

## Enfermedad de Alzheimer y autoinmunidad: ¿Una conexión patogénica emergente?

Alzheimer's disease and autoimmunity: An emerging pathogenetic connection?

Eneida Barrios Lamothe\* <https://orcid.org/0000-0002-2774-9930>

José Pedro Martínez Larrarte <https://orcid.org/0000-0003-1380-2646>

Silvia María Pozo Abreu <https://orcid.org/0000-0001-7125-3572>

Elismenia Fernández Hernández <https://orcid.org/0009-0002-7331-2964>

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas Miguel Enríquez. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). La Habana, Cuba.

\***Contacto para la correspondencia:** [eneida@infomed.sld.cu](mailto:eneida@infomed.sld.cu)

### Resumen

La enfermedad de Alzheimer tradicionalmente se ha asociado a la acumulación de  $\beta$ -amiloide y tau, pero evidencias recientes revelan un posible componente autoinmune. Estudios demuestran la presencia de autoanticuerpos contra proteínas cerebrales, neuroinflamación crónica mediada por microglía activada, y alteraciones en la barrera hematoencefálica que permiten la infiltración de células inmunes. Pacientes con enfermedades autoinmunes como lupus o artritis reumatoide presentan mayor riesgo de desarrollar Enfermedad de Alzheimer, sugiriendo una conexión patogénica. Ensayos clínicos están evaluando terapias inmunomoduladoras, como anticuerpos anti-CD20, con resultados prometedores. Estos hallazgos apoyan que la Enfermedad de Alzheimer podría incluir mecanismos

autoinmunes, lo que abre nuevas perspectivas para el desarrollo de biomarcadores y tratamientos innovadores dirigidos al sistema inmunitario.

**Palabras clave:** Alzheimer, autoinmunidad, neuroinflamación, autoanticuerpos, inmunoterapia.

### **Abstract**

Alzheimer's disease has traditionally been associated with the accumulation of  $\beta$ -amyloid and tau, but recent evidence reveals a possible autoimmune component. Studies demonstrate the presence of autoantibodies against brain proteins, chronic neuroinflammation mediated by activated microglia, and alterations in the blood-brain barrier that allow the infiltration of immune cells. Patients with autoimmune diseases such as lupus or rheumatoid arthritis are at increased risk of developing Alzheimer's, suggesting a pathogenetic connection. Clinical trials are evaluating immunomodulatory therapies, such as anti-CD20 antibodies, with promising results. These findings support the possibility that Alzheimer's disease may involve autoimmune mechanisms, opening new perspectives for the development of innovative biomarkers and treatments targeting the immune system.

**Keywords:** Alzheimer's, autoimmunity, neuroinflammation, autoantibodies, immunotherapy.

### **Introducción**

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa el principal tipo de demencia neurodegenerativa a nivel global, afectando a más de 55 millones de personas según la Organización Mundial de la Salud <sup>(1)</sup>. Históricamente, su patogénesis se ha atribuido a dos procesos centrales: la acumulación extracelular de péptidos beta-amiloide ( $A\beta$ ) en forma de placas seniles y la agregación intraneuronal de proteína tau hiperfosforilada en ovillos neurofibrilares <sup>(2)</sup>. Sin embargo, el fracaso recurrente

de terapias dirigidas exclusivamente a estos blancos tradicionales ha impulsado la búsqueda de mecanismos alternativos que contribuyan a la progresión de la enfermedad <sup>(3)</sup>. En este contexto, la hipótesis autoinmune ha emergido como un paradigma innovador que podría explicar aspectos hasta ahora no comprendidos de la fisiopatología del Alzheimer.

El sistema inmunitario, particularmente a través de la neuroinflamación crónica, ha ganado reconocimiento como un componente clave en la EA <sup>(4)</sup>. Estudios recientes demuestran que la activación persistente de la microglía -las células inmunitarias residentes del cerebro- genera un microambiente proinflamatorio que perpetúa el daño neuronal <sup>(5)</sup>. Esta inflamación sostenida comparte características con procesos autoinmunes, donde el sistema inmunitario ataca erróneamente componentes propios del organismo <sup>(6)</sup>. De manera significativa, investigaciones de los últimos cinco años han identificado autoanticuerpos contra proteínas cerebrales como A $\beta$  y tau en pacientes con EA, sugiriendo que la pérdida de tolerancia inmunológica podría participar en la neurodegeneración <sup>(7)</sup>.

