

Nuevas perspectivas de tratamiento en la enfermedad de Alzheimer

L. Pérez González, M. T. Grande Rodríguez

Faculty of Experimental Sciences, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid

La enfermedad de Alzhéimer es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a 50 millones de personas. Está caracterizada por lesiones cerebrales debido a alteraciones en proteínas como β -amiloide y tau y aún se desconoce su causa. No hay cura, aunque terapias enfocadas en estas dianas podrían aliviar los síntomas.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Alzheimer; Proteína precursora de amiloide; Beta amiloide; Placas amiloides; Proteína tau; Neurodegeneración.

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease that affects 50 million people. It is characterized by brain lesions due to alterations in proteins such as β -amyloid and tau and its cause is still unknown. There is no cure, although therapies focused on these targets could relieve symptoms.

KEYWORDS: Alzheimer disease; Amyloid precursor protein; amyloid beta; amyloid plaques; tau protein; Neurodegeneration.

INTRODUCCIÓN

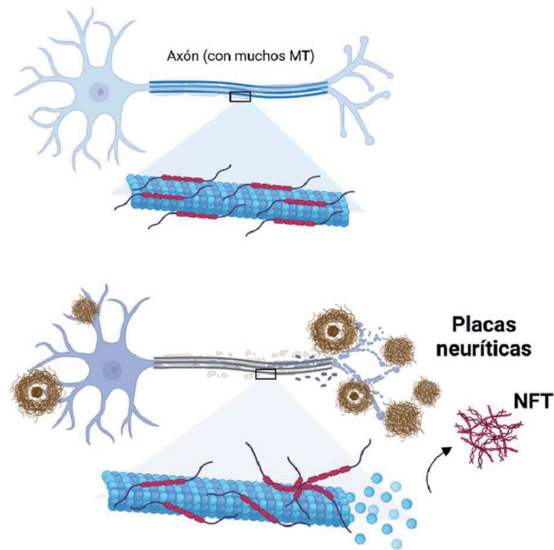
La enfermedad de Alzheimer (EA), que representa del 60 al 80 % de los casos de demencia, afecta principalmente a personas de mediana edad y en la vejez [1, 2]. Se estima que hay alrededor de 50 millones de pacientes con EA en todo el mundo, y se espera que este número se duplique cada cinco años para 2050 debido al aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población [1, 3]. La EA se caracteriza por la acumulación de lesiones microscópicas, incluyendo enredos neurofibrilares (NFT) y placas neuríticas formadas respectivamente por las proteínas tau y beta-amiloide (Figura 1). Los NFT son agregados intracelulares de tau hiperfosforilada, mientras que las placas neuríticas consisten en depósitos extracelulares de péptido beta-amiloide ($A\beta$), derivado de una alteración en la proteína precursora del $A\beta$ (APP) [4-7].

La ruptura proteolítica del APP ocurre en las membranas celulares mediante las secretasas α , β y γ , dando lugar a dos rutas de procesamiento: la no amiloidogénica y la amiloidogénica (Figura 2). En la ruta no amiloidogénica, la α -secretasa divide APP produciendo C83 y $sAPP\alpha$, con función neuroprotectora, mientras que la vía amiloidogénica implica la acción de la β -secretasa (BACE1) seguida de la γ -secretasa generando péptidos amiloides patogénicos, como $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ [8-10]. La formación de NFT

y placas neuríticas contribuyen a la pérdida de sinapsis colinérgicas, conduciendo a la sintomatología cognitiva característica de la EA [11]. A nivel macroscópico, la EA muestra atrofia y contracción del hipocampo y la corteza cerebral, así como en una reducción significativa del volumen cerebral [12, 13]. La presencia de placas neuríticas y tau hiperfosforilada desencadena una respuesta inflamatoria y neurodegeneración, así como muerte neuronal [12, 14].

La EA se considera una enfermedad multifactorial asociada a numerosos factores de riesgo [1]. La edad es en la actualidad el principal factor de riesgo de la EA y, además, se ha observado mayor riesgo de desarrollar la enfermedad en mujeres [15, 16]. También hay factores genéticos como las mutaciones en los genes APP y las presenilinas (PSEN1 y PSEN2) [17]. Las personas con Síndrome Down poseen 3 copias del gen APP y ello se asocia con un riesgo muy alto de desarrollar EA de inicio temprano [18, 19]. Mutaciones en el gen APOE también pueden considerarse un factor de riesgo para la EA. [20, 21]. Existen otros factores de riesgo modificables

FIGURA 1. Patología de la enfermedad de Alzheimer (EA)

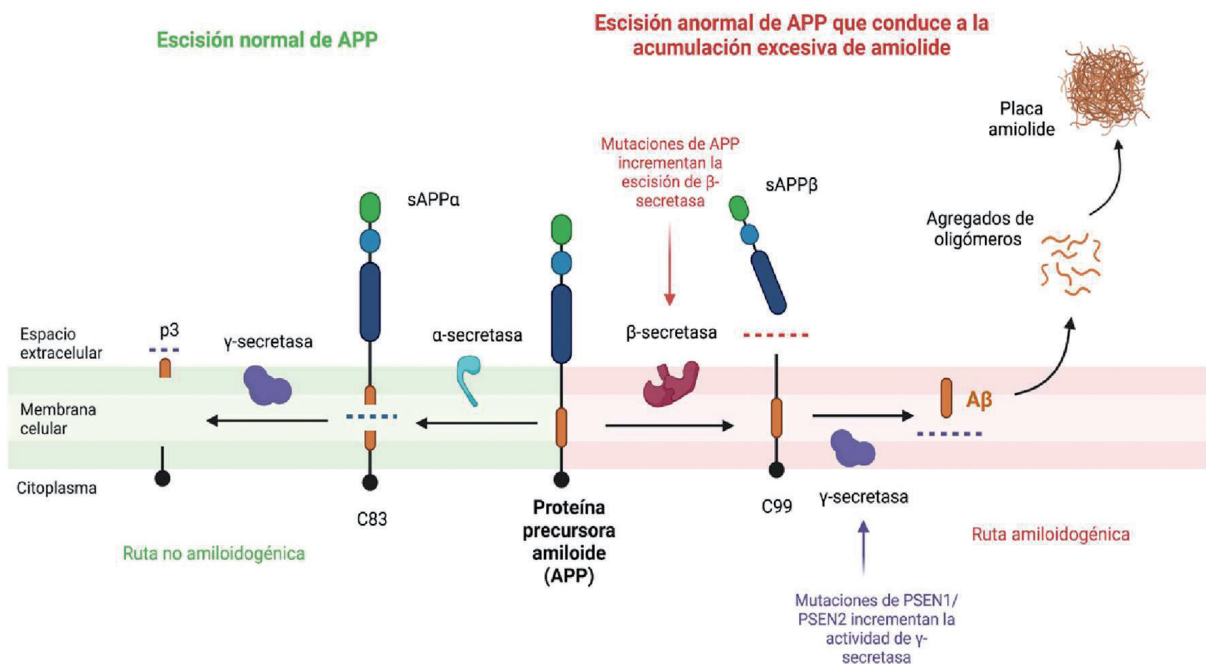


relacionados con el estilo de vida (tabaquismo, sedentarismo) y la salud cardiovascular (HTA, diabetes, hipercolesterolemia) que aumentan el riesgo de sufrir EA [22, 23].

