

**Grado en Bioquímica por la Universidad de Sevilla y la**  
**Universidad de Málaga**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**CURSO 2022-2023**



**ANGIOPATÍA AMILOIDE CEREBRAL:  
FISIOPATOLOGÍA Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS**

**Alumna:** Marta González González

**Tutoras:** María Virtudes Sánchez Mico, María Luisa Vizueté Chacón

**Departamento:** Bioquímica y Biología molecular

Sevilla, 29 de mayo de 2023



*“Rascar donde no pica. Rascar donde no pica es dejarte seducir por nuevos intereses además de los que ya tienes, mantener un constante espíritu de búsqueda entre lo desconocido y permitir que la curiosidad sea la que guíe tu aprendizaje.”*

Pere Estupinyà, El Ladrón de Cerebros.

## ÍNDICE

<b>1</b>	<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2.1</b>	<b>¿QUÉ ES LA ANGIOPATÍA AMILOIDE CEREBRAL?.....</b>	<b>1</b>
2.1.1	TIPOS DE CAA.....	1
2.1.2	ANTECEDENTES.....	3
<b>2.2</b>	<b>LA UNIDAD NEUROVASCULAR (UNV).....</b>	<b>3</b>
2.2.1	HOMEOSTASIS DE LA UNV.....	4
<b>3</b>	<b>FISIOPATOLOGÍA DE LA ANGIOPATÍA AMILOIDE CEREBRAL ESPORÁDICA.....</b>	<b>6</b>
<b>3.1</b>	<b>ELIMINACIÓN DEL PÉPTIDO BETA AMILOIDE.....</b>	<b>6</b>
3.1.1	ELIMINACIÓN ENZIMÁTICA.....	6
3.1.2	TRANSCITOSIS A TRAVÉS DE LA BHE.....	7
3.1.3	DRENAJE PERIVASCULAR Y SISTEMA GLINFÁTICO.....	9
<b>3.2</b>	<b>CONSECUENCIAS DE LA ELIMINACIÓN DEFICIENTE DE A<math>\beta</math>. ...</b>	<b>10</b>
3.2.1	DEPOSICIÓN VASCULAR DEL PÉPTIDO.....	10
3.2.2	INTERRUPCIÓN DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA.....	12
3.2.3	DISFUNCIÓN NEUROVASCULAR.....	12
<b>3.3</b>	<b>REACCIÓN INMUNOLÓGICA ASOCIADA.....</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>FACTORES DE RIESGO DE SUFRIR CAA.....</b>	<b>13</b>
<b>4.1</b>	<b>FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS.....</b>	<b>14</b>
<b>4.2</b>	<b>FACTORES DE RIESGO NO GENÉTICOS.....</b>	<b>14</b>
<b>5</b>	<b>ASPECTOS CLÍNICOS.....</b>	<b>14</b>
<b>5.1</b>	<b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....</b>	<b>14</b>
<b>5.2</b>	<b>DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>15</b>
5.2.1	PREVALENCIA.....	16
<b>6</b>	<b>MODELOS ANIMALES DE LA CAA.....</b>	<b>17</b>
<b>7</b>	<b>ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS.....</b>	<b>17</b>
<b>7.1</b>	<b>DISMINUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE A<math>\beta</math> Y AUMENTO DE SU ELIMINACIÓN.....</b>	<b>18</b>

<b>7.2</b>	<b>RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN VASCULAR.</b> .....	<b>19</b>
<b>7.3</b>	<b>REDUCCIÓN DE LA INFLAMACIÓN.</b> .....	<b>20</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS.</b> .....	<b>20</b>
<b>9</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>22</b>

## 1 RESUMEN

Las enfermedades neurodegenerativas aumentan en una población que envejece. La angiopatía amiloide cerebral supone la segunda causa de hemorragia cerebral esporádica y tiene relación con el deterioro cognitivo en ancianos (Jäkel et al., 2022). A pesar de ello, su fisiopatología se desconoce con exactitud, lo que impide el desarrollo de terapias adecuadas para tratar la enfermedad. Este trabajo se centra en la exposición de los aspectos fisiopatológicos de la angiopatía amiloide cerebral esporádica, así como en las posibles dianas terapéuticas de la enfermedad, respaldado en publicaciones recientes de revistas de alto impacto.

## 2 INTRODUCCIÓN

### 2.1 ¿QUÉ ES LA ANGIOPATÍA AMILOIDE CEREBRAL?

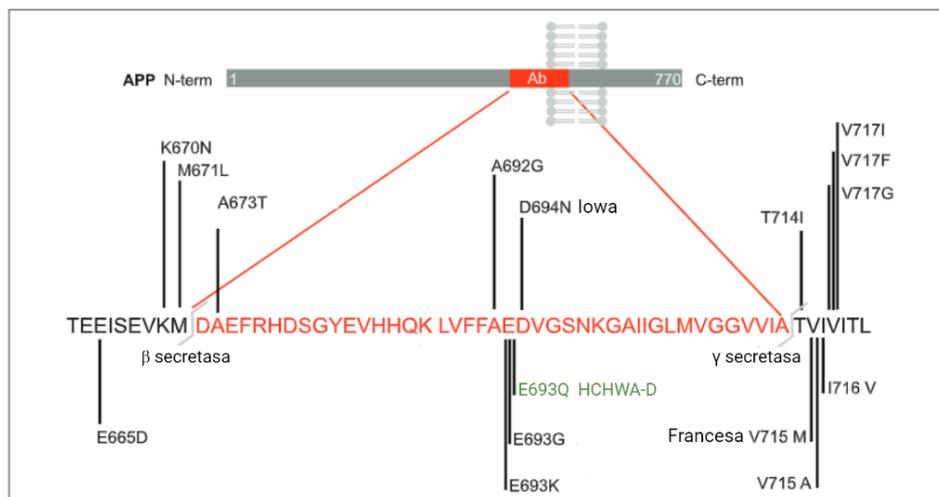
La angiopatía amiloide cerebral (CAA) es una enfermedad cerebrovascular caracterizada por la deposición progresiva de agregados proteicos amiloides en las paredes de arterias, arteriolas, capilares, y en menor medida, en las venas de la corteza y leptomeninges. Estos agregados son homopolímeros proteicos termodinámicamente muy estables formados por cambios conformacionales de una proteína nativa que establece diversas uniones beta cruzadas, en último término, haciéndolas insolubles (Chuang et al., 2018; Morrone et al., 2020).

#### 2.1.1 TIPOS DE CAA

El tipo de CAA se establece en función de la proteína involucrada, siendo la más común la proteína precursora amiloide (APP), que produce el péptido beta amiloide ( $A\beta$ ), implicado en la forma esporádica de la enfermedad y varias variantes familiares. La APP es una proteína integral de membrana susceptible a ser procesada por secretasas ancladas a la membrana mediante dos posibles vías: una amiloidogénica y otra no amiloidogénica. En la primera, la vía comienza con la acción de la  $\beta$ -secretasa (BACE-1), dando lugar a un extremo carboxilo terminal (CTF<sub>99</sub>), que se mantiene en la membrana y un fragmento APP beta soluble (sPPA $\beta$ ) en el dominio extracelular. Estos dos productos son procesados por un complejo  $\gamma$ -secretasa que posee en su dominio catalítico la proteína presenilina (PSEN), generando los productos

finales, AICD y A $\beta$ . La longitud del péptido es variable, siendo A $\beta$ <sub>1-40</sub> el predominante en la CAA (Stroke & Wilkins, 2023; Tatulian, 2022).

Aunque el procesamiento amiloidogénico ocurre de forma fisiológica, este puede aumentar cuando ocurren mutaciones en APP, lo que da lugar a variantes de A $\beta$ . Estas mutaciones son las que se relacionan con las versiones familiares de la enfermedad. Por ejemplo, la holandesa (E693Q), la francesa (V715M) o la de Iowa (D694N) [Fig.1]. Cada una de ellas posee una sintomatología que difiere ligeramente, pero todas convergen en el depósito del péptido A $\beta$  en los vasos sanguíneos cerebrales. Aunque la mayoría de los casos ocurren de forma esporádica asociados a la edad, las variantes familiares, de mayor gravedad y previo comienzo de los síntomas, especialmente la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis tipo holandesa (HCHWA-D), suponen una herramienta muy útil en el estudio de la CAA. Aquellas personas portadoras de la mutación causante de la HCHWA-D presentarán síntomas en torno a los 50 años. Esto permite determinar cambios relacionados con la enfermedad sin tener la influencia del deterioro asociado a la edad, incluso en la fase presintomática (Banerjee et al., 2017).



**Figura 1. Mutaciones de APP que dan lugar a variantes familiares de la CAA.** En rojo, la secuencia del péptido A $\beta$ . En verde, la mutación holandesa causante de la HCHWA-D. También se muestran los lugares de corte de las secretasas que procesan APP por la vía amiloidogénica. Adaptado de Gireud-Goss et al., 2021.

Otras proteínas han sido descritas: la gelsolina, la proteína priónica, ABri/ADan, transtiretina, la cadena ligera de inmunoglobulina y la cistatina C, esta última ha sido detectada en Islandia en casos de hemorragias cerebrales de herencia autosómica (Gireud-Goss et al., 2021; Yamada, 2015). Otra forma poco común es la angiopatía cerebral relacionada con la inflamación (CAA-RI). En la CAA-RI se inicia una respuesta inflamatoria a la deposición de A $\beta$ , que fenotípicamente se manifiesta como encefalopatía, dolores de cabeza y deterioro cognitivo

(Singh et al., 2022). Además, hay un subtipo de CAA, casi anecdótico, que se relaciona con intervenciones quirúrgicas en la infancia, conocida como CAA-adquirida (Yamada et al., 2019).

La angiopatía amiloide cerebral esporádica, a la que se hará referencia a partir de ahora como CAA, puede clasificarse a su vez en dos tipos según la localización de los depósitos de A $\beta$ . Por un lado, en la CAA tipo I los depósitos se encuentran en los capilares, mientras que en el tipo II, lo hacen en las arterias (Charidimou et al., 2017; Rudolf Thal et al., 2002).

