

Les microbes et la maladie d'Alzheimer

Article type: Editorial

Authors: [Itzhaki, Ruth F.^{a,*}](#) | [Lathe, Richard^{b,*}](#) | [Balin, Brian J.^c](#) | [Ball, Melvyn J.^d](#) | [Bearer, Elaine L.^e](#) | [Braak, Heiko^f](#) | [Bullido, Maria J.^g](#) | [Carter, Chris^h](#) | [Clerici, Marioⁱ](#) | [Cosby, S. Louise^j](#) | [Del Tredici, Kelly^k](#) | [Field, Hugh^l](#) | [Fulop, Tamas^l](#) | [Grassi, Claudio^m](#) | [Griffin, W. Sue T.ⁿ](#) | [Haas, Jürgen^b](#) | [Hudson, Alan P.^o](#) | [Kamer, Angela R.^p](#) | [Kell, Douglas B.^q](#) | [Licastro, Federico^r](#) | [Letenneur, Luc^s](#) | [Lövheim, Hugo^t](#) | [Mancuso, Roberta^u](#) | [Miklossy, Judith^v](#) | [Otth, Carola^w](#) | [Palamara, Anna Teresa^x](#) | [Perry, George^y](#) | [Preston, Christopher^z](#) | [Pretorius, Ethersia^{aa}](#) | [Strandberg, Timo^{bb}](#) | [Tabet, Naji^{cc}](#) | [Taylor-Robinson, Simon D.^{dd}](#) | [Whittum-Hudson, Judith A.^{ee}](#)

Affiliations: [a] Faculty of Life Sciences, University of Manchester, Oxford Road, Manchester, UK | [b] Division of Infection and Pathway Medicine, University of Edinburgh, Little France, Edinburgh, UK | [c] Center for Chronic Disorders of Aging, Philadelphia College of Osteopathic Medicine, Philadelphia, USA | [d] Department of Pathology (Neuropathology), Oregon Health and Science University, Portland, OR, USA | [e] Department of Pathology, University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, NM, USA | [f] Clinical Neuroanatomy Section, Department of Neurology, Center for Biomedical Research, University of Ulm, Ulm, Germany | [g] Centro de Biología Molecular ‘Severo Ochoa’ (CSIC-UAM), Universidad Autónoma de Madrid, and Centro de Investigación en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, Spain | [h] Polygenic Pathways, Hastings, East Sussex, UK | [i] University of Milano and IRCCS SM Nascente, Don C Gnocchi Foundation, Milan, Italy | [j] Centre for Infection and Immunity, Medical Biology Centre, Queen’s University, Belfast, UK | [k] Queens’ College, Cambridge, UK | [l] Department of Medicine, Division of Geriatrics, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, PQ, Canada | [m] Institute of Human Physiology, Medical School, Università Cattolica, Rome; San Raffaele Pisana Scientific Institute for Research, Hospitalization, and Health Care, Rome, Italy | [n] Department of Geriatrics, University of Arkansas for Medical Sciences, and Geriatric Research, Education, and Clinical Center, Little Rock, AR, USA | [o] Department of Immunology and Microbiology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI, USA | [p] NYU College of Dentistry, Department of Periodontology and Implant Dentistry, New York, NY, USA | [q] School of Chemistry, Manchester Institute of Biotechnology, University of Manchester, Manchester, UK | [r] Department of Experimental, Diagnostic, and Specialty Medicine, School of Medicine, University of Bologna, Bologna, Italy | [s] INSERM, Université de Bordeaux, Bordeaux, France | [t] Department of Community Medicine and Rehabilitation, Geriatric Medicine, Umeå University, Umeå, Sweden | [u] Don Gnocchi Foundation ONLUS, Milan, Italy | [v] Prevention Alzheimer International Foundation, International Alzheimer Research Center, Martigny-Croix, Switzerland | [w] Institute of Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Austral University of Chile, Valdivia, Chile | [x] Department of Public Health and Infectious Diseases, Institute Pasteur Cenci Bolognetti Foundation, Sapienza University of Rome; San Raffaele Pisana Scientific Institute for Research, Hospitalization, and Health Care, Rome, Italy | [y] College of Sciences, University of Texas at San Antonio, San Antonio, TX, USA | [z] Institute of Virology, Glasgow, UK | [aa] Applied Morphology Research Centre, Department of Physiology, Faculty of Health Sciences, University of Pretoria, Arcadia, South Africa | [bb] Helsinki University Hospital and University of Helsinki; University of Oulu, Centre of Life Course Health Research, Oulu, Finland | [cc] Division of Old Age Psychiatry, Brighton and Sussex Medical School, Brighton, UK | [dd] St Mary’s Hospital, Imperial College London, London, UK | [ee] Departments of Immunology and Microbiology, Internal Medicine (Rheumatology), and Ophthalmology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI, USA

