

## Revisión

# Enfermedad de Alzheimer e Inmunoterapia: revisión de tres anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra el A $\beta$ amiloide (bapineuzumab, solaneuzumab y aducanumab).

Dr. Gabriel Torrealba Acosta<sup>1,2</sup>, Dra. Karla Rojas Delgado<sup>1</sup>, Dra. Johanna Salazar Nassar<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Hospital del Trauma, Instituto Nacional de Seguros. San José, Costa Rica.

<sup>2</sup> Centro de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.

<sup>3</sup> Departamento de Neurociencias, Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia. San José, Costa Rica.

**Autor correspondiente:**

Dr. Gabriel Torrealba Acosta, Hospital del Trauma, Instituto Nacional de Seguros y Centro de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica

Correo: doctortorrealba@gmail.com

**Resumen**

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que constituye la causa más frecuente de demencia en el adulto mayor. En el 2015 se le atribuyeron 46.8 millones casos de demencia a nivel mundial y se proyecta que para el año 2050 ese número se haya triplicado. La EA es una enfermedad crónica y progresiva donde las alteraciones funcionales y cognitivas van acompañadas de un deterioro del control emocional y del comportamiento. A pesar de los grandes avances científicos, los tratamientos disponibles actualmente para la EA son solo sintomáticos, es decir, pueden lograr una mejoría en la calidad de vida de los pacientes, pero ninguno consigue revertir, frenar o curar la fatal progresión de la enfermedad. La hipótesis amiloide propone que el péptido A $\beta$  amiloide tiene un papel clave en esta enfermedad ya que es neurotóxico, altera la función sináptica y produce neurodegeneración. Dentro de las estrategias farmacológicas enfocadas a inhibir la agregación del péptido A $\beta$  amiloide. En esta revisión se presenta el resumen de los resultados obtenidos en ensayos clínicos donde se ha evaluado la eficacia y seguridad de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el A $\beta$  amiloide (bapineuzumab, solaneuzumab, aducanumab).

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer, inmunoterapia, anticuerpos monoclonales, A $\beta$  amiloide

**Abstract**

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder and is the most frequent cause of dementia in the elderly. In 2015, 46.8 million cases of dementia were attributed worldwide to AD, and by the year 2050, number will have tripled. AD is a chronic and progressive disease where functional and cognitive alterations are accompanied by a deterioration of emotional control and behavior. Current treatments available for AD are only symptomatic, meaning that they can improve the quality of life of the patients, but none can reverse or stop the progression of the disease. The amyloid hypothesis proposes that the amyloid peptide plays a key role in this disease because of its neurotoxic effects, altering synaptic function and leading to neurodegeneration. Passive immunotherapy with humanized monoclonal antibodies constitutes one of the

pharmacological strategies aimed at inhibiting aggregation of the amyloid. In this review we summarize the results obtained from clinical trials that have tested monoclonal antibodies directed towards amyloid in AD (bapineuzumab, solanezumab, aducanumab).

**Keywords:** Alzheimer's disease, immunotherapy, humanized monoclonal antibody, A $\beta$  amyloid

## Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo de curso progresivo, que constituye la causa más frecuente de demencia a nivel mundial entre la población adulta mayor (50-70% de los casos de demencia).<sup>1</sup>

Esta enfermedad sigue un curso crónico presentando déficits de múltiples funciones cerebrales, principalmente a nivel de la corteza cerebral e hipocampo, entre ellas: la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio propio.<sup>2-3</sup> El deterioro cognitivo va acompañado a su vez, de alteraciones en el control emocional y en el comportamiento del individuo. Debido a la creciente prevalencia de EA, asociado al envejecimiento de la población, así como a la elevada carga socioeconómica que representa, la OMS declaró en el 2008 a la EA como un problema de salud pública prioritari,<sup>2-6</sup> de la misma manera que se ha convertido en una enfermedad diana para la investigación médica. Los tratamientos disponibles para tratar la EA son de carácter sintomático, logrando sólo mejorar parcialmente la calidad de vida de los pacientes, pero sin conseguir frenar o revertir la rápida progresión de esta enfermedad.

