

REVISIÓN

Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide



J. Folch^{a,b}, M. Ettcheto^c, D. Petrov^c, S. Abad^c, I. Pedrós^a, M. Marin^d,
J. Olloquequi^e y A. Camins^{b,c,d,*}

^a Unitat de Bioquímica, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

^b Centros de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c Unitat de Farmacologia i Farmacognòsia, Facultat de Farmàcia, Institut de Biomedicina (IBUB), Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^d Centro de Biotecnología, Universidad Nacional de Loja, Loja, Ecuador

^e Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Talca, Chile

Recibido el 2 de marzo de 2015; aceptado el 4 de marzo de 2015

Accesible en línea el 11 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Alzheimer;
Beta-amiloide;
Beta-secretasa;
Gamma-secretasa;
Hipótesis amiloidea

Resumen

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es el principal trastorno neurodegenerativo que provoca una discapacidad intelectual total en los pacientes que la presentan. La elevada prevalencia a nivel mundial, así como la elevada carga socioeconómica que conlleva la EA para la sociedad en general, hace que sea considerada un importante problema de salud pública en este siglo XXI. En este trabajo se revisan los tratamientos actuales y en fase de desarrollo que actúan principalmente sobre la proteína β -amiloide.

Discusión: La hipótesis amiloidogénica propone que el péptido β -amiloide tiene un papel clave en esta enfermedad. Se han desarrollado varias estrategias farmacológicas diferentes con el objetivo de inhibir la formación de los péptidos β -amiloides, como son los inhibidores de β -secretasa y γ -secretasa. Además, se han desarrollado los tratamientos anti-amiloide, que incluyen inmunoterapias pasivas y activas enfocadas a inhibir la agregación del péptido β -amiloide.

Conclusiones: Los avances en la identificación de las bases moleculares de la EA pueden servir como modelo para comprender las causas de esta enfermedad neurodegenerativa. Sin embargo, los ensayos clínicos más recientes en 2 ensayos de fase III con solanezumab, un anticuerpo

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: camins@ub.edu (A. Camins).

KEYWORDS

Alzheimer disease;
Beta-amyloid;
Beta-secretase;
Gamma-secretase;
Amyloid hypotheses

monoclonal humanizado que promueve el aclaramiento del β -amiloide en el cerebro, indican que este anticuerpo no muestra eficacia en pacientes con EA leve, sugiriendo que hay que replantearse esta hipótesis amiloidogénica de la EA.

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

Review of the advances in treatment for Alzheimer disease: Strategies for combating β -amyloid protein

Abstract

Introduction: Alzheimer disease (AD) is a major neurodegenerative disorder which eventually results in total intellectual disability. The high global prevalence and the socioeconomic burden associated with the disease pose major challenges for public health in the 21st century. In this review we focus on both existing treatments and the therapies being developed, which principally target the β -amyloid protein.

Discussion: The amyloidogenic hypothesis proposes that β -amyloid plays a key role in AD. Several pharmacological approaches aim to reduce the formation of β -amyloid peptides by inhibiting the β -secretase and γ -secretase enzymes. In addition, both passive and active immunotherapies have been developed for the purpose of inhibiting β -amyloid peptide aggregation.

Conclusions: Progress in identifying the molecular basis of AD may provide better models for understanding the causes of this neurodegenerative disease. The lack of efficacy of solanezumab (a humanised monoclonal antibody that promotes β -amyloid clearance in the brain), demonstrated by 2 recent Phase III clinical trials in patients with mild AD, suggests that the amyloidogenic hypothesis needs to be revised.

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

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo de curso progresivo, que constituye la causa más frecuente de demencia entre la población mundial mayor de 65 años (50-70% de los casos de demencia)¹. La enfermedad es actualmente crónica y progresiva, presentando déficits de múltiples funciones cerebrales (principalmente a niveles de la corteza e hipocampo), entre ellas la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio propio². Las alteraciones en déficit cognitivo van acompañadas de un deterioro del control emocional y del comportamiento.

La elevada prevalencia a nivel mundial, así como, la elevada carga socioeconómica que conlleva la EA para la sociedad en general, hace que sea considerada un importante problema de salud pública. De hecho, las cifras apuntan a que será la «pandemia del siglo XXI», lo que la convierte en una enfermedad prioritaria para la investigación médica. A pesar de los grandes avances científicos y clínicos sobre la EA en los últimos 30 años, los tratamientos disponibles actualmente son solo sintomáticos, es decir, palián los síntomas de la enfermedad, actuando en diferentes niveles del proceso neuropatológico². Aunque mejoran la calidad de vida de los pacientes, ninguno consigue realmente frenar la rápida y fatal progresión de la enfermedad.

Actualmente, hay solo 4 fármacos en el mercado aprobados para el tratamiento de la EA. Estos pertenecen a 2 grupos: inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI) y los

antagonistas de los receptores de ácido N-metil-D-aspartico (NMDAR). Los AChEI incluyen en este grupo el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina²⁻⁴. El mecanismo de acción de los AChEI es aumentar la transmisión colinérgica mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa en la hendidura sináptica y por ello podrían incrementar ligeramente la capacidad cognitiva de los pacientes con EA. La memantina es un antagonista del receptor NMDAR que reduce la excitotoxicidad por el bloqueo de este receptor inotrópico, ya que en la EA los niveles del neurotransmisor glutamato son patológicamente elevados. Ambos grupos de medicamentos están indicados para el tratamiento de pacientes con EA moderada^{3,4}. Sin embargo, se ha demostrado que ninguno de estos fármacos aprobados representa realmente una cura para la enfermedad, ya que su efecto es solo paliativo y su eficacia disminuye con el tiempo.

Sin embargo, se están investigando nuevos tratamientos y estrategias terapéuticas con el objetivo de frenar el curso de la enfermedad, dirigidos, sobre todo, dada la complejidad neuropatológica de la EA, a múltiples dianas y pensados para ser administrados en las fases iniciales de la EA.

Para que los futuros tratamientos resulten eficaces, será necesario desarrollar nuevas técnicas diagnósticas que permitan hacer un diagnóstico precoz de la EA, en fase preclínica (antes de manifestarse los síntomas) o incluso que permitan predecir el desarrollo de esta.

La prevención de la EA es un reto realista para los investigadores; ahora bien, para hacerlo posible es necesario comprender mejor la etiología y en qué medida influyen

los factores ambientales y el estilo de vida en el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Etiología: hipótesis propuestas, factores de riesgo y protectores

Respecto a la etiología de la EA, no se conocen la causa o las causas que promueven su desarrollo, aunque se han propuesto diferentes hipótesis que ayudan a entender el complejo proceso neurodegenerativo de esta enfermedad⁵⁻⁸. La mayoría de los expertos coinciden en que se desarrolla como resultado de la combinación de múltiples factores de riesgo modificables y no modificables (edad, sexo, historia familiar y genética, ambientales, y además el estilo de vida) en lugar de una sola causa⁹⁻¹¹.

