

# Ιός του απλού έρπητα 1 (HSV-1) και συσχέτιση με τη Νόσο Alzheimer. Θεραπευτική προσέγγιση με τη χρήση αντι-ϊικών φαρμάκων

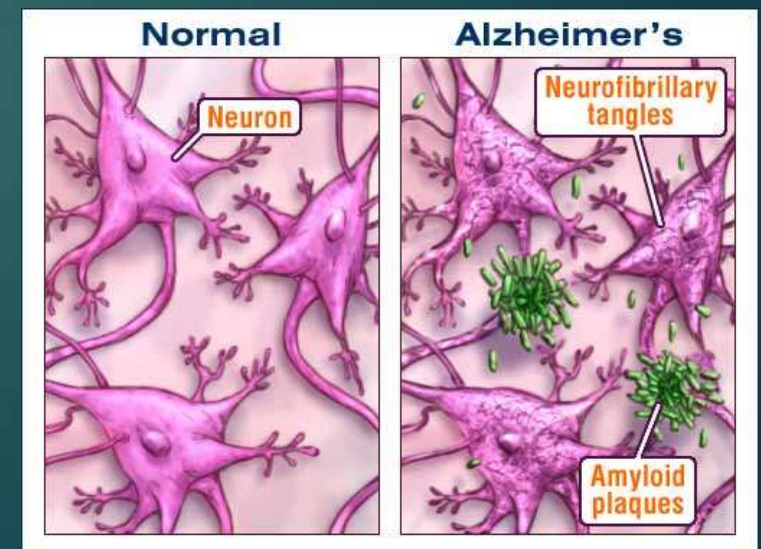
ΔΙΟΝΥΣΙΑ ΔΕΛΛΑΠΟΡΤΑ, ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΣ<sup>1</sup>, ΜΑΓΔΑΛΗΝΗ ΤΣΟΛΑΚΗ, ΚΑΘ. ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ<sup>1,2</sup>

1 ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER ΚΑΙ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

2 3Η ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΘ

# Ο ρόλος των παθογόνων οργανισμών στην παθογένεια της ΝΑ

- ▶ Η ΝΑ θεωρείται ότι προκαλείται από έναν συνδυασμό περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων που προκαλούν
  - ▶ Φλεγμονή στον εγκέφαλο
  - ▶ Κυτταρικό θάνατο
  - ▶ Δημιουργία χαρακτηριστικών βλαβών (εξωκυττάρια πλάκες β-αμυλοειδούς και ενδοκυττάρια νευροϊνιδιακά συσσωματώματα φωσφορυλιωμένης  $\tau$  πρωτεΐνης)
  - ▶ Προοδευτική άνοια



# Η υπόθεση των παθογόνων για τη ΝΑ

- ▶ Ορισμένοι μικροοργανισμοί, πέρα από τις βλάβες που προκαλούν κατά την οξεία φάση της λοίμωξης, είναι ικανοί να:
  - ▶ Διαφύγουν της ανοσιακής απάντησης
  - ▶ Παραμείνουν στον ξενιστή σε λανθάνουσα μορφή
  - ▶ Διαπεράσουν στους εγκεφαλικούς ιστούς
  - ▶ Επαναενεργοποιηθούν, πιθανώς με υποτροπιάζουσα συμπεριφορά...και συνδράμουν, σε συνδυασμό με γενετικούς παράγοντες, στη δημιουργία των χαρακτηριστικών βλαβών της ΝΑ

