



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
**PERSPECTIVAS DIAGNÓSTICAS Y
TERAPÉUTICAS DE LA ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER**

Autor: Gabriel Perdiguero Márquez

Tutor: Luis García García

Convocatoria: Junio 2015

Trabajo de fin de grado.

“Perspectivas diagnósticas y terapéuticas de la enfermedad de Alzheimer”

1. RESUMEN

A lo largo de este trabajo se van a ir exponiendo los distintos métodos diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad de Alzheimer. En primer lugar aparece descrito la importancia epidemiológica, definición, bases moleculares y etiológicas, así como la clínica de esta patología, que permiten el encuadre y entendimiento de la gravedad y complicación que posee la enfermedad. En cuanto al diagnóstico se destacan las técnicas de imagen, así como los marcadores actuales y potenciales que podrán diagnosticar y prever esta alteración neurodegenerativa. Por último se describe el tratamiento actual que se utiliza en la enfermedad, además de gran cantidad de nuevas dianas terapéuticas y fármacos cuya utilización es factible en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer tiene una gran importancia y repercusión ya que el número de pacientes que la sufren ha aumentado drásticamente en las últimas décadas. Alrededor de 14 millones de personas en Europa y Norte América padecen este tipo de alteración, lo que incluye a más del 40% de la población mayor de 85 años^[1]. La enfermedad de Alzheimer es la sexta principal causa de muerte y el coste asociado en 2013 fue de 230.000 millones de dólares en EEUU y de 600.000 millones de dólares en todo el mundo. Se ha estimado que el número de personas que la padecen se podría duplicar en 20 años^[2], lo que da una idea de la importancia de la investigación para alcanzar tratamientos y técnicas de diagnóstico cada vez más efectivas para esta enfermedad.

2.1 Enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer está dentro de un grupo de patologías denominadas como demencias^[3]. La demencia implica un deterioro persistente y progresivo de las funciones cerebrales superiores de tipo cognitivo, variable según el tipo de demencia pero con especial afectación de la memoria, la capacidad de expresarse y comunicarse adecuadamente, de la orientación, de la capacidad de cálculo y de la percepción espacial^[3]. Todo ello conlleva a la reducción de la autonomía del enfermo, conduciendo a un estado de dependencia total, y finalmente, a la muerte.

Durante las primeras fases de la enfermedad el paciente mantiene intacto el nivel de conciencia y el nivel de atención, rasgo que lo diferencia de otros procesos que presentan estados agudos de confusión, estados comatosos, intoxicaciones agudas por drogas u otros procesos neuropsiquiátricos.

2.2 Clasificación de las demencias y encuadre de la enfermedad de Alzheimer.

Las demencias suelen ser clasificadas en dos grandes grupos, según su origen^[3].

Las formas degenerativas primarias (de carácter progresivo e irreversible):

- Corticales: como la enfermedad de Alzheimer o la demencia por cuerpos de Lewy.
- Subcorticales: demencias asociadas a la enfermedad de Parkinson, a la Corea de Huntington, a la degeneración espinocerebral, etc.
- Otras: demencias asociadas a la esclerosis múltiple o a la esclerosis lateral amiotrófica.

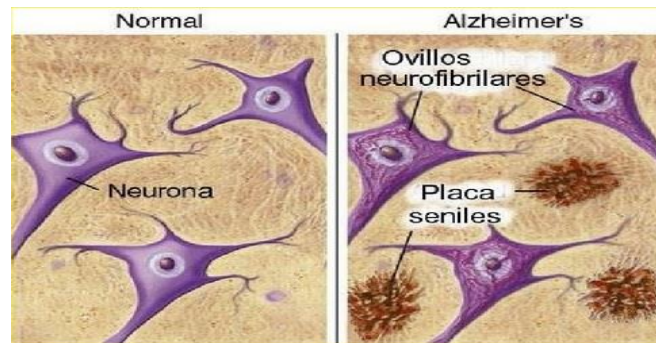
Las formas secundarias (algunas potencialmente reversibles):

- Vasculares: demencia multiinfarto, estado lacunar, enfermedad de Biswanger.
- Infecciosas: como el complejo demencia-SIDA o la enfermedad de Creutzfeld-Jacob, etc.
- Neoplásicas: demencias asociadas a tumores cerebrales primarios o secundarios,
- Tóxicas: demencias asociadas a alcoholismo, toxicidad crónica de fármacos (anticolinérgicos, antiepilépticos, AINEs, corticoesteroides, etc. También producidas por intoxicaciones crónicas por metales pesados (plomo, mercurio, bismuto, etc.) y por productos industriales como el tolueno, monóxido de carbono o pesticidas.
- Endocrino-metabólicas: demencias ligadas a estados de hipoxia (insuficiencia cardíaca, insuficiencia pulmonar, etc.) insuficiencia renal (encefalopatía urémica, demencia por diálisis, etc.) insuficiencia hepática (encefalopatía portosistémica) endocrinopatías (hiper/hipotiroidismo, síndromes de Cushing y Addison, deficiencias vitamínicas B₁, B₆ o B₁₂, porfirias, etc.) o trastornos inflamatorios crónicos (lupus eritematoso sistémico)
- Otras: traumáticas, hidrocefálicas, etc.

2.3 Etiopatogenia y rasgos microscópicos.

La enfermedad de Alzheimer tiene dos rasgos microscópicos característicos: las placas amiloides extracelulares, formadas por depósitos extracelulares amorfos de proteína β -

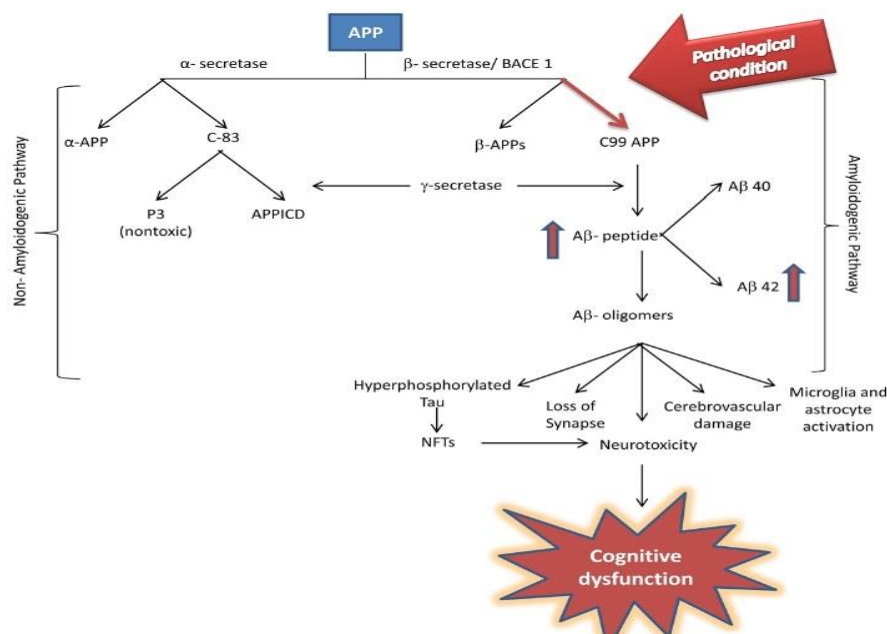
amiloide (conocida como $A\beta$) y los ovillos neurofibrilares intraneuronales, consistentes en filamentos de una forma hiperfosforilada de una proteína (Tau) asociada a los microtúbulos^[4].



www.FABA.org

Estos dos tipos de depósitos son agregados de proteínas derivados de un mal plegamiento de las proteínas nativas, ya que ambas formaciones se encuentran también en encéfalos normales, pero en un número muy inferior.

