

HLEDÁNÍ FARMAKOTERAPIE ALZHEIMEROVY CHOROBY

souborný článek

Roman Jirák
Ada Manukyan

Psychiatrická klinika 1. LF UK VFN,
Praha

Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Roman Jirák, CSc.
Psychiatrická klinika 1. LF UK
Ke Karlovu 11
128 21 Praha 2
e-mail: roman.jirak@vfn.cz

Práce byla podpořena grantem
Progres Q27/LF1.

SOUHRN

Jirák R, Manukyan A. Hledání farmakoterapie Alzheimerovy choroby

Současná terapie Alzheimerovy choroby je pouze symptomatická, nikoli kauzální (inhibitory mozkových cholinesteráz, memantin). Proto je v klinickém výzkumu mnoho farmakoterapeutických přístupů. Hlavní oblast výzkumu představuje ovlivnění dvou patologických proteinů spojených s Alzheimerovou chorobou – beta-amyloidu a Tau-proteinu. Je zkoušena řada látek s rozdílným mechanismem účinku, ale je zatím těžké určit, která z těchto látek je perspektivní.

Klíčová slova: acetylcholinesterázy, Alzheimerova choroba, amyloid beta, farmakoterapie, mitochondrie, tau-protein, vakcíny.

SUMMARY

Jirák R, Manukyan A. Searching for the pharmacotherapy of Alzheimer's disease

Contemporary therapy of Alzheimer's disease is only symptomatic, not causal (brain cholinesterases inhibitors, memantine). That is why the plenty of pharmacotherapeutical approaches are in clinical investigation. Main sphere of investigation represents the investigation of the strategies affecting two pathological proteins, associated with Alzheimer's disease – beta-amyloid and Tau-protein. Wide spectrum of drugs with different way of action is tested, but it is difficult to say, which of this drugs is promising.

Key words: acetylcholinesterases, Alzheimer's disease, amyloid beta, mitochondrias, pharmacotherapy, tau-protein, vaccines.

ÚVOD

Alzheimerova choroba, nejčastější neurodegenerativní nemoc vedoucí k syndromu demence, je v současnosti pouze minimálně terapeuticky ovlivnitelná. Není známa etiologie, je známa řada patogenetických článků, ale ne vždy jsou známy jejich vzájemné souvislosti. Proto není zatím možná kauzální terapie. Přestože při léčbě Alzheimerovy choroby používáme farmakoterapii, lze zatím hovořit pouze o symptomatické léčbě. Terapie je zatím zamě-

řena spíše na ovlivnění příznaků demence než na vlastní neurodegeneraci.

Farmakoterapie je součástí komplexní terapie, skládající se ještě z reedukace, rehabilitace kognitivních funkcí i dalších psychosocioterapeutických přístupů, z péče o dobrý tělesný stav včetně terapie interkurentních somatických chorob, ze spolupráce s rodinou nemocného i z dalších nefarmakologických přístupů. Samotná farmakoterapie

se skládá z terapie kognitivních funkcí, která je zaměřena na jednotlivé mechanismy neurodegenerace a kterou se dále budeme zabývat, a z terapie nekognitivních funkcí, která symptomaticky ovlivňuje zejména poruchy emocí, chování a spánku (antidepressiva, antipsychotika).

V současnosti používané přístupy, založené na důkazech:

- použití inhibitorů mozkových acetyl- i butyrylcholinesteráz,
- memantin, nekompetitivní inhibitor N-metyl-D-aspartátových glutamatergických receptorů.

Inhibitory mozkových cholinesteráz (především acetylcholinesteráz, ale i butyrylcholinesteráz: Použití těchto látek vychází ze zjištění insuficientní mozkové acetylcholinergní transmise u AD. Efekty terapie jsou spíše symptomatické, a podobně je tomu u léčby memantinem nebo vzájemnou kombinací inhibitorů mozkových cholinesteráz a memantinu.

