

**Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Kateřina Lednická

Vliv znečištěného ovzduší na rozvoj Alzheimerovy choroby

Effects of air pollution on the development of Alzheimer's disease

Bakalářská práce

Školitel: Mgr. Ing. Táňa Závodná, Ph.D.

Praha, 2025

Poděkování:

Ráda bych upřímně poděkovala mé školitelce Mgr. Ing. Táně Závodné, Ph.D., za její neuvěřitelnou ochotu, trpělivost a laskavost. Jsem nesmírně vděčná, že mne vzala pod svá křídla a poskytla mi nejen odborné vedení, ale i velkou podporu.

Dále děkuji za poskytnutí servisu VVI NanoEnviCz finančně podořeného MŠMT s číslem projektu LM2023066.

Maminko, děkuji Ti, že jsi mi každý den připomínala, jak důležité je tuto práci dokončit, a že jsi vždy věřila, že to dokážu. Také děkuji svému manželovi za jeho nekonečnou trpělivost a lásku.

Na závěr bych chtěla poděkovat celé své rodině za jejich podporu, trpělivost a víru.

Čestné prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci vypracovala samostatně. Všechny použité prameny a literatura byly řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze, 19.4. 2025

.....
Kateřina Lednická

Abstrakt:

Znečištěné ovzduší představuje závažný environmentální problém, který je stále častěji spojován nejen s respiračními a kardiovaskulárními onemocněními, ale i s poruchami centrální nervové soustavy. Předložená bakalářská práce se věnuje vlivu znečištěného ovzduší na rozvoj Alzheimerovy choroby. Zaměřuje se na molekulární mechanismy, kterými mohou vybrané polutanty z ovzduší přispívat k neurodegenerativním změnám typickým pro toto onemocnění. Cílem práce je popsat, jak složky znečištění ovzduší, a to zejména jemné prachové částice (PM_{2.5}), přispívají k neuropatologickým procesům, jakými jsou tvorba beta-amyloidových plaků, hyperfosforylace tau proteinu, neurozáněť a oxidační stres. Práce popisuje přímé cesty, jakými mohou polutanty z ovzduší pronikat do centrální nervové soustavy, a to například prostřednictvím plic nebo čichové sliznice, a také nepřímé způsoby, jimiž mohou inhalované částice ovlivňovat nervovou soustavu, např. působením na střevní mikroflóru přes tzv. osu střevo–mozek nebo produkcí zánětlivých markerů. Práce shrnuje poznatky z dostupných *in vitro*, *in vivo* a z rozsáhlých epidemiologických studií, které se zabývají hypotézou o negativním vlivu znečištěného ovzduší na rozvoj Alzheimerovy choroby.

Klíčová slova:

neurodegenerativní onemocnění, Alzheimerova choroba (ACH), znečištěné ovzduší, prachové částice (PM), mozek

Abstract:

Air pollution represents a serious environmental issue that is increasingly associated not only with respiratory and cardiovascular diseases, but also with disorders of the central nervous system. This bachelor's thesis focuses on the impact of air pollution on the development of Alzheimer's disease. It examines the molecular mechanisms by which selected airborne pollutants may contribute to the neurodegenerative changes typical of this condition. The aim of the thesis is to describe how components of air pollution—especially fine particulate matter (PM_{2.5})—contribute to neuropathological processes such as beta-amyloid plaque formation, tau protein hyperphosphorylation, neuroinflammation, and oxidative stress. The thesis discusses the direct pathways through which air pollutants can enter the central nervous system, for example via the lungs or the olfactory mucosa, as well as indirect mechanisms through which inhaled particles may affect the nervous system, such as influencing the gut microbiota via the gut–brain axis or through the production of inflammatory markers. The thesis summarizes findings from available *in vitro*, *in vivo*, and large-scale epidemiological studies that investigate the hypothesis of a negative impact of air pollution on the development of Alzheimer's disease.

Key words:

neurodegenerative disease, Alzheimer's disease (ACH), air pollution, particulate matter (PM), brain

Obsah:

1. Úvod	1
2. Alzheimerova choroby	2
2.2 Demence a její globální dopady	2
2.3 Alzheimerova choroba: definice a historie	2
2.4 Formy Alzheimerovy choroby a genetické příčiny	2
2.5 Socioekonomické dopady Alzheimerovy choroby	3
2.6 Průběh a symptomy Alzheimerovy choroby	3
2.7 Stádia Alzheimerovy choroby.....	4
2.8 Rizikové faktory a genetická predispozice	4
3. Patofyziologie Alzheimerovy choroby.....	6
3.1 Amyloidová patologie a tvorba amyloidových plaků	6
3.2 Hyperfosforylace tau proteinu a vznik neurofibrilárních klubek	7
3.3 Oxidační stres a mitochondriální dysfunkce	7
4. Znečištěné ovzduší a jeho složky.....	8
4.1 Prachové částice (PM)	8
5. Cesty transportu znečišťujících látek z ovzduší do CNS	9
5.1 Inhalace znečišťujících látek a transport částic z plic krví do mozku – hematogenní přenos.....	9
5.2 Narušení integrity hematoencefalické bariéry (BBB).....	9
5.3 Přenos přes nosní sliznici (nose-to-brain) – Olfaktorická dráha	10
6. Epidemiologické důkazy vlivu znečištění ovzduší na Alzheimerovu chorobu.....	11
7. <i>In vivo</i> studie vlivu znečištění ovzduší na Alzheimerovu chorobu	13
8. <i>In vitro</i> studie vlivu znečištění ovzduší na Alzheimerovu chorobu	17
9. Závěr	19
10. Zdroje:	21

Seznam zkratk:

ACH – Alzheimerova choroba

APOE, APOE- ϵ 4 – Apolipoprotein E, typu 4

APP – Amyloidní prekurzorový protein

APP/PS1 – Dvojitý transgenní model (amyloidní prekurzor + presenilin 1)

ATP – Adenosin trifosfát

A β / A β 42 / A β 40 / A β 1–42 – Amyloid beta (peptidy s různou délkou)

BACE1 – Beta-sekretáza 1

BBB – Hematoencefalická bariéra

C. elegans – *Caenorhabditis elegans* (hlístice, modelový organismus)

CDK5 – Cyklin-dependentní kináza 5

CNS – Centrální nervová soustava

CO – Oxid uhelnatý

DEP – Dieselové výfukové částice

EFAD – Transgenní myši s 5xFAD + lidský *APOE* ϵ 3 nebo ϵ 4

ETC – Elektronový transportní řetězec

Euro6 – Emisní norma pro spalovací motory

GM-CSF – Faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů

GSK-3 β – Glykogen syntáza kináza 3 beta

hCMEC/D3 – Lidská buněčná linie endotelu mozkových kapilár

hMC3 – Lidská mikroglální buněčná linie

HT22 – Myší neuronální buněčná linie

IFN- γ – Interferon gama

IL-1 β / IL-1 α – Interleukin 1 beta / alfa

MCI – Mírná kognitivní porucha

MIP-3 α – Makrofágový zánětlivý protein 3 alfa

mPTP – Mitochondriální přechodový pór

MRI – Magnetická rezonance

N2a-APP^{swe} – Myší neuronální linie exprimující mutaci APP

NF- κ B – Jaderný faktor kappa B

NFT – Neurofibrilární klubka

NGV-on-a-chip – Neuro-glio-vaskulární model „na čipu“

NLRP3 – Inflamazom typu Nod-like receptor protein 3

NO₂ – Oxid dusičitý

NO_x – Oxidy dusíku

nPM – nanočástice (<200 nm)

O₃ – Přízemní ozón

OE – Čichový epitel

OM – Čichová sliznice

PM – Prachové částice

PM10 – Hrubé prachové částice s aerodynamickým průměrem do 10 μ m

PM2.5 – Jemné prachové částice s aerodynamickým průměrem do 2,5 μ m

PSEN1 / PSEN2 – Presenilin 1 / Presenilin 2

p3 – (A β 17–40), p3 začíná 17. aminokyselinou a končí 40. aminokyselinou amyloidového beta peptidu.

ROS – Reaktivní formy kyslíku

sAPP α / sAPP β – Rozpustné fragmenty APP (α - nebo β -štěpení)

SH-SY5Y – Lidská neuronální buněčná linie

SO₂ – Oxid siřičitý

TgF344-AD – Transgenní model potkana pro ACH

TNF- α – Tumor nekrotizující faktor alfa

UFP – Ultrajemné částice

3xTg-AD – Trojitě transgenní myši pro Alzheimerovu chorobu

1. Úvod

Neurodegenerativní onemocnění jsou progresivní poruchy centrální nervové soustavy (CNS), které vedou ke ztrátě struktury a funkce neuronů. Tato onemocnění postihují zejména starší populaci a často vedou k nevratným poruchám poznávacích funkcí, pohybové koordinace či chování (Przedborski et al., 2003). Mezi nejzávažnější z nich patří Alzheimerova choroba (ACH), která představuje nejčastější příčinu demence a zároveň jednu z nejzávažnějších výzev pro současnou medicínu i veřejné zdraví (*Alzheimer's Disease International, 2018; *Cummings, 2004).

ACH je progresivní onemocnění mozku, které je charakteristické postupným zhoršováním paměti, myšlení, orientace a dalších kognitivních funkcí, a její výskyt v populaci narůstá úměrně s prodlužující se délkou lidského života (*Alzheimer's Association, 2023). Je známo, že se na rozvoji této choroby podílí kombinace genetických a biologických faktorů, životního stylu i enviromentálních faktorů (*Mayeux and Stern, 2012).

Jedním z potenciálně významných environmentálních rizikových faktorů je znečištěné ovzduší. Jeho složení je komplexní a zahrnuje například jemné prachové částice (PM_{2.5}), které mají schopnost pronikat hluboko do dýchacího systému. Nejmenší částice tzv. ultrajemné frakce mohou z plic přestupovat do krevního oběhu a následně přímo i nepřímo ovlivňovat CNS, například narušením hematoencefalické bariéry, indukci oxidačního stresu, aktivací mikroglií nebo podporou tvorby amyloidových plaků (Calderón-Garcidueñas et al., 2008; Levesque et al., 2011; Cheng et al., 2016).

Cílem bakalářské práce je na základě současné odborné literatury popsat možný vztah mezi expozicí polutantům (zejm. částicím) ze znečištěného ovzduší a rozvojem ACH. Práce se zaměřuje především na *in vitro* a *in vivo* studie, které zkoumají molekulární mechanismy, jimiž mohou vybrané složky znečištěného ovzduší přispívat k neurodegenerativním změnám typickým pro ACH, a vybrané epidemiologické studie, které hodnotí souvislost mezi mírou znečištění ovzduší a rizikem rozvoje tohoto onemocnění. Práce předkládá přehled současných vědeckých poznatků, které přispívají k hlubšímu porozumění vlivu expozice znečištěnému ovzduší na vznik a progresi ACH a identifikuje mezery v současném vědeckém poznání vyžadující potřebu dalšího výzkumu.

2. Alzheimerova choroby

2.1 Neurodegenerativní onemocnění

Neurodegenerativní onemocnění jsou patologické stavy, které primárně postihují neurony a vedou k postupné ztrátě jejich struktury či funkce. Tato onemocnění ovlivňují specifické skupiny neuronů a postupem času se projevy zhoršují, často bez známé příčiny. To je doprovázeno narušením synapsí, neuronálních sítí a akumulací fyzikálně-chemicky pozměněných proteinů v mozku (Przedborski et al., 2003). Mezi nejvíce zkoumaná neurodegenerativní onemocnění patří Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba, amyotrofická laterální skleróza (ALS) a Alzheimerova choroba (ACH) (Przedborski et al., 2003). Jsou to onemocnění, která postihují miliony lidí na světě, negativně ovlivňují kvalitu jejich životů a představují velkou výzvu pro současnou a hlavně i budoucí medicínu. Podle typu poškození a zasažených částí nervové soustavy, dochází k narušení základních funkcí organismu.

2.2 Demence a její globální dopady

Nejčastějším důsledkem výše popsaných neurodegenerativních změn je rozvoj demence. Demence je progresivní neurologické onemocnění, jehož hlavním projevem je postupný pokles kognitivních funkcí (World Health Organization, 2012). V roce 2018 žilo na světě okolo 50 milionů lidí s demencí a do roku 2050 by se toto číslo mělo podle odhadů více než ztrojnásobit (* Alzheimer's Disease International, 2018). ACH představuje v současnosti přibližně dvě třetiny případů demence (* Alzheimer's Disease International, 2018) a je nejčastější formou demence u starší populace (* Cummings, 2004). Jak populace stárne vlivem poklesu porodnosti a rostoucí délky života, očekává se výrazné zvýšení zátěže způsobené chronickými onemocněními, zejména těmi silně závislými na věku, jako jsou demence, mrtvice, chronická obstrukční plicní nemoc a cukrovka 2. typu (* Prince et al., 2015).

2.3 Alzheimerova choroba: definice a historie

ACH byla poprvé popsána v roce 1906 německým neurologem Aloisem Alzheimerem. Alzheimer prezentoval případ své pacientky, kterou byla 51letá Augusta D., která trpěla progresivní ztrátou paměti, dezorientací a dalšími neuropsychologickými příznaky, jež vedly k jejímu rychlému kognitivnímu úpadku. Během pitvy objevil specifické změny v mozku, zejména přítomnost abnormálních plaků a neurofibrilárních klubek (Alzheimer, 1907).

