



Artículo de Revisión

Estrategias terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer

Alzheimer's disease therapeutic strategies

Sanabria-Castro Alfredo*, Alvarado-Echeverría Ileana, Monge-Bonilla Cecilia

Unidad de Investigación Hospital San Juan de Dios (HSJD), Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS). San José, Costa Rica.

Recibido: 05 de mayo de 2016

Aceptado: 06 de julio de 2016

Puedes encontrar este artículo en: www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2016/15/15.html

Resumen

La enfermedad de Alzheimer es el tipo de demencia más común a nivel mundial, sin embargo en la actualidad no existe ningún tratamiento curativo para la misma. La terapéutica aprobada para su manejo se limita a disminuir síntomas específicos y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Razón por la cual la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas se ha convertido en una labor necesaria y de gran relevancia. La presente revisión bibliográfica resume brevemente las principales teorías de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer y aborda de lleno los principales fármacos utilizados en el tratamiento presente y futuro de la misma. En ésta se incluyen los tratamientos aprobados, las moléculas en investigación y otras sustancias de uso común.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, Inhibidores de la acetilcolinesterasa, Receptores muscarínicos, Receptores nicotínicos.

Abstract

Although Alzheimer's disease is the most common type of dementia currently there is no cure for it. Approved regulatory agencies therapeutic drugs limit to reduce specific symptoms and mildly improve the quality of life of patients. On this matter, the search for new therapeutic strategies has become a relevant necessity. This literature review briefly summarizes the main theories of the pathogenesis of Alzheimer's disease and addresses the main drugs that are used in the present. Other therapeutic strategies on study and substances commonly used are also discussed.

Key words: Alzheimer's disease, Cholinesterase inhibitors, Muscarinic receptors, Nicotinic receptors.

*Correspondencia: Sanabria Castro Alfredo Ph. D. Tel: +50683889829. Fax: +50622220006. Apartado postal: 4917-1000 San José, Costa Rica. Correo electrónico: asccheo@yahoo.com

Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo los términos de la licencia de Creative Commons, (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en algún medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.



Contenido:

1. [Introducción](#)
2. [Precusores de la síntesis de acetilcolina](#)
3. [Agonistas/Antagonistas de receptores muscarínicos de acetilcolina](#)
4. [Agonistas receptores nicotínicos de acetilcolina](#)
5. [Inhibidores de la acetilcolinesterasa](#)
6. [Moduladores alostéricos de los receptores nicotínicos neuronales.](#)
7. [Estrategias terapéuticas en evaluación](#)
 - 7.1. [Inhibidores de \$\gamma\$ -secretasa](#)
 - 7.2. [Inhibidores de la actividad \$\beta\$ -secretasa \(BACE\)](#)
 - 7.3. [Inhibidores de la oligomerización del \$\beta\$ -Amiloide](#)
 - 7.4. [Inhibidores de la fosforilación y agregación de la proteína \$\tau\$](#)
 - 7.5. [Inmunización](#)
 - 7.6. [Utilización de estatinas](#)
8. [Conclusión](#)
9. [Conflicto de intereses](#)
10. [Financiamiento](#)
11. [Referencias](#)

I. Introducción

En la actualidad el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer (EA) se basa en los criterios desarrollados por el National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and related Disorders Association (NINCDS-ADRDA).¹ La demencia se define como un síndrome de comienzo gradual, con progresión de al menos seis meses, que cursa con pérdida de memoria y afectación de otras capacidades cognitivas, incluyendo orientación, juicio y resolución de problemas; afectando actividades de la vida diaria del paciente. Se establece la distinción entre dos clases de demencia tipo Alzheimer: una de inicio temprano antes de los 65 años de edad y con un marcado carácter genético denominada FAD de sus siglas en inglés (Familial Alzheimer Disease) y otra de inicio tardío cuando se presentan los primeros síntomas luego de los 65 años de edad o LOAD (Late Onset Alzheimer's Disease), siendo ésta a la que nos referiremos comúnmente ya que corresponde a cerca del 95% de los casos.^{2,3}

La etiopatogenia de la EA aún no está claramente establecida e históricamente se han planteado numerosas y diferentes hipótesis o teorías fisiopatológicas. La teoría colinérgica fue la primera en ser enunciada; y considera a la EA como un proceso degenerativo primario capaz de dañar selectivamente grupos neuronales del hipocampo, complejo amigdalario y cerebro anterobasal.⁴ Esta teoría se fundamenta en que los cambios bioquímicos observados como la reducción del número de receptores funcionales de acetilcolina (ACh), guardan relación con los síntomas neurológicos y la gravedad de la enfermedad.⁵ Este acercamiento establece que la disminución de los marcadores colinérgicos es proporcional a la densidad de las alteraciones neurofibrilares y a la severidad de la demencia; así como que el proceso degenerativo sería el evento primario ocasionando una disminución crítica en los marcadores colinérgicos (colina acetiltransferasa, acetilcolinesterasa) y el comienzo de las dificultades cognitivas.^{4,6}

Debido a que la neurotransmisión colinérgica y glutamatérgica se encuentran íntimamente relacionadas y ambos constituyen los principales neurotransmisores relacionados con la memoria y

el aprendizaje, las alteraciones en la transmisión de ACh se postulan como las causantes del malfuncionamiento de procesos y funciones asociadas al glutamato observadas en los pacientes con EA.^{7,8} Específicamente se hace mención al aumento de la toxicidad por una sobre excitabilidad neuronal mediada por glutamato.^{9,10}

Actualmente existe consenso que la relación observada entre el deterioro cognitivo y la disminución de la transmisión colinérgica no establece de forma definitiva la relación causal de la patología.¹¹

La teoría de la cascada amiloide es el postulado que cuenta con más respaldo por parte de la comunidad científica, se analiza el origen de la enfermedad de Alzheimer como una serie alteraciones en el procesamiento y secreción del proteína precursora amiloidea (APP), donde un desequilibrio entre la producción y el aclaramiento del β -amiloide es el evento desencadenante, central y responsable de las demás alteraciones observadas.¹² Así pacientes con EA presentan una mayor acumulación del péptido amiloide a nivel cerebral.¹³ El β -amiloide es un péptido con elevada resistencia a la degradación proteolítica, consta de entre 37 a 43 aminoácidos, y sus isoformas I-40 y I-42 son las más frecuentes.¹⁴ Aunque el péptido amiloide ha demostrado toxicidad tanto *in vivo* como *in vitro*, los mecanismos fundamentales subyacentes a dicha toxicidad son bastante complejos y no se conocen en su totalidad;^{11,15} la subsecuente neurodegeneración se asocia a una serie de alteraciones donde el péptido amiloide es protagonista como: aumento en la fosforilación de la proteína Tau (τ), aumento del estrés oxidativo y alteraciones en la homeostasis del ion calcio;^{16,17} aspectos relacionados con muerte neuronal. Específicamente con relación a la proteína τ al encontrarse en un estado de hiperfosforilación, presenta una agregación aberrante con las proteínas del citoesqueleto generando una menor interacción con los microtúbulos, inhabilitando el transporte axonal y favoreciendo la muerte celular.^{18,19}