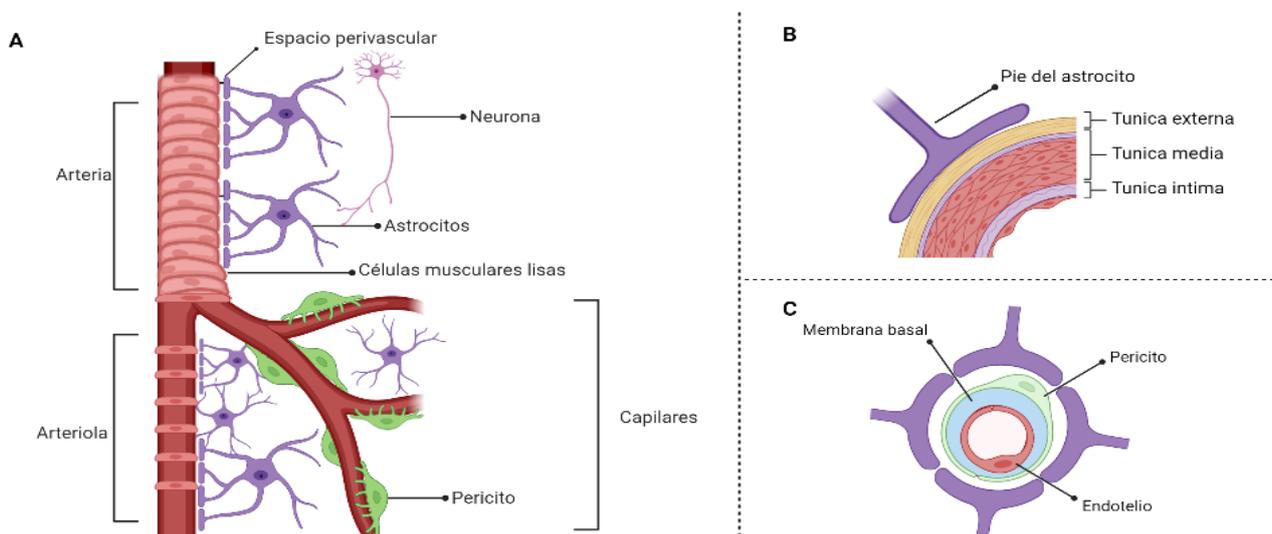
### **2.1.2 ANTECEDENTES**

La primera vez que se identificó una deposición amiloide en el cerebro fue probablemente en 1909, en autopsias de pacientes que presentaban demencia y en los que se detectaron focos de necrosis (Biffi & Greenberg, 2011). Fue considerada posteriormente como “una curiosidad patológica estrechamente relacionada con la enfermedad de Alzheimer (AD)” (Charidimou et al., 2017). Posiblemente debido a que convergen en ciertos puntos, como en la implicación del péptido A $\beta$  y el deterioro cognitivo. No fue hasta 1954 cuando los primeros rasgos distintivos de la CAA fueron establecidos y ambas se diferenciaron. Por ejemplo, no hay presencia de placas amiloides en el parénquima en los casos de CAA esporádica, como ocurre en la AD. Otro aspecto clave es la longitud del péptido A $\beta$  y su ratio respecto a otras formas comunes, siendo mayor la proporción de A $\beta$ <sub>40</sub> frente a A $\beta$ <sub>42</sub> en la angiopatía, al contrario que en la AD (Biffi & Greenberg, 2011; Charidimou et al., 2017; Morrone et al., 2020).

## **2.2 LA UNIDAD NEUROVASCULAR (UNV)**

La UNV es una estructura funcional y anatómica encargada de orquestar la comunicación entre el sistema nervioso central y el sanguíneo. Está compuesta por neuronas, interneuronas, células de la glía, células endoteliales y células murales (células musculares lisas y pericitos) [Fig.2]. Cualquier alteración en uno de sus componentes podría desatar un proceso patológico con capacidad de retroalimentación, amplificando el daño inicial y conduciendo a la neurodegeneración u otras patologías cerebrales (Segarra et al., 2019).

Hay cierta diversidad segmentaria en relación a la composición de la UNV a lo largo del árbol vascular. En la zona más externa, las arterias piales recorren el espacio subaracnoideo donde se encuentra el líquido cefalorraquídeo (LCR) (Zlokovic, 2011). Éstas, se ramifican y se estrechan conforme penetran en el tejido, dando lugar a arteriolas penetrantes e intraparenquimales, finalmente formando los capilares. A nivel de las arterias, aparece un espacio perivascular conocido como “espacio de Virchow-Robin”, rodeado de los pies de los astrocitos y que transporta el LCR. El número de células musculares lisas disminuye en las arteriolas penetrantes, llegando a observarse una única capa en las arteriolas intraparenquimales. Por último, en los capilares, la membrana basal de los astrocitos se fusiona con la de las células vasculares y las células musculares son reemplazadas por pericitos (Schaeffer & Iadecola, 2021; Soto-Rojas, Pacheco-Herrero, et al., 2021; Zlokovic, 2011).



**Figura 2. Representación esquemática de la UNV.** (A) Esquema general de la UNV a lo largo del árbol vascular y cambios en su composición. (B) Ampliación de la sección trasversal a nivel de una arteria cerebral, que incluye el pie de un astrocito. (C) Sección trasversal a nivel de un capilar cerebral, rodeada de pericitos y de los pies de los astrocitos. Creado en BioRender y adaptado de Nelson et al., 2017.

### 2.2.1 HOMEOSTASIS DE LA UNV

Los constituyentes de la UNV trabajan conjuntamente para permitir el correcto riego sanguíneo del cerebro, capaz de acomodarse a las necesidades locales metabólicas debidas a la actividad neuronal. Éstos, mantienen el transporte altamente selectivo de moléculas, gracias a la formación de una estructura conocida como barrera hematoencefálica (BHE) (Liu et al., 2013; Segarra et al., 2019; Soto-Rojas et al., 2021).

#### 2.1.1.1 FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES

Las células endoteliales son el elemento central de la BHE. Forman un epitelio simple no fenestrado de células unidas herméticamente entre sí por uniones estrechas y adherentes muy desarrolladas. Poseen receptores distribuidos diferencialmente en la cara apical y basal, que permiten el paso selectivo de nutrientes y algunas moléculas neuroactivas y expresan enzimas capaces de degradar compuestos neurotóxicos (Qi & Ma, 2017).

#### 2.1.1.2 FUNCIÓN DE LA MEMBRANA BASAL

La membrana basal sirve de anclaje para el resto de componentes celulares, siendo muy importante para el funcionamiento de la BHE. Sus componentes (glicoproteínas, proteoglicanos y colágeno IV) son secretados por distintos grupos celulares de la UNV: pericitos, astrocitos y células endoteliales. Se encuentra entre la cara basal de las células endoteliales y las células musculares lisas a nivel de las arterias y arteriolas, o de los pericitos, si se trata de los capilares (Gireud-Goss et al., 2021; Pandit et al., 2020; Schaeffer & Iadecola, 2021; Zlokovic, 2011). Durante el envejecimiento ocurren cambios en su composición. Estudios realizados con técnicas de inmunohistoquímica han demostrado que aumentan los niveles de colágeno IV. Como consecuencia, ocurre un engrosamiento de la membrana y, por tanto, de la pared vascular. Del mismo modo, disminuye la luz del vaso sanguíneo (Uspenskaia et al., 2004).

#### 2.1.1.3 FUNCIÓN DE LOS PERICITOS

Los pericitos juegan un papel clave en la regulación del transporte a través de la BHE. Estos inducen en las células endoteliales el Mfsd2a (proteína 2 que contiene el dominio de la superfamilia facilitadora principal) para regular el transporte de vesículas y guían la unión de los pies de los astrocitos a las células endoteliales. También intervienen en la variación del diámetro capilar, modulando el riego sanguíneo. Por último, expresan moléculas como citoquinas que sugieren su participación en procesos inmunes (Pandit et al., 2020; Schaeffer & Iadecola, 2021).

#### 2.1.1.4 FUNCIÓN DE LOS ASTROCITOS

Son las células gliales principales de la UNV. Actúan como puente entre neuronas y sistema vascular. En los pies de los astrocitos, se encuentran nanoclusters de acuaporinas IV (AQP4), necesarias para el drenaje glinfático (Nedergaard & Goldman, 2020). Por otro lado, participan en la homeostasis de ciertos metabolitos y moléculas, por ejemplo, captando glutamato o glucosa, o controlando la concentración de iones como el potasio. Otra función destacable de estas células es la del aumento de la circulación en respuesta a la actividad neuronal, en un

proceso conocido como hiperemia funcional. En éste se producen metabolitos vasodilatadores que actúan a nivel de las células musculares lisas (Bélanger et al., 2011; Pandit et al., 2020). También regulan la dilatación y contracción de los pericitos alrededor de los capilares. A nivel del epitelio vascular, aumentan las uniones adherentes mediante la secreción de factores de crecimiento y la activación de la vía de Sonic Hedgehog (Pandit et al., 2020).

### **3 FISIPATOLOGÍA DE LA ANGIOPATÍA AMILOIDE CEREBRAL ESPORÁDICA**

#### **3.1 ELIMINACIÓN DEL PÉPTIDO BETA AMILOIDE**

Las células endoteliales, neuronas y células murales expresan APP, por lo que cualquiera de ellas podría ser el origen de la producción de A $\beta$ , aunque la contribución de cada se desconoce (Biffi & Greenberg, 2011). El péptido A $\beta$  es eliminado mediante distintos mecanismos no excluyentes entre sí. Históricamente, se pensaba que la mayoría se eliminaba mediante transcitosis a través de la BHE y que, en menor medida, podría seguir una ruta de drenaje por mediación del sistema glinfático o del drenaje perivascular. Aunque sigue sin conocerse con exactitud la contribución de cada proceso, estudios recientes comienzan a inclinarse por este último como el protagonista en la eliminación y en la patogénesis de la CAA. También existe una degradación proteolítica a nivel intra o extracelular por proteasas sintetizadas en los distintos tipos celulares de la UNV o mediante vías lisosomales (Qi & Ma, 2017; Tarasoff-Conway et al., 2015).

##### **3.1.1 ELIMINACIÓN ENZIMÁTICA**

Entre las enzimas que realizan la proteólisis de A $\beta$  destacan la neprilisina, la enzima degradadora de insulina (IDE) y la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Polimorfismos genéticos en la primera de ellas, podrían tener relación con la gravedad de la CAA, aunque los resultados son contradictorios o carecen de suficiente tamaño muestral (Farris et al., 2007; Yamada, 2004). Además, la presencia de IDE en los vasos sanguíneos más pequeños es escasa, por lo que no parece ser crucial en el desarrollo de la CAA (Qi & Ma, 2017). La expresión de ACE aumenta en pacientes que padecen CAA y algunos polimorfismos podrían tener relación con la recurrencia de hemorragias intracerebrales, aunque no se considera un biomarcador

(Domingues-Montanari et al., 2011). Otros estudios implican al dominio N-terminal de ACE, que tendría la capacidad de convertir el péptido A $\beta$ <sub>42</sub> en A $\beta$ <sub>40</sub> (K. Zou et al., 2007, 2009) lo que podría tener un impacto negativo en el desarrollo de la CAA.

