

DOI:

<http://dx.doi.org/10.3926/oms.47>

REFERENCIAR ESTE CAPÍTULO:

Rubio Pérez J.M., Morillas Ruiz J.M. (2014).
Proceso inflamatorio en la enfermedad de Alzheimer. Papel
de las citoquinas. En García Rodríguez, J.C. (Ed.). Neuropro-
tección en enfermedades Neuro y Heredo degenerativas.
Barcelona, España: OmniaScience; 2014. pp.121-156.

**Proceso inflamatorio
en la enfermedad de Alzheimer.
Papel de las citoquinas**

JOSÉ MIGUEL RUBIO PÉREZ

JUANA MARÍA MORILLAS RUIZ

Departamento de Tecnología de la Alimentación y Nutrición,
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica San Antonio de Murcia, España.

jmrubio@ucam.edu

jmmorillas@ucam.edu

1. Introducción

En noviembre de 1906, en Tubinga, Alemania, Alois Alzheimer (1864-1915) describió por primera vez los hallazgos clínicos y neuropatológicos de un trastorno neurológico, entonces novedoso, en una de sus pacientes llamada Auguste Deter. Institucionalizada por su familia a la edad de 51 años, falleció de una demencia progresiva sólo cuatro años más tarde [1]. Aunque las características clínicas de esta enfermedad eran conocidas desde la antigüedad, y a menudo era referida como una "psicosis senil", "locura relacionada con la edad" o "enfermedad del veterano", Alzheimer fue probablemente el primero en correlacionar la placa senil y los ovillos neurofibrilares dentro del neocórtex con el diagnóstico y la gravedad de la enfermedad [1-5]. Alois Alzheimer también asoció la participación cerebrovascular y la angiogénesis con su primera descripción de la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer (EA), características que él llamó "lesiones focales en el endotelio" y "formación de nuevos vasos" en el cerebro enfermo [1].

La EA es una afección cerebral progresiva que afecta a las regiones del cerebro que controlan la memoria y las funciones cognitivas, destruyendo gradualmente la memoria de la persona y su capacidad para aprender, razonar, comunicarse, y llevar a cabo las actividades diarias.

Los costes socioeconómicos de la EA son un problema muy grave y cada vez mayor, ya que nuestros ancianos representan en la actualidad el segmento de crecimiento más rápido de la población occidental. Estudios epidemiológicos recientes muestran que hoy en día, a nivel mundial, cerca de 25 millones de personas padecen EA, con aproximadamente 5 millones de nuevos casos de demencia cada año, y con un nuevo caso de EA cada 7 segundos [6, 8]. Se estima que a nivel mundial, el número total de personas afectadas por la EA se duplicará cada 20 años hasta llegar a 81 millones en 2040, estando las civilizaciones occidentales y los países en desarrollo en especial riesgo [6, 7].

Las dos principales características neuropatológicas de la EA son las placas extracelulares de β -amiloide ($A\beta$) y los ovillos neurofibrilares intracelulares. La producción de $A\beta$, un acontecimiento fundamental en la EA [9], es resultado de la fragmentación de la proteína precursora de amiloide (APP), cuya cantidad está elevada en la EA. La APP tiene importantes funciones de desarrollo en la diferenciación celular y, posiblemente, en el establecimiento de las sinapsis [10, 11], pero la función de la APP en el cerebro adulto está menos clara. Lo que sí se sabe, sin

embargo, es que es expresada por las neuronas en respuesta a la lesión celular. La APP es, por ejemplo, un marcador de daño axonal después de una lesión craneal [12, 13], y su expresión está notablemente incrementada en las áreas afectadas del cerebro en la epilepsia del lóbulo temporal [14]. Por otro lado, los ovillos neurofibrilares están compuestos de la proteína tau (τ). En las neuronas sanas, τ es un componente integral de los microtúbulos, los cuales son las estructuras de apoyo internas que transportan nutrientes, vesículas, mitocondrias y cromosomas del cuerpo celular hacia los extremos del axón. En la EA, sin embargo, τ se vuelve hiperfosforilada. Esta fosforilación permite a τ unirse y formar ovillos enredados [15].

La gliosis también se observa en la EA. Los astrocitos y microglía activados se caracterizan por encontrarse en abundancia cerca de las neuronas y las placas. Una vez activados, los astrocitos y la microglía producen diferentes moléculas de señalización proinflamatorias, incluyendo citoquinas, factores de crecimiento, moléculas de complemento, quimioquinas, y moléculas de adhesión celular [16-20]. Se cree que esta activación es el resultado de la reacción glial a los eventos relacionados con la deposición continua de $A\beta$ [21-23].

2. Proceso inflamatorio en la enfermedad de Alzheimer

La inflamación es una respuesta del organismo utilizada para eliminar la causa inicial de la lesión celular, así como las células y tejidos necróticos. Si la salud de los tejidos no se restablece, la inflamación se convierte en una condición crónica que erosiona continuamente los tejidos circundantes. En este tipo de inflamación, la lesión tisular y la cicatrización se producen simultáneamente. El daño causado normalmente tiende a acumularse lentamente, a veces incluso de forma asintomática durante años, por lo que puede conducir a un deterioro severo del tejido [24].

La inflamación del cerebro es una característica patológica de la EA, sin embargo, las características inflamatorias tales como hinchazón, calor y dolor no están presentes en el cerebro y por lo tanto, nos referimos a una inflamación crónica en lugar de una inflamación aguda [19]. Un rasgo característico de los tejidos inflamados de forma crónica es la presencia de un mayor número de monocitos, así como derivados de monocitos macrófagos tisulares, es decir, células de microglía en el sistema nervioso central (SNC) [19, 24]. La inflamación se produce claramen-

te en las regiones patológicamente vulnerables del cerebro con EA, con una mayor expresión de proteínas de fase aguda y citoquinas proinflamatorias que son apenas evidentes en el cerebro sano [25-28]. Microglía, astrocitos y neuronas son responsables de la reacción inflamatoria.

Las células fuertemente activadas producen mediadores inflamatorios tales como citoquinas proinflamatorias, quimioquinas, proteínas inflamatorias de macrófagos, proteínas quimioatrayentes de monocitos, prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, factores de coagulación, especies reactivas de oxígeno (y otros radicales), óxido nítrico (ON), factores de complemento, proteasas, inhibidores de proteasa, pentraxinas, y la proteína C reactiva [18, 19, 23, 29, 30].

La hipótesis es que la naturaleza de las placas de A β y los ovillos neurofibrilares estimulan una reacción inflamatoria crónica en el cerebro para limpiar estos desechos [30]. Estas placas contienen neuritas distróficas, microglía activada y astrocitos reactivos [19, 20, 31]. Las fibrillas amiloides agregadas y los mediadores inflamatorios secretados por las células microgliales y astrocíticas contribuyen a la distrofia neuronal que aparece en el cerebro con EA [32, 33]. La glía activada de forma crónica, además, puede matar a las neuronas adyacentes mediante la liberación de productos altamente tóxicos como especies reactivas de oxígeno, ON, enzimas proteolíticas o aminoácidos excitatorios [34]. Los mediadores inflamatorios y las condiciones de estrés, a su vez, aumentan la producción de APP y el procesamiento amiloidogénico de APP para inducir la producción de péptido amiloide- β -42 (A β -42). Estas circunstancias también inhiben la formación de la fracción de APP soluble que tiene un efecto protector neuronal [35-40]. Por otra parte, A β induce la expresión de citoquinas proinflamatorias en las células gliales en un círculo vicioso [23, 41], la activación de la cascada del complemento [42-44], y la estimulación de los sistemas de enzimas inflamatorias tales como la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y la enzima ciclooxigenasa (COX) -2. Varias líneas de evidencia sugieren que todos estos factores pueden contribuir a la disfunción neuronal y a la muerte celular [45-47].

2.1. *Microglía*

La microglía constituye alrededor del 10% de las células en el sistema nervioso. Estas células representan la primera línea de defensa contra la invasión de agentes patógenos u otros tipos de lesiones en el tejido cerebral. En situaciones patológi-

cas, tales como enfermedades neurodegenerativas, apoplejía, lesión traumática e invasión tumoral, estas células se activan, migran y rodean a las células dañadas o muertas, y posteriormente limpian los desechos celulares de esas zonas. Esta acción es similar a la realizada por los macrófagos fagocíticos activos del sistema inmune periférico [48].

La evidencia actual apunta hacia un papel central de la inflamación en la EA. Esta inflamación está mediada por citoquinas proinflamatorias que crean una interacción inflamatoria crónica y autosostenible entre la microglía y los astrocitos activados, las neuronas estresadas y las placas de A β .

Se ha sugerido que la microglía se asocia preferentemente a ciertos tipos de placa amiloide [49], y que los péptidos amiloides y su proteína precursora APP son potentes activadores gliales [50, 51], sin embargo, la alteración del gen APP y sus productos proteolíticos retrasan y disminuyen la activación microglial [52]. Esta activación es directamente dependiente de la carga amiloide. También se ha observado que el tratamiento con péptidos rompedores de hojas beta se traduce en la reducción de la inflamación cerebral [53].

A β es capaz de estimular el factor nuclear kappa B dependiente de la vía que se requiere para la producción de citoquinas [54]. La posterior activación de la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) por la unión de A β a la superficie de la célula microglial induce la expresión de genes proinflamatorios y conduce a la producción de citoquinas y quimioquinas [55].

En algunas situaciones el papel de la microglía es beneficioso, ya que la microglía activada puede reducir la acumulación de A β mediante el aumento de su fagocitosis, su aclaramiento y su degradación [56, 57]. La microglía también puede secretar una serie de factores solubles, tales como los factores neurotróficos derivados de la glía (GDNF), que son potencialmente beneficiosos para la supervivencia de las neuronas [58]. Se propuso, por lo tanto, que la activación microglial por inmunización activa podría ser un mecanismo válido para la eliminación de las placas seniles [59], sin embargo, debido a que un ensayo en humanos de una vacuna contra A β produjo en algunos pacientes meningoencefalitis, este tratamiento se interrumpió [60]. Se ha descubierto recientemente que la vacunación nasal en ratones es capaz de disminuir A β . El grado de esta reducción se correlacionó con la activación microglial, lo que sugiere que puede ser un enfoque prometedor para la inmunización humana contra A β [61].

2.2. *Astrocitos*

Se sabe que los astrocitos son células importantes para el aclaramiento y la degradación de A β , para proporcionar soporte trófico a las neuronas, y para formar una barrera protectora entre los depósitos de A β y las neuronas [62]. La presencia de un gran número de astrocitos asociados con los depósitos de A β en la EA sugiere que estas lesiones generan moléculas quimiotácticas que median el reclutamiento de astrocitos.

Bajo ciertas condiciones relacionadas con el estrés crónico, sin embargo, el papel de los astrocitos puede no ser beneficioso. Un estudio sugiere que los astrocitos también podrían ser una fuente para A β , debido a que sobreexpresan la enzima β -secretasa de APP (BACE1) en respuesta al estrés crónico [62]. Experimentos *in vitro* e *in vivo* sugieren, sin embargo, que los astrocitos inflamatorios activos no generan cantidades significativas de estas moléculas.

2.3. *Sistema del complemento*

El sistema del complemento representa un sistema de ataque complejo y regulado, diseñado para destruir a los invasores y para ayudar en la fagocitosis de los materiales de desecho. Los componentes de este sistema llevan a cabo cuatro funciones principales: el reconocimiento, la opsonización, la estimulación inflamatoria y la destrucción directa a través del complejo de ataque de membrana [63]. Las proteínas del complemento interactúan con receptores de superficie celular para promover una respuesta inflamatoria local que contribuye a la protección y a la curación del huésped. La activación del complemento produce inflamación y daño celular, sin embargo, es esencial para eliminar restos de células y agregados de proteínas potencialmente tóxicas [64].

El sistema del complemento se compone de unas 30 proteínas asociadas a la membrana celular que pueden ser activadas por diferentes vías: la vía clásica (que implica a los componentes C1q, C1r, C1s, C4, C2 y C3) se activa principalmente por la interacción de C1q con complejos inmunes (antígenos de anticuerpos), pero la activación también se puede lograr después de la interacción de C1q con moléculas no inmunes, tales como moléculas de ADN, ARN, proteína C reactiva, amiloide P del suero, lipopolisacáridos bacterianos, y algunas membranas de hongos y virus. El inicio de la vía alternativa (que implica a C3, factor B, factor D, y properdina) no requiere la presencia de complejos inmunes y conduce a la deposición

de fragmentos de C3 en las células diana. La red molecular de las cascadas del complemento clásica y alternativa, con el reconocimiento de patrones, la activación proteolítica, las funciones de los fragmentos en la fagocitosis y estimulación de la defensa inmune del huésped, se han revisado en detalle en otros informes [65-67].