Correspondence: [*] Correspondence to: Current address: Prof. Ruth F. Itzhaki, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Level 6, West Wing, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK. Tel.: +44 01865 250853; E-mail: ruth.itzhaki@manchester.ac.uk.

Correspondence: [*] Correspondence to: Richard Lathe, Division of Infection and Pathway Medicine, University of Edinburgh, 49 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4SB, UK. E-mail: richardlathe@ed.ac.uk.

DOI: 10.3233/JAD-160152

Journal: [Journal of Alzheimer's Disease](#), vol. 51, no. 4, pp. 979-984, 2016

Accepted 9 February 2016

Nous sommes des chercheurs et des cliniciens travaillant sur la maladie d'Alzheimer (AD) ou des sujets connexes, et nous écrivons pour exprimer notre inquiétude selon laquelle un aspect particulier de la maladie a été négligé, même si le traitement à son sujet pourrait ralentir ou arrêter la progression de l'AD. Nous nous référons aux nombreuses études, principalement sur les humains, impliquant des microbes spécifiques dans le cerveau âgé, notamment le virus de l'herpès simplex type 1 (HSV1), *Chlamydia pneumoniae* et plusieurs types de spirochaete, dans l'étiologie de l'AD [1-4]. L'infection fongique du cerveau AD [5, 6] a également été décrite, ainsi que le microbiota anormal dans le sang du patient AD [7]. Les premières observations de HSV1 dans le cerveau AD ont été signalées il y a presque trois décennies [8]. Le nombre toujours croissant de ces études (maintenant environ 100 sur HSV1 seul) justifie une réévaluation de l'infection et de la notion d'AD.

L'AD est associée à une perte neuronale et à un dysfonctionnement synaptique progressif, accompagné du dépôt du peptide amyloïde- β (A β), d'un produit de clivage du précurseur de protéine amyloïde- β (A β PP) et de formes anormales de protéines de tau, de marqueurs utilisés comme critères diagnostiques pour la maladie [9, 10]. Ceux-ci constituent les caractéristiques de l'AD, mais elles sont des causes d'AD ou des conséquences sont inconnues. Nous suggérons que ce sont des indicateurs d'une étiologie infectieuse. Dans le cas de l'AD, on ne se rend souvent pas compte du fait que les microbes peuvent causer des maladies chroniques et aiguës; Que certains microbes peuvent rester latents dans le corps avec le potentiel de réactivation dont les effets peuvent survenir des années après une infection initiale; Et que les personnes peuvent être infectées mais pas nécessairement affectées, de sorte que les «contrôles», même infectés, sont asymptomatiques [2].

PREUVE POUR UN COMPOSANT INFECTIEUX / IMMUNITAIRE

(I) Les virus et autres microbes sont présents dans le cerveau de la plupart des personnes âgées [11-13]. Bien que généralement inactifs, la réactivation peut se produire après le stress et l'immunosuppression; Par exemple, l'ADN de HSV1 est amplifié dans le cerveau des patients immunodéprimés [14].

(ii) L'encéphalite à l'herpès simplex (HSE) produit des dégâts dans les régions localisées du SNC liées au système limbique, qui sont associées à la mémoire, aux processus cognitifs et affectifs [15], ainsi qu'à la personnalité (les mêmes que ceux touchés par AD) .

(iii) Dans le cerveau des patients atteints d'AD, les signatures de pathogènes (par exemple, l'ADN de HSV1) se localisent spécifiquement avec la pathologie AD [13, 16, 17].

(iv) L'infection à HSV, telle que révélée par une séropositivité, est significativement associée au développement d'AD [18-21].

(v) AD a longtemps été connu pour avoir un composant inflammatoire important caractéristique de l'infection (examiné dans [22, 23]).