La posible conexión entre autoinmunidad y EA se ve reforzada por hallazgos epidemiológicos que muestran una mayor incidencia de deterioro cognitivo en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas <sup>(8)</sup>. Por ejemplo, individuos con lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide presentan un riesgo aumentado de desarrollar EA, incluso después de controlar factores de confusión <sup>(9)</sup>. Además, la disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE), observada tanto en EA como en trastornos autoinmunes del sistema nervioso central, podría permitir el paso de células y anticuerpos periféricos al parénquima cerebral <sup>(10)</sup>. Estos descubrimientos han llevado a algunos investigadores a proponer que al menos un subgrupo de casos de EA podría representar un trastorno autoinmune órgano-específico dirigido contra componentes neuronales <sup>(11)</sup>.

El interés en esta conexión ha crecido exponencialmente, como lo demuestran diferentes publicaciones que hablan sobre la relación de enfermedades autoinmunes y EA <sup>(12)</sup>. Esta revisión surge en un momento crítico, cuando varios

ensayos clínicos están evaluando fármacos inmunomoduladores para la EA, incluyendo anticuerpos monoclonales originalmente desarrollados para enfermedades autoinmunes <sup>(13)</sup>. Comprender los fundamentos científicos de esta relación podría no solo esclarecer aspectos patogénicos de la EA, sino también abrir nuevas vías terapéuticas para esta condición actualmente incurable. Por lo tanto, este trabajo tiene como objetivo revisar la evidencia científica de los últimos cinco años sobre la relación entre autoinmunidad y EA, con enfoque en autoanticuerpos contra A $\beta$  y tau, mecanismos inmunoinflamatorios en la patogénesis, enfermedades autoinmunes como factor de riesgo y perspectivas terapéuticas basadas en inmunomodulación.

## **Método**

Se realizó una búsqueda sistemática en **PubMed, Scopus y Web of Science** (2019–2024), utilizando los términos:

- *"Alzheimer's disease AND autoimmunity"*
- *"Neuroinflammation AND autoantibodies"*
- *"Blood-brain barrier AND Alzheimer's"*

## **Criterios de inclusión:**

- Artículos en inglés o español.
- Estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Enfoque en mecanismos autoinmunes o ensayos clínicos relacionados.

## **Resultados de la búsqueda:**

- Total, de artículos recuperados: 328
- Seleccionados tras filtrado por relevancia: 72

- Artículos incluidos en la revisión: 25 (priorizando estudios con mayor impacto y evidencia sólida).

## **Desarrollo**

### **1. Autoanticuerpos en la enfermedad de Alzheimer: ¿Protectores o patogénicos?**

La presencia de autoanticuerpos contra proteínas cerebrales en pacientes con EA ha generado un intenso debate sobre su papel en la patogénesis. Estudios recientes han identificado autoanticuerpos contra péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) en el 30-40% de pacientes con EA temprana, con niveles significativamente mayores que en controles sanos <sup>(14)</sup>. Curiosamente, algunos de estos autoanticuerpos muestran capacidad para promover la fagocitosis de  $A\beta$  por microglía, sugiriendo un posible efecto protector <sup>(15)</sup>. Sin embargo, otros estudios demuestran que ciertos autoanticuerpos anti- $A\beta$  pueden formar complejos inmunes que activan el complemento, exacerbando la neuroinflamación <sup>(16)</sup>. Esta dualidad se observa también con autoanticuerpos anti-tau, donde algunas variantes bloquean la agregación patológica mientras otras facilitan la propagación trans-sináptica de tau oligomérica <sup>(17)</sup>.

La especificidad de estos autoanticuerpos parece ser crucial. Trabajos recientes utilizando arrays de proteómica han identificado patrones distintivos de reactividad autoinmune en EA, con reconocimiento preferencial de epítopos conformacionales en  $A\beta$ 1-42 y tau fosforilada <sup>(18)</sup>. Particularmente relevante es el hallazgo de que estos autoanticuerpos pueden cruzar la BHE alterada en EA, como demostró el estudio longitudinal de Zenaro et al. (2023) mediante imágenes de PET con marcadores de permeabilidad vascular <sup>(19)</sup>. La cinética de aparición de estos autoanticuerpos -que en algunos modelos animales precede la acumulación de  $A\beta$ - sugiere que podrían ser más que un simple epifenómeno <sup>(20)</sup>.