Muchas proteínas y receptores del complemento pueden sintetizarse localmente en el cerebro [68-71]. La activación del sistema del complemento se ha observado en el cerebro en diferentes enfermedades inflamatorias y degenerativas, por ejemplo, en la EA, en la esclerosis múltiple y en el derrame cerebral [64, 70, 72]. Sorprendentemente, la defensa del complemento más potente en el cerebro humano parece estar localizada en los astrocitos, los cuales pueden expresar todos los componentes de las vías clásica y alternativa, tales como C1-C9, factores reguladores B, D, H, I, y varios receptores del complemento, como por ejemplo, C1qR, C3aR y C5aR [68, 70]. En cambio, las células microgliales exhiben un conjunto más reducido de las proteínas del complemento, como por ejemplo, C1q, C3 y los receptores C1qR, CR3, y C5aR, que apoyan la captación fagocítica de estructuras específicas. Curiosamente, las neuronas también expresan varias proteínas reguladoras, tales como factores H y S, así como los receptores C1qR, C3aR y C5aR [70, 71, 73, 74].

Diversos artículos de investigación han descrito como el sistema del complemento del cerebro está activado en la EA [64, 72, 75, 76]. Además, parece ser que este sistema es activado en una etapa muy temprana de la enfermedad. Los péptidos A β pueden activar la cascada del complemento sin la presencia de anticuerpos. Estos péptidos, además, pueden producir componentes del complemento [77]. La proteína C1q se localiza principalmente en las neuronas, junto con las placas neuríticas, tanto en la corteza frontal como en el hipocampo [78]. Curiosamente, la proteína C1q está presente sólo en las placas amiloides thioflavin-positivas que contienen la conformación de hojas beta [78], mostrando que C1q puede afectar el proceso de agregación de amiloide.

Por otro lado, existe una amplia literatura que demuestra que el sistema del complemento también tiene un papel neuroprotector en la neuroinflamación [64, 65, 76, 79]. Por ejemplo, la inhibición del sistema del complemento claramente podría aumentar la formación de la placa amiloide y la neurodegeneración en ratones transgénicos con EA [80]. Se observó también que la inhibición del complemento C3 agravó la neuropatología en ratones con EA [81]. La actividad de la proteína C1q

en el aclaramiento de las células apoptóticas y los agregados de A β en las células gliales puede ser la causa principal de la neuroprotección.

2.4. *Quimioquinas*

Experimentos recientes se han centrado en comprender el papel que juegan las quimioquinas y sus receptores en la neuroinflamación que aparece en la EA.

La familia de las quimioquinas se compone de más de 50 moléculas diferentes que se encargan de la quimiotaxis, de la extravasación de tejidos, y de la modulación de la función de los leucocitos durante la inflamación [82, 83]. La importancia de la generación de quimioquinas en el cerebro de pacientes con EA es subrayada por el hecho de que estas moléculas pueden ser fuertes reguladores de la migración microglial y del reclutamiento de los astrocitos en el área de la neuroinflamación. Por tanto, son responsables de la extensión de la inflamación local.

Si bien se ha informado de que las quimioquinas ejercen una acción fisiológica en el cerebro sano [84], la mayoría de los estudios se han centrado en el patrón de expresión de las quimioquinas y de sus respectivos receptores en enfermedades neurológicas tales como la esclerosis múltiple, la lesión cerebral traumática y el derrame cerebral. Todos estos trastornos comparten la interrupción de la barrera hematoencefálica como un suceso patogénico importante, permitiendo posteriormente que los leucocitos periféricos se infiltren en el lugar de la lesión [85]. Por el contrario, no existe evidencia convincente para la alteración de la barrera hematoencefálica o la infiltración significativa de leucocitos en el cerebro con EA.

Sin embargo, se ha observado que varias quimioquinas y receptores de quimioquinas pueden ser reguladas en el cerebro con EA [86]. Las quimioquinas pueden desempeñar un papel importante en el reclutamiento de la microglía y astrogía al lugar de la deposición de A β . A β estimula los monocitos humanos generando quimioquinas como la interleuquina (IL)-8, la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP) -1, la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) -1 α y MIP-1 β *in vitro*. La microglía cultivada a partir de autopsias de pacientes con EA y pacientes sin demencia revelan un aumento de la expresión de IL-8, MCP-1 y MIP-1 α después de la exposición experimental a A β . Apoyando la hipótesis de que los astrocitos contribuyen activamente al componente inflamatorio de la enfermedad, se ha detectado la proteína MIP-1 α en astrocitos reactivos cercanos a las placas de A β .

2.5. Neuronas

Antiguamente se creía que las neuronas eran meros espectadores pasivos en la neuroinflamación, sin embargo, la evidencia más reciente sugiere que las neuronas pueden generar moléculas inflamatorias. Así, las neuronas pueden servir como fuente de complemento, de prostanoïdes derivados de COX-2 [87-89], de varias citoquinas [90-98] y del factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF) [99].

Aunque la expresión de COX-2 es impulsada por la actividad fisiológica sináptica [98], y por lo tanto puede ser considerada como una proteína expresada de forma fisiológica en una subclase de neuronas, la inflamación inducida por la generación de prostanoïdes puede contribuir a la destrucción neuronal. Como un factor adicional, la expresión de la enzima inflamatoria iNOS puede degenerar neuronas en el cerebro con EA [100-102]. También existen pruebas contundentes sobre la iNOS relacionadas con la formación a largo plazo de ON y la liberación de ON dependiente del peroxinitrito [103]. Se ha demostrado que los derivados gliales y neuronales de ON son la causa de disfunción neuronal y muerte celular *in vitro* e *in vivo* [104, 105].

2.6. Citoquinas

Las citoquinas son pequeñas proteínas no estructurales, con pesos moleculares que varían de 8.000 a 40.000 Da. Originalmente llamadas linfoquinas y monoquinas para indicar sus fuentes celulares, pronto quedó claro que el término "citoquina" era la mejor descripción, ya que casi todas las células nucleadas son capaces de sintetizar estas proteínas y, a su vez, también son capaces de responder a estas moléculas. Sus actividades biológicas nos permiten agruparlas en clases diferentes.

Las citoquinas son secretadas por una variedad de células inmunes (por ejemplo, linfocitos T, macrófagos, células asesinas naturales) y células no inmunes (por ejemplo, células de Schwann y fibroblastos). Los efectos biológicos inducidos por las citoquinas incluyen la estimulación o inhibición de la proliferación celular, la citotoxicidad/apoptosis, la actividad antiviral, el crecimiento y la diferenciación celular, las respuestas inflamatorias, y la regulación de la expresión de proteínas de membrana de superficie. La función principal de las citoquinas es la regulación de la diferenciación de células T a partir de células no diferenciadas para dar células

T-helper 1 y 2, células T reguladoras, y células T-helper 17 [106]. Estas proteínas reguladoras incluyen IL, interferones (IFN), factores estimulantes de colonias (CSF), factor de necrosis tumoral (TNF), y ciertos factores de crecimiento (GF) [107, 108].

Se ha demostrado que muchas de estas citoquinas son producidas por las neuronas o células gliales, y hay una serie de estudios que indican los cambios en sus niveles en el cerebro con EA, sangre y líquido cefalorraquídeo (CF). Los niveles de IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GMSF), IFN- α , el tipo B del receptor de IL-8 (IL-8RB), y el receptor de CSF-1 se encuentran aumentados en el tejido cerebral con EA [109, 110].

Se han descrito un gran número de interacciones entre las citoquinas y los componentes de las placas seniles en la EA, sugiriéndose que un círculo vicioso podría ser generado [110]. Así, la proteína A β de las placas seniles potencia la secreción de IL-6 e IL-8 por la IL-1 β activada por las células de astrocitoma, la secreción de IL-6 y TNF- α por los astrocitos [111], y la IL-8 por los monocitos. Las citoquinas también pueden estimular la secreción de otras proteínas que se encuentran en las placas seniles [110]. Por otra parte, también se pueden producir efectos sinérgicos entre las citoquinas y A β . Por ejemplo, IFN- γ está en sinergia con A β para provocar la liberación de TNF- α y especies reactivas de nitrógeno que son tóxicas para las neuronas, y la IL-1 aumenta la toxicidad de A β en las células PC12.

Algunas citoquinas promueven claramente la inflamación y se denominan citoquinas proinflamatorias, mientras que otras citoquinas suprimen la actividad de citoquinas proinflamatorias y son llamadas citoquinas antiinflamatorias. Por ejemplo, IL-4, IL-10, e IL-13 son potentes activadores de los linfocitos B, sin embargo, IL-4, IL-10 e IL-13 también son potentes agentes antiinflamatorios. Estas son citoquinas antiinflamatorias en virtud de su capacidad para suprimir los genes de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, TNF, y las quimioquinas. IFN- γ es otro ejemplo de la naturaleza pleiotrópica de las citoquinas. IFN- γ posee actividad antiviral, de la misma manera que IFN- α e IFN- β . IFN- γ es también un activador de la vía que afecta a las células T citotóxicas, sin embargo, se considera a IFN- γ una citoquina proinflamatoria, ya que aumenta la actividad de TNF e induce ON. El concepto de que unas citoquinas tienen la función de inducir la inflamación, mientras que otras citoquinas tienen la función principal de suprimir la inflamación es fundamental para la biología de las citoquinas y también para la medicina clínica.

Este concepto se basa en los genes que se codifican para la síntesis de pequeñas moléculas mediadoras que están reguladas durante la inflamación. Por lo tanto, un "balance" entre los efectos de las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias puede determinar el resultado de la enfermedad, ya sea a corto o a largo plazo. De hecho, los datos de algunos estudios sugieren que la susceptibilidad a la enfermedad está genéticamente determinada por el equilibrio o la expresión de cualquiera de las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Sin embargo, se debe considerar que algunos estudios genéticos a menudo son difíciles de interpretar.

2.6.1. Principales citoquinas proinflamatorias

El grupo de citoquinas de mediadores inflamatorios es secretado por la microglía y los astrocitos que rodean a las placas neuríticas de A β . Su producción se incrementa en los estados inflamatorios y funcionan mediante la regulación de la intensidad y duración de la respuesta inmune [18]. La familia de las citoquinas IL-1 incluye dos proteínas agonistas, la IL-1 α y la IL-1 β , las cuales desencadenan la activación celular tras la unión con receptores específicos de membrana. También se incluye a la IL-1ra, que es una proteína secretora glicosilada de 23 kDa que contrarresta la acción de la IL-1 [112].

La IL-1 es una importante citoquina iniciadora de la respuesta inmune, que juega un papel clave en la aparición y desarrollo de una compleja cascada inflamatoria hormonal y celular. Se han detectado elevados niveles de IL-1 α en el CF y el parénquima cerebral dentro de las primeras horas después de una lesión cerebral, tanto en seres humanos como en roedores [113, 114]. Sin embargo, se ha documentado que la IL-1 desempeña un papel importante en la degeneración neuronal. En los astrocitos, la IL-1 induce la producción de IL-6, estimula la actividad de iNOS [115], e induce la producción de MCSF. Además, la IL-1 aumenta la actividad de la acetilcolinesterasa neuronal, la activación microglial y una producción adicional de IL-1, la activación de más astrocitos, y la expresión de la subunidad beta de la proteína S100 (S100 β), estableciéndose de ese modo un ciclo de auto-propagación [23, 116].

La citoquina IL-6 es una citoquina multifuncional que desempeña un papel importante en la defensa del organismo [117], con importantes efectos reguladores de la respuesta inflamatoria [118]. La IL-6 pertenece a la familia de las citoquinas neuropoietinas [119], y tiene efectos neurotróficos directos e indirectos en las neu-

ronas [120]. Esta citoquina promueve, además, la astrogliosis [121], activa la microglía [122], y estimula la producción de proteínas de fase aguda [123].

TNF- α juega un papel central en la iniciación y regulación de la cascada de citoquinas durante una respuesta inflamatoria. Esta citoquina se produce como una molécula precursora unida a la membrana celular de 26 kDa que se escinde por una enzima de conversión para producir una citoquina activa de 17 kDa [124]. Los niveles de TNF- α en el cerebro sano son bajos, lo que hace difícil determinar su función en condiciones fisiológicas. En estados inflamatorios o de enfermedad, TNF- α , junto con otros mediadores proinflamatorios y sustancias neurotóxicas, es producido por la microglía activada. Se ha demostrado la producción neuronal de TNF- α [91], aunque su producción en el cerebro se realiza principalmente en las células gliales en respuesta a estímulos patológicos. Estas células gliales secretan tanto TNF- α como IL-1, que a su vez, activan estas células de una manera autocrina para inducir la producción de más citoquinas y más astrogliosis, aunque, por otra parte, TNF- α también puede tener propiedades neuroprotectoras [19] en el cerebro con EA.

