

HERPESVIRUS OCH ALZHEIMERS SJUKDOM

SVEDEM ÅRLIGT MÖTE 2022-09-28

Hugo Lövheim

Docent, specialistläkare

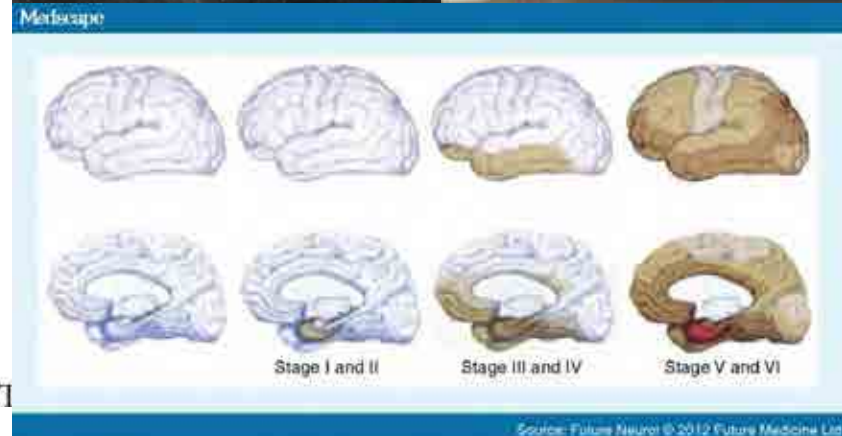
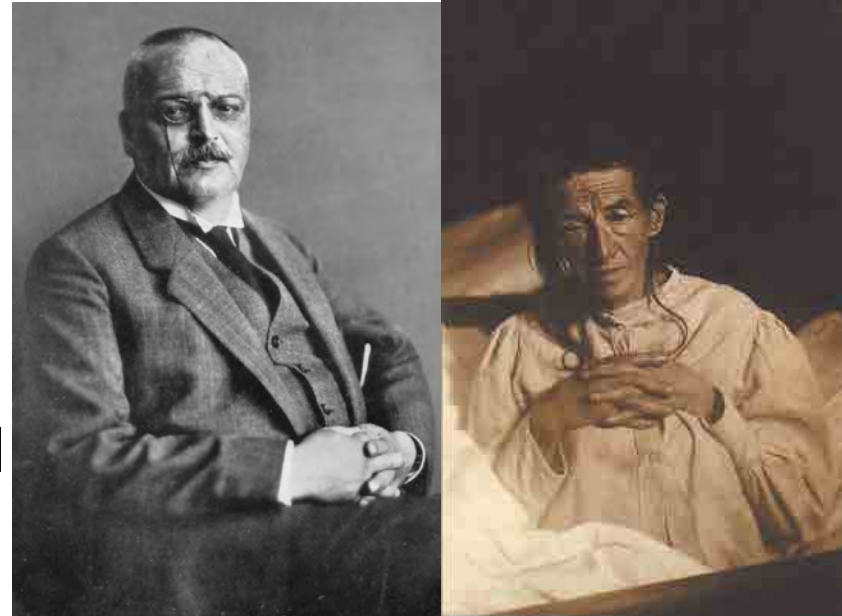
Geriatrik, Umeå universitet



UMEÅ UNIVERSITET

ALZHEIMERS SJUKDOM (AD)

- Vanligaste demenssjukdomen, okänd orsak, ingen känd bot
- Inre tinningloberna tidigt påverkade
- Gradvis försämring av kognitiv förmåga och ADL-funktion, död inom ca 4-12 år
- *APOE4* ökar risken



ALZHEIMERS SJUKDOM (AD)

- Plack och tangles ses i hjärnvävnad
- Ansamling av peptiden amyloid β ($A\beta$) i plack
- Sänkt halt av $A\beta$ i CSF

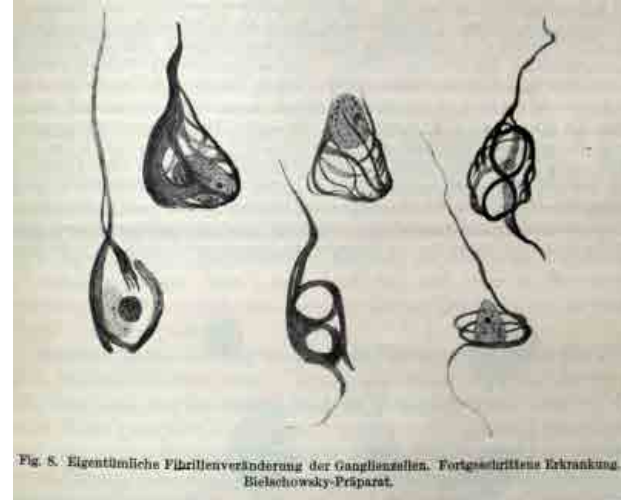
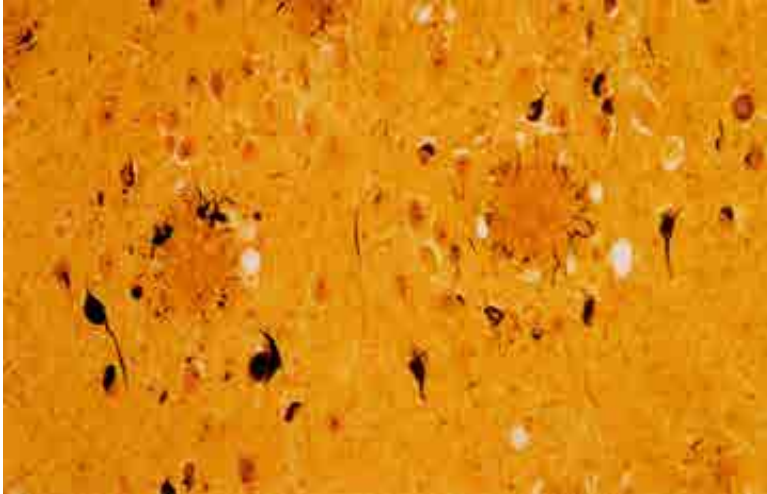


Fig. 8. Eigentümliche Fibrillenveränderung der Ganglienzellen. Fortgeschrittenes Erkränkung. Bielschowsky-Präparat.



PUSSELBITEN SOM SAKNATS



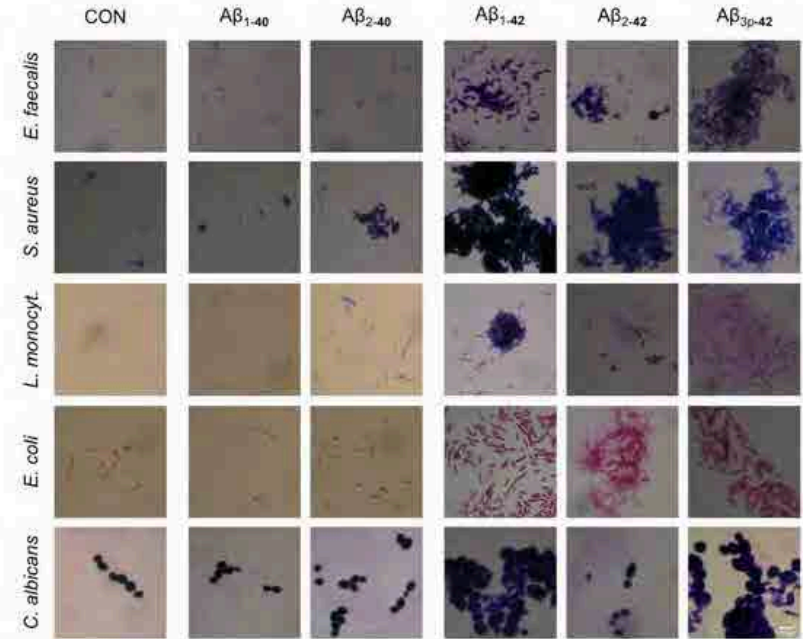
ANTIMIKROBIELLA PEPTIDER

- Antimikrobiella peptider är korta peptider (äggviteämnen)
- Viktig del av medfödda immunförsvaret, finns på slemhinnor och i andra vävnader
- Evolutionärt gammalt system, viktigaste delen av ryggradslösa djurs immunförsvaret
- Genom olika mekanismer skadar peptiderna bakterier och virus