(vi) Les polymorphismes du gène apolipoprotéine E, APOE, qui modulent la fonction immunitaire et la susceptibilité aux maladies infectieuses [24], régissent également le risque AD (examiné dans [25, 26]). Les études d'association à l'échelle du génome révèlent que d'autres composants du système immunitaire, y compris les gènes du récepteur du virus, sont d'autres facteurs de risque AD [27-32].

(vii) Les caractéristiques de la pathologie AD sont transmissibles par inoculation du cerveau AD aux primates [33, 34] et aux souris [35, 36].

PREUVE DE CAUSALITÉ

(I) Chez l'homme, une infection du cerveau (par exemple, par le VIH, le virus de l'herpès, la rougeole) est connue pour être associée à la pathologie AD-like [37-42]. Les signes historiques montrent que les caractéristiques cliniques et pathologiques de l'AD se produisent également dans la démence syphilitique, causée par une spirochaete [4].

(ii) Chez les souris et dans la culture cellulaire, le dépôt d'A β et les anomalies de tau typiques de l'AD sont observés après une infection par HSV1 [43-52] ou une bactérie [16, 53-55]; Une interaction directe entre A β PP et HSV1 a été

signalée [56]. Les antiviraux, y compris l'acyclovir, bloquent in vitro la pathologie A β et tau induite par HSV1 [57].

(Iii) Le dysfonctionnement olfactif est un symptôme précoce de l'AD [58]. Le nerf olfactif, qui conduit au cortex entorhinal latéral, le site initial d'où la pathologie AD caractéristique se propage par la suite au cerveau [59, 60], est un portail probable d'entrée de HSV1 [61] et d'autres virus [62], comme Ainsi que Chlamydia pneumoniae, dans le cerveau [63], ce qui implique que ces agents endommagent cette région. De plus, les zones du tronc cérébral qui hébergent le virus HSV latent irriguent directement ces régions du cerveau: la réactivation du virus de l'utérus risque ainsi de perturber les mêmes tissus que ceux atteints de l'AD [64].

PREUVE DE CROISSANCE POUR LE MECANISME: RÔLE D'A β

(I) Le gène codant pour la 25-hydroxylase de cholestérol (CH25H) est activement régulé par une infection virale et son produit enzymatique (25-hydroxycholestérol, 25OHC) induit une immunité antivirale innée [65, 66].

(Ii) Les polymorphismes dans le CH25H humain régissent à la fois la sensibilité à l'AD et le dépôt de A β [67], arguant que l'induction de l'A β devrait être parmi les cibles de 25OHC, fournissant un lien mécaniste potentiel entre l'infection et la production d'A β [68].

(Iii) A β est un peptide antimicrobien avec une activité puissante contre de multiples bactéries et levure [69]. A β a également une activité antivirale [70-72].

(Iv) Un autre peptide antimicrobien (β -defensin 1) est régulé à la hausse dans le cerveau AD [73].

En ce qui concerne le HSV1, environ 100 publications de nombreux groupes indiquent directement ou indirectement que ce virus est un facteur majeur de la maladie. Ils incluent des études suggérant que le virus confère un risque de maladie lorsqu'il est présent dans le cerveau des porteurs de l'allèle ϵ 4 de l'APOE [74], un facteur de sensibilité établi pour AD (APOE ϵ 4 détermine la sensibilité dans plusieurs troubles d'origine infectieuse [75], y compris Herpès labial, causé habituellement par HSV1). Les seuls rapports opposés, deux ne détectant pas l'ADN de HSV1 chez les cerveaux âgés et l'autre ne trouvant pas une association HSV1-APOE, ont été publiés il y a plus d'une décennie [76-78]. Cependant, malgré toutes les preuves de soutien, le sujet est souvent rejeté comme étant «controversé». On rappelle l'opposition répandue initialement aux données montrant que les virus causent certains types de cancer et qu'une bactérie provoque des ulcères d'estomac.

En résumé, nous proposons que les agents infectieux, y compris HSV1, Chlamydia pneumonia, et spirochetes, atteignent le SNC et restent sous forme latente. Ces agents peuvent subir une réactivation dans le cerveau pendant le vieillissement, à mesure que le système immunitaire diminue et pendant différents types de stress (qui réactivent de manière similaire HSV1 dans la périphérie). Les dommages neuronaux consécutifs causés par l'action virale directe et par l'inflammation induite par le virus se produisent de façon récurrente, conduisant à (ou agissant comme un cofacteur pour) une dysfonction synaptique progressive, une perte neuronale et, en définitive, une AD. Un tel dommage comprend l'induction d'A β qui, au départ, semble être seulement un mécanisme de défense.

