu unikalnego płata czołowego wraz z jego złożoną reprezentacją oraz funkcjonalnym współdziałem układu limbicznego i wzgórzowego. Jednakże liczne obserwacje wskazują, iż rozległe zmiany (zarówno chorobowe, jak i te powstałe na skutek urazów) w różnych obszarach kory nowej nie prowadzą do całkowitej utraty świadomości, co skłoniło badaczy do stwierdzenia, że regulacja płynąca ze śródmózgowia i pnia mózgu jest również niezbędna dla wytworzenia tego stanu (Tucker i in., 2022). Do takich mechanizmów regulacyjnych możemy zaliczyć systemy kontroli odpowiedzialne za czuwanie i sen, ale też za stany niepokoju (śródmózgowie) i euforii (inne systemy regulatorowe pnia mózgu) (Huntley i in., 2021; Tucker i in., 2022). Najliczniejszymi neuronami, występującymi w kluczowych dla generowania świadomości strukturach mózgowia, a więc w korze, hipokampie i ciele migdałowatym, są wielobiegunowe komórki piramidalne (Aru i in., 2020; Huntley i in., 2021; Navlik i in., 2023). Złożony fenotyp neuronów piramidalnych kory przedczołowej wyższych naczelnych (wynikający z ich osobliwego schematu dojrzewania dendrytycznego) zapewnia specyficzne modele połączeń, które różnią się od tych w innych obszarach korowych (Petanjek i in., 2019). Ich długie włókna projekcyjne modułują przetwarzanie informacji pomiędzy różnymi częściami kory, a zmiany w ich wzorcach łączności wpływają na globalne funkcjonowanie tego obszaru mózgu. Z kolei zdolność neuronów do przetwarzania informacji jest warunkowana liczbą, proporcją i rozkładem pobudzających i hamujących sygnałów przez nie otrzymywanych (Aru i in., 2020; Ju i Tam, 2022).

Objętość, mnogość oraz długość funkcjonowania połączeń mózgowych, odpowiadających za umiejętności poznawcze, wyznaczane są bezpośrednio przez procesy, które można nazwać indywidualnym metabolizmem poznawczym (Ju i Tam, 2022; Lopez-Lee i in., 2024). Procesy te warunkują powstawanie i utrzymywanie zestawu ścieżek pamięciowych, gromadzonych w ciągu życia i determinujących naszą osobowość (Huntley i in., 2021; Błaszczuk, 2022). Poziom metabolizmu poznawczego i jego intensywność są kształtowane przez ilość i natężenie bodźców zmysłowych. Możliwość modyfikacji struktury sieci neuronalnych poprzez procesy poznawcze istnieje przez całe życie, jednak ich dynamika zmienia się w toku indywidualnego rozwoju, osiągając maksimum w okresie wczesnego rozwoju i dorastania (Błaszczuk, 2022). Metabolizm poznawczy opiera się na modyfikacji połączeń nerwowych mózgu, które reprezentują czasowo-przestrzenne cechy środowiska, a także motywacyjne i emocjonalne znaczenie bodźców z nimi związanych. Jednakże, wysoka plastyczność funkcjonalna korowych sieci neuronalnych w połączeniu z podwyższonymi wymaganiami energetycznymi sprawia, że neurony piramidalne są podatne na degenerację i starzenie się.

Dotychczas, udokumentowano co najmniej dwie przyczyny patogenne dla demencji w starzejącym się mózgu (Huntley i in., 2021; Ju i Tam, 2022; Błaszczuk, 2022). Pierwszą z nich jest dysfunkcja metabolizmu energetycznego, która wraz z masową śmiercią nieprawidłowo funkcjonujących i nieużytecznych neuronów utrudnia powstawanie nowych szlaków pamięciowych. Druga to postępująca inwolucja mózgu z powodu zmniejszonej aktywności zarówno poznawczej jak i motorycznej.

DYSFUNKCJE METABOLICZNE LEŻĄCE U PODSTAW DEMENCJI WIEKU PÓŹNEGO

Substraty energetyczne mózgu

Metabolizm poznawczych sieci neuronalnych dla prawidłowego funkcjonowania wymaga stałych warunków wewnętrznych, obejmujących m.in. odpowiednie stężenie substratów dla

procesów fizjologicznych czy lokalną temperaturę tkanki (Ju i Tam, 2022; Błaszczyk, 2022). Metabolizm energetyczny pozwala na utrzymanie spoczynkowej homeostazy komórkowej i jej regenerację po aktywności neuronalnej. Ponadto, istotna część energii przeznaczana jest na usuwanie zbędnych produktów przemiany materii i/lub biomolekuł powstających po rozpadzie komórek nerwowych, umożliwiając prawidłowe funkcjonowanie tkanki mózgowej. Metabolizm energetyczny sieci neuronowych opiera się na dwóch głównych substratach: glukozie i tlenie. Dlatego też, utrzymujący się deficyt tych czynników, istotnie zwiększający ryzyko zaburzeń poznawczych, powiązano przede wszystkim ze zmniejszeniem mózgowego przepływu krwi (CBF) (Korte i in., 2020). Zmiany w CBF obserwowane są już w stadium przedklinicznym schorzeń neurologicznych, takich jak choroba Alzheimera, poprzedzającym odkładanie się β -amyloidu czy białka Tau. Na przykład, hipoperfuzja naczyń mózgowych, powodowana przewlekłym spadkiem CBF, obniża transport glukozy przez barierę krew-mózg oraz tempo przemian energetycznych i zużycie tlenu w obszarach korowych (Farooqui, 2019). Co więcej, również oligomery amyloidu β mogą zwrótnie wywoływać zwężenie naczyń włosowatych poprzez generowanie reaktywnych form tlenu (RFT) czy aktywację receptorów dla endoteliny, odpowiedzialnych za skurcz mięśniówki gładkiej (Korte i in., 2020; Lopez-Lee i in., 2024). Ponadto zmniejszenie CBF obniża również klirens β -amyloidu, gdyż niedokrwienie przyczynia się do rozpadu białek obecnych w śródbłonku naczyń, pośredniczących w usuwaniu tej molekuly (Korte i in., 2020).

Współwystąpienie stanów: hiperglikemii, glikacji białek i stresu oksydacyjnego skutkuje masową syntezą kwasu glukonowego, będącego toksycznym produktem utleniania glukozy, intensywnie wytwarzanym, na przykład, w starzejącej się tkance mózgowej (Ju i Tam, 2022; Lopez-Lee i in., 2024). Glukonian jako silny chelator jonów żelaza i miedzi może wpływać na metabolizm energetyczny poprzez zmniejszenie poziomu transportu tlenu przez hemoglobinę, ale również poprzez hamowanie mitochondrial-

nego łańcucha transportu elektronów zarówno w neuronach, jak i oligodendrocytach, inicjując w ten sposób ich apoptozę (Błaszczyk, 2022; Lopez-Lee i in., 2024). Podwyższony poziom glukozy we krwi jest również związany z hamowaniem promujących pobudzenie neuronów oreksynergicznych i równoległym pobudzaniem neuronów GABAergicznych, stymulujących sen (Ju i Tam, 2022; Lopez-Lee i in., 2024).

Zmiany neuroplastyczne w korze mózgowej wymagają również wspomagającej aktywności insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), którego receptory mają najwyższą ekspresję w rejonach mózgu szczególnie odpowiedzialnych za funkcje poznawcze, w tym w korze, hipokampie i wzgórzu (Błaszczyk, 2022; Aguiar-Oliveira i in., 2025). Długotrwała aktywność IGF-1 pozwala na pracę tych obszarów mózgu, nawet podczas snu. Stąd też, zmniejszona aktywność IGF-1 wraz z postępującymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej stanowią kluczowy czynnik obniżający możliwości poznawcze ludzkiego mózgu i jego metabolizmu, przyczyniając się do starzenia się mózgu i demencji (Błaszczyk, 2022; Aguiar-Oliveira i in., 2025).