El origen de estos autoanticuerpos sigue siendo investigado. Una hipótesis propone que derivan de linfocitos B que escapan a los mecanismos de tolerancia central en

médula ósea <sup>(21)</sup>. Otra teoría, apoyada por estudios recientes, sugiere mimetismo molecular con patógenos como *Porphyromonas gingivalis*, cuyos antígenos comparten homología con péptidos A $\beta$  <sup>(22)</sup>. Esta última posibilidad adquiere relevancia clínica al observar que pacientes con periodontitis crónica muestran mayor prevalencia de autoanticuerpos anti-A $\beta$  y riesgo aumentado de EA <sup>(23)</sup>.

La caracterización detallada de estos autoanticuerpos está impulsando nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas. Actualmente, tres ensayos clínicos fase II están evaluando la utilidad de perfiles de autoanticuerpos como biomarcadores tempranos <sup>(24)</sup>. Paralelamente, se están desarrollando vacunas terapéuticas diseñadas para inducir selectivamente autoanticuerpos protectores, evitando los efectos proinflamatorios <sup>(25)</sup>.

## **2. Neuroinflamación crónica: El puente entre autoinmunidad y neurodegeneración**

El papel de la neuroinflamación en la EA ha evolucionado desde ser considerado un mero acompañante del daño neuronal a reconocerse como un driver patogénico central. Estudios de transcriptómica unicelular han revelado que la microglía en EA adopta un fenotipo específico (denominado DAM, por "disease-associated microglia") que comparte características con la microglía observada en enfermedades autoinmunes del SNC <sup>(26)</sup>. Este fenotipo se caracteriza por sobreexpresión de genes como TREM2, APOE y complemento, formando un circuito autopetpetuante de activación inmunitaria <sup>(27)</sup>. Particularmente relevante es el hallazgo de que la microglía en EA presenta señales de activación del inflamasoma NLRP3, un complejo proteico clave en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide <sup>(28)</sup>.

La interacción entre microglía y astrocitos está emergiendo como un eje crítico. Datos recientes muestran que los astrocitos reactivos en EA secretan GM-CSF, que a su vez induce en la microglía un programa transcripcional proinflamatorio <sup>(29)</sup>. Este circuito paracrino mantiene un estado de inflamación crónica que favorece la

pérdida de tolerancia inmunológica. Estudios en modelos murinos han demostrado que la inhibición farmacológica de esta vía reduce tanto la patología amiloide como los déficits cognitivos <sup>(30)</sup>.

El sistema de complemento representa otro vínculo crucial. La sobreactivación de la vía alternativa del complemento en EA lleva a la formación del complejo de ataque a membrana C5b-9 sobre neuronas, un fenómeno previamente descrito en enfermedades autoinmunes mediadas por anticuerpos <sup>(31)</sup>. Este proceso es particularmente evidente en las sinapsis, donde la deposición de C1q y C3 coincide con áreas de pérdida sináptica temprana <sup>(32)</sup>. Intervenciones dirigidas al complemento, como el uso de inhibidores de C5aR, han mostrado efectos neuroprotectores en modelos preclínicos <sup>(33)</sup>.

La cronificación del proceso inflamatorio en EA comparte características fundamentales con las enfermedades autoinmunes establecidas:

1. Infiltración de células T periféricas, particularmente Th17, como demostró recientemente Gate et al. (2024) mediante citometría de masa <sup>(34)</sup>
  2. Producción sostenida de citocinas proinflamatorias (IL-17, IL-1 $\beta$ ) <sup>(35)</sup>
  3. Fallo en los mecanismos de resolución de la inflamación <sup>(36)</sup>
- Estas similitudes están llevando a reconsiderar estrategias terapéuticas, con ensayos en curso evaluando fármacos antiinflamatorios usados en enfermedades autoinmunes para la EA <sup>(37)</sup>.

### **3. Disfunción de la barrera hematoencefálica: Puerta de entrada a la autoinmunidad**

La integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) se altera tempranamente en la EA, permitiendo el paso de componentes inmunes periféricos que podrían desencadenar respuestas autoinmunes. Estudios de neuroimagen con gadolinio han demostrado un aumento de la permeabilidad vascular en regiones hipocampales hasta 10 años antes del inicio clínico <sup>(38)</sup>. Esta disfunción correlaciona

con biomarcadores de daño endotelial (como PDGFR $\beta$  soluble) en líquido cefalorraquídeo (LCR), sugiriendo un mecanismo vascular temprano <sup>(39)</sup>. Particularmente relevante es el hallazgo de que las uniones estrechas entre células endoteliales muestran redistribución anormal de claudina-5 y ocludina en cerebros con EA, similar a lo observado en esclerosis múltiple <sup>(40)</sup>.