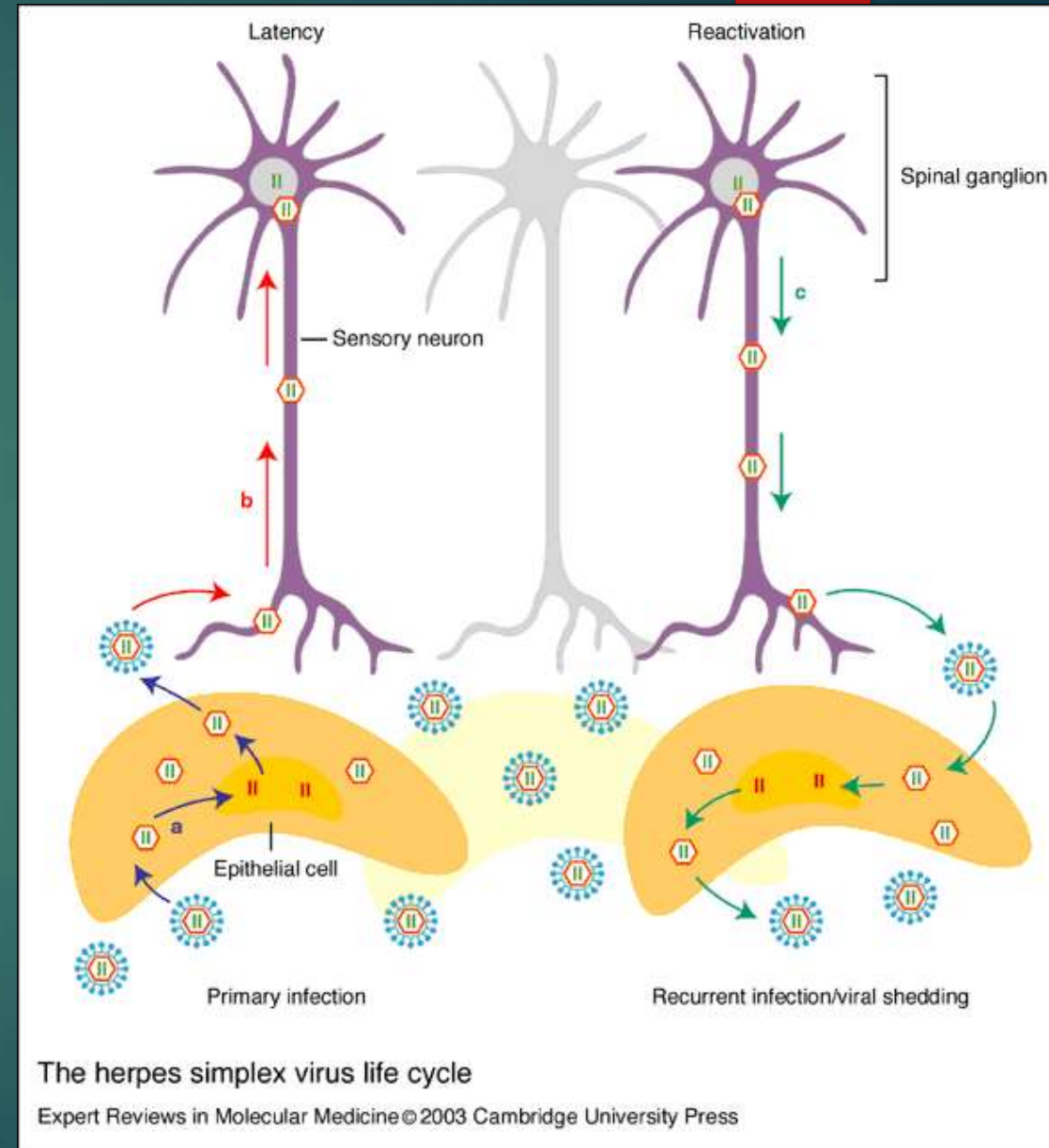
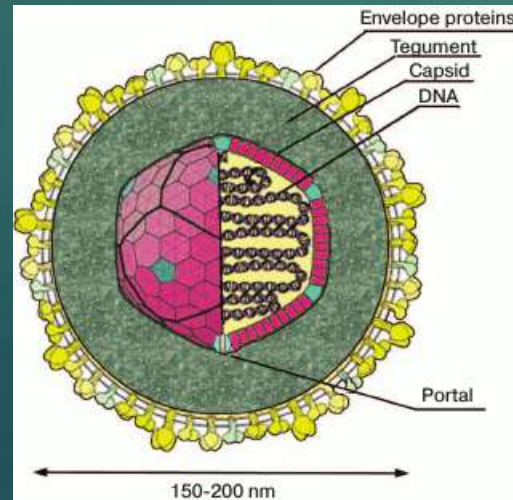
Η υπόθεση των παθογόνων μικροοργανισμών δεν αποκλείει την ταυτόχρονη επίδραση άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων ή τοξικών επιδράσεων που προτείνονται από άλλες υποθέσεις