Tradicionalmente la EA ha sido diagnosticada por la presencia de sintomatología clínica y test cognitivos y confirmada por la presencia de placas amiloides y ovillos neurofibrilares en un análisis anatomopatológico post mortem [24]. Los daños cerebrales

comienzan antes de la manifestación de los síntomas clínicos, lo que ha estimulado la investigación para identificar biomarcadores que posibiliten un diagnóstico temprano [24-26]. La atrofia cerebral y la reducción del metabolismo de glucosa son características distintivas de la EA, detectables por resonancia magnética (MRI) y tomografía por emisión de positrones (PET) [27]. Actualmente, el método más avanzado y aceptado

FIGURA 2. La proteína precursora del β - amiloide (APP) y su proteólisis



Para abordar terapéuticamente la enfermedad de Alzheimer se están diseñando estrategias dirigidas sobre las proteínas beta amiloide y tau y ofrecen esperanza en la lucha contra esta devastadora forma de demencia

para diagnosticar la EA es mediante la medición por ELISA de A β 42 y tau en el LCR [28]. La sensibilidad y especificidad de biomarcadores plasmáticos actuales no son suficientes para establecer un diagnóstico concluyente de la EA y, por lo tanto, se requiere una prueba adicional para confirmar la enfermedad [26, 29]. Se han investigado varios biomarcadores candidatos, como la proteína ligera de neurofilamentos (NFL), o la neurogranina [30]. Los niveles de sTREM2 expresado por la microglía también aumentan en el LCR [31, 32] y se ha identificado un incremento de orexina-A (OX-A) en el LCR y plasma de pacientes con EA que experimentan trastornos del sueño [33].

La EA se divide en tres fases: leve, moderado y avanzado, según la sintomatología y la progresión de la enfermedad. Actualmente existen dos clases terapéuticas dirigidas a mejorar los síntomas relacionados con el deterioro cognitivo en memoria y aprendizaje: los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y la memantina (antagonista de los receptores NMDA), sin embargo, estos medicamentos no afectan a la progresión de la enfermedad a largo plazo. Los IACE actúan inhibiendo la enzima acetilcolinesterasa, aumentando la biodisponibilidad del neurotransmisor en las sinapsis colinérgicas. La acetilcolina es un neurotransmisor implicado en los procesos de la memoria y el aprendizaje. Por otro lado, memantina es un fármaco antagonista no competitivo y reversible de los receptores NMDA que

actúa modulando la actividad glutamatergica, al mismo tiempo que disminuye la neurotoxicidad producida por exceso de la actividad glutamatergica, sin interferir en las acciones fisiológicas del glutamato en los procesos de memoria y aprendizaje. Otra línea de tratamiento incluye varios tipos de fármacos que se utilizan para tratar y controlar los síntomas conductuales como alucinaciones, depresión, ansiedad o trastornos del sueño, entre otros [10, 34, 35].

Dada la falta de terapias farmacológicas que curen la EA, el objetivo principal de este trabajo consiste en llevar a cabo una revisión de toda la información acerca de los avances en las terapias actuales enfocadas en las proteínas A β y tau, así como las distintas estrategias dirigidas a estas proteínas. Se trata de identificar agentes terapéuticos que tengan la capacidad de modificar el curso de la EA y hayan alcanzado la fase de desarrollo clínico.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la actualidad, a pesar de numerosos estudios realizados, no existe un tratamiento farmacológico que pueda curar el Alzheimer. Además, los datos epidemiológicos sugieren que se espera un aumento de la prevalencia de la enfermedad en los próximos años. Parece necesario investigar nuevas estrategias farmacológicas con el fin de manejar la EA. Los resultados obtenidos se han organizado en dos grandes bloques: i) terapias dirigidas a la proteína A β , y ii) terapias dirigidas a la proteína tau.

TERAPIAS DIRIGIDAS A LA PROTEÍNA BETA AMILOIDE

Según la hipótesis amiloide, la acumulación de péptidos A β es lo que desencadena la patogenia de la enfermedad y, por lo tanto, la reducción de la producción de A β se considera el abordaje más directo en la terapia dirigida a la proteína amiloide.

La enzima β -secretasa (BACE-1) es la encargada de iniciar la vía amiloidogénica de procesamiento de la APP, siendo el primer paso para la formación de la proteína A β (Figura 2) [36]. El desarrollo de inhibidores de BACE es todo un desafío, ya que la enzima tiene muchos sustratos además de la APP y la inhibición inespecífica de la enzima podría dar lugar a efectos adversos. Estructuralmente las moléculas inhibitoras de esta enzima deben ser de gran tamaño e hidrófilas, dificultando su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) [36]. A pesar de estos desafíos, se están investigando diversos compuestos con el fin de superar estos obstáculos y lograr resultados efectivos en el tratamiento de la EA. En ratones transgénicos con un modelo de la EA se probó el inhibidor de BACE-1, NB-360, en diferentes etapas de acumulación de proteína A β [37]. Los resultados indican que la inhibición temprana de BACE-1 previene la acumulación de A β en placas y la formación de nuevas placas, mientras que la inhibición tardía no reduce la acumulación en placas ya formadas [10, 37]. Verubecestat (MK-8931) es un inhibidor de BACE1/2 de administración oral. Se ejecutaron tres ensayos clínicos para evaluar su seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica. Los resultados mostraron que verubecestat tenía potencial, ya que mostró un buen perfil de seguridad y redujo el nivel de las proteínas A β en el LCR: A β 40, A β 42 y sAPP β [38-40]. En 2012 empezó un ensayo de MK-8931 en pacientes con un diagnóstico clínico de EA de leve a moderada. Consecutivamente se realizó otro ensayo que evaluó su

seguridad y eficacia en pacientes con deterioro cognitivo leve (EA prodrómica) [40]. Los resultados de ambos ensayos no mostraron beneficios para retrasar el deterioro cognitivo y se asociaron con pérdida de volumen cerebral. Además, produjeron efectos adversos como caídas, lesiones, pérdidas de peso, erupciones cutáneas, pensamientos suicidas y trastornos del sueño llevaron a la decisión de cancelar ambos estudios [40–42].

Otro inhibidor de BACE1 es el atabecestat (JNJ-54861911). Se realizaron varios ensayos enfocados en evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica en pacientes con EA prodrómica. Los resultados demostraron que atabecestat era bien tolerado y capaz de penetrar en el SNC, además de conseguir reducir de forma estable los niveles de A β [40, 43]. Simultáneamente se llevaron a cabo dos en-

sayos para comprobar la seguridad y tolerabilidad en pacientes con EA temprana y otro ensayo en pacientes A β positivo que eran asintomáticos, para estudiar la eficacia real en sujetos asintomáticos con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Sin embargo, los últimos ensayos se suspendieron debido a problemas de toxicidad hepática además de presentar peores resultados cognitivos que el placebo [40]. También, se encuentra el lanabecestat (AZD3293), otro inhibidor de administración oral de BACE1/2. Los resultados en ensayos preclínicos en animales fueron prometedores, por lo que se realizaron múltiples ensayos clínicos de fase 1 con unos resultados que mostraron excelentes perfiles de seguridad y tolerabilidad, además de una gran disminución de los niveles de proteína A β [40, 44]. Más adelante se llevó a cabo un ensayo para evaluar la seguridad y efica-

cia de AZD3293 en pacientes con EA temprana. A este, le siguieron otros dos ensayos, sin embargo, se suspendieron por futilidad y se observó que AZD3293 no desaceleró el deterioro cognitivo en comparación con el placebo y, además se informaron de eventos adversos psiquiátricos, pérdida de peso y despigmentación de la epidermis [40, 45].