Además de la función general de las citoquinas, las interacciones específicas en la EA de ciertas citoquinas y quimioquinas con A β pueden ser patofisiológicamente relevantes. Por ejemplo, la IL-1 puede regular el procesamiento de APP y la producción de A β in vitro [125]. A su vez, A β puede aumentar los niveles de productos neurotóxicos, citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno [126-128]. Se ha observado, en el cultivo de células gliales corticales de ratas, niveles elevados de mRNA de IL-6 tras su exposición a APP [129]. En la misma situación, los niveles de IL-1, IL-6, TNF- α , MIP-1 α y MCP-1 estaban aumentados después de la incubación de microglía cultivada con A β . La producción de IL, otras citoquinas y quimioquinas también puede conducir a la activación microglial, a la astrogliosis, y a la secreción adicional de moléculas proinflamatorias y amiloide, lo que perpetúa la cascada inflamatoria[55].

2.6.2. Principales citoquinas antiinflamatorias

Una segunda categoría general de la acción de las citoquinas es manifestada por las citoquinas antiinflamatorias, tales como IL-1ra, IL-4, IL-10 y el factor de crecimiento transformante β (TGF- β). Estas citoquinas inhibitoras pueden suprimir la producción y la acción de las citoquinas proinflamatorias, un efecto que es funda-

mental para el concepto de equilibrio entre las citoquinas pro y antiinflamatorias. La consecuencia clínica de una desregulación de este equilibrio en el SNC (niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, y bajos niveles o baja actividad de citoquinas antiinflamatorias) puede conducir a la producción de citoquinas y a la actuación sinérgica de citoquinas, y puede inducir un ciclo de amplificación de la activación celular y la citotoxicidad [130]. Por lo tanto, las interacciones citoquina-citoquina y las interacciones de las citoquinas con la patología de la EA, pueden jugar un papel crítico en la neuroinflamación en la EA.

La citoquina IL-1ra es una proteína de 152 aminoácidos que funciona como un inhibidor específico de los otros dos miembros funcionales de la familia IL-1, la IL-1 α y la IL-1 β [131, 132]. La IL-1ra es producida por monocitos y macrófagos y es liberada en la circulación sistémica, bloqueando la acción de los ligandos funcionales de la IL-1 α y de la IL-1 β , por inhibición competitiva a nivel del receptor de la IL-1. IL-1ra se une con una afinidad igual o mayor que la unión de la IL-1 α e IL-1 β con el tipo I (80 kDa) del receptor de membrana de IL-1. En cambio, la IL-1ra no se une con tan alta afinidad al tipo II (68 kDa) del receptor de membrana de IL-1 [133, 134].

Las acciones biológicas de la IL-1 β son reguladas in vivo por la citoquina IL-1ra [135]. Esta acción se lleva a cabo mediante la prevención de la unión de IL-1 β al receptor tipo I de la IL-1 [136]. In vitro, IL-1ra suprime la producción de TNF- α inducida por la IL-1 β , y la expresión de iNOS en los astrocitos [137]. IL-1ra también protege contra neurotoxicidad de la IL-1 β [138]. Además, se ha observado in vivo que la IL-1ra atenúa el daño neuronal isquémico y excitotóxico [139].

IL-4 es una glicoproteína de 20 kDa producida por las células Th2 maduras y por las células procedentes de los mastocitos o del linaje basófilo, que es capaz de influir en la diferenciación de las células Th. La IL-4 dirige las respuestas de las Th2, media el reclutamiento y la activación de los mastocitos, y estimula la producción de anticuerpos IgE a través de la diferenciación de las células B en células secretoras de IgE [140, 141]. Además, la IL-4 tiene importantes efectos inhibitorios sobre la expresión y la liberación de citoquinas proinflamatorias, es capaz de bloquear o suprimir las citoquinas derivadas de los monocitos, incluyendo la IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, y MIP-1 α [140, 141], y estimula la síntesis de la citoquina IL-1ra [142]. Otro mecanismo por el cual IL-4 podría ejercer su efecto neuroprotector está relacionado con la inhibición de la IFN- γ , y la consiguiente disminución de la concentración de TNF- α y ON [143].

La citoquina IL-10 es una de las principales citoquinas antiinflamatorias. El mRNA de IL-10 es detectable en el lóbulo frontal y parietal del cerebro sano [144], y se ha sugerido que desempeña un papel importante en la homeostasis neuronal y en la supervivencia celular [145]. La IL-10 media en las células mediante la interacción con receptores específicos de la superficie celular, presentes en todas las poblaciones principales de células gliales en el cerebro [145], y limita la inflamación mediante la reducción de la síntesis de citoquinas proinflamatorias, tales como IL-1 y TNF- α , por la supresión de la expresión de receptores de citoquinas y la inhibición de la activación de estos receptores en el cerebro. A β no parece estimular la producción de IL-10 por las células gliales in vitro [146], pero la preexposición de las células gliales a la IL-10 inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias inducidas por A β o LPS [144], lo que sugiere que los receptores de la citoquina IL-10 están presentes en los cultivos de células gliales [147]. IL-10 inhibe las citoquinas TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, GMSF, MIP-1 α , y MIP-2 α derivadas de los monocitos/macrófagos [148-150]. Además de estas actividades, IL-10 atenúa la expresión de los receptores de superficie de TNF y promueve el desprendimiento de estos receptores en la circulación sistémica [151, 152].

TGF- β es sintetizado como un precursor inactivo y requiere la activación antes de ejercer su efecto [153]. La molécula activa es un homodímero de 25 kDa formado por dos monómeros unidos por disulfuro de 12,5 kDa, y pertenece a una familia de más de 20 proteínas diméricas que comparten una estructura similar [154]. TGF- β es un importante regulador de la proliferación celular, la diferenciación, y la formulación de la matriz extracelular [155]. También es capaz de convertir un sitio activo de inflamación en uno dominado por reparaciones [155]. Además, el TGF- β suprime la proliferación y diferenciación de células T y células B, y limita la producción de IL-2, IFN- γ , y TNF.

Las tres isoformas conocidas en mamíferos de TGF- β , es decir, TGF- β 1, 2, y 3, se expresan en el SNC y están implicadas en la patogénesis de la EA. Se ha demostrado que TGF- β modula una amplia gama de procesos que están implicados en la EA, incluyendo la respuesta a la lesión cerebral y astrocitosis, la respuesta inflamatoria cerebral y la activación microglial, la producción de matriz extracelular, la distribución y acumulación de amiloide, la regulación de conocidos o potenciales factores de riesgo en la EA (por ejemplo, APP, COX-2), y la inhibición de la muerte celular. Por ejemplo, en la EA, TGF- β 1 ha sido detectado en las placas de A β [156], y se han encontrado niveles superiores de TGF- β 1 en el CF [157] y en el suero [158]

de pacientes con EA respecto a controles sin demencia. La inmunotinción para el TGF- β 2 fue observado en astrocitos reactivos, microglía ramificada, y en una parte de las neuronas en los casos de EA [159]. Por último, hay que señalar que las inmunorreactividades para los receptores de TGF- β 1 y 2 fueron más altas en las células gliales reactivas de los casos de EA que en los de los controles sin demencia [160].

2.7. Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento son proteínas que mantienen la supervivencia de las células del SNC y periférico. Los factores de crecimiento juegan un papel en el desarrollo del cerebro, estimulando el crecimiento axonal y regulando el crecimiento de diferentes tipos de células en el cerebro y la periferia. En muchos casos, el mismo factor de crecimiento y el correspondiente sistema de señalización del receptor pueden desarrollar diferentes funciones en el organismo.

El factor de crecimiento nervioso (NGF) es el factor de crecimiento más potente, capaz de contrarrestar la muerte celular de neuronas colinérgicas *in vitro* e *in vivo* [161]. Se ha encontrado un aumento de NGF en el CF de pacientes con EA [162-164]. A pesar de que se ha sugerido la disfunción de NGF como uno de los factores de desarrollo de la EA, se observó que los ratones con el NGF bloqueado no mostraban claros déficits cognitivos. NGF ha sido considerado, no obstante, como un candidato para el tratamiento de la EA, de hecho, el NGF purificado se infundió en algunos pacientes con EA [165]. Este factor de crecimiento está sobre-regulado en el cerebro [166] y en el CF [163] de los pacientes con EA, mientras que el receptor de alfa afinidad de NGF (trkA) está bajo-regulado [167]. Curiosamente, el aumento de NGF fue específico para la EA en comparación con controles sanos y fue dependiente del alcance de la neurodegeneración, expresado como el ratio tau fosforilada 181/A β -42 [162]. Aunque los datos aislados de NGF no revelaron una diferencia significativa, la comparación de NGF en pacientes con EA que tenían un ratio tau fosforilada 181/A β -42 > 10 con controles sanos (ratio < 6) reveló una diferencia significativa [162]. Esto podría sugerir que el NGF se acumula en la neurodegeneración sólo en una cierta etapa de la enfermedad.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es un factor de crecimiento importante, que regula la angiogénesis en el sistema nervioso, y se encuentra incrementado en la EA [168, 169], lo que da como resultado una densidad micro-

vascular mejorada en el desarrollo de la enfermedad. La desregulación de otros factores de crecimiento también puede contribuir en la EA. Por ejemplo, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el cual es mitogénico para las células de origen mesenquimal, sobre-regula APP en el hipocampo mediante la inducción de secretasas [170-172]. Finalmente, el factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I) regula los niveles de A β y muestra efectos protectores contra su toxicidad [173, 174].

3. Terapia antiinflamatoria y enfermedad de Alzheimer

Basado en la evidencia convincente de que los procesos inflamatorios están involucrados en la patogénesis de la EA, la investigación ha examinado el uso de fármacos antiinflamatorios como una opción de tratamiento para los pacientes con EA. Los fármacos tales como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los esteroides glucocorticoides han sido estudiados para determinar si ofrecen beneficios a los pacientes con EA.

3.1. AINES

Los AINES son un grupo de fármacos que incluyen el salicilato, ácido propiónico, ácido acético, fenamato, oxicam, y las clases de inhibidores de la COX-2. Tienen propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias mediante la inhibición de la enzima COX que cataliza el primer paso de la conversión del ácido araquidónico en varios eicosanoides, incluyendo tromboxanos, leucotrienos y prostaglandinas. Los eicosanoides desempeñan importantes papeles reguladores en las funciones celulares incluyendo funciones inmunes e inflamatorias.

La enzima COX existe como dos isoenzimas, la COX-1 y la COX-2, ambas producidas en el cerebro, pero sus funciones aún no son bien conocidas. COX-1 es responsable de la producción homeostática de prostanoides. COX-2 es inducible y su expresión puede ser modificada dependiendo del estímulo, pero también puede tener un papel en el desarrollo de la homeostasis [175]. Con la excepción de los inhibidores de COX-2, todas las clases de AINES inhiben tanto la enzima COX-1 como la COX-2. Los inhibidores de COX-2, como su nombre indica, inhiben selectivamente la enzima COX-2.

La evidencia epidemiológica indica que los AINES pueden reducir el riesgo de desarrollar EA [176-179]. Puesto que los pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis son típicamente tratados y están expuestos a los AINES durante largos períodos de tiempo, los estudios epidemiológicos han examinado la asociación de estas enfermedades y la EA. Muchos de estos estudios mostraron una relación inversa entre tener artritis (y estar en tratamiento con AINES) y la EA [180]. Un estudio prospectivo basado en la población también ha demostrado una reducción significativa en el riesgo de EA en los sujetos que habían tomado AINES durante un tiempo acumulado de 24 meses o más [181].

Los estudios post-mortem también han demostrado la capacidad de los AINES para reducir la inflamación que se observa constantemente en el tejido cerebral de los enfermos de Alzheimer [182]. Un posible modo de acción que justifica la eficacia de los AINES es mediante el bloqueo de la enzima COX-2 en el cerebro. Se ha demostrado que el mRNA de la COX-2 es regulado considerablemente en las zonas afectadas del cerebro de los enfermos de Alzheimer [183, 184], con la inmunorreactividad de la COX-2 localizada principalmente en las neuronas piramidales de la corteza cerebral y la formación hipocámpal [185], lo que sugiere la implicación de la COX-2 en la EA.

Se ha demostrado que los AINES pueden afectar directamente la producción de A β a través de varios mecanismos. Por ejemplo, el ibuprofeno, la indometacina, y el sulfuro de sulindac, disminuyen el péptido A β -42 hasta un 80% en cultivos celulares (efecto que no se ha observado con el naproxeno, celecoxib, o la aspirina) [186]. Dado que no todos los AINES tienen este efecto, parece ser que este se produce a través de un proceso que es independiente de su actividad COX-antiinflamatoria. El tratamiento con ibuprofeno en ratones que sobreexpresan APP mostró una reducción de la placa amiloide en la corteza junto con una reducción de la activación de la microglía [187].

