

Sistema renina-angiotensina en la enfermedad de Alzheimer

The renin-angiotensin system in Alzheimer's disease

Martín Alexander Lauxmann¹  Ornella Conte², Ezequiel Bruna-Haupt², Mariela M. Gironacci² 

1. Institute for Biochemistry, Brandenburg Medical School, Alemania. Martin.Lauxmann@mhb-fontane.de

2. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, IQUIFIB (UBA-CONICET), Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Mariela Gironacci Email: marielagironacci@gmail.com; mariela@qb.ffyb.uba.ar

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la acumulación de depósitos de amiloide β e hiperfosforilación de la proteína Tau. Sin embargo, en los últimos años numerosas evidencias demuestran que alteraciones vasculares relacionadas con la edad y factores de riesgo cardiovascular contribuyen significativamente al desarrollo de EA. En este contexto, las drogas cuyo blanco terapéutico es el sistema renina-angiotensina (SRA), utilizadas ampliamente en el tratamiento de la hipertensión arterial, han demostrado un alto potencial en retrasar el desarrollo de EA debido a su acción sobre el SRA cerebral. En la EA, el eje presor ECA/Ang II/RAT1 del SRA está sobreactivado y es responsable del estrés oxidativo, neuroinflamación, aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, disfunción de astrocitos y disminución del flujo sanguíneo cerebral que ocurren en la EA. En concordancia, estudios retrospectivos han demostrado un riesgo reducido de desarrollar EA en aquellos sujetos bajo tratamiento con bloqueantes del SRA. Este artículo se focaliza en la relación entre el SRA y la EA.

Palabras claves: sistema renina-angiotensina, enfermedad de Alzheimer, cerebro, hipertensión

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by the accumulation of β -amyloid deposits and hyperphosphorylation of the Tau protein. In recent years, however, a growing body of evidence has demonstrated that age-related vascular alterations and cardiovascular risk factors play a significant role in the pathogenesis of AD. Within this context, pharmacological agents targeting the renin-angiotensin system (RAS), widely prescribed for the treatment of hypertension, have shown considerable potential in delaying the progression of AD due to their actions on the cerebral RAS. In AD, the pressor axis comprising ACE/Ang II/AT1R within the RAS is overactivated, contributing to oxidative stress, neuroinflammation, increased permeability of the blood-brain barrier, astrocyte dysfunction, and reductions in cerebral blood flow, all of which are hallmark features of the disease. Consistent with these findings, retrospective studies have reported a decreased risk of developing AD among individuals treated with RAS inhibitors. This article focuses on the interplay between the RAS and AD.

Keywords: renin-angiotensin system, Alzheimer's disease, brain, hypertension

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA), descrita por primera vez por Alois Alzheimer en el año 1906¹, es un desorden neurodegenerativo vinculado al proceso de envejecimiento caracterizado por la pérdida progresiva de la memoria y por una deficiencia de la función cognitiva². Se caracteriza por pérdida de memoria, alteración de la orientación espacial y temporal, agnosia, trastornos del lenguaje, alteraciones del estado de ánimo, vagabundeo y otras funciones cognitivas y neuropsiquiátricas que reducen la capacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria. Estos efectos ocurren principalmente debido al deterioro de las neuronas de la corteza y el hipocampo, que son las áreas específicas del cerebro más responsables de las actividades cognitivas. La progresión de la enfermedad conduce a cambios cerebrales, como la reducción de la transferencia de información a través de las sinapsis, lo que resulta en la muerte de neuronas, contribuyendo así al deterioro de las habilidades cognitivas y funcionales. Se estima que el número de casos de EA en todo el mundo es de 46.8 millones, una cifra que se espera casi se duplique cada 20 años, alcanzando los 131.5 millones en 2050³. El mayor factor de riesgo para la EA es la edad y, desde que la expectativa de vida se ha alargado, se estima que el 50% de la población de más de 80 años se verá afectada⁴⁻⁶. A pesar de haber sido descubierta hace más de un siglo, la EA sigue siendo una enfermedad incurable y solo cuatro medicamentos han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para aliviar los síntomas cognitivos, los cuales sin embargo son totalmente incapaces de modificar o frenar la progresión de la enfermedad, la neurodegeneración o la pérdida de memoria.

La EA puede presentarse en dos formas: la forma esporádica de inicio tardío de la enfermedad, que es el tipo más prevalente, y la forma familiar de inicio temprano, que representa el 1-5% de todos los casos. En estos casos, la EA aparece debido a una causa genética familiar que involucra mutaciones en los genes que codifican la proteína precursora de amiloide (APP) y las proteínas presenilina 1 y 2, y los síntomas pueden observarse entre los 30 y 65 años de edad⁷. En cuanto a la forma esporádica de inicio tardío de la EA, a pesar de ser especialmente observada en personas mayores de 65 años, se cree que la enfermedad puede surgir una o dos décadas antes de los primeros síntomas⁸. En esos primeros años, el cerebro es capaz de compensar las

alteraciones provocadas por la enfermedad, sin exhibir ningún síntoma o señal característica de la EA. No obstante, a medida que la enfermedad progresa, el cerebro pierde su capacidad de revertir los efectos perjudiciales y surgen los síntomas⁶. El principal factor genético de riesgo asociado con esta forma de EA de inicio tardío es la Apolipoproteína E4 (ApoE4); sin embargo, no todos los pacientes con EA llevan el gen ApoE4 y no todos los portadores de ApoE4 terminan desarrollando la enfermedad. Por lo tanto, otros factores pueden influir en el desarrollo de esta forma tardía de la enfermedad⁹.

