

REVISIÓN

Patología vascular: ¿causa o efecto en la enfermedad de Alzheimer?



S. Rius-Pérez^a, A.M. Tormos^a, S. Pérez^a y R. Taléns-Visconti^{b,*}

^a Departamento de Fisiología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, Burjassot, Valencia, España

^b Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, Burjassot, Valencia, España

Recibido el 20 de julio de 2015; aceptado el 28 de julio de 2015

Accesible en línea el 16 de septiembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Alzheimer;
Neurodegeneración;
Péptido β -amiloide;
Enfermedad vascular;
Flujo sanguíneo cerebral;
Barrera hematoencefálica

Resumen

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal enfermedad neurodegenerativa cortical. Su incidencia aumenta con la edad, lo que provoca importantes problemas médicos, sociales y económicos, especialmente en países con población envejecida.

Objetivo: El objetivo de esta revisión es poner de manifiesto las evidencias que existen sobre el modo en que la disfunción vascular puede contribuir al deterioro cognitivo en la EA, así como las posibilidades terapéuticas que de ello podrían derivarse.

Desarrollo: La hipótesis vascular ha surgido como alternativa a la hipótesis de la cascada amiloide como explicación de la fisiopatología de la EA. Esta hipótesis sitúa en los vasos sanguíneos el origen de una serie de estímulos patogénicos que llevarían a la lesión neuronal y la demencia. La destrucción de la organización de la barrera hematoencefálica, la disminución del flujo sanguíneo cerebral y el establecimiento de un contexto inflamatorio serían responsables de un consecuente daño neuronal a causa de favorecer la agregación del péptido β -amiloide en el cerebro. Las vías que relacionan la disfunción vascular con la neurodegeneración han proporcionado nuevos enfoques terapéuticos y dianas farmacológicas con las que avanzar en la búsqueda de tratamientos para la EA.

Conclusiones: Resulta difícil determinar si el componente vascular de la EA es la causa o el efecto de la enfermedad, pero no cabe duda de que la enfermedad vascular tiene una relación importante con la EA. Es probable que la disfunción vascular actúe sinérgicamente con los cambios neurodegenerativos en un ciclo que agrava el deterioro cognitivo propio de la EA.

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raquel.talens@uv.es (R. Taléns-Visconti).

KEYWORDS

Alzheimer;
Neurodegeneration;
 β -amyloid peptide;
Vascular disease;
Cerebral blood flow;
Blood brain barrier

Vascular pathology: Cause or effect in Alzheimer disease?**Abstract**

Introduction: Alzheimer disease (AD) is the main cortical neurodegenerative disease. The incidence of this disease increases with age, causing significant medical, social and economic problems, especially in countries with ageing populations.

Objective: This review aims to highlight existing evidence of how vascular dysfunction may contribute to cognitive impairment in AD, as well as the therapeutic possibilities that might arise from this evidence.

Development: The vascular hypothesis emerged as an alternative to the amyloid cascade hypothesis as an explanation for the pathophysiology of AD. This hypothesis locates blood vessels as the origin for a variety of pathogenic pathways that lead to neuronal damage and dementia. Destruction of the organisation of the blood brain barrier, decreased cerebral blood flow, and the establishment of an inflammatory context would thus be responsible for any subsequent neuronal damage since these factors promote aggregation of β -amyloid peptide in the brain. The link between neurodegeneration and vascular dysfunction pathways has provided new drug targets and therapeutic approaches that will add to the treatments for AD.

Conclusions: It is difficult to determine whether the vascular component in AD is the cause or the effect of the disease, but there is no doubt that vascular pathology has an important relationship with AD. Vascular dysfunction is likely to act synergistically with neurodegenerative changes in a cycle that exacerbates the cognitive impairment found in AD.

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La principal enfermedad neurodegenerativa cortical es la enfermedad de Alzheimer (EA), y su manifestación clínica más importante es la demencia, es decir, la pérdida progresiva de la función cognitiva¹. El deterioro cognitivo en la EA suele seguir una evolución clínica característica que comienza con déficits de memoria que suelen pasar inadvertidos pero que poco a poco comienzan a interferir en las actividades cotidianas. En las etapas intermedias de la EA el paciente ya no puede trabajar, se pierde fácilmente, está confundido y necesita supervisión diaria. Aparecen déficits del lenguaje, en primer lugar en la asignación de nombres, después en la comprensión y por último en la fluidez verbal. También surge apraxia y la persona muestra gran dificultad para realizar diferentes tareas motoras. En las etapas tardías de la enfermedad las personas vagan sin rumbo fijo, el razonamiento ha desaparecido y son frecuentes los delirios. En la fase terminal de la EA los pacientes están rígidos, mudos y necesitan ayuda para ejecutar sus funciones fisiológicas².

Según el estudio mundial de Ferri et al.³, en la actualidad más de 23,4 millones de personas sufren esta demencia y cada año aparecen 4,6 millones de nuevos casos en el mundo, lo que equivale a un nuevo caso cada 7 segundos. Por ello, se prevé que esta cifra se duplicará cada 20 años, llegando a 81,1 millones de personas afectadas en 2040. Los pacientes raramente desarrollan síntomas antes de la quinta década, pero la incidencia de la enfermedad aumenta con la edad. Este incremento progresivo ha dado lugar a problemas médicos, sociales y económicos, fundamentalmente en países con un número creciente de población envejecida¹. En lo que se refiere a España, la prevalencia de la EA se ha estimado en un 7,7% en la población mayor de 70 años, siendo

su incidencia algo mayor en mujeres que en hombres⁴. En el año 2013, la EA se situó como la séptima causa de muerte y la primera entre las demencias en la población española⁵.

Dada la elevada prevalencia de la EA y las importantes implicaciones médicas, sociológicas y económicas que conlleva, el objetivo de este trabajo es poner de manifiesto las evidencias que existen actualmente sobre el modo en que la disfunción vascular puede contribuir al deterioro cognitivo en la EA, así como las posibilidades terapéuticas que de ello podrían derivarse.