Hoy en día se sabe que la clave de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer consiste en un procesamiento alterado de la proteína amiloide a partir de sus precursores^[5]. Esto se basa en el descubrimiento de mutaciones del gen de la proteína precursora amiloide o de otros genes que controlan el procesado amiloide. La proteína precursora amiloide (APP) tiene una estructura determinada, en la que existen unas regiones que intervienen en las mutaciones amiloidogénicas, conocida como secuencia $A\beta$. En el procesamiento de APP intervienen tres proteasas^[6]: las secretasas α , β y γ . Existe una vía fisiológica, en la que interviene la α -secretasa, que produce la APP secretada, que tiene varias funciones tróficas. Sin embargo la β -secretasa y la γ -secretasa pueden cortar la APP en distintos puntos, dando lugar a péptidos $A\beta$ de longitudes variables, entre ellos destacan $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$, este último con una gran tendencia a agregarse en forma de placas amiloides. El acumulo y agregación de oligómeros de $A\beta_{42}$ conlleva a la hiperfosforilación de la proteína tau, el daño neuronal y otras alteraciones. Este proceso de neurotoxicidad conlleva a la disfunción cognitiva^[7].



Las mutaciones de APP o de las presenilinas (implicada en el procesamiento de la proteína amiloide) aumentan la proporción que se degrada a través de la vía amiloidogénica en lugar de por la vía normal, incrementando la proporción de la forma A β 42 con una tendencia mucho mayor a la formación de placas amiloides^[6]. El gen APP reside en el cromosoma 21 (duplicado en el síndrome de Down, en el que se produce una demencia precoz por la expresión excesiva de APP). La A β 40 se produce en pequeñas cantidades en condiciones fisiológicas, pero la A β 42 se produce en exceso en las mutaciones del gen de APP. La tendencia a la agregación de la A β 42 parece ser mucho mayor, por lo que parece tener mayor responsabilidad en la formación de las placas amiloides^[6]. Las mutaciones de las presenilinas, que intervienen en la regulación de esta enzima, conllevan una mayor actividad de la γ -secretasa.

Las mutaciones del otro gen que codifica la apoproteína E4 (ApoE4), que tiene función transportadora de lípidos y reparadora de daños en el cerebro, predisponen a padecer la enfermedad de Alzheimer, ya que la expresión anormal de estas proteínas ApoE4 facilita la agregación y formación de placas amiloides. Los individuos que portan el alelo E4 incrementan su riesgo de padecer Alzheimer^[8], comparados con aquellos que tienen el E3, mientras que el alelo E2 disminuye el riesgo.

El otro factor bioquímico de gran importancia en esta enfermedad es la proteína Tau, que forma los denominados ovillos neurofibrilares. La proteína Tau es un componente normal de las neuronas, en las que se asocia a los microtúbulos intracelulares. En la enfermedad del Alzheimer se produce una hiperfosforilación de esta proteína que se deposita en el medio intracelular formando filamentos helicoidales emparejados^[6]. Cuando la célula ha muerto, estos filamentos se agregan ocasionando ovillos neurofibrilares extracelulares. Es posible que las placas β -amiloides favorezcan la hiperfosforilación de Tau.

Una vez producidas estas alteraciones, se desconoce con exactitud la manera en la que se origina la neurodegeneración. Las células nerviosas mueren por procesos de apoptosis, aunque también existe una respuesta de tipo inflamatorio. En definitiva las disfunciones celulares ocasionadas desencadenan la activación de los mecanismos de apoptosis que producen la degeneración progresiva y específica de las neuronas corticales, así como de algunas estructuras subcorticales, que da lugar finalmente a la pérdida de funciones cerebrales. Se produce la pérdida selectiva de neuronas de tipo colinérgico^[9], aunque se desconoce con exactitud la razón, teniendo lugar una hipofunción colinérgica que compensa una hiperfunción glutamatérgica^[3]. En individuos que padecen esta enfermedad se ha observado el déficit del enzima colina acetiltransferasa, que da lugar a la acetilcolina, y de

receptores colinérgicos, y se constata la pérdida de neuronas en uno de los principales emisores de estímulos colinérgicos de la corteza cerebral, el núcleo de Meynert.

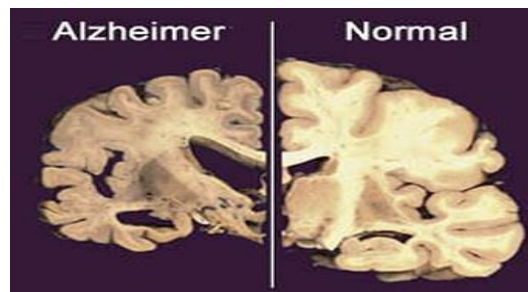
A pesar de todo esto, sigue sin haber una causa de la enfermedad del Alzheimer consistente^[3]. Algunas hipótesis coinciden en destacar los factores de susceptibilidad genética tienen una heredabilidad estimada entre el 58 y 79 %^[10]. Se han formulado otras hipótesis de origen viral, encontrando evidencias que relacionan el virus del Herpes Simplex de tipo 1 con esta enfermedad^[11]. Se comprobó como la infección por este virus conlleva a la acumulación progresiva de la proteína tau hiperfosforilada en las neuronas humanas, lo que parece sugerir un posible papel de esta proteína en la replicación del virus. Otras teorías también relacionan esta patología neurodegenerativa con enfermedad de tipo metabólico como la diabetes mellitus de tipo 2^[12], ya que el aumento de los niveles de insulina están asociados con incrementos de A β en plasma y líquido cefalorraquídeo.

2.4 Rasgos macroscópicos

En estadios tempranos las lesiones que aparecen son únicamente microscópicas. La atrofia cerebral se encuentra prácticamente siempre en las fases clínicas de la enfermedad y afecta preferentemente al lóbulo temporal, incluyendo las regiones entorrinal, subicular e hipocampo y la amígdala^[13]. En cambio los lóbulos parietales y frontales están mejor conservados.

Esta atrofia afecta a la corteza cerebral, que parece más delgada y con circunvoluciones atróficas, y a la sustancia blanca; se traduce, además por una dilatación de los ventrículos, más marcada en las astas temporales. La atrofia es más frecuente de forma simétrica, aunque también puede aparecer de forma frontal temporal u occipital asimétrica.