Un estudio que analiza la capacidad de los AINES comunes y los enantiómeros de flurbiprofeno para disminuir los niveles de A β en células de neuroglioma y en ratones transgénicos de APP, mostró que algunos, pero no todos, los AINES testados disminuyeron los niveles de A β en las células y fueron capaces de reducir los niveles de A β en los ratones [188]. Las neuronas que fueron pretratadas con ibuprofeno mostraron una disminución de la producción de A β tras la exposición a la citoquina TNF- α , en comparación con neuronas no tratadas [189]. Otro estudio mostró que las neuronas que fueron tratadas con inhibidores de la COX-

1, tales como el ibuprofeno y el ácido acetil salicílico, fueron más resistentes a los efectos de A β que las neuronas que fueron tratadas con los inhibidores de la COX-2 [190]. Este estudio también mostró una disminución de la producción de prostaglandina E₂ en las neuronas por el tratamiento tanto de los inhibidores de la COX-1 como de la COX-2.

Los AINES también funcionan mediante la activación de los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (PPAR), un grupo de receptores nucleares de hormonas que actúan inhibiendo la transcripción de genes proinflamatorios. Por ejemplo, los agonistas de PPAR α han demostrado inhibir la IL-6, TNF- α , y la expresión de COX-2 en cultivos celulares [191]. También se ha demostrado que PPAR γ inhibe la activación microglial y una multitud de agentes proinflamatorios, tales como citoquinas, iNOS, y COX-2 [192].

Desafortunadamente, los ensayos clínicos con AINES en pacientes con EA no han sido muy fructíferos [193]. Esto fue especialmente decepcionante en el caso de los inhibidores de la COX-2. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evalúa el efecto inhibitor de la COX-2 con rofecoxib y el efecto inhibitor de la COX-1 y COX-2 con naproxeno versus placebo en la progresión de EA, no frenó el deterioro cognitivo de los pacientes con EA en fase leve y moderada [194]. Otro estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, utilizando el inhibidor de COX-2 rofecoxib, no detuvo el avance de la EA [195]. Los AINES específicos para disminuir A β deberían utilizarse en futuros ensayos clínicos para ver si son clínicamente eficaces. Una posible hipótesis sería que los AINES ayudan en la reducción de la incidencia de la enfermedad, pero no serían tan útiles una vez que ya está establecida la enfermedad.

3.2. *Esteroides glucocorticoides*

Los esteroides son considerados como potentes agentes antiinflamatorios y funcionan mediante la regulación de la transcripción de una variedad de moléculas inflamatorias, inhibiendo la producción de las enzimas que median la producción de prostaglandinas. Los esteroides también tienen un efecto en la reducción de la expresión de citoquinas y proteínas del complemento que son proinflamatorias [182]. Por tanto, es sorprendente encontrar que los datos epidemiológicos, sobre los efectos del uso de esteroides glucocorticoides en el cerebro de enfermos de

Alzheimer, muestren un beneficio muy débil en el paciente [196] o incluso podrían mostrar un efecto perjudicial [197].

Mientras que los glucocorticoides muestran una inhibición de la inducción de A β de las quimioquinas y citoquinas en el SNC [198], un estudio aleatorizado y controlado con placebo fue realizado para determinar si el tratamiento con prednisona reducía la tasa de deterioro cognitivo en pacientes con EA. Este estudio mostró que no había diferencia en la disminución cognitiva entre el grupo tratado y el grupo control [199]. De hecho, se encontraron que los niveles totales del glucocorticoide cortisol en el CF y el suero de pacientes con EA eran significativamente elevados en comparación con controles sin demencia [200, 201], lo que sugiere que unos mayores niveles de esteroides pueden estar asociados con la EA.

4. Flavonoides: Una estrategia natural

Un medio por el que se pueden contrarrestar las respuestas proinflamatorias, y por lo tanto reducir la gravedad de la EA, es a través de un grupo de compuestos naturales derivados de las plantas conocidos como polifenoles, específicamente los que se conocen como "flavonoides" derivados de la planta del té verde. Los flavonoides son una gran familia de compuestos sintetizados por las plantas que tienen una estructura química común [202].

Los flavonoides del té verde como el galato de epigalocatequina (EGCG) parecen promover la regulación a la baja de las funciones innatas de las células inmunes. Entre los supuestos mecanismos de acción de los flavonoides en el sistema inmune innato se incluye la captura directa de radicales libres [203, 204], así como la reducción de la producción de citoquinas inflamatorias tales como TNF- α e IL-1 β , y la reducción de la prostaglandina E₂ [205]. En consonancia con estos resultados, las células de neuroblastoma co-cultivadas con células de la microglía activada fueron menos neurotóxicas en presencia del flavonoide fisetina, lo que sugiere que algunos flavonoides pueden actuar inhibiendo la respuesta inmune innata proinflamatoria [205, 206].

Algunos flavonoides, incluyendo el EGCG, pueden modular la respuesta de las células T por la regulación a la baja de la respuesta inmune innata, mediante la estimulación de las citoquinas que promueven la inmunidad Th₁ (por ejemplo, TNF- α) y mediante la promoción de citoquinas Th₂. Se cree que estos efectos es-

tán mediados, en parte, a través de la regulación de la señal de NFκB [207-209]. EGCG inhibe la producción de MCP-1 inducido por TNF-α en las células del endotelio vascular [210]. Además, el EGCG también muestra la capacidad de suprimir la muerte neuronal mediada por la microglía activada [211].

Aunque las dietas ricas en flavonoides y la administración de flavonoides previenen el deterioro cognitivo, asociado con la inflamación en estudios con animales [212-214], los estudios de cohortes retrospectivos son inconsistentes para demostrar una asociación inversa entre el consumo de flavonoides de la dieta (por ejemplo, el té verde) y la demencia o el riesgo de enfermedad neurodegenerativa en humanos [215-218]. Por ejemplo, un estudio epidemiológico con adultos holandeses encontró que el consumo total de flavonoides de la dieta no se asociaba con el riesgo de desarrollar EA [215-216]. Esta relación no incluye a los fumadores actuales, cuyo riesgo de padecer EA se reduce a la mitad por cada aumento de 12 mg en la ingesta de flavonoides diarios. Por otro lado, ancianos y ancianas franceses mostraron que, con los menores consumos de flavonoides, tenían un 50% más de riesgo de desarrollar demencia en los próximos 5 años que aquellos con las mayores ingestas [217].

Por lo tanto, son necesarios futuros estudios en humanos con ensayos clínicos aleatorizados. Estos estudios deberían involucrar la suplementación con dosis relativamente altas de flavonoides purificados específicos, para aclarar la relación, aparentemente inversa, con el riesgo de contraer la EA (y si esto se produce mediante la reducción de la inflamación) y también para determinar si dichos compuestos son terapéuticamente beneficiosos.

Los antioxidantes constituyen una parte fundamental del panel de fármacos clínicos y experimentales que actualmente se consideran para la prevención y la terapia de la EA. El último apartado de este capítulo se ha focalizado en estructuras de antioxidantes fenólicos que pertenecen a la clase de antioxidantes directos, sin embargo, en la actualidad están surgiendo estudios sobre el poder que los antioxidantes polifenólicos podrían mostrar como reguladores genéticos, implicados en la expresión de determinadas enzimas relacionadas con el sistema antioxidante endógeno del organismo.

Los polifenoles ejercen estas acciones a través de mecanismos que involucran una modulación de la expresión de genes que codifican la síntesis de proteínas, las cuales controlan la producción o eliminación de especies reactivas involucradas

en los procesos de oxidación. Ciertos polifenoles inducen la expresión de genes que codifican las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa, catalasa, glutathion peroxidasa, glutathion reductasa, glutathion S-transferasa y también el tripéptido glutathion (principal antioxidante hidrosoluble de las células). También se ha observado que bajas concentraciones de algunos polifenoles son capaces de inhibir la expresión de genes que codifican enzimas prooxidantes involucradas en la síntesis de especies reactivas como la NADPH oxidasa, la xantina oxidasa y la mieloperoxidasa [219-221]. Además, varios polifenoles pueden inhibir la actividad de enzimas proinflamatorias como la COX-2 y la mieloperoxidasa [222], propiedad antiinflamatoria que a nivel vascular es muy importante.

5. Conclusión

Existe una creciente evidencia científica que sugiere que la inflamación contribuye significativamente en la patogénesis de la EA. La generación y la secreción de mediadores proinflamatorios pueden interactuar con la neurodegeneración en múltiples niveles. Así, las citoquinas proinflamatorias no sólo contribuyen a la muerte neuronal, sino que también pueden influir en las vías neurodegenerativas clásicas tales como el procesamiento de APP y la fosforilación de τ .

La liberación de mediadores antiinflamatorios puede antagonizar, en parte, la acción de los mediadores proinflamatorios que, en última instancia, conducen a la enfermedad crónica. Así, estudios futuros deben determinar si el curso de la EA puede ser influenciado por las estrategias de tratamiento antiinflamatorias, y si las nuevas estrategias clínicas para analizar la neuroinflamación temprana en el cerebro humano son necesarias para mejorar la manera de supervisar y controlar las estrategias de tratamiento que están dirigidas a los mecanismos inflamatorios.

6. Referencias

1. Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, Murtagh FR. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". *Clin Anat* 1995;8:429-31.
 - <http://dx.doi.org/10.1002/ca.980080612>
 - PMID:8713166
2. Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Discoveries of tau, abnormally hyperphosphorylated tau and others of neurofibrillary degeneration: a personal historical perspective. *J Alzheimers Dis* 2006;9:219-42.
 - PMID:16914861
3. Hardy J. A hundred years of Alzheimer's disease research. *Neuron* 2006;52:3-13.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.016>
 - PMID:17015223
4. Mott RT, Hulette CM. Neuropathology of Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15:755-65.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2005.09.003>
 - PMID:16443488
5. Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell* 2005;120:545-55.
 - <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2005.02.008>
 - PMID:15734686
6. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-117.
 - [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67889-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0)
7. Zhu CW, Scarmeas N, Torgan R, Albert M, Brandt J, Blacker D, et al. Longitudinal study of effects of patient characteristics on direct costs in Alzheimer disease. *Neurology* 2006;67:998-1005.
 - <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000230160.13272.1b>
 - PMID:16914696
8. Thal LJ. Prevention of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:597-599.
 - <http://dx.doi.org/10.1097/00002093-200607001-00015>
 - PMID:16917204
9. Joachim CL, Selkoe DJ. The seminal role of beta-amyloid in the pathogenesis of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1992;6:7-34.
 - <http://dx.doi.org/10.1097/00002093-199205000-00003>
10. Löffler J, Huber G. Beta-amyloid precursor protein isoforms in various rat brain regions and during brain development. *J Neurochem* 1992;59:1316-24.
 - <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.1992.tb08443.x>
11. Selkoe DJ, Podlisny MB, Joachim CL, Vickers EA, Lee G, Fritz LC, et al. Beta-amyloid precursor protein of Alzheimer disease occurs as 110- to 135-kilodalton membrane-associated proteins in neural and non-neural tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:7341-5.
 - <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.85.19.7341>
 - PMID:3140239 PMCID:PMC282182
12. Graham DI, Gentleman SM, Nicoll JAR, Royston MC, McKenzie JE, Roberts GW, et al. Altered beta-APP metabolism after head injury and its relationship to the aetiology of Alzheimer's disease. In: Baethmann A, Kempinski O, Plesnila N, Staub F, editors. *Mechanisms of Secondary Brain Damage in Cerebral Ischemia and Trauma*. Vienna: Springer; 1996. p. 96-102.
 - http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7091-9465-2_17
 - PMID:8780805
13. Gentleman SM, Nash MJ, Sweeting CJ, Graham DI, Roberts GW. Beta-amyloid precursor protein (beta-app) as a marker for axonal injury after head-injury. *Neurosci Lett* 1993;160:139-44.
 - [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(93\)90398-5](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(93)90398-5)
14. Sheng JG, Boop FA, Mrak RE, Griffin WST. Increased neuronal beta-amyloid precursor protein expression in human temporal-lobe epilepsy - association with interleukin-1-alpha immunoreactivity. *J Neurochem* 1994;63:1872-9.
 - <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-4159.1994.63051872.x>
 - PMID:7931344 PMCID:PMC3833617
15. Braak H, Braak E, Strothjohann M. Abnormally phosphorylated tau-protein related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads in the cerebral-cortex of sheep and goat. *Neurosci Lett* 1994;171:1-4.
 - [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90589-4](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(94)90589-4)