El elenbecestat (E2609), un inhibidor oral de BACE1/2, fue desarrollado entre 2011 y 2017. Se encontró que E2609 fue bien tolerado, sin efectos adversos nuevos ni efectos clínicos importantes [40]. En 2014 se realizó un ensayo para evaluar la eficacia y seguridad en sujetos con EA prodrómica y EA leve a moderada. Mostró buena tolerancia, seguridad y reducción significativa de A β . Dos estudios multicéntricos comenzaron en 2016 para pacientes con EA temprana, pero todos los ensayos se cance-

COMBINACIÓN DE TECNOLOGÍAS EFICIENCIA ENERGÉTICA



Debido a la naturaleza multifactorial y los diversos procesos neuropatológicos inmersos en la patología, el desarrollo y combinación de fármacos que aborden múltiples objetivos terapéuticos y empleen diferentes mecanismos de acción, pueden ser un enfoque prometedor

laron en 2019 debido a una relación riesgo-beneficio desfavorable y falta de eficacia potencial, con un perfil de eventos adversos peor que el placebo para E2609 [40].

La γ -secretasa es la enzima responsable de la fase final del procesamiento de la APP por la vía amiloidogénica (Figura 2), dando lugar a los péptidos A β 40 y A β 42 [36, 46]. Esta enzima también procesa diversas proteínas transmembrana, como el receptor Notch, un componente importante en la diferenciación y comunicación celular. En estudios con animales, los inhibidores de la enzima γ -secretasa (GSI) redujeron con éxito la producción de A β [47]. En ensayos clínicos, uno de los fármacos estudiados es el semagacestat (LY-450139) que reducía los niveles de A β en pacientes con EA, al igual que avagacestat (BMS-708163), sin embargo, estos GSI no son selectivos e inhiben tanto APP como Notch, dando lugar a efectos adversos [47]. Un ensayo reveló que LY-450139 no mejoró las medidas clínicas de cognición y se observó un deterioro de la capacidad para realizar actividades rutinarias, además de un aumento del riesgo de cáncer de piel e infecciones [46, 48]. Por otro lado, en un ensayo con BMS-708163, también registró una mayor progresión de los síntomas de la enfermedad y atrofia cerebral comparados con el grupo control, junto con varios efectos secundarios (cáncer de piel y disfunción renal) [46, 49].

Para combatir los efectos adversos causados por los GSI, se ideó el uso de compuestos que modulan la actividad de la enzima, los llamados mo-

duladores selectivos de la γ -secretasa (MSGs). Los MSGs actúan modificando el procesamiento de la APP (niveles más bajos de A β 42 y más altos de A β 40), pero sin obstaculizar la señalización de vías, como la de Notch [10, 36]. El desarrollo de los MSGs se inició a raíz de la observación de que varios antiinflamatorios (AINE) reducían los niveles de péptido A β 42, sin afectar significativamente otras vías de procesamiento de APP o la escisión de Notch [36, 50]. El uso de AINEs como MSGs tiene ciertos problemas de toxicidad gastrointestinal y renal por su actividad inhibitoria de la COX-1, aunque se demostró que esta actividad es independiente de la actividad de modulación de la γ -secretasa [50]. Dentro de este grupo, el Tarenflurbil se presentó como una alternativa terapéutica y alcanzó los ensayos clínicos de fase 3 pero se detuvieron por su baja capacidad de penetración en el SNC [46].

La α -secretasa es la enzima responsable del procesamiento de la APP (Figura 2), disminuyendo la cantidad de APP disponible para la vía amiloidogénica, siendo su activación una posible diana farmacológica para modificar la EA [36]. La activación de la α -secretasa está mediada por la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) /Akt a través de la señalización del receptor GABA. Por tanto, se plantea que los fármacos que puedan activar esta vía, o cuyos efectos se parezcan a los de los moduladores selectivos del receptor GABA, podrían ser una nueva estrategia terapéutica para la EA [46]. Dentro de este grupo, destaca etazolato (EHT 0202),

modulador del receptor GABA con capacidad para estimular la acción de la α -secretasa e inhibir la muerte neuronal inducida por el A β [36]. Se ha probado en un ensayo clínico de fase 2a mostrando seguridad y buena tolerabilidad en pacientes con EA de leve a moderada [46].

Otro fármaco, el galato de epigalocatequina es un flavonoide polifenólico extraído de las hojas del té verde con efectos clínicos beneficiosos, tales como acción antiinflamatoria, antitumoral, neuroprotectora y posible contribución a mejorar la función cognitiva. Se ha planteado que no sólo activa la α -secretasa, sino que también inhibe la formación de oligómeros tóxicos β A, que son tóxicos para las células, por lo que se encuentra en fase de ensayos clínicos 2/3 para evaluar su eficacia [36]. Por último, en la actualidad se está investigando la eficacia de APH-1105 e ID1201, dos fármacos que activan la vía PI3K/Akt. [46].

Los inhibidores de la agregación de A β tienen como objetivo prevenir la formación de fibras A β 42 y con ello reducir la agregación de los péptidos A β por su actividad neurotóxica y sinaptotóxica [36]. El inhibidor de agregación Scyllo-inositol (ELND005) es un compuesto capaz de estabilizar los agregados oligómeros de A β e inhibir la toxicidad de A β . Con el fin de evaluar la dosis, seguridad y eficacia del compuesto en pacientes con EA de leve a moderado se llevó a cabo un ensayo clínico siendo la dosis de 250 mg la más tolerada y eficaz. Sin embargo, el ensayo se suspendió debido a la toxicidad dependiente de dosis y por la evidencia limitada sobre su beneficio [36, 46, 51].

Se ha propuesto que la acumulación anormal de iones metálicos como el cobre, hierro y zinc en el SNC, acelera la formación de placas amiloides, así como los procesos oxidativos neurotóxicos [36]. En este sentido, uno de los compuestos con potencial terapéutico es la deferiprona, agente quelante del hierro. Actualmente se

está evaluando la seguridad y eficacia de la deferiprona, en un ensayo clínico en pacientes con EA leve y prodrómica [46]. Otro fármaco es PBT2, segunda generación de clioquinol (quelante y antiséptico), que en ensayos preclínicos mostró resultados prometedores y, actualmente se encuentra en un ensayo clínico en pacientes con EA temprana. Se ha observado que es capaz de disminuir los niveles de A β en el LCR, así como una mejora dependiente de la dosis en las funciones cognitivas en pacientes con EA temprana [34, 46]. Otra estrategia terapéutica se basa en el uso de peptidomiméticos, análogos de proteínas naturales que inhiben o revierten la agregación de A β 42. Estos incluyen KLVFF, cuya secuencia peptídica es similar a la porción central hidrofóbica de β (residuos del 16 al 20) o región amiloidogénica. Los peptidomiméticos se unen a estas regiones y previenen una mayor progresión de su depósito. Algunos también disuelven los agregados preformados [34, 46]. Recientemente se ha investigado una nueva clase de peptidomiméticos, los péptidos γ -AA, que pueden ser hasta 100 veces más efectivos que KLVFF como inhibidores de la agregación, pero aún no se han probado en ensayos in vivo [46].

