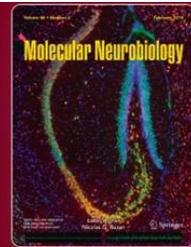


Neuroinfiammazione indotta da *Borrelia burgdorferi* nella malattia di Lyme: un potenziale fattore scatenante della patologia del morbo di Alzheimer?



Revisione | Pubblicato: 21 gennaio 2026

Neurobiologia molecolare

Ria Ahuja, Ayleen Shaban, Jyotsna Chawla  & Mayur S. Parmar 

Borrelia burgdorferi-Induced Neuroinflammation in Lyme Disease: A Potential Driver of Alzheimer's Disease Pathology? Mol Neurobiol. 2026 Jan 21;63(1):381. doi: 10.1007/s12035-026-05676-4. PMID: 41563653.

Estratto

Nuove evidenze suggeriscono che le infezioni croniche possano contribuire a malattie neurodegenerative come il morbo di Alzheimer (AD). Una di queste infezioni è causata da *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*Bbsl*), il complesso di spirochete responsabile della malattia di Lyme, che può invadere il sistema nervoso centrale (SNC) e scatenare la neuroborreliosi di Lyme (LNB). L'infezione da *Bbsl* è associata a risposte neuroinfiammatorie persistenti e meccanismi di evasione immunitaria, che possono contribuire a sequele neurologiche a lungo termine in un sottogruppo di pazienti. La neuroinfiammazione è sempre più riconosciuta come un fattore che contribuisce alla patogenesi dell'AD. Questa revisione esamina le sovrapposizioni meccanicistiche proposte tra LNB e AD, concentrando sul ruolo della neuroinfiammazione indotta da *Bbsl* nel determinare l'accumulo di beta-amiloide (A β) e la patologia tau. Riassumiamo i dati provenienti da studi in vitro, in vivo e post-mortem che riportano la co-localizzazione test-dipendente di *Borrelia* con la patologia tipica della DA in casi selezionati, insieme a studi epidemiologici che forniscono risultati contrastanti. Mentre alcuni studi suggeriscono un'associazione tra l'esposizione a *Bbsl* e il rischio neurodegenerativo, altri non riportano alcuna chiara correlazione. Nel complesso, le prove attuali indicano solo un'associazione e non è stata stabilita una relazione causale tra l'infezione da *Bbsl* e la DA. La comprensione di questo potenziale collegamento potrebbe orientare futuri studi meccanicistici, lo sviluppo di biomarcatori e strategie preventive mirate alla neuroinfiammazione cronica indotta da infezioni per affrontare l'ipotesi.

Introduzione

La malattia di Alzheimer (AD) è una complessa malattia neurodegenerativa influenzata da molteplici fattori, tra cui predisposizioni genetiche, esposizioni ambientali e disfunzione vascolare. Oltre a questi paradigmi consolidati, gli agenti infettivi sono emersi come potenziali fattori che contribuiscono alla patologia dell'AD inducendo neuroinfiammazione cronica, promuovendo l'aggregazione di beta-amiloide (A β) ed esacerbando l'iperfosforilazione della proteina tau, che sono tratti distintivi chiave della malattia [1]. Patogeni virali e batterici come *il virus Herpes simplex di tipo 1* (HSV-1), *la Chlamydia pneumoniae* e *il Porphyromonas gingivalis* sono stati implicati in questi processi. Ad esempio, i frammenti glicoproteici dell'HSV-1 imitano l'A β , favorendo la formazione di fibrille e la neurotossicità, mentre l'infezione e

I'infiammazione persistenti possono guidare la deposizione di A β [2, 3]. La *Chlamydia pneumoniae* può invadere il sistema nervoso centrale attraverso i nervi olfattivi e trigeminali, amplificando la neuroinfiammazione e il rischio di AD [4]. Allo stesso modo, è stato dimostrato che *Porphyromonas gingivalis*, un patogeno parodontale, promuove la neuroinfiammazione e la produzione di A β nei cervelli affetti da AD [5]. L'evidenza di infezioni polimicrobiche nel tessuto cerebrale dell'AD supporta ulteriormente una più ampia "ipotesi infettiva", in cui le infezioni croniche o ricorrenti possono innescare o amplificare cascate amiloidogeniche e infiammatorie [6].

In questo panorama, *Borrelia burgdorferi* sensu lato (*Bbsl*), un gruppo di spirochete responsabile della borreliosi di Lyme, emerge come un fattore biologicamente plausibile, ma molto dibattuto, che contribuisce ai processi neuroinfiammatori che possono intersecarsi con la patologia correlata all'AD. La malattia di Lyme, un'infezione diffusa trasmessa dalle zecche, mostra un'incidenza crescente in Nord America, Europa e Asia [7, 8] ed è sempre più segnalata in Sud America [9] e Africa [10]. L'agente eziologico, *Bbsl*, comprende diverse specie patogene in grado di invadere il SNC e causare la neuroborreliosi di Lyme (LNB). Mentre *Bbsl* è distribuito a livello globale, le specie responsabili della LNB variano a seconda della regione. In Europa, le manifestazioni neurologiche sono più comunemente associate a *B. garinii* e *B. bavariensis*, che predominano nei casi precoci di LNB. Al contrario, negli Stati Uniti (USA), la LNB è causata quasi esclusivamente da *Borrelia burgdorferi* sensu stricto (*Bbss*), l'agente primario e sostanzialmente unico della malattia di Lyme sia sistematica che neurologica nel Nord America [11, 12, 13]. Negli Stati Uniti, le aree ad alta incidenza sono definite come stati con un'incidenza media annua di ≥ 10 casi confermati ogni 100.000 abitanti in un periodo di 3 anni, mentre in alcune parti d'Europa, l'incidenza riportata può superare i 100 casi ogni 100.000 abitanti [14, 15].

Poiché si prevede che l'AD raddoppierà e la prevalenza totale negli Stati Uniti aumenterà da 6,9 milioni a 13,8 milioni entro il 2060 [16], la comprensione di ulteriori fattori di rischio oltre alle placche amiloidi e agli ammassi di tau rimane urgente. Prove emergenti suggeriscono che gli agenti infettivi, incluso *Bbsl*, possono contribuire ai processi neurodegenerativi; tuttavia, questa ipotesi rimane controversa, con diversi studi che riportano risultati contrastanti o nessuna chiara associazione piuttosto che un ruolo causale definitivo.

Riconoscendo questo dibattito in corso e la complessità delle prove esistenti, questa revisione esamina criticamente la plausibilità biologica e i dati disponibili a supporto di un ruolo di *Bbsl* nella patologia dell'AD, considerando anche studi che mettono in discussione questa associazione. Alcune ricerche riportano la presenza o la co-localizzazione di *Bbsl* con placche amiloidi e patologia tau nei tessuti cerebrali dell'AD [17, 18, 19, 20]. Al contrario, altri studi non trovano prove convincenti di *Bbsl* nei cervelli dell'AD o un aumento del rischio di demenza nei pazienti con malattia di Lyme [21]. Inoltre, Galbussera et al. e O'Day e Catalano non riescono a trovare supporto sierologico o epidemiologico per *Bbsl* nei pazienti con AD [22, 23].

Da una prospettiva clinica, questa revisione sottolinea la necessità di approcci diagnostici e terapeutici migliorati, poiché le attuali misure spesso non riescono a rilevare il contributo infettivo alla neurodegenerazione. Nota: in questa revisione, *Bbsl* si riferisce all'ampio complesso di spirochete correlate alla malattia di Lyme, mentre *Bbss* viene utilizzato quando si fa riferimento specificamente alla genospecie nordamericana o a specifici ceppi di laboratorio come B31.

Patogenesi iniziale e disseminazione di *Bbsl*

Dal morso di zecca all'invasione del sistema nervoso centrale

La malattia di Lyme è un'antropozoonosi multisistemica con manifestazioni infiammatorie causate da membri del complesso *Bbsl*, spirochete microaerofile, trasmesse dalle zecche *Ixodes spp*. All'interno della zecca, le spirochete risiedono nell'intestino medio e migrano verso le ghiandole salivari durante l'alimentazione, da dove vengono introdotte nella pelle dell'ospite. Le spirochete possono essere eliminate dalla risposta immunitaria dell'ospite o rimanere vitali, localizzandosi sulla pelle e causando il classico eritema migrante [24]. L'agente eziologico della malattia di Lyme varia a seconda della regione: negli Stati Uniti predomina *Bbss*, mentre in Europa la malattia di Lyme può essere causata da diverse specie di *Borreliae* appartenenti al gruppo Lyme: *B. garinii* e *B. bavariensis* con tropismo per il sistema nervoso, così come *B. afzelii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *Bbss*, *B. spielmani* [8, 11].

La malattia progredisce attraverso tre fasi: infezione localizzata precoce, infezione disseminata precoce e malattia in fase avanzata, ciascuna con la sua rispettiva presentazione e manifestazione della malattia [25]. La malattia localizzata precoce si verifica in genere entro ~ 3-30 giorni dopo una puntura di zecca ed è caratterizzata da eritema migrante (EM), una lesione anulare in lenta espansione > 5 cm nel sito del morso, che è diagnostica nel contesto clinico ed epidemiologico appropriato [14, 25]. L'EM è una caratteristica patognomonica della malattia di Lyme ma non compare immediatamente dopo l'esposizione [25].

Durante la *fase disseminata precoce*, gli spirochetti possono diffondersi per via ematogena a più sistemi di organi [25]. I pazienti possono sviluppare mioartralgie mono o oligoarticolari migranti, manifestazioni neurologiche come mal di testa, meningite linfocitaria, radicoloneurite o paralisi dei nervi cranici (più comunemente coinvolgimento del nervo facciale), così come manifestazioni dermatologiche tra cui lesioni multiple di eritema migrante secondario o linfocitoma borreliale [25, 26]. Può verificarsi anche un coinvolgimento cardiaco, che si manifesta più comunemente come anomalie della conduzione cardiaca o miocardite.

La *terza fase*, o *forma tardiva*, si sviluppa tipicamente dopo diversi mesi in individui non trattati o trattati in modo inadeguato ed è caratterizzata da artrite cronica, acrodermatite cronica atrofica o neuroborreliosi tardiva [26]. La febbre può verificarsi durante la malattia di Lyme precoce ed è generalmente meno evidente nelle manifestazioni successive [7, 25]; tuttavia, *B. mayonii* rappresenta una notevole eccezione, essendo stata associata a spirochetemia marcatamente più elevata e presentazioni febbrili più frequenti (a volte di alto grado) rispetto alla tipica infezione da *B. burgdorferi* [27].