La atrofia cerebral suele ser más severa en las formas de inicio precoz que en las formas esporádicas de inicio tardío^[13] y además coincide el grado de atrofia con el grado de avance de la enfermedad.



www.alz.org

2.5 Clínica

La enfermedad de Alzheimer se desarrolla en las siguientes tres fases^[14]:

- Fase predemencial o preclínica: Fase asintomática.

- Fase sintomática o prodrómica: ocurren cambios clínicos sutiles, algunos pacientes presentan en esta fase un deterioro cognitivo leve.
- Fase demencial: se manifiestan por alteraciones cognitivas y funcionales.

Existe mucho interés en diagnosticar la enfermedad antes de llegar a la fase demencial, tanto en la fase asintomática como la prodrómica, lo que permitiría una gran mejora en el tratamiento al introducir los fármacos cuando la enfermedad no ha causado alteraciones en el individuo, o apenas ha llegado a hacerlo.

Las tres áreas cognitivas que la enfermedad altera precozmente son la memoria, el lenguaje y la orientación temporo-espacial^[15].

- La demencia amnésica es típica de la enfermedad. El paciente ni recuerda ni aprende, no puede almacenar o consolidar la nueva información y el déficit no mejora al suministrar pistas.
- Los trastornos del lenguaje también tienen lugar en esta enfermedad. Tiene lugar una anomia, a la que poco a poco se van añadiendo errores semánticos hasta que se instaura una anomia semántica visual. Finalmente tiene lugar una alteración de la sintaxis. De tal forma que tiene lugar una dificultad para el enfermo de encontrar la palabra necesaria, no es capaz de seguir conversaciones o no es capaz de seguir hablando si se le interrumpe.
- La desorientación temporal que se produce en esta enfermedad también dificulta las actividades de la vida diaria de las personas que la sufren, ya que no recuerdan donde viven, y hasta no recuerden el año o la estación del año en que se encuentran. La desorientación espacial se produce de forma más tardía.

Otros acontecimientos que tienen lugar en la enfermedad son: acalculia, disfunción ejecutiva, apatía, imposibilidad de hacer dos tareas al mismo tiempo entre muchos otros trastornos cognitivos.

La enfermedad de Alzheimer es clínicamente muy heterogénea, tanto en la edad de comienzo o el curso evolutivo^[15]. Desde el punto de vista del inicio de la enfermedad se clasifica en la forma presenil (aparece antes de los 65 años de edad) y la forma senil que aparece después de esta edad. La forma presenil tiene síntomas más intensos, el curso más rápido y el riesgo de fallecimiento es más elevado.

Existen muchas personas muy mayores sin ninguna alteración cognitiva con las lesiones características del Alzheimer^[16], lo que implica que el cerebro envejecido puede soportar estas alteraciones sin repercusión clínica aparente.

La forma típica cursa principalmente con una amnesia inicial que se relaciona con la lesión en la región temporal. Existen también las formas neocorticales de la enfermedad de Alzheimer^[15], entre ellas destacan la forma frontal (grandes alteraciones conductuales), la afásica (alteraciones del habla desproporcionadamente intensas), la apráxica (cuando la apraxia es el síntoma dominante) y la visual (predomina las alteraciones visuales, no reconoce estímulos, etc) .

3. OBJETIVOS

La finalidad de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre la enfermedad de Alzheimer, en especial sobre los medios Terapéuticos y las técnicas de diagnóstico de esta enfermedad. Se pretende con ello hacer una recopilación de posibles dianas terapéuticas y también de nuevos fármacos, así como de nuevos biomarcadores que sean o puedan ser útiles en el tratamiento y diagnóstico de esta enfermedad neurodegenerativa.

4. METODOLOGÍA

Para cumplir los objetivos de este trabajo, se han obtenido información de distintas fuentes bibliográficas. Los datos expuestos se han obtenido de artículos científicos extraídos de páginas web como pubmed y google escolar, además para obtener más información se han consultado también tratados y libros relacionados con la enfermedad de Alzheimer, así como revistas publicadas por instituciones tales como el Colegio de Farmacéuticos de Madrid.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Diagnóstico.

Tradicionalmente la enfermedad de Alzheimer ha sido diagnosticada y se ha seguido su curso mediante la observación clínica y los test cognitivos, confirmándose postmortem mediante la demostración de placas amiloides y ovillos neurofibrilares en el cerebro^[17]. Los criterios diagnósticos más utilizados en clínica son los de NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological Disorders And Stroke Alzheimer Disease and Related Disorders)^[14], aunque en la práctica diaria son muy utilizados los criterios del DSM V (manual de trastornos mentales). Entre los test cognitivos destaca el Mini-Mental State Examination (MMSE), el Memory Impairment Screen (Mis) o el test de reloj entre otros. En los últimos años va tomando un papel mayor la importancia de que la enfermedad se puede detectar antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas, por lo que se ha intensificado la búsqueda de biomarcadores que puedan darnos un diagnóstico temprano de este tipo de alteración. Estos marcadores pueden

detectarse con los trazadores adecuados a través de las técnicas de imagen, que permiten cuantificar el cambio morfológico y funcional que sucede en el cerebro con la enfermedad de Alzheimer.

5.1.1. Diagnóstico por neuroimagen:

La atrofia cerebral que tiene lugar se puede evaluar mediante técnicas de imagen estructural y además, también se determina con la ayuda de las técnicas de imagen funcional parámetros tales como la disminución del flujo sanguíneo y el metabolismo, variables que pueden aportar mucha información al diagnóstico de esta enfermedad.

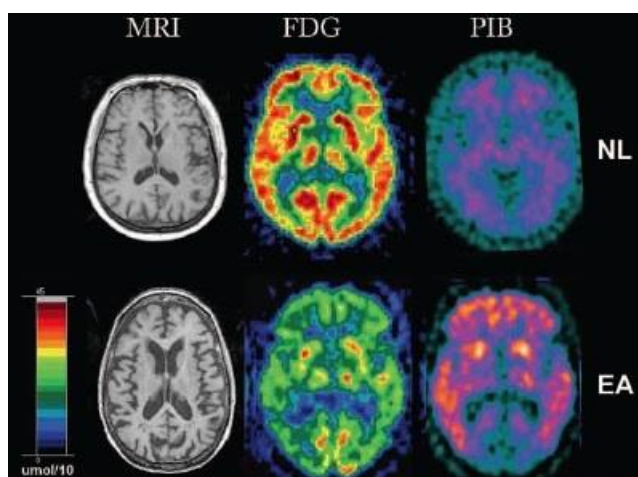
Entre las técnicas de **imagen estructural** encontramos:

- **Tomografía computarizada (TC):** Desde que la TC se comenzó a usar en la práctica clínica y en la investigación se ha detectado la presencia de atrofia cerebral en la enfermedad de Alzheimer. Siendo el tamaño de los ventrículos cerebrales la medida más confiable para diferenciar individuos normales de aquellos que padecen la enfermedad de Alzheimer.
- **Resonancia magnética (RM) estructural:** La RM es un método muy utilizado en el diagnóstico de esta enfermedad, ya que puede identificar con mayor exactitud que la TC diferentes estructuras y lesiones cerebrales^[18]. Mediante la aplicación de campos magnéticos obtenemos las imágenes de determinadas partes del organismo. Gracias a esta prueba podemos comprobar la atrofia regional que se produce en esta enfermedad y descartar otras causas de demencia como hematomas subdurales, neoplasias o hidrocefalias.
- **Resonancia magnética con tensor difusión (DTI):** Gracias a esta prueba podemos comprobar la integridad de la sustancia blanca, que refleja la conexión entre las regiones cerebrales^[17]. En el envejecimiento normal la DTI muestra alteraciones en las regiones anteriores, como en la sustancia blanca del lóbulo frontal. En la enfermedad de Alzheimer se observan por el contrario alteraciones en regiones posteriores como el lóbulo temporal^[18].