Otra estrategia es el uso de compuestos que favorecen la eliminación de los agregados y placas amiloides, como las proteasas, entre las que destacan la neprilisina (NEP), enzima convertidora de insulina (IDE), la plasmina, la enzima convertidora de endotelina (ECE), la metaloproteinasa 9 y la enzima convertidora de angiotensina (ACE). En la EA, los niveles de estas enzimas disminuyen, contribuyendo a la formación y la acumulación de A β [36]. Estudios recientes demuestran que NEP es la enzima que digiere A β de forma más potente in vivo. Su cantidad y actividad disminuye de manera dependiente a la edad en el cerebro de roedores y humanos, por lo que su estimulación podría ser una estrategia efectiva para

la terapia y prevención de la EA [52]. La sobreexpresión del gen NEP en ratones transgénicos para EA reduce la repercusión de la patología amiloide. Además, se han realizado otros estudios que mostraron que varios polifenoles y la somatostatina modulan su actividad, por lo que la estimulación farmacológica de los receptores de somatostatina en el cerebro podría aumentar los niveles de NEP. También la inhibición de desacetilasas de histonas puede ser otra estrategia, puesto que poseen un papel relevante en el procesamiento de APP por la ruta amiloidogénica [52]. Otro estudio investigó el papel del metabolito final de la serotonina, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) como inductor de la expresión de NEP. Los resultados mostraron que redujo significativamente los depósitos de proteína A β y que, además, podría estimular la actividad de otras enzimas degradantes de A β . Se determinó que la vía de administración intranasal podría tener algunos problemas para los tratamientos a largo plazo y para afrontar esta limitación, se probó el uso de precursores de 5-HIAA, como el triptófano o el 5-hidroxitriptófano, que pueden absorberse por vía oral, además de la serotonina que también parece estimular la expresión de NEP a través de la síntesis posterior del metabolito 5-HIAA [52].

Otra estrategia terapéutica dentro de este grupo es la modulación del transporte de A β desde el cerebro hacia la sangre. En este sentido cobra importancia la LRP1 (proteína 1 receptora de lipoproteínas de baja densidad), ya que interviene en la eliminación de A β en la BHE (al facilitar el transporte de A β del cerebro a la sangre), a través de varias vías endocíticas [36, 53]. En modelos animales de la EA y en pacientes con la enfermedad, la expresión de LRP1 en la BHE está reducida, haciendo desfavorable la eliminación de A β desde el SNC. Al contrario que el RAGE (receptor para productos finales de glicación avanzada) que facilita la en-

trada en el cerebro del A β , incrementado en los modelos animales de la EA y en pacientes con la enfermedad. Estos dos hechos conducen a la acumulación de A β [54]. En este sentido, azeliragon (TTP488) es un inhibidor de RAGE que se ha mostrado prometedor en estudios preclínicos de EA reduciendo el depósito de placa A β , la concentración total de A β en el cerebro y aumentó los niveles de A β en plasma, además de retrasar el deterioro cognitivo. A pesar de los resultados alentadores en un ensayo en pacientes con EA de leve a moderada, un ensayo de TTP488 en pacientes con EA leve fue interrumpido debido a la falta de eficacia [55, 56].

En este grupo de fármacos que favorecen la eliminación de los agregados y placas amiloides podemos incluir el anticuerpo monoclonal aducanumab (BIIB037), aprobado por la FDA de EE. UU en 2021 (pero no por la EMA), para el tratamiento de la EA [57]. Tiene como mecanismo de acción la unión selectiva de agregados tanto en estado oligomérico como fibrilar, favoreciendo su eliminación. Se encuentra aún en ensayos que demuestran verdaderamente su eficacia y ha creado gran controversia entre los profesionales de la salud [58]. Actualmente se están desarrollando tres programas clínicos para generar datos posteriores a su aprobación [59].

TERAPIAS DIRIGIDAS A LA PROTEÍNA TAU

La proteína tau es un componente de los MT que se expresa principalmente en las neuronas y está codificada por el gen tau de la proteína asociada a microtúbulos (MAPT). En condiciones patógenas, además de la acumulación de A β , la proteína tau puede hiperfosforilarse y acumularse intracelularmente, formando oligómeros y fibrillas que dan como resultados los NFT. Esto se ha asociado con deterioro cognitivo en la EA y se considera un factor clave en la neurodegeneración [10, 57]. La fosforilación es la modificación postraduccional que más se ha relacionado

con mayor frecuencia con la EA [58]. La proteína tau hiperfosforilada pierde afinidad por los MT, lo que resulta en un citoesqueleto inestable y puede acumularse en las neuronas y formar NFT y, finalmente provocar la muerte neuronal [59]. El nivel de fosforilación de tau está determinado por un equilibrio entre quinasas y fosfatasa y en la EA existe un desequilibrio entre la actividad de estas que resulta de la hiperactivación de ciertas quinasas, como la glucógeno sintasa quinasa 3β (GSK-3β) y la quinasa 5 dependiente de ciclina (CDK5), así como la baja actividad de la proteína fosfatasa-2A (PP2A) (Figura 3).

Para aumentar la actividad de las fosfatasas se ha estudiado el selenato de sodio (VEL015) que ha demostrado en estudios preclínicos que puede reducir la fosforilación de tau y prevenir los déficits motores y de memoria, la formación de NFT y la neurodegeneración. En un ensayo clínico de control aleatorizado de fase 2a, en pacientes con EA de leve a moderada, VEL015 fue seguro y bien tolerado en una dosis de 30 mg por día, además de reducir la neurodegeneración. Sin embargo, no mostró una mejora significativa en los biomarcadores de EA (niveles de tau y Aβ en el LCR) ni del rendimiento

cognitivo [59–61]. Posteriormente se realizó un estudio donde VEL015 fue seguro y tolerado y las medidas cognitivas mostraron una progresión más lenta de la enfermedad. Además, los sujetos que tenían más cantidad de selenio (un metabolito del selenato de sodio) en sangre y en LCR presentaron menor deterioro cognitivo que los que tenían menos cantidad de selenio [59, 60].

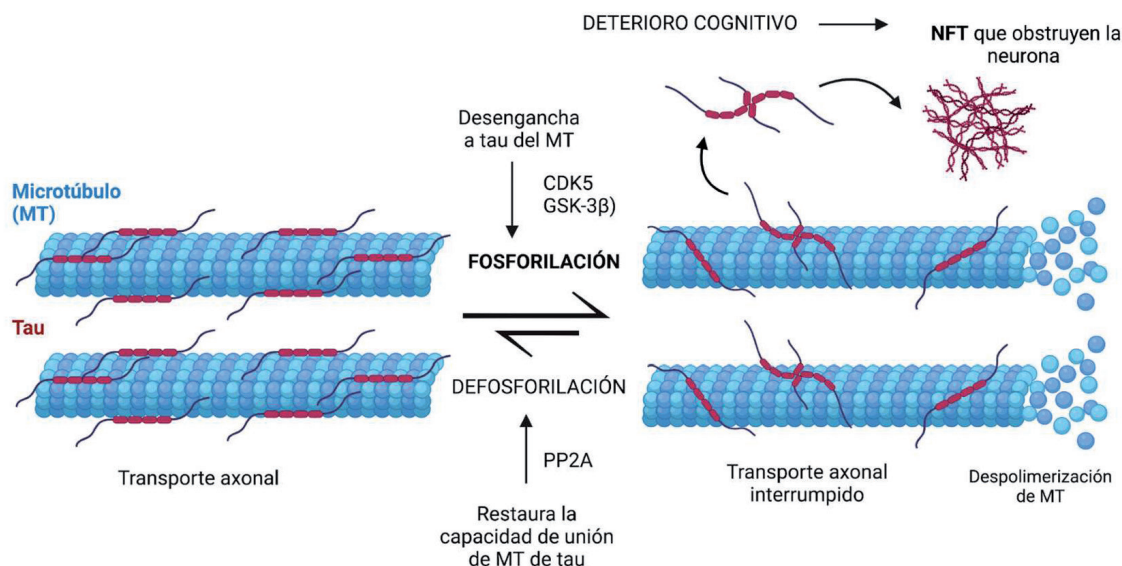
Se han estudiado diversas tau-quinasa para inhibir la hiperfosforilación de tau, con GSK3β destacando entre ellas. El litio, estabilizador del estado de ánimo, muestra potencial para inhibir GSK3β. In vitro previene la toxicidad inducida por Aβ y la fosforilación de tau, y en estudios con ratones transgénicos reduce los niveles de tau fosforilada y Aβ [62, 63]. Sin embargo, un ensayo de 10 semanas en pacientes con EA leve a moderada no encontró mejoras significativas en cognición ni reducción de biomarcadores de LCR. Un ensayo de a largo plazo en pacientes con deterioro cognitivo leve mostró que el litio disminuye significativamente los niveles de tau en el LCR y mejora el deterioro cognitivo en comparación con el placebo [59, 64]. Un estudio adicional con microdosis de litio a pacientes con EA demostró eficacia en la prevención de