2.4 Formy Alzheimerovy choroby a genetické příčiny

ACH je progresivní neurodegenerativní onemocnění postihující mozek, které je charakteristické postupnou ztrátou kognitivních funkcí, včetně paměti a uvažování, až po

neschopnost vykonávat každodenní činnosti (* Alzheimer's Association, 2023). Rozlišujeme dvě formy ACH: familiární (early-onset) ACH, která je autozomálně dominantně podmíněná a symptomy se objevují před 65. rokem života, a sporadická (late-onset) ACH, která je častější a postihuje především starší populaci a její příčina je mnohem složitější, je ovlivněna kombinací genetických a environmentálních faktorů.

Familiární forma ACH je spojována s mutacemi ve třech hlavních genech: amyloidní prekurzorový protein (*APP*), presenilin 1 (*PSEN1*) a presenilin 2 (*PSEN2*), tyto mutace vedou k narušení metabolismu APP a ke zvýšené produkci amyloidu beta ($A\beta$), což nevyhnutelně vede k rozvoji ACH (Bateman et al., 2012). Mutace v genu *PSEN1* byly potvrzeny jako jedny z nejčastějších příčin familiární formy ACH (De Strooper et al., 1999).

Tato choroba je nejčastější příčinou demence a představuje přibližně 60–80 % všech případů demence (* Alzheimer's Association, 2023, * World Health Organization, 2023). Procento lidí trpících ACH se zvyšuje s věkem (Rajan et al., 2021). Ženy jsou více náchylné k rozvoji klinických příznaků ACH (Barnes et al., 2005).

2.5 Socioekonomické dopady Alzheimerovy choroby

Společenské dopady ACH jsou velmi významné. Péče o pacienty s ACH zahrnuje nejen přímé náklady na lékařskou péči a na sociální péči, ale i nepřímé náklady, které tvoří významnou část výdajů. Vznikají v souvislosti s neformální péčí poskytovanou často rodinnými příslušníky, přičemž tato pomoc zahrnuje nejen asistenci s každodenními činnostmi, ale i neustálý dohled, který může být finančně náročný (Wimo et al., 2017).

V roce 2015 byly celosvětové náklady na demenci 818 miliard USD, což představuje nárůst o 35 % oproti roku 2010. Tato částka odpovídá přibližně 1,1 % celosvětového HDP. Většinu těchto nákladů tvořily výdaje na neformální péči a přímé náklady na sociální péči, zatímco náklady na zdravotnické služby byly výrazně nižší. Očekává se, že tyto výdaje do budoucna překročí hranici 1 bilionu USD, a to zejména kvůli rostoucímu počtu pacientů s demencí, což bude vyžadovat další investice do zdravotní a sociální péče (Wimo et al., 2017). Podle Světové zdravotnické organizace byla Alzheimerova choroba sedmou nejčastější příčinou smrti v roce 2021 (* World Health Organization, 2024). Rostoucí průměrný věk starší dospělé populace není jediným důvodem, proč se zvyšuje úmrtnost na ACH, k čemuž přispívá i lepší diagnostika a častější uvádění této choroby jako příčiny smrti na úmrtních listech (Taylor et al., 2017).

2.6 Průběh a symptomy Alzheimerovy choroby

Symptomy ACH se projevují postupně během měsíců až let, kdy nabývají na své intenzitě. Patří mezi ně zhoršení paměti, potíže se získáváním a uchováváním informací, problémy s komunikací, zapomínání slov jak v ústním, tak i v písemném projevu, potíže s vizuálně-prostorovou pamětí, jako jsou obtíže s rozpoznáním tváří či předmětů a dále dezorientace i na

známých místech. Často jsou také zaznamenány změny v chování a osobnosti (McKhann et al., 2011). Lidé trpící ACH mohou zažívat změny nálad, jako jsou úzkosti, podrážděnost či fyzické nebo verbální agresivní chování, které souvisí s poškozením kognitivních funkcí, a to výrazně ovlivňuje životy nemocných i jejich pečovateli (Mega et al., 1996). V pokročilejších stádiích dochází k značným poruchám paměti, kdy pacienti zapomínají na důležité události, a mají vážné obtíže s vykonáváním běžných činností, jako je oblékání, stravování nebo péče o osobní hygienu, což často vede k závislosti na pomoci druhých osob (* Gauthier et al., 2016).

2.7 Stádia Alzheimerovy choroby

ACH je často rozdělována do několika stádií průběhu na základě klinických i patologických změn a projevů. První fáze ACH může být nazvána jako preklinické stádium, v tomto stádiu jsou postižení jedinci asymptomatictí, tedy nevykazují zjevné klinické příznaky, ale v jejich mozku již probíhají patologické procesy, například hromadění beta-amyloidu (* Jack et al., 2018).

Další fáze ACH je symptomatické předstádium demence, nazývaná jako mírná kognitivní porucha (MCI). Jedná se o stupeň kognitivního postižení, který není normální pro daný věk, a tudíž není klasifikován jako zhoršení paměti či kognitivních funkcí věkem (Albert et al., 2011). MCI je považována za přechodnou fázi mezi normálním stárnutím a demencí, kdy dochází k mírnému zhoršení paměti, ale nejsou významně narušeny kognitivní funkce a každodenní činnosti (Petersen et al., 1996). Osoby s MCI mohou mít potíže se složitějšími úkoly, jež dříve lehce zvládali (například placení účtů, nakupování, příprava jídla), které jim mohou zabrat více času, být méně efektivní či obsahovat více chyb než v minulosti, ale obecně nejsou závislí na pomoci jiné osoby v běžném životě a kognitivní změny jsou dočasně mírné, což nevede k diagnostice demence (Albert et al., 2011). V pozdějších stádiích dochází u pacientů k postupnému zhoršování kognitivních funkcí, které postupně vede k omezení schopnosti vykonávat běžné denní aktivity od mírného funkčního postižení ve složitějších činnostech až po úplnou závislost na pomoci druhých při základních činnostech každodenního života (Jack et al., 2024).

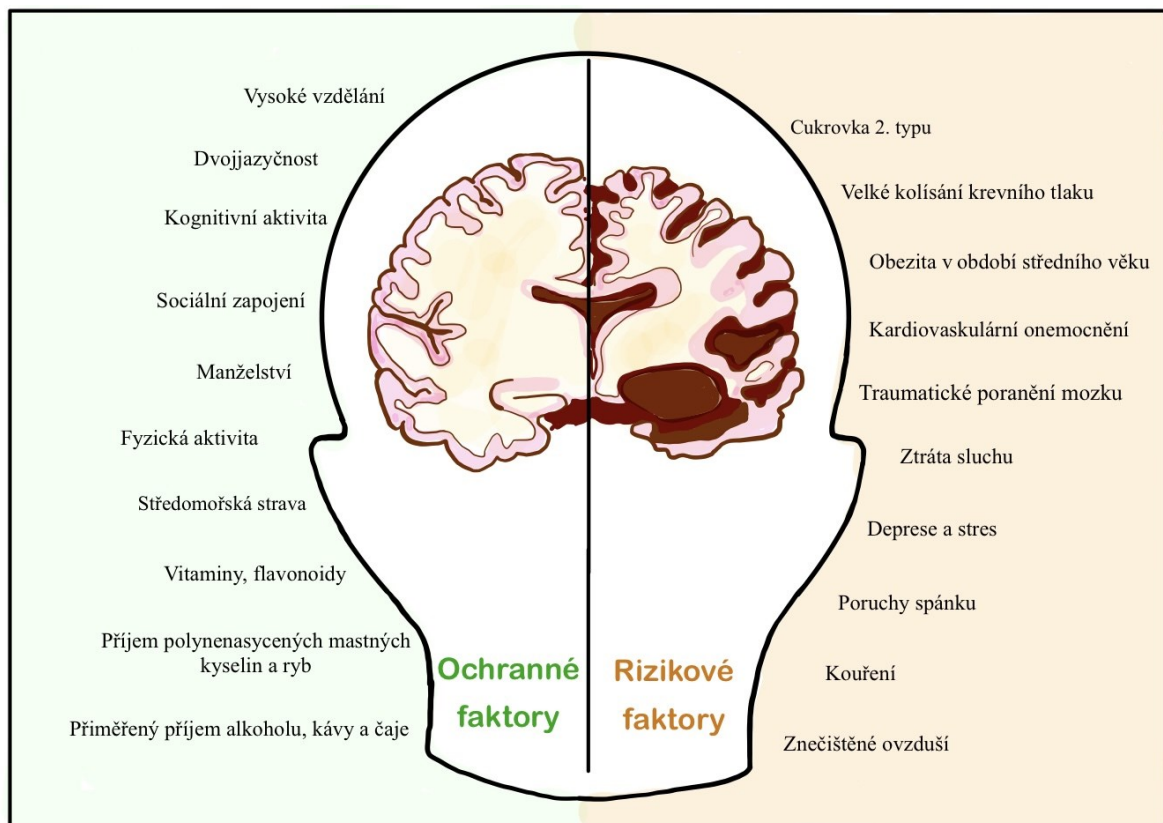
2.8 Rizikové faktory a genetická predispozice

Příčiny vzniku ACH nejsou dosud zcela objasněny, což činí toto onemocnění jednou z nejvíce zkoumaných a zároveň nepochopených neurodegenerativních poruch. Mezi hlavní rizikové faktory ACH patří genetická predispozice, věk, a také vlivy životního stylu a prostředí a kombinace těchto faktorů (* Mayeux and Stern, 2012).

Genetické faktory mají zásadní roli v rozvoji ACH. Genetické predispozice totiž ovlivňují jak riziko rozvoje onemocnění, tak i rychlost progresu patologických změn v mozku. Nejvýznamnějším genetickým rizikovým faktorem je přítomnost alely $\epsilon 4$ apolipoproteinu E

(APOE), což je protein zapojený do transportu lipidů a cholesterolu v mozku a má důležitou roli v regulaci metabolismu A β (Corder et al., 1993). APOE má tři varianty genu, tři druhy alel: APOE- ϵ 4, APOE- ϵ 2 a APOE- ϵ 3, konkrétně APOE- ϵ 4 výrazně zvyšuje riziko ACH. Bylo zjištěno, že jedinci s homozygotním genotypem 4/4 mají více než osmkrát vyšší pravděpodobnost, že se u nich onemocnění rozvine, než jedinci s genotypy 2/3 nebo 3/3 (Corder et al., 1993). Přestože nositelé alely APOE ϵ 4 mají vyšší riziko rozvoje ACH, studie naznačují, že další faktory jako vzdělání, aktivní životní styl a absence cévních rizikových faktorů mohou toto riziko významně snížit, což naznačuje, že kromě genetické predispozice mohou mít i další faktory klíčový význam (* Liu et al., 2013).

Mezi další vlivy, které zvyšují riziko rozvoje ACH, patří expozice znečištěnému ovzduší, které se budeme v této práci podrobněji věnovat, dále pak například kouření, obezita, diabetes typu 2, deprese, poruchy spánku či úrazy hlavy. Naopak preventivní opatření, jako jsou vzdělání, fyzická aktivita a zdravá strava, mohou významně snížit riziko nebo oddálit nástup nemoci (* Zhang et al., 2021). Protektivní a rizikové faktory pro rozvoj ACH jsou uvedeny na Obrázku č. 1.



Obrázek č. 1: Potenciální ochranné rizikové faktory ACH, které lze ovlivnit (upraveno podle: * Zhang et al., 2021)

3. Patofyziologie Alzheimerovy choroby

Znečištěné ovzduší může podporovat rozvoj neurodegenerativních onemocnění, včetně ACH, různými molekulárními mechanismy ovlivňujícími CNS. Mezi hlavní cesty, kterými znečišťující látky, jako jsou například UFP, PM_{2.5}, PM₁₀ a výfukové plyny působí, jsou akumulace amyloidu beta a hyperfosforylace tau proteinu, oxidační stres a neuroinflamace.

3.1 Amyloidová patologie a tvorba amyloidových plaků

Amyloidová patologie je jedním z hlavních znaků ACH a je charakterizována akumulací amyloidových plaků, což jsou shluky nerozpustného proteinu beta-amyloidu (A β) v extracelulárním prostoru mozku. A β vznikají z amyloidového prekursorového proteinu (APP), což je protein přítomný v membránách neuronů. Za fyziologických podmínek je APP štěpen enzymem α -sekretázou na rozpustný sAPP α a malý fragment p3, což brání tvorbě A β a podporuje zdravou funkci neuronů (Lammich et al., 1999). Při ACH dochází k abnormálnímu štěpení APP dvěma jinými enzymy: β -sekretázou (BACE1) a γ -sekretázou za vzniku A β 40 a A β 42. A β 40 je běžnější, ale méně škodlivý, kdežto A β 42 má větší tendenci se shlukovat a je považován za hlavní patogenní faktor v rozvoji ACH (Vassar et al., 1999). Tvorba amyloidových plaků probíhá postupně. Nejprve se A β 42 hromadí a tvoří oligomery, což jsou malé shluky A β , které jsou rozpustné a velmi toxické. Vážou se na membrány neuronů a narušují normální funkce synapsí (Shankar et al., 2008).

Zároveň se oligomery slučují do fibril, což jsou větší a pevnější shluky A β , které se postupně hromadí a formují pevné plakové usazeniny, zejména v hipokampu a kůře mozku (Demuro et al., 2005).

