

A. Jiménez Escrig

Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: de los anticolinesterásicos a las terapias emergentes

Servicio de Neurología
Hospital Ramón y Cajal
Madrid

La actitud terapéutica ante la enfermedad de Alzheimer era hasta hace pocos años, con mucha frecuencia nihilista o se limitaba al control sintomático de las alteraciones de conducta, algo sorprendente para una enfermedad de consecuencias tan devastadoras. Esta actitud ha cambiado de forma importante, siendo la corriente actual la de considerar que aunque la enfermedad no tiene por el momento cura, no quiere decir que no tenga tratamiento. Debido a las devastadoras consecuencias personales y familiares de esta enfermedad, su abordaje terapéutico es de importancia fundamental no sólo para el paciente y sus familiares, sino también para el conjunto de la sociedad. El tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer puede ser dividido en primario o preventivo, secundario y terciario o paliativo. En este momento no existen tratamientos primarios capaces de evitar con éxito la aparición de la enfermedad, pero nos encontramos a las puertas de una batería de posibles tratamientos que incluyen desde antiinflamatorios selectivos del sistema nervioso, agentes inmunológicos como las vacunas o la inmunoterapia pasiva, antioxidantes, inhibidores de la síntesis del colesterol y por último los fármacos estrella basados en la inhibición de las BACE y γ -secretasas. A estos tratamientos se añaden una serie de fármacos que producen una corrección parcial de los trastornos bioquímicos existentes en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Estos tratamientos están basados principalmente en el uso de fármacos con propiedades anticolinesterásicas, a los que se añadirán en los próximos años agonistas selectivos muscarínicos o nicotínicos. Esta terapia de neurotransmisión es capaz de revertir en menor o mayor grado los déficit cognitivos y conductuales de la enfermedad de Alzheimer, retrasar el tiempo de ingreso en instituciones de estos pacientes y posiblemente reducir la velocidad de progresión de la enfermedad.

Palabras clave:

Enfermedad de Alzheimer. Agentes anticolinesterásicos. Agonistas colinérgicos.

Actas Esp Psiquiatr Monogr 2005;3:9-17

Correspondencia:

Adriano Jiménez Escrig

Servicio de Neurología

Hospital Ramón y Cajal

28034 Madrid

Correo electrónico: adriano.jimenez.hrc@salud.madrid.org

Treatment of Alzheimer's disease: from anticholinesterasic to emerging therapies

The therapeutic position against Alzheimer disease was, until the last years, very frequently nihilistic, or limited to the symptomatic control of behaviour disorders, what cause surprise in a disease that has so severe consequences. However, now this position has changed, being at the present, to consider that although the disease has not cure, that does not mean that it has not treatment. Because of the devastating personal and familial effects of the disease, it therapy is of prime importance not only for the patient and her relatives, but also for the society. The therapy of Alzheimer's disease can be subdivided in primary or preventive, secondary and tertiary or palliative. At the present time, we do not have primary treatments that can prevent the apparition of the disease, but we are at the gateway of a set of therapies that include anti-inflammatory drugs selective for the nervous system, immunologic agents such as the vaccine or the passive immunotherapy, antioxidants, cholesterol synthesis inhibitors, and finally the star drugs, based in the inhibition of BACE and γ -secretase. To these therapies, we can add drugs that partially correct the biochemical disorders present in patients with Alzheimer disease. This therapy is based in drugs with anticholinesterasic properties, and selective muscarinic o nicotinic agonist. This neurotransmitter therapy can reverts more or less, the cognitive and behavioral deficits of Alzheimer's disease, delay the time to income to institutions and possibly reduce the rate of progression of the disease.

Key words:

Alzheimer's disease. Anticholinesterase inhibitors. Cholinergic agonist.

INTRODUCCIÓN

Lo primero que salta a la vista cuando se considera el tratamiento de las demencias es que para una enfermedad con las devastadoras consecuencias sobre la persona y su entorno su tratamiento se reduzca a uno o dos fármacos, o incluso algunos pacientes permanezcan sin tratamiento^{1,2}. Al

considerar el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y de las demencias en general es necesario atenerse a tres principios básicos: el primero es que no se dispone de cura para la enfermedad, pero esto no quiere decir que no se disponga de tratamiento³. El segundo principio es evitar caer en el error frecuente de pensar que por la gravedad del trastorno pueden emplearse en estos pacientes tratamientos que no son efectivos, dado que son inocuos al no tener efectos secundarios. El coste de un fármaco no efectivo administrado de forma crónica debe ser considerado y por tanto deberá rechazarse el uso irracional de medicación en estos pacientes⁴. El tercer principio a considerar es que la gravedad de la enfermedad no justifica la aplicación de tratamientos con efectos secundarios indeseables o con una alta morbimortalidad.

Este artículo discute las razones y el estado de progreso de las principales estrategias en desarrollo para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Se revisan varias áreas terapéuticas, incluyendo los inhibidores de la acetilcolinesterasa y otros agentes colinérgicos, tratamientos anti-amiloideos y terapias basadas en la inflamación, sustancialmente las vacunas anti-amiloide.

FÁRMACOS ANTICOLINESTERÁSICOS

El tratamiento actual de los pacientes con enfermedad de Alzheimer en estadios leves o moderados son los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa⁵. El uso de estos fármacos se inició con la tacrina^{6,7}, el primer anticolinesterásico empleado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El primer ensayo doble ciego controlado contra placebo con tacrina se llevó a cabo en 1986⁸, describiéndose una llamativa mejoría con escasa evidencia de efectos adversos en 17 pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada. Los estudios subsiguientes llevados a cabo encontraron mejorías más modestas, de alrededor 1-2,5 puntos, sin que esté claro si esta mejoría tiene significación clínica^{7,9}. Un estudio multicéntrico doble ciego controlado con placebo mostró un cambio medio en el ADAS-cog de 4.1 en el 27% de pacientes que tomando 160 mg/día de tacrina y completaron el estudio^{7,9}. La alta tasa de abandonos se debió a los efectos secundarios anticolinérgicos y sobre todo a la hepatotoxicidad¹⁰⁻¹². Estos hechos, junto con la vida media corta que obliga a tomar la medicación cada 6 h, son los factores que han llevado al rechazo generalizado de este tratamiento^{6,13,14}.