Cada vez hay más pruebas que reconocen a la EA como una enfermedad multifactorial con un alto grado de heterogeneidad y con múltiples contribuyentes a su fisiopatología, incluida la disfunción vascular⁴. La EA se define como una enfermedad neurodegenerativa basada en la presencia de depósitos del péptido β -amiloide (A β) en el espacio intercelular, y acumulación intracelular de ovillos neurofibrilares compuestos por la proteína tau hiperfosforilada dentro de las neuronas¹⁰ junto con un componente neuroinflamatorio que involucra células del sistema inmune innato¹¹. El A β es un péptido de 37-43 aminoácidos que deriva de la degradación proteolítica de la proteína precursora de amiloide (APP) por las secretasas α y γ (vía amiloidogénica). En la vía alternativa no amiloidogénica, la APP se cliva por la α -secretasa¹². La EA comienza con varios defectos genéticos, que conducen a alteraciones en el contenido de APP o en el procesamiento proteolítico, o a cambios en la estabilidad o agregación de A β . Estos a su vez resultan en un desequilibrio crónico entre la síntesis y clearance de A β . Se han identificado tres especies de A β (A β 40, A β 42 y A β 43) que se acumulan en las placas amiloides del cerebro humano. Las especies más largas, A β 42 y A β 43, son altamente amiloidogénicas y neurotóxicas, siendo la forma A β 42 la más neurotóxica¹². Sin embargo, la forma más corta, A β 40, inhibe la formación de placas amiloides y la neurotoxicidad de A β 42¹³. El A β se libera extra e intracelularmente y también puede acumularse extra e intracelularmente. La acumulación gradual de A β agregado inicia una cascada compleja de múltiples pasos que incluye gliosis, cambios inflamatorios, cambios neuríticos/sinápticos, la formación de ovillos neurofibrilares y la pérdida del transmisor. La agregación de A β solubles fisiológicos a oligómeros.

y grandes fibrillas A β se considera actualmente como un evento crucial en la EA⁴.

La acumulación in vivo de A β contribuye al proceso de neurodegeneración observado en el cerebro.

Se ha demostrado que los compartimentos lisosomales-endosomales, que actúan como uno de los sitios para el metabolismo de la APP, presentan una actividad alterada en neuronas predominantemente "en riesgo" del cerebro con EA. Estos cambios están representados por un mayor volumen en los endosomas tempranos y lisosomas, expresión aumentada de proteínas implicadas en la regulación de la endocitosis y aumento de la síntesis de las proteasas lisosomales, incluidas ciertas proteasas con actividades potenciales de APP secretasa y catepsinas B y D5¹⁴.

Los ovillos neurofibrilares se presentan fundamentalmente en el sistema locus cerúleo-noradrenalina, el cual juega un papel crítico en varias funciones celulares que incluyen la atención, la excitación, la emoción, la cognición y el ciclo sueño-vigilia. La disfunción sináptica en la EA ocurre aparentemente mucho antes de que se observe la pérdida de sinapsis y neuronas, y según varias evidencias es causada por la acumulación de oligómeros solubles de A β ^{4,10}.

Un mecanismo ampliamente aceptado subyacente a la EA es la neuroinflamación causada por la acumulación de A β en el cerebro resultante del defectuoso proceso de remoción de A β por parte de microglías a través de ciertos receptores de superficie o de astrocitos reactivos capaces de degradar las placas amiloides¹¹. Por otro lado, se ha sugerido que A β podría constituir el subproducto de una inflamación cerebral local preexistente caracterizado por microglías activadas, astrocitos y neuronas que a su vez producen citoquinas proinflamatorias, así como también otras moléculas inflamatorias¹⁵. Estos eventos modifican la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE), induciendo así el eflujo de factores proinflamatorios y el reclutamiento de células mieloides o linfocíticas atraídas por un gradiente de quemoquinas en el sistema nervioso central^{15,16}. Si bien no se ha precisado el involucramiento de los oligodendrocitos en la EA, habría evidencias de la contribución de estos en la patogénesis y la progresión de desórdenes neurodegenerativos que incluyen la EA^{11,17}. La densidad poblacional de oligodendrocitos se reduce drásticamente a partir de los 50 años. La pérdida focal de oligodendrocitos o su desmielinización ha sido observada en casos de EA esporádica, pudiendo afectar negativamente al procesamiento cortical y a la formación neurítica¹⁸. Recientemente, se ha observado que defectos estructurales en la mielina asociados al

envejecimiento promueven de manera directa o indirecta la formación de placas A β y serían un factor de riesgo de EA¹⁷. De este modo, la preservación de la salud de los oligodendrocitos o de la integridad de la mielina podría constituir un blanco prometedor en el retraso del desarrollo de EA y en el enlentecimiento de la progresión de esta¹⁷.

Las proteínas tau juegan un papel importante en el ensamblaje de monómeros de tubulina en los microtúbulos y en estabilizar los microtúbulos a otros elementos del citoesqueleto en las neuronas. La formación de microtúbulos es dinámica y crucial para el transporte axonal. La interrupción de este proceso por la fosforilación anormal de tau puede por lo tanto conducir a la disfunción de la transmisión sináptica y muerte neuronal¹⁹. Tau fosforilada acumulada en las espinas dendríticas afecta el tráfico y anclaje sináptico del receptor glutamatérgico¹⁰.