### 3.1.2 TRANSCITOSIS A TRAVÉS DE LA BHE

El líquido intersticial puede depurarse directamente hacia el torrente sanguíneo o sufrir un paso intermedio por el líquido cefalorraquídeo. A nivel de la BHE, el tamaño de A $\beta$  le permite traspasar los pies de los astrocitos. En cambio, requiere transportadores específicos para hacerlo a través de las células endoteliales, siendo el flujo del péptido bidireccional [Fig.3] (Qi & Ma, 2017; Tarasoff-Conway et al., 2015).

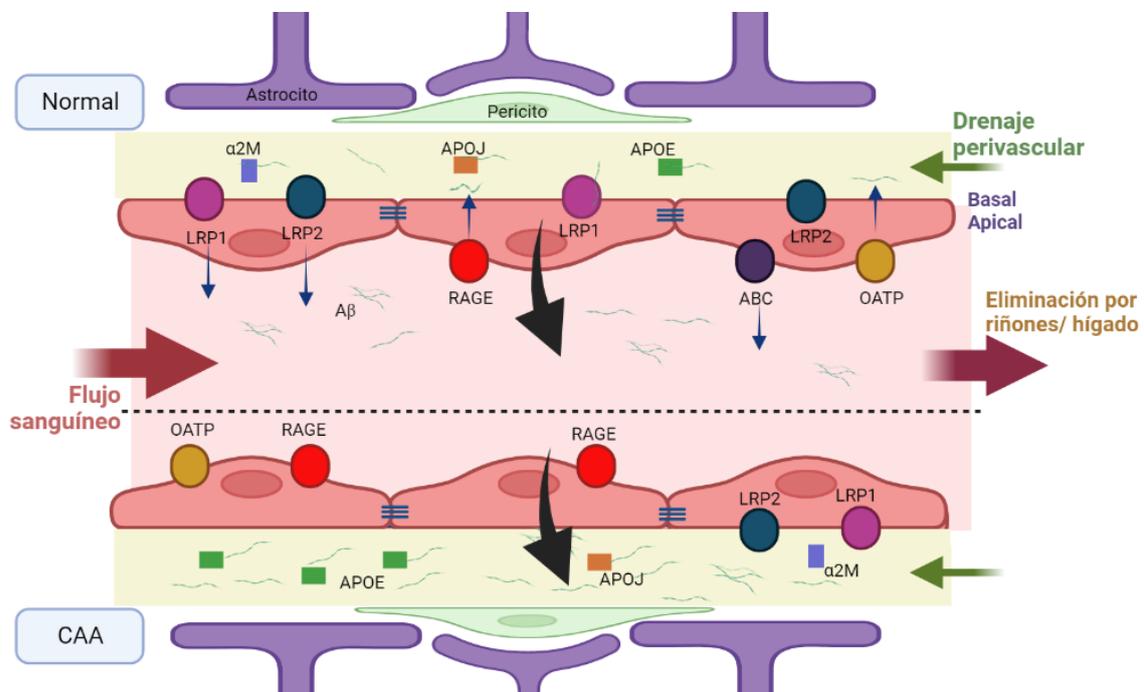
#### 2.2.2.1 RECEPTORES QUE MEDIAN LA SALIDA DE A $\beta$ DEL PARÉNQUIMA CEREBRAL

La salida del péptido A $\beta$  ocurre principalmente gracias a la familia de receptores de LDLR (del inglés, *low-density lipoprotein receptor*) y los transportadores de tipo ABC (del inglés, *ATP-binding cassette transporters*). Entre los LDLRs, algunos estudios señalan que la intervención de LRP1 (del inglés, *LDL receptor related protein 1*) es de vital importancia para la eliminación de A $\beta$ , aunque otros establecen que su contribución es menor. LRP1, se localiza en la cara basal de las células endoteliales, opuesta a la luz del vaso sanguíneo. LRP1 transporta A $\beta$  en su forma soluble, unido a APOE2/3 (apolipoproteína E2 o E3) o a  $\alpha$ 2-macroglobulina ( $\alpha$ 2M) y tiene preferencia por A $\beta$ <sub>40</sub> (Gireud-Goss et al., 2021; Qi & Ma, 2017; Tarasoff-Conway et al., 2015).

También es relevante LRP2 (del inglés, *LDL receptor related protein 2*), que opera con ayuda de la clusterina (APOJ). Cuando se posee el genotipo APOE4, se promueve la eliminación mediada por VLDL (del inglés, *very low density lipoprotein*), mucho más lenta, y se inhiben el resto de vías. Relativo a los transportadores ABC, ABCB1 se localiza, al contrario que los anteriores, en la zona apical de las células endoteliales, la más cercana a la luz del vaso sanguíneo y también ha sido propuesto como transportador principal de A $\beta$  a través de la BHE. Durante el envejecimiento y en la CAA, hay un descenso en la expresión y función tanto de ABCB1, como de LRP1, lo que contribuye a su deposición en los vasos sanguíneos y en la patogénesis de la CAA. A $\beta$ <sub>40</sub> podría ser capaz de inducir la degradación de ABCB1 por la vía ubiquitina proteasoma (Gireud-Goss et al., 2021; Qi & Ma, 2017; Tarasoff-Conway et al., 2015).

### 2.2.2.1 RECEPTORES QUE MEDIAN LA ENTRADA DE A $\beta$ DEL PARÉNQUIMA CEREBRAL

El receptor de mayor relevancia lo constituye el receptor RAGE (del inglés, *Receptor for Advanced Glycation End-Products*), perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas. RAGE es capaz de reintroducir A $\beta$  en el parénquima cerebral y su expresión aumenta en personas que padecen CAA. Otro grupo importante de receptores, menos estudiados, es la familia OATP (del inglés, *Organic Anion Transporting Polypeptide*). Se localizan tanto en la cara apical como basal de las células endoteliales de los capilares y no sólo median la entrada del péptido, sino que podrían ser capaces de interferir en algunas de sus vías de salida (Gireud-Goss et al., 2021; Qi & Ma, 2017; Tarasoff-Conway et al., 2015).

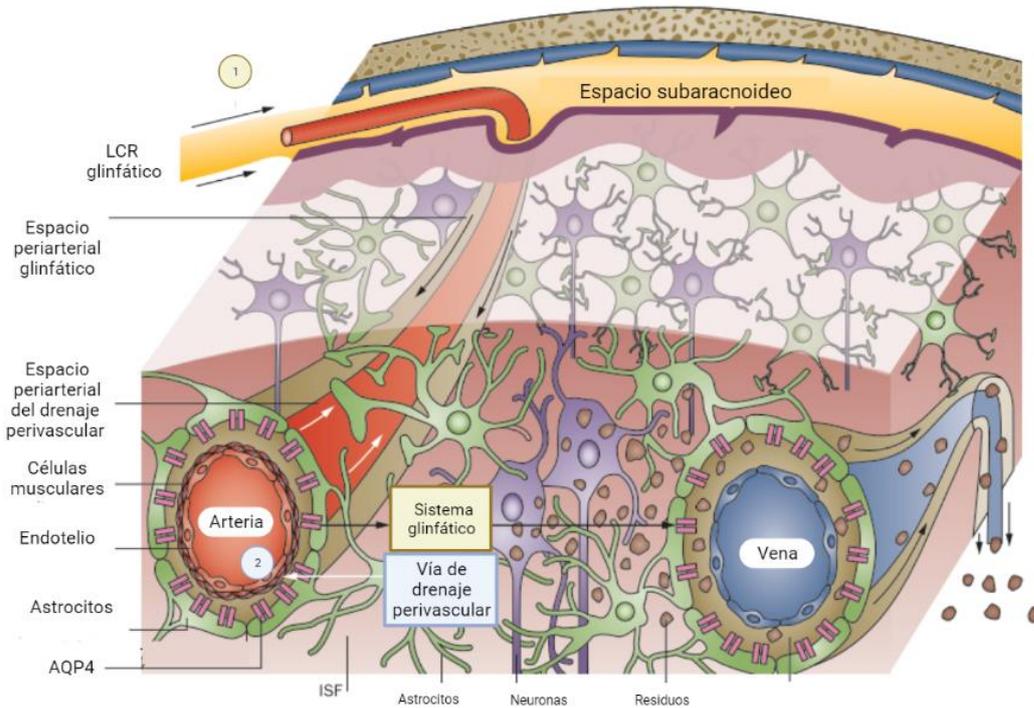


**Figura 3. Transcitosis a través de la BHE en condiciones normales y en la CAA.** En negro, el flujo neto de A $\beta$ . También se muestra el drenaje perivascular (en verde) y el flujo sanguíneo (en rojo). En la parte superior, en condiciones normales, ocurre una mayor extrusión del péptido al haber mayor cantidad de receptores que median su salida. En la inferior, durante el desarrollo de la CAA, hay mayor número de receptores que median su intrusión, acompañado de la presencia de APOE4. Creado con BioRender y adaptado de Gireud-Goss et al., 2021.

### 3.1.3 DRENAJE PERIVASCULAR Y SISTEMA GLINFÁTICO

Las moléculas transportadas en el líquido intersticial pueden depurarse a través del sistema glinfático o por medio del drenaje del espacio perivascular. En el sistema glinfático, el LCR, que circula a nivel del espacio subaracnoideo, se introduce en el espacio periarterial de las arterias penetrantes, a la vez que recoge los desechos del líquido intersticial. Posteriormente, este líquido atravesará las AQP4 de los pies astrocitos y finalmente, abandonará el cerebro por las venas. Se ha demostrado la existencia de unos niveles bajos de estas acuaporinas en la CAA. En este sentido, modelos animales que no expresan las AQP4 muestran mayor acumulación de A $\beta$  (Charidimou et al., 2017; Rasmussen et al., 2022; Tarasoff-Conway et al., 2015).