16. Griffin WST, Stanley LC, Ling C, White L, Macleod V, Perrot LJ, et al. Brain interleukin-1 and s-100 immunoreactivity are elevated in down syndrome and alzheimer-disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:7611-5.
• <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.86.19.7611>
• PMID:2529544 PMCID:PMC298116
17. McGeer PL, Itagaki S, Tago H, McGeer EG. Reactive microglia in patients with senile dementia of alzheimer type are positive for the histocompatibility glycoprotein hla-dr. *Neurosci Lett* 1987;79:195-200.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(87\)90696-3](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(87)90696-3)
18. Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:289-305.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2004.07.009>
• PMID:15474976
19. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:383-421.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)00124-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00124-X)
20. Rogers J, Lubernard J, Styren SD, Civin WH. Expression of immune system-associated antigens by cells of the human central nervous-system - relationship to the pathology of alzheimers-disease. *Neurobiol Aging* 1988;9:339-49.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(88\)80079-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(88)80079-4)
21. Heneka MT, O'Banion MK. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol* 2007;184:69-91.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.11.017>
• PMID:17222916
22. Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nat Med* 2006;12:1005-15.
• PMID:16960575
23. Griffin WST, Sheng JG, Royston MC, Gentleman SM, McKenzie JE, Graham DJ, et al. Glial-neuronal interactions in Alzheimer's disease: The potential role of a 'cytokine cycle' in disease progression. *Brain Pathol* 1998;8:65-72.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3639.1998.tb00136.x>
• PMID:9458167
24. Mitchell R, Cotran R. Acute and chronic inflammation. In: Kumar V, Cotran R, Robbins S, editors. *Robbins basic pathology*. Philadelphia, USA: Saunders; 2003.
25. Griffin WST, Mrak RE. Interleukin-1 in the genesis and progression of and risk for development of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *J Leukoc Biol* 2002;72:233-8.
• PMID:12149413 PMCID:PMC3835694
26. Cacquevel M, Lebeurrer N, Cheenne S, Vivien D. Cytokines in neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets* 2004;5:529-34.
• <http://dx.doi.org/10.2174/1389450043345308>
• PMID:15270199
27. Mrak RE, Griffin WST. Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration. *Neurobiol Aging* 2005;26:349-54.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.05.010>
• PMID:15639313
28. Finch CE, Morgan TE. Systemic inflammation, infection, ApoE alleles, and Alzheimer disease: a position paper. *Curr Alzheimer Res* 2007;4:185-9.
• <http://dx.doi.org/10.2174/156720507780362254>
29. Mrak RE, Sheng JG, Griffin WS. Glial cytokines in Alzheimer's disease: review and pathogenic implications. *Hum Pathol* 1995;26:816-23.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0046-8177\(95\)90001-2](http://dx.doi.org/10.1016/0046-8177(95)90001-2)
30. Town T, Nikolic V, Tan J. The microglial "activation" continuum: from innate to adaptive responses. *J Neuroinflammation* 2005;2:24.
• <http://dx.doi.org/10.1186/1742-2094-2-24>
• PMID:16259628 PMCID:PMC1298325
31. Dickson DW, Farlo J, Davies P, Crystal H, Fuld P, Yen SH. Alzheimer's disease. A double-labeling immunohistochemical study of senile plaques. *Am J Pathol* 1988;132:86-101.
• PMID:2456021 PMCID:PMC1880629
32. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1356-64.
• <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM2003ra020003>
• PMID:12672864
33. Findeis MA. The role of amyloid beta peptide 42 in Alzheimer's disease. *Pharmacol Ther* 2007;116:266-86.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.06.006>
• PMID:17716740

34. Halliday G, Robinson SR, Shepherd C, Kril J. Alzheimer's disease and inflammation: a review of cellular and therapeutic mechanisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:1-8.
• <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1681.2000.03200.x>
• PMID:10696521
35. Del Bo R, Angeretti N, Lucca E, De Simoni MG, Forloni G. Reciprocal control of inflammatory cytokines, IL-1 and IL-6, and beta-amyloid production in cultures. *Neurosci Lett* 1995;188:70-4.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)11384-9](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(95)11384-9)
36. Ringheim GE, Szczepanik AM, Petko W, Burgher KL, Zhu SZ, Chao CC. Enhancement of beta-amyloid precursor protein transcription and expression by the soluble interleukin-6 receptor/interleukin-6 complex. *Brain Res Mol Brain Res* 1998;55:35-44.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0169-328X\(97\)00356-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-328X(97)00356-2)
37. Fassbender K, Masters C, Beyreuther K. Alzheimer's disease: an inflammatory disease? *Neurobiol Aging* 2000;21:433-6; discussion 451-3.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)00147-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00147-0)
38. Misonou H, Morishima-Kawashima M, Ihara Y. Oxidative stress induces intracellular accumulation of amyloid beta-protein (Abeta) in human neuroblastoma cells. *Biochemistry* 2000;13:6951-9.
• <http://dx.doi.org/10.1021/bi000169p>
39. Friedlander RM. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. *N Engl J Med* 2003;348:1365-75.
• <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra022366>
• PMID:12672865
40. Atwood CS, Obrenovich ME, Liu T, Chan H, Perry G, Smith MA, et al. Amyloid-beta: a chameleon walking in two worlds: a review of the trophic and toxic properties of amyloid-beta. *Brain Res Brain Res Rev* 2003;43:1-16.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173\(03\)00174-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00174-7)
41. Lindberg C, Hjorth E, Post C, Winblad B, Schultzberg M. Cytokine production by a human microglial cell line: effects of beta-amyloid and alpha-melanocyte-stimulating hormone. *Neurotox Res* 2005;8:267-76.
• <http://dx.doi.org/10.1007/BF03033980>
• PMID:16371321
42. Aisen PS. Inflammation and Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic strategies. *Gerontology* 1997;43:143-9.
• <http://dx.doi.org/10.1159/000213842>
• PMID:8996836
43. Perlmutter LS, Barron E, Chui HC. Morphologic association between microglia and senile plaque amyloid in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1990;119:32-6.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(90\)90748-X](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(90)90748-X)
44. McGeer PL, Kawamata T, Walker DG, Akiyama H, Tooyama I, McGeer EG. Microglia in degenerative neurological disease. *Glia* 1993;7:84-92.
• <http://dx.doi.org/10.1002/glia.440070114>
• PMID:8423066
45. Abbas N, Bednar I, Mix E, Marie S, Paterson D, Ljungberg A, et al. Up-regulation of the inflammatory cytokines IFN-gamma and IL-12 and down-regulation of IL-4 in cerebral cortex regions of APP(SWE) transgenic mice. *J Neuroimmunol* 2002;126:50-7.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5728\(02\)00050-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5728(02)00050-4)
46. Bezzi P, Domercq M, Brambilla L, Galli R, Schols D, De Clercq E, et al. CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNFalpha: amplification by microglia triggers neurotoxicity. *Nat Neurosci* 2001;4:702-10.
• <http://dx.doi.org/10.1038/89490>
• PMID:11426226
47. Brown GC, Bal-Price A. Inflammatory neurodegeneration mediated by nitric oxide, glutamate, and mitochondria. *Mol Neurobiol* 2003;27:325-55.
• <http://dx.doi.org/10.1385/MN:27:3:325>
48. Fetler L, Amigorena S. Neuroscience. Brain under surveillance: the microglia patrol. *Science* 2005;309:392-3.
• <http://dx.doi.org/10.1126/science.1114852>
• PMID:16020721
49. D'Andrea MR, Cole GM, Ard MD. The microglial phagocytic role with specific plaque types in the Alzheimer disease brain. *Neurobiol Aging* 2004;25:675-83.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2003.12.026>
• PMID:15172747

50. Dickson DW, Lee SC, Mattiace LA, Yen SH, Brosnan C. Microglia and cytokines in neurological disease, with special reference to AIDS and Alzheimer's disease. *Glia* 1993;7:75-83.
• <http://dx.doi.org/10.1002/glia.440070113>
• PMID:8423065
51. Barger SW, Harmon AD. Microglial activation by Alzheimer amyloid precursor protein and modulation by apolipoprotein E. *Nature* 1997;388:878-81.
• <http://dx.doi.org/10.1038/42257>
• PMID:9278049
52. DeGiorgio LA, Shimizu Y, Chun HS, Kim YS, Sugama S, Son JH, et al. Amyloid precursor protein gene disruption attenuates degeneration of substantia nigra compacta neurons following axotomy. *Brain Res* 2002;938:38-44.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)02483-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(02)02483-6)
53. Permanne B, Adessi C, Saborio GP, Fraga S, Frossard MJ, Van Dorpe J, et al. Reduction of amyloid load and cerebral damage in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease by treatment with a beta-sheet breaker peptide. *FASEB J* 2002;16:860-2.
• PMID:11967228
54. Combs CK, Karlo JC, Kao SC, Landreth GE. beta-Amyloid stimulation of microglia and monocytes results in TNFalpha-dependent expression of inducible nitric oxide synthase and neuronal apoptosis. *J Neurosci* 2001;21:1179-88.
• PMID:11160388
55. Ho GJ, Drego R, Hakimian E, Masliah E. Mechanisms of cell signaling and inflammation in Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:247-56.
• <http://dx.doi.org/10.2174/1568010053586237>
56. Frautschy SA, Yang F, Irrizarry M, Hyman B, Saito TC, Hsiao K, et al. Microglial response to amyloid plaques in APPsw transgenic mice. *Am J Pathol* 1998;152:307-17.
• PMID:9422548 PMCID:PMC185813
57. Qiu WQ, Walsh DM, Ye Z, Vekrellis K, Zhang J, Podlisny MB, et al. Insulin-degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid beta-protein by degradation. *J Biol Chem* 1998;273:32730-8.
• <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.273.49.32730>
• PMID:9830016
58. Liu B, Hong JS. Role of microglia in inflammation-mediated neurodegenerative diseases: mechanisms and strategies for therapeutic intervention. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;304:1-7.
• <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.102.035048>
• PMID:12490568
59. Gelinas DS, DaSilva K, Fenili D, St George-Hyslop P, McLaurin J. Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:14657-62.
• <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0404866101>
• PMID:15297619 PMCID:PMC521991
60. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008;372:216-23.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61075-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61075-2)
61. Frenkel D, Maron R, Burt DS, Weiner HL. Nasal vaccination with a proteasome-based adjuvant and glatiramer acetate clears beta-amyloid in a mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2005;115:2423-33.
• <http://dx.doi.org/10.1172/JCI23241>
• PMID:16100572 PMCID:PMC1184038
62. Rossner S, Lange-Dohna C, Zeitschel U, Perez-Polo JR. Alzheimer's disease beta-secretase BACE1 is not a neuron-specific enzyme. *J Neurochem* 2005;92:226-34.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02857.x>
• PMID:15663471
63. McGeer PL, McGeer EG. The possible role of complement activation in Alzheimer disease. *Trends Mol Med* 2002;8:519-23.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4914\(02\)02422-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4914(02)02422-X)
64. Shen Y, Meri S. Yin and Yang: complement activation and regulation in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 2003;70:463-72.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2003.08.001>
65. Bohlsón SS, Fraser DA, Tenner AJ. Complement proteins C1q and MBL are pattern recognition molecules that signal immediate and long-term protective immune functions. *Mol Immunol* 2007;44:33-43.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2006.06.021>
• PMID:16908067
66. Kohl J. The role of complement in danger sensing and transmission. *Immunol Res* 2006;34:157-76.
• <http://dx.doi.org/10.1385/IR:34:2:157>