Actualmente, las 2 hipótesis etiológicas propuestas más aceptadas por la comunidad científica son la hipótesis de la cascada amiloide y la de la fosforilación de la proteína tau:

- Hipótesis de la cascada amiloide⁶⁻⁹, la cual sugiere que el proceso neurodegenerativo observado en los cerebros con EA vendría dado principalmente como consecuencia de los eventos citotóxicos desencadenados por la formación, agregación y depósito de los péptidos β -amiloides (β A). Esta hipótesis ha sido muy apoyada por parte de los investigadores debido a los hallazgos genéticos en estudios de biología molecular, abriendo nuevas líneas de investigación en la búsqueda de fármacos para el tratamiento de la EA, tales como, inhibidores de la β y γ -secretasa o potenciadores de la α -secretasa⁴.
- Según esta hipótesis, el inicio de la EA seguiría el siguiente proceso: la proteína precursora del amiloide (APP) sería metabolizada por la vía amiloidogénica, lo que provocaría un exceso en la producción de péptido β A y/o un defecto de su eliminación^{4,5}. La proteína β A se obtiene a partir del catabolismo de la APP, una proteína de la membrana plasmática con un solo dominio (una parte intracelular y otra extracelular) que se encuentra en diferentes tipos de células, entre ellas neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y células gliales^{7,8}. Está codificada por un gen localizado en el cromosoma 21, que al expresarse da lugar a 8 isoformas, de las cuales APP695 es la más abundante en el cerebro. Esta proteína es escindida por las enzimas α , β y γ -secretasas, y un complejo de proteínas que contienen el gen de la presenilina (PSEN1)⁷. En una situación fisiológica, siguiendo la vía no amiloidogénica, la APP es catabolizada por la α -secretasa, produciendo un fragmento (s)APP α que permanece en el espacio extracelular, y un fragmento carboxi-terminal de 83 aminoácidos (C83), que queda anclado en la membrana plasmática. (s)APP α regula la excitabilidad neuronal, mejora la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria, y aumenta la resistencia de las neuronas al estrés oxidativo y metabólico⁵⁻⁸. Sin embargo, en una situación neuropatológica, la APP se metaboliza por la vía amiloidogénica, en la que BACE (β -secretasa 1) fragmenta APP por el extremo N-terminal y la γ -secretasa lo hace por el extremo C-terminal, obteniendo los fragmentos (s)APP β y A β 40/42, que quedan en el espacio extracelular, y un fragmento C-terminal de 99 aminoácidos (C99), que puede ser transportado hacia

el interior de la célula y translocado al núcleo, donde podría inducir la expresión de genes que promueven la muerte neuronal por apoptosis^{6,7}.

La APP regula la supervivencia neuronal, la protección frente a estímulos externos tóxicos, el crecimiento de neuritas, la plasticidad sináptica y la adhesión celular, pero cuando se transforma en los péptidos β A 40/42 interfiere en las sinapsis, disminuye la plasticidad neuronal, altera el metabolismo energético y el de la glucosa, induce estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, y perturba la homeostasis del calcio celular⁷.

- La escisión diferencial por la γ -secretasa produce diferentes péptidos β A: β A40 es la especie predominante, mientras que β A42 es el principal componente de las placas seniles. El péptido β A42 es a la vez más propenso a la agregación y neurotóxico que β A40 y se ha propuesto la hipótesis que representa a la especie patógena β A. De esta manera, β A42 se oligomeriza y acumula en forma de placas seniles en el sistema límbico y la corteza asociativa, ejerciendo así efectos tóxicos en las sinapsis neuronales. En una segunda etapa, habría una respuesta glial, activación de los astrocitos y la microglía circundante, que liberaría citocinas o componentes del sistema del complemento dando lugar a respuestas inflamatorias. Asimismo, se instaura un estrés oxidativo en la neurona y se produce una alteración en la homeostasis del ion calcio, lo que provoca la hiperactivación de las proteínas cinasas y la inactivación de las fosfatasa. Por esta razón, la proteína tau se encuentra hiperfosforilada y forma los ovillos neurofibrilares, los cuales se acumulan en las sinapsis y en los cuerpos neuronales ocasionando la muerte neuronal por apoptosis y un déficit de neurotransmisores. Toda esta cascada de procesos concluye en la instauración de la demencia.

Así, tanto las proteínas β A (principalmente la β 42) y tau han sido los principales objetivos para terapias modificadoras de la EA⁴. Desde este punto de vista, la EA podría ser prevenida o tratada eficazmente por la disminución de la producción de β A42 y la fosforilación de la proteína tau, además de la prevención de la agregación o mal plegamiento de estas proteínas, neutralizar o eliminar las formas agregadas o mal plegadas tóxicas de estas proteínas, o una combinación de estas modalidades⁴⁻⁹.

Asimismo, actualmente se están proponiendo hipótesis alternativas, como la de la alteración de la actividad mitocondrial, la hipótesis de la neuroinflamación y la hipótesis sobre el papel del metabolismo, concretamente el colesterol y la insulina¹⁰⁻¹⁴. Finalmente, se ha propuesto la hipótesis dendrítica de la EA¹⁵. Todo ello confirma la complejidad de esta enfermedad, a lo que se suma que el mecanismo de muerte neuronal por apoptosis aún no se conoce del todo.

Estrategias terapéuticas para el desarrollo de tratamientos modificadores del curso de la enfermedad de Alzheimer

Ante la evidencia del incremento, en las próximas décadas, del número de casos de pacientes con EA, es necesario el desarrollo de un tratamiento que modifique el curso de la enfermedad de manera más efectiva.

Durante la última década, de 1998 a 2011, han fracasado unos 100 compuestos evaluados con el objetivo de modificar el curso de la EA, cuando ya estaban en fase de desarrollo clínico^{1,3}. El motivo del fracaso de estos compuestos podría explicarse, como ya hemos comentado anteriormente, por la complejidad de la enfermedad debido a su etiología multifactorial y complejidad fisiopatológica. Encontrar un fármaco adecuado, y que además resulte eficaz en toda la población ensayada, es una tarea muy complicada.

Aunque todavía queden por resolver ciertos aspectos clave de la patogénesis de la EA, los avances científicos de los últimos 25 años han permitido establecer, de forma razonada, varias estrategias para el desarrollo de tratamientos con potencial para modificar el curso de la EA. Así pues, de entre las diferentes estrategias terapéuticas en las que se está trabajando, aquellas dirigidas a reducir la formación de β A42 y la fosforilación de la proteína tau son las más importantes³. Estos 2 tipos de lesiones son las que han proporcionado los mayores avances en este campo, lo que podría ser la clave para el tratamiento de la EA en un futuro cercano.

Estrategias antiamiloides

En las 2 últimas décadas, la investigación se ha centrado principalmente en el papel del β A, siguiendo la hipótesis amiloidogénica de la EA, y realizando grandes esfuerzos con el objetivo de desarrollar fármacos eficaces en el tratamiento de la EA^{4,6}. Ahora bien, los múltiples fracasos clínicos de los compuestos en desarrollo han llevado a los investigadores a cuestionarse esta hipótesis. Sin embargo, se están investigando nuevos compuestos, junto con nuevas herramientas de diagnóstico de la EA, dado que se sospecha que la razón del fracaso podría ser la falta de biomarcadores que permitieran reclutar a los pacientes, que participan en los ensayos clínicos, antes de que llegaran a una fase muy avanzada de la enfermedad, en la que cualquier intervención terapéutica resulta inútil¹.

Las diferentes estrategias anti-amiloides van dirigidas a actuar en diferentes puntos del metabolismo de la APP.

Disminución de la producción de péptidos β -A: inhibidores de las secretasas

La investigación, en el intento de disminuir la producción de β A, se ha centrado en la modulación de las vías enzimáticas encargadas del procesamiento anómalo de la APP, es decir, en la inhibición de la γ y/o β -secretasa y en la activación de la α -secretasa.