Plaky vyvolávají zánětlivou odpověď aktivací mikroglíí a astrocytů, což jsou tzv. 'úklidové buňky' mozku, které uvolňují zánětlivé mediátory, jako interleukin-1 β (IL-1 β), a tím přispívají k dalšímu poškození neuronů (Griffin et al., 1995). Plaky zhoršují odstraňování A β z mozku, protože snížená aktivita neprilysinu omezuje degradaci A β , a to přispívá k jeho hromadění. Dysfunkce glymfatického systému, který normálně zajišťuje odstranění odpadních látek z mezibuněčného prostoru mozku, tento proces ještě více komplikuje (Miners et al., 2006; Iliff et al., 2012).

Plaky tak přímo i nepřímo poškozují neurony, narušují synapse a vyvolávají další patologické změny, které vedou k rozvoji neurodegenerativních procesů a postupnému poklesu kognitivních funkcí.

3.2 Hyperfosforylace tau proteinu a vznik neurofibrilárních klubek

Hyperfosforylace tau proteinu je jedním z dalších zásadních znaků ACH. Je charakterizována změnami v tau proteinu, který za normálních podmínek stabilizuje mikrotubuly uvnitř neuronů, což je nezbytné pro přenos živin a signálů.

Fosforylace je chemický proces, při němž se fosfátová skupina připojí na protein, a tím může ovlivnit nebo změnit jeho funkci a aktivitu. Při ACH dochází k nadměrnému přidávání fosfátových skupin na tau protein pomocí specifických enzymů jako je glykogen syntáza kináza-3 β (GSK-3 β) a cyklin-dependentní kináza 5 (CDK5), což způsobuje, že tau protein ztrácí schopnost stabilizovat mikrotubuly a začíná se shlukovat. Tyto shluky se pak formují do neurofibrilárních klubek (NFT), usazují se uvnitř neuronů a blokují jejich normální funkci. NFT se nejčastěji objevují v centrech důležitých pro paměť, jako hipokampus (Grundke-Iqbal et al., 1986).

Proces vzniku NFT začíná, když GSK-3 β fosforyluje tau protein na specifických místech (např. Ser202, Thr205), což mění konformaci tau proteinu a snižuje jeho schopnost stabilizovat mikrotubuly. Tyto mikrotubulární dráhy se rozpadají a zastavuje se transport uvnitř neuronů. Opuštěný uvolněný fosforylovaný tau protein se začne shlukovat do dvojitých šroubovitých vláken, což jsou základní stavební kameny NFT (Noble et al., 2005).

Akumulace tau v podobě NFT narušuje axonální transport, tedy proces transportu, při němž neuron přepravuje živiny a organely podél svého axonu. To omezuje dodávku mitochondrií, peroxisomů a dalších klíčových buněčných komponent do neuritů, což vede k nedostatku energie a živin na synapsích a následné degeneraci neuronů (Stamer et al., 2002). NFT tak ničí nervové buňky a přispívají k úpadku mozkových funkcí, zejména paměti a orientace.

3.3 Oxidační stres a mitochondriální dysfunkce

Oxidační stres je v kontextu ACH charakterizován nadměrnou produkcí reaktivních forem kyslíku (ROS), reaktivních molekul vznikajících v mitochondriích neuronů, kdy produkce ROS převyšuje antioxidantní obranu buněk.

Mitochondrie produkují energii (ATP) přes elektronový transportní řetězec (ETC), ale při ACH jsou pozorovány mitochondriální dysfunkce, především snížená aktivita komplexu IV (cytochrome c oxidázy), což snižuje tvorbu ATP a zvyšuje produkci ROS. Tyto ROS mohou poškozovat DNA, lipidy a proteiny v mitochondriích, což narušuje jejich funkci (Manczak et al., 2006). V důsledku nedostatku energie dochází k narušení fungování synapsí, které se projevuje mj. ztrátou paměti. Tento proces je nejintenzivnější v hipokampu, kde je potřeba hodně energie. Začíná v raných fázích onemocnění, ještě před vznikem viditelných plaků, což ukazuje, že mitochondriální dysfunkce jsou významným faktorem v patogenezi ACH (Du et al., 2008).

A β se akumuluje v mitochondriích, kde se váže na proteiny jako cyclofilin D, což zvyšuje náchylnost k otevření mitochondriálního přechodového póru (mPTP). To vede k uvolnění

cytochromu c a následně přispívá ke spouštění apoptózy – programované buněčné smrti. ROS poškozují také membrány neuronů a podporují shlukování A β a tau oxidací jejich částí, což přispívá ke tvorbě plaků a klubek. (Du et al., 2008).

4. Znečištěné ovzduší a jeho složky

Znečištěné ovzduší je směsí mnoha různých látek, zejména škodlivých plynů a aerosolových částic, které mohou mít široké dopady na životní prostředí a na zdraví, včetně funkcí mozku. Tyto škodlivé látky pocházejí z různých zdrojů, a to jak z přírodních, tak z antropogenních (lidských) zdrojů, zejména ze spalování fosilních paliv, průmyslových procesů a dopravního provozu. Mezi hlavní složky znečištěného ovzduší patří oxidy dusíku (NO $_x$), oxid siřičitý (SO $_2$), přízemní ozón (O $_3$), oxid uhelnatý (CO), těžké kovy a prachové částice označované jako PM, které hrají klíčovou roli v environmentálních, a především zdravotních dopadech (* World Health Organization, 2021).

4.1 Prachové částice (PM)

Prachové částice jsou tvořené směsí pevných a kapalných částic (aerosol) suspendovaných v atmosféře. Skládají se z organických sloučenin, kovů, síranů a dalších toxických látek, které zvyšují jejich škodlivost (Weichenthal et al., 2024). Prachové částice ovzduší rozdělujeme podle velikosti na frakce PM $_{10}$ (částice s aerodynamickým průměrem menším než 10 μ m), PM $_{2.5}$ (částice menší než 2,5 μ m), a ultrajemné částice (UFP) (menší než 0,1 μ m). Kromě velikosti se liší i svým chemickým složením. Hlavní složky PM zahrnují anorganické ionty, těžké kovy, organické sloučeniny, minerální prach a biogenní materiál. Sírany, dusičnany a amonné ionty, převažující v PM $_{2.5}$, vznikají sekundárními atmosférickými reakcemi z prekurzorů, jako jsou oxid siřičitý (SO $_2$) a oxidy dusíku (NO $_x$), které pocházejí především ze spalování fosilních paliv, dopravy a průmyslu. Hygroskopická povaha PM $_{2.5}$ částic zvyšuje jejich schopnost absorbovat vodu a vytvářet větší shluky, přičemž ve vlhkých podmínkách může docházet ke zvýšené adsorpci toxických látek, jako jsou těžké kovy či organické sloučeniny (* Kim et al., 2015). Těžké kovy, jako měď, olovo, zinek a nikl, se do ovzduší uvolňují především v důsledku průmyslových činností, jako je těžba, tavení kovů a spalování fosilních paliv, a dále z dopravy. Tyto kovy se mohou ve zvýšené míře vázat na částice (zejména PM $_{2.5}$), čímž přispívají k jejich toxicitě (* Qian et al., 2013).

Částice mají významné zdravotní a environmentální dopady, protože mohou pronikat do dýchacího systému, přenášet toxické látky do plic i krevního oběhu, a přispívat tak například k respiračním, kardiovaskulárním, onkologickým a potenciálně i k neurologickým onemocněním (* Kim et al., 2015).

5. Cesty transportu znečišťujících látek z ovzduší do CNS

Bylo popsáno několik různých cest, jakými se inhalované látky mohou dostat do mozku. Jejich základní přehled je uveden v následující odstavcích a graficky znázorněn na Obrázku č. 2.

5.1 Inhalace znečišťujících látek a transport částic z plic krví do mozku – hematogenní přenos

Inhalace je hlavní cestou, kterou se znečišťující látky z ovzduší dostávají do organismu. Velikost částic, tvar a jejich chemické složení určují míru jejich distribuce a systémový účinek (Oberdörster et al., 2004). Jemné prachové částice (PM_{2.5}, < 2,5 μm) a ultrajemné částice (UFP, < 0,1 μm) mohou díky své malé velikosti snadno pronikat hluboko do plicních alveol (Elder et al., 2006). Tyto částice vyvolávají lokální zánět produkcí reaktivních forem kyslíku (ROS) a prozánětlivých cytokinů, jako jsou interleukin-1β (IL-1β) a tumor nekrotizující faktor-α (TNF-α) (Calderón-Garcidueñas et al., 2008). Calderón-Garcidueñas et al. (2008) dále zjistili, že expozice PM_{2.5} v městských prostředích se silně znečištěným ovzduším vyvolává systémový zánět, jehož mediátory (např. cytokiny) cirkulují v krevním oběhu a mohou nepřímo ovlivňovat centrální nervový systém (CNS).

Část UFP se z plic dostává přes alveolární epitel, kde překonává bariéru a vstupuje do krevního oběhu (Kreyling et al., 2002). Z krevního oběhu se mohou částice dostat do mozku, pokud je narušena hematoencefalická bariéra (BBB). K narušení BBB může docházet v důsledku chronického zánětu nebo oxidačního stresu, které jsou vyvolány znečišťujícími látkami (Levesque et al., 2011). Ve studii Levesque et al. (2011) bylo také zjištěno, že u potkanů, kteří byli dlouhodobě vystaveni dieselovým výfukovým částicím (DEP), byla detekována zvýšená exprese zánětlivých markerů v různých oblastech mozku, což naznačuje možnost přímého transportního mechanismu z plic do CNS. Tento proces je spojen se zvýšenou expresí markerů neurozánětu, jako je aktivace mikroglíí, což může vést k neurodegenerativním změnám (Levesque et al., 2011).

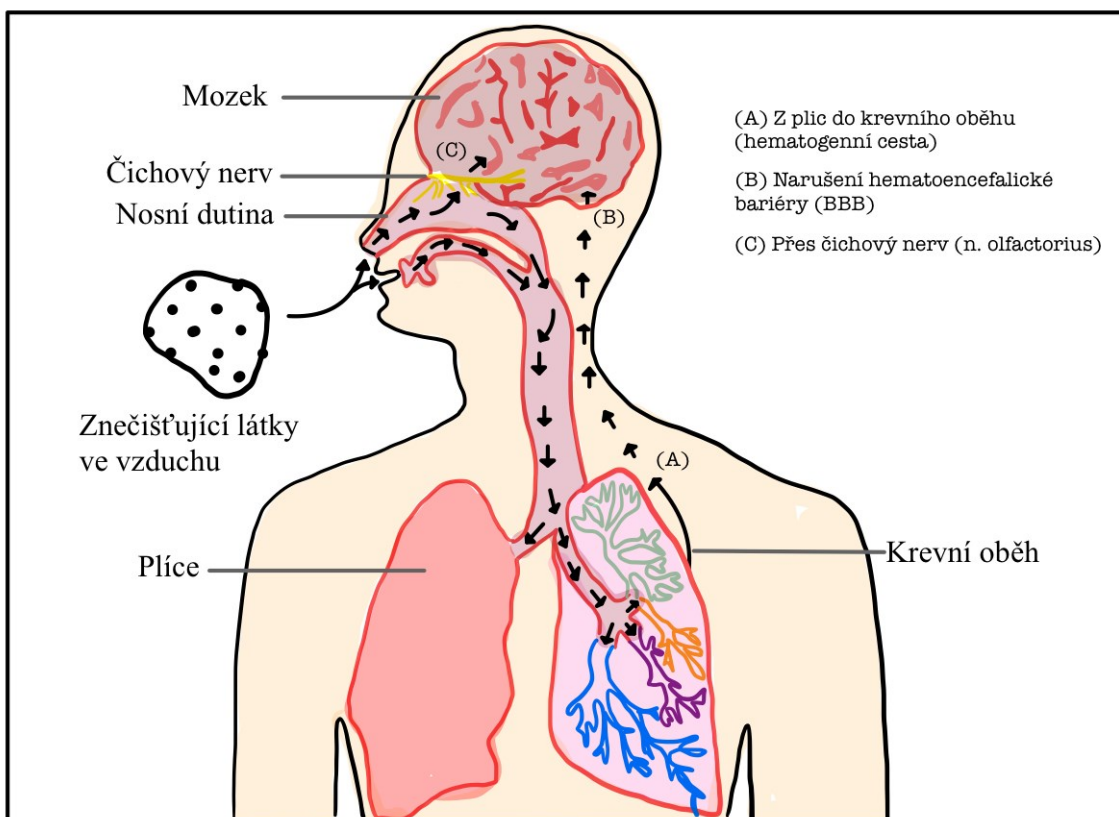
5.2 Narušení integrity hematoencefalické bariéry (BBB)

Mozková bariéra, neboli hematoencefalická bariéra (BBB), tvořená endoteliálními buňkami spojenými těsnými spoji a podpíraná astrocyty a pericyty, je velmi selektivní ochranná vrstva, která reguluje transport molekul a iontů mezi krví a mozkiem, a tím chrání mozek před potenciálně škodlivými látkami. Narušení integrity BBB je jedním z hlavních faktorů vzniku řady neurodegenerativních a zánětlivých onemocnění, včetně ACH či roztroušené sklerózy. Její poškození umožňuje škodlivým látkám a zánětlivým mediátorům pronikat do mozku, což může vyvolat neurodegenerativní procesy (Calderón-Garcidueñas et al., 2002). Experimentální studie na zvířatech ukazují, že dlouhodobá expozice PM_{2.5} vyvolává oxidační stres a zánětlivé reakce, což může vést ke snížení exprese proteinů tvořících těsné spoje a následnému zvýšení

permeability BBB (Calderón-Garcidueñas et al., 2002; Shou et al., 2020). Expozice dieselovým výfukovým částicím (DEP) vyvolává aktivaci mikroglií a neurozánět, což vede k narušení integrity BBB a zvyšuje její permeabilitu (Oppenheim et al., 2013). Tento proces může přispět k poškození mozkové tkáně a rozvoji neurodegenerativních změn v mozku.