AB ÄR EN ANTIMIKROBIELL PEPTID

- Redan vid låga koncentrationer binder $A\beta$ -oligomerer till bakteriers och virus yta
- Växande $A\beta$ -fibriller fångar och kapslar in bakterier och virus i ett $A\beta$ -nät
- $A\beta$ s förmåga att oligomerisera och bilda amyloida fibrer är central för dess antimikrobiella egenskaper (Kumar 2016)

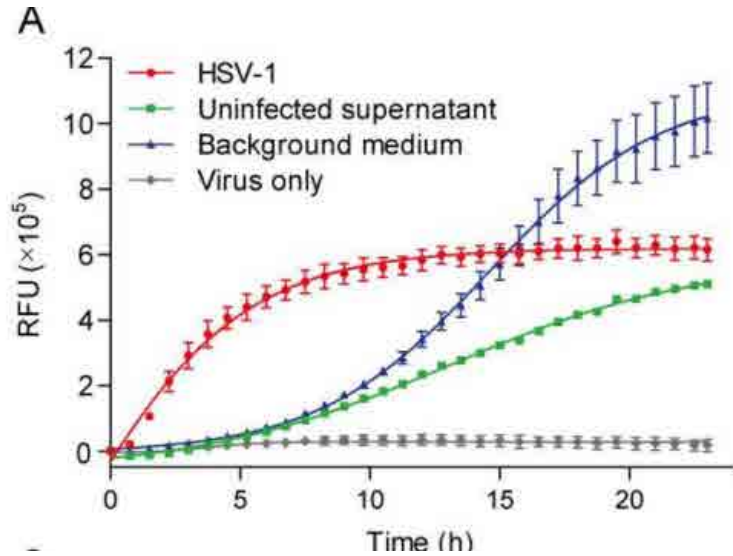


Gram stains of *E. faecalis*, *S. aureus*, *L. monocytogenes*, *E. coli* and *C. albicans* were prepared after 6 h of incubation (20 h for *C. albicans*) with the indicated $A\beta$ peptide variants at a concentration of 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Large clusters of agglutinated microorganisms were observed only in cultures treated with $A\beta_{x-42}$. Within the clusters of agglutinated microorganisms, large amounts of amorphous material are evident.

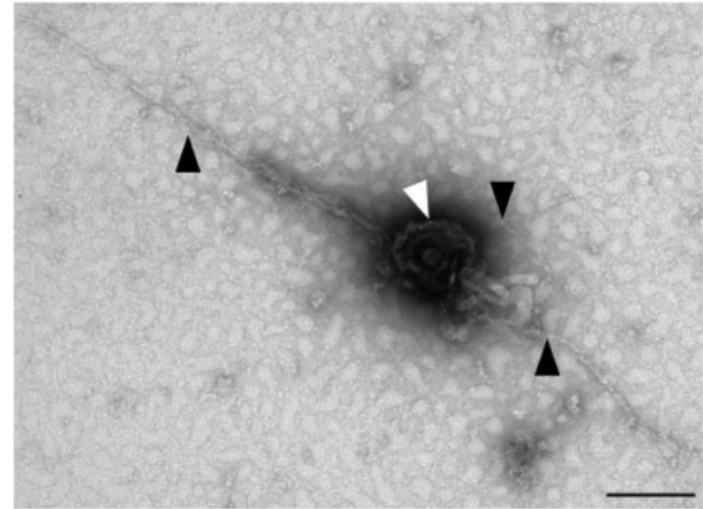
Spitzer 2016



AB ÄR EN ANTIMIKROBIELL PEPTID



HSV-1 ger accelerad Aβ42-fibrillering



Tre protofilament/fibriller utgående från en HSV-1-viruspartikel, linjens längd 200 nm.

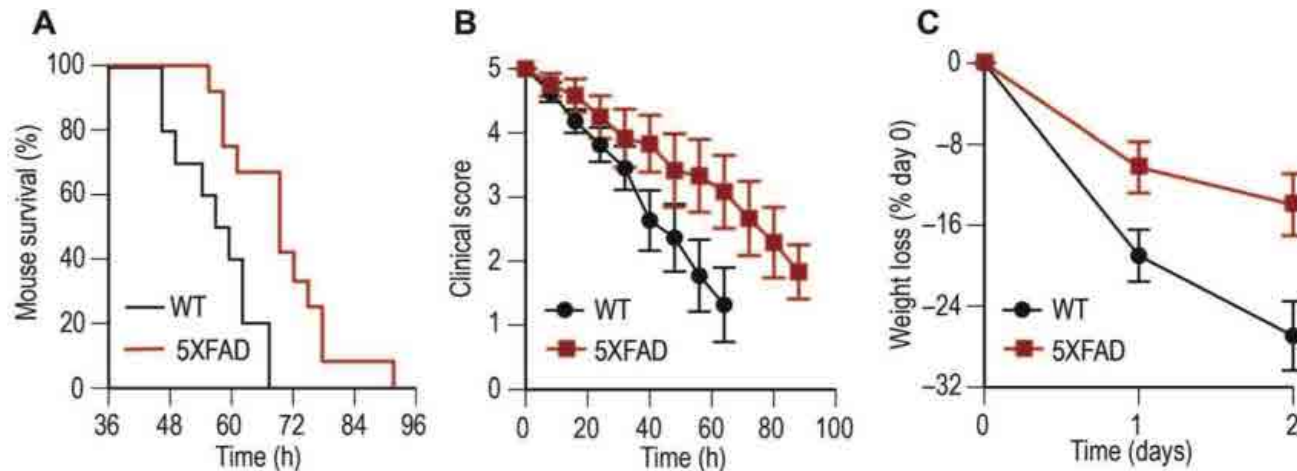
Ezzat 2017



UMEÅ UNIVERSITET

AB ÄR EN ANTIMIKROBIELL PEPTID

- Bred antimikrobiell verkan in vitro – mot bakterier, svampar och virus inklusive HSV (Socia 2010, White 2014, Bourgade 2015).
- Potent antimikrobiell effekt in vivo (Kumar 2016).