Inoltre, le sindromi cliniche mostrano associazioni di specie (ad esempio, acrodermatite cronica atrofica con *B. afzelii*; LNB europea precoce con *B. garinii/B. bavariensis*) [26, 28], sebbene si verifichi una sovrapposizione. Nello stadio avanzato, di solito mesi o anni dopo l'infezione, i pazienti possono sviluppare la forma tardiva con artrite di Lyme monoarticolare o oligoarticolare, più spesso nelle ginocchia e sintomi cardiaci [7] e a livello cutaneo l'acrodermatite cronica atrofica (ACA), tipicamente causata da *B. afzelii* e in alcuni casi da *B. valaisiana*. Le manifestazioni neurologiche tardive sono rare e le forme periferiche degli arti possono essere secondarie all'ACA, a causa della diffusione di *B. afzelii* dalla pelle alle piccole fibre sottostanti.

Le spirochete mostrano un'affinità per il sistema nervoso, le articolazioni, il cuore e gli occhi e sono state rilevate anche nel fegato, nella milza e nei linfonodi. Nella fase avanzata, in genere mesi o anni dopo l'infezione, i pazienti possono sviluppare artrite di Lyme cronica monoarticolare o poliarticolare e sintomi cardiaci o neurologici progressivi [7].

Una manifestazione grave, LNB, si verifica quando *Bbsl* invade il SNC. Dopo essere entrate nell'ospite attraverso il morso di una zecca infetta, le spirochete si disseminano per raggiungere tessuti distanti,

incluso il SNC. Queste spirochete hanno una forte affinità per il sistema nervoso e attraversano la barriera emato-encefalica (BBB) interagendo con le cellule endoteliali e inducendo il rilascio di metalloproteinasi della matrice (MMP), che degradano l'integrità strutturale della barriera [29]. Le manifestazioni neurologiche si verificano fino a circa il 10-15% dei casi di Lyme non trattati, presentandosi con sintomi come radicolite, paralisi facciale, encefalite o mielite [8].

In circa il 10% dei pazienti che presentano eritema migrante ma nessun altro sintomo sistematico, gli spirochetti *Bbsl* o il loro DNA possono essere rilevati nel flusso sanguigno o nel liquido cerebrospinale, indicando che la penetrazione nel SNC può verificarsi molto presto nel corso dell'infezione [8].

Persistenza *Bbsl* e neuroinfiammazione cronica

Bbss può impiegare molteplici strategie che facilitano l'ingresso nel SNC e l'evasione immunitaria, potenzialmente sostenendo la segnalazione di neuroinfiammazione cronica negli ospiti suscettibili. Un meccanismo chiave è l'aggregazione simile a un biofilm o il clustering strutturato di spirochetti, dove *Bbss* (ceppo B31) crea cluster batterici composti da polisaccaridi, proteine e acidi nucleici. Questi biofilm proteggono *Bbss* dal rilevamento immunitario e aumentano la resistenza agli antibiotici, consentendo l'infezione cronica e l'infiammazione localizzata che possono promuovere la formazione di placche senili, sebbene le prove dirette in vivo nell'uomo rimangano limitate [17].

Bbsl subisce anche variazioni antigeniche alterando le sue proteine di superficie esterna (Osp) per eludere il riconoscimento immunitario, facilitando la persistenza all'interno del SNC. La microglia umana primaria (in vitro) risponde attivamente a *Bbsl* sovrapponendo i geni correlati alla fagocitosi come MARCO, SCARB1 e CD14 [30]. In particolare, questa risposta è robusta non solo alle spirochete vive, ma anche ai detriti batterici uccisi dagli antibiotici e sonicati, indicando che i componenti microbici residui possono continuare a guidare l'attivazione immunitaria innata. *Bbsl* interrompe la BBB attraverso il rilascio di metalloproteinasi della matrice (MMP), facilitando l'invasione del SNC [31].

Questa persistente infiammazione post-infezione può amplificare lo stress neuroinfiammatorio attraverso il rilascio prolungato di citochine pro-infiammatorie come IL-6, IL-8, CXCL-1 e CXCL-10, che la microglia umana secerne in risposta ai detriti batterici *Bbss* uccisi dagli antibiotici e sonicati [30]. La disregolazione del percorso del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR), con espressione sovrapponibile di FGFR1-3 nella microglia in risposta a *Bbss* sia vivi che non vitali (sonicati) (ceppo B31, clone 5A19) [11], può perpetuare la segnalazione infiammatoria e alterare le risposte neuroprotettive FGF, contribuendo così all'attivazione neuroimmunitaria sostenuta. Anche dopo il trattamento antibiotico, i detriti *Bbss* persistono e inducono infiammazione nella microglia, sovrapponendo TLR3 e promuovendo la secrezione di citochine pro-infiammatorie come IL-6 e IL-8 [30]. Livelli elevati di CXCL13 nel liquido cerebrospinale (CSF), insieme a un aumento di NfL che riflette un danno neuroassonale acuto, indicano un coinvolgimento neuroinfiammatorio attivo durante la neuroborreliosi. Sebbene questi biomarcatori si normalizzino tipicamente dopo la terapia antibiotica [32, 33], il danno strutturale transitorio e il rilascio di detriti neuronali possono plausibilmente avviare una segnalazione neuroinfiammatoria a valle, contribuendo potenzialmente alla disregolazione neuroimmunitaria a lungo termine o ai processi amiloidogenici. Questi meccanismi contribuiscono collettivamente alla segnalazione neuroinfiammatoria sostenuta nella LNB, che può intersecarsi con percorsi implicati nella patologia simile all'AD.

Patologia del morbo di Alzheimer

Segni neuropatologici

L'AD è caratterizzato da caratteristiche neuropatologiche chiave, tra cui placche amiloidi- β che si formano dalla scissione anomala della proteina precursore dell'amiloide (APP), che porta all'aggregazione extracellulare, all'interruzione della funzione sinaptica e alla morte neuronale, insieme a grovigli neurofibrillari costituiti da tau iperfosforilata, che si aggregano in strutture insolubili che compromettono il trasporto intracellulare e l'integrità neuronale [34]. La neuroinfiammazione cronica, guidata da microglia e astrociti attivati, esacerba questo danno rilasciando citochine pro-infiammatorie e specie reattive dell'ossigeno, creando un ambiente tossico che amplifica la progressione dell'AD [35, 36]. Si ritiene che la neuroinfiammazione svolga un ruolo cruciale nello sviluppo dell'AD.

Amiloide e tau come potenziali risposte antimicrobiche

Nuove prove suggeriscono che le proteine A β e tau possano funzionare come agenti protettivi che, se disegolati, contribuiscono alla patologia dell'AD. Kumar et al. hanno dimostrato che A β protegge dalle infezioni nei modelli animali sequestrando e neutralizzando i microbi [37]. Separatamente, Hyde et al. hanno scoperto che la proteina tau agisce come difesa cellulare iperfosforilandosi durante le infezioni in un processo che protegge i neuroni [38]. Tuttavia, questi ruoli protettivi possono portare ad un accumulo patologico quando attivati cronicamente, con conseguente neuroinfiammazione, disfunzione sinaptica e morte neuronale [37, 38]. Questa dualità di A β e tau come agenti protettivi e contributori alla patologia dell'AD sottolinea la necessità di ulteriori ricerche su come le infezioni potrebbero innescare la loro disegolazione.

***Bbs1* e patologia del morbo di Alzheimer**

Convergenza spaziale: co-localizzazione con amiloide e tau

Prove crescenti suggeriscono che *Bbss* possa influenzare i percorsi amiloidogenici e la taupatia, come osservato in condizioni sperimentali. Miklossy et al. hanno indagato questa ipotesi utilizzando colture primarie di astrociti, microglia e neuroni derivati da tessuto cerebrale di ratto Sprague-Dawley [19]. Queste cellule sono state esposte in vitro a *Bbss* (ceppo B31), producendo depositi di A β simili a placche e aumento della tau fosforilata (tau p-tau/AT8-reattiva), ovvero caratteristiche molecolari/patologiche simili all'AD in coltura. Parallelamente, LPS è stato esaminato come stimolo batterico infiammatorio in un modello di co-coltura PC12/THP-1, inducendo un aumento della A β PP e della fosforilazione della tau.

Per studiare le risposte infiammatorie e le caratteristiche associate all'AD, le co-colture di astrociti arricchite di microglia sono state esposte a *Bbss* (ceppo B31) per 2-8 settimane. L'analisi immunoistochimica ha rivelato la deposizione di A β già a 2 settimane, formando strutture consolidate simili a placche entro 4 settimane, con depositi più evidenti nelle colture arricchite di microglia, coerenti con un possibile ruolo modulatorio della microglia. I livelli di proteina precursore dell'amiloide (APP) sono aumentati progressivamente e le cellule esposte a *Bbss* (ceppo B31) hanno mostrato un aumento di tau fosforilata, mentre i controlli non infetti non presentavano questi cambiamenti. L'esposizione a LPS ha indotto rapidamente APP e p-tau entro 24-48 ore [19]. Questi risultati suggeriscono che l'esposizione cronica a *Bbss* può indurre caratteristiche molecolari/patologiche simili all'AD in vitro, supportando l'ipotesi che i fattori microbici possano modulare i processi neurodegenerativi.

Senejani et al. hanno esteso questa ricerca al tessuto cerebrale umano post-mortem, esaminando la relazione spaziale tra *Bbss* e proteine associate all'AD nell'ippocampo e nel lobo frontale, regioni critiche per la patologia dell'AD [20]. I tessuti fissati in formalina e inclusi in paraffina (FFPE) sono stati analizzati tramite immunoistochimica (IHC) utilizzando anticorpi contro gli antigeni *Bbss* (policlonale di coniglio

marcato con FITC), alginato (un marcatore del biofilm), A β e tau iperfosforilata (p-tau^{Ser202/Thr205}). Lo studio ha riportato la co-localizzazione di aggregati positivi all'antigene *Bbss* (incluse strutture simili a biofilm positive all'alginate) con immunoreattività amiloide e fosfo-tau, con le analisi di co-localizzazione più dettagliate eseguite in un caso autoptico di AD/Lyme. Il rilevamento simultaneo di DNA di *Bbss* tramite PCR e ibridazione fluorescente in situ (FISH) in queste aree specifiche ha ulteriormente supportato la presenza di *Bbss* in questi tessuti cerebrali. Insieme, questi studi evidenziano il potenziale contributo di *Bbss* all'amiloidogenesi e alla taupatia, con la sua convergenza spaziale che suggerisce un possibile collegamento con la patologia dell'AD (Tabella 1). Questa co-localizzazione di spirochete e biofilm solleva interrogativi su come *Bbss* interferisca con l'omeostasi dell'amiloide e della tau e sulle conseguenze funzionali.

