

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Η επίδραση του ιού του απλού έρπητα τύπου 1 στη λειτουργία του εγκεφάλου και ο κίνδυνος για εκδήλωση της νόσου Alzheimer

Ο ιός του απλού έρπητα τύπου 1 (HSV-1), εκτός των βλαπτικών δράσεων του επί των νευρώνων του περιφερικού νευρικού συστήματος (ΠΝΣ), μπορεί και διεισδύει και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), όπου παραμένει σε λανθάνουσα κυρίως κατάσταση, πλήττοντας σε υψηλότερο βαθμό τις μεγαλύτερες ηλικίες. Σε περιπτώσεις όπως βιολογικού stress, ανοσοκαταστολής και λοίμωξης από κάποιον άλλο παράγοντα φαίνεται να επαναδραστηριοποιείται προκαλώντας βλάβη και φλεγμονή του ΚΝΣ, προσβάλλοντας, σε μεγαλύτερο βαθμό, περιοχές που σχετίζονται με την εκδήλωση της νόσου Alzheimer (NA). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την επίδραση στη συσσώρευση και στη δημιουργία παραγόντων που σχετίζονται άμεσα με την παθοφυσιολογία της νόσου, όπως του Αβ-42 αμυλοειδούς πεπτιδίου και της προδρόμου της πρωτεΐνης αμυλοειδούς-β (APP), αλλά και των υπερφωσφορυλιωμένων tau πρωτεϊνών, που σχετίζονται με τη δημιουργία των αμυλοειδών πλακών και των νευροϊνωδών κόμβων, αντίστοιχα. Στην αύξηση του Αβ-42 φαίνεται να εμπλέκεται και το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού σε μια προσπάθεια περιχαράκωσης του ιού και περιορισμού του, συντελώντας παρ' όλα αυτά στη δημιουργία οξειδωτικού stress και φλεγμονής στον εγκέφαλο. Επί πλέον, DNA του ιού ανευρίσκεται εκλεκτικά σε σημεία εμφάνισης των αμυλοειδών πλακών, ενώ η αντιερπητική αγωγή φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα και στα γνωστικά ελλείμματα ασθενών, εμφανίζοντας στη NA περισσότερο προληπτική παρά θεραπευτική δράση στην εκδήλωση των συμπτωμάτων. Πάντως, παρ' όλα τα δεδομένα που υποστηρίζουν τη συσχέτιση των δύο νόσων φαίνεται να υπάρχουν και παράγοντες αμφισβήτησης αυτής της σχέσης, καθώς τα άτομα-ξενιστές που συμμετέχουν στις μελέτες, αλλά και λοιποί παράγοντες όπως το στέλεχος του ιού και το στάδιο της εξέλιξης της NA, δεν επιτρέπουν την εξαγωγή απόλυτα ασφαλών συμπερασμάτων.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ιός του απλού έρπητα τύπου 1 (HSV-1) συνιστά έναν νευροτροπικό παράγοντα που μπορεί να εκδηλώσει μακροχρόνια λοίμωξη στους νευρώνες μετά από πρωτογενή λοίμωξη των επιθηλιακών κυττάρων της στοματικής κοιλότητας. Η μεταφορά του ιού μέσω του άξονα αισθητικών και συμπαθητικών νευρώνων καταλήγει στα γάγγλια, όπου εγκαθίσταται ευρισκόμενος σε λανθάνουσα κατάσταση.<sup>1</sup> Στη διάρκεια της ζωής του ατόμου ο ιός μπορεί να επανενεργοποιηθεί μέσω διαφόρων παραγόντων, όπως σε καταστάσεις πυρετού, ανοσοκαταστολής ή παρουσίας λοιπών στρεσογόνων παραγόντων, οδηγώντας σε αναπαραγωγή

του ιού και εκδήλωση ή μη συμπτωμάτων της νόσου. Εκτός αυτού, κάποια σωματίδια του ιού ενδέχεται να εισέλθουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) προσβάλλοντας τους εκάστοτε νευρώνες και προκαλώντας εγκεφαλίτιδα, ενώ σχετίζονται και με την εκδήλωση νευροεκφυλιστικών καταστάσεων, όπως της νόσου Alzheimer (NA), και την επιτάχυνση της γήρανσης του εγκεφάλου.<sup>2</sup> Στην παρούσα ανασκόπηση θα επιχειρηθεί η περιγραφή των μηχανισμών μέσω των οποίων ο HSV-1 μπορεί να επηρεάσει τη νευρική λειτουργία, με ιδιαίτερη έμφαση στην έκβαση της NA, καθώς και στα επιδημιολογικά δεδομένα που συνηγορούν υπέρ –αλλά και εν μέρει κατά– της συσχέτισης των δύο νόσων.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2023, 40(2):170–177  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2023, 40(2):170–177

Π. Θεοδόσης-Νόμπελος,<sup>1</sup>  
Π. Τζιώρα,<sup>2</sup>  
Χ. Τριάντης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή  
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο  
Frederick, Λευκωσία, Κύπρος

<sup>2</sup>Τμήμα Φαρμακευτικής Χημείας,  
Σχολή Φαρμακευτικής, Αριστοτέλειο  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,  
Θεσσαλονίκη

The effect of herpes simplex virus  
1 on brain function and the risk of  
developing Alzheimer's disease

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Ιός του απλού έρπητα 1  
Νευροφλεγμονή  
Νόσος Alzheimer

