

Received: 08.05.2018
Accepted: 02.07.2018
Published: 11.10.2018

Rola infekcji wirusowych w patogenezie choroby Alzheimerera

Role of viral infections in the pathogenesis of Alzheimer's disease

Michał Ochnik, Marta Sochocka

Laboratorium Wirusologii, Zakład Immunologii Chorób Zakaźnych, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN we Wrocławiu

Streszczenie

Choroba Alzheimerera (chA) jest najczęściej występującą postacią demencji na świecie, dotyczy przede wszystkim osób starszych. Należy jednak pamiętać, iż zmiany degeneracyjne w mózgu mogą się rozpocząć w każdym wieku. Mimo wielu dekad badań nad patogenezą choroby jej przyczyny pozostają niewyjaśnione. Proponowany mechanizm rozwoju opisuje akceptowana do niedawna teoria kaskady amyloidu- β , w myśl której peptyd A β 42 odpowiada za indukcję zmian neurodegeneracyjnych oraz rozwój stanu zapalnego w mózgu. Jednak pojawiające się w ostatnim czasie doniesienia naukowe poddają w wątpliwość założenia teorii kaskady amyloidu- β . Większą uwagę zwrócono natomiast na rolę czynników infekcyjnych oraz związaną z tym zaburzoną odpowiedź immunologiczną, która z wiekiem ulega osłabieniu prowadząc do rozwoju infekcji przewlekłych oraz reaktywacji wirusowych infekcji latentnych. W artykule przedstawiono najnowsze dane na temat roli wirusów w neuropatologii chA. Liczne dane literaturowe potwierdzają udział wirusów neurotropowych z rodziny *Herpesviridae*, zwłaszcza ludzkiego herpeswirusa-1 (HHV-1), wirusa cytomegalii (CMV) i ludzkiego herpeswirusa-2 (HHV-2). Wskazuje się również na związek między zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) oraz wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV) a otępieniem. Przedostające się do mózgu wirusy licznie namnażają się w komórkach nerwowych zaburzając homeostazę komórki, a to powoduje rozwój stanu zapalnego, wpływając na ekspresję licznych genów oraz metabolizm białek, co prowadzi do atrofii charakterystycznych obszarów mózgu i rozwoju chA. Poszukiwanie nowych wczesnych markerów choroby, związanych z infekcjami oraz obniżoną kondycją układu immunologicznego, jest priorytetowe, aby opracować terapie, które będą mogły być wdrażane na wiele lat przed klinicznymi objawami choroby.

Słowa kluczowe:

choroba Alzheimerera • infekcje wirusowe • odpowiedź zapalna • osłabiona odpowiedź immunologiczna związana z wiekiem • stan zapalny w mózgu • wirusy neurotropowe

Summary

Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia around the world. It primarily affects the elderly, but unfortunately neurodegenerative changes can commence at any age. Despite of the next decade of research regarding the pathogenesis of AD, its underlying causes remain unclear. Amyloid cascade theory was until recently an accepted explanation of the mechanism of AD development, according to which the A β 42 peptide is responsible for the induction of neurodegenerative changes and inflammatory burden in the brain. As a result of recent scientific data, the amyloid cascade hypothesis became controversial. Currently, more attention is focused on the role of infectious agents and an impaired immune response

during aging, that lead to the development of chronic infections and reactivation of viral latent infections. This review concerns on the recent data about the role of viruses in AD neuropathology. Numerous studies confirm an association between neurotropic viruses from the *Herpesviridae* family, especially human herpesvirus 1 (HHV-1), cytomegalovirus (CMV) and human herpesvirus 2 (HHV-2), and AD. The relationship between hepatitis C virus (HCV) infection and human immunodeficiency virus (HIV) and dementia is also mentioned. Viruses that enter into the brain successfully multiply in nerve cells, disturbing cellular homeostasis. Next, they activate the inflammatory response and affect the expression of numerous genes and proteins metabolism, which in turn leads to the atrophy of characteristic areas of the brain and the development of AD. Searching for the new early markers of the disease, associated with infections and impaired immune response, is a priority in developing therapies that can be implemented many years before the clinical manifestation of the disease.

Keywords: Alzheimer's disease • viral infections • neuroinflammation • inflammatory response • immunosenescence • neurotropic viruses

GICID 01.3001.0012.6439
DOI: 10.5604/01.3001.0012.6439
Word count: 9142
Tables: 1
Figures: 1
References: 120

Adres autorki: dr Marta Sochocka, Laboratorium Wirusologii, Zakład Immunologii Chorób Zakaźnych, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN, ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław; e-mail: mars@iitd.pan.wroc.pl

Wykaz skrótów: **Aβ** – peptyd amyloidu-β, **ADAM** – rodzina transbłonowych białek; dezintegryna z metaloproteinazą (a disintegrin and metalloproteinase), **AICD** – wewnątrzkomórkowa domena APP (APP intracellular domain), **AIDS** – zespół nabytego niedoboru odporności (acquired immunodeficiency syndrome), **AMP** – ludzki peptyd przeciwdrobnoustrojowy (human antimicrobial peptide), **apoE** – apolipoproteina E, **APP** – białko prekursora amyloidu-β (amyloid precursor protein), **BBB** – bariera krew-mózg (blood-brain barrier), **chA** – choroba Alzheimerera, **CMV** – wirus cytomegalii, **PMR** – płyn mózgowo-rdzeniowy, **CUN** – centralny układ nerwowy, **DAMP** – cząsteczka związana z uszkodzeniami komórek organizmu (damage associated molecular pattern), **DSB** – uszkodzenia obu nici DNA (double strand break), **gB** – transbłonowa fuzyjna glikoproteina B, **EBV** – wirus Epsteina-Barr, **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), **GSK** – kinaza syntazy glikogenu (glycogen synthase kinase), **H1N1** – podtyp wirusa grypy typu A, **H3N2** – podtyp wirusa grypy typu A, **HCV** – wirus zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus*), **HHV-1** – wirus opryszczki wargowej (*Human herpesvirus 1*), **HHV-2** – wirus opryszczki genitalnej (*Human herpesvirus-2*), **HHV-4** – ludzki herpeswirus typu 4 (*Human herpesvirus 4*), **HHV-5** – ludzki herpeswirus typu 5 (*Human herpesvirus 5*), **HHV-6** – ludzki herpeswirus typu 6 (*Human herpesvirus-6*), **HIV** – wirus ludzkiego niedoboru odporności (*Human immunodeficiency virus*), **HSE** – opryszczkowe zapalenie mózgu (*herpes simplex encephalitis*), **HSPG** – siarczan heparanu (heparan sulfate proteoglycan), **InP₃R** – receptor trifosforanu inozytolu (inositol trisphosphate), **IVIg** – preparat immunoglobulin ludzkich (intravenous immunoglobulin), **MCI** – łagodne zaburzenia poznawcze (mild cognitive impairment), **M-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów, **MHC II** – główny układ zgodności tkankowej klasy II (major histocompatibility complex class II), **NEP** – neprylizyna (neutral endopeptidase), **NFT** – neurofibrilarnie splety białka tau (neurofibrillary tangles), **NLPZ** – niesteroidowe leki przeciwzapalne, **P2X7** – receptory purynowe, **PAMP** – molekularne cząsteczki związane z patogenami (pathogen associated molecular pattern), **PHF** – helikalne włókna białka tau (paired helical filament), **PKA** – rodzina kinaz białkowych A (protein kinase A), **PRR** – receptor rozpoznający wzorce (pattern recognition receptor), **PSEN** – presenilina, **RAGE** – receptory końcowych produktów zaawansowanej glikacji (receptor for advanced glycation endproducts), **ROS** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen

species), **SSB** – pojedyncze uszkodzenia nici DNA (single strand break), **TLR** – receptor Toll-podobny (Toll-like receptor), **TREM** – receptor obecny na komórkach mieloidalnych (triggering receptor expressed on myeloid cell), **UL13** – wirusowa kinaza serynowo-treoninowa, **WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization), **WZW C** – zapalenie wątroby typu C.

WPROWADZENIE

Demencja (otępienie) jest zespołem klinicznym rozwijającym się z powodu postępujących procesów neurodegeneracyjnych w mózgu. Charakteryzuje się progresywnym pogorszeniem zdolności poznawczych oraz zdolności do samodzielnego życia. Schorzenie dotyczy przede wszystkim osób starszych. Należy jednak pamiętać, iż zmiany degeneracyjne w mózgu mogą się rozpocząć w każdym wieku prowadząc nieuchronnie do utraty neuronów i rozwoju stanu zapalnego. Najczęściej występującą postacią demencji na świecie jest choroba Alzheimera (chA) znana od ponad 100 lat, dzięki badaniom niemieckiego neuropatologa i psychiatry Aloisa Alzheimera [2]. W 1906 r. jako pierwszy zdiagnozował i opisał przypadek 51-letniej pacjentki Auguste Deter. Kobieta z objawami deficytu neurologicznego trafiła do szpitala psychiatrycznego we Frankfurcie, gdzie po ponad 4 latach zmarła. Badania *post mortem* tkanki mózgu wykazały obecność złogów i zmian zwyrodnieniowych, obecnie utożsamianych ze złogami peptydu amyloidu- β (A β , amyloid plaques) oraz z neurofibrilarnymi splotami białka tau (neurofibrillary tangles, NFT).

Choroba Alzheimera to obecnie 60-70% wszystkich przypadków demencji na świecie. Liczne raporty organizacji zdrowia oraz towarzystw alzheimerowskich potwierdzają jak poważnym obciążeniem ekonomicznym dla starzejącego się społeczeństwa jest chA. Zgodnie z szacunkami Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization; WHO) liczba osób chorych wynosi około 50 mln z 10 mln nowych przypadków każdego roku. Do 2030 r. liczba chorych osiągnie 82 mln, a w 2050 r. 152 mln [27]. Ogromne nakłady finansowe na leczenie pacjentów na całym świecie pozwalają zaliczyć chA do najkosztowniejszych chorób współczesnego świata [87]. Oprócz kosztów ekonomicznych należy wymienić także koszty społeczne. Rodzina chorych jest obciążona psychicznie i fizycznie, zwłaszcza w późnych stadiach choroby, kiedy dochodzi do pełnego uzależnienia chorego od opiekuna.

Jest chorobą wieloczynnikową, uznawaną także za chorobę ogólnoustrojową, ponieważ wiąże się ze zmianami w centralnym układzie nerwowym (CUN) i procesami ogólnoustrojowymi. W przebiegu choroby dochodzi do znacznego uszkodzenia określonych obszarów mózgu (hipokamp, przodomózgowie z zanikiem pofałdowania kory mózgowej), powodującymi trwałą utratę sprawności intelektualnej i emocjonalnej, tj. umiejętności zapamiętywania, mówienia, orientacji w czasie i przestrzeni, oceny oraz rozumienia sytuacji [54]. W zależności od zaawansowania i rodzaju dolegliwości pojawiających

się w wyniku postępu choroby wyodrębniono jej trzy etapy: łagodny (mild), umiarkowany (moderate) oraz poważny (severe) [33]. Rozwój chA jest związany z indywidualnymi predyspozycjami i stanem pacjenta, dlatego niektóre objawy mogą się pojawiać wcześniej bądź później, niezależnie od stadium zaawansowania choroby. Dotychczas zidentyfikowane czynniki ryzyka chA można podzielić na niemodyfikowalne, tj. wiek, płeć, mutacje genetyczne (np. mutacja w genie apolipoproteiny E (apoE)–APOE) oraz modyfikowalne, związane ze stylem życia, takie jak: brak aktywności fizycznej, otyłość, niezrównoważona dieta, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, a także cukrzyca, nadciśnienie, depresja, niski poziom wykształcenia, izolacja społeczna i brak aktywności intelektualnej. Obecnie uważa się, że modyfikowalne czynniki ryzyka mogą odpowiadać za 30-50% przypadków chA [5, 78]. Coraz więcej badań sugeruje także istotną rolę czynników infekcyjnych w patogenezie choroby. Przewlekłe infekcje wirusowe czy bakteryjne mogą być ważnymi, modyfikowalnymi czynnikami ryzyka chA.