67. Gasque P. Complement: a unique innate immune sensor for danger signals. *Mol Immunol* 2004;41:1089-98.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2004.06.011>
• PMID:15476920
68. Barnum SR. Complement biosynthesis in the central nervous system. *Crit Rev Oral Biol Med* 1995;6:132-46.
• <http://dx.doi.org/10.1177/10454411950060020301>
• PMID:7548620
69. Gasque P, Fontaine M, Morgan BP. Complement expression in human brain. Biosynthesis of terminal pathway components and regulators in human glial cells and cell lines. *J Immunol* 1995;154:4726-33.
• PMID:7536777
70. Morgan BP, Gasque P. Expression of complement in the brain: role in health and disease. *Immunol Today* 1996;17:461-6.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699\(96\)20028-F](http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699(96)20028-F)
71. Nataf S, Stahel PF, Davoust N, Barnum SR. Complement anaphylatoxin receptors on neurons: new tricks for old receptors? *Trends Neurosci* 1999;22:397-402.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236\(98\)01390-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236(98)01390-3)
72. Bonifati DM, Kishore U. Role of complement in neurodegeneration and neuroinflammation. *Mol Immunol* 2007;44:999-1010.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2006.03.007>
• PMID:16698083
73. O'Barr SA, Caguioa J, Gruol D, Perkins G, Ember JA, Hugli T, et al. Neuronal expression of a functional receptor for the C5a complement activation fragment. *J Immunol* 2001;166:4154-62.
• PMID:11238666
74. Benard M, Raoult E, Vaudry D, Leprince J, Falluel-Morel A, Gonzalez BJ, et al. Role of complement anaphylatoxin receptors (C3aR, C5aR) in the development of the rat cerebellum. *Mol Immunol* 2008;45:3767-74.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2008.05.027>
• PMID:18635264
75. Emmerling MR, Watson MD, Raby CA, Spiegel K. The role of complement in Alzheimer's disease pathology. *Biochim Biophys Acta* 2000;1502:158-71.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4439\(00\)00042-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4439(00)00042-9)
76. Tenner AJ. Complement in Alzheimer's disease: opportunities for modulating protective and pathogenic events. *Neurobiol Aging* 2001;22:849-61.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00301-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00301-3)
77. Rogers J, Cooper NR, Webster S, Schultz J, McGeer PL, Styren SD, et al. Complement activation by beta-amyloid in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:10016-20.
• <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.89.21.10016>
• PMID:1438191 PMCID:PMC50268
78. Afagh A, Cummings BJ, Cribbs DH, Cotman CW, Tenner AJ. Localization and cell association of C1q in Alzheimer's disease brain. *Exp Neurol* 1996;138:22-32.
• <http://dx.doi.org/10.1006/exnr.1996.0043>
• PMID:8593893
79. Mukherjee P, Pasinetti GM. The role of complement anaphylatoxin C5a in neurodegeneration: implications in Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol* 2000;105:124-30.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5728\(99\)00261-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5728(99)00261-1)
80. Maier M, Peng Y, Jiang L, Seabrook TJ, Carroll MC, Lemere CA. Complement C3 deficiency leads to accelerated amyloid beta plaque deposition and neurodegeneration and modulation of the microglia/macrophage phenotype in amyloid precursor protein transgenic mice. *J Neurosci* 2008;28:6333-41.
• <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0829-08.2008>
• PMID:18562603 PMCID:PMC3329761
81. Wyss-Coray T, Yan F, Lin AH, Lambris JD, Alexander JJ, Quigg RJ, et al. Prominent neurodegeneration and increased plaque formation in complement-inhibited Alzheimer's mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:10837-42.
• <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.162350199>
• PMID:12119423 PMCID:PMC125059
82. Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998;338:436-45.
• <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199802123380706>
• PMID:9459648
83. Owens T, Babcock AA, Millward JM, Toft-Hansen H. Cytokine and chemokine inter regulation in the inflamed or injured CNS. *Brain Res Brain Res Rev* 2005;48:178-84.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.12.007>
• PMID:15850656

84. Hesselgesser J, Horuk R. Chemokine and chemokine receptor expression in the central nervous system. *J Neurovirol* 1999;5:13-26.
• <http://dx.doi.org/10.3109/13550289909029741>
85. Glabinski AR, Ransohoff RM. Chemokines and chemokine receptors in CNS pathology. *J Neurovirol* 1999;5:3-12.
• <http://dx.doi.org/10.3109/13550289909029740>
86. Xia MQ, Hyman BT. Chemokines/chemokine receptors in the central nervous system and Alzheimer's disease. *J Neurovirol* 1999;5:32-41.
• <http://dx.doi.org/10.3109/13550289909029743>
• PMID:10190688
87. Davis S, Laroche S. What can rodent models tell us about cognitive decline in Alzheimer's disease? *Mol Neurobiol* 2003;27:249-76.
• <http://dx.doi.org/10.1385/MN:27:3:249>
88. Pavlov VA, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun* 2005;19:493-9.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2005.03.015>
• PMID:15922555
89. Natarajan C, Bright JJ. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists inhibit experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 production, IL-12 signaling and Th1 differentiation. *Genes Immun* 2002;3:59-70.
• <http://dx.doi.org/10.1038/sj.gene.6363832>
• PMID:11960303
90. Botchkina GI, Meistrell ME, 3rd, Botchkina IL, Tracey KJ. Expression of TNF and TNF receptors (p55 and p75) in the rat brain after focal cerebral ischemia. *Mol Med* 1997;3:765-81.
• PMID:9407552 PMCID:PMC2230243
91. Breder CD, Tsujimoto M, Terano Y, Scott DW, Saper CB. Distribution and characterization of tumor necrosis factor-alpha-like immunoreactivity in the murine central nervous system. *J Comp Neurol* 1993;337:543-67.
• <http://dx.doi.org/10.1002/cne.903370403>
• PMID:8288770
92. Gong C, Qin Z, Betz AL, Liu XH, Yang GY. Cellular localization of tumor necrosis factor alpha following focal cerebral ischemia in mice. *Brain Res* 1998;801:1-8.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(98\)00489-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(98)00489-2)
93. Murphy PG, Borthwick LS, Johnston RS, Kuchel G, Richardson PM. Nature of the retrograde signal from injured nerves that induces interleukin-6 mRNA in neurons. *J Neurosci* 1999;19:3791-800.
• PMID:10234011
94. Orzylowska O, Oderfeld-Nowak B, Zaremba M, Januszewski S, Mossakowski M. Prolonged and concomitant induction of astroglial immunoreactivity of interleukin-1beta and interleukin-6 in the rat hippocampus after transient global ischemia. *Neurosci Lett* 1999;263:72-6.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00043-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00043-9)
95. Suzuki S, Tanaka K, Nagata E, Ito D, Dembo T, Fukuuchi Y. Cerebral neurons express interleukin-6 after transient forebrain ischemia in gerbils. *Neurosci Lett* 1999;262:117-20.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00051-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00051-8)
96. Tcheingerian JL, Vignais L, Jacque C. TNF alpha gene expression is induced in neurons after a hippocampal lesion. *Neuroreport* 1994;5:585-8.
• <http://dx.doi.org/10.1097/00001756-199401000-00013>
• PMID:8025249
97. Yan SD, Yan SF, Chen X, Fu J, Chen M, Kuppusamy P, et al. Non-enzymatically glycosylated tau in Alzheimer's disease induces neuronal oxidant stress resulting in cytokine gene expression and release of amyloid beta-peptide. *Nat Med* 1995;1:693-9.
• <http://dx.doi.org/10.1038/nmo795-693>
• PMID:7585153
98. Yermakova A, O'Banion MK. Cyclooxygenases in the central nervous system: implications for treatment of neurological disorders. *Curr Pharm Des* 2000;6:1755-76.
• <http://dx.doi.org/10.2174/1381612003398672>
• PMID:11203433
99. Du Yan S, Zhu H, Fu J, Yan SF, Roher A, Tourtellotte WW, et al. Amyloid-beta peptide-receptor for advanced glycation endproduct interaction elicits neuronal expression of macrophage-colony stimulating factor: a proinflammatory pathway in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:5296-301.
• <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.94.10.5296>
• PMID:9144231 PMCID:PMC24672

100. Heneka MT, Wiesinger H, Dumitrescu-Ozimek L, Riederer P, Feinstein DL, Klockgether T. Neuronal and glial coexpression of argininosuccinate synthetase and inducible nitric oxide synthase in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60:906-16.
• PMID:11556547
101. Vodovotz Y, Lucia MS, Flanders KC, Chesler L, Xie QW, Smith TW, et al. Inducible nitric oxide synthase in tangle-bearing neurons of patients with Alzheimer's disease. *J Exp Med* 1996;184:1425-33.
• <http://dx.doi.org/10.1084/jem.184.4.1425>
• PMID:8879214
102. Lee SC, Zhao ML, Hirano A, Dickson DW. Inducible nitric oxide synthase immunoreactivity in the Alzheimer disease hippocampus: association with Hirano bodies, neurofibrillary tangles, and senile plaques. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:1163-9.
• <http://dx.doi.org/10.1097/00005072-199911000-00006>
• PMID:10560659
103. Smith MA, Richey Harris PL, Sayre LM, Beckman JS, Perry G. Widespread peroxynitrite mediated damage in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1997;17:2653-7.
• PMID:9092586
104. Boje KM, Arora PK. Microglial-produced nitric oxide and reactive nitrogen oxides mediate neuronal cell death. *Brain Res* 1992;587:250-6.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91004-X](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(92)91004-X)
105. Heneka MT, Loschmann PA, Gleichmann M, Weller M, Schulz JB, Wullner U, et al. Induction of nitric oxide synthase and nitric oxide-mediated apoptosis in neuronal PC12 cells after stimulation with tumor necrosis factor- α /lipopolysaccharide. *J Neurochem* 1998;71:88-94.
• <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-4159.1998.71010088.x>
• PMID:9648854
106. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 2007;13:139-45.
• <http://dx.doi.org/10.1038/nm1551>
• PMID:17290272
107. Meager A. Cytokines: interleukins. In: Meyers R, editor. *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH; 2004. p. 115-51.
108. Meager A. Viral inhibitors and immune response mediators: the interferons. In: Meyers R, editor. *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH; 2005. p. 387-421.
109. Walker D, McGeer E, McGeer P. Involvement of inflammation and complement in Alzheimer's disease. In: Antel J, Birnbaum G, Härtung H, editors. *Clinical Neuroimmunology*. Oxford: Blackwell Scientific; 1997. p. 172-88.
• PMID:9076407
110. McGeer E, McGeer P. Inflammatory cytokines in the CNS. *CNS Drugs* 1997;7:214-87.
• <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-199707030-00005>
111. Forloni G, Mangiarotti F, Angeretti N, Lucca E, De Simoni MG. Beta-amyloid fragment potentiates IL-6 and TNF- α secretion by LPS in astrocytes but not in microglia. *Cytokine* 1997;9:759-62.
• <http://dx.doi.org/10.1006/cyto.1997.0232>
• PMID:9344508
112. Boraschi D, Bossu P, Ruggiero P, Tagliabue A, Bertini R, Macchia G, et al. Mapping of receptor binding sites on IL-1 beta by reconstruction of IL-1 α -like domains. *J Immunol* 1995;155:4719-25.
• PMID:7594472
113. Winter CD, Iannotti F, Pringle AK, Trikkas C, Clough GF, Church MK. A microdialysis method for the recovery of IL-1 β , IL-6 and nerve growth factor from human brain in vivo. *J Neurosci Methods* 2002;119:45-50.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0270\(02\)00153-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0270(02)00153-X)
114. Woodroffe MN, Sarna GS, Wadhwa M, Hayes GM, Loughlin AJ, Tinker A, et al. Detection of interleukin-1 and interleukin-6 in adult rat brain, following mechanical injury, by in vivo microdialysis: evidence of a role for microglia in cytokine production. *J Neuroimmunol* 1991;33:227-36.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0165-5728\(91\)90110-5](http://dx.doi.org/10.1016/0165-5728(91)90110-5)
115. Rossi F, Bianchini E. Synergistic induction of nitric oxide by beta-amyloid and cytokines in astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;225:474-8.
• <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1996.1197>
• PMID:8753786
116. Mrak RE, Griffin WS. Interleukin-1, neuroinflammation, and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001;22:903-8.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00287-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00287-1)