Inhibidores de la β -secretasa (BACE1)

La enzima β -secretasa es la encargada de iniciar la vía amiloidogénica de procesamiento de la APP⁷. El desarrollo de inhibidores de esta enzima es todo un reto porque, además de la APP, la β -secretasa tiene muchos más sustratos, entre los que encontramos la neuregulina-1, implicada en la mielinización de los nervios periféricos¹⁶⁻¹⁸. Este hecho hace que la inhibición inespecífica de la enzima pueda dar lugar a efectos adversos¹⁶. Por otra parte, el mayor problema se encuentra en la estructura de la enzima. Al pertenecer a la clase de las aspartilproteasas, el inhibidor deberá ser una

molécula grande e hidrófila, presentando problemas al tener dificultades para atravesar la barrera hematoencefálica¹⁹. Actualmente, se están investigando varios compuestos con el objetivo de superar estos obstáculos y conseguir que alguno de ellos resulte eficaz en el tratamiento de la EA¹⁹. Estudios recientes indican que 2 inhibidores de la β -secretasa, E2609 y MK-8931, son extremadamente eficaces en la reducción de la producción de los niveles de β A hasta un 80-90% en el líquido cefalorraquídeo en los seres humanos¹⁷⁻¹⁹.

En la [tabla 1](#) se muestran algunos de estos compuestos que se encuentran en fase de desarrollo clínico.

Inhibidores y moduladores de la γ -secretasa

La γ -secretasa es la enzima responsable de la fase final del procesamiento de la APP por la vía amiloidogénica, dando lugar a los péptidos β A40 y β A42. Aunque la inhibición de esta enzima, en el año 2001, supuso un avance prometedor para la modificación de la enfermedad, mostrando por primera vez una disminución *in vivo* de la producción de β -A, el desarrollo de inhibidores de la γ -secretasa presenta problemas similares a los de los inhibidores de la β -secretasa¹⁹⁻²¹.

La actividad de la γ -secretasa procesa, además de la APP, múltiples proteínas, entre las que encontramos la proteína Notch, encargada de regular la proliferación celular, el desarrollo, la diferenciación, la comunicación y el estado de supervivencia celular^{20,21}. Por este motivo, la inhibición inespecífica de la enzima da lugar a graves efectos adversos, los cuales plantean serias limitaciones en los ensayos clínicos.

Un ejemplo de estos fármacos desarrollados ha sido semagacestat (LY450139), un inhibidor de la γ -secretasa funcional, que se demostró que disminuía los niveles de β A en la sangre y el líquido cefalorraquídeo en los seres humanos²². El estudio clínico midió las placas de β A mediante un escáner cerebral que permite tomar imágenes de las placas amiloides en el cerebro. Los resultados de este estudio y de otros similares (NCT00762411; NCT01035138; NCT00762411) demostraron que semagacestat no disminuye la progresión lenta de la enfermedad y, además, la administración de este fármaco se asoció al empeoramiento de la cognición y la capacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria²². Otro fármaco ensayado ha sido avagacestat (NCT00810147; NCT00890890; NCT00810147; NCT01079819), donde en varios ensayos clínicos se ha evaluado su farmacocinética y eficacia en la EA²³⁻²⁵.

Para evitar los efectos adversos derivados de estos inhibidores de la enzima γ -secretasa, se pensó en utilizar moduladores selectivos de la γ -secretasa (MSGs), los cuales bloquean la enzima alterando el procesamiento de la APP pero sin interferir con la señalización de otras vías como la Notch²¹. El desarrollo de los MSGs comenzó con la observación de que varios medicamentos antiinflamatorios (AINE) disminuían los niveles de péptido β A42 en células y ratones^{26,27}. Ejemplos de estos medicamentos son ibuprofeno, sulindaco, indometacina y flurbiprofeno. R-flurbiprofeno (tarenflurbil) inhibe en mucha menor medida la ciclooxigenasa-1, ensayándose en un estudio de fase III clínica para el tratamiento de la EA. Sin embargo, tarenflurbil e ibuprofeno fracasaron en sus respectivos ensayos clínicos^{27,28}.

Tabla 1 Ensayos clínicos realizados con inhibidores de la β -secretasa

Fármaco [Nombre de registro Clinicaltrials.gov]	Fase del ensayo clínico	Mecanismo de acción	Estado	Resultados
MK-8931 [NCT01739348]	Fase II/III	Inhibidor de la β -secretasa	Iniciado en noviembre del 2012	No disponibles
CTS21166 [NCT00621010]	Fase I	Inhibidor de la β -secretasa	Iniciado en junio del 2007 y finalizado en febrero del 2008	Completó con éxito la fase I del desarrollo clínico, mostrando una reducción dosis dependiente > 60% de los niveles plasmáticos de β A medida por el AUC de más de 24 h. Aun así, no se ha continuado con los estudios posteriores
E2609 [NCT01294540]	Fase I	Inhibidor de la β -secretasa	Iniciado en diciembre del 2010 y finalizado en diciembre del 2011	Se observó una reducción dependiente de la dosis de los niveles plasmáticos de β A. Estos resultados llevaron a la realización de un ensayo adicional de fase I [NCT01600859], finalizado en octubre del 2013 y a la espera de la publicación de los resultados
LY2886721 [NCT01561430]	Fase I/II	Inhibidor de la β -secretasa	Iniciado en marzo del 2012 y finalizado en agosto del 2013	Finalización del ensayo debido a la obtención de resultados anómalos en las pruebas bioquímicas hepáticas de algunos de los participantes

CHF5074 es un derivado antiinflamatorio no esteroideo desprovisto de actividad inhibidora de la ciclooxigenasa²⁹. *In vitro*, CHF5074 se comporta como un modulador de la γ -secretasa preferentemente al inhibir la producción de β A42^{30,31}. Como ya hemos comentado, el uso a largo plazo al estudio generalizado de los AINE frente a la producción de β A42. Sin embargo, los resultados negativos proporcionados en ensayos clínicos con AINE indican que la protección frente a la EA no es un beneficio general proporcionado por todos estos fármacos.

Un ejemplo de estos MSGS lo constituye el NIC5-15, una molécula de origen natural. Concretamente, NIC5-15 es el pinitol, un alcohol de azúcar cíclico natural³². Se encuentra en la soja y en varias otras plantas y frutas. Además, el pinitol actúa como un sensibilizador de insulina. El compuesto modula la γ -secretasa reduciendo la producción de β A, mientras que no afecta la escisión del sustrato de Notch- γ -secretasa^{32,33}. Se ha indicado que el compuesto mejora el déficit de la función y la memoria cognitiva en modelos preclínicos de neuropatología de la EA³³. Los estudios realizados en animales y ensayos en humanos han demostrado que NIC5-15 es seguro y además actúa como sensibilizador de las acciones de la insulina³². En estudios preclínicos en dosis superiores a las estudiadas previamente en los ensayos clínicos, se encontró que NIC5-15 interfiere con la acumulación de β A. Estos datos indican que NIC5-15 puede ser un agente terapéutico adecuado para el tratamiento de la EA por 2 razones: es un inhibidor de la secretasa preservando Notch y, además, es potencialmente un sensibilizador de la insulina, y se está investigando como inhibidor del proceso inflamatorio, particularmente inhibiendo la activación de la microglía.