La hipótesis de la cascada amiloide en la enfermedad de Alzheimer

En 1907, el psiquiatra Alois Alzheimer describió por primera vez los signos patognomónicos de la EA en August D., una mujer de 51 años que había sido ingresada en un sanatorio mental con signos de demencia. En el examen histopatológico del cerebro de August D., Alzheimer identificó placas y ovillos neurofibrilares y afirmó que la demencia que padecía esta paciente estaba relacionada con las lesiones que observaba^{6,7}.

Varios años después, en 1984, surgió la hipótesis de la cascada amiloide a raíz de que Glenner y Wong⁸ describieran que el componente fundamental de las placas observadas por Alzheimer era el péptido β -amiloide (A β). Tres años después, en 1987, Goldgaber et al.⁹ localizaron en el cromosoma 21 el gen que codificaba la proteína precursora del amiloide (APP) de la que procedía el péptido A β . Posteriormente, se descubrió que la EA podía ser heredada de forma autosómica dominante a partir de una mutación

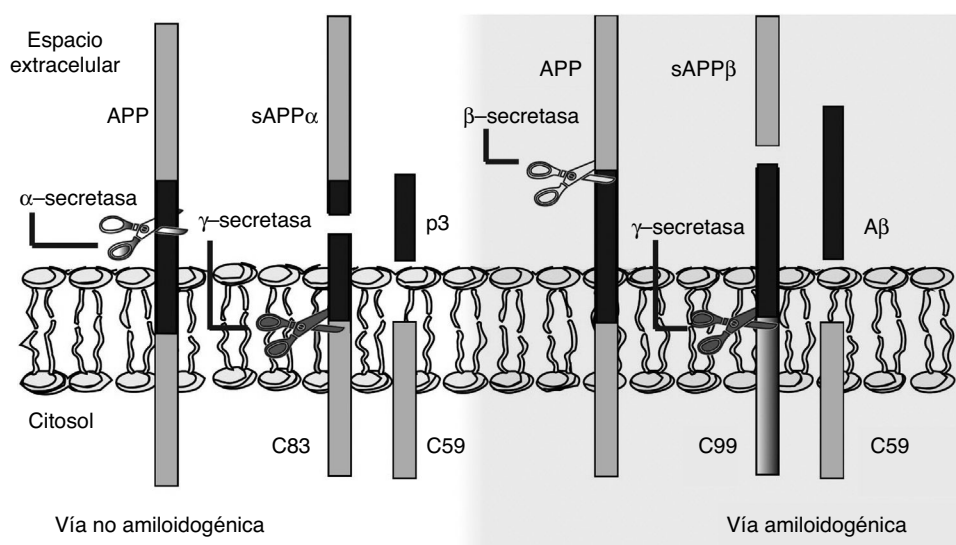


Figura 1 Esquema de los mecanismos de procesamiento de la proteína precursora de amiloide (APP): vía no amiloidogénica y vía amiloidogénica. Esta última permite la generación del péptido β -amiloide ($A\beta$) y la formación de placas seniles.

en esa misma proteína¹⁰. Este conjunto de observaciones articuló la hipótesis de la cascada amiloide con el ánimo de sintetizar la información histopatológica y genética que estaba entonces disponible para la EA. Dicha hipótesis fue desarrollada íntegramente en 1992 por Hardy y Higgs¹¹ y actualizada en numerosas ocasiones desde entonces¹².

Durante los años noventa se fueron acumulando un conjunto de evidencias experimentales que apoyaban decisivamente el papel de la APP y su procesamiento proteolítico como elementos claves en la fisiopatología de la EA. Se describieron distintas mutaciones relacionadas con la enfermedad en regiones de escisión proteolítica de la APP por parte de una serie de proteasas que se identificaron como α -, β - y γ -secretasas¹³. Asimismo, fue un hecho decisivo la demostración de cómo la generación del $A\beta$ se producía al favorecer el procesamiento proteolítico de la APP por parte de la β -secretasa seguida de la acción de la γ -secretasa^{14,15}. Por otra parte, en 1995 se había observado que las mutaciones autosómicas dominantes en el gen de la presenilina-1 (PTEN-1) y presenilina-2 (PTEN-2) presentes en el cromosoma 14 y 1, respectivamente, podían causar la EA^{16,17}. Sin embargo, fueron Wolfe et al.¹⁸ en 1999 quienes demostraron que estas dos proteínas homólogas estructuran el sitio catalítico de la γ -secretasa y resultan esenciales para su función proteolítica. Esto último confirmaba decisivamente el papel de las secretasas y su actividad sobre la APP como elementos fundamentales en la fisiopatología de la EA.

La hipótesis de la cascada amiloide señala, por tanto, que la producción del $A\beta$ sería la responsable de la disfunción y muerte de las neuronas, lo que conduciría al estado neurodegenerativo y a la demencia¹⁹. Resulta clave, entonces, conocer el mecanismo que lleva a la generación del $A\beta$ a partir de la APP, una proteína transmembrana de paso único de 770 aminoácidos, con un gran dominio extracelular, expresada ampliamente en las neuronas pero cuya función fisiológica sigue sin estar totalmente esclarecida²⁰. En este sentido, la hipótesis de la cascada amiloide plantea que el procesamiento de la APP puede ocurrir por 2 vías: bien por una vía no amiloidogénica o bien por una vía amiloidogénica

(fig. 1). La primera de ellas es la más frecuente y se produce por la acción de la α -secretasa, que escinde la APP en el aminoácido 83 desde el extremo C-terminal, generando un fragmento N-terminal que se secreta al medio extracelular (sAPP α), y un fragmento C-terminal de 83 aminoácidos (C83) que se retiene en la membrana y que posteriormente es escindido por una γ -secretasa, produciendo un pequeño péptido soluble (p3). Sin embargo, si el procesamiento tiene lugar por la vía amiloidogénica, el primer corte proteolítico está mediado por la β -secretasa en una posición situada a 99 aminoácidos del extremo C-terminal, resultando entonces la liberación de sAPP β y reteniendo en la membrana un fragmento de 99 aminoácidos (C99). A continuación, C99 es procesado por la γ -secretasa, que puede llevar a cabo el corte proteolítico en diferentes posiciones, liberando, como consecuencia, el péptido $A\beta$ que puede contener entre 37 y 49 aminoácidos ($A\beta_{37}$ – $A\beta_{49}$), siendo $A\beta_{40}$ el fragmento más frecuente. En cualquier caso, estos péptidos $A\beta$ son capaces de agregarse en pequeñas estructuras oligoméricas, para finalmente formar las placas seniles típicas observadas en la EA^{21,22}.