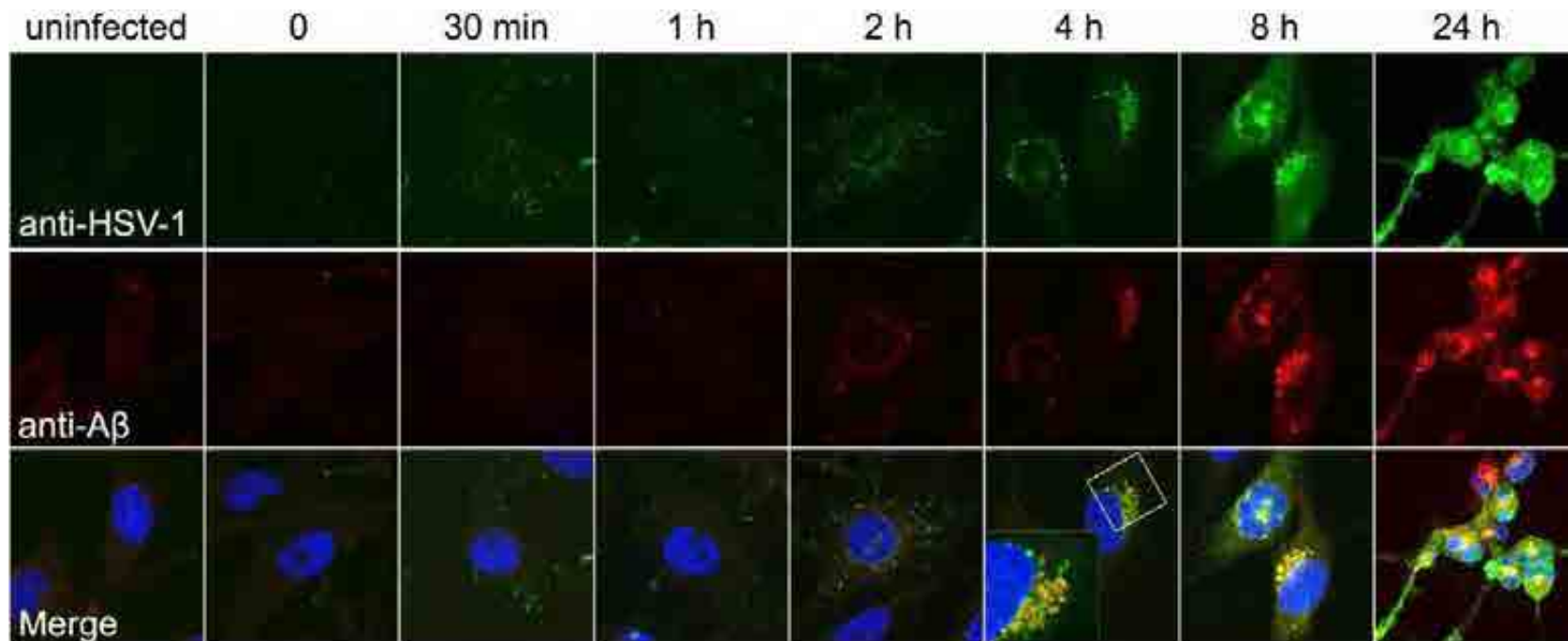
Kumar 2016



UMEÅ UNIVERSITET

AB ÄR EN ANTIMIKROBIELL PEPTID

- HSV och andra infektioner ger A β -ackumulering in vitro (t.ex. Santana 2012), och inducerar bildning av amyloida plack in vivo (Little 2014, Kumar 2016, Tanaka 2017)



HSV-1 Umeå isolate 10^{-1}

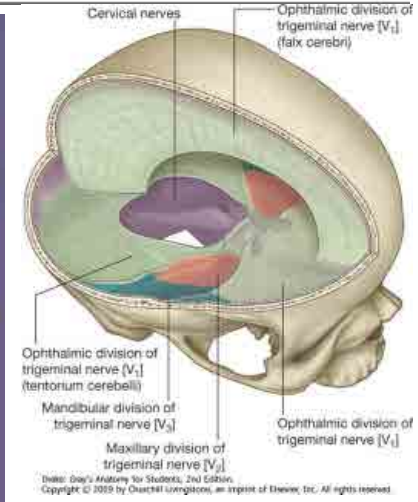
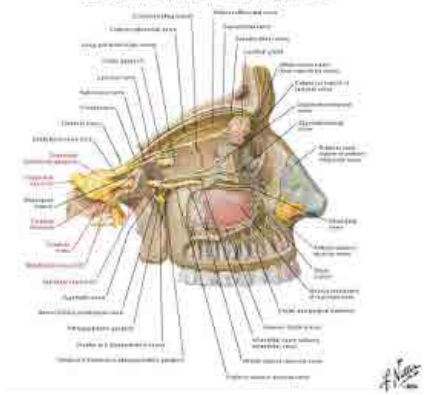


HERPESVIRUS

- Herpes simplex typ 1 (HSV1), ett av åtta humana herpesvirus
- Mycket vanlig infektion 80-90%
- Primärinfektion – latens – reaktivering
- Munsår, hudinfektioner, ögoninfektioner, encefalit



Ophthalmic (V1) and Maxillary (V2) Nerves



HERPESVIRUS OCH ALZHEIMERS SJUKDOM

Allt mer talar för kopplingen mellan HSV och Alzheimers sjukdom:

- HSV vanligt virus, bärs livslångt
- Har en väg in till hjärnan
- HSV-DNA påvisat i hjärnan hos personer med Alzheimers sjukdom och specifikt i amyloida plack (Steel 2015, Wozniak 2009)
- Ger beta-amyloid-ansamling, plackbildning och Alzheimerlika förändringar hos möss



HSV-HYPOTESESEN FÖR AD:

Bristande immunologisk kontroll över HSV1

Upprepade reaktiveringar

HSV1 bryter igenom till hjärnan

$A\beta$ ansamlas som resultat av antimikrobiellt svar

Ackumulering av AD-patologi



HERPES SIMPLEX OCH ALZHEIMERS SJUKDOM

- Projekt startat 2009
- Samarbete mellan forskare inom geriatrik och virologi
- Vi identifierade en brist på välgjorda befolkningsstudier inom detta fält
- Två huvudsakliga material:

BETULA – kohortstudie startad 1988



3432 individer, 11,3 år
genomsnittlig uppföljningstid,
245 insjuknat i AD

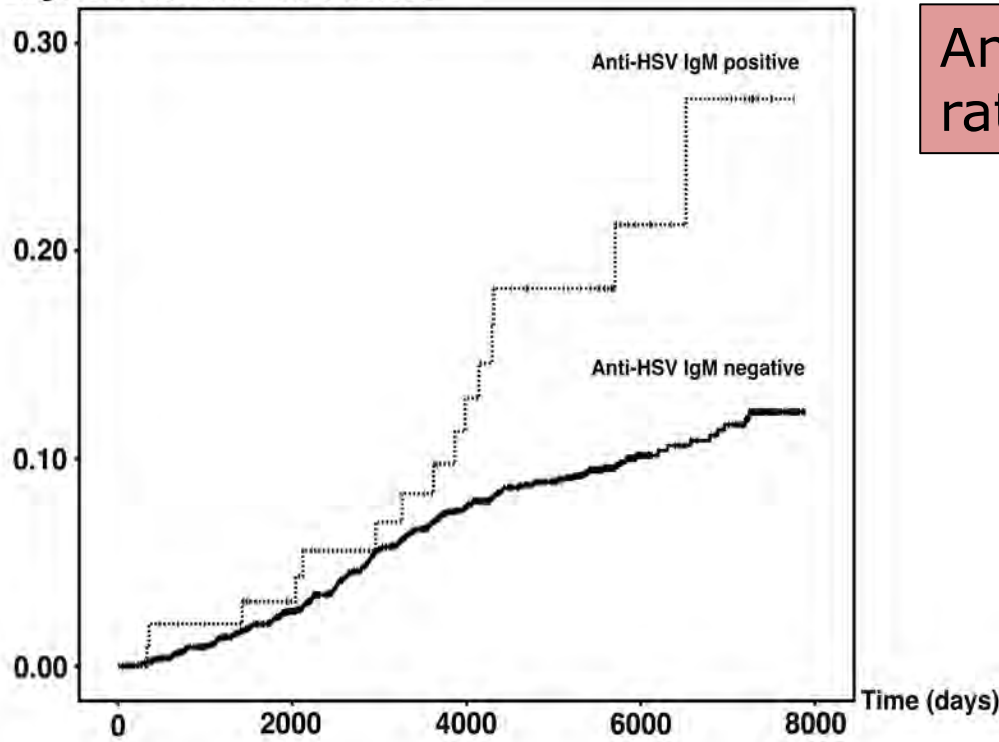
Medicinska biobanken/AD-register –
nested fall-kontroll studie

360 väldefinierade AD-fall + 360 tätt
matchade kontroller, plasmaprov
tagna i genomsnitt 9,6 år innan
diagnos

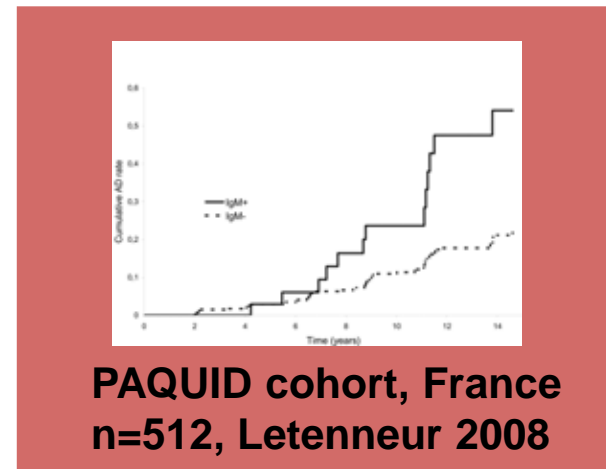


BETULA EPIDEMIOLOGICAL COHORT STUDY

Proportion of participants diagnosed with Alzheimer's disease



Anti-HSV IgM Hazard ratio 1.959, $p=0.012$



En fördröjning om 8-10 år från herpesreakivering till AD-diagnos?