Υποβλήθηκε 15.3.2022  
Εγκρίθηκε 2.4.2022

Για την έναρξη της νευρωνικής βλάβης είναι απαραίτητη η είσοδος του ιού στο ΚΝΣ, η οποία φαίνεται να συμβαίνει μέσω μεταφοράς στο εγκεφαλικό στέλεχος διά του τριδύμου νεύρου που νευρώνει το στοματοειδές και το κερατοειδές επιθήλιο,<sup>3</sup> ενώ μια άλλη θεωρία υποστηρίζει ότι η συγκεκριμένη μεταφορά γίνεται μέσω της οσφρητικής οδού.<sup>4</sup> Παρ' όλα αυτά, η διαδικασία μεταφοράς αποτελεί ακόμη σημείο διχογνωμίας και συνεχιζόμενης επισταμένης έρευνας. *In situ* μελέτες δείχνουν ότι η μεταφορά λαμβάνει χώρα αρχικά μέσω του εγκεφαλικού στελέχους και ακολουθεί η παρεγκεφαλίδα και στη συνέχεια τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, γεγονός που υποδηλώνει τη διανευρωνική μεταφορά, αν ληφθεί υπ' όψιν η απόσταση και ο διαχωρισμός αυτών των τμημάτων μεταξύ τους.<sup>5</sup> Επίσης, γενετικό υλικό του ιού βρέθηκε ακόμη και 25 ημέρες μετά την επιμόλυνση, στοιχείο που υποδεικνύει την ύπαρξη λανθάνουσας λοίμωξης από τον ιό, παρ' όλο που φάνηκε μείωση των συνδεδεμένων με τον ιό αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Παρόμοια αποτελέσματα λόγω λανθάνουσας παραμονής του ιού επί των νευρικών κυττάρων στο εγκεφαλικό στέλεχος βρέθηκαν σε ενοφθαλμισμό του ιού σε ποντίκια, όπου διαπιστώθηκε η επανενεργοποίησή του 30 ημέρες μετά τη λοίμωξη.<sup>6</sup> Ωστόσο, η επαναδραστηριοποίηση του ιού φαίνεται να εμπλέκει πιο συχνά το τρίδυμο νεύρο, ενώ αντιγόνα του ιού έχουν βρεθεί σε μεγαλύτερη συγκέντρωση –ή και μοναδικά κατά περιπτώσεις– εκεί παρά στο εγκεφαλικό στέλεχος μετά από επαναδραστηριοποίηση του ιού.<sup>7</sup> Τα στοιχεία λοιπόν συνηγορούν υπέρ λανθάνουσας κατάστασης του ιού στο ΠΝΣ αλλά και στο ΚΝΣ, ενώ υφίσταται και μεταφορά του από το ΠΝΣ προς το ΚΝΣ, προκαλώντας υποκλινικά συμπτώματα φλεγμονής και ήπιας εγκεφαλίτιδας, τα οποία είναι δύσκολο να προσδιοριστούν και πόσω μάλλον να διαγνωστούν σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Παρ' όλα αυτά, στοιχεία υποστηρίζουν και τη μεταφορά του ιού μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας,<sup>8</sup> καθώς διαπιστώθηκε παρουσία πρωτεϊνών του HSV-1 σε νευρώνες του ιππόκαμπου ποντικών που είχαν μολυνθεί ενδοπεριτοναϊκά με τον ιό, ο οποίος έδειξε να επανενεργοποιείται μετά από υπερθερμία. Μετά από κάθε επανενεργοποίηση, τα παραγόμενα ιικά σωματίδια που δημιουργούνται από την αντιγραφή και δυνητικά φθάνουν στον εγκέφαλο μπορεί να δράσουν με βραδύ ρυθμό και να προκαλέσουν τοπικές υποχρόνιες βλάβες στον εγκέφαλο, οι οποίες ενδέχεται να διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό από εκείνες των οξειών προσβολών.

## 2. ΕΜΠΛΟΚΗ HSV-1 ΚΑΙ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER

Η ΝΑ αποτελεί μια φλεγμονώδη νευροεκφυλιστική νόσο που σχετίζεται με συσσώρευση αμυλοειδών (Αβ-42) πλακών εξωκυττάρια και υπερφωσφορυλιωμένων tau

πρωτεϊνών και νευροϊνωδών κόμβων ενδοκυτταρικά.<sup>9</sup> Στην παθογένεσή της φαίνεται να εμπλέκονται ποικίλοι λοιμογόνοι παράγοντες, όπως βακτήρια, μύκητες και ιοί όπως ο HSV-1.<sup>10,11</sup>

Τα πρώτα στοιχεία που υποδηλώνουν τη συμμετοχή του HSV-1 στη ΝΑ χρονολογούνται πριν από 40 περίπου έτη και βασίζονται στην παρατήρηση ότι τα άτομα που επέζησαν από εγκεφαλίτιδα προκαλούμενη από ερπητοϊό εμφάνισαν κλινικά σημεία που θυμίζουν τη ΝΑ, δηλαδή απώλεια μνήμης και γνωστική εξασθένηση, ενώ οι περιοχές του εγκεφάλου που φάνηκαν κυρίως να επηρεάζονται ήταν το μεταιχμιακό σύστημα, οι μετωπιαίοι και οι κροταφικοί φλοιοί, δηλαδή οι ίδιες περιοχές με εκείνες της ΝΑ.<sup>12</sup>

Η συγκέντρωση ιικού DNA του HSV-1 είναι αυξημένη στον εγκέφαλο ηλικιωμένων, ειδικά ατόμων με άνοια, σε σχέση με τους νέους ενήλικες, ενώ οι νοσούντες από ΝΑ εμφανίζουν στατιστικά υψηλότερες συγκεντρώσεις.<sup>13,14</sup> Επίσης, οι συγκεντρώσεις του DNA του ιού φαίνεται να συσχετίζονται με αντίστοιχη αύξηση των εναποθέσεων του Αβ αμυλοειδούς πεπτιδίου, ενώ οι πιθανότητες εύρεσης του DNA του ιού σε νοσούντες από ΝΑ είναι σχεδόν τριπλάσιες από εκείνες των ατόμων με φυσιολογική νοητική λειτουργία.<sup>15</sup> Επίσης, έχει προταθεί ότι η περιοδική επαναδραστηριοποίηση του HSV-1 συμβαίνει πιο συχνά σε εγκεφάλους ηλικιωμένων, καθώς η δραστηριότητα του ανοσοποιητικού μειώνεται με την ηλικία.<sup>16</sup>

Ακόμη, σε μελέτη του 2011 αναφέρθηκε συσχέτιση των IgM αντισωμάτων για τον HSV-1 με τα επίπεδα στο πλάσμα του Αβ-42 αμυλοειδούς, συνδέοντας την αυξημένη συγκέντρωση των αντισωμάτων με αυξημένη συγκέντρωση των Αβ.<sup>17</sup> Μάλιστα, η αύξηση αφορούσε στους τίτλους των IgM αντισωμάτων και όχι των IgG, γεγονός που υποδεικνύει ότι η επαναδραστηριοποίηση ή η εκδήλωση μιας λανθάνουσας λοίμωξης μπορεί να αυξήσει τη συσσώρευση και την κατακρήμνιση των αμυλοειδών πεπτιδίων, ενώ, αντίστοιχα, η ύπαρξη των ανωτέρω IgM αντισωμάτων φαίνεται να διπλασιάζει τον κίνδυνο για εμφάνιση ΝΑ.<sup>18</sup>