V současnosti jsou vyvíjeny a klinicky zkoušeny inhibitory mozkových acetylcholinesteráz, které mají zároveň i další působení. Působí hybridně, blokují kromě cholinesteráz ještě další důležité enzymy. Např. Ladostigil, derivát inhibitoru AChE a BuChE rivastigminu a blokátoru monoaminoxidázy rasagilinu, který je zkoušen ve fázi II, je reversibilní inhibitor acetylcholinesteráz, MAO-A i MAO-B, je to kognitivum, má antidepressivní a antiparkinsonský efekt, antiapoptotický, protizánětlivý a antioxidační efekt.⁶

Přidání inhibitorů Fyn tyrosin-kinázy k inhibitorům mozkových cholinesteráz (Masitinib, Saracatinib): AD je spojena s redukcí tvorby dendritických spinů, s dystrofickými změnami dendritů. Za poruchu dendritů jsou zodpovědní solubilní oligomery A β . Oligomery A β nadměrně aktivují glutamatergické NMDA receptory postsynapticky tím, že dělají komplexy s povrchovým prionovým proteinem (PrPC) a ten pak interaguje s komplexem Fyn tyrosin kináza – metabotropní glutamatergický receptor 5 (Fyn-mGluR5). Když se na tento komplex naváže A β , aktivuje se Fyn, který působí fosforylací tyrosinu na subjednotce NR2B NMDA receptoru. Výsledkem je iniciální vzestup a pak úbytek NMDA receptorů z povrchu buňky. Overexprese Fyn u transgenických myší spouští kognitivní deficit a inhibice Fyn působí opačně. Fyn se také může podílet na hyperfosforylací Tau proteinu. V mozcích AD pacientů jsou hladiny Fyn zvýšeny.

V klinickém zkoušení jsou Fyn inhibitory Saracatinib a Masitinib. Látky se zkoušejí jako přídatné (add-on) k inhibitorům acetylcholinesterázy a k memantinu. První výsledky jsou příznivé, dochází k zlepšení v některých kognitivních testech. Masitinib má také určité protizánětlivé působení.⁹ Výsledky klinického zkoušení masitinibu fáze III jsou očekávány v příštím roce.

Agonisté nikotinových receptorů – blokátory 5-HT6 receptorů: 5-HT6 receptory jsou exprimovány především v mozkových oblastech účastnících se paměti a učení. Jejich inhibice zvyšuje uvolnění acetylcholinu. Inhibitory 5-HT6 zlepšují kognitivní výkonnost u krys v testu Morrisova vodního bludiště. Jsou předurčeny ke kombinační terapii AD s inhibitory acetylcholinesteráz (add-on terapie).

Několik látek je v různém stupni klinického zkoušení, z dosud známých výsledků nelze zatím definitivně zhodnotit účelnost podání 5-HT6 blokátorů u Alzheimerovy choroby.^{4,7,11}

ANTIAMYLOIDNÍ POSTUPY

Tvorba, toxické působení oligomerů a následné ukládání beta-amyloidu ve formě plak je považováno za hlavní nebo jeden z hlavních mechanismů neurodegenerace u AD. A β je tvořen z transmembránového proteinu amyloidového prekurzorového proteinu (APP). APP má v neuronu C-terminální zakončení a vně neuronu N-terminální zakončení. Za fyziologických podmínek je APP vně neuronu štěpen enzymem alfa-sekretázou na fragmenty 1–19 AMK. Tyto fragmenty jsou plně solubilní a mají své funkce – neuroprotektivní, chrání synapse. U AD se uplatňují ve štěpení N-terminální části APP jiné dva enzymy, které jsou membránově zakotvené – beta- a gama-sekretázy. Ty následně štěpí APP na delší fragmenty, obvykle o 40 a 42 AMK. Tyto fragmenty nejsou již plně solubilní. Napřed oligomerují do krátkých peptidů, které jsou velmi toxické, např. pro mitochondrie a synapse. Později se spojují do fibril, které v mezibuněčných prostorech kortexu dále polymerují a tvoří útvary – plaky. Ty pak představují okrsky neurodegenerace, kde dochází k aktivaci a transformaci gliových elementů, nadměrné produkci zánětlivých cytokinů, volných radikálů a k dalším mechanismům neurodegenerace.