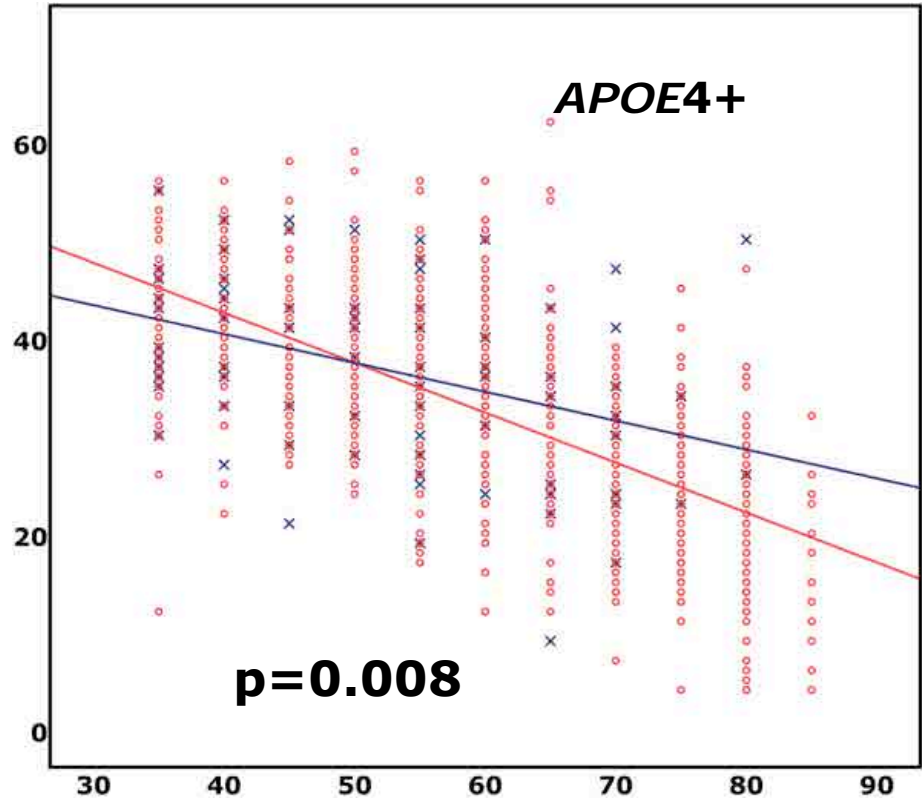
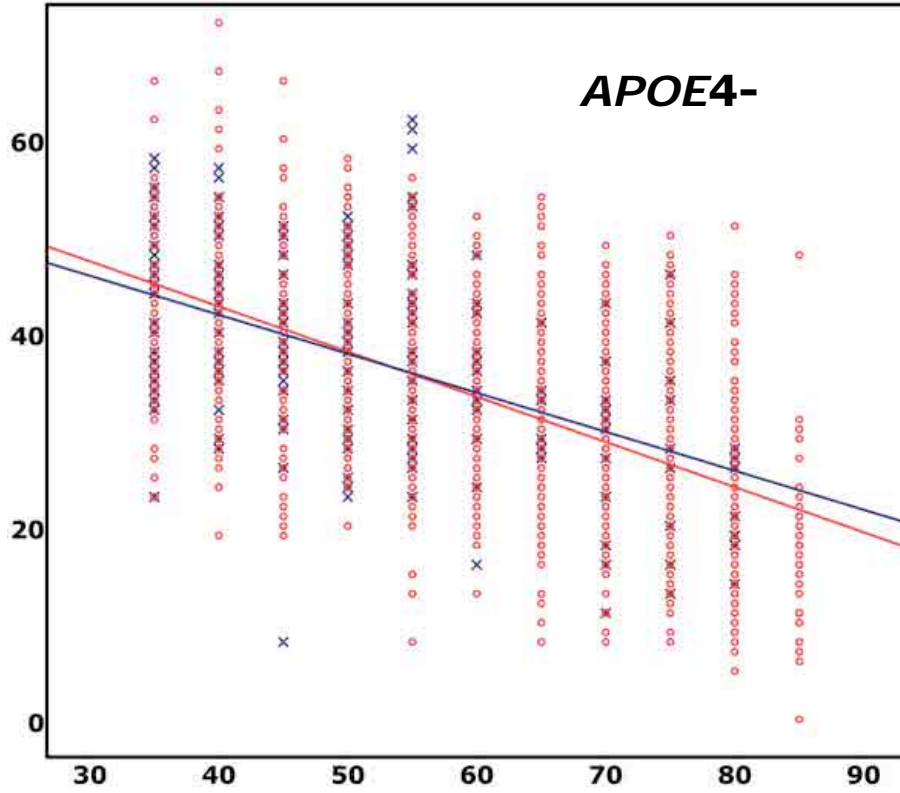
UMEÅ UNIVERSITET

NSHDS/AD REGISTRY – NESTED CASE-CONTROL STUDY

- Personer som bar på HSV hade en fördubblad risk att insjukna i Alzheimers sjukdom (OR 2.250, $p=0.019$)
Lövheim et al. Alzheimer's & Dementia 2015b

Första prospektiva befolkningsbaserade studien att kunna bekräfta att det innebär en ökad risk för Alzheimers sjukdom att bära på herpesvirus.





Episodiskt närminne i relation till ålder



Andel som under uppföljningstiden fått försämrat episodiskt närminne

	Ej <i>APOE4</i>- bärare	<i>APOE4</i>- bärare	Samtliga
Ej HSV- bärare	0.0%	0.0%	0.0%
HSV- bärare	7.4%	23.5%	9.8%

65 år eller äldre: HSV associerat med försämrat episodiskt minne (**$p < 0.001$**)

Interaktion HSV x *APOE4* (**$p < 0.001$**)

Lövheim 2019



UMEÅ UNIVERSITET

BETYDELSEN AV GENER: *APOE* X HSV1

	Odds ratio	95 % confidence interval	<i>p</i> -value
<i>APOE</i> ϵ 2 carriage	0.360	0.192- 0.672	0.001
<i>APOE</i> ϵ 4 homozygosity	20.483	7.140-58.767	<0.001
<i>APOE</i> ϵ 4 heterozygosity	0.834	0.257-2.702	0.762
anti-HSV1 IgG+	0.878	0.417-1.847	0.731
<i>APOE</i> ϵ 4 heterozygosity x anti-HSV1 IgG+	4.546	1.287-16.058	0.019



UMEÅ UNIVERSITET

NIO KÄNDA RISKGENER FÖR ALZHEIMERS SJUKDOM X HSV1

	Odds ratio	95 % confidence interval	<i>p</i> -value
Genetic risk score model			
Genetic risk score	1.415	0.821 - 2.442	0.212
anti-HSV1 IgG+	1.912	1.085 - 3.367	0.025
Genetic risk score x anti-HSV1 IgG+	2.349	1.210 - 4.561	0.012

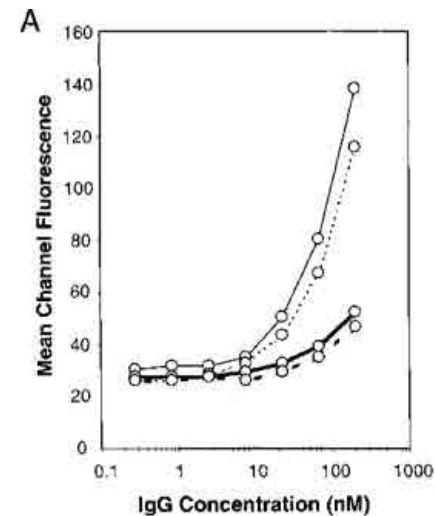
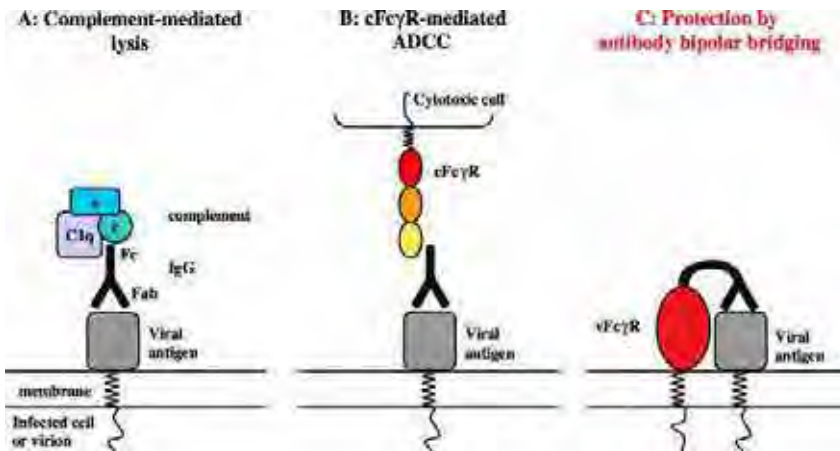
ABCA7, BIN1, CD33, CLU, CR1, EPHA1, MS4A4E, NECTIN2, PICALM