Tabella 1 Prove comparative a sostegno e a smentita dell'associazione tra la malattia di Lyme e il morbo di Alzheimer

Tavolo a grandezza naturale

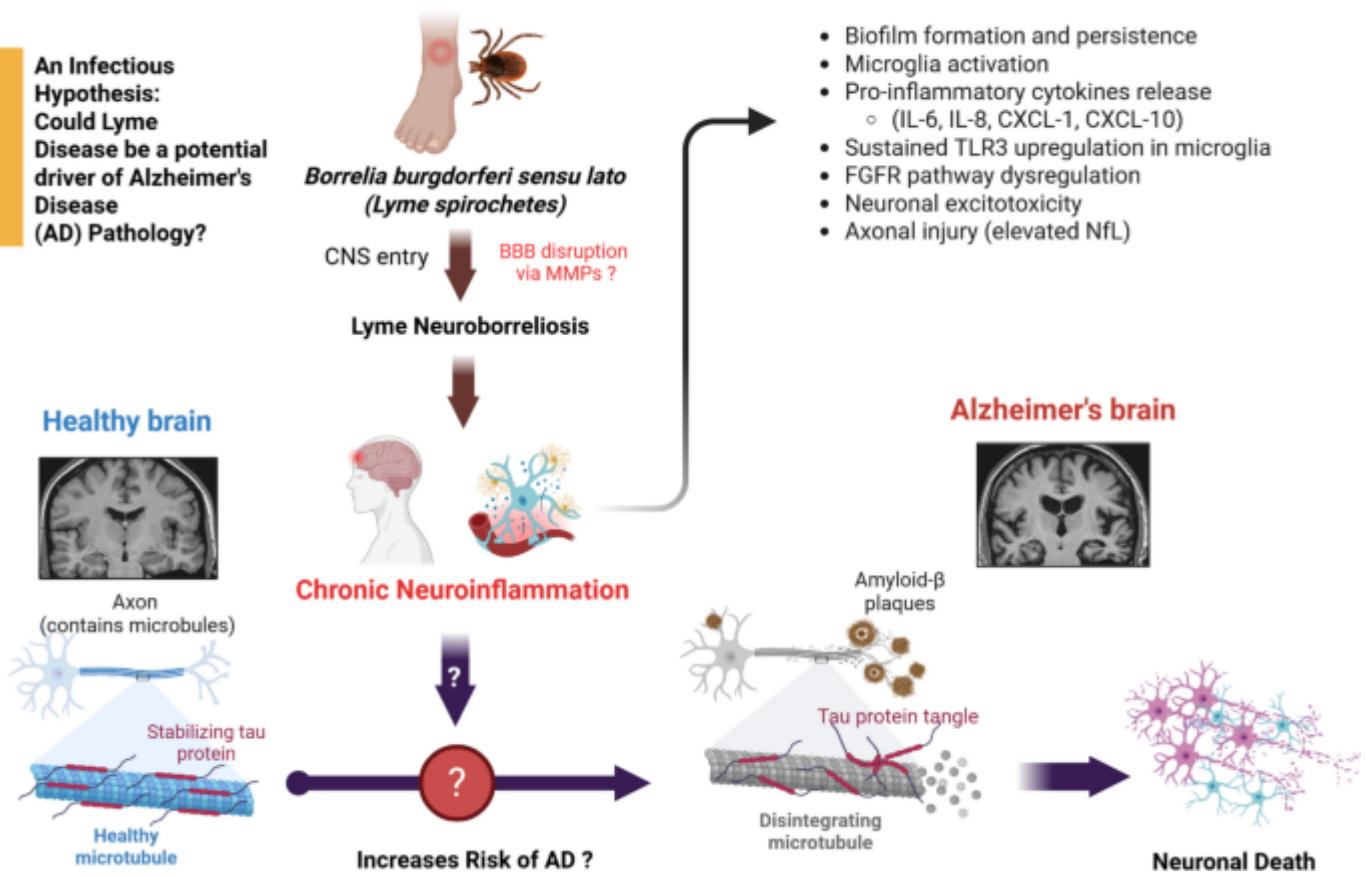
Interruzione dell'omeostasi: *Bbsl*- Neuroinfiammazione e disregolazione amiloide

Diversi studi hanno anche cercato di stabilire un potenziale collegamento tra *Bbsl* e AD attraverso biomarcatori, patologia molecolare e percorsi neuroinfiammatori. Le proteine A β e tau sono centrali nella patologia dell'AD, con prove che suggeriscono che A β può agire come un peptide antimicrobico come parte della difesa immunitaria innata e può essere sovraregolato o depositato in risposta a stimoli infettivi o infiammatori [43]. L'infezione cronica da *Bbsl*, come si osserva nella LNB, può quindi contribuire alla neurodegenerazione alterando questi processi.

Uno studio di Mattsson et al. ha esplorato questa ipotesi analizzando il metabolismo dell'amiloide e i biomarcatori della neurodegenerazione nel liquido cerebrospinale di 61 pazienti con paralisi facciale acuta (19 con LNB e 42 con paralisi di Bell) e 22 controlli non infiammatori (risultati normali del liquido cerebrospinale) [39]. I campioni di liquido cerebrospinale, raccolti tramite puntura lombare, sono stati valutati per i livelli di A β 38, A β 40 e A β 42, α -sAPP, β -sAPP, tau totale (t-Tau), tau fosforilata (p-tau^{Thr181}) e catena leggera dei neurofilamenti (NfL), un marcitore del danno assonale che riflette il danno neuronale [39]. Nella fase acuta della LNB, i livelli di frammenti proteici precursori dell'amiloide solubile (α -sAPP e β -sAPP) nel liquido cerebrospinale erano significativamente ridotti rispetto ai pazienti con paralisi di Bell e ai controlli, suggerendo che l'infiammazione associata alla LNB interferisce con l'elaborazione dell'APP. In particolare, i livelli dei peptidi A β 38, A β 40 e A β 42 sono rimasti costanti nei gruppi, indicando effetti selettivi sul metabolismo dell'APP piuttosto che sulla produzione di A β . I pazienti con LNB hanno anche mostrato livelli elevati di NfL, sottolineando l'impatto neurodegenerativo della neuroinfiammazione persistente insieme a livelli ridotti di p-tau rispetto ai controlli. In una coorte prospettica separata di 26 pazienti con LNB (prevalentemente con dolore radiculitico) campionati prima e dopo antibiotici, α -sAPP, β -sAPP e p-tau sono aumentati verso la normalità al follow-up [39]. Questi risultati evidenziano una potenziale intersezione tra l'infiammazione indotta da *Bbsl* e il metabolismo amiloide alterato, un segno distintivo della patologia dell'AD. La figura 1 illustra il meccanismo proposto attraverso il quale l'infezione cronica e la conseguente neuroinfiammazione possono determinare l'accumulo di A β , la fosforilazione della tau e il danno neuronale, collegando la neuroborreliosi di Lyme a caratteristiche patologiche simili all'Alzheimer.

Figura 1

**An Infectious Hypothesis:
Could Lyme Disease be a potential driver of Alzheimer's Disease (AD) Pathology?**



Un'ipotesi infettiva: la malattia di Lyme potrebbe essere un potenziale fattore scatenante della patologia del morbo di Alzheimer? Questo schema illustra come l'infezione da *Borrelia burgdorferi* sensu lato (*Bbsl*) possa scatenare la neuroborreliosi di Lyme (LNB) e la neuroinfiammazione cronica, portando alle caratteristiche distintive del morbo di Alzheimer (AD). I processi chiave includono la rottura della barriera emato-encefalica tramite metalloproteinasi della matrice (MMP), l'attivazione della microglia, la formazione persistente di biofilm, la segnalazione disegolata del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR) e il rilascio prolungato di citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-8, CXCL-1, CXCL-10). Questi meccanismi possono promuovere l'accumulo di amiloido-β, l'iperfosforilazione della proteina tau e il danno neuronale, creando una cascata neurodegenerativa. Abbreviazioni: SNC, sistema nervoso centrale; IL-6, interleuchina-6; IL-8, interleuchina-8; CXCL-1, ligando 1 della chemiochima con motivo CXC; CXCL-10, ligando 10 della chemiochima con motivo CXC; BBB, barriera ematoencefalica; MMP, metalloproteinasi della matrice; FGFR, recettore del fattore di crescita dei fibroblasti; TLR3, recettore Toll-like 3; NfL, catena leggera dei neurofilamenti. Creato in BioRender. Parmar, M. (2026) <https://BioRender.com/kxx8m6i>

Ricerche recenti hanno ulteriormente chiarito i percorsi molecolari che collegano *Bbsl* alla neuroinfiammazione simil-AD. Parthasarathy et al. hanno dimostrato una disegolazione della segnalazione del fattore di crescita dei fibroblasti (FGF) e del recettore (FGFR) nell'LNB, potenzialmente intersecando con percorsi implicati nella neuroinfiammazione correlata all'AD. Studi in vitro che utilizzano microglia rhesus primaria hanno mostrato che l'esposizione a *B. burgdorferi* ha sovraffolato FGFR1-3 e che la segnalazione FGFR ha contribuito all'induzione di mediatori infiammatori (ad esempio, IL-6 e CXCL8), insieme ad alterazioni in molteplici FGF [11]. Gli FGF protettivi (ad esempio, FGF20, FGF21) sono stati sottoregolati, indebolendo potenzialmente la segnalazione protettiva e amplificando il rilascio di mediatori infiammatori.

A complemento di questi risultati, Chen et al. hanno dimostrato che FGF21 esercita effetti neuroprotettivi sia nei modelli cellulari che nei roditori di patologia simil-AD, attenuando l'apoptosi neuronale indotta da A β 25–35, riducendo la tau iperfosforilata (p-tau^{Thr181/Thr205}) e migliorando le prestazioni cognitive. Questi effetti sono stati mediati, in parte, attraverso la modulazione della segnalazione PP2A/MAPK/HIF-1 α e l'attenuazione dello stress ossidativo [44]. Considerati insieme, questi studi suggeriscono che la soppressione indotta dai patogeni della segnalazione protettiva FGF, come la downregulation di FGF21 osservata a seguito dell'esposizione a *Bbss*, potrebbe plausibilmente amplificare le cascate infiammatorie e neurodegenerative.

Nel complesso, questi risultati supportano un modello in cui la neuroinfiammazione associata a *Bbss* perturba il metabolismo dell'amiloide, la regolazione della tau e la segnalazione del fattore di crescita, contribuendo così a creare un ambiente neurobiologico favorevole alla patologia simile all'AD.