Con el donepezilo se inicia la segunda generación de agentes anticolinesterásicos de vida media más larga y menores efectos secundarios. Se une más selectivamente a la acetilcolinesterasa (AChE) que a la butirilcolinesterasa (BChE) y su vida media de 70 h permite su ingesta en una dosis diaria¹⁵. Dos grandes estudios multicéntricos doble ciego controlados con placebo, con seguimiento durante 12 y 24 semanas, mostraron un efecto significativo, aunque modesto, de esta medicación. La tasa de abandonos fue del 15% en pacientes tomando 5 mg/día y del 32% en los que tomaban

10 mg/día, sin evidenciarse hepatotoxicidad^{11,16}. La mejoría en puntuación del ADAS-cog fue de 3.1 puntos. Ensayos clínicos realizados a más largo plazo han mostrado que se sigue manteniendo la eficacia, como por ejemplo el llevado a cabo por Mohs et al., que muestra reducción en las alteraciones funcionales del 38% respecto al grupo control después de un año de tratamiento¹⁷.

La rivastigmina es un inhibidor de la AChE que fue comercializado recientemente. Presenta una relativa especificidad por un subtipo de AChE conocido como G1 y está presente en mayor concentración en pacientes con EA y en el hipocampo, con lo que podría existir una mayor selectividad en su acción^{18,19}. Un ensayo multicéntrico doble ciego controlado con placebo ha demostrado un efecto positivo en el grupo de tratamiento a dosis altas entre 6 y 12 mg/día, con una mejoría de 4.6 puntos al final de las 26 semanas del ensayo. Un 65% de los pacientes completaron el estudio²⁰.

Posteriormente a la aparición del donepezilo y la rivastigmina, se ha comercializado la galantamina, que presenta sobre los anteriores la característica de que es capaz de tener una acción estimulante postsináptica, por lo que se ha hipotetizado que esto podría permitir ser efectivo en caso de existir daño en los terminales y por tanto ser más eficaz en casos más avanzados o con alteraciones conductuales^{21,22}.

Los cuatro inhibidores de la AChE de los que existe mayor experiencia hasta la fecha han demostrado una mejoría en los síntomas cognitivos en un grupo de pacientes con EA moderado o leve. Hay que tener en cuenta que dada la capacidad de reserva cerebral es preciso tener importantes lesiones para desarrollar síntomas de demencia, lo que hace que cuando los síntomas estén instaurados sea menor la capacidad de estos tratamientos de revertirlos. Todos estos fármacos operan dentro de una ventana terapéutica definida como el rango de inhibición de la AChE asociada con eficacia. Esta ventana se ha establecido entre un 40 a un 90% de inhibición. El máximo nivel de inhibición que puede alcanzarse sin efectos secundarios periféricos probablemente difiera entre ellos. Metodológicamente no es posible comparar los resultados de los ensayos clínicos con estas cuatro drogas entre ellos, por diferencias en el diseño del estudio, selección de los pacientes, dosis, etc. Por el momento la eficacia debe considerarse similar, así como la incidencia de efectos secundarios, a excepción de la tacrina por la hepatotoxicidad. La aparición de vómitos es el factor más importante para limitar su tolerancia, siendo un fenómeno dosis dependiente, que limita la escalada del fármaco, algo que ocurre con mayor frecuencia con la rivastigmina que con el resto de anticolinesterásicos. Además posiblemente existan una diferente tolerancia y eficacia en un paciente individual. El modo de utilización habitual de estos tratamientos es comenzar con una dosis baja para minimizar los efectos secundarios y luego ir aumentando hasta un máximo tolerado en 2 meses aproximadamente. Los efectos secundarios más habituales suelen ser enrojecimiento facial, dispepsia, náusea, vómitos y diarrea generalmente transitorios y du-

rante la fase de escalada. A dosis establecidas puede aparecer anorexia y bradicardia, que no suelen ser los suficientemente relevantes para exigir la retirada de la medicación. Estos efectos adversos suelen corregirse con disminución de la dosis. A largo plazo se ha descrito descarga nasal, síntomas parkinsonianos, mareo, debilidad muscular y pérdida de peso. Se ha descrito convulsiones en un paciente tratado con donepezilo²³. Sin embargo, es difícil atribuir al donepezilo la aparición de crisis epilépticas por la propensión de los pacientes con enfermedad de Alzheimer a presentar epilepsia. Nosotros hemos podido observar un caso similar, con aparición de convulsiones en una paciente con enfermedad de Alzheimer tratada con donepezilo. En este caso las crisis se controlaron fácilmente con fenitoína oral y el donepezilo fue beneficioso para mejorar las alteraciones cognitivas, por lo que se mantuvo sin presentarse posteriores alteraciones.

Todos los ensayos clínicos han encontrado eficacia en el período de seguimiento, que, como máximo, en ensayo doble ciego, ha sido de 6 meses, existiendo pocos estudios abiertos a más largo plazo. En los próximos años conoceremos la respuesta a dos de los principales interrogantes que plantea el uso de fármacos anticolinesterásico en la enfermedad de Alzheimer, que son la capacidad de predecir al iniciar el tratamiento, cuáles son los pacientes que van a responder a esta terapia y en segundo lugar saber si los anticolinesterásicos producen no sólo una mejoría funcional, sino también una disminución de la progresión de la enfermedad. Uno de los problemas que se presenta a la hora de evaluar los pacientes en ensayo clínico con fármacos anticolinesterásicos es la falta de un medida fiable y rápida. La mayoría de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha utilizan como parámetro de eficacia los cambios en el ADAS-cog (subescala cognitiva de la Alzheimer *disease cognitive scale*), el MMSE (minisexamen cognoscitivo) y diferentes escalas de repercusión funcional. Estas escalas adolecen de su alta variabilidad en un mismo individuo en diferentes observaciones y sobre todo que no son escalas cuantitativas, lo que resta potencia estadística a los estudios realizados. Una aproximación que intenta reducir este problema es el uso de parámetros cuantitativos como la variación de la P300 después del tratamiento con anticolinesterásicos. Este potencial evocado cognitivo está relacionado con la existencia de un déficit colinérgico en hipocampo, por lo que se encuentra retardado en pacientes con demencia tipo enfermedad de Alzheimer respecto a otras demencias o individuos sin déficit cognitivos²⁴. Al ser una medida cuantitativa permite apreciar mejor la existencia de variaciones con el tratamiento en pacientes con enfermedad de Alzheimer respecto a los estudios neuropsicométricos o las escalas funcionales. Mediante estudios de evaluación de la latencia de la P300 se ha visto que los fármacos anticolinesterásicos disminuyen el retraso en la latencia de este potencial que genera la enfermedad de Alzheimer, aportando una evidencia biológica *in vivo* de la capacidad de los anticolinesterásicos de revertir el déficit colinérgico^{25,26}. El estudio de la P300 también puede ser útil para detectar que pacientes van a responder a los anticolinesterásicos, encontrándose

que en los pacientes que tuvieron mayor corrección del retraso de la latencia presentaron mayor mejoría cognitiva²⁶. Recientemente se ha descrito un nuevo sistema para detectar la respuesta colinérgica mediante el estudio de la sustancia innominada (área anatómica que corresponde a las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert) con resonancia magnética de alta resolución, encontrándose una mayor corrección de los déficit cognitivos en los pacientes que presentaban menor volumen de este área (lo que refleja mayor degeneración de neuronas colinérgicas)²⁷.