Wciąż nie opracowano skutecznego leku, który odwróciłby postęp choroby, a niedawne doniesienia poddają w wątpliwość dotychczas sugerowaną przyczynę rozwoju chA związaną z akumulacją złogów A β (teoria kaskady amyloidu- β). W obliczu wciąż rosnącej liczby chorych poszukiwanie i zrozumienie mechanizmów powstawania chA wydaje się celowe i pilne, aby w przyszłości możliwe było wczesne diagnozowanie pacjentów oraz opracowanie skuteczniejszych terapii pozwalających zwiększyć jakość i długość życia chorych. Choroba należy do grupy chorób powodujących największą śmiertelność ludzi na całym świecie, nie można jej zapobiec, nie można także odwrócić skutków choroby ani jej zatrzymać.

PATOGENEZA CHOROBY ALZHEIMERA – TEORIA KASKADY AMYLOIDU-B

Akceptowaną do niedawna teorią tłumaczącą powstawanie i rozwój chA jest hipoteza kaskady amyloidu- β , w myśl której peptyd A β jest uważany za siłę napędową choroby. Po raz pierwszy model ten zaproponowali Hardy i Higgins w 1992 r. [43]. U podstaw modelu leży założenie, że zewnątrzkomórkowe depozyty A β są bezpośrednią przyczyną neurotoksyczności, indukowania patologii białka tau oraz upośledzenia układu naczyniowego w mózgu, co prowadzi do śmierci neuronów i neurodegeneracji [43]. Teoria wyjaśnia, iż agregacja blaszek amyloidowych wynika z nieprawidłowego cięcia białka prekursora amyloidu- β (amyloid precursor protein; APP). Białko to należy do rodziny

transbłonowych glikoprotein typu 1 z N-końcem skierowanym na zewnątrz komórki oraz C-końcem skierowanym do wnętrza komórki [29]. Jednak gen *APP* należy do genów konstytutywnych, co oznacza, że cały czas ulega ekspresji we wszystkich komórkach organizmu. Transkrypt jest obecny w tkance nerwowej (mózgu, rdzeniu kręgowym, siatkówce oka), jak również w układzie odpornościowym (grasicy, śledzionie), mięśniach (gładkich, sercowych i szkieletowych), nerkach, płucach, trzustce, sterczu oraz tarczycy. Jego rozpowszechnienie świadczy zatem o istotnej roli w prawidłowo funkcjonującym organizmie [24].

W rodzinnej postaci chA o wczesnym początku wytypowano wiele mutacji, których obecność jest czynnikiem ryzyka rozwoju chA, należą do nich m.in. mutacje w genach *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*, *ADAM10* oraz *APOE*. ApoE jest białkiem powierzchniowym bogatym w argininę. U ludzi stwierdzono trzy izoformy apoE, tj. apoE2, apoE3 i apoE4, z czego obecność allelu *APOE-ε4* może wywołać choroby sercowo-naczyniowe, neurodegeneracyjne [72] oraz sprzyjać infekcjom bakteryjnym [25], wirusowym [47] i pasożytniczym [95]. W neuronach apoE4 wzmacnia ekspresję Aβ, destabilizuje błonę komórkową oraz zaburza dystrybucję lipidów i apoptozy [72]. Produkty *PSEN1* i *PSEN2* to ważne elementy kompleksu γ-sekretazy, która hydrolizuje błonowe białko APP z uwolnieniem peptydu Aβ oraz wewnątrzkomórkowej domeny APP (APP intracellular domain; AICD) [55]. Mutacje *PSEN* powodują zmiany długości produktów hydrolizy białka APP, w wyniku czego powstaje dłuższa i bardziej hydrofobowa forma peptydu Aβ42 zdolna do agregacji. Jednak wydaje się, iż obecność Aβ42 nie jest szkodliwa *per se*, zaburzony natomiast zostaje stosunek innych produktów proteolizy APP w tym Aβ40/Aβ42, następują również zmiany jakościowe wspomnianych białek [18]. W wyniku wzrostu stężenia peptydu Aβ42 dochodzi do jego oligomeryzacji. W tej formie peptyd może stymulować komórki mikrogleju i astrocytów (komórki glejowe), które odpowiadają za uwolnienie cytokin, takich jak IL-1α, IL-1β, IL-6, TNF-α, GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) oraz M-CSF (macrophage colony-stimulating factor) [13]. Dalsze nagromadzenie oligomerów powoduje wytworzenie nierozpuszczalnych blaszek amyloidowych, uszkadzając neurony i zakończenia nerwowe. Proces zaburza homeostazę wapniową i wykształca stres oksydacyjny w komórce. Zachodzące zmiany stymulują GSK3β (kinaza syntazy glikogenu 3 beta; glycogen synthase kinase 3 beta) do niefizjologicznej fosforylacji białka tau, doprowadzając do zaburzeń w działaniu neuronów, deficytu cholinergicznego i apoptozy komórek. Powoduje to ubytki w objętych chorobą rejonach mózgu i objawy charakterystyczne dla chA [71].

NOWE SPOJRZENIE NA ROLĘ INFЕКЦИИ ORAZ STANU ZAPALNEGO W PATOGENEZIE CHOROBY ALZHEIMERA

Jest wiele wątpliwości i kontrowersji związanych z hipotezą kaskady amyloidowej, w myśl której nagromadzenie i odkładanie Aβ jest główną przyczyną chA. Wydaje się

prawdopodobne, że leżąca u podstaw badań nad chA od ponad 20 lat teoria musi przejść gruntowną reinterpretację. Przyczynia się do tego rosnąca liczba udokumentowanych badań z udziałem pacjentów, które wykazały brak korelacji między złogami Aβ a klinicznymi objawami choroby [17, 52]. Obrazowanie mózgu osób chorych pozwoliło zlokalizować miejsca ze złogami Aβ, jednak w wielu przypadkach okazało się, że charakterystyczne dla chA depozyty amyloidowe były odnajdywane także w mózгах osób zdrowych lub u osób z chA odnajdywano tylko niewielkie ich ilości [61]. W mózгах osób starszych bez objawów demencji można zaobserwować obecność płytek starczych, tak samo jak u osób z chA [19]. Ponadto, badania na modelu mysim z fizjologiczną predyspozycją do akumulacji zewnątrzkomórkowych depozytów Aβ wykazały, że sama obecność blaszek starczych w mózgu nie powodowała charakterystycznych ubytków strukturalnych oraz objawów demencji [56]. Oznacza to, że ubytki w zdolnościach kognitywnych nie zawsze są skorelowane z obecnością złogów Aβ oraz NFT [11, 52]. Immunoterapia zmniejszająca ilość peptydu Aβ w modelu mysim nie poprawiała stanu myszy ani nie zatrzymywała akumulacji białka tau [28, 38]. Niedawne doniesienia sugerują, że akumulacja Aβ jest zjawiskiem związanym ze starzeniem, w pełni niezależnym i niezwiązanym z początkiem chA [52]. Powstający rozpuszczalny peptyd Aβ42 tworzy nierozpuszczalne złoże w postaci oligomerów i włókienek o toksycznych właściwościach [93]. Mimo to rozpuszczalne peptydy Aβ40 i Aβ42 są obecne we krwi osób zdrowych, co może sugerować, że pełnią fizjologiczną rolę, która nie jest jeszcze poznana [82]. Podejrzewa się, że mogą mieć znaczenie w procesie zapamiętywania oraz tworzenia nowych połączeń nerwowych [88]. Istnieją również doniesienia literaturowe łączące peptyd Aβ z funkcją przeciwbakteryjną podobną do działania ludzkiego peptydu przeciwdrobnoustrojowego (human antimicrobial peptide; AMP) ludzkiej katelicydyny LL-37 [99]. Bourgrade i wsp. [10] wykazali przeciwwirusowe działanie peptydów Aβ40 oraz Aβ42 względem osłonkowego ludzkiego wirusa opryszczki wargowej (*Human herpesvirus 1*; HHV-1). Takiej właściwości nie zaobserwowali dla bezosłonkowego ludzkiego adenowirusa-5 (*Adenoviridae*). Zaproponowany przez badaczy mechanizm polega na łączeniu peptydu z osłonką wirusa, co powoduje brak fuzji z błoną komórkową gospodarza, utrudniając lub uniemożliwiając skuteczną infekcję. Obecność Aβ w mózgu może zatem pełnić rolę ochronną uniemożliwiając rozprzestrzenianie się infekcji. Podobne właściwości przeciwwirusowe, skorelowane z asocjacją białka z osłonką wirusa, udowodniono dla dwóch szczepów grypy H3N2 i H1N1 (*Orthomyxoviridae*), przy czym zaobserwowana aktywność Aβ42 była większa od Aβ40 [111]. Aβ ma właściwości immunomodulacyjne polegające na stymulacji neutrofilów do wychwytu wirusów oraz zmniejszające wydzielanie IL-6 przez monocyty [111]. Transbłonowa fuzyjna glikoproteina B (gB) znajdująca się na powierzchni HHV-1 jest w 67% podobna strukturalnie (pozycja 713-763) z C-końcową sekwencją peptydu Aβ42 [22]. Fragmenty białka gB mogą więc być załączkami

powstających z A β 42 złożeń białkowych [22]. Stąd może wynikać obecność materiału genetycznego wirusa w złożach utworzonych z polimeryzującego peptydu [118]. W blaszkach A β są odnajdywane również amyloidy- β o innej długości, w tym A β 37 i A β 38 [103]. W związku z niezgodnością wyników obserwacji z hipotezą A β zaproponowano alternatywne teorie nieuwzględniające A β jako głównej przyczyny chA [7]. Obecnie obiecującym kierunkiem badań wydaje się powiązanie chA z przewlekłymi stanami zapalnymi obejmującymi układ nerwowy [42, 96].