Ruolo dei biofilm *Bbss* nella progressione della malattia di Alzheimer

I *biofilm Bbss*, comunità batteriche strutturate racchiuse in una matrice extracellulare, sono un meccanismo critico attraverso il quale questa spirocheta può intersecarsi con percorsi rilevanti per la patologia dell'AD. Il lavoro fondamentale di Sapi et al. ha dimostrato che *Bbss* (ceppo B31) forma aggregati simili a biofilm in vitro su substrati multipli, caratterizzati da riarrangiamenti strutturali dinamici e una matrice polimerica extracellulare contenente alginato, DNA extracellulare e calcio, con caratteristiche architettoniche caratterizzate principalmente utilizzando la microscopia a forza atomica [45]. Studi successivi hanno esteso queste osservazioni ad altri membri del complesso *Bbss*, mostrando che anche *B. afzelii* e *B. garinii* formano aggregati simili a biofilm con organizzazione esopolisaccaridica eterogenea e alterata suscettibilità agli antibiotici [46, 47]. In vivo, Thippani et al. hanno identificato aggregati spirocheticci positivi all'alginato nel tessuto cardiaco di topo infetto utilizzando immunoistochimica, FISH/IHC combinata, imaging 3D e microscopia a forza atomica, fornendo prove dirette delle strutture del biofilm *Bbss* all'interno del tessuto cardiaco dei mammiferi [48]. Cabello e colleghi hanno ulteriormente sintetizzato dati da modelli animali e in vitro per proporre che *Bbss* sfrutta i componenti della matrice extracellulare per stabilire comunità persistenti, simili a microcolonie, che sono concettualmente coerenti con la biologia del biofilm e facilitano la sopravvivenza a lungo termine all'interno dei tessuti ospiti [49]. Queste strutture simili a biofilm possono consentire a *Bbss* di eludere le risposte immunitarie dell'ospite e sostenere l'infezione cronica. Inoltre, le risposte infiammatorie associate al biofilm possono creare condizioni permissive all'aggregazione amiloide e alla segnalazione neuroinfiammatoria, coerenti con un potenziale ruolo contributivo nella patologia correlata all'AD [17, 50]. Tuttavia, le prove definitive in vivo negli esseri umani rimangono limitate.

Recenti indagini hanno riportato risultati coerenti con strutture associate a spirochete all'interno di alcune placche senili nei cervelli affetti da AD, con queste placche contenenti componenti del biofilm come APP, A β e DNA batterico [17]. Le analisi istochimiche dei biofilm di *Bbss* da ceppi B31 (isolati da zecche) e ADB1-3 (da cervelli affetti da AD con neuroborreliosi confermata) rivelano immunoreattività per APP e A β , con proprietà di colorazione che rispecchiano le placche di AD. Questi biofilm, composti sia da A β batterica che derivata dall'ospite, indicano che *Bbss* può innescare la produzione di A β dell'ospite come risposta antimicrobica, contribuendo alla patologia della placca [17]. La presenza di DNA batterico all'interno di queste strutture, confermata attraverso tecniche molecolari, supporta ulteriormente la persistenza di *Bbss* nelle regioni cerebrali colpite da AD. Questa infiammazione cronica, causata da detriti persistenti di *Bbss*, può amplificare il danno neuronale attraverso il rilascio prolungato di citochine pro-infiammatorie come IL-6, IL-8, CXCL-1 e CXCL-10 da parte della microglia umana, contribuendo potenzialmente ai processi neurodegenerativi [30].

Analisi molecolari hanno inoltre rilevato DNA, antigeni e biofilm *di B. burgdorferi nei tessuti cerebrali di pazienti affetti da AD, co-localizzati con placche amiloidi e grovigli neurofibrillari*. In uno studio del 2004 condotto da Miklossy et al. in Svizzera, è stata segnalata la presenza di marcatori di *Borrelia* in campioni cerebrali selezionati di pazienti affetti da AD, insieme a una valutazione della co-localizzazione degli antigeni *Bbs1* con depositi di A β e grovigli neurofibrillari, con un'associazione meno consistente con i vasi sanguigni. Spirochete sono state coltivate dai cervelli di tre pazienti affetti da AD sottoposti ad autopsia (età 74, 76 e 86 anni) in terreno sintetico BSK II utilizzando sottocolture seriali, con la presenza *di Bbs1* verificata tramite analisi del gene 16S rRNA in un terreno selettivo. La colorazione istopatologica, l'immunoistochimica e l'ibridazione in situ hanno identificato antigeni spirocheticci co-localizzati con placche amiloidi, grovigli neurofibrillari e occasionalmente vasi sanguigni nel tessuto cerebrale di pazienti affetti da AD. Queste tecniche hanno confermato che gli antigeni *Borrelia* (definiti dal test) e il materiale genetico erano presenti insieme ai depositi di A β , suggerendo una potenziale associazione tra questo patogeno e la patologia AD [18].

Patologia amiloide associata al biofilm periferico: approfondimenti dalla malattia di Morgellons

Le prove derivanti dalla malattia di Morgellons forniscono ulteriore supporto all'associazione tra infezione *da Bbs1*, formazione di biofilm e deposizione di amiloide. Middelveen et al. hanno dimostrato la presenza di spirochete *Bbs1* all'interno dei filamenti dermatologici dei pazienti con Morgellons utilizzando colorazione istologica, immunofluorescenza, microscopia elettronica e PCR [51]. Queste lesioni contenevano fibre ricche di cheratina e collagene incorporate in matrici simili a biofilm ed erano in alcuni campioni/casi selezionati associati a colorazione amiloide.

Sebbene la malattia di Morgellons rappresenti una manifestazione periferica, questi risultati sono in linea con le osservazioni sulla neuroborreliosi e sull'Alzheimer, suggerendo che la formazione di biofilm associata a *Bbs1* possa indurre risposte amiloidogeniche in diversi tessuti. Ciò supporta un quadro concettuale più ampio in cui i biofilm microbici agiscono come focolai infiammatori cronici in grado di guidare la deposizione di amiloide sia a livello periferico che all'interno del sistema nervoso centrale.

Nel complesso, questi risultati supportano un modello meccanicistico in cui i biofilm *di Bbs1* promuovono l'evasione immunitaria, la tolleranza agli antibiotici e sostengono la segnalazione infiammatoria. Gli antigeni persistenti associati ai biofilm attivano cronicamente microglia e astrociti, determinando una secrezione prolungata di IL-6, IL-8, CXCL-1 e CXCL-10, insieme alla disregolazione delle vie di segnalazione di FGFR implicate nell'eccitotossicità e nel danno neuronale. Questo ambiente infiammatorio cronico favorisce l'elaborazione amiloidogenica di APP e l'iperfosforilazione di tau, parallelamente alle caratteristiche distinte dell'AD. Tali meccanismi forniscono un collegamento biologicamente plausibile tra infezione persistente, biologia del biofilm e patologia neurodegenerativa.

Prove cliniche e molecolari che collegano la *Bbs1* alla malattia di Alzheimer

Prove di casi a sostegno della connessione tra *Bbs1* e malattia di Alzheimer

Casi clinici hanno documentato la co-occorrenza di neuroborreliosi e neurodegenerazione simile all'AD [40]. In un caso, una donna di 83 anni con una precedente storia di malattia di Lyme ha sviluppato un progressivo declino cognitivo e sintomi neuropsichiatrici compatibili con l'AD. Le sue condizioni si sono deteriorate, con conseguente atrofia cerebrale e grave deterioramento cognitivo. L'analisi post-mortem ha comportato l'estrazione del DNA da più campioni di tessuto, l'amplificazione e il test per *B. burgdorferi*, *Bartonella henselae*, *Babesia microti* e *Mycoplasma fermentans*. I risultati dell'autopsia hanno rivelato

placche amiloidi, grovigli neurofibrillari che soddisfano i criteri CERAD per l'AD e la presenza di DNA di *B. burgdorferi* nel cervello e nel cuore e di DNA di *Bartonella henselae* in una regione del cervello, confermata dal rilevamento tramite PCR del DNA di *B. burgdorferi* (definito dal test) in tutte e tre le regioni cerebrali campionate. Nonostante la somministrazione di tre cicli di antibiotici per la malattia di Lyme, incluso un regime di 3 settimane di ceftriaxone, è stata osservata la rilevazione persistente di DNA batterico. Questo caso evidenzia la concomitante presenza di prove molecolari coerenti con una precedente esposizione a *Bbsl* e neurodegenerazione simile all'AD, insieme alla rilevazione di DNA di *Bartonella henselae* in una regione cerebrale [40]. Sebbene questi risultati non stabiliscano un'infezione attiva o una causalità, suggeriscono che le firme microbiche persistenti possano coesistere con la patologia neurodegenerativa, contribuendo potenzialmente a un ambiente neuroinfiammatorio cronico negli individui suscettibili.

Allo stesso modo, uno studio di caso di Gadila et al. (2021) ha documentato un paziente che ha sviluppato un disturbo neurodegenerativo compatibile con la demenza a corpi di Lewy (LBD) a seguito di una storia ben documentata di malattia di Lyme [52]. Sebbene il paziente abbia mostrato un miglioramento cognitivo transitorio con ceftriaxone IV, il declino alla fine è progredito e l'analisi post-mortem ha dimostrato la presenza di DNA di *B. burgdorferi* e strutture immunoreattive coerenti con spirochete nel tessuto del SNC.

Tuttavia, questi risultati devono essere interpretati con cautela, poiché si basano su un singolo caso clinico e tali osservazioni non possono stabilire una causalità. La natura aneddotica di queste prove ne limita la generalizzabilità e il nesso causale tra infezione da *Bbsl* e patologia da AD rimane speculativo in assenza di studi più ampi e controllati che confermino la riproducibilità e le connessioni meccanicistiche. Wormser et al. criticano specificamente i recenti casi clinici per difetti tecnici, come il potenziale di contaminazione di laboratorio nei test di PCR nidificata [21]. Per contestualizzare i risultati dei biomarcatori, i dati epidemiologici forniscono ulteriori approfondimenti sul potenziale collegamento *Bbsl*-AD, sebbene con notevoli limitazioni.