Inhibitory beta-sekretáz (BACE) a jejich modulátory mají za úkol snížit produkci A β . BACE štěpí nejen APP, ale také jiné substance, např. neuregulin 1 (podílející se na myelinizaci axonů v CNS a na neuroplasticitě). Inhibice BACE proto může působit závažné nežádoucí příznaky. Několik látek, t. č. v klinickém zkoušení, však má poměrně vysokou specifitu k efektu BACE na štěpení A β , jsou to nadějně látky. V mozkomíšním moku snižují hladinu A β o 80–90%. Verubecestat je zkoušen ve fázi III klinických studií. Zkoušené látky vykazují velmi dobrou snášenlivost.⁹

Inhibitory a modulátory gama-sekretáz: Gama-sekretázový komplex, skládající se z několika transmembránových proteinů, štěpí rovněž jiné proteiny než jen A β , především NOTCH (podílí se na buněčné proliferaci, diferenciaci a vývoji buněk, na buněčné komunikaci). Proto použití čistých inhibitorů může být nebezpečné, hledají se spíše modulátory gamasekretázového komplexu. Inhibitory gama-sekretáz jsou podstatně toxičtější než inhibitory BACE.

Semagacestat a Avagacestat – po dlouhých klinických studiích byly tyto nadějně látky označeny jako neúčinné a škodlivé – snižovaly hladinu A β v likvoru i v plazmě, ale nezlepšovaly kognitivní funkce, vedly k hubnutí, zvyšovalo se množství infekcí a kožního karcinomu. Toxicita blokátorů gama-sekretáz velmi snižuje jejich naději na klinické uplatnění. Proto jsou hledány modulátory gama-sekretáz, které by ovlivňovaly jen štěpení A β . Dříve byla zkoušena nesteroidní antirevmatika, která snižují hladiny A β v likvoru. *Tarenflurbil* (flurbiprofen) je dobře tolerován, ale je prakticky neúčinný. *Pinitol* (NIC5-15) je přírodní cyklický cukerný alkohol. Moduluje gama-sekretázu, neovlivňuje

je systém NOTCH, snižuje produkci A β . V preklinických modelech zlepšoval patologii AD. Je to také senzitivizátor inzulinových receptorů. Zatím nejsou dokončeny klinické studie, které by přesně zhodnotily jeho klinický efekt, ale je to pravděpodobně perspektivní látka.⁹

Látky snižující agregaci A β peptidů: Tyto látky zabraňují oligomeraci A β peptidů a polymeraci A β peptidů do fibril, formujících amyloidní plaky. Ve fázi III byl zkoušen *tramiprosat* (3-amino-1-propaneosulfonová kyselina). Tramiprosat interferuje s endogenními glykosaminoglykany, které se účastní agregace A β fibril a plak. Klinické studie fáze III neprokázaly dostatečný klinický efekt. V post-hoc analýze však bylo zjištěno, že působí příznivě u homozygotů – nositelů alel 4/4 apolipoproteinu E_{epsilon},⁷ a proto je znovu zkoušen.¹⁸ Kolostrin, polypeptidy bohaté na prolin, nacházející se v lidském, ovčím i kravském kolostru, brání agregaci A β . V klinických studiích byl prokázán pozitivní efekt na kognitivní funkce, který však nepřetrvával déle než 15 měsíců. Scyllo-inositol zabraňuje agregaci A β v myším hipokampu. Klinická studie fáze II, trvající 18 měsíců, však nesplnila očekávání klinického efektu u lidí.

Chelatační činidla kovů 8-hydroxyquinoliny rovněž snižují agregaci A β , mechanismus účinku není ještě do detailu znám. Molekuly asi brání interakci mezi kovy a A β , která vede k velkému oxidativnímu stresu spojenému se zvýšenou agregací A β . Klinické studie s *clioquinolem* ve fázi II a III však zklamaly.^{5,9}

Imunoterapie zaměřená proti beta-amyloidu – aktivní imunizace: První zkoušené generace vakcín představoval amyloid získaný z plak, amyloid sekvence 1–42 AMK, syntetické fragmenty A β . U zvířat byly dosaženy slibné výsledky v ovlivnění kognice, ale v klinických studiích u lidí se objevily závažné nežádoucí efekty – meningoencefalitidy u 6 % osob. Jsou zkoušeny nové generace vakcín, které mají kratší řetězce peptidů (1–6) a tím je dosaženo minimalizace nežádoucích účinků. Některé jsou v preklinickém hodnocení.

Pasivní imunizace: Jedná se o administraci monoklonálních nebo polyklonálních protilátek zaměřených proti A β . Oproti aktivní imunizaci se neobjevuje imunitní reakce s aktivací T-lymfocytů. Po podání se u transgenických zvířat zlepšuje kognice, a to i když ještě není podstatně snížen počet plak – vyplývá to z neutralizace toxických oligomerů A β .