El A β y tau hiperfosforilada tienen efectos citotóxicos tanto directos como indirectos que afectan la neurotransmisión, el transporte axonal, las cascadas de señalización, la función de organelas y la respuesta inmune de manera que resulta en la pérdida sináptica y la disfunción de la liberación de neurotransmisores⁴. Sin embargo, factores adicionales contribuyen al inicio y progresión de los cambios fisiopatológicos de la EA que afectan directamente al sistema vascular cerebral (como fugas de la BHE y deficiencias del flujo sanguíneo) y al sistema inmunológico innato. Esto incluye, pero no se limita a factores de riesgo genéticos, factores vasculares, factores ambientales, incluido el estrés socioeconómico, el microbioma, la disbiosis de la microbiota y el estilo de vida.

Diversas evidencias demuestran una asociación entre la EA y los trastornos vasculares⁴. Esto incluye hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, obesidad, aterosclerosis y enfermedades cardíacas^{4,20,21}. Un gran estudio neuropatológico basado en autopsias reveló que el 80% de los pacientes diagnosticados con EA y sin evidencia de demencia mixta (vascular) presentaron patología vascular que incluía infartos corticales, lagunas, microhemorragias cerebrales y microinfartos múltiples indicativos de enfermedad de vasos pequeños, aterosclerosis intracraneal, arteriosclerosis, espaciamiento perivascular y angiopatía amiloide cerebral, lo que respalda el concepto de que la disfunción cerebrovascular es prominente en la EA¹⁵. Además, la creciente evidencia muestra que los factores de riesgo vascular están asociados con una mayor carga de A β cerebral y de tau, y actúan

de forma sinérgica con la carga de A β aumentando el deterioro cognitivo²². Los cambios arteriales estructurales que conducen a cambios funcionales en el flujo sanguíneo cerebral están asociados con la tasa de acumulación de A β cerebral a lo largo del tiempo y la superposición de patologías cerebrovasculares y cerebrales A β en adultos mayores⁴. En este contexto, el sistema renina-angiotensina (SRA) emerge como un protagonista clave en la patogenia de la EA, particularmente los componentes del SRA involucrados en la regulación cerebrovascular y la inflamación cerebral.

Sistema Renina-Angiotensina y EA

La creciente evidencia indica que la disminución del flujo sanguíneo cerebral, el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno y los mecanismos proinflamatorios aceleran la progresión de la enfermedad neurodegenerativa, tales como se observa en las demencias vasculares y la EA. El SRA contribuye a la disfunción cerebrovascular y al deterioro cognitivo de la EA y otras patologías^{20, 21,23-25}.

El sistema renina-angiotensina (SRA) es clave en la regulación de la presión arterial, y de significancia fisiológica en el sistema nervioso central. Esencialmente, todos los componentes de este sistema están presentes en mamíferos en las diferentes áreas del cerebro. El SRA está compuesto por dos ejes con funciones opuestas: el eje presor, constituido por la enzima convertidora de angiotensina (ECA), angiotensina (Ang) II y el receptor de tipo de Ang (RAT1), cuya sobreactivación conduce al desarrollo de hipertensión y daño de órgano blanco, ya que induce vasoconstricción, neuroinflamación, aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), el estrés oxidativo y la vulnerabilidad a la isquemia, así como también induce disfunción de los astrocitos y una disminución del flujo sanguíneo cerebral²⁶ además de promover la inflamación vascular y tisular y exacerbar la neurodegeneración³. Los fármacos que tienen como blanco terapéutico a este eje son ampliamente utilizados en la clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial. En contraste a este eje presor, el SRA posee un eje contraregulador y protector representado por la ECA2 que cataliza la degradación de Ang II para generar Ang-(1-7), con el receptor Mas (RMas) como el principal mediador de los efectos vasodilatadores, antiproliferativos y anti-inflamatorios de la Ang-(1-7)^{27, 28} (Figura 1).

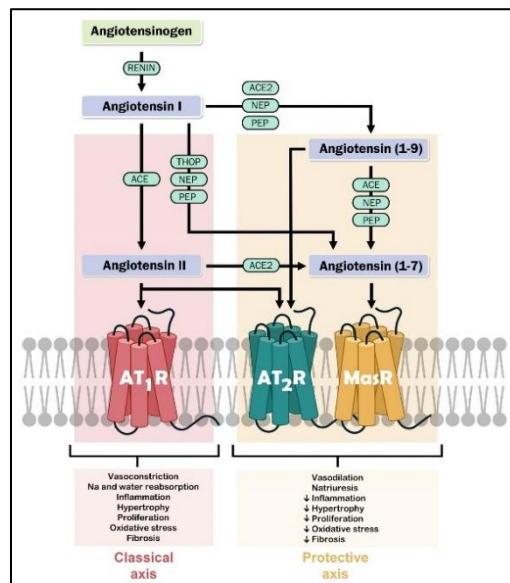


Figura 1. Visión actual del sistema renina-angiotensina. Se presenta la generación de angiotensina II y angiotensina (1-7). El eje presor, representado por angiotensina II, RAT1 y ECA, y el eje protector representado por angiotensina (1-7), RMas, RAT2 y ECA2 están representados. Se incluyen las principales respuestas biológicas acopladas a la estimulación de RAT1, RAT2 y RMas bajo cada receptor. Abreviaturas: ECA, enzima convertidora de angiotensina; ECA2, enzima convertidora de angiotensina 2; Ang II, Angiotensina II; RAT1, receptor tipo 1 de Ang II; RAT2, receptor tipo 2 de Ang II; RMas, receptor Mas; NEP, endopeptidasa neutra (neprilisin); PEP, prolil endopeptidasa; THOP, timopeptidasa oligopeptídica. Figura extraída de Gironacci y Bruna-Haupt, 2024 (Acta Physiol (Oxf). 2024; 240:e14134).