Prove sui tessuti umani

La plausibilità biologica del *Bbss* come causa della neurodegenerazione cronica è rafforzata dall'evidenza della sua persistenza a lungo termine nei tessuti umani. Studi basati sull'autopsia hanno rilevato DNA di *B. burgdorferi* nell'amigdala e spirochete morfologicamente intatte nel midollo spinale tramite immunofluorescenza (IFA) in un paziente 15 anni dopo l'infezione iniziale, nonostante molteplici cicli di antibiotici [52]. Inoltre, sono state documentate infezioni concomitanti del cervello umano con più specie di *Bbsl*, evidenziando la capacità di questi patogeni di persistere in siti immuno-privilegiati. Un recente studio di caso ha identificato loci non sovrapposti di DNA di *Bbss* e *B. garinii* all'interno del cervello di un singolo paziente [53]. Oltre al SNC, la disseminazione e la persistenza di *Bbsl* sono ben documentate nella pelle, nel cuore e nei reni, dove i resti batterici o le forme vitali tolleranti agli antimicrobici ma non coltivabili possono guidare l'infiammazione in corso [54, 55].

Dati epidemiologici: sieroprevalenza *Bbsl* e rischio neurodegenerativo

Studi epidemiologici in Messico hanno identificato una maggiore prevalenza di anticorpi *Bbsl* nei pazienti con DA e deterioramento cognitivo lieve (MCI) rispetto ai controlli cognitivamente integri. In uno studio caso-controllo su individui di età superiore ai 60 anni, Herrera-Landero et al. hanno valutato 38 pazienti con DA, 39 con deterioramento cognitivo lieve (MCI) e 108 controlli cognitivamente normali per valutare l'evidenza sierologica dell'esposizione a *B. burgdorferi* [41]. Utilizzando test Western blot IgG, il 29% dei pazienti con DA e il 23% dei pazienti con MCI erano sieropositivi, rispetto al 10% dei controlli. Sebbene questi risultati suggeriscano un'associazione tra l'esposizione a *B. burgdorferi* e il deterioramento cognitivo,

il disegno osservazionale, le potenziali variabili confondenti e i modelli di esposizione geografica limitano l'inferenza causale. Questi risultati dovrebbero quindi essere interpretati con cautela, in particolare data la variabilità nei test sierologici e la sieroprevalenza di fondo tra regioni endemiche e non endemiche. Inoltre, studi negativi, come Wormser et al., non riportano alcun rischio significativo di demenza nei pazienti con malattia di Lyme e un'assenza di DNA o antigeni *di B. burgdorferi* rilevabili nei cervelli affetti da AD, probabilmente a causa di limitazioni diagnostiche (ad esempio, PCR o sierologia inaffidabili) o differenze regionali nell'esposizione a Lyme (ad esempio, bassa prevalenza negli Stati Uniti). Wormser et al. evidenziano anche una mancanza di correlazione geografica tra regioni con elevata incidenza della malattia di Lyme e aree con elevata mortalità correlata all'Alzheimer negli Stati Uniti [21]. Ciò evidenzia la necessità di studi multicentrici più robusti. Wormser et al. mettono ulteriormente in discussione la validità delle rilevazioni precedentemente riportate di DNA *di Borrelia* nel tessuto cerebrale affetto da AD, probabilmente riflettendo artefatti metodologici, tra cui cicli di PCR eccessivi, validazione della sequenza inadeguata e potenziale contaminazione di laboratorio, piuttosto che una vera infezione (Wormser et al. 2022).

Implicazioni cliniche e strategie preventive

Migliorare la diagnosi precoce di *Bbsl*

La diagnosi precoce della malattia di Lyme è fondamentale per arrestare la sua progressione verso gravi sequele neurologiche, tra cui potenzialmente la neurodegenerazione simile all'AD legata all'infezione cronica persistente *da Bbsl*. I sintomi iniziali comprendono in genere un'eruzione cutanea eritematosa in espansione (eritema migrante), febbre, brividi, mal di testa, affaticamento, mialgia, artralgia e linfoadenopatia [7]. Il riconoscimento tempestivo di questi segni consente un intervento tempestivo con antibiotici, come doxiciclina, amoxicillina o cefuroxima, che eradicano efficacemente l'infezione in fase iniziale e possono mitigare i rischi neurologici a lungo termine [56].

Gli attuali protocolli diagnostici si basano su un approccio sierologico a due livelli raccomandato dal CDC, che inizia con un test immunoenzimatico (EIA) o un test di immunofluorescenza per rilevare gli anticorpi *B. burgdorferi*, seguito da un Western blot di conferma se i risultati sono positivi o equivoci [7]. Sebbene questo metodo migliori la specificità, la sua sensibilità è limitata nelle prime fasi dell'infezione a causa della sieroconversione ritardata, che spesso ritarda il trattamento nelle fasi iniziali critiche. I progressi nella tecnologia diagnostica offrono alternative promettenti. Ghosh et al. hanno sviluppato un test sierologico point-of-care (POC) utilizzando peptidi sintetici derivati da antigeni *B. burgdorferi* e selezionati per la conservazione dell'epitopo attraverso le genospecie della borreliosi di Lyme, consentendo il rilevamento combinato di IgM e IgG [57]. Integrato con un modello basato sull'apprendimento automatico, questo test ha raggiunto il 95,5% di sensibilità e il 100% di specificità in una valutazione in cieco utilizzando campioni della Lyme Disease Biobank. In una valutazione separata in cieco utilizzando campioni del repository CDC, il test ha dimostrato un'accuratezza dell'88% con un'elevata concordanza con la classificazione standard a due livelli, pur riflettendo i limiti noti della sierologia nell'infezione molto precoce (acuta). Consentendo test rapidi vicino al paziente, questa tecnologia potrebbe potenzialmente facilitare un trattamento più precoce e ridurre la progressione verso manifestazioni disseminate come cardite, artrite o neuroborreliosi [57]. Una diagnosi precoce migliorata potrebbe svolgere un ruolo fondamentale nella prevenzione della neuroinfiammazione indotta *da Bbsl*, che può contribuire all'accumulo di amiloido e tau legato alla patologia dell'AD [17]. La sierologia è affidabile per la diagnosi ma meno significativa per il follow-up. Nuove tecniche promettenti sono attualmente in fase di studio, come la *Borrelia* phage RT-PCR [58]; tuttavia, una recente valutazione indica che questo test non ha funzionato adeguatamente per la diagnosi

della borreliosi di Lyme umana in Europa, limitando la sua attuale applicabilità clinica nelle regioni in cui circolano più genospecie di *Bbsl* [59]. Inoltre, la proteomica con analisi di spettrometria di massa tandem mediante cromatografia liquida e un algoritmo di autenticazione peptidica bioinformatica rappresenta un altro approccio emergente [60].

Strategie di sanità pubblica per la prevenzione della malattia di Lyme

La prevenzione della malattia di Lyme richiede un approccio globale alla sanità pubblica per ridurre al minimo l'esposizione alle zecche *Ixodes* e mitigare il potenziale di sequele neurologiche correlate a *Bbsl*, compresi i contributi ipotizzati al declino cognitivo. Le misure di protezione personale includono l'uso di indumenti a maniche lunghe e pantaloni in ambienti boschivi o erbosi soggetti a zecche, l'applicazione di repellenti come DEET o picaridina sulla pelle e il trattamento di indumenti e attrezzature con permetrina [61]. Fare la doccia entro 2 ore dalla potenziale esposizione ed eseguire controlli approfonditi delle zecche riducono ulteriormente il rischio di trasmissione rimuovendo le zecche non attaccate prima della disseminazione di *Bbsl* [61]. Interventi ambientali, come la manutenzione dei prati tagliati, la rimozione della lettiera di foglie e l'istituzione di barriere fisiche (ad esempio, zone di ghiaia) tra aree residenziali e boschive, limitano efficacemente gli habitat delle zecche [62]. La riduzione delle popolazioni di cervi e roditori vicino alle abitazioni umane, che fungono da serbatoi chiave di *Bbsl*, riduce ulteriormente l'abbondanza di zecche e il rischio di infezione [63]. L'educazione alla salute pubblica rafforza questi sforzi, con campagne che enfatizzano la diagnosi precoce e i comportamenti protettivi, che hanno dimostrato di ridurre l'incidenza della malattia di Lyme [64]. Nel complesso, queste strategie possono ridurre il carico della malattia di Lyme e ridurre la neuroinfiammazione cronica implicata nelle caratteristiche patologiche simili all'AD, sebbene i risultati a lungo termine richiedano ulteriori indagini.

Domande irrisolte e direzioni di ricerca future

Sebbene vi siano prove crescenti che cause infettive possano portare a neuroinfiammazione e, di conseguenza, ad Alzheimer, permangono ancora aree di incertezza. Il *Bbsl* crea biofilm che gli consentono di eludere il sistema immunitario umano, rendendone difficile l'eliminazione o il trattamento con antibiotici. L'entità del contributo di questi biofilm alla neuroinfiammazione e allo sviluppo della patologia dell'Alzheimer non è ancora chiara. Sono necessarie ulteriori ricerche per determinare se il targeting dei biofilm possa ridurre l'infiammazione cronica e le caratteristiche patologiche simili all'Alzheimer nei pazienti con LNB. Inoltre, il ruolo delle coinfezioni, come *Bartonella* o *Babesia*, nell'amplificare la neuroinfiammazione e il rischio di Alzheimer rimane poco esplorato, nonostante la loro frequente co-occorrenza nei pazienti con malattia di Lyme.

Una sfida significativa nel rilevamento di *Bbsl* vitali nei campioni post-mortem è la rapida degradazione dell'RNA batterico. Ad esempio, Gadila et al. hanno osservato che, sebbene fossero presenti DNA e spirochete intatte, i test RNAscope non sono riusciti a rilevare i trascritti di *Borrelial*, probabilmente a causa dell'intervallo post-mortem che superava la finestra di 24 ore richiesta per l'integrità dell'RNA [52]. La ricerca futura deve dare priorità a protocolli di raccolta tissutale standardizzati e rapidi per valutare accuratamente l'attività metabolica delle spirochete persistenti.

Studi longitudinali che monitorino gli esiti dei pazienti sottoposti a LNB sono essenziali per chiarire se un intervento antibiotico precoce riduca l'incidenza di sequele neurologiche croniche, incluso il declino cognitivo suggestivo di DA. Le attuali evidenze scientifiche non dispongono di un follow-up a lungo termine per valutare l'efficacia del trattamento oltre l'infezione acuta. Inoltre, fattori genetici, come l'allele APOE4, possono modulare la suscettibilità alla neurodegenerazione correlata a *Bbsl*, giustificando indagini per

identificare le popolazioni a rischio. Inoltre, lo sviluppo di terapie mirate per la neuroinfiammazione cronica nella DA merita di essere esplorato. Le strategie potrebbero includere agenti che interrompono il biofilm o composti antinfiammatori volti a modulare l'attivazione della microglia, un fattore chiave della neurodegenerazione sia nei modelli di LNB che di DA. Colmare queste lacune nella ricerca attraverso approcci integrati che combinano metodi molecolari, clinici ed epidemiologici è fondamentale per chiarire il nesso *Bbsl*-DA, perfezionare la precisione diagnostica e ideare strategie preventive contro le conseguenze neurologiche a lungo termine.