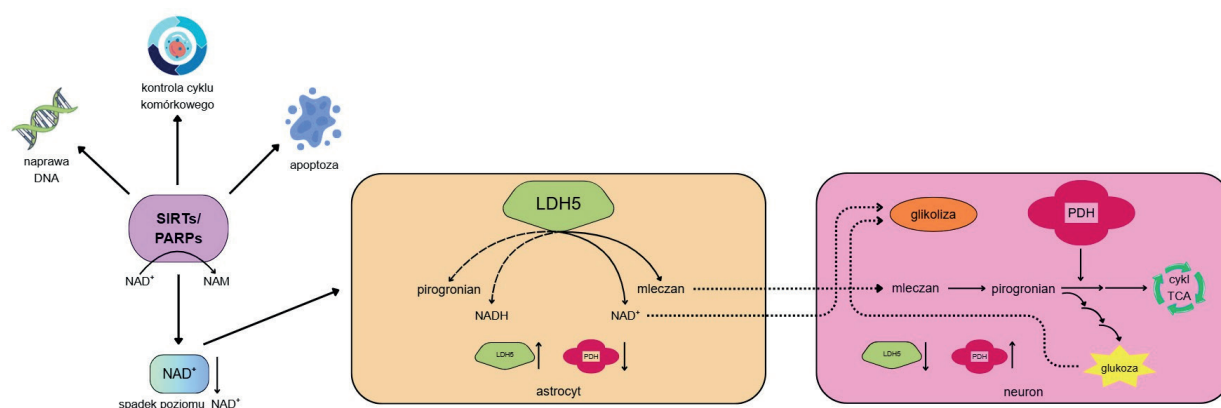
Drugim czynnikiem odpowiedzialnym za kształtowanie się procesów energetycznych w mózgu jest tlen. W odpowiedzi na jego chroniczny niedobór, metabolizm neuronów spada i aktywowany jest czynnik indukowany niedotlenieniem (HIF-1 α), zmniejszający negatywne skutki hipoksji. W stanie fizjologicznym HIF-1 α ulega szybkiemu rozkładowi, podczas gdy niedotlenienie nie dopuszcza do degradacji tego czynnika, prowadząc do aktywacji ponad stu genów zaangażowanych w kluczowe aspekty fizjologii mózgu, m.in. przeżycie neuronów, metabolizm glukozy i angiogenezę (Błaszczyk, 2022). W przypadku niepowodzenia tych mechanizmów kompensacyjnych, neurony indukują szlak apoptozy.

Kofaktor NAD i rola mleczanu w jego odzyskaniu

Obrót energetyczny i kinetyka oddychania komórkowego są ograniczone przez nieprzerwany cykl redukcji/utleniania dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD⁺). Poziom NAD⁺ w komórkach, a tym samym efektyw-

ność metabolizmu poznawczego, zmniejsza się w czasie starzenia się neuronów, prowadząc do dysfunkcji mitochondriów, neurodegeneracji lub innych zaburzeń metabolicznych (Błaszczyk, 2022; Lopez-Lee i in., 2024). Co więcej, dotychczasowe badania wskazują, że NAD^+ bierze również udział w tzw. komórkowych szlakach nieoksydoredukcyjnych, będąc przetwarzanym np. do niacynamidu NAM (Klimova i in., 2020; Kolotyeva i in., 2024). W tych reakcjach utleniona forma NAD służy jako substrat dla szerokiego spektrum enzymów, w tym m.in.: polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP) – kierującej komórki na szlak naprawy DNA lub apoptozy, syntazy cADP rybozy (CD38) – zaangażowanej w sygnalizację jonów wapnia czy sirtuiny (SIRT) – modulującej białka biorące udział w naprawie genomu, cyklu komórkowym, neuroprotekcji czy starzeniu się (Ryc. 1). Zwiększona aktywność enzymów zużywających NAD^+ , jak również obniżenie poziomu zewnątrzkomórkowej fosforybozylotransferazy nikotynamidu (eNAMPT), biorącej udział w odzyskiwaniu NAD^+ , powodują spadek wydajności mitochondriów, a tym samym obniżają funkcjonowanie neuronów i ich zdolność do przewodzenia impulsów pobudzeniowych w starzejącym się mózgu (Lautrup i in., 2019; Lopez-Lee i in., 2024). Ostatnie badania wskazują, że uszczuplenie poziomu NAD^+ związane z wiekiem jest pozytywnie skorelowane z dziesięcioma cechami starzenia się mózgu (Lautrup

i in., 2019). Zauważono, że wywołane wyczerpaniem poziomu NAD^+ zaburzenie sygnalizacji SIRT-1 oraz SIRT-3 wpływa na dyshomeostazę pomiędzy biogenezą mitochondriów a mitofagią (Lautrup i in., 2019; Zhao i in., 2021; Yusri i in., 2025). Spadek poziomu NAD^+ , obok stresu oksydacyjnego, wywołuje również funkcjonalne zmiany w błonie mitochondrialnej, co skutkuje ich obrzękiem, kolapsem bioenergetycznym, uwalnianiem czynników proapoptotycznych oraz zwrotnym masowym uwalnianiem wapnia, NAD i RFT (Klimova i in., 2020; Xie i in., 2025). Te ostatnie, poprzez uszkodzenie DNA jądrowego wzmacniają sygnalizację śmierci komórki. Obniżenie poziomu NAD^+ zakłóca również komunikację jądrowo-mitochondrialną. Zmniejszona aktywność SIRT-1, zlokalizowanej głównie w jądrze, powoduje wzrost poziomu acetylacji, a więc dezaktywację czynników transkrypcyjnych, takich jak PGC-1 α oraz O1 i O3 (FOXO1/3), skutkując represją transkrypcji genów mitochondrialnych, uszkodzeniami oksydacyjnymi oraz stanem zapalnym (Klimova i in., 2020; Zhao i in., 2021; Xie i in., 2025). Od stosunku NADH/NAD zależy stopień generowania RFT, jak i wydajność komórkowych systemów antyoksydacyjnych organizmu, a spadek poziomu tego kofaktora u starych szczurów dodatnio koreluje ze wzrostem uszkodzeń oksydacyjnych makrocząstek komórkowych, choć zależności tej nie potwierdzono jak dotychczas w ludzkim mózgu (Lautrup i in., 2019; Klimova



Ryc. 1. Rola komórkowo-specyficznego profilu ekspresji enzymów w zapewnianiu ciągłości metabolicznej tkanki nerwowej. Linie przerywane oznaczają reakcje zachodzące z niższą wydajnością. Linie kropkowane oznaczają transport do innej komórki lub w obrębie komórki (objaśnienia w tekście)

va i in., 2020). Wysoki poziom NAD^+ sprzyja również ekspresji czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), wpływającego na plastyczność układu nerwowego oraz chroniącego starzejący się mózg przed chorobami poprzez stymulację transportu glukozy i mitogenezę (Lautrup i in., 2019). Neurony nie są jednak całkowicie bezbronne wobec wzmożonej degradacji NAD. W warunkach hipoksji lub anoksji pirogronian jest przekształcany do mleczanu w procesie, który regeneruje NAD^+ , niezbędny do podtrzymania przepływu glikolitycznego, zmieniając wewnątrzkomórkowy stosunek NADH/NAD (Magistretti i Allaman, 2018; Błaszczyk, 2022). Wzrost stężenia mleczanu we krwi powoduje, że związek ten staje się dostępny dla mózgu i jest zdolny do wspierania aktywności neuronów jako substrat energetyczny w procesie glukoneogenezy (Lopez-Lee i in., 2024). Mleczan może również powstawać w procesie zwanym glikolizą tlenową, pomimo obecności normalnego ciśnienia parcjalnego tlenu (Magistretti i Allaman, 2018). Glikoliza tlenowa zachodzi w ludzkim mózgu w stanie spoczynku i zwiększa się lokalnie podczas wzmożonej aktywności neuronów. Co ciekawe, to głównie astrocyty polegają na glikolizie tlenowej i produkcji mleczanu, ze względu na wysoką w tych komórkach aktywność izoformy 5 dehydrogenazy mleczanowej (LDH5), faworyzującej przekształcenie pirogronianu do mleczanu oraz niższą ekspresję dehydrogenazy pirogronianowej (PDH), włączającej atomy węgla do cyklu Krebsa (Magistretti i Allaman, 2018). W neuronach procesy te zachodzą jedynie w marginalnym stopniu, m.in. ze względu na niższą aktywność LDH5, wyższą wydajność PDH (Ryc. 1) oraz bardziej efektywną dla przepływu elektronów organizację kompleksów w łańcuchu oddechowym i promowanie oddychania mitochondrialnego (Magistretti i Allaman, 2018).

Rola fosforanów i skutki ich deficytu

Fosforan pochodzący z ATP jest wykorzystywany do fosforylacji kluczowych dla metabolizmu komórkowego związków, przyczyniając się do regulacji istotnych dla aktywności

mózgu procesów neuronalnych, w tym glikolizy (Suryadevara i Monte, 2021; Rroji i in., 2022). Poprzez fosforylację białek są, na przykład, ustalane interakcje pomiędzy składnikami synergistycznych oddziaływań neuron-neuron i neuron-glej. Zewnątrzkomórkowe dostarczanie fosforanów jest zatem niezbędne do modelowania i utrzymywania dynamicznej struktury sieci korowych (Suryadevara i Monte, 2021). Obumieranie osteocytów z wiekiem powoduje ograniczenie w funkcjonowaniu gospodarki fosforanowej i przez to rozregulowanie metabolizmu energetycznego (Suryadevara i Monte, 2021; Błaszczyk, 2022). Spadek stężenia fosforanów w surowicy może być powodowany również na skutek zwiększonego stężenia glukozy we krwi, ze względu na szybkie wchłanianie wspomnianych substratów do neuronów, w wyniku nasilonego metabolizmu wewnątrzkomórkowego i stymulacji wychwytu fosforanów i glukozy przez insulinę (Suryadevara i Monte, 2021; Błaszczyk, 2022). Przy niekontrolowanej hipofosfatemii metabolizm mózgu może gwałtownie spaść, prowadząc nawet do śmierci. Do spadku stężenia fosforanów we krwi przyczynia się również wzrost poziomu dwutlenku węgla. Zwiększający się poziom CO_2 nasila proces glikolizy, a więc fosforylacji glukozy z wykorzystaniem fosforanów i stąd do wyczerpywania ich wewnątrzkomórkowego poziomu. To prowadzi do zmniejszenia produkcji ATP, tym samym ograniczając aktywność neuronów (Lopez-Lee i in., 2024). Deficyt fosforanów zmusza zatem komórki do produkcji ATP z ADP, co wywołuje wzrost poziomu AMP, który poprzez aktywację specyficznych kinaz, stymuluje dokomórkowy wychwyt glukozy (Suryadevara i Monte, 2021; Błaszczyk, 2022).