Εκτός του Αβ έχει δειχθεί και αύξηση της πρόδρομης πρωτεΐνης αμυλοειδούς (amyloid precursor protein, APP) και της φωσφορυλίωσής της με πολλαπλούς μηχανισμούς, οι οποίοι εμπλέκουν τα μονοπάτια εισόδου του ιού στα κύτταρα και τη μεταφορά του, αλλά και λόγω της ανασταλτικής δράσης πρωτεϊνών του ιού στη δράση αυτοφαγικών πρωτεϊνών, όπως της B-1 (beclin-1), την οποία και δεσμεύουν.<sup>19</sup> Μείωση της ενεργοποίησης των NK κυττάρων (natural killers cells) αυξάνει την επιρρέπεια σε λοιμώξεις των ασθενών με ΝΑ, με αποτέλεσμα την επιμονή της λοίμωξης σε μακροχρόνια βάση, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη εναποθέσεων των Αβ αμυλοειδών πεπτιδίων.<sup>20,21</sup>

Σε συμπλήρωση της υπόθεσης ότι ο ιός HSV-1 σχετίζεται με κίνδυνο επιπολασμού της ΝΑ, έχει βρεθεί ότι χρήση αντιερπητικών φαρμάκων, όπως ακυκλοβίρης, φαμισκλοβίρης και βαλακυκλοβίρης (η οποία διαθέτει 5–10 φορές καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από την ακυκλοβίρη), μειώνει τον κίνδυνο επιπολασμού από 2,56 σε 0,0092,<sup>22</sup> με τη συσσώρευση των παραγόντων Αβ και ταυ πρωτεΐνης να ανευρίσκεται επίσης μειωμένη. Η προστατευτική δράση των φαρμάκων ήταν καλύτερη στην περίπτωση μακροχρόνιας χρήσης τους, ενώ η χορήγησή τους και για μικρότερα διαστήματα πέτυχε να περιορίσει τις εγκεφαλικές διεργασίες που οδηγούν στη νόσο, πιθανόν μειώνοντας τη δυνατότητα του ιού να φθάσει στο ΚΝΣ. Το γεγονός ότι η αντι-ϊική θεραπεία φαίνεται να είναι αποτελεσματική στη μείωση της συχνότητας της άνοιας όταν χορηγείται πριν από την εμφάνιση οποιωνδήποτε εμφανών κλινικών σημείων άνοιας, υποδηλώνει ότι η θεραπεία για την πρόληψη της νόσου είναι πιθανότερο να αποδειχθεί επιτυχής εάν εφαρμοστεί πριν από τη μέση ηλικία, ακόμη και για μια σχετικά σύντομη περίοδο, αντί της χορήγησής της μετά την έναρξη της ΝΑ.<sup>23</sup> Η χορήγηση της αντιερπητικής θεραπείας συνοδεύεται από αξιόλογη βελτίωση των γνωσιακών λειτουργιών της χωρικής μνήμης και ικανότητας και σε περιπτώσεις άλλων ασθενειών, όπως της σχιζοφρένειας,<sup>24,25</sup> ενώ μη θεραπευόμενοι ανοσοθετικοί ασθενείς εμφάνισαν σημαντικά χειρότερα αποτελέσματα στους αντίστοιχους ελέγχους.

Αντίθετα, η συγκέντρωση ήδη αυξημένων ποσοτήτων Αβ, ολιγομερών αυτή τη φορά, φαίνεται να δρα ως εσωτερικός αντι-ϊικός παράγοντας επί των νευρώνων, περιορίζοντας την ανάπτυξη εγκεφαλίτιδας μετά από ενδοκρανιακή χορήγηση του ιού.<sup>26</sup> Εξήγηση για αυτόν τον ιδιαίτερο μηχανισμό άμυνας αποτελεί η σύζευξη μεταξύ των ολιγομερών και των γλυκοπρωτεϊνών του ιού, που οδηγεί τελικά σε κατακρήμνιση β-αμυλοειδών, με ενθυλάκωση και περιορισμό των ιικών σωματιδίων στο εσωτερικό τους. Η εν λόγω ενεργοποίηση της παραγωγής της πρωτογενούς APP, αλλά και του Αβ, συνιστά ένα φαινόμενο προστασίας των νευρώνων από ιικές λοιμώξεις, γεγονός που θα μπορούσε να δικαιολογήσει εν μέρει τη χρήση αντι-ϊικών φαρμάκων αλλά και εμβολίων έναντι του HSV-1 ως πιθανή κλινική αντιμετώπιση της ΝΑ σε τέτοιες περιπτώσεις, καθώς υπερπαραγωγή αμυλοειδούς σε συνδυασμό με περιορισμένη κάθαρσή του από τον οργανισμό μπορεί να αποβεί νευροτοξική και να προκαλέσει σχηματισμό πλακών.<sup>27</sup>

Όσον αφορά στην αντι-ϊική αγωγή, η χρήση υπερϊώδους ακτινοβολίας στους νευρώνες του φλοιού αρουραίων, για την απενεργοποίηση των σωματιδίων HSV-1, εμπόδισε τον σχηματισμό του Αβ-42 και την ενδοκυτταρική του συσσώρευση, αν και ο ιός φαίνεται να διατηρεί την ικανότητα να δεσμεύεται επί της μεμβράνης των νευρώνων και να

προκαλεί ενδοκυτταρική σηματοδότηση που οδηγεί σε βραχυπρόθεσμη φωσφορυλίωση του APP. Κατ'αντιστοιχία, ενδεχομένως και τα ιόντα λιθίου μπορεί να συμβάλλουν στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ΝΑ, ιδιαίτερα των ψυχιατρικών, ενώ έχει δειχθεί ότι μπορεί να μειώσουν και την αντιγραφή του HSV-1.<sup>28,29</sup>

### 3. HSV-1 ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΦΛΕΓΜΟΝΗ

Ο HSV-1 χρησιμοποιεί επίσης τον μεταγραφικό μηχανισμό του ξενιστή για να αναπαραχθεί και να συνδεθεί με πρωτεΐνες που ελέγχουν την ανοσιακή επιτήρηση ή την απόπτωση των κυττάρων του οργανισμού. Στην προσπάθεια εξάλειψης του ιού, ο ξενιστής μπορεί ακόμη να προκαλέσει και κυτταρική βλάβη μέσω ανοσολογικών και φλεγμονωδών αποκρίσεων που στοχεύουν τα κύτταρα τα οποία περιέχουν τον ιό. Εάν αυτό συμβεί στο ΚΝΣ, η επαγόμενη από τον HSV-1 φλεγμονώδης απόκριση μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλίτιδα από τον ιό (HSE) ή, σε ηπιότερες περιπτώσεις, σε κυτταρικό θάνατο και νευροεκφυλισμό.<sup>2</sup>