Se ha señalado que los anticolinesterásicos podrían tener además una capacidad de disminuir el deterioro clínico, apoyándose en la acción de la tacrina de inhibir la formación de A β ^{28,29}. En diversos ensayos clínicos con anticolinesterásicos se ha visto que el grupo control si posteriormente inicia tratamiento no es capaz de llegar al mismo nivel que el grupo tratado^{30,31}. Una nueva aproximación para valorar la capacidad «preventiva» de los fármacos anticolinesterásicos es el examen de la variación de parámetros biológicos de la enfermedad como los niveles de A β en plasma, proteína tau en el líquido cefalorraquídeo o marcadores de oxidación como los isoprostanos. La determinación de A β plasmático mediante la técnica de ELISA de doble sandwich es una técnica sencilla y escasamente invasiva. Aunque no hay una correlación entre los niveles plasmáticos de A β y la existencia de demencia, ni entre los niveles plasmáticos y en LCR, lo que parece indicar un origen diferente, existen varias evidencias de que los pacientes con niveles aumentados de A β tienen un mayor riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer. Así, por ejemplo, los sujetos con familiares con enfermedad de Alzheimer presentan niveles mayores de A β en plasma que la población general. Otra evidencia experimental de lo anterior es que en sujetos prostatectomizados el tratamiento con fármacos supresores de andrógenos incrementa los niveles plasmáticos de A β . En este momento nos encontramos realizando un estudio en curso sobre la variación de los niveles plasmáticos de A β en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con donepezilo que permitirá evidenciar el papel preventivo de los fármacos anticolinesterásicos en la enfermedad de Alzheimer.

Finalmente queda por resolver cuándo debe retirarse la medicación en un paciente con enfermedad de Alzheimer con enfermedad en estados más avanzados, siendo esto una decisión individualizada que se tomará en el momento en que el médico y su cuidador no objetiven beneficio de continuar con la ingesta de medicación. En este estado es importante considerar que los anticolinesterásicos pueden ser efectivos no sólo para la mejoría de las alteraciones cognitivas sino también para el control de las alteraciones de conducta de estos pacientes^{32,33}.

Además del uso de los fármacos anticolinesterásicos en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, con el tiempo se está demostrando su posible utilidad en otras demencias, como la demencia por cuerpos de Lewy^{6,34-36} o la demencia vascular^{37,38} y el síndrome de Korsakoff^{39,40} o en

alteraciones cognitivas relacionadas como las que aparecen después de traumatismos craneales severos^{41,42}, el deterioro cognitivo poscirugía en individuos ancianos⁴³ o el deterioro cognitivo de sujetos esquizofrénicos^{44,45}. También se ha descrito su utilidad en trastornos no cognitivos como los tics⁴⁶, la discinesia tardía^{47,48}, los trastornos de conducta asociados al sueño REM⁴⁹ o en la alteración de la atención en los trastornos de hiperactividad^{46,50}.

Otras posibilidades terapéuticas procolinérgicas presentan menor eficacia o se encuentran menos desarrolladas. Los precursores como la colina o la lecitina^{51,52} se han ensayado como tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en pequeños ensayos clínicos sin que se haya evidenciado eficacia, por lo que actualmente esta aproximación se ha abandonado. Los receptores nicotínicos son presinápticos y se encuentran reducidos en pacientes con enfermedad de Alzheimer. En estudios con nicotina en roedores y primates se ha visto que aumenta la liberación de acetilcolina, previene la degeneración de neuronas corticales y mejora el aprendizaje y la memoria⁵³. Además *in vitro* inhibe la formación de proteína β A4⁵⁴. Diversos estudios epidemiológicos han señalado una relación inversa entre el hábito tabáquico y la enfermedad de Alzheimer⁵⁵, aunque esto ha sido rebatido en un estudio reciente sobre el tema⁵⁶. Asimismo se han realizado dos ensayos sobre el efecto de parches de nicotina en pacientes con enfermedad de Alzheimer, encontrándose en uno de ellos leve efecto positivo sobre el aprendizaje, pero no sobre la memoria o la alteración cognitiva global, y no viéndose efectos positivos en el segundo estudio⁵⁷. Los agonistas muscarínicos colinérgicos permiten una aproximación terapéutica diferente a la enfermedad. Los receptores muscarínicos, especialmente los receptores M1, están relativamente preservados comparativamente con la pérdida de la innervación colinérgica presináptica⁵⁸. Dado que el receptor M1 es el subtipo más abundante en hipocampo y corteza, su activación es una opción atractiva en el tratamiento de estos pacientes⁵⁹. Además hay evidencias experimentales de disminución de la secreción de A β por la activación de estos receptores, así como de aumento de la síntesis de factores de crecimiento neuronal²⁹. El más conocido agonista M1, la xanomelina, demostró eficacia clínica en un estudio doble ciego controlado de 343 pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada⁶⁰. Como dato de interés, aparte de la mejoría cognitiva evidenciada mediante el ADAS-cog, se encontró una disminución en la sintomatología delirante, alucinaciones y agitación en los pacientes tratados, lo que abre la vía de utilización de estos agentes para reducir las alteraciones de comportamiento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, la presencia de alteraciones gastrointestinales inevitables impiden el uso continuado de esta vía, por lo que este fármaco se ha abandonado en su uso oral, estando actualmente en ensayo en fase 2 su administración transdérmica en parche. Otro tratamiento potencial relacionado es el uso de NGF intraventricular, dado que durante el desarrollo de las neuronas colinérgicas de los núcleos basales, éstas expresan receptores para NGF⁶¹. En la vida adulta estas neuronas to-

davía responden al NGF que es capaz de prevenir la lesión inducida de estas neuronas. Sin embargo, el uso intraventricular de NGF no está exenta de efectos secundarios; el principal de ellos, la aparición de dolor crónico por la estimulación talámica que se produce. Por ello recientemente se está intentando una estimulación selectiva de las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert mediante el uso de terapia génica *ex vivo* que evite este efecto secundario que es limitante para su uso. Este tratamiento, actualmente en fase I de ensayo clínico, consiste en la obtención de fibroblastos de tejido subcutáneo, su transfección mediante un adenovirus en cuyo genoma se ha insertado el cDNA del NGF, lo que permite insertar este gen en el genoma de los fibroblastos. Estos fibroblastos se cultivan, incrementándose su número y posteriormente se introducen mediante cirugía esterotáctica en diversos puntos del cerebro basal⁶². Una aproximación diferente es el trasplante de tejidos fetales ricos en acetilcolina, que se ha visto disminuye las alteraciones cognitivas en primates con lesiones de los núcleos basales^{63,64}.