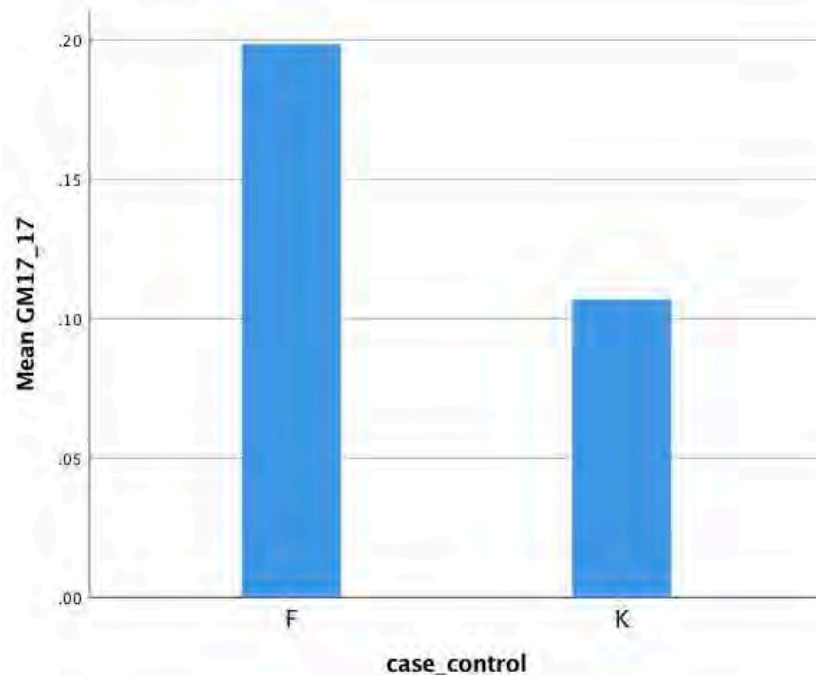
UMEÅ UNIVERSITET

ANTIBODY BIPOLAR BRIDGING

- Virulensmekanism hos HSV: Binda Fc-delen av IgG-molekylen för att förhindra aktivering av komplement och effektorceller
- HSV1 gE/gI glycoproteinkomplex är en Fc-receptor
- En mutation i IgG1-genen påverkar affiniteten till HSV1 gE/gI (Atherton 2000): “a striking discrimination...”
- 3-allelen binder svagare: minskar möjligheten för HSV1 att kapa IgG molekyler



GM17/17 ökar risken för AD



- Andelen med GM17/17 var 19.8% bland AD-fall och 10.7% bland matchade kontroller (p=0.001)
- Lägre anti-HSV IgG-nivåer bland GM17/17-bärare: 95 vs. 104 AU (p=0.003)

Pandey et al 2020.



HSV-HYPOTESESEN FÖR AD:

Bristande immunologisk kontroll över HSV1

Upprepade reaktiveringar

HSV1 bryter igenom till hjärnan

A β ansamlas som resultat av antimikrobiellt svar

Ackumulering av AD-patologi



ANTIVIRAL BEHANDLING

Herpesinfektioner går att behandla med antivirala medel

- Valtrex används till exempel vid bältros, även till äldre personer
- Förhållandevis lindriga biverkningar
- Antiviral behandling till personer med Alzheimers sjukdom har aldrig tidigare provats

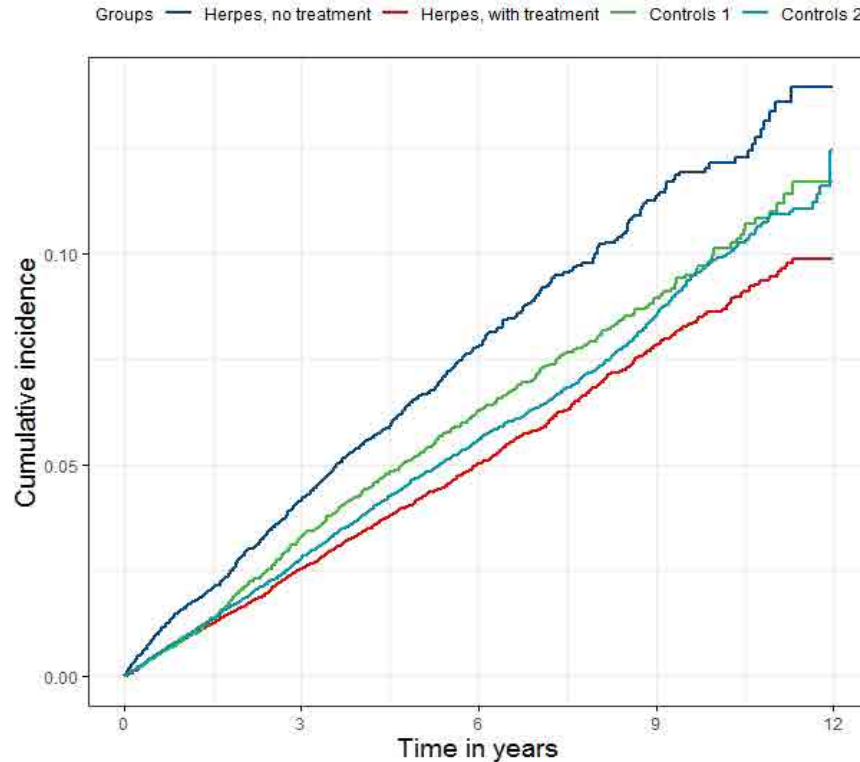


SVENSKA REGISTER 2006-2017

- Vi inkluderade 265 172 individer ≥ 50 år gamla, med VZV- eller HSV-diagnoser, eller som fått förskrivet antivirala läkemedel.
- Kontroller matchades 1:1 för kön och födelseår
- Uppföljning avseende insjuknande i demens till och med 2017



SVENSKA REGISTER 2006-2017



Demensinsjuknande: HR 1.48 ($p < 0.001$) och HR 0.90, $p = 0.013$,
utan respektive med behandling
Lopatko Lindman et al. 2021