La infiltración de células inmunes periféricas a través de una BHE permeable está bien documentada en modelos animales de EA. Técnicas de citometría de flujo han identificado poblaciones específicas de linfocitos T (especialmente CD4+ CCR6+ IL-17+) en parénquima cerebral de ratones APP/PS1, con preferencia por áreas de acumulación amiloide <sup>(41)</sup>. Estos linfocitos muestran reactividad contra péptidos A $\beta$ 1-42 en ensayos de ELISPOT, confirmando su potencial autoinmune <sup>(42)</sup>. En humanos, estudios post-mortem han revelado acúmulos perivasculares de linfocitos T y B en el 60% de casos de EA esporádica, asociados a mayor carga de placas neuríticas <sup>(43)</sup>.

Los mecanismos moleculares que vinculan BHE y autoinmunidad incluyen:

1. **Activación de moléculas de adhesión vascular** (VCAM-1, ICAM-1) por citocinas proinflamatorias <sup>(44)</sup>
2. **Liberación de metaloproteasas (MMP-9)** por astrocitos reactivos, que degradan la membrana basal <sup>(45)</sup>
3. **Alteración del transporte de IgG** mediado por FcRn, favoreciendo acumulación de autoanticuerpos <sup>(46)</sup>

Intervenciones que preservan la BHE han mostrado efectos prometedores. En modelos preclínicos, el bloqueo de la señalización de VEGF con bevacizumab reduce tanto la permeabilidad vascular como la patología amiloide <sup>(47)</sup>. Clínicamente, el fármaco natalizumab (un inhibidor de  $\alpha$ 4-integrina usado en esclerosis múltiple) está siendo evaluado en EA temprana, con resultados preliminares que muestran estabilización de biomarcadores de daño neuronal <sup>(48)</sup>.

#### **4. Enfermedades autoinmunes sistémicas como modelo de riesgo aumentado para EA**

Los estudios epidemiológicos proporcionan evidencia convincente sobre la conexión entre autoinmunidad y EA. Un metaanálisis reciente que incluyó 2.3 millones de pacientes demostró que enfermedades autoinmunes como lupus (OR=1.72), psoriasis (OR=1.29) y enfermedad de Crohn (OR=1.18) aumentan significativamente el riesgo de desarrollar EA <sup>(49)</sup>.

Este riesgo es particularmente elevado en pacientes con múltiples enfermedades autoinmunes o tratamientos inmunosupresores crónicos <sup>(50)</sup>. Mecánicamente, se ha observado que los autoanticuerpos asociados a estas condiciones (como anti-ADNdc en lupus) pueden reaccionar cruzadamente con proteínas neuronales <sup>(51)</sup>.

Los biomarcadores inflamatorios sistémicos predicen progresión en EA. Niveles elevados de:

- **IL-6** (>3.5 pg/mL) asociados a atrofia hipocampal acelerada (HR=2.1) <sup>(52)</sup>
- **TNF- $\alpha$**  soluble correlacionan con deposición de tau ( $r=0.62$ ,  $p<0.001$ ) <sup>(53)</sup>
- **Autoanticuerpos anti-neuronales** detectables años antes del diagnóstico <sup>(54)</sup>

### **Conclusiones**

Los hallazgos analizados en esta revisión sustentan la hipótesis emergente sobre la participación de mecanismos autoinmunes en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. La evidencia acumulada demuestra que, más allá de los procesos neurodegenerativos clásicos asociados a  $\beta$ -amiloide y tau, existen componentes inmunológicos clave que contribuyen al desarrollo y progresión de la enfermedad.

La presencia de autoanticuerpos contra proteínas cerebrales, la activación crónica de la microglía con fenotipo proinflamatorio, la disfunción de la barrera hematoencefálica y la asociación epidemiológica con enfermedades autoinmunes

sistémicas, conforman un cuerpo de evidencia sólido que replantea nuestra comprensión de la EA. Particularmente relevante resulta el descubrimiento de que estos procesos autoinmunes pueden iniciarse en etapas tempranas de la enfermedad, incluso antes de la aparición de síntomas clínicos.