Discussione

Questa revisione sintetizza prove convincenti che suggeriscono che la neuroinfiammazione indotta da *Bbsl* nell'LNB può intersecarsi con percorsi molecolari e cellulari implicati nella patologia dell'AD, in particolare attraverso meccanismi che coinvolgono la disregolazione di A β e tau, mentre la causalità diretta rimane non dimostrata. Studi in vitro e post-mortem dimostrano la co-localizzazione di *Bbsl* con i tratti distintivi dell'AD, come le placche di A β e gli ammassi di tau [17,18,19,20]. Nello specifico, Miklossy et al. hanno dimostrato che l'esposizione a *Bbss* in colture primarie di cellule cerebrali di ratto induce la deposizione di A β e la fosforilazione di tau, modellando caratteristiche molecolari selezionate osservate nell'AD, mentre Senejani et al. hanno confermato antigeni di *B. burgdorferi* e DNA co-localizzati con placche di A β e aggregati di tau nei tessuti cerebrali umani dell'AD [19, 20]. Le analisi dei biomarcatori rivelano inoltre interruzioni nel metabolismo dell'amiloide e danni neuronali nei pazienti LNB, con frammenti ridotti della proteina precursore dell'amiloide solubile (sAPP) e livelli elevati di catena leggera dei neurofilamenti (NfL) nel liquido cerebrospinale (CSF), indicando danni assonale [39]. Le proprietà antimicrobiche dell'A β , insieme alle prove che *Bbsl* può persistere e formare aggregati simili a biofilm e può promuovere l'infiammazione cronica, forniscono un plausibile quadro meccanicistico che collega l'attivazione immunitaria innata correlata all'infezione alla neurodegenerazione simile all'AD [17,37, 43]. Ad esempio, Soscia et al. e Kumar et al. hanno supportato il ruolo dell'A β come peptide antimicrobico e hanno proposto che l'esposizione microbica può promuovere la deposizione di A β e aggregati simili a placche; separatamente, Miklossy (2016) ha riportato risultati coerenti con un'associazione tra strutture spirochetiche e depositi simili a placche amiloidi, incluso il rilevamento di A β e DNA microbico all'interno delle regioni colpite [17,37, 43]. I dati epidemiologici, sebbene eterogenei, suggeriscono un'associazione tra la sieropositività a *B. burgdorferi* e un aumento del rischio di AD in alcune popolazioni. In particolare, Herrera-Landero et al. hanno riportato una maggiore sieroprevalenza di IgG tra i pazienti con AD e MCI rispetto ai controlli cognitivamente normali in una coorte messicana, supportando un potenziale collegamento tra precedente esposizione e rischio neurodegenerativo, senza stabilire causalità [41]. Il legame tra infezione e AD è stato anche supportato da prove di popolazione e meccanicistiche. Bu et al. hanno dimostrato che un carico infettivo cumulativo più elevato, che comprende agenti patogeni virali e batterici tra cui *B. burgdorferi*, HSV-1 e CMV, è stato associato a un aumentato rischio di AD, supportando il concetto che l'infiammazione sistematica cronica, guidata da più patogeni, può contribuire ai processi neurodegenerativi [42]. Approfondimenti meccanicistici complementari suggeriscono che l'A β stesso può agire come un peptide antimicrobico, intrappolando agenti patogeni come *Bbsl* nel tessuto neurale [65]. Tuttavia, la clearance alterata di questi complessi potrebbe trasformare una risposta immunitaria protettiva in un processo infiammatorio cronico, rafforzando la patologia amiloide e tau. Questi risultati supportano collettivamente un modello bidirezionale in cui l'infezione deriva e perpetua meccanismi neurodegenerativi. Tuttavia, studi negativi evidenziano sfide diagnostiche e regionali, non trovando prove convincenti di *Bbsl* nei cervelli di AD o un aumento del rischio di demenza nei pazienti con Lyme [21, 22,23]. Questi studi scettici segnalano una completa assenza di DNA o antigeni di *Borrelia* rilevabili nei campioni di AD quando si utilizzano protocolli standardizzati e in cieco.

Nonostante queste prove, l'ipotesi *Bbsl* - AD rimane controversa a causa di risultati contrastanti e limitazioni nella ricerca attuale, come le piccole dimensioni del campione e potenziali fattori confondenti sierologici. Il ruolo delle co-infezioni, come *Bartonella henselae*, e delle predisposizioni genetiche, come l'allele APOE4, complica ulteriormente questa relazione e giustifica un'esplorazione più approfondita, come suggerito da segnalazioni di casi di co-infezioni che esacerbano la neurodegenerazione simile all'AD [40]. La neuroinfiammazione cronica nell'LNB, guidata da citochine pro-infiammatorie (ad esempio, IL-6, IL-8, CXCL-1, CXCL-10) e dalla segnalazione del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR) disegolata, rispecchia le cascate infiammatorie dell'AD, amplificando potenzialmente il danno neuronale attraverso eccitotossicità e infiammazione mediata da citochine [11,30]. Tuttavia, la sovrapposizione tra la neuroinfiammazione cronica della LNB e le cascate patologiche dell'AD sottolinea la necessità di indagini continue. Strumenti diagnostici avanzati, come il test sierologico point-of-care (POC), che raggiunge una sensibilità del 95,5% e una specificità del 100% per la diagnosi precoce della malattia di Lyme, e in Europa il test con antigeni chimerici, per identificare le numerose specie di *Bbsl* presenti [66] potrebbero mitigare il rischio di infezione cronica e le sue potenziali conseguenze neurodegenerative consentendo un intervento antibiotico tempestivo [57]. Le strategie di sanità pubblica mirate alla prevenzione della malattia di Lyme, comprese le misure di protezione personale e gli interventi ambientali, riducono ulteriormente l'esposizione a *Bbsl* e la successiva neuroinfiammazione [63,64].

Un aspetto importante da considerare nell'interpretazione di questi risultati è la direzionalità della relazione tra infezione *da Bbsl* e patologia da Alzheimer. Sebbene le prove accumulate supportino un potenziale nesso causale, è anche possibile che la presenza di *Bbsl* nei cervelli di pazienti affetti da Alzheimer rifletta un fenomeno concomitante piuttosto che una causa primaria. La compromissione della barriera ematoencefalica correlata all'età o alla malattia può consentire l'ingresso opportunistico di patogeni circolanti. In questo scenario, la colonizzazione *da Bbsl* potrebbe derivare da processi neurodegenerativi, anziché innescarli.

Tuttavia, i risultati sperimentali indicano che *la Borrelia* (ceppo B31) può indurre in modo indipendente la deposizione di beta-amiloide, la fosforilazione della proteina tau e l'attivazione della microglia. Inoltre, l'infezione cronica e la formazione di biofilm possono ulteriormente compromettere l'integrità della barriera emato-encefalica, suggerendo un potenziale ciclo di feedback bidirezionale in cui l'infezione sfrutta e amplifica la disfunzione neurovascolare. Pertanto, l'infezione da *Borrelia* potrebbe agire sia come fattore scatenante che come fattore perpetuante nella patogenesi dell'AD.

Conclusione

L'ipotesi infettiva dell'AD, sebbene controversa, evidenzia la possibilità che patogeni cronici come *Bbsl* possano fungere da fattori scatenanti o acceleratori della neurodegenerazione. L'infezione *da Bbsl* può intersecarsi con diverse vie metaboliche rilevanti per la patologia dell'AD: neuroinfiammazione persistente mediata da microglia attivata e citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-8, CXCL-1, CXCL-10), alterazione della barriera emato-encefalica da parte delle metalloproteinasi della matrice (MMP), che consente l'invasione del SNC, formazione di biofilm che facilita la persistenza batterica e promuove l'aggregazione di beta-amiloide, disegolazione della via del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR), che aumenta l'eccitotossicità e il danno neuronale, e induzione di beta-amiloide e tau come risposte di difesa antimicrobiche che diventano disadattive durante l'infezione cronica. Allo stesso tempo, ampi studi epidemiologici e meta-analisi rimangono inconcludenti, sottolineando che l'associazione non è causale. Pertanto, sebbene la neuroinfiammazione indotta *da Bbsl* rappresenti un modello convincente di come le infezioni possano influenzare la patologia di Alzheimer, ulteriori ricerche, inclusi studi sull'uomo, sono

essenziali per valutarne la causalità. Chiarire questo legame ha un significato clinico, poiché la prevenzione e il trattamento delle infezioni persistenti potrebbero rappresentare una nuova strada per ridurre il rischio neurodegenerativo. La ricerca futura dovrebbe esplorare studi retrospettivi di coorte e caso-controllo per confrontare gli esiti dei biomarcatori cognitivi e neurodegenerativi in pazienti con neuroborreliosi di Lyme confermata trattati precocemente rispetto a quelli tardivi con antibiotici, chiarendo qualsiasi associazione con la patologia di Alzheimer. Questi risultati osservazionali, riconoscendone i limiti e i potenziali fattori confondenti, dovrebbero orientare la scelta se siano giustificati studi prospettici o interventistici randomizzati. La ricerca dovrebbe anche ampliare le coorti epidemiologiche per valutare le associazioni di sieroprevalenza e studiare terapie, come agenti che interrompono il biofilm o antinfiammatori, mirate alla persistenza batterica e alla neuroinfiammazione. Colmando queste lacune, potremmo scoprire nuovi percorsi per prevenire o ritardare la progressione dell'AD, offrendo la speranza di risultati migliori sia nelle malattie infettive che in quelle neurodegenerative. Nel complesso, le prove disponibili sono coerenti con un modello di plausibilità biologica piuttosto che di causalità, sottolineando la necessità di studi longitudinali, meccanicistici e a livello di popolazione.

Disponibilità dei dati

Durante lo studio attuale non sono stati generati o analizzati set di dati.

Disponibilità del codice

Non applicabile.