Son numerosas las evidencias que señalan las modificaciones de la proteína τ junto con los oligómeros de β -amiloide como los principales mediadores de la disfunción neuronal en la patogénesis de la EA.^{20,21}

En relación a la terapéutica de la EA, está comprobado que fármacos que incrementan la transmisión colinérgica mejoran la memoria y en contraposición, antagonistas colinérgicos presentan efectos deletéreos en la misma. Razón por la cual, el aumento de la actividad colinérgica cerebral constituye el principal acercamiento para mejorar la memoria en la EA.²²

Actualmente los tratamientos disponibles para abordar la demencia degenerativa primaria buscan: aumentar la concentración colinérgica a

nivel sináptico, prevenir la excitotoxicosis por glutamato, contrarrestar el estrés oxidativo o presentar acercamientos hipotéticos antidemencia (Figura 1). Dentro de este último grupo se pueden mencionar la vitamina E, la selegilina y el extracto estandarizado de *Ginkgo biloba*.¹² Hasta la fecha ninguna de estas sustancias con efectos antioxidantes, neuroprotectores y/o nootrópicos ha demostrado beneficios significativos en el tratamiento de la EA.¹⁹

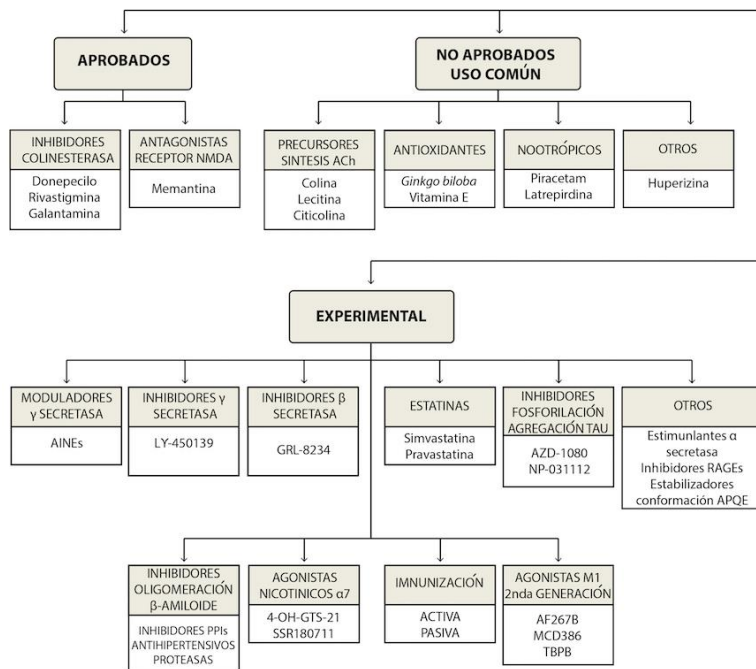


Figura 1. Principales fármacos utilizados y en investigación para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Fármacos denominados como “aprobados” según los lineamientos de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EEUU. La cual establece el uso de inhibidores de la colinesterasa en casos leves a moderados y la utilización de antagonistas del receptor NMDA de glutamato para casos moderados a severos. ACh: acetilcolina, AINEs: analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, RAGEs: receptores de productos avanzados de glicación, APOE: apolipoproteína E, PPIs: interacciones proteína-proteína, M1: receptores muscarínicos de acetilcolina subtipo M1.

La terapéutica actual aprobada para el manejo de la EA (Figura 1) es considerada por muchos como una medida paliativa ya que disminuye síntomas específicos como la agitación y la pérdida de memoria.²³ Lo cual favorece una ligera mejoría en la calidad de vida del paciente; sin embargo no existe ningún fármaco capaz de aumentar la síntesis

de la acetilcolina a nivel presináptico; detener, revertir o impedir el proceso neurodegenerativo; ni proporcionar una mejoría considerable relacionada al deterioro cognitivo de los pacientes con Alzheimer.²⁴⁻²⁶

2. Precursores de la síntesis de acetilcolina

Los precursores de la síntesis de ACh buscan aumentar la actividad colinérgica a nivel de la sinapsis. Sin embargo la utilización de colina y fosfatidilcolina (lecitina) como precursores colinérgicos en el tratamiento de pacientes con EA no ha sido satisfactoria. Los ensayos clínicos controlados con fosfatidilcolina como precursor de ACh inician en 1986 y los resultados concluyen que la administración de lecitina parece efectiva en problemas subjetivos de memoria pero no existen datos significativos que apoyen su uso en pacientes con demencia en edad adulta.²²

El uso de otros fosfolípidos implicados en las rutas biosintéticas de la colina, como la CDP-colina, la colina-alfoscerato y la fosfatidilserina sugiere un incremento en la síntesis y liberación de la ACh, y describe una ligera mejoría de las funciones cognitivas en pacientes con EA,

sin embargo debido al número reducido de pacientes en estos estudios los resultados no son concluyentes.^{22,27}

3. Agonistas/Antagonistas de receptores muscarínicos de acetilcolina

Diversos estudios demuestran que la utilización de agonistas del receptor M1 de acetilcolina y antagonistas del receptor M2 de acetilcolina mejoran el proceso cognitivo en animales de experimentación,²⁸ lo que sugiere que el fármaco ideal a este nivel sería aquel capaz de estimular los receptores postsinápticos M1, M5 y antagonizar los receptores presinápticos M2 simultáneamente, combinación de efectos que se traduciría en un incremento en las funciones cognitivas (Figura 2).²⁹⁻³¹

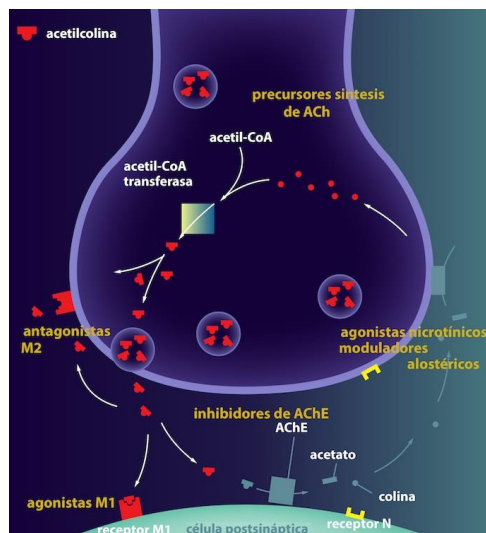


Figura 2. Posibles dianas terapéuticas para mejorar la neurotransmisión colinérgica. Se representan las principales dianas terapéuticas actualmente utilizadas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. ACh: acetilcolina, CoA: coenzima A, receptor M1: receptor muscarínico de acetilcolina subtipo M1, receptor M2: receptor muscarínico de acetilcolina subtipo subtipo M2, AChE: enzima acetilcolinesterasa, receptor N: receptor nicotínico de acetilcolina. Fuente: Adaptado del banco de imágenes del Lundbeck Institute, 2016. Reproducida bajo permiso Lundbeck Institute.