En la actualidad existen cuatro fármacos en el mercado que han sido aprobados por la FDA (Food and Drug Association, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de la EA. Sus diferentes mecanismos de acción, modulan circuitos corticales involucrados en procesos cognitivos y así como otros de respuesta celular que se activan ante estímulos de toxicidad cerebral por aumento de excitabilidad neuronal. Estos tratamientos se clasifican en dos grupos: inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI) y antagonistas de los receptores de ácido N-metil-D-aspartico (NMDAR). El sistema colinérgico incluye estructuras del sistema nervioso central (SNC) como el núcleo basal de Meynert, el hipocampo, amígdala y

diferentes áreas de la corteza cerebral. Este sistema coordina y ejecuta procesos cerebrales relacionados con memoria, atención y comportamiento, entre otros. Los AChEI, incluyen al donepezilo, la rivastigmina y la galantamina. El mecanismo de acción implica el aumento de la transmisión colinérgica mediante la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa en la hendidura sináptica. La inhibición de esta enzima y el eventual aumento en los niveles de acetilcolina en la brecha sináptica, incrementando la capacidad cognitiva de los pacientes con EA.

Por otro lado, en la EA los niveles del neurotransmisor glutamato se mantienen elevados en áreas específicas del cerebro, varias de ellas, relacionadas con procesos de memoria, lo cual favorece procesos de excitotoxicidad celular y la eventual muerte neuronal en estas áreas. De esta manera, la memantina clasificada como fármaco antagonista del receptor NMDAR permite la reducción de la excitotoxicidad glutamatérgica mediante el bloqueo de su receptor inotrópico.<sup>7-14</sup>

## Fisiopatología

Han pasado ya más de cien años desde que Alois Alzheimer describió esta enfermedad en 1907 y aún se desconoce su etiología.<sup>15-21</sup> Se han propuesto diferentes hipótesis que intentan explicar el complejo proceso neurodegenerativo que entraña esta enfermedad e incluyen: la hipótesis de la cascada amiloidea y la hipótesis de la fosforilación de la proteína Tau.<sup>2-28</sup>

En la hipótesis de la cascada amiloidea, se incluye a la proteína precursora del amiloide (APP). Esta posee un solo dominio transmembrana plasmática que presenta una parte intracelular y otra extracelular y se encuentra en diferentes tipos de células, entre ellas: neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y células gliales.<sup>29-32</sup> Esta proteína, codificada por un gen localizado en el cromosoma 21, regula la supervivencia neuronal aumentando la resistencia de las neuronas al estrés

oxidativo y metabólico, modula la excitabilidad neuronal y mejora la plasticidad sináptica participando en procesos de aprendizaje y memoria. Normalmente la APP es metabolizada por la alfa-secretasa, produciendo un fragmento (s) APP que permanece en el espacio extracelular y un fragmento carboxi-terminal de 83 aminoácidos (C83) que queda anclado en la membrana plasmática. No obstante en la EA, la APP se metaboliza de manera anormal, en donde otra enzima, la beta-secretasa 1 (BACE) fragmenta la APP por el extremo N-terminal y seguidamente una gamma-secretasa lo hace por el extremo C-terminal. De esta forma se obtienen varios fragmentos: el (s)APP y Aβ40/42, que quedan en el espacio extracelular, y un fragmento C-terminal de 99 aminoácidos (C99), que puede ser transportado hacia el interior de la célula y al translocarse al núcleo puede inducir la expresión de genes que promueven la muerte neuronal por apoptosis. Este proceso de fragmentación aberrante genera dos tipos de péptidos Aβ40 y Aβ42. Siendo este último, el más propenso a la agregación acarreado a su vez neurotoxicidad e induciendo a la neuroinflamación por astrocitos y microglia que lleva eventualmente a la muerte neuronal. Los síntomas se manifiestan en los pacientes hasta décadas después del depósito de las placas de Aβ amiloide y el deterioro cognitivo y funcional no se correlacionan con la densidad de las placas a nivel cerebral.