TERAPIAS EMERGENTES

Salvo por el posible papel preventivo sobre la progresión de la enfermedad de los fármacos anticolinesterásicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer o del uso de células productoras de factores de crecimiento, estos tratamientos deben considerarse como meramente sintomáticos. La experiencia clínica habitual es ésta y los pacientes, pese al tratamiento con el que puede en algunos casos encontrarse una respuesta inicial, van a ir empeorando progresivamente. Por ello, aparte de este tratamiento sintomático, en los meses recientes se empiezan a presentar nuevas posibilidades terapéuticas basadas en el mejor conocimiento de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer, que se ha logrado en estos últimos años⁶⁵. En la figura 1 se describe de forma esquematizada las tres principales vías de desarrollo de la enfermedad. La primera es el exceso de producción de A β , lo que puede producirse por diversos mecanismos, entre ellos el aumento del procesamiento por β y γ -secretasa. Una vez depositado el A β en el neuropilo diversos factores aumentan la agregabilidad del péptido y su toxicidad, como son el procesamiento posterior del A β por la butirilcolinesterasas y otros péptidos depositados en la placa senil, la unión a metales como el cobre, cinc y hierro, que van a incrementar el efecto oxidante del péptido y la acción inflamatoria del depósito proteico, prevenible mediante el uso de antiinflamatorios. Finalmente, el tercer mecanismo es la alteración en los mecanismos de retirada del péptido A β de la placa senil. Estudios recientes mediante microscopía con multifotón sensibilizado mediante estimulación se conoce hoy que las placas seniles no son lesiones estables, sin dinámicas, que se incrementan o disminuyen, incluso pueden desaparecer⁶⁶. En este mecanismo de retirada están implicadas las proteínas apolipoproteína E o la α 2-macroglobulina, que van a vehicular el A β al receptor de la lipoproteína, que internaliza el A β para su degradación intracelular.

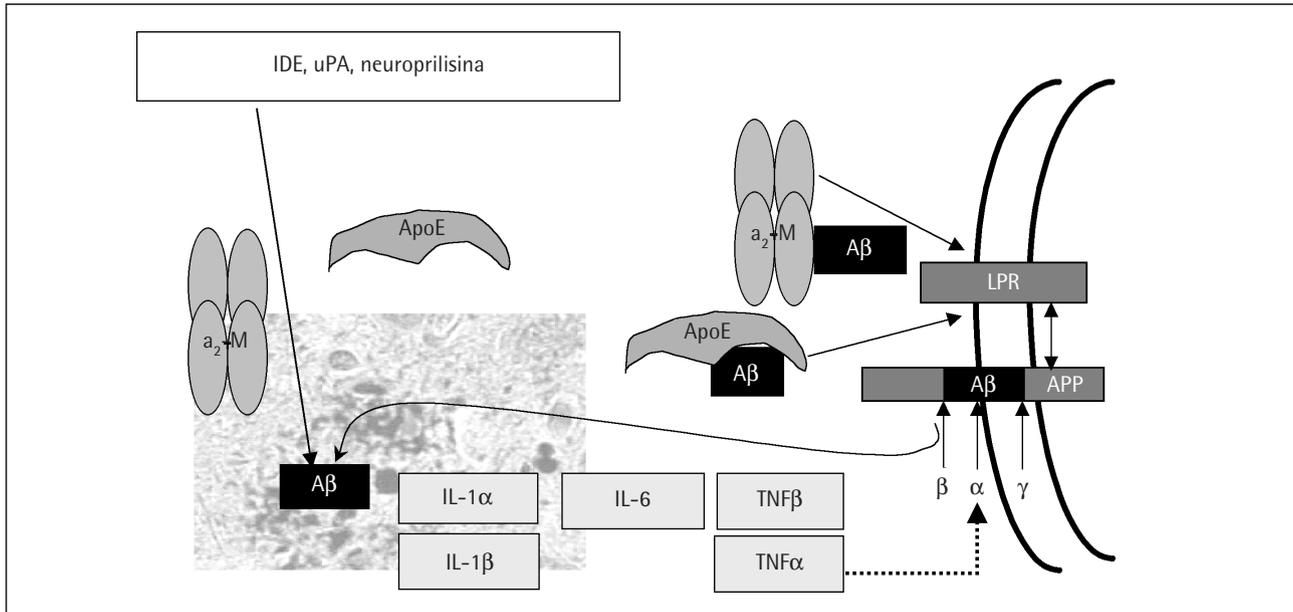


Figura 1 Formación y degradación del A β . La acción de los enzimas β y γ -secretasa genera el péptido A β , que se deposita en la placa senil. A este nivel actúan diversas proteínas que aumentan la agregabilidad y toxicidad del A β (α_2 -macroglobulina, apolipoproteína E y citocinas). Las primeras a su vez intervienen en la capacidad de remover el A β de la placa, transportándolo hasta el receptor de la lipoproteína. Las citocinas pueden además favorecer la acción de la α -secretasa y por tanto disminuir la producción de A β . Finalmente existen una serie de proteínas que degradan al péptido A β in situ, como la enzima degradante de la insulina, el activador del plaminógeno o la neuroprilina.

De acuerdo con el esquema anterior, en los últimos años han aparecido una serie de nuevos tratamientos cuyo fin no es mejorar sintómicamente al paciente con enfermedad de Alzheimer, sino evitar la aparición de la enfermedad o su progresión si ésta ya está instaurada. Se las conoce como las terapias emergentes porque han aparecido bruscamente y porque siguen líneas hasta hace poco desconocidas en el tratamiento de las demencias. A continuación revisaremos los mecanismos y el estado actual de estas terapias, que incluyen los fármacos inhibidores de las BACE y γ -secretasa, los fármacos basados en mecanismos inflamatorios, la vacuna de A β y el uso de antiinflamatorios no esteroideos y finalmente el uso de terapias reductoras del colesterol.