La conservación de los receptores M1 a nivel cortical en pacientes con Alzheimer, es un aspecto esencial que refuerza su empleo en el tratamiento de la EA.³² Sin embargo, la eficacia clínica de los agonistas M1 denominados de primera generación ha sido

baja debido: a que su utilización no genera un claro beneficio, a la presencia de una baja biodisponibilidad oral, una corta duración de acción, un margen terapéutico estrecho y a una alta incidencia de efectos adversos. Éstos últimos producidos principalmente por la

activación de los otros subtipos de receptores muscarínicos localizados a nivel intestinal, urinario y pulmonar.³³

Diversos estudios demuestran que los agonistas muscarínicos no solo promueven el desarrollo cognitivo de forma directa sin necesidad de un alto grado de conservación de la terminación nerviosa,³⁴ sino que la estimulación muscarínica selectiva (ortostérica ó alostérica) disminuye la producción del péptido β -amiloide evitando así su acumulación y neurotoxicidad. Razones por las cuales, en la actualidad investigaciones en esta línea han cobrado importancia.^{29,31,35,36}

El mecanismo por el cual los agonistas M1 pueden influir en el desarrollo de la EA no está del todo claro, se sugiere que favorecen la producción del péptido de mayor solubilidad al estimular la actividad α -secretasa por medio de la activación de vías de señalización en las que intervienen varias quinasas como: la proteína quinasa C (PKC), quinasas activadas por mitógenos (MAPK), quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK1 y ERK2), y a un incremento en la expresión de la enzima metaloproteinasa 17. También se ha observado una disminución en la fosforilación de la proteína τ lo cual es fundamental en la patogénesis de la EA, producto de la activación de los receptores M1 esta se asocia a una reducción en la actividad de la glucógeno sintetasa quinasa 3 beta.^{4,37}

El desarrollo de agonistas ortostéricos y agonistas o moduladores alostéricos del receptor M1 con mayor selectividad denominados agonistas M1 de segunda generación continúa en estudio. Éstos han demostrado tolerabilidad y eficacia en varios estudios que utilizan diversas escalas de aprendizaje y conducta.^{33,38}

4. Agonistas receptores nicotínicos de acetilcolina

Debido a que la administración de nicotina y agonistas nicotínicos mejoran la memoria, el aprendizaje y evidencian efectos neuroprotectores tanto *in vivo* como *in vitro*; surge la hipótesis que agonistas de los receptores nicotínicos podrían tener utilidad clínica en las enfermedades

neurodegenerativas.³⁹ Los agonistas nicotínicos se han asociado a una prevención de la oligomerización del péptido amiloide, protección de las neuronas corticales de la toxicidad del β -amiloide y de la excitación tóxica de glutamato.^{34,40}

Sin embargo dos inconvenientes principales han hecho que su paso a la clínica sea comprometido: el efecto desensibilizador de los propios receptores nicotínicos y los efectos secundarios asociados a la activación de los receptores nicotínicos periféricos principalmente a nivel del subtipo $\alpha 3$ generando alteraciones gastrointestinales y cardiovasculares considerables.

El desarrollo de agonistas nicotínicos específicos,^{41,42} la generación de sustancias que favorezcan tanto un aumento en la expresión como en la actividad de los receptores ($\alpha 7$)₅ y ($\alpha 4$)_n($\beta 2$)_{5-n},⁵ así como el uso sinérgico de agonistas nicotínicos y antagonistas de M2; constituyen las principales iniciativas en proceso.

5. Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa evitan la degradación de ACh y actualmente constituyen la única estrategia farmacoterapéutica que de momento ha demostrado cierta eficacia en la disminución de la sintomatología en la EA. Sin embargo estos fármacos mejoran la memoria en un porcentaje discreto de pacientes con EA leve o moderada no así en los casos severos y no son capaces de modificar el avance de la patología.^{24,43}

A su vez, la efectividad de los inhibidores de la acetilcolinesterasa descende a medida que progresa la enfermedad ya que su efecto depende del estado funcional de las terminaciones nerviosas las cuales degeneran a medida que la enfermedad progresa;^{34,44,45} estos fármacos inhiben de forma reversible la acetilcolinesterasa cerebral evitando la degradación del neurotransmisor y favoreciendo una elevación de los niveles de acetilcolina en la hendidura sináptica. La inhibición que producen estos agentes es relativamente inespecífica ya que no solo

actúan sobre la acetilcolinesterasa cerebral sino también sobre otras colinesterasas como la butirilcolinesterasa.^{46,47} La elevación sináptica de la ACh conlleva un aumento en los efectos no selectivos del neurotransmisor que se ven reflejados tanto a nivel nicotínico como muscarínico; contribuyendo a la presencia de efectos adversos no deseados relacionados con la estimulación de los receptores muscarínicos M2 y M4, y la consecuente generación de formas amiloideas del beta péptido.³⁴

La fisostigmina constituye el primer inhibidor de la acetilcolinesterasa aislado y al igual que la neostigmina inhiben la acetilcolinesterasa periférica produciendo hiperactividad colinérgica periférica que se refleja en náusea, vómito, diarrea, calambres abdominales e hipersecreción glandular.⁴⁸

En términos generales podemos decir que los inhibidores de acetilcolinesterasa constituyen los principales medicamentos disponibles actualmente para el tratamiento de la EA, y proporcionan una mejoría modesta y transitoria de la sintomatología así como mejoras cognitivas en un 5% de los pacientes.

6. Moduladores alostéricos de los receptores nicotínicos neuronales

Un modulador alostérico es un coagonista que no activa el receptor al unirse a éste en un lugar distinto al de la acetilcolina. Los moduladores alostéricos positivos producto de la interacción con el receptor generan una modificación conformacional que se traduce en hipersensibilidad del receptor nicotínico neuronal por su ligando natural.⁴⁹ Esta hipersensibilidad que se evidencia tanto a nivel presináptico, aumentando la secreción de ACh como a nivel postsináptico favoreciendo la transmisión colinérgica.⁵

Varias moléculas han mostrado tener un efecto modulador alostérico positivo sobre el receptor nicotínico de ACh como: la galantamina, la fisostigmina y la codeína.⁵⁰ Algunas como la galantamina y la fisostigmina a concentraciones mayores a su vez

presentan actividad inhibitoria sobre la acetilcolinesterasa.