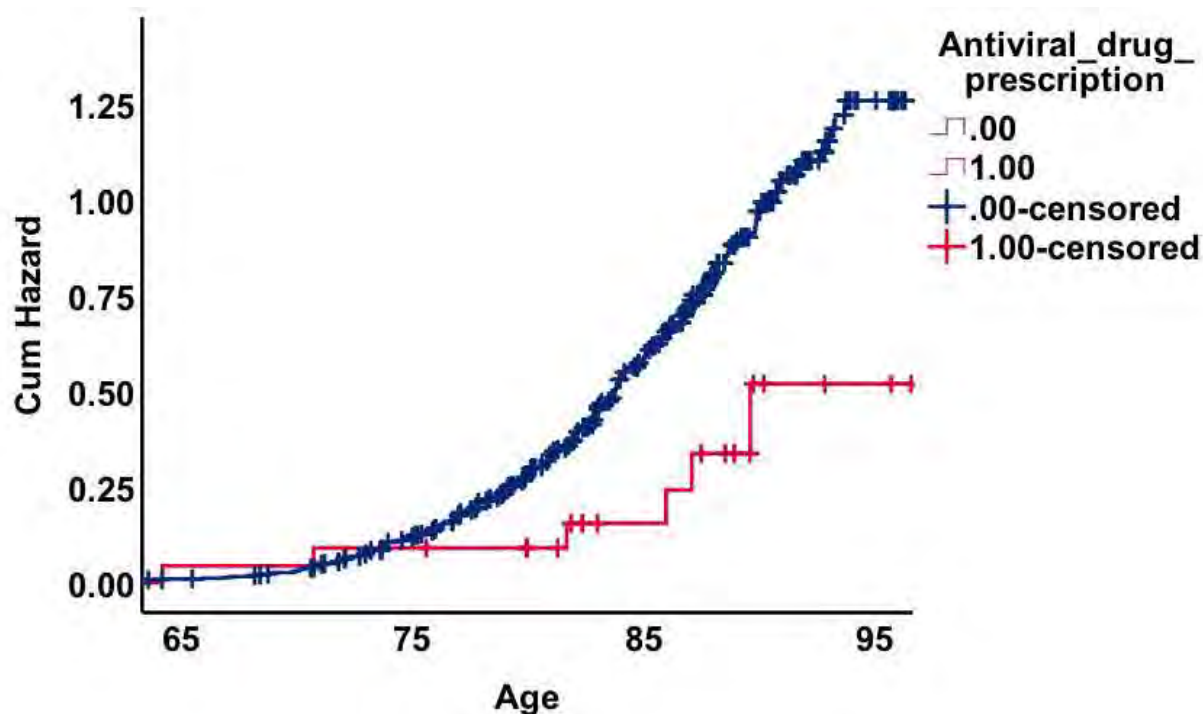
ANTIVIRALA LÄKEMEDEL OCH ALZHEIMERRISK

Betulastudien: AD-fall och kontroller matchades för ålder, kön, *APOE4*-bärarskap, HSV1-bärarskap och delkohortens startår. N=262 matchade par, genomsnittlig uppföljningstid 11,4 år.

Elektroniska journaler granskades för att fastställa vilka som fått antivirala läkemedel förskrivet.



ANTIVIRALA LÄKEMEDEL OCH ALZHEIMERRISK

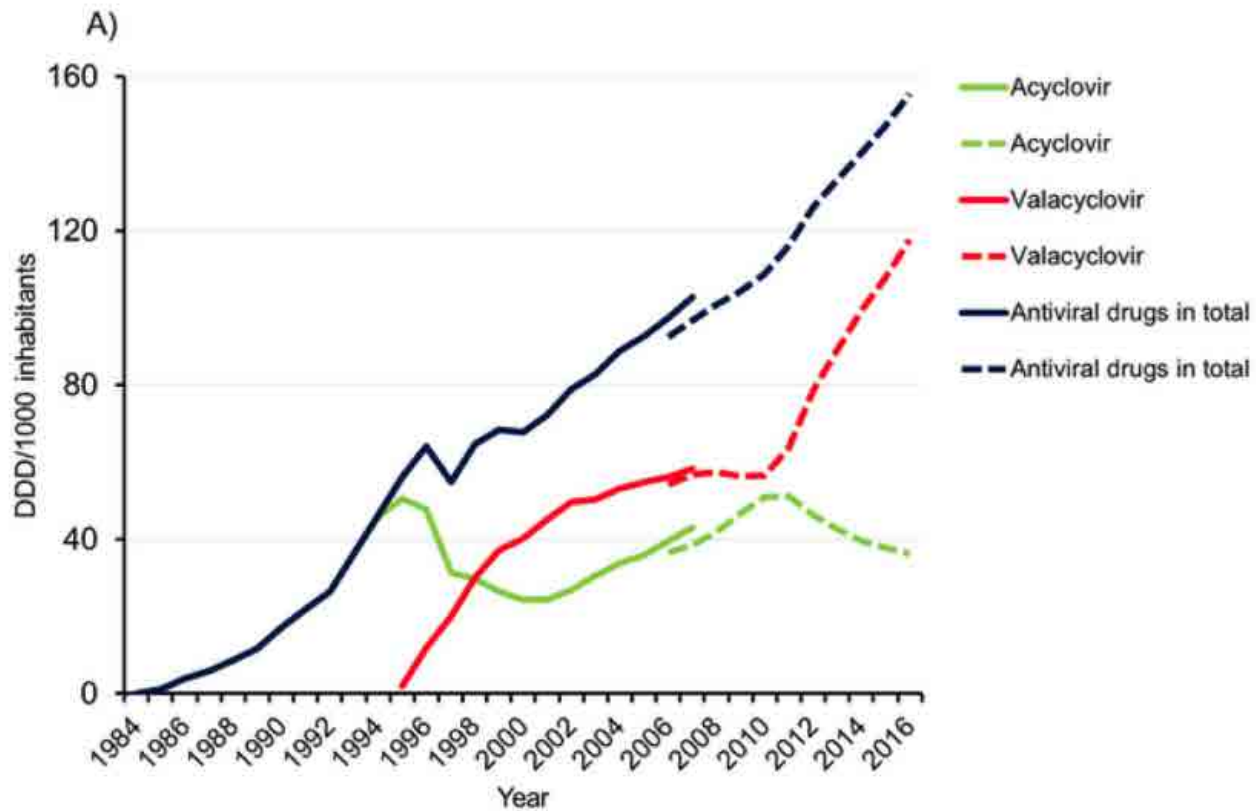


Odds ratio **0.287**, $p=0.018$ justerat för uppföljningstidens längd.