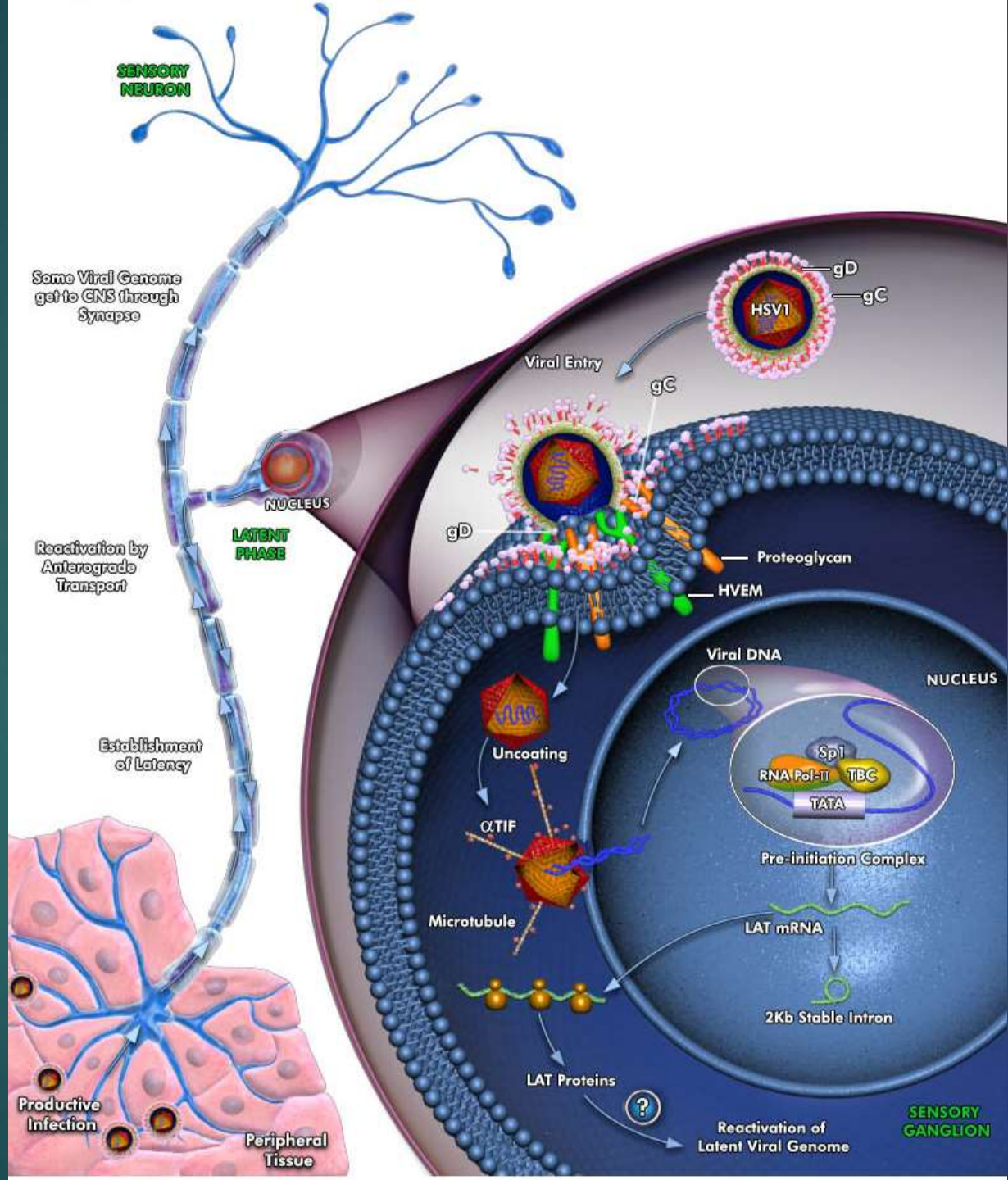
# Πιθανοί μικροοργανισμοί

- ▶ HSV-1
- ▶ *Chlamydophila pneumoniae*
- ▶ *Spirochaetes*
- ▶ Cytomegalovirus
- ▶ *Helicobacter pylori*

# Herpes Simplex Virus - 1

- Νευροτρόπος ιός που προσβάλλει το σύνολο σχεδόν των ανθρώπων (90% επιπολασμός στην ηλικία των 60)
- Μετά την μόλυνση, το ιϊκό DNA παραμένει με τη μορφή επισώματος στα γάγγλια του τριδύμου (συνήθως)
- Η λανθάνουσα φάση της λοίμωξης διαρκεί εφόρου ζωής και σε αυτή δεν ανιχνεύονται ολοκληρωμένοι ιοί
- Η ενεργοποίηση χαρακτηρίζεται από την κατασκευή νέων ιών, την φυγόκεντρη μεταφορά τους μέσω των νευραξόνων στο επιθήλιο και την εμφάνιση των συμπτωμάτων της οξείας φάσης της λοίμωξης (επιχείλιος έρπητας)





# Ερπητική εγκεφαλίτιδα

- ▶ Σπάνια, η εκδήλωση της οξείας φάσης μπορεί να εκδηλωθεί με βλάβες στο ΚΝΣ, με τη μεταφορά ιών από το περιφερικό γάγγλιο προς τον εγκέφαλο
- ▶ Είναι η πιο συχνή αιτία ιογενούς εγκεφαλίτιδας
- ▶ 1/3 των περιστατικών αφορούν πρώτη λοίμωξη και τα υπόλοιπα είναι αποτελέσματα ενεργοποίησης μιας λανθάνουσας φάσης