Actualmente, es bien conocido que el principal factor de riesgo genético para la EA es el gen de la apolipoproteína E (APOE), concretamente el alelo APOE4²³. Los seres humanos poseen 3 alelos comunes de APOE: APOE2, APOE3 y APOE4. El mecanismo por el cual las proteínas APOE median sus efectos en la EA no se conoce con exactitud, pero es posible que intervengan en la degradación del péptido $A\beta$ de forma que APOE2, APOE3 y APOE4 sean, en este orden, menos eficaces para eliminar el $A\beta$ ²⁴. Tiraboschi et al.²⁵ demostraron la presencia de una mayor deposición de placas seniles en los cerebros de pacientes portadores de 2 alelos APOE4, mientras que la posesión del alelo APOE2 disminuía la presencia de dichas placas.

Alois Alzheimer observó, además de las placas seniles, la presencia de ovillos neurofibrilares como signo histopatológico de la EA⁶. La proteína tau hiperfosforilada es el componente principal de estas estructuras²⁶, lo que ha generado que exista un creciente interés en conocer el papel

de esta proteína en la EA. Se trata de una proteína asociada a los microtúbulos presente en la red microtubular de los axones neuronales. Con el desarrollo de la EA, tau se vuelve hiperfosforilada, lo que impide su capacidad de unirse a los microtúbulos y la estabilización de los mismos. Esta situación lleva a una reducción del transporte axonal y, con ello, a la disfunción y muerte neuronal. Probablemente exista una relación entre el péptido A β y la proteína tau, pero actualmente esta todavía no es conocida²⁷.

La hipótesis vascular en la enfermedad de Alzheimer

La hipótesis vascular para explicar la patogénesis de la EA surge como una alternativa a la hipótesis de la cascada amiloide. Fue planteada por primera vez en 1993 por De la Torre y Mussivand²⁸ al observar, en pacientes con EA, una reducción —proporcional a la gravedad de la enfermedad— en el flujo sanguíneo, en el metabolismo de la glucosa y en el consumo de oxígeno cerebral.

En la actualidad, la hipótesis vascular se apoya en una evidencia creciente que sugiere que la disfunción vascular juega un papel central en el desarrollo de la EA. Las placas seniles y los ovillos neurofibrilares podrían no ser la causa de la neurodegeneración, sino su consecuencia. En pacientes con traumatismo craneoencefálico se han observado estas estructuras histopatológicas, lo que sugiere que la sobreexpresión de la APP y la deposición amiloide podrían ocurrir en la fase de respuesta aguda al daño neuronal²⁹. Además, el grado de deposición del péptido A β no se ha podido correlacionar con la gravedad de la disfunción cognitiva en los pacientes con EA, e incluso se han hallado deposiciones amiloides en cerebros de muchos individuos con funciones cognitivas normales³⁰.

Son muchos los estudios que avalan la asociación entre los distintos factores de riesgo vascular y una mayor susceptibilidad de padecer EA. El estudio de Launer et al.³¹ concluyó que la hipertensión arterial aumentaba el riesgo de padecer EA en hombres de edades avanzadas que nunca habían sido tratados con antihipertensivos. Asimismo, Kivipelto et al.³² demostraron que el aumento de la presión arterial sistólica y los niveles elevados de colesterol sérico en personas de mediana edad aumentaban el riesgo de padecer EA en edades más avanzadas. La obesidad también ha sido vinculada a una mayor probabilidad de padecer EA. Muestra de ello es el estudio de Xu et al.³³, cuyas conclusiones apoyan que tanto el sobrepeso como la obesidad, en edades medias, aumentan de forma independiente la predisposición a sufrir la EA. De entre los factores de riesgo de la EA asociados a la obesidad destaca la resistencia a la insulina^{34,35}. De hecho, esta juega un papel clave en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2, cuya relación con el riesgo de desarrollar EA ha sido avalada por distintos estudios epidemiológicos^{36,37}. Por otra parte, la relación entre la aterosclerosis y la EA también ha quedado reflejada en estudios como en el de Hofman et al.³⁸, que encontró una probabilidad 3 veces mayor de padecer EA en pacientes con aterosclerosis. Recientemente se ha contemplado también la posibilidad de que los factores de riesgo vascular puedan superponerse a los factores de riesgo genético vinculados con la EA. Rodrigue et al.³⁹

abordaron la hipótesis de que los individuos con factores de riesgo vascular como la hipertensión, en combinación con un factor de riesgo genético para la EA (alelo E4 de la apolipoproteína E), mostrarían una mayor carga de amiloide en el cerebro que aquellos individuos sin ese riesgo. En este estudio se encontró que el grupo de hipertensos con al menos un alelo E4 mostraron significativamente mayor deposición del A β que aquellos que solo tenían uno de los 2 factores de riesgo o no tenían ninguno.

Lesión en la unidad neurovascular en la enfermedad de Alzheimer

Las células endoteliales, los pericitos, las neuronas y las células gliales forman, en conjunto, una unidad funcional conocida como «unidad neurovascular». La proximidad de los diferentes tipos de células no neuronales entre sí y con las neuronas permite regulaciones paracrinas que son críticas para la fisiología normal del sistema nervioso central (SNC). Así, las células vasculares, es decir, el endotelio y los pericitos, pueden afectar directamente a las funciones neuronales y sinápticas a través de las alteraciones en el flujo sanguíneo, en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), en el suministro de nutrientes, en la degradación eficiente de moléculas tóxicas, en las funciones enzimáticas, en la secreción de factores tróficos y moléculas de la matriz, en la expresión de receptores vasculares o en la inducción de la secreción de ectoenzimas⁴⁰.