Aducanumab je perspektivní látka, působící především na fibrily A β . Je ve III. fázi klinického zkoušení.¹⁹ *Solanezumab* působí na monomery A β . V klinických studiích nedošlo k podstatnému zlepšení kognice u středně rozvinuté AD, lepší efekty jsou u počínajících stadií. Nyní je proto zkoušen u prodromální formy AD. *Gantenerumab* – zkoušen u lidí bez klinické symptomatiky s vysokým rizikem AD – u příbuzných I. řádu pacientů s familiární Alzheimerovou chorobou. Má afinitu ke konformačnímu epitopu pro A β vlákna (většina monoklonálních protilátek má spíše afinitu k plakům). *Crenezumab* byl zkoušen ve fázi II – výsledky zatím nejsou k dispozici. Jiná, ještě nedokončená studie fáze II zkoumá účinnost u dosud klinicky intaktních nositelů autosomálně-dominantní mutace pro presenilin 1. *Ponezumab* má afinitu k aminokyselinám 33–40 beta-amyloidu. Další látky jsou v klinickém zkoušení fáze I.^{1,2,3,5,10,12,14}

Adalimumab je látka, která blokuje receptory pro TNF-alfa (tumor necrosis factor). Je užívána především pro léčbu revmatoidní artritidy. TNF-alfa je prozánětlivý cytokin, který hraje významnou roli v autoimunitních procesech, ale také u Alzheimerovy choroby. Proto je zkoušen v terapii AD, podobně jako další antagonisticky působící protilátky proti TNF-alfa, *etanercept* a *infliximab*.⁸

Užití intravenózních imunoglobulinů: *Gammagard* je směs protilátek z lidské plazmy. Je to bezpečná látka. Klinické studie jsou zatím jen na malém počtu osob. Je předpokládáno, že směs obsahuje polyklonální frakce zaměřené proti A β , a také že látka moduluje imunitu tím, že zvyšuje mikrogliaální fagocytózu.

Další látky odstraňující z plak a agregátů beta-amyloid: Látky aktivující enzymy, které degradují amyloidní plaky: A β z plak je degradován pomocí více proteáz: Nephylisin, IDE (enzym degradující inzulin), plasmin, endotelin konvertující enzym, angiotenzin konvertující enzym, metalloproteinázy. Zatím neexistuje žádná nadějná terapeutická strategie na zesílení výkonnosti těchto enzymů.

Látky modulující transport A β mezi mozkem a periferní cirkulací: A β je transportován mezi CNS a krví třemi mechanismy: pomocí vazby na apolipoprotein E_E (alela ApoE_E4 je v této funkci insuficientní), prostřednictvím receptorů LRP-1 (low-density lipoprotein receptor-related protein) a pomocí receptorů pro konečné produkty pokročilé glykace (RAGE – receptors for advanced glycation endproducts). Jediným zkoušeným terapeutickým přístupem bylo použití inhibitorů a modulatorů RAGEs. V současnosti je zkoušen Azeliragon.^{5,9,20}

LÁTKY PŮSOBÍCÍ PROTI DEGRADACI TAU-PROTEINU

U AD dochází k degradaci intraneuronálního *Tau*-proteinu, který je spojen s mikrotubuly neuronu. Tento protein u AD nadměrně hyperfosforyluje, takto změněné fragmenty jsou toxické, polymerují, vytvářejí vlákna ve tvaru párové heliakálních filament, a ty pak tvoří základy útvarů, kterým se říká neuronální tangles. Takto postižené neurony podléhají apoptóze. K hyperfosforylaci *tau*-proteinu je nezbytná zvýšená činnost především enzymů CDK5 (cyklin-dependentní kinázy) a GSK3_{beta} (glykogen syntáza kináza).

Látky inhibující hyperfosforylaci tau-proteinu: CDK5 má kofaktor p35, který se u AD přeměňuje za účasti proteázy calpainu na p25 za účasti Ca⁺⁺, to vede ke zvýšené a prodloužené aktivitě CDK5. U AD je zvýšený intraneuronální obsah Ca⁺⁺, a tak dochází k zvýšené aktivitě CDK5. V současnosti jsou známy inhibitory CDK5 flavopiridol a roscovitín, které ve zvířecích modelech a na tkáňových kulturách mají neuroprotektivní efekt, ale nejsou známy větší studie na lidech. Inhibitory GSK3_{beta} jsou zkoušeny (např. tideglusib, ireverzibilní inhibitor), ale výsledky studií fáze II neprokazují dostatečné klinické efekty.