Stres oksydacyjny i jego wpływ na zmiany neurodegeneracyjne

Jedną z głównych przyczyn zmian patofizjologicznych, obserwowanych podczas starzenia się komórek i neurodegeneracji jest dysfunkcja mitochondriów, jak również upośledzenie mitofagii (Lautrup i in., 2019). Mitochondria sygnalizują stan stresu poprzez zmiany w poziomach nukleotydów adeninowych i Ca^{2+} , depolaryzację

blony, otwieranie porów błonowych i wydzielanie specyficznych białek/peptydów oraz wzrost produkcji RFT (Klimova i in., 2020; Błaszczyk, 2022; Lopez-Lee i in., 2024). Kluczowymi źródłami RFT w mózgu są: mitochondrialny łańcuch oddechowy, niekontrolowana kaskada kwasu arachidonowego i aktywacja oksydazy NADPH (Farooqui, 2019; Xie i in., 2025). Ponadto, w obecności wysokiego poziomu jonów metali, takich jak: Fe^{2+} i Cu^{2+} , powstający jako produkt uboczny fosforylacji oksydacyjnej nadtlenek wodoru H_2O_2 przekształca się w rodnik hydroksylowy w reakcji Fentona. Rodniki hydroksylowe mogą z kolei atakować wielonienasycone kwasy tłuszczowe w fosfolipidach błony neuronów, tworząc rodniki nadtlenkowe $\text{ROO}^\bullet$ i następnie propagować łańcuchową reakcję peroksydacji lipidów (Farooqui, 2019). Zmiany te zaburzają integralność i funkcjonalność neurolemmy, prowadząc najczęściej do śmierci komórki. Jest to szczególnie istotne w przypadku tkanki mózgowej, która charakteryzuje się stosunkowo niskim, w porównaniu z innymi komórkami, poziomem przeciwutleniaczy (Alavi Naini i Soussi-Yanicostas, 2015). W warunkach fizjologicznych niski poziom RFT wiąże się z reakcjami wzrostowymi i adaptacyjnymi neuronów (Klimova i in., 2020; Xie i in., 2025). Wysoki poziom RFT promuje natomiast translokację czynnika transkrypcyjnego NF- κ B z cytoplazmy do jądra, gdzie ułatwia on m.in. ekspresję enzymów prozapalnych, cytokin oraz chemokin, stymulujących procesy neurodegeneracyjne (Farooqui, 2019; Xie i in., 2025). Co więcej, dotychczasowe badania na poziomie *in vitro* wykazały, że stres oksydacyjny indukuje hiperfosforylację Tau, zaburzającą strukturę cytoszkieletu neuronów, oraz jego agregację, a utlenione kwasy tłuszczowe, powstałe na skutek zdarzeń oksydacyjnych, sprzyjają polimeryzacji tego białka (Alavi Naini i Soussi-Yanicostas, 2015). Ponadto, traktowanie pierwotnych kultur neuronów korowych szczura chelatorem miedzi, wraz z utleniaczami, takimi jak Fe^{2+} czy H_2O_2 , zwiększa aktywność kinazy syntazy glikogenu 3 β , fosforylującej Tau (Alavi Naini i Soussi-Yanicostas, 2015). W hipokampie osób z chorobą Alzheimera zaobserwowano rów-

nież obniżony poziom enzymu izomerazy pro-lilowej, odpowiadającego za defosforylację Tau. Białko to w dużej mierze występowało w formie utlenionej, co sugeruje, że modyfikacje oksydacyjne tego enzymu prowadzą do zwiększenia fosforylacji Tau (Alavi Naini i Soussi-Yanicostas, 2015). Tau jest też substratem dla procesu zaawansowanej glikacji, co przekłada się na prawie 50-krotny wzrost produkcji wolnych rodników w stosunku do białka prawidłowego (Farooqui, 2019). Rzeczywiście, liczne badania na modelach komórkowych i zwierzęcych z dysfunkcją białka Tau pokazały, że nadekspresja zmutowanych form ludzkiego Tau zwiększa zarówno aktywność markerów stresu oksydacyjnego, jak i wrażliwość neuronów na cząsteczki RFT, co wskazywałoby, że indukcja stresu oksydacyjnego jest również konsekwencją formowania spletków neurofibrylarnych (zobacz: Farooqui, 2019).

Mikrobiota jelitowa a funkcjonowanie mózgu

Oś mikrobiota–jelita–mózg jest dwukierunkowym systemem komunikacyjnym, obejmującym szlaki immunologiczne, jelitowy układ nerwowy i nerw błędny, metabolizm tryptofanu, jak również metabolity mikroorganizmów, w tym krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), aminokwasy rozgałęzione i peptydoglikany (Cryan i in., 2019). Badania na myszach pozbawionych mikrobioty jelitowej wskazują, że osobniki te charakteryzują się spadkiem liczby połączeń synaptycznych w brzusznej części hipokampa i osłabioną syntezą czynnika BDNF w tym obszarze mózgu (tylko u samców), niedojrzałością i zaburzeniem proporcji mikrogleju, czy wzrostem przepuszczalności bariery krew–mózg wraz z osłabieniem ekspresji białek dla połączeń ścisłych (Jiang i in., 2017; Cryan i in., 2019). Zaburzenia te przekładają się na istotnie gorsze wyniki w zadaniach pamięciowych i przestrzennych u tych zwierząt (Jiang i in., 2017; Cryan i in., 2019). U ludzi, skład mikrobioty jelitowej zmienia się wraz z wiekiem, przy czym zmniejsza się liczba niektórych bakterii uważanych za korzystne (Jiang i in., 2017; Lopez-Lee i in., 2024). Taki stan może być efektem nadmiernej stymulacji układu od-

pornościowego u osób starszych, co skutkuje przewlekłym stanem zapalnym, który może zwiększać przepuszczalność jelit i translokację bakterii (Jiang i in., 2017; Więckowska-Gacek i in., 2021). Co więcej, zmiany mikrobioty jelitowej wpływają nie tylko na dysfunkcje ze strony układu pokarmowego, ale odgrywają również ważną rolę w patogenezie zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, takich jak choroba Alzheimera. Badania pośmiertne obszarów korowych pacjentów z AD wykazały zmniejszone stężenie kwasu γ -aminomasłowego (GABA) w płatach czołowym, skroniowym i ciemieniowym (Jiang i in., 2017). GABA jest głównym neuroprzekaźnikiem hamującym w ludzkim ośrodkowym układzie nerwowym, wytwarzanym poza neuronami przez bakterie *Lactobacillus brevis* i *Bifidobacterium dentium* poprzez metabolizm glutaminianu. Stąd też, deficyt tego mediatora w mózgach osób z otępieniem może wskazywać na niekorzystne zmiany w składzie mikrobiomu jelitowego (Jiang i in., 2017; Ju i Tam, 2022; Więckowska-Gacek i in., 2021). Jest to zbieżne z wynikami badań przeprowadzonych na starzejących się myszach, u których względna wyższa liczebność bakterii z rodziny *Porphyromonadaceae* w jelicie, odpowiedzialnych za produkcję toksyn z grupy gingipain (oddziałujących bezpośrednio na ośrodkowy układ nerwowy), koreluje ze wzrostem zachowań lękowych (Cryan i in., 2019). Bakterie zasiedlające mikrobiotę jelitową są zdolne do wydalenia ogromnych ilości lipopolisacharydów (LPS) i amyloidów, przy czym stężenie LPS w osoczu jest negatywnie skorelowane z liczbą bakterii jelitowych zaliczanych do pożytecznych, utrzymujących integralność bariery jelitowej i zapobiegających translokacji bakterii i endotoksyn (Jiang i in., 2017; Więckowska-Gacek i in., 2021). Metabolity te mogą bezpośrednio przyczyniać się do patogenezy AD, zwłaszcza w okresie starzenia, gdy nabłonek jelitowy i bariera krew–mózg stają się bardziej przepuszczalne. Ponadto, badania *in vitro* sugerują, że bakteryjny LPS wzmacnia nieprawidłową oligomeryzację β -amyloidu, jak również indukcję prozapalnego kompleksu NF- κ B, którego podwyższone stężenie obserwuje się

w chorobie Alzheimera (Jiang i in., 2017). Mikrobiom jelitowy uczestniczy też w trawieniu polisacharydów roślinnych do SCFA, głównie octanu, propionianu i maślanu. Związki te odgrywają istotną rolę w regulacji metabolizmu glukozy i lipidów, ekspresji genów gospodarza i utrzymaniu integralności błony śluzowej jelit, a ich obniżony poziom odnotowano w zaburzeniach, takich jak choroba Parkinsona czy Alzheimera (Jiang i in., 2017; Cryan i in., 2019).

