



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

“LA CONTROVERTIDA APROBACIÓN POR LA FOOD AND DRUG
ADMINISTRATION (FDA) DE ADUCANUMAB CONTRA EL ALZHEIMER”

“CONTROVERSIAL FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)
APPROVAL OF ADUCANUMAB FOR ALZHEIMER'S DISEASE”

Autor/a: Alicia Rico Ferrete

Director/es: Mónica Tramullas Fernández

Santander, junio 2022

ÍNDICE

1.	RESUMEN	3
2.	ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	3
2.1.	EPIDEMIOLOGÍA	4
2.2.	ETIOPATOGENÍA	4
2.2.1.	PLACAS SENILES (SP)	4
2.2.2.	OVILLOS NEUROFIBRILARES (NFT)	5
2.2.3.	PÉRDIDA SINÁPTICA	5
2.3.	CUADRO CLÍNICO	5
2.3.1.	FENOTIPO TÍPICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	5
2.3.2.	ETAPAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	6
2.3.3.	SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS	6
2.3.4.	VARIANTES ATÍPICAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	7
2.4.	DIAGNÓSTICO	7
2.4.1.	PRUEBAS NEUROCOGNITIVAS	8
2.4.2.	EXAMEN FÍSICO	9
2.4.3.	BIOMARCADORES	9
2.5.	PRONÓSTICO	15
3.	OBJETIVOS	16
4.	MÉTODOS	16
5.	ANTICUERPOS MONOCLONALES Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	17
5.1.	ANTICUERPOS MONOCLONALES Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	17
5.2.	OPCIONES TERAPEÚTICAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: DIANAS DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES Y REVISIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES HUMANIZADOS USADOS EN LA EA	18
5.2.1.	TRATAMIENTO ACTUAL	18
5.2.2.	TERAPIAS FUTURAS	22
6.	ADUCANUMAB	31

6.1.	¿QUÉ ES EL ADUCANUMAB?	31
6.2.	MECANISMO DE ACCIÓN	31
6.2.1.	FARMACODINÁMICA	31
6.2.2.	FARMACOCINÉTICA	31
6.3.	ADMINISTRACIÓN Y EFECTOS ADVERSOS	32
6.3.1.	ADMINISTRACIÓN	32
6.3.2.	EFECTOS ADVERSOS	32
6.4.	CONTRAINDICACIONES Y TOXICIDAD	32
6.4.1.	ARIA	33
6.5.	ADUCANUMAB PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	37
6.6.	ENSAYOS CLÍNICOS: ENGAGE Y EMERGE	37
6.7.	ADUCANUMAB Vs OTROS FÁRMACOS CON EL MISMO MECANISMO DE ACCIÓN	42
6.8.	CONTROVERSIA DE ADUCANUMAB	44
7.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	45
8.	CONCLUSIÓN	47
9.	AGRADECIMIENTOS	48

1. RESUMEN

La Enfermedad de Alzheimer es un importante problema de salud mundial en nuestros tiempos.

Con los años, se han ido desarrollando diferentes teorías acerca del origen etiológico de dicha enfermedad.

En los últimos tiempos se ha ido investigando y avanzando en el ámbito de las posibilidades terapéuticas de estos pacientes. En la última década se ha avanzado mucho sobre este tema, desarrollándose nuevas terapias basadas en terapia inmune y un abordaje multidisciplinar. Produciéndose el 7 junio de 2021 la aprobación por parte de la FDA (Food and Drug Administration) del fármaco “aducanumab”. Aducanumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la acumulación de beta amiloide en el cerebro, cuyos resultados podrían ser un efecto modificador en la progresión de la enfermedad de Alzheimer, convirtiéndose de este modo en el primer fármaco capaz de modificar la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

Esta aprobación únicamente se produjo por parte de la FDA, ya que la EMA (Agencia Europea del Medicamento) desestimó su aprobación. Como consecuencia de todo ello, la aprobación de este nuevo fármaco supuso una gran revolución mediática, en todos los sentidos.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a global health issue of our times. Over the years, different theories have been developed regarding the etiological origin of this disorder.

In recent times, research has been carried out and further progress has been made in the therapeutic possibilities of the patients. In the last decade, a great deal of progress has been achieved in this area and there are new therapies based on immunotherapy and multidisciplinary approaches. On June 7, 2021, the FDA (Food and Drug Administration) approved the drug “aducanumab”. Aducanumab is a monoclonal antibody directed against the accumulation of amyloid beta in the brain and the results could have a modifying effect on the progression of Alzheimer's disease. In such a way, it becomes the first drug capable of modifying the progression of Alzheimer. This approval only came from the FDA, since the EMA (European Medicines Agency) rejected it.

Consequently, the approval of this new drug became a media revolution in every sense.

2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es considerada un importante problema de salud pública ya que afecta a una gran parte de la población mundial. Actualmente existen diferentes tratamientos sintomáticos, sin embargo, no existen tratamientos modificadores del curso de la enfermedad.

2.1. EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente la población mundial se está envejeciendo, esto es debido a un aumento de la esperanza de vida junto con un descenso de la natalidad. Como consecuencia de esto y dado que la EA está ligada a la edad y envejecimiento. Según estudios basados en el análisis del censo poblacional mundial, se estima que para 2050 podría haber en torno a 13,8 millones de personas con EA. En la actualidad, hay más de **36,5 millones** de personas a nivel mundial diagnosticadas de demencia, de las cuales, la demencia más prevalente es la EA. Se calcula que anualmente hay cerca de 7 millones de nuevos diagnósticos. Se prevé que estas cifras sigan aumentando conforme se envejezca nuestra población. Si bien es cierto que existen estudios contundentes con resultados contradictorios a lo mencionado previamente, en los que afirma que la incidencia no solo no ha aumentado, sino que, ha disminuido. Por ende, ningún estudio termina de ser concluyente y esto es debido a diferencias en los conjuntos de datos analizados, lo que sugiere la necesidad de más estudios para dilucidar los resultados finales y así poder pronosticar el verdadero impacto mundial EA (1–4).

2.2. ETIOLOGÍA

La EA es una patología multifactorial asociada a varios factores de riesgo como son la edad avanzada, daño cerebral, genes, enfermedades vasculares, infecciones y diferentes factores ambientales. Sin embargo, a pesar de que hay diferentes hipótesis sobre la verdadera causa de la EA, todavía se desconoce la razón por la que se producen los cambios fisiopatológicos de la enfermedad, que son el acúmulo de proteína beta amiloide, la formación de los ovillos neurofibrilares y la pérdida sináptica (5–9).

La EA es una patología neurodegenerativa y cognitiva crónica con un marco fisiopatológico perfectamente delimitado. En esta patología, vamos a ver afectadas determinadas zonas de la corteza cerebral, fundamentalmente van a ser el lóbulo temporal medial y las estructuras neocorticales asociativas. En estos individuos, a nivel cerebral, vamos a encontrar placas seniles (que son depósitos de proteína beta amiloide extracelular) y ovillos neurofibrilares intracelulares (que son filamentos helicoidales en pares). El depósito de beta-amiloide y los ovillos neurofibrilares se traduce en una pérdida de sinapsis y de neuronas lo que produce atrofia de las áreas afectadas en el encéfalo, como hemos mencionado previamente, especialmente del lóbulo temporal medial. Todo ello asociado a cambios a nivel de citoesqueleto que son producto de la hiperfosforilación de la proteína Tau que a su vez está asociada a los microtúbulos neuronales(10–12).

2.2.1. PLACAS SENILES (SP)

Estas placas son un depósito extracelular de proteína beta-amiloide con diferentes morfologías. Los depósitos de proteína beta-amiloide ($A\beta$, amyloid beta) son consecuencia de la acción de las enzimas proteolíticas como la β -secretasa y γ -secretasa. El resultado de la acción de estas es conseguir

fragmentar la proteína precursora de amiloides (APP) en diferentes aminoácidos obteniendo como resultado final A β 40 y A β 42, entre otros, ya que existen diferentes monómeros de A β . Todo ello contribuye en el proceso neurotóxico. Esto es debido a que la acumulación de dichas placas de A β provoca daño neuronal, pérdida de sinapsis, daños cognitivos, incluso estimulación de astrocitos y microglia (6,10,12–14).

2.2.2. OVILLOS NEUROFIBRILARES (NFT)

La proteína Tau, es una proteína que cuando es hiperfosforilada adopta formas anormales que acaban dando lugar a los ovillos neurofibrilares (NFT). Pueden dar lugar a filamentos helicoidales que finalmente se emparejan dando lugar a acumulaciones de proteína Tau modificada anormalmente (PHF-Tau), estas formas se acumulan en citoplasma, dendritas y axones donde causa daños en el citoesqueleto de los microtúbulos. De tal forma que en el cerebro de los individuos con EA los NFT están formados mayoritariamente por proteína Tau hiperfosforilada, cuya evolución se refleja en las diferentes etapas morfológicas de los NFT(13,15,16).

2.2.3. PÉRDIDA SINÁPTICA

En las primeras etapas de la EA vamos a ver que hay un fallo sináptico en el neocórtex y sistema límbico. Los procesos que conducen a un daño sináptico conllevan defectos en el transporte axonal, estrés oxidativo, daño mitocondrial y otros procesos que tienen como consecuencia un aumento del acúmulo de proteína β amiloide y proteína Tau en las sinapsis y por tanto una contribución al daño cerebral (10,12,17–20).

2.3. CUADRO CLÍNICO

La EA, como hemos mencionado anteriormente, es una enfermedad neurodegenerativa progresiva irreversible y hasta el momento incurable que afecta principalmente al lóbulo temporal medial y que presenta déficits cognitivos y funcionales, así como pérdida de la independencia funcional y cambios de comportamiento. Los síntomas cognitivos son alteraciones de memoria episódica o a corto plazo, disfunción ejecutiva y visoespacial, así como también praxias (6). Dentro de la propia EA tenemos variantes (que no son tan frecuentes) como son “afasia progresiva primaria” o la “variante frontal de la EA”.

2.3.1. FENOTIPO TÍPICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los pacientes con EA suelen presentar déficits de la memoria episódica anterógrada, junto con anomia y trastornos ejecutivos y visoespaciales. Para diagnosticar de EA debe de haber un deterioro progresivo en al menos dos de los siguientes dominios: deterioro de la memoria junto con dificultades del lenguaje y/o disfunción ejecutiva y visoespacial (21–23).

Por otro lado, se debe constatar un deterioro en la capacidad para llevar a cabo las actividades básicas de la vida diaria de manera independiente ya que la alteración funcional es un signo importante para diferenciar entre EA y un deterioro cognitivo (24–31).

2.3.2. ETAPAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El curso progresivo de la enfermedad hace que se puedan diferenciar distintas etapas dentro de la propia enfermedad. En general vamos a poder distinguir tres etapas que van a ser: etapa temprana o leve, etapa moderada y etapa grave(22,23,31,32).

La etapa leve o temprana se va a caracterizar por una afectación de la memoria reciente mientras que la memoria remota va a permanecer intacta. De manera temprana podemos tener una afectación del lenguaje, pero será de manera leve. Además, habrá una lenta disminución de la capacidad visoespacial y disfunción ejecutiva que empeorarán conforme va avanzando la enfermedad. Asimismo, puede haber síntomas neuropsiquiátricos como apatía, ansiedad, irritabilidad y síntomas depresivos. A menudo presentan anosognosia lo que supone una dificultad en el manejo inicial del paciente. En esta primera etapa la persona puede vivir con autonomía y de manera independiente (24,25,33).

La etapa moderada de la EA suele ser el periodo más largo de la enfermedad. Vamos a encontrar problemas de memoria episódica manteniendo recuerdos esenciales sobre su vida. Las funciones cognitivas se ven afectadas en todos los aspectos, por todo ello suelen requerir más atención y vigilancia ya que habrán perdido su independencia para las actividades básicas de la vida diaria. En esta etapa puede haber una gran variedad de síntomas neuropsiquiátricos y cambios en los patrones de sueño (25,33).

La etapa tardía o grave, los pacientes comúnmente son totalmente dependientes para sus actividades básicas de la vida diaria. Todas las capacidades continúan deteriorándose. Las personas pierden la capacidad de gestionar su entorno incluso su movilidad. Los pacientes generalmente progresan hasta quedar mudos, incontinentes y postrados en cama. Durante este periodo surgen múltiples complicaciones como son la inmovilidad, trombosis venosa profunda, desnutrición, riesgo de broncoaspiraciones, infecciones, que a menudo se convierten en causa directa de muerte. Los reflejos patológicos también se encuentran en la fase grave de la enfermedad, como los reflejos de enraizamiento, succión y agarre (24,25,34).

2.3.3. SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS

Los síntomas neuropsiquiátricos son frecuentes en los pacientes con EA. Los más habituales son la irritabilidad, el síndrome del ocaso o “sundowning” (inquietud) y la disminución de la agudeza visual. Un gran porcentaje de pacientes también presentan estados de agitación, agresividad o hiperactividad. Casi el 30-50% de los pacientes presentan síntomas psicóticos, principalmente alucinaciones visuales y delirios de persecución. Estos síntomas a menudo fluctúan y una vez

se hacen manifiestos tienden a empeorar el transcurso de la enfermedad. Estos síntomas son estresantes tanto para el paciente como para su entorno familiar, por tanto, requiere atención por parte del médico y ayuda terapéutica inmediata (35–38).

2.3.4. VARIANTES ATÍPICAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Además de la presentación clásica de la EA, se deben reconocer variantes de la enfermedad que son menos frecuentes, ya que se ha visto que hay pacientes que no tienen trastornos de la memoria como principal signo clínico (25,33,39,40).

Por ello tenemos:

- Variante frontal: a menudo son impulsivos, impacientes, irritables, desinhibidos y muestran constantes trastornos ejecutivos muy significativos asociados.
- Variante logopénica: presentan afectación temprana del lenguaje en forma de afasia logopénica con déficits anómicos y deterioro de la repetición, pero se conserva la sintaxis y la gramática.

Variante cortical posterior: se presenta con disfunción visoespacial (p. ej. óculoapraxia, acalculia, desorientación derecha/izquierda...), agnosia visual aperceptiva y desorientación ambiental. Los pacientes a menudo desarrollan apraxia ideomotora y constructiva desde el principio en presencia de memoria y perspicacia bastante conservada (24,25,34).

2.4. DIAGNÓSTICO

El principal pilar en la atención médica adecuada es el diagnóstico preciso y oportuno. El diagnóstico de EA es un diagnóstico clínico. Es importante diferenciar el deterioro cognitivo leve (mild cognitive impairment, MCI) de la demencia, el principal criterio que hace que sea una demencia y no un deterioro cognitivo leve es el hecho de desarrollar incapacidad para realizar las actividades básicas de la vida diaria (Basic Activities of Daily Living, BADL). Esta dificultad para el desarrollo de las BADL debe estar asociada a cambios cognitivos que no se expliquen por otras causas. Bien es cierto, que es frecuente que el comienzo de la enfermedad se detecte en el contexto de una médica, psiquiátrica o neurológica comórbida.

Los cambios neuropsiquiátricos y de sueño a menudo pueden acompañar y contribuir a los cambios cognitivos y funcionales. Eventualmente, la agitación, alucinaciones y delirios paranoicos pueden empeorar y volverse difíciles de tratar. Una evaluación adecuada de los cambios de humor, sueño y comportamiento requiere un cuidadoso cuestionario tanto al acompañante como al paciente. Las herramientas diagnósticas incluyen escalas clínicas que han sido establecidas y validadas para cuantificar y rastrear síntomas clínicos. También vale la pena señalar que el diagnóstico psiquiátrico primario comórbido, el uso de medicamentos y enfermedades concomitantes pueden contribuir significativamente a cambios cognitivos, neuropsiquiátricos, del sueño y funcionales (41–45).

2.4.1. PRUEBAS NEUROCOGNITIVAS

La EA se caracteriza por una consolidación o almacenamiento deficiente de información. Este déficit junto con el deterioro del lenguaje y la disminución de la fluidez semántica pueden ayudar a discriminar entre EA y otras patologías (46,47).

Las pruebas de detección como el MMSE (**mini mental test**) y la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) se utilizan para ayudar en la evaluación y realizar un seguimiento de la tasa y el patrón de deterioro cognitivo. Estas herramientas diagnósticas se pueden ampliar según sea necesario en cada caso. Las pruebas de detección adicionales recomendadas por la Asociación de Alzheimer incluyen la Evaluación de la Cognición de los Médicos Generales (GPCOG), el Mini-Cog y la Pantalla de Deterioro de la Memoria (**MIS**) (26,48,49).

La importancia histórica de la MMSE y el uso común continuo por parte de los médicos de la comunidad justifican su inclusión en algunos entornos, especialmente durante una visita inicial, o en la detección de ensayos clínicos. A pesar de su valor de detección, algunos han cuestionado la capacidad de la MMSE para detectar una disminución en evaluaciones con un intervalo de más de 3 años, lo que potencialmente limita su utilidad para el seguimiento longitudinal (50–52).

El MoCA se subdivide en secciones que corresponden a dominios cognitivos específicos, incluyendo campo visoespacial, función ejecutiva, nombre y lenguaje, memoria, atención, abstracción y orientación. Todo ello te da una puntuación total que proporciona una valiosa información de la situación actual del paciente, así como predice el posible paso de alteración cognitiva leve a demencia (26,46,47).

Las alteraciones de lenguaje o nominales pueden llevar a explorar más a fondo estos dominios utilizando pruebas adicionales como son la Prueba de Nomenclatura de Boston o Examen de Afasia Diagnóstica de Boston (26).

Las pruebas adicionales de praxis, especialmente ideacionales e ideomotoras, pueden ser relevantes en pacientes con déficits de lenguaje o visoespacial. La apraxia ideomotriz es la pérdida de conocimiento de acciones (como, por ejemplo, cómo usar un cepillo de dientes o cómo despedirse). La apraxia ideacional es la pérdida de planificación y secuenciación que se necesita en acciones de varios pasos (26).

Las pruebas de gnosia, o la capacidad de reconocer, nombrar y describir objetos, caras o acciones, también pueden ser útiles, pero generalmente no son parte de un simple examen de detección (26).

Cuando el paciente no está dispuesto a colaborar puede ser útil entrevistar al acompañante, para ello hay escalas adicionales ajustadas para entrevistas con el acompañante y no con el propio paciente (26).

Se indican pruebas neuropsicológicas exhaustivas adicionales cuando los exámenes de rutina y el mini mental test no pueden proporcionar un diagnóstico seguro (41,51).

2.4.2. EXAMEN FÍSICO

El examen físico general suele ser rigurosamente normal al comienzo de la enfermedad; el hallazgo de signos neurológicos focales plantea la necesidad de realizar un diagnóstico diferencial. A medida que avanza la enfermedad, pueden aparecer signos extrapiramidales que pueden estar relacionados con enfermedad cerebrovascular subcortical y/o la patología comórbida de Demencia por cuerpos de Lewy, la enfermedad cerebrovascular, la parálisis supranuclear progresiva el síndrome de degeneración corticobasal, o hidrocele (26).

Se debe examinar la marcha y realizar exámenes físicos y neurológicos completos durante las primeras visitas y posteriormente realizar exámenes más específicos en las siguientes visitas. Se deben incluir constantes vitales, incluyendo peso/IMC y evaluación del dolor, (y seguir con ello de manera rutinaria). Se deben buscar signos físicos de insuficiencia orgánica final (ictericia, edema de pedales, cambios vasculares tróficos en la piel y otros), delirio (asterixis o mioclonos, déficits atenciones graves, nivel variable de alerta) y abuso, negligencia o caídas (equimosis, quemaduras, etc.) (41,46–48).

2.4.3. BIOMARCADORES

Actualmente existen una serie de marcadores, estos son medibles y permiten relacionar su presencia e intensidad con el desarrollo de la enfermedad. Tradicionalmente, el diagnóstico de demencia se basaba en la historia de la enfermedad, el patrón de déficits cognitivos y en parámetros adicionales evaluados a través de investigaciones clínicas, incluidos análisis de sangre e imágenes estructurales del cerebro, para descartar causas no degenerativas de los síntomas. Cada vez más, y con la perspectiva de modificación de la enfermedad, se ha producido un cambio hacia el uso de biomarcadores para diagnosticar formas específicas de demencia antes, también en las etapas previas a la demencia de la enfermedad, y con más especificidad. Actualmente, un diagnóstico definido de una demencia neurodegenerativa requiere una confirmación histopatológica en la autopsia, ya que los diferentes trastornos cerebrales degenerativos que causan demencia se caracterizan por patologías distintas, lo cual se puede comprobar a nivel histopatológico. Una característica común de la mayoría de las demencias neurodegenerativas es la presencia de agregados o inclusiones de proteínas endógenas mal plegadas en la matriz extracelular cerebral o dentro de las neuronas y otros tipos de células cerebrales (53).

Neuropatológicamente, la EA se caracteriza por: pérdida neuronal en regiones cerebrales específicas, en particular las estructuras del lóbulo temporal medial y las cortezas de asociación temporo-parietal; ovillos neurofibrilares intraneuronales compuestos de proteína tau agregada y a menudo truncada e

hiperfosforilada; y por placas neuríticas extracelulares, que consisten en depósitos de péptidos β -amiloide, principalmente su isoforma de 42 aminoácidos. Hay otras enfermedades neurodegenerativas con síntomas que podrían superponerse con la EA, como la demencia frontotemporal, la demencia de la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy. Estas patologías neurodegenerativas a menudo se presentan con un grado considerable de comorbilidad, con varios cambios patológicos diferentes que ocurren en el mismo tejido cerebral, lo que indica que las proteínas depositadas patológicamente podrían interactuar y verse influenciadas por otros factores para causar deterioro cognitivo y otros síntomas clínicos. Por ello, debido a que los fenotipos clínicos de demencia pueden ser causados por diferentes cambios patológicos, a veces interactuando entre sí, es importante desarrollar biomarcadores que puedan diagnosticar estos cambios para mejorar la posibilidad de monitorear y tratar la causa subyacente.

A continuación, vamos a tratar los diferentes cambios neuropatológicos que podrían subyacer a la EA, y veremos los biomarcadores basados en fluidos moleculares e imágenes disponibles actualmente para cada patología (54).

→ BIOMARCADORES PARA LA PATOLOGÍA β -AMILOIDE

La isoforma 42 de beta amiloide ($A\beta_{42}$) es un componente importante de las placas seniles y contribuye a la angiopatía amiloide cerebral en la EA. $A\beta_{42}$ es un producto de escisión de la proteína precursora amiloide transmembrana (APP) tipo I, cuya función fisiológica se desconoce, sin embargo, como hemos mencionado previamente contribuye a la formación de placas seniles (55–58).

- BIOMARCADORES EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

La concentración de $A\beta_{42}$ se puede medir en el líquido cefalorraquídeo mediante técnicas de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) que consiste en la detección de un antígeno a través de un anticuerpo enlazado a un enzima, así como mediante técnicas independientes de anticuerpos como es la espectrometría de masas. Los pacientes con EA presentan una disminución de $A\beta_{42}$ en su LCR. Esta disminución refleja el acúmulo de $A\beta_{42}$ en las placas seniles. También se puede encontrar disminución de $A\beta_{42}$ en pacientes con deterioro cognitivo leve, en demencias por cuerpos de Lewy, así como en etapas preclínicas de la EA (55,57,58).

- BIOMARCADORES EN SANGRE

Ha sido difícil establecer biomarcadores sanguíneos. Las proteínas $A\beta$ también se pueden medir en plasma, pero su correlación con la β -amiloidosis cerebral es débil, por tanto, a pesar de que hay estudios prometedores en desarrollo, de momento, debe interpretarse con cautela(59–62).

- BIOMARCADORES PARA PET

El primer marcador de PET fue un derivado marcado con ^{11}C -PiB, este se retiene en las regiones cerebrales corticales de los pacientes con EA. Sin embargo, a pesar de su correlación con la EA, su corta vida media dificulta su uso en la práctica. Por ello se han desarrollado marcadores como ^{18}F -FDG cuya vida media es más larga. Actualmente, hay tres trazadores autorizados de ^{18}F -FDG los cuales han mostrado buena correlación con la EA (55,62).

→ BIOMARCADORES DE LA PATOLOGÍA TAU

Las proteínas tau anormalmente fosforiladas son el componente principal de los ovillos neurofibrilares. La función de tau es unirse y estabilizar los microtúbulos en los axones neuronales, proceso que se inhibe cuando tau se fosforila (55,63).

- BIOMARCADORES EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Las neuronas con ovillos neurofibrilares liberan Tau fosforilado, que se puede medir en LCR mediante ELISA, utilizando diferentes combinaciones de anticuerpos que reconocen específicamente los epítomos de fosfo-tau de dominio medio (P-tau). Los pacientes con EA presentan un aumento de P-tau en su LCR. Sin embargo, la concentración de P-tau en el LCR se correlaciona débilmente con la formación de ovillos neurofibrilares en el cerebro. Aunque cabe destacar que, esta asociación se refuerza cuando analizamos simultáneamente A β 42 y P-tau (55,63–65).

- BIOMARCADORES EN SANGRE

No se han identificado marcadores sanguíneos que sean fiables para la detección de ovillos neurofibrilares. Sin embargo, estudios recientes han informado de un aumento de P-tau en exosomas derivadores de neuronas de transmisión sanguínea (59,63,66).

- BIOMARCADORES PET

Se han desarrollado diferentes trazadores de PET para detectar las inclusiones de tau *in vivo*. Uno de estos trazadores, 18F-AV1451, se une a agregados de tau, puede diferenciar pacientes con EA de pacientes sanos y se correlaciona con cambios regionales en el metabolismo cerebral en diferentes variantes clínicas de la EA. Sin embargo, no se une de manera fiable a todas las isoformas de tau.