Aktivace fosfatáz – tyto enzymy reparují změny vzniklé hyperfosforylací. Zatím zkoušeno na zvířatech – především natrium selenicum – u opic vykazuje významný neuroprotektivní efekt.

Inhibice agregace Tau-proteinu: Hyperfosforylované Tau agregáty jsou velmi neurotoxické. Metylenová modř – inhibuje agregaci Tau (také zlepšuje agregaci A β , efektivitu mitochondriálního řetězce transportu elektronů, snižuje oxidativní stres). V r. 2016 však byly vyhlášeny negativní výsledky III. fáze klinického zkoušení. Nový derivát metylenové modře kromě inhibice agregace také rozpouští agregáty Tau, a je zkoušen v několika klinických studiích. Stabilizace mikrotubulů: Paclitaxel – alkaloid z tichomořského tisu – používán v onkologii. Stabilizuje mikrotubuly, ale má mnoho nežádoucích účinků, špatně přechází přes hematoencefalickou bariéru. TPI 287 – derivát taxanu stabilizuje mikrotubuly vazbou na tubulin. Je bezpečný, ale jsou nutné další studie k ověření účinnosti. Epothilon D – má dobré vlastnosti v preklinických studiích, ale vlastní klinické studie zklamaly.

Imunoterapie zaměřená na Tau-protein: U primátů použití monoklonálních protilátek proti hyperfosforylovanému Tau proteinu vedlo k zlepšení kognice a nevyskytovaly se nežádoucí účinky. Aktivní imunoterapie – AA-Dvac-1 vykazuje dobré výsledky v preklinických studiích a studiích fáze I, nyní začínají studie fáze II, jedná se o slibnou látku.^{5,9,15,17}

METABOLICKÉ ZMĚNY U ALZHEIMEROVY CHOROBY

Byla zjištěna určitá příbuznost AD s diabetem mellitem (DM) – u obou poruch je defekt periferní i mozkové inzulínové signalizace. V obou případech je porucha centrální inzulínové rezistence, u AD především v oblasti hipokampů. DM je rizikový faktor AD – je přítomna inzulínová rezistence, toxicita glukózy, toxicita konečných produktů pokročilé glykace, cytokiny mediovaný zánět, tumor-necrosis factor, oxidativní stres – totéž je pak přítomno u AD. O AD je někdy hovořeno jako o diabetu mellitu III. typu.

V léčbě AD jsou proto zkoušena některá antidiabetika, především ze skupiny thiazolidindionů. Tyto látky jsou agonisté receptoru PPAR_{gamma} (peroxisome proliferator-activated receptor gama). V kooperaci s retinoidním faktorem X je to transkripční faktor, regulující expresi genů důležitých pro lipidový a glukózový metabolismus. Tato antidiabetika zlepšují inzulínovou rezistenci a působí proti zánětu navozenému cytokiny.

Rosiglitazon byl zkoušen ve fázi III, ale nepotvrdil se významný efekt na kognitivní funkce. Navíc byl stažen z užití pro nežádoucí účinky. Jedna studie s rosiglitazonem ve fázi II však prokázala zlepšení všípivosti a pozornosti u AD pacientů, kteří nebyli nositelé alely ApoE₄. Studie s pioglitazonem ve fázi II ukázaly zlepšení kognitivních funkcí, ale byly provedeny na malých souborech. Nyní probíhá s pioglitazonem klinická studie fáze III.

V léčbě AD byl také zkoušen intranasální inzulín (obchází se tak hematoencefalická bariéra). Inzulín se do mozku transportuje aktivním transportním mechanismem, který je porušený u AD. Tímto způsobem aplikace jsou minimalizovány nežádoucí účinky. Probíhá studie s intranasálním insulinem Humulin R.^{5,9}

MITOCHONDRIE A ALZHEIMEROVA CHOROBA

U AD dochází k nadměrné tvorbě beta-amyloidu, k overexpresi mutovaného amyloidového prekurzorového proteinu. To vede k poruše mitochondriálního metabolismu. Kompenzatorní mechanismus je zvýšená exprese mitochondriálních genů (zakódovaných na mitochondriální DNK, ale také na jaderné DNK). Solubilní beta-amyloid je zodpovědný za zvýšenou tvorbu volných radikálů, především peroxidu vodíku. Vlivem působení beta-amyloidu klesá výkonnost mitochondriálních enzymů, především cytochrom oxidázy. U Alzheimerovy choroby bývá často snížena exprese mitochondriální superoxid dysmutázy 2, enzymu likvidujícího volné kyslíkové radikály.