AGREGACJA SZKODLIWYCH BIAŁEK PROMOTOREM POSTĘPU CHOROBY ALZHEIMERA

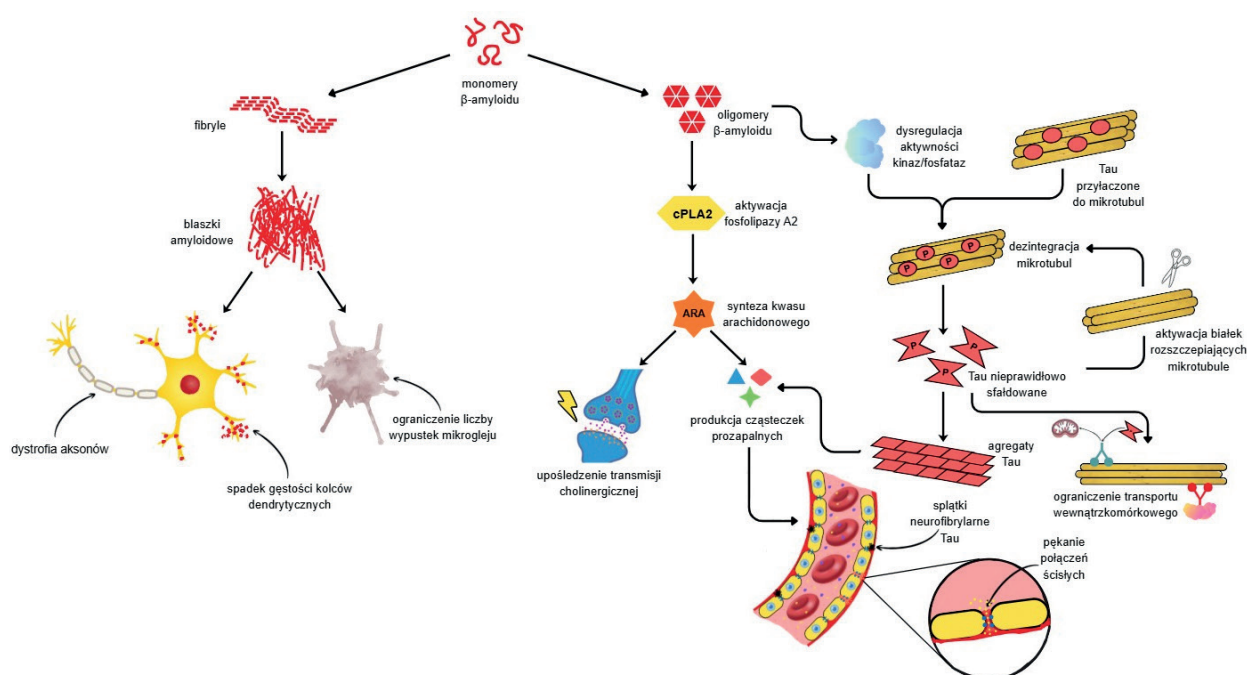
Rola β -amyloidu i jego form

Jedną z czołowych hipotez objaśniających patogenezę choroby Alzheimera jest tzw. kaskada amyloidu β i jego akumulacja w mózgu. Wywołane tym zmiany neurodegeneracyjne wzmagane są dodatkowo dysfunkcją białka Tau, odgrywającego kluczową rolę w toksyczności A β , przyczyniając się do istotnego postępu choroby (Duquette i in., 2021). Amyloid β powstaje w wyniku proteolitycznego rozszczepienia białka prekursorowego (APP) i jest głównym składnikiem płytek starczych powodujących utratę pamięci i zaburzenia osobowości (Farooqui, 2019; Ju i Tam, 2022; Więckowska-Gacek i in., 2021). W warunkach fizjologicznych amyloid β uczestniczy w szeregu ważnych funkcji, obejmujących aktywację kinaz, regulację transportu cholesterolu, modulację plastyczności synaptycznej i działanie prozapalne (Farooqui, 2019). Stąd też, bardziej precyzyjne wydaje się określenie “dysfunkcja β -amyloidu”, uwzględniające jednocześnie rozróżnienie biologiczne między istniejącymi trzema izoformami strukturalnymi amyloidu, a wg którego jego patologia rozpoczyna się, gdy zostaje zaburzona homeostaza wzajemnego oddziaływania peptydu z błonami, lipidami i pęcherzykami (Hillen, 2019). Pomimo licznych badań, mechanizmy kontroli przetwarzania APP w synapsach pozostają wciąż słabo wyjaśnione. Dotychczasowe prace wskazują na istnienie ścisłego związku między przetwarzaniem APP, produkcją β -amyloidu i regulacją pobudliwości

synaps glutaminergicznych, stanowiących 90% zakończeń neuronów korowych sieci poznawczych (Ju i Tam, 2022; Rostagno, 2023; Lopez-Lee i in., 2024). Co ciekawe, wzrost aktywności synaptycznej zwiększa uwalnianie amyloidu β z zakończeń nerwowych, a integralność obu procesów pozwala na skuteczną kontrolę metabolizmu A β w zdrowym mózgu. W warunkach fizjologicznych tylko niewielka część APP powoduje powstawanie β -amyloidu, ponieważ większość APP jest transportowana do struktur Golgiego, podczas gdy tylko około 10% dociera do błony plazmatycznej (Wilkins i Swerdlow, 2017). Jednakże zaburzenia w procesie rozkładu APP i akumulacja β -amyloidu mogą prowadzić do nieodwracalnych zmian w strukturze komórek neuronalnych. Na przykład, w pobliżu blaszek amyloidowych, ale i w miejscach od nich oddalonych, obserwuje się znaczne zmniejszenie gęstości kolców dendrytycznych i dystrofię aksonów, co prowadzi do zaburzenia integracji synaptycznej, leżącej u podstaw pamięci i uczenia się (Ryc. 2) (Farooqui, 2019; Więckowska-Gacek i in., 2021). Stopień dystrofii nerwowej koreluje zatem z szybkością i stopniem przyrostu blaszek amyloidowych. Obec-

ność złogów amyloidowych zakłóca również funkcje mikrogleju, który w prawidłowych warunkach, za pomocą rozgałęzionych wypustek „skanuje” otaczającą sieć neuronalną np. pod kątem patogenów, ale również w celu utrzymania integralności tkanki nerwowej (Ryc. 2) (Baron i in., 2014; Zhao i in., 2021; García-Bermúdez i in., 2023). W obserwacjach mózgów starszych myszy zauważono, że komórki mikrogleju mają znacznie mniej drobnych wyrostków w porównaniu do myszy młodych, a także nieznacznie zwiększoną ekspresję cytokin prozapalnych (Baron i in., 2014).

W chorobie Alzheimera β -amyloid oligomeryzuje i formuje tzw. ligandy dyfuzyjne pochodzące z amyloidu β (ADDLs), co prowadzi do utraty funkcjonalnych synaps i postępujący spadek funkcji poznawczych, jednakże mechanizmy molekularne leżące u podstaw tego zjawiska pozostają nie do końca zrozumiałe (Ju i Tam, 2022; Więckowska-Gacek i in., 2021). Zaproponowano, że akumulacja ADDLs indukuje wczesne zakłócenia synaptyczne poprzez stymulację fosfolipazy A₂ (Farooqui, 2019). Produktem działania tego enzymu jest m.in. wspomniany już wcześniej kwas arachidonowy, który przetwarzany



Ryc. 2. Hipotetyczne mechanizmy objaśniające patogenezę choroby Alzheimera

jest do kannabinoidów i eikozanoidów, takich jak leukotrieny, prostaglandyny, tromboksany. Metabolity te biorą udział w sygnalizacji synaptycznej i stanach zapalnych układu nerwowego, mogących upośledzać transmisje neuronalne oraz prowadzić do utraty neuronów cholinergicznych, pełniących kluczowe funkcje w procesach uczenia się i zapamiętywania (Ryc. 2) (Farooqui, 2019; Ju i Tam, 2022).