la pérdida cognitiva en comparación con el placebo [59, 65]. Actualmente, un ensayo clínico de fase 4 de litio en pacientes con deterioro cognitivo leve está en curso [59].

Tideglusib, inhibidor irreversible de GSK3β, ha mostrado resultados prometedores en estudios preclínicos reduciendo la fosforilación de tau, el depósito de Aβ, la pérdida neuronal y la gliosis, además de prevenir los déficits de memoria en ratones transgénicos de EA. Sin embargo, en un ensayo de fase 2 en pacientes con EA de leve a moderada, a pesar de tener un buen perfil de seguridad, no logró una mejora cognitiva significativa y solo un pequeño número de pacientes mostró reducciones de la β-secretasa. Actualmente se ha suspendido el estudio de tideglusib en la EA [46, 59, 63].

La terapia antiagregación de proteína tau busca prevenir la formación de polímeros y NFT reduciendo su toxicidad [59]. LMTM (TRx0237) bloquea la polimerización de tau demostrando eficacia in vitro y en modelos de ratones transgénicos de EA [66]. Sin embargo, en ensayos clínicos de fase 3 en pacientes con EA leve, LMTM no logró retrasar el deterioro cognitivo, aunque mejoró la tasa de atrofia cerebral. Se está llevando a cabo

FIGURA 3. Efectos de la hiperfosforilación de tau

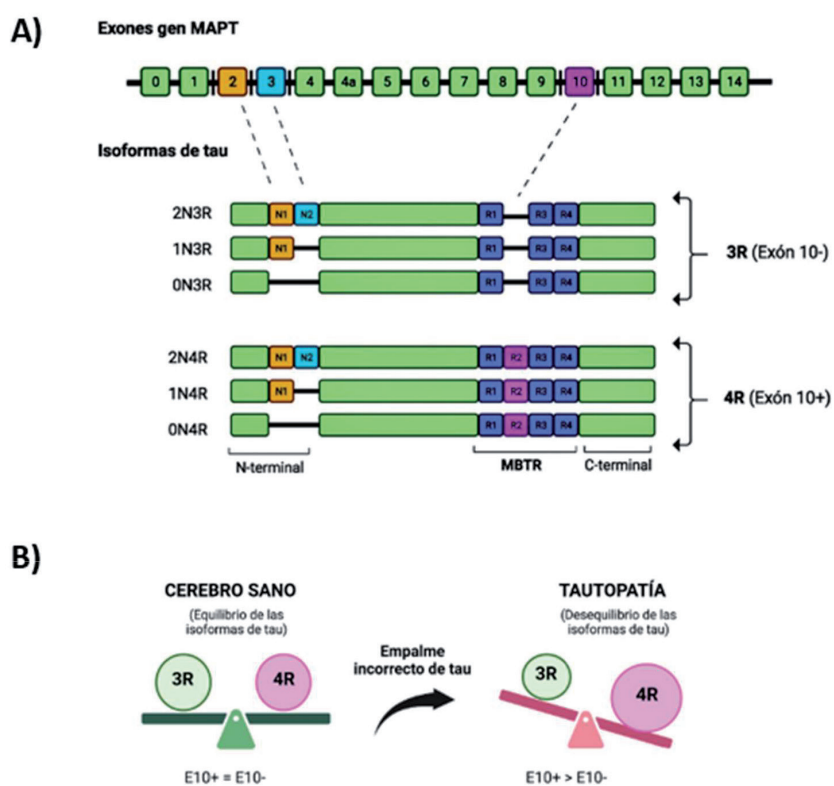


un ensayo de fase 3 para confirmar su eficacia en monoterapia con dosis más bajas (16 mg/día y 8 mg/día) [59, 60]. La curcumina muestra potencial en neuroprotección, con efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antiamiloides. Sin embargo, su baja biodisponibilidad oral y su dificultad para atravesar la BHE limitan su eficacia [59, 67]. El derivado J-147, que supera estas limitaciones, ha mostrado mejoría de la memoria en ratones con EA y se encuentra en ensayos clínicos de fase 1 [68, 69].

Los microtúbulos (MT) son vitales para el transporte axonal y la morfología neuronal. La hiperfosforilación de la proteína tau reduce su capacidad de estabilizar los MT, lo que contribuye a trastornos en el transporte axonal, un factor crucial en la neurodegeneración de la EA [59, 70]. Se han desarrollado tres moléculas para estabilizar los microtúbulos y restaurar la función de tau. El agente más avanzado es la davunetida (AL-108, NAP), un péptido derivado de la proteína neurotrófica dependiente de la actividad (ADNP), capaz de modular el conjunto de MT en neuronas y células gliales, aunque su mecanismo de acción exacto es desconocido [59, 62]. Estudios en ratones transgénicos mostraron reducción de A β y tau, mejoría cognitiva y en el transporte axonal [66, 71]. En un ensayo con DCL, NAP mostró buena tolerabilidad y seguridad, pero no mejoró significativamente la puntuación cognitiva [59, 62, 66]. Sin embargo, se observó una tendencia hacia mejoras en la memoria de trabajo y la atención, actividades afectadas en parálisis supranuclear progresiva (PSP). En el último estudio de fase 2/3 con más de 300 pacientes con PSP, no se encontraron diferencias significativas entre los tratados con NAP y placebo, lo que llevó a la interrupción de las investigaciones sobre NAP [62, 71].

Otras moléculas estabilizadoras de MT, como la epotilona D (BMS-241027) y el abeotaxano (TPI-287), se han utilizado en ensayos clínicos. En

FIGURA 4. A) Las 6 isoformas de la proteína tau en el cerebro humano mediante diferentes combinaciones del empalme de los exones [77]. B) Alteración de los niveles de las isoformas de tau originan la patología tau [75]



2013, se llevó a cabo un ensayo de fase 1 de epotilona D controlado con placebo en 40 pacientes con EA leve, para evaluar su tolerabilidad, seguridad y farmacodinamia. Sin embargo, los resultados de este estudio no se publicaron y el desarrollo del fármaco se interrumpió posteriormente [59, 62, 71]. Para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de abeotaxano se realizaron dos ensayos en pacientes con síndrome corticobasal (CBS) o PSP, así como en pacientes con EA leve a moderada. Ambos ensayos concluyeron en 2017, y los pacientes con EA no toleraron bien el tratamiento debido a la presencia de reacciones anafilactoides y provocó empeoramiento de las caídas y los resultados cognitivos relacionados con la dosis de la cohorte de CBS/PSP y los criterios de valoración cognitivos exploratorios no mostraron ninguna mejora significativa. Como resultado, este agente ya no está en desarrollo clínico [62, 71, 72].