Inhibidores de las secretasas

El péptido A β se genera por la endoproteólisis de la proteína precursora de amiloide (APP), una proteína de membrana que se expresa en múltiples tejidos. Una proteasa llamada β -secretasa inicialmente rompe la APP para formar el extremo N-terminal en el residuo Asp+1, originando dos péptidos: uno que se va a secretar al medio, denominado APP β , y otro conocido como el fragmento C99, correspondiente al fragmento unido a la membrana del APP. Después del corte de la β -secretasa, el fragmento C99 es el sustrato de la γ -secretasa que genera el corte C-terminal del A β formando el péptido A β que se secreta al medio. Si en lugar de

la γ -secretasa actúa una tercera secretasa, conocida como α -secretasa, se corta la APP en la zona intermedia del A β en el aminoácido Leu+17, evitándose la formación de un péptido amiloidogénico (fig. 2).

Durante los últimos años las secretasas han sido objeto de intensa investigación por su potencial para evitar la formación de péptidos amiloidogénicos, especialmente la β -secretasa, conociéndose varias aspartato proteasas con esta función denominadas BACE (β -site APP cleaving enzyme). Las BACE son muy atractivas como diana de fármacos por ser la que inicia la formación del péptido A β y porque parece ser el enzima limitante de la producción de A β . Poco a poco se está empezando a conocer la estructura de las secretasas. Tres diferentes proteasas presentan actividad α -secretasa: TACE (tumor necrosis factor- α converting enzyme), ADAM-10 (una disintegrina y metaloproteasa) y la proproteína convertasa PC-7. La presenilina-1 y 2, proteínas cuyas mutaciones originan las formas más comunes de enfermedad de Alzheimer familiar de inicio precoz, parecen ser las γ -secretasas o al menos la parte activa de ésta por cuanto en ausencia de éstas no aparece la actividad γ -secretasa. Finalmente, la β -secretasa se ha identificado como la aspartato proteasa transmembrana BACE1, también conocida como Asp2 (aspartato proteasa 2) o memapsina 2 (*membrane aspartic protease/pepsin 2*). El análisis filogenético de BACE1 y su parálogo BACE2, comparándolo con otras aspartato proteasas, permite ver que BACE1 y BACE2

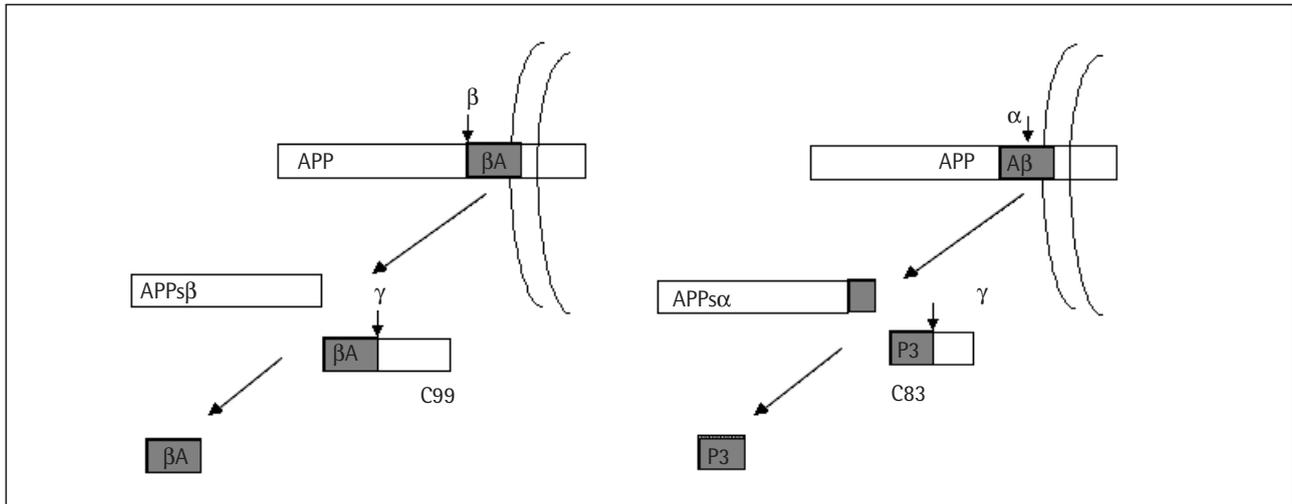


Figura 2 | Procesamiento de la proteína precursora de amiloide (APP). Mediante la β -secretasa se produce un péptido soluble llamado APPs β y otro de 99 aminoácidos (C99) que por la acción de la γ -secretasa el péptido A β . La acción alternativa de la α -secretasa genera un pequeño péptido P3 que no es amiloidogénico.

definen una nueva familia de aspartato proteasas transmembrana, que está relacionada con la familias de las pepsinas (pepsinógeno A y C, catepsinas D y E, renina) y más remotamente con las aspartato proteasas retrovirales (HIV asp, MMLV asp, RSV asp). El alto grado de homología entre BACE1 y BACE2 sugiere que esta última también funcione como β -secretasa. Curiosamente, BACE2 se encuentra localizada en el cromosoma 21 en la región obligatoria del síndrome de Down (región cuya duplicación origina el fenotipo de este síndrome). Además de la actividad β -secretasa de la BACE2, este enzima corta la APP, incluso con mayor eficiencia, en una posición más cercana a la de la α -secretasa (Phe+19, Phe+20). Este dato, junto con los estudios de expresión de mRNA de BACE2 en tejido cerebral, mucho menor que la de la BACE1, hace que se piense que este enzima juega un papel mucho menor en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Al igual que se han desarrollado drogas que inhiben otras aspartato proteasas como la renina o la HIV proteasa, es posible conseguir una inhibición similar de la BACE1. Para desarrollar un inhibidor de este enzima es preciso tener en cuenta las siguientes características: debe ser suficientemente liposoluble para atravesar la barrera hematoencefálica y suficientemente selectivo para no inhibir la BACE2 u otras aspartato proteasas. El conocimiento de la estructura del lugar activo de la BACE1 ayuda a conocer el diseño de drogas inhibidoras. Como la estructura de los sitios activos de las aspartato proteasas está bien conservado, la estructura de la pepsina se ha utilizado como modelo para conocer la de la BACE1 y su interacción con la APP. El análisis con rayos X de la estructura de la BACE1 ha confirmado que la Arg296, que interacciona con el residuo P1' Asp+1, y el «bolsillo» de aminoácidos hidrofóbicos formado para acomodar el residuo P1 juegan un papel primordial en la unión con el sustrato. Hasta la fecha se han descrito dos inhibidores de este locus activo de la BACE1. El primero

P10-P4'Stat-Val contiene un residuo San en P2, un grupo estatina en P1, y una Val en P1'. El segundo, llamado OM99-2, está formado por P4-P4', con AsnLeu en P2-P1, Ala en P1, y un grupo hidroxietileno entre P1 y P1'. Sin embargo, el gran tamaño que tienen estos inhibidores impide su uso terapéutico, pero han servido para conocer y caracterizar la BACE1 y como punto de partida para desarrollar drogas inhibidoras.