Ο ρόλος της μικρογλοίας στην εμφάνιση της νευροφλεγμονώδους απάντησης μετά από λοίμωξη από τον HSV-1 είναι σημαντικός και συνοδεύεται από παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων προφλεγμονωδών κυτταροκινών και αντίστοιχη μείωση των αντιφλεγμονωδών.<sup>30</sup> Έχει δειχθεί αύξηση της έκφρασης φλεγμονωδών παραγόντων στον εγκέφαλο επίμυων ακόμη και μετά από 7 ή 60 ημέρες, μετά από ρινική ή απ'ευθείας επί του εγκεφαλικού φλοιού λοίμωξη, αντίστοιχα. Η συγκεκριμένη αύξηση συνοδεύτηκε από αύξηση των πεπτιδίων ICP-4 (infected-cell polypeptide 4), που συνιστούν μια από τις πέντε άμεσες πρωτεΐνες οι οποίες εκφράζονται κατά την παραγωγική λοίμωξη από τον ιό, ενώ οι παράγοντες είναι ο toll-like receptor 4 (TLR-4) και οι φωσφορυλιωμένες ταυ πρωτεΐνες, με τις τελευταίες να εμπλέκονται ως κύριο μονοπάτι της παθοφυσιολογίας της ΝΑ.<sup>31</sup> Και ενώ μικρές ποσότητες ICP-4, κινάσης της θυμιδίνης, καθώς και λοιπών πρωτεϊνών φαίνεται να εκφράζονται από τα κύτταρα, και μάλιστα από μικρό αριθμό κυττάρων, παρ'όλα αυτά σε μερικές περιπτώσεις ορισμένων νευρώνων παρατηρείται έντονη ανοσιακή αντίδραση λόγω υπερέκφρασης αυτών των πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα εκτεταμένη φλεγμονή στα εν λόγω σημεία.<sup>32</sup>

Επί πλέον, υφίσταται αποδιοργανωμένη αυτοφαγική διεργασία στον εγκέφαλο και συσσώρευση αυτοφαγοσωμάτων, τα οποία, εκτός του μειωμένου μεταβολισμού που προαναφέρθηκε, μπορούν να προάγουν φλεγμονώδεις διεργασίες αλλά και δημιουργία οξειδωτικού stress, μέσω σχηματισμού ενεργών οξειδωτικών μορφών οξυγόνου και αζώτου, ενδεχομένως μέσω αλλαγής της λειτουργίας

των μιτοχονδρίων αλλά και λόγω υπερλειτουργίας των λυσοσωμάτων.<sup>33</sup> Πρόσφατα, διαπιστώθηκε σε κυτταροκαλλιέργειες ότι η λοίμωξη από HSV-1 καθώς και το οξειδωτικό stress αυξάνουν το λυσοσωμικό φορτίο και εξασθενούν τη λυσοσωμική λειτουργία, περιλαμβανομένης της μειωμένης δραστηριότητας των λυσοσωμικών υδρολασών και καθεψινών, ενώ στην περίπτωση του οξειδωτικού stress υπάρχουν και επιδράσεις στην ωρίμανση των καθεψινών.<sup>34</sup> Τέτοιες αλλαγές θα μπορούσαν να ευθύνονται για τη συσσώρευση λυσοσωμάτων και τη μειωμένη λειτουργικότητα των λυσοσωμικών πρωτεϊνών, οι οποίες είναι γνωστό ότι εμφανίζονται νωρίς στην ανάπτυξη της ΝΑ. Σε αντίστοιχη μελέτη βρέθηκε, επί πλέον, κοινό μέτωπο πολυμορφισμού πρωτεϊνών σχετιζόμενων με τη ΝΑ και τον κύκλο ζωής του ιού, οι οποίες οδηγούν σε ανώμαλη αυτοφαγία και απομάκρυνση τοξικών παραγόντων από τον εγκέφαλο.

Με την αύξηση της ηλικίας ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός καθίσταται περισσότερο διαπερατός, ενώ επέρχεται και μείωση της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού, γεγονός που καθιστά τον ασθενή πλέον ευάλωτο στη μετακίνηση του ιού από τα περιφερικά γάγγλια, όπου εδράζεται κυρίως, στο ΚΝΣ. Η εγκατάσταση του ιού στο ΚΝΣ προκαλεί υποτροπιάζουσες ενεργοποιήσεις του, με σχηματισμό ποικίλων φλεγμονωδών κυτταροκινών, καθιστώντας τη λοίμωξη χρόνια και τη φλεγμονή του εγκεφάλου επίσης χρόνια.<sup>35</sup> Αυτή η αποδιοργάνωση των κυτταροκινών λόγω του ιού βαίνει σε έναν βαθμό παράλληλα με αντίστοιχες αλλαγές σε μεσολαβητές της φλεγμονής που συμβαίνουν στον εγκέφαλο των ηλικιωμένων, συμβάλλοντας στην εξέλιξη της νόσου και στην ανισορροπία μεταξύ κάθαρσης και παραγωγής του Αβ αμυλοειδούς, υπέρ της δεύτερης. Στα ανωτέρω θα πρέπει να συμπεριληφθεί και ο εκτεταμένος σχηματισμός νευροϊνιδιακών κόμβων λόγω υπερφωσφορύλιωσης tau πρωτεϊνών, ο οποίος λαμβάνει χώρα σε ηλικιωμένους, ακόμη και μη νοσούντες από ΝΑ, εύρημα που δεν παρατηρείται σε νεότερα άτομα.