El SRA se expresa y funciona de forma independiente dentro del cerebro y es disfuncional en la EA y demencia²⁹⁻³². Se ha observado hiperactividad del RAT1 en diversas patologías, tales como la aterosclerosis, la diabetes y la EA, y se ha asociado con hipertensión, inflamación cerebral, trastornos autoinmunes y pérdida de la función cognitiva^{20,21,23-25}. Estudios en cerebro humano post mortem indican que la sobreactivación del eje presor del SRA se asocia con elevación de A β y tau en la EA. La actividad de la ECA, los niveles de Ang II y la expresión de los RAT1 están todos aumentados en la EA^{20,30, 33-39}. Los niveles elevados de Ang II activan el RAT1, lo que conduce a efectos deletéreos capaces de interrumpir la consolidación y recuperación de la memoria. Asimismo, la deficiencia del RAT1 disminuye significativamente la generación y acumulación del A β en el cerebro en un modelo de ratón con EA⁴⁰. Este efecto neuroprotector

mediado por la deficiencia de RAT1 se asocia a una disminución de las especies reactivas del oxígeno, observado también al inhibir centralmente la actividad de ECA⁴¹⁻⁴³. Sin embargo, ha surgido cierta controversia con respecto a los efectos de la actividad de la ECA en la EA, ya que algunos autores han reportado que la ECA es capaz de degradar Aβ y, por lo tanto, retardar la agregación de amiloide⁴⁴⁻⁴⁶. Por el contrario, otras investigaciones han revelado que la ECA no influye en la degradación de Aβ en vivo y que los inhibidores de estas enzimas mejoran la función cognitiva en modelos animales de EA^{42, 43, 47, 48}.

La activación del RAT1 por Ang II activa una cascada de señales que involucra a NFκB, un importante factor de transcripción involucrado en las respuestas inflamatorias y la muerte celular neuronal, y STAT3, responsable de inducir gliosis e inflamación, y la quinasa C-jun N-terminal (JNK), responsable de inducir neurotoxicidad y daño en la BHE⁴⁹.

En lo que respecta al eje depresor/protector del SRA, se ha reportado que la actividad de la ECA2, que es la principal responsable de convertir Ang II a Ang-(1-7), está disminuida casi 50% en la corteza frontal media de cerebros humanos postmortem con EA comparados con el de sujetos de la misma edad sin disfunción cognitiva, y ello se correlaciona inversamente con la carga parenquimatosa de Aβ y tau elevada y con la actividad elevada de la ECA⁵⁰. Interesantemente, la reducción de la actividad de la ECA 2 fue aún más pronunciada en pacientes que portaban genes que se sugieren como factores de riesgo genéticos para la EA, como los de ApoE4 y ECA⁵⁰. En concordancia, se ha reportado reducción de ECA2 en el núcleo basal, hipocampo y corteza entorrinal, giro frontal medio, corteza visual y amígdala del cerebro de pacientes con EA⁵¹. Los niveles circulantes de Ang (1-7) también están reducidos en pacientes con EA y se correlacionan con anormalidades en la sustancia blanca⁵². Lo llamativo es que pese a encontrar cambios en las actividades enzimáticas tanto de ECA como ECA2, los autores no evidenciaron cambios en los niveles de Angs en el LCR de pacientes con EA⁵³. Estudios comparativos realizados con muestras de cerebro de 5 pacientes con EA y de 5 personas sanas reveló que la expresión de ECA2 se vio disminuida en pacientes con EA en el núcleo basal, hipocampo, corteza entorrinal, Gyrus frontal medio, corteza visual y amígdala⁵⁴, sugiriendo una función atenuada de ECA2 y por ende un desbalance entre los ejes del SRA en la EA. En contraste, otro estudio realizado con un

mayor número de muestras humanas reveló un aumento en los niveles solubles de la proteína ECA2 como así también de su respectivo transcripto (ARNm). Este aumento se correlacionó positivamente con un aumento en la concentración de Aβ soluble y tau fosforilada insoluble, y negativamente con scores cognitivos y marcadores de células pericíticas⁵⁵. Estos resultados sugirieron que elevados niveles de ECA2 soluble en el cerebro humano podría contribuir al desarrollo de EA⁵⁵.

En modelos animales de EA, la Ang-(1-7), a través de la estimulación del RMas, atenuó el deterioro cognitivo y mejoró el daño en la ultraestructura de las sinapsis hipocampales, redujo la expresión de tau fosforilada del hipocampo y disminuyó los niveles del oligómero Aβ⁵⁶ así como contrarrestó el deterioro cognitivo inducido por la Ang II⁵⁷. Refuerza este antecedente el hecho que la activación de la ECA2 protegió y revirtió la patología hipocampal relacionada con Aβ y el deterioro cognitivo⁵⁸. Un nuevo agonista del RMas, el péptido glicosilado de Ang-(1-7) [Ang-1-6-O-Ser-Glc-NH₂], ha demostrado mejorar el deterioro cognitivo vascular y la disfunción de la memoria relacionada con la inflamación producida⁵⁹. Todo ello demuestra que el eje ECA2/Ang-(1-7) /RMas del SRA presenta un efecto protector a nivel cerebral en la EA y disfunción cognitiva.