La evidencia preliminar indica que las mediciones tau en el LCR y a través de PET se correlacionan en la etapa de demencia de la EA, pero menos claramente en las etapas de deterioro cognitivo preclínico y leve de la enfermedad. Sin embargo, esta correlación no está tan bien establecida como la entre los biomarcadores del LCR y la PET para la patología A β (55,63,67,68).

→ BIOMARCADORES PARA LA DEGENERACIÓN AXONAL

La degeneración axonal es una característica clave de la EA, y está más estrechamente vinculada a la aparición del deterioro cognitivo que la patología A β . De hecho, según algunos modelos, el inicio de la neurodegeneración marca el comienzo de la fase tóxica de la patología A β en la patogénesis de la EA (55,63,68,69).

- BIOMARCADORES DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

El tau total (T-tau), medido utilizando anticuerpos contra los epítomos tau de dominio medio que no están fosforilados, se puede utilizar como marcador general de degeneración o lesión axonal en la EA. Los pacientes con EA

presentan niveles de expresión de T-tau en LCR, y existe una correlación directa con el grado de neurodegeneración, cuanto mayor es la expresión, más intenso es el proceso neurodegenerativo. Sin embargo, el aumento de los niveles de T-tau del LCR no es específico de la EA; este aumento también se observa, por ejemplo, en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Asimismo, se han desarrollado ensayos para cuantificar la proteína 1 similar a la visinina (VLP-1; VSNL1) y a los miembros de la familia de proteínas de unión a ácidos grasos (FABP) en el LCR. Las proteínas VLP-1 y FABP se encuentran presentes en neuronas de los pacientes con EA, pero su asociación con la enfermedad es menos fuerte que la del T-tau del LCR. La enolasa neuronal específica (NSE; ENO2) también se ha propuesto como biomarcador candidato para la pérdida neuronal en la EA, pero su asociación con la EA es débil y clínicamente irrelevante. Además, los resultados de las pruebas de NSE se confunden fácilmente por la contaminación sanguínea, ya que la NSE (a pesar de su nombre) está altamente expresada en los eritrocitos.

Otro biomarcador en LCR para la degeneración axonal es el neurofilamento ligero (NF-L; NEFL), que es una proteína estructural presente en axones largos. La concentración de NF-L aumenta en el LCR de los pacientes con EA, especialmente en aquellos con rápida progresión de la enfermedad. Sin embargo, el aumento de NF-L en el LCR no es específico de la EA, y se detecta en otras demencias (55,69–73).

- BIOMARCADORES EN PLASMA

Los ensayos realizados para cuantificar tau y NF-L en LCR se han vuelto a desarrollar recientemente en muestras de plasma y/o suero mediante análisis de sangre ultrasensibles utilizando la tecnología de matriz de molécula única. Las concentraciones séricas y plasmáticas de NF-L se correlacionan con sus concentraciones en el LCR, y gran parte de los estudios de biomarcadores realizados en el LCR se han replicado en la sangre. Para T-tau, tal correlación es menos clara, pero prometedora. En primer lugar, por razones desconocidas, las concentraciones de tau son más altas en plasma que en suero. En segundo lugar, la correlación con la concentración correspondiente de LCR es nula o débil. En la EA, los niveles plasmáticos de T-tau aumentan, pero menos que en el LCR, y no hay un aumento detectable en el estadio preclínico de la enfermedad (55,73–78).

- BIOMARCADORES PET

Actualmente no hay.

→ BIOMARCADORES PARA LA DEGENERACIÓN SINÁPTICA

En su fase clínica más temprana, la EA causa característica y consistentemente deterioro de la memoria. La creciente evidencia sugiere que el deterioro de la memoria comienza con alteraciones sutiles de la eficacia sináptica en el hipocampo, antes de la degeneración neuronal franca. Una reducción en el número de sinapsis está asociada con numerosos trastornos cerebrales, y con la EA en particular(55,79–81).

- BIOMARCADORES EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

La neurogranina (Ng) es una proteína dendrítica que se encuentra presente en las neuronas que participa en la potenciación a largo plazo de las sinapsis, particularmente en el hipocampo y el cerebro anterior basal. Recientemente, varios estudios independientes han demostrado que la concentración en LCR de Ng aumenta en los pacientes con EA, mientras que este aumento no se observa en otros procesos neurodegenerativos. Además, los estudios mostraron una correlación cuantitativa entre la magnitud del aumento de Ng y la gravedad del deterioro cognitivo, la atrofia cerebral y la reducción del metabolismo de la glucosa en la etapa prodrómica de la enfermedad. Actualmente, *CSF Ng es el biomarcador de LCR mejor establecido para la pérdida o disfunción de sinapsis asociada con la EA*, aunque otros marcadores prometedores de este cambio patológico se están investigando ya en estudios unicéntricos a la espera de replicación independiente. Estos marcadores incluyen la proteína 25 asociada al sinaptosoma (SNAP25) y la proteína relacionada con Ras RAB3A (55,79,80).

- BIOMARCADORES DE SANGRE

Hasta ahora no hay marcadores sanguíneos fiables de la degeneración sináptica (55,79–81).

- BIOMARCADORES DE PET

La técnica para monitorizar la pérdida sináptica en demencias neurodegenerativas es la 18F-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG)-PET. Este método detecta el deterioro específico de la región cerebral del metabolismo de la glucosa cerebral en enfermedades neurodegenerativa (55,79–81).

→ BIOMARCADORES PARA LA ACTIVACIÓN GLIAL

Las células gliales en el cerebro son astrocitos, las células en forma de estrella que proporcionan nutrientes a las neuronas, forman parte de la barrera hematoencefálica y participan en los mecanismos de reparación después de la lesión del SNC, y la microglía, los macrófagos residentes del cerebro, que constituyen la principal forma de defensa inmune activa en el SNC. Muy a menudo, ambos tipos de células se activan en paralelo, y la activación glial se ha relacionado con déficits en la función neuronal y con la plasticidad sináptica en la EA. El reciente descubrimiento de un vínculo genético entre la EA y las variantes del receptor desencadenante expresado en el gen de las células mieloides 2 (*TREM2*; *TREML2*), que se expresa selectivamente en microglía en el SNC, ha reavivado el interés en identificar biomarcadores de activación glial (55,82–88).

- BIOMARCADORES EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Informes recientes sugieren que las concentraciones del ectodominio secretado de TREM2 aumentan en el líquido cefalorraquídeo (LCR, líquido cefalorraquídeo) de los pacientes con EA. Este aumento es específico de la enfermedad y se correlaciona con niveles elevados de LCR de T-tau y P-tau. Estos hallazgos están respaldados por numerosos estudios que informan

sobre el aumento de las concentraciones de LCR de varias otras proteínas derivadas de astrocitos, microglía y/o macrófagos, incluida la quitotriosidasa, CD14 y YKL-40 (CHI3LI). Otro marcador glial, el receptor 2 de quimiocina C-C, se expresa en los monocitos, y uno de sus ligandos, el ligando 2 de quimiocina C-C (CCL2), que puede ser producido por microglía, también está presente en concentraciones crecientes en el LCR de los pacientes con EA(55,82,83,87,88).

Debe tenerse en cuenta que todas las proteínas mencionadas anteriormente, excepto TREM2, también se pueden liberar por los astrocitos activados. Por lo tanto, la activación microglial y astrocítica de la EA es difícil distinguirla, utilizando solo biomarcadores basados en LCR, de la secreción patológica relacionada con la EA. Esto supone un problema y es que, podría no tener ninguna implicación práctica, ya que la activación microglial y astrocítica están estrechamente vinculadas y, como marcadores de los dos procesos, podría entorpecer su uso en el rastreo de la EA (55,82,83,88).

- BIOMARCADORES DE SANGRE

Cuando los biomarcadores de activación microglial, como los mencionados anteriormente, se miden en plasma o suero, sus concentraciones son similares a las del LCR y no 100 veces más bajas como se habría esperado si fueran derivados del SNC. Esto probablemente refleja su liberación de monocitos y macrófagos en la sangre periférica en lugar de reflejar los cambios relacionados con el SNC. Sin embargo, algunos estudios indican que la concentración de YKL-40 ha aumentado ligeramente en el plasma de los pacientes con EA; la superposición entre los pacientes con EA y los controles cognitivamente normales fue, sin embargo, demasiado grande para que el marcador se usara clínicamente (55,82,83,87,88).

- BIOMARCADORES DE PET

Se sabe que la proteína translocadora mitocondrial (TPSO) está regulada al alza en la microglía activada. La visualización y cuantificación de la densidad microglial a través de imágenes de PET utilizando como marcador TPSO (11C)-R-PK11195 ha sido un desafío debido a las limitaciones de la propia sonda marcadora, principalmente, su baja permeabilidad cerebral y la abundante expresión de TPSO en los tejidos extra cerebrales. La literatura sobre su utilidad clínica sigue siendo escasa (55,82,83).

→ BIOMARCADORES PARA PATOLOGÍA TDP-43

La proteinopatía de TDP-43 hiperfosforilada ocurre en aproximadamente un 50% de los pacientes con Demencia frontotemporal y recientemente se ha descrito tanto en estudios de envejecimiento como en asociación con el deterioro cognitivo de pacientes que envejecen, especialmente en el contexto de la patología tau y A β , proporcionando cierta superposición con la EA (55,89–94).

- BIOMARCADORES EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO
El TDP-43 total se puede medir en el LCR, pero, desafortunadamente, la mayor parte de la proteína parece ser difundida por la sangre, ya que se expresa ubicuamente en todo el cuerpo. Por lo tanto, su concentración en el LCR no refleja la presencia de proteinopatía TDP-43 en el cerebro. Además, sus niveles en el LCR de los pacientes con Demencia frontotemporal tampoco son alterados, desestimando, aún más, esta proteína como un biomarcador potencial del LCR (55,91–94).
- BIOMARCADORES DE SANGRE
No existe un análisis de sangre fiable para la patología TDP-43 en el SNC. Dada la expresión de TDP-43 en todo el cuerpo, como he comentado previamente (55,93).
- BIOMARCADORES DE PET
Actualmente no hay marcadores en uso (55).

→ BIOMARCADORES PARA LA PATOLOGÍA ALFA-SINUCLEÍNA

La proteína neuronal presináptica α -sinucleína puede desplegarse y dar lugar a formas estructurales que pueden agregarse aún más en inclusiones que se llaman cuerpos de Lewy. Estas inclusiones, son características de la enfermedad de Parkinson (EP) y de la Demencia por cuerpos de Lewy, pero también aparecen a menudo en la EA (41,55,59,64,95,96).

- BIOMARCADORES DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO
En las sinucleinopatías, las concentraciones de α -sinucleína del LCR suelen estar más bajas en comparación con los individuos sanos, mientras que en la EA y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, sus concentraciones aumentan y se correlacionan con Tau. Esto indica que podría ser un marcador inespecífico de neurodegeneración (97–99).
- BIOMARCADORES DE SANGRE
Debido a que la α -sinucleína está altamente expresada en los glóbulos rojos, la contaminación sanguínea durante la recogida de LCR podría limitar su valor diagnóstico (100–102).
- BIOMARCADORES DE PET
Todavía están en desarrollo.

2.5. PRONÓSTICO

La EA que ocurre principalmente en los ancianos, es una enfermedad neurodegenerativa con un inicio oculto e insidioso, que conduce a cambios cognitivos y de comportamiento progresivos. La tasa de prevalencia y el número de pacientes con EA aumentan anualmente lo cual ejerce una gran presión sobre la sociedad. Actualmente, no hay tratamientos farmacológicos disponibles que sean eficaces para **modificar el curso de la enfermedad**; por lo tanto, todavía no hay cura. La progresión de la enfermedad solo se puede

retrasar a través de la detección temprana y la asistencia farmacológica. Por consiguiente, se destaca la importancia de explorar los biomarcadores asociados para el diagnóstico temprano y la predicción del progreso de la enfermedad. El Instituto Nacional sobre el Envejecimiento - Asociación de Alzheimer (NIA-AA) propuso criterios diagnósticos de A/T/N en 2018, incluidos A β 42, p-tau, t-tau en LCR y tomografía por emisión de positrones(PET). Sin embargo, la invasividad de la punción lumbar para la evaluación del LCR y la no popularidad del PET han llevado a los investigadores a buscar biomarcadores mínimamente invasivos, fáciles de recolectar y rentables. En consecuencia, los estudios se han centrado, en gran medida, en algunas moléculas nuevas en la sangre periférica. Este es un campo de investigación emergente, que se enfrenta a muchos obstáculos y desafíos mientras se logran algunos resultados prometedores.

Actualmente y como vamos a tratar en los próximos apartados hay un prometedor fármaco llamado Aducanumab, que podría modular la progresión de la EA (96,103,104).

3. OBJETIVOS

Los principales objetivos de este trabajo son:

- Revisar el estado actual de los fármacos que han sido postulados para el tratamiento de la EA y el por qué no han alcanzado con éxito la aprobación por parte de las agencias de medicamentos (FDA, EMA).
- Dilucidar las razones por las que el uso de Aducanumab ha sido recientemente aprobado en la EA por la FDA.
- Investigar la situación actual del estado de aprobación del fármaco aducanumab. Ello debido a que, por el momento, ha sido aceptado por la FDA, pero rechazado por la EMA, mientras que, otros anticuerpos monoclonales con el mismo mecanismo de acción han sido rechazados por ambas instituciones. Este análisis se va a basar en revisiones de ensayos clínicos sobre los diferentes mecanismos de acción de diferentes fármacos. Por ende, vamos a discutir bajo nuestro criterio su uso.
- Finalmente haremos una discusión razonada sobre la aprobación de aducanumab basada en nuestro propio criterio, así como en análisis estadísticos y situaciones que han favorecido dicha aprobación.

4. MÉTODOS

Para cumplir los objetivos de este trabajo, se han obtenido información de distintas fuentes bibliográficas. Los datos expuestos se han obtenido de artículos científicos extraídos de páginas web como Pubmed, Google escolar, Elsevier y Alzforum, además para obtener más información se han consultado también tratados y libros relacionados con la enfermedad de Alzheimer, así como revistas publicadas por instituciones como Neurology Journals.

5. ANTICUERPOS MONOCLONALES Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

5.1. ANTICUERPOS MONOCLONALES Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Un anticuerpo monoclonal es aquel que reconoce específicamente una parte del antígeno, es decir, un epítipo concreto, y que es producido por un clon de linfocitos B.

Antes del desarrollo de los anticuerpos monoclonales se empleaban sueros inmunes convencionales, formados a partir de diferentes especies animales y que están formados, entre otras sustancias, por una combinación de anticuerpos producidos por distintos clones de linfocitos B, por lo que se denominan **anticuerpos policlonales**. Los cuales reconocen en diferente grado el antígeno, pero cada uno de ellos con una especificidad y afinidad. En cambio, aquellos que son específicos para un solo epítipo y producidos por un único linfocito B y sus clones, se denominan **anticuerpos monoclonales** (105–109).

Sabemos, que los primeros anticuerpos monoclonales fueron creados por Milstein y Köhler de la Universidad de Cambridge (Premio Nobel en 1984). Inicialmente los anticuerpos se desarrollaron a partir de proteínas murinas (como hemos mencionado previamente), debido a esto, resultaron ser inmunogénicos para el ser humano. Sin embargo, con el desarrollo de la ingeniería y biología molecular, se consiguió crear anticuerpos monoclonales con poca inmunogenicidad, resolviéndose así los principales problemas de su uso, que era la toxicidad (46,105–110).

Para entender esto, es necesario conocer la estructura de los anticuerpos monoclonales (*Fig.1*). Estos están formados por cadenas ligeras y pesadas, con regiones variables y constantes, que están conectadas por enlaces de disulfuro entre cadenas. La unión del antígeno ocurre en las regiones variables, mientras que las funciones efectoras están mediadas por una porción denominada Fc de las regiones constantes. De manera que para conseguir acabar con la inmunogenicidad debían aumentar las secuencias humanas en un anticuerpo murina, disminuyendo así la inmunogenicidad (111–114).

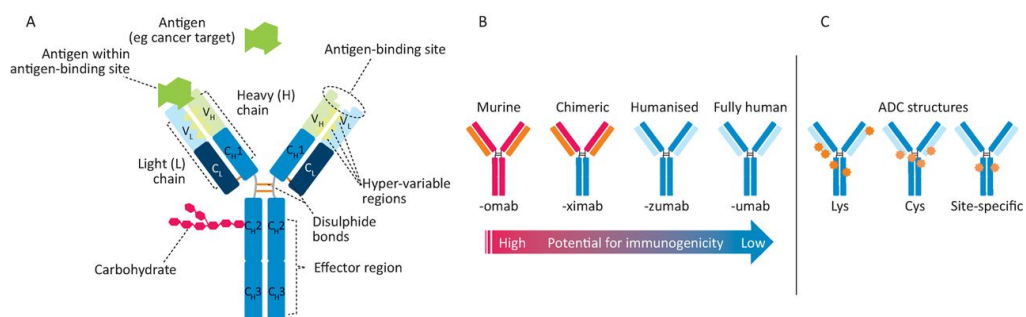


Figura 1: estructura anticuerpo monoclonal. Tomado de H Michael Shepard et al; 2017.

Gracias a todas las propiedades que tienen los anticuerpos monoclonales, han sido utilizados en terapias desde su aprobación por la FDA (en 1986). Por ello el uso de estos está aprobado para más de 30 dianas diferentes y enfermedades, su uso más habitual es en el cáncer. Los anticuerpos monoclonales se han convertido en un pilar fundamental de la industria farmacéutica debido a sus múltiples usos.

Los anticuerpos monoclonales tienen una magnífica selectividad por sus dianas terapéuticas, esto conlleva una menor toxicidad. Actualmente se están probando nuevas funciones y aplicaciones de estos. Igualmente se están estudiando nuevas dianas e incluso la posibilidad de dirigirse a dos o más dianas simultáneamente. Los primeros éxitos de estos fármacos han sido en cáncer y enfermedades inflamatorias (115–117).

5.2. OPCIONES TERAPEÚTICAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: DIANAS DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES Y REVISIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES HUMANIZADOS USADOS EN LA EA

5.2.1. TRATAMIENTO ACTUAL

En la actualidad, solo disponemos de dos tipos de terapia farmacológica para los pacientes con EA. Dichas terapias farmacológicas son, los ***inhibidores de la enzima colinesterasa*** (análogos naturales, sintéticos e híbridos) y los ***antagonistas de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA)***. En la EA hay una destrucción de las células del cerebro mediada por diferentes procesos fisiopatológicos (cada uno de ellos formulados en diferentes teorías etiológicas). Según la teoría colinérgica existe una reducción de los niveles de acetilcolina en el cerebro del paciente con EA, de manera que, con el uso de inhibidores de la enzima colinesterasa conseguimos un aumento de los niveles colinérgicos, lo cual se considera una estrategia que mejora la función cognitiva y disminuye el daño neuronal, impidiendo así que se reduzca la transmisión colinérgica a través del cerebro. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa, que se clasifican como reversibles, irreversibles y pseudorreversibles, actúan bloqueando la desintegración de las colinesterasas para que no se metabolice la acetilcolina y aumentar así los niveles de acetilcolina en el espacio sináptico. Por otro lado, la sobreactivación de los receptores de NMDA conlleva un aumento de los niveles de calcio y esto promueve la muerte celular y la disfunción sináptica. El antagonista del receptor de NMDA, bloquea la activación del receptor de glutamato y por lo tanto el aumento consecuente de calcio, restaurando así la actividad normal. A pesar de todo ello, estos tratamientos son puramente sintomáticos sin llegar a ser curativos ni preventivos de esta enfermedad. Se han propuesto varios mecanismos para comprender la patología de la EA con el fin de modificar su curso y poder desarrollar así tratamientos que sean exitosos. Estos mecanismos incluyen metabolismo anormal de las proteínas Tau, β -amiloide, respuesta inflamatoria, daño colinérgico y radicales libres. Por otro lado, la mayoría de los factores de riesgo modificables, como los hábitos cardiovasculares o de estilo de vida, se pueden prevenir sin intervención médica.

Diversos estudios mostraron que la actividad física puede mejorar la salud cerebral y reducir la EA activando la vascularización cerebral, la plasticidad, la producción de A β , lo que resulta en una mejora de la función cognitiva en las personas mayores. Además, la dieta mediterránea, la actividad mental y la educación superior también pueden reducir la progresión de la EA y la pérdida de memoria y aumentar la capacidad cerebral y las funciones cognitivas (6,7,10,118,119). Varios estudios revelaron que la intervención que incluye estilo de vida, control de síntomas y control de los factores de riesgo cardiovascular, puede aumentar o al menos mantener la función cognitiva y prevenir los nuevos casos en personas mayores. A continuación, expondremos los fármacos actualmente utilizados para el tratamiento de EA y los mecanismos fisiopatológicos que mejor explican esta patología. Pondremos el foco en las dianas sobre las que se está dirigiendo el desarrollo de nuevas terapias para la EA (6,105).

1. INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA

Según la hipótesis colinérgica, la EA se debe a la disminución de los niveles de acetilcolina. De manera que, el aumento de los niveles de acetilcolina a base de inhibir la enzima degradadora de esta, se considera una estrategia terapéutica que aumenta la función cognitiva **y de las células neuronales**. Esto se consigue, como hemos dicho, inhibiendo la degradación en las sinapsis a través de la inhibición de la acetilcolinesterasa obteniendo como resultado una continua acumulación de acetilcolina y la activación de receptores colinérgicos. El primero de estos aceptado por la FDA fue la Tacrina (tetrahidroaminoacridina), el cual fue retirado del mercado por su hepatotoxicidad y falta de beneficios observados posteriormente (6,7,10,118). Posteriormente, se introdujeron al mercado otros inhibidores de la acetilcolinesterasa como son: Donepezil, Rivastigmina y Galantamina, los cuales son utilizados actualmente en el tratamiento sintomático de la EA. Otra estrategia es el aumento de la recaptación de acetilcolina en los terminales presinápticos. Esto se puede lograr dirigiéndose al transportador de colina (CHT1), que es el responsable del suministro de colina para la síntesis de Acetilcolina. Por ello, el desarrollo de fármacos que sean capaces de aumentar CHT1 puede ser una estrategia para la terapia de la EA.

- Donepezilo: es un derivado de la indanonabencilpiperidina y una segunda generación de inhibidores de la colinesterasa. Su unión a la acetilcolinesterasa es reversible y mediante ella inhibe su hidrólisis. Se considera el fármaco líder en el tratamiento de la EA. En general, es bien tolerado con efectos secundarios colinérgicos leves y transitorios en relación con el sistema gastrointestinal y nervioso. Se utiliza para mejorar la cognición y el comportamiento, sin modificar el curso de la enfermedad (6,105,120,121).
- Rivastigmina: es un inhibidor pseudoirreversible de acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa, que actúa uniéndose a los dos sitios activos de la acetilcolinesterasa, obteniendo también resultados en el metabolismo

de la acetilcolina. La butirilcolinesterasa se encuentra principalmente en las células gliales con solo un 10% de actividad en el cerebro sin EA, mientras que en el cerebro con EA su actividad aumenta entre un 40-90%. Se usa en caso desde leves a moderados. Mejora las funciones cognitivas y las actividades de la vida diaria. La administración oral se asocia con efectos adversos como náuseas, vómitos, dispepsias, astenia, anorexia y pérdida de peso. Se puede administrar a través de parches transdérmicos obteniendo así una administración más controlada y continúa a través de la piel, con mayor tolerabilidad. Además, con el uso de parches podremos dar dosis más bajas que con la administración oral (6,7,10,119).

Por ende, la mayoría de los pacientes con EA sufren problemas de pérdida de memoria y deglución que afectan su cumplimiento en la administración de medicamentos orales a intervalos regulares. Por lo tanto, el uso de parches transdérmicos es el método más apropiado para administrar el medicamento en pacientes con EA.

- Galantamina: es considerado un medicamento estándar de primera línea en el tratamiento de la EA. Es un alcaloide terciario selectivo con un doble mecanismo de acción que actúa como inhibidor competitivo de la acetilcolinesterasa y puede unirse alostéricamente a la subunidad alfa de los receptores de acetilcolina nicotínicos y activarlos. Puede mejorar los síntomas conductuales, las actividades de la vida diaria y el rendimiento cognitivo con buena eficacia y tolerabilidad, similar a otros inhibidores de la acetilcolinesterasa. Se desarrollaron varios sistemas de administración para mejorar la administración de medicamentos al cerebro (6,10,118,119).

2. ANTAGONISTAS DE N-METIL-D-ASPARTATO (NMDA)

Se cree que el receptor de NMDA tiene un papel dominante en la fisiopatología de la EA. La estimulación de estos receptores da como resultado el aumento de calcio y la transcripción génica esencial para la potenciación a largo plazo, que es importante para la neurotransmisión sináptica, la plasticidad y la formación de la memoria. Por ello, la sobreactivación de los receptores NMDA causa un nivel anormal de señalación de calcio y por tanto una sobreestimulación del glutamato, que es el principal excitador del sistema nervioso central, lo que resulta en excitotoxicidad, disfunción sináptica, muerte celular neuronal y una disminución de las funciones cognitivas. La Memantina es el único fármaco aprobado en esta categoría para tratar la EA moderada-grave; además se están desarrollando otros antagonistas no competitivos(6,7,10,119).