El drenaje perivascular, en cambio, ocurre en sentido opuesto al flujo sanguíneo, entre las células musculares lisas y la membrana basal de la BHE y su destino es el espacio subaracnoideo. El modelo principal de funcionamiento se basa en la pulsatilidad de los vasos sanguíneos, en el que el flujo de sangre produce “una fuerza en la dirección contraria, que facilita el transporte a través del drenaje perivascular” (Qi & Ma, 2017). Dicho flujo se reduce con la edad al adquirir la membrana basal una estructura más rígida [Fig.4]. El genotipo de APOE4, fomenta la acumulación paulatina de A $\beta$  en el espacio perivascular, produciendo un estancamiento del flujo, lo que produce un aumento de estos espacios, visibles con resonancia magnética (MRI) (Charidimou et al., 2017; Qi & Ma, 2017; Tarasoff-Conway et al., 2015; Weller et al., 2008). Esto fue comprobado al inyectar A $\beta$ <sub>40</sub> en ratones que expresaban la proteína APOE humana, donde se observó que había un aumento de la deposición conjunta de APOE4-A $\beta$ . Esto podría deberse a que APOE4 interacciona débilmente con A $\beta$ <sub>40</sub>, ralentizando el drenaje perivascular (Hawkes et al., 2012). Un aspecto a tener en cuenta es la alta actividad que posee el flujo de líquido en el cerebro durante las horas de sueño, siguiendo un ritmo circadiano, por lo que alteraciones en el patrón del sueño podrían ser perjudiciales e influenciar en la patogénesis de la enfermedad (Nedergaard & Goldman, 2020).



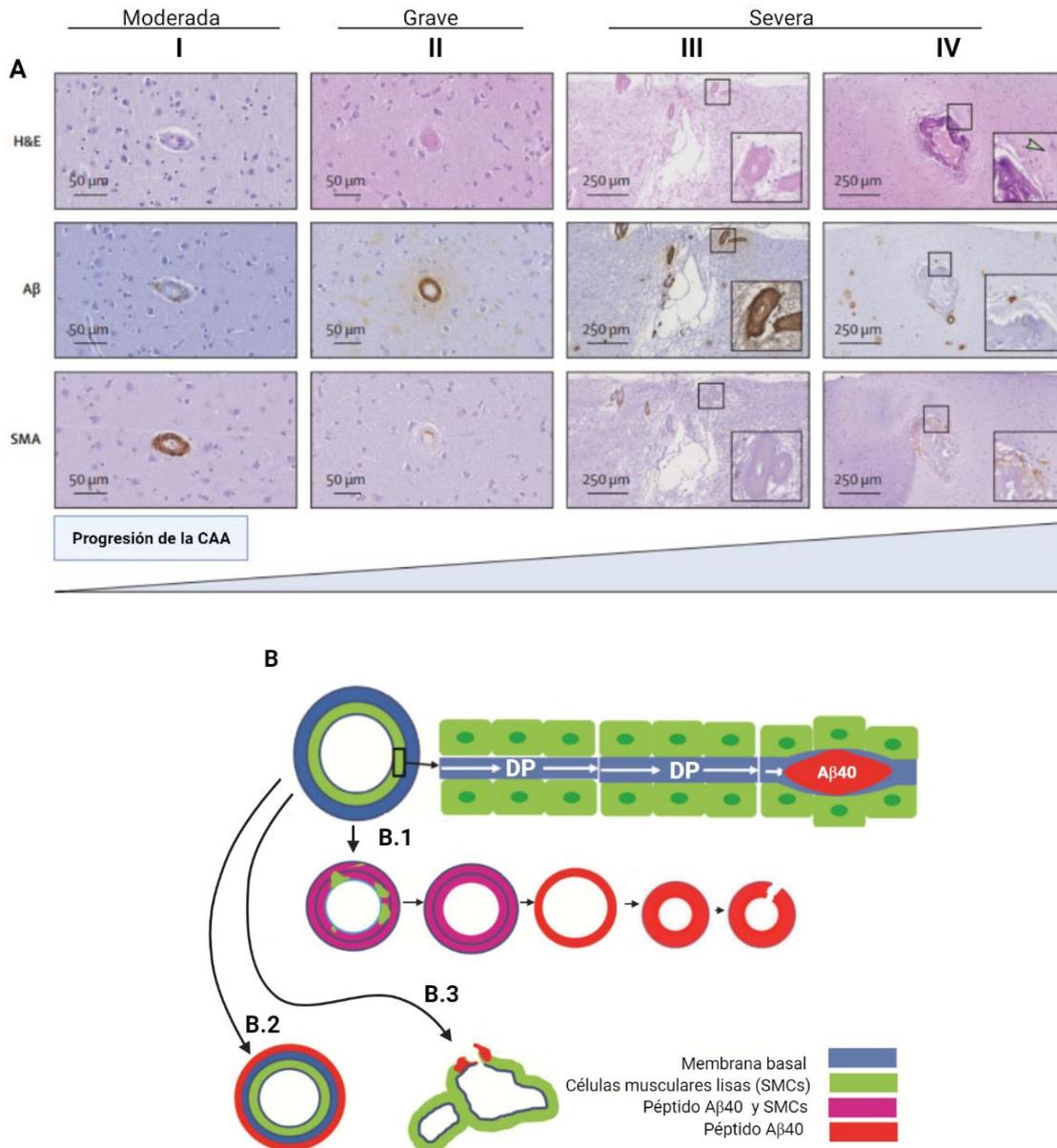
**Figura 4. Esquematación de los drenajes perivascular y glinfático. (1) Sistema glinfático.** El líquido cefalorraquídeo recoge los residuos del líquido intersticial (ISF) a nivel del espacio subaracnoideo y fluye en la misma dirección que la sangre, posteriormente atraviesa las AQP4 de los astrocitos hasta llegar a las venas, su lugar de salida del cerebro. **(2) Drenaje perivascular** a través de los espacios de las células musculares lisas, en dirección contraria al flujo sanguíneo. Adaptado de Tarasoff-Conway et al., 2015.

### 3.2 CONSECUENCIAS DE LA ELIMINACIÓN DEFICIENTE DE A $\beta$

#### 3.2.1 DEPOSICIÓN VASCULAR DEL PÉPTIDO

La secuencia exacta de la deposición de A $\beta$  en los vasos se desconoce. No obstante, en función del nivel de deposición, se puede establecer una gradación de la severidad de la CAA, clasificándose de moderada, grave o severa [Fig.5]. En la moderada, la membrana basal es el lugar de preferencia tanto en arterias, como en arteriolas y capilares. El intersticio de la túnica media arterial, entre las células musculares lisas y la túnica media, también sufren acumulación del péptido. Alternativamente, la deposición puede ocurrir en la lámina externa de las arterias. Posteriormente, en la grave, se produce una pérdida de las células musculares lisas a consecuencia de esta deposición y la pared vascular es visiblemente más gruesa. En los casos más extremos, en la deposición severa, la pared del vaso es reemplazada en su totalidad por A $\beta$ , aunque, sorprendentemente, en ocasiones el endotelio permanece. En arterias y arteriolas, la lámina media se separa adquiriendo el vaso un aspecto de “doble cañón”. En definitiva, se generan puntos susceptibles a sufrir roturas y, por lo tanto, producir microhemorragias,

umentando el riesgo de sufrir hemorragia intracerebral (ICH). Sin embargo, la cantidad necesaria de A $\beta$  para que se pueda disrumpir un vaso sanguíneo se desconoce. El engrosamiento de la pared vascular también puede dar lugar a la oclusión de los capilares (Biffi & Greenberg, 2011; Charidimou et al., 2012; Fang et al., 2023; Koemans et al., 2023).



**Figura 5. Cambios relacionados con la deposición del péptido A $\beta$  en la CAA.** (A) Progresión de la deposición de A $\beta$  (I-IV): (I) El vaso presenta una mínima deposición. (II) A $\beta$  es circunferencial y hay pérdida de células musculares lisas, SMCs. (III) Ensanchamiento de la pared vascular, microinfartos y pérdida total de las SMCs. (IV) Evento hemorrágico. (B) Representación de arteriola sana donde comienza una disfunción del drenaje perivascular (DP). (B.1) Evolución de la deposición. (B.2) Deposición alternativa en la túnica externa. (B.3) Deposición puntual del péptido y rotura del vaso localizada en ese punto. H&E= Tinción de hematoxilina y eosina. A $\beta$ = Tinción inmunohistoquímica de A $\beta$ . SMA= Actina de las SMCs. Adaptado de Charidimou et al., 2017; Keable et al., 2016; Koemans et al., 2023.

La disposición de la deposición de A $\beta$ , es irregular a lo largo del árbol vascular, pudiendo encontrarse vasos intactos adyacentes a otros afectados. Por otro lado, en ocasiones la deposición no es circular, sino que puede llegar a ser completamente puntual en la sección transversal de ese vaso [Fig.5E] (Keable et al., 2016).

En términos generales, como patrón de evolución anatómica de la enfermedad, se ha propuesto un modelo que implica los lóbulos occipital y temporal que progresaría de una forma posterior-anterior (Charidimou et al., 2017; Gireud-Goss et al., 2021).

### **3.2.2 INTERRUPCIÓN DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA**

La presencia de A $\beta$  altera la expresión de las proteínas presentes en las uniones estrechas de las células endoteliales de la BHE. En concreto, produce una pérdida de expresión de ocludina, claudina-5 y ZO-1 (zona ocludens 1) (Gatti et al., 2020). También puede inducir la vía extrínseca de la apoptosis en las células endoteliales por activación de los receptores TRAIL, DR4 y DR5, cuando se encuentra en forma fibrilar. Además, en algunos modelos animales, se aumenta la expresión de metaloproteasas de la matriz extracelular MMP-2 y MMP-9, lo que también influiría en la pérdida de la integridad de la BHE. Esto ocurre posiblemente por la alteración de la actividad de los pericitos, que normalmente inhiben la actuación de la MMP-9 (Gatti et al., 2020; Parodi-Rullán et al., 2021).

Al romperse la BHE, se produce la extravasación de moléculas de la sangre periférica al cerebro. Por ejemplo, la deposición de hemoglobina procedente de los glóbulos rojos induciría a toxicidad por la acumulación de hierro, lo que podría ser un puente de unión entre las microhemorragias y la neurodegeneración (Smith, 2018; Zlokovic, 2011).

### **3.2.3 DISFUNCIÓN NEUROVASCULAR**

Los cambios en la estructura de la pared vascular pueden llevar, además de a hemorragias, a problemas de hiperemia. Esto se debe a que no puede producirse una correcta vasodilatación en respuesta a estímulos, lo que llevaría a una hipoperfusión crónica incluso a zonas alejadas al área de deposición. Este fenómeno ha sido detectado antes de la aparición de los síntomas que señalan neurodegeneración en la CAA, por lo que podría ser el responsable de ella. Se ha propuesto que su origen podría ser la toxicidad de A $\beta$ <sub>40</sub> en los pericitos, al ser los responsables del flujo que circula por los capilares. Sin embargo, no solo los problemas en la vasodilatación, sino todos estos fenómenos en su conjunto, acelerarían la neurodegeneración ya que pueden

aumentar el daño por estrés oxidativo, así como la acumulación de A $\beta$  y la neuroinflamación (Gatti et al., 2020; Parodi-Rullán et al., 2021).