Bloqueo del eje presor del SRA y EA

Las evidencias mencionadas señalan un desbalance entre los ejes del SRA en la EA que comprende la sobreactivación del eje presor ECA/AngII/RAT1 y la reducción del eje protector ECA2/Ang-(1-7) /RMas. Por lo tanto, usando como blanco el eje presor del SRA se lograrían efectos preventivos en la función cognitiva. En este sentido, un número creciente de estudios en humanos y animales han demostrado que fármacos antihipertensivos dirigidos al eje presor del SRA, como los inhibidores de la ECA (IECAs) o los bloqueantes del RAT1 (BRAs), disminuyen los factores de riesgo de la EA y presentan propiedades neuroprotectoras, antiinflamatorias, reducen la incidencia de EA, retrasan el deterioro cognitivo, y mejoran la cognición en la EA^{51, 60, 61}.

Estos efectos protectores de los agentes bloqueadores del SRA en la EA están asociados con una disminución de tau y un aumento de Aβ en el LCR, indicativo de deposición de Aβ parenquimatosa reducida, y por sus efectos vasculares (aumento del flujo sanguíneo

cerebral, restauración de la función endotelial, reducción de la inflamación y estrés oxidativo)^{28,51}.

Por otro lado, estos agentes no solo bloquean la generación de Ang II o su actividad por estimulación del RAT1, sino que también producen un aumento en los niveles de Ang-(1-7). Algunos autores afirman que los pacientes tratados con IECAs tendrían mayor disponibilidad de Ang-(1-7), la cual sería la responsable del mejoramiento en los procesos cognitivos⁶². Estudios en pacientes ancianos tratados con IECAs activos centralmente como captopril, fosinopril, lisinopril, perindopril, ramipril y trandolapril, los cuales son liposolubles y tienen la capacidad de atravesar la BHE y penetrar en los tejidos cerebrales, han mostrado una reducción en la velocidad del deterioro cognitivo^{63,64}. La acción de estos fármacos a nivel cognitivo estaría gobernada por mecanismos antiinflamatorios independientes de su efecto hipotensor. En contraste, aquellos fármacos IECAs como benazepril, enalapril, moexipril, y quinapril, que no son activos centralmente por no atravesar la BHE y actuando principalmente como hipotensores, han mostrado no presentar efectos beneficiosos en cuanto al retardo de la pérdida de la función cognitiva⁶³.

Por otro lado, los BRAs como losartan, candesartan, ibersartan, olmesartan, valsartan, y telmisartán han demostrado una capacidad superior en la prevención de la incidencia de demencia y mejoramiento de la función cognitiva en pacientes hipertensos (pero sin enfermedades cerebrovasculares preexistentes) por sobre otros medicamentos como los IECAs, los diuréticos y los β -bloqueantes⁶⁴. Los BRAs proveerían más ventajas respecto de los IECAs⁶⁵ y ello podría explicarse por el bloqueo del RAT1, favoreciendo así que la Ang II active los RAT2, los cuales inducen respuestas protectoras cerebrales, así como también la actividad del eje ECA2/Ang-(1-7) /RMas. La activación de los RAT1 promueve mecanismos neurotóxicos, como estrés oxidativo, neuroinflamación, disfunción endotelial, hipoperfusión y depleción colinérgica, mientras que la estimulación de los RAT2 o RMas contrarresta estos mecanismos^{67,59}. Por lo tanto, el bloqueo selectivo de los RAT1 con BRAs ofrecería una protección superior comparada con la reducción simultánea de las actividades de los RAT1 y RAT2 como consecuencia de la inhibición de la generación de Ang II como ocurriría con los IECAs. De hecho, un ensayo clínico aleatorizado ha demostrado que un año de tratamiento con candesartan, un BRA, indujo resultados

cognitivos positivos superiores a los del lisinopril, un IECA⁶¹. Estos efectos fueron independientes del efecto hipotensor que presenta este fármaco. Otra explicación de la superioridad de los BRAs sobre los IECAs es que muchos de ellos cruzan la BHE, y esto es un desafío en el desarrollo de las nuevas drogas para la EA. Por ejemplo, enalapril no cruza la BHE mientras que la mayoría de los BRAs sí lo hace. Para un mayor detalle del efecto de diferentes IECAs o BRAs sobre la función cognitiva y EA, sugerimos la redacción de las revisiones de 25 y 68.

Conclusiones

Podemos decir que, a pesar de décadas de inversión masiva en investigación y desarrollo de terapias para el tratamiento de la EA, las opciones disponibles actualmente para tratar pacientes con EA son limitadas. La importancia del SRA no solo reside en su participación en la patogenia de la EA, sino por la disponibilidad de fármacos que tienen como blanco a este sistema, los cuales podrían ser pensados para el tratamiento de la EA. Las evidencias clínicas no muestran claramente que la mejora en la función cognitiva debido a un bloqueo del eje presor del SRA se deba a la participación del eje protector de este sistema. Sin embargo, los datos publicados en estudios con animales sugieren que el eje ECA2/Ang-(1-7) /RMas del SRA contribuiría al menos parcialmente en una terapia con IECA o BRA. En este sentido, la continuidad de ensayos clínicos mostrará con certeza la contribución no solo del eje protector del eje del SRA, sino de todo el SRA en la prevención y tratamiento de la EA.

Bibliografía

1. H. D. Yang et al., "History of alzheimer's disease.," *Dement. Neurocognitive Disord.*, vol. 15, no. 4, pp. 115-121, Dec. 2016, doi: 10.12779/dnd.2016.15.4.115.
2. M. Maitre et al., "Myelin in Alzheimer's disease: culprit or bystander?," *Acta Neuropathol. Commun.*, vol. 11, no. 1, p. 56, Mar. 2023, doi: 10.1186/s40478-023-01554-5.
3. A. Sobue et al., "Neuroinflammation in Alzheimer's disease: microglial signature and their relevance to disease.," *Inflamm. Regen.*, vol. 43, no. 1, p. 26, May 2023, doi: 10.1186/s41232-023-00277-3.