Stan zapalny jest fizjologiczną odpowiedzią organizmu na różnego rodzaju uszkodzenia tkanek (fizyczne i chemiczne), infekcje lub zmiany nowotworowe. Prawidłowo działający proces zapalny prowadzi do naprawy uszkodzonej tkanki i usunięcia czynnika drażniącego, po czym następuje powrót do fizjologicznej równowagi organizmu [44]. Siła i czas oddziaływania czynnika uszkadzającego na tkankę decydują o typie odpowiedzi zapalnej: ostrej lub przewlekłej. Stan zapalny przebiega zazwyczaj w sposób ostry. Prawidłowo rozwijająca się reakcja zapalna jest samoograniczająca i nie powoduje destrukcji tkanek. Niekiedy dochodzi jednak do przejścia odpowiedzi w postać przewlekłą, w której mimo wyeliminowania zagrożenia stan zapalny może się utrzymywać na relatywnie niskim poziomie przez długi czas. Sytuacje takie pojawiają się w organizmie częściej z wiekiem, kiedy dochodzi do deregulacji mechanizmów odpowiedzi zapalnej. Przewlekły stan zapalny uszkadza tkanki, co obserwuje się w przebiegu m.in. chorób o podłożu autoimmunologicznym, nowotworów, a także chorób układu nerwowego [96]. Przewlekłe stany zapalne w organizmie zaburzają równowagę układu odpornościowego. Z wiekiem dochodzi do znacznego osłabienia swoistej odpowiedzi immunologicznej oraz nadaktywności nieswoistych mechanizmów obronnych, ze względu na proces starzenia się samego układu odpornościowego, określanego w literaturze jako 'immunosenescence' [91]. Komórki układu odpornościowego z wiekiem charakteryzują się zmniejszoną zdolnością do fagocytozy, cytotosyczności, wytwarzania IFN- γ (NK i NKT) [8] oraz obniżoną efektywnością prezentowania antygenów przez komórki dendrytyczne [112]. Trudności pojawiają się także w systemie rozpoznawania patogenów zależnym od receptorów rozpoznających wzorce (pattern recognition receptor; PRR) przez zmniejszenie ekspresji receptorów Toll-podobnych (Toll-like receptors, TLR), takich jak TLR1, TLR3, TLR7, TLR8 i TLR9 [80]. Zaburzenie drogi sygnałowej PRR wpływa również na proces makroautofagii, czyli usuwania patogenów z jednoczesnym wytworzeniem dużych ilości reaktywnych form tlenu (reactive oxygen species; ROS) uwolnionych z uszkodzonych mitochondriów [23].

Chroniczny stan zapalny związany z procesami starzenia się organizmu jest określany jako „inflammaging” [36]. Przyczyn tego stanu doszukuje się w zaburzeniach działania wielu mechanizmów biochemicznych komórki przez różnorodne czynniki, takie jak stres oksydacyjny,

zaburzenie balansu cytokinowego, uszkodzenia DNA, zaburzenia procesu autofagii, starzenie się komórek macierzystych, glikacja, uszkodzenia mitochondriów, zaburzenia hormonalne, zaburzenia w dystrybucji tłuszczów, źle zbilansowana dieta, wpływ środowiska czy wspomniane starzenie się układu odpornościowego [35, 119]. Starzenie się układu odpornościowego może wynikać m.in. z narażenia na kontakt z różnego rodzaju patogenami w ciągu całego życia (przewlekłe infekcje wirusowe i bakteryjne), zmian wewnątrzkomórkowych oraz predyspozycji genetycznych. Osłabiona odpowiedź immunologiczna, przewlekłe infekcje lub reaktywacja infekcji latentnych, a także powikłania i komplikacje z tym związane są poważnym problemem pacjentów, rodzin oraz systemu zdrowotnego w każdym kraju. Inflammaging jest zatem bardzo ważnym czynnikiem ryzyka wielu chorób, w tym chA oraz śmierci osób w podeszłym wieku [119].

Jak wspomniano, chA jest chorobą układową, związaną z ogólnoustrojowymi reakcjami zapalnymi, ale przede wszystkim z rozwojem stanu zapalnego w mózgu (neuroinflammation). Stan zapalny w mózgu jest ważną diagnostycznie cechą towarzyszącą chA i innym typom demencji [14]. Jego obecność można obrazować za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej przez przyłączenie liganda znakowanego węglem (^{11}C)DAA1106 do receptorów benzodiazepiny aktywowanych komórek mikrogleju. Obrazowanie to pozwala na identyfikację osób, u których z fazy prekursorowej chA może się rozwinąć zaawansowane stadium choroby [120]. U osób, którym podawano niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) ryzyko rozwoju chA zmniejszyło się [46]. Stan zapalny jest zatem nie tyle działaniem niepożądanym rozwoju chA, ile jedną z jej przyczyn.

Neurozapalenie

W wyniku reakcji zapalnej w mózgu, w odpowiedzi na czynniki zakaźne lub produkty ich metabolizmu, toksyczne białka (np. A β) lub uraz, dochodzi do aktywacji komórek glejowych (mikroglej i astrocyty). Komórki te wytwarzają dużą liczbę cząsteczek prozapalnych, takich jak cytokiny, chemokiny i ROS, a to powoduje naprawę uszkodzonego obszaru mózgu. Przejście ostrej odpowiedzi zapalnej w mózgu w przewlekłą wywołuje nadmierną aktywację komórek glejowych (postać reaktywna), wytwarzanie bardzo dużej liczby cząsteczek prozapalnych, stres oksydacyjny i destrukcję tkanki nerwowej. Jednym z czynników indukujących przewlekły stan zapalny w mózgu są infekcje [96]. W przypadku zakażenia, komórki mikrogleju ulegają aktywacji głównie przez stymulację immunoreceptorów, takich jak PRR, rozpoznających molekularne cząsteczki związane z patogenami (pathogen associated molecular pattern; PAMP) oraz cząsteczki związane z uszkodzeniami komórek organizmu (damage associated molecular pattern; DAMP) [62, 64]. Innymi przykładami mogą być receptory TLR, CD14, receptory purynowe (P2X7) i receptory zaawansowanych produktów końcowych glikacji (recep-

tor for advanced glycation endproducts; RAGE) [62]. Aktywowane komórki mikrogleju rozpoczynają wydzielanie cytokin oraz prezentację antygenów z udziałem cząsteczek MHC klasy II, a następnie ulegają przekształceniu w komórki żerne o właściwościach makrofagów [16]. Receptory aktywowane w wyniku infekcji mogą być pobudzone również przez A β [45]. W chA rozpuszczalna postać A β wiąże się z receptorami na powierzchni mikrogleju, takimi jak CD36, CD14, integryna $\alpha_6\beta_1$, CD47 oraz receptorami TLR4 i TLR6 aktywując odpowiedź zapalną [4, 66, 102]. Innym ważnym czynnikiem sprzyjającym aktywacji mikrogleju są receptory TREM (triggering receptor expressed on myeloid cell) obecne na komórkach mieloidalnych. Jeden z wariantów genów *TREM2* został powiązany z ryzykiem wykształcenia chA [41]. Badania wykazały, że wzrost poziomu *TREM2* jest mechanizmem przeciwdziałającym akumulacji złogów A β [50]. Zatem zaburzenia w działaniu *TREM2* mogą zmniejszać zdolność do oczyszczania środowiska zewnątrzkomórkowego ze złogów A β [41]. Niewykluczone, że nagromadzenie peptydu w mózgu wynika z jego ciągłej syntezy w odpowiedzi na nowe zakażenia lub reaktywację infekcji latentnych w mózgu w ciągu całego życia i jednocześnie, związaną ze starzeniem się układu odpornościowego, upośledzoną zdolnością mikrogleju do fagocytozy oraz oczyszczania tkanki z powstających w ten sposób złogów A β . Wymienione czynniki inicjują następnie stan zapalny i zmiany neurodegeneracyjne obserwowane w chA [51].

Ważnym elementem rozwoju stanu zapalnego w mózgu jest napływ komórek immunologicznych z krwi obwodowej do mózgu. Bariera krew-mózg (blood-brain barrier, BBB) jest elementem chroniącym mózg, ściśle kontrolującym przepływ cząsteczek do i na zewnątrz mózgu. Jednak z wiekiem traci szczelność, a mózg przestaje być organem immunologicznie uprzywilejowanym. Ponadto reaktywne formy mikrogleju i astrocytów przyczyniają się do uszkodzeń powstałych w obrębie bariery krew-mózg, która następnie staje się bardziej przepuszczalna dla komórek napływających z obwodu. Leukocyty obwodowe aktywują kolejne komórki glejowe do wytwarzania cytokin prozapalnych, chemokin oraz ROS, same także są dodatkowym źródłem cząsteczek stanu zapalnego [96]. Neurozapalenie jest procesem aktywnym, który zależy od dobrze zorganizowanych nieswoistych i swoistych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej. Reakcje zapalne w mózgu mogą być zatem korzystne lub szkodliwe, w zależności od czasu ich trwania i siły aktywacji [96].

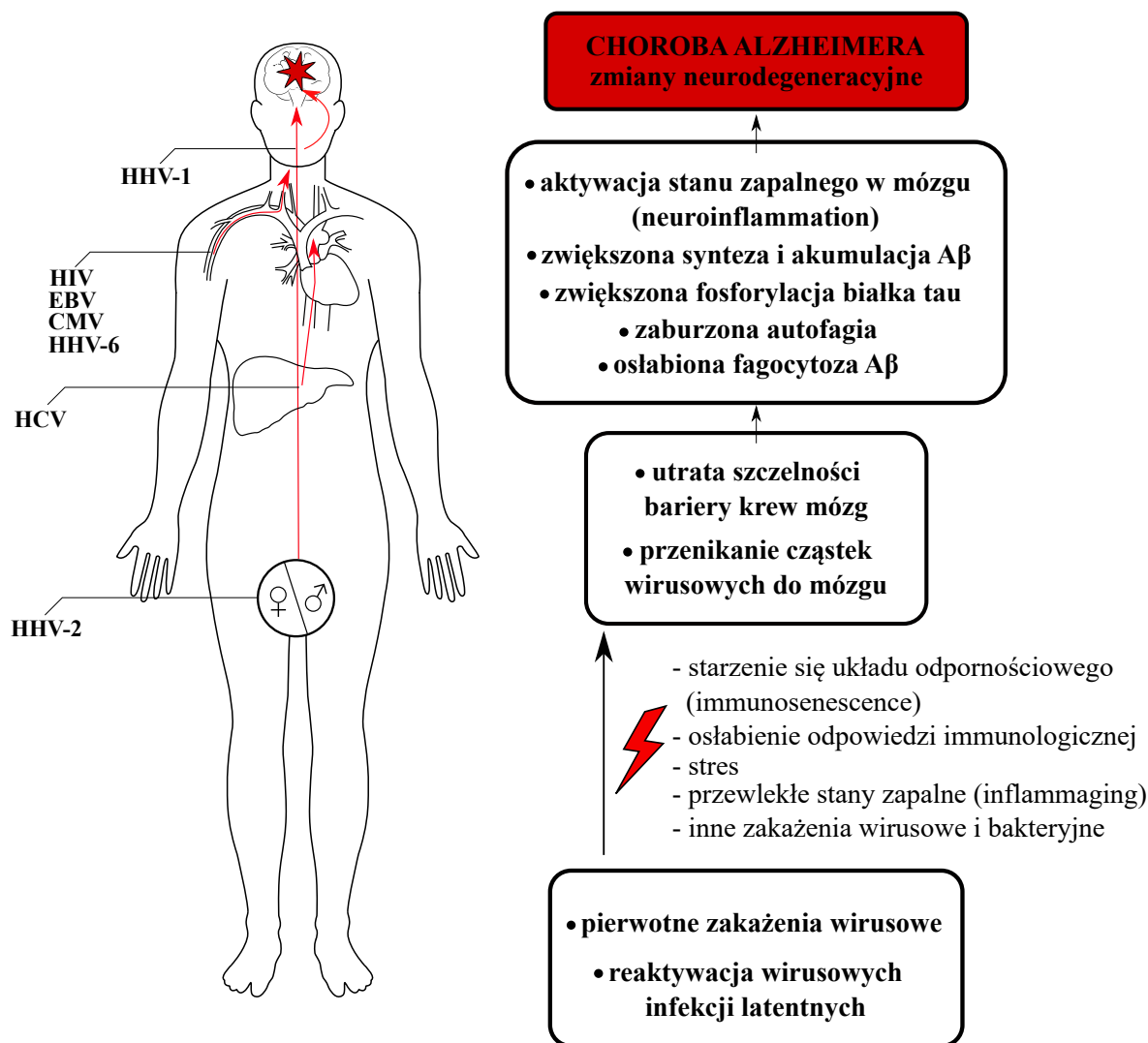
ROLA INFEKCYJ WIRUSOWYCH

Opublikowane wyniki badań ostatnich lat wskazują, że stan zapalny w mózgu jest ważnym elementem patologii chA, a ogromna liczba danych eksperymentalnych i klinicznych wskazuje na kluczową rolę aktywacji nieswoistej odpowiedzi immunologicznej w rozwoju choroby. Znaczenie procesów zapalnych w patogenezie chA zwróciło uwagę świata naukowego na rolę czynników