- Memantina: es un antagonista no competitivo de baja afinidad del receptor NMDA, un subtipo de receptor de glutamato que evita la sobreactivación del sistema glutaminérgico involucrado en la neurotoxicidad en los casos de EA. La Memantina se utiliza para el tratamiento de la EA moderada a grave sola o en combinación con inhibidores de la acetilcolinesterasa. El medicamento es seguro y bien

tolerado, bloquea el receptor excitador sin interferir con la transmisión sináptica normal debido a la baja afinidad de la Memantina, donde se desplaza rápidamente del receptor por altas concentraciones de glutamato, evitando así un bloqueo prolongado. Este último está asociado con altos efectos secundarios, especialmente en el aprendizaje y la memoria (6,122,123).

Hay una creciente apreciación de lo compleja que llega a ser la EA, la diversidad de la patología y la red interactiva dinámica de componentes que constituyen la enfermedad. El reconocimiento de esta complejidad sugiere que puede ser necesario abordar más de una diana en forma de terapia combinada para un tratamiento más exitoso de EA.

Las terapias combinadas han tenido éxito en otras enfermedades, como el cáncer y el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH) y pueden resultar más efectivas que dirigirse a un único mecanismo. Aquí, exploramos el estado actual y las posibilidades futuras de la terapia farmacodinámica combinada para el tratamiento de la EA (6,124–126).

5.2.1.1. TERAPIAS COMBIANDAS

Las terapias combinadas las analizamos con los llamados ensayos combinados que son distintos de los ensayos adicionales. Estos últimos son el tipo utilizado típicamente en las nuevas terapias en la EA, mientras que, en los ensayos de terapia combinada, dos fármacos se prueban solos, en combinación y en comparación con placebo, generalmente en un diseño de ensayo 2x2. Con la terapia adicional, se compara un nuevo agente con placebo en pacientes que ya están recibiendo tratamiento con una terapia de base. La mayoría de los ensayos para nuevos agentes terapéuticos en la EA se llevan a cabo en pacientes que ya reciben inhibidores de la colinesterasa, Memantina o ambos y, por lo tanto, son nuevos tipos de tratamiento adicional. El beneficio de los ensayos combinados frente a los ensayos adicionales es que el diseño de combinación permite a los investigadores analizar los efectos de cada terapia sola y en combinación con otras, distinguiendo los efectos individuales de los sinérgicos de las terapias del ensayo (105,127–130).

Las combinaciones de tratamiento se pueden caracterizar por ser farmacodinámicas o farmacocinéticas. Las farmacodinámicas están diseñadas para obtener múltiples efectos sobre la biología de la propia enfermedad. En cambio, las interacciones farmacocinéticas afectan únicamente a la absorción, distribución, metabolismo o eliminación del medicamento (105,131,132).

Las combinaciones farmacodinámicas para el tratamiento de la EA pueden incluir agentes sintomáticos que abordan los síntomas cognitivo-conductuales sin cambiar la biología de la propia enfermedad o las terapias modificadoras de la enfermedad que cambian el curso de esta abordando el proceso de muerte de las células nerviosas. Este tipo de combinación permite combinar dos o más

tratamientos sintomáticos o más modificadores de la enfermedad, o ambos en una misma terapia (105,133).

La terapia combinada proporciona una gran flexibilidad en diferentes aspectos. Su beneficio es que se pueden abordar dos o más dianas o abordar una sola diana, pero de dos maneras diferentes. Este tipo de terapia también sirve para utilizar más de un método de administración (105,134,135).

Actualmente, existen varios estudios clínicos de terapias modificadoras de la enfermedad en adyuvancia con inhibidores de la colinesterasa o Memantina, es decir, con tratamientos de base en el control de los síntomas de la EA (129,130,134,136).

5.2.2. TERAPIAS FUTURAS

Debido a la ineficacia de los tratamientos actuales para modificar la progresión de la EA, se han volcado diferentes investigaciones en descubrir terapias modificadoras de enfermedad. Estos posibles tratamientos modificadores están dirigidos fundamentalmente a actuar sobre las placas β amiloide y los ovillos neurofibrilares de proteína Tau. Por ello, a continuación, vamos a distinguir las terapias dirigidas contra las placas β amiloide y las dirigidas contra los ovillos neurofibrilares de proteína Tau (110).

→ TERAPIA ANTIMILOIDE

Atendiendo a la hipótesis de la cascada amiloide, la acumulación del péptido A β y la consecuente agregación y acumulación en forma de placas amiloides es la principal causa del proceso neurodegenerativo en la EA (110,137).

El péptido A β se produce por la escisión de la proteína precursora de amiloide (APP), una glicoproteína transmembrana. De manera fisiológica, APP es escindida secuencialmente por las enzimas α -secretasa y γ -secretasa, dando lugar a un péptido soluble. Sin embargo, si APP es escindida por β -secretasa y la γ -secretasa, se obtiene el péptido neurotóxico A β , cuya acumulación de A β fuera de la célula conduce a su agregación en oligómeros, protofibrillas, fibrillas y luego se deposita gradualmente en forma de placas insolubles. Estas estructuras causan una interrupción de las sinapsis y la muerte neuronal. La longitud del péptido A β depende de dónde la γ -secretasa (codificada por los genes *PSEN1* y *PSEN2*) corte la APP. El péptido A β 42, con 42 residuos de aminoácidos, es el más propenso a la agregación (110,137–140).

Teniendo en cuenta todo ello, los investigadores propusieron que la progresión de la EA se ralentizaría si hubiera una reducción de los niveles A β y su deposición en forma de placas amiloides. Se han estudiado tres enfoques terapéuticos con esta teoría: reducción de la producción de A β , prevención de la agregación de A β y promoción del aclaramiento de A β (Fig.2).

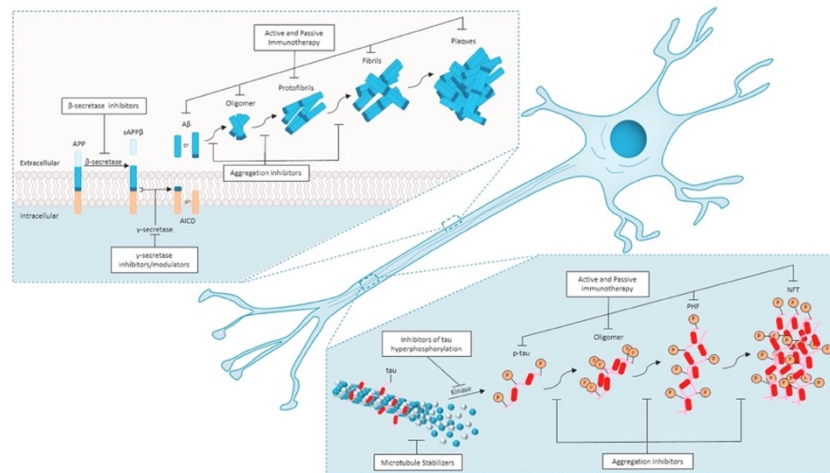


Figura 2: enfoques terapéuticos dirigidos a la proteína Aβ y tau. Tomado de Miguel Vaz et al; 2020.

■ REDUCCIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE Aβ

Las actividades de la enzima β-secretasa (BACE1, enzima de división de proteínas precursoras de amiloide del sitio β 1) y la γ-secretasa parecen tener un papel crucial en la producción de Aβ. Por lo tanto, su inhibición ha sido una estrategia potencial para reducir la producción de Aβ (110).

- INHIBIDORES DE BACE1

Estos inhibidores bloquean el paso limitante de la velocidad de producción de Aβ. En los últimos años se han desarrollado varios inhibidores de BACE1, pero solo cinco llegaron a ensayos clínicos en fase III (verubecestat, atabecestat, lanabecestat, umibecestat y elenbecestat). Estos cinco medicamentos, llevaron a una reducción efectiva de los niveles de Aβ en el LCR de los pacientes con EA. Sin embargo, se suspendieron debido a la falta de beneficio cognitivo o funcional (110,141–148) .

- INHIBIDORES/MODULADORES DE γ-SECRETASA

Otro objetivo para reducir la producción de Aβ es la enzima γ-secretasa. Dos inhibidores γ-secretasa (semagacestat y avagacestat) y un modulador de la γ-secretasa (tarenflurbil) fueron los medicamentos más prometedores clínicamente probados. Sin embargo, estos tres no demostraron beneficios clínicos y se asociaron con tasas más altas de efectos adversos (149–155) .

■ PREVENCIÓN DE LA AGREGACION DE Aβ

Se da por aceptado que la agregación de Aβ en oligómeros, fibrillas y su deposición en placas amiloides es el desencadenante de la disfunción sináptica

y de la pérdida neuronal en la EA. A pesar de que las placas de amiloide están mal correlacionadas con el grado de gravedad de la patología, se han considerado el principal agente patogénico de la EA. Hoy en día, los investigadores sugieren que las placas de amiloide son la forma más neurotóxica. Por esto, los antiagregantes, son considerados una nueva estrategia para el tratamiento de la enfermedad. Estos fármacos se unen a los péptidos A β solubles impidiendo su agregación en oligómeros y previniendo así la posterior neurotoxicidad que eso supone. Un par de inhibidores de la agregación que se han estudiado estos últimos años son scyllo-inositol y tramiprosato. Después de prometedores estudios no resultaron beneficiosos (156–164).

▪ PROMOCIÓN DEL ACLARAMIENTO

Considerando que la acumulación y agregación de A β es la principal causa del proceso neurodegenerativo de la EA, promover su aclaramiento a través de anticuerpos anti- A β específicos, es una buena estrategia. De hecho, la inmunoterapia dirigida a A β ha sido la estrategia más prometedora para retrasar la progresión de la EA. Podemos dividir este tipo de terapia en dos grupos: por un lado, la estrategia enfocada en la inducción del sistema inmunológico y para desarrollar sus propios anticuerpos y, por otro lado, la inyección directa de anticuerpos exógenos, inmunización activa y pasiva, respectivamente. Ambos enfoques han sido ampliamente estudiados en los últimos años (165–168).

- INMUNOTERAPIA PASIVA

Consiste en una inyección de anticuerpos monoclonales dirigidos contra A β y/o sus formas agregadas. En este tipo de terapia se han estudiado seis anticuerpos que han llegado a ensayos clínicos en fase III que son: bapineuzumab, solanezumab, crenezumab, gantenerumab, **aducanumab** y BAN2401. **Hasta ahora han demostrado una falta de eficacia clínica**, aunque han revelado cierta efectividad en la reducción de los niveles de los biomarcadores del LCR y las placas de A β (163,169–171).

Bapineuzumab y solanezumab fueron los dos primeros anticuerpos monoclonales probados en ensayos de fase III. Ambos no lograron retrasar el deterioro cognitivo o funcional en pacientes con EA leve o moderada. En cuanto al bapineuzumab, se despertaron algunas preocupaciones de seguridad debido al aumento de la incidencia de anomalías por imágenes relacionadas con amiloide (ARIA) en el grupo de tratamiento, a dosis más altas. Sobre la base de estos resultados, se suspendió la investigación de bapineuzumab. Por otro lado, solanezumab reveló un perfil más seguro, con una menor frecuencia de ARIA observada, esto podría explicarse porque presenta una unión específica a A β soluble y no a las fibrillas (que son insolubles). El solanezumab en fase III tampoco mostró mejoría del deterioro cognitivo o funcional (172–176).

El anticuerpo **crenezumab**, llegó a fase II de un ensayo clínico en pacientes con EA leve-moderada y no demostró una mejoría significativa del deterioro cognitivo o funcional de los pacientes. Sin embargo, debido a que el perfil de seguridad era favorable y a un beneficio mostrado en fases tempranas, pasó a fase III. En enero de 2019, los dos ensayos que había de fase III en EA prodrómica-leve se suspendieron prematuramente después de un análisis inicial de datos que indicaban que tampoco había beneficio demostrable de las funciones cognitivas o funcionales (133,177).

En el caso de **gantenerumab**, un ensayo de fase III en la EA prodrómica-leve se finalizó de forma temprana por inutilidad. Al igual que crenezumab, el perfil de seguridad era aceptable y el análisis de los datos sugirieron que dosis más altas podrían tener eficacia clínica, lo que justificó nuevas investigaciones. Por tanto, actualmente, dos ensayos clínicos de fase III con dosis más altas de gantenerumab están en curso en pacientes con EA prodrómica-leve. Se prevé que estos estudios estén en seguimiento hasta 2023 (178–180).

El **aducanumab** es probablemente el medicamento **más prometedor de los últimos años**. Los resultados de un ensayo de fase I mostraron una disminución significativa de A β y una posible desaceleración del deterioro cognitivo en los pacientes. Por ello, en 2015 comenzaron dos ensayos idénticos de fase III con EA prodrómica-leve. Ambos ensayos se suspendieron en marzo de 2019 por inutilidad. Sin embargo, en octubre de 2019, la empresa Biogen anunció que después de un análisis de datos adicionales, en uno de los ensayos (EMERGE, NCT02484547) se observó una desaceleración significativa del deterioro cognitivo y funcional en los pacientes tratados con una dosis alta de Aducanumab. Sobre la base de estos resultados, el patrocinador planeaba solicitar la aprobación de la FDA durante 2020, que finalmente se consiguió en junio de 2021. A pesar de todo, existe cierta controversia sobre la validez de los hallazgos (181–186).

BAN2401 fue el anticuerpo monoclonal más reciente en entrar en ensayos de fase III. BAN2401 demostró ser seguro y bien tolerado en la fase I y los resultados iniciales de un ensayo en curso de fase II (NCT01767311) sugirieron una desaceleración significativa del deterioro cognitivo y la reducción de A β en el cerebro. Así, en marzo de 2019, BAN2401 comenzó un ensayo de fase III que inscribió a pacientes con EA prodrómico-leve. Se espera que el estudio finalice en julio de 2024, la aprobación reciente de aducanumab podría abrirle las puertas (182,187–189).

- INMUNOTERAPIA ACTIVA (VACUNACIÓN)

La inmunoterapia activa estimula al sistema inmunológico del paciente a producir anticuerpos contra A β , mediante la inyección de A β o

fragmentos derivados. AN-1792 fue la primera vacuna anti- A β clínicamente probada. AN-1792 consisten en un A β 42 preagregado sintético con un adyuvante inmunogénico, administrado mediante inyecciones intramusculares. En 2002 se suspendió un ensayo de fase II en el que participaban pacientes con EA leve-moderada cuando el 6% de los pacientes tratados desarrollaron meningoencefalitis aséptica. Se cree que este efecto adverso grave es causado por la respuesta inmune de células T, una vez que A β 42 de AN-1792 contiene un dominio responsable de la activación de células T. A pesar de ello, AN-1792 mostró resultados alentadores en el aclaramiento de placas de amiloide en el cerebro (190,191).

Por lo tanto, se ha desarrollado una nueva generación de agentes de inmunoterapia activa utilizando péptidos A β sin la porción responsable de la activación de las células T. La amilomotida, compuesta por múltiples copias de un fragmento corto de A β (A β 1-6), se encuentra actualmente en ensayo de fase II/III con participantes preclínicos en EA, después de mostrar un perfil generalmente seguro y una respuesta satisfactoria de anticuerpos de ensayos tempranos (192–195).

Vanutide cridificar (ACC-001), un fragmento N-terminal de A β (A β 1-7) se probó en varios ensayos de fase II. Los resultados sugirieron un perfil favorable de seguridad y tolerabilidad; sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control, por ello se han interrumpido los estudios (196–198).

ABvac40, un fragmento C-terminal de A β 40, es uno de los primeros medicamentos dirigidos al péptido A β 40. Los resultados de un ensayo de fase I con pacientes con EA leve-moderada sugirieron que la vacuna era segura, bien tolerada y producía una respuesta de anticuerpos aceptable. Por tanto, un ensayo de fase II está evaluando su eficacia clínica que debería publicar sus resultados próximamente (199,200).

Otras vacunas activas están bajo investigación, como ACI-24, afitopo AD02, V950 y UB-311. En enero de 2019, se comunicaron los resultados del ensayo UB-311 fase II, revelando un perfil de seguridad aceptable e inmunogenicidad positiva (201–203).

→ TERAPIA ANTITAU

La terapia antiamiloide ha dominado la investigación en los últimos 25 años, pero la falta de eficacia clínica mostrada en ensayos clínicos recientes generó escepticismo sobre esa estrategia. Por ello, los investigadores están volcando sus esfuerzos hacia la patología tau(162,204–211).

▪ PREVENCIÓN DE LA HIPERFOSFORILACIÓN ANORMAL DE TAU

Actualmente, se considera que la hiperfosforilación anormal de la proteína tau, debido al desequilibrio de la actividad de fosfatasa y

quinasas, es el paso crítico de la patología tau. Hay diversas proteínas implicadas, entre ellas, la glucógeno sintetasa quinasa 3-beta (GSK-3 β) que parece tener el papel más importante en este proceso, ya que su desregulación está asociada con la generación de p-tau y la posterior neurodegeneración de la EA. Por lo tanto, la inhibición de GSK-3 β se ha considerado la estrategia fundamental en la terapia antitau (212–215).

Tideglusib es un inhibidor irreversible de GSK-3 β que en estudios preclínicos reveló resultados positivos que llevaron a la reducción de la fosforilación tau, la deposición de A β y la pérdida neuronal. Sin embargo, en un ensayo de fase II en el que participaron pacientes con EA leve-moderadas, no logró retrasar el deterioro cognitivo o funcional. Por lo tanto, se ha suspendido la investigación de tideglusib en la EA (216,217).

El **litio** es un tratamiento bien definido para el trastorno bipolar que ha sido estudiado ya que ejerce un papel importante para inhibir GSK-3 β . Los dos primeros ensayos no mostraron beneficios en pacientes con EA leve-moderada. Sin embargo, un estudio de fase II más reciente con pacientes con EA prodrómica mostró una disminución de los niveles de p-tau en LCR y una mejora de la función cognitiva. Se necesitan estudios adicionales para aclarar los beneficios o no del litio en la EA (214,218–220).

▪ PREVENCIÓN DE LA AGREGACIÓN TAU

La acumulación de agregados tau se asocia con una pérdida neuronal y deterioro clínico de la EA. De manera que, la inhibición de la agregación de proteínas tau constituye un enfoque más que racional como terapia modificadora de la en la EA (162,210,221,222).

El **cloruro de metiltioninio** (comúnmente conocido como “azul de metileno”, la sal de la forma oxidada de metiltioninio) ha mostrado un papel en la inhibición de la agregación de tau in vitro. Un ensayo clínico de fase II demostró beneficios cognitivos en pacientes con EA leve-moderada. Sin embargo, se informaron limitaciones en la absorción de la dosis más alta y baja tolerabilidad en ausencia de alimentos. Estos hallazgos condujeron al desarrollo de hidrometanosulfonato de leucometiltioninio (LMTM), un derivado reducido del azul de metileno, que es más estable y tiene, por tanto, una mejor absorción y tolerabilidad. Pese a todo, LMTM en un ensayo de fase III que involucró a pacientes con EA leve-moderada no logró retrasar el deterioro cognitivo o funcional. No obstante, un nuevo análisis de datos sugirió que la monoterapia con LMTM podría tener beneficios potenciales. Los autores establecieron la hipótesis de que la dosis baja (8mg diarios), utilizada inicialmente como control de decoloración urinaria y fecal en el grupo control, podría tener los mismos beneficios clínicos que las dosis más altas aprobadas (150-250 mg diarios), lo que podría explicar la falta de diferencias significativas observada entre ambos grupos. Para confirmar esta hipótesis hay un

estudio en desarrollo que debería tener resultados a finales de año (150,223–226).

- ESTABILIZACIÓN DE MICROTÚBULOS

Los microtúbulos están involucrados en varios procesos celulares, uno de ellos es la mediación del movimiento de proteínas, orgánulos, vesículas sinápticas y otras macromoléculas a través de las células. La proteína tau normalmente estabiliza los microtúbulos, pero su hiperfosforilación conduce a la pérdida de dicha función. Se considera que la disfunción microtubular en las neuronas y el posterior deterioro del transporte axonal tienen un papel crucial en la neurodegeneración de la EA (205,227,228).

La **davunetida** es un péptido que parece estabilizar los microtúbulos en neuronas y células gliales, aunque su mecanismo de acción no está del todo claro (229,230).

Otro estabilizador de microtúbulos es, la **epotilona D** (BMS-241027), que mostró una mejoría en las capacidades cognitivas asociada a una reducción de la distrofia axonal en modelos transgénicos de ratón. Sin embargo, su investigación ha sido suspendida (231,232).

- PROMOCIÓN DEL ACLARAMIENTO DE PROTEÍNA TAU

La inmunoterapia de tau ha recibido más atención en los últimos años debido al “fracaso” de los resultados obtenidos en el enfoque de terapia amiloide. En la teoría tau tenemos también una estrategia de inmunoterapia activa y otra pasiva, ambas tienen como objetivo producir o utilizar anticuerpos dirigidos específicamente contra las formas patológicas de tau (respetando la proteína tau no patológica). Por tanto, se espera que promover el aclaramiento de tau anormal reduzca la pérdida neuronal y los síntomas clínicos (233–235).

Debido a que la acumulación de tau se produce principalmente en el interior de las neuronas hay cierta barrera, que es la capacidad de los anticuerpos para entrar en las neuronas. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los anticuerpos sí que atraviesan la barrera hematoencefálica y penetran en las neuronas y esta entrada se produce a través del receptor Fc (endocitosis mediada por receptores), pero también puede ocurrir por endocitosis masiva (236,237).

- INMUNOTERAPIA PASIVA

Al igual que en la patología amiloide, se administra un anticuerpo monoclonal contra formas anormales de proteína tau. Este enfoque parece más seguro que la inmunoterapia activa y por ello ha sido más explotado. Actualmente, cuatro anticuerpos anti-tau han llegado a

fase II que son: **gosuranemab**, **tilavonemab**, **semorinemab** y **zagotenemab** (236,238).

Gosuranemab (BIB092) demostró ser seguro y bien tolerado en los ensayos de fase I. actualmente está en un ensayo de fase II con sujetos con EA prodrómica-leve. Se prevé que se prolongue el ensayo hasta 2024 (239,240).

Tilavonemab (ABBV-8E12) es otro anticuerpo monoclonal contra tau. En su ensayo de fase I se mostró que tenía un buen perfil de seguridad, a continuación, comenzó un ensayo de fase II. El ensayo pretende evaluar la eficacia y seguridad de tilavonemab en pacientes con EA prodrómica-leve, cuyos resultados se publicaron en 2021 y no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes en tratamiento y el grupo control (198).

Semorinemab (R=7105705), inició en 2016 un ensayo de fase I. Sin embargo, en 2017 se informó de un perfil de seguridad aceptable y esto llevó a avanzar con dos ensayos de fase II. Uno de los cuales involucra a pacientes con EA prodrómica-leve y el otro a pacientes con EA leve-moderada. Los estudios deberían completarse a lo largo de 2022-2023 respectivamente (241,242).

Zagotenemab (LY3303560) completó dos ensayos de fase I y avanzó a ensayos de fase II, los cuales en 2021 debería publicar sus resultados, sin embargo, pese a que están completados no se han publicado los resultados (242).

Otros anticuerpos anti-tau que han llegado a ensayos clínicos de fase I incluyen: RG7345, UCB0107, JNJ-63733657 y BIB076. Entre estos ya ha interrumpido el desarrollo de RG7345.

- INMUNOTERAPIA ACTIVA

Las vacunas anti-tau inducen al sistema inmunológico a desarrollar anticuerpos contra formas patógenas de proteína tau. En este contexto, se han utilizado como antígeno los péptidos sintéticos que imitan la patología de los epítomos de tau (238).

AADvac1 fue la primera vacuna anti-tau probada en ensayos clínicos. En un primer tiempo en ensayos de fase I mostró un perfil de seguridad favorable en dos ensayos, pasó a continuación a una fase II en EA leve. En septiembre de 2019 se anunciaron los resultados iniciales de este ensayo de fase II, mostró una inmunogenicidad positiva (98.2 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos anti-tau específicos) lo cual confirmó que era seguro y bien tolerado. Además, condujo a cambios estadísticamente significativos en cuanto a biomarcadores sanguíneos y de LCR, lo que mostró su potencial de

retrasar la progresión patología de tau. Estos resultados positivos permitieron su paso a fase III (243,244).

ACI-35, es otra vacuna anti-tau, la cual demostró un perfil de seguridad aceptable y una reducción de los índices de patología tau en estudios preclínicos. Esto llevo a iniciar ensayos de fase I que no han sido muy prometedores. También se había iniciado un estudio de extensión de ese ensayo de fase II con el objetivo de evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo (245).

La hipótesis amiloide ha sido el foco de investigación durante casi tres décadas. Hasta ahora, las terapias dirigidas a A β no mostraron eficacia clínica, lo que promovió la incredulidad sobre esta hipótesis (*Fig.3*). Incluso los resultados positivos de aducanumab no están del todo claros con los limitados datos proporcionados por Biogen, hasta la fecha. A continuación, **desarrollaremos** avances sobre aducanumab).

La explicación más utilizada para estos resultados negativos es que los medicamentos se estudiaron en las últimas etapas de la EA, cuando la enfermedad es irreversible. Sin embargo, los ensayos realizados en las primeras etapas de la EA (prodrómica) o incluso en la EA preclínica tampoco mostraron eficacia clínica. Algunas inmunoterapias A β todavía se están probando clínicamente y los resultados son de esperar. A pesar de estos fracasos, la evidencia de agregados A β en el análisis *post mortem*, en el diagnóstico mediante neuroimagen y los datos de estudios genéticos y bioquímicos llevan a los investigadores a pensar que no pueden descartar el papel de A β en la EA. Sin embargo, está claro la necesidad de buscar nuevas dianas y estrategias terapéuticas (11,105,110,242,246–248) .