5.3 Přenos přes nosní sliznici (nose-to-brain) – Olfaktorická dráha

Další důležitou cestou, kterou inhalované znečišťující látky mohou pronikat do CNS je přes nosní sliznici. Anatomicky je nosní dutina přímo propojena s mozkiem, především prostřednictvím čichového nervu, a to umožňuje tzv. *nose-to-brain* transport, tedy přímý přenos látek do mozku bez nutnosti překonání BBB (Oberdörster et al., 2004). Elder et al. (2006) detekovali u laboratorních potkanů exponovaných inhalací nanočásticím oxidu manganičitého transport těchto částic do různých oblastí mozku. Tato cesta probíhá přes čichový epitel, kde se ultrajemné částice, v tomto případě částice oxidu manganičitého, přenášejí čichovými receptorovými buňkami do čichového bulbu, který je primárním centrem sloužícím ke zpracování čichových signálů v mozku (Elder et al., 2006). Axony čichových receptorových buněk přímo propojují nosní dutinu s čichovým bulbem v mozku, a tím obcházejí BBB a umožňují rychlý přenos látek do mozku (De Lorenzo, 2008). Oberdörster et al. (2004) ve svých experimentech na zvířecích modelech ukázali, že inhalované uhlíkové nanočástice (o velikosti 36 nm) se do čichového bulbu translokují už 24 hodin po expozici, kdy byly detekovány zvýšené koncentrace, které dále narůstaly až do 7. dne (Oberdörster et al., 2004). Transport látek probíhá především podél axonální dráhy čichového nervu (nervus olfactorius), což může vést k zánětlivým změnám a oxidačnímu stresu v čichovém bulbu (Elder et al., 2006). Dále studie Elder et al. (2006), která sledovala translokaci inhalovaných ultrajemných částic oxidu manganičitého u potkanů, zjistila významnou akumulaci těchto částic během 12denní expozice, nejen v čichovém bulbu, ale i v hlubších strukturách mozku, jako je striatum a cerebellum, což naznačuje, že transport částic podél čichového nervu hraje klíčovou roli při jejich šíření, i když přenos krevní cestou také nelze vyloučit (Elder et al., 2006). Při analýze mozkové tkáně dětí a mladých dospělých z vysoce znečištěných měst byla detekována přítomnost UFP v čichovém bulbu. Autoři studie zdůrazňují, že chronická expozice PM2.5 a UFP je spojena se zvýšenou expresí prozánětlivých markerů, jako je IL-1 β , v čichovém bulbu, což souvisí s akumulací amyloidu β (A β), markeru ACH, a podporuje hypotézu o přímém transportu inhalovaných ultrajemných částic do CNS (Calderón-Garcidueñas et al., 2008).



Obrázek č. 2: Cesty transportu inhalovaných znečišťujících látek do mozku (upraveno podle: Aretz et al., 2020)

6. Epidemiologické důkazy vlivu znečištění ovzduší na Alzheimerovu chorobu

Epidemiologické studie se zabývají sběrem dat velkých skupin lidí, které pomáhají odhalit statistické souvislosti, díky čemuž poskytují informace o tom, jaké faktory zvyšují riziko vzniku nemocí, jak se mění zdravotní stav populace v čase nebo jak různé vlivy působí na lidské zdraví. Velmi důležité jsou dlouhodobé tzv. kohortové studie, které sledují zdravotní stav jedinců v průběhu let. V kontextu neurodegenerativních onemocnění umožňují díky rozsáhlým datovým souborům a dlouhodobému sledování jednotlivců rozpoznat jak přímé, tak nepřímé vlivy životního prostředí na rozvoj těchto onemocnění.

V následujícím textu budou shrnuty výsledky klíčových epidemiologických studií, které zkoumaly možný vztah mezi znečištěním ovzduší a výskytem ACH. Přehled studií je uveden v Tabulce č. 1.

Studie Ranft et al. (2009) sledovala 399 žen (68–79 let) žijících více než 20 let u frekventovaných silnic (více než 10 000 aut/den). Tyto ženy vykazovaly horší výsledky v

paměťových testech, pozornosti i čichu. To je považováno za indikátor MCI, která může předcházet ACH. Expozice PM10 (25–54 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) byla hodnocena podle délky expozice a vzdálenosti od silnice (Ranft et al., 2009).

Dopady dlouhodobé expozice PM2.5 na demenci a ACH potvrdila rozsáhlá epidemiologická studie Shi et al. (2020), která analyzovala data více než 63 milionů Američanů (65+) v letech 2000-2016. Každé zvýšení koncentrací PM2.5 o 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ bylo spojeno se 13% nárůstem rizika hospitalizace kvůli demenci, zejména ACH. Vyšší relativní riziko se objevilo u žen, bělošské populace, osob z městských oblastí a regionů s nízkými příjmy. Riziko stoupalo i při koncentracích pod americkým limitem 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, což naznačuje, že pro neurologické zdraví neexistuje bezpečná hladina expozice (Shi et al., 2020).

Podobné závěry přinesla i kanadská studie Chen et al. (2017) na vzorku více než 2 milionů obyvatel Ontaria (55–85 let, 2001–2013). Autoři zjistili, že dlouhodobá expozice znečištěnému ovzduší, konkrétně částicím PM2.5, oxidům dusíku (NO_2) a ozónu (O_3), byla nezávisle spojena se zvýšeným rizikem rozvoje demence, přičemž koncentrace jednotlivých látek se počítaly za období pěti let před diagnózou s dvouletým odstupem a činily v průměru 10,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pro PM2.5, 16,2 ppb pro NO_2 a 45,8 ppb pro O_3 . Osoby žijící v nejméně znečištěných oblastech měly o 16 % vyšší riziko než ty nejméně exponované. Expozice byla odvozena podle bydliště účastníků pomocí satelitních dat a dopravních modelů (Chen et al., 2017).

Tato data doplňuje studie Rhew, Kravchenko et Lyerly (2021) ze Severní Karolíny (USA), která ukázala, že starší osoby (65+ let, více než 2 miliony lidí) vystavené PM2.5 nad 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ měly o 35 % vyšší riziko úmrtí a až o 54 % vyšší riziko hospitalizace kvůli ACH, ve srovnání s osobami z méně znečištěných oblastí (10,27 vs. 6,92 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) (Rhew, Kravchenko et Lyerly, 2021).

Mezinárodní kontext rozšiřuje studie Wu et al. (2015) z Tchaj-wanu, kteří sledovali 871 osob (60+ let, 249 s ACH) po dobu 13 let. Expozice PM10 > 49,23 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ a O_3 > 21,56 ppb byla spojena s vyšším výskytem jak ACH, tak vaskulární demence – obzvláště u žen a starších osob (Wu et al., 2015).

Na strukturální změny mozku se zaměřila studie Power et al. (2018) v rámci projektu ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*), kde bylo 1 753 osob (~76 let) vyšetřeno pomocí MRI (2011–2013). Expozice PM2.5 (9–19 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) a PM10 (16–23 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) v předchozích 5–20 letech byla spojena s menším objemem hlubokých struktur šedé hmoty (thalamus, nucleus caudatus, putamen a pallidum), včetně hipokampu a dalších oblastí typicky atrofujících při ACH (Power et al., 2018).

Na tyto výsledky navázala longitudinální (probíhající po delší dobu a sledující změny u stejných osob) studie Younan et al. (2020), která u 998 žen z USA (73–87 let) sledovala vliv PM2.5 (11,63 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 3 roky před MRI) na epizodickou paměť, tedy zhoršení paměti na konkrétní události a informace z nedávné doby. Expozice byla spojena s rychlejším zhoršením učení a vybavování, což bylo doprovázeno strukturálními změnami mozku (zvýšením tzv. *Alzheimer's Disease Pattern Similarity* skóre) (Younan et al., 2020).

Kombinaci environmentálních a genetických faktorů potvrdila i epidemiologická část studie Cacciottolo et al. (2017). U 3 600 žen (65–79 let) byla expozice PM2.5 nad 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ spojena s téměř dvojnásobným rizikem demence nebo kognitivního deficitu (Cacciottolo et al., 2017).

Tabulka č. 1: Epidemiologické studie vlivu znečištění ovzduší na Alzheimerovu chorobu

Epidemiologické studie				
Studie	Populace	Trvání	Polutanty	Hlavní zjištění
Ranft et al. (2009)	Ženy (68–79 let)	PM10 (20+ let)	~25–54 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	zhoršení paměti, čich, pozornost u žen <74 let
Shi et al. (2020)	63+ milionů osob, 65+ let, USA	2000–2016	PM2.5	Zvýšení PM2.5 o 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ → +13 % riziko hospitalizace pro demenci, vyšší riziko u žen, městských oblastí, bělochů, nízkopříjmových oblastí
Chen et al. (2017)	2+ miliony, 55–85 let, Ontario	2001–2013	PM2.5 (10,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), NO ₂ (16,2 ppb), O ₃ (45,8 ppb)	Expozice PM2.5 → +16 % riziko demence, stanoveno dle PSČ a modelů
Rhew, Kravchenko a Lyerly (2021)	2+ miliony, 65+ let, Severní Karolína	8 let	PM2.5 (10,27 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	PM2.5 > 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ → +35 % úmrtnost, +54 % hospitalizace pro ACH
Wu et al. (2015)	871 osob, 60+ let, Tchaj-wan	13 let	PM10 (> 49,23 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), O ₃ (> 21,56 ppb)	Vysoké hodnoty PM10 a O ₃ → zvýšené riziko ACH a vaskulární demence, zejména u žen
Power et al. (2018)	1 753 osob, prům. 76 let, USA	Expozice 1990–2007, MRI 2011–2013	PM2.5 (9–19 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), PM10 (9–19 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Vyšší expozice → menší objemy šedé hmoty a hipokampu (ACH oblasti)
Yunan et al. (2020)	998 žen, 73–87 let, USA	3 roky před MRI	PM2.5 (11,63 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Expozice → rychlejší pokles epizodické paměti, změny struktury mozku
Cacciottolo et al. (2017)	3 600 žen, 65–79 let, USA	3 roky	PM2.5 (> 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Koncentrace > 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ → dvojnásobné riziko demence, vyšší u APOE ε4

7. *In vivo* studie vlivu znečištění ovzduší na Alzheimerovu chorobu

In vivo studie se provádí přímo na živých organismech, a umožňují tak sledovat biologické děje přirozeně, jak probíhají v těle experimentálních zvířat. V rámci výzkumu ACH tyto studie poskytují náhled na to, jak expozice znečištěnému ovzduší přispívá k rozvoji neuropatologických změn, které jsou typické pro ACH. Nejčastěji jsou využívány myší modely, včetně transgenních linií (například APP/PS1, TgF344-AD), které umožňují sledovat vliv různých forem znečišťujících látek na patofyziologii hlavních znaků ACH, jako je akumulace amyloidu- β a hyperfosforylovaného tau proteinu v reálném čase. Experimenty na zvířatech umožňují sledovat také behaviorální a kognitivní změny, které souvisejí s neurodegenerativními procesy. Přehled *in vivo* publikací je uveden v Tabulce č. 2.

Jednou z prvních studií na zvířatech, která poukázala na možnou souvislost mezi dlouhodobou expozicí znečištěnému ovzduší a neurodegenerací, je práce Calderón-Garcidueñas et al.

(2003). Autoři analyzovali pitevní vzorky mozkové a čichové tkáně u 26 psů různého věku žijících v silně znečištěných částech Mexico City, kde koncentrace ročně přesahují hodnoty 150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pro PM10 a 0,11 ppm pro ozón, a porovnávali je se 14 kontrolními psi z města Tlaxcala s výrazně nižšími koncentracemi. Ve vzorcích z Mexico City byly signifikantně častěji nalezeny depozice A β , znaky oxidačního stresu, aktivace astrocytů (GFAP) a poškození DNA (AP místa) (Calderón-Garcidueñas et al., 2003).

Tato zjištění byla následně podpořena studii na laboratorních zvířatech. V práci Cheng et al. (2016) byli samci myši C57BL/6J vystaveni nanoskopickým částicím (nPM, 343 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) z městské dopravy inhalací 3× týdně 5 hodin denně po dobu 3 týdnů. Již po 5 hodinách se v čichovém epitelu objevil oxidační stres, oxidace lipidů a zvýšená exprese TNF α . Po 20–45 hodinách expozice byly tyto změny detekovány i v čichovém bulbu a mozkové kůře, spolu s apoptózou (cleaved caspase-3), což ukazuje na poškození neuronů a možnou roli inhalovaných částic v neurodegeneraci (Cheng et al., 2016).

Dlouhodobé působení PM2.5 a průnik částic do mozku byl prokázán na myších vystavených PM2.5 (70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 24 týdnů) ve studii Hameed et al. (2020). U testovaných zvířat došlo také ke vzniku amyloidových plaků i neurofibrilárních klubek. Tyto změny doprovázelo zvýšení ceramidu a sulfatidů (Hameed et al., 2020).

Herr et al. (2021) sledovali účinky UFP na 3xTgAD myších po 2 týdnech expozice (4 h denně, 4 dny v týdnu). Došlo ke změnám morfologie mikroglíí a fosforylaci tau (pT205) v hipokampu, ale nikoli ke zvýšení A β plaků. Tyto změny byly pozorovány, aniž by byl zjištěn akutní zánět v plicích, což ukazuje na přímé účinky částic na mozek exponovaných zvířat (Herr et al., 2021).

