



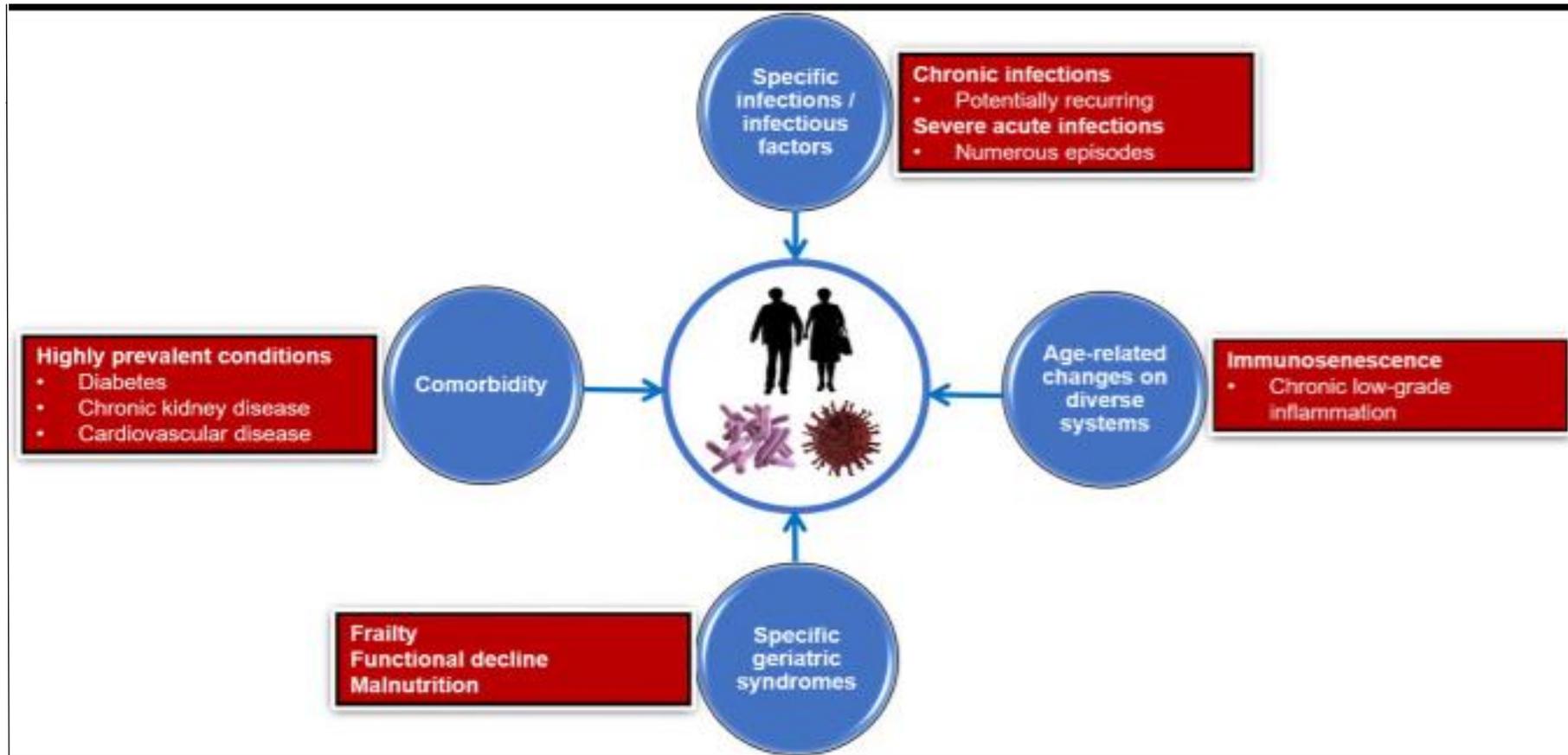
# Vaccini e demenza

Stefania Maggi  
CNR Invecchiamento-IN  
Padova

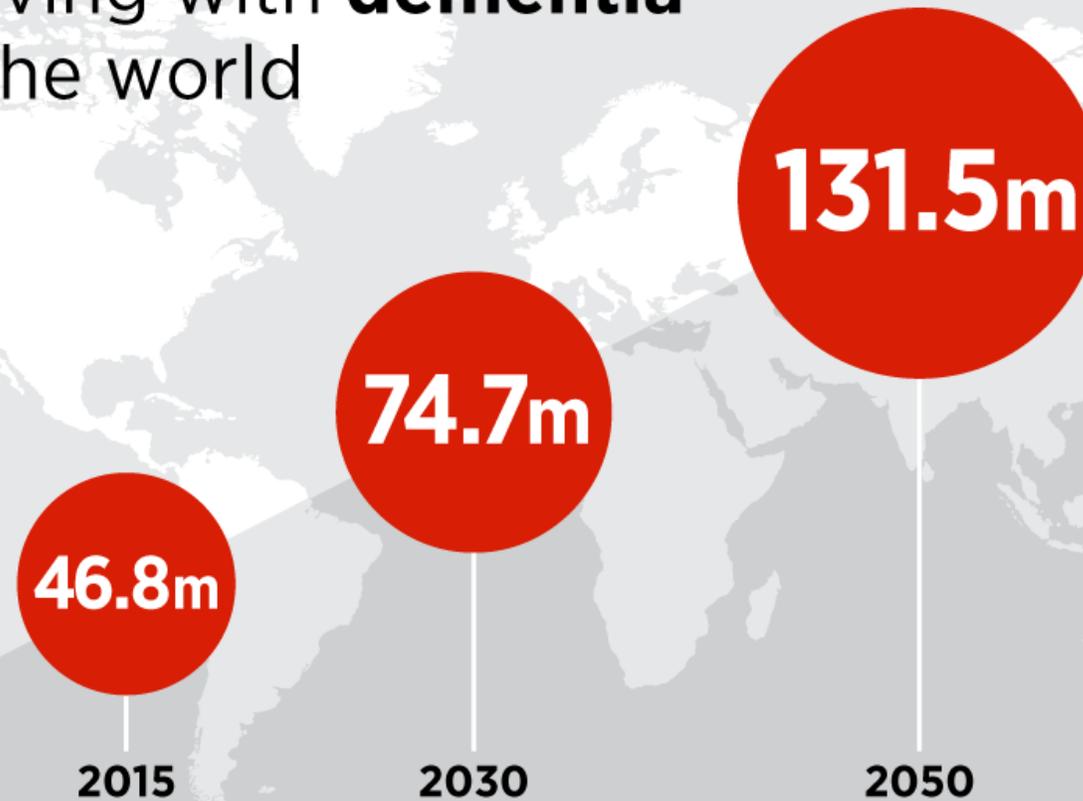
# Outline

- Associazione tra malattie infettive e demenza
- Ruolo dei vaccini nella prevenzione della demenza

# Factors contributing to the risk of infectious diseases in older adults



People living with **dementia**  
around the world



I primi sospetti sul ruolo dei germi nell'insorgenza e nella progressione dell'AD sono nati dagli esami post-mortem del cervello dei pazienti. Intorno al 1990 sono emersi i primi dati: herpes umano e tre batteri, Chlamydia pneumoniae, responsabile di infezioni polmonari, Borrelia burgdorferi, responsabile della malattia di Lyme, e porphyromonas gingivalis che causano infezioni gengivali. Ulteriori ricerche hanno suggerito un ruolo anche di saccaromiceti, prioni, citomegalovirus, HIV, H. pylory, Epstein-Barr, Coronavirus 2019



## 16S rRNA Next Generation Sequencing Analysis in Alzheimer's Disease

David C. Emery<sup>1</sup>, Deborah K. Shoemaker<sup>1</sup>, Jane A. Coghil<sup>2</sup>, Tanya L. Cerajewski<sup>1</sup>, Shelley J. Allen<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Sciences, Faculty of Health Sciences, University of Bristol, United Kingdom, <sup>2</sup>School of Oral and Dental Sciences, University of Bristol, United Kingdom, \*Correspondence: Shelley J. Allen, s.j.allen@bristol.ac.uk

### Neuron

#### Multiscale Analysis of Individual Cohorts Finds Disruption of Clinical Networks by Human Herpesviruses

##### Highlights

- Common viral species frequently detected in normal aging brain
- Increased HHV-6A and HHV-7 in brains of subjects with Alzheimer's disease (AD)
- Findings were replicated in two additional, independent cohorts
- Multiscale networks reveal viral regulation of AD risk, APP processing genes

Questo studio comparativo conf...  
mortem da...