zakaźnych w tych reakcjach w CUN. Wśród patogenów podejrzewanych o udział w patogenezie chA największe znaczenie wydają się mieć infekcje wirusowe (ryc. 1), zwłaszcza związane z wirusami należącymi do rodziny *Herpesviridae* (tabela 1) [48]. Wirusy mogą unikać odpowiedzi immunologicznej przez przejście zakażenia w postać latentną. Wiele wirusów pozostaje związanych z gospodarzem do końca życia, okresowo uaktywniając się, zwłaszcza w chwili osłabienia odporności bądź stresu. Często odnawiające się infekcje wirusowe w obrębie układu nerwowego mogą pobudzać układ odpornościowy do wydzielania mediatorów stanu zapalnego. Czynniki infekcyjne są odpowiedzialne za aktywację komórek glejowych, które następnie wytwarzają cząsteczki stanu zapalnego np. TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 IL-18, chemokiny i ROS. Badania pośmiertne mózgow pacjentów z chA wykazały obecność dużej liczby cząsteczek zapalnych stąd wielu badaczy sugeruje, że chA jest chorobą zakaźną, a infekcje należy traktować jako bardzo ważny, modyfikowalny czynnik ryzyka chA [97].

HSV-1

Wirus opryszczki pospolitej typu 1 (*Human herpes virus 1*; HHV-1, *Herpes simplex virus*; HSV-1) należy do ludzkich neurotroficznych dsDNA wirusów powodujących głównie zmiany skórne o charakterze zapalnym w pobliżu zakończeń nerwowych twarzy (*herpes labialis* – opryszczka wargowa) lub narządów płciowych (*herpes genitalis* – opryszczka genitalna). HHV-1 może także zakażać oczy, skórę oraz mózg, powodując opryszczkowe zapalenie mózgu (*herpes simplex encephalitis*; HSE). Szacuje się, że zakażonych HHV-1 jest prawie 70% społeczeństwa [67]. Do infekcji dochodzi najczęściej przed 2 rokiem życia lub już w czasie porodu. W wyniku pierwotnego zakażenia litycznego uwalniają się nowe cząsteczki wirusa, które wykorzystując transport aksonalny docierają do zwoju nerwu trójdzielnego, gdzie zazwyczaj przechodzą w stan uśpienia pozostając związane z gospodarzem do końca życia (infekcja latentna) [92]. Osłabienie odporności, ekspozycja na promieniowanie UV lub stres reaktywują zakażenie, wtedy wirus przemieszcza się do pierwotnego miejsca zakażenia i rozpoczyna namnażanie. Zaburzona odpowiedź immunologiczna i podeszły wiek są głównymi czynnikami ryzyka przekroczenia przez wirusa bariery krew-mózg i zajęcia CUN z wykształceniem HSE [47, 49]. W 1982 r. Melvin Ball [3] po raz pierwszy zasugerował powiązanie infekcji HHV-1 z chA. Zaproponował mechanizm, w którym reaktywacja HHV-1 w nerwie trójdzielnym może spowodować przemieszczanie się wirusa wzdłuż nerwów do CUN, gdzie dochodzi do zajęcia tych samych obszarów mózgu, które objęte są zmianami w przebiegu chA [98]. Badania na zwierzętach wykazały, że infekcja HHV-1 prowadzi do zogniskowanego przewlekłego stanu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego [105]. W wyniku infekcji myszy HHV-1 w mózgu dochodzi do wytwarzania i odkładania charakterystycznych dla chA złogów A β [117]. Powiązanie wirusa ze zwiększonym wytwarzaniem A β zaobserwowano również w badaniach *in vitro* [117].



Ryc. 1. Rola zakażeń wirusowych w neuropatogenezie choroby Alzheimera

Infekcję HHV-1 uznaje się jako czynnik ryzyka rozwoju chA u osób posiadających wariant genu kodujący apoE (APOE- $\epsilon 4$) [49].

Oslabienie działania układu odpornościowego, wydaje się istotne w patogenezie chA związanej z reaktywacją wirusa. Silna odpowiedź immunologiczna względem HHV-1 z wytworzeniem przeciwciał klasy IgG może zmniejszać ryzyko lub opóźniać rozwój pełnej chA u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (mild cognitive impairment; MCI) [73]. Szacuje się, że 10-15% przypadków MCI przechodzi w chA [83]. Aktywacja układu odpornościowego w wyniku odpowiedzi na zakażenie HHV-1 pozytywnie wpływa na zmniejszenie i opóźnienie apoptozy komórek nerwowych mózgu, co ma odzwierciedlenie w zmniejszeniu ubytków w korze mózgowej i substancji szarej [1, 73]. Jest to możliwe dzięki czynnej odpowiedzi na lityczną postać zakażenia. Paradoksalnie uszkodzenie bariery krew-mózg może ułatwiać napływ

przeciwciał do miejsc dotkniętych zakażeniem i przeciwdziałać replikacji wirusa [1].

Mimo ochronnego działania przeciwciał IgG anti-HHV-1 oznaczających prawidłową reakcję organizmu na zakażenie, obecność przeciwciał IgM zwiększa ryzyko rozwoju chA. Lövhelm i wsp. [68] oznaczyli w surowicy osób z chA oraz osób zdrowych poziom przeciwciał klasy IgG i IgM przeciwko HHV-1 i HHV-2 (wirus opryszczki typu 2). Okazało się, że osoby z podwyższonym poziomem przeciwciał IgM miały prawie dwukrotnie wyższe ryzyko rozwoju chA [68]. Ryzyko to rosło po 8-10 latach od pojawienia się przeciwciał, a więc reaktywacji wirusa. Stale odnawiająca się infekcja HHV-1 jest więc bardzo wczesnym etapem w patogenezie chA. Tendencji tej nie zaobserwowano dla przeciwciał klasy IgG [68]. Wielokrotne infekcje HHV-1 zaburzają metabolizm APP, zmieniając stosunek powstających w wyniku hydrolizy białek A β . Osoby z wysokim poziomem prze-

Tabela 1. Wirusy powiązane z patogenezą choroby Alzheimera

Wirus	Rola w patogenezie chA	Piśmiennictwo
HHV-1 Ludzki wirus opryszczki pospolitej typu 1	indukcja stanu zapalnego w CUN	[105]
	wpływ na metabolizm Aβ	[30, 86, 117]
	zaburzenie homeostazy wapniowej	[84, 85]
	wzmoczona fosforylacja białka tau	[76]
	uszkodzenie materiału genetycznego	[26]
	zaburzenia procesu autofagii	[89, 90]
	wpływ na ekspresję NEP i kinaz białkowych	[21, 53, 106]
	zmniejszenie ekspresji synapsyny-1 i synaptofizyny	[86]
HHV-2 Ludzki wirus opryszczki pospolitej typu 2	wzmoczona fosforylacja białka tau	[57]
	osłabienie aktywności α-sekretazy	[57]
	zaburzenia procesu autofagii	[57]
	wpływa na metabolizm APP	[57, 94]
HHV-4 Wirus Epsteina-Barr	zwiększenie podatności na zakażenie innymi herpeswirusami	[15]
HHV-5 Wirus cytomegalii	wzrost ciśnienia krwi	[31]
	indukcja stanu zapalnego w CUN	[12]
	uszkodzenie bariery krew-mózg	[31, 65]
	fosforylacja białka tau	[70]
HHV-6 Ludzki herpeswirus typu 6	zwiększenie podatności na zakażenie innymi herpeswirusami	[63]
	koinfekcja z HHV-1 zwiększa ryzyko chA	[63]
HCV Wirus zapalenia wątroby typu C	indukcja stanu zapalnego w CUN	[34]
HIV Ludzki wirus nabytego niedoboru odporności	wpływ na metabolizm Aβ	[79]
	zaburzenie działania NEP	[79]
	indukcja stanu zapalnego w CUN	[75]
	sprzyja infekcjom oportunistycznym	[75]

NEP – neprylizyna, białko błonowe o aktywności proteazy, odpowiedzialna m.in. za degradację Aβ [21]; synapsyna-1 – białko należące do rodziny fosfoprotein, związana z pęcherzykami synaptycznymi; synaptofizyna – glikoproteina związana z pęcherzykami synaptycznymi [86].

ciwiał klasy IgM mają w surowicy niższy poziom Aβ40 w stosunku do Aβ42 [30].

Od chwili wnikięcia wirusa do mózgu rozpoczyna się długi i nieustający proces zaburzający działanie układu nerwowego. Nieprawidłowości w działaniu metabolizmu pojawiają się już na etapie adsorpcji wirusa do błony komórkowej neuronów. HHV-1 łącząc się z receptorami na powierzchni komórki wywołuje elektrofizjologiczną odpowiedź powodującą depolaryzację błony przez wyzwolenie przepływu jonów Na⁺ i zatrzymaniu przepływu jonów K⁺ [84]. Taka zmiana przewodnictwa może się utrzymać nawet do 12 godzin po zakażeniu. W wyniku depolaryzacji błony zaburzona zostaje homeostaza wapniowa komórki. Aktywacja kanałów jonowych Ca²⁺ typu L oraz otwarcie receptorów trifosforanu inozytolu (inositol trisphosphate; InP₃R) powoduje napływ zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do wnętrza komórki oraz uwolnienie wewnątrzkomórkowych zapasów jonowych [84, 85]. Częsteczka wirusa wiążąc się do siarczanu heparanu (heparan sulfate proteoglycan; HSPG) wywołuje proces fosforylacji, w pozycji Thr688, zanurzonej w błonie częsteczki APP, przez zakłócenie ścieżki sygnałowej Ca²⁺. Zwiększa to aktywność β-sekretazy względem ufos-

forylowanego białka, przekierowując metabolizm na wytwarzanie Aβ, którego zwiększone stężenie sprzyja odkładaniu go w nierozpuszczalnej postaci [85]. Powstająca w wyniku tego procesu cząsteczka AICD wpływa na ekspresję genów odpowiedzialnych za ekspresję białka neprylizyny oraz kinazy GSK-3 [21]. Neprylizyna (NEP) jest odpowiedzialna za degradację m.in. peptydu Aβ. Infekcja herpeswirusem wpływa również wzmacniająco na aktywność kinazy GSK-3. Dzieje się tak w wyniku fosforylacji GSK-3α lub GSK-3β odpowiednio w pozycji Tyr279 lub Tyr216. Zwiększona aktywność GSK-3 zmniejsza ekspresję białek znajdujących się w błonie komórek nerwowych, takich jak synapsyna-1 i synaptofizyna zaburzając tym samym przewodnictwo nerwowe i doprowadzając do neurodegeneracji [86]. Civitelli i wsp. [21] wykazali zmiany na poziomie fosforylacji GSK-3. Początkowo zaobserwowana aktywność utrzymywała się na wysokim poziomie, jednak w czasie trwania infekcji zmniejszała się w wyniku fosforylacji pozycji Ser9. Proces ten może mieć związek z odpowiedzią obronną organizmu wobec wzmożonej fosforylacji w czasie trwania zakażenia. Infekcja HHV-1 może mieć również wpływ na działanie innych kinaz, w tym rodzinę kinaz białkowych A (PKA), modyfikując działanie czynników transkrypcyjnych oraz