Η αυξημένη διήθηση των κυτάρων του ανοσοποιητικού στα περιφερικά γάγγλια λόγω αυξημένης συγκέντρωσης του ιού τοπικά και η διευκολυνόμενη μεταφορά τους στο ΚΝΣ εξ αιτίας της αυξημένης ηλικιακής –και όχι μόνον– διαπερατότητας του εγκεφάλου συνιστά μια ακόμη αιτία αυξημένης συγκέντρωσης προφλεγμονωδών παραγόντων στον εγκέφαλο.<sup>36</sup> Στο εν λόγω γεγονός της διήθησης των νευρικών κυττάρων και της νευροφλεγμονής φαίνεται να διαδραματίζει ειδικό ρόλο τόσο το είδος του στελέχους του ιού όσο και η διακύμανση των γλυκοπρωτεϊνών της επιφάνειάς του που καθορίζουν την είσοδό του στα κύτταρα και τη διακυτταρική διήθησή του, η οποία εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό και από την ύπαρξη ή μη συγκεκριμένων πρωτεϊνών ICP του ιού.<sup>37</sup> Στην προαναφερθείσα κυτταρική

γήρανση μετά από διαδοχικές λοιμώξεις ή επαναδραστηριοποιήσεις του ιού είναι πιθανόν να συμβάλλει και η ακετυλίωση συγκεκριμένων ιστονών και η ενεργοποίηση και παραγωγή συμπλόκων που σχετίζονται με την αντιγραφή του ιού. Η δραστηριοποίηση των συμπλόκων αυτών φαίνεται να προάγει την αξονική και τη νευρωνική εκφύλιση σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις, υποδεικνύοντας ότι η ενεργοποίηση του ιού μπορεί να εμφανίζεται σε προ- και μετα-μεταφραστικό επίπεδο.<sup>38</sup>

Η παρουσία δεικτών φλεγμονής βαίνει παράλληλα σε ορισμένες περιπτώσεις στα κύτταρα του ΠΝΣ και του ΚΝΣ μετά από μόλυνση των περιφερικών νευρώνων, ακόμη και σε περίπτωση μη έντονης αναπαραγωγής του ιού.<sup>39</sup> Τα ανωτέρω αποτελέσματα παρέχουν, επομένως, μια σταθερή βάση για τον ρόλο της περιφερικής μόλυνσης και στη γενικευμένη νευρική φλεγμονώδη απάντηση του εγκεφάλου.

#### 4. ΣΗΜΕΙΑ ΔΙΧΟΓΝΩΜΙΑΣ

Τα υπάρχοντα στοιχεία δεν οδηγούν πάντα σε συσχέτιση των δύο παθήσεων, ΝΑ και λοίμωξης HSV-1, αλλά και στις περιπτώσεις όπου φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση η αξιολόγηση θα πρέπει να γίνεται με φειδώ, καθώς έχουν αναφερθεί δεδομένα ότι μεγάλο ποσοστό –της τάξης του 20%– των νοσούντων πειραματόζωνων είναι αρνητικά σε εξέταση του εγκεφάλου για τον ιό με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR).<sup>40</sup> Ωστόσο, η πολλαπλή επαναδραστηριοποίηση του ιού έδειξε να αυξάνει τη συγκέντρωση βιοδεικτών της ΝΑ, ενώ μετά από επτά κύκλους δραστηριοποίησης του ιού τα γνωστικά ελλείμματα φαίνεται να γίνονται μη αντιστρεπτά. Παρ' όλα αυτά, η παρουσία του ιού βρέθηκε σε ένα μικρό μόνο ποσοστό ηλικιωμένων και ασθενών με ΝΑ.<sup>41</sup>

Διχογνωμία υπάρχει επίσης και σε ορισμένα αποτελέσματα, καθώς κάποιες μελέτες χαρακτηρίζονται από ανεπαρκή εφαρμογή των ποσοτικών μεθόδων, ενώ σε άλλες περιπτώσεις η έκφραση DNA και RNA του ιού φαίνεται να είναι μειωμένη, προσεγγίζοντας τα όρια ελέγχου της μεθόδου και δυσχεραίνοντας την εύρεση συσχέτισης μεταξύ ποσότητας του ιού και εκδήλωσης συμπτωμάτων της ΝΑ.<sup>42</sup> Επίσης, τα αποτελέσματα σχετικά με τους πιθανούς μηχανισμούς διασύνδεσης του HSV-1 στην αιτιοπαθογένεια της ΝΑ είναι σε ορισμένες περιπτώσεις αμφιλεγόμενα, γεγονός που μερικώς σχετίζεται και με τις διαφορές στις εφαρμοζόμενες πειραματικές προσεγγίσεις. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο παθήσεων.<sup>19</sup> Γι' αυτό –και μέχρι στιγμής– τα δεδομένα διατυπώνουν κυρίως υποθέσεις που πιθανολογούν αφ' ενός την ανάπτυξη του ιού και την πρόκληση

φλεγμονωδών εκδηλώσεων και αφ' ετέρου την επαγωγή από τον οργανισμό της παραγωγής Αβ ολιγομερών για την αντιμετώπισή του, χωρίς να υπάρχουν πολύ περισσότερα δεδομένα διασύνδεσης των μηχανισμών προαγωγής της ΝΑ από τον HSV-1.

Παρ' όλο που έχει βρεθεί η έκφραση επικίνδυνων γονιδίων για την προαγωγή της ΝΑ, όπως της απολιποπρωτεΐνης ε4 και των tau πρωτεϊνών, σε κύτταρα της μικρογλοίας και των Τ-λεμφοκυττάρων,<sup>20</sup> η λοίμωξη ενδέχεται να επιφέρει διαφορετικά αποτελέσματα στα διάφορα άτομα. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με το ότι γενετικό υλικό του ιού έχει βρεθεί σε άτομα με ΝΑ, αλλά και σε μάρτυρες, υποδηλώνει την πολυπλοκότητα του ζητήματος.

Μέχρι σήμερα, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες που θα εξετάζον αν υπάρχουν ειδικές για συγκεκριμένο στέλεχος του ιού διαφορές στη δημιουργία και στη συσσώρευση αυτών των νευροτοξικών πρωτεϊνών του ιού και το πώς η διαφοροποίηση μεταξύ των μεμονωμένων ατόμων-ξενιστών συμβάλλει στην εν λόγω παθολογία. Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να στοχεύουν ενδεχομένως στον εντοπισμό και στη διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο οι παραλλαγές μεταξύ συγκεκριμένων ξενιστών και στελεχών του ιού οδηγούν σε διαφορές στην παρατηρούμενη νευρομολυσματικότητα του ιού και πώς αυτές επηρεάζουν τη νευρωνική φυσιολογία με την πάροδο του χρόνου, καθώς και τη συμβολή των ανωτέρω παραγόντων στην ανάπτυξη της νόσου.