U AD je nadměrně exprimován enzymový komplex ABAD (amyloid beta binding alcohol dehydrogenase). Na ten se vážou oligomery beta-amyloidu a zhoršují buněčné dýchání. Jsou hledány blokátory tohoto komplexu. U AD bývá snížena výkonnost především enzymů dýchacího řetězce a enzymů zajišťujících oxidativní fosforylaci. Podání koenzymu Q10 a dalších mitochondriálních enzymů zlepšuje projevy zátěže beta-amyloidem u transgenních zvířat, u lidí však nebylo dosaženo signifikantních efektů. SS peptidy (krátké peptidy do 10 AMK, procházející mitochondriálními póry a vážící se na vnitřní mitochondriální membrány, kde mají silný antioxidační efekt) jsou objektem zájmu farmakologického výzkumu.

V současnosti jsou hledány a zkoušeny první modulatory ABAD, zatím probíhají experimenty na zvířatech. Jsou hledány rovněž látky blokující interakci mezi A β a ABAD (Frentizol). Dalším typem zkoušených látek ovlivňujících mitochondriální funkce jsou tzv. mPTP modulatory (modulatory mitochondriálních pórů), deriváty quinazolin-urey. Tvorba mitochondriálních pórů je závislá na cytochromu CypD. Deplece CypD zabraňuje reakcím A β s mPTP, a tím snižuje oxidativní stres, vedoucí nakonec k buněčné smrti.^{5,6,9,16}

DALŠÍ OVĚŘOVANÉ PŘÍSTUPY

Jsou zkoumány postupy, vedoucí ke zvýšení hladiny cAMP v mozku, což vede ke zvýšení neuronální plasticity, k snížení zánětu i k snížení aktivity GSK3_{beta}, a tudíž k snížení hyperfosforylace Tau-proteinu.¹³ Perspektivním se ukázal inhibitor kalciových kanálů, užívaný jako hypotenzivum – nilvadipin.²¹ Dále jsou ověřovány jiné přístupy, např. inhibice membránově vázaných receptorů pro konečné produkty pokročilé glykace.

ZÁVĚR

V současné době nejsme schopni kauzálně léčit Alzheimerovu chorobu. Je snaha nacházet farmakoterapeutické postupy, které by se přiblížily kauzální terapii, nebo by aspoň byly schopné podstatně modifikovat průběh choroby a podstatně snížit příznaky demence.

Použité zkratky:

A β – beta-amyloid
 ABAD – 17 β -hydroxysteroiddehydrogenáza typ 10
 AChE – acetylcholinesteráza
 AChE-I – inhibitor acetylcholinesteráz
 AD – Alzheimerova choroba (Alzheimer's disease)
 AMK – aminokyselina

APP – amyloidový prekurzorový protein
 BACE – beta-sekretáza (beta-amyloid cleaving enzyme)
 BuChE – butyrylcholinesteráza
 MAO – monoaminoxidáza
 mPTP – mitochondrial permeability transition pore
 NMDA – N-metyl-D-aspartát
 TNF alfa – tumor necrosis factor alfa