Dada la importante función que desarrolla la BHE en la regulación del paso de metabolitos circulantes al tejido cerebral, la disrupción de esta puede contribuir de forma importante a la acumulación de moléculas neurotóxicas en el cerebro. Se ha observado que los niveles de muchas proteínas de unión estrecha, adherente y/o de sus moléculas adaptadoras disminuyen en la EA, lo que conduce a una alteración de la permeabilidad de la BHE. Se ha demostrado, también, que en los trastornos neurodegenerativos se eleva la expresión de las metaloproteinasas de la matriz (MMP) vascular, de las que son sustrato las proteínas de unión estrecha y algunas proteínas de la matriz extracelular, cuya degradación podría explicar los cambios en la permeabilidad de la BHE en la EA⁴¹. La disfunción de la permeabilidad de la BHE ha sido explicada, además, por alteraciones en los sistemas de transporte selectivo que, mediados por moléculas transportadoras, facilitan el transporte de determinados nutrientes circulantes por la sangre hacia el interior del parénquima cerebral. Muestra de ello son estudios realizados en muestras de tejido cerebral de pacientes con EA donde existía una disminución en la expresión de GLUT-1, lo que reduciría el transporte de glucosa desde la sangre al parénquima cerebral y explicaría así el motivo de una disminución de los sustratos metabólicos necesarios para el normal funcionamiento neuronal⁴².

Por otra parte, se ha demostrado que la BHE participa en la regulación de los niveles del péptido A β en el SNC (fig. 2). De hecho, el A β periférico es un importante precursor del A β cerebral. Así, el receptor de los productos finales de glicación avanzada (RAGE) media el transporte del A β hacia el cerebro y la propagación de su toxicidad. La expresión del RAGE en el endotelio cerebral proporciona un mecanismo para la afluencia del péptido A β y de monocitos cargados

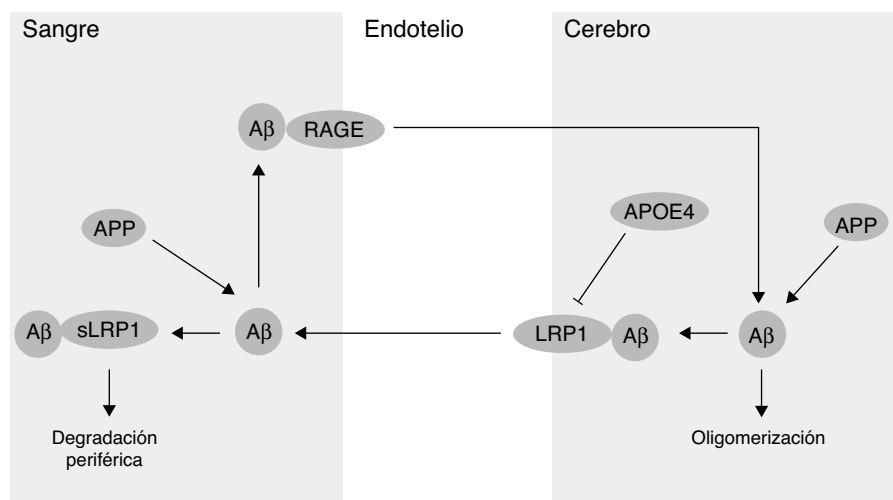


Figura 2 Mecanismos de regulación de los niveles del péptido β -amiloide ($A\beta$) en el parénquima cerebral. APOE4: apolipoproteína E4; LRP1: receptor de la lipoproteína 1 de baja densidad; RAGE: receptor de los productos finales de glicación avanzada.

con el $A\beta$ a través de la BHE⁴¹. En modelos animales de la EA se ha demostrado que la expresión del RAGE está aumentada, amplificando de este modo las respuestas patogénicas mediadas por el péptido $A\beta$ ⁴³. Por otra parte, varios estudios en modelos animales de la EA, y también en pacientes, han demostrado una disminución de la degradación del $A\beta$ en el tejido cerebral afectado por esta enfermedad^{44,45}. En este sentido, el receptor endotelial LRP1 juega un papel importante en la degradación del $A\beta$ ⁴⁶. Los bajos niveles de LRP1 en los microvasos cerebrales están asociados con la acumulación del $A\beta$ en el cerebro durante el envejecimiento y durante la EA^{47,48}. Se ha demostrado también que el LRP1 cerebral se oxida en la EA mediante un mecanismo oxidativo que puede implicar al propio $A\beta$, lo que contribuye a la retención de este, debido a que la forma oxidada del LRP1 no puede unir y/o transportar el $A\beta$ y dirigirlo hacia su degradación⁴⁹. Finalmente, se ha estudiado que el APOE4, pero no el APOE3 ni el APOE2, bloquea el transporte mediado por el LRP1 del péptido $A\beta$ desde el cerebro y, por lo tanto,

promueve su retención⁵⁰ (fig. 2). Además, se ha proporcionado evidencia de la relación existente entre el APOE, el LRP1 y el metabolismo del colesterol. La supresión del LRP1 en las neuronas del cerebro anterior de ratones adultos conseguía alterar significativamente los niveles cerebrales de APOE y de colesterol⁵¹.

Flujo sanguíneo cerebral y enfermedad de Alzheimer

Una serie de resultados experimentales sugieren que la hipoperfusión cerebral precede al estado hipometabólico y neurodegenerativo propio de la EA^{52,53}. La hipoperfusión cerebral crónica puede ser el resultado de la coexistencia de distintos factores de riesgo vascular, tales como la hipertensión, la diabetes, la aterosclerosis o las enfermedades cardíacas (fig. 3). Estos pueden afectar al sistema vascular cerebral y terminar produciendo una disminución progresiva