El grado de atrofia cerebral no es útil como único elemento diagnóstico, de manera que hay que encuadrarla siempre en un contexto clínico.

Entre las técnicas de **imagen funcionales** encontramos:

- **Resonancia magnética funcional:** Las diferentes técnicas de resonancia magnética funcional permiten examinar el funcionamiento de las distintas regiones cerebrales.
 - **Resonancia magnética de perfusión cerebral:** Permite medir la perfusión cerebral incluso a nivel microvascular. Los estudios realizados con CASL (continuos arterial spin-labeled) usan como trazador la hemoglobina y no es necesario inyectar ningún contraste^[18] usan como trazador la hemoglobina. En la enfermedad de Alzheimer la perfusión a las zonas alteradas aparece disminuida.
 - **Resonancia magnética con BOLD (Blood Oxygen Level Dependent):** Mediante la medida del nivel de captación de oxígeno en sangre, que se reflejan en la propia actividad cerebral^[18]. Para ello mide la proporción entre la hemoglobina oxigenada y la no oxigenada. La captación de oxígeno en las zonas con alteraciones causadas por la enfermedad de Alzheimer es reducida.
- **Tomografía computarizada por emisión de fotones simples (SPECT):** Esta técnica utiliza un radiotrazador ^{99m}Tc-HMPAO (hexametilpropilenoaminóxima) permitiendo la obtención de una medida de la perfusión cerebral, lo que constituye una medida indirecta del metabolismo. En la enfermedad de Alzheimer se puede observar una hipoperfusión de algunas áreas cerebrales como la corteza temporal y parietal.
- **Tomografía por emisión de positrones (PET):** Refleja el metabolismo de la glucosa por el cerebro. Para ello emplea un trazador denominado ¹⁸F-2-deoxi-2-fluoro-D-glucosa (FDG)^[1]. En la enfermedad de Alzheimer se observa una disminución del metabolismo de glucosa en las áreas temporales y parietales, cíngulo posterior, hipocampo, regiones talámicas y cuerpos mamilares. Los trazadores para PET con capacidad de unirse al amiloide o Tau, que han permitido predecir la enfermedad en fase preclínica, entre ellos se encuentran^[18]: ¹¹C-PIB (Pittsburgh Compound B), ¹⁸F-FDDNP (Se une a las placas amiloides pero también parece unirse a los ovillos neurofibrilares), ¹⁸F-BAY94-9172 (con capacidad para fijarse al amiloide y gran capacidad para discriminar pacientes con Alzheimer de otros pacientes sanos o con déficit cognitivo leve), ¹⁸F-AV-45 (Gran capacidad de fijación al amiloide).



En la imagen podemos ver la comparativa de una resonancia magnética, FDG-PET y PIB en una persona normal y otra con enfermedad de Alzheimer. www.alz.org

Los compuestos con trazadores fluorados (^{18}F) tienen una vida media más larga, lo que permitiría una mejor adaptación a la práctica clínica. Por otro lado parece ser que la sensibilidad de compuestos con ^{11}C parece ser superior a los basados en ^{18}F .

5.1.2 Biomarcadores actualmente aceptados

Actualmente los biomarcadores aceptados de la enfermedad de Alzheimer son los niveles de sustancias tales como las proteínas amiloides y tau^[17], además de las técnicas de imagen que determinan el tamaño y la actividad metabólica de las regiones cerebrales. Los péptidos A β 42 y A β 40 derivados de la proteína precursora amiloide pueden ser utilizadas como marcadores fiables de la enfermedad de Alzheimer^[19], así como los niveles en líquido cefalorraquídeo de tau y sus derivados hiperfosforilados son buenos candidatos como biomarcadores para la enfermedad de Alzheimer^[20].

En cuanto a los niveles del péptido A β 42, cabe destacar que tiene lugar una disminución en el líquido cefalorraquídeo en pacientes que sufren la enfermedad de Alzheimer^[19]. Los niveles de este péptido pueden ser estimadas por técnicas de PET después de la administración de ^{18}F -florbetapir (que se une específicamente a las proteína amiloide)^[21]. Existen distintas hipótesis que pueden explicar la disminución del péptido A β 42 en el líquido cefalorraquídeo^[1]. La primera es el secuestro de este péptido en las placas seniles, con la consiguiente disminución de la salida de A β 42 al líquido cefalorraquídeo. La segunda hipótesis es la reducción de la producción de A β 42, ésta es difícil de aceptar basándose en la propia fisiopatología de la enfermedad. Otro mecanismo potencial es el incremento de la degradación de A β 42, por enzimas como la enzima degradadora de insulina (IDE). Finalmente este descenso del péptido A β 42 también podría deberse a la conversión de monómeros A β 42 en oligómeros, que dificultarían la unión de los anticuerpos en los métodos analíticos empleados, pasando inadvertidos en la determinación.

Este biomarcador tiene limitaciones ya que hay algunas situaciones en las que también disminuye este péptido como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob^[22] y en las meningitis bacterianas y demencia por cuerpos de lewy.

Las concentraciones de proteínas Tau independientemente de su estatus de fosforilación han sido estudiadas de forma extensa como un marcador no específico de destrucción neuronal en neurodegeneración^[1]. Su determinación en líquido cefalorraquídeo se basa en que es liberada al espacio extracelular como consecuencia del proceso neurodegenerativo, siendo un buen marcador de daño neuronal. Un ligando que se puede

emplear en el PET para detectar esta proteína es ^{18}F -THK523 [2-(4-aminophenyl)-6-(2-fluoroethoxy)quinoline]^[23].

Aunque el incremento del total de Tau en líquido cefalorraquídeo únicamente refleja alteraciones de forma no específica, parece ser que la anormal fosforilación en determinadas posiciones puede indicar ciertas alteraciones como la enfermedad de Alzheimer. El incremento de Tau fosforilado en la posición 181 treonina (pTau181) estaba significativamente aumentada en pacientes con Alzheimer con niveles bajos de A β 42 en líquido cefalorraquídeo^[24]. Este incremento de pTau181 es significativamente mayor en pacientes que sufren enfermedad de Alzheimer comparados con otras alteraciones tales como enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, entre otras. También la proteína Tau fosforilada en la posición 199 (pTau199) y fosforilado en 231 (pTau231) parecen ser de utilidad en diferenciar la enfermedad de Alzheimer de otras patologías importantes como la demencia de origen vascular, la degeneración frontotemporal lobar y la demencia por cuerpos de Lewy^[1]. La proteína Tau fosforilada en las 2 posiciones treonina 231 y serina 235 se encontraba aumentada en pacientes con daño leve cognitivo que desarrollaron enfermedad de Alzheimer en el período de seguimiento correspondiente^[25].