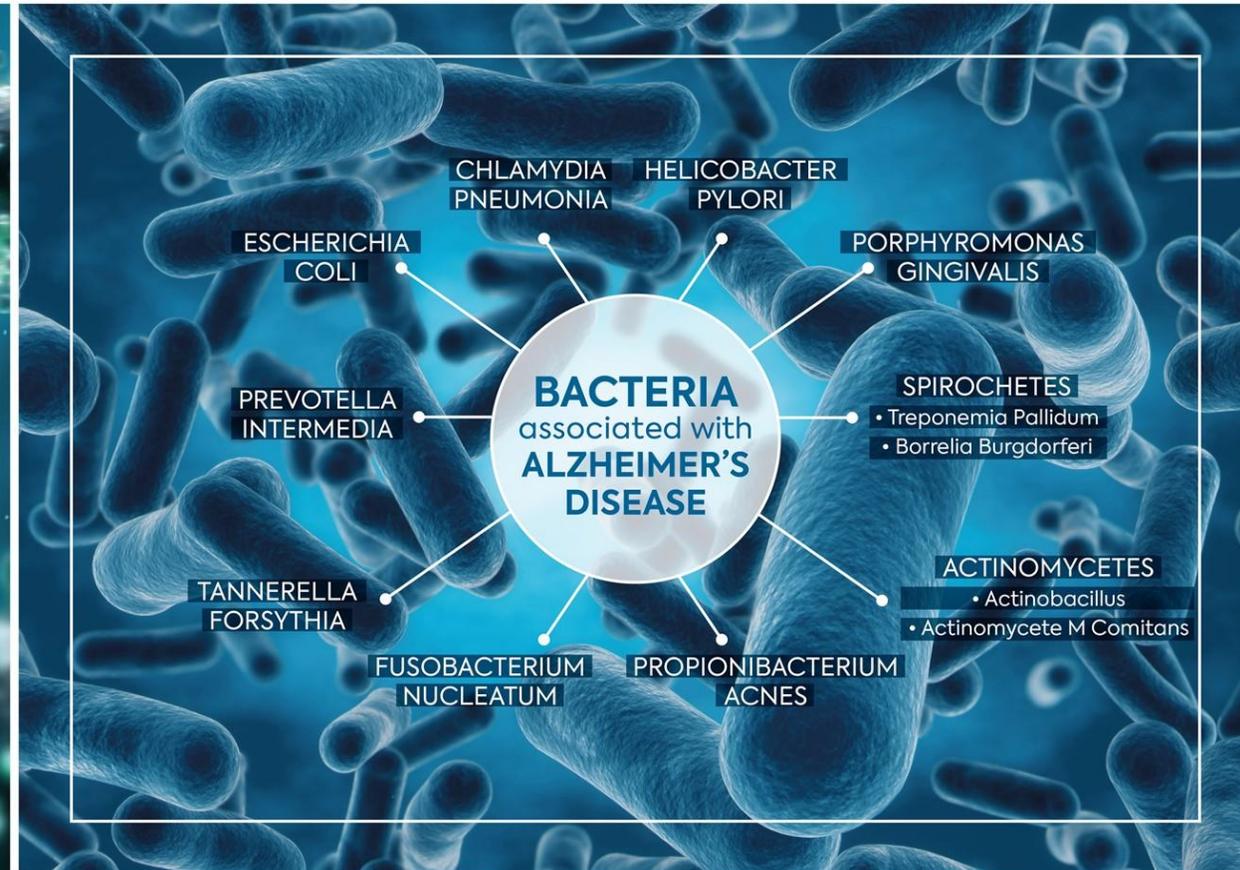
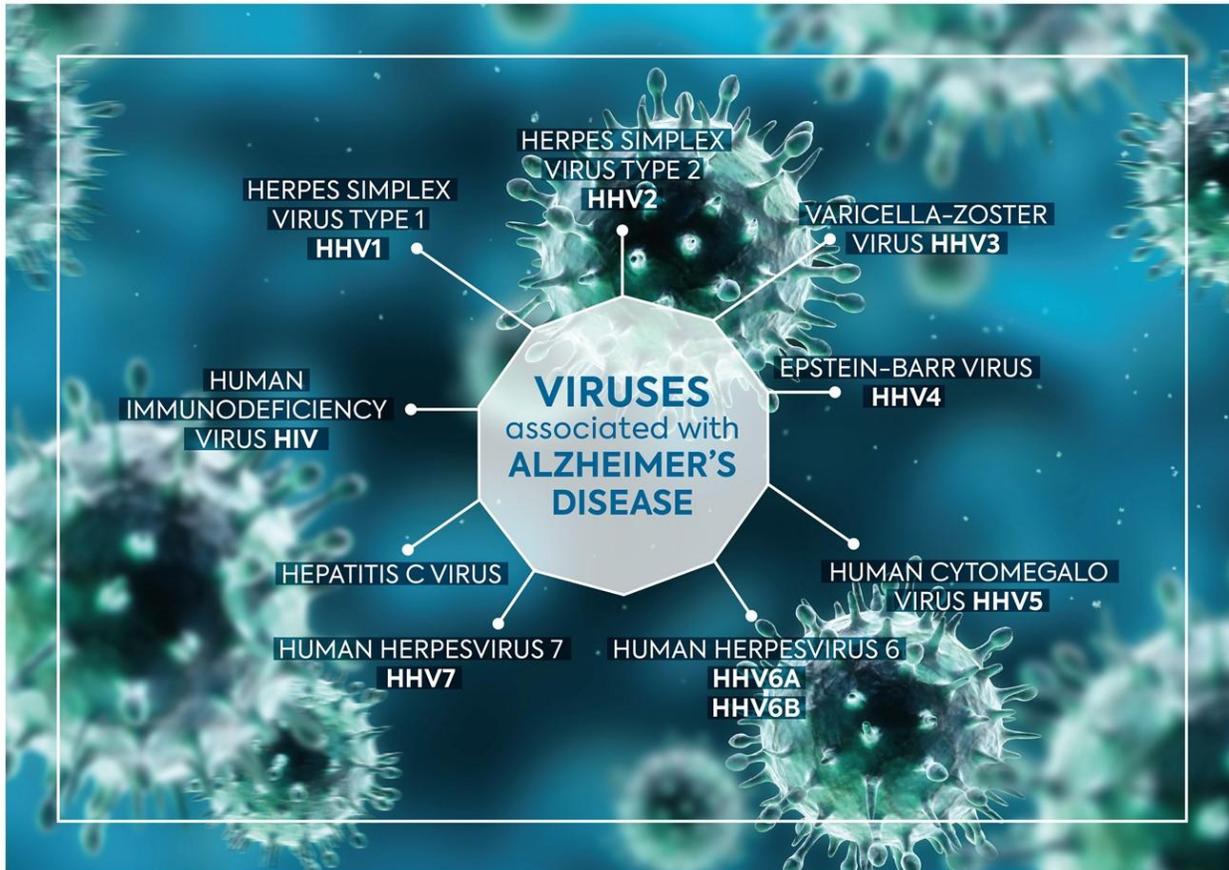
Questi studi dimostrano solo un'associazione, non un rapporto di causa-effetto.

Ma c'è una plausibilità biologica in questa potenziale associazione causale?

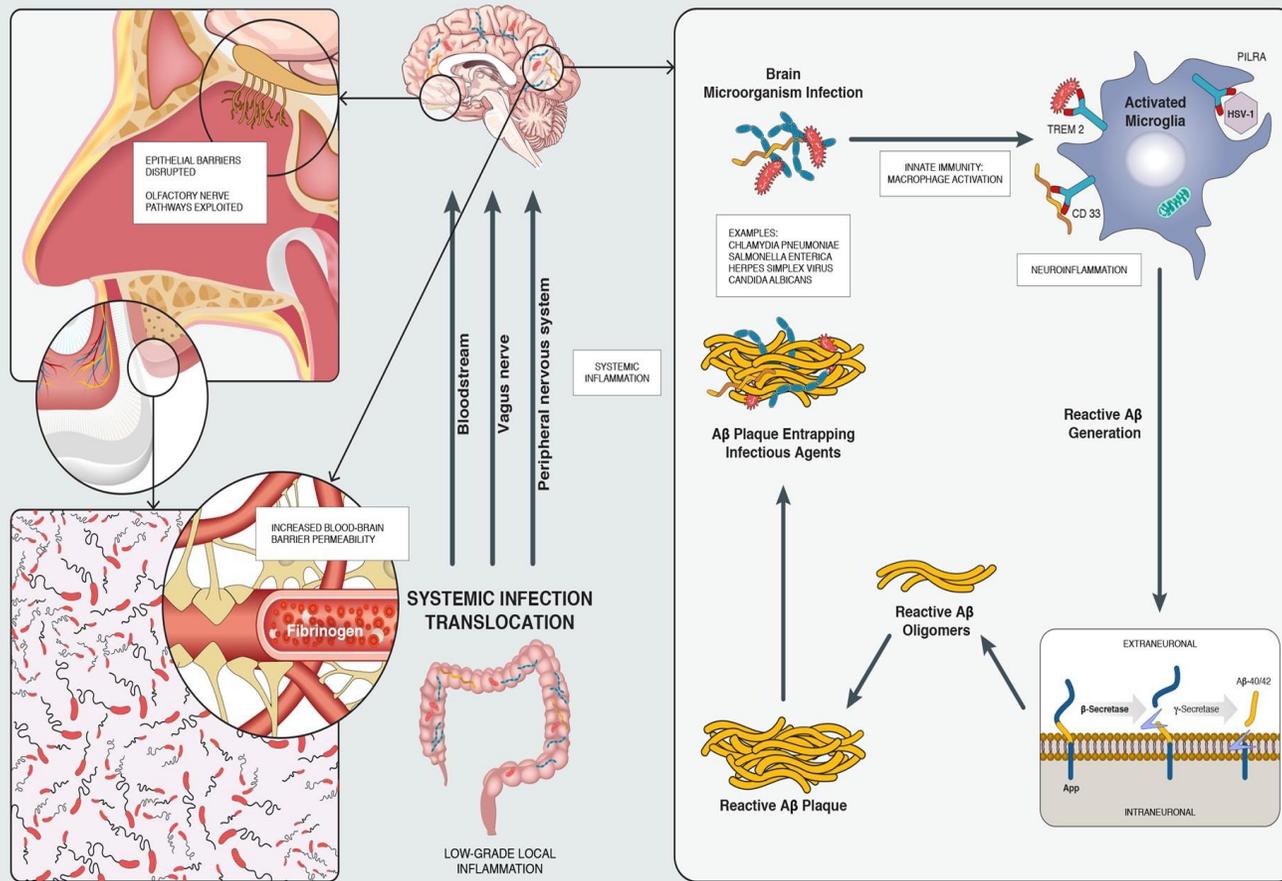
...construct multiscale networks of the late-onset Alzheimer's disease (AD)-associated virome and observe pathogenic regulation of molecular, clinical, and neuropathological networks by several common viruses, particularly human herpesvirus 6A and human herpesvirus 7.

...Herpesvirus 6A (HHV-6A) e l'Herpesvirus 7 (HHV-7) rinvenuti in quantità elevate in mille campioni di cervello di persone decedute con Alzheimer.