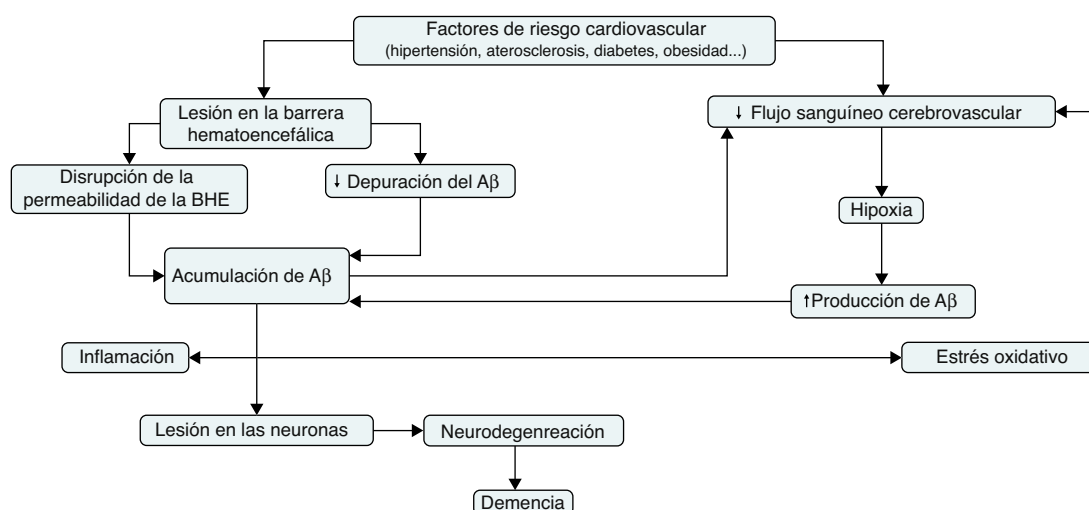


Figura 3 Hipótesis fisiopatológica vascular que explica la relación existente entre la enfermedad vascular y la neurodegeneración característica de la enfermedad de Alzheimer.

del suministro de sangre al cerebro^{53,54}. La disminución de la densidad microvascular, los vasos sanguíneos fragmentados y atroficos, el aumento de la irregularidad de los capilares, las modificaciones del diámetro de los vasos sanguíneos, el engrosamiento de la membrana basal de los capilares y la acumulación de colágeno en la misma son algunas disfunciones del tejido vascular que se han hallado en pacientes con EA⁵⁵. Todo ello puede provocar lesiones neurodegenerativas, tales como la deposición de placas seniles u ovillos neurofibrilares, como resultado de un inadecuado suministro de sangre al cerebro^{53,54}.

La hipoxia, resultante de la hipoperfusión cerebral, causa un aumento de la expresión del factor inducible por hipoxia (HIF)-1 α en las neuronas. El HIF-1 α se une al elemento sensible a la hipoxia del gen que codifica la β -secretasa, incrementando así la expresión del ARNm de la β -secretasa, y con ello la producción de fragmentos del A β ⁵⁶. Asimismo, se ha comprobado que la hipoxia crónica provoca una disminución de la expresión de la α -secretasa en las células del neuroblastoma humano⁵⁷. Además, la hipoperfusión puede contribuir a una deficiencia de oxígeno que podría provocar estrés metabólico neuroglial, lo que haría aumentar más la producción del péptido A β y favorecería la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) mitocondriales⁵⁸. Todas estas evidencias contribuyen a explicar los mecanismos moleculares que estarían detrás de los hallazgos que constatan que la hipoperfusión cerebral crónica acelera la deposición del A β ^{59,60}.

El propio péptido A β también puede influir en el flujo sanguíneo cerebral. Deane et al.⁶¹ demostraron que la administración sistémica del A β interacciona con el receptor RAGE en la pared de los vasos sanguíneos. Como resultado de dicha interacción, además de conducir el péptido A β al interior del parénquima cerebral, también favorece la producción de endotelina-1, un factor vasoconstrictor derivado del endotelio.

El estrés oxidativo vascular se ha convertido, también, en un factor patogénico clave en la EA, relacionado con la disfunción del endotelio y la disminución del flujo sanguíneo cerebral (fig. 3). El estrés oxidativo provoca disfunción endotelial a causa de la reacción del superóxido con el óxido nítrico (NO) endotelial para generar peroxinitrito, un oxidante potencialmente perjudicial que puede provocar daño oxidativo a las proteínas, los lípidos y los ácidos nucleicos. La pérdida de la biodisponibilidad de NO a causa de esta reacción provoca una disminución de la vasodilatación mediada por este. Por otra parte, la tetrahidrobiopterina —un cofactor crítico para las NO sintasas— es objeto de la oxidación mediada por el peroxinitrito y, en su defecto, estas enzimas se desacoplan, produciendo más ROS en lugar de NO, lo que causa más estrés oxidativo y dificulta la vasodilatación⁵⁸. En general, el papel del NO en la fisiopatología de la EA es cada vez más relevante. Austin et al.⁶² demostraron que la inhibición, mediante N^G-nitro-L-arginina metiléster (L-NAME), de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), enzima responsable de la síntesis del NO endotelial a partir de L-arginina, condujo a un aumento de los niveles de expresión de la proteína APP y de la β -secretasa en las células endoteliales de los microvasos del cerebro humano. Asimismo, el tejido cerebral de ratones eNOS mostraba niveles superiores de las proteínas APP y β -secretasa y un aumento de la actividad enzimática de esta última, en comparación con los

ratones de fenotipo salvaje. Estos datos sugieren que el NO endotelial juega un papel importante en la modulación de la expresión y el procesamiento proteolítico de la APP, tanto en el cerebro como en los vasos sanguíneos cerebrales.

Como resumen de lo expuesto, podría afirmarse que la hipoperfusión cerebral favorece la acumulación del péptido A β en el parénquima cerebral y que, a su vez, la presencia del A β agrava la enfermedad vascular. Esta última podría actuar sinérgicamente con los cambios en los niveles del A β mediante un sistema de retroalimentación positiva, según el cual el daño tisular producido por los factores vasculares podría aumentar el daño producido por la neurodegeneración, y viceversa.

Inflamación, disfunción vascular y enfermedad de Alzheimer

Las alteraciones en las funciones metabólicas cerebrovasculares pueden también conducir a la secreción de múltiples factores inflamatorios. En comparación con los controles, en los microvasos cerebrales de individuos con EA hay un aumento de los niveles del factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina-1 β (IL-1 β) e IL-6, quimiocinas (CCL2 y IL-8), MMP y moléculas de adhesión de leucocitos⁶³. Existe, además, evidencia que indica que distintos mediadores de la inflamación son capaces de regular la producción del A β (fig. 3). Zhao et al.⁶⁴ observaron que la estimulación de astrocitos mediante citoquinas inflamatorias tales como TNF- α e interferón- γ (INF- γ) aumentaba los niveles de la APP, la β -secretasa y la secreción del A β . Por otra parte, se ha demostrado que la exposición de las células endoteliales del cerebro al péptido A β provoca una serie de respuestas proinflamatorias. El péptido A β , a través de su interacción con el receptor RAGE, regula la expresión de la quimiocina CCR5 y promueve la migración de las células T a través de la BHE⁶⁵. Además, las células endoteliales cerebrales expuestas *in vitro* al péptido A β sobreexpresan genes inflamatorios, tales como MCP-1, IL-1 β e IL-6 y aumentan la producción de prostaglandinas⁶³.