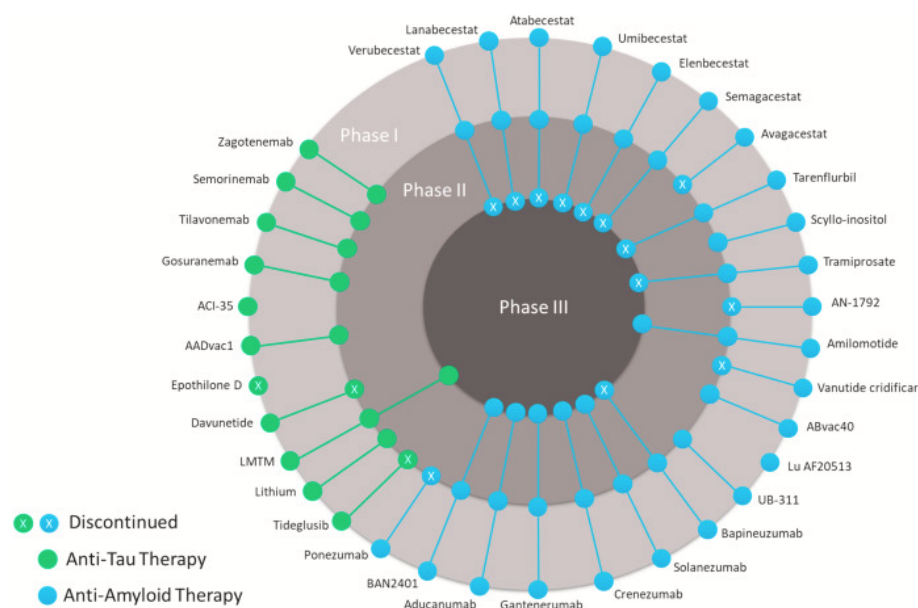


Figura 3: estado actual de los ensayos clínicos de medicamentos anti-tau y anti-amiloide. Tomado de Miguel Vaz et al; 2020.

6. ADUCANUMAB

6.1. ¿QUÉ ES EL ADUCANUMAB?

El **Aducanumab** es un anticuerpo monoclonal dirigido contra β amiloide. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina gamma 1 (IgG1) dirigido contra formas agregadas solubles e insolubles de β amiloide. Proporciona una inmunidad pasiva. En pacientes con EA, promete reducir el β amiloide cerebral de forma dosis y tiempo dependiente (249) .

6.2. MECANISMO DE ACCIÓN

6.2.1. FARMACODINÁMICA

Aducanumab (BIIB037) es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano de alta afinidad contra un epítipo conformacional que se encuentra en A β . Fue derivado originalmente por la empresa de biotecnología *Neurimmune* en Schlieren, Suiza, de donantes sanos y ancianos que eran cognitivamente normales. Esto era porque el sistema inmunitario de dichos donantes se había resistido con éxito a la EA, y que los anticuerpos operativos podían convertirse en terapéuticos mediante un proceso llamado “*medicina traslacional inversa*” (250,251).

BIIB037 se une al extremo N de β amiloide en una conformación extendida. Se une a formas agregadas de A β , no monoméricas. Los modelos informáticos sugieren que interactúa débilmente con el monómero β amiloide; en un estudio in vitro, el aducanumab fue >10.000 veces selectivo para β amiloide agregado sobre el monomérico. Además, la tinción histológica del tejido de la autopsia de pacientes con EA confirmó la unión de aducanumab a las fibrillas β amiloideas (252–255) .

6.2.2. FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de este fármaco se ha basado en datos de 2961 pacientes con EA que recibieron dosis únicas o múltiples de aducanumab.

Las concentraciones óptimas en estado estacionario de aducanumab se alcanzaron en la semana 16 después de la repetir la administración de aducanumab cada cuatro semanas. La acumulación sistémica de aducanumab después de la administración de manera repetida fue de 1,7 veces. Se observó un aumento proporcional a la dosis en la concentración máxima de aducanumab, la concentración mínima y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo en estado estacionario en un rango de dosis de 1-10 mg/kg cada cuatro semanas. En el estado estacionario el volumen medio de distribución de aducanumab fue de 9,63 litros. Se espera que aducanumab, al igual que la IgG endógena, se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de las vías catabólicas del organismo. El aclaramiento de aducanumab fue de 0,0159 l/h y la semivida terminal fue de 24,8 días (256,257).

El peso corporal, la edad, el sexo y la raza no afectaron a la farmacocinética del aducanumab en una medida clínicamente significativa. Sin embargo, no se espera que el aducanumab se someta a eliminación renal o por metabolismo de las enzimas hepáticas (249).

6.3. ADMINISTRACIÓN Y EFECTOS ADVERSOS

6.3.1. ADMINISTRACIÓN

La única vía de administración es la perfusión intravenosa. En función del peso corporal del sujeto por kilogramo, debe diluirse con 100 ml de inyección de cloruro de sodio al 0,9 % antes de la administración como perfusión (256).

→ Viales de dosis únicas: 170 mg/1,7 ml (100 mg/ml) o 300 mg/3 ml (100 mg/ml). La dosis debe ajustarse, alcanzando los 10 mg/kg en la séptima perfusión en adelante. La perfusión intravenosa debe administrarse cada 4 semanas con un mínimo de 21 día entre cada administración. La perfusión debe ser durante 1h.

→ Programa de dosificación: primera perfusión (1mg/kg), segunda perfusión (1mg/kg), tercera perfusión (3mg/kg), cuarta perfusión (3mg/kg), quinta perfusión (6mg/kg), sexta perfusión (6mg/kg), séptima perfusión (10mg/kg).

6.3.2. EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos notificados durante los ensayos clínicos fueron principalmente anomalías de imagen relacionadas con el depósito de amiloide (ARIA, amyloid related imaging abnormalities), dentro de las cuales diferenciamos: ARIA-E, (vasogenic edema), ARIA-mH (microhemorrhages, mH), ARIA-H (hemosiderosis). Hablando en porcentajes ARIA-E supuso un 35%, ARIA-mH un 19%, ARIA-H un 15%. Por otro lado, también se identificaron otros efectos adversos tales como cefalea (21%), caídas (15%), diarrea (9%), confusión/delirio/alteración del estado mental/desorientación (8%), hipersensibilidad (angioedema/urticaria, <1%), e inmunogenicidad (1<%) (256,257) .

6.4. CONTRAINDICACIONES Y TOXICIDAD

Aún no se han notificado contraindicaciones. Actualmente no se informa interacciones entre medicamentos (255,258).

Con respecto a la toxicidad, es vital obtener una resonancia magnética (RNM, resonancia magnética) cerebral antes de comenzar con aducanumab, ya que los efectos adversos ARIA pueden desarrollarse con el uso del tratamiento. ARIA-E puede visualizarse como edema cerebral o en forma de derrames surcales, mientras que, ARIA-H se puede visualizar como microhemorragia y siderosis superficial en las imágenes cerebrales. Las manifestaciones clínicas de ARIA estuvieron presentes durante los estudios clínicos en el 24% de los sujetos que demostraron ARIA radiográfica. Los síntomas incluyen, dolor de cabeza,

confusión, delirio, alteración del estado mental, desorientación, mareos, anomalías en la visión y náuseas, siendo el más común el dolor de cabeza.

El efecto adverso ARIA se produjo fundamentalmente durante el ajuste inicial de dosis del tratamiento en las primeras ocho dosis. Los pacientes que muestren indicaciones de ARIA deben ser evaluados a fondo y recibir una posible RNM para determinar la gravedad y poder reconsiderar el tratamiento (256).

Por ende, durante la administración de la perfusión de aducanumab, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad. En caso de que se produzca tal ocurrencia, se debe indicar la interrupción oportuna de aducanumab e instauración del tratamiento adecuado (256).

6.4.1. ARIA

Las *amyloid related imaging abnormalities* (ARIA) comprenden un espectro de hallazgos de imágenes detectados en las imágenes por RNM cerebral y están asociadas con el uso en investigación de anticuerpos monoclonales dirigidos a beta amiloide ($A\beta$), incluido el aducanumab, en pacientes EA. ARIA puede manifestarse como edema cerebral o derrame surcal (ARIA-E) o como depósitos de hemosiderina resultantes de una hemorragia en el parénquima cerebral o en la superficie del pial (ARIA-H). En entornos de ensayos clínicos anteriores, la ARIA-E se resolvió radiográficamente en el transcurso de semanas o meses, mientras que la ARIA-H puede permanecer visible en las imágenes posteriores. Aunque los mecanismos biológicos de ARIA aún no se han dilucidado, las hipótesis publicadas sugieren que este fenómeno podría ser causado por una combinación de mayor permeabilidad cerebrovascular debido al aumento del aclaramiento de las placas neuríticas $A\beta$ y la saturación asociada del drenaje perivascular, junto con la interacción directa de anticuerpos con el amiloide vascular depositado y el debilitamiento de la pared del vaso.

Con la reciente aprobación de aducanumab por parte de la FDA, los ensayos EMERGE y ENGAGE proporcionan un gran conjunto de datos de seguridad para caracterizar el ARIA e informar en la práctica del mundo real.

Por lo tanto, estos efectos adversos se llevaron a estudio. Las características demográficas se equilibraron en todos los grupos de tratamiento y fueron representativas de la población inscrita con EA temprana. De los 3285 participantes incluidos, la edad media (DE) fue de 70,4 (7,45) años; 1706 participantes (52%) eran mujeres, 2661 (81%) tenían un deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer y 1777 (54%) usaron medicamentos sintomáticos para la enfermedad de Alzheimer. El período controlado con placebo de los ensayos combinados EMERGE y ENGAGE incluyó a 2198 participantes tratados con aducanumab (2752 años-persona totales de exposición) y 1087 participantes que recibieron placebo. En el grupo de 10 mg/kg de aducanumab, 677 participantes (65,5%) eran portadores de ApoE $\epsilon 4$ en comparación con 747 (68,7%) en el grupo de placebo. Por el contrario, debido al

diseño del estudio, el grupo de 3 mg/kg consistía enteramente en portadores ApoE ε4, y el grupo de 6 mg/kg consistía principalmente en no portadores.

Se han descrito los efectos adversos notificados en el ensayo EMERGE y ENGAGE. En total, 425 de los 1029 pacientes (41,3%) del grupo de 10 mg/kg experimentaron ARIA (ARIA-E o ARIA-H) (*Tabla 1.*). La incidencia de ARIA-E fue más alta en el grupo de 10 mg/kg de aducanumab (362 de 1029 [35,2%]) en comparación con el grupo de 6 mg/kg (83 de 392 [21,2%]), el grupo de 3 mg/kg (223 de 756 [29,5%]) y el grupo de placebo (29 de 1076 [2,7%]) (*Tabla 1.*). La incidencia de ARIA-E fue mayor en los participantes tratados con aducanumab que eran portadores de ApoE ε4 que en los que no eran portadores (*Tabla 1.*), y la incidencia de ARIA-E fue más alta en los portadores de ApoE ε4 (290 de 674 [43,0%]) frente a los no portadores (72 de 355 [20,3%]) en el grupo de 10 mg/kg. Entre los portadores de ApoE ε4 en el grupo de 10 mg/kg, la incidencia de ARIA-E fue del 66,0 % en los portadores homocigotos (105 de 159) y del 35,9 % en los portadores heterocigotos (185 de 515). En el grupo de placebo, 29 de 1076 participantes (2,7%) tenían ARIA-E (portadores de ApoE ε4, 16 de 742 [2,2%]; no portadores, 13 de 334 [3,9%]). La incidencia de ARIA-E en el grupo de 3 mg/kg fue mayor que en el grupo de 6 mg/kg, lo que refleja la mayor proporción de portadores de ApoE ε4 en el grupo de 3 mg/kg. En el grupo de 10 mg/kg, 109 de los 1029 participantes (10,6%) tuvieron 1 o más eventos ARIA-E (109 de 362 [30,1%] entre aquellos con ARIA-E) (260,261).

Amyloid-Related Imaging Abnormality (ARIA) Incidence				
Measure	No. (%)	Aducanumab group		
	Placebo (n = 1076)	3 mg/kg (n = 756)	6 mg/kg (n = 392)	10 mg/kg (n = 1029)
Any ARIA (ARIA-E or ARIA-H)	111 (10.3)	274 (36.2)	104 (26.5)	425 (41.3)
ARIA-E	29 (2.7)	223 (29.5)	83 (21.2)	362 (35.2)
ApoE ε4 carriers, No./total No. (%)	16/742 (2.2)	223/756 (29.5)	25/66 (37.9)	290/674 (43.0)
ApoE ε4 noncarriers, No./total No. (%)	13/334 (3.9)	NA	58/326 (17.8)	72/355 (20.3)
Recurrent ARIA-E	0	66 (8.7)	14 (3.6)	109 (10.6)
ARIA-H				
Microhemorrhage	71 (6.6)	141 (18.7)	50 (12.8)	197 (19.1)
ApoE ε4 carriers, No./total No. (%)	57/742 (7.7)	141/756 (18.7)	15/66 (22.7)	153/674 (22.7)
ApoE ε4 noncarriers, No./total No. (%)	14/334 (4.2)	NA	35/326 (10.7)	44/355 (12.4)
Superficial siderosis	24 (2.2)	91 (12.0)	23 (5.9)	151 (14.7)
ApoE ε4 carriers, No./total No. (%)	14/742 (1.9)	91/756 (12.0)	11/66 (16.7)	129/674 (19.1)
ApoE ε4 noncarriers, No./total No. (%)	10/334 (3.0)	NA	12/326 (3.7)	22/355 (6.2)
Hemorrhage >1 cm	4 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.8)	3 (0.3)
ApoE ε4 carriers, No./total No. (%)	1/742 (0.1)	1/756 (0.1)	3/66 (4.5)	1/674 (0.1)
ApoE ε4 noncarriers, No./total No. (%)	3/334 (0.9)	NA	0/326 (0.0)	2/355 (0.6)
ARIA-H in patients with ARIA-E, No.	29	223	83	362
Brain microhemorrhage	4 (13.8)	103 (46.2)	32 (38.6)	146 (40.3)
Localized superficial siderosis	9 (31.0)	76 (34.1)	21 (25.3)	140 (38.7)
ARIA-H in patients without ARIA-E, No.	1047	533	309	667
Brain microhemorrhage	67 (6.4)	38 (7.1)	18 (5.8)	51 (7.6)
Localized superficial siderosis	15 (1.4)	15 (2.8)	2 (0.6)	11 (1.6)
Discontinuations due to ARIA	6 (0.6)	47 (6.2)	21 (5.4)	64 (6.2)
ApoE ε4 carriers, No./total No. (%)	2/742 (0.3)	47/756 (6.2)	14/66 (21.2)	55/674 (8.2)
ApoE ε4 noncarriers, No./total No. (%)	4/334 (1.2)	NA	7/326 (2.1)	9/355 (2.5)

Abbreviations: ApoE, apolipoprotein E; ARIA-E, amyloid-related imaging abnormality–edema; ARIA-H, amyloid-related imaging abnormality–microhemorrhage or superficial siderosis, NA, not applicable.

Tabla 1: incidencia de anomalía por imágenes relacionadas con los amiloides (ARIA). Tomado de Stephen Salloway et al; 2022.

La interrupción del tratamiento fue un protocolo obligatorio para el ARIA-E grave (independientemente de la gravedad radiográfica) y el ARIA-H radiográficamente grave o grave. En total, 64 participantes (6,2%) interrumpieron el tratamiento debido a ARIA. Las interrupciones debidas a ARIA fueron más altas para los portadores ApoE ϵ 4 que para los no portadores.

Las microhemorragias cerebrales fueron el tipo más común de ARIA-H (grupo placebo: 71 [6,6%]; grupo de 10 mg/kg: 197 [19,1%]), seguidas de la siderosis superficial localizada (grupo placebo: 24 [2,2%]; grupo de 10 mg/kg: 151 [14,7%]) (*Tabla 1.*). Las hemorragias cerebrales más grandes de más de 1 cm de diámetro fueron raras y equilibradas entre los grupos de placebo y aducanumab (grupo de placebo: 4 [0,4%]; grupo de 10 mg/kg: 3 [0,3%]).

Análisis de la incidencia de ARIA-H estratificados por el estado de ARIA-E (*Tabla 1.*) mostró que la incidencia de microhemorragias cerebrales y siderosis superficial localizada aumentó en los participantes con ARIA-E en comparación con los participantes sin ARIA-E. Específicamente, en los 362 participantes con ARIA-E, la incidencia de microhemorragias cerebrales y siderosis superficial localizada fue del 40,3 % (146) y el 38,7 % (140), respectivamente, en el grupo de 10 mg/kg. En los participantes sin ARIA-E, la incidencia de microhemorragia cerebral y siderosis superficial localizada fue menor y similar entre el grupo de aducanumab (10 mg/kg: microhemorragia cerebral, 51 de 667 [7,6%]; siderosis superficial localizada, 11 de 667 [1,6%]) y los grupos de placebo (microhemorragia cerebral, 67 de 1047 [6,4%]; siderosis superficial localizada, 15 de 1047 [1,4%]).

Se realizó un modelo de peligros proporcionales para evaluar los posibles factores de riesgo de ARIA. No hubo evidencia de una asociación entre los siguientes factores y el aumento del riesgo de ARIA-E en el grupo de 10 mg/kg: edad basal, sexo, estadio de EA y uso de medicamentos antitrombóticos (incluidos antiplaquetarios y agentes anticoagulantes de nonaspirina). Lo mismo ocurre con todos estos factores para el aumento del peligro de ARIA-H aislada, con la excepción de la edad basal, donde hay un mayor peligro para los participantes mayores (hazard ratio [IC 95%], 1,06 [1,02-1,09] por año adicional). En el grupo de 10 mg/kg, los participantes con microhemorragias cerebrales basales tenían más probabilidades de estar en riesgo de un evento ARIA-E que los participantes sin microhemorragias basales (HR 1,7; IC del 95%, 1,31-2,27), y los portadores de ApoE ϵ 4 tenían más probabilidades de estar en riesgo que los no portadores (HR 2,5; IC 95%, 1,90-3,20); los portadores de ApoE ϵ 4 y los participantes con microhemorragias basales no tenían un mayor riesgo de ARIA-H aislada (179,256,262).

Los resultados que se obtuvieron después del análisis de EMERGE y ENGAGE constituyen uno de los mayores conjuntos de datos de ARIA y arrojan luz sobre las características clínicas y radiográficas de ARIA durante el tratamiento con aducanumab. En los ensayos EMERGE y ENGAGE, la detección de ARIA se llevó a cabo a través de la monitorización de la RNM cerebral y, en algunos casos, según el protocolo, se realizaron ajustes de dosis. Con la reciente aprobación de la FDA

de aducanumab para el tratamiento de la EA, la ARIA se controlará y gestionará regularmente fuera de los ensayos clínicos por primera vez. Aunque la ARIA puede ocurrir en cualquier momento, la sospecha clínica de ARIA debe ser más alta al principio del tratamiento, y las RNM de vigilancia de rutina deben complementarse con RNM “*ad hoc*” en pacientes con síntomas de nueva aparición potencialmente asociados con ARIA. La orientación por el momento de la vigilancia de ARIA en sus formas asintomáticas, a través de RNM se describe en la información de prescripción de Aduhelm US (obtener RMN antes de las perfusiones séptima y 12ª, además de según esté clínicamente indicado). Como hemos visto anteriormente, la mayoría de los primeros eventos de ARIA-E ocurren antes de la 12ª dosis programada (es decir, la semana 44), en los pacientes con ARIA identificada, los prescriptores deben evaluar cuidadosamente los hallazgos radiográficos y clínicos al decidir si continúan la administración. Datos de seguridad recopilados durante el tratamiento de pacientes con aducanumab en entornos prácticos, así como clínicos, a través del ensayo de redosificación (estudio EMBARK de fase 3b) y los próximos estudios clínicos confirmatorios ordenados por la FDA seguirán informando las mejores prácticas y la caracterización de ARIA en la clínica (179,256,262). A continuación, diferentes parámetros de gravedad de ARIA según datos radiográficos (*Tabla.2*).

Table 2.

Radiographic Severity of Amyloid-Related Imaging Abnormality (ARIA)^a

Measure	No. (%)	Aducanumab group		
		Placebo (n = 1076)		
			3 mg/kg (n = 756)	6 mg/kg (n = 392) 10 mg/kg (n = 1029)
ARIA-edema, No.	29	223	83	362
Mild	21 (72.4)	66 (29.6)	33 (39.8)	109 (30.1)
Moderate	8 (27.6)	135 (60.5)	41 (49.4)	209 (57.7)
Severe	0	22 (9.9)	9 (10.8)	44 (12.2)
ARIA-microhemorrhage, No.	71	141	50	197
Mild	65 (91.5)	103 (73.0)	38 (76.0)	147 (74.6)
Moderate	5 (7.0)	11 (7.8)	4 (8.0)	27 (13.7)
Severe	1 (1.4)	27 (19.1)	8 (16.0)	23 (11.7)
ARIA-superficial siderosis, No.	24	91	23	151
Mild	22 (91.7)	50 (54.9)	13 (56.5)	74 (49.0)
Moderate	0	25 (27.5)	6 (26.1)	44 (29.1)
Severe	2 (8.3)	16 (17.6)	4 (17.4)	33 (21.9)
Serious ARIA	2 (0.2)	6 (0.8)	3 (0.8)	14 (1.4)

^a Severity percentages are based on the number of participants with an event, and participants are counted once at the maximum severity experienced

Tabla 2: gravedad radiográfica de la anomalía por imágenes relacionadas con los amiloides (ARIA). Tomado de Stephen Salloway et al; 2022.

6.5. ADUCANUMAB PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Para relacionar el aducanumab con la EA se llevaron a cabo diferentes estudios para demostrar su posible efecto en la EA. Un estudio preclínico en un modelo transgénico de ratón de la EA demostró que el aducanumab entró en el cerebro, se unió al amiloide parenquimatoso β y redujo el β amiloide soluble e insoluble de manera dependiente del tiempo y la dosis. A su vez, otro estudio mostró que el tratamiento sistémico crónico con aducanumab inhibía la toxicidad β amiloide y aumentaba la fagocitosis y la viabilidad celular en un modelo transgénico de ratón, lo que sugiere un efecto beneficioso de aducanumab en el proteoma de las placas seniles y el tejido circundante cercano. Por ende, se demostró que el aducanumab era capaz de restaurar la homeostasis del calcio interrumpida por el β amiloide en un modelo transgénico de la EA (249,256,263–265).

6.6. ENSAYOS CLÍNICOS: ENGAGE Y EMERGE

→ DESCRIPCION GENERAL:

- Nombre: Aduhelm
- Sinónimos: Aducanumab, BIIB037
- Tipo de terapia: inmunoterapia pasiva
- Tipo de objetivo: relacionado con β amiloide
- Condición: EA
- EE.UU. Estado de la FDA: EA (aprobado)
- Empresa: Biogen, Neuroimmune

Se inició un estudio de seguridad y farmacocinética de fase 1 con un ensayo de dosis única de 0,3 mg/Kg de BIIB037 intravenoso en 56 individuos con EA de leve a moderada. Los participantes fueron evaluados hasta dos años después de la administración. Las ARIA se controlaron con cuatro RNM, leídas tanto localmente como por un lector central. Los efectos secundarios incluyeron los mencionados previamente, los cuales eran leves o moderados, algunos posiblemente relacionados con el medicamento a estudio, pero no con la dosis (252).

En los estudios de rango de dosis, dado que BIIB037 parecía seguro a dosis de 30 mg/kg, se añadieron 60 mg/kg. Lo cual, equivale a 4 gramos en una persona de 68 Kg.

En el verano de 2012, *Biogen Idec* inició PRIME, un estudio multicéntrico de dosis múltiples en 166 personas con EA prodrómica o leve. Además de aducanumab, este ensayo evalúa también el rendimiento de los criterios diagnósticos de investigación propuestos. Los posibles participantes debían obtener una puntuación de más de 19 en el MMSE (Mini-Mental State Examination), entre 0,5 y 1 en la clasificación de demencia clínica, y 27 o menos en FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test). Además, también era requerida un PET amiloide y una RNM positivas para patología amiloidea (266–268).

En diciembre de 2014, *Biogen* anunció que el estudio pasaría a Fase 3 sobre la base de datos provisionales, ya que estos sugerían un compromiso objetivo y un beneficio cognitivo (252,269).

En marzo de 2015, se informó de un análisis provisional de primer corte de datos **preespecificado** en la conferencia internacional en EA y de Parkinson (AD/PD). Aducanumab redujo la dosis de la acumulación de amiloide en seis regiones corticales del cerebro, lo cual tuvo un gran efecto ya que después de un año la dosis más alta de aducanumab parecía haber disminuido el amiloide cortical cerca del punto de corte de la positividad. El ARIA-E se produjo con un aumento de la dosis y el genotipo ApoE4; alrededor de un tercio de los casos fueron sintomáticos, con dolor de cabeza leve y confusión reportada en retrospectiva. También se notificaron dos señales exploratorias: aducanumab pareció reducir la disminución de MMSE y el CDR-SB (Clinical Dementia Rating) de una manera dosis-dependiente, aunque solo se notificaron las dosis de 1,3 y 10 mg/Kg en la AD/PD. El estudio PRIME continuó recopilando datos hasta el año 2016 (252,270).

En julio de 2015, se presentaron los datos a un año para la dosis de 6 mg/Kg. Estos indicaban que se habían reducido los niveles de amiloide cerebral y, en el análisis exploratorio, habían ralentizado la disminución de CDR-SB de acuerdo con un efecto dosis-dependiente como hemos mencionado previamente. En el MMSE, el grupo de 6 mg/Kg estuvo más cerca del grupo de 1 mg/Kg que del grupo de 3-10 mg/Kg, pero la dependencia general de la dosis continuó siendo estadísticamente significativa. Los casos ARIA-E aumentaron con la dosis y el transporte de ApoE4, hasta un 55% entre los homocigotos para ApoE4 con 10 mg/Kg. La mayoría de los casos ocurrieron al comienzo del ensayo, alrededor de un tercio fueron sintomáticos, y todos ellos lograron resolverse (252).