Εκτός από τα στελέχη του ιού σημαντικό είναι και το τμήμα των γονιδίων του ξενιστή, καθώς η ύπαρξη απολιποπρωτεΐνης Ε4 (apo-E4), εκτός από προδιαθεσικός παράγοντας για εκδήλωση ΝΑ, φαίνεται να αποτελεί και αρνητικό παράγοντα που οδηγεί σε αυξημένο ιικό φορτίο στον εγκέφαλο, ενώ φάνηκε ότι σε περιπτώσεις οξείας λοίμωξης με τον HSV-1 η apo-E4 προάγει την αποίκηση του εγκεφάλου από τον ιό, σε αντίθεση με άτομα που φέρουν το apo-E3 γονίδιο.<sup>43</sup> Επίσης, πολλά γονίδια και πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη ΝΑ, εκτός της apo-E, έχει βρεθεί ότι αλληλεπιδρούν με το γονιδίωμα του HSV-1 ή ρυθμίζουν τον κύκλο ζωής του, υποστηρίζοντας περαιτέρω την υποτιθέμενη συνέργεια μεταξύ ξενιστή και παθογόνων για την πρόκληση εγκεφαλικής βλάβης η οποία ομοιάζει με ΝΑ, αλλά συνηγορούν και υπέρ της δυσχέρειας εξαγωγής ασφαλών συμπερασμάτων για το ποσοστό επιρροής της μιας πάθησης επί της άλλης.

Σχετικά με τα αποτελέσματα των αντιεπιληπτικών φαρμάκων, αν και όπως αναφέρθηκε προκαλούν βελτίωση των συμπτωμάτων της ΝΑ σε περίπτωση λοίμωξης, υπάρχουν και δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η χρήση βαλακυκλοβίρης δεν βοηθά άτομα με εγκεφαλίτιδα από τον ιό τα οποία είχαν λάβει προηγουμένως ακυκλοβίρη.<sup>44</sup> Η συγκεκριμένη

μελέτη φαίνεται ότι περιλάμβανε ομάδα ατόμων μη σοβαρά νοσούντων, ενώ δεν είναι γνωστό αν τα αποτελέσματα θα ήταν τα ίδια σε άλλη ομάδα ασθενών, όπως για παράδειγμα τους ανοσοκατασταλαμένους, θέτοντας επί τάπητος το ζήτημα της επιλογής των ατόμων. Σημαντικό είναι και το θέμα των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιεπιληπτικών ουσιών, καθώς θα πρέπει να αξιολογηθεί το αναμενόμενο όφελος της θεραπείας των γνωστικών ελλειμμάτων σε σχέση με τα άμεσα, πολλές φορές, τοξικά αποτελέσματα επί διαφόρων οργάνων, όπως οι νεφροί.

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι ο HSV-1 που εγκαθίσταται στους νευρώνες μπορεί να οδηγήσει σε επιτάχυνση της συσσώρευσης δεικτών γήρανσης, όπως η υπερακετυλίωση συγκεκριμένων ιστονών. Συνολικά, τα εν λόγω αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η λοίμωξη HSV-1 μπορεί να επιταχύνει την παθολογική γήρανση των νευρώνων μέσω της διαμόρφωσης και της ρύθμισης διαφόρων πρωτεϊνών και μηχανισμών συμβάλλοντας έτσι στον νευροεκφυλισμό, ενώ ελκύει όλο και μεγαλύτερη προσοχή και ο πιθανός της ρόλος στη ΝΑ. Αξίζει να σημειωθεί ότι η θεραπεία με ειδικούς αντι-HSV-1 αντι-ιικούς παράγοντες φαίνεται να μειώνει αποτελεσματικά την παθολογία της ΝΑ τόσο σε *in vitro* όσο και σε *in vivo* συστήματα. Εκτός του HSV-1, πρόσθετοι παράγοντες, όπως π.χ. τα χαρακτηριστικά του ξενιστή καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες, ενδεχομένως να εμπλέκονται στη σποραδική εκδήλωση της ΝΑ. Η τρέχουσα υπόθεση αναφορικά με συσχέτιση λοίμωξης από HSV-1 και φλεγμονής στη ΝΑ υποστηρίζει ότι οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις HSV-1 ή οι περιοδικές λοιμώξεις μπορεί να προκαλέσουν επίμονη φλεγμονή και μακροχρόνια βλάβη στο ΚΝΣ που οδηγεί σε νευροεκφυλισμό. Συνολικά, η τρέχουσα υπόθεση σήμερα υποστηρίζει ότι επαναλαμβανόμενες ασυμπτωματικές επανενεργοποιήσεις του HSV-1, που πιθανόν να συμβούν στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια επεισοδίων stress ή ανοσοκαταστολής, είναι δυνατόν να προκαλέσουν αθροιστική νευρωνική βλάβη και παθολογία ΝΑ.

Ωστόσο, η διερεύνηση ακόμη και ασυμπτωματικών HSV-1 οροθετικών ατόμων θα πρέπει να διερευνηθεί εκτενέστερα στο μέλλον, αν και μετά την τρίτη ηλικία τα άτομα αυτά αποτελούν μια μικρή μόνο μειοψηφία. Επίσης, θα μπορούσαν να επιλεγούν άτομα τα οποία είχαν υποστεί σοβαρές περιφερικές λοιμώξεις, με βάση την υπόθεση ότι η προκληθείσα φλεγμονή θα ήταν δυνατόν να οδηγήσει σε εγκεφαλική φλεγμονή λόγω επανενεργοποίησης οποιουδήποτε μικροβίου που λαθροβιεί στον εγκέφαλο. Εγείρεται συνεπώς το ζήτημα αν η εγκατάσταση του ιού στην

περιφέρεια και η ένταση της φλεγμονώδους αντίδρασης μπορεί να επηρεάσει τη φλεγμονή του ΚΝΣ.

Παρ' όλα αυτά, τα υπάρχοντα στοιχεία δεν επιτρέπουν την οριστική συσχέτιση του HSV-1 με την αιτιοπαθογένεια της ΝΑ, αν και φαίνεται ότι ο ιός εμπλέκεται στην ανάπτυξη φλεγμονής και εκφύλισης των νευρώνων του ΚΝΣ. Τα αντιφατικά αποτελέσματα πιθανόν να οφείλονται σε διαφορές στις ερευνητικές προσεγγίσεις και πρέπει να αναλυθούν με

ιδιαίτερη προσοχή λόγω της παρουσίας πιθανών ψευδώς θετικών συσχετίσεων. Απαιτείται εντατική έρευνα στο μέλλον σχετικά με την ενδεχόμενη συσχέτιση της HSV-1-λοίμωξης με την παθογένεση της ΝΑ. Επί πλέον, η έναρξη κλινικών δοκιμών σε άτομα με HSV-1-λοίμωξη και ΝΑ είναι αναγκαία για να καθοριστεί εάν οι αντι-ϊικοί παράγοντες θα μπορούσαν να αποβούν μια αποτελεσματική θεραπευτική στρατηγική για μια νόσο για την οποία μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν ικανοποιητικές θεραπευτικές επιλογές.