# Main viruses and bacteria associated with Alzheimer's disease



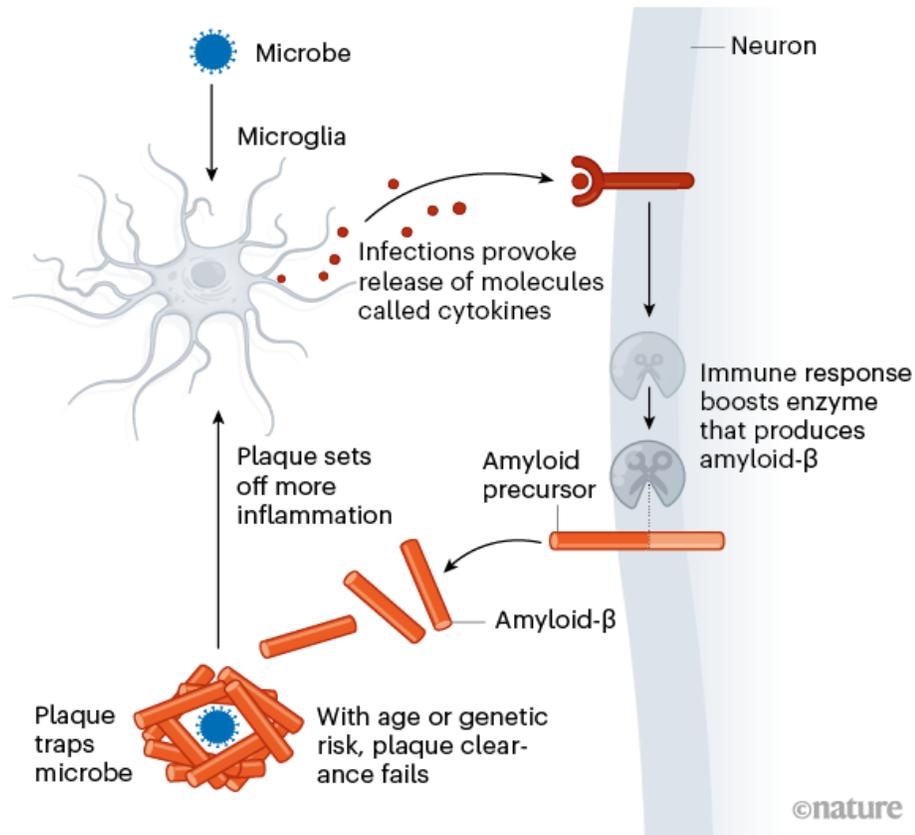
**Figure 3** Scheme of the hypothetical process by which brain infection may lead to pathological amyloid- $\beta$  plaque ...



Gli agenti patogeni **possono attraversare direttamente la barriera ematoencefalica indebolita**, raggiungere il SNC e causare danni neurologici, provocando neuroinfiammazione. In alternativa, i patogeni possono attraversare una **barriera intestinale indebolita**, raggiungere la circolazione vascolare e quindi attraversare la barriera ematoencefalica o causare infiammazione cronica di basso grado e successiva neuroinfiammazione. Il microbiota intestinale comprende una complessa comunità di microrganismi. L'aumento della permeabilità dell'intestino e della barriera ematoencefalica indotta dalla disbiosi del microbiota può avere un impatto sulla patogenesi della malattia di Alzheimer. I microrganismi infiammatori nel microbiota intestinale sono associati ad infiammazione periferica e deposito di A- $\beta$  nel cervello in soggetti con deterioramento cognitivo. Anche il **microbiota orale** può influenzare il rischio di malattia di Alzheimer attraverso **l'accesso circolatorio o nervoso al cervello**. Si possono prevedere almeno due possibilità per spiegare l'associazione tra sospetti patogeni infettivi e malattia di Alzheimer. Uno è che i pazienti con malattia di Alzheimer siano particolarmente inclini alle infezioni microbiche. L'altro è che l'infezione microbica sia una concausa del morbo di Alzheimer.

# HOW MICROBES COULD SEED PLAQUES

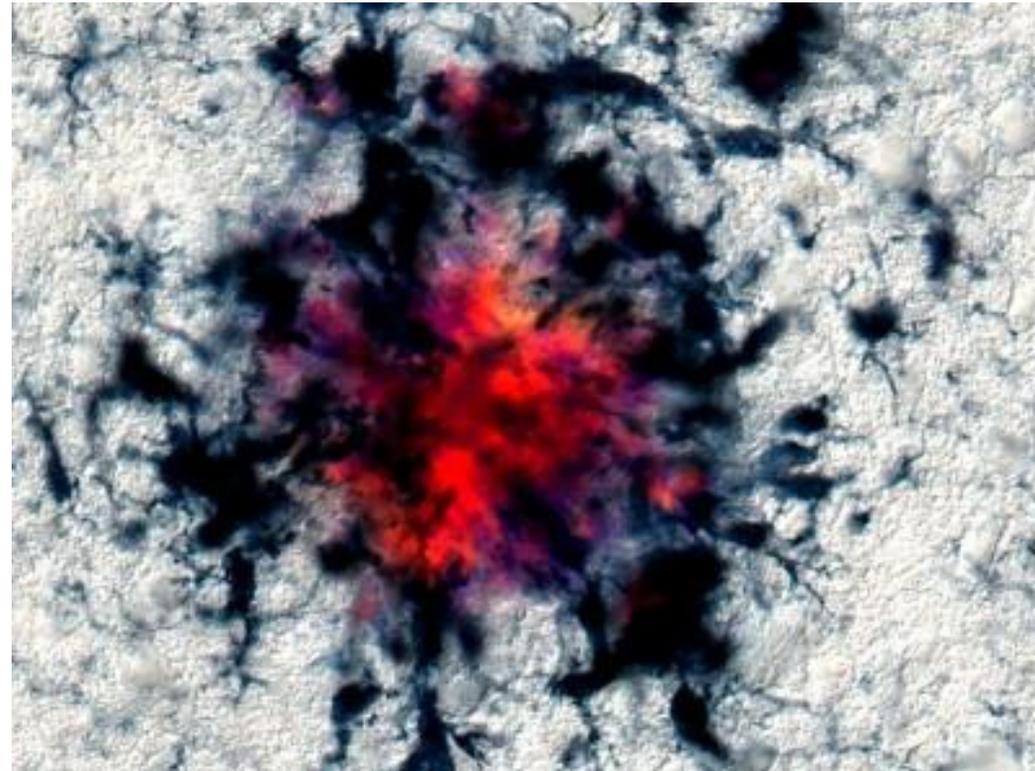
Evidence is growing that infection might trigger the build-up of sticky protein plaques in the brain, a hallmark of Alzheimer's disease. One theory is that microbes stimulate brain cells called microglia, setting off an immune reaction and boosting levels of an enzyme that helps to produce the amyloid proteins that constitute the plaques. That amyloid could act as a defence mechanism, engulfing and disabling the microbes. But failure to clear the amyloid ramps up inflammation, creating a toxic feedback loop.



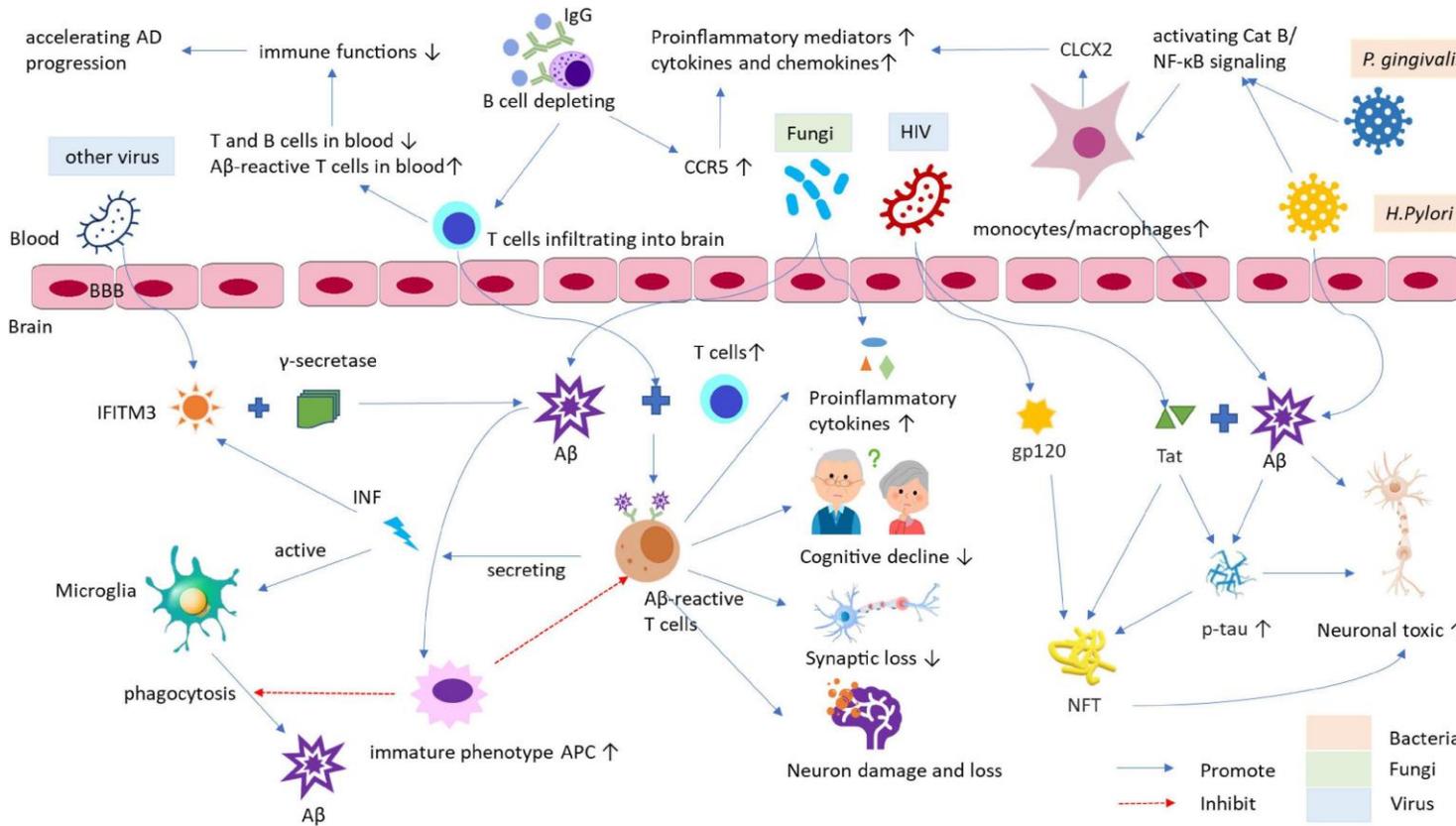
I peptidi della  $\beta$  amiloide potrebbero avere un ruolo protettivo e potrebbe consistere nel catturare i microbi che arrivano al cervello, impedendo di sviluppare l'infezione. L'età o un difetto genetico potrebbe rendere difficile il processo di smaltimento della  $\beta$  amiloide e favorire così l'insorgere dell'Alzheimer. Le potenzialità protettive della  $\beta$  amiloide sono emerse in esperimenti su topi geneticamente modificati per sviluppare la malattia di Alzheimer.