En mayo de 2015, comenzó en Japón un estudio de fase 1, el cual suponía un aumento de dosis de hasta 6 mg/Kg en 25 pacientes con EA leve-moderada.

En agosto de 2015, la Fase III comenzó con dos ensayos de eficacia. El estudio 21AD301 ENGAGE planeó inscribir a 1350 personas con deterioro cognitivo leve debido a EA o EA leve, según lo determinado por una exploración PET amiloides positiva. Su objetivo era comparar las administraciones mensuales de aducanumab con un placebo durante 18 meses; para el análisis de este estudio, las principales medidas tenidas en cuenta son el deterioro cognitivo y funcional según el CDR-SB; los resultados secundarios incluyen MMSE, el ADAS-cog13 (The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive-Plus) y su versión de deterioro cognitivo leve (ADAS-ADL). Todo ello será analizado en este 2022, en 150 centros América del Norte, Europa, Australia y Asia. El estudio 221AD302 EMERGE es idéntico a ENGAGE; se llevó a cabo en 1350 pacientes adicionales en otros 131 sitios de América del Norte y Europa (252).

En 2016, *Biogen* publicó oficialmente los datos PRIME, estos sugerían que un ajuste de dosis programado mitigó los efectos ARIA-E y anunció que sería utilizado en un estudio de Fase III (271).

En 2017 y 2018, se informó de datos a dos y tres años de la fase de extensión abierta a largo plazo del estudio PRIME que seguían mostrando la eliminación de amiloide dependiente de la dosis y también una consecuente disminución del deterioro cognitivo, según el análisis. Se informó que ARIA en la extensión abierta del estudio era similar a ARIA en la fase controlada con placebo del ensayo (272,273).

El 21 de marzo de 2019, *Biogen* y *Eisai* anunciaron que terminarían todos los ensayos de aducanumab actualmente en curso, tras un análisis provisional que predijo que EMERGE y ENGAGE pasarían por alto sus criterios de valoración principales. El 24 de abril de 2019, *Biogen* anunció que no iniciaría un programa de prevención secundaria de fase 3 previsto con aducanumab y lo retiró de su cartera (274,275).

En 2019, *Biogen* anunció que el análisis provisional de inutilidad era incorrecto y que el análisis posterior de un conjunto de datos más grande mostró que EMERGE había alcanzado su principal objetivo. Las personas que recibieron dosis más alta, 10 mg/Kg, tuvieron una reducción significativa de la variable principal, la CDR-SB. En este grupo también disminuyeron en los criterios secundarios MMSE, ADAS.Cog y ADCS-ADL-MCI (Estudio Cooperativo de la EA para el deterioro cognitivo leve). El grupo tratado con dosis bajas no obtuvo diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo.

El ensayo ENGAGE no cumplió su criterio principal, sin embargo, un análisis exploratorio sugirió que un subgrupo de personas que habían recibido 10 o más dosis de 10 mg/Kg disminuyó más lentamente, de manera similar a participantes comparables de EMERGE.

En los estudios de estos ensayos, el aducanumab causó una reducción dosis-dependiente del amiloide cerebral y cierta reducción de fosfo-tau en LCR. Al igual que en ensayos previos, los efectos adversos más comunes fueron ARIA-E y dolor de cabeza.

Basándose en las interacciones con la FDA, *Biogen* anunció planes para solicitar a principio de 2020 la aprobación reglamentaria de aducanumab en los EE.UU. La compañía tiene previsto también pedir a los pacientes de EMERGE, ENGAGE y PRIME que regresen para renovar dosificación y realizar una observación de su estado actual (276).

En 2019, *Biogen* intentó vincular la exposición acumulada a la eficacia con un análisis de subgrupos de los participantes que se inscribieron después del protocolo que permitió dosis más altas para los portadores de ApoE4. Los inscritos después de esta aprobación, recibieron una mediana de dosis acumulada de 153 mg/Kg, frente a 116 mg/Kg para los inscritos previamente

a esta. Se informó que los inscritos tras la aprobación de dosis más altas, habían disminuido más lentamente en el CDR-SB, en un 30% en EMERGE y en un 27% en ENGAGE. Se dijo que los resultados secundarios seguían un patrón similar, pero no se publicaron los resultados. Se demostró que los resultados de un subestudio con imágenes de PET-tau en 36 pacientes, sugirieron también una reducción dosis dependiente en la captación del marcador MK6240 en las regiones mediales temporales del cerebro después de 14 meses de tratamiento, lo cual sugiere que aducanumab redujo la patología de ovillos neurofibrilares. La incidencia de ARIA fue alta. Una cuarta parte de los participantes en el grupo de dosis de 6mg/Kg y un tercio de los que recibieron 10 mg/Kg desarrollaron ARIA-E, en comparación con el 10% en el grupo placebo. El 17% de las personas que recibieron medicamentos desarrollaron microhemorragias ARIA-H, en comparación con el 6% de los controles (277).

En enero de 2020, *Biogen* incluyó un estudio abierto de Fase IIIb para unos 2400 participantes de ensayos previos con aducanumab, los cuales en este recibirían inyecciones mensuales de 10 mg/Kg durante dos años. El ensayo pretende establecer los parámetros de seguridad y tolerabilidad. Este ensayo del que hablamos se llama EMBARK y se prevé que se prolongue hasta septiembre de 2023. En el CTAD (congreso internacional Clinical Trials on Alzheimer's Disease) se presentaron detalladamente los criterios de valoración relacionados con la eficacia a largo plazo y biomarcadores. Los criterios de valoración de eficacia serían los mismos que en EMERGE y ENGAGE, con la inclusión del CGIC (impresión clínica global) cada 6 meses. Dentro de los biomarcadores se incluirían PET amiloide, PET-tau y análisis de LCR en un subconjunto de participantes, mientras que se haría una RNM volumétrica a todos los participantes del ensayo.

En julio del mismo año, *Biogen* solicita la aprobación por la FDA para aducanumab, instando una revisión prioritaria, solicitando más tarde su aprobación por la Unión Europea y Japón.

En noviembre de 2020, un comité asesor de la FDA votó en contra de dicha aprobación, citando debilidades de los datos de eficacia y recomendando un ensayo confirmatorio. En ese mismo mes *Public Citizen* (un grupo de expertos progresista de defensa de los derechos del consumidor sin fines de lucro con sede en Washington D.C) presentó una denuncia. En medio de este tumulto, la FDA retrasó su decisión de aprobación, en el mes abril, el comité asesor de la FDA renovó su argumento en contra de la aprobación del fármaco (278–280).

Finalmente, el 7 junio de 2021 la FDA aprobó el aducanumab bajo la vía de aprobación acelerada de la agencia, que requiere una evidencia sustancial del efecto en un marcador intermedio (en este caso, disminución de amiloide), probabilidad razonable de beneficio clínico significativo y evidencia de la Fase IV para que dicho beneficio se recopile en un ensayo posterior, después de que se haya otorgado la licencia de comercialización.

Por todo ello, la decisión de aprobación ha provocado controversia entre la comunidad científica (281,282).

En junio de 2021, Biogen comenzó un estudio de Fase I para comparar la biodisponibilidad de Aduhelm después de una inyección subcutánea frente a la inyección intravenosa en 30 voluntarios sanos, cuyos resultados se esperaban obtener en octubre de 2021.

En julio, en la AAIC (Alzheimer's Association International Conference), se emitieron recomendaciones de uso apropiado. Instan a la selección de pacientes que se asemejan a la población de ECA y a la exclusión de los pacientes con ACA y otros factores de riesgo cerebrovascular; también recomiendan la monitorización frecuente mediante RNM. Asimismo, en la AAIC, se introdujo un estudio observacional para obtener medidas de eficacia y seguridad en el mundo real. este estudio llamado ICARE-AD, seguirá a 6000 personas con Aduhelm durante un máximo de cinco años, con el objetivo de al menos 1000 participantes afroamericanos y latinos. ICARE-AD incluirá a personas con afecciones comórbidas. Se recopilarán datos sobre la cognición, función, síntomas neuropsiquiátricos, calidad de vida, carga del cuidador, el costo de la atención, y la seguridad (en particular ARIA). El estudio está patrocinado por Biogen, pero dependerá de las aseguradoras y de los fondos públicos para cubrir Aduhelm y otros costes; es probable que se tarde hasta 10 años (283).

En diciembre de 2021, se publicaron los datos de seguridad de los ensayos ENARGE y ENGAGE de Fase III. Estos mostraron que aproximadamente un tercio de las personas que tomaron Aduhelm desarrollaron ARIA, una cuarta parte de ellas eran sintomáticas y el 3% eran graves; los participantes que al inicio presentaban microhemorragias cerebrales corrían un mayor riesgo de desarrollo.

El 16 de diciembre, la Agencia Europea del Medicamento rechazó la solicitud de comercialización de Aduhelm; el 22 de diciembre los reguladores del Ministerio de Salud de Japón enviaron una respuesta negativa sobre la aprobación en este país.

En mayo de 2022, está previsto que comience el ensayo confirmatorio de Fase IV, según lo requerido por la FDA. El ensayo será controlado con placebo y tendrá una participación de alrededor de 1300 personas con EA temprana, que tomaran medicamentos durante 18 meses, cuyos resultados los esperaremos para 2026 (252,284,285).

A continuación, vemos una figura con los hitos más destacados de todo este proceso que conlleva la aprobación del fármaco (*Fig.4*).

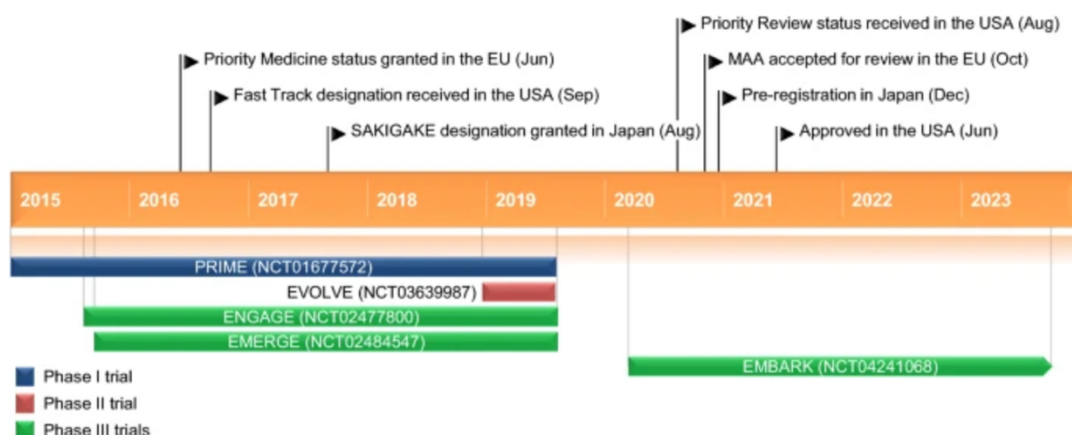


Figura 4: hitos clave en el desarrollo de aducanumab para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Tomado de Sohita Dhillon et al; 2021.

6.7. ADUCANUMAB Vs OTROS FÁRMACOS CON EL MISMO MECANISMO DE ACCIÓN

Actualmente existen varias terapias contra β amiloide y Tau que han sido o están siendo evaluadas. Las terapias dirigidas contra β amiloide actúan reduciendo los oligómeros patológicos de β amiloide, inhibiendo la formación de las placas o aumento el aclaramiento de las placas de amiloide. Sin embargo, muchos de los ensayos acerca de estas prometedoras terapias no están demostrando el impacto clínico necesario.

Se han evaluado o están evaluando algunas inmunoterapias pasivas que actúan de manera similar a aducanumab (dirigidos contra β amiloide), de hecho, actualmente tres ensayos clínicos están evaluando la eficacia y seguridad de lecanemab (NCT01230853, NCT01767311 Y NCT03887455) en pacientes con EA. Otro fármaco que parece demostrar una mejora en las puntuaciones cognitivas y en el desarrollo de las actividades básicas de la vida diaria en pacientes con EA temprana, es donanemab (NCT03367403, NCT04437511 Y NCT04640077). Asimismo, se están evaluando a través de ensayos clínicos dos fármacos más, gantenerumab (NCT03443973, NCT03444870 Y NT01760005) y crenezumab (NCT03977584 y NCT01998841) (286,287).

Los agentes que inhiben la enzima que escinde las proteínas precursoras de β amiloide (entre otros, lanabecestat, elenbecestat, atabecestat y verubecestat) también han sido evaluados en pacientes con EA prodrómica. Sin embargo, los ensayos han demostrado una significación estadística nula (288).

Otro agente antiagregante de β amiloide, scyllo-inositol, fue ineficaz entre los pacientes con EA leve-moderada, mientras que ALZ-801 (un aminoácido modificado desarrollado previamente bajo los nombres de tramiprosato y alzhemedTM) está siendo evaluado (NCT04770220). Actualmente, se está desarrollando una pequeña molécula, GAL-101, que puede inhibir los oligómeros tóxicos de β amiloide. Si se demuestra su eficacia, esta molécula podría proporcionar una terapia oral alternativa más conveniente a los pacientes con EA con menos reacciones adversas relacionadas con anticuerpos, como alergias.

El fracaso de varios agentes que actúan sobre los agregados de β amiloide, obliga a los investigadores a cambiar el enfoque a las terapias anti-tau. Se plantea la hipótesis de que los ovillos neurofibrilares podrían estar más correlacionados que los agregados de β amiloide con la patogénesis de la EA. A pesar de esta hipótesis, los medicamentos anti-tau (que actúan a través de la inhibición de su formación, agregación y el microtúbulo estabilizador de tau) no han logrado por el momento demostrar una eficacia significativa y algunos de ellos, además, se asocian a efectos adversos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los pacientes que tienen agregados de β amiloide tienen más posibilidades de tener ovillos neurofibrilares de proteína tau (289–292).

Por otro lado, el planteamiento del desarrollo de vacunas contra los ovillos neurofibrilares ha demostrado modestos beneficios clínicos. Una disminución de la respuesta inmunitaria relacionada con la edad en pacientes de edad avanzada diagnosticados de EA hace que las vacunas sean menos eficaces. Por lo tanto, las vacunas proporcionan alternativas más baratas y asequibles con respecto a otros fármacos, aunque existen puntos a tener en cuenta. En un ensayo de fase I se evaluó una vacuna activada (AADvac1) que actúa contra tau no fosforilado, se descubrió que la vacuna era segura y bien tolerada y desencadenó altos niveles de respuestas a anticuerpos IgG reduciendo significativamente los ovillos neurofibrilares. La vacuna ralentizó la degeneración del cerebro en aproximadamente un 30%. También redujo significativamente la acumulación de un 59% de cadenas ligeras neurofilamentosas en sangre. Sin embargo, la necesidad de dosis de refuerzo es la principal limitación de esta vacuna. Por ende, actualmente se está investigando otra vacuna activa (ACI-35) que actúa también sobre los ovillos neurofibrilares (NCT04445831). Asimismo, una vacuna anti-amiloide E22W42-sensibilizada también está actualmente en desarrollo, el antígeno de esta vacuna estimulará una respuesta de células T altamente específica, destruyendo así β amiloide (lo cual, junto con el proceso de ralentización del deterioro cognitivo de los pacientes con EA, puede ayudar a fortalecer el sistema inmune en pacientes de avanzada edad) (293–295).

Además de las vacunas activas, se están evaluando otras alternativas de inmunización pasiva. Estas incluyen agentes como RG7345, gosuranemab, tilavonemab, zagotenemab, semorinemab, BIIB076, JNJ-63733657 y bepranemab. El ensayo de RG7345 cesó debido a problemas farmacocinéticos (NCT02281786). Por otro lado, los ensayos clínicos de fase II en pacientes con EA para gosuranemab (NCT03352557), para JNJ-63733657 (NCT04619420) y para semorinemab (NCT03828747) todavía están en curso. Aunque los ensayos de tilavonemab (ABBV-8E12) (NCT02880956, NCT03712787) se completaron en 2021, no se dispone de resultados.

También se probaron compuestos anti-tau (epotilona, TPI287 y davunetida) que actúan estabilizando los microfilamentos tau. Se suspendió el ensayo de fase I de epotilona. Del mismo modo, el compuesto TPI287 se asoció con un mayor riesgo de reacción de hipersensibilidad en pacientes con EA. Por otro lado, la davunetida no mejoró significativamente las puntuaciones compuestas de memoria cognitiva en pacientes con EA y este medicamento se asoció con tauopatías. Del mismo modo, no se observaron beneficios significativos para los

pacientes con EA después del uso de azul de metileno y la curcumina (NCT01383161) que actúan inhibiendo la agregación tau. Además, los ensayos de medicamentos antitau que inhiben la glucógeno sintasa quinasa (GSK 3) (litio y tideglusib) en pacientes con EA leve tampoco mostraron un beneficio significativo (217,296,297).

Dado que la patogénesis de la EA es multifactorial, también es necesario desarrollar medicamentos que actúan sobre la combinación de estas dianas. En el futuro, es necesario realizar ensayos para demostrar los beneficios cognitivos y funcionales en lugar de centrarse solo en los criterios de valoración sustitutos. La neuroinflamación, el trastorno metabólico, la infección y las modificaciones genéticas pueden proporcionar nuevas dianas para el manejo de la EA. Se prevé que múltiples intervenciones, como los factores de riesgo o la modificación del estilo de vida, como la nutrición saludable, el ejercicio, el descanso, la participación social y la actividad cognitiva, detengan efectivamente la progresión de la enfermedad (287,298–304).

6.8. CONTROVERSIA DE ADUCANUMAB

La aprobación de aducanumab por parte de la FDA ha generado una controversia significativa (305). Se informaron de los siguientes problemas sobre dicha aprobación. En primer lugar, no se informó al comité que revisó el medicamento de que se estuviera considerando la vía de aprobación acelerada para su aprobación. En segundo lugar, el ensayo confirmatorio posterior (estudio ampliado) a la aprobación no se completará hasta 2030. En tercer lugar, sigue sin estar claro si A β es un abordaje válido para el tratamiento de la EA y si se puede utilizar en la práctica clínica rutinaria, además del hecho de que no hay una relación del todo clara entre la reducción de A β y las mejoras cognitivas. Por ende, ha habido un efecto negativo en el desarrollo y la regulación de los medicamentos, con las compañías farmacéuticas que buscan la aprobación para medicamentos que reducen el A β u otros biomarcadores, pero con beneficios clínicos poco claros. La monitorización de ARIA a través de la RNM cerebral aumentaría el costo y la complejidad de la atención de las personas con EA, lo cual no deja de ser otro problema que interfiere en la valoración de su efecto en la práctica clínica.

Es importante destacar que hay un alto costo anual para el medicamento por paciente (de 56 000 dólares) cuando las ganancias de salud del medicamento se valoran en 2500 a 8300 dólares al año y hay un copago de bolsillo de hasta el 20 % del costo anual total del medicamento.

Por último, la aprobación ha dado lugar a difíciles discusiones para los médicos con pacientes y familias sobre la eficacia del medicamento, las indicaciones, la posible necesidad de pruebas genéticas, la monitorización de los efectos secundarios y el costo del medicamento, incluidos los copagos (306–308).

A pesar de las preocupaciones planteadas por la aprobación de aducanumab, la FDA concedió recientemente un estatus innovador a dos posibles tratamientos de EA: donanemab de Eli Lilly & Co, y lecanemab de biogen (306).

La concesión por parte de la FDA de la aprobación de aducanumab ha provocado investigaciones tanto en la Cámara de Representantes de los Estados Unidos como en el Departamento de Salud y Servicios Humanos. Dos grandes sistemas

de salud en los Estados Unidos (Cleveland Clinic y Mount Sinai Health System de Nueva York) han declarado que han decidido no llevar aducanumab en su formulario (309,310).

De igual modo es importante destacar que detrás de esta aprobación podría haber un conflicto de intereses. Esto es posible ya que K.I. es un inventor y titular de patente de compuestos peptidérgicos neurotróficos, incluido P021, que tienen licencia de Phanes Biotech (New Town, PA) para su desarrollo para el tratamiento de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas. K.I. es cofundador y accionista de Phanes Biotech. K.I. también es inventor y posee patentes sobre subgrupos de EA y tratamiento de la EA y afecciones relacionadas con anticuerpos tau y compuestos peptidérgicos neurotróficos. K.I. forma parte del comité asesor científico de Axon Neuroscience, Bratislava, Eslovaquia, que está desarrollando una vacuna tau para el tratamiento de la EA y trastornos relacionados (311).

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El Comité Asesor de Medicamentos del Sistema Nervioso Central y Periférico (PCNS) se reunió el 6 de noviembre de 2020 para discutir los datos disponibles de los ensayos con aducanumab. Los miembros del comité votaron, con 10 miembros en contra y 1 miembro inseguro, que no era razonable considerar la evidencia del beneficio clínico del Estudio 302 como evidencia primaria de la efectividad de aducanumab para el tratamiento de la EA y la votación se basaba en gran medida en los resultados contradictorios del Estudio 302 y el Estudio 301 (308,312,313).

En su revisión se indica que el Estudio 301 no cumplió con su objetivo final principal, el cual era una reducción en relación con el placebo en la puntuación CDR-SB. Además, no se pudo llegar a conclusiones estadísticamente significativas para ninguno de los objetivos finales secundarios de este estudio según los planes preespecificados. Sin embargo, en el Estudio 302, se obtuvo significación estadística en su objetivo final principal, un efecto del tratamiento que corresponde a una reducción relativa del 22 % en el resultado de CDR-SB para dosis altas de aducanumab en comparación con el placebo ($p=0,01$). No obstante, en este estudio, el grupo de dosis bajas de aducanumab no produjo efectos estadísticamente significativos en comparación con el placebo. Sobre la base del plan analítico preespecificado para el estudio, se prohibió la capacidad de evaluar la eficacia con respecto a los resultados secundarios tanto en los grupos de dosis altas como en los grupos de dosis bajas (314).

Los autores también señalan que cualquier selección *post hoc* del ensayo controlado aleatorio que alcanzó significación estadística sin reconocer explícitamente esta elección decidida puede introducir un sesgo. Opinaron que cualquier análisis *post hoc* con respecto a aducanumab proporcionaba información muy controvertida a la hora de decidir su beneficio y no debería ser la base para la aprobación de la FDA. Los autores también señalaron que las tasas de ARIA-E fueron significativamente más altas en el grupo de dosis altas de aducanumab frente al placebo (35,2 frente a 2,7%). Además, según la revisión estadística de la FDA, el 0,9 % de los participantes con ARIA experimentaron síntomas graves, lo que sugiere la evidencia de un riesgo potencialmente mayor para aquellas personas que recibieron dosis altas de aducanumab. Por otro lado, también afirmaron que, aunque el riesgo de ARIA se

puede mitigar mediante un seguimiento estrecho, utilizando técnicas de imagen y manejo de dosis, les preocupaba cuán consistente y exhaustivamente se podría lograr esto en la práctica clínica. Por ende, añadieron que, aunque la FDA prefiere dos ensayos positivos, adecuados y bien controlados para demostrar una evidencia sustancial de eficacia de un nuevo medicamento, una enmienda en 1997 permite a la FDA aprobar un nuevo medicamento basado en un solo estudio que muestra "*evidencia sustancial de eficacia*". Morant et al. 2019. afirman en su artículo que de 2012 a 2016, cualquier producto que fue aprobado sobre la base de un solo ensayo pivotal se ha asociado con resultados estadísticamente significativos ($p \leq 0,005$), y la mayoría de las aprobaciones fueron respaldadas por datos de eficacia adicionales de estudios no pivotaes (315).

Knopman et al. 2021. publicaron una revisión crítica de los dos ensayos con aducanumab. Los autores afirman que, aunque es posible que el aducanumab tenga beneficios en la cognición, los datos disponibles son insuficientes para hacer una "*aclamación de eficacia*" del medicamento. Afirman que, incluso después de considerar los problemas causados por la finalización de estos ensayos prematuramente, tener solo un ensayo positivo y el otro ensayo es negativo significa que la evidencia sobre la eficacia del medicamento no es concluyente. Además, subrayan que, aunque plausibles, las afirmaciones sobre la falta de exposición suficiente a dosis altas de aducanumab y el papel de las variaciones en el grupo de placebo y los resultados de los grupos de dosis bajas tampoco son concluyentes.

Aseguran que los datos de biomarcadores disponibles de ambos ensayos no apoyan una afirmación de beneficios cognitivos clínicamente significativos ya que se utilizaron PET-A β y PET-tau y ninguno de los dos estaba vinculado a la cognición. Con todo ello, se concluye que es necesario un tercer ensayo de fase III que esté diseñado de manera óptima y adecuadamente potenciado para demostrar la eficacia clínica de aducanumab para el MCI y la EA leve (316).

Liu et al. 2021. indican que, en el análisis *post hoc* en el ensayo EMERGE (302), se demostró que las dosis altas de aducanumab eran mejores que el placebo en las siguientes escalas: -0,39 puntos en el CDR-SB, 0,6 puntos en el MMSE, -1,4 puntos en el ADAS-Cog13 y 1,7 puntos en el ADCS-ADL-MCI. El ensayo ENGAGE (301) no mostró ningún beneficio para aducanumab en ninguno de los resultados en comparación con el placebo: 0,03 puntos en el CDR-SB, -0,1 puntos en el MMSE, -0,59 puntos en el ADAS-Cog13 y 0,7 puntos en el ADCS-ADL-MCI. Los autores se preguntan si las pequeñas diferencias de medias en estas escalas que favorecen a aducanumab en el ensayo EMERGE y el efecto insignificante en el ensayo ENGAGE deberían plantear preguntas sobre si estos resultados estadísticamente significativos proporcionan algún efecto clínicamente significativo para el medicamento. Además, afirman que la aplicación de la propia guía de la FDA, a saber, que "*un ensayo positivo bien controlado que está respaldado por evidencia confirmatoria [es] una evidencia sustancial de efectividad sin tener en cuenta la diferencia media o el tamaño del efecto*", a los juicios antes mencionados ha creado una considerable controversia (317).