4. M. D. Sweeney et al., "Vascular dysfunction-The disregarded partner of Alzheimer's disease.," *Alzheimers Dement*, vol. 15, no. 1, pp. 158-167, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.222.
5. W. M. van der Flier et al., "Towards a future where Alzheimer's disease pathology is stopped before the onset of dementia.," *Nat. Aging*, vol. 3, no. 5, pp. 494-505, May 2023, doi: 10.1038/s43587-023-00404-2.
6. R. Rajmohan and P. H. Reddy, "Amyloid-Beta and Phosphorylated Tau Accumulations Cause Abnormalities at Synapses of Alzheimer's disease Neurons.," *J. Alzheimer's Dis.*, vol. 57, no. 4, pp. 975-999, 2017, doi: 10.3233/JAD-160612.
7. A. Ardura-Fabregat et al., "Targeting neuroinflammation to treat alzheimer's disease.," *CNS Drugs*, vol. 31, no. 12, pp. 1057-1082, Dec. 2017, doi: 10.1007/s40263-017-0483-3.
8. A. Satoh and K. M. Iijima, "Roles of tau pathology in the locus coeruleus (LC) in age-associated pathophysiology and Alzheimer's disease pathogenesis: Potential strategies to protect the LC against aging.," *Brain Res.*, vol. 1702, pp. 17-28, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.brainres.2017.12.027.
9. X. Zhang et al., "Overexpression of ACE2 ameliorates A β -induced blood-brain barrier damage and angiogenesis by inhibiting NF- κ B/VEGF/VEGFR2 pathway.," *Anim. Models Exp. Med.*, vol. 6, no. 3, pp. 237-244, Jun. 2023, doi: 10.1002/ame2.12324.
10. Y. Zhang et al., "Transmission of Alzheimer's disease-associated microbiota dysbiosis and its impact on cognitive function: evidence from mice and patients.," *Mol. Psychiatry*, vol. 28, no. 10, pp. 4421-4437, Oct. 2023, doi: 10.1038/s41380-023-02216-7.
11. V. K. Ramanan et al., "Association of plasma biomarkers of Alzheimer disease with cognition and medical comorbidities in a biracial cohort.," *Neurology*, vol. 101, no. 14, pp. e1402-e1411, Oct. 2023, doi: 10.1212/WNL.0000000000207675.
12. S. L. Cole and R. Vassar, "The role of amyloid precursor protein processing by BACE1, the beta-secretase, in Alzheimer disease pathophysiology.," *J. Biol. Chem.*, vol. 283, no. 44, pp. 29621-29625, Oct. 2008, doi: 10.1074/jbc.R800015200.
13. R. A. Nixon et al., "The neuronal endosomal-lysosomal system in Alzheimer's disease.," *J. Alzheimer's Dis.*, vol. 3, no. 1, pp. 97-107, Feb. 2001, doi: 10.3233/jad-2001-3114.
14. A. J. Miñano-Molina et al., "Soluble oligomers of amyloid- β peptide disrupt membrane trafficking of α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor contributing to early synapse dysfunction.," *J. Biol. Chem.*, vol. 286, no. 31, pp. 27311-27321, Aug. 2011, doi: 10.1074/jbc.M111.227504.
15. Ł. Zadka et al., "Endocytosis and Alzheimer's disease.," *Geroscience*, vol. 46, no. 1, pp. 71-85, Feb. 2024, doi: 10.1007/s11357-023-00923-1.
16. T. Burrinha and C. Guimas Almeida, "Aging impact on amyloid precursor protein neuronal trafficking.," *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 73, p. 102524, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.conb.2022.102524.
17. S. Treusch et al., "Functional links between A β toxicity, endocytic trafficking, and Alzheimer's disease risk factors in yeast.," *Science*, vol. 334, no. 6060, pp. 1241-1245, Dec. 2011, doi: 10.1126/science.1213210.
18. S. Liu et al., "Conversion of A β 43 to A β 40 by the successive action of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme.," *J. Neurosci. Res.*, vol. 92, no. 9, pp. 1178-1186, Sep. 2014, doi: 10.1002/jnr.23404.
19. J. B. Toledo et al., "Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre.," *Brain*, vol. 136, no. Pt 9, pp. 2697-2706, Sep. 2013, doi: 10.1093/brain/awt188.
20. G. J. Broussard et al., "The role of inflammatory processes in Alzheimer's disease.," *Inflammopharmacology*, vol. 20, no. 3, pp. 109-126, Jun. 2012, doi: 10.1007/s10787-012-0130-z.
21. C. Depp et al., "Myelin dysfunction drives amyloid- β deposition in models of Alzheimer's disease.," *Nature*, vol. 618, no. 7964, pp. 349-357, Jun. 2023, doi: 10.1038/s41586-023-06120-6.
22. H. Wood, "Myelin damage links brain ageing to amyloid- β deposition.," *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 19, no. 8, p. 457, Aug. 2023, doi: 10.1038/s41582-023-00843-w.
23. E. Solis, et al., "Alzheimer's Disease: The Link Between Amyloid- β and Neurovascular