AD provoque d'importants dommages physiques et émotionnels pour les victimes et leurs soignants, ainsi que des conséquences économiques extrêmement dommageables. Compte tenu de l'échec des 413 essais d'autres types de thérapies pour AD menées au cours de la période 2002-2012 [79], le traitement antiviral / antimicrobien des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, notamment ceux qui sont des APOE ϵ 4, pourrait corriger les «traitements sans médicament» impasse. Nous proposons que des recherches supplémentaires sur le rôle des agents infectieux dans la causalité de l'AD, y compris les essais prospectifs de thérapie antimicrobienne, soient maintenant justifiées.

ÉNONCÉ DE DIVULGATION

Les divulgations des auteurs sont disponibles en ligne

(<http://j-alz.com/manuscript-disclosures/16-0152>).

REFERENCES

- [1] De Chiara G , Marcocci ME , Sgarbanti R , Civitelli L , Ripoli C , Piacentini R , Garaci E , Grassi C , Palamara AT ((2012)) Infectious agents and neurodegeneration. Mol Neurobiol 46: , 614–638.

- [2] Itzhaki RF ((2014)) Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: Increasing evidence for a major role of the virus. *Front Aging Neurosci* 6: , 202.
- [3] Balin BJ , Hudson AP ((2014)) Etiology and pathogenesis of late-onset Alzheimer's disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 14: , 417.
- [4] Miklossy J ((2015)) Historic evidence to support a causal relationship between spirochetal infections and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 7: , 46.
- [5] Alonso R , Pisa D , Marina AI , Morato E , Rabano A , Carrasco L ((2014)) Fungal infection in patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 41: , 301–311.
- [6] Pisa D , Alonso R , Rabano A , Rodal I , Carrasco L ((2015)) Different brain regions are infected with fungi in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 5: , 15015.
- [7] Potgieter M , Bester J , Kell DB , Pretorius E ((2015)) The dormant blood microbiome in chronic, inflammatory diseases. *FEMS Microbiol Rev* 39: , 567–591.
- [8] Jamieson GA , Maitland NJ , Wilcock GK , Craske J , Itzhaki RF ((1991)) Latent herpes simplex virus type 1 in normal and Alzheimer's disease brains. *J Med Virol* 33: , 224–227.
- [9] Mirra SS , Heyman A , McKeel D , Sumi SM , Crain BJ , Brownlee LM , Vogel FS , Hughes JP , van BG , Berg L ((1991)) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 41: , 479–486.
- [10] Braak H , Braak E ((1991)) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 82: , 239–259.
- [11] Jamieson GA , Maitland NJ , Wilcock GK , Craske J , Itzhaki RF ((1991)) Latent herpes simplex virus type 1 in normal and Alzheimer's disease brains. *J Med Virol* 33: , 224–227.