Iniettando sia batteri (eg, *Salmonella typhimurium*) che virus (eg. l'herpesvirus) nel loro cervello con placche di  $\beta$  amiloide, si è osservato che gli animali vivevano più a lungo rispetto ai topi senza la malattia. Secondo alcuni ricercatori la  $\beta$  amiloide potrebbe formare delle reti che bloccano gli agenti patogeni. Quando i virus/batteri arrivano al cervello, la proteina IFITM3 (interferon-induced transmembrane protein 3) si attiva e si lega agli enzimi (gamma secretasi) che operano un clivaggio sulla proteina precursore dell'amiloide (APP) liberando il peptide A-beta e comportandone l'accumulo.

# Is «friendly fire» in the brain provoking Alzheimer disease?



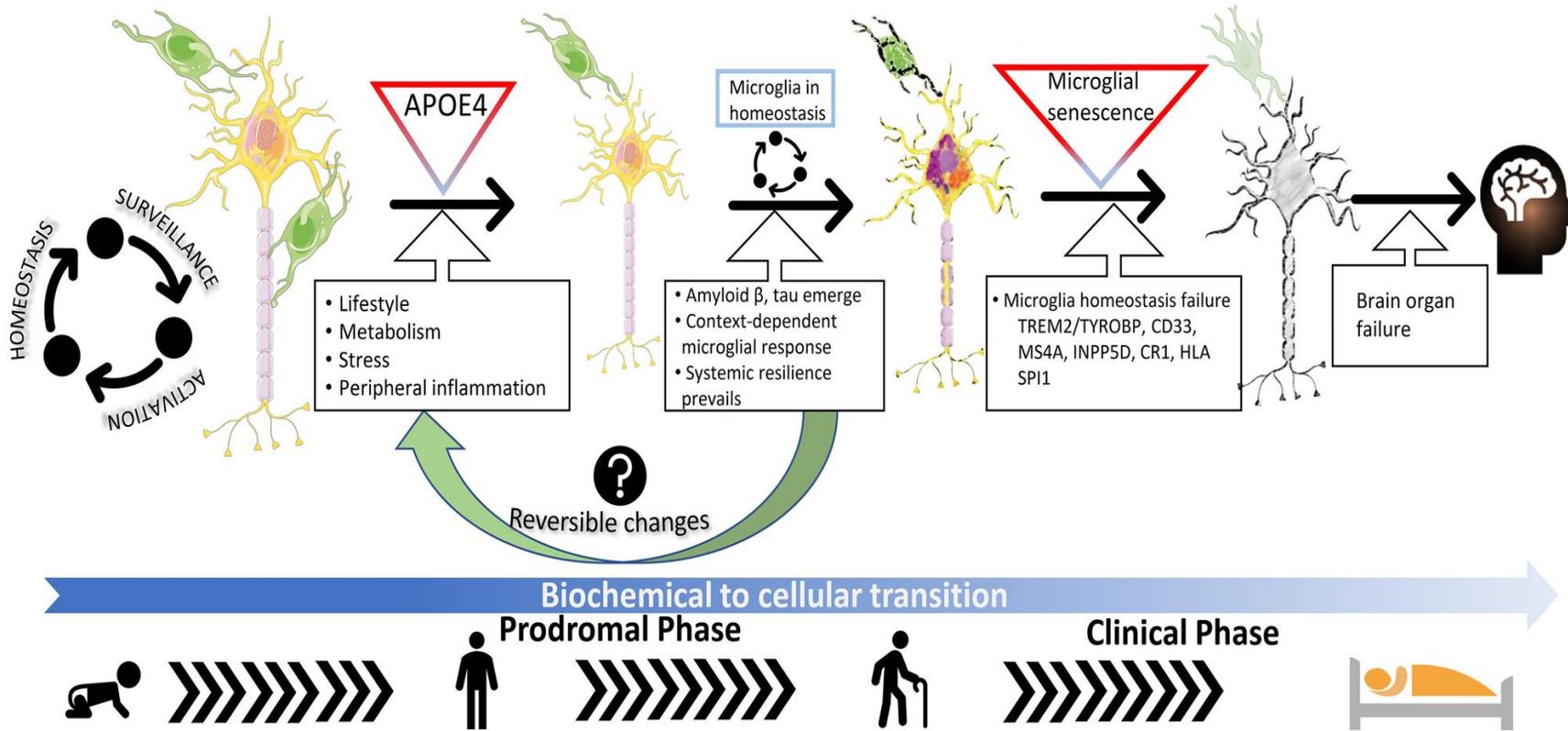
# The role of infection and inflammation in the pathogenesis of AD



Le infezioni da batteri, virus e altri agenti patogeni e l'infiammazione cronica associata possono essere i fattori di rischio cruciali per lo sviluppo e la progressione dell'AD. Questi agenti patogeni possono accedere al cervello attraverso un aumentata permeabilità della BBB. Successivamente, i virus attivano la proteina IFITM3 che si lega alla  $\gamma$ -secretasi, aumentando l'accumulo e la deposizione di A $\beta$  nel cervello e funge da mediatore nel processo di infiammazione e formazione di A $\beta$ . I batteri, come *P. gingivalis* e *H. Pylori*, possono indurre l'accumulo di A $\beta$  nei monociti/macrofagi infiammatori attraverso la segnalazione Cat B/NF-κB. I monociti/macrofagi attivati secernono CXCL2 che comporta l'aumento della produzione di mediatori proinfiammatori e citochine/chemochine, portando i cambiamenti patologici tipici dell'AD, ad esempio l'elevato rapporto fosfo-tau/tau e la perdita di sinapsi, ecc. HIV e le sue proteine, come Tat e la glicoproteina dell'involucro gp120, possono modulare le vie cellulari; HIV-Tat può interagire con A $\beta$  e tau tramite nuova coazione proteina-proteina e indurre la fosforilazione della tau attraverso una cascata di processi cellulari per formare NFT, con conseguente tossicità neuronale. Inoltre, i funghi possono entrare nel cervello e aumentare i livelli di citochine proinfiammatorie e legarsi a SAP per diminuire la fagocitosi dei macrofagi, che causano accumulo A $\beta$ , esacerbando AD. Quindi, l'infezione e l'infiammazione possono diminuire la funzione e la risposta immunitaria contribuendo alla patogenesi dell'AD

AD, Alzheimer's disease; APC, antigen-presenting cell; Ab, b-amyloid; BBB, blood-brain barrier; Cat, Cathepsin; CCR5, C chemokine receptor type 5; CNS, central nervous system; CXCL2, chemokine ligand 2; HIV, human immunodeficiency virus; IFITM3, IFN-induced transmembrane protein 3; IFN, interferon; NFT, neurofibrillary tangles; NF-κB, nuclear factor kappa B; p-tau, phospho-tau; SAP, serum amyloid P component; Tat, trans-activator of transcription.

# Microglia in Alzheimer's Disease: a Key Player in the Transition Between Homeostasis and Pathogenesis



La microglia ha un ruolo nella sorveglianza immunologica, alternando stati di attivazione e stati di omeostasi durante tutta la vita. Nell'età adulta, diversi fattori di rischio genetici (uno è APOE) o ambientali (stile di vita, malattie metaboliche, stress, infiammazioni periferiche, ecc) possono potenzialmente influenzare l'equilibrio della funzione gliale nel cervello. Allo stesso tempo, anche la neuropatologia tipica dell'AD, come la deposizione di A $\beta$  e tau inizia nel cervello e potrebbe stimolare l'attivazione gliale. Il passaggio dallo stadio prodromico a quello clinico si ritiene associato alla perdita dell'omeostasi microgliale e alla ridotta resilienza sistemica. La perdita dell'omeostasi microgliale è peggiorata dal coinvolgimento di diversi fattori di rischio genetici, che controllano l'attivazione della microglia e che sono correlati all'AD, come TREM2/TYROBP, MS4A, INPP5D, CR1, SPI1 e CD33, con APOE che gioca un ruolo cruciale nella comunicazione intercellulare. Questo porta conseguente neurodegenerazione e insufficienza d'organo cerebrale.