El uso combinado de los niveles de A β 42 y Tau mejora la precisión diagnóstica respecto a su uso por separado^[18].

5.1.3. Biomarcadores potenciales.

Algunas sustancias químicas parecen reunir las cualidades necesarias para ser útiles marcadores de la enfermedad de Alzheimer en el futuro. La medida de niveles de colina o N-acetilaspártato con técnicas espectroscópicas de resonancia magnética, las tasas de síntesis de fosfolípidos, los niveles de uridina que afectan a la sinaptogenesis (que son bajos en este tipo de pacientes) y los niveles determinados de varios fosfolípidos podrían ser utilizados como biomarcadores para este tipo de alteración^[17].

En el caso de los niveles de fosfolípidos parece haber una disminución de su concentración en plasma en pacientes que desarrollan trastorno cognitivo leve o enfermedad de Alzheimer respecto a personas con actividades cognitivas normales.

La relación estadística de correlación entre el descenso de niveles de fosfolípidos y la aparición de Alzheimer se encuentra en el orden del 90%^[26].

En cuanto a la fosfatidilcolina en plasma aparece reducida en la enfermedad de Alzheimer, mientras su principal metabolito (glicerofosfolina) aparece aumentada lo que sugiere un aumento de degradación de fosfatilcolina. La fosfatidilcolina es un componente principal en

las membranas celulares, incluyendo las membranas neuronales, y distintos componentes del plasma sanguíneo. La fosfatidilcolina se sintetiza en el ciclo de Kennedy a partir de uridina, ácidos grasos y colina; y se degrada por deacilación formando primero lisofosfatidilcolina y luego secuencialmente se obtiene glicerofosfocolina. Sería interesante determinar si normalizando los niveles de fosfolípidos, que pueden predecir el desarrollo de Alzheimer o trastorno leve cognitivo, afectan a la clínica y el curso de estas alteraciones.

Se han descrito otros biomarcadores como la cuantificación de β -secretasas (BACE1) que son enzimas implicadas en la vía amiloidogénica. Se encuentra un incremento en líquido cefalorraquídeo de BACE1 en comparación con pacientes sanos^[18]. Ya que la inflamación y el estrés oxidativo juega un papel muy importante en esta enfermedad, los residuos de oxidación de aminoácidos como la metionina (sulfóxido de metionina), parecen estar aumentado en personas con Alzheimer familiar, y puede ser útil como biomarcador diagnóstico^[28]. Otros estudios demuestran que los isoprostanos (marcadores de la peroxidación lipídica) se encuentran elevados en pacientes con enfermedad de Alzheimer, lo que le otorgaría importancia diagnóstica.

5.1.4. Diagnóstico a partir de marcadores genéticos en la enfermedad de Alzheimer.

El estudio molecular y genético en un paciente con Alzheimer y antecedentes familiares claros que sugieran una transmisión dominante parece recomendable para establecer una finalidad diagnóstica. La realización de test genéticos en casos esporádicos, bien sea analizando los genes implicados en las formas dominantes o basados en otros factores genéticos de susceptibilidad (Apo E) puede considerarse con fines diagnósticos ante un paciente con demencia senil, especialmente si es de inicio precoz^[29]. Siempre han de emplearse estos marcadores genéticos junto a otros procedimientos diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer con objeto de mejorar la destreza diagnóstica.

5.2. Estrategias terapéuticas en la enfermedad del Alzheimer.

El tratamiento farmacológico de la enfermedad del Alzheimer, presenta cuatro objetivos: retrasar el deterioro de la enfermedad, mantener las funciones conservadas, así como la recuperación de funciones que se han perdido y mejorar la vida del paciente. Para lograrlo se utilizan distintas estrategias: la sintomática, la etiopatogénica y también la inmunoterapéutica^[30].

La estrategia sintomática está basada sobre la actuación en los neurotransmisores deficitarios, en especial la acetilcolina, o en la modulación de neurotransmisores excitotóxicos como el caso de exceso de glutamato. La etiopatogénica consiste en el bloqueo de la síntesis de los principios lesivos de las neuronas (cadenas A β , proteína tau) o en la protección o prevención de los procesos degenerativos. La estrategia inmunoterapéutica consiste en la elaboración de vacunas dirigidas contra proteínas esenciales para la iniciación y progresión de la enfermedad. La única viable en la actualidad es la sintomática.

Para lograr el incremento de la función colinérgica cerebral se puede actuar mediante la administración de inhibidores de acetilcolinesterasa que hidroliza la acetilcolina, de precursores de la acetilcolina y de agonistas colinérgicos. La reducción de la acción glutamatérgica se consigue con un agonista parcial no competitivo de los receptores NMDA del glutamato (la memantina). Tanto los inhibidores de la colinesterasa como la memantina son capaces de estabilizar o disminuir el declive cognitivo funcional y de comportamiento^[31].

5.2.1. Fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa:

La tacrina fue el primer inhibidor de la acetilcolinesterasa con efectos clínicamente demostrables pero mostró hepatotoxicidad, lo cual obligó a su retirada. Actualmente disponemos de tres inhibidores donepezilo (piperidina), galantamina (alcaloide fenantrénico) y rivastigmina (carbamato)^[30]. La acetilcolina es hidrolizada e inactivada por la acetilcolinesterasa (ACE) y la butirilcolinesterasa (BCE) en la hendidura sináptica. En el cerebro la ACE es 10 veces más abundante que la BCE, mientras que en los tejidos la última es más abundante. Estas enzimas también se diferencian en la localización, ya que la ACE está en la sinapsis colinérgica mientras que la BCE se encuentra localizada extrasinápticamente, especialmente en células gliales, en el plasma y líquido intersticial.

La unión de estos fármacos a la enzima, la incapacita para fijar la acetilcolina e impide de este modo la inactivación por hidrólisis del neurotransmisor, lo que conlleva a un aumento de su concentración. La afinidad del donepezilo por la ACE es 1000 veces más que por la BCE, en el caso de la galantamina lo es 50 veces más y en la rivastigmina muestra similar afinidad por las dos enzimas. Dada la abundancia de la BCE en los tejidos periféricos es posible que su inhibición produzca más reacciones adversas colinérgicas.