117. Hammacher A, Ward LD, Weinstock J, Treutlein H, Yasukawa K, Simpson RJ. Structure function analysis of human IL-6: identification of two distinct regions that are important for receptor binding. *Protein Sci* 1994;3:2280-93.
• <http://dx.doi.org/10.1002/pro.5560031213>
• PMID:7538847 PMCID:PMC2142761
118. Raivich G, Bohatschek M, Kloss CU, Werner A, Jones LL, Kreutzberg GW. Neuroglial activation repertoire in the injured brain: graded response, molecular mechanisms and cues to physiological function. *Brain Res Brain Res Rev* 1999;30:77-105.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00007-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00007-7)
119. Hopkins SJ, Rothwell NJ. Cytokines and the nervous system. I: Expression and recognition. *Trends Neurosci* 1995;18:83-8.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0166-2236\(95\)93881-W](http://dx.doi.org/10.1016/0166-2236(95)93881-W)
120. Benveniste EN. Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998;9:259-75.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6101\(98\)00015-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6101(98)00015-X)
121. Selmaj KW, Farooq M, Norton WT, Raine CS, Brosnan CF. Proliferation of astrocytes in vitro in response to cytokines. A primary role for tumor necrosis factor. *J Immunol* 1990;144:129-35.
• PMID:2104886
122. Heyser CJ, Masliah E, Samimi A, Campbell IL, Gold LH. Progressive decline in avoidance learning paralleled by inflammatory neurodegeneration in transgenic mice expressing interleukin 6 in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:1500-5.
• <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.94.4.1500>
• PMID:9037082 PMCID:PMC19820
123. Castell JV, Andus T, Kunz D, Heinrich PC. Interleukin-6. The major regulator of acute phase protein synthesis in man and rat. *Ann N Y Acad Sci* 1989;557:87-99; discussion 100-1.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1989.tb24001.x>
• PMID:2472097
124. Perry RT, Collins JS, Wiener H, Acton R, Go RC. The role of TNF and its receptors in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001;22:873-83.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00291-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00291-3)
125. Blasko I, Marx F, Steiner E, Hartmann T, Grubeck-Loebenstein B. TNFalpha plus IFNgamma induce the production of Alzheimer beta-amyloid peptides and decrease the secretion of APPs. *FASEB J* 1999;13:63-8.
• PMID:9872930
126. Eikelenboom P, Zhan SS, van Gool WA, Allsop D. Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 1994;15:447-50.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0165-6147\(94\)90057-4](http://dx.doi.org/10.1016/0165-6147(94)90057-4)
127. McGeer PL, McGeer EG. The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases. *Brain Res Brain Res Rev* 1995;21:195-218.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0165-0173\(95\)00011-9](http://dx.doi.org/10.1016/0165-0173(95)00011-9)
128. Eikelenboom P, van Gool WA. Neuroinflammatory perspectives on the two faces of Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2004;111:281-94.
• <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-003-0055-1>
• PMID:14991455
129. Chong Y. Effect of a carboxy-terminal fragment of the Alzheimer's amyloid precursor protein on expression of proinflammatory cytokines in rat glial cells. *Life Sci* 1997;61:2323-33.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205\(97\)00936-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205(97)00936-3)
130. Plata-Salaman CR, Ilyin SE, Gayle D. Brain cytokine mRNAs in anorectic rats bearing prostate adenocarcinoma tumor cells. *Am J Physiol* 1998;275:R566-73.
• PMID:9688694
131. Dinarello CA. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol* 1998;16:457-99.
• <http://dx.doi.org/10.3109/08830189809043005>
• PMID:9646173
132. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095-147.
• PMID:8630372
133. Dinarello CA. Induction of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist. *Semin Oncol* 1997;24:59-81-59-93.
134. Sims JE, Gayle MA, Slack JL, Alderson MR, Bird TA, Giri JG, et al. Interleukin 1 signaling occurs exclusively via the type I receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:6155-9.
• <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.90.13.6155>
• PMID:8327496 PMCID:PMC46886
135. Crter DB, Deibel MR, Jr., Dunn CJ, Tomich CS, Laborde AL, Slightom JL, et al. Purification, cloning, expression and biological characterization of an interleukin-1 receptor antagonist protein. *Nature* 1990;344:633-8.
• <http://dx.doi.org/10.1038/344633ao>
• PMID:2139180

136. Lundkvist J, Sundgren-Andersson AK, Tingsborg S, Ostlund P, Engfors C, Alheim K, et al. Acute-phase responses in transgenic mice with CNS overexpression of IL-1 receptor antagonist. *Am J Physiol* 1999;276:R644-51.
• PMID:10070123
137. Liu J, Zhao ML, Brosnan CF, Lee SC. Expression of type II nitric oxide synthase in primary human astrocytes and microglia: role of IL-1beta and IL-1 receptor antagonist. *J Immunol* 1996;157:3569-76.
• PMID:8871657
138. Thornton P, Pinteaux E, Gibson RM, Allan SM, Rothwell NJ. Interleukin-1-induced neurotoxicity is mediated by glia and requires caspase activation and free radical release. *J Neurochem* 2006;98:258-66.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03872.x>
• PMID:16805812
139. Relton JK, Rothwell NJ. Interleukin-1 receptor antagonist inhibits ischaemic and excitotoxic neuronal damage in the rat. *Brain Res Bull* 1992;29:243-6.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0361-9230\(92\)90033-T](http://dx.doi.org/10.1016/0361-9230(92)90033-T)
140. Brown MA, Hural J. Functions of IL-4 and control of its expression. *Crit Rev Immunol* 1997;17:1-32.
• <http://dx.doi.org/10.1615/CritRevImmunol.v17.i1.10>
141. Wang P, Wu P, Siegel MI, Egan RW, Billah MM. Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor kappa B (NF kappa B) activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms. *J Biol Chem* 1995;270:9558-63.
• <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.270.16.9558>
• PMID:7721885
142. Hart PH, Vitti GF, Burgess DR, Whitty GA, Piccoli DS, Hamilton JA. Potential antiinflammatory effects of interleukin 4: suppression of human monocyte tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, and prostaglandin E2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:3803-7.
• <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.86.10.3803>
• PMID:2786204 PMCID:PMC287229
143. Chao CC, Molitor TW, Hu S. Neuroprotective role of IL-4 against activated microglia. *J Immunol* 1993;151:1473-81.
• PMID:8335941
144. Szczepanik AM, Funes S, Petko W, Ringheim GE. IL-4, IL-10 and IL-13 modulate A beta(1-42)-induced cytokine and chemokine production in primary murine microglia and a human monocyte cell line. *J Neuroimmunol* 2001;113:49-62.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5728\(00\)00404-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5728(00)00404-5)
145. Strle K, Zhou JH, Shen WH, Broussard SR, Johnson RW, Freund GG, et al. Interleukin-10 in the brain. *Crit Rev Immunol* 2001;21:427-49.
• <http://dx.doi.org/10.1615/CritRevImmunol.v21.i5.20>
• PMID:11942558
146. Franciosi S, Choi HB, Kim SU, McLarnon JG. IL-8 enhancement of amyloid-beta (Abeta 1-42)-induced expression and production of pro-inflammatory cytokines and COX-2 in cultured human microglia. *J Neuroimmunol* 2005;159:66-74.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2004.10.006>
• PMID:15652404
147. Ledebner A, Breve JJ, Wierinckx A, van der Jagt S, Bristow AF, Leysen JE, et al. Expression and regulation of interleukin-10 and interleukin-10 receptor in rat astroglial and microglial cells. *Eur J Neurosci* 2002;16:1175-85.
• <http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02200.x>
• PMID:12405978
148. Clarke CJ, Hales A, Hunt A, Foxwell BM. IL-10-mediated suppression of TNF-alpha production is independent of its ability to inhibit NF kappa B activity. *Eur J Immunol* 1998;28:1719-26.
• [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4141\(199805\)28:05<1719::AID-IMMU1719>3.0.CO;2-Q](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1521-4141(199805)28:05<1719::AID-IMMU1719>3.0.CO;2-Q)
149. Gerard C, Bruyns C, Marchant A, Abramowicz D, Vandenabeele P, Delvaux A, et al. Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med* 1993;177:547-50.
• <http://dx.doi.org/10.1084/jem.177.2.547>
• PMID:8426124
150. Marchant A, Bruyns C, Vandenabeele P, Ducarme M, Gerard C, Delvaux A, et al. Interleukin-10 controls interferon-gamma and tumor necrosis factor production during experimental endotoxemia. *Eur J Immunol* 1994;24:1167-71.
• <http://dx.doi.org/10.1002/eji.1830240524>
• PMID:8181527
151. Dickensheets HL, Freeman SL, Smith MF, Donnelly RP. Interleukin-10 upregulates tumor necrosis factor receptor type-II (p75) gene expression in endotoxin-stimulated human monocytes. *Blood* 1997;90:4162-71.
• PMID:9354687

152. Joyce DA, Gibbons DP, Green P, Steer JH, Feldmann M, Brennan FM. Two inhibitors of pro-inflammatory cytokine release, interleukin-10 and interleukin-4, have contrasting effects on release of soluble p75 tumor necrosis factor receptor by cultured monocytes. *Eur J Immunol* 1994;24:2699-705.
• <http://dx.doi.org/10.1002/eji.1830241119>
• PMID:7957562
153. Norgaard P, Hougaard S, Poulsen HS, Spang-Thomsen M. Transforming growth factor beta and cancer. *Cancer Treat Rev* 1995;21:367-403.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0305-7372\(95\)90038-1](http://dx.doi.org/10.1016/0305-7372(95)90038-1)
154. Kingsley DM. The TGF-beta superfamily: new members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. *Genes Dev* 1994;8:133-46.
• <http://dx.doi.org/10.1101/gad.8.2.133>
• PMID:8299934
155. Letterio JJ, Roberts AB. TGF-beta: a critical modulator of immune cell function. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84:244-50.
• <http://dx.doi.org/10.1006/clin.1997.4409>
156. van der Wal EA, Gomez-Pinilla F, Cotman CW. Transforming growth factor-beta 1 is in plaques in Alzheimer and Down pathologies. *Neuroreport* 1993;4:69-72.
• <http://dx.doi.org/10.1097/00001756-199301000-00018>
• PMID:8453039
157. Chao CC, Hu S, Frey WH, 2nd, Ala TA, Tourtellotte WW, Peterson PK. Transforming growth factor beta in Alzheimer's disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994;1:109-10.
• PMID:7496909 PMCID:PMC368205
158. Chao CC, Ala TA, Hu S, Crossley KB, Sherman RE, Peterson PK, et al. Serum cytokine levels in patients with Alzheimer's disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994;1:433-6.
• PMID:8556481 PMCID:PMC368282
159. Wyss-Coray T, Lin C, von Eeuw D, Masliah E, Mucke L, Lacombe P. Alzheimer's disease-like cerebrovascular pathology in transforming growth factor-beta 1 transgenic mice and functional metabolic correlates. *Ann N Y Acad Sci* 2000;903:317-23.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06382.x>
• PMID:10818521
160. Lippa CF, Fujiwara H, Mann DM, Giasson B, Baba M, Schmidt ML, et al. Lewy bodies contain altered alpha-synuclein in brains of many familial Alzheimer's disease patients with mutations in presenilin and amyloid precursor protein genes. *Am J Pathol* 1998;153:1365-70.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65722-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65722-7)
161. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: thirty-five years later. *Biosci Rep* 1987;7:681-99.
• <http://dx.doi.org/10.1007/BF0116861>
• PMID:3322422
162. Blasko I, Lederer W, Oberbauer H, Walch T, Kemmler G, Hinterhuber H, et al. Measurement of thirteen biological markers in CSF of patients with Alzheimer's disease and other dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:9-15.
• <http://dx.doi.org/10.1159/000089137>
• PMID:16244482
163. Hock C, Heese K, Muller-Spahn F, Huber P, Riesen W, Nitsch RM, et al. Increased CSF levels of nerve growth factor in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;54:2009-11.
• <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.54.10.2009>
• PMID:10822447
164. Marksteiner J, Pirchl M, Ullrich C, Oberbauer H, Blasko I, Lederer W, et al. Analysis of cerebrospinal fluid of Alzheimer patients. Biomarkers and toxic properties. *Pharmacology* 2008;82:214-20.
• <http://dx.doi.org/10.1159/000156487>
• PMID:18810245
165. Olson L, Nordberg A, von Holst H, Backman L, Ebendal T, Alafuzoff I, et al. Nerve growth factor affects 11C-nicotine binding, blood flow, EEG, and verbal episodic memory in an Alzheimer patient (case report). *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1992;4:79-95.
• <http://dx.doi.org/10.1007/BF02257624>
• PMID:1540306
166. Fahnstock M, Michalski B, Xu B, Coughlin MD. The precursor pro-nerve growth factor is the predominant form of nerve growth factor in brain and is increased in Alzheimer's disease. *Mol Cell Neurosci* 2001;18:210-20.
• <http://dx.doi.org/10.1006/mcne.2001.1016>
• PMID:11520181