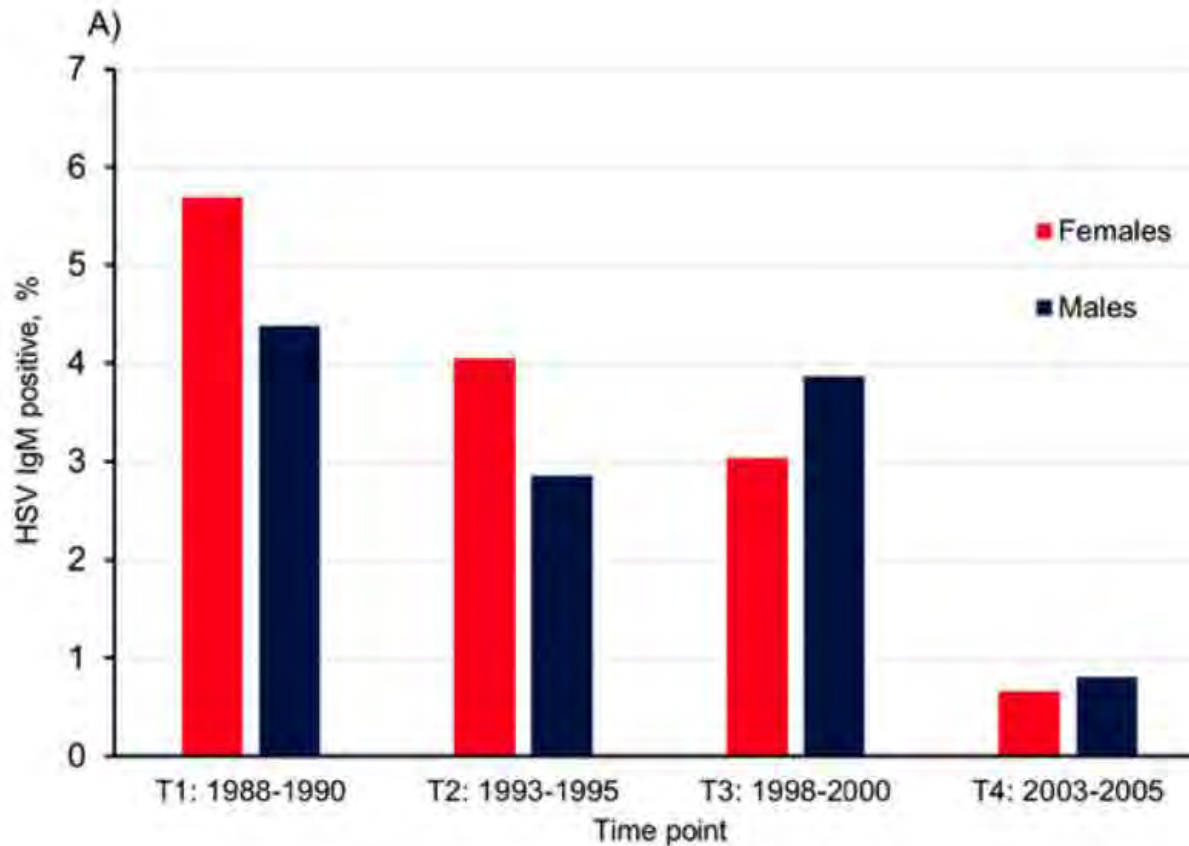
Hemmingsson et al. 2021



ANTIVIRALA LÄKEMEDEL I SVERIGE



FÖREKOMST AV HERPES SIMPLEX-REAKTIVERING



2008-2010: 0.4%



INSJUKNANDET I DEMENS I SVERIGE – TRENDBROTET 2010

Seblova et al

Dovepress

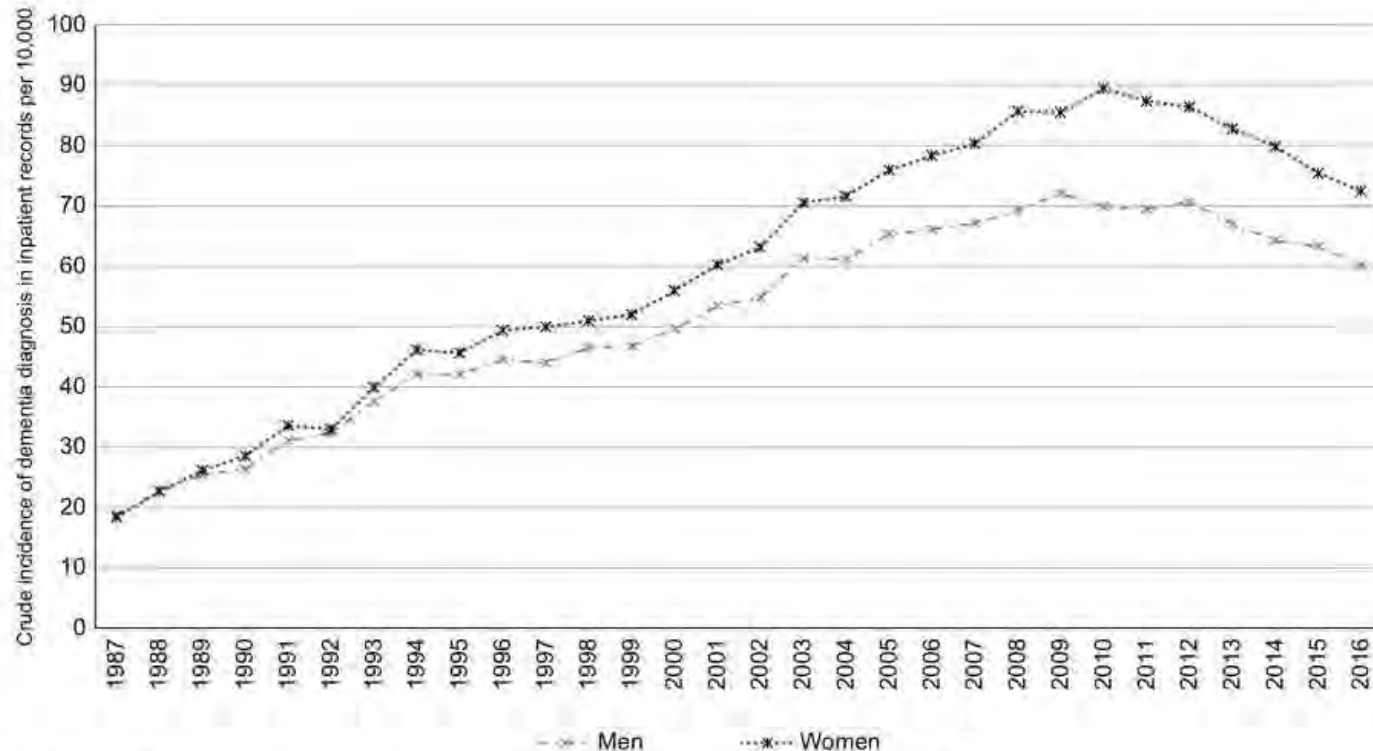


Figure 2 Sex-specific incidence rates of dementia in inpatient register per 10,000 for every year of follow-up period.



UMEÅ UNIVERSITET

SAMMANFATTNING

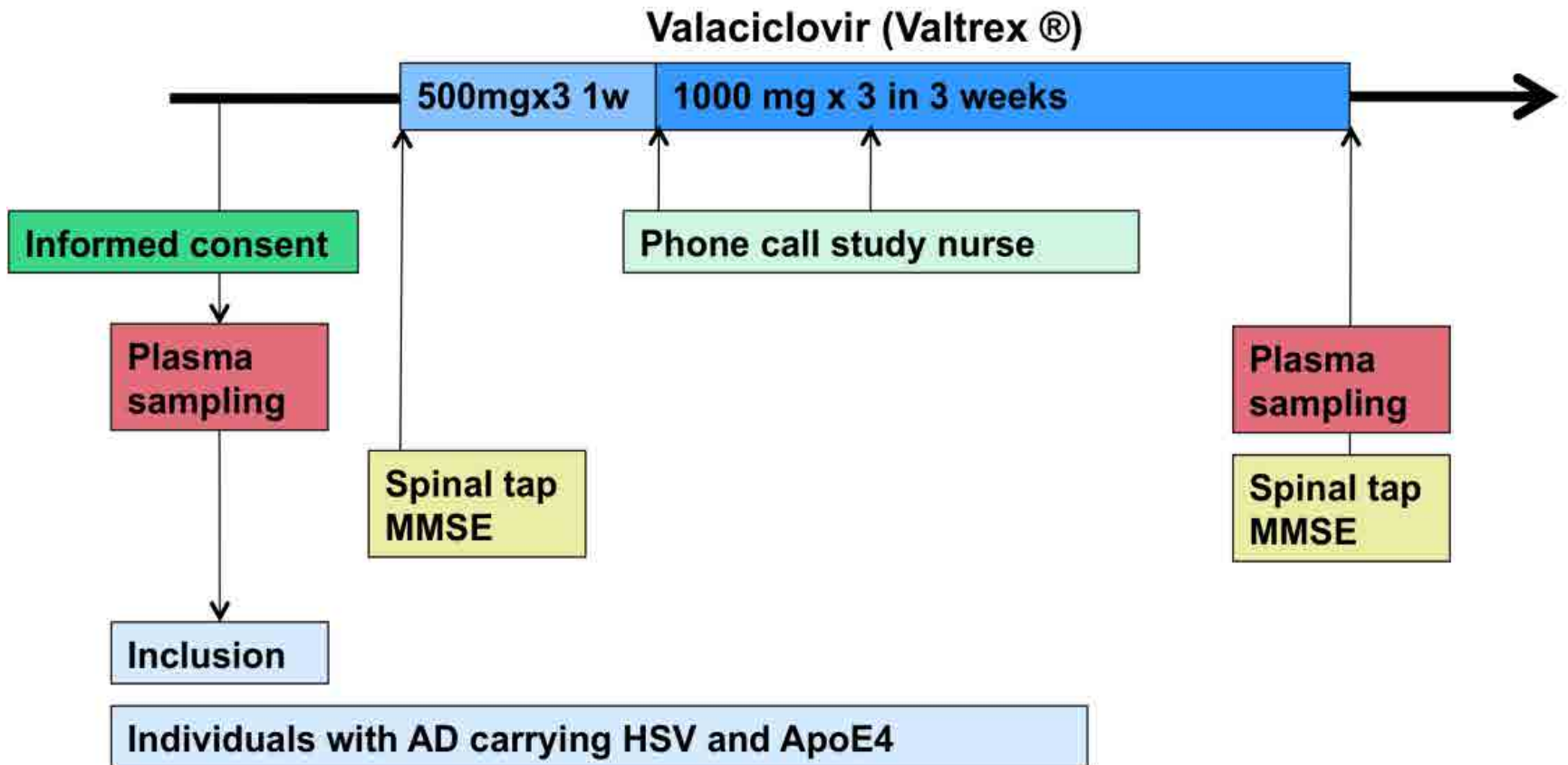
- Amyloid beta är en antimikrobiell peptid
- Kombinationen av att bära på HSV1 och vissa riskgener tycks kraftigt öka risken för insjuknande i Alzheimers sjukdom
- Behandling med antivirala medel skulle kunna påverka risken