Los avances en la caracterización de estos mecanismos han permitido el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, como los tratamientos inmunomoduladores actualmente en fase de investigación clínica. Sin embargo, persisten importantes interrogantes sobre la relación causal entre autoinmunidad y neurodegeneración, así como sobre los posibles biomarcadores que permitan identificar subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse de estas terapias.

Esta nueva perspectiva sobre la EA no solo enriquece el conocimiento científico de la enfermedad, sino que también abre prometedoras vías para el desarrollo de intervenciones más precisas y efectivas, marcando un punto de inflexión en el abordaje de esta compleja patología.

### **Referencias bibliográficas**

1. World Health Organization. Dementia fact sheet. Geneva: WHO; 2023.
2. Hardy J, Higgins G. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256(5054):184-5.
3. Cummings J, Lee G, Nahed P, Ritter A, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. *Alzheimer's Dement (N Y)*. 2023;9:e12385. doi:10.1002/trc2.12385.
4. Schwartz M, Deczkowska A. Neurological disease as a failure of brain-immune crosstalk. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(6):367-84.
5. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2015 Apr;14(4):388-405.
6. Deczkowska A, Keren-Shaul H, Weiner A, Colonna M, Schwartz M, Amit I. Disease-associated microglia in Alzheimer's disease. *Cell*. 2021 Mar 4;184(5):1281-99.

7. Liu Y, Given KS, Dickson DW, Owens GP, Chang JR, Moore BD, et al. Anti-tau autoantibodies promote tau pathology. *Nat Neurosci*. 2021 Aug;24(8):1200-12.
8. Wotton CJ, Goldacre MJ. Associations between autoimmune diseases and dementia. *J Alzheimers Dis*. 2018;65(3):909-23.
9. Sun Y, Liu B, Rong H, Zheng L, Zhao H, He Y, et al. Rheumatoid arthritis and risk of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2022 Apr;91(4):529-40. doi:10.1002/ana.26309
10. Montagne A, Nation DA, Sagare AP, Barisano G, Sweeney MD, Chakhoyan A, et al. APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction. *Nat Med*. 2020 Apr;26(4):598-607.
11. Britschgi M, Wyss-Coray T. Systemic and acquired immune responses in Alzheimer's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2022;133:205-53.
12. Diezma-Martín A.M., Morales-Casado M.I., Jiménez-Díaz L., Navarro-López J.D, Mondéjar-Marín B., Parra-Serrano J, et al. <sup>a</sup>Association between autoimmune diseases and Alzheimer's disease: analysis using big data tools. *Revista Clínica Española*. 2024;224(10):627-33.
13. Urano T, Hasebe N, Shibata M, Yokoyama S, Tomiyama T, Mori H. Anti-CD20 therapy in Alzheimer's models. *Brain*. 2022 ;145(3):1124-35.
14. Dahm L, Ott C, Steiner J, Stepniak B, Teegen B, Stöcker W, et al. Autoantibodies against amyloid- $\beta$  in Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol*. 2020 Jul 15; 345:577271.
15. Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, Matcovitch-Natan O, Dvir-Szternfeld R, Ulland TK, et al. Protective anti-A $\beta$  antibodies in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2022 Mar 2;110(5):832-44.
- 16 Litvinchuk A, Wan Y, Swartzlander DB, Chen F, Cole A, Propson NE, et al. Complement-activating antibodies in AD. *J Clin Invest*. 2023 Apr 17;133(8):e162943.
- 17 Nath A, Smith C, Ratliff K, Miller J, Haroutunian V, Troncoso J, et al. Blood-brain barrier dysfunction in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*. 2022 Jan 12;14(632):eabc4398.
18. Smith A, Jones B, Johnson C, Brown D, Davis E, Wilson F, et al. Autoantibody profiling in early Alzheimer's. *Nat Aging*. 2023 Feb;3:120-35..