### 3.3 REACCIÓN INMUNOLÓGICA ASOCIADA

El aumento de la permeabilidad de la BHE, junto con la pérdida de células musculares lisas, permite la entrada de células inmunes periféricas y aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) aumentando el daño oxidativo, además de la liberación de citoquinas inflamatorias. Paralelamente, la microglía y los astrocitos se activan alrededor de los depósitos de A $\beta$  (Parodi-Rullán et al., 2021; Soto-Rojas, Campa-Córdoba, et al., 2021).

Frente al daño producido por A $\beta$ , el endotelio puede activar una respuesta inflamatoria que empeoraría la inflamación existente, destruyendo aún más la BHE. El péptido, internalizado en las células endoteliales, disminuiría el potencial de membrana de la mitocondria, aumentando a la vez la permeabilidad de esta, permitiendo la salida del citocromo C (CytC) y un aumento de las especies reactivas de oxígeno mitocondriales (mitROS). Esto llevaría a una activación del inflamasoma NLRP3, (del inglés, *NLR family pyrin domain containing 3*) y del TLR9 (del inglés, *toll like receptor*), lo que activaría a NF- $\kappa$ B, promoviendo la expresión y liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-18 y gasdermina D). Otras alternativas no excluyentes que conducen a la inflamación, son la producción de ROS como consecuencia de la unión de A $\beta$  a RAGE o la activación de NLRP3 por la interacción del péptido con los receptores CD36. A su vez, aumentaría la expresión de moléculas de adhesión en la membrana (VCAM-1, ICAM-1, E-selectina) reclutando células inmunes periféricas. Por otro lado, el ambiente inflamatorio y el aumento exponencial de citoquinas proinflamatorias activaría a la microglía y astrocitos circundantes, que a su vez liberarían más citoquinas (Parodi-Rullán et al., 2021; Soto-Rojas, Campa-Córdoba, et al., 2021; Soto-Rojas, Pacheco-Herrero, et al., 2021).

## 4 FACTORES DE RIESGO DE SUFRIR CAA

El factor de riesgo más evidente en la CAA esporádica es la edad, al disminuir los elementos que median la correcta eliminación del péptido del cerebro (Yamada, 2015). Sin embargo, se han determinado otros factores de riesgo.

## **4.1 FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS**

En primer lugar y como se ha señalado en el apartado de fisiopatología, la presencia del alelo APOE4 es un factor de riesgo genético al favorecer la deposición del péptido. Esto lo hace asociarse a la gravedad de la enfermedad. El alelo APOE2, podría estar implicado en la aparición de ICH ya que se ha detectado una prevalencia mayor de APOE2 en pacientes que habían sufrido ICH lobares relacionadas con la CAA. De esta forma, cuando se posee el genotipo heterocigótico APOE2/4 hay una aparición más temprana de ICH, mayor propagación de la hemorragia y, por lo tanto, peor prognosis (Charidimou et al., 2012, 2017; Greenberg et al., 1998; Yamada, 2015).

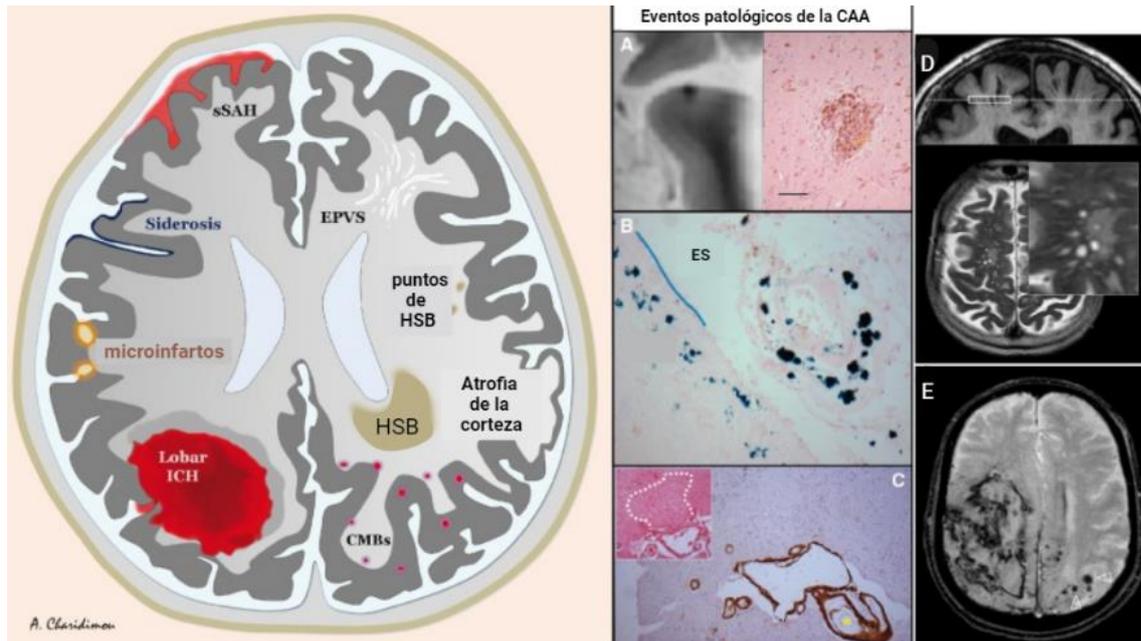
## **4.2 FACTORES DE RIESGO NO GENÉTICOS**

La CAA puede presentarse en pacientes que carecen de historial hipertensivo, diabetes o hiperlipidemia, por lo que no se puede relacionar con factores de riesgo vasculares habituales. Sin embargo, un episodio hipertensivo puntual puede inducir la rotura de un vaso debilitado por la deposición de A $\beta$  (Charidimou et al., 2017; Singh et al., 2022).

# **5 ASPECTOS CLÍNICOS**

## **5.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Clínicamente, la angiopatía amiloide cerebral se puede clasificar en moderada, leve o grave dependiendo del tipo de lesión que produzca. Aunque a veces puede ser asintomática, la manifestación más grave supone hemorragias cerebrales debido a una pérdida de la integridad de los vasos sanguíneos afectados, principalmente en la zona posterior del cerebro. Otras incluyen ensanchamiento del espacio perivascular, microhemorragias lobares, hiperintensidades de la sustancia blanca y siderosis superficial, que hace referencia a la deposición de moléculas procedentes de la sangre. También se han descrito microinfartos, atrofia de la corteza, deterioro cognitivo y en ocasiones, demencia [Fig.6] (Desimone et al., 2017).



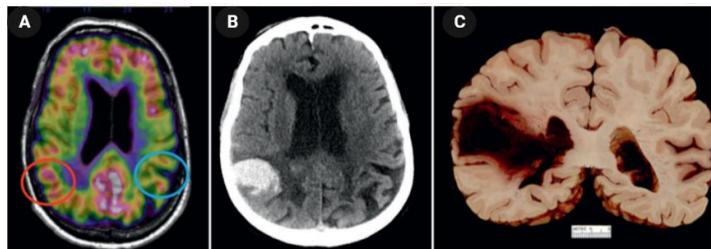
**Figura 6. Eventos patológicos de la CAA.** (A) Microhemorragia lobar detectada con MRI (izquierda) y con tinción de hematoxilina y eosina (derecha). (B) Tinción “prussian blue” de siderosis superficial en el espacio subaracnoideo (ES). (C) Microinfarto acompañado de depósito de A $\beta$ , tinción inmunohistoquímica. (D-E) **Eventos visibles con MRI:** (D) Atrfia de la corteza visible de forma coronal (arriba) y horizontal (abajo). Dilatación del espacio perivascular (ampliación). (E) Hemorragia intracerebral, y presencia de múltiples microhemorragias. EPVS= ensanchamiento del espacio perivascular; CMBs= microhemorragias cerebrales; sSAH= hemorragia en el espacio subaracnoideo; HSB= hiperintensidad de la sustancia blanca, ICH= hemorragia intracerebral. Adaptado de Charidimou et al., 2017.

## 5.2 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico más preciso se realiza mediante una autopsia o biopsia del tejido cerebral, pero, debido al riesgo de sangrado, se recurre a técnicas de neuroimagen. La MRI siguiendo un criterio conocido como “Boston Criteria 2.0” se utiliza para recoger la probabilidad de padecer CAA, donde se pretende mejorar la sensibilidad del diagnóstico sin necesidad de utilizar técnicas invasivas. El diagnóstico, puede ser “probable respaldado por biopsia”, “probable” si hay más de una hemorragia lobar visible con MRI, además de otras manifestaciones como siderosis superficial y ensanchamiento del espacio perivascular. Por último, “posible” si hay ocurrencia de una única hemorragia (Charidimou et al., 2022).

Para poder detectar la enfermedad en estadios tempranos, es necesario buscar una molécula u otro elemento que permita identificar el proceso fisiopatológico subyacente. Para ello, se han buscado distintos marcadores, incluyendo el PET amiloide (del inglés, *Positron Emission*

*Tomography*) o la medida de los niveles de beta amiloide en el líquido cefalorraquídeo. En el PET, se pueden detectar niveles altos de A $\beta$  usando un compuesto conocido como Pittsburgh B [Fig.7]. En el líquido cefalorraquídeo, los niveles disminuyen como consecuencia del estancamiento del péptido en los vasos que se produce durante la CAA. También se pueden identificar cambios en la hiperemia funcional mediante el estudio de la respuesta a estímulos visuales. Esto se realiza mediante MRI funcional y midiendo los niveles de oxígeno en la sangre (BOLD fMRI). De esta forma, la señal que se registra en pacientes de CAA, disminuye y es más lenta respecto a los controles, es decir, la variación del flujo sanguíneo es menor. Ninguna de estas técnicas ha sido validada aún para el diagnóstico (Charidimou et al., 2022; Desimone et al., 2017; Koemans et al., 2023).



**Figura 7. PET positivo amiloide previo a hemorragia cerebral. (A)** Distribución asimétrica anterior de A $\beta$  (círculo rojo) respecto al círculo azul, donde no se encuentra el péptido. Detectada con Pittsburgh B. **(B)** ICH en el mismo paciente años después visible mediante Tomografía Computarizada. **(C)** Tejido postmortem del mismo paciente. Adaptado de Desimone et al., 2017.