La proteína tau está compuesta por 6 isoformas diferentes a partir del único gen tau (MAPT); tres isoformas tienen exclusión del exón 10 produciendo tau con tres dominios de unión a microtúbulos (MBTR) y las otras tres isoformas incluyen el exón 10, resultando en tau con cuatro MBTR (Figura 4A) [71, 73]. Los niveles de las isoformas 3R y 4R están relacionados con la patología tau, ya que un predominio de las 4R puede ser especialmente patológica (Figura 4B). Esto ha llevado al desarrollo de oligonucleótidos antisentido para la eliminación selectiva de 4R-tau. En este sentido se ha desarrollado BIIB080 (IONIS-MAPTRx), que se administra por vía intratecal y que ha sido diseñado para prevenir la producción de proteína tau independientemente de su isoforma [57, 73]. MAPTRx se une al intrón 9 resultando en la degradación del ARNm de MAPT e inhibición de la traducción de la proteína tau [57]. En estudios preclínicos, lograron

reducir un 50 % los niveles de ARNm de tau, disminuyendo la agregación de tau, la pérdida de volumen del hipocampo, las deficiencias cognitivas y la muerte neuronal. Estos efectos fueron acompañados de una mayor supervivencia y no se observaron consecuencias adversas [57, 62, 73]. En monos, la infusión de BIIB080 en el LCR provocó una reducción del ARNm de tau en diferentes regiones del cerebro, y los niveles de tau en el LCR se correlacionaron con los niveles de tau en el hipocampo [59]. BIIB080 fue evaluado en un ensayo clínico en pacientes con EA leve y los resultados indican que reduce los niveles totales de proteína tau en el LCR de manera dependiente de la dosis, además de demostrar un perfil de seguridad y tolerabilidad satisfactorio. Es importante tener en cuenta que el ensayo clínico de BIIB080 se realizó en jóvenes con EA leve. Para evaluar su seguridad y eficacia actualmente se está llevando a cabo el ensayo de fase 2 que incluye pacientes de 50 a 80 años con DCL, con más de 700 participantes [57].

Otra estrategia dirigida al gen MAPT es la tecnología de regulación genética basada en factores de transcripción de proteínas de dedos de zinc (ZFP-TF), capaces de unirse al ADN y dirigir y afectar la expresión de genes específicos. En este caso, la terapia génica se utiliza para silenciar la expresión del gen que codifica la proteína tau. En los estudios preclínicos, los ratones con EA recibieron una sola administración del tratamiento mediante la introducción de factores de ZFP-TF empleando virus adenoasociado (AAV). Los resultados del tratamiento mostraron una reducción selectiva y duradera de tau en un 50 a 80 % y un alivio del daño neuronal durante un período de 11 meses, que fue el período de tiempo más largo estudiado [76]. En esta línea, existe también la administración de genes del factor de crecimiento nervioso (NGF) empleando virus adenoasociados de serotipo 2 (AAV2), ya

que NGF aumenta la supervivencia y el funcionamiento de las neuronas colinérgicas, una población celular que sufre una degeneración extensa en la EA [79, 80]. La administración de CERE-110 (NGF mediada por AAV2), se estudió inicialmente en un ensayo clínico de fase 1 para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la actividad biológica en pacientes con EA de leve a moderada. En el estudio se demostró la seguridad y viabilidad del procedimiento a largo plazo. Posteriormente en un ensayo de fase 2 con 49 pacientes con EA de leve a moderada, se administró CERE-110 y aunque el procedimiento fue seguro y bien tolerado durante 24 meses, no se observaron diferencias significativas en los resultados clínicos, aunque los autores del estudio señalaron la necesidad de verificar que el vector se administró correctamente [80-82].

CONCLUSIONES

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia que afecta principalmente a personas de edad avanzada y se espera que el número de enfermos aumente significativamente en los próximos años debido al envejecimiento poblacional. Esto supone un desafío importante debido a las altas tasas de prevalencia e incidencia y su impacto en la calidad de vida de los pacientes y cuidadores, además del impacto social, económico y sanitario que representa. Es una enfermedad compleja multifactorial siendo el principal factor de riesgo la edad, además de factores genéticos y otros relacionados con el estilo de vida y la salud cardiovascular. El diagnóstico tradicional consiste en la presencia de síntomas clínicos y se confirma con un análisis anatomopatológico post mortem, por lo que la búsqueda de biomarcadores que ayuden con un diagnóstico precoz para poder aplicar tratamientos más efectivos y frenar la enfermedad antes es muy relevante. La EA se caracteriza por la presencia de placas amiloides y NFT en el cerebro, lo que conlleva

a la pérdida neuronal y a la disminución del volumen cerebral. Los fármacos que actualmente se utilizan solo tratan la enfermedad, pero no la curan. Las nuevas terapias para la EA investigadas en este trabajo ponen en valor los tratamientos dirigidos a modificar la enfermedad y podrían ser una potencial solución para frenar el curso de la enfermedad desde un punto de vista etiopatogénico. En la actualidad, hay multitud de líneas de investigación para encontrar posibles tratamientos que sean cada vez más efectivos contra la enfermedad y es posible que en un futuro se descubran fármacos y métodos diagnósticos que cambien el curso y manejo de la enfermedad.

Bibliografía

- [1] Breijyeh Z, Karaman R. 2020. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Mol Basel Switz.* 25(24):5789.
- [2] DeTure MA, Dickson DW. 2019. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 14(1):32.
- [3] Martínez-Lage P, Martín-Carrasco M, Arrieta E, Rodrigo J, Formiga F. 2018. Mapa de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias en España. Proyecto MapEA. *Rev Esp Geriátr Gerontol.* 53(1):26-37.
- [4] Hoja informativa sobre la enfermedad de Alzheimer | NIA [Internet]. National Institute on Aging. <https://www.nia.nih.gov/espanol/hoja-informativa-sobre-enfermedad-alzheimer>
- [5] Merino EN, Sendin MAC, Osorio JAV. 2015. Enfermedad de Alzheimer. *Medicine (Baltimore).* 11(72):4306-15.
- [6] De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza OV. 2012. Alzheimer's disease. *Subcell Biochem.* 65:329-52.
- [7] Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. 2011. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Sci Transl Med.* 3(77):77sr1.
- [8] Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. 2016. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 18(5):421-30.
- [9] Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho M das G. 2019. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci.* 26:33.
- [10] Long JM, Holtzman DM. 2019. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell.* 179(2):312-39.
- [11] Moreno Fernández RD, Pedraza C, Gallo M. 2013. Neurogénesis hipocampal adulta y envejecimiento cognitivo. *Escr Psicol Internet.* 6(3):14-24.
- [12] Borrás Blasco C, Viña Ribes J. 2016. Neurofisiología y envejecimiento. Concepto y bases fisiopatológicas del deterioro cognitivo. *Rev Esp Geriátr Gerontol.* 51:3- 6.