metabolizm komórki, co prowadzi do akumulacji A β i neurodegeneracji [86, 115]. Ponadto istnieją doniesienia o wpływie HHV-1 na fosforylację białka tau. Proces ten jest zależny od wirusowej serynowo-treoninowej kinazy UL13, która będąc podobną do ludzkiego odpowiednika może inicjować fosforylację białka tau i jego akumulację [76]. Powstająca w wyniku infekcji cząsteczka AICD ulega translokacji do jądra komórkowego, gdzie wpływa na ekspresję niektórych genów. Powstający kompleks transkrypcyjny AFT przyłącza się do miejsc promotorowych genów *nep* i *gsk3 β* . Nowo powstałe AICD początkowo stymulują ekspresję *nep*, jednak w późnej fazie infekcji ekspresja spada. Zmniejsza to aktywność enzymu błonowego NEP, a więc spadek wydajności w procesach samoczyszczających [21, 53, 106]. W wyniku infekcji HHV-1 dochodzi do wzmożonego stresu oksydacyjnego indukującego akumulację A β oraz zaburzenia procesu autofagii [90]. Powoduje to akumulację peptydu wewnątrz komórki oraz utrudnia jego wydzielanie do środowiska zewnątrzkomórkowego. Autofagosomy zawierające we wnętrzu peptyd A β , w wyniku zaburzeń związanych z infekcją, nie ulegają fuzji z lizosomami, a to uniemożliwia prawidłowy proces degradacji peptydu [89]. Powstający w zakażonej komórce stres oksydacyjny może doprowadzić również do uszkodzenia materiału genetycznego powodując pojedyncze uszkodzenie nici DNA (single strand break; SSB) oraz uszkodzenia obu nici (double strand break; DSB). Powstałe uszkodzenia jeszcze bardziej zwiększają stres oksydacyjny i dalszą destrukcję tkanki. Efektywna infekcja HHV-1 wpływa na ekspresję genów białek Ku80 i NHEJ odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA. Stale odnawiające się zakażenia mogą powodować nagromadzenie uszkodzeń w materiale genetycznym komórek indukując ich śmierć, objawiającą się jako proces neurodegeneracyjny [26].

Wiele zespołów badawczych obrało zwalczanie infekcji HHV-1 jako cel terapeutyczny w chA. Podawanie dożylnych preparatów immunoglobulin ludzkich (intravenous immunoglobulin; IVIg), skierowanych przeciwko złogom A β , działało również przeciwwirusowo względem HHV-1. Działanie to było synergistyczne ze znanym lekiem przeciwko HHV-1; acyklowirem [116]. Polisacharydy wyizolowane z brązowych alg mogą mieć dużą wartość terapeutyczną w terapii skojarzonej z acyklowirem. W badaniach *in vitro* siarczanowe fukany wyizolowane z różnych gatunków alg zapobiegały akumulacji A β i fosforylowanego białka tau indukowanej przez infekcję HHV-1 [113]. Zastosowanie kurkuminy podawanej doustnie myszom zmniejszało ilość złogów A β [60]. Kurkumina *in vitro* ma właściwości przeciwwirusowe przez blokowanie ekspresji - należących do natychmiastowych wczesnych genów (immediate-early gene) wirusa - *ICP4* (infected cell protein 4; ICP4) i *UL54*, który koduje białko ICP27 (multifunctional expression regulator) oraz przez utrudnianie przyłączania się promotorów do polimerazy II wirusa [59]. W badaniach, mających na celu porównanie skuteczności acyklowiru i nowego leku przeciwwirusowego będącego inhibitorem kompleksu helikazy z primazą BAY 57-1293 (Pritelivir) dowiedziono, że ten drugi

wykazuje lepsze działanie przeciwwirusowe oraz zmniejsza tworzenie złogów A β oraz fosforylację białka tau [114].

HHV-2

Wirus opryszczki pospolitej typu 2 (*Human herpesvirus 2*; HHV-2) jest podobny do HHV-1 pod względem tropizmu zakażanych tkanek, zawartego materiału genetycznego oraz wywoływanych objawów chorobowych. Mechanizm patogeny obu wirusów rozpoczyna się zakażeniem komórek nabłonka śluzówki. HHV-2 najczęściej powoduje infekcje narządów rodnych, może też być przyczyną opryszczki wargowej. Zależnie od pierwotnego miejsca zakażenia, w postaci latentną przechodzi w najbliższym nerwie rdzeniowym [101].

Podobnie jak HHV-1, wirus opryszczki typu 2 również powoduje infekcje układu nerwowego, jednak rzadziej niż HHV-1 [101]. W badaniach *in vitro* wykazano, że infekcja HHV-2 wzmaga fosforylację białka tau powodując jego odkładanie w formie helikalnych włókien (paired helical filament; PHF). Niektóre z powstających PHF mogą się odkładać w jądrze komórkowym [57]. Infekcja HHV-2 wpływa na wzrost wytwarzania i akumulacji A β przez osłabienie aktywności enzymu α -sekreazy, a to zaburza metabolizm APP [57, 94]. Utrudniony zostaje również proces wydzielania A β na zewnątrz komórki. Zatrzymanie peptydu w środku komórki obciąża ją i wymusza aktywację procesów oczyszczających. Infekcja powoduje zaburzenie procesu autofagii, spowodowanej nagromadzeniem kompartmentów autofagicznych (autophagic compartments) w komórce, przez co proces oczyszczania staje się niewydajny [57].

HHV-4 (EBV)

W ostatnich latach zwrócono uwagę, że inne wirusy z rodziny *Herpesviridae* mogą być zaangażowane w rozwój chA, zwłaszcza ludzki wirus opryszczki typu 6 (HHV-6), EBV, czy wirus cytomegalii (CMV) [48]. Wirus Epsteina-Barr (*Human herpesvirus 4*; HHV-4, Epstein-Barr virus; EBV) jest przedstawicielem gamma-herpeswirusów o wąskim zakresie zakażanych tkanek. Najczęściej EBV ulega replikacji w limfocytach B powodując mononukleozę zakaźną, jednak może się namnażać również w komórkach nabłonka. Oprócz mononukleozy EBV może być przyczyną chłoniaka Burkitta, choroby Hodgkina oraz raka jamy nosowo-gardłowej. Carboné i wsp. [15] wykryli obecność DNA wirusa w krwi obwodowej pacjentów z chA. Powiązali obecność wirusa ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chA [15]. Allel genu *APOE- ϵ 4* zwiększa szanse zakażenia EBV i może wpływać na przejście wirusa w postaci latentną zwiększając podatność na zakażenie innymi herpeswirusami.

HHV-5 (CMV)

Wirus cytomegalii (*Human herpesvirus 5*; HHV-5, *Cytomegalovirus*; CMV) należy do rodziny beta-herpeswirusów. Spośród wszystkich ludzkich wirusów należących

do rodziny *Herpesviridae* zawiera największy materiał genetyczny. CMV wykazuje tropizm tkankowy głównie do leukocytów, jednak może zakażać również komórki układu nerwowego [48]. CMV powoduje wady rozwojowe powstające w wyniku zakażeń płodu, dotyczy to około 10% noworodków, u których nastąpiła transmisja wirusa przez łożysko [9]. U dorosłych CMV zwykle nie wywołuje objawów, jest natomiast przyczyną zakażeń u osób z niedoborami odporności, np. w wyniku immunosupresji lub u osób chorych z AIDS. Reaktywacja zakażenia CMV została powiązana z przewlekłymi chorobami, takimi jak cukrzyca po przeszczepie oraz choroba wieńcowa [37, 39]. Szczególnie ważne wydaje się powiązanie CMV z chorobami układu krwionośnego. U osób powyżej 70 roku życia, wirus cytomegalii może powodować wzrost ciśnienia, porównywalny ze skutkiem nadmiernego spożycia soli, otyłości czy cukrzycy. Prowadzi to do chorób układu krwionośnego oraz nadciśnienia [31]. Choroby te mogą się przyczyniać do rozwoju stanów zapalnych oraz osłabienia bariery krew-mózg powodując spadek zdolności umysłowych oraz rozwój różnych rodzajów demencji [65]. Ryzyko rozwoju chA powiązane z wyższym poziomem przeciwciał IgG u osób chorych [6, 15]. Stwierdzono również zależność w poziomach IgG oraz NFT obecnych w surowicy chorych [70]. Natomiast Woan i wsp. [63] wykryli obecność cząsteczek CMV w mózgu, jednak jak zauważyli obecność wirusa w tkance nerwowej może być spowodowana napływem leukocytów z krwi obwodowej do mózgu. W badaniach nad znaczeniem różnych infekcji w patogenezie chA wykazano, że CMV, HHV-1, jak również bakterie *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae* oraz *Helicobacter pylori* są czynnikami ryzyka rozwoju chA. Większy poziom peptydu A β oraz cytokin prozapalnych, w tym IFN- γ , TNF- α , IL-1 β oraz IL-6 wykryto u osób zakażonych 4-5 patogenami niż dla osób, u których wykryto 0-2 lub 3 patogeny [12]. CMV może zatem być wspólnym czynnikiem wyzwalającym odpowiedź zapalną i razem z innymi infekcjami przyczyniać się do zaburzeń funkcjonowania układu nerwowego oraz rozwoju przewlekłych stanów zapalnych związanych z ryzykiem rozwoju chA. Lurain i wsp. [70] potwierdzają związek między CMV a chA przez wzmożoną odpowiedź limfocytów T CD4+ na obecność antygeny pp65 oraz silną sekrecję *in vitro* peptydu A β w wyniku infekcji linii komórkowej fibroblastów skóry (HFF-1). Pośrednimi dowodami są obecność IFN- γ w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) u osób seropozytywnych pod względem CMV, jak również powiązanie poziomu IFN- γ ze zwiększonym poziomem NFT [70, 108]. CMV może wpływać na komunikację chemiczną komórek oraz odpowiedź prozapalną. Lövhelm i wsp. [69] nie zaobserwowali związku między poziomem przeciwciał IgG przeciwko CMV a wzrostem ryzyka chA. Wykazali natomiast taką zależność w koinfekcji HHV-1 i CMV, która może sprzyjać rozwojowi chA zależnej od HHV-1, prawdopodobnie przez wpływ na układ odpornościowy. W innych badaniach udowodniono, że poziom limfocytów T CD8 swoistych dla CMV jest istotnie niższy u osób z chA niż u osób bez objawów demencji [110].