### 5.2.1 PREVALENCIA

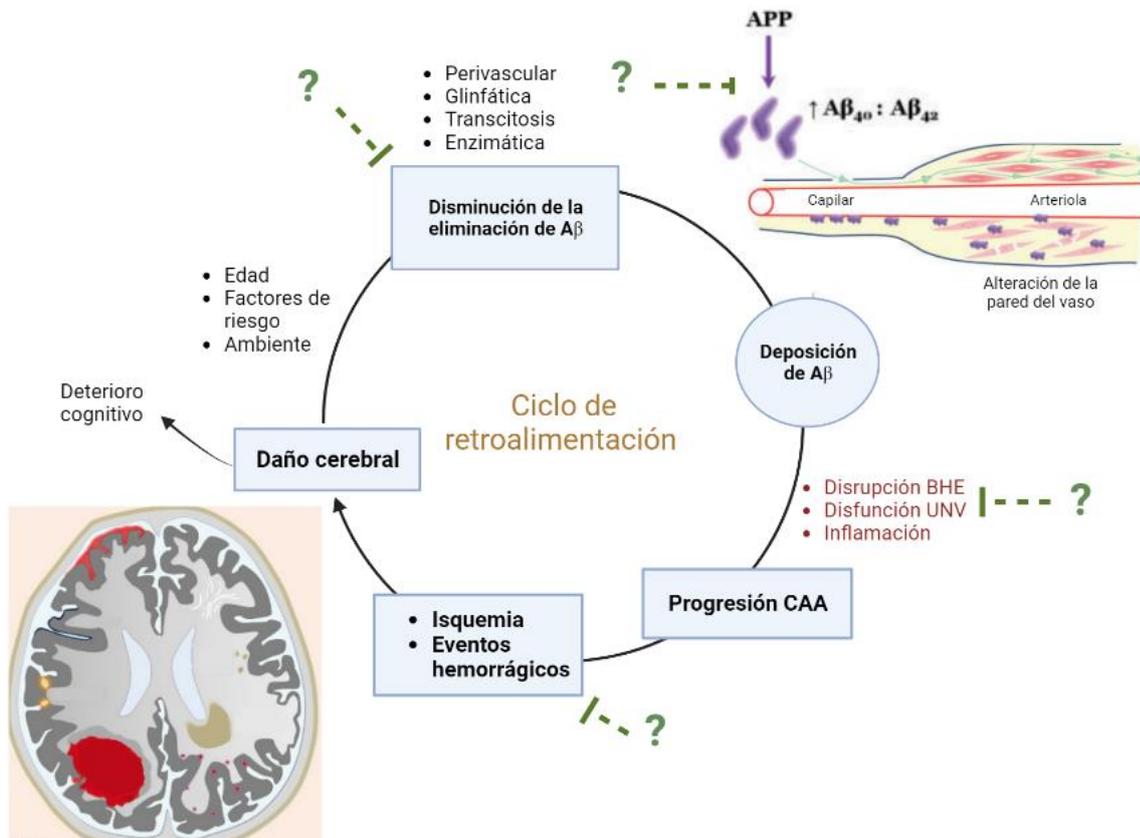
El abanico de manifestaciones de la enfermedad, en ocasiones asintomática, sumado a un diagnóstico definitivo por autopsia, dificultan establecer la prevalencia con exactitud. Sin embargo, se ha confirmado que la prevalencia aumenta con la edad, siendo más común en ancianos que presentan algún tipo de demencia, especialmente la AD. En la AD se han llegado a detectar CAA en un 85-95% de los casos, frente al 23%-40% de la CAA presente en la población general anciana. La prevalencia de la CAA en personas que han sufrido ICH lobar esporádica es del 50-60%, siendo la segunda causa mayoritaria después de la aparición espontánea. Además, las hemorragias relacionadas con la CAA son más prevalentes en mujeres, al contrario que en la población general, donde la ICH es más común en hombres (Charidimou et al., 2017; Greenberg et al., 2020; Jäkel et al., 2022; Singh et al., 2022).

## 6 MODELOS ANIMALES DE LA CAA.

Para estudiar los mecanismos fisiopatológicos de la CAA, así como ensayar la potencialidad de las distintas dianas terapéuticas, es necesario recurrir a modelos animales. Aunque la CAA puede ocurrir de manera esporádica en especies como gatos, perros y primates, debido a los costes y problemas éticos asociados al uso de estos modelos, se recurre a roedores. El modelo más estudiado y el único que no posee deposición amiloide en el parénquima es el ratón APPDutch, con la mutación holandesa E693Q (característica de la HCHWA-D). Se han desarrollado otros modelos de la enfermedad, algunos conjuntos a la enfermedad de Alzheimer, como el ratón Tg2576, que posee la doble mutación sueca de APP (K670/M671). Este modelo podría ser muy útil en el estudio conjunto de ambas patologías. Por otro lado, el modelo APP23, que también presenta la doble mutación sueca de APP, pero bajo el control de otro promotor, muestra predominancia por la deposición de A $\beta$  en los capilares por lo que podría ser un buen modelo para la CAA esporádica de tipo I. Otro modelo, el Tg-SwDI, que posee la mutación sueca, la holandesa y la de Iowa, presenta deterioro cognitivo. En resumen, a pesar de que el número de modelos aumenta, a día de hoy se carece de un modelo que posea todas las características patológicas específicas de la CAA humana (Gatti et al., 2020).

## 7 ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Hasta ahora, no se ha diseñado un tratamiento eficaz contra la CAA. El enfoque actual en clínica es la reducción del riesgo de sufrir ICH que no difiere del tratamiento contra las ICH espontáneas (Yamada, 2015). Sin embargo, existen posibles dianas terapéuticas a distintos niveles de la patogenicidad de la CAA. Actualmente se están realizando muchos esfuerzos en encontrar un posible tratamiento eficaz contra alguna de estas dianas para ayudar a prevenir el desarrollo de la enfermedad, en lugar de tratar sus síntomas [Fig.8].



**Figura 8. Esquema del ciclo de retroalimentación durante la CAA.** Distintos eventos contribuyen en el desarrollo de la CAA. En verde se muestran las posibles dianas terapéuticas contra la enfermedad. Creado en BioRender y adaptado de Charidimou et al., 2017.

## 7.1 DISMINUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE Aβ Y AUMENTO DE SU ELIMINACIÓN

Al estar el péptido Aβ involucrado en la mayoría de los casos de CAA, impedir su producción y acumulación sería clave en la prevención de la aparición y en el retraso del desarrollo de la enfermedad. Una posible diana sería impedir su producción mediante la inhibición de la β-secretasa o BACE, encargada del procesamiento amiloidogénico de APP. Aunque en estudios de Alzheimer han detectado efectos secundarios sistémicos como la hepatotoxicidad y en algunos casos, aumento de microhemorragias (Beckmann et al., 2016; Novak et al., 2020). En ratones APPDutch, cuando se inhibía a BACE al inicio de la patología amiloide, había un retraso en la progresión de la enfermedad (Schelle et al., 2019).

Anteriormente se han intentado desarrollar algunos tratamientos específicos contra la deposición de Aβ<sub>40</sub>. La compañía farmacéutica Pfizer demostró en ratones PSAPP (doble mutantes para la presenilina y APP) la eficacia de Ponezumab (PF-04360365), un anticuerpo contra Aβ<sub>40</sub>. Ponezumab consigue movilizar el péptido del líquido intersticial y restaurar la

reactividad vascular (Bales et al., 2016) pero los resultados en ensayos clínicos de fase 2 (Clinical Trials: NCT01821118) no mostraron mejorías clínicas (Leurent et al., 2019). Por otro lado, la inmunoterapia contra A $\beta$  puede producir lo que se conoce como ARIA (del inglés, *amyloid-related imaging abnormalities*) un efecto secundario caracterizado por edemas y hemorragias, visibles con MRI, además de siderosis superficial. Su origen puede residir en la movilización de A $\beta$ <sub>42</sub> de las placas parenquimales, que aumenta la saturación de las vías de drenaje del péptido. Otra posibilidad es que, aunque se elimine el péptido depositado el daño en el vaso permanece, lo que aumenta el riesgo de ICH (Martínez-Lizana et al., 2015).

Frente a la problemática de la inmunoterapia contra A $\beta$  y teniendo en cuenta que APOE es uno de los factores de riesgo más importantes, recientemente se ha ensayado con éxito la acción de un anticuerpo anti-APOE4 (HAE-4) en un modelo animal de CAA. Con HAE-4 se reestablece la función vascular y se promueve la captación de A $\beta$  por la glía, sin aumentar el riesgo de microhemorragias (Xiong et al., 2021).

## 7.2 RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN VASCULAR

Al estar estrechamente relacionados el flujo cerebral con la capacidad de reacción de la UNV frente a un estímulo, una forma de intentar restablecer dicho flujo sería favoreciendo la reactividad vascular. Para ello, recientemente se ha propuesto el uso de flavonoides (Taxifolin) en modelos Tg-SwDI (ratones con triple mutación danesa/ alemana/ Iowa en APP). Taxifolin restablecía los niveles de O<sub>2</sub> en respuesta a hipercapnia, siendo similares a los niveles de ratones *wild-type*, aunque no se ha utilizado en ensayos clínicos específicamente contra la CAA (Saito et al., 2021).

Otras estrategias para recuperar la hiperemia funcional, que se han probado en modelos de Alzheimer, pero no en CAA, son tanto la administración de PIP<sub>2</sub> (fosfatidil inositol 4,5-bisfosfato) como la inhibición de la quinasa que lo utiliza como sustrato para generar PIP<sub>3</sub>, la PI3K (fosfatidil inositol 3-quinasa). El PIP<sub>2</sub> es necesario para iniciar una respuesta vascular de vasodilatación a nivel de las células endoteliales (Mughal et al., 2021; Thakore et al., 2023).

El uso de las células madre mesenquimáticas (MSC) también podrían ser una herramienta muy útil. Sin embargo, dado su imposibilidad de atravesar la BHE, la respuesta inmune que producen en el huésped y su tumorigenicidad, se ha planteado el uso de exosomas procedentes de este tipo de células (MSC-EVs/exo). Su uso en animales de experimentación modelos de CAA inhibe la apoptosis neuronal y promueve la angiogénesis (Zou et al., 2023).