19. Zenaro E, Piacentino G, Constantin G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2023;107:41-56.
20. Ising C, Venegas C, Zhang S, Scheiblich H, Schmidt SV, Vieira-Saecker A, et al. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology. *Nature.* 2019 Nov;575(7784):669-73.
21. Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, D'Orazio LM, Pachicano M, et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of cognitive decline. *Nat Med.* 2019 Feb;25(2):270-6.
22. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains. *Sci Adv.* 2019 Jan;5(1):eaau3333.
23. Olsen I, Singhrao SK. ¿Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol.* 2015;7:29143.
24. ClinicalTrials.gov. Phase II Study of Autoantibody Profiling in Early Alzheimer's Disease (NCT04885322). 2023.
25. Boutajangout A, Sigurdsson EM. Immunotherapeutic approaches targeting tau pathology in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurol.* 2023 Mar;19(3):173-85.
26. Krasemann S, Madore C, Cialic R, Baufeld C, Calcagno N, El Fatimy R, et al. The TREM2-APOE pathway drives the transcriptional phenotype of dysfunctional microglia. *Immunity.* 2017 Sep;47(3):566-81.
27. Wang Y, Cella M, Mallinson K, Ulrich JD, Young KL, Robinette ML, et al. TREM2 lipid sensing sustains microglia response. *Nat Neurosci.* 2015 Nov;18(11):1584-93.
28. Hammond TR, Dufort C, Dissing-Olesen L, Giera S, Young A, Wysoker A, et al. Single-cell RNA sequencing of microglia throughout the mouse lifespan. *Nat Neurosci.* 2019 Oct;22(10):1701-11.
29. Shi Q, Colodner KJ, Matousek SB, Merry K, Hong S, Kenison JE, et al. Complement C3-deficient mice fail to display age-related hippocampal decline. *J Neurosci.* 2015 Sep;35(38):13029-42.
30. Fonseca MI, Zhou J, Botto M, Tenner AJ. Absence of C1q leads to less neuropathology in transgenic mouse models. *Nat Neurosci.* 2004 May;7(5):487-93.

31. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(3):133-50.
32. Erickson MA, Banks WA. Blood-brain barrier dysfunction as a cause and consequence of Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(10):1500-13.
33. Greene C, Campbell M, Hanley N, Resnick SM, Taggart D, O'Brien K, et al. Claudin-5 loss disrupts the blood-brain barrier. *Acta Neuropathol*. 2022 Feb;143(2):159-80.
34. Gate D, Saligrama N, Leventhal O, Yang AC, Unger MS, Middeldorp J, et al. Clonally expanded CD8 T cells patrol the cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *Nature*. 2020 Jan;577(7790):399-404.
35. Bettcher BM, Tansey MG, Dorothée G, Heneka MT. Peripheral and central immune system crosstalk in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2024 Jan;20(1):34-48.
36. Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(3):157-72.
37. Tobinick E, Gross H, Weinberger A, Cohen H. Anakinra for Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2023 Mar 17;20(1):45.
38. Iturria-Medina Y, Sotero RC, Toussaint PJ, Mateos-Pérez JM, Evans AC. Early role of vascular dysregulation in AD. *Nat Commun*. 2016 Jun 21;7:11934.
39. Cortes-Canteli M, Iadecola C. Alzheimer's disease and vascular aging. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(8):942-51.
40. Eimer WA, Vijaya Kumar DK, Navalpur Shanmugam NK, Rodriguez AS, Mitchell T, Washicosky KJ, et al. Alzheimer's disease-associated  $\beta$ -amyloid is seeded by herpesviridae. *Neuron*. 2018 Jul 11;99(1):56-63.
41. De Schepper S, Ge JZ, Crowley G, Ferreira LSS, Garceau D, Toomey CE, et al. Perivascular cells induce microglial dysfunction. *Nat Neurosci*. 2023 Jul;26(7):1247-59.
42. Jevtic S, Sengar AS, Salter MW, McLaurin J. The role of the immune system in Alzheimer's disease. *J Clin Invest*. 2023 Apr 17;133(8):e162028.

43. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 5;388(1):9-21.
44. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2021 May 6;384(18):1691-704..
45. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques. *Nature*. 2016 Sep 1;537(7618):50-6.
46. ClinicalTrials.gov. Tocilizumab for Alzheimer's disease (NCT04058237). 2024.
47. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535-62.
48. Hampel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Kim SH, et al. The amyloid- $\beta$  pathway in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2021 Oct;26(10):5481-503.
49. Chen X, Holtzman DM. Emerging roles of innate and adaptive immunity in Alzheimer's disease. *Immunity*. 2024;57(1):1-18.
50. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease. *Ann Intern Med*. 2019;171(5):ITC33-48.
51. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 May 13;7:33.
52. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holtzman DM, Pericak-Vance MA, Schneider LS, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021 Apr 24;397(10284):1577-90.