Riferimenti

1. Zhao M, Wang Y, Shen Y, Wei C, Zhang G, Sun L (2024) Una revisione del ruolo dei patogeni nella malattia di Alzheimer. *Front Neurosci* 18:1439055. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1439055>

[Articolo PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

2. Cribbs DH, Azizeh BY, Cotman CW, LaFerla FM (2000) Formazione di fibrille e neurotossicità da parte di un frammento di glicoproteina B del virus herpes simplex con omologia al peptide A beta dell'Alzheimer. *Biochimica* 39(20):5988–5994. <https://doi.org/10.1021/bi000029f>

[Articolo CAS PubMed](#) [Google Scholar](#)

3. Feng S, Liu Y, Zhou Y, Shu Z, Cheng Z, Brenner C, Feng P (2023) Approfondimenti meccanicistici sul ruolo del virus herpes simplex 1 nella malattia di Alzheimer. *Front Aging Neurosci* 15:1245904. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1245904>

[Articolo CAS PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

4. Chacko A, Delbaz A, Walkden H, Basu S, Armitage CW, Eindorf T, Trim LK, Miller E et al (2022) La Chlamydia pneumoniae può infettare il sistema nervoso centrale attraverso i nervi olfattivi e trigemino e contribuisce al rischio di malattia di Alzheimer. *Sci Rep* 12(1):2759. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06749-9>

[Articolo CAS PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

5. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U et al (2019) *Porphyromonas gingivalis* nel cervello dei pazienti affetti da malattia di Alzheimer: evidenza

di causalità della malattia e trattamento con inibitori a piccole molecole. Sci Adv 5(1):eaau3333. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>

[Articolo CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

6. Pisa D, Alonso R, Fernández-Fernández AM, Rábano A, Carrasco L (2017) Infezioni polimicrobiche nel tessuto cerebrale di pazienti con malattia di Alzheimer. Rep. Sci 7(1):5559. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05903-y>

[Articolo CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

7. Skar GL, Blum MA, Simonsen KA (2025) Malattia di Lyme - StatPearls - Libreria NCBI. In: StatPearls. StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC., Treasure Island (FL)
8. Mahajan VK (2023) Malattia di Lyme: una panoramica. Indian Dermatol Online J 14(5):594–604. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_418_22

[Articolo PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

9. Lucca V, Nuñez S, Pucheta MB, Radman N, Rigonatto T, Sánchez G, Del Curto B, Oliva D et al (2024) Malattia di Lyme: una revisione con enfasi sull'America Latina. Microrganismi. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12020385>

[Articolo PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

10. Doss N, Morrone A, Forgiore P, Trevisan G, Bonin S (2024) Revisione della borreliosi di Lyme in Africa: una minaccia emergente in Africa. Biologia. <https://doi.org/10.3390/biology13110897>

[Articolo PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

11. Parthasarathy G, Pattison MB, Midkiff CC (2023) Il sistema FGF/FGFR nella neuroinfiammazione microgliale con *Borrelia burgdorferi* : probabile intersezionalità con altre condizioni neurologiche. J Neuroinflammation 20(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02681-x>

[Articolo CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

12. Marques AR, Strle F, Wormser GP (2021) Confronto della malattia di Lyme negli Stati Uniti e in Europa. Emerg Infect Dis 27(8):2017

[Articolo PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

13. Volk T, Urbach H, Fingerle V, Bardutzky J, Rauer S, Dersch R (2024) Spettro dei risultati della risonanza magnetica nell'affezione del sistema nervoso centrale nella neuroborreliosi di Lyme. Sci Rep 14(1):12486. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63006-x>

[Articolo CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

14. Mead PS (2015) Epidemiologia della malattia di Lyme. Infect Dis Clin North Am 29(2):187–210. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.02.010>

[Articolo PubMed](#) [Google Scholar](#)

15. Burn L, Vyse A, Pilz A, Tran TMP, Fletcher MA, Angulo FJ, Gessner BD, Moisi JC et al (2023) Incidenza della borreliosi di Lyme in Europa: una revisione sistematica (2005–2020). *Vector Borne Zoonotic Dis* 23(4):172–194. <https://doi.org/10.1089/vbz.2022.0070>

[Articolo](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

16. Rapporto dell'Alzheimer's Association (2024) Fatti e cifre sulla malattia di Alzheimer del 2024. *Alzheimers Dement* 20(5):3708–3821. <https://doi.org/10.1002/alz.13809>
17. Miklossy J (2016) L'amiloide batterica e il DNA sono importanti costituenti delle placche senili: ulteriori prove della natura spirochettica e biofilmica delle placche senili. *J Alzheimers Dis* 53(4):1459–1473. <https://doi.org/10.3233/jad-160451>

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

18. Miklossy J, Khalili K, Gern L, Ericson RL, Darekar P, Bolle L, Hurlmann J, Paster BJ (2004) *La Borrelia burgdorferi* persiste nel cervello nella neuroborreliosi cronica di Lyme e può essere associata alla malattia di Alzheimer. *J Alzheimers Dis* 6(6):639–649. <https://doi.org/10.3233/jad-2004-6608>

[Articolo](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

19. Miklossy J, Kis A, Radenovic A, Miller L, Forro L, Martins R, Reiss K, Darbinian N et al (2006) Deposito di beta-amiloide e cambiamenti nel tipo di Alzheimer indotti da spirochete *di Borrelia*. *Neurobiol Aging* 27(2):228–236. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.01.018>

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

20. Senejani AG, Maghsoudlou J, El-Zohiry D, Gaur G, Wawrzeniak K, Caravaglia C, Khatri VA, MacDonald A et al (2022) Borrelia burgdorferi co-localizzante con marcatori amiloidi nei tessuti cerebrali della malattia di Alzheimer. *J Alzheimer Dis* 85(2):889–903. <https://doi.org/10.3233/jad-215398>

[Articolo](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

21. Wormser GP, Marques A, Pavia CS, Schwartz I, Feder HM, Pachner AR (2022) Mancanza di prove convincenti che l'infezione *da Borrelia burgdorferi* causi la malattia di Alzheimer o la demenza a corpi di Lewy. *Clin Infect Dis* 75(2):342–346. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab993>

[Articolo](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

22. O'Day DH, Catalano A (2014) Mancanza di correlazione tra l'incidenza della malattia di Lyme e i decessi dovuti al morbo di Alzheimer. *J Alzheimers Dis* 42(1):115–118. <https://doi.org/10.3233/jad-140552>

[Articolo](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

23. Galbussera A, Tremolizzo L, Isella V, Gelosa G, Vezzo R, Vigorè L, Brenna M, Ferrarese C et al (2008) Mancanza di prove per la sieropositività di Borrelia burgdorferi nella malattia di Alzheimer. *Alzheimer Dis Assoc Disordine* 22(3):308. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31816ba95d>

[Articolo](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

24. Radolf JD, Strle K, Lemieux JE, Strle F (2021) Malattia di Lyme nell'uomo. *Curr Issues Mol Biol* 42: 333–384. <https://doi.org/10.21775/cimb.042.333>

[Articolo](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

25. Hatchette TF, Davis I, Johnston BL (2014) Malattia di Lyme: diagnosi clinica e trattamento. *Can Commun Dis Rep* 40(11):194–208. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v40i11a01>

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

26. Waindok P, Schicht S, Fingerle V, Strube C (2017) Prevalenza della borrelia di Lyme e distribuzione delle genospecie nelle zecche rimosse dagli esseri umani. *Ticks Tick Borne Dis* 8(5):709–714. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2017.05.003>

[Articolo](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

27. Pritt BS, Mead PS, Johnson DKH, Neitzel DF, Respicio-Kingry LB, Davis JP, Schiffman E, Sloan LM et al (2016) Identificazione di una nuova specie patogena di *Borrelia* che causa la borreliosi di Lyme con spirochetaemia insolitamente elevata: uno studio descrittivo. *Lancet Infect Dis* 16(5):556–564. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(15\)00464-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(15)00464-8)

[Articolo](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

28. Gade A, Matin T, Rubenstein R, Robinson CA (2025) Acrodermatite cronica atrofica. In: StatPearls. StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC., Treasure Island (FL). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563289/>

29. Grab DJ, Perides G, Dumler JS, Kim KJ, Park J, Kim YV, Nikolskaia O, Choi KS et al (2005) *Borrelia burgdorferi*, proteasi derivate dall'ospite e barriera emato-encefalica. *Infect Immun* 73(2):1014–1022. <https://doi.org/10.1128/iai.73.2.1014-1022.2005>

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

30. Greenmyer JR, Gaultney RA, Brissette CA, Watt JA (2018) La microglia umana primaria è fagocitariamente attiva e risponde alla *Borrelia burgdorferi* con un aumento della regolazione di chemiochime e citochine. *Front Microbiol* 9:811. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00811>

[Articolo](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

31. Hildenbrand P, Craven DE, Jones R, Nemeskal P (2009) Neuroborreliosi di Lyme: manifestazioni di una zoonosi in rapida crescita. *AJNR Am J Neuroradiol* 30(6):1079–1087. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1579>

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

32. Tjernberg I, Gyllemark P, Zetterberg H, Blennow K, Ernerudh J, Forsberg P, Sjöwall J, Henningsson AJ (2022) Marcatori del liquido cerebrospinale di infiammazione e lesioni cerebrali nella neuroborreliosi di Lyme - uno studio prospettico di follow-up. *Clin Chem Lab Med* 60(7):1124–1132. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0097>

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

33. Skarstein I, Ulvestad E, Solheim AM, Vedeler C, Ljøstad U, Mygland Å, Eikeland R, Reiso H et al (2024) La catena leggera del neurofilamento sierico si associa al carico dei sintomi nei pazienti con neuroborreliosi di Lyme: uno studio di coorte longitudinale dalla Norvegia. *J Neurol* 271(5):2768–2775. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12237-z>

[Articolo](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

34. Ortega A, Chernicki B, Ou G, Parmar MS (2024) Dal laboratorio alla speranza: terapie geniche emergenti negli studi clinici per la malattia di Alzheimer. *Mol Neurobiol*. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04285-3>
35. Tran J, Parekh S, Rockcole J, Wilson D, Parmar MS (2024) Riutilizzo dei farmaci antidiabetici per la malattia di Alzheimer: una revisione delle evidenze precliniche e cliniche e il superamento delle sfide. *Life Sci* 355:123001. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123001>

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

36. Patel S, Thornton A, Parmar MS (2025) Il potenziale multiforme del resveratolo nella malattia di Alzheimer: approfondimenti da evidenze precliniche e cliniche. *Mol Neurobiol*. <https://doi.org/10.1007/s12035-025-05234-4>

[Articolo](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

37. Kumar DK, Choi SH, Washicosky KJ, Eimer WA, Tucker S, Ghofrani J, Lefkowitz A, McColl G et al (2016) Il peptide β -amiloide protegge dalle infezioni microbiche nei modelli murini e vermiformi del morbo di Alzheimer. *Sci Transl Med* 8(340):340ra372. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf1059>

[Articolo](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

38. Hyde VR, Zhou C, Fernandez JR, Chatterjee K, Ramakrishna P, Lin A, Fisher GW, Çeliker OT et al (2025) La proteina tau anti-erpetica preserva i neuroni tramite il pathway cGAS-STING-TBK1 nella malattia di Alzheimer. *Cell Rep* 44(1):115109. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.115109>