El informe del Instituto de Revisión Clínica y Económica de mayo de 2021 concluyó que había incertidumbre sobre los beneficios de aducanumab cuando se utilizaba en las personas con EA y que había evidencia de daños con su uso, siendo la evidencia actual insuficiente para determinar el beneficio neto para la salud de aducanumab.

Además, el informe afirmaba que cuando los resultados de las bases de estudio se calculaban tanto desde el sistema de salud como desde las perspectivas sociales modificadas, los precios umbral de rentabilidad para aducanumab oscilaban entre un precio anual de 2560 y 8290 dólares. El coste anual de 50.000 dólares para aducanumab que han sugerido los analistas de mercado no sería proporcional a sus beneficios clínicos (como ya se ha mencionado anteriormente) (318).

Aunque muchos expertos han revisado los datos de los ensayos de aducanumab y han publicado sus comentarios basándose en ello, los datos del ensayo no se han publicado en ninguna revista revisada (298,319,320).

8. CONCLUSIÓN

Aducanumab a dosis altas tiene el potencial de ralentizar el deterioro cognitivo relacionado con la EA en pacientes con enfermedad de inicio temprano. Sin embargo, no revierte la pérdida de memoria. La aprobación del medicamento ha hecho que los pacientes con EA tengan esperanza, pero a su vez ha planteado muchas dudas sobre su verdadero beneficio. Se espera que este beneficio clínico sea verificado por Biogen con la ampliación del estudio previo (321).

De igual modo, el tratamiento con aducanumab se verá limitado por la necesidad de autorización previa, administración intravenosa e incertidumbres con respecto a la relación beneficio-riesgo y su respectiva rentabilidad (322).

A pesar de sus inconvenientes, ***aducanumab es el primer medicamento modificador de la enfermedad aprobado para la EA***. Es importante tener en cuenta que este medicamento únicamente aborda uno de los distintos mecanismos patológicos que conforman esta enfermedad, por lo tanto, en futuros abordajes de la EA, habrá que valorar la incorporación múltiples estrategias que aborden la patología de manera conjunta ya que se trata de una enfermedad multifactorial (287,323).

Por otro lado, independientemente de la controversia en torno a la aprobación de aducanumab, está claro que todas las partes interesadas e involucradas en el cuidado de personas con EA deben actuar con cohesión para desarrollar directrices y protocolos clínicos fomentando el uso apropiado de este medicamento. La inclusión y la equidad deben ser primordiales a la hora de desarrollar dichas directrices y protocolos. Estas tendrán que abordar tanto la supervisión de la seguridad como los resultados de eficacia clínica (308).

Sea cual sea la disponibilidad y los posibles resultados posteriores a la comercialización, tanto los médicos como los investigadores deben esforzarse por seguir desarrollando e implementando modelos de atención integrados para las personas con demencia y EA, de manera que se mejore su calidad de vida y se alivie el sufrimiento y consecuencia de la prestación de cuidados.

Pese a todo, las controversias que rodean la aprobación de aducanumab por la FDA merecen una mayor investigación para que se recupere la confianza en el proceso de revisión, no solo para lo prometedor que resulta aducanumab, sino también para el desarrollo de futuras terapias modificadoras de la EA que tanto se necesitan (308).

9. AGRADECIMIENTOS

A mi padres y hermana, gracias por el apoyo incondicional y por creer en mí por encima todo.

A Mónica, por tutorizar y guiar este trabajo.

A Isabel, por crecer a mi lado y ser mi mano derecha siempre que lo he necesitado. A Marta, fiel compañera en el viaje. A Pilar, por todo su cariño. A Aroa, por no soltarme la mano.

A mis cinco pilares fundamentales con quien he compartido y seguiré compartiendo esta nuestra aventura. Os llevo en el corazón.

Y Andrés, siempre a ti.

Sin cada uno de ellos nada de esto habría sido posible.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(5):455–532. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00062-4
2. Robinson M, Lee BY, Hane FT. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(2):317–30. doi: 10.3233/JAD-161149
3. Tanzi RE, Bertram L. Twenty Years of the Alzheimer's Disease Amyloid Hypothesis: A Genetic Perspective. *Cell.* 2005 Feb 25;120(4):545–55. doi: 10.1016/J.CELL.2005.02.008
4. Medway C, Morgan K. Review: The genetics of Alzheimer's disease; putting flesh on the bones. *Neuropathology and Applied Neurobiology.* 2014 Feb;40(2):97. [accessed 10 May 2022] Available from: /pmc/articles/PMC4282344/
5. Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, et al. Frequent Amyloid Deposition Without Significant Cognitive Impairment Among the Elderly. *Arch Neurol.* 2008 Nov;65(11):1509. [accessed 16 May 2022] Available from: /pmc/articles/PMC2636844/
6. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020 Dec 8;25(24). [accessed 16 May 2022] Available from: /pmc/articles/PMC7764106/
7. Cipriani G, Dolciotti C, Picchi L, Bonuccelli U. Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurological Sciences* 2010 32:2. 2010 Dec 11;32(2):275–9. [accessed 16 May 2022] Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-010-0454-7
8. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *Journal of Central Nervous System Disease.* 2020 Jan;12:117957352090739. [accessed 16 May 2022] Available from: /pmc/articles/PMC7050025/
9. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020 Aug 8;396(10248):413. [accessed 16 May 2022] Available from: /pmc/articles/PMC7392084/
10. De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza O v. Alzheimer's disease. *Sub-cellular biochemistry.* 2012. p. 329–52. doi: 10.1007/978-94-007-5416-4_14
11. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020 Dec 8;25(24). doi: 10.3390/molecules25245789
12. A Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 2019;57(2):87–105. doi: 10.5114/fn.2019.85929
13. Spires-Jones TL, Hyman BT. The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. *Neuron.* 2014 May 21;82(4):756. [accessed 16 May 2022] Available from: /pmc/articles/PMC4135182/
14. Cho HS, Huang LK, Lee YT, Chan L, Hong CT. Suboptimal baseline serum vitamin B12 is associated with cognitive decline in people with alzheimer's disease undergoing cholinesterase inhibitor treatment. *Frontiers in Neurology.* 2018 May 9;9(MAY):1. [accessed 16 May 2022] Available from: /pmc/articles/PMC5954104/
15. Wattmo C, Minthon L, Wallin ÅK. Mild versus moderate stages of Alzheimer's disease: three-year outcomes in a routine clinical setting of cholinesterase inhibitor therapy. *Alzheimer's Research & Therapy.* 2016 Feb 17;8(1). [accessed 16 May 2022] Available from: /pmc/articles/PMC4756534/
16. Lleó A, Núñez-Llaves R, Alcolea D, Chiva C, Balateu-Pañós D, Colom-Cadena M, et al. Changes in Synaptic Proteins Precede Neurodegeneration Markers in Preclinical Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid. *Molecular & Cellular Proteomics : MCP.* 2019 Mar 1;18(3):546. [accessed 16 May 2022] Available from: /pmc/articles/PMC6398205/
17. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020 Dec 8;25(24). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33302541
18. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270. [accessed 10 May 2022] Available from: /pmc/articles/PMC3312027/
19. Anandatheerthavarada HK, Biswas G, Robin MA, Avadhani NG. Mitochondrial targeting and a novel transmembrane arrest of Alzheimer's amyloid precursor protein impairs mitochondrial function in neuronal cells. *The Journal of Cell Biology.* 2003 Apr 14;161(1):41. [accessed 10 May 2022] Available from: /pmc/articles/PMC2172865/
20. Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, et al. Frequent Amyloid Deposition Without Significant Cognitive Impairment Among the Elderly. *Arch Neurol.* 2008 Nov;65(11):1509. [accessed 10 May 2022] Available from: /pmc/articles/PMC2636844/
21. Eede P, Obst J, Benke E, Yvon-Durocher G, Richard BC, Gimber N, et al. Interleukin-12/23 deficiency differentially affects pathology in male and female Alzheimer's disease-like mice. *EMBO Reports.* 2020 Mar 4;21(3). [accessed 16 May 2022] Available from: /pmc/articles/PMC7054677/
22. Torres-Acosta N, O'Keefe JH, O'Keefe EL, Isaacson R, Small G. Therapeutic Potential of TNF- α Inhibition for Alzheimer's Disease Prevention. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2020;78(2):619. [accessed 16 May 2022] Available from: /pmc/articles/PMC7739965/

23. van der Flier WM, Pijnenburg YAL, Fox NC, Scheltens P. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE ϵ 4 allele. *The Lancet Neurology*. 2011 Mar 1;10(3):280–8. [accessed 16 May 2022] Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1474442210703069/fulltext>
24. Sun BL, Li WW, Zhu C, Jin WS, Zeng F, Liu YH, et al. Clinical Research on Alzheimer's Disease: Progress and Perspectives. *Neuroscience Bulletin*. 2018 Dec 1;34(6):1111. [accessed 4 Feb 2022] Available from: <http://pmc/articles/PMC6246849/>
25. Zvěřová M. Clinical aspects of Alzheimer's disease. *Clinical Biochemistry*. 2019 Oct 1;72:3–6. doi: 10.1016/J.CLINBIOCHEM.2019.04.015
26. DeVos SL, Corjuc BT, Commings C, Dujardin S, Bannon RN, Corjuc D, et al. Tau reduction in the presence of amyloid- β prevents tau pathology and neuronal death in vivo. *Brain*. 2018 Jul 1;141(7):2194. [accessed 16 May 2022] Available from: <http://pmc/articles/PMC6022692/>
27. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res*. 2018;7. [accessed 16 May 2022] Available from: <http://pmc/articles/PMC6073093/>
28. Villain N, Dubois B. Alzheimer's Disease Including Focal Presentations. *Seminars in Neurology*. 2019 Mar 29;39(2):213–26. [accessed 16 May 2022] Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0039-1681041>
29. Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's Disease: Advances in Genetics, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches. *Lancet Neurol*. 2021 Jan 1;20(1):68. [accessed 16 May 2022] Available from: <http://pmc/articles/PMC8096522/>
30. Forloni G, Balducci C. Alzheimer's Disease, Oligomers, and Inflammation. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;62(3):1261. [accessed 16 May 2022] Available from: <http://pmc/articles/PMC5869993/>
31. Forloni G, Balducci C. Alzheimer's Disease, Oligomers, and Inflammation. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;62(3):1261. [accessed 16 May 2022] Available from: <http://pmc/articles/PMC5869993/>
32. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *The Lancet Neurology*. 2011 Sep 1;10(9):785–96. [accessed 16 May 2022] Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1474442211701569/fulltext>
33. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 2011 Mar 19;377(9770):1019–31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61349-9
34. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011;377(9770):1019–31. [accessed 4 Feb 2022] Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/21371747/>
35. Storti LB, Quintino DT, Silva NM, Kusumoto L, Marques S. Neuropsychiatric symptoms of the elderly with Alzheimer's disease and the family caregivers' distress. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2016;24. [accessed 17 May 2022] Available from: <http://pmc/articles/PMC4996083/>
36. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *BioMed Research International*. 2014;2014. doi: 10.1155/2014/908915
37. Mar J, Gorostiza A, Arrospide A, Larrañaga I, Alberdi A, Cernuda C, et al. Estimation of the epidemiology of dementia and associated neuropsychiatric symptoms by applying machine learning to real-world data. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*. 2021 Mar 25; doi: 10.1016/J.RPSM.2021.03.001
38. Agüera Ortiz L, López Álvarez J. Mild behavioral impairment: a new concept for the prodromic phases of dementia. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2017 Jun 1;52:24–7. doi: 10.1016/S0211-139X(18)30076-3
39. Misra MK, Damotte V, Hollenbach JA. The immunogenetics of neurological disease. *Immunology*. 2018 Apr 1;153(4):399. [accessed 17 May 2022] Available from: <http://pmc/articles/PMC5838423/>
40. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2673–734. [accessed 17 May 2022] Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673617313636/fulltext>
41. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019 Jan 1;167:231–55. doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3
42. Ayton S, Portbury S, Kalinowski P, Agarwal P, Diouf I, Schneider JA, et al. Regional brain iron associated with deterioration in Alzheimer's disease: A large cohort study and theoretical significance. *Alzheimer's & Dementia*. 2021 Jul 1;17(7):1244–56. [accessed 17 May 2022] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alz.12282>
43. Adlard PA, Bush AI. Metals and Alzheimer's Disease: How Far Have We Come in the Clinic? *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018 Jan 1;62(3):1369–79. doi: 10.3233/JAD-170662
44. Acevedo K, Masaldan S, Opazo CM, Bush AI. Redox active metals in neurodegenerative diseases. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*. 2019 24:8. 2019 Oct 24;24(8):1141–57. [accessed 17 May 2022] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00775-019-01731-9>
45. Agliardi C, Guerini FR, Zanzottera M, Bianchi A, Nemni R, Clerici M. SNAP-25 in Serum Is Carried by Exosomes of Neuronal Origin and Is a Potential Biomarker of Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*. 2019 56:8. 2019 Jan 24;56(8):5792–8. [accessed 17 May 2022] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-019-1501-x>

46. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res*. 2018;7. [accessed 17 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC6073093/](https://pmc/articles/PMC6073093/)
47. Villain N, Dubois B. Alzheimer's Disease Including Focal Presentations. *Semin Neurol*. 2019;39(2):213–26. [accessed 17 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925614/>
48. Villain N, Dubois B. Alzheimer's disease including focal presentations. *Seminars in Neurology*. 2019;39(02):213–26. [accessed 17 May 2022] Available from: <https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02271750>
49. Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's Disease: Advances in Genetics, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches. *Lancet Neurol*. 2021 Jan 1;20(1):68. [accessed 17 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC8096522/](https://pmc/articles/PMC8096522/)
50. Ozben T, Ozben S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease. *Clinical Biochemistry*. 2019 Oct 1;72:87–9. doi: 10.1016/J.CLINBIOCHEM.2019.04.001
51. McGrattan AM, McGuinness B, McKinley MC, Kee F, Passmore P, Woodside J v., et al. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Current Nutrition Reports*. 2019 Jun 1;8(2):53. [accessed 17 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC6486891/](https://pmc/articles/PMC6486891/)
52. Decourt B, Lahiri DK, Sabbagh MN. Targeting Tumor Necrosis Factor Alpha for Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*. 2017 Oct 19;14(4):412. [accessed 17 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC5328927/](https://pmc/articles/PMC5328927/)
53. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*. 2014 Jun 1;13(6):614–29. [accessed 22 May 2022] Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1474442214700900/fulltext>
54. Lashley T, Schott JM, Weston P, Murray CE, Wellington H, Keshavan A, et al. Molecular biomarkers of Alzheimer's disease: progress and prospects. *Disease Models & Mechanisms*. 2018 May 5;11(5). [accessed 22 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC5992610/](https://pmc/articles/PMC5992610/)
55. Counts SE, Ikonomic MD, Mercado N, Vega IE, Mufson EJ. Biomarkers for the Early Detection and Progression of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*. 2017 Jan 1;14(1):35. [accessed 9 Feb 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC5233625/](https://pmc/articles/PMC5233625/)
56. Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Cedarbaum J, et al. 2014 Update of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement*. 2015 Jun 1;11(6):e1. [accessed 17 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC5469297/](https://pmc/articles/PMC5469297/)
57. Markesbery WR, Schmitt FA, Kryscio RJ, Davis DG, Smith CD, Wekstein DR. Neuropathologic Substrate of Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*. 2006 Jan 1;63(1):38–46. [accessed 17 May 2022] Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/790287>
58. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280. [accessed 17 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC3220946/](https://pmc/articles/PMC3220946/)
59. Counts SE, Ikonomic MD, Mercado N, Vega IE, Mufson EJ. Biomarkers for the Early Detection and Progression of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*. 2017 Jan 1;14(1):35. [accessed 9 Feb 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC5233625/](https://pmc/articles/PMC5233625/)
60. Alawode DOT, Fox NC, Zetterberg H, Heslegrave AJ. Alzheimer's Disease Biomarkers Revisited From the Amyloid Cascade Hypothesis Standpoint. *Frontiers in Neuroscience*. 2022 Apr 27;16. [accessed 17 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC9091905/](https://pmc/articles/PMC9091905/)
61. Abdelhak A, Hottenrott T, Morenas-Rodríguez E, Suárez-Calvet M, Zettl UK, Haass C, et al. Glial Activation Markers in CSF and Serum From Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis: Potential of Serum GFAP as Disease Severity Marker? *Frontiers in Neurology*. 2019 Mar 26;10. [accessed 17 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC6443875/](https://pmc/articles/PMC6443875/)
62. Alawode DOT, Heslegrave AJ, Ashton NJ, Karikari TK, Simrén J, Montoliu-Gaya L, et al. Transitioning from cerebrospinal fluid to blood tests to facilitate diagnosis and disease monitoring in Alzheimer's disease. *Journal of Internal Medicine*. 2021 Sep 1;290(3):583. [accessed 17 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC8416781/](https://pmc/articles/PMC8416781/)
63. Groot C, Cicognola C, Bali D, Triana-Baltzer G, Dage JL, Pontecorvo MJ, et al. Diagnostic and prognostic performance to detect Alzheimer's disease and clinical progression of a novel assay for plasma p-tau217. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2022 Dec 14;14(1):67. [accessed 17 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC9107269/](https://pmc/articles/PMC9107269/)
64. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 2016 Jul 30;388(10043):505–17. [accessed 9 Feb 2022] Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673615011241/fulltext>
65. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *Journal of Internal Medicine*. 2018 Dec 1;284(6):643–63. [accessed 17 May 2022] Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.unican.idm.oclc.org/doi/full/10.1111/joim.12816>
66. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535–62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
67. Frisoni GB, Hansson O. Management of Alzheimer's disease takes a leap forward. *The Lancet Neurology*. 2021 Aug 1;20(8):586–7. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00198-8
68. Boccardi M, Dodich A, Albanese E, Gayet-Ageron A, Festari C, Ashton NJ, et al. The strategic biomarker roadmap for the validation of Alzheimer's diagnostic biomarkers: methodological update. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2021 Jul 1;48(7):2070. [accessed 18 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC8175304/](https://pmc/articles/PMC8175304/)

69. Moore EE, Khan OA, Shashikumar N, Pechman KR, Liu D, Bell SP, et al. Axonal Injury Partially Mediates Associations between Increased Left Ventricular Mass Index and White Matter Damage. *Stroke*. 2022 Mar 1;29(2):808–16. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.121.034349>
70. Scuteri A, Coluccia R, Castello L, Nevola E, Brancati AM, Volpe M. Left ventricular mass increase is associated with cognitive decline and dementia in the elderly independently of blood pressure. *European Heart Journal*. 2009 Jun 1;30(12):1525–9. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/30/12/1525/550857>
71. Fox ER, Taylor HA, Benjamin EJ, Ding J, Liebson PR, Arnett D, et al. Left ventricular mass indexed to height and prevalent MRI cerebrovascular disease in an African American cohort: The atherosclerotic risk in communities study. *Stroke*. 2005 Mar 1;36(3):546–50. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.STR.0000154893.68957.55>
72. Haring B, Omidpanah A, Suchy-Dlcey AM, Best LG, Verney SP, Shibata DK, et al. Left Ventricular Mass, Brain Magnetic Resonance Imaging, and Cognitive Performance: Results from the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2017 Nov 1;70(5):964–71. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/hypertensionaha.117.09807>
73. Moore EE, Liu D, Pechman KR, Terry JG, Nair S, Cambronero FE, et al. Increased left ventricular mass index is associated with compromised white matter microstructure among older adults. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jul 1;7(13). [accessed 18 May 2022] Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.118.009041>
74. Moore EE, Gifford KA, Khan OA, Liu D, Pechman KR, Acosta LMY, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of neurodegeneration, synaptic dysfunction, and axonal injury relate to atrophy in structural brain regions specific to Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2020 Jun 1;16(6):883. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32781154/>
75. Schwarz CG, Gunter JL, Wiste HJ, Przybelski SA, Weigand SD, Ward CP, et al. A large-scale comparison of cortical thickness and volume methods for measuring Alzheimer's disease severity. *NeuroImage : Clinical*. 2016;11:802. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2687496/>
76. Wang L, Benzinger TL, Su Y, Christensen J, Friedrichsen K, Aldea P, et al. Evaluation of Tau Imaging in Staging Alzheimer Disease and Revealing Interactions Between β -Amyloid and Tauopathy. *JAMA Neurol*. 2016 Sep 1;73(9):1070. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2737382/>
77. Zetterberg H, Skillbäck T, Mattsson N, Trojanowski JQ, Portelius E, Shaw LM, et al. Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Concentration With Alzheimer Disease Progression. *JAMA Neurol*. 2016 Jan 1;73(1):60. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2624219/>
78. Dickerson BC, Wolk DA, Initiative ADN. Biomarker-based prediction of progression in MCI: Comparison of AD signature and hippocampal volume with spinal fluid amyloid- β and tau. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2013;5(OCT). [accessed 18 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23795312/>
79. Kivisäkk P, Carlyle BC, Sweeney T, Quinn JP, Ramirez CE, Trombetta BA, et al. Increased levels of the synaptic proteins PSD-95, SNAP-25, and neurogranin in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2022 Dec 23;14(1):58. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36034610/>
80. Colom-Cadena M, Spires-Jones T, Zetterberg H, Blennow K, Caggiano A, Dekosky ST, et al. The clinical promise of biomarkers of synapse damage or loss in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2020 Mar 2;12(1). [accessed 18 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32053087/>
81. Masliah E, Mallory M, Alford M, DeTeresa R, Hansen LA, McKeel DW, et al. Altered expression of synaptic proteins occurs early during progression of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001 Jan 9;56(1):127–9. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://n.neurology.org/content/56/1/127>
82. Meade RM, Fairlie DP, Mason JM. Alpha-synuclein structure and Parkinson's disease – lessons and emerging principles. *Molecular Neurodegeneration*. 2019 Jul 22;14(1). [accessed 18 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31664714/>
83. Bartl M, Dakna M, Galasko D, Hutten SJ, Foroud T, Quan M, et al. Biomarkers of neurodegeneration and glial activation validated in Alzheimer's disease assessed in longitudinal cerebrospinal fluid samples of Parkinson's disease. *PLoS ONE*. 2021 Oct 1;16(10). [accessed 18 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3496858/>
84. Bos I, Vos S, Verhey F, Scheltens P, Teunissen C, Engelborghs S, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of neurodegeneration, synaptic integrity, and astroglial activation across the clinical Alzheimer's disease spectrum. *Alzheimers Dement*. 2019 May 1;15(5):644–54. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30853464/>
85. Milà-Alomà M, Salvadó G, Gispert JD, Vilor-Tejedor N, Grau-Rivera O, Sala-Vila A, et al. Amyloid beta, tau, synaptic, neurodegeneration, and glial biomarkers in the preclinical stage of the Alzheimer's continuum. *Alzheimer's & Dementia*. 2020 Oct 1;16(10):1358. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32586814/>
86. Irwin DJ, Lee VMY, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies. *Nat Rev Neurosci*. 2013 Sep;14(9):626. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24017235/>
87. D'abramo C, D'adamio L, Giliberto L. Significance of Blood and Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease: Sensitivity, Specificity and Potential for Clinical Use. *Journal of Personalized Medicine*. 2020 Sep 1;10(3):1–39. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3256390/>
88. Mollenhauer B, Caspell-Garcia CJ, Coffey CS, Taylor P, Singleton A, Shaw LM, et al. Longitudinal Analyses of Cerebrospinal Fluid α -Synuclein in Prodromal and Early Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2019 Sep 1;34(9):1354. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3098385/>
89. Akinjiyan FA, Fazal A, Hild M, Beckwith REJ, Ross NT, Paulk J, et al. A Novel Luminescence-Based High-Throughput Approach for Cellular Resolution of Protein Ubiquitination Using Tandem Ubiquitin Binding Entities (TUBEs). *SLAS Discovery*. 2020 Apr 1;25(4):350–60. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2472555219901261>