En cuanto a la hipótesis de la proteína tau hiperfosforilada, se describe que debido a procesos de estrés oxidativo aumentado en las neuronas, se induce a una alteración en la homeostasis del calcio, lo que provoca la hiperactivación de cinasas que fijan grupos de fosfato inorgánico a residuos de diferentes proteínas. Existe una proteína que se le conoce como tau (unidad asociada a la tubulina, por sus siglas en inglés) que se encarga de estabilizar los microtúbulos neuronales mediante los cuales la neurona transporta moléculas a lo largo de su citoesqueleto. Esta activación no regulada de cinasas lleva a la hiperfosforilación de la proteína tau seguida de la disrupción del citoesqueleto de microtúbulos, con la eventual agregación de los mismos y la formación de lo que se conoce como ovillos neurofibrilares. Estos ovillos neurofibrilares se acumulan en las sinapsis y en los cuerpos neuronales reduciendo la producción y liberación de neurotransmisores y activando secundariamente, procesos de muerte neuronal por apoptosis.<sup>29-32</sup>

Ambas hipótesis establecen dianas terapéuticas y múltiples pasos y eventos en complejas cascadas de neurodegeneración que podrían ser modificadas por terapias futuras. Sin embargo, los recientes fracasos de los tratamientos que promueven el aclaramiento del Aβ amiloide en el cerebro sugieren que el origen y la etiología de la EA es multifactorial. Existen además genes, como el alelo ApoE 4 y genes que codifican para presenilinas, que aumentan el riesgo de desarrollar esta enfermedad.<sup>35-37</sup>

### Farmacología

La inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales humanizados comenzó en 1996 cuando Solomon y colaboradores, demostraron que el uso de estos anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido Aβ42 amiloide inhibían su agregación "*in vivo*" y podían solubilizar algunos precipitados fibrilares.<sup>36</sup> En 1999 Schenk y colaboradores, por medio de implantación genómica y mutación de genes que codifican para la proteína APP lograron producir un modelo murino, el cual desarrolló placas amiloideas cerebrales y presentó posteriormente problemas en memoria espacial. Estos ratones fueron luego inmunizados con inyecciones periféricas de Aβ42 humanizado sintético. De manera espectacular la inmunización frenó la progresión de la producción de placas amiloideas.<sup>37</sup> Los autores explicaron dichos hallazgos mediante los siguientes mecanismos putativos: la activación de la microglia por el complejo antígeno-anticuerpo; la movilización de los depósitos de Aβ42 hacia la circulación sistémica, gracias a un gradiente de concentración; o la disolución pasiva del complejo antígeno-anticuerpo.<sup>38-43</sup>

Los resultados anteriores generaron la idea de estudiar los beneficios de la inmunoterapia pasiva, es decir, la administración por vía intravenosa de anticuerpos monoclonales humanizados anti-Aβ42. En el paciente con EA esta terapia podría lograr una respuesta inmunitaria anti-Aβ42. No obstante ha sido difícil predecir cuánto de los efectos observados en este modelo murino se pueden reproducir en los pacientes con la enfermedad. Además, el hecho de que los problemas intelectuales no se correlacionen con la densidad de las placas a nivel cerebral supone que aún después de haber reducido la cantidad de amiloide en el cerebro, esto no vaya a

impactar clínicamente en el desempeño cognitivo de los pacientes.<sup>44</sup>

Tomando en cuenta el reducido perfil de efectos adversos de la inmunoterapia en diferentes especies animales, incluso utilizando concentraciones mayores del fármaco y en dosis a repetición, la FDA dio el visto bueno para iniciar con estudios clínicos en humanos enfocados al desarrollo de tratamientos curativos para la EA. Se ha desarrollado una importante cantidad de moléculas con mecanismos de acción similares orientadas hacia la eliminación de las placas amiloideas en el cerebro, no obstante solo tres fármacos han alcanzado fases experimentales avanzadas y se describen a continuación.