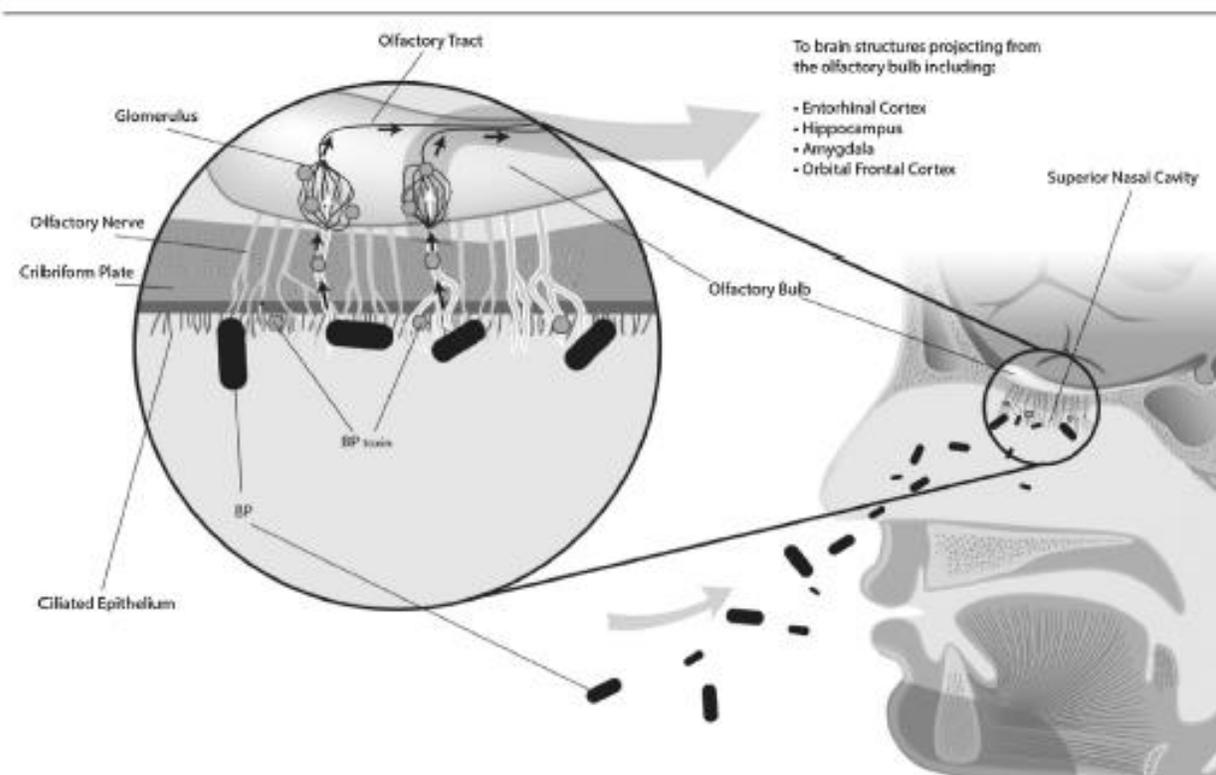
## The pertussis hypothesis: *Bordetella pertussis* colonization in the pathogenesis of Alzheimer's disease

Keith Rubin (MD), Steven Glazer (MD)\*



228

K. Rubin, S. Glazer / Immunobiology 222 (2017) 228–240



**Fig. 1.** Sagittal illustration of the human head demonstrating inhalation of *Bordetella pertussis* and localization to the superior nasal cavity. Note the close anatomic relationship between the natural habitat of BP colonization at the ciliated epithelium of the superior nasal cavity, and the adjacent olfactory nerves that pass through channels in the bony cribriform plate to enter the CNS at the olfactory bulb. We propose that BP toxin secreted by SCBPC in the superior nasal cavity can ascend along the olfactory tract (arrows), through channels in the cribriform plate, and localize to the olfactory bulb and to brain structures projecting from the olfactory bulb such as the entorhinal cortex, hippocampus and amygdala.

## Hypothesis

---

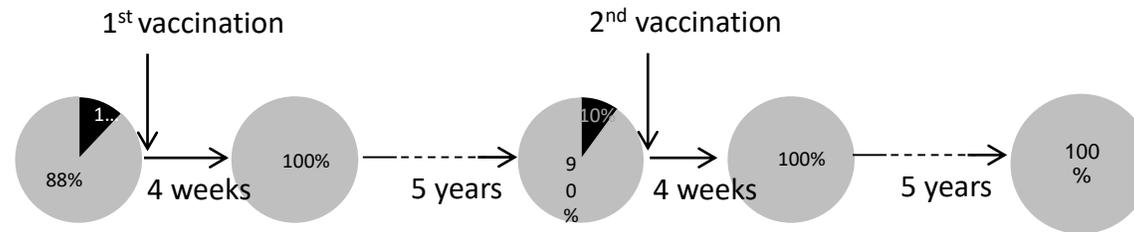
# Is Sporadic Alzheimer's Disease Associated with Diphtheria Toxin?

Carl R. Merrill\*

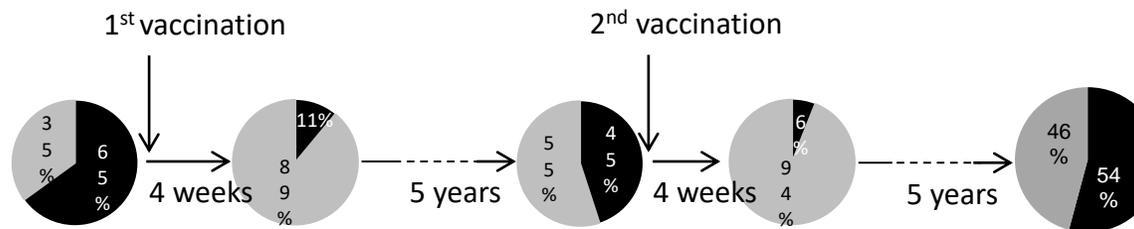
*Retired Emeritus Scientist, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA*

- CD is often found in the nasopharynx of AD patients
- An early symptom of AD is the loss of smell
- Booster vaccinations could result in decreased incidence of AD in older individuals and prospective studies should be performed in vaccinated vs un-vaccinated individuals

## Tetanus



## Diphtheria



■ Unprotected  
■ Protected

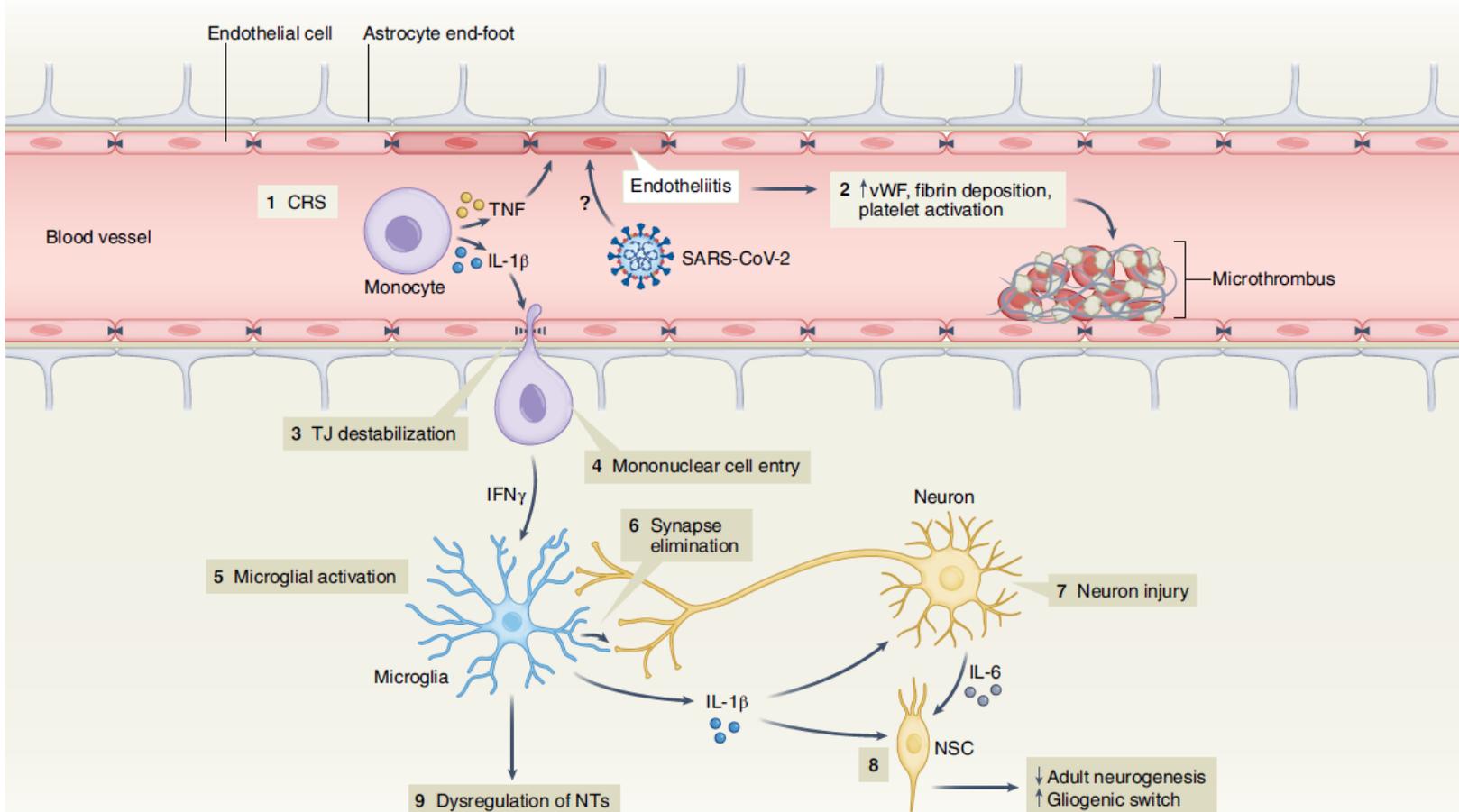
Reproduced from Weinberger *et al.* 2013, under Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>)

- Many elderly subjects do not have protective antibody levels against diphtheria
- 5 years after a booster shot, many are again below protective antibody concentrations

# Possible mechanisms of SARS-CoV-2-mediated neuroinflammation.

Review Article

<https://doi.org/10.1038/s41591-022-02028-2>



1. Aumento nel siero delle citochine destabilizzanti BBB (IL-1 $\beta$  e TNF) dovuto alla **tempesta citochinica** (CRS) o alle **interazioni locali di cellule mononucleate ed endoteliali**.
2. L'**endoteliite** indotta dal virus aumenta la suscettibilità alla formazione di microtrombi a causa dell'attivazione piastrinica, dell'elevazione del vWF e della deposizione di fibrina.
3. **Citochine, cellule mononucleate ed endoteliali interagiscono e promuovono l'interruzione del BBB**, che può consentire l'ingresso di leucociti che esprimono Interferone g nel SNC
4. **Attivazione microgliale**
- 5.6. La microglia attivata può eliminare le sinapsi e/o esprimere citochine che promuovono **il danno neuronale**.
7. I neuroni danneggiati esprimono IL-6 che, insieme a IL-1 $\beta$ , promuovono un "**interruttore gliogenico**" nel SNC
8. diminuzione della neurogenesi
9. La combinazione di attivazione della microglia (ed eventualmente degli astrociti), danno neuronale e perdita di sinapsi possono portare a una **disregolazione dei neurotrasmettitori e dei circuiti neurali**.