Fosforylacja białka Tau

Białko Tau ulega silnej ekspresji w neuronach, w szczególności w ośrodkowym układzie nerwowym i neuronach ocznych, kontrolując stabilizację mikrotubul oraz wspierając rozwój komórek nerwowych, utrzymywanie ich polaryzacji i transport aksonalny (Muralidar i in., 2020; Ju i Tam, 2022). Szczególnie ważną formą modyfikacji potranslacyjnej tego białka jest jego fosforylacja, determinująca lokalizację, aktualną funkcję oraz interakcje z innymi białkami. Proces ten może być prowadzony przez szerokie spektrum kinaz, zaangażowanych w migrację neuronów, plastyczność synaptyczną, apoptozę, ale również patologiczny proces agregacji białka Tau (Basheer i in., 2023). Wewnątrzkomórkowe sygnały prowadzące do zaburzenia równowagi pomiędzy aktywnością kinaz/fosfataz, sprzyjają hiperfosforylacji Tau, wywołującej zmiany konformacyjne prowadzące do nieprawidłowego fałdowania tego białka (Ryc. 2). W konsekwencji, wolne monomery Tau ulegają akumulacji, oligomeryzacji oraz tworzą zewnątrz- i wewnątrzkomórkowe sploty neurofibrylarne (NFTs) (Ryc. 2), których poziom wzrasta wraz ze starzeniem się (Farooqui, 2019; Muralidar i in., 2020). Zaobserwowano, iż w przypadku zmian neurodegeneracyjnych, również liczba miejsc fosforylacji tego białka zwiększa się. Spośród 85 możliwych lokacji dla procesów fosforylacji, w zdrowym ludzkim mózgu odnotowuje się dziesięć, natomiast w późnych stadiach choroby Alzheimera liczba ta zwiększa się do 55 (Alavi Naini i Soussi-Yanicostas, 2015; Duquette, 2021). Hiperfosforylacja Tau prowadzi do odsłonięcia domeny wiążącej mikrotubule, przyczyniając się do ich niestabilności i ostatecznie demontażu

(Ryc. 2) (Muralidar i in., 2022). Fosforylowane Tau wyzwała również aktywację białek roszczepiających mikrotubule, takich jak katanina (Ryc. 2) (Muralidar i in., 2022). Po rozpadzie mikrotubul, nadmiernie fosforylowane Tau gromadzi się w postaci spiralnie sparowanych włókien, prowadząc do blokowania transportu wewnątrzkomórkowego, poprzez ograniczanie ruchu wybranych molekuł, w tym mitochondriów (Rodríguez-Martín i in., 2013; Muralidar i in., 2020). Co ciekawe, hiperfosforylacja Tau w tauopatiach może być reakcją mózgu, kompensującą rozpad sieci neuronalnych, gdyż zaobserwowany w tych schorzeniach wzrost aksonów i dendrytów dowodzi, że neurony próbują ponownie nawiązywać kontakty synaptyczne, a nadmierna fosforylacja służy tutaj zwiększeniu labilności mikrotubul, ułatwiającej wzrost wypustek neuronalnych (Duquette i in., 2021). Z powyższych obserwacji wynika, że to nie hiperfosforylacja sama w sobie jest toksyczna, a raczej fosforylacja określonych reszt, jak również kontekst czasowy (rozwój vs. starzenie się). Należy pamiętać, iż fizjologicznie Tau stanowi kluczowy czynnik dla ogólnej plastyczności synaptycznej. Podczas aktywacji zakończeń nerwowych, białko to przemieszcza się dzięki F-aktynie z trzonu dendrytycznego do kolców dendrytycznych (Frandemiche i in., 2014). Liczne badania wskazują, iż dodatkowa ekspozycja aktyny na β -amyloid powoduje destabilizację tego białka kurczliwego i brak dodatkowej translokacji Tau do synaps, uniemożliwiając jednocześnie synapso-plastyczność (Frandemiche i in., 2014). O ile aktywacja synaptyczna wyzwała fosforylację Tau w tzw. domenie fizjologicznej, o tyle amyloid β faworyzuje znaczącą fosforylację Tau w domenie patologicznej, czyniąc go chorobotwórczym (Ryc. 2).

Tauopatie mogą również prowadzić do zaburzenia funkcjonowania bariery krew-mózg, powodowanego indukcją i utrzymywaniem się przewlekłego stanu zapalnego (Michalícova i in., 2020). Odkładanie zewnątrzkomórkowych agregatów Tau jest sygnałem dla aktywacji mikrogleju. Wytwarzanie prozapalnych cząsteczek sygnałowych, takich jak cytokiny, chemokiny

i cząsteczki adhezyjne przez komórki glejowe, neurony i komórki śródbłonna wywołuje zmiany strukturalne naczyń mózgowych, takie jak fragmentacja, pogrubienie ścian, zerwanie połączeń ścisłych czy akumulacja laminin w błonie podstawnej (Ryc. 2).

BIOMARKERY ZMIAN DEMENCYJNYCH

Markery biologiczne umożliwiają wykrywanie symptomów pojawiających się przed objawami choroby, a także prognozowanie zmian przebiegu choroby lub tzw. przejścia pomiędzy klinicznymi stadiami choroby, w tym reakcji na potencjalne leczenie. W przypadku zmian demencyjnych potencjalne bio-wskaźniki możemy podzielić na trzy typy: markery diagnostyczne, markery krwi oraz tzw. markery oczne (Klyucherev i in., 2022). Do pierwszej grupy zalicza się oznaczane w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) poziom $A\beta_{1-42}$, poziom hiperfosforylowanego Tau, czy stężenie całkowitego Tau. Szacuje się, że przy zastosowaniu kombinacji tych trzech wskaźników, dokładność diagnostyczna może przekraczać nawet 90% (Alavi Naini i Soussi-Yanicostas, 2015; Klyucherev i in., 2022; García-Bermúdez i in., 2023). Innym markerem odzwierciedlającym utratę synaps jest neurogranina, białko wiążące kalmodulinę, ulegające silnej ekspresji w obszarach mózgu szczególnie porażonych demencją. Dotychczasowe badania wskazują na wzrost poziomu tej proteiny w CSF u osób z chorobą Alzheimera, ale nie w innych zaburzeniach neurodegeneracyjnych (Klyucherev i in., 2022). Ten sam wskaźnik może być badany również we krwi, poprzez analizę egzosomów pochodzących z neuronów, uwalnianych do osocza, w których zawartość neurograniny jest niższa u osób z otępieniem, w porównaniu z osobami zdrowymi (Klyucherev i in., 2022). Powyższe metody są jednak obciążone wysokimi kosztami analiz oraz dużą inwazyjnością, bowiem pobieranie próbek CSF wymaga nakłucia łędźwiowego, co może sprawiać pacjentom ból i ogólny dyskomfort. Do markerów diagnostycznych dla zmian demencyjnych zalicza się również obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, które dostarcza

informacji o lokalnych i globalnych rozmiarach atrofi w wczesnych i późnych stadiach choroby Alzheimera oraz obrazowanie za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) (Farooqui, 2019; Huntley i in., 2021; García-Bermúdez i in., 2023). Przy wykorzystaniu dedykowanych radioznaczników, metoda PET służy do oceny mózgowego przepływu krwi i metabolizmu glukozy oraz ilościowego oznaczania blaszek amyloidowych czy patogenego Tau. Istotnym aspektem towarzyszącym rozwojowi demencji jest przewlekła aktywacja mikrogleju. Zmiany w obszarach tej tkanki można określić, monitorując metodą PET zwiększoną ekspresję białka mitochondrialnego zwanego białkiem translokującym o masie cząsteczkowej 18 kDa (TSPO) (Farooqui, 2019). TSPO należy do nielicznych białek w ośrodkowym układzie nerwowym, których ekspresja ulega zmianie w neurozapaleniu i które można badać za pomocą obrazowania molekularnego *in vivo* (Tournier i in., 2020). Obrazowanie PET charakteryzuje się również wysoką selektywnością diagnostyczną. Dzięki temu badaniu, u pacjentów bezobjawowych z ryzykiem rozwoju klinicznej fazy choroby Alzheimera, możliwe jest ujawnienie wczesnych amyloidopatii mózgu, poprzedzających początek fazy łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI) nawet o kilka lat (Klyucherev i in., 2022).

Do biomarkerów opartych na krwi należy osoczowy poziom β -amyloidu, jednak heterogeniczność otrzymywanych wyników badań, ze względu na niewielką istotność zmian poziomów $A\beta_{42}$ i $A\beta_{40}$ w osoczu krwi w porównaniu z poziomem $A\beta$ w CSF u pacjentów z chorobą Alzheimera oraz wyraźnie niższe stężenia $A\beta$ w osoczu w stosunku do CSF utrudniają wdrożenie tej metody do praktyki klinicznej (Klyucherev i in., 2022; Basheer i in., 2023). W diagnostyce można również stosować osoczowy poziom Tau, i choć może być on ogólnym markerem śmierci neuronów, to zwiększony poziom Tau fosforylowanego w określonych epitopach zwiększa specyficzność tego wskaźnika dla AD. Ciekawym przykładem markera znajdowanego zarówno we krwi, jak i w CSF jest mikroRNA (miRNA). Są to krótkie cząsteczki,

które, wiążąc się z mRNA, prowadzą do jego degradacji lub blokują syntezę białek, pełniąc w ten sposób funkcję regulacyjną (Klyucherev i in., 2022). Badania osób z MCI oraz pacjentów w fazie zaawansowanej choroby wskazują, że poziom miR-193b, znanego z regulacji ekspresji APP, jest u nich istotnie obniżony w stosunku do osób zdrowych.