En general, todo lo expuesto proporciona un enlace molecular entre la disfunción vascular, la lesión neuronal y la inflamación en la EA. En este sentido, es posible considerar que la microvasculatura cerebral participa de un ciclo destructivo en el que la inflamación podría preceder a la deposición del A β y, a su vez, el A β promover la liberación de mediadores inflamatorios.

Aproximaciones terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer basadas en la hipótesis vascular

Teniendo en cuenta la evidencia actual que sugiere que la hipoperfusión cerebral y la inflamación son importantes en el desarrollo de la EA, el uso de medicamentos tales como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), las estatinas y los antihipertensivos se han considerado prometedores para la prevención o el tratamiento de la EA^{58,66}.

En el caso de los AINE, una serie de estudios epidemiológicos retrospectivos sugieren que estos fármacos son capaces

de reducir significativamente el riesgo de desarrollar la EA^{67,68}, corroborando así los ensayos en modelos animales de la EA en los que la terapia antiinflamatoria reducía la deposición cerebral del A β ⁶⁹. Sin embargo, los ensayos clínicos prospectivos para el estudio del efecto terapéutico de los AINE no han demostrado beneficio alguno^{70,71}. La inconsistencia de estos resultados puede deberse al hecho de que los estudios epidemiológicos se realizan en pacientes en los que las manifestaciones clínicas de la enfermedad todavía no son evidentes, mientras que los ensayos clínicos se diseñan con personas cuyos síntomas ya son, en ese momento, clínicamente detectables. Además, dado el gran número de fármacos antiinflamatorios y la diversidad en sus actividades farmacológicas, es esencial optimizar la selección de los medicamentos en el diseño de los estudios clínicos. Para lograr este objetivo es fundamental una mejor comprensión de los mecanismos que median la influencia de los procesos inflamatorios en la progresión de la EA⁷².

En lo que respecta a las estatinas, los ensayos clínicos no han demostrado la eficacia de estos fármacos ni en la prevención ni en el tratamiento de la EA^{73–75}. Los datos experimentales en modelos animales sí avalaron que las estatinas podrían prevenir la formación de placas seniles. Sin embargo, no existía evidencia que indicase que estos fármacos eran capaces de reparar las neuronas dañadas o de degradar las placas seniles ya existentes^{76,77}. Es posible que los ensayos clínicos se hayan realizado en un momento en el que ya se había perdido la oportunidad terapéutica, interviniendo demasiado tarde, cuando el daño ya era irreversible o no quedaba nada que preservar⁷⁸.

En lo referente a la medicación antihipertensiva, Forette et al.⁷⁹ demostraron en un ensayo clínico que el tratamiento antihipertensivo se asociaba con una menor incidencia de la demencia. En el caso concreto de la EA, Yasar et al.⁸⁰ mostraron que el uso de diuréticos, de bloqueadores de los receptores de la angiotensina-1 y de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se asociaba con un menor riesgo de desarrollar la EA en pacientes con cognición normal. No obstante, solo el uso de diuréticos se pudo asociar con un menor riesgo en los pacientes con deterioro cognitivo leve. Actualmente, continúa debatiéndose la idoneidad de utilizar antihipertensivos en el tratamiento de la EA, y se requiere una mayor cantidad de ensayos clínicos para confirmar su valor terapéutico real⁸¹.

Por otra parte, el creciente conocimiento de la fisiopatología de la EA y su relación con la disfunción vascular ha permitido identificar novedosas dianas terapéuticas. La observación de todas las respuestas mediadas por el receptor RAGE en el desarrollo de la EA ha propiciado que el bloqueo de este receptor sea una estrategia prometedora en el tratamiento de la EA. Asimismo, el LRP1 podría ser una nueva diana terapéutica para la EA. El LRP1 soluble circulante en el plasma se une al A β plasmático y dirige su degradación. Es por ello que fragmentos del LRP1 pueden tener un gran potencial terapéutico como agentes depuradores del péptido A β en la EA⁸². En la actualidad, todavía no hay datos clínicos suficientes como para validar el potencial terapéutico de estas nuevas estrategias⁸³. Únicamente un estudio clínico reciente ha aportado cierta evidencia de que un inhibidor del RAGE a bajas dosis es capaz de frenar el deterioro cognitivo en pacientes con EA⁸⁴. En cualquier caso, el estudio del modelo neurovascular de la

EA ha proporcionado, y es esperable que continúe haciéndolo, nuevos mecanismos moleculares sobre los que poder intervenir farmacológicamente en el tratamiento de la EA.

Conclusiones

El modelo neurovascular de la EA propone que múltiples vías patogénicas provenientes de los vasos sanguíneos cerebrales podrían ser el estímulo patológico inicial. Este punto de vista es contrapuesto a la visión tradicional que considera las neuronas como el origen de la EA y que entiende que la enfermedad vascular subyacente es secundaria a la neurodegeneración. En cualquier caso, la evidencia disponible parece consensuar que la enfermedad vascular podría actuar sinérgicamente con los cambios neurodegenerativos, lo que resultaría en un deterioro cognitivo mayor.

En realidad resulta difícil determinar con exactitud si el componente vascular de la EA es la causa o el efecto de la enfermedad, pero no cabe duda que la enfermedad vascular tiene una relación importante en la progresión de la EA y se halla asociada a la disfunción neuronal. El nexo común entre los factores de riesgo vascular y la neurodegeneración pasaría por la disrupción de la BHE y la disminución del flujo sanguíneo cerebral. La destrucción de la BHE favorecería la acumulación del péptido A β y disminuiría la eficacia de la eliminación de este fragmento peptídico. Por su parte, la disminución del flujo sanguíneo cerebral aumenta la expresión de la APP y la actividad de la β -secretasa, lo que resulta en una acumulación mayor del A β . A partir de aquí, se establecería un mecanismo de retroalimentación positiva según el cual la hipoperfusión cerebral favorecería la acumulación del A β y, a su vez, la presencia del A β agravaría la disfunción vascular, causaría inflamación y estrés oxidativo. Todo ello aceleraría la neurodegeneración y provocaría los déficits cognitivos propios de la EA.