90. Grabbe C, Husnjak K, Dikic I. The spatial and temporal organization of ubiquitin networks. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2011 May;12(5):295–307. doi: 10.1038/NRM3099
91. Serna S, Xolalpa W, Lang V, Aillet F, England P, Reichardt N, et al. Efficient monitoring of protein ubiquitylation levels using TUBEs-based microarrays. *FEBS Letters*. 2016 Aug 1;590(16):2748–56. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/1873-3468.12289>
92. Azkargorta M, Escobes I, Elortza F, Matthiesen R, Rodríguez MS. TUBEs-Mass Spectrometry for Identification and Analysis of the Ubiquitin-Proteome. *Methods in Molecular Biology*. 2016 Sep 1;1449:177–92. [accessed 18 May 2022] Available from: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-3756-1_9
93. Kumar D, Hassan MI. Ultra-sensitive techniques for detecting neurological biomarkers: Prospects for early diagnosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2021 Dec 20;584:15–8. doi: 10.1016/J.BBRC.2021.10.073
94. Lleó A, Núñez-Llaves R, Alcolea D, Chiva C, Balateu-Pañós D, Colom-Cadena M, et al. Changes in Synaptic Proteins Precede Neurodegeneration Markers in Preclinical Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid. *Molecular & Cellular Proteomics : MCP*. 2019 Mar 1;18(3):546. [accessed 18 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC6398205/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/308205/)
95. Lashley T, Schott JM, Weston P, Murray CE, Wellington H, Keshavan A, et al. Molecular biomarkers of Alzheimer's disease: progress and prospects. *Disease Models & Mechanisms*. 2018 May 1;11(5). [accessed 15 Feb 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC5992610/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/308205/)
96. Feng L, Li J, Zhang R. Current research status of blood biomarkers in Alzheimer's disease: Diagnosis and prognosis. *Ageing Research Reviews*. 2021 Dec 1;72:101492. doi: 10.1016/J.ARR.2021.101492
97. Feng L, Li J, Zhang R. Current research status of blood biomarkers in Alzheimer's disease: Diagnosis and prognosis. *Ageing Research Reviews*. 2021 Dec 1;72:101492. doi: 10.1016/J.ARR.2021.101492
98. Acevedo K, Masaldan S, Opazo CM, Bush AI. Redox active metals in neurodegenerative diseases. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry* 2019 24:8. 2019 Oct 24;24(8):1141–57. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00775-019-01731-9>
99. Acevedo K, Masaldan S, Opazo CM, Bush AI. Redox active metals in neurodegenerative diseases. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry* 2019 24:8. 2019 Oct 24;24(8):1141–57. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00775-019-01731-9>
100. Agliardi C, Guerini FR, Zanzottera M, Bianchi A, Nemni R, Clerici M. SNAP-25 in Serum Is Carried by Exosomes of Neuronal Origin and Is a Potential Biomarker of Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology* 2019 56:8. 2019 Jan 24;56(8):5792–8. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-019-1501-x>
101. Ayton S, Portbury S, Kalinowski P, Agarwal P, Diouf I, Schneider JA, et al. Regional brain iron associated with deterioration in Alzheimer's disease: A large cohort study and theoretical significance. *Alzheimer's & Dementia*. 2021 Jul 1;17(7):1244–56. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alz.12282>
102. Badhwar AP, Haqqani AS. Biomarker potential of brain-secreted extracellular vesicles in blood in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2020 Jan 1;12(1):e12001. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dad2.12001>
103. Simrén J, Leuzy A, Karikari TK, Hye A, Benedet AL, Lantero-Rodriguez J, et al. The diagnostic and prognostic capabilities of plasma biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2021 Jul 1;17(7):1145. [accessed 22 Feb 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC8359457/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/359457/)
104. Reitz C. Genetic diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease: challenges and opportunities. *Expert Rev Mol Diagn*. 2015 Apr 1;15(3):339–48. [accessed 22 Feb 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25634383/>
105. Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *J Alzheimers Dis*. 2019;67(3):779–94. doi: 10.3233/JAD-180766
106. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*. 2016 Jun;8(6):595. [accessed 18 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC488851/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/268851/)
107. Mufson EJ, Counts SE, Perez SE, Ginsberg SD. Cholinergic system during the progression of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Expert Rev Neurother*. 2008 Nov;8(11):1703. [accessed 18 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC2631573/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1851573/)
108. Ringman JM, Goate A, Masters CL, Cairns NJ, Danek A, Graff-Radford N, et al. Genetic Heterogeneity in Alzheimer Disease and Implications for Treatment Strategies. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2014 Nov 1;14(11). [accessed 18 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC4162987/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25162987/)
109. Gaugler J, James B, Johnson T, Scholz K, Weuve J. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2016 Apr 1;12(4):459–509. [accessed 18 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27570871/>
110. Vaz M, Silvestre S. Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. *European Journal of Pharmacology*. 2020 Nov 15;887:173554. doi: 10.1016/J.EJP.2020.173554
111. Shepard HM, Phillips GL, Thanos CD, Feldmann M. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clinical Medicine*. 2017 Jun 1;17(3):220. [accessed 18 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC6297577/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/297577/)
112. Landegren U, Andersson J, Wigzell H. Mechanism of T lymphocyte activation by OKT3 antibodies. A general model for T cell induction. *European Journal of Immunology*. 1984;14(4):325–8. doi: 10.1002/eji.1830140409

113. Morrison SL, Johnson MJ, Herzenberg LA, Oi VT. Chimeric human antibody molecules: mouse antigen-binding domains with human constant region domains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81(21):6851. [accessed 18 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC392030/?report=abstract](#)
114. An Z. Monoclonal antibodies — a proven and rapidly expanding therapeutic modality for human diseases. *Protein & Cell*. 2010;1(4):319. [accessed 18 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC4875100/](#)
115. Shepard HM, Phillips GL, Thanos CD, Feldmann M. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clinical Medicine*. 2017 Jun;17(3):220–32. doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-220
116. Goulet DR, Atkins WM. Considerations for the Design of Antibody-Based Therapeutics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020 Jan;109(1):74–103. doi: 10.1016/j.xphs.2019.05.031
117. Shepard HM, Phillips GL, D Thanos C, Feldmann M. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clin Med (Lond)*. 2017 Jun;17(3):220–32. doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-220
118. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *Journal of Central Nervous System Disease*. 2020 Jan;12:117957352090739. [accessed 20 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC7050025/](#)
119. Blass JP. Alzheimer's disease. *Disease-a-Month*. 1985 Apr 1;31(4):8–69. doi: 10.1016/0011-5029(85)90025-2
120. Yan R, Vassar R. Targeting the β secretase BACE1 for Alzheimer's disease therapy. *Lancet neurology*. 2014 Mar;13(3):319. [accessed 20 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC4086426/](#)
121. Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Guerchet M, Karagiannidou M. World Alzheimer Report 2016 Improving healthcare for people living with dementia coverage, Quality and costs now and In the future. [accessed 20 May 2022] Available from: [www.daviddesigns.co.uk](#)
122. Folch J, Busquets O, Etcheto M, Sánchez-López E, Castro-Torres RD, Verdager E, et al. Memantine for the Treatment of Dementia: A Review on its Current and Future Applications. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;62(3):1223. [accessed 20 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC5870028/](#)
123. Williams BS, Buvanendran A. Memantine. The Essence of Analgesia and Analgesics. 2022 May 2;319–21. [accessed 20 May 2022] Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500025/](#)
124. Companys-Aleman J, Turcu AL, Bellver-Sanchis A, Loza MI, Brea JM, Canudas AM, et al. A Novel NMDA Receptor Antagonist Protects against Cognitive Decline Presented by Senescent Mice. *Pharmaceutics*. 2020 Mar 1;12(3). [accessed 20 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC7151078/](#)
125. Huang Y-J, Lin C-H, Lane H-Y, E. Tsaid G. NMDA Neurotransmission Dysfunction in Behavioral and Psychological Symptoms of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*. 2012 Oct 2;10(3):272. [accessed 20 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC3468881/](#)
126. Liu J, Chang L, Song Y, Li H, Wu Y. The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13(FEB). [accessed 20 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC6375899/](#)
127. Egan MF, Kost J, Tariot PN, Aisen PS, Cummings JL, Vellas B, et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2018 May 5;378(18):1691. [accessed 20 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC6776074/](#)
128. Egan MF, Kost J, Tariot PN, Aisen PS, Cummings JL, Vellas B, et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2018 May 5;378(18):1691. [accessed 20 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC6776074/](#)
129. Kennedy ME, Stamford AW, Chen X, Cox K, Cumming JN, Dockendorf MF, et al. The BACE1 inhibitor verubecestat (MK-8931) reduces CNS β -Amyloid in animal models and in Alzheimer's disease patients. *Science Translational Medicine*. 2016 Nov 2;8(363). [accessed 20 May 2022] Available from: [https://www.science.org/doi/abs/10.1126/scitranslmed.aad9704](#)
130. Yan R, Vassar R. Targeting the β secretase BACE1 for Alzheimer's disease therapy. *Lancet neurology*. 2014 Mar;13(3):319. [accessed 20 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC4086426/](#)
131. Piore EP, Brooks BR, Cummings J, Schiffer R, Thisted RA, Wynn D, et al. Dextromethorphan Plus Ultra Low-Dose Quinidine Reduces Pseudobulbar Affect. *Annals of Neurology*. 2010 Nov 1;68(5):693–702. [accessed 20 May 2022] Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.22093](#)
132. Toews ML, Bylund DB. Pharmacologic principles for combination therapy. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(4):282–9. [accessed 20 May 2022] Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16267349/](#)
133. Cummings J, Fox N. Defining Disease Modifying Therapy for Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2017;4(2):109. [accessed 20 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC5653310/](#)
134. Jack CR, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Aisen PS, Trojanowski JQ, et al. Evidence for Ordering of Alzheimer's Disease Biomarkers. *Archives of Neurology*. 2011 Dec;68(12):1526. [accessed 20 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC3387980/](#)
135. Wang A, Das P, Switzer RC, Golde TE, Jankowsky JL. Robust Amyloid Clearance in a Mouse Model of Alzheimer's Disease Provides Novel Insights into the Mechanism of Amyloid- β Immunotherapy. *The Journal of Neuroscience*. 2011 Mar 3;31(11):4124. [accessed 20 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC3074951/](#)
136. Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019;67(3):779. [accessed 20 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC6398562/](#)

137. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*. 2016 Jun 1;8(6):595–608. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.15252/emmm.201606210>
138. Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. *Nature Reviews Disease Primers* 2015 1:1. 2015 Oct 15;1(1):1–18. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201556>
139. Makin S. The amyloid hypothesis on trial. *Nature*. 2018 Jul 26;559(7715):S4–7. doi: 10.1038/D41586-018-05719-4
140. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*. 2018 Jan 1;25(1):59–70. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.13439>
141. Sutphen CL, Jasielec MS, Shah AR, Macy EM, Xiong C, Vlassenko AG, et al. Longitudinal Cerebrospinal Fluid Biomarker Changes in Preclinical Alzheimer Disease During Middle Age. *JAMA Neurology*. 2015 Sep 1;72(9):1029–42. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2368726>
142. McDade E, Wang G, Gordon BA, Hassenstab J, Benzinger TLS, Buckles V, et al. Longitudinal cognitive and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology*. 2018 Oct 2;91(14):e1295–306. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://n.neurology.org/content/91/14/e1295>
143. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*. 2016 Mar 1;12(3):292–323. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
144. Egan MF, Kost J, Tariot PN, Aisen PS, Cummings JL, Vellas B, et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2018 May 3;378(18):1691–703. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1706441>
145. Timmers M, van Broeck B, Ramael S, Slemmon J, de Waepenaert K, Russu A, et al. Profiling the dynamics of CSF and plasma A β reduction after treatment with JNJ-54861911, a potent oral BACE inhibitor. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2016 Sep 1;2(3):202–12. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.trci.2016.08.001>
146. Panza F, Lozupone M, Solfrizzi V, Sardone R, Piccininni C, Dibello V, et al. BACE inhibitors in clinical development for the treatment of Alzheimer's disease. <https://doi.org/10.1080/1473717520181531706>. 2018 Nov 2;18(11):847–57. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14737175.2018.1531706>
147. Kennedy ME, Stamford AW, Chen X, Cox K, Cumming JN, Dockendorf MF, et al. The BACE1 inhibitor verubecestat (MK-8931) reduces CNS b-Amyloid in animal models and in Alzheimer's disease patients. *Science Translational Medicine*. 2016 Nov 2;8(363). [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/scitranslmed.aad9704>
148. Cebers G, Alexander RC, Haeberlein SB, Han D, Goldwater R, Ereshefsky L, et al. AZD3293: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects in Healthy Subjects and Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017 Jan 1;55(3):1039–53. doi: 10.3233/JAD-160701
149. Green RC, Schneider LS, Amato DA, Beelen AP, Wilcock G, Swabb EA, et al. Effect of Tarenflurbil on Cognitive Decline and Activities of Daily Living in Patients With Mild Alzheimer Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009 Dec 16;302(23):2557–64. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/185073>
150. Wilcock GK, Black SE, Hendrix SB, Zavitz KH, Swabb EA, Laughlin MA. Efficacy and safety of tarenflurbil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomised phase II trial. *The Lancet Neurology*. 2008 Jun 1;7(6):483–93. [accessed 20 May 2022] Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1474442208700905/fulltext>
151. Xia W. γ -Secretase and its modulators: Twenty years and beyond. *Neuroscience Letters*. 2019 May 14;701:162–9. doi: 10.1016/J.NEULET.2019.02.011
152. Yang G, Zhou R, Zhou Q, Guo X, Yan C, Ke M, et al. Structural basis of Notch recognition by human γ -secretase. *Nature* 2018 565:7738. 2018 Dec 31;565(7738):192–7. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-018-0813-8>
153. Gratton R, Tricarico PM, Moltrasio C, de Oliveira ASLE, Brandão L, Marzano AV, et al. Pleiotropic Role of Notch Signaling in Human Skin Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol 21, Page 4214. 2020 Jun 13;21(12):4214. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/12/4214/htm>
154. Coric V, Salloway S, van Dyck CH, Dubois B, Andreasen N, Brody M, et al. Targeting Prodromal Alzheimer Disease With Avagacestat: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 2015 Nov 1;72(11):1324–33. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2444309>
155. Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. A Phase 3 Trial of Semagacestat for Treatment of Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2013 Jul 25;369(4):341–50. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1210951>
156. Hey JA, Yu JY, Versavel M, Abushakra S, Kocis P, Power A, et al. Clinical Pharmacokinetics and Safety of ALZ-801, a Novel Prodrug of Tramiprosate in Development for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Clinical Pharmacokinetics*. 2018 Mar 1;57(3):315–33. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-017-0608-3>
157. Abushakra S, Porsteinsson A, Scheltens P, Sadowsky C, Vellas B, Cummings J, et al. Clinical Effects of Tramiprosate in APOE4/Homozygous Patients with Mild Alzheimer's Disease Suggest Disease Modification Potential. *J Prev Alzheimers Dis*. 2017;4(3):149–56. doi: 10.14283/JPAD.2017.26

158. Salloway S, Sperling R, Keren R, Porsteinsson AP, van Dyck CH, Tariot PN, et al. A phase 2 randomized trial of ELND005, scyllo-inositol, in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2011 Sep 27;77(13):1253–62. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://n.neurology.org/content/77/13/1253>
159. McLaurin JA, Kierstead ME, Brown ME, Hawkes CA, Lambermon MHL, Phinney AL, et al. Cyclohexanehexol inhibitors of A β aggregation prevent and reverse Alzheimer phenotype in a mouse model. *Nature Medicine* 2006 12:7. 2006 Jun 11;12(7):801–8. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.nature.com/articles/nm1423>
160. Fenili D, Brown M, Rappaport R, McLaurin JA. Properties of scyllo-inositol as a therapeutic treatment of AD-like pathology. *Journal of Molecular Medicine* 2007 85:6. 2007 Feb 6;85(6):603–11. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00109-007-0156-7>
161. Chen XQ, Mobley WC. Alzheimer disease pathogenesis: Insights from molecular and cellular biology studies of oligomeric A β and tau species. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13(JUN):659. doi: 10.3389/FNINS.2019.00659/BIBTEX
162. Penke B, Szucs M, Bogár F. Oligomerization and Conformational Change Turn Monomeric β -Amyloid and Tau Proteins Toxic: Their Role in Alzheimer's Pathogenesis. *Molecules* 2020, Vol 25, Page 1659. 2020 Apr 3;25(7):1659. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/7/1659/htm>
163. Cline EN, Bicca MA, Viola KL, Klein WL. The Amyloid- β Oligomer Hypothesis: Beginning of the Third Decade. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018 Jan 1;64(s1):S567–610. doi: 10.3233/JAD-179941
164. Wang ZX, Tan L, Liu J, Yu JT. The Essential Role of Soluble A β Oligomers in Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology* 2015 53:3. 2015 Apr 2;53(3):1905–24. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-015-9143-0>
165. Plotkin SS, Cashman NR. Passive immunotherapies targeting A β and tau in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*. 2020 Oct 1;144:105010. doi: 10.1016/J.NBD.2020.105010
166. Penninkilampi R, Brothers HM, Eslick GD. Safety and Efficacy of Anti-Amyloid- β Immunotherapy in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2016 12:1. 2016 Dec 26;12(1):194–203. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11481-016-9722-5>
167. Loureiro JC, Pais M v., Stella F, Radanovic M, Teixeira AL, Forlenza O v., et al. Passive anti-amyloid immunotherapy for Alzheimer's disease. *Current Opinion in Psychiatry*. 2020 May 1;33(3):284–91. [accessed 20 May 2022] Available from: https://journals.lww.com/co-psychiatry/Fulltext/2020/05000/Passive_anti-amyloid_immunotherapy_for_Alzheimer_s.17.aspx
168. Foroutan N, Hopkins RB, Tarride JE, Florez ID, Levine M. Safety and efficacy of active and passive immunotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Clinical and Investigative Medicine*. 2019 Mar 23;42(1):E53–65. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://cimonline.ca/index.php/cim/article/view/32393>
169. Loureiro JC, Pais M v., Stella F, Radanovic M, Teixeira AL, Forlenza O v., et al. Passive anti-amyloid immunotherapy for Alzheimer's disease. *Current Opinion in Psychiatry*. 2020 May 1;33(3):284–91. [accessed 20 May 2022] Available from: https://journals.lww.com/co-psychiatry/Fulltext/2020/05000/Passive_anti-amyloid_immunotherapy_for_Alzheimer_s.17.aspx
170. Sevigny J, Chiao P, Bussi re T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016 537:7618. 2016 Aug 31;537(7618):50–6. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.nature.com/articles/nature19323>
171. Yang T, Dang Y, Ostaszewski B, Mengel D, Steffen V, Rabe C, et al. Target engagement in an Alzheimer trial: Crenezumab lowers amyloid β oligomers in cerebrospinal fluid. *Annals of Neurology*. 2019 Aug 1;86(2):215–24. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.25513>
172. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2014 Jan 23;370(4):311–21. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1312889>
173. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2014 Jan 23;370(4):322–33. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1304839>
174. Vandenbergh R, Rinne JO, Boada M, Katayama S, Scheltens P, Vellas B, et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2016 May 12;8(1):1–13. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-016-0189-7>
175. Gody n J, Jo czyk J, Panek D, Malawska B. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. *Pharmacological Reports*. 2016 Feb 1;68(1):127–38. doi: 10.1016/J.PHAREP.2015.07.006
176. Honig LS, Vellas B, Woodward M, Boada M, Bullock R, Borrie M, et al. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jan 25;378(4):321–30. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1705971>
177. Roche - Doing now what patients need next. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-01-30>
178. Safety and Efficacy Study of Gantenerumab in Participants With Early Alzheimer's Disease (AD) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03443973>
179. Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, Scheltens P, Barkhof F, Nikolcheva T, et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2017 Dec 8;9(1):1–15. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-017-0318-y>

180. Efficacy and Safety Study of Gantenerumab in Participants With Early Alzheimer's Disease (AD) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03444870>
181. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016 537:7618. 2016 Aug 31;537(7618):50–6. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.nature.com/articles/nature19323>
182. Eisai and Biogen Announce Positive Topline Results of the Final Analysis for BAN2401 at 18 Months | Biogen. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/eisai-and-biogen-announce-positive-topline-results-final>
183. Selkoe DJ. Alzheimer disease and aducanumab: adjusting our approach. *Nature Reviews Neurology* 2019 15:7. 2019 May 28;15(7):365–6. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.nature.com/articles/s41582-019-0205-1>
184. Howard R, Liu KY. Questions EMERGE as Biogen claims aducanumab turnaround. *Nature Reviews Neurology* 2019 16:2. 2019 Nov 29;16(2):63–4. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.nature.com/articles/s41582-019-0295-9>
185. Schneider L. A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2020 Feb 1;19(2):111–2. [accessed 20 May 2022] Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1474442219304806/fulltext>
186. A Study to Evaluate Safety and Tolerability of Aducanumab in Participants With Alzheimer's Disease Who Had Previously Participated in the Aducanumab Studies 221AD103, 221AD301, 221AD302 and 221AD205 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04241068>
187. Logovinsky V, Satlin A, Lai R, Swanson C, Kaplow J, Osswald G, et al. Safety and tolerability of BAN2401 - A clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2016 Apr 6;8(1):1–10. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-016-0181-2>
188. A Study to Confirm Safety and Efficacy of Lecanemab in Participants With Early Alzheimer's Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03887455>
189. INITIATION OF PHASE III CLINICAL TRIAL OF BAN2401 IN EARLY ALZHEIMER'S DISEASE | News Release : 2019 | Eisai Co., Ltd. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.eisai.com/news/2019/news201919.html>
190. Nicoll JAR, Buckland GR, Harrison CH, Page A, Harris S, Love S, et al. Persistent neuropathological effects 14 years following amyloid- β immunization in Alzheimer's disease. *Brain*. 2019 Jul 1;142(7):2113–26. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/142/7/2113/5510133>
191. Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kirby LC, et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after A β 42 immunization. *Neurology*. 2003 Jul 8;61(1):46–54. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://n.neurology.org/content/61/1/46>
192. Winblad B, Andreasen N, Minthon L, Floesser A, Imbert G, Dumortier T, et al. Safety, tolerability, and antibody response of active A β immunotherapy with CAD106 in patients with Alzheimer's disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study. *The Lancet Neurology*. 2012 Jul 1;11(7):597–604. [accessed 20 May 2022] Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1474442212701400/fulltext>
193. Vandenbergh R, Riviere ME, Caputo A, Sovago J, Maguire RP, Farlow M, et al. Active A β immunotherapy CAD106 in Alzheimer's disease: A phase 2b study. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2017 Jan 1;3(1):10–22. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.trci.2016.12.003>
194. Lopez Lopez C, Tariot PN, Caputo A, Langbaum JB, Liu F, Riviere ME, et al. The Alzheimer's Prevention Initiative Generation Program: Study design of two randomized controlled trials for individuals at risk for clinical onset of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2019 Jan 1;5(1):216–27. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.trci.2019.02.005>
195. Farlow MR, Andreasen N, Riviere ME, Vostiar I, Vitaliti A, Sovago J, et al. Long-term treatment with active A β immunotherapy with CAD106 in mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2015 Dec 1;7(1):1–13. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-015-0108-3>
196. Arai H, Suzuki H, Yoshiyama T. Vanutide Crdificar and the QS-21 Adjuvant in Japanese Subjects with Mild to Moderate Alzheimer's Disease: Results from Two Phase 2 Studies. *Current Alzheimer Research*. 2015 May 1;12(3):242–54. doi: 10.2174/1567205012666150302154121
197. Pasquier F, Sadowsky C, Holstein A, Leterme GLP, Peng Y, Jackson N, et al. Two Phase 2 Multiple Ascending–Dose Studies of Vanutide Crdificar (ACC-001) and QS-21 Adjuvant in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016 Jan 1;51(4):1131–43. doi: 10.3233/JAD-150376
198. Vaz M, Silvestre S. Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. *European Journal of Pharmacology*. 2020 Nov 15;887:173554. doi: 10.1016/J.EJP.2020.173554
199. Lacosta A-M, Pascual-Lucas M, Pesini P, Casabona D, Pérez-Grijalva V, Marcos-Campos I, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of an active anti-A β 40 vaccine (ABvac40) in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I trial. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2018 Dec 29;10(1):12. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-018-0340-8>
200. Lacosta AM, Pascual-Lucas M, Pesini P, Casabona D, Pérez-Grijalva V, Marcos-Campos I, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of an active anti-A β 40 vaccine (ABvac40) in patients with Alzheimer's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I trial. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2018 Jan 29;10(1):1–13. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-018-0340-8>