Pese a las diferencias descritas entre los diversos estudios de metaanálisis no aprecian diferencias clínicamente relevantes entre ellos para el tratamiento inicial de la enfermedad del Alzheimer^[30]. Los inhibidores de la ACE mejoran la función cognitiva, las actividades de la vida diaria, la conducta y el estado clínico global en grado moderado de los pacientes con

enfermedad de Alzheimer de tipo ligero o moderado. Es necesario un período de estabilización de unos tres meses para desarrollar un cierto grado de tolerabilidad y minimizar las reacciones adversas. La mejoría o no agravamiento de la enfermedad puede durar en algunos pacientes más de 2 años. Esta mejoría de las manifestaciones conductuales puede repercutir en una reducción de la administración de psicofármacos diversos (neurolépticos, ansiolíticos) reutilizados para aliviarlas.

5.2.2. Fármacos moduladores de Glutamato.

La memantina (1-amino-3,5-dimetil-clorhidrato de amantadina) bloquea de forma no competitiva y reversible el receptor glutamatérgico de NMDA(N-metil-D-aspartato). Se piensa que el incremento de este aminoácido excitador desempeña un cierto papel en la patogenia de esta enfermedad, al activar cascadas de excitotoxicidad como consecuencia de la entrada excesiva de Ca^{2+} en las neuronas. Se pretende mantener una actividad glutamatérgica correcta para mantener la actividad cerebral normal y que no produzca excitotoxicidad. La memantina se comporta como un agonista parcial no competitivo con baja a moderada afinidad por los receptores NMDA, presentando una actividad agonista en bajas concentraciones del agonista endógeno y propiedades antagonistas en presencia de concentraciones altas^[30].

5.2.3. Otras dianas terapéuticas posibles en la enfermedad de Alzheimer

Muchas de las dianas que se podrían emplear en el tratamiento en la enfermedad de Alzheimer se basan en el control de su patogenia, en especial los procesos que regulan la formación de las placas β -amiloides y los ovillos neurofibrilares formados por la hiperfosforilación de la proteína tau. Existen un gran número de nuevas y posibles dianas, entre ellas destacan las siguientes:

- **Inmunoterapia basada en la proteína amiloide:** La inmunización activa y pasiva cuyo objetivo es el péptido β amiloide podría ser empleada como tratamiento. En cuanto a la inmunización activa existen tres vacunas peptídicas (CAD106, ACC001 y Affitope) que se encuentran en fases 2 de ensayos clínicos^[32]. En la inmunización pasiva se están utilizando anticuerpos como solanezumab y gantenerumab, crenezumab, en fase 2 y 3 de desarrollo^[32].
- **El sistema de transporte de los péptidos amiloides:** los oligómeros $A\beta$ se pueden unir al receptor RAGE, permitiendo su entrada al sistema nervioso central lo que dará lugar a

inflamación y muerte neuronal. La infusión de RAGE soluble podría disminuir la carga amiloide, mejorando la función sináptica^[33].

- **La modulación de las secretasas:** La primera opción consiste en una activación de la α -secretasa (enzima implicada en la vía fisiológica de la APP). Se conoce que la actividad de esta enzima está regulada por receptores muscarínicos y de GABA y la consiguiente cascada de señalización de PKC. LA bryostatina es un potente activador de esta kinasa con el consiguiente aumento de actividad de esta enzima. Actualmente se encuentra en desarrollo en ensayos clínicos de fase II^[7]. Otra posibilidad puede ser la inhibición de la β -secretasa, enzima de la vía amiloidogénica. GRL-8234 produce una inhibición de esta enzima que ha mostrado resultados muy positivos en estudios preclínicos^[34]. La modulación de la γ -secretasa es complicada ya que interviene en muchos procesos fisiológicos, por lo que la modificación de su actividad conllevaría multitud de efectos secundarios^[30].
- **La agregación amiloide:** Un fármaco que se encuentra en fase II, el tramiprosato, reduce la formación de agregados neurotóxicos y la deposición de placa amiloide en el cerebro^[35]. El scyllo-inositol, otro fármaco que disminuye la agregación amiloide impidiendo la formación de placas seniles amiloides, se encuentra en fase I y fase II con resultados prometedores^[7].
- **El aclaramiento amiloide:** En la enfermedad de Alzheimer se produce una reducción de las enzimas que se encargan de degradar $A\beta$, lo que parece permitir que se produzca la acumulación de $A\beta$ péptidos. La somatostatina regula este proceso mediante la activación de neprilisin, por lo que los receptores de somatostatina parecen ser buenas dianas terapéuticas de Alzheimer^[36]
- **La fosforilación de la proteína tau:** Fármacos como el litio o el valproato, inhiben la Glucógeno sintasa kinasa 3 (GSK3), enzima que fosforila a tau^[30]. El tideglusib, que inhibe de forma irreversible la GSK3 ha completado recientemente la fase IIb de ensayos^[7], aunque parece que no demuestra eficacia clínica
- **La estabilización de microtúbulos:** Algunos neuropéptidos como NAP (NAPVSIPQ) o SAL (SALLRSIPA) tienen un papel como estabilizador de microtúbulos, lo que le otorga una función neuroprotectora. Han mejorado la memoria en pacientes con trastorno leve cognitivo, estado precursor del Alzheimer^[37].
- **La oligomerización de tau:** el azul de metileno frena la progresión de la enfermedad de Alzheimer y otras taupatías ya que dificulta las interacciones tau-tau además de inhibir la

agregación A β , pero su distribución se ve limitada al cerebro debido a su carácter hidrofílico^[38]. También fármacos como el lansoprazol y astemizol, parecen reducir la interacción entre proteínas tau.

- **La degradación de la proteína tau:** La curcumina reduce las taupatías en ratones transgénicos que sobreexpresaban tau hiperfosforilado, promoviendo la disolución de los ovillos neurofibrilares ya formados^[7]. La curcumina inhibe a la proteína Hsp90, una chaperona que impide la degradación de tau.
- **Inmunoterapia basada en tau:** Otro enfoque del tratamiento de esta enfermedad sería la inmunoterapia basada en el aclaramiento de los ovillos tau. Existen estudios que demuestran la posibilidad de modular taupatías mediante la activación del sistema inmune^[39], siendo también la inmunoterapia pasiva otra posibilidad de tratamiento.
- **Cascadas de señalización intracelular:** Los oligómeros A β se producen por distintas vías intracelulares, los fármacos capaces de interrumpir este tipo de señalización pueden ser útiles en el Alzheimer. Los inhibidores de fosfodiesterasas (FDE) han mostrado beneficios en modelos experimentales. Rolipram (inhibidor de FDE-4), Sildenafil (inhibidor de la FDE-5) mejoran la memoria y la cognición en ratones A β tratados^[7]. Algunos inhibidores de FDE se encuentran en fase de desarrollo preclínico AVE-8112, BCA-909 y THPP-1. También cabe destacar que inhibidores de la fosfolipasa D2 (rilapladib), disminuyen los niveles totales de tau en el cerebro, mejorando los déficits cognitivos^[40].
- **Modular los niveles de neurotransmisión.** Acetilcolina: Se ha encontrado un nuevo alcaloide denominado huperizina A, con actividad inhibidora de acetilcolinesterasa y además tiene un papel neuroprotector, ya que incide de manera positiva en el metabolismo de APP^[41]. Nuevos agonistas M1 también parecen tener importancia, algunos como AF150 y AF267B han dado prometedores resultados en la fase preclínica^[42]. GABA: El etazolato, es capaz de modular el receptor de GABAA con el consiguiente efecto neuroprotector, además de activar la α -secretasa e inhibir la FDE-4^[7]. Serotonina: En las áreas cerebrales cuya función es el aprendizaje y la memoria, existen gran cantidad de receptores serotoninérgicos. Compuestos con propiedades serotomiméticas, como los inhibidores de la recaptación de serotonina, se utilizan ya en la práctica clínica en monoterapia o en combinación con inhibidores de la acetilcolinesterasa mejorando la función cognitiva. Se está demostrando la eficacia en estudios preclínicos de agonistas 5-HT₄, como el velusetrag. También antagonistas del receptor 5-HT₆ están mejorando la función cognitiva en estudios preclínicos^[7]. Histamina: El bloqueo de los receptores H₃ aumenta la liberación