### 7.3 REDUCCIÓN DE LA INFLAMACIÓN.

La inflamación influye considerablemente en la progresión de la CAA. Los exosomas de las células madre mesenquimáticas (MSC-EVs/exo), mencionadas previamente, podrían ser utilizados como inmunomoduladores *per se* al inhibir la vía de NF- $\kappa$ B en células de la microglía (Han et al., 2021) o como vehículos para transportar miRNAs a través de la BHE, que disminuyan la reacción inflamatoria. Por ejemplo, el miR-183-5p parece inhibir la activación del inflamasoma NLRP3 (Zou et al., 2023). Por otro lado, se ha ensayado la administración de minociclina en ratones Tg2576, lo que disminuye la inflamación y la frecuencia de hemorragia. También disminuye la solubilidad de A $\beta$ <sub>40</sub>, lo que podría aumentar su agregación (Yan et al., 2015).

## 8 CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

- i. La CAA es una patología de emergente interés al afectar al 25% de la población anciana, proporción que tiende a aumentar debido al continuo envejecimiento de la población.
- ii. En la CAA, las arterias, arteriolas y capilares de la corteza y leptomeninges, sufren deposición de agregados amiloides, especialmente A $\beta$ <sub>40</sub>, implicado tanto en la forma esporádica como hereditaria de la enfermedad.
- iii. El proceso fisiopatológico de la CAA se desconoce con exactitud. Recientemente se apunta a una disfunción de los sistemas de eliminación del péptido del cerebro, principalmente en el drenaje perivascular.
- iv. Se carece de un método de diagnóstico preciso. Incluir nuevos marcadores de imagen y conocer sus factores de riesgo, resulta indispensable para identificar la CAA en fases tempranas.
- v. Los modelos animales actuales no reproducen la patología humana con exactitud, lo que dificulta el estudio de la enfermedad y la búsqueda de dianas terapéuticas. Esto hace que la mayoría de tratamientos fracase cuando se trasladan a ensayos clínicos, por lo que es indispensable refinarlos.
- vi. Actualmente, el tratamiento de la CAA se basa en prevenir o tratar la recurrencia de ICH. Sería de interés probar tratamientos sinérgicos con distintas estrategias

terapéuticas, especialmente en modelos compartidos con la enfermedad de Alzheimer, al ser enfermedades a menudo concomitantes

- vii. A pesar de haber realizado grandes avances, la comunidad científica se enfrenta aún a muchos retos en lo que respecta a la CAA esporádica.

## 9 BIBLIOGRAFÍA

- Bales, K. R., O'Neill, S. M., Pozdnyakov, N., Pan, F., Caouette, D., Pi, Y., Wood, K. M., Volfson, D., Cirrito, J. R., Han, B. H., Johnson, A. W., Zipfel, G. J., & Samad, T. A. (2016). Passive immunotherapy targeting amyloid- $\beta$  reduces cerebral amyloid angiopathy and improves vascular reactivity. *Brain*, *139*(2), 563–577. <https://doi.org/10.1093/brain/awv313>
- Banerjee, G., Carare, R., Cordonnier, C., Greenberg, S. M., Schneider, J. A., Smith, E. E., Van Buchem, M., Van Der Grond, J., Verbeek, M. M., & Werring, D. J. (2017). The increasing impact of cerebral amyloid angiopathy: Essential new insights for clinical practice. In *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (Vol. 88, Issue 11, pp. 982–994). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314697>
- Beckmann, N., Doelemeyer, A., Zurbrugg, S., Bigot, K., Theil, D., Frieauff, W., Kolly, C., Moulin, P., Neddermann, D., Kreutzer, R., Perrot, L., Brzak, I., Jacobson, L. H., Staufenbiel, M., Neumann, U., & Shimshek, D. R. (2016). Longitudinal noninvasive magnetic resonance imaging of brain microhemorrhages in BACE inhibitor-treated APP transgenic mice. *Neurobiology of Aging*, *45*, 50–60. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.05.009>
- Bélanger, M., Allaman, I., & Magistretti, P. J. (2011). Brain energy metabolism: Focus on Astrocyte-neuron metabolic cooperation. In *Cell Metabolism* (Vol. 14, Issue 6, pp. 724–738). <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.08.016>
- Biffi, A., & Greenberg, S. M. (2011). Cerebral amyloid angiopathy: A systematic review. In *Journal of Clinical Neurology (Korea)* (Vol. 7, Issue 1, pp. 1–9). Korean Neurological Association. <https://doi.org/10.3988/jcn.2011.7.1.1>
- Charidimou, A., Boulouis, G., Gurol, M. E., Ayata, C., Bacskai, B. J., Frosch, M. P., Viswanathan, A., & Greenberg, S. M. (2017). Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. In *Brain* (Vol. 140, Issue 7, pp. 1829–1850). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/brain/awx047>
- Charidimou, A., Boulouis, G., Pasi, M., Gokcal, E., Martinez-Ramirez, S., Warren, A. B., Gurol, M. E., Viswanathan, A., Greenberg, S. M., Albucher, J. F., Charidimou, A., Boulouis, G., Frosch, M. P., Baron, J.-C., Pasi, M., Francois Albucher, J., Banerjee, G., Barbato, C., Bonneville, F., ... Greenberg, S. M. (2022). The Boston criteria version 2.0

- for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. In *Articles Lancet Neurol* (Vol. 21). [www.thelancet.com/neurology](http://www.thelancet.com/neurology)
- Charidimou, A., Gang, Q., & Werring, D. J. (2012). Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: Recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. In *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (Vol. 83, Issue 2, pp. 124–137). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301308>
- Chuang, E., Hori, A. M., Hesketh, C. D., & Shorter, J. (2018). Amyloid assembly and disassembly. In *Journal of Cell Science* (Vol. 131, Issue 8). Company of Biologists Ltd. <https://doi.org/10.1242/jcs.189928>
- Desimone, C. V., Graff-Radford, J., El-Harasis, M. A., Rabinstein, A. A., Asirvatham, S. J., & Holmes, D. R. (2017). *THE PRESENT AND FUTURE STATE-OF-THE-ART REVIEW Diagnosis, Clinical Implications, and Management Strategies in Atrial Fibrillation*.
- Domingues-Montanari, S., Hernandez-Guillamon, M., Fernandez-Cadenas, I., Mendioroz, M., Boada, M., Munuera, J., Rovira, A., Maisterra, O., Parés, M., Gutierrez, M., Alvarez-Sabin, J., Chacón, P., Delgado, P., & Montaner, J. (2011). ACE variants and risk of intracerebral hemorrhage recurrence in amyloid angiopathy. *Neurobiology of Aging*, 32(3), 551.e13-551.e22. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.01.019>
- Fang, C., Magaki, S. D., Kim, R. C., Kalaria, R. N., Vinters, H. V., & Fisher, M. (2023). Arteriolar neuropathology in cerebral microvascular disease. In *Neuropathology and Applied Neurobiology* (Vol. 49, Issue 1). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/nan.12875>
- Farris, W., Schütz, S. G., Cirrito, J. R., Shankar, G. M., Sun, X., George, A., Leissring, M. A., Walsh, D. M., Wei, Q. Q., Holtzman, D. M., & Selkoe, D. J. (2007). Loss of neprilysin function promotes amyloid plaque formation and causes cerebral amyloid angiopathy. *American Journal of Pathology*, 171(1), 241–251. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070105>
- Gatti, L., Tinelli, F., Scelzo, E., Arioli, F., Di Fede, G., Obici, L., Pantoni, L., Giaccone, G., Caroppo, P., Parati, E. A., & Bersano, A. (2020). Understanding the pathophysiology of cerebral amyloid angiopathy. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 10). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21103435>

- Gireud-Goss, M., Mack, A. F., McCullough, L. D., & Urayama, A. (2021). Cerebral Amyloid Angiopathy and Blood-Brain Barrier Dysfunction. In *Neuroscientist* (Vol. 27, Issue 6, pp. 668–684). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1073858420954811>
- Greenberg, S. M., Bacskai, B. J., Hernandez-Guillamon, M., Pruzin, J., Sperling, R., & van Veluw, S. J. (2020). Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease — one peptide, two pathways. In *Nature Reviews Neurology* (Vol. 16, Issue 1, pp. 30–42). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0281-2>
- Greenberg, S. M., Vonsattel, J. P., Segal, A. Z., Chiu, R. I., Clatworthy, A. E., Liao, A., Hyman, M. P., & Rebeck, G. W. (1998). Association of apolipoprotein E  $\epsilon$ 2 and vasculopathy in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*, 50(4), 961–965. <https://doi.org/DOI:https://doi.org/10.1212/WNL.50.4.961>
- Han, M., Cao, Y., Guo, X., Chu, X., Li, T., Xue, H., Xin, D., Yuan, L., Ke, H., Li, G., & Wang, Z. (2021). Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles promote microglial M2 polarization after subarachnoid hemorrhage in rats and involve the AMPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 133. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111048>
- Hawkes, C. A., Sullivan, P. M., Hands, S., Weller, R. O., Nicoll, J. A. R., & Carare, R. O. (2012). Disruption of arterial perivascular drainage of amyloid- $\beta$  from the brains of mice expressing the human APOE  $\epsilon$ 4 allele. *PLoS ONE*, 7(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041636>
- Jäkel, L., De Kort, A. M., Klijn, C. J. M., Schreuder, F. H. B. M., & Verbeek, M. M. (2022). Prevalence of cerebral amyloid angiopathy: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's and Dementia*, 18(1), 10–28. <https://doi.org/10.1002/alz.12366>
- Keable, A., Fenna, K., Yuen, H. M., Johnston, D. A., Smyth, N. R., Smith, C., Salman, R. A. S., Samarasekera, N., Nicoll, J. A. R., Attems, J., Kalaria, R. N., Weller, R. O., & Carare, R. O. (2016). Deposition of amyloid  $\beta$  in the walls of human leptomenigeal arteries in relation to perivascular drainage pathways in cerebral amyloid angiopathy. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1862(5), 1037–1046. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.08.024>
- Koemans, E. A., Chhatwal, J. P., van Veluw, S. J., van Etten, E. S., van Osch, M. J. P., van Walderveen, M. A. A., Sohrabi, H. R., Kozberg, M. G., Shirzadi, Z., Terwindt, G. M., van Buchem, M. A., Smith, E. E., Werring, D. J., Martins, R. N., Wermer, M. J. H., &