## ABSTRACT

### The effect of herpes simplex virus 1 on brain function and the risk of developing Alzheimer's disease

P. THEODOSIS-NOBELOS,<sup>1</sup> P. TZIONA,<sup>2</sup> C. TRIANTIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, School of Health Sciences, Frederick University, Nicosia, Cyprus, <sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, Aristotelian University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2023, 40(2):170–177*

The herpes simplex virus type 1 (HSV-1), in addition to its harmful effects on the neurons of the peripheral nervous system, can penetrate the central nervous system (CNS), where it remains in a latent state, with the potential to later affect older persons to a higher degree. In the case of biological stress, immunosuppression and infection by another factor, HSV-1 appears to be reactivated, causing inflammation of the CNS, and damage affecting to a greater extent areas associated with the onset of Alzheimer's disease (AD). This results in the accumulation and generation of related factors linked directly with the pathophysiology of the disease, such as the Aβ-42 amyloid peptide and its precursor amyloid-β protein (APP), but also the hyperphosphorylated tau proteins, associated with the formation of amyloid plaques and neurofibrillary tangles, respectively. The increase in Aβ-42 appears to involve the immune system in an effort to encircle the virus and reduce it, contributing to the creation of oxidative stress and inflammation in the brain. In addition, viral DNA appears to be selectively present at the sites of amyloid plaques. Antiherpetic therapy appears to have beneficial effects on the cognitive deficits of the patients, with the action of drugs having a preventive effect on AD, rather than a therapeutic effect on the manifestation of symptoms. Despite the data supporting the correlation of the two diseases, certain factors raise questions, including the host individuals involved in the studies, but also other factors, such as the strain of the virus and the stage of AD, and do not allow definite conclusions about the relationship.

**Key words:** Alzheimer's disease, Herpes simplex virus 1, Neuroinflammation

## Βιβλιογραφία

- MARCOCCI ME, NAPOLETANI G, PROTTO V, KOLESOVA O, PIACENTINI R, LI PUMA DD ET AL. Herpes simplex virus-1 in the brain: The dark side of a sneaky infection. *Trends Microbiol* 2020, 28:808–820
- PIACENTINI R, DE CHIARA G, LI PUMA DD, RIPOLI C, MARCOCCI ME, GARACI E ET AL. HSV-1 and Alzheimer's disease: More than a hypothesis. *Front Pharmacol* 2014, 5:97
- ROIZMAN B, KNIPE DM, WHITLEY RJ. Herpes simplex viruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds) *Fields virology*. 5th ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007:2501–601
- JENNISCHE E, ERIKSSON CE, LANGE S, TRYBALA E, BERGSTRÖM T. The anterior commissure is a pathway for contralateral spread of herpes simplex virus type 1 after olfactory tract infection. *J Neurovirol* 2015, 21:129–147
- KASTRUKOFF LF, LAU AS, THOMAS EE. The effect of mouse strain on herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection of the central nervous system (CNS). *Herpesviridae* 2012, 3:4
- CHEN SH, YAO HW, HUANG WY, HSU KS, LEI HY, SHIAU AL ET AL. Efficient reactivation of latent herpes simplex virus from mouse central nervous system tissues. *J Virol* 2006, 80:12387–12392
- DOLL JR, THOMPSON RL, SAWTELL NM. Infectious herpes simplex virus in the brain stem is correlated with reactivation in the trigeminal ganglia. *J Virol* 2019, 93:e02209–e02218