Respecto al uso de inhibidores de la γ -secretasa como fármacos para la enfermedad de Alzheimer, la consideración de que las γ -secretasas son enzimas implicadas en el procesamiento de Notch y la inviabilidad del ratón *knock-out* para γ -secretasa hizo que inicialmente no se considerara como una diana para desarrollar drogas inhibidoras. Sin embargo, sin que se conozca la causa, ciertos inhibidores de γ -secretasa no inhiben el corte de Notch, lo que permitiría su uso. Además no se conoce bien cual sería el efecto de la inhibición de Notch en el individuo adulto. Debido a la ausencia de actividad γ -secretasa en ratones *knock-out* para presenilina o producida por inhibidores de la presenilina, se piensa que la presenilinas 1 y 2, proteínas que, junto con la proteína precursora de amiloide, están codificadas por los tres genes en los que se han encontrado mutaciones en sujetos con enfermedad de Alzheimer familiar hereditaria autosomal dominante de inicio precoz, son la γ -secretasa o forma parte de un complejo de péptidos que formarían la γ -secretasa, conteniendo el sitio activo de esta proteasa. Se conocen diversas sustancias con actividad inhibidora de γ -secretasa. El primero de ellos, un péptido aldehído, que originariamente desarrollados para bloquear la cisteín proteasa calpaina. Posteriormente se ha conocido un inhibidor de la γ -secretasa mediante difluorocetona. Mediante inhibidores de la γ -secretasa se conoce que la presenilina es cortada en dos fragmentos N y C terminal y que ambos fragmentos son activos. Finalmente, otras aspartato proteasas que hoy día tienen uso terapéutico, como son los inhibidores de la renina o

los inhibidores de las proteasas del virus de inmunodeficiencia humana, son un punto de partida para el diseño de fármacos con acción inhibitoria de la γ -secretasa.

Inmunización

Basándose en la idea de que la retirada del A β es una medida eficaz para prevenir la toxicidad neuronal de los depósitos, Schenk et al. han desarrollado un tratamiento que consiste en producir inmunización con un péptido que contiene los seis últimos aminoácidos del péptido A β ⁶⁷. Este tratamiento fue ensayado primero en ratones transgénicos en los que se ha demostrado que previene la aparición de depósitos visibles de A β cuando se administra a ratones a los 3 meses y administrada a los 11 meses, tiempo en el que el ratón transgénico ya ha desarrollado depósitos, produce una reversión parcial de éstos. Esto último sugiere que esta terapia podría ser efectiva si se aplica a individuos que ya han desarrollado enfermedad de Alzheimer. La mejoría evidenciada con la vacuna en ratones transgénicos no sólo consistía en la reducción de los depósitos, sino también en diferentes pruebas cognitivas^{68,69}. Posteriormente se ha demostrado también que la administración pasiva de anticuerpos contra el péptido A β también permite reducir los depósitos cerebrales de material amiloide⁷⁰ y recientemente se ha ensayado con éxito en ratones la terapia de inmunización crónica mediante administración intranasal⁷¹.

El mecanismo de acción de la inmunización parece deberse a que la unión del anticuerpo con el A β desencadena un proceso a través de la Fc de fagocitosis por la microglía y posterior hidrolización del A β . A los 2-3 días de la aplicación del anticuerpo la microglía retira la mayor parte de la placa. Este resultado no se observa si se aplica un anticuerpo inespecífico o sólo el Fab o si se bloquea el receptor Fc⁷². Sin embargo, aparte de la capacidad de remover el A β deben existir otros factores, como una disminución de la agregación del péptido producida por los anticuerpos por cuanto se ha encontrado una mejoría en las pruebas cognitivas antes de que comience la desaparición de las placas⁷³. Los estudios con la vacuna de A β completaron los ensayos en fase I, sobre toxicidad, realizados en 80 pacientes y se iniciaron el año pasado los ensayos en fase II, que han abarcado hasta la fecha 375 pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada en cinco países, incluida España. Lamentablemente, en el mes de marzo de 2002 la compañía Elan, promotora del ensayo, ha anunciado la detención de este estudio por la aparición de 15 casos de encefalitis en pacientes tratados con la vacuna en Francia. No se conoce aún cual ha sido el mecanismo que ha producido la inflamación en estos pacientes, especulándose con la posibilidad de una reactivación del virus herpes simple tipo I, latente en el sistema nervioso central. Pudiera ser que la vacuna no fuera tóxica en el ratón transgénico, que no presenta el péptido contra él que va dirigido la vacuna y que además tiene su propio A β endógeno⁷⁴, pero sí en el humano. En la mayoría de los sujetos en los que ha aparecido encefalitis ésta ocu-

rrió en la segunda inoculación de la vacuna, pero han existido casos en la primera inmunización y en la tercera. Pese a lo anterior, y mientras termina por aclararse la causa de la inflamación que se ha producido en estos pacientes, otros grupos están desarrollando otras alternativas como son la administración de anticuerpos, dado que se ha demostrado que la inoculación pasiva de anticuerpos anti-A β -intraperitoneal al ratón es capaz de disminuir los depósitos amiloides de las placas seniles⁷⁰. Sin embargo, esto último tampoco se encuentra exento de riesgos por cuanto la administración crónica de anticuerpos puede ser causa de enfermedad del suero. Por ello, el grupo de Frangione ha desarrollado una nueva vacuna posiblemente menos tóxica que va dirigida contra el extremo N-terminal del péptido A β más soluble y con vistas a eliminar la fracción soluble del A β y de conseguir una redistribución del péptido que consiga una disminución de los depósitos cerebrales de amiloide⁷⁵. Esta vacuna ha sido probada con éxito en ratones transgénicos, pero aún no se dispone de estudios en humanos.