201. Muhs A, Hickman DT, Pihlgren M, Chuad N, Giriens V, Meerschman C, et al. Liposomal vaccines with conformation-specific amyloid peptide antigens define immune response and efficacy in APP transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jun 5;104(23):9810–5. [accessed 20 May 2022] Available from: www.pnas.org/cgi/content/full/
202. Wang CY, Wang PN, Chiu MJ, Finstad CL, Lin F, Lynn S, et al. UB-311, a novel UBTh® amyloid β peptide vaccine for mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2017 Jun 1;3(2):262–72. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.trci.2017.03.005>
203. Winblad B, Graf A, Riviere ME, Andreasen N, Ryan JM. Active immunotherapy options for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2014 Jan 30;6(1):1–12. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/alzrt237>
204. Makin S. The amyloid hypothesis on trial. *Nature*. 2018 Jul 26;559(7715):S4–7. doi: 10.1038/D41586-018-05719-4
205. Barbier P, Zejneli O, Martinho M, Lasorsa A, Belle V, Smet-Nocca C, et al. Role of tau as a microtubule-associated protein: Structural and functional aspects. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2019;10(JUL):204. doi: 10.3389/FNAGI.2019.00204/BIBTEX
206. Chaudhary AR, Berger F, Berger CL, Hendricks AG. Tau directs intracellular trafficking by regulating the forces exerted by kinesin and dynein teams. *Traffic*. 2018 Feb 1;19(2):111–21. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tra.12537>
207. Ait-Bouziad N, Chiki A, Limorenko G, Xiao S, Eliezer D, Lashuel HA. Phosphorylation of the overlooked tyrosine 310 regulates the structure, aggregation, and microtubule- And lipid-binding properties of Tau. *Journal of Biological Chemistry*. 2020 Apr 1;295(23):7905–22. [accessed 20 May 2022] Available from: <http://www.jbc.org/article/S0021925817494324/fulltext>
208. Ramkumar A, Jong BY, Ori-McKenney KM. ReMApping the microtubule landscape: How phosphorylation dictates the activities of microtubule-associated proteins. *Developmental Dynamics*. 2018 Jan 1;247(1):138–55. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dvdy.24599>
209. Chen XQ, Mobley WC. Alzheimer disease pathogenesis: Insights from molecular and cellular biology studies of oligomeric A β and tau species. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13(JUN):659. doi: 10.3389/FNINS.2019.00659/BIBTEX
210. Mroczko B, Groblewska M, Litman-Zawadzka A. The Role of Protein Misfolding and Tau Oligomers (TauOs) in Alzheimer's Disease (AD). *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol 20, Page 4661. 2019 Sep 20;20(19):4661. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/19/4661/htm>
211. Shafiei SS, Guerrero-Muñoz MJ, Castillo-Carranza DL. Tau oligomers: Cytotoxicity, propagation, and mitochondrial damage. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017 Apr 4;9(APR):83. doi: 10.3389/FNAGI.2017.00083/BIBTEX
212. Lauretti E, Dincer O, Praticò D. Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2020 May 1;1867(5):118664. doi: 10.1016/J.BBAMCR.2020.118664
213. Maqbool M, Mobashir M, Hoda N. Pivotal role of glycogen synthase kinase-3: A therapeutic target for Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016 Jan 1;107:63–81. doi: 10.1016/J.EJMECH.2015.10.018
214. Matsunaga S, Fujishiro H, Takechi H. Efficacy and Safety of Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibitors for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019 Jan 1;69(4):1031–9. doi: 10.3233/JAD-190256
215. Saraswati AP, Ali Hussaini SM, Krishna NH, Babu BN, Kamal A. Glycogen synthase kinase-3 and its inhibitors: Potential target for various therapeutic conditions. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018 Jan 20;144:843–58. doi: 10.1016/J.EJMECH.2017.11.103
216. Serenó L, Coma M, Rodríguez M, Sánchez-Ferrer P, Sánchez MB, Gich I, et al. A novel GSK-3 β inhibitor reduces Alzheimer's pathology and rescues neuronal loss in vivo. *Neurobiology of Disease*. 2009 Sep 1;35(3):359–67. doi: 10.1016/J.NBD.2009.05.025
217. Lovestone S, Boada M, Dubois B, Hübl M, Rinne JO, Huppertz HJ, et al. A Phase II Trial of Tideglusib in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015 Jan 1;45(1):75–88. doi: 10.3233/JAD-141959
218. Dell'Osso L, del Grande C, Gesi C, Carmassi C, Musetti L. A new look at an old drug: neuroprotective effects and therapeutic potentials of lithium salts. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016 Jul 11;12:1687–703. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.dovepress.com/a-new-look-at-an-old-drug-neuroprotective-effects-and-therapeutic-pote-peer-reviewed-fulltext-article-NDT>
219. Matsunaga S, Kishi T, Annas P, Basun H, Hampel H, Iwata N. Lithium as a Treatment for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015 Jan 1;48(2):403–10. doi: 10.3233/JAD-150437
220. Forlenza O v., Diniz BS, Radanovic M, Santos FS, Talib LL, Gattaz WF. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*. 2011 May;198(5):351–6. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/diseasemodifying-properties-of-longterm-lithium-treatment-for-amnesic-mild-cognitive-impairment-randomised-controlled-trial/C673342DBC81E80462318BF208B9A8F7>
221. Brier MR, Gordon B, Friedrichsen K, McCarthy J, Stern A, Christensen J, et al. Tau and Ab imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*. 2016 May 11;8(338). [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/scitranslmed.aaf2362>
222. Cho H, Choi JY, Hwang MS, Lee JH, Kim YJ, Lee HM, et al. Tau PET in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology*. 2016 Jul 26;87(4):375–83. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://n.neurology.org/content/87/4/375>

223. Wischik CM, Staff RT, Wischik DJ, Benthall P, Murray AD, Storey JMD, et al. Tau Aggregation Inhibitor Therapy: An Exploratory Phase 2 Study in Mild or Moderate Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015 Jan 1;44(2):705–20. [accessed 20 May 2022] Available from: <http://www.>
224. Baddeley TC, McCaffrey J, Storey JMD, Cheung JKS, Melis V, Horsley D, et al. Complex Disposition of Methylthioninium Redox Forms Determines Efficacy in Tau Aggregation Inhibitor Therapy for Alzheimer's Disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2015 Jan 1;352(1):110–8. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://jpet.aspetjournals.org/content/352/1/110>
225. Wilcock GK, Gauthier S, Frisoni GB, Jia J, Hardlund JH, Moebius HJ, et al. Potential of Low Dose Leuco-Methylthioninium Bis(Hydromethanesulphonate) (LMTM) Monotherapy for Treatment of Mild Alzheimer's Disease: Cohort Analysis as Modified Primary Outcome in a Phase III Clinical Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018 Jan 1;61(1):435–57. doi: 10.3233/JAD-170560
226. Safety and Efficacy of TRx0237 in Subjects With Alzheimer's Disease Followed by Open-Label Treatment - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03446001>
227. Venkatramani A, Panda D. Regulation of neuronal microtubule dynamics by tau: Implications for tauopathies. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019 Jul 15;133:473–83. doi: 10.1016/J.IJBIOMAC.2019.04.120
228. Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nature Reviews Neuroscience* 2015 17:1. 2015 Dec 3;17(1):22–35. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.nature.com/articles/nrn.2015.1>
229. Gozes I, Ivashko-Pachima Y, Sayas CL. ADNP, a microtubule interacting protein, provides neuroprotection through end binding proteins and Tau: An amplifier effect. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2018 May 1;11:151. doi: 10.3389/FNMOL.2018.00151/BIBTEX
230. Morimoto BH, Schmechel D, Hirman J, Blackwell A, Keith J, Gold M, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending-Dose, Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Effects on Cognition of AL-108 after 12 Weeks of Intranasal Administration in Subjects with Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2013 May;35(5–6):325–39. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/348347>
231. Barten DM, Fanara P, Andorfer C, Hoque N, Anne Wong PY, Husted KH, et al. Hyperdynamic Microtubules, Cognitive Deficits, and Pathology Are Improved in Tau Transgenic Mice with Low Doses of the Microtubule-Stabilizing Agent BMS-241027. *Journal of Neuroscience*. 2012 May 23;32(21):7137–45. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.jneurosci.org/content/32/21/7137>
232. Brunden KR, Zhang B, Carroll J, Yao Y, Potuzak JS, Hogan AML, et al. Epothilone D Improves Microtubule Density, Axonal Integrity, and Cognition in a Transgenic Mouse Model of Tauopathy. *Journal of Neuroscience*. 2010 Oct 13;30(41):13861–6. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.jneurosci.org/content/30/41/13861>
233. Bittar A, Bhatt N, Kaye R. Advances and considerations in AD tau-targeted immunotherapy. *Neurobiology of Disease*. 2020 Feb 1;134:104707. doi: 10.1016/J.NBD.2019.104707
234. Novak P, Kontsekova E, Zilka N, Novak M. Ten years of tau-targeted immunotherapy: The path walked and the roads ahead. *Frontiers in Neuroscience*. 2018 Nov 2;12(NOV):798. doi: 10.3389/FNINS.2018.00798/BIBTEX
235. Panza F, Solfrizzi V, Seripa D, Imbimbo BP, Lozupone M, Santamato A, et al. Tau-based therapeutics for Alzheimer's disease: active and passive immunotherapy. <http://dx.doi.org/10.2217/imt-2016-0019>. 2016 Aug 3;8(9):1119–34. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/imt-2016-0019>
236. Congdon EE, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology* 2018 14:7. 2018 Jun 12;14(7):399–415. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.nature.com/articles/s41582-018-0013-z>
237. Pedersen JT, Sigurdsson EM. Tau immunotherapy for Alzheimer's disease. *Trends in Molecular Medicine*. 2015 Jun 1;21(6):394–402. [accessed 20 May 2022] Available from: <http://www.cell.com/article/S1471491415000581/fulltext>
238. Plotkin SS, Cashman NR. Passive immunotherapies targeting A β and tau in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*. 2020 Oct 1;144:105010. doi: 10.1016/J.NBD.2020.105010
239. Boxer AL, Qureshi I, Ahljiyan M, Grundman M, Golbe LI, Litvan I, et al. Safety of the tau-directed monoclonal antibody BIIB092 in progressive supranuclear palsy: a randomised, placebo-controlled, multiple ascending dose phase 1b trial. *The Lancet Neurology*. 2019 Jun 1;18(6):549–58. [accessed 20 May 2022] Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1474442219301395/fulltext>
240. Qureshi IA, Tirucherai G, Ahljiyan MK, Kolaitis G, Bechtold C, Grundman M. A randomized, single ascending dose study of intravenous BIIB092 in healthy participants. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2018 Jan 1;4(1):746–55. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.trci.2018.10.007>
241. Treating Tau: Finally, Clinical Candidates Are Stepping into the Ring | ALZFORUM. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/treating-tau-finally-clinical-candidates-are-stepping-ring>
242. A Study of LY3303560 in Participants With Early Symptomatic Alzheimer's Disease - No Study Results Posted - ClinicalTrials.gov. [accessed 27 Feb 2022] Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03518073?term=LY3303560&draw=2&rank=3>
243. Axon Announces Positive Results From Phase II ADAMANT Trial for AADvac1 in Alzheimer's Disease. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/axon-announces-positive-results-from-phase-ii-adamant-trial-for-aadvac1-in-alzheimers-disease-300914509.html>
244. United Neuroscience Announces Positive Top-Line Results from Phase 2a Clinical Study of UB-311 Vaccine in Patients with Alzheimer's Disease. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/united-neuroscience-announces-positive-top-line-results-from-phase-2a-clinical-study-of-ub-311-vaccine-in-patients-with-alzheimers-disease-300779315.html>

245. Theunis C, Crespo-Biel N, Gafner V, Pihlgren M, López-Deber MP, Reis P, et al. Efficacy and Safety of A Liposome-Based Vaccine against Protein Tau, Assessed in Tau.P301L Mice That Model Tauopathy. *PLOS ONE*. 2013 Aug 19;8(8):e72301. [accessed 20 May 2022] Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0072301>
246. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res*. 2018;7. doi: 10.12688/f1000research.14506.1
247. Search of: LY3303560 - List Results - ClinicalTrials.gov. [accessed 27 Feb 2022] Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=LY3303560&Search=Search>
248. About the Results Database - ClinicalTrials.gov. [accessed 27 Feb 2022] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/results#DisplayOfResults>
249. Dhillon S. Aducanumab: First Approval. *Drugs* 2021 81:12. 2021 Jul 29;81(12):1437–43. [accessed 21 Mar 2022] Available from: <https://link-springer-com.unican.idm.oclc.org/article/10.1007/s40265-021-01569-z>
250. Kastanenka K v., Bussiére T, Shakerdge N, Qian F, Weinreb PH, Rhodes K, et al. Immunotherapy with Aducanumab Restores Calcium Homeostasis in Tg2576 Mice. *The Journal of Neuroscience*. 2016 Dec 12;36(50):12549. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://pmc/articles/PMC5157102/>
251. Sevigny J, Chiao P, Bussiére T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016 537:7618. 2016 Aug 31;537(7618):50–6. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.nature.com/articles/nature19323>
252. Aduhelm | ALZFORUM. [accessed 21 Mar 2022] Available from: <https://www.alzforum.org/therapeutics/aduhelm>
253. Arndt JW, Qian F, Smith BA, Quan C, Kilambi KP, Bush MW, et al. Structural and kinetic basis for the selectivity of aducanumab for aggregated forms of amyloid- β . *Scientific Reports*. 2018 Dec 1;8(1). [accessed 21 May 2022] Available from: <https://pmc/articles/PMC5913127/>
254. Sevigny J, Chiao P, Bussiére T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016 Aug 31;537(7618):50–6. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27582220/>
255. Cummings J, Aisen P, Lemere C, Atri A, Sabbagh M, Salloway S. Aducanumab produced a clinically meaningful benefit in association with amyloid lowering. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2021 Dec 1;13(1). [accessed 21 May 2022] Available from: <https://pmc/articles/PMC8111757/>
256. Ferrero J, Williams L, Stella H, Leitermann K, Mikulskis A, O'Gorman J, et al. First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2016 Sep 1;2(3):169–76. doi: 10.1016/J.TRCI.2016.06.002
257. Dhillon S. Aducanumab: First Approval. *Drugs* 2021 81:12. 2021 Jul 29;81(12):1437–43. [accessed 16 May 2022] Available from: <https://link-springer-com.unican.idm.oclc.org/article/10.1007/s40265-021-01569-z>
258. Khanna G, Bhandari R, Kuhad A, Kuhad A. Aducanumab. *Drugs of the Future*. 2022 Jan 6;44(2):115–21. [accessed 21 Mar 2022] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/unican.idm.oclc.org/books/NBK573062/>
259. Sperling RA, Jack CR, Black SE, Frosch MP, Greenberg SM, Hyman BT, et al. Amyloid Related Imaging Abnormalities (ARIA) in Amyloid Modifying Therapeutic Trials: Recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011 Jul;7(4):367. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://pmc/articles/PMC3693547/>
260. Salloway S, Sperling R, Gilman S, Fox NC, Blennow K, Raskind M, et al. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2009 Dec 12;73(24):2061. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://pmc/articles/PMC2790221/>
261. Black RS, Sperling RA, Safirstein B, Motter RN, Pallay A, Nichols A, et al. A Single Ascending Dose Study of Bapineuzumab in Patients With Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010 Apr;24(2):198. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://pmc/articles/PMC3715117/>
262. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*. 2022;79(1):1. [accessed 22 May 2022] Available from: <https://pmc/articles/PMC8609465/>
263. Dunstan R, Bussiére T, Rhodes K, Engber T, Maier M, Weinreb P, et al. P2-449: Molecular characterization and preclinical efficacy. *Alzheimer's & Dementia*. 2011 Jul;7(4S Part 13):S457–S457. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.unican.idm.oclc.org/doi/full/10.1016/j.jalz.2011.05.1321>
264. Kastanenka K v., Bussiére T, Shakerdge N, Qian F, Weinreb PH, Rhodes K, et al. Immunotherapy with Aducanumab Restores Calcium Homeostasis in Tg2576 Mice. *Journal of Neuroscience*. 2016 Dec 14;36(50):12549–58. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.jneurosci.org/content/36/50/12549>
265. Wisniewski T, Goñi F. Immunotherapeutic Approaches for Alzheimer's Disease. *Neuron*. 2015 Mar 18;85(6):1162–76. doi: 10.1016/J.NEURON.2014.12.064
266. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://pmc/articles/PMC3312027/>

267. ALZFORUM | NETWORKING FOR A CURE. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.alzforum.org/papers/diagnosis-mild-cognitive-impairment-due-alzheimers-disease-recommendations-national-institute>
268. ALZFORUM | NETWORKING FOR A CURE. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.alzforum.org/papers/revising-definition-alzheimers-disease-new-lexicon>
269. Biogen Will Push Alzheimer's Drug to Phase 3 - Bloomberg. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2014-12-02/biogen-rises-on-results-of-early-stage-alzheimer-s-drug-trial>
270. Anticuerpos de biogeno impulsados por datos de fase 1 e inversores hambrientos | ALZFORUM. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/biogen-antibody-buoyed-phase-1-data-and-hungry-investors>
271. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016 537:7618. 2016 Aug 31;537(7618):50–6. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.nature.com/articles/nature19323>
272. Nuevos datos de inmunoterapia para el Alzheimer y el Parkinson en AAN | ALZFORUM. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/new-alzheimers-and-parkinsons-immunotherapy-data-aan>
273. 10o CTAD: Por último, el campo del Alzheimer se toma en serio los ensayos de prevención | ALZFORUM. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/10th-ctad-finally-alzheimers-field-serious-about-prevention-trials#Incidentally>
274. Biogen/Eisai Halt Phase 3 Aducanumab Trials | ALZFORUM. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.alzforum.org/news/research-news/biogeneisai-halt-phase-3-aducanumab-trials>
275. Keep Your Enthusiasm? Scientists Process Brutal Trial Data | ALZFORUM. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/keep-your-enthusiasm-scientists-process-brutal-trial-data>
276. 'Reports of My Death Are Greatly Exaggerated.' Signed, Aducanumab | ALZFORUM. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.alzforum.org/news/research-news/reports-my-death-are-greatly-exaggerated-signed-aducanumab>
277. ¿Exposición, exposición, exposición? En CTAD, los científicos de Aducanumab son un caso | ALZFORUM. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/exposure-exposure-exposure-ctad-aducanumab-scientists-make-case>
278. Aducanumab Still Needs to Prove Itself, Researchers Say | ALZFORUM. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.alzforum.org/news/research-news/aducanumab-still-needs-prove-itself-researchers-say>
279. El Comité Asesor de la FDA arroja agua fría a la presentación de aducanumab | ALZFORUM. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.alzforum.org/news/community-news/fda-advisory-committee-throws-cold-water-aducanumab-filing>
280. El Comité Asesor insta de nuevo a la FDA a votar en contra del Aducanumab | ALZFORUM. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.alzforum.org/news/community-news/advisory-committee-again-urges-fda-vote-no-aducanumab>
281. The Aducanumab Approval | Science | AAAS. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.science.org/content/blog-post/aducanumab-approval>
282. FDA's Decision to Approve New Treatment for Alzheimer's Disease | FDA. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-decision-approve-new-treatment-alzheimers-disease>
283. Aducanumab: ¿Acelerarán Las Recomendaciones De Uso Adecuado La Absorción? | ALZFORO. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/aducanumab-will-appropriate-use-recommendations-speed-uptake>
284. Geerts H, Spiros A. Learning from amyloid trials in Alzheimer's disease. A virtual patient analysis using a quantitative systems pharmacology approach. *Alzheimer's & Dementia*. 2020 Jun 1;16(6):862. [accessed 21 Mar 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32798387/>
285. Dhillon S. Aducanumab: First Approval. *Drugs* 2021 81:12. 2021 Jul 29;81(12):1437–43. [accessed 30 Mar 2022] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-021-01569-z>
286. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2021 May 6;384(18):1691–704. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2100708>
287. Beshir SA, Aadithsoorya AM, Parveen A, Goh SSL, Hussain N, Menon VB. Aducanumab Therapy to Treat Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *abate giulia*, editor. *International Journal of Alzheimer's Disease*. 2022 Mar 9;2022:1–10. [accessed 30 Mar 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3526483/>
288. Imbimbo BP, Watling M. Investigational BACE inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. <https://doi.org/10.1080/1354378420191683160>. 2019 Nov 2;28(11):967–75. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13543784.2019.1683160>
289. Gulisano W, Maugeri D, Baltrons MA, Fà M, Amato A, Palmeri A, et al. Role of Amyloid- β and Tau Proteins in Alzheimer's Disease: Confuting the Amyloid Cascade. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(Suppl 1):S611. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30371153/>
290. Matsunaga S, Fujishiro H, Takechi H. Efficacy and Safety of Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibitors for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019 Jan 1;69(4):1031–9. doi: 10.3233/JAD-190256

291. Tsai RM, Miller Z, Koestler M, Rojas JC, Ljubenkov PA, Rosen HJ, et al. 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 Neurology*. 2020 Feb 1;77(2):215. [accessed 21 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC6865783/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/326865783/)
292. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991 Sep;82(4):239–59. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1759558/>
293. Novak P, Kovacech B, Katina S, Schmidt R, Scheltens P, Kontseikova E, et al. ADAMANT: a placebo-controlled randomized phase 2 study of AADvac1, an active immunotherapy against pathological tau in Alzheimer's disease. *Nature Aging* 2021 1:6. 2021 Jun 14;1(6):521–34. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.nature.com/articles/s43587-021-00070-2>
294. Marciani DJ. Rejecting the Alzheimer's disease vaccine development for the wrong reasons. *Drug Discovery Today*. 2017 Apr 1;22(4):609–14. doi: 10.1016/J.DRUDIS.2016.10.012
295. Marciani DJ. Promising Results from Alzheimer's Disease Passive Immunotherapy Support the Development of a Preventive Vaccine. *Research*. 2019 May 19;2019:1–14. [accessed 21 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC6750119/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/326750119/)
296. Morimoto BH, Schmechel D, Hirman J, Blackwell A, Keith J, Gold M, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending-Dose, Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Effects on Cognition of AL-108 after 12 Weeks of Intranasal Administration in Subjects with Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2013 May;35(5–6):325–39. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/348347>
297. Tsai RM, Miller Z, Koestler M, Rojas JC, Ljubenkov PA, Rosen HJ, et al. 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 Neurology*. 2020 Feb 1;77(2):215–24. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2753779>
298. Fillit H, Green A. Aducanumab and the FDA — where are we now? *Nature Reviews Neurology* 2021 17:3. 2021 Jan 13;17(3):129–30. [accessed 21 Mar 2022] Available from: <https://www-nature-com.unican.idm.oclc.org/articles/s41582-020-00454-9>
299. Lecanemab | ALZFORUM. [accessed 30 Mar 2022] Available from: <https://www.alzforum.org/therapeutics/lecanemab>
300. Un estudio para confirmar la seguridad y eficacia de Lecanemab en participantes con enfermedad de Alzheimer temprana - Vista de texto completo - ClinicalTrials.gov. [accessed 30 Mar 2022] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03887455>
301. Gantenerumab | ALZFORUM. [accessed 30 Mar 2022] Available from: <https://www.alzforum.org/therapeutics/gantenerumab>
302. Donanemab | ALZFORUM. [accessed 30 Mar 2022] Available from: <https://www.alzforum.org/therapeutics/donanemab>
303. ALZ-801 | ALZFORUM. [accessed 31 Mar 2022] Available from: <https://www.alzforum.org/therapeutics/alz-801>
304. Tau Positron Emission Tomography (PET) Longitudinal Substudy Associated With: Study of Crenezumab Versus Placebo in Preclinical Presenilin1 (PSEN1) E280A Mutation Carriers in the Treatment of Autosomal-Dominant Alzheimer's Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [accessed 30 Mar 2022] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03977584>
305. Mullard A. FDA approval for Biogen's aducanumab sparks Alzheimer disease firestorm. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Jul 1;20(7):496. doi: 10.1038/D41573-021-00099-3
306. FDA Speeds Up Process for Two More Anti-Amyloids - Being Patient. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.beingpatient.com/eli-lilly-biogen-eisai-donanemab-lecanemab-fda-breakthrough-status/>
307. Caleb Alexander G, Karlawish J. The Problem of Aducanumab for the Treatment of Alzheimer Disease. <https://doi.org/10.7326/M21-2603>. 2021 Jun 17;174(9):1303–4. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/M21-2603>
308. Tampi RR, Forester BP, Agronin M. Aducanumab: evidence from clinical trial data and controversies. *Drugs in Context*. 2021;10. [accessed 5 Apr 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC8491638/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3491638/)
309. Tampi RR, Forester BP, Agronin M. Aducanumab: evidence from clinical trial data and controversies. *Drugs in Context*. 2021;10. [accessed 4 Apr 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC8491638/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3491638/)
310. Knopman DS, Jones DT, Greicius MD. Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019. *Alzheimer's & Dementia*. 2021 Apr 1;17(4):696–701. [accessed 21 Mar 2022] Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.unican.idm.oclc.org/doi/full/10.1002/alz.12213>
311. Iqbal K. Thinking beyond the Aducanumab Controversy. *Annals of Neurology*. 2021 Dec 1;90(6):1003–4. [accessed 4 Apr 2022] Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.unican.idm.oclc.org/doi/full/10.1002/ana.26252>
312. Dunn B. Memorandum to PCNS Chairperson Nathan Fountain regarding FDA action on aducanumab. 2021;
313. Dunn B. Memorandum to PCNS Chairperson Nathan Fountain regarding FDA action on aducanumab. 2021;
314. Alexander GC, Emerson S, Kesselheim AS. Evaluation of Aducanumab for Alzheimer Disease: Scientific Evidence and Regulatory Review Involving Efficacy, Safety, and Futility. *JAMA*. 2021 May 4;325(17):1717–8. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2778191>
315. Morant AV, Jagalski V, Vestergaard HT. Characteristics of Single Pivotal Trials Supporting Regulatory Approvals of Novel Non-orphan, Non-oncology Drugs in the European Union and United States from 2012–2016. *Clinical and Translational Science*. 2019 Jul 1;12(4):361. [accessed 21 May 2022] Available from: [/pmc/articles/PMC6662549/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/326662549/)

316. Knopman DS, Jones DT, Greicius MD. Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019. *Alzheimer's & Dementia*. 2021 Apr 1;17(4):696–701. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alz.12213>
317. Liu KY, Schneider LS, Howard R. The need to show minimum clinically important differences in Alzheimer's disease trials. *The Lancet Psychiatry*. 2021 Nov 1;8(11):1013–6. [accessed 21 May 2022] Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2215036621001978/fulltext>
318. Aducanumab for Alzheimer's Disease: Effectiveness and Value Draft Evidence Report Prepared for. 2021; [accessed 21 May 2022] Available from: <https://icer.org/assessment/alzheimers->
319. Iqbal K. Thinking beyond the Aducanumab Controversy. *Annals of Neurology*. 2021 Dec 1;90(6):1003–4. [accessed 21 Mar 2022] Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.unican.idm.oclc.org/doi/full/10.1002/ana.26252>
320. Tampi RR, Forester BP, Agronin M. Aducanumab: evidence from clinical trial data and controversies. *Drugs in Context*. 2021;10. [accessed 21 Mar 2022] Available from: </pmc/articles/PMC8491638/>
321. Mizziak B, Błaszczyk B, Czuczwar SJ. Some Candidate Drugs for Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals*. 2021 May 1;14(5). [accessed 21 May 2022] Available from: </pmc/articles/PMC8152728/>
322. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2020 Mar 1;16(3):391–460. [accessed 21 May 2022] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alz.12068>
323. Mukhopadhyay S, Banerjee D, Kosagisharaf JR. A Primer on the Evolution of Aducanumab: The First Antibody Approved for Treatment of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2021;83(4):1537–52. [accessed 21 Mar 2022] Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.unican.idm.oclc.org/34366359/>