HHV-6

Wyróżnia się dwie odmiany HHV-6 (*Human herpesvirus 6*; HHV-6); typu A i B. Wirus ten należy do podrodziny beta-herpeswirusów i jest związany z występowaniem rumienia nagłego w wieku dziecięcym. Większość społeczeństwa jest seropozytywna względem HHV-6 [104]. Wirus ulega replikacji w limfocytach i monocytach, jak również w nabłonku i neuronach. W postaci latentnej występuje przede wszystkim w limfocytach T oraz monocytach [40]. HHV-6 może reaktywować cykl lityczny w razie upośledzenia odporności, stąd oportunistyczne zakażenia u osób z AIDS, a także w immunosupresji po przeszczepie. Carbone i wsp. [15] wykazali, że u osób z chA znacznie częściej występuje zakażenie HHV-6 niż u osób w grupie kontrolnej. HHV-6 został wykryty w większej liczbie mózgow osób z chA niż u osób zdrowych w tym samym wieku [63]. Może to oznaczać, że jest niezależnym czynnikiem ryzyka bądź ulega reaktywacji w wyniku postępu chA i osłabienia układu odpornościowego, np. z powodu innych infekcji bakteryjnych i wirusowych. Mimo że HHV-6 może się namnażać w neuronach, jego obecność w mózgu może być związana ze zmniejszeniem szczelności bariery krew-mózg u osób z chA i napływać z zakażonymi leukocytami [63]. Jednak bardziej prawdopodobne wydaje się, że HHV-6 raczej zwiększa uszkodzenia wynikające z infekcji HHV-1, niż jest osobnym czynnikiem ryzyka. Wieloczynnikowa infekcja może wpływać na sposób leczenia zakażeń wirusowych u osób z chA. W przypadku leczenia skierowanego głównie przeciwko HHV-1, skuteczność pełnego wyeliminowania infekcji może być utrudniona w razie obecności HHV-6, który słabo reaguje na acyklowir [63]. Wpływ HHV-6 na patogenezę chA wciąż wymaga dalszych badań. Pomimo kilku doniesień o pozytywnej korelacji między obecnością przeciwciał IgG lub materiału genetycznego wirusa z chA inne zespoły badawcze nie wykazują podobnych wyników, które mogłyby sugerować taką zależność [109].

HCV

Wirus zapalenia wątroby typu C (WZW C, *Hepatitis C virus*; HCV) należy do rodziny *Flaviviridae* i jest jedynym przedstawicielem rodzaju *Hepacivirus*. W większości przypadków, bo aż w 70%, zakażenie HCV przechodzi w postać przewlekłej infekcji z ryzykiem powikłań w postaci marskości i niewydolności wątroby oraz pierwotnego raka wątroby [77]. Jednak RNA wirusa wykryto także w tkance nerwowej, co oznacza, że jest zdolny do przekraczania bariery krew-mózg, gdzie zakaża rezydujące monocyty oraz makrofagi [32]. Powoduje to typową odpowiedź zapalną, ze wszystkimi jej konsekwencjami dla CUN, łącznie z utratą zdolności kognitywnych [34]. Zakażenie HCV może być osobnym czynnikiem ryzyka chA, niezależnym od innych infekcji [20]. Jednak dokładny mechanizm wpływu HCV na patogenezę chA nie został w pełni poznany i wymaga dodatkowych badań.

HIV

Ludzki wirus niedoboru odporności (*Human immunodeficiency virus*; HIV) atakuje głównie limfocyty T doprowadzając do spadku odporności i rozwinięcia zespołu nabytego niedoboru odporności (acquired immune deficiency syndrome; AIDS). HIV należy do rodziny *Retroviridae*, zawiera więc materiał genetyczny w postaci ssRNA z odwrotną transkryptazą. Oprócz limfocytów Th, HIV może się replikować również w innych komórkach układu odpornościowego, takich jak makrofagi, komórki dendrytyczne, eozynofile oraz mikroglej [107]. Kilka dni po zakażeniu HIV może się przedostać do CUN, dzięki komórkom limfoidalnym i szpikowym [75]. Następnie dochodzi do zakażenia komórek mikrogleju i innych makrofagów z wyzwoleniem stanu zapalnego, doprowadzając do zmian zwyrodnieniowych oraz osłabienia zdolności poznawczych określanymi mianem zaburzeń neurokognitywnych związanych z HIV (HIV-associated neurocognitive disorders; HAND) [75]. Wykazano, że zakażenie HIV w mózgu stymuluje komórki mikrogleju do wytwarzania TNF- α i IL-1 β , zwiększając ekspresję APP i szlak proteolityczny z wykorzystaniem β -sekreazy [79]. Ponadto białko aktywujące transkrypcję wirusa (transactivator of transcription; tat) zakłóca pracę NEP, co bezpośrednio wpływa na wzrost poziomu peptydu A β w mózgu [79]. Białko tat może sprzyjać agregacji A β 42 w endolizosomach oraz - przez wiązanie z receptorem lipoproteiny (lipoprotein receptor; LRP) - zmniejszać zdolność do usuwania złogów A β z mózgu [79]. Mimo to powiązanie poziomu A β w PMR z seropozytywnością względem HIV nie jest jednoznaczne. Niektóre zespoły badawcze potwierdziły zmniejszenie ilości A β 42 w PMR u osób HIV+ [58], inne natomiast zaobserwowały wzrost poziomu A β 42 u osób seropozytywnych [81] lub brak jakichkolwiek różnic w poziomach A β 42 u osób HIV+ i HIV- [100]. Skuteczne leki przeciwwirusowe pozwalają osobom z HIV na długie i normalne życie. W zaawansowanym wieku osoby seropoztywne są narażone na zmiany demencyjne związane z obecnością wirusa. Mimo to, ze względu na różnice w HAND oraz chA [74],

zostały klinicznie rozróżnione. Wynika to z niewielkich różnic między tymi dwiema chorobami.

PODSUMOWANIE

Opisany związek między infekcjami wirusowymi a chA dotyczy głównie wirusów pochodzących z rodziny *Herpesviridae*. Najlepiej poznany wirusem powiązany z ryzykiem chA jest HHV-1. Szczegółowa rola wirusów w patogenezie choroby nie jest w pełni poznana, jednak w ciągu ostatnich lat poczyniono znaczne postępy. Uważa się, że infekcje wirusowe są czynnikiem wyzwalamym procesy neurodegeneracyjne, głównie przez zaburzenie pracy układu odpornościowego, co wiąże się z nadmierną syntezą i akumulacją A β , hiperfosforylacją białka tau oraz indukowaniem przewlekłego stanu zapalnego w mózgu. Infekcje wirusowe prowadzą do patologicznych zmian, destabilizując działanie tkanek na różne sposoby. Początkowo organizm może przeciwdziałać niepożądanym zmianom, co oznacza, że procesy prowadzące do rozwoju chA zaczynają się wiele lat przed pojawieniem się pierwszych objawów choroby. Z wiekiem możliwość organizmu do regeneracji i skutecznego zwalczania infekcji słabnie, przez co procesy neurodegeneracyjne zaczynają przeważać dając kliniczne objawy demencji. Gdy dochodzi do rozwinięcia choroby zmiany zwyrodnieniowe zaczynają postępować coraz szybciej pozostawiając choremu jedynie kilka lat życia. Wyzwaniem jest zatem lepsze poznanie i zrozumienie roli czynników infekcyjnych w patogenezie choroby, rozważenie ich roli w genezie choroby oraz opracowanie skutecznych terapii zwalczających przewlekłe infekcje wirusowe czy zapobiegające pierwotnym zakażeniom (szczepienia). Niewątpliwie ważne jest także poszukiwanie nowych markerów, związanych z infekcjami oraz obniżoną kondycją układu immunologicznego, odzwierciedlających zmiany w organizmie, które dają początek, a w późniejszym okresie życia prowadzą do objawów chA.

PIŚMIENICTWO

- [1] Agostini S., Mancuso R., Baglio F., Cabini M., Hernis A., Costa A.S., Calabrese E., Nemni R., Clerici M.: High avidity HSV-1 antibodies correlate with absence of amnesic mild cognitive impairment conversion to Alzheimer's disease. *Brain. Behav. Immun.*, 2016; 58: 254-260
- [2] Alzheimer A., Stelzmann R.A., Schnitzlein H.N., Murtagh F.R.: An English translation of Alzheimer's 1907 paper, „Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde”. *Clin. Anat.*, 1995; 8: 429-431
- [3] Ball M.J.: Limbic predilection in Alzheimer dementia: is reactivated herpesvirus involved? *Can. J. Neurol. Sci.*, 1982; 9: 303-306
- [4] Bamberger M.E., Harris M.E., McDonald D.R., Husemann J., Landreth G.E.: A cell surface receptor complex for fibrillar β -amyloid mediates microglial activation. *J. Neurosci.*, 2003; 23: 2665-2674
- [5] Barnes D.E., Yaffe K.: The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.*, 2011; 10: 819-828
- [6] Barnes L.L., Capuano A.W., Aiello A.E., Turner A.D., Yolken R.H., Torrey E.F., Bennett D.A.: Cytomegalovirus infection and risk of Alzheimer disease in older black and white individuals. *J. Infect. Dis.*, 2015; 211: 230-237
- [7] Behl C., Ziegler C.: Beyond amyloid – widening the view on Alzheimer's disease. *J. Neurochem.*, 2017; 143: 394-395
- [8] Beli E., Clinthorne J.F., Duriancik D.M., Hwang I., Kim S., Gardner E.M.: Natural killer cell function is altered during the primary response of aged mice to influenza infection. *Mech. Ageing Dev.*, 2011; 132: 503-510
- [9] Benoit G., Leruez-Ville M., Magny J.F., Jacquemard F., Salomon L.J., Ville Y.: Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection. *Fetal Diagn. Ther.*, 2013; 33: 203-214
- [10] Bourgade K., Garneau H., Giroux G., Le Page A.Y., Bocti C., Dupuis G., Frost E.H., Fülöp T.Jr.: β -Amyloid peptides display protective activity against the human Alzheimer's disease-associated herpes simplex virus-1. *BioGerontology*, 2015; 16: 85-98