Dentro de las principales ventajas de los moduladores alostéricos se puede mencionar: la no desensibilización de los receptores a diferencia de los agonistas nicotínicos y la baja generación de efectos adversos ya que la regulación alostérica no implica la activación directa del receptor solo potencia respuestas submáximas inducidas por el ligando endógeno.⁵⁰

7. Estrategias terapéuticas en evaluación

Conocimientos crecientes en biología molecular y en la patogenia celular subyacente de la EA han delineado la generación de estrategias terapéuticas capaces de modificar el curso de la patología;⁵¹ como los agentes antiamiloides que disminuyen la producción y acumulación del péptido β -amiloide, los cuales favorecen su eliminación y disminuyen su toxicidad; los agentes neuroprotectores que reducen el daño asociado a la producción del β -amiloide y los agentes favorecedores de la neurorestauración.^{12,21}

7.1. Inhibidores de γ -secretasa

Varios estudios tanto *in vitro* como *in vivo* han demostrado que los inhibidores de la γ -secretasa reducen la cantidad de β -amiloide.^{15,52} Sin embargo con la finalidad de obtener utilidad clínica esta inhibición debe ser parcial y lo más selectiva posible. Debido a que la γ -secretasa presenta: una baja especificidad por sus sustratos, una secuencia de corte no clara⁵³ y ejerce su efecto sobre al menos 60 proteínas de membrana tipo I distintas como el receptor de Notch.^{21,54} Siendo el receptor de Notch una proteína transmembrana que recibe señales extracelulares y su activación libera el fragmento intracelular de Notch (NICD) que se transloca al núcleo y regula la transcripción de genes involucrados en diferentes etapas del desarrollo celular como: proliferación, crecimiento, diferenciación y apoptosis;⁵⁴ la inhibición no selectiva de la γ -secretasa se ha asociado a defectos en la

embriogénesis, desarrollo de atrofia y alteraciones inmunológicas.⁵⁵

Los inhibidores clásicos de la γ -secretasa generalmente son péptidos miméticos que ejercen su efecto al interactuar con el centro activo de la proteasa.⁵⁶ Un mayor conocimiento de la actividad γ -secretasa y de su sitio catalítico ha favorecido la búsqueda de inhibidores con una mayor selectividad por el procesamiento de la proteína precursora amiloidea (APP).^{34,57} Entre los que destacan: la inhibición de la γ -secretasa por medio de la interferencia con el sitio de anclaje a la APP,⁵⁸ la inhibición de la proteína activadora de la γ -secretasa (GSAP)⁵⁹ y la inhibición de subunidades específicas de la γ -secretasa.⁶⁰

El desarrollo de moduladores como moléculas que al interactuar con la γ -secretasa o su sustrato disminuyen la producción del β -amiloide,⁶¹ sin llegar a inhibir la enzima ni el procesamiento de otros sustratos, constituye otra posible diana terapéutica. Ciertos AINEs pertenecen a este grupo los cuales mediante una vía ajena a la ciclooxigenasa modifican la actividad de la γ -secretasa,^{43,62} provocando un desplazamiento en el sitio de corte de la APP lo que genera la liberación de un péptido amiloide más corto (sobretudo péptido β -amiloide₁₋₃₈). Se cree que este desplazamiento en el lugar de corte es producido por un cambio conformacional en la γ -secretasa inducido por un mecanismo alostérico.

A su vez las propiedades clásicas de los AINEs por la vía de la ciclooxigenasa se asumen beneficiosas al disminuir los procesos inflamatorios observados de forma habitual en los pacientes que sufren EA. Estudios epidemiológicos sugieren una asociación entre el consumo crónico de ciertos AINEs y una reducción del riesgo de desarrollar EA.⁶³

7.2. Inhibidores de la actividad β -secretasa (BACE)

La posibilidad de inhibir la β -secretasa específicamente la BACE-I por medio de

péptidos que asemejen estados de transición de las secuencias aminoacídicas del lugar de corte de la APP, es una estrategia llamativa en el tratamiento de la EA, ya que de esta forma se disminuye la producción, secreción, agregación y acumulación del péptido β -amiloide.^{64,65} La inhibición de la BACE-I surge como alternativa interesante al presentar una menor cantidad de sustratos en comparación con la γ -secretasa y asociarse a una mejoría en la función cognitiva.⁶⁶

Sin embargo en la generación de inhibidores de la BACE-I se ha observado en animales *knock out* para la enzima: muerte prematura,⁶⁷ problemas cognitivos,⁶⁸ problemas conductuales,⁶⁹ hipomielinización de nervios periféricos y alteraciones axonales de fibras aferentes que se traducen en déficits en actividades exploratorias, memoria y ubicación.⁷⁰

Es importante considerar aspectos relacionados al tamaño y complejidad del sitio catalítico de la BACE-I, situaciones que dificultan el desarrollo de fármacos capaces de atravesar barrera hematoencefálica. Actualmente está en desarrollo nuevos inhibidores de la BACE-I más selectivos, capaces de atravesar barrera hematoencefálica y permanecer a nivel cerebral sin ser exportados por la glicoproteína p.¹⁵ Inclusive se valora la generación de inhibidores de la BACE-I capaces de acceder a los compartimientos intracelulares donde se localiza la enzima,⁷¹ así como la utilización de pequeños fragmentos de ARN interferente (siRNA) para el gen que codifica para la BACE-I con la finalidad de disminuir la expresión de la enzima.⁷²

Actualmente están en desarrollo varios estudios fase II/III que utilizan inhibidores de la BACE-I con miras a su posible utilización clínica en la EA.^{73,74}

7.3. Inhibidores de la oligomerización del β -amiloide

Determinadas moléculas conocidas como inhibidores PPI (protein-protein interaction)⁷⁵ son capaces de interactuar directamente con los

monómeros de β -amiloide impidiendo su oligomerización y posterior acumulación.⁷⁶ Dentro de este grupo destacan las serin proteasas con actividad hidrolasa dependientes de ATP,⁷⁷ ciertos antihipertensivos⁷⁸ y glicosaminoglucanos miméticos.^{19,79}

De la misma manera la administración de quelantes, al disminuir la disponibilidad de iones metálicos que favorecen la oligomerización, mediante la formación de complejos modulan el ensamble de dímeros y trímeros del péptido β -amiloide.⁸⁰

7.4. Inhibidores de la fosforilación y agregación de la proteína τ

La existencia de una mayor correlación entre la cantidad de ovillos neurofibrilares y la progresión del deterioro cognitivo,⁸¹ concibe estrategias donde se busque una disminución en la producción del péptido β -amiloide y/o un aclaramiento de placas seniles puedan retrasar el inicio de la patología. Sin embargo estos acercamientos plantean un beneficio modesto en pacientes donde la sintomatología ya se encuentra instaurada.³⁴ Razón por la cual el desarrollo de inhibidores de la fosforilación, sustancias que impidan la agregación de la proteína τ o que favorezcan la disolución de agregados existentes, cobran interés.^{82,83}