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

39. Mattsson N, Bremell D, Anckarsäter R, Blennow K, Anckarsäter H, Zetterberg H, Hagberg L (2010) La neuroinfiammazione nella neuroborreliosi di Lyme influenza il metabolismo dell'amiloide. *BMC Neurol* 10:51. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-51>

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

40. Meer-Scherrer L, Chang Loa C, Adelson ME, Mordechai E, Lobrinus JA, Fallon BA, Tilton RC (2006) Malattia di Lyme associata al morbo di Alzheimer. *Curr Microbiol* 52(4):330–332. <https://doi.org/10.1007/s00284-005-0454-7>

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

41. Herrera-Landero A, Amaya-Sánchez LE, C DD, Solórzano-Santos F, Gordillo-Pérez MG (2019) *Borrelia burgdorferi* come fattore di rischio per la demenza di Alzheimer e il deterioramento cognitivo lieve. *Eur Geriatr Med* 10(3):493–500. <https://doi.org/10.1007/s41999-018-0153-0>

42. Bu XL, Yao XQ, Jiao SS, Zeng F, Liu YH, Xiang Y, Liang CR, Wang QH et al (2015) Uno studio sull'associazione tra carico infettivo e malattia di Alzheimer. *Eur J Neurol* 22(12):1519–1525. <https://doi.org/10.1111/ene.12477>

[Articolo](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

43. Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ, Tucker SM, Ingelsson M, Hyman B, Burton MA, Goldstein LE et al (2010) La proteina beta-amiloide associata alla malattia di Alzheimer è un peptide antimicrobico. *PLoS ONE* 5(3):e9505. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009505>

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

44. Chen S, Chen ST, Sun Y, Xu Z, Wang Y, Yao SY, Yao WB, Gao XD (2019) Il fattore di crescita dei fibroblasti 21 migliora la neurodegenerazione nei modelli cellulari e di ratto del morbo di Alzheimer. *Redox Biol* 22:101133. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101133>

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

45. Sapi E, Bastian SL, Mpoy CM, Scott S, Rattelle A, Pabbati N, Poruri A, Burugu D et al (2012) Caratterizzazione della formazione di biofilm da parte di *Borrelia burgdorferi* in vitro. *PLoS UNO* 7(10):e48277

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

46. Timmaraju VA, Theophilus PA, Balasubramanian K, Shakih S, Luecke DF, Sapi E (2015) Formazione di biofilm da parte di *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *FEMS Microbiol Lett* 362(15):fnv120

[Articolo](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

47. Fabrizio G, Cavallo I, Sivori F, Truglio M, Kovacs D, Francalancia M, D'agosto G, Trento E et al (2025) Caratterizzazione genomica e suscettibilità agli antibiotici di *Borrelia afzelii* e *Borrelia garinii* formanti biofilm in pazienti con eritema migrante. *Front Cell Infect Microbiol* 15:1619660

[Articolo](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

48. Thippangi S, Patel NJ, Jathan J, Filush K, Socarras KM, DiLorenzo J, Balasubramanian K, Gupta K et al (2024) Evidenza della presenza di biofilm di *Borrelia burgdorferi* nei tessuti cardiaci infetti dei topi. *Microorganisms* 12(9):1766

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

49. Cabello FC, Godfrey HP, Newman SA (2007) Nascosto in bella vista: *Borrelia burgdorferi* e la matrice extracellulare. *Trends Microbiol* 15(8):350–354

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

50. Di Domenico EG, Cavallo I, Bordignon V, D'Agosto G, Pontone M, Trento E, Gallo MT, Prignano G et al (2018) The emergente ruolo del biofilm microbico nella neuroborreliosi di Lyme. *Front Neurol* 9:1048. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01048>

[Articolo](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

51. Middelveen MJ, Burugu D, Poruri A, Burke J, Mayne PJ, Sapi E, Kahn DG, Stricker RB (2013) Associazione tra infezione da spirochete e malattia di Morgellons. *F1000Res* 2:25

[Articolo](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

52. Gadila SKG, Rosoklija G, Dwork AJ, Fallon BA, Embers ME (2021) Rilevamento delle spirochete di Borrelia: uno studio di caso con validazione tra campioni autoptici. *Front Neurol* 12:628045

[Articolo](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

53. Golovchenko M, Opelka J, Vancova M, Sehadova H, Kralikova V, Dobias M, Raska M, Krupka M et al (2023) Infezione concomitante del cervello umano con più specie di Borrelia. *Int J Mol Sci* 24(23):16906

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

54. Snik ME, Stouthamer NE, Hovius JW, van Gool MM (2024) Colmare il divario: approfondimenti sull'immunopatologia della borreliosi di Lyme. *Eur J Immunol* 54(12):2451063

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

55. Cabello FC, Embers ME, Newman SA, Godfrey HP (2022) Persistenza della tolleranza antimicrobica di *Borrelia burgdorferi* nella malattia di Lyme e nelle sindromi della malattia di Lyme post-trattamento. *MBio* 13(3):e03440-e13421

[Articolo](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

56. Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, Falck-Ytter YT, Aguero-Rosenfeld ME, Auwaerter PG, Baldwin K, Bannuru RR et al (2021) Linee guida per la pratica clinica dell'Infectious Diseases Society of America (IDSA), dell'American Academy of Neurology (AAN) e dell'American College of Rheumatology (ACR): linee guida 2020 per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento della malattia di Lyme. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 73(1):1–9. <https://doi.org/10.1002/acr.24495>

[Articolo](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

57. Ghosh R, Joung HA, Goncharov A, Palanisamy B, Ngo K, Pejcinovic K, Krockenberger N, Horn EJ et al (2024) Sierodiagnosi rapida a livello singolo della malattia di Lyme. *Nat Commun* 15(1):7124. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51067-5>
58. Shan J, Jia Y, Mijatovic T (2024) Utilizzo di specifici fagi di *Borrelia* come nuova strategia per test diagnostici migliorati. *Methods Mol Biol* 2742:99–104. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3561-2_8

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

59. Zimmermann M, Margos G, Hartberger C, Lienhard R, Henningsson AJ, Lager M, Markowicz M, Schötta AM et al (2025) La PCR in tempo reale mirata alla fago terminasi (terL) non è adatta per la diagnosi delle infezioni umane da *Borrelia* in Europa. *Ticks Tick Borne Dis* 16(4):102488. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2025.102488>

[Articolo](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

60. Cornero R, Irfan SS, Cachaco S, Zhou W, Byne A, Howard M, McIntyre H, Birkaya B et al (2024) Identificazione di peptidi univoci di *Borrelia* nell'urina umana mediante cattura di affinità e spettrometria di massa. *Metodi Mol Biol* 2742:105–122. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3561-2_9

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

61. Schwartz AM, Mackeprang JM, Mead PS, Hinckley AF (2022) Efficacia delle misure di protezione personale contro la malattia di Lyme: una revisione degli studi epidemiologici degli Stati Uniti. *Zoonoses Public Health* 69(7):777–791. <https://doi.org/10.1111/zph.12984>

[Articolo](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

62. Del Fabro S (2015) Recinzione e falciatura come metodi efficaci per ridurre l'abbondanza di zecche su appezzamenti di terreno molto piccoli e infestati. *Ticks Tick Borne Dis* 6(2):167–172. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2014.11.009>

[Articolo](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

63. Eisen L, Dolan MC (2016) Evidenza di misure di protezione personale per ridurre il contatto umano con le zecche dalle zampe nere e di metodi di controllo basati sull'ambiente per sopprimere le zecche dalle zampe nere che cercano l'ospite e ridurre l'infezione da spirochete della malattia di Lyme nei vettori delle zecche e nei serbatoi dei roditori. *J Med Entomol* 53(5):1063–1092. <https://doi.org/10.1093/jme/tjw103>

[Articolo](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

64. Shadick NA, Zibit MJ, Nardone E, DeMaria A Jr, Iannaccone CK, Cui J (2016) Un intervento scolastico per aumentare le misure preventive della malattia di Lyme tra i bambini in età scolare elementare. *Vector Borne Zoonotic Dis* 16(8):507–515. <https://doi.org/10.1089/vbz.2016.1942>

[Articolo](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

65. Abbott A (2020) Le infezioni sono la causa principale di alcuni casi di malattia di Alzheimer? *Nature* 587(7832):22–25. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-03084-9>

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

66. Grążewska W, Holec-Gąsior L, Sołowińska K, Chmielewski T, Ficek B, Contreras M (2023) Mappatura epitopica degli antigeni BmpA e BBK32 *Borrelia burgdorferi* sensu stricto per la progettazione di proteine chimeriche con potenziale valore diagnostico. *ACS Infect Dis* 9(11):2160–2172. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.3c00258>

Finanziamento

Nessuno.

Autori e affiliazioni

1. Dott. Kiran C. Patel, College of Osteopathic Medicine, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL, USA

Ria Ahuja e Ayleen Shaban

2. Dipartimento di Scienze Fondamentali, Dott. Kiran C. Patel College of Osteopathic Medicine, Nova Southeastern University, Tampa Bay Regional Campus, Clearwater, FL, USA

Jyotsna Chawla e Mayur S. Parmar

Contributi

RA: Redazione del manoscritto, interpretazione dei dati, editing e revisione. AS: Redazione del manoscritto, interpretazione dei dati, editing e revisione. JC: Concettualizzazione, supervisione, redazione del manoscritto, editing e revisione. MSP: Concettualizzazione, supervisione, redazione del manoscritto, editing e revisione.

Autori corrispondenti

Corrispondenza a [Jyotsna Chawla](#) o [Mayur S. Parmar](#).

Dichiarazioni etiche:

Approvazione etica

Non applicabile.

Consenso alla partecipazione

Non applicabile.

Consenso alla pubblicazione

Non applicabile.

Interessi in competizione

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Informazioni aggiuntive:

Nota dell'editore

Springer Nature rimane neutrale per quanto riguarda le rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Diritti e permessi

Springer Nature o il suo licenziatario (ad esempio una società o un altro partner) detiene i diritti esclusivi su questo articolo in base a un accordo di pubblicazione con l'autore/gli autori o altri titolari dei diritti; l'autoarchiviazione da parte dell'autore della versione manoscritta accettata di questo articolo è regolata esclusivamente dai termini di tale accordo di pubblicazione e dalla legge applicabile.

Informazioni su questo articolo:

- Ricevuto 22 settembre 2025
- Accettato 07 gennaio 2026
- Pubblicato 21 gennaio 2026
- Versione di registrazione 21 gennaio 2026.