- [12] Miklossy J ((1993)) Alzheimer's disease –a spirochetosis?. *Neuroreport* 4: , 841–848.
- [13] Balin BJ , Gerard HC , Arking EJ , Appelt DM , Branigan PJ , Abrams JT , Whittum-Hudson JA , Hudson AP ((1998)) Identification and localization of *Chlamydia pneumoniae* in the Alzheimer's brain. *Med Microbiol Immunol* 187: , 23–42.
- [14] Saldanha J , Sutton RN , Gannicliffe A , Farragher B , Itzhaki RF ((1986)) Detection of HSV1 DNA by in situ hybridisation in human brain after immunosuppression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49: , 613–619.
- [15] Roos KL ((2014)) Encephalitis. *Handb Clin Neurol* 121: , 1377–1381.
- [16] Miklossy J , Khalili K , Gern L , Ericson RL , Darekar P , Bolle L , Hurlimann J , Paster BJ ((2004)) *Borrelia burgdorferi* persists in the brain in chronic lyme neuroborreliosis and may be associated with Alzheimer disease. *J Alzheimers Dis* 6: , 639–649.
- [17] Wozniak MA , Mee AP , Itzhaki RF ((2009)) Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. *J Pathol* 217: , 131–138.
- [18] Letenneur L , Peres K , Fleury H , Garrigue I , Barberger-Gateau P , Helmer C , Orgogozo JM , Gauthier S , Dartigues JF ((2008)) Seropositivity to herpes simplex virus antibodies and risk of Alzheimer's disease: A population-based cohort study. *PLoS One* 3: , e3637.
- [19] Mancuso R , Baglio F , Cabinio M , Calabrese E , Hernis A , Nemni R , Clerici M ((2014)) Titers of herpes simplex virus type 1 antibodies positively correlate with grey matter volumes in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 38: , 741–745.
- [20] Lövheim H , Gilthorpe J , Johansson A , Eriksson S , Hallmans G , Elgh F ((2015)) Herpes simplex infection and the risk of Alzheimer's disease: A nested case-control study. *Alzheimers Dement* 11: , 587–592.
- [21] Lövheim H , Gilthorpe J , Adolfsson R , Nilsson LG , Elgh F ((2015)) Reactivated herpes simplex infection increases the risk of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 11: , 593–599.
- [22] Wyss-Coray T , Rogers J ((2012)) Inflammation in Alzheimer disease –a brief review of the basic science and clinical literature. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2: , a006346.
- [23] Stefaniak J , O'Brien J ((2015)) Imaging of neuroinflammation in dementia: A review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87: , 21–28.
- [24] Mahley RW , Weisgraber KH , Huang Y ((2009)) Apolipoprotein E: Structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J Lipid Res* 50: (Suppl), S183–S188.
- [25] Verghese PB , Castellano JM , Holtzman DM ((2011)) Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol* 10: , 241–252.
- Yu JT , Tan L , Hardy J ((2014)) Apolipoprotein E in Alzheimer's disease: An update. *Annu Rev Neurosci*