- Dysfunction.," J Alzheimers Dis, vol. 76, no. 4, pp. 1179-1198, 2020, doi: 10.3233/JAD-200473.
24. M. M. Gironacci et al., "The depressor axis of the renin-angiotensin system and brain disorders: a translational approach.," Clin. Sci., vol. 132, no. 10, pp. 1021-1038, May 2018, doi: 10.1042/CS20180189.
 25. F. Gouveia et al., "Targeting brain Renin-Angiotensin System for the prevention and treatment of Alzheimer's disease: Past, present and future.," Ageing Res. Rev., vol. 77, p. 101612, May 2022, doi: 10.1016/j.arr.2022.101612.
 26. B. Hassani et al., "The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) signaling pathways and cancer: foes versus allies.," Cancer Cell Int., vol. 23, no. 1, p. 254, Oct. 2023, doi: 10.1186/s12935-023-03080-9.
 27. R. A. S. Santos et al., "The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7).," Physiol. Rev., vol. 98, no. 1, pp. 505-553, Jan. 2018, doi: 10.1152/physrev.00023.2016.
 28. A. Martyniak and P. J. Tomasik, "A New Perspective on the Renin-Angiotensin System.," Diagnostics (Basel), vol. 13, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.3390/diagnostics13010016.
 29. R. A. Vargas Vargas et al., "Renin-angiotensin system: Basic and clinical aspects-A general perspective.," Endocrinol. Diabetes Nutr., vol. 69, no. 1, pp. 52-62, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.endinu.2021.05.012.
 30. M. D. M. Haag et al., "Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: A prospective cohort study.," Neurology, vol. 72, no. 20, pp. 1727-1734, May 2009, doi: 10.1212/01.wnl.0000345062.86148.3f.
 31. B. Garcia et al., "The alternative renin-angiotensin system in critically ill patients: pathophysiology and therapeutic implications.," Crit. Care, vol. 27, no. 1, p. 453, Nov. 2023, doi: 10.1186/s13054-023-04739-5.
 32. I. Norambuena-Soto et al., "Angiotensin-(1-9) in hypertension.," Biochem. Pharmacol., vol. 203, p. 115183, Sep. 2022, doi: 10.1016/j.bcp.2022.115183.
 33. T. Jiang et al., "Angiotensin-(1-7) is Reduced and Inversely Correlates with Tau Hyperphosphorylation in Animal Models of Alzheimer's Disease.," Mol. Neurobiol., vol. 53, no. 4, pp. 2489-2497, May 2016, doi: 10.1007/s12035-015-9260-9.
 34. M. G. A. G. Pereira et al., "Angiotensin II-independent angiotensin-(1-7) formation in rat hippocampus: involvement of thimet oligopeptidase.," Hypertension, vol. 62, no. 5, pp. 879-885, Nov. 2013, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01613.
 35. M. C. Chappell et al., "Identification of angiotensin-(1-7) in rat brain. Evidence for differential processing of angiotensin peptides.," J. Biol. Chem., vol. 264, no. 28, pp. 16518-16523, Oct. 1989.
 36. M. A. Costa-Besada et al., "Paracrine and Intracrine Angiotensin 1-7/Mas Receptor Axis in the Substantia Nigra of Rodents, Monkeys, and Humans.," Mol. Neurobiol., vol. 55, no. 7, pp. 5847-5867, jul. 2018, doi: 10.1007/s12035-017-0805-y.
 37. R. W. Regenhardt et al., "Anti-inflammatory effects of angiotensin-(1-7) in ischemic stroke.," Neuropharmacology, vol. 71, pp. 154-163, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.03.025.
 38. L. K. Becker et al., "Immunofluorescence localization of the receptor Mas in cardiovascular-related areas of the rat brain.," Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., vol. 293, no. 3, pp. H1416-24, Sep. 2007, doi: 10.1152/ajpheart.00141.2007.
 39. M. Freund et al., "Immunohistochemical localization of the angiotensin-(1-7) receptor Mas in the murine forebrain.," Cell Tissue Res., vol. 348, no. 1, pp. 29-35, Apr. 2012, doi: 10.1007/s00441-012-1354-3.
 40. M. A. Lopez Verrilli et al., "Angiotensin-(1-7) through Mas receptor up-regulates neuronal norepinephrine transporter via Akt and Erk1/2-dependent pathways.," J. Neurochem., vol. 120, no. 1, pp. 46-55, Jan. 2012, doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07552.x.
 41. M. M. Gironacci et al., "Neuromodulatory role of angiotensin-(1-7) in the central nervous system.," Clin. Sci., vol. 125, no. 2, pp. 57-65, Jul. 2013, doi: 10.1042/CS20120652.
 42. I. Hamming et al., "Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis.," J. Pathol., vol. 203, no. 2, pp. 631-637, Jun. 2004, doi: 10.1002/path.1570.
 43. D. Harmer et al., "Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme.,"

FEBS Lett., vol. 532, no. 1-2, pp. 107-110, Dec. 2002, doi: 10.1016/s0014-5793(02)03640-2.

44. H. Cui et al., "The altered anatomical distribution of ACE2 in the brain with alzheimer's disease pathology.," *Front. Cell Dev. Biol.*, vol. 9, p. 684874, Jun. 2021, doi: 10.3389/fcell.2021.684874.

45. M. F. Doobay et al., "Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system.," *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 292, no. 1, pp. R373-81, Jan. 2007, doi: 10.1152/ajpregu.00292.2006.

46. O. Nakagawasai et al., "Activation of angiotensin-converting enzyme 2 produces an antidepressant-like effect via MAS receptors in mice.," *Mol. Brain*, vol. 16, no. 1, p. 52, Jun. 2023, doi: 10.1186/s13041-023-01040-y.

47. J. Lu et al., "The expression of angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis is upregulated after acute cerebral ischemic stroke in rats.," *Neuropeptides*, vol. 47, no. 5, pp. 289-295, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.npep.2013.09.002.