# Declino cognitivo prima e dopo la pandemia

Effetto del COVID-19 grave e non grave sul rischio a lungo termine di declino cognitivo negli anziani, febbraio-aprile 2020, Cina\*<sup>1</sup>

Group	Changes in cognition		Odds ratio, vs no COVID-19 control group		P-value	
	0-6 months	6-12 months	Severe (95% CI)	Non-severe (95% CI)	Severe (95% CI)	Non-severe (95% CI)
Early-onset cognitive decline	Declined	Stable	<b>4.87</b> (3.30–7.20)	<b>1.71</b> (1.30–2.27)	<0.001	<0.001
Late-onset cognitive decline	Stable	Declined	<b>7.58</b> (3.58–16.03)	<b>1.59</b> (0.82–3.09)	<0.001	0.17
Progressive cognitive decline	Declined	Declined	<b>19.00</b> (9.14–39.51)	<b>0.61</b> (0.27–1.40)	<0.001	0.24

Table adapted from Liu Y et al. *JAMA Neurol* 2022.



I pazienti con COVID-19 hanno manifestato differenze longitudinali nella funzione cognitiva rispetto ai pazienti non infetti, al 31 maggio 2021 UK<sup>†2</sup>

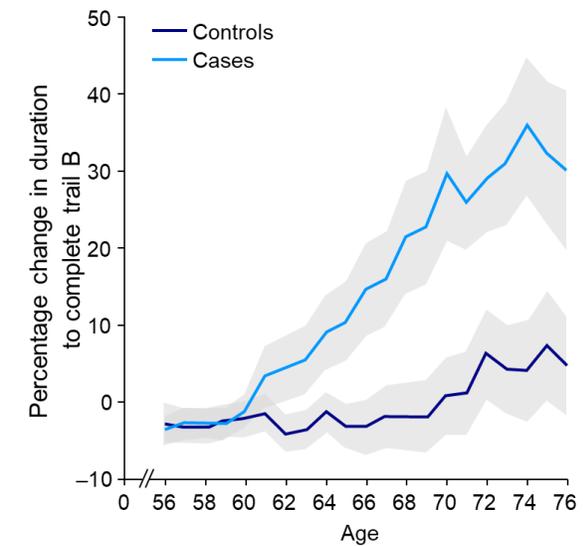
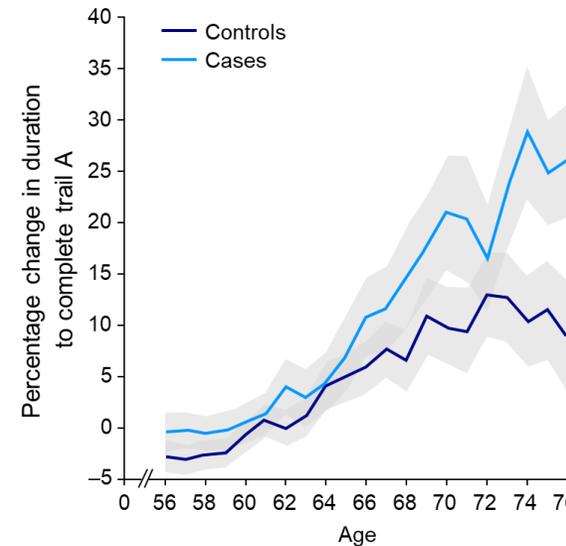


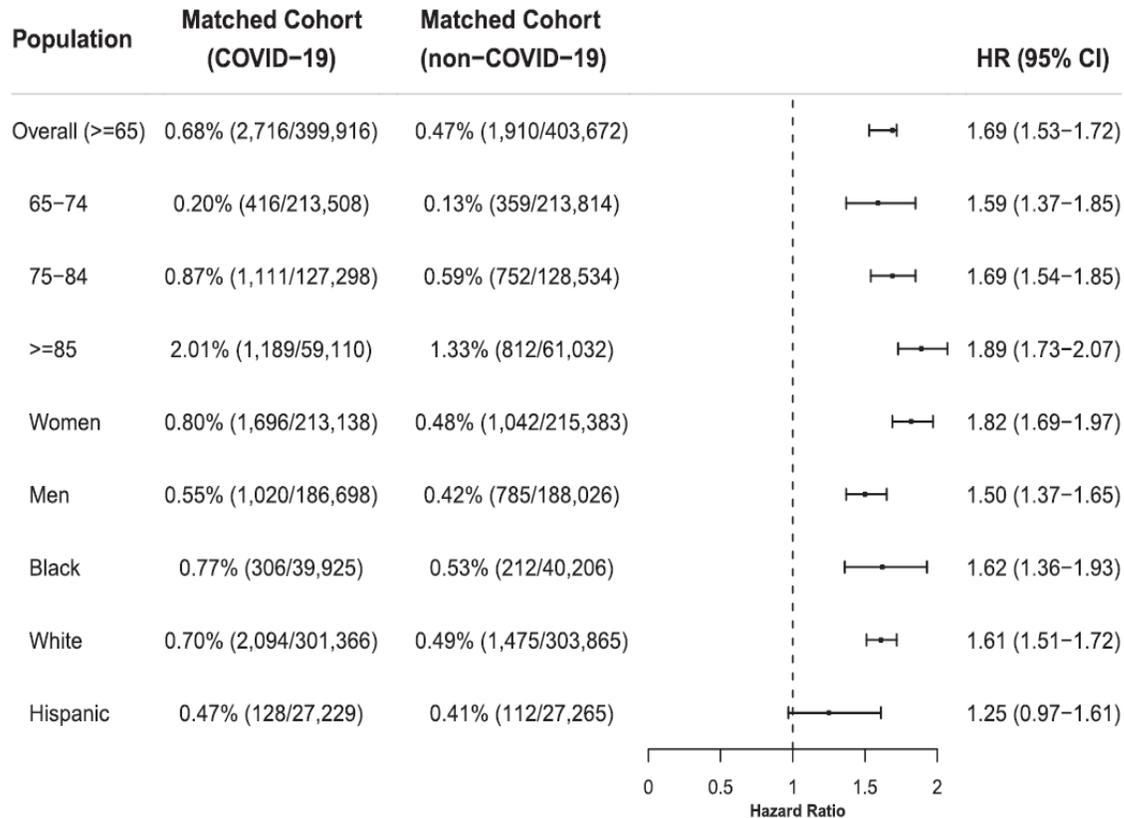
Figure adapted from Douaud G et al. *Nature* 2022.

I risultati suggeriscono che il declino cognitivo a lungo termine è comune dopo l'infezione da SARS-CoV-2, indicando la necessità di valutare l'impatto della pandemia di COVID-19 sul futuro carico di demenza<sup>1</sup>

\*Cognitive impairment was defined by a telephone interview of Cognitive Status-40 score  $\leq 20$ . <sup>†</sup>The absolute baseline (used to convert longitudinal change into percentage change) was estimated across the 785 participants.