- [26] 37: , 79–100.
- Lambert JC , Heath S , Even G , Campion D , Sleegers K , Hiltunen M , Combarros O , Zelenika D , Bullido MJ , Tavernier B , Letenneur L , Bettens K , Berr C , Pasquier F , Fievet N , Barberger-Gateau P , Engelborghs S , De DP , Mateo I , Franck A , Helisalmi S , Porcellini E , Hanon O , de Pancorbo MM , Lendon C , Dufouil C , Jaillard C , Leveillard T , Alvarez V , Bosco P , Mancuso M , Panza F , Nacmias B , Bossu P , Piccardi P , Annoni G , Seripa D , Galimberti D , Hannequin D , Licastro F , Soininen H , Ritchie K , Blanche H , Dartigues JF , Tzourio C , Gut I , Van BC , Alperovitch A , Lathrop M , Amouyel P ((2009)) Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 41: , 1094–1099.
- [27] Porcellini E , Carbone I , Ianni M , Licastro F ((2010)) Alzheimer's disease gene signature says: Beware of brain viral infections. *Immun Ageing* 7: , 16.
- [28] Carter CJ ((2010)) APP, APOE, complement receptor 1, clusterin and PICALM and their involvement in the herpes simplex life cycle. *Neurosci Lett* 483: , 96–100.
- [29] Lambert JC , Zelenika D , Hiltunen M , Chouraki V , Combarros O , Bullido MJ , Tognoni G , Fievet N , Boland A , Arosio B , Coto E , Del ZM , Mateo I , Frank-Garcia A , Helisalmi S , Porcellini E , Pilotto A , Forti P , Ferri R , Delepine M , Scarpini E , Siciliano G , Solfrizzi V , Sorbi S , Spalletta G , Ravaglia G , Valdivieso F , Alvarez V , Bosco P , Mancuso M , Panza F , Nacmias B , Bossu P , Piccardi P , Annoni G , Seripa D , Galimberti D , Licastro F , Lathrop M , Soininen H , Amouyel P ((2011)) Evidence of the association of BIN1 and PICALM with the AD risk in contrasting European populations. *Neurobiol Aging* 32: , 756e11–e15.
- [30] Licastro F , Carbone I , Ianni M , Porcellini E ((2011)) Gene signature in Alzheimer's disease and environmental factors: The virus chronicle. *J Alzheimers Dis* 27: , 809–817.
- [31] Carter CJ ((2013)) Susceptibility genes are enriched in those of the herpes simplex virus 1/host interactome in psychiatric and neurological disorders. *Pathog Dis* 69: , 240–261.
- [32] Baker HF , Ridley RM , Duchen LW , Crow TJ , Bruton CJ ((1994)) Induction of beta (A4)-amyloid in primates by injection of Alzheimer's disease brain homogenate. Comparison with transmission of spongiform encephalopathy. *Mol Neurobiol* 8: , 25–39.
- [33] Ridley RM , Baker HF , Windle CP , Cummings RM ((2006)) Very long term studies of the seeding of beta-amyloidosis in primates. *J Neural Transm* 113: , 1243–1251.
- [34] Kane MD , Lipinski WJ , Callahan MJ , Bian F , Durham RA , Schwarz RD , Roher AE , Walker LC ((2000)) Evidence for seeding of beta-amyloid by intracerebral infusion of Alzheimer brain extracts in beta-amyloid precursor protein-transgenic mice. *J Neurosci* 20: , 3606–3611.
- [35] Meyer-Luehmann M , Coomaraswamy J , Bolmont T , Kaeser S , Schaefer C , Kilger E , Neuenschwander A , Abramowski D , Frey P , Jaton AL , Vigouret JM , Paganetti P , Walsh DM , Mathews PM , Ghiso J , Staufenbiel M , Walker LC , Jucker M ((2006)) Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host. *Science* 313: , 1781–1784.
- [36] Stanley LC , Mrak RE , Woody RC , Perrot LJ , Zhang S , Marshak DR , Nelson SJ , Griffin WS ((1994)) Glial cytokines as neuropathogenic factors in HIV infection: Pathogenic similarities to Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 53: , 231–238.
- [37] Esiri MM , Biddolph SC , Morris CS ((1998)) Prevalence of Alzheimer plaques in AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65: , 29–33.
- [38] Green DA , Masliah E , Vinters HV , Beizai P , Moore DJ , Achim CL ((2005)) Brain deposition of beta-amyloid is a common pathologic feature in HIV positive patients. *AIDS* 19: , 407–411.
- [39] Bearer EL , Woltjer R , Donahue JE , Kilpatrick K ((2013)) Herpes encephalitis and Abeta plaques. *FASEB J* 27: , 873.16.
- [40] Smith DB , Simmonds P , Bell JE ((2014)) Brain viral burden, neuroinflammation and neurodegeneration in HAART-treated HIV positive injecting drug users. *J Neurovirol* 20: , 28–38.
- [41] McQuaid S , Allen IV , McMahon J , Kirk J ((1994)) Association of measles virus with neurofibrillary tangles in subacute sclerosing panencephalitis: A combined in situ hybridization and immunocytochemical investigation. *Neuropathol Appl Neurobiol* 20: , 103–110.
- [42] Wozniak MA , Itzhaki RF , Shipley SJ , Dobson CB ((2007)) Herpes simplex virus infection causes cellular beta-amyloid accumulation and secretase upregulation. *Neurosci Lett* 429: , 95–100.
- [43] Wozniak MA , Frost AL , Itzhaki RF ((2009)) Alzheimer's disease-specific tau phosphorylation is induced by