Siatkówka jako marker oczny, jest obiecującym celem wspomagającym efektywność diagnozowania zmian neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera we wczesnych jej stadiach. Ze względu na jednakowe pochodzenie embriologiczne oraz wspólne szlaki patogenetyczne, ustalono związek między dysfunkcją oka a chorobą Alzheimera (Klyucherev i in., 2022; García-Bermúdez i in., 2023). Jest on dobrze widoczny u pacjentów porażonych tym typem demencji z patologiami wzroku. Badanie za pomocą optycznej koherentnej tomografii pokazało, że pacjenci z MCI oraz potwierdzoną chorobą Alzheimera mają znacznie zredukowaną grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki (Klyucherev i in., 2022; García-Bermúdez i in., 2023). Co więcej, zmiany w parametrach dolnego sektora okołotarczowej warstwy włókien nerwowych siatkówki umożliwiają rozróżnienie upośledzenia funkcji wzroku specyficznego dla choroby Alzheimera od patologii w innych chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak zwyrodnienie plamki żółtej, czy jaskry. Z uwagi na szereg podobieństw strukturalnych i funkcjonalnych układów naczyniowych mózgu i oczu, wizualizacja warstwy naczyniowej plamki żółtej może służyć jako kolejny biomarker zmian demencyjnych. Na przykład, wśród pacjentów neurodegeneracyjnych odnotowano zmniejszony przepływ krwi z powodu spadku średnicy naczyń siatkówki oraz zmniejszenie grubości naczyniówki (Klyucherev i in., 2022; García-Bermúdez i in., 2023). Należy jednak zaznaczyć, że wykorzystanie obszaru oka do wczesnego rozpoznawania demencji, wymaga dalszych badań klinicznych, ponieważ część badań nie wykazuje różnic w zakresie poszczególnych struktur siatkówki pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami ze zwyrodnieniem układu nerwowego.

POTENCJALNE FORMY PREWENCJI DLA ZMIAN DEMENCYJNYCH

Obecnie istnieje wiele badań dotyczących form zapobiegania demencji, zwłaszcza poprzez poprawę funkcjonowania sieci neuronalnych oraz regulację metabolizmu energetycznego. Na przykład, hormon osteokalcyna, oprócz zwiększania wrażliwości komórek organizmu na insulinę, wywiera również silny wpływ na aktywność neuronalną i syntezę specyficznych neuroprzekaźników, ograniczając zachowania lękowe i wspomagając procesy uczenia się przestrzennego i pamięci (Obri i in., 2018; Błaszczuk, 2022; Dong-Chen i in., 2023). Stąd też, może to mieć fundamentalne znaczenie dla powiązania tej substancji z biologią starzenia się. Badania przeprowadzone na ludziach sugerują korelację między obniżonym poziomem krążącej we krwi osteokalcyny, a słabą sprawnością poznawczą u zdrowych osób w podeszłym wieku, szczególnie u kobiet (Obri i in., 2018). Poziom krążącej osteokalcyny gwałtownie spada przed 30. rokiem życia u kobiet i przed 45. rokiem życia u mężczyzn (Obri i in., 2018). Stąd też, szczyt poziomu tego hormonu w osoczu zbiega się z maksimum zdolności poznawczych (Błaszczuk 2022). Badania na starzejących się myszach pokazały, że dostarczanie egzogennej osteokalcyny zmniejsza upośledzenie funkcji poznawczych (Obri i in., 2018), co otwiera nowe perspektywy dla interwencji farmakologicznych mogących ograniczać zmiany neurodegeneracyjne u ludzi. Neuroprotekcyjny wpływ osteokalcyny zarejestrowano również u myszy objętych chorobą Alzheimera. Dodatni efekt działania tego hormonu można wytłumaczyć tym, że zmniejsza on obciążenie blaszkami amyloidowymi hipokampa i kory mózgowej (Shan i in., 2023). Co ciekawe, poziom tego dostarczanego przez kości hormonu gwałtownie rośnie podczas ćwiczeń (Obri i in., 2018), co popiera powszechną tezę o prozdrowotnym wpływie aktywności fizycznej na funkcje umysłowe.

Podobnie, suplementacja wysoce energetycznego metabolizmu poznawczego o niezbędne składniki odżywcze, powinna poprawiać funkcjonowanie sieci nerwowych. Wśród klu-

czowych substratów dla tych przemian można wymienić: NAD, konieczny m.in. w utrzymaniu prawidłowej kinetyki oddychania komórkowego, IGF-1, niezbędny do zachowania procesów poznawczych podczas snu, a także fosforan i witaminę D, kontrolujące homeostazę wapniowo-fosforanową. Szczególnie obiecująca wydaje się suplementacja NAD prekursorami witaminy B₃, w tym: nikotynamidem (NAM), mononukleotidem nikotynamidu (NMN) i rybozydem nikotynamidu (NR), uznawanymi za bezpieczne dla ludzi (Freeberg i in., 2023; Yusri i in., 2025). Losy metaboliczne prekursorów, szczególnie tych podawanych doustnie, są złożone, a wnioskowanie dotyczące ich farmakokinetyki utrudniają różnice indywidualne w transporcie jelitowym, czy udział mikrobiomu jelitowego w przemianie poszczególnych form (Freeberg i in., 2023; Yusri i in., 2025). Istnieją przesłanki, że zredukowane formy NMN i NR wykazują większą biodostępność i stopień konwersji do NAD, a formy o wyższej mocy i stabilności są wciąż poszukiwane (Yusri i in., 2025). Suplementacja NR u myszy z AD zmniejszyła liczbę aktywowanych komórek mikrogleju oraz astrocytów, jak również obniżyła poziom cytokin prozapalnych, prawdopodobnie poprzez tłumienie sygnalizacji receptora NLRP3 oraz usuwanie uszkodzonych mitochondriów generujących RFT, co potwierdzono również w modelu szczurów z przewlekłą hipoperfuzją mózgu (Lautrup i in., 2019; Zhao i in., 2021). Suplementacja NR zwiększyła również proliferację progenitorowych komórek nerwowych w obrębie hipokampa u starzejących się myszy (Lautrup i in., 2019). Ponadto, leczenie NMN myszy z AD wywołanym Tau zredukowało odkładanie się blaszek amyloidowych oraz splątków Tau poprzez indukcję mitofagii (Yusri i in., 2025). Jednakże, część dotychczasowych prac dotyczących suplementacji prekursorami NAD⁺ wskazuje, że zwiększona ilość tego koenzymu może sprzyjać proliferacji komórek nowotworowych, tworzeniu przerzutów, jak również czyni guz opornym na terapię przeciwnowotworowe (Lautrup i in., 2019).

Coraz więcej dowodów wskazuje na fakt, że procesy fizjologiczne zachodzące w mózgu silnie zależą także od kontrolowanej przez kości

homeostazy wapnia i fosforanów, poprzez ich wpływ na metabolizm energetyczny (Suryadevara i Monte, 2021). Związana z wiekiem dysfunkcja homeostazy Ca²⁺/P silnie wpływa na funkcjonowanie komórek nerwowych i mięśniowych, stąd jej przywrócenie jest jednym z głównych celów w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych. Ostatnie badania potwierdzają wpływ suplementacji witaminy D na poprawę metabolizmu komórkowego oraz, co ciekawe, również zniesienie objawów przewlekłego zmęczenia (Błaszczuk, 2022). Jeśli opisana suplementacja połączona by była z dietą niskotłuszczową i aktywnością fizyczną, można spodziewać się lepszego funkcjonowania i utrzymania sieci korowych w dobrej kondycji do późnego wieku. Na przykład, badania kliniczne wykazały, że ćwiczenia siłowe zwiększają poziom NAD⁺, NAMPT oraz biogenezy mitochondrialnej w mięśniach szkieletowych (Yusri i in., 2025). Otwiera to nowe możliwości leczenia i/lub opóźniania procesu demencji, jeszcze przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian neurodegeneracyjnych.

Stężenie wybranych makroelementów, w tym jonów Ca²⁺ i Mg²⁺, również może stanowić istotny czynnik w kształtowaniu zdolności poznawczych, na przykład, poprzez udział w formowaniu zagęszczenia funkcjonalnych synaps, determinujących zdolność do przekazywania informacji (Zhou i Liu, 2015; Ju i Tam, 2022). W warunkach fizjologicznych, znaczna liczba synaps pozostaje нефunkcjonalna, tj. w stanie tzw. uśpienia, a stosunek synaps funkcjonalnych do нефunkcjonalnych zmienia się w czasie (Zhou i Liu, 2015). Mechanizmy takiej „ciszy” w zakończeniach presynaptycznych nadal nie są do końca poznane. Dowiedziono jednak, że нефunkcjonalność synaps może wynikać z niskiej wrażliwości zakończeń presynaptycznych na jony wapnia, co zmniejsza ich zdolność do uwalniania pęcherzyków z neurotransmiterami w odpowiedzi na pobudzenie (Zhou i Liu, 2015; Ju i Tam, 2022). Podobnie, obserwuje się znacznie niższy poziom magnezu w mózgu oraz jego stężenia w surowicy u pacjentów z chorobą Alzheimera w porównaniu z osobami zdrowymi, w tym samym wieku (Farooqui i in., 2019). Przedstawione dane świadczą o tym, że

przywrócenie/podwyższenie poziomu tych makroelementów u pacjentów z demencją, może być efektywne w łagodzeniu deficytów poznawczych związanych z tą chorobą.