1. Liu, Y, et al. *JAMA Neurol* 2022;79:509–517; 2. Douaud G et al. *Nature* 2022;604:697–707.

**Comparison of 360-day risk for new diagnosis Alzheimer's disease  
(matched COVID-19 vs non-COVID-19 cohorts)**



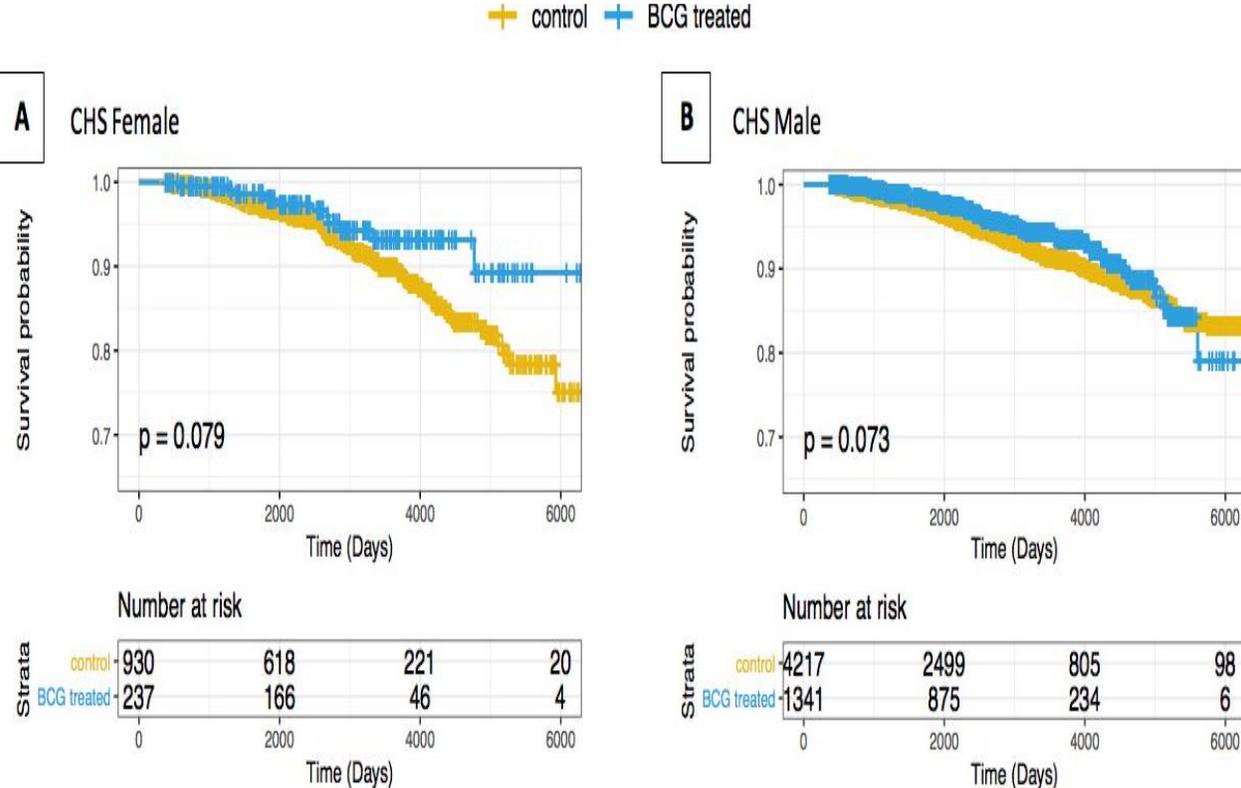
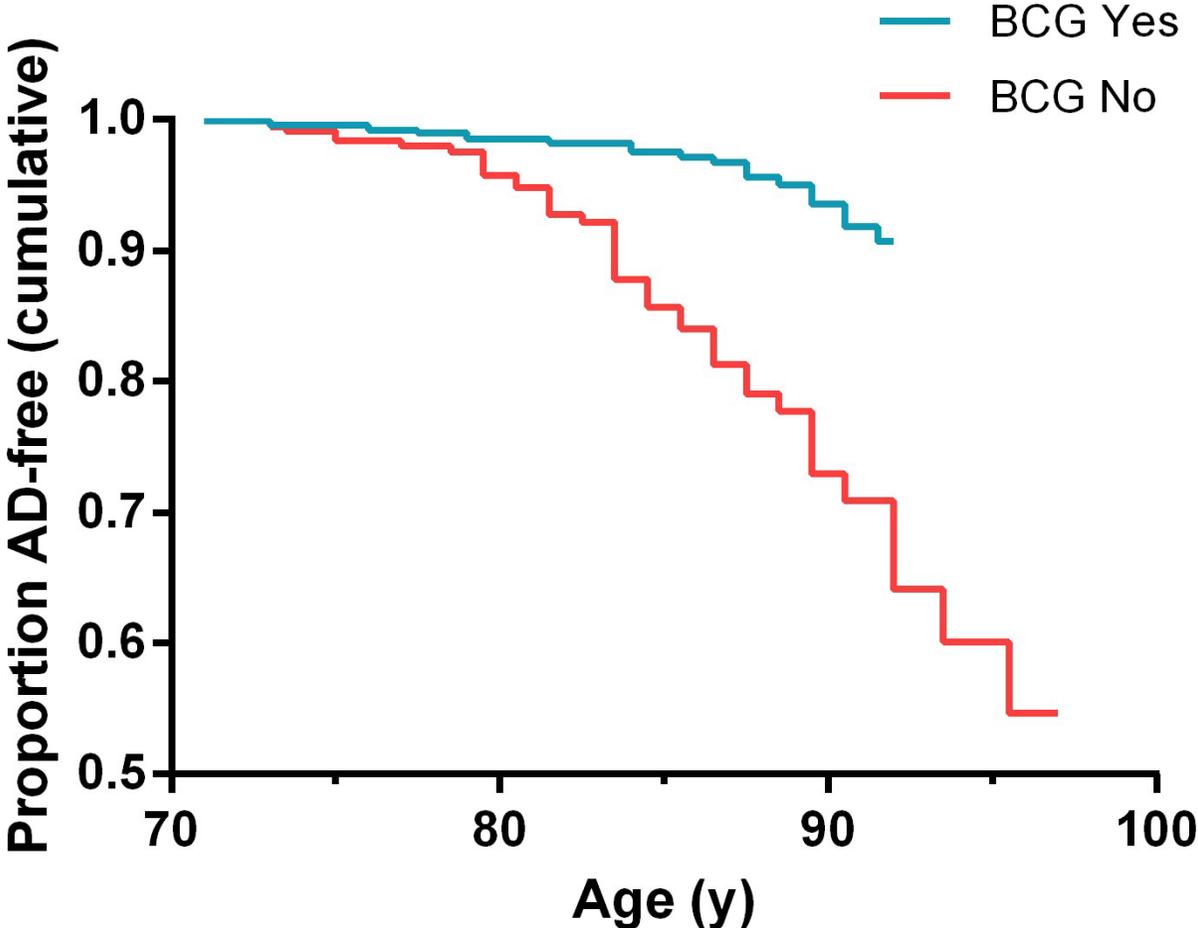
In this retrospective cohort study of 6,245,282 older adults (age  $\geq 65$  years) who had medical encounters between 2/2020–5/2021, it has been shown that people with COVID-19 were at significantly increased risk for new diagnosis of Alzheimer’s disease within 360 days after the initial COVID-19 diagnosis (hazard ratio or **HR:1.69**, 95% CI: 1.53–1.72), especially in **people age  $\geq 85$  years and in women.**

Our findings call for research to understand the underlying mechanisms and for continuous surveillance of long-term impacts of COVID-19 on Alzheimer’s disease.

# Outline

- Associazione tra malattie infettive e demenza
- Ruolo dei vaccini nella prevenzione della demenza

# BCG lowers the incidence of AD in bladder cancer patients



N=12,185 pts, N=2301 treated with BCG, F-up=7 yrs

N=1134 males, N=237 females (64% treated with BCG)  
followed for 8 years, HR=4.8

Gofrit et al. PLOS ONE, 2019

Klinger, Vaccines, 2021

**The Association (HR [95% CI]) Between Tdap Vaccination Versus No Tdap Vaccination, Overall and by Age Groups (Veterans Health Affairs cohort and in MarketScan medical claims cohort)**

Age group	Veterans Health Affairs Cohort		MarketScan Cohort	
	Crude	Weighted	Crude	Weighted
All ages	0.53 (0.50–0.56)	0.58 (0.54–0.63)	0.58 (0.50–0.66)	0.58 (0.48–0.70)
Age 65–69	0.64 (0.55–0.73)	0.68 (0.57–0.81)	0.80 (0.61–1.05)	0.77 (0.58–1.03)
Age 70–74	0.59 (0.49–0.71)	0.45 (0.36–0.56)	0.74 (0.54–1.02)	0.58 (0.37–0.91)
Age ≥ 75	0.71 (0.65–0.77)	0.56 (0.51–0.62)	0.73 (0.59–0.90)	0.52 (0.40–0.68)
<i>Age × Tdap vaccine</i>	<i>p = .119</i>	<i>p = .014</i>	<i>p = .824</i>	<i>p = .120</i>