Tau patologie byla potvrzena také ve studii Levesque et al. (2011), kteří vystavili samce potkanů Fischer 344 částicím z dieselových emisí (DEP, 0–992 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 6 h denně, 7 dní v týdnu, 6 měsíců). Bylo zaznamenáno zvýšení TNF α , A β 42 a hyperfosforylovaného tau, zejména ve středním mozku (Levesque et al., 2011).

Ve studii Shahpasand et al. (2025) sledovali dlouhodobější dopad při expozici C57BL/6 myši zplodinám z benzínu (3 h denně, 3× týdně, po dobu 2 týdnů až 2 měsíců). U exponovaných zvířat došlo k postupnému nárůstu neurotoxického cis-p-tau (pThr231) a současně ke snížení exprese enzymu Pin1 přeměňujícího patogenní cis-p-tau na fyziologickou formu (Shahpasand et al., 2025).

Významné transkripční změny, zvýšení A β 1-42 a fosforylovaného tau byly popsány i v práci, kterou publikoval Israel et al. (2023), po expozici 3xTg-AD myši různým velikostem částic (<0,18 μm ; $\leq 2,5 \mu\text{m}$; 2,5–10 μm) po dobu 3–6 měsíců (5 h/den, 4 dny/týden). Tyto změny byly spojeny s aktivací zánětlivých drah a tumor supresorových genů, a s inhibicí neurogeneze a transkripce (Israel et al., 2023).

Kromě vlivu velikosti částic byl zjištěn i vliv zdroje znečištění. Milani et al. (2020) aplikovali samcům BALB/c myši intratracheálně částice PM2.5 (50 $\mu\text{g}/100 \mu\text{l}$) z dieselových výfuků nebo biomasy. Po 24 hodinách došlo ke zvýšenému oxidačnímu stresu, zánětlivé odpovědi a

změnám v hladinách APP a BACE1, přičemž dieselové částice měly výraznější neurotoxický účinek (Milani et al., 2020).

Ve studii Fonken et al. (2011) ukázali, že dlouhodobá expozice PM_{2.5} z městského prostředí (94,38 µg/m³, 6 h denně, 5 dní v týdnu, 10 měsíců) u C57BL/6 myši vedla nejen k nárůstu hladin prozánětlivých markerů (cytokinů TNFα, IL-1β, IL-6), ale také k funkčním změnám, konkrétně k výraznému zhoršení prostorové paměti, která byla hodnocena pomocí Barnesova bludiště (Fonken et al., 2011). Na paměťové poruchy a změny se zaměřili i Ku et al. (2017), kteří myším kmene C57BL/6 podávali PM_{2.5} aspirací (cíleným zavedením látky do dýchacích cest nebo nosu) (1 nebo 5 mg/kg, obden, 4 týdny). Expozice vedla ke zhoršení prostorové paměti a snížení synaptické plasticity, spojené s vyšší hladinou BACE1. Mechanismus účinku zahrnoval regulaci prostřednictvím změn v mikroRNA miR-574-5p, která ovlivňuje bílkovinu NF-κB (Ku et al., 2017).

Ve studii Kilian et al. (2023) bylo dále ukázáno, že věk zvyšuje zranitelnost. U myši AppNL-G-F a divokého typu po 12týdenní expozici UFP (8× vyšší než okolní, 5 h/den, 4 dny/týden) došlo u mladších jedinců k narušení paměti bez výrazné neuropatologie, zatímco u starších zvířat byla zjištěna neuronální ztráta, zánět a nárůst Aβ (Kilian et al., 2023).

Naopak vliv časně expozice na dlouhodobé kognitivní schopnosti prokázali Cory-Slechta et al. (2018): myši mláďata (C57Bl6/J) vystavená ultrajemným částicím (~45 µg/m³, vývojové období) vykazovala v dospělosti poruchy učení a paměti (Cory-Slechta et al., 2018).

Pohled na kombinaci environmentálních a biologických faktorů, konkrétně teploty a věku na toxické účinky částic popsali Limke et al. (2023) na transgenních červech *C. elegans* (GRU102), exprimujících lidský amyloid beta (Aβ₁₋₄₂). Červi vystaveni nanočásticím SiO₂ (80 µg/ml) vykazovali nejvyšší neurodegeneraci při 15 °C a 10 dnech věku (Limke et al., 2023).

Sahu et al. (2021) testovali samce transgenních myši APP/PS1, kteří mají mutace způsobující nadprodukcí amyloidního β-peptidu (Aβ₁₋₄₂) a tvorbu extracelulárních amyloidových plaků v mladém věku. U 3měsíčních samců vystavených PM_{2.5} (25,8 µg/m³, 6 h/den, 5 dní v týdnu) ukázali výrazné zvýšení exprese prozánětlivých cytokinů (IL-1β, TNF-α, IL-6, IFN-γ, MIP-3α) v kortexu, aktivaci gliových buněk, konkrétně astrocytů a mikroglíí v hipokampu, a ukládání Aβ₁₋₄₀ a Aβ₁₋₄₂, čili zvýšení Aβ plaků v hipokampu (Sahu et al., 2021).

Patten et al. (2021) prokázali vliv dlouhodobé expozice TRAP (15,6 ± 3,7 µg/m³, až 14 měsíců) na transgenní potkany TgF344-AD: zvýšený poměr Aβ₄₂/Aβ₄₀, hyperfosforylace tau, neuronální ztráta a nanočástice v hipokampu byly výraznější u geneticky predisponovaných jedinců (Patten et al., 2021).

Gunawan et al. (2024) pozorovali výraznou akumulaci amyloidu, změnu morfologie mikroglíí, ztrátu neuronů a zvýšenou fosforylaci tau (pSer214) u 3xTgAD myši po intranasální expozici (66 µg/20 µl, každý 3. den, 4 měsíce) magnetitu, dieselových a železných částic (Gunawan et al., 2024).

I krátkodobá expozice UFP (29–132 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 4 h denně, 4 dny týdně, 2 týdny) vedla ke zhoršení prostorové a krátkodobé paměti u starších 3xTg-AD myši, bez ohledu na genetiku (Jew et al., 2019).

In vivo část studie Cacciottolo et al. (2017) také potvrdila vliv genetické predispozice k ACH na zvyšování účinků znečištěného ovzduší. Transgenní myši EFAD (5xFAD/human *APOE* ϵ 3 nebo ϵ 4) byly vystaveny nanoskopickým částicím z městského prostředí po dobu 15 týdnů (225 hodin celkem). Došlo ke zvýšení A β , atrofii CA1 oblasti hipokampu a snížení GluR1, který je nezbytný pro správný přenos nervových signálů. Efekty byly opět výraznější u myši s *APOE* ϵ 4, což podtrhuje souhru genetické predispozice a environmentální expozice při vývoji ACH (Cacciottolo et al., 2017).

Tabulka č. 2: Přehled *in vivo* studií vlivu znečištění ovzduší na Alzheimerovu chorobu

In Vivo studie				
Studie	Model	Typ expozice	Koncentrace / Doba trvání	Hlavní zjištění
Calderón-Garcidueñas et al. (2003)	Psi z Mexico City	PM10 a ozon (reálné podmínky)	PM10 >150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, dlouhodobě	A β , zánět, ox. stres, poškození DNA
Cheng et al. (2016)	Myš C57BL/6J	Inhalace nPM	343 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 5 h/den, 3x týdně, 3 týdny	Oxidační stres a zánět v OE, bulb. Zvýšené apoptózy, poškození neuronů
Hameed et al. (2020)	Myš (neurčeno)	PM2.5	~70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 24 týdnů	Průnik PM do mozku, A β plaky, NFT, \uparrow ceramidy a sulfatidy
Herr et al. (2021)	3xTgAD myši	UFP	4 h/den, 4x týdně, 2 týdny	\uparrow p-tau (pT205), změna mikroglie, \downarrow A β plaky
Levesque et al. (2011)	Potkan Fischer 344	DEP	0–992 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 6 h/den, 7x týdně, 6 měsíců	\uparrow TNF α , A β 42, p-tau (střední mozek)
Shahpasand et al. (2025)	Myš C57BL/6	Spalování benzínu	3 h/den, 3x týdně, 2 týdny – 2 měsíce	\uparrow cis-p-tau, \downarrow Pin1
Israel et al. (2023)	3xTg-AD myši	Inhalace PM (UFP, jemné, hrubé)	5 h/den, 4x týdně, 3–6 měsíců	\uparrow A β 1–42, p-tau, zánětlivé dráhy, \downarrow neurogenese
Milani et al. (2020)	Myš BALB/c	Intratracheální PM2.5	50 $\mu\text{g}/100$ μl , jednorázové	\uparrow APP a BACE1, zánět, vyšší toxicita dieselu
Fonken et al. (2011)	Myš C57BL/6	PM2.5 (město)	94,38 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 6 h/den, 5x týdně, 10 měsíců	Zhoršení paměti, \uparrow TNF- α , IL-1 β , IL-6
Ku et al. (2017)	Myš C57BL/6	Aspirace PM2.5	1–5 mg/kg, obden, 4 týdny	\downarrow paměť, \uparrow BACE1, regulace miR-574-5p
Kilian et al. (2023)	AppNL-G-F myši (mladé/staré)	UFP	8x vyšší než okolní, 5 h/den, 4x týdně, 12 týdnů	Mladé: \downarrow paměť; Staré: \uparrow zánět, neuronální ztráta, \uparrow A β
Cory-Slechta et al. (2018)	Myš C57BL/6J mláďata	UFP	~45 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (10–20x), raný vývoj	Deficit učení a paměti v dospělosti
Limke et al. (2023)	C. elegans GRU102	nSiO ₂ (nanooxid křemičitý)	80 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 10 dní, různé teploty	\downarrow pohyblivost, \uparrow neurodegenerace, vliv věku a teploty
Sahu et al. (2021)	APP/PS1 myši	PM2.5	25.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 6 h/den, 5x týdně, 3 měsíce	\uparrow IL-1 β , TNF- α , A β 1-40/42, aktivace glií
Patten et al. (2021)	TgF344-AD potkani	TRAP (UFP)	15.6 \pm 3.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, až 14 měsíců	\uparrow A β 42/40, p-tau, neuronální ztráta, \uparrow zánět, nanočástice v hippocampu
Gunawan et al. (2024)	3xTgAD myši	Intranasální polutanty	66 $\mu\text{g}/20$ μl , každý 3. den, 4 měsíce	\uparrow p-tau (pSer214), neur. ztráta, \uparrow A β
Jew et al. (2019)	Aged 3xTg-AD myši	UFPs	29–132 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 4 h/den, 4x týdně, 2 týdny	Zhoršení krátkodobé a prostorové paměti
Cacciottolo et al. (2017)	EFAD myši (APOE ϵ 3/ ϵ 4)	nPM	5 h/den, 3x týdně, 15 týdnů	\uparrow A β plaky, větší účinek u APOE ϵ 4; \downarrow GluR1, atrofie CA1

8. *In vitro* studie vlivu znečištění ovzduší na Alzheimerovu chorobu

In vitro studie jsou experimenty prováděné mimo živý organismus, například na buněčných kulturách a tkáních, které umožňují detailně zkoumat biologické mechanismy za kontrolovaných podmínek. Ve výzkumu ACH jsou důležitým nástrojem pro sledování přímých účinků znečišťujících látek na mozkové buňky, zejména neurony, astrocyty a mikroglie, a také pomáhají k pochopení mechanismů, jimiž znečištěné ovzduší ovlivňuje mozkové buňky a přispívá k rozvoji neurodegenerativních změn.

V *in vitro* studiích zabývajících se možným vlivem znečištění ovzduší na ACH, byly nejčastěji použity buněčné modely neuronů, gliových buněk a čichového epitelu exponované částicím získaným z ovzduší. Přehled publikací je uveden v Tabulce č. 3.

V *in vitro* části studie Cheng et al. (2016) použili primární kultury čichového epitelu (OE) a smíšených glií (astrocyty a mikroglie) z potkanů Sprague Dawley, které vystavili nanoskopickým částicím (nPM, 12 µg/ml) z městské dopravy po dobu 1-24 hodin. Došlo ke zvýšené prozánětlivé a oxidační odpovědi, expresi TNF-α, IL-1α, produkci nitritu, oxidačnímu stresu a apoptóze. Buňky OE reagovaly výrazněji než gliové, což poukazuje na jejich zranitelnost vůči znečišťujícím látkám z ovzduší (Cheng et al., 2016).

Na podobné mechanismy upozornila i studie Wang et al. (2018), kde autoři vystavili primární mikroglie a neurony z myši ICR PM2.5 (50 µg/ml, 4 h). Expozice zvýšila apoptózu neuronů a zesílila produkci zánětlivého cytokinu IL-1β prostřednictvím aktivace NLRP3 inflamasomu, závislého na přítomnosti ROS (Wang et al., 2018).

Lin et al. (2022) rozšířili poznatky o vlivu PM2.5 (80 µg/ml, 72 h) na lidské neuronální buňky SH-SY5Y. Expozice vedla k oxidačnímu stresu, zánětu (TNF-α, IL-1β, NF-κB), dysfunkci mitochondrií, apoptóze (aktivace kaspáz 3/9, snížení ATP) a snížení exprese ochranných genů jako *BCL-2* a *PPARγ* (Lin et al., 2022).