Hay varias compañías que están investigando con inhibidores/moduladores de la γ -secretasa, algunos de los cuales se muestran en la [tabla 2](#).

Activación de la α -secretasa

La activación de la enzima α -secretasa conduce al procesamiento de la APP por la vía no amiloidogénica, disminuyendo por tanto la cantidad de APP disponible para la vía amiloidogénica. El resultado es la formación de un péptido β A soluble, el cual ha demostrado tener un papel neuroprotector y estimulante de la sinaptogénesis.

Así pues, la activación de la α -secretasa resulta una atractiva estrategia para el desarrollo de fármacos modificadores de la enfermedad. Se han estado investigando diferentes compuestos con potencial estimulante de la vía no amiloidogénica, entre los que encontramos agonistas de los receptores muscarínicos de la acetilcolina, glutamatérgicos, serotoninérgicos y activadores de la proteína cinasa C. Sin embargo, no se han encontrado grandes compuestos que modulen efectivamente esta vía en modelos animales, por lo que no encontramos muchas de estos compuestos en fase de ensayo clínico.

El galato de epigallocatequina (EGCG) es un flavonoide polifenólico extraído de las hojas de té verde y es considerado como el ingrediente bioactivo clave del té verde. Se ha reportado que tiene efectos beneficiosos clínicos que van desde una acción antitumoral, antiinflamatoria y neuroprotectora, y además puede tener un efecto beneficioso sobre la función cognitiva³⁴. Se ha propuesto que el EGCG inhibe la formación de oligómeros tóxicos malformados de β A, además de activar la α -secretasa. Actualmente, se está llevando un ensayo clínico (NCT00951834) para evaluar la eficacia de EGCG en etapas tempranas de la EA.

Tabla 2 Ensayos clínicos realizados con inhibidores de la γ -secretasa

Fármaco [Nombre de registro Clinicaltrials.gov]	Fase del ensayo clínico	Mecanismo de acción	Estado	Resultados
Semagacestat (LY450139) [NCT00594568, NCT00762411]	Fase III	Inhibidor de la γ -secretasa	Iniciado en marzo del 2008 y finalizado en mayo del 2011	Finalización del estudio debido a un empeoramiento cognitivo y funcional estadísticamente significativo de los pacientes tratados con semagacestat respecto a los pacientes tratados con placebo
Avagacestat [NCT00810147; NCT00890890; NCT00810147; NCT01079819]	Fase II	Inhibidor de la γ -secretasa	Iniciado en mayo del 2009 y finalizado en julio del 2013	No disponibles
NIC5-15 [NCT00470418]	Fase II	Modulador de la γ -secretasa	Iniciado en enero del 2007 y finalizado en marzo del 2010	No disponibles
CHF-5074 [NCT01303744]	Fase II	Modulador de la γ -secretasa	Iniciado en marzo del 2011 y finalizado en abril del 2012	No disponibles

La briostatina 1 es un modulador de la PKC y además parece ser que presenta efectos inmunomoduladores³⁵. En animales de laboratorio se ha demostrado que incrementa la capacidad cognitiva³⁵.

Etazolato (EHT 0202) estimula la acción neurotrófica de la α -secretasa; además, inhibe la muerte neuronal inducida por el β A, proporcionando un alivio sintomático y además modifica la progresión de la enfermedad. En un estudio clínico reciente de fase IIIa en 159 pacientes con EA de leve a moderada se ha demostrado que EHT0202 es seguro y generalmente bien tolerado³⁶. Estos primeros resultados alentadores apoyan aún más el desarrollo de EHT0202 para evaluar su eficacia clínica y confirmar su tolerabilidad en una cohorte grande de pacientes con EA y durante un período más largo³⁶.

La acitretina es un retinoide que actúa como agonista del receptor de ácido retinoico utilizado principalmente para tratar la psoriasis severa³⁷. En modelos preclínicos que aumenta la expresión de ADAM-10, la α -secretasa de la APP humana³⁷⁻³⁹. Se ha descrito que la acitretina activa la ruta no amiloidogénica de la APP en células de neuroblastoma y reduce los niveles de β A en ratones transgénicos APP/PS1³⁷⁻³⁹.

En la [tabla 3](#) se recogen 2 de estos compuestos, el EGCG y la briostatina 1, los cuales han llegado a la fase de desarrollo clínico.

Antiagregantes amiloides: inhibición de la agregación de los péptidos β -A

La amplia evidencia sobre la actividad neurotóxica y sinaptotóxica para los agregados amiloides constituye la base científica para el desarrollo de inhibidores de la agregación de los péptidos β A.

El único inhibidor de la agregación del β A en llegar a la fase III es el glucosaminoglucano 3-amino ácido 1-propaneosulfónico sintético (3APS, Alzhemed,

tramiprosate)^{40,41}. Este medicamento se diseñó para interferir o antagonizar la interacción del β A con glucosaminoglucanos endógenos. Los glucosaminoglucanos se ha demostrado que promueven la agregación del β A, interfiriendo en la formación de fibrillas de amiloide y estabilizando la deposición en placas⁴¹. Sin embargo, los decepcionantes resultados del ensayo de fase III en el año 2007 han dado lugar a la suspensión del ensayo europeo de fase III.

La colostrina, un complejo de polipéptido rico en prolina derivado de calostro ovino, inhibe la agregación del β A y su neurotoxicidad en ensayos celulares, y mejora el rendimiento cognitivo en modelos animales⁴². Aunque un ensayo de fase II demostró ligeras mejoras en la evaluación *Mini Mental State* en pacientes con EA leve en un período de tratamiento de 15 meses; este efecto beneficioso no se mantuvo durante otros 15 meses de tratamiento continuado⁴³.

El compuesto llamado escilo-inositol es capaz de estabilizar los agregados oligómeros de β A e inhibir la toxicidad del β A en el hipocampo del ratón. Se ha llevado a cabo un ensayo clínico de 18 meses en la búsqueda de dosis, seguridad y eficacia del escilo-inositol (ELND005) en los participantes con Alzheimer de leve a moderado. Se han evaluado 3 dosis de ELND005 (250, 1.000 y 2.000 mg), siendo la de 250 mg la más adecuada. Habrá que esperar futuros estudios clínicos a largo plazo en sujetos con EA para tener pruebas suficientes para apoyar o descartar un beneficio de ELND005 en esta enfermedad⁴⁴.

Se han estado evaluando diversos compuestos que presentan un efecto antiagregante, como son el PBT1 (clioquinol) y el PBT2. Clioquinol se investigó como un tratamiento para la EA, ya que es un compuesto que bloquea la interacción entre los metales y el péptido β A en el cerebro⁴⁵. Se ha propuesto que el aumento de los niveles de metales bioactivos en el envejecimiento del cerebro acelera la formación de placas amiloides, así como los procesos oxidativos neurotóxicos. La razón fundamental de la evaluación de clioquinol era

Tabla 3 Ensayos clínicos realizados con inhibidores de la α -secretasa

Fármaco [Nombre de registro Clinicaltrials.gov]	Fase del ensayo clínico	Mecanismo de acción	Estado	Resultados
Acitretina NCT01078168	Fase II	Activador de la α -secretasa/inhibidor de la agregación amiloide	Iniciado en marzo del 2010; fecha de finalización: abril del 2011	No disponibles
Epigalocatequina-galato [NCT00951834]	Fase II/III	Activador de la α -secretasa/inhibidor de la agregación amiloide	Iniciado en marzo del 2009, actualmente reclutando pacientes	No disponibles
Briostatina 1 [NCT00606164]	Fase II	Activador de la α -secretasa	Iniciado en abril del 2008; no se conoce el estado del estudio actual	No disponibles

que iba a evitar la acumulación de β A y, además, restauraba la homeostasis en los niveles celulares de iones como cobre y cinc. Sin embargo, estos compuestos fracasaron durante las fases II y III del desarrollo clínico debido a la falta de eficacia.