Inhibidores de las Tau quinasas⁸⁴ o potenciadores de las fosfatasaes específicamente de la fosfoproteína fosfatasa 2A (PP2A) son los principales mecanismos para contrarrestar la hiperfosforilación de la proteína τ que se observa en la EA.⁸⁵ Actualmente se analizan otras alternativas como la eliminación de la proteína τ mal plegada y/o sus agregados por medio de la activación de la autofagia mediada por chaperonas,⁸⁶ la utilización de litio por su capacidad de inhibir la glicógeno sintasa quinasa 3β y reducir su expresión a nivel de células del hipocampo, y el uso de azul de metileno como inhibidor de la agregación de la τ .^{4,87}

7.5. Inmunización

La inmunización busca favorecer el aclaramiento del péptido β -amiloide. Los primeros estudios de inmunización se realizaron mediante la administración intramuscular del péptido β -amiloide¹⁻⁴² sin embargo fueron detenidos debido al desarrollo de microhemorragias cerebrales en ratones sometidos a este tratamiento⁸⁸ y a la meningoencefalitis que se presentó en un porcentaje cercano al 6% de los pacientes que se sometieron al estudio.⁸⁹

Tras la comprobación de que la generación de anticuerpos antipéptido β -amiloide favorece la reducción del β -amiloide por medio de la microglia y los macrófagos sanguíneos⁹⁰ y de que la principal complicación observada en el estudio clínico se presentó por la activación de la inmunidad celular, se intensifica la búsqueda de inducir la inmunidad humoral sin la activación de las células T.²⁴

La inmunización pasiva mediante la administración de anticuerpos antipéptido β -amiloide con el fin de evitar la respuesta celular surge como una opción. Se ha sugerido la necesidad de nuevos acercamientos como: inmunización con el péptido β -amiloide¹⁻¹⁵, acoplamiento del péptido amiloide a una proteína transportadora y la inmunización por administración nasal.^{91,92} Actualmente se encuentran en desarrollo estudios clínicos con vacunas, la utilización de anticuerpos antipéptido β -amiloide como bapineuzumab y solanezumab,⁹³ y estudios preclínicos donde se valora la utilización de inmunoterapia dirigida contra la proteína τ .⁹⁴

7.6. Utilización de estatinas

Estudios epidemiológicos muestran una menor incidencia de EA en pacientes que utilizan estatinas,^{25,95} aunque la utilidad de estos fármacos en pacientes con EA no muestra beneficios importantes^{96,97} se ha incentivado la investigación al respecto.

Estudios *in vitro* demuestran que las estatinas modulan el metabolismo de la APP favoreciendo una disminución en la

producción de β -amiloide, debido a que el procesamiento de la APP ocurre en regiones de la membrana denominadas balsas lipídicas (lipid rafts).⁹⁸⁻¹⁰⁰ Estos microdominios de membrana ricos en colesterol, esfingolípidos, fosfolípidos saturados y proteínas que compartimentalizan los procesos celulares¹⁰¹ presentan menor fluidez, alta susceptibilidad al estrés oxidativo y favorecen la vía amiloidogénica. Las estatinas por su mecanismo de acción aumentan la fluidez de la membrana, favorecen una disminución del colesterol en la misma y disminuyen la cantidad y distribución de la APP en las balsas lipídicas.¹⁰²

La viabilidad de utilización de esta diana terapéutica en la prevención de la EA requiere analizar, evaluar y modificar la capacidad de las estatinas de penetrar la barrera hematoencefálica ya que prácticamente la totalidad del colesterol cerebral se sintetiza *in situ*.¹⁰³

8. Conclusión

A pesar del esclarecimiento de múltiples estrategias terapéuticas novedosas, el arsenal terapéutico actual en la EA continúa siendo escaso y no representa una mejora considerable en la calidad de vida de los pacientes.

Actualmente, los inhibidores de la acetilcolinesterasa constituyen el tratamiento de referencia en la EA, a pesar de que su función disminuye a medida que la enfermedad progresa. Otros tratamientos como antagonistas o moduladores de los receptores NMDA, precursores de la síntesis de acetilcolina y antioxidantes presentan una funcionalidad limitada y se consideran principalmente coadyuvantes en el manejo terapéutico del paciente.

Los últimos avances en la inmunización pasiva y la utilización de los inhibidores γ -secretasa, son ejemplo del desarrollo de alternativas innovadoras para el tratamiento de esta enfermedad. Estas nuevas estrategias generan perspectivas alentadoras que podrían cambiar

sustancialmente el paradigma de tratamiento de la EA en el futuro.

9. Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de posibles conflictos de interés.

10. Financiamiento

El financiamiento es propio y personal de los autores.

11. Referencias

1. Mc Khann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9.
2. Barber RC, Barber RC. The Genetics of Alzheimer's Disease. *Scientifica (Cairo)*. DOI:10.6064/2012/246210.
3. Schu MC, Sherva R, Farrer LA, Green RC. The genetics of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dis Mod Concept, Biol Diagnosis Ther*. 2012;28:15-29.
4. Schaeffer EL, Gattaz WF. Cholinergic and glutamatergic alterations beginning at the early stages of Alzheimer disease: participation of the phospholipase A2 enzyme. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;198(1):1-27.
5. Albuquerque EX, Pereira EFR, Alkondon M, Rogers SW. Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*. 2009;89(1):73-120.