Podobně reagovaly i myší neuronální buňky HT22 po expozici DEP (10–50 µg/ml, 3 a 24 h), u kterých byla pozorována zvýšená exprese oxidačních (HO-1, Hsp70) a zánětlivých markerů (COX-2, iNOS), změna složení lipidů, zvýšení APP a BACE1 (Milani et al., 2018).

V *in vitro* části studie Cacciottolo et al. (2017) byly použity neuronální buňky myší N2a-APP/swe exprimující švédskou mutaci APP, které byly vystaveny nPM (10 µg/ml, 24 h) izolovaným ze silničního městského ovzduší v Los Angeles. Došlo ke 35% nárůstu poměru sAPPβ/α a k dvojnásobnému zvýšení hladin Aβ42 v kultivačním médiu, což potvrzuje posun k amyloidogennímu štěpení (Cacciottolo et al., 2017).

Na tyto výsledky navázala následná studie Cacciottolo et al. (2020), kde byly použity tytéž buňky (N2a-APPswe) a byly rovněž vystaveny nPM (10 µg/ml, 24 h). Došlo ke zvýšení 4-HNE, změnám lipidových raftů a zvýšení produkce Aβ a NO (Cacciottolo et al., 2020).

Kromě amyloidu β je klíčovým patologickým znakem ACH také fosforylace tau proteinu. Shang et al. (2019) použili lidské neuronální buňky SH-SY5Y, které byly vystaveny ultrajemnému

černému uhlíku (uBC, 20 µg/ml, 24 h), což vedlo k oxidačnímu stresu, zánětlivé odpovědi, fosforylaci tau (p-Tau) a aktivaci autofágie. Inhibice pozdní fáze autofágie snížila akumulaci p-Tau (Shang et al., 2019).

Sebastijanović et al. (2024) vystavili diferencované SH-SY5Y buňky jednotlivým složkám PM (DEP, Fe₂O₃, TiO₂ nanotrubičky, CeO₂, 3 mg/g buněk, 48 h). DEP, Fe₂O₃ a TiO₂ vedly k tvorbě extracelulárních plaků obsahujících Aβ a tau protein a ke zkrácení neuritů. CeO₂ tyto účinky nemělo (Sebastijanović et al., 2024).

V nedávné studii Mussalo et al. (2024) testovali primární lidské buňky čichové sliznice (OM) od zdravých a pacientů s ACH. Buňky byly vystaveny UFP z emisí motorů, bez filtrace (A0 a A20 podle typu paliva) a s moderní pokročilou filtrací (Euro6). Expozice trvala 24 a 72 hodin při koncentraci 20 l/ml (odpovídající množství částicích zachycených na filtr po průchodu 20 l vzduchu) a ukázala, že UFP, zejména z motoru bez filtrace, narušuje mitochondriální funkce, snižuje produkci ATP, zvyšuje oxidační stres a mění redoxní rovnováhu. U buněk pacientů s ACH byly tyto negativní účinky výraznější (Mussalo et al., 2024).

Na hematoencefalickou bariéru (BBB) se zaměřili Aquino et al. (2023), kde byl model lidské BBB (hCMEC/D3) s mikroglie (hMC3) vystaven DEP (2000 µg/ml, 24 h). Došlo ke snížení exprese a funkce P-glykoproteinu, zvýšení permeability bariéry a narušení její integrity, což může usnadnit akumulaci Aβ (Aquino et al., 2023).

Fagundes et al. (2015) inkubovali mozkové řezy potkanů Wistar s PM_{2.5} (3–10 mg/100 mg tkáně, 60 min, 37 °C). V hipokampu a mozečku, tedy v oblastech často postižených při ACH, se projevil oxidační stres (Fagundes et al., 2015). Jang et al. (2018) použili hipokampální řezy ze starších transgenních 3xTg-AD myší, které vystavili PM (30 µg/ml, 24 h). Pozorovali zvýšení hladiny Aβ a aktivaci gliových buněk, což potvrzuje přímý vliv PM na amyloidogenní dráhu (Jang et al., 2018).

Další stupeň komplexity přinesla studie Kang et al. (2021), která využila lidský 3D mozkový model, který byl vystaven PM_{2.5} (10 µg/ml, 48 h). Částice pronikly přes model BBB, aktivovaly astrocyty, které spustily M1 polarizaci mikroglie, vedoucí ke zvýšení IL-1β, NO, fosforylace tau a neuronální smrti (Kang et al., 2021).

Nejkomplexnější model použili Seo et al. (2023) s využitím *NGV-on-a-chip* (model mozkové jednotky složené z neuronů, glií a cév na mikročipu) s lidskými neurony, mikroglie a endoteliem vystavenými DEP (200 µg/ml, 24 h). Expozice vedla k akumulaci Aβ, fosforylaci tau, zvýšené produkci H₂O₂/ROS a neuronální smrti. GM-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů) z endotelu aktivoval mikroglie a spustil neurodegenerativní kaskádu (Seo et al., 2023).

Tabulka č. 3: Přehled *in vitro* studií vlivu znečištění ovzduší na ACH

In Vitro studie				
Studie	Typ buněk	Polutanty	Koncentrace / Doba trvání	Hlavní zjištění
Cheng et al. (2016)	OE a smíšené glie (potkan, Sprague Dawley)	nPM	12 µg/ml, 1-24 h	↑ TNF-α, IL-1α, nitrit; oxidační stres, apoptóza (výrazněji u OE)
Wang et al. (2018)	Primární neurony a mikroglie (myš ICR)	PM2.5	50 µg/ml, 4 h	↑ apoptóza, ↓ životaschopnost neuronů, ↑ IL-1β skrze NLRP3 inflammasom (ROS závislý)
Lin et al. (2022)	Lidské neuronální buňky SH-SY5Y	PM2.5	80 µg/ml, 72 h	Oxidační stres, zánět (TNF-α, IL-1β), ↓ ATP, ↑ kaspázy, ↓ Bcl-2 a PPARγ
Milani et al. (2018)	Myší neuronální buňky HT22	DEP	10 a 50 µg/ml, 3 h a 24 h	↑ HO-1, Hsp70, COX-2, iNOS; změna lipidů, ↑ APP, BACE1
Cacciottolo et al. (2017)	N2a-APPswe (neurony, myš)	nPM	10 µg/ml, 24 h	↑ sAPPβ/a (35 %), ↑ Aβ42 (2x); posun k amyloidogennímu stádiu APP
Cacciottolo et al. (2020)	N2a-APPswe + model J20 (myš)	nPM	10 µg/ml, 24 h (myš)	↑ 4-HNE, NO, Aβ, APP stádia; účinky potlačeny NAC
Shang et al. (2019)	Lidské neuronální buňky SH-SY5Y	uBC	20 µg/ml, 24 h	Oxidační stres, zánět, fosforylace tau, aktivace autofagie (PI3K/Akt)
Sebastijanović et al. (2024)	Diferencované SH-SY5Y buňky	DEP, Fe ₂ O ₃ , TiO ₂ , CeO ₂	3 mg/g, 48 h	↑ Aβ, p-tau, zkrácení neuritů (DEP, Fe ₂ O ₃ , TiO ₂); CeO ₂ bez účinku
Mussalo et al. (2024)	Primární lidské čichové buňky (OM)	UFP (A0, A20, Euro6)	20 l/ml, 24 a 72 h	↓ ATP, ↑ oxidativní stres, narušená mitochondriální funkce
Aquino et al. (2023)	Model BBB (hCMEC/D3 + hMC3)	DEP	2000 µg/ml, 24 h	↓ P-glykoprotein, ↑ propustnost BBB, narušení integrity, usnadnění akumulace Aβ
Fagundes et al. (2015)	Potkan Wistar (in vitro)	PM2.5	3-10 mg/100 mg tkáně, 60 min	Oxidační stres v hippocampu a mozečku
Jang et al. (2018)	Řezy hipokampu (3xTg-AD myš)	PM	30 µg/ml, 24 h	↑ Aβ, aktivace gliových buněk
Kang et al. (2021)	Lidský 3D mozkový model	PM2.5	10 µg/ml, 48 h	Průnik PM přes BBB, aktivace astrocytů a mikroglie, ↑ IL-1β, NO, p-tau, neuronální smrt
Seo et al. (2022)	NGV-on-a-chip (neurony, mikroglie, endotelie)	DEP	200 µg/ml, 24 h	↑ Aβ, p-tau, H ₂ O ₂ , neuronální smrt; GM-CSF aktivace mikroglie

9. Závěr

Expozice částicím ze znečištěného ovzduší může ovlivňovat buněčné a molekulární procesy související s patogenezí Alzheimerovy choroby. Nejčastěji se jedná o aktivaci mikroglie a indukci neurozánětu (Levesque et al., 2011), zvýšenou produkci reaktivních forem kyslíku (ROS), které vedou k oxidačnímu stresu (Cheng et al., 2016), mitochondriální dysfunkci (Lin et al., 2022) a narušení hematoencefalické bariéry (Calderón-Garcidueñas et al., 2008). Tyto procesy se vzájemně ovlivňují a často vedou k patologickým změnám, které jsou

charakteristické pro Alzheimerovu chorobu, včetně zvýšené akumulace beta amyloidu (Cacciottolo et al., 2017) nebo hyperfosforylace tau proteinu (Grundke-Iqbal et al., 1986).

Inhalované částice, zejména ultrajemné, mohou pronikat přímo přes čichový epitel a čichový nerv, což představuje přímou cestu do mozku nezávislou na hematoencefalické bariéře (Oberdörster et al., 2004). Výsledkem je, že různé procesy, které se podílejí na rozvoji Alzheimerovy choroby, například zánět, oxidační stres či ukládání amyloidu, neprobíhají odděleně, ale ovlivňují se a navzájem posilují, a to může urychlit průběh nemoci.

Toto propojení dává smysl i z evolučního a environmentálního hlediska, protože mozek je citlivý na vnější vlivy a jeho dlouhodobá expozice polutantům může vést k trvalým změnám, které se mohou projevit až po mnoha letech.

I když mnohé studie naznačují, že znečištěné ovzduší poškozuje mozek, je nutné upozornit na omezení některých epidemiologických výzkumů, které často vychází z dat naměřených na přílehlých monitorovacích stanicích, které nemusí přesně odrážet skutečnou expozici jednotlivců. Ta závisí jak na místě bydliště, kvalitě ovzduší v interiéru, na pracovišti a životním stylu. Navíc, nelze vždy jednoznačně prokázat přímý vztah mezi mírou znečištění a rozvojem Alzheimerovy choroby, i když jsou použita ověřená epidemiologická data (např. diagnostikované případy a hodnoty PM). *In vivo* a *in vitro* modely zase nepostihují komplexitu lidského mozku a reálných podmínek dlouhodobé expozice.

Výsledky jsou totiž často ovlivněny faktory jako socioekonomický status, genetická predispozice (např. přítomnost alely *APOE ε4*) nebo životní styl. Experimentální modely nedokážou vždy zcela vystihnout složitost lidského mozku a podmínek reálné expozice, kterým jsou lidé vystavováni (např. dlouhodobá až celoživotní expozice). Kmeny laboratorních zvířat (např. nejčastěji využívané myši kmeny APP/PS1 a 3xTg-AD) nedokáží zcela napodobit komplexní procesy probíhající v lidském mozku, zejména v raných stádiích ACH. Propojení mezi kvalitou ovzduší a vznikem neurodegenerativních změn, včetně Alzheimerovy choroby představuje významný směr výzkumu, který může přispět nejen k pochopení patologie onemocnění, ale i k prevenci a formulaci vhodných preventivních opatření v oblasti veřejného zdraví.

10. Zdroje:

* označena review

Albert, M.S., DeKosky, S.T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H.H., Fox, N.C., Gamst, A., Holtzman, D.M., Jagust, W.J., Petersen, R.C., Snyder, P.J., Carrillo, M.C., Thies, B. and Phelps, C.H. (2011) 'The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease', *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), pp. 270-279.

Alzheimer, A. (1907) 'Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde', *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin*, 64, pp. 146-148.

* Alzheimer's Association (2023) 'Alzheimer's disease facts and figures', *Alzheimer's & Dementia*, 19(4), pp. 700–789.

* Alzheimer's Disease International (2018). *World Alzheimer Report 2018: The state of the art of dementia research: New frontiers*. Available at: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2018.pdf> (Accessed: 15 October 2024).

Aquino, G.V., Dabi, A., Odom, G.J., Lavado, R., Nunn, K., Thomas, K., Schackmuth, B., Shariff, N., Jarajapu, M., Pluto, M., Miller, S.R., Eller, L., Pressley, J., Patel, R.R., Black, J. and Bruce, E.D. (2023). Evaluating the effect of acute diesel exhaust particle exposure on P-glycoprotein efflux transporter in the blood–brain barrier co-cultured with microglia. *Current Research in Toxicology*, 4, p.100107.

Aretz, B., Janssen, F., Vonk, J.M., Heneka, M.T., Boezen, H.M. and Doblhammer, G. (2020) Long-term exposure to fine particulate matter, lung function and cognitive performance: a prospective Dutch cohort study on the underlying routes. *medRxiv* [preprint]. doi: 10.1101/2020.10.14.20212506.

Barnes, L.L., Wilson, R.S., Bienias, J.L., Schneider, J.A., Evans, D.A. and Bennett, D.A. (2005). Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), pp. 685-691.