Compuestos que favorecen la eliminación de los agregados y depósitos amiloides

La tercera estrategia de la ruta amiloidogénica consiste en promover el aclaramiento de los agregados y depósitos de amiloides. Para conseguirlo, se han estado evaluando 3 estrategias diferentes:

Activación de las enzimas encargadas de degradar las placas amiloides

Los agregados y las placas amiloides son degradadas por diferentes proteasas, entre las que destacan la neprilisina, enzima encargada de degradar la insulina, la plasmina, la enzima conversiva de endotelina, la enzima conversiva de angiotensina y la metaloproteínasa ^{46,47}. En la EA, los niveles de estas enzimas disminuyen, lo que contribuye a la formación y la acumulación de placas amiloides⁴⁶. A pesar de ser una atractiva estrategia anti-amiloide para el desarrollo de fármacos modificadores del curso de la enfermedad, actualmente no se ha evaluado ningún activador de las proteasas debido a la carencia de especificidad de estos compuestos.

Modulación del transporte de β -amiloide desde el cerebro hacia la circulación periférica

El transporte de β A entre el sistema nervioso central (SNC) a la circulación periférica está regulado por: 1) apolipoproteínas, donde APOE ϵ 4 promueve el paso de β A desde la sangre hacia el cerebro; 2) la proteína relacionada a los receptores de lipoproteína de baja densidad (LRP), que incrementa el flujo de salida de β A del cerebro hacia la sangre, y 3) el receptor de los productos finales de la glucación avanzada (RAGE), que facilita la entrada de β A hacia el SNC⁴⁸⁻⁵¹.

Aunque se hayan propuesto diferentes estrategias para incrementar el transporte de β A desde el cerebro hacia la circulación periférica, como por ejemplo la administración periférica de LRP, solo han llegado al desarrollo clínico los compuestos encaminados a inhibir/modular RAGE. Entre estos se encuentra el PF-04494700⁵², que fracasó en el ensayo clínico de fase II, y el TTP4000, actualmente en ensayos clínicos de fase I (NCT01548430). El estudio finalizó en febrero del 2013 y no se han publicado resultados.

Inmunoterapia específica anti-amiloide

Inmunoterapia activa: la inmunoterapia es la tercera estrategia enfocada a mejorar el aclaramiento de β A y la más estudiada con el objetivo de reducir la carga amiloidea en la EA. La inmunización activa (vacunación), ya sea con β A42 (la forma predominante de β A en las placas amiloides de la EA) u otros fragmentos sintéticos, se ha evaluado con éxito en modelos de ratones transgénicos de la EA. Los ensayos se basan generalmente en la estimulación de las células T, células B y la respuesta inmunitaria mediante la activación de la capacidad fagocítica de la microglía. Los resultados de los ensayos, inicialmente prometedores, han sido parcialmente suspendidos por la aparición de meningoencefalitis en algunos pacientes.

Al ensayar en pacientes la primera vacuna (AN1792), constituida por péptido β A de 42 aminoácidos, se observó que daba lugar a procesos inflamatorios neurológicos, como la meningoencefalitis aséptica, como resultado de una respuesta autoinmune anti-AN1792 mediada por células T⁵³. Estos efectos adversos obligaron a interrumpir los ensayos clínicos de fase II.

Los investigadores, a fin de evitar la respuesta inmunitaria no específica derivada de la inmunización con péptidos completos de β A ($A\beta$ 1-42), diseñaron unas vacunas de segunda generación, utilizando segmentos más cortos del péptido β A ($A\beta$ 1-6), que favorecieran una respuesta humoral hacia una respuesta inmune celular.

CAD 106, diseñada por Novartis, fue la primera vacuna de segunda generación que llegó a las fases clínicas del desarrollo⁵⁴. Esta ha completado recientemente la fase II de los ensayos clínicos, en los que se observó una respuesta específica de anticuerpos β A en un 75% de los pacientes ensayados, sin dar lugar a respuestas adversas inflamatorias.

Tabla 4 Ensayos clínicos realizados con inhibidores de la agregación del β -amiloide

Fármaco [Nombre de registro Clinicaltrials.gov]	Fase del ensayo clínico	Mecanismo de acción	Estado	Resultados
AAB-003 [NCT01193608, NCT01369225]	Fase I	Inmunoterapia (pasiva)	Iniciado en agosto del 2010 y finalizado en noviembre del 2013 Iniciado mayo del 2011 y finalizado septiembre del 2014	No disponibles
Aducanumab [NCT01397539]	Fase I	Inmunoterapia (pasiva)	Junio del 2011 y finalizado septiembre del 2013	No disponibles
BAN2401 [NCT02094729]	Fase I	Inmunoterapia (pasiva)	Iniciado en enero del 2014 y finalizará en febrero del 2015	No disponibles
Crenezumab [NCT01343966]	Fase II	Inmunoterapia (pasiva)	Iniciado en abril del 2011 y finalizará en marzo del 2015	No disponibles
Gamunex [NCT01561053]	Fase II/III	Inmunoterapia (pasiva)	Iniciado en marzo del 2012 y finalizará en diciembre del 2016	No disponibles
Gantenerumab [NCT01224106]	Fase III	Inmunoterapia (pasiva)	Iniciado en noviembre del 2010 y finalizará en diciembre del 2015	No disponibles
LY3002813 [NCT01837641]	Fase I	Inmunoterapia (pasiva)	Iniciado en mayo del 2013 y finalizará en agosto del 2015	No disponibles
MEDI1814 [NCT02036645]	Fase I	Inmunoterapia (pasiva)	Iniciado en febrero del 2014 y finalizará en octubre del 2016	No disponibles
Octagam® [NCT00812565]	Fase II	Inmunoterapia (pasiva)	Iniciado en febrero del 2009 y finalizó en septiembre del 2010	Dodel et al., 2013
SAR228810 [NCT01485302]	Fase I	Inmunoterapia (pasiva)	Iniciado en enero del 2012 y finalizará en febrero del 2015	No disponibles
Solanezumab [NCT00905372 NCT00904683]	Fase III	Inmunoterapia (pasiva)	Varios estudios clínicos	Doody et al., 2014

La ACC-001 ha completado recientemente algunos ensayos de fase II (NCT01284387 y NCT00479557) pero, aunque hay un ensayo de fase II en marcha (NCT01227564), la compañía farmacéutica ha desestimado continuar con la investigación. Otras vacunas, como la ACI-24, que es un péptido β A1-15 tetra-palmitoilado reconstituido en un liposoma, MER5101 y la AF205, se encuentran, a día de hoy, en fases preclínicas del desarrollo y se están experimentando a nivel de laboratorio⁵⁵⁻⁵⁷.