[13] Sheppard O, Coleman M. 2020. Alzheimer's Disease: Etiology, Neuropathology and Pathogenesis. Alzheimer's Disease: Drug Discovery. Exon Publications; 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566126/>

[14] Drew L. 2018. An age-old story of dementia. *Nature*. 559(7715):S2-3.

[15] Guerreiro R, Bras J. 2015. The age factor in Alzheimer's disease. *Genome Med*. 7(1):106.

[16] Nebel RA, Aggarwal NT, Barnes LL, Gallagher A, Goldstein JM, Kantarci K, et al. 2018. Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action. *Alzheimer's Dement J Alzheimers Assoc*. 14(9):1171-83.

[17] Noble W, Hanger DP, Miller CCJ, Lovestone S. 2013. The Importance of Tau Phosphorylation for Neurodegenerative Diseases. *Front Neurol*. 4:83.

[18] Fortea J, Zaman SH, Hartley S, Rafii MS, Head E, Carmona-Iragui M. 2021. Down syndrome-associated Alzheimer's disease: a genetic form of dementia. *Lancet Neurol*. 20(11):930-42.

[19] Gómez W, Morales R, Maracaja-Coutinho V, Parra V, Nassif M. 2020. Down syndrome and Alzheimer's disease: common molecular traits beyond the amyloid precursor protein. *Aging*. 12(1):1011-33.

[20] Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. 2013. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*. 9(2):106-18.

[21] Fernandez CG, Hamby ME, McReynolds ML, Ray WJ. 2019. The Role of APOE4 in Dis-

rupting the Homeostatic Functions of Astrocytes and Microglia in Aging and Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 11:14.

[22] Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. 2021. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimers Dis*. 8(3):313-21.

[23] Serrano-Pozo A, Growdon JH. 2019. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? *J Alzheimers Dis JAD*. 67(3):795-819.

[24] Wurtman R. 2015. Biomarkers in the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Metabolism*. 64(3 Suppl 1): S47-50.

[25] Maragall FP. ¿Qué son los biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer? <https://blog.fpmaragall.org/biomarcadores-alzheimer>

[26] Janeiro MH, Ardanaz CG, Sola-Sevilla N, Dong J, Cortés-Erice M, Solas M, et al. 2021. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Adv Lab Med Av En Med Lab*. 2(1):39-50.

[27] Lawrence E, Vegvari C, Ower A, Hadji-chrysanthou C, De Wolf F, Anderson RM. 2017. A Systematic Review of Longitudinal Studies Which Measure Alzheimer's Disease Biomarkers. *J Alzheimers Dis*. 59(4):1359-79.

[28] Humpel C. 2011. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends Biotechnol*. 29(1):26-32.

[29] Altuna-Azkargorta M, Mendioroz-Iriarte M. 2021. Biomarcadores sanguíneos en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*. 36(9):704-10.

[30] Blennow K, Zetterberg H. 2018. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status

and prospects for the future. *J Intern Med*. 284(6):643-63.

[31] Weber GE, Khrestian M, Tuason ED, Shao Y, Pillai J, Rao S, et al. 2022. Peripheral sTREM2-related inflammatory activity alterations in early stage Alzheimer's disease. *J Immunol Baltim Md 1950*. 208(10):2283-99.

[32] Suárez-Calvet M, Morenas-Rodríguez E, Kleinberger G, Schlepckow K, Araque Caballero MÁ, Franzmeier N, et al. 2019. Early increase of CSF sTREM2 in Alzheimer's disease is associated with tau related-neurodegeneration but not with amyloid- β pathology. *Mol Neurodegener*. 14(1):1.

[33] Forte N, Fernández-Rilo AC, Palomba L, Marfella B, Piscitelli F, De Girolamo P, et al. 2022. Positive association between plasmatic levels of orexin A and the endocannabinoid-derived 2-arachidonoyl lysophosphatidic acid in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 14:1004002.

[34] Khan S, Barve KH, Kumar MS. 2020. Recent Advances in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 18(11):1106-25.

[35] García-Ribas G, Marín AS, Barreto PL. 2023. Tratamiento del deterioro cognitivo. *Med - Programa Form Médica Contin Accreditado*. 13(74):4382-94.

[36] Folch J, Ettcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marín M, et al. 2018. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína

Tecno-med Ingenieros: 1ª consultora en España con certificado ISO 13485:2016 de Productos Sanitarios