- [11] Bryan K.J., Lee H., Perry G., Smith M.A., Casadesus G.: Transgenic mouse models of Alzheimer's disease: behavioral testing and considerations. W: *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*. red.: J.J. Buccafusco. CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton (FL) 2009
- [12] Bu X.L., Yao X.Q., Jiao S.S., Zeng F., Liu Y.H., Xiang Y., Liang C.R., Wang Q.H., Wang X., Cao H.Y., Yi X., Deng B., Liu C.H., Xu J., Zhang L.L. i wsp.: A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.*, 2015; 22: 1519-1525
- [13] Cai Z., Hussain M.D., Yan L.J.: Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. *Int. J. Neurosci.*, 2014; 124: 307-321
- [14] Calsolaro V., Edison P.: Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimers Dement.*, 2016; 12: 719-732
- [15] Carbone I., Lazzarotto T., Ianni M., Porcellini E., Forti P., Masliah E., Gabrielli L., Licastro F.: Herpes virus in Alzheimer's disease: relation to progression of the disease. *Neurobiol. Aging*, 2014; 35: 122-129
- [16] Carrithers M.D.: Chapter 9 - Innate immune viral recognition: relevance to CNS infections. W: *Handbook of Clinical Neurology*. red.: A.C. Tselis, J. Booss. Elsevier, 2014, 215-223
- [17] Castellani R.J., Smith M.A.: Compounding artefacts with uncertainty, and an amyloid cascade hypothesis that is 'too big to fail'. *J. Pathol.*, 2011; 224: 147-152
- [18] Chávez-Gutiérrez L., Bammens L., Benilova I., Vandersteen A., Benurwar M., Borgers M., Lismont S., Zhou L., Van Cleynenbreugel S., Esselmann H., Wiltfang J., Serneels L., Karran E., Gijzen H., Schymkowitz J. i wsp.: The mechanism of γ -secretase dysfunction in familial Alzheimer disease. *EMBO J.*, 2012; 31: 2261-2274
- [19] Chételat G., La Joie R., Villain N., Perrotin A., de La Sayette V., Eustache F., Vandenberghe R.: Amyloid imaging in cognitively normal individuals, at-risk populations and preclinical Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.*, 2013; 2: 356-365
- [20] Chiu W.C., Tsan Y.T., Tsai S.L., Chang C.J., Wang J.D., Chen P.C., Health data analysis in Taiwan (hDATA) Research Group: Hepatitis C viral infection and the risk of dementia. *Eur. J. Neurol.*, 2014; 21: 1068-e59
- [21] Civitelli L., Marcocci M.E., Celestino I., Piacentini R., Garaci E., Grassi C., De Chiara G., Palamara A.T.: Herpes simplex virus type 1 infection in neurons leads to production and nuclear localization of APP intracellular domain (AICD): implications for Alzheimer's disease pathogenesis. *J. Neurovirol.*, 2015; 21: 480-490
- [22] Cribbs D.H., Azizeh B.Y., Cotman C.W., LaFerla F.M.: Fibril formation and neurotoxicity by a herpes simplex virus glycoprotein B fragment with homology to the Alzheimer's A β peptide. *Biochemistry*, 2000; 39: 5988-5994
- [23] Cuervo A.M.: Autophagy and aging: keeping that old broom working. *Trends Genet.*, 2008; 24: 604-612
- [24] Dawkins E., Small D.H.: Insights into the physiological function of the β -amyloid precursor protein: beyond Alzheimer's disease. *J. Neurochem.*, 2014; 129: 756-769
- [25] de Bont N., Netea M.G., Demacker P.N., Verschueren I., Kullberg B.J., van Dijk K.W., van der Meer J.W., Stalenhoef A.F.: Apolipoprotein E knock-out mice are highly susceptible to endotoxemia and Klebsiella pneumoniae infection. *J. Lipid Res.*, 1999; 40: 680-685
- [26] De Chiara G., Racaniello M., Mollinari C., Marcocci M.E., Aversa G., Cardinale A., Giovanetti A., Garaci E., Palamara A.T., Merlo D.: Herpes simplex virus-type 1 (HSV-1) impairs DNA repair in cortical neurons. *Front. Aging Neurosci.*, 2016; 8: 242
- [27] Dementia. [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/\(06.03.2018\)](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/(06.03.2018))
- [28] Doody R.S., Thomas R.G., Farlow M., Iwatsubo T., Vellas B., Joffe S., Kieburtz K., Raman R., Sun X., Aisen P.S., Siemers E., Liu-Seifert H., Mohs R.: Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2014; 370: 311-321
- [29] Dyrks T., Weidemann A., Multhaup G., Salbaum J.M., Lemaire H.G., Kang J., Müller-Hill B., Masters C.L., Beyreuther K.: Identification, transmembrane orientation and biogenesis of the amyloid A4 precursor of Alzheimer's disease. *EMBO J.*, 1988; 7: 949-957
- [30] Féart C., Helmer C., Fleury H., Béjot Y., Ritchie K., Amouyel P., Schraen-Maschke S., Buée L., Lambert J.C., Letenneur L., Dartigues J.F.: Association between IgM anti-herpes simplex virus and plasma amyloid-beta levels. *PLoS One*, 2011; 6: e29480
- [31] Firth C., Harrison R., Ritchie S., Wardlaw J., Ferro C.J., Starr J.M., Deary I.J., Moss P.: Cytomegalovirus infection is associated with an increase in systolic blood pressure in older individuals. *QJM*, 2016; 109: 595-600
- [32] Fletcher N.F., Wilson G.K., Murray J., Hu K., Lewis A., Reynolds G.M., Stamatakis Z., Meredith L.W., Rowe I.A., Luo G., Lopez-Ramirez M.A., Baumert T.F., Weksler B., Couraud P.O., Kim K.S. i wsp.: Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology*, 2012; 142: 634-643.e6
- [33] Förstl H., Kurz A.: Clinical features of Alzheimer's disease. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 1999; 249: 288-290
- [34] Forton D.M., Allsop J.M., Cox I.J., Hamilton G., Wesnes K., Thomas H.C., Taylor-Robinson S.D.: A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. *AIDS*, 2005; 19: S53-S63
- [35] Fougère B., Boulanger E., Nourhashemi F., Guyonnet S., Cesari M.: Chronic inflammation: accelerator of biological aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2017; 72: 1218-1225
- [36] Franceschi C., Capri M., Monti D., Giunta S., Olivieri F., Sevini F., Panourgia M.P., Invidia L., Celani L., Scurti M., Cevenini E., Castellani G.C., Salvioli S.: Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech. Ageing Dev.*, 2007; 128: 92-105
- [37] Freeman R.B.Jr.: The 'indirect' effects of cytomegalovirus infection. *Am. J. Transplant.*, 2009; 9: 2453-2458
- [38] Giacobini E., Gold G.: Alzheimer disease therapy - moving from amyloid- β to tau. *Nat. Rev. Neurol.*, 2013; 9: 677-686
- [39] Grahame-Clarke C.: Human cytomegalovirus, endothelial function and atherosclerosis. *Herpes*, 2005; 12: 42-45
- [40] Grinde B.: Herpesviruses: latency and reactivation - viral strategies and host response. *J. Oral Microbiol.*, 2013; 5: 22766
- [41] Guerreiro R., Wojtas A., Bras J., Carrasquillo M., Rogaeva E., Majounie E., Cruchaga C., Sassi C., Kauwe J.S., Younkin S., Hazrati L., Collinge J., Pockock J., Lashley T., Williams J. i wsp.: TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2013; 368: 117-127
- [42] Gutierrez A., Vitorica J.: Toward a new concept of Alzheimer's disease models: A perspective from neuroinflammation. *J. Alzheimers Dis.*, 2018; 64: S329-S338
- [43] Hardy J.A., Higgins G.A.: Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 1992; 256: 184-185
- [44] Headland S.E., Norling L.V.: The resolution of inflammation: Principles and challenges. *Semin. Immunol.*, 2015; 27: 149-160
- [45] Heneka M.T., Golenbock D.T., Latz E.: Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat. Immunol.*, 2015; 16: 229-236
- [46] in 't Veld B.A., Ruitenbergh A., Hofman A., Launer J.J., van Duijn C.M., Stijnen T., Breteler M.M., Stricker B.H.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 1515-1521
- [47] Itzhaki R.F.: Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: increasing evidence for a major role of the virus. *Front. Aging Neurosci.*, 2014; 6: 202
- [48] Itzhaki R.F.: Herpes and Alzheimer's disease: subversion in the central nervous system and how it might be halted. *J. Alzheimers Dis.*, 2016; 54: 1273-1281

- [49] Itzhaki R.F.: Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: possible mechanisms and signposts. *FASEB J.*, 2017; 31: 3216-3226
- [50] Jiang T., Tan L., Zhu X.C., Zhang Q.Q., Cao L., Tan M.S., Gu L.Z., Wang H.F., Ding Z.Z., Zhang Y.D., Yu J.T.: Upregulation of TREM2 ameliorates neuropathology and rescues spatial cognitive impairment in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, 2014; 39: 2949-2962
- [51] Kagan B.L., Jang H., Capone R., Teran Arce F., Ramachandran S., Lal R., Nussinov R.: Antimicrobial properties of amyloid peptides. *Mol. Pharm.*, 2012; 9: 708-717
- [52] Kametani F., Hasegawa M.: Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease. *Front. Neurosci.*, 2018; 12: 25
- [53] Kanemitsu H., Tomiyama T., Mori H.: Human neprilysin is capable of degrading amyloid β peptide not only in the monomeric form but also the pathological oligomeric form. *Neurosci. Lett.*, 2003; 350: 113-116
- [54] Karantzoulis S., Galvin J.E.: Distinguishing Alzheimer's disease from other major forms of dementia. *Expert Rev. Neurother.*, 2011; 11: 1579-1591
- [55] Karch C.M., Goate A.M.: Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol. Psychiatry*, 2015; 77: 43-51
- [56] Kim J., Chakrabarty P., Hanna A., March A., Dickson D.W., Borchelt D.R., Golde T., Janus C.: Normal cognition in transgenic BRI2-A β mice. *Mol. Neurodegener.*, 2013; 8: 15
- [57] Kristen H., Santana S., Sastre I., Recuero M., Bullido M.J., Aldudo J.: Herpes simplex virus type 2 infection induces AD-like neurodegeneration markers in human neuroblastoma cells. *Neurobiol. Aging*, 2015; 36: 2737-2747
- [58] Krut J.J., Zetterberg H., Blennow K., Cinque P., Hagberg L., Price R.W., Studahl M., Gisslén M.: Cerebrospinal fluid Alzheimer's biomarker profiles in CNS infections. *J. Neurol.*, 2013; 260: 620-626
- [59] Kutluay S.B., Doroghazi J., Roemer M.E., Triesenberg S.J.: Curcumin inhibits herpes simplex virus immediate-early gene expression by a mechanism independent of p300/CBP histone acetyltransferase activity. *Virology*, 2008; 373: 239-247
- [60] Lee W.H., Loo C.Y., Bebawy M., Luk F., Mason R.S., Rohanizadeh R.: Curcumin and its derivatives: their application in neuropharmacology and neuroscience in the 21st century. *Curr. Neuropharmacol.*, 2013; 11: 338-378
- [61] Li Y., Rinne J.O., Mosconi L., Pirraglia E., Rusinek H., DeSanti S., Kempainen N., Nägren K., Kim B.C., Tsui W., de Leon M.J.: Regional analysis of FDG and PIB-PET images in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2008; 35: 2169-2181
- [62] Lim S.L., Rodriguez-Ortiz C.J., Kitazawa M.: Infection, systemic inflammation, and Alzheimer's disease. *Microbes Infect.*, 2015; 17: 549-556
- [63] Lin W.R., Wozniak M.A., Cooper R.J., Wilcock G.K., Itzhaki R.F.: Herpesviruses in brain and Alzheimer's disease. *J. Pathol.*, 2002; 197: 395-402
- [64] Linnartz B., Neumann H.: Microglial activatory (immunoreceptor tyrosine-based activation motif)- and inhibitory (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif)-signaling receptors for recognition of the neuronal glycocalyx. *Glia*, 2013; 61: 37-46
- [65] Liu Y., Dong Y.H., Lyu P.Y., Chen W.H., Li R.: Hypertension-induced cerebral small vessel disease leading to cognitive impairment. *Chin. Med. J.*, 2018; 131: 615-619
- [66] Liu Y., Walter S., Stagi M., Cherny D., Letiembre M., Schulz-Schaeffer W., Heine H., Penke B., Neumann H., Fassbender K.: LPS receptor (CD14): a receptor for phagocytosis of Alzheimer's amyloid peptide. *Brain*, 2005; 128: 1778-1789
- [67] Looker K.J., Magaret A.S., May M.T., Turner K.M., Vickerman P., Gottlieb S.L., Newman L.M.: Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012. *PLoS One*, 2015; 10: e0140765
- [68] Lövhheim H., Gilthorpe J., Adolfsson R., Nilsson L.G., Elgh F.: Re-activated herpes simplex infection increases the risk of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, 2015; 11: 593-599
- [69] Lövhheim H., Olsson J., Weidung B., Johansson A., Eriksson S., Hallmans G., Elgh F.: Interaction between cytomegalovirus and herpes simplex virus type 1 associated with the risk of Alzheimer's disease development. *J. Alzheimers Dis.*, 2018; 61: 939-945
- [70] Lurain N.S., Hanson B.A., Martinson J., Leurgans S.E., Landay A.L., Bennett D.A., Schneider J.A.: Virological and immunological characteristics of human cytomegalovirus infection associated with Alzheimer disease. *J. Infect. Dis.*, 2013; 208: 564-572
- [71] Magi S., Castaldo P., Macrì M.L., Maiolino M., Matteucci A., Bastioli G., Gratteri S., Amoroso S., Lariccia V.: Intracellular calcium dysregulation: implications for Alzheimer's disease. *Biomed Res. Int.*, 2016; 2016: 6701324
- [72] Mahley R.W., Weisgraber K.H., Huang Y.: Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J. Lipid Res.*, 2009; 50: S183-S188
- [73] Mancuso R., Baglio F., Cabiniò M., Calabrese E., Hernis A., Nemni R., Clerici M.: Titers of herpes simplex virus type 1 antibodies positively correlate with grey matter volumes in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*, 2014; 38: 741-745
- [74] Milanini B., Valcour V.: Differentiating HIV-associated neurocognitive disorders from Alzheimer's disease: an emerging issue in geriatric neuroHIV. *Curr. HIV/AIDS Rep.*, 2017; 14: 123-132
- [75] Mocchetti I., Bachis A., Eposito G., Turner S.R., Taraballi F., Tasciotti E., Paige M., Avdoshina V.: Human immunodeficiency virus-associated dementia: a link between accumulation of viral proteins and neuronal degeneration. *Curr. Trends Neurol.*, 2014; 8: 71-85
- [76] Mori I.: Herpes simplex virus type 1 persists in the aged brain through hypothetical expression of accessory genes. *J. Neurovirol.*, 2010; 16: 203-207
- [77] Morozov V.A., Lagaye S.: Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J. Hepatol.*, 2018; 10: 186-212
- [78] Norton S., Matthews F.E., Barnes D.E., Yaffe K., Brayne C.: Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.*, 2014; 13: 788-794
- [79] Ortega M., Ances B.M.: Role of HIV in amyloid metabolism. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 2014; 9: 483-491
- [80] Panda A., Qian F., Mohanty S., van Duin D., Newman F.K., Zhang L., Chen S., Towle V., Belshe R.B., Fikrig E., Allore H.G., Montgomery R.R., Shaw A.C.: Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. *J. Immunol.*, 2010; 184: 2518-2527
- [81] Peluso M.J., Meyerhoff D.J., Price R.W., Peterson J., Lee E., Young A.C., Walter R., Fuchs D., Brew B.J., Cinque P., Robertson K., Hagberg L., Zetterberg H., Gisslén M., Spudis S.: Cerebrospinal fluid and neuroimaging biomarker abnormalities suggest early neurological injury in a subset of individuals during primary HIV infection. *J. Infect. Dis.*, 2013; 207: 1703-1712
- [82] Perneczky R., Guo L.H., Kagerbauer S.M., Werle L., Kurz A., Martin J., Alexopoulos P.: Soluble amyloid precursor protein β as blood-based biomarker of Alzheimer's disease. *Transl. Psychiatry*, 2013; 3: e227
- [83] Petersen R.C.: Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 364: 2227-2234
- [84] Piacentini R., Civitelli L., Ripoli C., Marcocci M.E., De Chiara G., Garaci E., Azzena G.B., Palamara A.T., Grassi C.: HSV-1 promotes Ca²⁺-mediated APP phosphorylation and A β accumulation in rat cortical