de neurotransmisores como la acetilcolina, GABA, dopamina y noradrenalina. Existen antagonistas H₃ como el JNJ-17216498 en estudios preclínicos, y otros en fase I como el PF-03654746^[43]. Adenosina: Los receptores de adenosina 2A pueden modular la función neuronal, el bloqueo de estos receptores por agentes como la cafeína o por una agente específico como SCH58261 podrían ser efectivos para el manejo de esta patología^[44].

- **Función mitocondrial:** El acumulo de A β altera a las mitocondrias, alterando la actividad del complejo IV, incrementando la producción de ROS. Así algunos compuestos como la CoQ10 o la idebenona (análogo de la ubiquinona) disminuyen el daño generado por ROS estabilizando a la mitocondria^[7].
- **Stress oxidativo:** El tratamiento combinado con ácido lipoico y vitaminas C y E produce el descenso del stress oxidativo^[45] que tiene lugar en la enfermedad. Existen gran cantidad de componentes antioxidantes que se encuentran en distintas fases de ensayos clínicos, tales como carotenoides, flavonoides, etc.
- **Terapia antiinflamatoria:** Algunos AINEs, como la indometacina o el flurbiprofeno, disminuyen la producción A β 42 en un 80%, por un mecanismo distinto a la inhibición de la ciclooxigenasa. Lo que hacen es desplazar el lugar de corte de la γ secretasa produciendo péptidos de tamaños que no son capaces de formar agregados.

5.2.4. Otras estrategias farmacoterapéuticas.

Las estatinas producen neuroprotección, algunos estudios muestran que a dosis bajas previenen que las neuronas aberrantes entren en mitosis y a su vez activan vías antiapoptóticas^[46]. Algunas hormonas también confieren un efecto neuroprotector, como la testosterona o los estrógenos, promoviendo la viabilidad neuronal y reduciendo el acumulo β -amiloide y disminuyendo la hiperfosforilación de tau^[7]. Las neuronas colinérgicas son sensibles a factores neurotróficos que mantienen la neurogénesis y la supervivencia neuronal, La cerebrolysin[®], es un péptido que posee propiedades neurotróficas, que ha ganado atención en los últimos estudios. Los inhibidores de caspasas (enzimas que intervienen en la apoptosis) han mostrado muchos beneficios en estudios preclínicos, pero la fiabilidad en estudios clínicos está por llegar^[7]. Parece ser que enzimas como la óxido nítrico sintasa (NOS) también se relaciona con la enfermedad de Alzheimer, en especial parece que la inhibición de la isoforma iNOs está relacionada con los procesos de neuroinflamación que se producen en esta patología. Los inhibidores de esta enzima permiten la disminución de la expresión de receptores NMDA. También se están probando nuevas técnicas genéticas en las que incorporan en plásmidos de DNA genes de factores neurotróficos. Cabe destacar la

existencia de algunos fármacos que actúan sobre varias dianas como el ladostigil que produce un bloqueo de la acetilcolinesterasa y a la vez inhibe la MAO-A y B, disminuyendo el procesamiento amiloidogénico de la APP^[7]. Además ofrece un efecto neuroprotector y disminuye la apoptosis. Todas estas actividades permiten que tenga un papel potencial en el tratamiento del Alzheimer.

6. CONCLUSIONES

El Alzheimer es una patología que tiene gran importancia social, económica y sanitaria. Provoca el deterioro cognitivo en gran cantidad de personas actualmente. Hoy en día es un campo de investigación muy amplio y necesario, ya que se prevé que en las próximas décadas aumente el número de personas que padecen esta enfermedad. Desde el punto de vista del tratamiento se utilizan principalmente los inhibidores de acetilcolinesterasa y la memantina, pero estos fármacos solo tratan la sintomatología y no producen la cura de la enfermedad. Actualmente existen multitud de líneas de investigación sobre tratamientos posibles para esta alteración, desde la vacunación a terapias génicas y muchos otros fármacos que actúan directamente sobre la etiopatogenia de la enfermedad. En cuanto al diagnóstico, más allá de comprobar que el paciente padece la enfermedad de Alzheimer, la importancia radica en obtener biomarcadores que puedan predecir de una manera segura que el paciente va a desarrollar la enfermedad años, incluso décadas antes de la aparición de los síntomas. Esto último permitirá un tratamiento mucho más efectivo. La abundante actividad investigadora sobre la enfermedad permitirá posiblemente que en el futuro se encuentren fármacos y métodos diagnósticos que cambien radicalmente el curso y manejo de la enfermedad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lewczuk P, Mroczko B, Fagan A, Kornhuber J. Biomarkers of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A Current perspective. *Adv Med Sci.* 2015 Mar;60(1):76-82
2. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2011; 7(March (3)): 137-52
3. Amaro L, Cuellar S, Blanes A, Dauder B, Díez L, Espada I, et al. Revisión Enfermedad Alzheimer. Panorama actual del medicamento Colegio Oficial de farmacéuticos (Madrid). 2012; 36(356): 645-780.
4. De-Paula VJ1, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza OV. Alzheimer's disease. *Subcell Biochem.* 2012;65:329-52.
5. Bossy-Wetzel E, Schwarzenbacher R, Lipton SA. Molecular pathways to neurodegeneration. *Nat Med.* 2004 Jul;10 Suppl:S2-9.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Enfermedades Neurodegenerativas. En: *Rang HP, Dale MM compilador. Farmacología.* Barcelona. Elsevier; 2008. p.508-522.
7. Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Rep.* 2015 Apr;67(2):195-203
8. Chia-Chen Liu,1 Takahisa Kanekiyo,2 Huaxi Xu,1 and Guojun Bu1 . Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2013 Feb; 9(2): 106–118.
9. Lombardo S1, Maskos U2. Role of the nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease pathology and treatment. *Neuropharmacology.* 2014 Dec 13. pii: S0028-3908(14)00434-1.
10. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:168-74
11. Lövheim H, Gilthorpe J, Johansson A, Eriksson S, Hallmans G, Elgh F. Herpes simplex infection and the risk of Alzheimer's disease-A nested case-control study. *Alzheimers Dement.* 2014 Oct 7. pii: S1552-5260(14)02770-8.