167. Mufson EJ, Ma SY, Dills J, Cochran EJ, Leurgans S, Wu J, et al. Loss of basal forebrain P75(NTR) immunoreactivity in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Comp Neurol* 2002;443:136-53.
• <http://dx.doi.org/10.1002/cne.10122>
• PMID:11793352
168. Fukumura D, Xu L, Chen Y, Gohongi T, Seed B, Jain RK. Hypoxia and acidosis independently up-regulate vascular endothelial growth factor transcription in brain tumors in vivo. *Cancer Res* 2001;61:6020-4.
• PMID:11507045
169. Tarkowski E, Issa R, Sjogren M, Wallin A, Blenow K, Tarkowski A, et al. Increased intrathecal levels of the angiogenic factors VEGF and TGF-beta in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurobiol Aging* 2002;23:237-43.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00285-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00285-8)
170. Gianni D, Zambrano N, Bimonte M, Minopoli G, Mercken L, Talamo F, et al. Platelet derived growth factor induces the beta-gamma-secretase-mediated cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein through a Src-Rac-dependent pathway. *J Biol Chem* 2003;278:9290-7.
• <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M211899200>
• PMID:12645527
171. Zambrano N, Gianni D, Bruni P, Passaro F, Telese F, Russo T. Fe65 is not involved in the platelet-derived growth factor-induced processing of Alzheimer's amyloid precursor protein, which activates its caspase-directed cleavage. *J Biol Chem* 2004;279:16161-9.
• <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M311027200>
• PMID:14766758
172. Lim JS, Cho H, Hong HS, Kwon H, Mook-Jung I, Kwon YK. Upregulation of amyloid precursor protein by platelet-derived growth factor in hippocampal precursor cells. *Neuroreport* 2007;6:1225-9.
• <http://dx.doi.org/10.1097/WNR.0b013e3281ac2306>
• PMID:17632272
173. Carro E, Trejo JL, Gomez-Isla T, LeRoith D, Torres-Aleman I. Serum insulin-like growth factor I regulates brain amyloid-beta levels. *Nat Med* 2002;8:1390-7.
• <http://dx.doi.org/10.1038/nm1202-793>
• PMID:12415260
174. Aguado-Llera D, Arilla-Ferreiro E, Campos-Barros A, Puebla-Jimenez L, Barrios V. Protective effects of insulin-like growth factor-I on the somatostatinergic system in the temporal cortex of beta-amyloid-treated rats. *J Neurochem* 2005;92:607-15.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02889.x>
• PMID:15659230
175. Morita I. Distinct functions of COX-1 and COX-2. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002;68-69:165-75.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-6980\(02\)00029-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-6980(02)00029-1)
176. Hoozemans JJ, Veerhuis R, Rozemuller AJ, Eikelenboom P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase in Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets* 2003;4:461-8.
• <http://dx.doi.org/10.2174/1389450033490902>
• PMID:12866660
177. in 't Veld BA, Launer LJ, Breteler MM, Hofman A, Stricker BH. Pharmacologic agents associated with a preventive effect on Alzheimer's disease: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev* 2002;24:248-68.
• <http://dx.doi.org/10.1093/epirev/mxfo01>
• PMID:12762096
178. Etminan M, Gill S, Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2003;327:128-131.
• <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7407.128>
• PMID:12869452 PMCID:PMC165707
179. Pasinetti GM. From epidemiology to therapeutic trials with anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease: the role of NSAIDs and cyclooxygenase in beta-amyloidosis and clinical dementia. *J Alzheimers Dis* 2002;4:435-45.
• PMID:12446975
180. Zandi PP, Breitner JC. Do NSAIDs prevent Alzheimer's disease? And, if so, why? The epidemiological evidence. *Neurobiol Aging* 2001;22:811-7.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00297-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00297-4)
181. in 't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Launer LJ, van Duijn CM, Stijnen T, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001;345:1515-21.
• <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMo010178>
• PMID:11794217

182. Mackenzie IR. Postmortem studies of the effect of anti-inflammatory drugs on Alzheimer-type pathology and associated inflammation. *Neurobiol Aging* 2001;22:819-22.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00304-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00304-9)
183. Ho L, Pieroni C, Winger D, Purohit DP, Aisen PS, Pasinetti GM. Regional distribution of cyclooxygenase-2 in the hippocampal formation in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 1999;57:295-303.
• [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19990801\)57:3<295::AID-JNR1>3.0.CO;2-o](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19990801)57:3<295::AID-JNR1>3.0.CO;2-o)
184. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Distribution of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 mRNAs and proteins in human brain and peripheral organs. *Brain Res* 1999;830:226-36.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01389-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01389-X)
185. Nogawa S, Takao M, Suzuki S, Tanaka K, Koto A, Fukuchi Y, et al. COX-2 expression in brains of patients with familial Alzheimer's disease. *International Congress Series* 2003;1252:363-72.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0531-5131\(03\)00076-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0531-5131(03)00076-1)
186. Weggen S, Eriksen JL, Das P, Sagi SA, Wang R, Pietrzik CU, et al. A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Abeta42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature* 2001;414:212-6.
• <http://dx.doi.org/10.1038/35102591>
• PMID:11700559
187. Yan Q, Zhang J, Liu H, Babu-Khan S, Vassar R, Biere AL, et al. Anti-inflammatory drug therapy alters beta-amyloid processing and deposition in an animal model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2003;23:7504-9.
• PMID:12930788
188. Eriksen JL, Sagi SA, Smith TE, Weggen S, Das P, McLendon DC, et al. NSAIDs and enantiomers of flurbiprofen target gamma-secretase and lower Abeta42 in vivo. *J Clin Invest* 2003;112:440-9.
• PMID:12897211 PMCID:PMC166298
189. Blasko I, Apochal A, Boeck G, Hartmann T, Grubeck-Loebenstien B, Ransmayr G. Ibuprofen decreases cytokine-induced amyloid beta production in neuronal cells. *Neurobiol Dis* 2001;8:1094-101.
• <http://dx.doi.org/10.1006/nbdi.2001.0451>
• PMID:11741404
190. Bate C, Veerhuis R, Eikelenboom P, Williams A. Neurons treated with cyclo-oxygenase-1 inhibitors are resistant to amyloid-beta1-42. *Neuroreport* 2003;14:2099-103.
• <http://dx.doi.org/10.1097/00001756-20031140-00018>
• PMID:14600505
191. Combs CK, Bates P, Karlo JC, Landreth GE. Regulation of beta-amyloid stimulated proinflammatory responses by peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Neurochem Int* 2001;39:449-57.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-0186\(01\)00052-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-0186(01)00052-3)
192. Landreth GE, Heneka MT. Anti-inflammatory actions of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001;22:937-44.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00296-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00296-2)
193. Aisen PS. The potential of anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2002;1:279-84.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(02\)00133-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(02)00133-3)
194. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis KL, et al. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2819-26.
• <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.21.2819>
• PMID:12783912
195. Reines SA, Block GA, Morris JC, Liu G, Nessly ML, Lines CR, et al. Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology* 2004;62:66-71.
• <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.62.1.66>
• PMID:14718699
196. Hull M, Lieb K, Fiebich BL. Pathways of inflammatory activation in Alzheimer's disease: potential targets for disease modifying drugs. *Curr Med Chem* 2002;9:83-8.
• <http://dx.doi.org/10.2174/0929867023371292>
• PMID:11860350
197. Harris-White ME, Chu T, Miller SA, Simmons M, Teter B, Nash D, et al. Estrogen (E2) and glucocorticoid (Gc) effects on microglia and A beta clearance in vitro and in vivo. *Neurochem Int* 2001;39:435-48.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-0186\(01\)00051-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-0186(01)00051-1)

198. Szczepanik AM, Ringheim GE. IL-10 and glucocorticoids inhibit Abeta(1-42)- and lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory cytokine and chemokine induction in the central nervous system. *J Alzheimers Dis* 2003;5:105-17.
• PMID:12719628
199. Aisen PS, Davis KL, Berg JD, Schafer K, Campbell K, Thomas RG, et al. A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Neurology* 2000;54:588-93.
• <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.54.3.588>
• PMID:10680787
200. Ferrari E, Arcaini A, Gornati R, Pelanconi L, Cravello L, Fioravanti M, et al. Pineal and pituitary-adrenocortical function in physiological aging and in senile dementia. *Exp Gerontol* 2000;35:1239-50.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0531-5565\(00\)00160-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0531-5565(00)00160-1)
201. Peskind ER, Wilkinson CW, Petrie EC, Schellenberg GD, Raskind MA. Increased CSF cortisol in AD is a function of APOE genotype. *Neurology* 2001;56:1094-8.
• <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.56.8.1094>
• PMID:11320185
202. Beecher GR. Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. *J Nutr* 2003;133:3248S-54S.
• PMID:14519822
203. Hashimoto F, Ono M, Masuoka C, Ito Y, Sakata Y, Shimizu K, et al. Evaluation of the anti-oxidative effect (in vitro) of tea polyphenols. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003;67:396-401.
• <http://dx.doi.org/10.1271/bbb.67.396>
• PMID:12729007
204. Bors W, Saran M. Radical scavenging by flavonoid antioxidants. *Free Radic Res Commun* 1987;2:289-94.
• <http://dx.doi.org/10.3109/10715768709065294>
205. Zheng LT, Ock J, Kwon BM, Suk K. Suppressive effects of flavonoid fisetin on lipopolysaccharide-induced microglial activation and neurotoxicity. *Int Immunopharmacol* 2008;8:484-94.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2007.12.012>
• PMID:18279803
206. Kim JS, Jobin C. The flavonoid luteolin prevents lipopolysaccharide-induced NF-kappaB signalling and gene expression by blocking IkappaB kinase activity in intestinal epithelial cells and bone-marrow derived dendritic cells. *Immunology* 2005;115:375-87.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2567.2005.02156.x>
• PMID:15946255 PMID:PMC1782165
207. Kim JY, Kina T, Iwanaga Y, Noguchi H, Matsumura K, Hyon SH. Tea polyphenol inhibits allostimulation in mixed lymphocyte culture. *Cell Transplant* 2007;16:75-83.
• PMID:17436857
208. Kang TH, Lee JH, Song CK, Han HD, Shin BC, Pai SI, et al. Epigallocatechin-3-gallate enhances CD8+ T cell-mediated antitumor immunity induced by DNA vaccination. *Cancer Res* 2007;67:802-11.
• <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2638>
• PMID:17234792 PMID:PMC3181129
209. Min K, Yoon WK, Kim SK, Kim BH. Immunosuppressive effect of silibinin in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Arch Pharm Res* 2007;30:1265-72.
• <http://dx.doi.org/10.1007/BF02980267>
• PMID:18038905
210. Ahn HY, Xu Y, Davidge ST. Epigallocatechin-3-O-gallate inhibits TNFalpha-induced monocyte chemotactic protein-1 production from vascular endothelial cells. *Life Sci* 2008;82:964-8.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2008.02.018>
• PMID:18397796
211. Xu Z, Chen S, Li X, Luo G, Li L, Le W. Neuroprotective effects of (-)-epigallocatechin-3 gallate in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurochem Res* 2006;31:1263-9.
• <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-006-9166-z>
• PMID:17021948
212. Goyarzu P, Malin DH, Lau FC, Tagliatalata G, Moon WD, Jennings R, et al. Blueberry supplemented diet: effects on object recognition memory and nuclear factor-kappa B levels in aged rats. *Nutr Neurosci* 2004;7:75-83.
• <http://dx.doi.org/10.1080/10284150410001710410>
• PMID:15279493
213. Joseph JA, Denisova NA, Arendash G, Gordon M, Diamond D, Shukitt-Hale B, et al. Blueberry supplementation enhances signaling and prevents behavioral deficits in an Alzheimer disease model. *Nutr Neurosci* 2003;6:153-62.
• <http://dx.doi.org/10.1080/1028415031000111282>
• PMID:12793519

214. Obregon DF, Rezai-Zadeh K, Bai Y, Sun N, Hou H, Ehrhart J, et al. ADAM10 activation is required for green tea (-)-epigallocatechin-3-gallate-induced alpha-secretase cleavage of amyloid precursor protein. *J Biol Chem* 2006;281:16419-27.
• <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M600617200>
• PMID:16624814
215. Laurin D, Masaki KH, Foley DJ, White LR, Launer LJ. Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol* 2004;159:959-67.
• <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwh124>
• PMID:15128608
216. White LR, Petrovitch H, Ross GW, Masaki K, Hardman J, Nelson J, et al. Brain aging and midlife tofu consumption. *J Am Coll Nutr* 2000;19:242-55.
• <http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2000.10718923>
• PMID:10763906
217. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002;287:3223-9.
• <http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.24.3223>
• PMID:12076218
218. Commenges D, Scotet V, Renaud S, Jacqmin-Gadda H, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur J Epidemiol* 2000;16:357-63.
• <http://dx.doi.org/10.1023/A:1007614613771>
• PMID:10959944
219. Ghosh D, Scheepens A. Vascular action of polyphenols. *Mol Nutr Food Res* 2009;53:322-31.
• <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.200800182>
• PMID:19051188
220. Stoclet JC, Chataigneau T, Ndiaye M, Oak MH, El Bedoui J, Chataigneau M, et al. Vascular protection by dietary polyphenols. *Eur J Pharmacol* 2004;500:299-313.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.034>
• PMID:15464042
221. Hollman PC, Cassidy A, Comte B, Heinonen M, Richelle M, Richling E, et al. The biological relevance of direct antioxidant effects of polyphenols for cardiovascular health in humans is not established. *J Nutr* 2011;141:989S-1009S.
• <http://dx.doi.org/10.3945/jn.110.131490>
• PMID:21451125
222. Accomando S, Pellitteri V, Corsello G. Natural polyphenols as anti-inflammatory agents. *Front Biosci (Schol Ed)* 2010;2:318-31.
• <http://dx.doi.org/10.2741/s67>