6. Watanabe T, Yamagata N, Takasaki K, Sano K, Hayakawa K, Katsurabayashi S, Egashira N, Mishima K, Iwasaki K, Fujiwara M. Decreased acetylcholine release is correlated to memory impairment in the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2009;1249:222–8.
7. Geerts H, Grossberg GT. Pharmacology of acetylcholinesterase inhibitors and N-methyl-D-aspartate receptors for combination therapy in the treatment of Alzheimer's disease. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(7 Suppl 1):8S–16S.
8. Lin H, Vicini S, Hsu F-C, Doshi S, Takano H, Coulter DA, Lynch DR. Axonal $\alpha 7$ nicotinic ACh receptors modulate presynaptic NMDA receptor expression and structural plasticity of glutamatergic presynaptic boutons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(38):16661–6.
9. Dong X, Wang Y, Qin Z. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2009;30(4):379–87.
10. Mohandas E, Rajmohan V, Raghunath B. Neurobiology of Alzheimer's disease. *Indian J Psychiatry.* 2009;51(1):55.
11. Peña F, Gutiérrez-Lerma A, Quiroz-Baez R, Arias C. The role of beta-amyloid protein in synaptic function: implications for Alzheimer's disease therapy. *Curr Neuropharmacol.* 2006;4(2):149–63.
12. Cummings JL, Doody R, Clark C. Disease-modifying therapies for Alzheimer disease: challenges to early intervention. *Neurology.* 2007;69(16):1622–34.
13. Wang DS, Dickson DW, Malter JS. Beta-Amyloid degradation and Alzheimer's disease. *J Biomed Biotechnol.* 2006;2006(3):58406.
14. Deane R, Bell RD, Sagare A, Zlokovic B V. Clearance of amyloid-beta peptide across the blood-brain barrier: implication for therapies in Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2009;8(1):16–30.
15. Siegel, G.S., Chauhan, N., Karczmar AG. Links between Amyloid and Tau Biology in Alzheimer's Disease and their Cholinergic Aspects; in: Karczmar AG (ed): *Exploring the Vertebrate Central Cholinergic Nervous System.* New York, Springer, 2007, pp. 597–603.
16. Fuentes G P, Slachevsky Ch A. Enfermedad de Alzheimer: Actualización en terapia farmacológica. *Rev Med Chil.* 2005;133(2):224–30.
17. Roberson ED, Scarce-Levie K, Palop JJ, Yan F, Cheng IH, Wu T, Gerstein H, Yu G-Q, Mucke L. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science.* 2007;316(5825):750–4.
18. Kuret J, Congdon EE, Li G, Yin H, Yu X, Zhong Q. Evaluating triggers and enhancers of tau fibrillization. *Microsc Res Tech.* 2005;67(3-4):141–55.
19. Rafii MS, Aisen PS. Recent developments in Alzheimer's disease therapeutics. *BMC Med.* DOI: 10.1186/1741-7015-7-7.
20. Stoothoff WH, Johnson GVW. Tau phosphorylation: physiological and pathological consequences. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1739(2-3):280–97.
21. De Strooper B. Proteases and proteolysis in Alzheimer disease: a multifactorial view on the disease process. *Physiol Rev.* 2010;90(2):465–94.
22. Parnetti L, Mignini F, Tomassoni D, Traini E, Amenta F. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or

- need for re-evaluation? *J Neurol Sci.* 2007;257(1-2):264–9.
23. Wilson D, Peters R, Ritchie K, Ritchie CW. Latest Advances on Interventions that May Prevent, Delay or Ameliorate Dementia. *Ther Adv Chronic Dis.* 2011;2(3):161–73.
 24. Roberson ED, Mucke L. 100 years and counting: prospects for defeating Alzheimer's disease. *Science.* 2006;314(5800):781–4.
 25. Sabbagh MN. Drug development for Alzheimer's disease: where are we now and where are we headed? *Am J Geriatr Pharmacother.* 2009;7(3):167–85.
 26. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JPT, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2011;68(8):991–8.
 27. Álvarez-Sabín J, Román GC. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke.* 2011;42(SUPPL. 1):S40-3.
 28. Bishara D, Sauer J, Taylor D. The pharmacological management of Alzheimer's disease. *Prog Neurol Psychiatry.* 2015;19(4):9–16.
 29. Fisher A. M1 muscarinic agonists target major hallmarks of Alzheimer's disease-an update. *Curr Alzheimer Res.* 2007;4(5):577–80.
 30. Wess J, Eglen RM, Gautam D. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6(9):721–33.
 31. Fisher A. Cholinergic treatments with emphasis on M1 muscarinic agonists as potential disease-modifying agents for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics.* 2008;5(3):433–42.
 32. Knudsen GM. Assessment of neuroreceptor changes in healthy ageing and in Alzheimer's disease with emission tomography. *Int Congr Ser.* 2003;1252:299–308.
 33. Jones CK, Brady AE, Davis AA, Xiang Z, Bubser M, Tantawy MN, Kane AS, Bridges TM, Kennedy JP, Bradley SR, Peterson TE, Ansari MS, Baldwin RM, Kessler RM, Deutch AY, Lah JJ, Levey AI, Lindsley CW, Conn PJ. Novel selective allosteric activator of the M1 muscarinic acetylcholine receptor regulates amyloid processing and produces antipsychotic-like activity in rats. *J Neurosci.* 2008;28(41):10422–33.
 34. Potter PE. Investigational medications for treatment of patients with Alzheimer disease. *J Am Osteopath Assoc.* 2010;110(9 Suppl 8):S27–36.
 35. Fisher A. M1 muscarinic agonists target major hallmarks of Alzheimer's disease - The pivotal role of brain M1 receptors. *Neurodegener Dis.* 2008; 5(3-4):237-40.
 36. Fisher A, Medeiros R, Barner N, Natan N, Brandeis R, Elkon H, Nahum V, Grigoryan G, Segal M, LaFerla F. M1 Muscarinic Agonists and a Multipotent Activator of Sigma1/M1 Muscarinic Receptors: Future Therapeutics of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Dement.* DOI: 10.1016/j.alz.2014.04.039
 37. Thathiah A, De Strooper B. The role of G protein-coupled receptors in the pathology of Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(2):73–87.
 38. Digby GJ, Shirey JK, Conn PJ. Allosteric activators of muscarinic receptors as novel approaches for treatment of CNS disorders. *Mol Biosyst.* 2010;6(8):1345–54.
 39. Shen J, Wu J. Nicotinic Cholinergic Mechanisms in Alzheimer's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2015;124:275–92.