- [44] herpes simplex virus type 1. *J Alzheimers Dis* 16: , 341–350.
- Zambrano A , Solis L , Salvadores N , Cortes M , Lerchundi R , Otth C ((2008)) Neuronal cytoskeletal
- [45] dynamic modification and neurodegeneration induced by infection with herpes simplex virus type 1. *J Alzheimers Dis* 14: , 259–269.
- De Chiara G , Marcocci ME , Civitelli L , Argnani R , Piacentini R , Ripoli C , Manservigi R , Grassi C ,
- [46] Garaci E , Palamara AT ((2010)) APP processing induced by herpes simplex virus type 1 (HSV-1) yields several APP fragments in human and rat neuronal cells. *PLoS One* 5: , e13989.
- Lerchundi R , Neira R , Valdivia S , Vio K , Concha MI , Zambrano A , Otth C ((2011)) Tau cleavage at D421
- [47] by caspase-3 is induced in neurons and astrocytes infected with herpes simplex virus type 1. *J Alzheimers Dis* 23: , 513–520.
- Ill-Raga G , Palomer E , Wozniak MA , Ramos-Fernandez E , Bosch-Morato M , Tajés M , Guix FX , Galan JJ
- [48] , Clarimon J , Antunez C , Real LM , Boada M , Itzhaki RF , Fandos C , Munoz FJ ((2011)) Activation of PKR causes amyloid beta-peptide accumulation via de-repression of BACE1 expression. *PLoS One* 6: , e21456.
- Santana S , Recuero M , Bullido MJ , Valdivieso F , Aldudo J ((2012)) Herpes simplex virus type I induces
- [49] the accumulation of intracellular beta-amyloid in autophagic compartments and the inhibition of the non-amyloidogenic pathway in human neuroblastoma cells. *Neurobiol Aging* 33: , 430–433.
- Martin C , Aguila B , Araya P , Vio K , Valdivia S , Zambrano A , Concha MI , Otth C ((2014)) Inflammatory
- [50] and neurodegeneration markers during asymptomatic HSV-1 reactivation. *J Alzheimers Dis* 39: , 849–859.
- Civitelli L , Marcocci ME , Celestino I , Piacentini R , Garaci E , Grassi C , De Chiara G , Palamara AT
- [51] ((2015)) 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* 21: , 480–490.
- Piacentini R , Li Puma DD , Ripoli C , Marcocci ME , De Chiara G , Garaci E , Palamara AT , Grassi C
- [52] ((2015)) Herpes simplex virus type-1 infection induces synaptic dysfunction in cultured cortical neurons via GSK-3 activation and intraneuronal amyloid-beta protein accumulation. *Sci Rep* 5: , 15444.
- Little CS , Hammond CJ , MacIntyre A , Balin BJ , Appelt DM ((2004)) Chlamydia pneumoniae induces
- [53] Alzheimer-like amyloid plaques in brains of BALB/c mice. *Neurobiol Aging* 25: , 419–429.
- Miklossy J , Kis A , Radenovic A , Miller L , Forro L , Martins R , Reiss K , Darbinian N , Darekar P , Mihaly
- [54] L , Khalili K ((2006)) Beta-amyloid deposition and Alzheimer’s type changes induced by *Borrelia* spirochetes. *Neurobiol Aging* 27: , 228–236.
- Boelen E , Stassen FR , van der Ven AJ , Lemmens MA , Steinbusch HP , Bruggeman CA , Schmitz C ,
- [55] Steinbusch HW ((2007)) Detection of amyloid beta aggregates in the brain of BALB/c mice after Chlamydia pneumoniae infection. *Acta Neuropathol* 114: , 255–261.
- Cheng SB , Ferland P , Webster P , Bearer EL ((2011)) Herpes simplex virus dances with amyloid precursor
- [56] protein while exiting the cell. *PLoS One* 6: , e17966.
- Wozniak MA , Frost AL , Preston CM , Itzhaki RF ((2011)) Antivirals reduce the formation of key
- [57] Alzheimer’s disease molecules in cell cultures acutely infected with herpes simplex virus type 1. *PLoS One* 6: , e25152.
- Velayudhan L , Gasper A , Pritchard M , Baillon S , Messer C , Proitsi P ((2015)) Pattern of smell
- [58] identification impairment in Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis* 46: , 381–387.
- Braak H , Braak E , Bohl J ((1993)) Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *Eur Neurol* 33: , 403–
- [59] 408.
- Ball MJ , Lukiw WJ , Kammerman EM , Hill JM ((2013)) Intracerebral propagation of Alzheimer’s disease: Strengthening evidence of a herpes simplex virus etiology. *Alzheimers Dement* 9: , 169–175.
- Mori I , Nishiyama Y , Yokochi T , Kimura Y ((2005)) Olfactory transmission of neurotropic viruses. *J*
- [61] *Neurovirol* 11: , 129–137.
- Gillet L , Frederico B , Stevenson PG ((2015)) Host entry by gamma-herpesviruses –lessons from animal
- [62] viruses?. *Curr Opin Virol* 15: , 34–40.
- Little CS , Bowe A , Lin R , Litsky J , Fogel RM , Balin BJ , Fresa-Dillon KL ((2005)) Age alterations in
- [63] extent and severity of experimental intranasal infection with *Chlamydia pneumoniae* in BALB/c mice. *Infect Immun* 73: , 1723–1734.
- [64] BraakH Del TrediciK ((2015)) The preclinical phase of the pathological process underlying sporadic