- Greenberg, S. M. (2023). Progression of cerebral amyloid angiopathy: a pathophysiological framework. *The Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00114-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00114-X)
- Leurent, C., Goodman, J. A., Zhang, Y., He, P., Polimeni, J. R., Gurol, M. E., Lindsay, M., Frattura, L., Sohur, U. S., Viswanathan, A., Bednar, M. M., Smith, E. E., & Greenberg, S. M. (2019). Immunotherapy with ponezumab for probable cerebral amyloid angiopathy. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 6(4), 795–806. <https://doi.org/10.1002/acn3.761>
- Liu, C. C., Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2013). Apolipoprotein e and Alzheimer disease: Risk, mechanisms and therapy. In *Nature Reviews Neurology* (Vol. 9, Issue 2, pp. 106–118). <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.263>
- Martínez-Lizana, E., Carmona-Iragui, M., Alcolea, D., Gómez-Choco, M., Vilaplana, E., Sánchez-Saudinós, M. B., Clarimón, J., Hernández-Guillamon, M., Munuera, J., Gelpi, E., Gómez-Anson, B., De Juan-Delago, M., Delgado-Mederos, R., Montaner, J., Ois, A., Amaro, S., Blesa, R., Martí-Fàbregas, J., Lleó, A., & Fortea, J. (2015). Cerebral amyloid angiopathy-related atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: An ARIA before the tsunami. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 35(5), 710–717. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.25>
- Morrone, C. D., Bishay, J., & McLaurin, J. (2020). Potential role of venular amyloid in alzheimer's disease pathogenesis. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 6). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21061985>
- Mughal, A., Harraz, O. F., Gonzales, A. L., Hill-Eubanks, D., & Nelson, M. T. (2021). PIP2Improves Cerebral Blood Flow in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Function*, 2(2). <https://doi.org/10.1093/function/zqab010>
- Nedergaard, M., & Goldman, S. A. (2020). Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. In *Science* (Vol. 370, Issue 6512). American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.abb8739>
- Nelson, A. R., Sagare, A. P., & Zlokovic, B. V. (2017). Role of clusterin in the brain vascular clearance of amyloid- $\beta$ . In *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (Vol. 114, Issue 33, pp. 8681–8682). National Academy of Sciences. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711357114>

- Novak, G., Streffer, J. R., Timmers, M., Henley, D., Brashear, H. R., Bogert, J., Russu, A., Janssens, L., Tesseur, I., Tritsmans, L., Van Nueten, L., & Engelborghs, S. (2020). Long-term safety and tolerability of atabecestat (JNJ-54861911), an oral BACE1 inhibitor, in early Alzheimer's disease spectrum patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study and a two-period extension study. *Alzheimer's Research and Therapy*, *12*(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00614-5>
- Pandit, R., Chen, L., & Götz, J. (2020). The blood-brain barrier: Physiology and strategies for drug delivery. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vols. 165–166, pp. 1–14). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.11.009>
- Parodi-Rullán, R. M., Javadov, S., & Fossati, S. (2021). Dissecting the crosstalk between endothelial mitochondrial damage, vascular inflammation, and neurodegeneration in cerebral amyloid angiopathy and alzheimer's disease. *Cells*, *10*(11). <https://doi.org/10.3390/cells10112903>
- Qi, X. mei, & Ma, J. fang. (2017). The role of amyloid beta clearance in cerebral amyloid angiopathy: More potential therapeutic targets. In *Translational Neurodegeneration* (Vol. 6, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40035-017-0091-7>
- Rudolf Thal, D., Ghebremedhin, E., Yamaguchi, H., Del Tredici, K., & Braak, H. (2002). Two Types of Sporadic Cerebral Amyloid Angiopathy. In *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* (Vol. 61, Issue 3). <https://academic.oup.com/jnen/article/61/3/282/2610063>
- Saito, S., Tanaka, M., Satoh-Asahara, N., Carare, R. O., & Ihara, M. (2021). Taxifolin: A Potential Therapeutic Agent for Cerebral Amyloid Angiopathy. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643357>
- Schaeffer, S., & Iadecola, C. (2021). Revisiting the neurovascular unit. In *Nature Neuroscience* (Vol. 24, Issue 9, pp. 1198–1209). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00904-7>
- Schelle, J., Wegenast-Braun, B. M., Fritschi, S. K., Kaeser, S. A., Jährling, N., Eicke, D., Skodras, A., Beschorner, N., Obermueller, U., Häsler, L. M., Wolfer, D. P., Mueggler, T., Shimshek, D. R., Neumann, U., Dodt, H. U., Staufenbiel, M., & Jucker, M. (2019). Early A $\beta$  reduction prevents progression of cerebral amyloid angiopathy. *Annals of Neurology*, *86*(4), 561–571. <https://doi.org/10.1002/ana.25562>

- Segarra, M., Aburto, M. R., Hefendehl, J., & Acker-Palmer, A. (2019). Neurovascular Interactions in the Nervous System. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100818>
- Singh, B., Lavezo, J., Gavito-Higueroa, J., Ahmed, F., Narasimhan, S., Brar, S., Cruz-Flores, S., & Kraus, J. (2022). Updated Outlook of Cerebral Amyloid Angiopathy and Inflammatory Subtypes: Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis and Management. In *Journal of Alzheimer's Disease Reports* (Vol. 6, Issue 1, pp. 627–639). IOS Press BV. <https://doi.org/10.3233/ADR-220055>
- Smith, E. E. (2018). Cerebral amyloid angiopathy as a cause of neurodegeneration. In *Journal of Neurochemistry* (Vol. 144, Issue 5, pp. 651–658). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jnc.14157>
- Soto-Rojas, L. O., Campa-Córdoba, B. B., Harrington, C. R., Salas-Casas, A., Hernandez-Alejandro, M., Villanueva-Fierro, I., Bravo-Muñoz, M., Garcés-Ramírez, L., De La Cruz-López, F., Ontiveros-Torres, M. Á., Gevorkian, G., Pacheco-Herrero, M., & Luna-Muñoz, J. (2021). Insoluble vascular amyloid deposits trigger disruption of the neurovascular unit in Alzheimer's disease brains. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7). <https://doi.org/10.3390/ijms22073654>
- Soto-Rojas, L. O., Pacheco-Herrero, M., Martínez-Gómez, P. A., Campa-Córdoba, B. B., Apátiga-Pérez, R., Villegas-Rojas, M. M., Harrington, C. R., de la Cruz, F., Garcés-Ramírez, L., & Luna-Muñoz, J. (2021). The neurovascular unit dysfunction in Alzheimer's disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 4, pp. 1–27). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22042022>
- Strope, T. A., & Wilkins, H. M. (2023). Amyloid precursor protein and mitochondria. In *Current Opinion in Neurobiology* (Vol. 78). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2022.102651>
- Tarasoff-Conway, J. M., Carare, R. O., Osorio, R. S., Glodzik, L., Butler, T., Fieremans, E., Axel, L., Rusinek, H., Nicholson, C., Zlokovic, B. V., Frangione, B., Blennow, K., Ménard, J., Zetterberg, H., Wisniewski, T., & De Leon, M. J. (2015). Clearance systems in the brain - Implications for Alzheimer disease. In *Nature Reviews Neurology* (Vol. 11, Issue 8, pp. 457–470). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.119>

- Tatulian, S. A. (2022). Challenges and hopes for Alzheimer's disease. In *Drug Discovery Today* (Vol. 27, Issue 4, pp. 1027–1043). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.01.016>
- Thakore, P., Yamasaki, E., Ali, S., Sanchez Solano, A., Gao, X., Chaumeil, M. M., Gould, D. B., & Earley, S. (n.d.). *PI3K block restores age-dependent neurovascular coupling defects I associated with cerebral small vessel disease*. <https://doi.org/10.1101/2023.03.03.531032>
- Uspenskaia, O., Liebetrau, M., Herms, J., Danek, A., & Hamann, G. F. (2004). Aging is associated with increased collagen type IV accumulation in the basal lamina of human cerebral microvessels. *BMC Neuroscience*, 5. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-5-37>
- Weller, R. O., Subash, M., Preston, S. D., Mazanti, I., & Carare, R. O. (2008). Perivascular drainage of amyloid- $\beta$  peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathology*, 18(2), 253–266. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2008.00133.x>
- Xiong, M., Jiang, H., Serrano, J. R., Gonzales, E. R., Wang, C., Gratuze, M., Hoyle, R., Bien-Ly, N., Silverman, A. P., Sullivan, P. M., Watts, R. J., Ulrich, J. D., Zipfel, G. J., & Holtzman, D. M. (2021). APOE immunotherapy reduces cerebral amyloid angiopathy and amyloid plaques while improving cerebrovascular function. *Science Translational Medicine*, 13(581). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd7522>
- Yamada, M. (2004). Cerebral amyloid angiopathy and gene polymorphisms. *Journal of the Neurological Sciences*, 226(1-2 SPEC.ISS.), 41–44. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.09.009>
- Yamada, M. (2015). Cerebral amyloid angiopathy: Emerging concepts. In *Journal of Stroke* (Vol. 17, Issue 1, pp. 17–30). Korean Stroke Society. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.1.17>
- Yamada, M., Hamaguchi, T., & Sakai, K. (2019). Acquired cerebral amyloid angiopathy: An emerging concept. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Vol. 168, pp. 85–95). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.05.012>
- Yan, P., Zhu, A., Liao, F., Xiao, Q., Kraft, A. W., Gonzales, E., Perez, R., Greenberg, S. M., Holtzman, D. M., & Lee, J. M. (2015). Minocycline Reduces Spontaneous Hemorrhage in

- Mouse Models of Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*, 46(6), 1633–1640. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008582>
- Zlokovic, B. V. (2011). Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 12, Issue 12). <https://doi.org/10.1038/nrn3114>
- Zou, K., Maeda, T., Watanabe, A., Liu, J., Liu, S., Oba, R., Satoh, Y. I., Komano, H., & Michikawa, M. (2009). A $\beta$ 42-to-A $\beta$ 40- and angiotensin-converting activities in different domains of angiotensin-converting enzyme. *Journal of Biological Chemistry*, 284(46), 31914–31920. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.011437>
- Zou, K., Yamaguchi, H., Akatsu, H., Sakamoto, T., Ko, M., Mizoguchi, K., Gong, J. S., Yu, W., Yamamoto, T., Kosaka, K., Yanagisawa, K., & Michikawa, M. (2007). Angiotensin-converting enzyme converts amyloid  $\beta$ -protein 1-42 (A $\beta$ 1-42) to A $\beta$ 1-40, and its inhibition enhances brain A $\beta$  deposition. *Journal of Neuroscience*, 27(32), 8628–8635. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1549-07.2007>
- Zou, Y., Liao, L., Dai, J., Mazhar, M., Yang, G., Wang, H., Dechsupa, N., & Wang, L. (2023). Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles/exosome: A promising therapeutic strategy for intracerebral hemorrhage. In *Regenerative Therapy* (Vol. 22, pp. 181–190). Japanese Society of Regenerative Medicine. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2023.01.006>