Considerar la influencia que el sistema vascular tiene sobre el desarrollo de esta enfermedad abre la puerta al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y proporciona una nueva perspectiva a la hora de enfocar el mejor tratamiento de la EA. Por lo tanto, resulta fundamental el estudio de la contribución vascular a la fisiopatología de la EA.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. *Patología Estructural y Funcional*. España: Elsevier; 2010.
2. Seeley WW, Miller BL. Dementia. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2012. p. 3300–16.
3. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366:2112–7.

4. Gascon-Bayarri J, Rene R, del Barrio JL, de Pedro-Cuesta J, Ramon JM, Manubens JM, et al. Prevalence of dementia subtypes in el Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRATICON study. *Neuroepidemiology*. 2007;28:224–34.
5. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte en el año 2013. INE; 2015.
6. Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, Murtagh FR. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, über eine eigenartige erkrankung der hirnrinde. *Clin Anat*. 1995;8:429–31.
7. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1997;349:1546–9.
8. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984;120:885–90.
9. Goldgaber D, Lerman MI, McBride OW, Saffiotti U, Gajdusek DC. Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science*. 1987;235:877–80.
10. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991;349:704–6.
11. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256:184–5.
12. Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: A genetic perspective. *Cell*. 2005;120:545–55.
13. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297:353–6.
14. Hussain I, Powell D, Howlett DR, Tew DG, Meek TD, Chapman C, et al. Identification of a novel aspartic protease (asp 2) as beta-secretase. *Mol Cell Neurosci*. 1999;14:419–27.
15. Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, Kahn S, Mendiaz EA, Denis P, et al. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science*. 1999;286:735–41.
16. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1995;375:754–60.
17. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*. 1995;269:973–7.
18. Wolfe MS, Xia W, Ostaszewski BL, Diehl TS, Kimberly WT, Selkoe DJ. Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity. *Nature*. 1999;398:513–7.
19. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011;377:1019–31.
20. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:185–204.
21. LaFerla FM, Green KN, Oddo S. Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:499–509.
22. Bergmans BA, de Strooper B. Gamma-secretases. From cell biology to therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2010;9:215–26.
23. Alonso Vilatela ME, López-López M, Yescas-Gómez P. Genetics of Alzheimer's disease. *Arch Med Res*. 2012;43:622–31.
24. Karran E, Mercken M, de Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: An appraisal for the development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10:698–712.
25. Tiraboschi P, Hansen LA, Masliah E, Alford M, Thal LJ, Corey-Bloom J. Impact of APOE genotype on neuropathologic and neurochemical markers of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004;62:1977–83.
26. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Quinlan M, Tung YC, Zaidi MS, Wisniewski HM. Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *J Biol Chem*. 1986;261:6084–9.
27. Brunden KR, Trojanowski JQ, Lee VM. Advances in tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8:783–93.
28. De la Torre JC, Mussivand T. Can disturbed brain microcirculation cause Alzheimer's disease? *Neurol Res*. 1993;15:146–53.
29. Gentleman SM, Nash MJ, Sweeting CJ, Graham DI, Roberts GW. Beta-amyloid precursor protein (beta APP) as a marker for axonal injury after head injury. *Neurosci Lett*. 1993;160:139–44.
30. Davis DG, Schmitt FA, Wekstein DR, Markesbery WR. Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999;58:376–88.
31. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. Midlife blood pressure and dementia: The Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000;21:49–55.
32. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: Longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322:1447–51.
33. Xu WL, Atti AR, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L. Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: A population-based twin study. *Neurology*. 2011;76:1568–74.
34. Luchsinger JA, Gustafson DR. Adiposity, type 2 diabetes, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2009;16:693–704.
35. Domínguez RO, Pagano MA, Marschoff ER, González SE, Repetto MG, Serra JA. Enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo asociado a la diabetes mellitus de tipo 2: relaciones e hipótesis. *Neurología*. 2014;29:567–72.
36. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam study. *Neurology*. 1999;53:1937–42.
37. Kopf D, Frolich L. Risk of incident Alzheimer's disease in diabetic patients: A systematic review of prospective trials. *J Alzheimers Dis*. 2009;16:677–85.
38. Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slieter AJ, van Harskamp F, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study. *Lancet*. 1997;349:151–4.
39. Rodrigue KM, Rieck JR, Kennedy KM, Devous MDS, Diaz-Arrastia R, Park DC. Risk factors for beta-amyloid deposition in healthy aging: Vascular and genetic effects. *JAMA Neurol*. 2013;70:600–6.
40. Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron*. 2008;57:178–201.
41. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:723–38.
42. Mooradian AD, Chung HC, Shah GN. GLUT-1 expression in the cerebra of patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1997;18:469–74.
43. Choi BR, Cho WH, Kim J, Lee HJ, Chung C, Jeon WK, et al. Increased expression of the receptor for advanced glycation end products in neurons and astrocytes in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Exp Mol Med*. 2014;46:e75.
44. Zlokovic BV. Clearing amyloid through the blood-brain barrier. *J Neurochem*. 2004;89:807–11.
45. Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris JC, et al. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science*. 2010;330:1774.
46. Sagare AP, Deane R, Zlokovic BV. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1: A physiological Aβ homeostatic mechanism with multiple therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther*. 2012;136:94–105.
47. Shibata M, Yamada S, Kumar SR, Calero M, Bading J, Frangione B, et al. Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *J Clin Invest*. 2000;106:1489–99.