Bateman, R.J., Xiong, C., Benzinger, T.L.S., Fagan, A.M., Goate, A., Fox, N.C., Marcus, D.S., Cairns, N.J., Xie, X., Blazey, T.M., Holtzman, D.M., Santacruz, A., Buckles, V., Oliver, A., Moulder, K., Aisen, P.S., Ghetti, B., Klunk, W.E., McDade, E., Martins, R.N., Masters, C.L., Mayeux, R., Ringman, J.M., Rossor, M.N., Schofield, P.R., Sperling, R.A., Salloway, S. and Morris, J.C. (2012). Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 367(9), pp.795-804.

Cacciottolo, M., Morgan, T.E., Saffari, A.A., Shirmohammadi, F., Forman, H.J., Sioutas, C. and Finch, C.E. (2020). Traffic-related air pollutants (TRAP-PM) promote neuronal amyloidogenesis through oxidative damage to lipid rafts. *Free Radical Biology and Medicine*, 147, pp. 242–251.

Cacciottolo, M., Wang, X., Driscoll, I., Woodward, N., Saffari, A., Reyes, J., Serre, M.L., Vizuete, W., Sioutas, C., Morgan, T.E., Gatz, M., Chui, H.C., Shumaker, S.A., Resnick, S.M., Espeland, M.A., Finch, C.E.

and Chen, J.C. (2017). Particulate air pollutants, APOE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models. *Translational Psychiatry*, 7(1), e1022.

Cacciottolo, M., Wang, X., Driscoll, I., Woodward, N., Saffari, A., Reyes, J., Serre, M.L., Vizuete, W., Sioutas, C., Morgan, T.E., Gatz, M., Chui, H.C., Shumaker, S.A., Resnick, S.M., Espeland, M.A., Finch, C.E. and Chen, J.C. (2017). Particulate air pollutants, APOE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models. *Translational Psychiatry*, 7(1), e1022.

Cacciottolo, M., Wang, X., Driscoll, I., Woodward, N., Saffari, A., Reyes, J., Serre, M.L., Vizuete, W., Sioutas, C., Morgan, T.E., Gatz, M., Chui, H.C., Shumaker, S.A., Resnick, S.M., Espeland, M.A., Finch, C.E. and Chen, J.C. (2017). Particulate air pollutants, APOE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models. *Translational Psychiatry*, 7(1), e1022.

Calderón-Garcidueñas, L., Azzarelli, B., Acuña, H., Garcia, R., Gambling, T.M., Osnaya, N., Monroy, S., Tizapantzi, M.D.R., Carson, J.L., Villarreal-Calderon, A. and Rewcastle, B. (2002). Air pollution and brain damage. *Toxicologic Pathology*, 30(3), pp.373-389. doi: 10.1080/01926230290166737.

Calderón-Garcidueñas, L., Maronpot, R.R., Torres-Jardón, R., Henríquez-Roldán, C., Schoonhoven, R., Acuña-Ayala, H., Villarreal-Calderón, A., Nakamura, J., Fernando, R., Reed, W., Azzarelli, B. and Swenberg, J.A. (2003). DNA damage in nasal and brain tissues of canines exposed to air pollutants is associated with evidence of chronic brain inflammation and neurodegeneration. *Toxicologic Pathology*, 31(5), pp.524–538.

Calderón-Garcidueñas, L., Solt, A.C., Henríquez-Roldán, C., Torres-Jardón, R., Nuse, B., Herritt, L., Villarreal-Calderón, R., Osnaya, N., Stone, I., García, R., Brooks, D.M., González-Maciel, A., Reynoso-Robles, R., Delgado-Chávez, R. and Reed, W. (2008). Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood-brain barrier, ultrafine particulate deposition, and accumulation of amyloid beta-42 and alpha-synuclein in children and young adults. *Toxicol Pathol*, 36(2), pp.289-310. doi: 10.1177/0192623307313011.

Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L., and Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261(5123), pp. 921-923.

Cory-Slechta, D.A., Allen, J.L., Conrad, K., Marvin, E. and Sobolewski, M. (2018). Developmental exposure to low level ambient ultrafine particle air pollution and cognitive dysfunction. *Neurotoxicology*, 69, pp. 217–231.

* Cummings, J.L. (2004) 'Alzheimer's disease', *The New England Journal of Medicine*, 351(1), pp. 56–67. doi: 10.1056/NEJMra040223.

De Lorenzo, A.J.D. (2008) 'The Olfactory Neuron and the Blood–Brain Barrier', in Wolstenholme, G.E.W. and Knight, J. (eds.) *Taste and Smell in Vertebrates*. London: Ciba Foundation, pp. 161–176. Available

at: <https://www.researchgate.net/publication/230053543> *The Olfactory Neuron and the Blood-Brain Barrier* (Accessed: 21 March 2025).

De Strooper, B., Annaert, W., Cupers, P., Saftig, P., Craessaerts, K., Mumm, J.S., Schroeter, E.H., Schrijvers, V., Wolfe, M.S., Ray, W.J., Goatek, A. and Kopan, R., (1999). Presenilin-1-dependent γ -secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain. *Nature*, 398(6727), pp. 518-522.

Demuro, A., Mina, E., Kaye, R., Milton, S.C., Parker, I. and Glabe, C.G. (2005) 'Calcium dysregulation and membrane disruption as a ubiquitous neurotoxic mechanism of soluble amyloid oligomers', *Journal of Biological Chemistry*, 280(17), pp. 17294–17300. doi: 10.1074/jbc.M500997200.

Du, H., Guo, L., Fang, F., Chen, D., Sosunov, A.A., McKhann, G.M., Yan, Y., Wang, C., Zhang, H., Molkentin, J.D., Gunn-Moore, F.J., Vonsattel, J.P., Arancio, O., Chen, J.X. and Yan, S.D. (2008) 'Cyclophilin D deficiency attenuates mitochondrial and neuronal perturbation and ameliorates learning and memory in Alzheimer's disease', *Nature Medicine*, 14(10), pp. 1097–1105. doi: 10.1038/nm.1868.

Elder, A., Gelein, R., Silva, V., Feikert, T., Opanashuk, L., Carter, J., Potter, R., Maynard, A., Ito, Y., Finkelstein, J. and Oberdörster, G. (2006). Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environmental Health Perspectives*, 114(8), pp.1172-1178. doi:10.1289/ehp.9030.

Fagundes, L.S., Fleck, A.S., Zanchi, A.C., Saldiva, P.H.N. and Rhoden, C.R. (2015). Direct contact with particulate matter increases oxidative stress in different brain structures. *Inhalation Toxicology*, 27(10), pp. 462–467.

Fonken, L.K., Xu, X., Weil, Z.M., Chen, G., Sun, Q., Rajagopalan, S. and Nelson, R.J. (2011). Air pollution impairs cognition, provokes depressive-like behaviors and alters hippocampal cytokine expression and morphology. *Molecular Psychiatry*, 16(10), pp.987–995.

* Gauthier, S. et al. (2006) 'Mild cognitive impairment', *The Lancet*, 367(9518), pp. 1262–1270. doi:10.1016/S0140-6736(06)68542-5

Griffin, W.S., Sheng, J.G., Roberts, G.W. and Mrak, R.E. (1995) 'Interleukin-1 expression in different plaque types in Alzheimer's disease: significance in plaque evolution', *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 54(2), pp. 276–281. doi: 10.1097/00005072-199503000-00014.

Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y.C., Quinlan, M., Wisniewski, H.M. and Binder, L.I. (1986) 'Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83(13), pp. 4913–4917. doi: 10.1073/pnas.83.13.4913.

Gunawan, C., Fleming, C., Irga, P.J., Wong, R.J., Amal, R., Torpy, F.R., Golzan, S.M. and McGrath, K.C. (2024). *Neurodegenerative effects of air pollutant Particles: Biological mechanisms implicated for Early-Onset Alzheimer's disease*. *Environment International*, 185, p.108512.

Hameed, S., Zhao, J. and Zare, R.N. (2020). Ambient PM particles reach mouse brain, generate ultrastructural hallmarks of neuroinflammation, and stimulate amyloid deposition, tangles, and plaque formation. *Talanta Open*, 2, p. 100013.

Herr, D., Branco, P., Vallejos, J., Farahani, R., Dann, C., Folino, A., Luong, H., Chung, Y., Coburn, J., Farahani, R., Allen, J.L. and Cory-Slechta, D.A. (2021). Ultrafine particulate matter exposure induces morphological alterations in microglia and increases tau phosphorylation in 3xTgAD mice. *Neurotoxicology*, 86, pp.72–80.

Chen, H., Kwong, J.C., Copes, R., Hystad, P., van Donkelaar, A., Tu, K., Brook, J.R., Goldberg, M.S., Martin, R.V., Murray, B.J., Wilton, A.S., Kopp, A. and Burnett, R.T. (2017). Exposure to ambient air pollution and the incidence of dementia: A population-based cohort study. *Environmental International*, 108, pp.271–277.

Cheng, H., Saffari, A., Sioutas, C., Forman, H.J., Morgan, T.E. and Finch, C.E. (2016). Nanoscale particulate matter from urban traffic rapidly induces oxidative stress and inflammation in olfactory epithelium with concomitant effects on brain. *Environmental Health Perspectives*, 124(10), pp.1537–1546.

Cheng, H., Saffari, A., Sioutas, C., Forman, H.J., Morgan, T.E. and Finch, C.E. (2016). Nanoscale particulate matter from urban traffic rapidly induces oxidative stress and inflammation in olfactory epithelium with concomitant effects on brain. *Environmental Health Perspectives*, 124(10), pp.1537–1546.

Iliff, J.J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B.A., Peng, W., Gundersen, G.A., Benveniste, H., Vates, G.E., Deane, R., Goldman, S.A., Nagelhus, E.A. and Nedergaard, M. (2012) 'A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β ', *Science Translational Medicine*, 4(147), p. 147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748.

Israel, L.L., Braubach, O., Shatalova, E.S., Chepurna, O., Sharma, S., Klymyshyn, D., Galstyan, A., Chiechi, A., Cox, A., Herman, D., Bliss, B., Hasen, I., Ting, A., Arechavala, R., Kleinman, M.T., Patil, R., Holler, E., Ljubimova, J.Y., Koronyo-Hamaoui, M., Sun, T. and Black, K.L. (2023). Exposure to environmental airborne particulate matter caused wide-ranged transcriptional changes and accelerated Alzheimer's-related pathology: A mouse study. *Neurobiology of Disease*, 187, p. 106307.

* Jack, C.R. Jr. et al. (2024) 'Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease', *Alzheimer's & Dementia*, 20(8), pp. 5143–5169. doi:10.1002/alz.13888

Jack, C.R. Jr., Andrews, J.S., Beach, T.G., Buracchio, T., Dunn, B., Graf, A., Hansson, O., Ho, C., Jagust, W., McDade, E., Molinuevo, J.L., Okonkwo, O.C., Pani, L., Rafii, M.S., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H.M., Sperling, R., Teunissen, C.E. and Carrillo, M.C. (2024) 'Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup', *Alzheimer's & Dementia*, 20(8), pp. 5143–5169.

Jang, S., Kim, E.W., Zhang, Y., Lee, J., Cho, S.Y., Ha, J., Kim, H. and Kim, E. (2018). Particulate matter increases beta-amyloid and activated glial cells in hippocampal tissues of transgenic Alzheimer's

mouse: Involvement of PARP-1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 500(2), pp.333–338.

Jew, K., Herr, D., Wong, C., Kennell, A., Morris-Schaffer, K., Oberdörster, G., O'Banion, M.K., Cory-Slechta, D.A. and Elder, A. (2019). Selective memory and behavioral alterations after ambient ultrafine particulate matter exposure in aged 3xTgAD Alzheimer's disease mice. *Particle and Fibre Toxicology*, 16(1), p. 45.

Kang, Y.J., Tan, H.-Y., Lee, C.Y. and Cho, H. (2021). An air particulate pollutant induces neuroinflammation and neurodegeneration in human brain models. *Advanced Science*, 8(21), p. 2101251.

Kilian, J.G., Mejias-Ortega, M., Hsu, H.-W., Herman, D.A., Vidal, J., Arechavala, R.J., Rensch, S., Dalal, H., Hasen, I., Ting, A., Rodriguez-Ortiz, C.J., Lim, S.-L., Lin, X., Vu, J., Saito, T., Saido, T.C., Kleinman, M.T. and Kitazawa, M. (2023). Exposure to quasi-ultrafine particulate matter accelerates memory impairment and Alzheimer's disease-like neuropathology in the AppNL-G-F knock-in mouse model. *Toxicological Sciences*, 193(2), pp. 175–191.

* Kim, K.-H., Kabir, E. and Kabir, S., 2015. *A review on the human health impact of airborne particulate matter*. *Environment International*, 74, pp. 136–143.

Kreyling, W.G., Semmler, M., Erbe, F., Mayer, P., Takenaka, S., Schulz, H., Oberdörster, G. and Ziesenis, A. (2002). Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues*, 65(20), pp.1513–1530. doi: 10.1080/00984100290071649.

Ku, T., Li, B., Gao, R., Zhang, Y., Yan, W., Ji, X., Li, G. and Sang, N. (2017). NF- κ B-regulated microRNA-574-5p underlies synaptic and cognitive impairment in response to atmospheric PM_{2.5} aspiration. *Particle and Fibre Toxicology*, 14(1), p. 34.

Lammich, S., Kojro, E., Postina, R., Gilbert, S., Pfeiffer, R., Jasionowski, M., Haass, C. and Fahrenholz, F. (1999) 'Constitutive and regulated alpha-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by a disintegrin metalloprotease', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(7), pp. 3922–3927. doi: 10.1073/pnas.96.7.3922.