Inmunización pasiva: otro tipo de inmunoterapia bajo investigación implica la administración pasiva con anticuerpos monoclonales o policlonales dirigidos contra β A. Consiste en la administración por vía intravenosa de anticuerpos anti- β A en el paciente. De este modo, se consigue una respuesta inmunitaria anti- β A sin necesidad de una reacción proinflamatoria mediada por células T⁵⁷. Los estudios en animales transgénicos han demostrado que la inmunización pasiva, además de reducir la carga amiloidogénica neuronal, mejora los déficits cognitivos, incluso antes de eliminar las placas amiloides neuronales⁵⁸. Esto podría atribuirse a la neutralización de los oligómeros amiloides solubles, los cuales, se cree cada vez más, desempeñan un papel fundamental en la cascada fisiopatológica de la EA^{57,58}.

Bapineuzumab y solanezumab, los 2 anticuerpos monoclonales que han llegado a las fases más avanzadas del

desarrollo clínico, fracasaron, en el año 2012, en 2 ensayos clínicos de fase III al no mostrar los beneficios clínicos esperados en pacientes con EA leve-moderada. Bapineuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el extremo N-terminal de la proteína β A ($A\beta$ 1-5), mientras que solanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado diseñado para unirse la porción central de la proteína β A ($A\beta$ 12-28)^{59,60}. Es de destacar que bapineuzumab, a pesar de la reducción de los biomarcadores clave de EA como placa cerebral amiloide y la proteína tau fosforilada en el líquido cefalorraquídeo, falló en producir mejorías cognitivas significativas en 2 ensayos clínicos^{57,61}. En la [tabla 4](#) se muestran los ensayos clínicos realizados.

Actualmente, se están realizando nuevos ensayos clínicos de fase III con solanezumab, tanto en pacientes con enfermedad de Alzheimer (NCT01127633 y NCT01900665) como en personas mayores en fase asintomática (A4) y con riesgo elevado de perder la memoria (NCT02008357). Otro anticuerpo monoclonal, el gantenerumab, se está ensayando con el objetivo de evaluar su potencial modificador en personas con riesgo de desarrollar la EA presenil, por una mutación genética del gen DIAN-TI de carácter autosómico dominante (NCT01760005)^{62,63}. Concretamente, en la fase III, en enfermos con EA de leve a moderada, se les ha administrado infusiones de 400 mg de solanezumab o placebo una vez al mes durante 80 semanas. Los resultados parecen indicar una

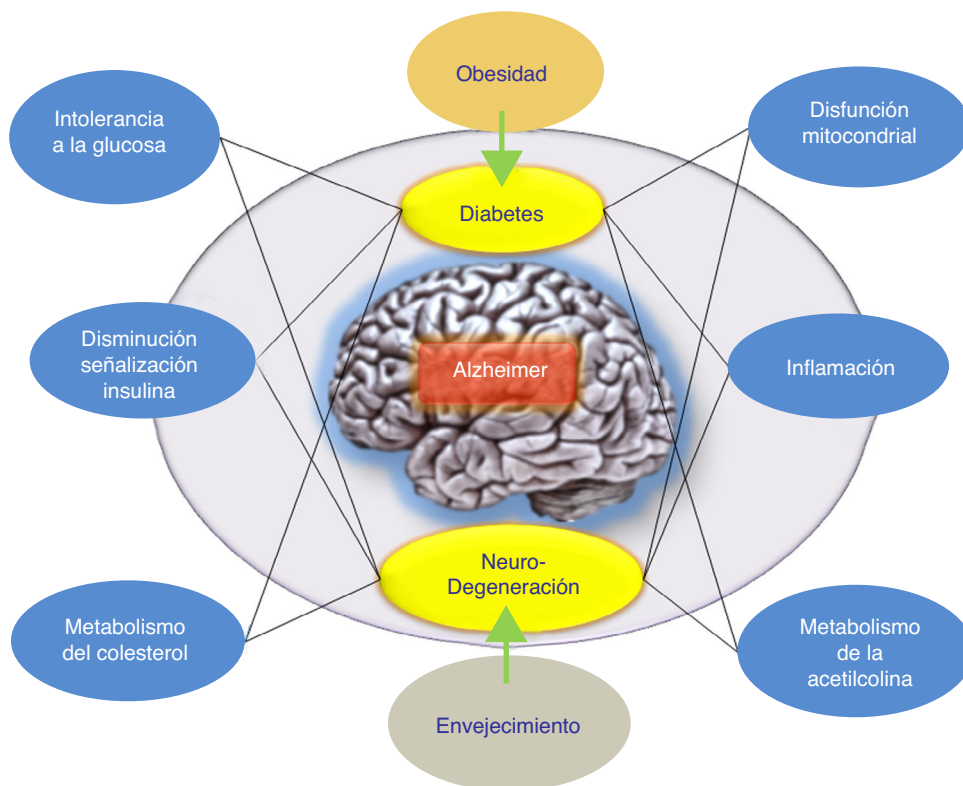


Figura 1 Posible modelo propuesto para explicar el origen tardío de la enfermedad de Alzheimer. La hipótesis de la respuesta adaptativa donde se propone que el βA puede acumularse por una respuesta adaptativa frente a estímulos de estrés crónicos como desregulación metabólica (la homeostasis del colesterol o resistencia a la insulina). El tratamiento farmacológico de la EA sería, según esta hipótesis, con fármacos que favorezcan la respuesta de la insulina. El tratamiento farmacológico adecuado para frenar la EA iría a actuar sobre estos estímulos de estrés (respuesta inflamatoria, alteración mitocondrial, etc.).

tendencia a la mejora de la cognición con solanezumab en personas con EA leve, pero no parece que sea estadísticamente significativa. Por todo ello, se debe esperar a disponer de más resultados.

Paralelamente, se están realizando varios ensayos clínicos de fase III con gantenerumab para evaluar su eficacia y seguridad en pacientes con EA leve (NCT02051608) y con EA en fase prodrómica (NCT01224106). Gantenerumab es un anticuerpo IgG1 totalmente humano diseñado para unirse con una elevada afinidad a un epítipo conformacional en las fibras de βA ^{62,63}. El fundamento terapéutico para este anticuerpo es que actúa degradando las placas amiloides mediante un proceso de reclutamiento de la microglía y activación de la fagocitosis. Los estudios experimentales en ratones transgénicos apoyan esta hipótesis⁶⁴.

Crenezumab (MABT5102A) es otro anticuerpo monoclonal humanizado en fases del desarrollo clínico⁶⁵. Recientemente, en abril del 2014, finalizó un ensayo clínico de fase II en el que se evaluaba su eficacia y seguridad en pacientes con EA de leve-moderada (NCT01343966), aunque los resultados no están disponibles. Actualmente, se están realizando ensayos de fase II con crenezumab, de los cuales, el más reciente, se inició en 2013 con el objetivo de evaluar su eficacia y seguridad en pacientes asintomáticos portadores de la mutación autosómica dominante del gen PSEN1 (NCT01998841).

Otros anticuerpos monoclonales contra βA desarrollados hasta ahora incluyen PF-04360365 (ponezumab), que se

dirige a la C-terminal libre del βA y específicamente βA_{34-41} ; MABT5102A, que se une a los monómeros, oligómeros, βA y fibrillas con igualmente alta afinidad; GSK933776A, que, similar a bapineuzumab, se dirige a la secuencia N-terminal del βA ⁶⁵. Además, se están desarrollando otras inmunoterapias pasivas, GSK933776A, NI-101, SAR-228810 y BAN-2401, de las cuales la mayoría se encuentra en ensayos clínicos de fase I (véase la [tabla 4](#)).