40. Shimohama S. Nicotinic receptor-mediated neuroprotection in neurodegenerative disease models. *Biol Pharm Bull.* 2009;32(3):332–6.
41. Serra G, Koukopoulos A, De Chiara L, Koukopoulos AE, Tondo L, Girardi P, Baldessarini RJ, Serra G. Three-year, naturalistic, mirror-image assessment of adding memantine to the treatment of 30 treatment-resistant patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(1):e91–7.
42. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med.* 2016;8(6):595–608.
43. Lleó A, Greenberg SM, Growdon JH. Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease. *Annu Rev Med.* 2006;57:513–33.
44. Caccamo A, Oddo S, Billings LM, Green KN, Martinez-Coria H, Fisher A, LaFerla FM. M1 receptors play a central role in modulating AD-like pathology in transgenic mice. *Neuron.* 2006;49(5):671–82.
45. Standridge JB. Pharmacotherapeutic approaches to the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther.* 2004;26(5):615–30.
46. Jacobsen JS, Reinhart P, Pangalos MN. Current concepts in therapeutic strategies targeting cognitive decline and disease modification in Alzheimer's disease. *NeuroRx.* 2005;2(4):612–26.
47. Burke A, Hall GR, Yaari R, Fleisher A, Dougherty J, Young J, Brand H, Tariot P. Pharmacological treatment of cognitive decline in Alzheimer's Disease; in: Hajba, L (eds): *Pocket Reference to Alzheimer's Disease Management.* London, Springer Healthcare Ltd., 2015, pp. 33–7.
48. Kim Y-H, Lee Y, Kim D, Jung MW, Lee C-J. Scopolamine-induced learning impairment reversed by physostigmine in zebrafish. *Neurosci Res.* 2010;67(2):156–61.
49. Pepeu G, Giovannini MG. Cholinesterase inhibitors and beyond. *Curr Alzheimer Res.* 2009;6(2):86–96.
50. Zouridakis M, Zisimopoulou P, Poulas K, Tzartos SJ. Recent advances in understanding the structure of nicotinic acetylcholine receptors. *IUBMB Life.* 2009;61(4):407–23.
51. Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Sci Transl Med.* DOI:10.1126/scitranslmed.3002369
52. Soares H, Raha N, Sikpi M, Liston D, Brodney M, Coffman K, Tate B, Qiu R, Wang EQ, Li X, Hidi R, Banerjee S, Jhee S, Ereshefsky L, Fullerton T. A β variability and effect of gamma secretase inhibition on cerebrospinal fluid levels of A β in healthy volunteers. *Alzheimer's Dement.* 2009;5(4):252–3.
53. Pollack SJ, Lewis H. Secretase inhibitors for Alzheimer's disease: challenges of a promiscuous protease. *Curr Opin Investig Drugs.* 2005;6(1):35–47.
54. Tomita T. Secretase inhibitors and modulators for Alzheimer's disease treatment. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(5):661–79.
55. Lundkvist J, Näslund J. Gamma-secretase: a complex target for Alzheimer's disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(1):112–8.
56. Churcher I, Beher D. Gamma-secretase as a therapeutic target for the treatment of Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des.* 2005;11(26):3363–82.
57. Martone RL, Zhou H, Atchison K, Comery T, Xu JZ, Huang X, Gong X, Jin M, Kreft A, Harrison B, Mayer SC, Aschmies S, Gonzales C, Zaleska MM, Riddell DR, Wagner E, Lu P, Sun S-C, Sonnenberg-Reines J, Oganessian A, Adkins K, Leach MW, Clarke DW, Hury

- D, Abou-Gharbia M, Magolda R, Bard J, Frick G, Raje S, Forlow SB, Balliet C, Burczynski ME, Reinhart PH, Wan HI, Pangalos MN, Jacobsen JS. Begacestat (GSI-953): a novel, selective thiophene sulfonamide inhibitor of amyloid precursor protein gamma-secretase for the treatment of Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;331(2):598–608.
58. Wolfe MS. Inhibition and modulation of gamma-secretase for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics.* 2008;5(3):391–8.
59. He G, Luo W, Li P, Remmers C, Netzer WJ, Hendrick J, Bettayeb K, Flajolet M, Gorelick F, Wennogle LP, Greengard P. Gamma-secretase activating protein is a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Nature.* 2010;467(7311):95–8.
60. Serneels L, Van Biervliet J, Craessaerts K, Dejaegere T, Horr  K, Van Houtvin T, Esselmann H, Paul S, Sch fer MK, Berezovska O, Hyman BT, Sprangers B, Sciot R, Moons L, Jucker M, Yang Z, May PC, Karran E, Wiltfang J, D'Hooge R, De Strooper B. gamma-Secretase heterogeneity in the Aph1 subunit: relevance for Alzheimer's disease. *Science.* 2009;324(5927):639–42.
61. Baumann S, H ttecke N, Schubanel R, Baumann K, Schmidt B. NSAID-derived gamma-secretase modulators. Part III: Membrane anchoring. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009;19(24):6986–90.
62. Sastre M, Gentleman SM. NSAIDs: How they Work and their Prospects as Therapeutics in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2010;2(20):1–6.
63. Zotova E, Nicoll JA, Kalaria R, Holmes C, Boche D. Inflammation in Alzheimer's disease: relevance to pathogenesis and therapy. *Alzheimers Res Ther.* 2010;2(1):1–9.
64. Citron M. Beta-secretase inhibition for the treatment of Alzheimer's disease--promise and challenge. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(2):92–7.
65. Lindsley SR, Moore KP, Rajapakse HA, Selnick HG, Young MB, Zhu H, Munshi S, Kuo L, McGaughey GB, Colussi D, Crouthamel M-C, Lai M-T, Pietrak B, Price EA, Sankaranarayanan S, Simon AJ, Seabrook GR, Hazuda DJ, Pudvah NT, Hochman JH, Graham SL, Vacca JP, Nantermet PG. Design, synthesis, and SAR of macrocyclic tertiary carbinamine BACE-1 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007;17(14):4057–61.
66. Ghosh AK, Gemma S, Tang J. beta-Secretase as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics.* 2008;5(3):399–408.
67. Dominguez D, Tournoy J, Hartmann D, Huth T, Cryns K, Deforce S, Serneels L, Camacho IE, Marjaux E, Craessaerts K, Roebroek AJM, Schwake M, D'Hooge R, Bach P, Kalinke U, Moechars D, Alzheimer C, Reiss K, Saftig P, De Strooper B. Phenotypic and biochemical analyses of BACE1- and BACE2-deficient mice. *J Biol Chem.* 2005;280(35):30797–806.
68. Laird FM, Cai H, Savonenko A V, Farah MH, He K, Melnikova T, Wen H, Chiang H-C, Xu G, Koliatsos VE, Borchelt DR, Price DL, Lee H-K, Wong PC. BACE1, a major determinant of selective vulnerability of the brain to amyloid-beta amyloidogenesis, is essential for cognitive, emotional, and synaptic functions. *J Neurosci.* 2005;25(50):11693–709.
69. Savonenko A V, Melnikova T, Laird FM, Stewart K-A, Price DL, Wong PC. Alteration of BACE1-dependent NRG1/ErbB4 signaling and schizophrenia-like phenotypes in BACE1-null mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(14):5585–90.