Bapineuzumab y solanezumab son los dos anticuerpos monoclonales que actualmente han llegado a las fases más avanzadas del desarrollo experimental. Y sin embargo ambos fracasaron en sus respectivos ensayos fase tres al no mostrar los beneficios clínicos esperados (mejorar déficit cognitivo o la capacidad funcional) en pacientes con EA leve-moderada. Bapineuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el extremo N-terminal de la proteína A (A 1-5), mientras que Solanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado diseñado para unirse a la porción central de la proteína A (A 12- 28).<sup>45</sup> Es de destacar que bapineuzumab, a pesar de haber reducido la concentración de biomarcadores clave como la placa amiloide y proteína Tau fosforilada medida en líquido cefalorraquídeo (LCR) y por protocolos de imágenes en PET - Pittsburgh compuesto B (PIB-PET)), falló en producir mejorías cognitivas significativas.<sup>46</sup> Cabe agregar que no fue posible mantener dosis máximas de bapineuzumab debido a la aparición de efusión y edema cerebral relacionado con el amiloide como principal efecto adverso asociado a esta terapia. Esto puede haber limitado y reducido el efecto observado con bapineuzumab.

Particularmente en la evaluación del bapineuzumab, en un 36% de los pacientes no portadores del alelo APOE ε4 en el análisis inicial con PIB-PET no se observaron placas de amiloide. Este hallazgo cuestiona el diagnóstico clínico de EA y a su vez pone en duda el porcentaje real de pacientes con EA confirmada que fue incluida en este ensayo clínico.<sup>46</sup> En vista de que en este estudio se redujo la concentración de amiloide en LCR y en PET, más sin embargo no mejoró la función cognitiva, sugiere que

utilizar la medición de dichos biomarcadores como medidas subrogadas no es válido, o bien que el inicio de terapias anti-amiloide luego de establecida la demencia podría ser muy tarde para impactar en el curso clínico de la enfermedad.

El uso de solanezumab no logró reducir la carga de amiloide en cerebro, medido mediante protocolo de F-florbetapir-PET y por ende tampoco se asoció a efusión ni edema relacionado con amiloide. Esto debido a que dicha molécula no interactúa directamente con las placas de amiloide fibrilar, y por ello no se observa la respuesta inflamatoria asociada a las placas de amiloide.<sup>45</sup> Asimismo, tampoco se demostró un efecto significativo sobre la función cognitiva en los pacientes tratados.

El tercer anticuerpo monoclonal que se ha desarrollado, el aducanumab, se ha evaluado en estudios fase 1 y fase 2 y ha demostrado una disminución de la concentración de proteína anormal Aβ en cerebro medida mediante protocolo de F-florbetapir-PET. En ambos ensayos, además de la reducción de la carga de amiloide cerebral medido por imágenes, se observó una mejoría de la función cognitiva en los pacientes evaluados. Particularmente en aquellos pacientes en los que se lograba una reducción de >1 desviación estándar en la carga de amiloide cerebral. Estos resultados han sido alentadores y se espera que estudios clínicos fase 3 confirmen estos hallazgos; previo a la aprobación de dicho fármaco por parte de la FDA. Una adecuada penetración del aducanumab a cerebro, aunado a una mayor afinidad por formas oligoméricas del Aβ amiloide y un aclaramiento dosis dependiente de placas explican la eficacia de este fármaco y los resultados prometedores en la función cognitiva de los pacientes.<sup>47</sup>

## Conclusión

Debido al envejecimiento de la población mundial, la EA se constituye como un problema de salud pública, en donde los fármacos aprobados no han logrado impactar de forma adecuada la sintomatología y pronóstico de esta enfermedad. Varias hipótesis intentan explicar los procesos neurobiológicos que subyacen a la muerte neuronal en estos pacientes, a la vez que introducen moléculas diana como objetivos terapéuticos. No obstante, anticuerpos monoclonales dirigidos contra estos objetivos