Levesque, S., Surace, M.J., McDonald, J. and Block, M.L. (2011). Air pollution & the brain: Subchronic diesel exhaust exposure causes neuroinflammation and elevates early markers of neurodegenerative disease. *Journal of Neuroinflammation*, 8, p.105.

Levesque, S., Surace, M.J., McDonald, J. and Block, M.L., (2011). Air pollution & the brain: Subchronic diesel exhaust exposure causes neuroinflammation and elevates early markers of neurodegenerative disease. *Journal of Neuroinflammation*, 8(1), p.105. doi: 10.1186/1742-2094-8-105.

Limke, A., Scharpf, I., Blesing, F. and von Mikecz, A. (2023). Tire components, age and temperature accelerate neurodegeneration in *C. elegans* models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Environmental Pollution*, 328, p. 121660.

Lin, C.-H., Nicol, C.J.B., Wan, C., Chen, S.-J., Huang, R.-N. and Chiang, M.-C. (2022). Exposure to PM2.5 induces neurotoxicity, mitochondrial dysfunction, oxidative stress and inflammation in human SH-SY5Y neuronal cells. *Neurotoxicology*, 88, pp.25–35.

* Liu, C.-C., Kanekiyo, T., Xu, H. and Bu, G. (2013) 'Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy', *Nature Reviews Neurology*, 9(2), pp. 106–118. doi:10.1038/nrneurol.2012.263

Manczak, M., Anekonda, T.S., Henson, E., Park, B.S., Quinn, J. and Reddy, P.H. (2006) 'Mitochondria are a direct site of A β accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression', *Human Molecular Genetics*, 15(9), pp. 1437–1449. doi: 10.1093/hmg/ddl066.

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), pp. 263-269.

Mega, M.S., Cummings, J.L., Fiorello, T. and Gornbein, J. (1996) 'The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease', *Neurology*, 46(1), pp. 130–135.

Milani, C., Corsetto, P.A., Farina, F., Botto, L., Lonati, E., Massimino, L., Rizzo, A.M., Bulbarelli, A. and Palestini, P. (2018). Early evidence of stress in immortalized neurons exposed to diesel particles: the role of lipid reshaping behind oxidative stress and inflammation. *Toxicology*, 409, pp.63–72.

Milani, C., Farina, F., Botto, L., Massimino, L., Lonati, E., Donzelli, E., Ballarini, E., Crippa, L., Marmiroli, P., Bulbarelli, A. and Palestini, P. (2020). Systemic exposure to air pollution induces oxidative stress and inflammation in mouse brain, contributing to neurodegeneration onset. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), p. 3699.

Miners, J.S., Van Helmond, Z., Chalmers, K., Wilcock, G., Love, S. and Kehoe, P.G. (2006) 'Decreased expression and activity of neprilysin in Alzheimer disease are associated with cerebral amyloid angiopathy', *Journal of Neuro pathology & Experimental Neurology*, 65(10), pp. 1012–1021. doi: 10.1097/01.jnen.0000240463.87886.9a.

Mussalo, L., Lampinen, R., Avesani, S., Závodná, T., Krejčík, Z., Kalapudas, J., Penttilä, E., Löppönen, H., Koivisto, A.M., Malm, T., Topinka, J., Giugno, R., Jalava, P. and Kanninen, K.M. (2024). *Traffic-related ultrafine particles impair mitochondrial functions in human olfactory mucosa cells – Implications for Alzheimer's disease*. *Redox Biology*, 75, p.103272.

Noble, W., Planel, E., Zehr, C., Olm, V., Meyerson, J., Suleman, F., Gaynor, K., Wang, L., LaFrancois, J., Feinstein, B., Burns, M., Krishnamurthy, P., Wen, Y., Bhat, R., Lewis, J., Dickson, D. and Duff, K. (2005) 'Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(19), pp. 6990–6995. doi: 10.1073/pnas.0500466102.

Oberdörster, G., Sharp, Z., Atudorei, V., Elder, A., Gelein, R., Kreyling, W. & Cox, C. (2004) 'Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain', *Inhalation Toxicology*, 16(6-7), pp. 437–445. doi: 10.1080/08958370490439597.

Oppenheim, H.A., Lucero, J., Guyot, A.C., Herbert, L.M., McDonald, J.D., Mabondzo, A. and Lund, A.K. (2013). Exposure to vehicle emissions results in altered blood brain barrier permeability and expression of matrix metalloproteinases and tight junction proteins in mice. *Part Fibre Toxicol.*, 10, p.62. doi: 10.1186/1743-8977-10-62.

Patten, K.T., Valenzuela, A.E., Wallis, C., Berg, E.L., Silverman, J.L., Bein, K.J., Wexler, A.S. and Lein, P.J. (2021). The effects of chronic exposure to ambient traffic-related air pollution on Alzheimer's disease phenotypes in wildtype and genetically predisposed male and female rats. *Environmental Health Perspectives*, 129(5), p. 057005.

Petersen, R.C., Waring, S.C., Smith, G.E., Tangalos, E.G., Thibodeau, S.N. and Kokmen, E. (1996). Predictive Value of APOE Genotyping in Incipient Alzheimer's Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 802(1), pp. 58–69.

Power, M.C., Lamichhane, A.P., Liao, D., Xu, X., Jack, C.R., Gottesman, R.F., Mosley, T., Stewart, J.D., Yanosky, J.D. and Whitsel, E.A. (2018). The Association of Long-Term Exposure to Particulate Matter Air Pollution with Brain MRI Findings: The ARIC Study. *Environmental Health Perspectives*, 126(2), pp.027009. doi:10.1289/EHP2152.

* Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.C., Wu, Y.T. and Prina, M. (2015) *World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*. Alzheimer's Disease International. Available at: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2015.pdf> (Accessed: 15 October 2024).

Prince, M.J., Wu, F., Guo, Y., Gutierrez Robledo, L.M., O'Donnell, M., Sullivan, R. and Yusuf, S. (2014). The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *The Lancet*, 385(9967), pp. 549-562.

* Przedborski, S., Vila, M. and Jackson-Lewis, V. (2003) 'Neurodegeneration: what is it and where are we?', *The Journal of Clinical Investigation*, 111(1), pp. 3–10. doi:10.1172/JCI17522

* Qian, X., Li, H. and Wang, Q. (2013). *Heavy metals in atmospheric particulate matter: A comprehensive understanding is needed for monitoring and risk mitigation*. *Environmental Science & Technology*, 47(23), pp.13210–13211.

Rajan, K.B., Weuve, J., Barnes, L.L., Wilson, R.S. and Evans, D.A. (2021). Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020–2060). *Alzheimer's & Dementia*, 17(12), pp. 1966-1975.

Ranft, U., Schikowski, T., Sugiri, D., Krutmann, J. and Krämer, U. (2009). Long-term exposure to traffic-related particulate matter impairs cognitive function in the elderly. *Environmental Research*, 109(8), pp. 1004–1011.

- Rhew, S.H., Kravchenko, J. and Lysterly, H.K. (2021). *Exposure to low-dose ambient fine particulate matter PM_{2.5} and Alzheimer's disease, non-Alzheimer's dementia, and Parkinson's disease in North Carolina*. PLoS ONE, 16(7), e0253253.
- Sahu, B., Mackos, A.R., Floden, A.M., Wold, L.E. and Combs, C.K. (2021). Particulate matter exposure exacerbates amyloid- β plaque deposition and gliosis in APP/PS1 mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, 80(2), pp. 761–774. doi:10.3233/JAD-200919.
- Sebastijanović, A., Camassa, L.M.A., Malmborg, V., Kralj, S., Pagels, J., Vogel, U., Zienolddiny-Narui, S., Urbančič, I., Koklič, T. and Štrancar, J. (2024). Particulate matter constituents trigger the formation of extracellular amyloid β and Tau-containing plaques and neurite shortening in vitro. *Nanotoxicology*, 18(4), pp.335–353.
- Seo, S., Jang, M., Kim, H., Sung, J.H., Choi, N., Lee, K. and Kim, H.N. (2023). Neuro-Glia-Vascular-on-a-Chip System to Assess Aggravated Neurodegeneration via Brain Endothelial Cells upon Exposure to Diesel Exhaust Particles. *Advanced Functional Materials*, 33(12), p. 2210123.
- Shahpasand, S., Khatami, S.H., Ehtiati, S., Salmani, F., Zarei, T., Shahpasand, K., Ghobeh, M. and Karima, S. (2025). Investigation of the expression of Cis P-tau and Pin1 proteins following air pollution induction in the brain tissue of C57BL/6 mice. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 72(1), pp. 247–259.
- Shang, Y., Zhang, R., Chen, N., Wang, J., Liu, Y., Duan, Y., Liu, Y., Xie, Y., Liu, B. and Liu, J. (2019). Ultrafine carbon black induces Alzheimer-like changes in SH-SY5Y cells and mouse brain and impairs autophagic flux. *Environmental Pollution*, 246, pp.763–771.
- Shankar, G.M., Li, S., Mehta, T.H., Garcia-Munoz, A., Shepardson, N.E., Smith, I., Brett, F.M., Farrell, M.A., Rowan, M.J., Lemere, C.A., Regan, C.M., Walsh, D.M., Sabatini, B.L. and Selkoe, D.J. (2008) 'Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory', *Nature Medicine*, 14(8), pp. 837–842. doi: 10.1038/nm1782.
- Shi, L., Wu, X., Danesh Yazdi, M., Braun, D., Abu Awad, Y., Wei, Y., Liu, P., Di, Q., Wang, Y., Schwartz, J., Dominici, F., Kioumourtoglou, M.A. and Zanobetti, A. (2020). Long-term effects of PM_{2.5} on neurological disorders in the American Medicare population: a longitudinal cohort study. *The Lancet Planetary Health*, 4(12), e557–e565.
- Shou, Y., Zhu, X., Zhu, D., Yin, H., Shi, Y., Chen, M., Lu, L., Qian, Q., Zhao, D., Hu, Y. and Wang, H. (2020) Ambient PM_{2.5} chronic exposure leads to cognitive decline in mice: From pulmonary to neuronal inflammation. *Toxicology Letters*, 331, pp. 208–217. doi: 10.1016/j.toxlet.2020.06.014.
- Stamer, K., Vogel, R., Thies, E., Mandelkow, E. and Mandelkow, E.M. (2002) 'Tau blocks traffic of organelles, neurofilaments, and APP vesicles in neurons and enhances oxidative stress', *Journal of Cell Biology*, 156(6), pp. 1051–1063. doi: 10.1083/jcb.200108057.
- Taylor, C.A., Greenlund, S.F., McGuire, L.C., Lu, H. and Croft, J.B. (2017). Deaths from Alzheimer's Disease — United States, 1999–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 66(20), pp. 521-526.

Vassar, R., Bennett, B.D., Babu-Khan, S., Kahn, S., Mendiaz, E.A., Denis, P., Teplow, D.B., Ross, S., Amarante, P., Loeloff, R., Luo, Y., Fisher, S., Fuller, J., Edenson, S., Lile, J., Jarosinski, M.A., Biere, A.L., Curran, E., Burgess, T., Louis, J.C., Collins, F., Treanor, J., Rogers, G. and Citron, M. (1999) 'Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE', *Science*, 286(5440), pp. 735–741. doi: 10.1126/science.286.5440.735.

Wang, B.R., Shi, J.Q., Ge, N.N., Ou, Z., Tian, Y.Y., Jiang, T., Zhou, J.S., Xu, J. and Zhang, Y.D. (2018). PM2.5 exposure aggravates oligomeric amyloid beta-induced neuronal injury and promotes NLRP3 inflammasome activation in an in vitro model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), p.132.

Weichenthal, S., Christidis, T., Olaniyan, T., van Donkelaar, A., Martin, R., Tjepkema, M., Burnett, R.T. and Brauer, M. (2024). *Epidemiological studies likely need to consider PM2.5 composition even if total outdoor PM2.5 mass concentration is the exposure of interest*. *Environmental Epidemiology*, 8(4), e317.

Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.C., Wu, Y.-T., Prina, M., Winblad, B., Jönsson, L., Liu, Z. and Prince, M. (2017). The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's & Dementia*, 13(1), pp. 1-7.

* World Health Organization (2022) 'Dementia: Key facts'. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (Accessed: 15 October 2024).

* World Health Organization (2024) 'The top 10 causes of death', *Fact sheets*, 7 August. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (Accessed: 6. prosince 2024).

* World Health Organization, 2021. *WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide: executive summary*. Geneva: World Health Organization.

Wu, Y.-C., Lin, Y.-C., Yu, H.-L., Chen, J.-H., Chen, T.-F., Sun, Y., Wen, L.-L., Yip, P.-K., Chu, Y.-M. and Chen, Y.-C. (2015). *Association between air pollutants and dementia risk in the elderly*. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1(2), pp. 220–228.

Younan, D., Petkus, A.J., Widaman, K.F., Wang, X., Casanova, R., Espeland, M.A., Gatz, M., Henderson, V.W., Manson, J.E., Rapp, S.R., Sachs, B.C., Serre, M.L., Gaussoin, S.A., Barnard, R., Saldana, S., Vizuet, W., Beavers, D.P., Salinas, J.A., Chui, H.C., Resnick, S.M., Shumaker, S.A. and Chen, J.C. (2020). Particulate matter and episodic memory decline mediated by early neuroanatomic biomarkers of Alzheimer's disease. *Brain*, 143(1), pp.289–302.

* Zhang, X.-X., Tian, Y., Wang, Z.-T., Ma, Y.-H., Tan, L. and Yu, J.-T. (2021). The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 8(3), pp. 313-321.