48. P. E. Gallagher et al., "Distinct roles for ANG II and ANG-(1-7) in the regulation of angiotensin-converting enzyme 2 in rat astrocytes.," *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, vol. 290, no. 2, pp. C420-6, Feb. 2006, doi: 10.1152/ajpcell.00409.2004.

49. H. M. Tayler et al., "Altered Gene Expression Within the Renin-Angiotensin System in Normal Aging and Dementia.," *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 79, no. 1, Jan. 2024, doi: 10.1093/gerona/glad241.

50. J. S. Rabin et al., "Interactive Associations of Vascular Risk and β -Amyloid Burden with Cognitive Decline in Clinically Normal Elderly Individuals: Findings from the Harvard Aging Brain Study.," *JAMA Neurol.*, vol. 75, no. 9, pp. 1124-1131, Sep. 2018, doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1123.

51. U. Quitterer and S. AbdAlla, "Improvements of symptoms of Alzheimer's disease by inhibition of the angiotensin system.," *Pharmacol. Res.*, vol. 154, p. 104230, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.phrs.2019.04.014.

52. V. T. Ribeiro et al., "Circulating Angiotensin-(1-7) is reduced in Alzheimer's disease patients and correlates with white matter abnormalities: results from a pilot study.," *Front.*

Neurosci., vol. 15, p. 636754, Apr. 2021, doi:10.3389/fnins.2021.636754.

53. P. G. Kehoe et al., "Cerebrospinal Fluid Changes in the Renin-Angiotensin System in Alzheimer's Disease.," *J. Alzheimer's Dis.*, vol. 72, no. 2, pp. 525-535, 2019, doi: 10.3233/JAD-190721.

54. M. L. Hemming and D. J. Selkoe, "Amyloid β -protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor.," *J. Biol. Chem.*, vol. 280, no. 43, pp. 37644-37650, Nov. 2005, doi: 10.1074/jbc.M508460200.

55. Y. F. Dong et al., "Perindopril, a centrally active angiotensin-converting enzyme inhibitor, prevents cognitive impairment in mouse models of Alzheimer's disease.," *FASEB J.*, vol. 25, no. 9, pp. 2911-2920, Sep. 2011, doi: 10.1096/fj.11-182873.

56. J. L. Chen et al., "Angiotensin-(1-7) administration attenuates Alzheimer's disease-like neuropathology in rats with streptozotocin-induced diabetes via Mas receptor activation.," *Neuroscience*, vol. 346, pp. 267-277, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.01.027.

57. C. Cao et al., "Chronic Angiotensin 1-7 Infusion Prevents Angiotensin-II-Induced Cognitive Dysfunction and Skeletal Muscle Injury in a Mouse Model of Alzheimer's Disease.," *J. Alzheimer's Dis.*, vol. 69, no. 1, pp. 297-309, 2019, doi:10.3233/JAD-181000.

58. C. E. Evans et al., "ACE2 activation protects against cognitive decline and reduces amyloid pathology in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease.," *Acta Neuropathol.*, vol. 139, no. 3, pp. 485-502, Mar. 2020, doi: 10.1007/s00401-019-02098-6.

59. M. Hay et al., "A Novel Angiotensin-(1-7) Glycosylated Mas Receptor Agonist for Treating Vascular Cognitive Impairment and Inflammation-Related Memory Dysfunction.," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 369, no. 1, pp. 9-25, Apr. 2019, doi: 10.1124/jpet.118.254854.

60. C. Moran et al., "Observational Study of Brain Atrophy and Cognitive Decline Comparing a Sample of Community-Dwelling People Taking Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Over Time.," *J. Alzheimers Dis.*, vol. 68, no. 4, pp. 1479-1488, 2019, doi: 10.3233/JAD-180943.

61. I. Hajjar et al., "Effects of candesartan vs lisinopril on neurocognitive function in older

adults with executive mild cognitive impairment: A randomized clinical trial.," JAMA Netw. Open, vol. 3, no. 8, p. 2012252, Aug. 2020, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12252.

62. B. Tom et al., "Bradykinin, angiotensin-(1-7), and ACE inhibitors: how do they interact?," Int. J. Biochem. Cell Biol., vol. 35, no. 6, pp. 792-801, Jun. 2003, doi: 10.1016/s1357-2725(02)00273-x.

63. K. Rygiel, "Can angiotensin-converting enzyme inhibitors impact cognitive decline in early stages of Alzheimer's disease? An overview of research evidence in the elderly patient population.," J. Postgrad. Med., vol. 62, no. 4, pp. 242-248, Dic. 2016, doi: 10.4103/0022-3859.188553.

64. P. Kaur et al., "The implications of angiotensin-converting enzymes and their modulators in neurodegenerative disorders: current and future perspectives.," ACS Chem. Neurosci., vol. 6, no. 4, pp. 508-521, Apr. 2015, doi: 10.1021/cn500363g.

65. N. Levi Marpillat et al., "Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis.," J. Hypertens., vol. 31, no. 6, pp. 1073-1082, Jun. 2013, doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53.

66. N. C. Li et al., "Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis.," BMJ, vol. 340, p. b5465, Jan. 2010, doi: 10.1136/bmj. b5465.

67. C. Cosarderelioglu et al., "Higher Angiotensin II Type 1 Receptor Levels and Activity in the Postmortem Brains of Older Persons with Alzheimer's Dementia.," J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci., vol. 77, no. 4, pp. 664-672, Apr. 2022, doi: 10.1093/gerona/glab376.

68. Z. Zhou et al., "Angiotensin Receptor Blockers and Cognition: a Scoping Review.," Curr. Hypertens. Rep., vol. 26, no. 1, pp. 1-19, Jan. 2024, doi:10.1007/s11906-023-01266-0.