CONCLUSIONES

Los tratamientos actuales de la enfermedad de Alzheimer son principalmente sintomáticos basados en la inhibición de la acetilcolinesterasa. Pero son necesarios mejores terapias de esta enfermedad tanto sintomáticas como capaces de detener el deterioro o incluso prevenir la aparición de la enfermedad. Estas terapias incluirán agentes colinérgicos de acción larga y agonistas muscarínicos específicos, con mejor perfil de seguridad y agentes terapéuticos que interfieran con la síntesis, depósito y agregación de A β . En este momento se están realizando, aparte de los ya referidos, ensayos clínicos con otras moléculas como compuestos con actividad similar al NGF, como la AIT-082 y la cerebrolina⁷⁶, agentes antiinflamatorios específicos del sistema nervioso como los derivados 3-amino-6-fenil-piradazínicos, antioxidantes y agentes inhibidores de la síntesis del colesterol⁷⁷, en un intento de combatir la progresión de la enfermedad y quizás prevenirla a partir de los actuales conocimientos sobre su patogenia que disponemos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Doraiswamy PM, Steffens DC. Combination therapy for early Alzheimer's disease: what are we waiting for? *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1322-4.
2. Parnetti L, Senin U, Mecocci P. Cognitive enhancement therapy for Alzheimer's disease. The way forward. *Drugs* 1997;53:752-68.
3. Sirvio J. Strategies that support declining cholinergic neurotransmission in Alzheimer's disease patients. *Gerontology* 1999; 45(Suppl. 1):3-14.
4. Pryse-Phillips W. Do we have drugs for dementia? *No Arch Neurol* 1999;56:735-7.
5. Geaney D, Soper N, Shepstone Bea. Effect of central cholinergic stimulation on regional blood flow in Alzheimer's disease. *Lancet* 1990;335:1484-7.

6. Wilcock GK, Scott MI. Tacrine for senile dementia of Alzheimer's or Lewy body type. *Lancet* 1994;344:544.
7. Knopman D, Scheneider L, Davis K. Long-term tacrine (Cognex) treatment: effects on nursing home placement and mortality. *Neurology* 1996;47:166-77.
8. Giacobini E. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease therapy: from tacrine to future applications. *Neurochem Int* 1998;32:413-9.
9. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI, for the Tacrine Study Group. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tracrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1993; p. 985-91.
10. Estadieu MC, Machou C, Berthezene P, Pastor MJ, Angelini B, Bohor M, et al. Tolerance-efficacy outcome of one year of tacrine utilization in 100 Alzheimer's disease cases. *Therapie* 1998;53:67-76.
11. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT, Alcala B, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50:136-45.
12. Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT, Donepezil Study Grp. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease—a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Intern Med* 1998;158:1021-31.
13. Wimo A, Karlsson G, Nordberg A, Winblad B. Treatment of Alzheimer disease with tacrine: a cost-analysis model. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11:191-200.
14. Conway EL. A review of the randomized controlled trials of tacrine in the treatment of Alzheimer's disease: methodologic considerations. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:8-17.
15. Wilkinson D. Clinical experience with donepezil (aricept) in the UK. *J Neural Transm* 1998;(Suppl.)54:311-5.
16. Tiseo PJ, Vargas R, Perdomo CA, Friedhoff LT. An evaluation of the pharmacokinetics of donepezil HCl in patients with impaired hepatic function. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(Suppl. 1):51-5.
17. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001;57:481-8.
18. Polinsky RJ. Clinical pharmacology of rivastigmine: a new-generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther* 1998;20:634-47.
19. Sim A. Rivastigmine: a review. *Hosp Med* 1999;60:731-5.
20. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al, the B303 Exelon Study Group. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999;318:633-40.
21. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000;54:2261-8.
22. Galantamine (reminyl) for Alzheimer's disease. *Med Lett Drugs Ther* 2001;43:53-4.
23. Babic T, Zurak N. Convulsions induced by donepezil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:410.
24. Jimenez-Escrig A, Fernández-Lorente J, Herrero A, Barón M, Lousa M, de Blas G, et al. Event-related evoked potential P300 in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13:27-32.
25. Jiménez-Escrig A, Fernández-Lorente J, Barón M, Lousa M, de Blas G, Gobernado J. Event related evoked potential P300 latency reveals cholinergic enhancement produced by cholinesterase inhibitor rivastigmine in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Reports* 2001;4:17-22.
26. Thomas A, Iacono D, Bonanni L, D'Andrea Matteo G, Onofri M. Donepezil, rivastigmine and vitamin E in Alzheimer disease: a combined P300 event-related potentials/neuropsychologic evaluation over 6 months. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:31-42.
27. Hanyu H, Tanaka Y, Sakurai H, Takasaki M, Abe K. Atrophy of the substantia innominata on magnetic resonance imaging and response to donepezil treatment in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2002;319:33-6.
28. Lahiri DK, Farlow MR, Sambamurti K. The secretion of amyloid beta-peptides is inhibited in the tacrine-treated human neuroblastoma cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1998;62:131-40.
29. Pavia J, de Ceballos ML, de la Cuesta FS. Alzheimer's disease: relationship between muscarinic cholinergic receptors, beta-amyloid and tau proteins. *Fundam Clin Pharmacol* 1998;12:473-81.
30. Rogers SL, Friedhoff LT. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: an interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8:67-75.
31. Farlow M, Anand R, Messina J Jr, Hartman R, Veach J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2000;44: 236-41.
32. Weiner MF, Martin-Cook K, Foster BM, Saine K, Fontaine CS, Svetlik DA. Effects of donepezil on emotional/behavioral symptoms in Alzheimer's disease patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61: 487-92.
33. Lanctot KL, Herrmann N. Donepezil for behavioural disorders associated with Lewy bodies: a case series. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:338-45.
34. Wesnes KA, McKeith IG, Ferrara R, Emre M, Del Ser T, Spano PF, et al. Effects of rivastigmine on cognitive function in dementia with lewy bodies: a randomised placebo-controlled international study using the cognitive drug research computerised assessment system. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13:183-92.
35. Skjerve A, Nygaard HA. Improvement in sundowning in dementia with Lewy bodies after treatment with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:1147-51.
36. Rojas-Fernández CH. Successful use of donepezil for the treatment of dementia with Lewy bodies. *Ann Pharmacother* 2001; 35:202-5.
37. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a comparison trial on efficacy and tolerability for 12 months follow-up. *Eur J Neurol* 2001;8:361-2.
38. Méndez MF, Younesi FL, Perryman KM. Use of donepezil for vascular dementia: preliminary clinical experience. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:268-70.
39. Iga JI, Araki M, Ishimoto Y, Ohmori T. A case of Korsakoff's syndrome improved by high doses of donepezil. *Alcohol Alcohol* 2001;36:553-5.
40. Sahin HA, Gurvit IH, Bilgic B, Hanagasi HA, Emre M. Therapeutic Effects of an acetylcholinesterase inhibitor (donepezil) on memory in wernicke-Korsakoff's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25:16-20.