GammagardTM es una preparación de anticuerpos de plasma humano. Respecto a este preparado, se ha establecido un historial de seguridad para el uso humano en ciertas afecciones autoinmunes. Además se ha evaluado GammagardTM en el tratamiento de la EA en un pequeño número de pacientes (NCT00818662). Estas mezclas de inmunoglobulina por vía intravenosa contienen una pequeña fracción de anticuerpos policlonales dirigidos contra el péptido βA que se cree que puede contrarrestar la toxicidad sináptica causada por βA ⁶⁶⁻⁶⁸. Además, esta inmunoglobulina intravenosa tiene efectos inmunomoduladores, además de favorecer la fagocitosis de la microglía⁶⁸.

Conclusiones

Se han llevado a cabo varios intentos para tratar la EA mediante la reducción de los niveles de βA cerebral. Los resultados globales en este momento han arrojado datos

que indican que los fármacos antiamiloides, como grupo específico, podrían tener un efecto perjudicial sobre los síntomas de la enfermedad. Por otra parte, los resultados de los diferentes estudios realizados argumentan a favor de diferenciar cuidadosamente entre estos enfoques terapéuticos de acuerdo con el mecanismo subyacente, en lugar de agruparlos todos juntos como tratamientos antiamiloides. Además, se han propuesto hipótesis alternativas para explicar el fallo de la hipótesis amiloidogénica. Concretamente, se ha indicado la hipótesis de la respuesta adaptativa, la cual propone que el β A puede acumularse por una respuesta adaptativa frente a estímulos de estrés crónicos a nivel cerebral⁹. Por ello, estos estímulos de estrés constituyen las señales o vías disparadoras patogénicas del inicio tardío de la EA y, por lo tanto, serían los candidatos adecuados para la intervención terapéutica en la EA. De esta forma, el tratamiento farmacológico adecuado para frenar la EA iría a actuar sobre estos estímulos de estrés. Dichos estímulos incluirían al estrés oxidativo, la desregulación metabólica (la homeostasis del colesterol, resistencia a la insulina, etc.), los factores genéticos y la respuesta inflamatoria (fig. 1). Cada uno de estos estímulos es capaz de provocar una respuesta en la que se produciría más β A, y la naturaleza de esta respuesta determinaría la progresión clínica de la EA. Por ello, recientemente se está evaluando la insulina intranasal como una estrategia prometedora para el tratamiento de la EA, lo cual confirmaría esta hipótesis donde el péptido β A no sería el único responsable patogénico de la EA.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado gracias a la Generalitat de Catalunya (2009/SGR00853), Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2011-23631), CIBERNED Instituto de Salud Carlos III, Programa PROMETEO, gobierno de Ecuador.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Thies W, Bleiler L. Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2013;9:208–45.
- Chiang K, Koo EH. Emerging therapeutics for Alzheimer's disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:381–405.
- Francis PT, Nordberg A, Arnold SE. A preclinical view of cholinesterase inhibitors in neuroprotection: Do they provide more than symptomatic benefits in Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26:104–11.
- Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell*. 2012;148:1204–22.
- Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297:353–6.
- Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256:184–5.
- Haass C, Kaether C, Thinakaran G, Sisodia S. Trafficking and proteolytic processing of APP. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a006270.
- Mucke L, Selkoe DJ. Neurotoxicity of amyloid β -protein: Synaptic and network dysfunction. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a006338.
- Castello MA, Soriano S. Rational heterodoxy: Cholesterol reformation of the amyloid doctrine. *Ageing Res Rev*. 2013;12:282–8.
- Castello MA, Soriano S. On the origin of Alzheimer's disease. Trials and tribulations of the amyloid hypothesis. *Ageing Res Rev*. 2014;13:10–2.
- Drachman DA. The amyloid hypothesis, time to move on: Amyloid is the downstream result, not cause, of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10:372–80.
- Ferreira ST, Clarke JR, Bomfim TR, de Felice FG. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(1 Suppl):S76–83.
- De Felice FG, Ferreira ST. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease. *Diabetes*. 2014;63:2262–72.
- De Felice FG. Alzheimer's disease and insulin resistance: Translating basic science into clinical applications. *J Clin Invest*. 2013;123:531–9.
- Cochran JN, Hall AM, Roberson ED. The dendritic hypothesis for Alzheimer's disease pathophysiology. *Brain Res Bull*. 2014;103:18–28.
- Vassar R, Kandalepas PC. The β -secretase enzyme BACE1 as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther*. 2011;3:20.
- Menting KW, Claassen JA. β -secretase inhibitor; a promising novel therapeutic drug in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:165.
- Yan R, Vassar R. Targeting the β secretase BACE1 for Alzheimer's disease therapy. *Lancet Neurol*. 2014;13:319–29.
- Chiang K, Koo EH. Emerging therapeutics for Alzheimer's disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:381–405.
- Imbimbo BP, Giardina GA. γ -secretase inhibitors and modulators for the treatment of Alzheimer's disease: disappointments and hopes. *Curr Top Med Chem*. 2011;11:1555–70.
- Wolfe MS. γ -secretase as a target for Alzheimer's disease. *Adv Pharmacol*. 2012;64:127–53.
- Doody RS, Raman R, Siemers E, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al., Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee; Semagacestat Study Group. A phase 2 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:341–50.
- Coric V, van Dyck CH, Salloway S, Andreasen N, Brody M, Richter RW, et al. Safety and tolerability of the γ -secretase inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2012;69:1430–40.
- Dockens R, Wang JS, Castaneda L, Sverdlow O, Huang SP, Slemmon R, et al. A placebo-controlled, multiple ascending dose study to evaluate the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of avagacestat (BMS-708163) in healthy young and elderly subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51:681–93.
- Tong G, Castaneda L, Wang JS, Sverdlow O, Huang SP, Slemmon R, et al. Effects of single doses of avagacestat (BMS-708163) on cerebrospinal fluid A β levels in healthy young men. *Clin Drug Investig*. 2012;32:761–9.
- Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD006378.
- Eriksen JL, Sagi SA, Smith TE, Weggen S, Das P, McLendon DC, et al. NSAIDs and enantiomers of flurbiprofen target gamma-secretase and lower Abeta 42 in vivo. *J Clin Invest*. 2003;112:440–9.