VHA N=122946,  
 F-up= 95 months  
 Cumulative Incidence rate of AD=17%

MS N=174053  
 f-UP= 36 months  
 Cumulative Incidence rate of AD=2%

# Impact of herpes zoster vaccination on incident dementia: A retrospective study in two patient cohorts

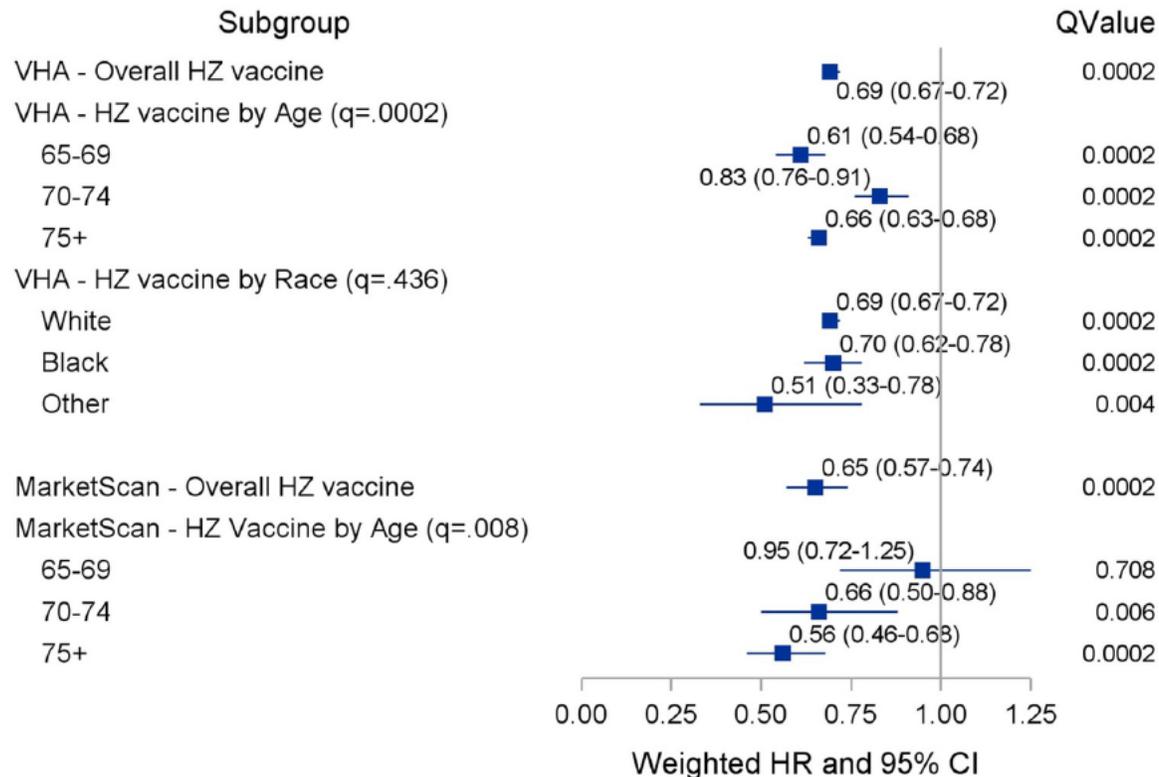
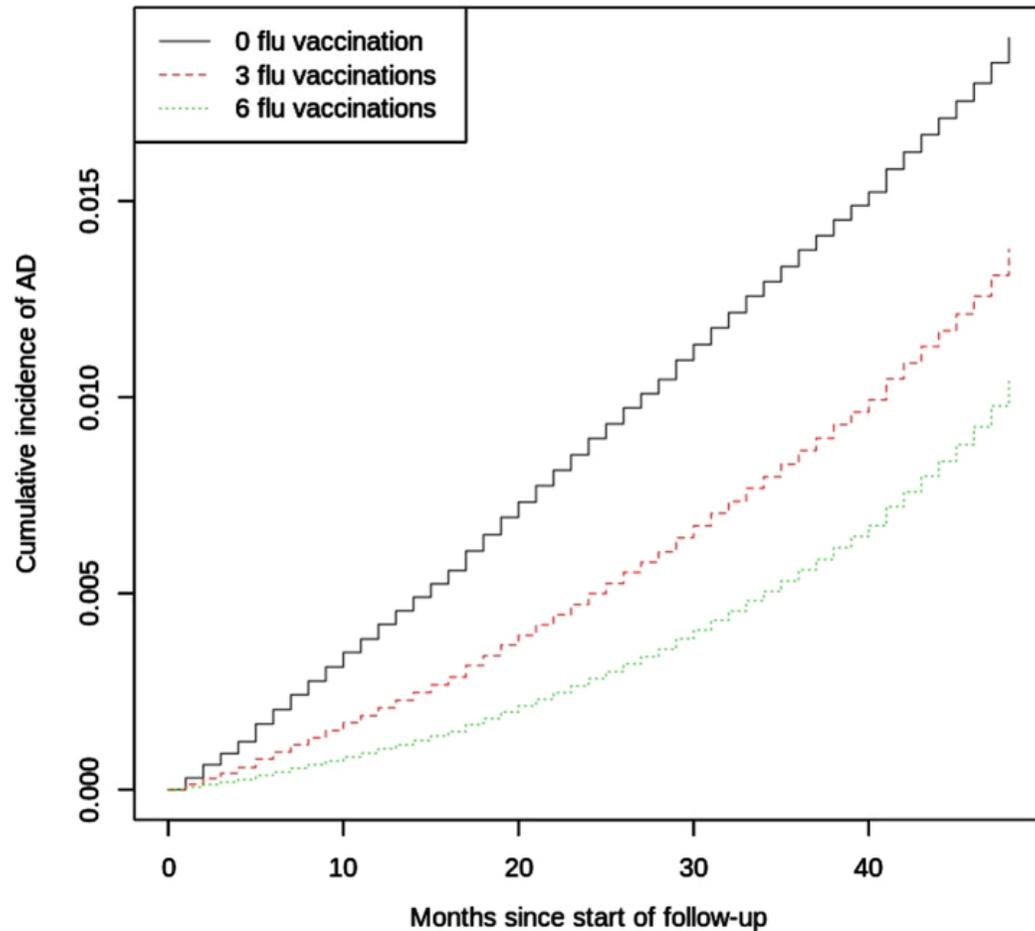


Fig 1. Results from weighted competing risk (VHA) and Cox proportional hazard (MarketScan) models—association (HR (95% CI)) of HZ vaccination and incident dementia.

We observed HZ vaccination was associated with a **31% lower risk for dementia**. Studies of other common adult vaccinations, prospective studies and clinical trials are needed to elucidate whether this is due to a specific or non-specific neuroprotective effect. **Additional research may establish vaccinations as an inexpensive and accessible intervention to markedly reduce dementia risk**

# Dementia risk following influenza vaccinations



Optum Clinformatics Data Mart (CDM)

N= 1,170,868 non vaccinati

N= 1,185,611 => 1 vaccinazioni per l'influenza

F-up =46 months

RR= 0.60

# Dementia risk following influenza vaccination in a large veteran cohort

**Table 4**

Results (HR (95 %CI)) from competing risk survival models estimating the association Influenza vaccine vs. no vaccine on incident dementia, overall and stratified by age.

Age group	Crude	Weighted
All ages	0.89 (0.86–0.91)	0.86 (0.83–0.88)
Age 65–69	1.06 (0.96–1.18)	0.84 (0.77–0.93)
Age 70–74	1.12 (1.03–1.23)	0.96 (0.88–1.05)
Age ≥ 75	0.95 (0.92–0.98)	0.83 (0.81–0.87)
<i>Age*Influenza vaccine</i>	<i>p = .001</i>	<i>P = .016</i>

Veteran Health Administration  
 Medical records  
 F up= 2009-2019  
 N=66,822 vaccinated  
 N=56,925 without vaccination  
 Men age=75.5 yrs

**Table 5**

Results from (HR(95% CI)) from competing risk survival models (controlling for observation time), estimating the dose response association of number of influenza vaccines and dementia.

	n	Crude	Weighted
No vaccine	59,925	1.00	1.00
1 vaccine	7,228	1.00 (0.95–1.05)	1.04 (0.98–1.10)
2 vaccine	9,041	0.94 (0.90–0.99)	0.99 (0.95–1.04)
3–5 vaccine	27,358	0.88 (0.85–0.91)	0.97 (0.93–1.00)
≥ 6 vaccine	23,195	0.75 (0.70–0.79)	0.88 (0.83–0.94)



## Review

## Influenza vaccination reduces dementia risk: A systematic review and meta-analysis

Nicola Veronese<sup>a,\*</sup>, Jacopo Demurtas<sup>b</sup>, Lee Smith<sup>c</sup>, Jean Pierre Michel<sup>d</sup>, Mario Barbagallo<sup>a</sup>, Francesco Bolzetta<sup>e</sup>, Marianna Noale<sup>f</sup>, Stefania Maggi<sup>f</sup>

<sup>a</sup> University of Palermo, Department of Internal Medicine, Geriatric Section, Palermo, Italy

<sup>b</sup> Clinical and Experimental Medicine PhD Program, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

<sup>c</sup> The Cambridge Centre for Sport and Exercise Sciences, Department of Life Sciences, Anglia Ruskin University, Cambridge, United Kingdom

<sup>d</sup> Department of Geriatrics, University of Geneva, Geneva, Switzerland

<sup>e</sup> Azienda Unità Locale Socio Sanitaria 3 "Serenissima", Department of Medicine, Geriatrics Section, Dolo-Mirano, Italy

<sup>f</sup> National Research Council, Neuroscience Institute, Aging Branch, Padova, Italy

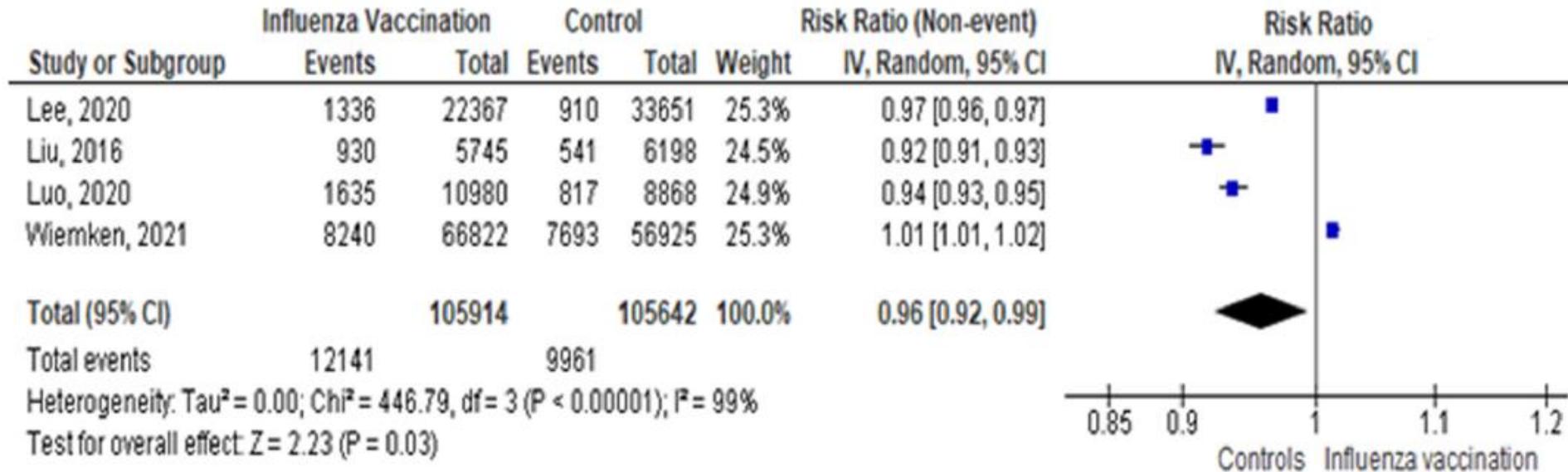


Fig. 1. Cumulative incidence of dementia by influenza vaccination or not.

# Conclusions

- The understanding of the causal basis for AD is complicated by the extended preclinical course
- Distinguishing the earliest drivers of disease from the 'opportunistic guests' in a multi-decade neurodegenerative process is difficult
- Evidence that links the activity of specific viral species with molecular, genetic, clinical and neuropathological aspects of AD is available
- Observational evidence of a potential protective role of vaccines in the development of AD support the hypothesis of a role of infectious agents in the development and progression of AD
- Further studies and RCTs in humans are essential to define the impact of infections and their prevention on the onset and progression of AD