41. Whelan FJ, Walker MS, Schultz SK. Donepezil in the treatment of cognitive dysfunction associated with traumatic brain injury. *Ann Clin Psychiatry* 2000;12:131-5.
42. Taverni JP, Seliger G, Lichtman SW. Donepezil medicated memory improvement in traumatic brain injury during post acute rehabilitation. *Brain Inj* 1998;12:77-80.
43. Dodds C, Allison J. Postoperative cognitive deficit in the elderly surgical patient. *Br J Anaesth* 1998;81:449-62.
44. Stryjer R, Bar F, Strous RD, Baruch Y, Rabey JM. Donepezil management of schizophrenia with associated dementia. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:226-9.
45. Risch SC, McGurk S, Horner MD, Nahas Z, Owens SD, Molloy M, Gilliard C, et al. A double-blind placebo-controlled case study of the use of donepezil to improve cognition in a schizoaffective disorder patient: functional MRI correlates. *Neurocase* 2001; 7:105-10.
46. Hoopes SP. Donepezil for Tourette's disorder and ADHD. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:381-2.
47. Caroff SN, Campbell EC, Havey JC, Sullivan KA, Katz IR, Mann SC. Treatment of tardive dyskinesia with donepezil. *J Clin Psychiatry* 2001;62:128-9.
48. Caroff SN, Campbell EC, Havey J, Sullivan KA, Mann SC, Gallop R. Treatment of tardive dyskinesia with donepezil: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:772-5.
49. Ringman JM, Simmons JH. Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: a report of three cases. *Neurology* 2000; 55:870-1.
50. Popper CW. Pharmacologic alternatives to psychostimulants for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000;9:605-46.
51. Amenta F, Parnetti L, Gallai V, Wallin A. Treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimer's disease with cholinergic precursors. Ineffective treatments or inappropriate approaches? *Mech Ageing Dev* 2001;122:2025-40.
52. Higgins JP, Flicker L. Lecithin for dementia and cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001015.
53. Woodruff-Pak DS, Santos IS. Nicotinic modulation in an animal model of a form of associative learning impaired in Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 2000;113:11-9.
54. Kihara T, Shimohama S, Urushitani M, Sawada H, Kimura J, Kume T, et al. Stimulation of alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors inhibits beta-amyloid toxicity. *Brain Res* 1998;792: 331-4.
55. Lee PN. Smoking and Alzheimer's disease: a review of the epidemiological evidence. *Neuroepidemiology* 1994;13:131-44.
56. Ott A, Breteler MMB, van Harskamp F, Stijnen T, Hofman A. Incidence and risk of dementia - The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:574-80.
57. Snaedal J, Johannesson T, Jonsson J, Gylfadottir G. The effects of nicotine in dermal plaster on cognitive function in patients with Alzheimer's disease. *Dementia* 1996;7:47-52.
58. Mufson EJ, Jaffar S, Levey AI. M2 muscarinic acetylcholine receptor-immunoreactive neurons are not reduced within the nucleus basalis in Alzheimer's disease: Relationship with cholinergic and galaninergic perikarya. *J Comp Neurol* 1998;392: 313-29.
59. Fishers A. M-1 muscarinic agonist treatment reverses cognitive and cholinergic impairments of apolipoprotein E-deficient mice. *J Neurochem* 1998;70:1991-7.
60. DeLapp N, Wu S, Belagaje R, Johnstone E, Little S, Shannon H, et al. Effects of the M1 agonist xanomeline on processing of human beta- amyloid precursor protein (FAD, Swedish mutant) transfected into Chinese hamster ovary-m1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;244:156-60.
61. Wallace WC, Akar CA, Lyons WE. Amyloid precursor protein potentiates the neurotrophic activity of NGF. *Mol Brain Res* 1997; 52:201-12.
62. Conner JM, Darracq MA, Roberts J, Tuszyński MH. Nontropic actions of neurotrophins: subcortical nerve growth factor gene delivery reverses age-related degeneration of primate cortical cholinergic innervation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:1941-6.
63. Li YJ, Conrad JA, Low WC. Transplantation of cholinergic-rich spinal tissue from spontaneously aborted human fetuses into a rodent model of Alzheimer's disease. *Transplant Proc* 1994;26: 3336-7.
64. Stahl T, Goldammer A, Lushekina E, Beck M, Schliebs R, Bigl V. Long-term basal forebrain cholinergic-rich grafts derived from trisomy 16 mice do not develop beta-amyloid pathology and neurodegeneration but demonstrate neuroinflammatory responses. *Int J Dev Neurosci* 1998;16:763-75.
65. Wilcock GK, Harrold PL. Treatment of Alzheimer's disease: future directions. *Acta Neurol Scand* 1996;(Suppl.)165:128-36.
66. Kimchi EY, Kajdasz S, Bacskaï BJ, Hyman BT. Analysis of cerebral amyloid angiopathy in a transgenic mouse model of Alzheimer disease using *in vivo* multiphoton microscopy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60:274-9.
67. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999;400:173-7.
68. Ingram DK. Vaccine development for Alzheimer's disease: a shot of good news. *Trends Neurosci* 2001;24:305-7.
69. Younkin SG. Amyloid beta vaccination: reduced plaques and improved cognition. *Nat Med* 2001;7:18-9.
70. Bard F, Cannon C, Barbour R, Burke RL, Games D, Grajeda H, et al. Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nat Med* 2000;6:916-9.
71. Lemere CA, Maron R, Selkoe DJ, Weiner HL. Nasal vaccination with beta-amyloid peptide for the treatment of Alzheimer's disease. *DNA Cell Biol* 2001;20:705-11.
72. Games D, Bard F, Grajeda H, Guido T, Khan K, Soriano F, et al. Prevention and reduction of AD-type pathology in PDAPP mice immunized with A beta 1-42. *Ann N Y Acad Sci* 2000;920:274-84.
73. Thatte U. AN-1792 (Elan). *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2: 663-7.
74. Check E. Nerve inflammation halts trial for Alzheimer's drug. *Nature* 2002;415:462.
75. Sigurdsson EM, Scholtzova H, Mehta PD, Frangione B, Wisniewski T. Immunization with a nontoxic/nonfibrillar amyloid-beta homologous peptide reduces Alzheimer's disease-associated pathology in transgenic mice. *Am J Pathol* 2001;159:439-47.
76. Grundman M, Corey-Bloom J, Thal LJ. Perspectives in clinical Alzheimer's disease research and the development of anti-dementia drugs. *J Neural Transm* 1998(Suppl.);53:255-75.
77. Cucchiara B, Kasner SE. Use of statins in CNS disorders. *J Neurol Sci* 2001;187:81-9.