28. Pasqualetti P, Bonomini C, Dal Forno G, Paulon L, Sinforiani E, Marra C, et al. A randomized controlled study on effects of ibuprofen on cognitive progression of Alzheimer's disease. *Aging Clin Exp Res*. 2009;21:102–10.
29. Ross J, Sharma S, Winston J, Nunez M, Bottini G, Franceschi M, et al. CHF5074 reduces biomarkers of neuroinflammation in patients with mild cognitive impairment: A 12-week, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10:742–53.
30. Imbimbo BP, Frigerio E, Breda M, Fiorentini F, Fernandez M, Sivilia S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of CHF5074 after short-term administration in healthy subjects. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013;27:278–86.
31. Ronsisvalle N, di Benedetto G, Parenti C, Amoroso S, Bernardini R, Cantarella G. CHF5074 protects SH-SY5Y human neuronal-like cells from amyloid-beta 25-35 and tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand toxicity in vitro. *Curr Alzheimer Res*. 2014;11:714–24.
32. Lee BH, Lee CC, Wu SC. Ice plant (*Mesembryanthemum crystallinum*) improves hyperglycaemia and memory impairments in a Wistar rat model of streptozotocin-induced diabetes. *J Sci Food Agric*. 2014;94:2266–73.
33. Pitt J, Thorner M, Brautigam D, Larner J, Klein WL. Protection against the synaptic targeting and toxicity of Alzheimer's-associated A β oligomers by insulin mimetic chiro-inositols. *FASEB J*. 2013;27:199–207.
34. 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.
35. Etcheberrigaray R, Tan M, Dewachter I, Kuiperi C, van der Auwera I, Wera S, et al. Therapeutic effects of PKC activators in Alzheimer's disease transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:11141–6.
36. Vellas B, Sol O, Snyder PJ, Ousset PJ, Haddad R, Maurin M, et al. EHT0202 in Alzheimer's disease: A 3-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8:203–12.
37. Holthoewer D, Endres K, Schuck F, Hiemke C, Schmitt U, Fahrenholz F. Acitretin an enhancer of alpha-secretase expression, crosses the blood-brain barrier and is not eliminated by P-glycoprotein. *Neurodegener Dis*. 2012;10:224–8.
38. Tippmann F, Hundt J, Schneider A, Endres K, Fahrenholz F. Up-regulation of the alpha-secretase ADAM10 by retinoic acid receptors and acitretin. *FASEB J*. 2009;23:1643–54.
39. Endres K, Fahrenholz F, Lotz J, Hiemke C, Teipel S, Lieb K, et al. Increased CSF APPs- α levels in patients with Alzheimer disease treated with acitretin. *Neurology*. 2014;83:1930–5.
40. Gauthier S, Aisen PS, Ferris SH, Saumier D, Duong A, Haine D, et al. Effect of tramiprosate in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: Exploratory analyses of the MRI sub-group of the Alphase study. *J Nutr Health Aging*. 2009;13:550–7.
41. Aisen PS, Gauthier S, Ferris SH, Saumier D, Haine D, Garceau D, et al. Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease – a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphase Study). *Arch Med Sci*. 2011;7:102–11.
42. Bilikiewicz A, Gaus W. Colostrinin (a naturally occurring, proline-rich, polypeptide mixture) in the treatment of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2004;6:17–26.
43. Aytan N, Choi JK, Carreras I, Kowall NW, Jenkins BG, Dedeoglu A. Combination therapy in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Exp Neurol*. 2013;250:228–38.
44. Salloway S, Sperling R, Keren R, Porsteinsson AP, van Dyck CH, Tariot PN, et al. A phase 2 randomized trial of ELND005, scyllo-inositol, in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;77:1253–62.
45. Matlack KE, Tardiff DF, Narayan P, Hamamichi S, Caldwell KA, Caldwell GA, et al. Clioquinol promotes the degradation of metal-dependent amyloid- β (A β) oligomers to restore endocytosis and ameliorate A β toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:4013–8.
46. Nalivaeva NN, Fisk LR, Belyaev ND, Turner AJ. Amyloid-degrading enzymes as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2008;5:212–24.
47. Higuchi M, Iwata N, Saido TC. Understanding molecular mechanisms of proteolysis in Alzheimer's disease: Progress toward therapeutic interventions. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1751:60–7.
48. Deane RJ. Is RAGE still a therapeutic target for Alzheimer's disease? *Future Med Chem*. 2012;4:915–25.
49. Baranello RJ, Bharani KL, Padmaraju V, Chopra N, Lahiri DK, Greig NH, et al. Amyloid-beta protein clearance and degradation (ABCD) pathways and their role in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2015;12:32–46.
50. Deane R, Sagare A, Zlokovic BV. The role of the cell surface LRP and soluble LRP in blood-brain barrier Abeta clearance in Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des*. 2008;14:1601–5.
51. Bates KA, Verdile G, Li QX, Ames D, Hudson P, Masters CL, et al. Clearance mechanisms of Alzheimer's amyloid-beta peptide: Implications for therapeutic design and diagnostic tests. *Mol Psychiatry*. 2009;14:469–86.
52. Galasko D, Bell J, Mancuso JY, Kupiec JW, Sabbagh MN, van Dyck C, et al. Alzheimer's Disease Cooperative Study. Clinical trial of an inhibitor of RAGE-A β interactions in Alzheimer disease. *Neurology*. 2014;82:1536–42.
53. Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, et al. Clinical effects of A β immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*. 2005;64:1553–62.
54. Wiessner C, Wiederhold KH, Tissot AC, Frey P, Danner S, Jacobson LH, et al. The second-generation active A β immunotherapy CAD106 reduces amyloid accumulation in APP transgenic mice while minimizing potential side effects. *J Neurosci*. 2011;31:9323–31.
55. Muhs A, Hickman DT, Pihlgren M, Chuard N, Giriens V, Meerschman C, et al. Liposomal vaccines with conformation-specific amyloid peptide antigens define immune response and efficacy in APP transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:9810–5.
56. Liu B, Frost JL, Sun J, Fu H, Grimes S, Blackburn P, et al. MER5101, a novel A β 1-15:DT conjugate vaccine, generates a robust anti-A β antibody response and attenuates A β pathology and cognitive deficits in APPswe/PS1 Δ E9 transgenic mice. *J Neurosci*. 2013;33:7027–37.
57. Panza F, Solfrizzi V, Imbimbo BP, Logroscino G. Amyloid-directed monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease: The point of no return. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14:1465–76.
58. Panza F, Solfrizzi V, Imbimbo BP, Tortelli R, Santamato A, Logroscino G. Amyloid-based immunotherapy for Alzheimer's disease in the time of prevention trials: The way forward. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10:405–19.
59. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2014;370:322–33.
60. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2014;370:311–21.
61. Tayeb HO, Murray ED, Price BH, Tarazi FI. Bapineuzumab and solanezumab for Alzheimer's disease: Is the "amyloid cascade hypothesis" still alive? *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13:1075–84.
62. Novakovic D, Feligioni M, Scaccianoce S, Caruso A, Piccinin S, Schepisi C, et al. Profile of gantenerumab and its potential in the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:1359–64.
63. Bohrmann B, Baumann K, Benz J, Gerber F, Huber W, Knoflach F, et al. A novel human anti-A β antibody demonstrates sustained

- cerebral amyloid- β binding and elicits cell-mediated removal of human amyloid- β . *J Alzheimers Dis.* 2012;28:49–69.
64. Jacobsen H, Ozmen L, Caruso A, Narquizian R, Hilpert H, Jacobsen B, et al. Combined treatment with a BACE inhibitor and anti-A β antibody gantenerumab enhances amyloid reduction in APP London mice. *J Neurosci.* 2014;34:11621–30.
 65. Jindal H, Bhatt B, Sk S, Singh Malik J. Alzheimer disease immunotherapeutics: Then and now. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10:2741–3.
 66. Dodel R, Rominger A, Bartenstein P, Barkhof F, Blennow K, Förster S, et al. Intravenous immunoglobulin for treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. *Lancet Neurol.* 2013;12:233–43.
 67. Relkin NR, Szabo P, Adamiak B, Burgut T, Monthe C, Lent RW, et al. 18-month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging.* 2009;30:1728–36.
 68. Szabo P, Mujalli DM, Rotondi ML, Sharma R, Weber A, Schwarz HP, et al. Measurement of anti-beta amyloid antibodies in human blood. *J Neuroimmunol.* 2010;227:167–74.