- ▶ Οι βλάβες εμφανίζονται στις ίδιες περιοχές που προσβάλλονται και στη ΝΑ (μετωπιαίοι και κροταφικοί λοβοί, ιππόκαμποι)
- ▶ Οι επιβιώσαντες από ερπητική εγκεφαλίτιδα εμφανίζουν νοητικά και συμπεριφορικά ελλείμματα

# Μέθοδοι ανίχνευσης

- ▶ Ορολογικές αντιδράσεις
  - ▶ Ανίχνευση anti-HSV IgM αντισωμάτων → πρωτογενής λοίμωξη ή πρόσφατη ενεργοποίηση λανθάνουσας
  - ▶ Ανίχνευση anti-HSV IgG αντισωμάτων → λανθάνουσα φάση
- ▶ Polymerase Chain Reaction
  - ▶ Ανίχνευση ιϊκού γενετικού υλικού με πολλαπλασιασμό σε αλυσιδωτές αντιδράσεις. Πολύ μεγάλη ευαισθησία
- ▶ In situ hybridization
  - ▶ Ανίχνευση ιϊκού γενετικού υλικού με υβριδισμό με σεσημασμένο συμπληρωματικό. Λιγότερο ευαίσθητη, επιτρέπει την ακριβή εντόπιση σε ιστούς ή κυτταρικό επίπεδο

# Ερευνητικά δεδομένα που ενισχύουν τη συσχέτιση του HSV-1 στη ΝΑ

- ▶ Επιδημιολογικά

- ▶ Letenneur et al. Μελέτη παρακολούθησης 512 ηλικιωμένοι χωρίς άνοια με follow-up για 14 έτη. Οι anti-HSV-1 IgM θετικοί εμφάνισαν 2,55 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης ΝΑ. Χωρίς διαφορά για τους IgG θετικούς