moleculares han fracasado en demostrar un impacto sobre la función cognitiva de los pacientes. Puede ser que la interacción con estas moléculas se esté realizando en etapas muy avanzadas de la enfermedad. En este sentido, un diagnóstico preclínico más temprano permitiría identificar aquellos pacientes en quienes la intervención de cascadas moleculares lograría un mayor impacto sobre el establecimiento y curso de esta patología. O bien, puede ser que el objetivo terapéutico esté mal identificado y que aún se desconozcan los mecanismos reales que expliquen el proceso de neurodegeneración. Pese al fracaso terapéutico de dos anticuerpos monoclonales (bapineuzumab y solanezumab) que inicialmente se pensó serían altamente eficaces en el tratamiento de EA, aún se espera que una tercera molécula (aducanumab) demuestre un efecto clínico en estos pacientes en ensayos de fase 3. Modificaciones tanto en la farmacocinética como en la farmacodinamia de este anticuerpo han mostrado en estudios fase 1 y 2 la reducción de la carga de amiloide cerebral e incluso un esbozo de mejoría clínica en los pacientes tratados.

## Créditos

Especial agradecimiento al Dr. Carlos Salazar Vargas por su ayuda incondicional.

## Conflictos de interés

Ninguno de los autores declara conflictos de interés.

## Fuentes de financiamiento

Ninguna fuente de financiamiento a declarar.

## Referencias

- Scheltens P, Blennow K, Breteler M, Strooper B. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016; 388: 505-17.
- Barnes J, Dickerson B, Frost C, Jiskoot LC, Wolk D, Van der Flier WM. Alzheimer's disease first symptoms are age dependent: evidence from the NACC data set. *Alzheimer's Dement*. 2015; 11: 1349-57.
- 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. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 785-96.
- Aguzzi A. Neurodegeneration: Alzheimer's disease under strain. *Nature*. 2014; 512:32-4.
- Alzheimer's Disease International, 2015. <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>. Accessed 25 May 2016.
- Vraderburg G. A pivotal moment in Alzheimer's disease and dementia: how global unity of purpose and action can beat the disease by 2025. *Expert Rev Neurother*. 2015; 15:73-82.
- National Alzheimer's Project Act. <http://napa.alz.org/national-alzheimers-project-act-background>. Accessed 25 May 2016.
- Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell*. 2012; 148:1204-22.
- Chiang K, Koo EH. Emerging therapeutics for Alzheimer's disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014; 54:381-405.
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013; 9:63-75.
- Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016; 15:455-532.
- Langot KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ*. 2003; 169:557-64.
- Raina P, Santaguida P, Ismail A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2008; 148:379-97.
- Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol*. 2010; 9:702-16.
- Bruno Dubois, Howard H Feldman, Claudia Jacova, Harald Hampel, Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014; 13: 614-29.
- Cynis H, Frost J, Crehan H, Lemere C. Immunotherapy targeting pyroglutamate-3 Aβ: prospects and challenges. *Molecular Neurodegeneration*. 2016. DOI 10.1186/s13024-016-0115-2.
- Hardy, J. A. & Higgins, G. A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992; 256: 184-185.
- Ising, C., Stanley, M. & Holtzman, D. M. Current thinking on the mechanistic basis of Alzheimer's and implications for drug development. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2015. 98; 469-471.
- Selkoe, D. J. The therapeutics of Alzheimer's disease: where we stand and where we are heading. *Ann. Neurol*. 2013. 74; 328-336.
- Cummings, J. L., Morstorf, T. & Zhong, K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther*. 2014; 74, 328-336.
- Morkuniene, R. et al. Small Aβ1-42 oligomer-induced membrane depolarization of neuronal and microglial cells: role of N-methyl-D-aspartate receptors. *J. Neurosci. Res*. 2015. 93; 475-486.
- Dean DN, Pate KM, Moss MA, Rangachari V. Conformational Dynamics of Specific Aβ Oligomers Govern Their Ability To Replicate and Induce Neuronal Apoptosis. *Biochemistry*. 2016. 19; 238-50.
- Kumar A, Paslay LC, Lyons D, Morgan SE, Correia JJ, Rangachari V. Specific soluble oligomers of amyloid-β peptide undergo replication and form non-fibrillar aggregates in interfacial environments. *J Biol Chem*. 2012. 15; 287:21253-64.
- Benseny-Cases N, Klementieva O, Cladera J. In vitro oligomerization and fibrillogenesis of amyloid-beta peptides. *Subcell Biochem*. 2012; 65:53-74.
- Ferrera D, Mazzaro N, Canale C, Gasparini L. Resting microglia react to Aβ42 fibrils but do not detect oligomers or oligomer-induced neuronal damage. *Neurobiol Aging*. 2014; 35 :2444-57.
- Gold M, El Khoury J. β-amyloid, microglia, and the inflammasome in Alzheimer's disease. *Semin Immunopathol*. 2015; 37:607-11.
- Goldmann T, Tay TL, Prinz M. Love and death: microglia, NLRP3 and the Alzheimer's brain. *Cell Res*. 2013; 23:595-6.
- Hickman SE, El Khoury J. The neuroimmune system in Alzheimer's disease: the glass is half full. *J Alzheimers Dis*. 2013; 33:S295-302.