- Alzheimer's disease. *Brain* 138: , 2814–2833.
- [65] Blanc M , Hsieh WY , Robertson KA , Kropp KA , Forster T , Shui G , Lacaze P , Watterson S , Griffiths SJ , Spann NJ , Meljon A , Talbot S , Krishnan K , Covey DF , Wenk MR , Craigon M , Ruzsics Z , Haas J , Angulo A , Griffiths WJ , Glass CK , Wang Y , Ghazal P ((2013)) The transcription factor STAT-1 couples macrophage synthesis of 25-hydroxycholesterol to the interferon antiviral response. *Immunity* 38: , 106–118.
- [66] Liu SY , Aliyari R , Chikere K , Li G , Marsden MD , Smith JK , Pernet O , Guo H , Nusbaum R , Zack JA , Freiberg AN , Su L , Lee B , Cheng G ((2013)) Interferon-inducible cholesterol-25-hydroxylase broadly inhibits viral entry by production of 25-hydroxycholesterol. *Immunity* 38: , 92–105.
- [67] Papassotiropoulos A , Lambert JC , Wavrant-De Vrieze F , Wollmer MA , von der KH , Streffer JR , Maddalena A , Huynh KD , Wolleb S , Lutjohann D , Schneider B , Thal DR , Grimaldi LM , Tsolaki M , Kapaki E , Ravid R , Konietzko U , Hegi T , Pasch T , Jung H , Braak H , Amouyel P , Rogaeve EI , Hardy J , Hock C , Nitsch RM ((2005)) Cholesterol 25-hydroxylase on chromosome 10q is a susceptibility gene for sporadic Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 2: , 233–241.
- [68] Lathe R , Saponova S , Kotelevtsev Y ((2014)) Atherosclerosis and Alzheimer –diseases with a common cause? Inflammation, oxysterols, vasculature. *BMC Geriatrics* 14: , 36.
- [69] Soscia SJ , Kirby JE , Washicosky KJ , Tucker SM , Ingelsson M , Hyman B , Burton MA , Goldstein LE , Duong S , Tanzi RE , Moir RD ((2010)) The Alzheimer's disease-associated amyloid beta-protein is an antimicrobial peptide. *PLoS One* 5: , e9505.
- [70] White MR , Kandel R , Tripathi S , Condon D , Qi L , Taubenberger J , Hartshorn KL ((2014)) Alzheimer's associated beta-amyloid protein inhibits influenza A virus and modulates viral interactions with phagocytes. *PLoS One* 9: , e101364.
- [71] Bourgade K , Garneau H , Giroux G , Le Page Y , Bocti C , Dupuis G , Frost EH , Fulop T Jr ((2015)) Beta-amyloid peptides display protective activity against the human Alzheimer's disease-associated herpes simplex virus-1. *Biogerontology* 16: , 85–98.
- [72] Bourgade K , Le PA , Bocti C , Witkowski JM , Dupuis G , Frost EH , Fulop T Jr ((2016)) Protective effect of amyloid-beta peptides against herpes simplex virus-1 infection in a neuronal cell culture model. *J Alzheimers Dis* 50: , 1227–1241.
- [73] Williams WM , Torres S , Siedlak SL , Castellani RJ , Perry G , Smith MA , Zhu X ((2013)) Antimicrobial peptide beta-defensin-1 expression is upregulated in Alzheimer's brain. *J Neuroinflammation* 10: , 127.
- [74] Itzhaki RF , Lin WR , Shang D , Wilcock GK , Faragher B , Jamieson GA ((1997)) Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet* 349: , 241–244.
- [75] Itzhaki RF , Wozniak MA ((2009)) Apolipoprotein E: Microbial friend or foe? In *Apoprotein Research*, Penfield LR, Nelson RT, Eds. Nova Biomedical, New York, pp. 99–112.
- [76] Marques AR , Straus SE , Fahle G , Weir S , Csako G , Fischer SH ((2001)) Lack of association between HSV-1 DNA in the brain, Alzheimer's disease and apolipoprotein E4. *J Neurovirol* 7: , 82–83.
- [77] Hemling N , Roytta M , Rinne J , Pollanen P , Broberg E , Tapio V , Vahlberg T , Hukkanen V ((2003)) Herpesviruses in brains in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Ann Neurol* 54: , 267–271.
- [78] Beffert U , Bertrand P , Champagne D , Gauthier S , Poirier J ((1998)) HSV-1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet* 351: , 1330–1331.
- [79] Cummings JL , Morstorf T , Zhong K ((2014)) Alzheimer's disease drug-development pipeline: Few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther* 6: , 37.