70. Hu X, Hicks CW, He W, Wong P, Macklin WB, Trapp BD, Yan R. Bace1 modulates myelination in the central and peripheral nervous system. *Nat Neurosci*. 2006;9(12):1520–5.
71. Silvestri R. Boom in the development of non-peptidic beta-secretase (BACE1) inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Med Res Rev*. 2009;29(2):295–338.
72. Seabrook GR, Ray WJ, Shearman M, Hutton M. Beyond amyloid: the next generation of Alzheimer's disease therapeutics. *Mol Interv*. 2007;7(5):261–70.
73. Evin G. Future Therapeutics in Alzheimer's Disease: Development Status of BACE Inhibitors. *BioDrugs*. 2016;30(3):173–94.
74. Eketjäll S, Janson J, Kaspersson K, Bogstedt A, Jeppsson F, Fälting J, Haerberlein SB, Kugler AR, Alexander RC, Cebers G. AZD3293: A Novel, Orally Active BACE1 Inhibitor with High Potency and Permeability and Markedly Slow Off-Rate Kinetics. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(4):1109–23.
75. Blazer LL, Neubig RR. Small molecule protein-protein interaction inhibitors as CNS therapeutic agents: current progress and future hurdles. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(1):126–41.
76. Gervais F, Paquette J, Morissette C, Krzywkowski P, Yu M, Azzi M, Lacombe D, Kong X, Aman A, Laurin J, Szarek WA, Tremblay P. Targeting soluble Abeta peptide with Tramiprosate for the treatment of brain amyloidosis. *Neurobiol Aging*. 2007;28(4):537–47.
77. Kooistra J, Milojevic J, Melacini G, Ortega J. A new function of human HtrA2 as an amyloid-beta oligomerization inhibitor. *J Alzheimers Dis*. 2009;17(2):281–94.
78. Zhao W, Wang J, Ho L, Ono K, Teplow DB, Pasinetti GM. Identification of antihypertensive drugs which inhibit amyloid-beta protein oligomerization. *J Alzheimers Dis*. 2009;16(1):49–57.
79. Citron M. Alzheimer's disease: strategies for disease modification. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(5):387–98.
80. Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, Batsman S, Ames D, Harrison J, Masters CL, Targum S, Bush AI, Murdoch R, Wilson J, Ritchie CW. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(9):779–86.
81. McGowan E, Eriksen J, Hutton M. A decade of modeling Alzheimer's disease in transgenic mice. *Trends Genet*. 2006 May;22(5):281–9.
82. Dickey CA, Kamal A, Lundgren K, Klosak N, Bailey RM, Dunmore J, Ash P, Shoraka S, Zlatkovic J, Eckman CB, Patterson C, Dickson DW, Nahman NS, Hutton M, Burrows F, Petrucelli L. The high-affinity HSP90-CHIP complex recognizes and selectively degrades phosphorylated tau client proteins. *J Clin Invest*. 2007;117(3):648–58.
83. Pickhardt M, Larbig G, Khlistunova I, Coksezen A, Meyer B, Mandelkow E-M, Schmidt B, Mandelkow E. Phenylthiazolylhydrazide and its derivatives are potent inhibitors of tau aggregation and toxicity in vitro and in cells. *Biochemistry*. 2007;46(35):10016–23.
84. Le Corre S, Klafki HW, Plesnila N, Hübinger G, Obermeier A, Sahagún H, Monse B, Seneci P, Lewis J, Eriksen J, Zehr C, Yue M, McGowan E, Dickson DW, Hutton M, Roder HM. An inhibitor of tau hyperphosphorylation prevents severe motor impairments in tau

- transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(25):9673–8.
85. Gong C-X, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Dysregulation of protein phosphorylation/dephosphorylation in Alzheimer's disease: a therapeutic target. *J Biomed Biotechnol*. DOI: 10.1155/JBB/2006/31825.
 86. Funderburk SF, Marcellino BK, Yue Z. Cell “self-eating” (autophagy) mechanism in Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med*. 77(1):59–68.
 87. Mendes CT, Mury FB, de Sá Moreira E, Alberto FL, Forlenza OV, Dias-Neto E, Gattaz WF. Lithium reduces Gsk3b mRNA levels: implications for Alzheimer Disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259(1):16–22.
 88. Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, Fox NC, Bullock R, Klunk WE, Mathis CA, Blennow K, Barakos J, Okello AA, Rodriguez Martinez de Liano S, Liu E, Koller M, Gregg KM, Schenk D, Black R, Grundman M. IIC-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):363–72.
 89. Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, Eisner L, Kirby L, Rovira MB, Forette F, Orgogozo J-M. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*. 2005;64(9):1553–62.
 90. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E, Nicoll JAR. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9634):216–23.
 91. Salloway S, Sperling R, Gilman S, Fox NC, Blennow K, Raskind M, Sabbagh M, Honig LS, Doody R, van Dyck CH, Mulnard R, Barakos J, Gregg KM, Liu E, Lieberburg I, Schenk D, Black R, Grundman M. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73(24):2061–70.
 92. Morgan D. Immunotherapy for Alzheimer's disease. *J Intern Med*. 2011;269(1):54–63.
 93. Falkentoft AC, Hasselbalch SG. Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Ugeskr Laeger*. 2016;178(3):2–6.
 94. Schroeder SK, Joly-Amado A, Gordon MN, Morgan D. Tau-Directed Immunotherapy: A Promising Strategy for Treating Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2016;11(1):9–25.
 95. Sparks DL, Kryscio RJ, Connor DJ, Sabbagh MN, Sparks LM, Lin Y, Liebsack C. Cholesterol and cognitive performance in normal controls and the influence of elective statin use after conversion to mild cognitive impairment: results in a clinical trial cohort. *Neurodegener Dis*. 2010;7(1-3):183–6.
 96. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW, Schwam E, Schindler R, Hey-Hadavi J, DeMicco DA, Breazna A. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology*. 2010;74(12):956–64.
 97. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane database Syst Rev*. 2010;(8):CD007514.
 98. Kosicek M, Malnar M, Goate A, Hecimovic S. Cholesterol accumulation in Niemann Pick type C (NPC) model cells causes a shift in APP localization to lipid

rafts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;393(3):404–9.

99. Morris G, Walder K, Puri BK, Berk M, Maes M. The Deleterious Effects of Oxidative and Nitrosative Stress on Palmitoylation, Membrane Lipid Rafts and Lipid-Based Cellular Signalling: New Drug Targets in Neuroimmune Disorders. *Mol Neurobiol.* DOI: 10.1007/s12035-015-9392-y
100. Zhou X, Yang C, Liu Y, Li P, Yang H, Dai J, Qu R, Yuan L. Lipid rafts participate in aberrant degradative autophagolysosomal pathway of amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res.* 2014;9(1):92–100.
101. Roychaudhuri R, Yang M, Hoshi MM, Teplow DB. Amyloid beta-protein assembly and Alzheimer disease. *J Biol Chem.* 2009;284(8):4749–53.
102. Guardia-Laguarta C, Coma M, Pera M, Clarimón J, Sereno L, Agulló JM, Molina-Porcel L, Gallardo E, Deng A, Berezovska O, Hyman BT, Blesa R, Gómez-Isla T, Lleó A. Mild cholesterol depletion reduces amyloid-beta production by impairing APP trafficking to the cell surface. *J Neurochem.* 2009;110(1):220–30.
103. Rushworth J V, Hooper NM. Lipid Rafts: Linking Alzheimer's Amyloid- β Production, Aggregation, and Toxicity at Neuronal Membranes. *Int J Alzheimers Dis.* DOI: 10.4061/2011/603052.