LITERATURA

- Alves RPS, Yang MJ, Batista MT, Ferreira LCS. Alzheimer's disease: is a vaccination possible? *Braz J Med Biol Res* 2014; 47 (6), <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20143434>.
- Belichenko PV, Madani R, Tey-Bellet L, Pihlgren M, Becker A, Plassard A et al. An anti-B-amyloid vaccine for treating cognitive deficits in a mouse model of Down syndrome. *PLoS ONE* 2016; 11 (3): e0152471. Doi:10.1371/journal.pone.0152471.
- Davtyan H, Zagorski K, Rajapaksha H, Hovakimyan A. Alzheimer's disease ADVAX^{CPG}- adjuvanted multiTEP-based dual and single vaccines induce high-titer antibodies against various forms of tau and AB pathological molecules. *Scientific Reports* 6, article number 28912 (2016). Doi:10.1038/srep28912. Published online 1. July 2016.
- Dineley KT, Pandya AA, Yakel JL. Nicotinic Ach receptors as therapeutic targets in CNS disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36 (2): 96–108.
- Folch J, Petrov D, Ettcheto M, Abad S, Sánchez-López E, Garcia ML, Ollaquequi J, Beas-Zarate C, Auladell C, Camins A. Current research therapeutic strategies for Alzheimer's disease treatment. *Neural Plast* 2016; published online 2016 Jan 3 doi: 10.1155/2016/8501693.
- Hroudová J, Singh N, Fišar Z. Molekulární cíle nových léčiv. In: Sborník příspěvků – XI. Sjezd psychiatrické společnosti ČLS JEP, 9.–12. června 2016, Špindlerův Mlýn. Anders M, Zrzavcová I, Doubek PS (eds.): 24–27.
- Chatzidaki A, Millar NS. Allosteric modulation of nicotinic acetylcholine receptors. *Biochem Pharmacol* 2015; 15, 97 (4): 408–417.
- Chou RC, Kane M, Ghimire S, Gautam S, Gui J. Treatment of rheumatoid arthritis and risk of Alzheimer's disease: A nested case-control analysis. *CNS Drugs* 2016; 30 (11): 1111–1120.
- Kulshrestha A, Piplani P. Current pharmacotherapy and putative disease-modifying therapy for Alzheimer's disease. *Neurological Sciences* 2015: 1–33, doi: 10.1007/s10072-016-2625-7.
- Lambracht-Washington D, Rosenberg RN. Advances in the development of vaccines for Alzheimer's disease. *Discov Med* 2013; May, 15 (84): 319–326.
- Lombardo S, Maskos U: Role of nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease pathology and treatment. *Neuropharmacology* 2015; 96 (Part B): 255–262.
- Majd S, Power HJ and Grantham JM. Neuronal response in Alzheimer's and Parkinson's disease: The effect of toxic proteins on intracellular pathways. *BMC Neurosci* 2015; 16: 69. doi: 10.1186/s12868-015-0211-1.
- Martinez A, Carro E, Gil C, Pascual C, Redondo M, Kastanauskaitė A, DeFelipe J. Enhancing brain cAMP through PDE-7 inhibitors: A new Alzheimer's disease pharmacotherapy approach. *Alzheimer's and Dementia* 2013; 9 (4): 839–840.
- Panza F, Solfrizzi V, Imbimbo BP, Logroscino G. Amyloid-directed monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease: the point of no return? *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14 (10): 1465–1476.
- Panza R, Seripa D, Solfrizzi V, Imbimbo BP, Santamato A, Lozupone M, Capozzo R, Prete C, Pilotto A, Greco A, Logroscino G. Tau aggregation inhibitors: the future of Alzheimer's pharmacotherapy? *Expert opinion in pharmacotherapy* 2016; 17 (4): 457–461.
- Rao VK, Carlson EA, Yan SS. Mitochondrial permeability transition pore is a potential drug target for neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta* 2014; 842 (8): 1267–1272.
- Storey K. Pokroky ve vývoji nových léčiv pro Alzheimerovu chorobu a méně časté demence. In: Rusina R, Matěj R et al. *Neurodegenerativní onemocnění*. Praha: Mladá Fronta 2014: 279–284.
- Abushakra S, Vellas B, Cummings J, Hort J, Porsteinsson A, Hey JA, Power A, Tolar M. Tramiprosate, an oral amyloid anti-aggregation agent, shows robust cognitive efficacy in APOE4/4 homozygous AD Patients: Efficacy and safety analyses from two Phase 3 trials. Data Presented at the 14th Annual International Athens/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapies Conference, Framingham, USA, March 11, 2016.
- Sevigny J, Chiao P, Bussière T. et al. The antibody aducanumab reduces AB plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016; 537: 50–56.
- <http://www.alzforum.org/therapeutics/azeliragon>.
- Lawlor B, Kennelly S, O'Dwyer S. et al. NILVAD protocol: a European multicentre double-blind placebo-controlled trial of nilvadipine in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *BMJ Open* 2014; 4: e006364, doi:10.1136/bmjopen-2014-006364.