neurons. *Neurobiol. Aging*, 2011; 32: 2323.e13-2323.e26

[85] Piacentini R., De Chiara G., Li Puma D.D., Ripoli C., Marcocci M.E., Garaci E., Palamara A.T., Grassi C.: HSV-1 and Alzheimer's disease: more than a hypothesis. *Front. Pharmacol.*, 2014; 5: 97

[86] Piacentini R., Li Puma D.D., Ripoli C., Marcocci M.E., De Chiara G., Garaci E., Palamara A.T., Grassi C.: Herpes simplex virus type-1 infection induces synaptic dysfunction in cultured cortical neurons via GSK-3 activation and intraneuronal amyloid- β protein accumulation. *Sci. Rep.*, 2015; 5: 15444

[87] Prince M., Comas-Herrera A., Knapp M., Guerchet M., Karagiannidou M.: World Alzheimer report 2016: improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future. *Alzheimer's Disease International (ADI), Londyn*, 2016

[88] Puzzo D., Arancio O.: Amyloid- β peptide: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *J. Alzheimers Dis.*, 2013; 33: S111-S120

[89] Santana S., Recuero M., Bullido M.J., Valdivieso F., Aldudo J.: Herpes simplex virus type I induces the accumulation of intracellular β -amyloid in autophagic compartments and the inhibition of the non-amyloidogenic pathway in human neuroblastoma cells. *Neurobiol. Aging*, 2012; 33: 430.e19-430.e33

[90] Santana S., Sastre I., Recuero M., Bullido M.J., Aldudo J.: Oxidative stress enhances neurodegeneration markers induced by herpes simplex virus type 1 infection in human neuroblastoma cells. *PLoS One*, 2013; 8: e75842

[91] Santoro A., Spinelli C.C., Martucciello S., Nori S.L., Capunzo M., Puca A.A., Ciaglia E.: Innate immunity and cellular senescence: The good and the bad in the developmental and aged brain. *J. Leukoc. Biol.*, 2018; 103: 509-524

[92] Sawtell N.M., Thompson R.L.: Herpes simplex virus and the lexicon of latency and reactivation: a call for defining terms and building an integrated collective framework. *F1000 Res.*, 2016; 5: 2038

[93] Selkoe D.J., Hardy J.: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol. Med.*, 2016; 8: 595-608

[94] Shipley S.J., Parkin E.T., Itzhaki R.F., Dobson C.B.: Herpes simplex virus interferes with amyloid precursor protein processing. *BMC Microbiol.*, 2005; 5: 48

[95] Sinnis P., Willnow T.E., Briones M.R., Herz J., Nussenzweig V.: Remnant lipoproteins inhibit malaria sporozoite invasion of hepatocytes. *J. Exp. Med.*, 1996; 184: 945-954

[96] Sochocka M., Diniz B.S., Leszek J.: Inflammatory response in the CNS: friend or foe? *Mol. Neurobiol.*, 2017; 54: 8071-8089

[97] Sochocka M., Zwolińska K., Leszek J.: The infectious etiology of Alzheimer's disease. *Curr. Neuropharmacol.*, 2017; 15: 996-1009

[98] Sokolov A.A., Reincke M.: Herpes simplex encephalitis affecting the entire limbic system. *Mayo Clin. Proc.*, 2012; 87: e69

[99] Soscia S.J., Kirby J.E., Washicosky K.J., Tucker S.M., Ingelsson M., Hyman B., Burton M.A., Goldstein L.E., Duong S., Tanzi R.E., Moir R.D.: The Alzheimer's disease-associated amyloid β -protein is an antimicrobial peptide. *PLoS One*, 2010; 5: e9505

[100] Steinbrink F., Evers S., Buerke B., Young P., Arendt G., Koutsilieris E., Reichelt D., Lohmann H., Husstedt I.W.: Cognitive impairment in HIV infection is associated with MRI and CSF pattern of neurodegeneration. *Eur. J. Neurol.*, 2013; 20: 420-428

[101] Steiner I., Benninger F.: Update on herpes virus infections of the nervous system. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2013; 13: 414

[102] Stewart C.R., Stuart L.M., Wilkinson K., van Gils J.M., Deng J., Halle A., Rayner K.J., Boyer L., Zhong R., Frazier W.A., Lacy-Hulbert A., Khoury J.E., Golenbock D.T., Moore K.J.: CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. *Nat. Immunol.*, 2010; 11: 155-161

[103] Thinakaran G., Koo E.H.: Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283: 29615-29619

[104] Touserani F.M., Gaínza-Lein M., Jafarpour S., Brinegar K., Kapur K., Loddenkemper T.: HHV-6 and seizure: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.*, 2017; 89: 161-169

[105] Valyi-Nagy T., Olson S.J., Valyi-Nagy K., Montine T.J., Dermody T.S.: Herpes simplex virus type 1 latency in the murine nervous system is associated with oxidative damage to neurons. *Virology*, 2000; 278: 309-321

[106] von Rotz R.C., Kohli B.M., Bosset J., Meier M., Suzuki T., Nitsch R.M., Konietzko U.: The APP intracellular domain forms nuclear multiprotein complexes and regulates the transcription of its own precursor. *J. Cell Sci.*, 2004; 117: 4435-4448

[107] Wacleche V.S., Tremblay C.L., Routy J.P., Ancuta P.: The biology of monocytes and dendritic cells: contribution to HIV pathogenesis. *Viruses*, 2018; 10: E65

[108] Westman G., Berglund D., Widén J., Ingelsson M., Korsgren O., Lannfelt L., Sehlin D., Lidehall A.K., Eriksson B.M.: Increased inflammatory response in cytomegalovirus seropositive patients with Alzheimer's disease. *PLoS One*, 2014; 9: e96779

[109] Westman G., Blomberg J., Yun Z., Lannfelt L., Ingelsson M., Eriksson B.M.: Decreased HHV-6 IgG in Alzheimer's disease. *Front. Neurol.*, 2017; 8: 40

[110] Westman G., Lidehall A.K., Magnusson P., Ingelsson M., Kilander L., Lannfelt L., Korsgren O., Eriksson B.M.: Decreased proportion of cytomegalovirus specific CD8 T-cells but no signs of general immunosenescence in Alzheimer's disease. *PLoS One*, 2013; 8: e77921

[111] White M.R., Kandel R., Tripathi S., Condon D., Qi L., Taubenberger J., Hartshorn K.L.: Alzheimer's associated β -amyloid protein inhibits influenza A virus and modulates viral interactions with phagocytes. *PLoS One*, 2014; 9: e101364

[112] Wong C., Goldstein D.R.: Impact of aging on antigen presentation cell function of dendritic cells. *Curr. Opin. Immunol.*, 2013; 25: 535-541

[113] Wozniak M., Bell T., Dénes Á., Falshaw R., Itzhaki R.: Anti-HSV1 activity of brown algal polysaccharides and possible relevance to the treatment of Alzheimer's disease. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2015; 74: 530-540

[114] Wozniak M.A., Frost A.L., Itzhaki R.F.: The helicase-primase inhibitor BAY 57-1293 reduces the Alzheimer's disease-related molecules induced by herpes simplex virus type 1. *Antiviral Res.*, 2013; 99: 401-404

[115] Wozniak M.A., Frost A.L., Itzhaki R.F.: Alzheimer's disease-specific tau phosphorylation is induced by herpes simplex virus type 1. *J. Alzheimers Dis.*, 2009; 16: 341-350

[116] Wozniak M.A., Itzhaki R.F.: Intravenous immunoglobulin reduces β amyloid and abnormal tau formation caused by herpes simplex virus type 1. *J. Neuroimmunol.*, 2013; 257: 7-12

[117] Wozniak M.A., Itzhaki R.F., Shipley S.J., Dobson C.B.: Herpes simplex virus infection causes cellular β -amyloid accumulation and secretase upregulation. *Neurosci. Lett.*, 2007; 429: 95-100

[118] Wozniak M.A., Mee A.P., Itzhaki R.F.: Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. *J. Pathol.*, 2009; 217: 131-138

[119] Xia S., Zhang X., Zheng S., Khanabali R., Kalionis B., Wu J., Wan W., Tai X.: An update on inflamm-aging: mechanisms, prevention, and treatment. *J. Immunol. Res.*, 2016; 2016: 8426874

[120] Yasuno F., Ota M., Kosaka J., Ito H., Higuchi M., Doronbekov T.K., Nozaki S., Fujimura Y., Koeda M., Asada T., Suhara T.: Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in Alzheimer's disease measured by positron emission tomography with [¹¹C]DAA1106. *Biol. Psychiatry*, 2008; 64: 835-841

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.