29. Heneka M, Carson M, EL Goury J, Landreth G. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2015; 14: 341-454.
30. Ousset P, Delrieu J. Nouvelles thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer. *Neurologies*. 2011; 14 :494-502.
31. Anand R, Gill K, Mahdi A. Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future. *Neuropharmacology*. 2014; 27:27-50.
32. Molin P, Rockwood K. Les nouveaux critères de la Maladie d'Alzheimer- Perspective gériatrique. *CANADIAN GERIATRICS JOURNAL*. 2016; 19:74-82.
33. Banzi R, Camaioni P, Tettamanti M, Bertele V. Older patients are still under-represented in clinical trials of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2016; 8:1-10.
34. Petrusek T, Skurlova M, Maleninska K, Vojtechova I y col. A Rat Model of Alzheimer's Disease Based on Abeta 42 and Pro-oxidative Substances Exhibits Cognitive Deficit and Alterations in Glutamatergic and Cholinergic Neurotransmitter Systems. *Front Aging Neurosci*. 8:83. doi: 10.3389/fnagi.2016.00083.
35. Mazure C, Swendsen J. Sex differences in Alzheimer's disease and other dementias. *Lancet Neurol*. 2016; April; 15: 451-452. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00067-3.
36. Prieto C, Saiz D, Ubeda I, Flores A. Neurogenesis, Neurodegeneration, Interneuron Vulnerability and Amyloid in The Olfactory Bulb Of APP/PS1 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Front. Neurosci*. 10:227. doi: 10.3389/fnins.2016.00227.
37. Spinney L. The forgetting gene. *Nature*. 2014; 10:1-3.
38. Caoimh O, Svendrovski A, Johnston B, Gao Y y col. The Quick Mild Cognitive Impairment screen correlated with the Standardized Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive section in clinical trials. *Journal of Clinical Epidemiology* 67 (2014); 87-92.
39. Scheltens P, Blennow K, Breteler M, Strooper B y col. Alzheimer's disease. *www.thelancet.com* Vol 388 July 30, 2016; 505-517.
40. Dansokho C, Ait Ahmed D, Aid S, Toly-Ndour C. Regulatory T cells delay disease progression in Alzheimer-like pathology. *BRAIN* 2016; 139: 1237-1251.
41. Lemere C. Immunotherapy for Alzheimer's disease: hoops and hurdles. *Molecular Neurodegeneration* 2013; 8:36; 1-6.
42. Yang K, Chen H. Probabilistic Cost-Effectiveness Analysis of Vaccination for Mild or Moderate Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 2016; 13, 809-816.
43. Cornelis K, Mulder C, Donga Y, Bruggheb H y col. Immunization with Small Amyloid-derived Cyclopeptide Conjugates Diminishes Amyloid-Induced Neurodegeneration in Mice. *Journal of Alzheimer's Disease* 52 (2016); 1111-1123.
44. Khan A, Dobson R, Sattlecker M, Kiddle S. Alzheimer's disease: are blood and brain markers related? A systematic review. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2016; 3(6): 455-462.
45. Doody R, Thomas R, Farlow M, Iwatsubo T y col. Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2014; 370: 311-21.
46. Salloway S, Sperling R, Fox N, Blennow K y col. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2014; 370: 322-33.
47. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb P y col. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. doi: 10.1038/nature19323.