Τα ευρήματα δείχνουν συσχέτιση της ενεργοποίησης του HSV-1 με τη ΝΑ

# Ερευνητικά δεδομένα που ενισχύουν τη συσχέτιση του HSV-1 στη ΝΑ

- ▶ Ανίχνευση του HSV-1 στους εγκεφάλους των ηλικιωμένων
  - ▶ Jamieson et al. PCR για την ανίχνευση του γενετικού υλικού του HSV-1 σε εγκεφάλους με ΝΑ και υγιείς postmortem. Ο HSV-1 σε λανθάνουσα μορφή βρέθηκε σε πολύ υψηλά ποσοστά (>70%) και στις 2 ομάδες, ιδίως στις περιοχές που προσβάλλονται από τη ΝΑ (μετωπιαίοι και κροταφικοί λοβοί, ιππόκαμποι). Το HSV-1 DNA βρέθηκε σε πολύ μικρά ποσοστά σε νέους εγκεφάλους.

Τα ευρήματα δείχνουν ότι ο HSV-1 υπάρχει σε μεγάλα ποσοστά στους εγκεφάλους των ηλικιωμένων και μπορεί να πολλαπλασιαστεί

# Ερευνητικά δεδομένα που ενισχύουν τη συσχέτιση του HSV-1 στη ΝΑ

- ▶ Συσχέτιση με το αλληλόμορφο ΑΡΟΕ-ε4
  - ▶ Itzhaki et al. Μελέτη 90 εγκεφάλων (46 με ΝΑ και 44 controls) postmortem για οροθετικότητα στον HSV-1 και τη φορεία του αλληλόμορφου ΑΡΟΕ-ε4. Ούτε ο HSV-1, ούτε το ΑΡΟΕ-ε4 από μόνα τους αποτελούν παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση ΝΑ. Ωστόσο η συνύπαρξη και των δύο αυξάνει τον κίνδυνο κατά 12 φορές.

# Ερευνητικά δεδομένα που ενισχύουν τη συσχέτιση του HSV-1 στη ΝΑ

- ▶ Συσχέτιση με τις αμυλοειδικές πλάκες και την παθολογική  $\tau$  πρωτεΐνη
  - ▶ Wosniak et al. Ανίχνευση του HSV-1 DNA με τεχνική in situ PCR και των αμυλοειδικών πλακών με ανοσοϊστοχημεία σε ασθενείς με ΝΑ και σε controls postmortem. Στους ΝΑ εγκεφάλους το 90% των πλακών περιέχουν HSV-1 DNA και το 72% του συνολικού HSV-1 DNA ανιχνεύτηκε εντός των πλακών. Στους υγείς εγκεφάλους το HSV-1 DNA σχετίζεται σε ελάχιστο βαθμό με αμυλοειδικές πλάκες
- ▶ In vitro μελέτες σε κυτταροκαλλιέργειες έδειξαν ότι η παρουσία HSV-1 σχετίζεται με την παραγωγή παθολογικής  $\tau$  πρωτεΐνης

# Υπόθεση για τη δράση του HSV-1 στην παθολογία της ΝΑ

- ▶ Τα ερευνητικά αποτελέσματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι ο HSV-1 σε συνδυασμό με το αλληλόμορφο APOE-ε4 είναι αιτιολογικός παράγοντας της σποραδικής μορφής της ΝΑ
- ▶ Ο HSV-1 σε λανθάνουσα φάση παρουσιάζει μεγάλο επιπολασμό στο γενικό πληθυσμό
- ▶ Ο ιός έχει την ικανότητα να εισέλθει στο ΚΝΣ στα ηλικιωμένα άτομα («γήρανση» του ανοσοποιητικού?) και ανιχνεύεται σε λανθάνουσα μορφή στον εγκέφαλο
- ▶ Σε περιόδους ανοσοκαταστολής ή συστηματικής λοίμωξης ή σε άλλες στρεσογόνες συνθήκες, ο HSV-1 ενεργοποιείται και προκαλεί περιορισμένες τοπικές βλάβες στον εγκέφαλο
- ▶ Σε φορείς του αλληλόμορφου APOE-ε4 η δραστηριότητα του HSV-1 προκαλεί την εναπόθεση Αβ αμυλοειδούς και παθολογικής τ πρωτεΐνης