8. BURGOS JS, RAMIREZ C, GUZMAN-SANCHEZ F, ALFARO JM, SASTRE I, VALDIVIESO F. Hematogenous vertical transmission of herpes simplex virus type 1 in mice. *J Virol* 2006, 80:2823–2831
9. PAPAGIOUVANNIS G, THEODOSIS-NOBELOS P, KOUROUNAKIS PN, REKKA EA. Multi-target directed compounds with antioxidant and/or anti-inflammatory properties as potent agents for Alzheimer's disease. *Med Chem* 2021, 17:1086–1103
10. TSIAKITZIS K, PAPAGIOUVANNIS G, THEODOSIS-NOBELOS P, TZIONA P, KOUROUNAKIS PN, REKKA EA. Synthesis, antioxidant and anti-inflammatory effects of antioxidant acid amides with GABA and N-acyl-pyrrolidin-2-ones. *Curr Chem Biol* 2017, 11:127–139
11. LAVAL K, ENQUIST LW. The potential role of herpes simplex virus type 1 and neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front Neurol* 2021, 12:658695
12. BALL MJ. Limbic predilection in Alzheimer dementia: Is reactivated herpes virus involved? *Can J Neurol Sci* 1982, 9:303–306
13. JAMIESON GA, MAITLAND NJ, WILCOCK GK, YATES CM, ITZHAKI RF. Herpes simplex virus type 1 DNA is present in specific regions of brain from aged people with and without senile dementia of the Alzheimer type. *J Pathol* 1992, 167:365–368
14. MORI I, KIMURA Y, NAIKI H, MATSUBARA R, TAKEUCHI T, YOKOCHI T ET AL. Reactivation of HSV-1 in the brain of patients with familial Alzheimer's disease. *J Med Virol* 2004, 73:605–611
15. WOZNIK MA, MEE AP, ITZHAKI RF. Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. *J Pathol* 2009, 217:131–138
16. ITZHAKI RF. Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: Increasing evidence for a major role of the virus. *Front Aging Neurosci* 2014, 6:202
17. FÉART C, HELMER C, FLEURY H, BÉJOT Y, RITCHIE K, AMOUYEL P ET AL. Association between IgM anti-herpes simplex virus and plasma amyloid-beta levels. *PLoS One* 2011, 6:e29480
18. WU D, WANG C, PANG P, KONG H, LIN Z, WANG H ET AL. The association between herpes simplex virus type 1 infection and Alzheimer's disease. *J Clin Neurosci* 2020, 82:63–70
19. RIZZO R. Controversial role of herpesviruses in Alzheimer's disease. *PLoS Pathog* 2020, 16:e1008575
20. RIZZO R, BORTOLOTTI D, GENTILI V, ROTOLA A, BOLZANI S, CASELLI E ET AL. KIR2DS2/KIR2DL2/HLA-C1 haplotype is associated with Alzheimer's disease: Implication for the role of herpesvirus infections. *J Alzheimers Dis* 2019, 67:1379–1389
21. CAIRNS DM, ROULEAU N, PARKER RN, WALSH KG, GEHRKE L, KAPLAN DL. A 3D human brain-like tissue model of herpes-induced Alzheimer's disease. *Sci Adv* 2020, 6:eaay8828
22. TZENG NS, CHUNG CH, LIN FH, CHIANG CP, YEH CB, HUANG SY ET AL. Anti-herpetic medications and reduced risk of dementia in patients with herpes simplex virus infections – a nationwide, population-based cohort study in Taiwan. *Neurotherapeutics* 2018, 15:417–429
23. ITZHAKI RF. Corroboration of a major role for herpes simplex virus type 1 in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2018, 10:324
24. BHATIAT, WOOD J, IYENGAR S, NARAYANAN SS, BENIWAL RP, PRASAD KM ET AL. Emotion discrimination in humans: Its association with HSV-1 infection and its improvement with antiviral treatment. *Schizophr Res* 2017, 193:161–167
25. GUR RC, RICHARD J, HUGHETT P, CALKINS ME, MACY L, BILKER WB ET AL. A cognitive neuroscience-based computerized battery for efficient measurement of individual differences: Standardization and initial construct validation. *J Neurosci Methods* 2010, 187:254–262
26. EIMER WA, KUMAR DKV, SHANMUGAM NKN, RODRIGUEZ AS, MITCHELL T, WASHICOSKY KJ ET AL. Alzheimer's disease-associated  $\beta$ -amyloid is rapidly seeded by herpesviridae to protect against brain infection. *Neuron* 2018, 99:56–63.e3
27. CÁRDENAS-AGUAYO MC, SILVA-LUCERO MC, CORTES-ORTIZ M, JIMÉNEZ-RAMOS B, GÓMEZ-VIRGILIO L, RAMÍREZ-RODRÍGUEZ G ET AL. Physiological role of amyloid beta in neural cells: The cellular trophic activity. In: Heinbockel T (ed) *Neurochemistry*. In-TechOpen, Rijeka, Croatia, 2014:257–281
28. AMSTERDAM JD, MAISLIN G, HOOPER MB. Suppression of herpes simplex virus infections with oral lithium carbonate – a possible antiviral activity. *Pharmacotherapy* 1996, 16:1070–1075
29. NUNES MA, VIEL TA, BUCK HS. Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2013, 10:104–107
30. MARQUES CP, HU S, SHENG W, CHEERAN MC, COX D, LOKENSGARD JR. Interleukin-10 attenuates production of HSV-induced inflammatory mediators by human microglia. *Glia* 2004, 47:358–366
31. MARTIN C, AGUILA B, ARAYA P, VIO K, VALDIVIA S, ZAMBRANO A ET AL. Inflammatory and neurodegeneration markers during asymptomatic HSV-1 reactivation. *J Alzheimers Dis* 2014, 39:849–859
32. FELDMAN LT, ELLISON AR, VOYTEK CC, YANG L, KRAUSE P, MARGOLIS TP. Spontaneous molecular reactivation of herpes simplex virus type 1 latency in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99:978–983
33. TALLÓCZY Z, VIRGIN HWT 4th, LEVINE B. PKR-dependent autophagic degradation of herpes simplex virus type 1. *Autophagy* 2006, 2:24–29
34. KRISTEN H, SASTRE I, MUÑOZ-GALDEANO T, RECUERO M, ALDUDO J, BULLIDO MJ. The lysosome system is severely impaired in a cellular model of neurodegeneration induced by HSV-1 and oxidative stress. *Neurobiol Aging* 2018, 68:5–17
35. STOWE RP, KOZLOVA EV, YETMAN DL, WALLING DM, GOODWIN JS, GLASER R. Chronic herpesvirus reactivation occurs in aging. *Exp Gerontol* 2007, 42:563–570
36. MANGOLD CA, SZPARA ML. Persistent infection with herpes simplex virus 1 and Alzheimer's disease – a call to study how variability in both virus and host may impact disease. *Viruses* 2019, 11:966
37. LI Y, ZHANG C, CHEN X, YU J, WANG Y, YANG Y ET AL. ICP34.5 protein of herpes simplex virus facilitates the initiation of protein translation by bridging eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$  (eIF2 $\alpha$ ) and protein phosphatase 1. *J Biol Chem* 2011, 286:24785–24792
38. NAPOLETANI G, PROTTO V, MARCOCCI ME, NENCIONI L, PALAMARA AT, DE CHIARA G. Recurrent herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection modulates neuronal aging marks in *in vitro* and *in vivo* models. *Int J Mol Sci* 2021, 22:6279
39. LAVAL K, VAN CLEEMPUT J, VERNEJOU L, ENQUIST LW. Alpha-herpesvirus infection of mice primes PNS neurons to an inflammatory state regulated by TLR2 and type I IFN signaling.

- PLoS Pathog* 2019, 15:e1008087
40. DE CHIARA G, PIACENTINI R, FABIANI M, MASTRODONATO A, MARCOCCI ME, LIMONGI D ET AL. Recurrent herpes simplex virus-1 infection induces hallmarks of neurodegeneration and cognitive deficits in mice. *PLoS Pathog* 2019, 15:e1007617
  41. PISA D, ALONSO R, FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ AM, RÁBANO A, CARRASCO L. Polymicrobial infections in brain tissue from Alzheimer's disease patients. *Sci Rep* 2017, 7:5559
  42. JEONG HH, LIU Z. Are HHV-6A and HHV-7 really more abundant in Alzheimer's disease? *Neuron* 2019, 104:1034–1035
  43. BURGOS, JS, RAMIREZ C, SASTRE I, VALDIVIESO F. Effect of apolipoprotein E on the cerebral load of latent herpes simplex virus type 1 DNA. *J Virol* 2006, 80:5383–5387
  44. GNANN JW Jr, SKÖLDENBERG B, HART J, AURELIUS E, SCHLIAMSER S, STUDAHL M ET AL. Herpes simplex encephalitis: Lack of clinical benefit of long-term valacyclovir therapy. *Clin Infect Dis* 2015, 61:683–691

*Corresponding author:*

P. Theodosis-Nompelos, 7 Y. Frederickou street, 1036 Pallouriotisa, Nicosia, Cyprus  
e-mail: hsc.np@frederick.ac.cy