12. Carlsson CM. Type 2 diabetes diabetes mellitus, dyslipidemia, and Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis* 2010;20(3):711-22.
13. Ferrer I. Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer. En Alberca R, López Pousa S. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid : medica-panamericana; 2010. p.165-169
14. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6 (August (8)):734-46.
15. Alberca R. Manifestaciones cognitivas y funcionales de la enfermedad de Alzheimer. En: Alberca R, López Pousa S. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid : medica-panamericana; 2010. p.195-204.
16. Polvikoski T, Sulkava R, Myllykangas L, et al. Prevalence of Alzheimer's disease in very elderly people: a prospective neuropathological study. *Neurology*. 2001;56:1690-6
17. Wurtman R. Biomarkers in the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Metabolism*. 2015 Mar;64(3 Suppl 1):S47-50
18. Olabarrieta M, López O. Marcadores diagnósticos para la enfermedad de Alzheimer. En: Alberca R, López Pousa S. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid : medica-panamericana; 2010. P. 225-236
19. Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, et al. Reduction of beta-amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995;38:643-8.
20. Hu YY, He SS, Wang XC, et al. Elevated levels of phosphorylated neurofilament proteins in cerebrospinal fluids of Alzheimer disease patients. *Neurosci Lett* 2002;320:156-60.
21. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of florbetapir-Pet for imaging beta amyloid pathology. *JAMA* 2011;305:275-83
22. Wiltfang J, Esselmann H, Smirnov A, Bibl M, Cepek L, Steinacker P, et al. b-amyloid peptides in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2003;54(August (2)):263-7
23. Fedoro-Tavoletti MT, Okamura N, Furumoto S, et al 18 F-TH523: a novel in vivo tau imaging ligand for Alzheimer's disease. *Brain* 2011;134:1089-100.
24. Lewczuck P, Esselmann H, Bibl M, Beck G, Maler JM, Otto M, et al. Tau protein phosphorylated at threonine 181 in CSF as a neurochemical biomarker in Alzheimer disease : original data and review of the literature. *Jmol Neurosci* 2004; 23(1/2):115-22
25. Ari H, Ishiguro K, Ohno H, Moriyama M, Itoh N, Okamura N, et al. CSF phosphorylated tau protein and mild cognitive impairment: a prospective study. *Exp Neurol* 2000;166(November (1)):201-3
26. Mapstone M, Cheema AK, Fiandaca MS, Zhong X, Mhyre TR, MacArthur LH, et al. Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults. *Nat Med*. 2014; Apr;20(4):415-8.
27. Ringman JM, Fithian AT, Gyls K, Cummings JL, Coppola G, Elashoff D, et al. Plasma methionine sulfoxide in persons with familial Alzheimer's disease mutations. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(4):219-25.
28. Lauretti E, Di Meco A, Chu J, Praticò D. Modulation of AD neuropathology and memory impairments by the isoprostane F2 α is mediated by the thromboxane receptor. *Neurobiol Aging*. 2015 Feb;36(2):812-20.
29. Lopez AJ. *Enfermedad de Alzheimer genéticamente determinada*. En: Alberca R, López Pousa S. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid : medica-panamericana; 2010. p. 243-250.
30. Jordán J, Abizanda P, Galindo MF, Flórez J. *Farmacología de las demencias y las conductas anormales*. En: Flórez J. *Farmacología humana*. Barcelona Elsevier Masson; 2008. P.691-705.
31. Tan CC, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Meng XF, Wang C, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014; 41(2):615-31.
32. Jindal H, Bhatt B, Sk S, Singh Malik J. Alzheimer disease immunotherapeutics: then and now. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(9):2741-3
33. Yan SD, Bierhaus A, Nawroth PP, Stern DM: RAGE and Alzheimer disease: a progression factor for amyloid- β -induced cellular perturbation? *J Alzheimers Dis* 2009;16(4):833-43.
34. Chang WP, Huang X, Downs D, Cirrito JR, Koelsch G, Holtzman DM, et al. β -Secretase inhibitor GRL-8234 rescues age-related cognitive decline in APP transgenic mice. *FASEB J* 2011;25(2):775-84.
35. 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 AI phase Study). *Arch Med Sci* 2011;7(1):102-11.
36. Saito T, Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Takano J, Huang S-M, et al. Somatostatin regulates brain amyloid β peptide A β 42 through modulation of proteolytic degradation. *Nat Med* 2005;11(4):434-9
37. Gozes I. NAP (davunetide) provides functional and structural neuroprotection. *Curr Pharm Des* 2011;17(10):1040-4
38. Jinwal UK, Groshev A, Zhang J, Grover A, Sutariya VB1. Preparation and characterization of methylene blue nanoparticles for Alzheimer's disease and other tauopathies. *Curr Drug Deliv*. 2014;11(4):541-50.
39. Rosenmann H. Immunotherapy for targeting tau pathology in Alzheimers disease and tauopathies. *Curr Alzheimer Res* 2013;10(3):217-28
40. Schaeffer EL, De-Paula VJ, da Silva ER, de A Novaes B, Skaf HD, Forlenza OV, Gattaz WF. Inhibition of phospholipase A2 in rat brain decreases the levels of total Tau protein. *J Neural Transm*. 2011 Sep;118(9):1273-9.
41. Zhang HY, Yan H, Tang, XC. Non.cholinergic effects of huperizine A: beyond inhibition of acetylcholinesterase. *Cell Mol Neurobiol* 2008;28(2):173-83.
42. Fisher A. Cholinergic modulation of amyloid precursor protein processing with emphasis on M1 muscarinic receptor: perspectives and challenges in treatment of Alzheimer's disease. *J Neurobiol* 2008; 28(2):173-83.
43. Brioni JD, Esbenshade TA, Garrison TR, Bitner SR, Cowart MD. Discovery of histamine H3 antagonists for the treatment of cognitive disorders and Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011 Jan; 336(1): 38-46.
44. Dall'Igna OPI, Fett P, Gomes MW, Souza DO, Cunha RA, LaraDR. Caffeine and adenosine A (2a) receptor antagonists prevent beta-amyloid (25-35)-induced cognitive deficits in mice. *Exp Neurol*. 2007 Jan; 203(1): 241-5.
45. Galasko DR, Peskind E, Clark CM, Quinn JF, Ringman JM, Jicha GA, et al. Antioxidants for Alzheimer disease: a randomized clinical trial with cerebro-spinal fluid biomarker measures. *Arch Neurol* 2012; 69(7):836-41
46. Fonseca AC, Resende R, Oliveira CR, Pereira CM. Cholesterol and statins in Alzheimer's disease: current controversies. *Exp Neurol*. 2010 Jun;223(2):282-93
47. Maher A, El-Sayed NS, Breitinger HG, Gad MZ. Overexpression of NMDAR2B in an inflammatory model of Alzheimer's disease: modulation by NOS inhibitors. *Brain Res Bull*. 2014 Oct;109:109-16.