# Πιθανές θεραπευτικές κατευθύνσεις

- ▶ Αντι-ϊικά (acyclovir, valaciclovir)
  - ▶ Εμπλέκονται στο μηχανισμό αναπαραγωγής των ιών, σε *in vitro* μελέτες επιτυγχάνουν ολική αναστολή της παραγωγής παθολογικής τ πρωτεΐνης και ελάττωση της εναπόθεσης Αβ αμυλοειδούς.
  - ▶ Prasad et al. Βαλακυκλοβίρη vs placebo σε HSV-1 IgG θετικούς σχιζοφρενείς για 18 μήνες. Η ομάδα παρέμβασης εμφάνισε βελτίωση στις νοητικές λειτουργίες
- ▶ IVIG
  - ▶ Αντι-ϊική (μόνο εξωκυττάρια) δραστηριότητα. Ανεπαρκή δεδομένα. Πιθανώς να έχει συνεργική δράση με τα αντι-ϊικά
- ▶ Εμβόλια
  - ▶ Πειραματικά δεδομένα σε ποντίκια. Δεν υπάρχει ανθρώπινο εμβόλιο

# Συμπέρασμα

- ▶ Τα ερευνητικά δεδομένα φέρνουν ισχυρές ενδείξεις ότι ο HSV-1 εμπλέκεται στην παθογένεια της ΝΑ. Η υπόθεση μπορεί να επαληθευτεί πρακτικά εάν:
  - ▶ η πρόληψη της λοίμωξης HSV-1 με τη χρήση εμβολίου ή
  - ▶ ο περιορισμός της με τη χρήση αντι-ιικών  
...εμποδίσουν την εκδήλωση της ΝΑ.
- ▶ Η χρήση ενός υποθετικού εμβολίου θα πρέπει να γίνεται σε παιδική ηλικία, ώστε να «προλάβει» την πρώτη λοίμωξη και τη λανθάνουσα φάση. Στη συνέχεια θα χρειαστεί μακρύτατη περίοδος follow-up ώστε να αποδειχτεί η αποτελεσματικότητα
- ▶ Η χορήγηση αντι-ιικής αγωγής αποτελεί μια εν δυνάμει αποτελεσματική επιλογή.

# Προτεινόμενο πρωτόκολλο για τη μελέτη αποτελεσματικότητας της αντιϊκής θεραπείας vs placebo στη ΝΑ

- ▶ Κριτήρια εισαγωγής
  - ▶ Οροθετικότητα anti-HSV-1 IgG
  - ▶ Φορεία αλληλόμορφου APOE-ε4
  - ▶ ΝΑ ήπιας μορφής
- ▶ Κριτήρια αποκλεισμού
  - ▶ Νεφρική ανεπάρκεια
- ▶ Τυχαιοποίηση 1:1 (πιθανώς βαλακυκλοβίρη 1,5g X 2 p.os)
- ▶ Διάρκεια 12 μήνες
- ▶ Τελικά καταληκτικά σημεία
  - ▶ ΝΨΕ
  - ▶ ΗΕΓ
  - ▶ MRI εγκεφάλου

# Σκοπός της μελέτης

- ▶ Η σχέση μεταξύ HSV-1 και Alzheimer μπορεί να συμβάλλει στην εξεύρεση νέων προληπτικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων για το συγκεκριμένο τύπο άνοιας. Αν και δεν υπάρχει οριστική θεραπεία για τον HSV-1, αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά με τη βοήθεια αντι-ϊικών φαρμάκων

Ευχαριστώ για την προσοχή σας