48. Deane R, Wu Z, Sagare A, Davis J, Du Yan S, Hamm K, et al. LRP/amyloid beta-peptide interaction mediates differential brain efflux of abeta isoforms. *Neuron*. 2004;43:333–44.
49. Owen JB, Sultana R, Aluise CD, Erickson MA, Price TO, Bu G, et al. Oxidative modification to LDL receptor-related protein 1 in hippocampus from subjects with Alzheimer disease: Implications for A β accumulation in AD brain. *Free Radic Biol Med*. 2010;49:1798–803.
50. Deane R, Sagare A, Hamm K, Parisi M, Lane S, Finn MB, et al. apoE isoform-specific disruption of amyloid beta peptide clearance from mouse brain. *J Clin Invest*. 2008;118:4002–13.
51. Liu Q, Zerbiniatti CV, Zhang J, Hoe HS, Wang B, Cole SL, et al. Amyloid precursor protein regulates brain apolipoprotein E and cholesterol metabolism through lipoprotein receptor LRP1. *Neuron*. 2007;56:66–78.
52. Johnson KA, Albert MS. Perfusion abnormalities in prodromal AD. *Neurobiol Aging*. 2000;21:289–92.
53. Zhao Y, Gong CX. From chronic cerebral hypoperfusion to Alzheimer-like brain pathology and neurodegeneration. *Cell Mol Neurobiol*. 2015;35:101–10.
54. De la Torre JC. Vascular basis of Alzheimer's pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;977:196–215.
55. Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends Neurosci*. 2005;28:202–8.
56. Zhang X, Zhou K, Wang R, Cui J, Lipton SA, Liao FF, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF-1alpha)-mediated hypoxia increases BACE1 expression and beta-amyloid generation. *J Biol Chem*. 2007;282:10873–80.
57. Marshall AJ, Rattray M, Vaughan PF. Chronic hypoxia in the human neuroblastoma SH-SY5Y causes reduced expression of the putative alpha-secretases, ADAM10 and TACE, without altering their mRNA levels. *Brain Res*. 2006;1099:18–24.
58. Kelleher RJ, Soiza RL. Evidence of endothelial dysfunction in the development of Alzheimer's disease: Is Alzheimer's a vascular disorder? *Am J Cardiovasc Dis*. 2013;3:197–226.
59. Wakita H, Tomimoto H, Akiyuchi I, Ohnishi K, Nakamura S, Kimura J. Regional accumulation of amyloid beta/A4 protein precursor in the gerbil brain following transient cerebral ischemia. *Neurosci Lett*. 1992;146:135–8.
60. Kitaguchi H, Tomimoto H, Ihara M, Shibata M, Uemura K, Kalaria RN, et al. Chronic cerebral hypoperfusion accelerates amyloid beta deposition in APPSwInd transgenic mice. *Brain Res*. 2009;1294:202–10.
61. Deane R, Du Yan S, Subramanian RK, LaRue B, Jovanovic S, Hogg E, et al. RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat Med*. 2003;9:907–13.
62. Austin SA, Santhanam AV, Katusic ZS. Endothelial nitric oxide modulates expression and processing of amyloid precursor protein. *Circ Res*. 2010;107:1498–502.
63. Grammas P. Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2011;8:26.
64. Zhao J, O'Connor T, Vassar R. The contribution of activated astrocytes to Abeta production: Implications for Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neuroinflammation*. 2011;8:150.
65. Li M, Shang DS, Zhao WD, Tian L, Li B, Fang WG, et al. Amyloid beta interaction with receptor for advanced glycation end products up-regulates brain endothelial CCR5 expression and promotes T cells crossing the blood-brain barrier. *J Immunol*. 2009;182:5778–88.
66. Galimberti D, Scarpini E. Disease-modifying treatments for Alzheimer's disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4:203–16.
67. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: A review of 17 epidemiologic studies. *Neurology*. 1996;47:425–32.
68. Hayden KM, Zandi PP, Khachaturian AS, Szekely CA, Fotuhi M, Norton MC, et al. Does NSAID use modify cognitive trajectories in the elderly? The Cache County study. *Neurology*. 2007;69:275–82.
69. Yan Q, Zhang J, Liu H, Babu-Khan S, Vassar R, Biere AL, et al. Anti-inflammatory drug therapy alters beta-amyloid processing and deposition in an animal model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2003;23:7504–9.
70. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis KL, et al. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:2819–26.
71. Martin BK, Szekely C, Brandt J, Piantadosi S, Breitner JC, Craft S, et al., ADAPT Research Group. Cognitive function over time in the Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial (ADAPT): Results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Arch Neurol*. 2008;65:896–905.
72. Pasinetti GM. From epidemiology to therapeutic trials with anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease: The role of NSAIDs and cyclooxygenase in beta-amyloidosis and clinical dementia. *J Alzheimers Dis*. 2002;4:435–45.
73. Simons M, Schwarzler F, Lutjohann D, von Bergmann K, Beyreuther K, Dichgans J, et al. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: A 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Neurol*. 2002;52:346–50.
74. Sano M, Bell KL, Galasko D, Galvin JE, Thomas RG, van Dyck CH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;77:556–63.
75. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2. CD003160. doi:CD003160.
76. Shinohara M, Sato N, Kurinami H, Takeuchi D, Takeda S, Shimamura M, et al. Reduction of brain beta-amyloid (A β) by fluvastatin, a hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor, through increase in degradation of amyloid precursor protein C-terminal fragments (APP-CTFs) and A β clearance. *J Biol Chem*. 2010;285:22091–102.
77. Li L, Cao D, Kim H, Lester R, Fukuchi K. Simvastatin enhances learning and memory independent of amyloid load in mice. *Ann Neurol*. 2006;60:729–39.
78. Wanamaker BL, Swiger KJ, Blumenthal RS, Martin SS. Cholesterol, statins, and dementia: What the cardiologist should know. *Clin Cardiol*. 2015;38:243–50.
79. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (syst-eur) trial. *Lancet*. 1998;352:1347–51.
80. Yasar S, Xia J, Yao W, Furberg CD, Xue QL, Mercado CI, et al. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo evaluation of memory study. *Neurology*. 2013;81:896–903.
81. Ashby EL, Kehoe PG. Current status of renin-aldosterone angiotensin system-targeting anti-hypertensive drugs as therapeutic options for Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22:1229–42.
82. Zlokovic BV. New therapeutic targets in the neurovascular pathway in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*. 2008;5:409–14.
83. Hong-Qi Y, Zhi-Kun S, Sheng-Di C. Current advances in the treatment of Alzheimer's disease: Focused on considerations targeting A β and tau. *Transl Neurodegener*. 2012;1:21.
84. Galasko D, Bell J, Mancuso JY, Kupiec JW, Sabbagh MN, van Dyck C, et al. Clinical trial of an inhibitor of RAGE-amyloid interactions in Alzheimer disease. *Neurology*. 2014;82:1536–42.