VALZ-PILOT

- Valtrex används till exempel vid bältros, även till äldre personer, och har förhållandevis lindriga biverkningar
- Antiviral behandling till personer med Alzheimers sjukdom hade aldrig tidigare provats i kliniska studier
- Syftet var att undersöka genomförbarheten och effekten av antiviral behandling till personer med mild Alzheimers sjukdom





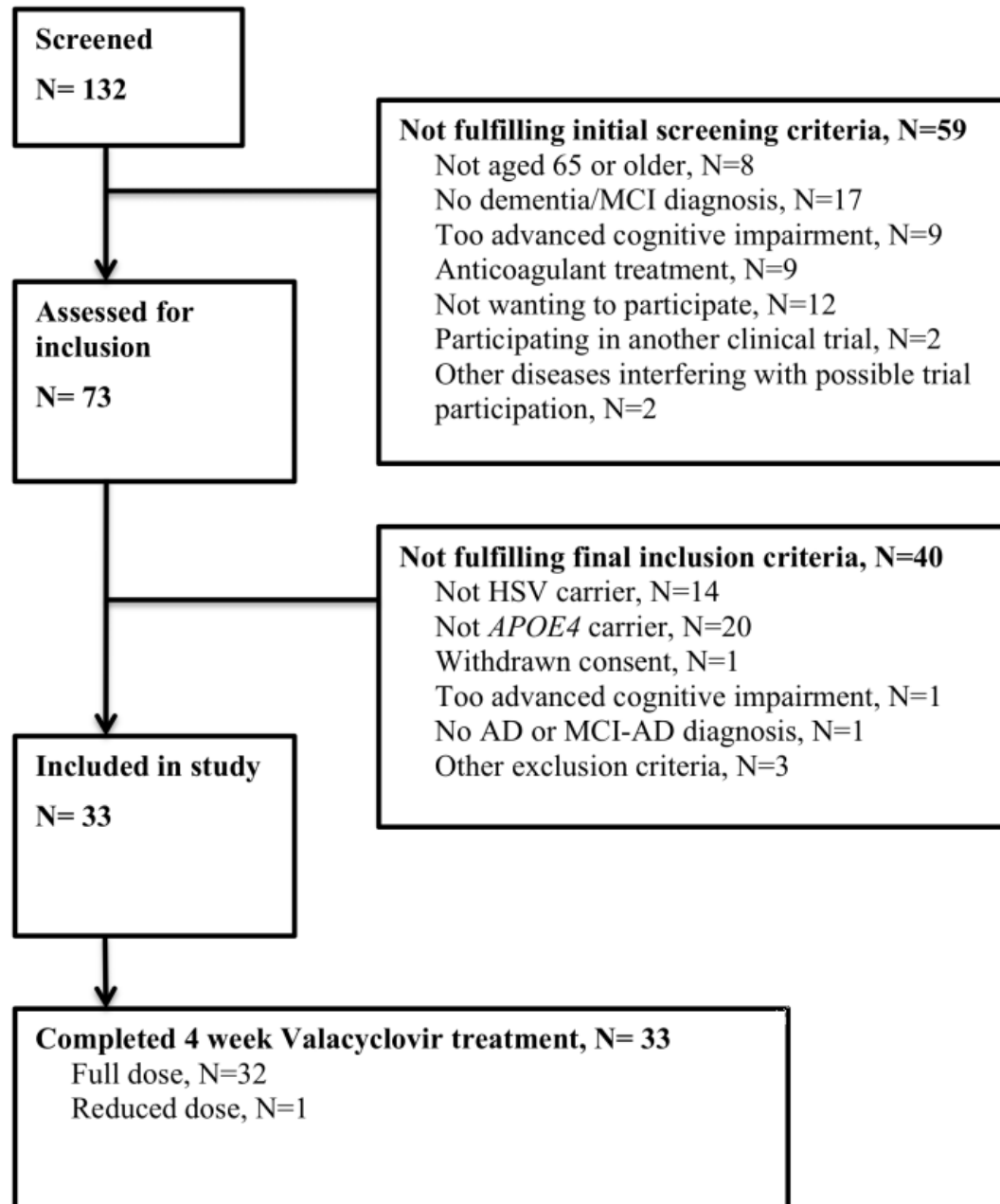


Table 1. Background characteristics

Age (years), mean \pm SD	74.4 \pm 4.3
Sex (women), n (%)	12 (36.4)
<i>APOE</i> genotype	
ϵ 2/ ϵ 4, n (%)	2 (6.1)
ϵ 3/ ϵ 4, n (%)	24 (72.7)
ϵ 4/ ϵ 4, n (%)	7 (21.2)
Anti-HSV1 IgG positive, n (%)	31 (93.9)
Anti-HSV2 IgG positive, n (%)	9 (27.3)
Anti-CMV IgG positive, n (%)	27 (81.8)
MMSE at inclusion, mean \pm SD	22.4 \pm 3.9

Alla utom 2 deltagare hade patologisk CSF Ab42/Ab40-kvot



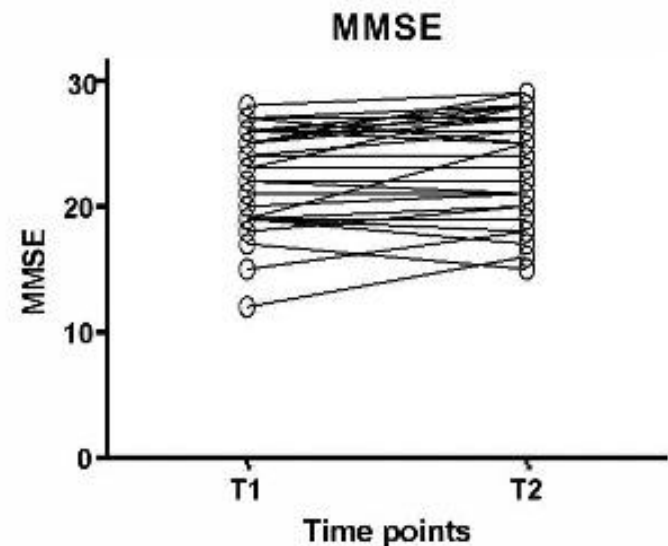
SÄKERHET OCH TOLERABILITET

- Samtliga 33 deltagare kunde slutföra studien (en med reducerad dos)
- 17 AE och 2 SAE, varav 9 AE relaterade till läkemedelsbehandlingen.
- Biverkningarna var kända och vanliga sådana - GI symptom och huvudvärk
- Sammantaget var behandlingen säker och väl tolererad
- Aciclovirkoncentrationerna som uppnåddes i serum och CSF var tillräckliga för att hålla tillbaka HSV1-aktivitet



RESULTAT

- Liten men statistiskt signifikant ökning i MMSE ($p = .023$, genomsnitt $+0.88 \pm 1.97$)
- Ökning av mikrogliamarkören CSF sTREM2 (medelvärde: $190.9 \pm SD 477.8$, $p = .028$)
- Ingen förändring i AD-markörer



Weidung 2022





UPPSALA
UNIVERSITET



UNIVERSITY
OF TAMPERE



Karin Lopatko Lindman, Emma Honkala,
Bodil Weidung, Hugo Lövheim, Jan Olsson,
Eva-Stina Hemmingsson, Fredrik Elgh,
Eloise Kok

Important collaborations

Rolf Adolfsson, Lars Nyberg, Maria Josefsson, Göran Hallmans, Anders Johansson, Sture Eriksson, Martin Ingelsson, Henrik Zetterberg, Kaj Blennow, Janardan Pandey, Moriah Szpara

Financial support:

Region Västerbotten, Wallenberg Centrum för Molekylär Medicin, Kempestiftelserna, Familjen Janne Elgqvists stiftelse, Svenska Läkaresällskapet, Konung Gustav V:s och Drottning Victorias Frimurarestiftelse, Trolle-Wachtmeisters stiftelse, Demensfonden, Gun och Bertil Stohnes stiftelse, Demensfonden i Umeå, Alzheimerfonden, Magnus Bergvalls stiftelse och Insamlingsstiftelsen Umeå universitet.



Kempestiftelserna



UMEÅ UNIVERSITET