Omawiając różne formy prewencji, warto też przyrzeć się roli fitochemikaliów, takich jak izoflawony sojowe, należące do fitoestrogenów, pełniących ważną rolę w neuroprotekcji (Sekikawa i in., 2022). S-ekwol, metabolit daidzeiny, powstały dzięki działaniu enzymów bakterii jelitowych, jest najsilniejszym spośród izoflawonów sojowych i ich metabolitów. Co ważne, zarówno przewód pokarmowy, jak i bariera krew-mózg są dla niego przepuszczalne. W jednym z badań na ludziach, po suplementacji S-ekwolem zaobserwowano znaczną redukcję sztywności tętnic, korelującej z kolei z wieloma formami patologii związanych z demencją, w tym z uszkodzeniami istoty białej i odkładaniem się amyloidu β w mózgu (Sekikawa i in., 2022). Wśród potencjalnych mechanizmów spowalniających degenerację tętnic, przy użyciu S-ekwołu, wymienia się m.in.: jego właściwości przeciwzapalne, objawiające się poprzez obniżenie stężenia cytokin prozapalnych, oraz antyoksydacyjne, przejawiające się w zwiększeniu stężenia enzymów zmiatających RFT. Innym przykładem związku o neuroprotekcyjnych właściwościach jest izoflawon sojowy – genisteina. W badaniach na zwierzętach i ludzkich liniach komórkowych wykazano, że zmniejsza ona odkładanie płytek amyloidowych poprzez zmniejszenie ekspresji preseniliny 1, biorącej udział w rozszczepianiu białka APP, oraz obniża poziom hiperfosforylowanego Tau poprzez jego degradację (Sekikawa i in., 2022). Opisany wpływ na β -amyloid i białko Tau może odnosić się również do S-ekwołu, ze względu na jego podobieństwo strukturalne i podobne do genisteiny powinowactwo do receptorów estrogenowych β .

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Postępujący wzrost liczby osób cierpiących na demencję jest impulsem do skierowania uwagi na choroby związane ze spadkiem sprawności umysłowej. Niewystarczające zrozumienie dysfunkcji związanych z demencją

oraz trudności napotymane przy diagnozowaniu pacjentów komplikują znalezienie dobrych biomarkerów dla tego zespołu chorób. Sieci neuronalne w obszarach kory nowej i hipokampa, odpowiedzialne za generowanie i utrzymywanie świadomości, są nieustannie modyfikowane przez strumienie bodźców pochodzących ze środowiska w procesie metabolizmu poznawczego. Zmniejszenie funkcjonalności oraz degeneracja neuronów piramidalnych budujących te sieci wiążą się przede wszystkim z długoterminowymi zaburzeniami stężenia substratów energetycznych w tych obszarach, w tym przede wszystkim glukozy, tlenu, NADH/NAD i fosforanów. Niedobory energetyczne są poważnym problemem szczególnie u osób starszych, charakteryzujących się niską efektywnością systemów motywujących ich do aktywności fizycznej, co w konsekwencji prowadzi do stopniowej inwolucji mózgu. Ponadto, w opisie mechanizmów determinujących zmiany neurodegeneracyjne nie można pominąć zaburzeń w składzie mikrobioty jelitowej, kształtującej funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego. Wzrost udziału bakterii chorobotwórczych przekłada się na wyższe stężenia ich metabolitów, w tym endotoksyn i amyloidu, będących kluczowymi czynnikami ryzyka dla zmian patogennych w obszarze mózgu. Zmiany te, ponownie, są szczególnie istotne u osób starszych, u których obserwuje się zwiększoną przepuszczalność błony jelitowej oraz bariery krew-mózg.

Zakładając, że deregulacja metabolizmu neuronów może zakłócić kluczowe procesy biochemiczne zachodzące w mózgu, to formy prewencji chorób neurodegeneracyjnych powinny skupiać się na zapewnieniu stabilnych warunków dla zachodzących tam procesów energetycznych. Stąd też, dużą uwagę poświęca się suplementacji podstawowymi składnikami przemian energetycznych, a także czynnikami regulującymi równowagę metaboliczną. Aby osiągnąć zamierzony efekt, egzogenne dostarczanie substratów powinno być poparte zbilansowaną dietą, bogatą w antyoksydanty i związki przeciwzapalne oraz aktywnością fizyczną. Duże znaczenie w suplementacji mają również podstawowe makroelementy, biorące udział w prze-

wodzeniu sygnałów. Niezbędne jest też ciągle trenowanie sprawności umysłowej, gdyż w procesach percepcji i uczenia się sieci neuronalne są stale przebudowywane, co przekłada się na wzrost ich funkcjonalności; nieużywane neurony podlegają natomiast przycinaniu i apoptozie.

Choć szeroko rozumiane formy przeciwdziałania demencji już same w sobie mogą hamować lub istotnie spowalniać tempo zmian neurodegeneracyjnych, to w przypadku prób leczenia już istniejących zaburzeń, wachlarz dostępnych zabiegów jest znacznie uboższy. Potrzeba zatem dalszych badań wyjaśniających przebieg interakcji w zespołach neurodegeneracyjnych, przybliżających nas do poznania patogenezy tych chorób. Wczesne rozpoznanie choroby wraz z działaniem spowalniającym postęp demencji mogłoby wydłużyć życie pacjentów oraz znacznie łagodzić skutki tego schorzenia. Poważnym wyzwaniem diagnostycznym pozostaje też zdolność do rozróżniania znanych form degeneracji mózgu od jego fizjologicznego starzenia się. Dogłębne zrozumienie procesów biologicznych, prowadzących do demencji, jest istotne nie tylko w kontekście naukowym, ale przede wszystkim medycznym i społecznym, gdyż pozwoli ono na opracowanie skutecznych terapii i opóźnienie rozwoju objawów choroby.

OŚWIADCZENIE AUTORÓW

Wszyscy autorzy deklarują wkład w powstanie artykułu, zaakceptowali kolejność autorów i ostateczną wersję artykułu oraz deklarują brak konfliktu interesów.

BIBLIOGRAFIA

- Aguiar-Oliveira, M.H., Boguszewski, M.C.S., Rovaris, D.L., Donato, J., 2025. Growth hormone and IGF-1 actions in the brain and neuropsychiatric diseases. *Physiology* 41 (1), 3–15. <https://doi.org/10.1152/physiol.00009.2025>
- Alavi Naini, S.M., Soussi-Yanicostas, N., 2015. Tau hyperphosphorylation and oxidative stress, a critical vicious circle in neurodegenerative tauopathies? *Oxidative medicine and cellular longevity* 1, 151979. <https://doi.org/10.1155/2015/151979>
- Aru, J., Suzuki, M., Larkum, M.E., 2020. Cellular mechanisms of conscious processing. *Trends in cognitive sciences* 24 (10), 814–825. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.07.006>
- Baron, R., Babcock, A.A., Nemirovsky, A., Finsen, B., Monsonego, A., 2014. Accelerated microglial pathology is associated with A β plaques in mouse models of Alzheimer's disease. *Aging cell* 13 (4), 584–595. <https://doi.org/10.1111/accel.12210>
- Basheer, N., Smolek, T., Hassan, I., Liu, F., Iqbal, K., i in., 2023. Does modulation of tau hyperphosphorylation represent a reasonable therapeutic strategy for Alzheimer's disease? From preclinical studies to the clinical trials. *Molecular psychiatry* 28 (6), 2197–2214. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02113-z>
- Biechowska, D., Orłowska, E., 2012. Neuropsychologiczna charakterystyka wybranych zespołów otępiennych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 8 (2), 66–75. <https://doi.org/10.5603/ppn.19864>
- Błaszczuk, J.W., 2022. Pathogenesis of Dementia. *International Journal of Molecular Sciences* 24 (1), 543. <https://doi.org/10.3390/ijms24010543>
- Cryan J.F., O'Riordan K. J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaanssen T.F.S., i in. 2019. The microbiota-gut-brain axis. *Physiological reviews*. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Dong-Chen, X., Yong, C., Yang, X., Chen-Yu, S.T., Li-Hua, P., 2023. Signaling pathways in Parkinson's disease: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal transduction and targeted therapy* 8 (1), 73. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01353-3>
- Duquette, A., Pernègre, C., Veilleux Carpentier, A., Leclerc, N., 2021. Similarities and differences in the pattern of tau hyperphosphorylation in physiological and pathological conditions: impacts on the elaboration of therapies to prevent tau pathology. *Frontiers in Neurology* 11, 607680. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.607680>