Tecno-med Ingenieros
Consultores Tecnologías Sanitarias

www.tecno-med.es

ISO 13485 SGS

- β -amiloide. *Neurología*. 33(1):47-58.
- [37] Peters F, Salihoğlu H, Rodrigues E, Herzog E, Blume T, Filser S, et al. 2018. BACE1 inhibition more effectively suppresses initiation than progression of β -amyloid pathology. *Acta Neuropathol (Berl)*. 135(5):695-710.
- [38] Patel S, Bansoad AV, Singh R, Khatik GL. 2022. BACE1: A Key Regulator in Alzheimer's Disease Progression and Current Development of its Inhibitors. *Curr Neuropharmacol*. 20(6):1174-93.
- [39] Chris Min K, Dockendorf MF, Palczaj J, Tseng J, Ma L, Stone JA, et al. 2019. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the BACE1 Inhibitor Verubecestat (MK-8931) in Healthy Japanese Adults: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Clin Pharmacol Ther*. 105(5):1234-43.
- [40] Bazzari FH, Bazzari AH. 2022. BACE1 Inhibitors for Alzheimer's Disease: The Past, Present and Any Future? *Molecules*. 27(24):8823.
- [41] Egan MF, Kost J, Voss T, Mukai Y, Aisen PS, Cummings JL, et al. 2019. Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 15(15):1408-20.
- [42] Egan MF, Kost J, Tariot PN, Aisen PS, Cummings JL, Vellas B, et al. 2018. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 378(18):1691-703.
- [43] Timmers M, Streffer JR, Russu A, Tomina-ga Y, Shimizu H, Shiraishi A, et al. 2018. Pharmacodynamics of atabecestat (JNJ-54861911), an oral BACE1 inhibitor in patients with early Alzheimer's disease: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alzheimers Res Ther*. 10:85.
- [44] Sakamoto K, Matsuki S, Matsuguma K, Yoshihara T, Uchida N, Azuma F, et al. 2017. BACE1 Inhibitor Lanabecestat (AZD3293) in a Phase 1 Study of Healthy Japanese Subjects: Pharmacokinetics and Effects on Plasma and Cerebrospinal Fluid A β Peptides. *J Clin Pharmacol*. 57(11):1460-71.
- [45] Wessels AM, Tariot PN, Zimmer JA, Selzler KJ, Bragg SM, Andersen SW, et al. 2020. Efficacy and Safety of Lanabecestat for Treatment of Early and Mild Alzheimer Disease: The AMARANTH and DAYBREAK-ALZ Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 77(2):199-209.
- [46] Pardo-Moreno T, González-Acedo A, Rivas-Domínguez A, García-Morales V, García-Cozar FJ, Ramos-Rodríguez JJ, et al. 2022. Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease: Current Treatments and New Perspectives. *Pharmaceutics*. 14(6):1117.
- [47] Hur JY. 2022. γ -Secretase in Alzheimer's disease. *Exp Mol Med*. 54(4):433-46.
- [48] Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. 2013. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 369(4):341-50.
- [49] Coric V, Salloway S, van Dyck CH, Dubois B, Andreasen N, Brody M, et al. 2015. Targeting Prodromal Alzheimer Disease with Avagacestat: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 72(11):1324-33.
- [50] Maia MA, Sousa E. 2019. BACE-1 and γ -Secretase as Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease. *Pharmaceutics*. 12(1):41.
- [51] Salloway S, Sperling R, Keren R, Porsteinsson AP, van Dyck CH, Tariot PN, et al. 2011. A phase 2 randomized trial of ELND005, scyllo-inositol, in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 77(13):1253-62.
- [52] Klein C, Roussel G, Brun S, Rusu C, Pate-Mensah C, Maitre M, et al. 2018. 5-HIAA induces neprilysin to ameliorate pathophysiology and symptoms in a mouse model for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun*. 6(1):136.
- [53] Kanekiyo T, Bu G. 2014. The low-density lipoprotein receptor-related protein 1 and amyloid- β clearance in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 6:93.
- [54] González-Marrero I, Castañeyra-Ruiz L, Castañeyra-Ruiz M, Carmona-Calero EM. 2014. Transporte del β -amiloide a través de las barreras cerebrales y su posible implicación en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. *Ma-jorénsis Revista Electrónica de Ciencia y Tecnología* 10; 7-15.
- [55] Zhang F, Zhong R jia, Cheng C, Li S, Le W dong. 2021. New therapeutics beyond amyloid- β and tau for the treatment of Alzheimer's disease. *Acta Pharmacol Sin*. 42(9):1382-9.
- [56] Burstein AH, Sabbagh M, Andrews R, Valcarce C, Dunn I, Altstiel L. 2018. Development of Azeliragon, an Oral Small Molecule Antagonist of the Receptor for Advanced Glycation Endproducts, for the Potential Slowing of Loss of Cognition in Mild Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 5(2):149-54.
- [57] Orini S, Geroldi C, Zanetti O. 2022. The new therapy for Alzheimer's disease: from a hope for a few to a false hope? *Aging Clin Exp Res*. 34(12):3151-3.
- [58] Behl T, Kaur I, Sehgal A, Singh S, Sharma N, Makeen HA, et al. 2022. "Aducanumab" making a comeback in Alzheimer's disease: An old wine in a new bottle. *Biomed Pharmacother*. 148:112746.
- [59] Beshir SA, Aadithsoorya AM, Parveen A, Goh SSL, Hussain N, Menon VB. 2022. Aducanumab Therapy to Treat Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *Int J Alzheimers Dis*. 9343514.
- [60] Mummery CJ, Börjesson-Hanson A, Blackburn DJ, Vijverberg EGB, De Deyn PP, Ducharme S, et al. 2023. Tau-targeting antisense oligonucleotide MAPTRx in mild Alzheimer's disease: a phase 1b, randomized, placebo-controlled trial. *Nat Med*. 1-11.
- [61] Moore KBE, Hung TJ, Fortin JS. 2023. Hyperphosphorylated tau (p-tau) and drug discovery in the context of Alzheimer's disease and related tauopathies. *Drug Discov Today*. 28(3):103487.
- [62] Guo Y, Li S, Zeng LH, Tan J. 2022. Tau-targeting therapy in Alzheimer's disease: critical advances and future opportunities. *Ageing Neurodegener Dis*. 2(3):11.
- [63] Wang L, Bharti, Kumar R, Pavlov PF, Winblad B. 2021. Small molecule therapeutics for tauopathy in Alzheimer's disease: Walking on the path of most resistance. *Eur J Med Chem*. 209:112915.
- [64] Malpas CB, Vivash L, Genc S, Saling MM, Desmond P, Steward C, et al. 2016. A Phase IIa Randomized Control Trial of VEL015 (Sodium Selenate) in Mild-Moderate Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 54(1):223-32.
- [65] VandeVrede L, Boxer AL, Polydoro M. 2020. Targeting tau: Clinical trials and novel therapeutic approaches. *Neurosci Lett*. 731:134919.
- [66] Congdon EE, Sigurdsson EM. 2018. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 14(7):399-415.
- [67] Forlenza OV, Radanovic M, Talib LL, Gattaz WF. 2019. Clinical and biological effects of long-term lithium treatment in older adults with amnesic mild cognitive impairment: randomized clinical trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 215(5):668-74.
- [68] Nunes MA, Viel TA, Buck HS. 2013. Micro-dose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 10(1):104-7.
- [69] Panza F, Lozupone M, Seripa D, Daniele A, Watling M, Giannelli G, et al. 2020. Development of disease-modifying drugs for fronto-temporal dementia spectrum disorders. *Nat Rev Neurol*. 16(4):213-28.
- [70] Ege D. 2021. Action Mechanisms of Curcumin in Alzheimer's Disease and Its Brain Targeted Delivery. *Materials*. 14(12):3332.
- [71] Prior M, Dargusch R, Ehren JL, Chiruta C, Schubert D. 2013. The neurotrophic compound J147 reverses cognitive impairment in aged Alzheimer's disease mice. *Alzheimers Res Ther*. 5(3):25.
- [72] Abrexa Pharmaceuticals, Inc. 2020. A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Ascending Oral Doses of J147 in Healthy Young Volunteers and Healthy Elderly Volunteers. Report NCT03838185.
- [73] Zhang Y, Wu KM, Yang L, Dong Q, Yu JT. 2022. Tauopathies: new perspectives and challenges. *Mol Neurodegener*. 17(1):28.
- [74] Medina M. 2018. An Overview on the Clinical Development of Tau-Based Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 19(4):1160.
- [75] Tsai RM, Miller Z, Koestler M, Rojas JC, Ljubenkov PA, Rosen HJ, et al. 2020. Reactions to Multiple Ascending Doses of the Microtubule Stabilizer TPI-287 in Patients with Alzheimer Disease, Progressive Supranuclear Palsy, and Corticobasal Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 77(2):215-24.
- [76] Wurster CD, TA AC. 2018. Antisense oligonucleotides in neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 11:1756286418776932.
- [77] Holper S, Watson R, Yassi N. 2022. Tau as a Biomarker of Neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. 23(13):7307.
- [78] Espindola SL, Damianich A, Alvarez RJ, Sartor M, Belforte JE, Ferrario JE, et al. 2018. Modulation of Tau Isoforms Imbalance Precludes Tau Pathology and Cognitive Decline in a Mouse Model of Tauopathy. *Cell Rep*. 23(3):709-15.
- [79] Wegmann S, DeVos SL, Zeitler B, Marlen K, Bennett RE, Perez-Rando M, et al. 2021. Persistent repression of tau in the brain using engineered zinc finger protein transcription factors. *Sci Adv*. 7(12): eabe1611.
- [80] Rafii MS, Tuszyński MH, Thomas RG, Barba D, Brewer JB, Rissman RA, et al. 2018. Adeno-Associated Viral Vector (Serotype 2)-Nerve Growth Factor for Patients with Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 75(7): 834-41.
- [81] Cuello AC. 2019. Editorial: The Involvement of NGF in the Alzheimer's Pathology. *Front Neurosci*. 13:872.
- [82] Sudhakar V, Richardson RM. 2019. Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases. *Neurotherapeutics*. 16(1): 166-75. 

Logista

PARCEL

Transportamos salud

Ayudamos al laboratorio fabricante, distribuidor, almacén por contrato y operador logístico en el reparto capilar de sus productos farmacéuticos y para-farmacéuticos.



Your partner along the way, **all the way**

logistaparcels.com