- Farooqui, A.A., 2019. Neurochemical Aspects of Alzheimer's Type of Dementia, w: Farooqui, A.A. (Red.). *Molecular Mechanisms of Dementia. Biomarkers, Neurochemistry and Therapy*. Academic Press, s. 73–112. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816347-4.00003-9>
- Frandemiche, M.L., De Seranno, S., Rush, T., Borel, E., Elie, A., i in., 2014. Activity-dependent tau protein translocation to excitatory synapse is disrupted by exposure to amyloid-beta oligomers. *Journal of Neuroscience* 34 (17), 6084–6097. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4261-13.2014>
- Freeberg, K.A., Udovich, C.C., Martens, C.R., Seals, D.R., Craighead, D.H., 2023. Dietary supplementation with NAD⁺-boosting compounds in humans: current knowledge and future directions. *The Journals of Gerontology: Series A* 78 (12), 2435–2448. <https://doi.org/10.1093/gerona/glad106>
- García-Bermúdez, M.Y., Vohra, R., Freude, K., van Wijngaarden, P., Martin, K., i in., 2023. Potential retinal biomarkers in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences* 24 (21), 15834. <https://doi.org/10.3390/ijms242115834>
- Havlík, M., Hlinka, J., Klírová, M., Adámek, P., Horáček, J., 2023. Towards causal mechanisms of consciousness through focused transcranial brain stimulation. *Neuroscience of consciousness* 2023 (1), niad008. <https://doi.org/10.1093/nc/niad008>
- Hillen, H., 2019. The beta amyloid dysfunction (BAD) hypothesis for Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience* 13, 1154. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01154>
- Huntley, J.D., Fleming, S.M., Mograbi, D.C., Bor, D., Naci, L., i in., 2021. Understanding Alzheimer's disease as a disorder of consciousness. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 7 (1), e12203. <https://doi.org/10.1002/trc2.12203>
- Jiang, C., Li, G., Huang, P., Liu, Z., Zhao, B., 2017. The gut microbiota and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 58 (1), 1–15. <https://doi.org/10.3233/JAD-161141>
- Ju, Y., Tam, K.Y., 2022. Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Neural regeneration research* 17 (3), 543–549. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.320970>
- Klimova, N., Fearnow, A., Kristian, T., 2020. Role of NAD⁺-modulated mitochondrial free radical generation in mechanisms of acute brain injury. *Brain sciences* 10 (7), 449. <https://doi.org/10.3390/brainsci10070449>
- Klyucherev, T.O., Olszewski, P., Shalimova, A.A., Chubarev, V.N., Tarasov, V.V., i in., 2022. Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease. *Translational neurodegeneration* 11 (1), 25. <https://doi.org/10.1186/s40035-022-00296-z>
- Kolotyeva, N.A., Groshkov, A.A., Rozanova, N.A., Berdnikov, A.K., Novikova, S.V., i in., 2024. Patobiochemistry of ageing and neurodegeneration: deregulation of NAD⁺ metabolism in brain cells. *Biomolecules* 14 (12), 1556. <https://doi.org/10.3390/biom14121556>
- Korte, N., Nortley, R., Attwell, D., 2020. Cerebral blood flow decrease as an early pathological mechanism in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica* 140 (6), 793–810. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02215-w>
- Lautrup, S., Sinclair, D.A., Mattson, M.P., Fang, E.F., 2019. NAD⁺ in brain aging and neurodegenerative disorders. *Cell metabolism* 30 (4), 630–655. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.09.001>
- Lopez-Lee, C., Torres, E.R.S., Carling, G., Gan, L., 2024. Mechanisms of sex differences in Alzheimer's disease. *Neuron*. 112 (8), 1208–1221. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.01.024>
- Magistretti, P.J., Allaman, I., 2018. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signaling molecule. *Nature reviews neuroscience* 19 (4), 235–249. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.19>
- Mazurek, M., Papuć, E., Rejdak, K., 2018. Demencja – problemy diagnostyczne i terapeutyczne. *Wiadomości Lekarskie* 71 (6), 1235–1238.
- Michalicova, A., Majerova, P., Kovac, A., 2020. Tau protein and its role in blood-brain bar-

- rier dysfunction. *Frontiers in molecular neuroscience* 13, 570045. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.570045>
- Muralidar, S., Ambi, S.V., Sekaran, S., Thirumalai, D., Palaniappan, B., 2020. Role of tau protein in Alzheimer's disease: The prime pathological player. *International journal of biological macromolecules* 163, 1599–1617. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.327>
- Obri, A., Khrimian, L., Karsenty, G., Oury, F., 2018. Osteocalcin in the brain: from embryonic development to age-related decline in cognition. *Nature Reviews Endocrinology* 14 (3), 174–182. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.181>
- O'Brien, J.T., Thomas, A., 2015. Vascular dementia. *The Lancet* 386 (10004), 1698–1706. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)004638-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)004638-8)
- Petanjek, Z., Sedmak, D., Džaja, D., Hladnik, A., Rasin, M.-R., i in., 2019. The protracted maturation of associative layer IIC pyramidal neurons in the human prefrontal cortex during childhood: a major role in cognitive development and selective alteration in autism. *Frontiers in psychiatry* 10, 122. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00122>
- Rodríguez-Martín, T., Cuchillo-Ibáñez, I., Noble, W., Nyenya, F., Anderton, B.H., i in., 2013. Tau phosphorylation affects its axonal transport and degradation. *Neurobiology of aging* 34 (9), 2146–2157. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.03.015>
- Rostagno, A.A., 2023. Pathogenesis of Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences* 24 (1), 107. <https://doi.org/10.3390/ijms24010107>
- Rroji, M., Figurek, A., Viggiano, D., Capasso, G., Spasovski, G., 2022. Phosphate in the context of cognitive impairment and other neurological disorders occurrence in chronic kidney disease. *International Journal of Molecular Sciences* 23 (13), 7362. <https://doi.org/10.3390/ijms23137362>
- Sekikawa, A., Wharton, W., Butts, B., Veliky, C.V., Garfein, J., i in., 2022. Potential protective mechanisms of S-equol, a metabolite of soy isoflavone by the gut microbiome, on cognitive decline and dementia. *International Journal of Molecular Sciences* 23 (19), 11921. <https://doi.org/10.3390/ijms231911921>
- Shan, C., Zhang, D., Ma, D., Hou, Y., Zhuang, Q., i in., 2023. Osteocalcin ameliorates cognitive dysfunctions in a mouse model of Alzheimer's Disease by reducing amyloid β burden and upregulating glycolysis in neuroglia. *Cell Death Discovery* 9 (1), 46. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01343-y>
- Suryadevara, V., Monte, W.S., 2021. Changes in alkaline phosphate and calcium levels during early mild cognitive impairment, indicating a role for bone in the progression of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 17 (Suppl. 5), e057888. <https://doi.org/10.1002/alz.057888>
- Tournier, B.B., Tsartsalis, S., Ceyzériat, K., Garibotto, V., Millet, P., 2020. In vivo TSPO signal and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Cells* 9 (9), 1941. <https://doi.org/10.3390/cells9091941>
- Tucker, D.M., Luu, P., Johnson, M., 2022. Neurophysiological mechanisms of implicit and explicit memory in the process of consciousness. *Journal of Neurophysiology* 128(4), 872–891. <https://doi.org/10.1152/jn.00328.2022>
- WHO, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (dostęp 21 sierpnia 2025).
- Więckowska-Gacek, A., Mietelska-Porowska, A., Wydrych, M., Wojda, U., 2021. Western diet as a trigger of Alzheimer's disease: From metabolic syndrome and systemic inflammation to neuroinflammation and neurodegeneration. *Ageing research reviews* 70, 101397. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101397>
- Wilkins, H.M., Swerdlow, R.H., 2017. Amyloid precursor protein processing and bioenergetics. *Brain research bulletin* 133, 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.08.009>
- Xie, Z., Zhang, X., Li, Y., Zhu, R., 2025. Mitochondrial dysfunction drives cellular senescence: molecular mechanisms of

- inter-organelle communication. *Experimental gerontology*, 112913. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2025.112913>
- Yusri, K., Jose, S., Vermeulen, K.S., Tan, T.C.M., Sorrentino, V., 2025. The role of NAD⁺ metabolism and its modulation of mitochondria in aging and disease. *npj Metabolic Health and Disease* 3 (1), 26. <https://doi.org/10.1038/s44324-025-00067-0>
- Zhang, S., Liu, K., Li, D., Liu, C., 2025. Rising stars: molecular mechanisms and chemical interventions of α -synuclein amyloid aggregation in Parkinson's disease. *Journal of Molecular Biology* 437 (24), 169475. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2025.169475>
- Zhao, Y., Zhang, J., Zheng, Y., Zhang, Y., Zhang, X.J., i in., 2021. NAD⁺ improves cognitive function and reduces neuroinflammation by ameliorating mitochondrial damage and decreasing ROS production in chronic cerebral hypoperfusion models through Sirt1/PGC-1 α pathway. *Journal of Neuroinflammation* 18 (1), 207. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02250-8>
- Zhou, H., Liu, G., 2015. Regulation of density of functional presynaptic terminals by local energy supply. *Molecular brain* 8, 1–21. <https://doi.org/10.1186/s13041-015-0132-z>