

К 40-летию Института физиологически активных веществ РАН ОБЗОРЫ

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В СОЗДАНИИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ИХ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

С.О. Бачурин, Е.В. Бовина*, А.А. Устюгов

Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
142432, Черноголовка Московской обл., Северный проезд, 1; *эл. почта: bovin_a@ipac.ac.ru

При болезни Альцгеймера (БА) происходит внутриклеточное и внеклеточное накопление фибриллярных белков: бета-амилоида и гиперфосфорилированного тау, которые приводят к хроническому и прогрессирующему нейродегенеративному процессу в мозге. Накопление отложений вызывает синаптическую дисфункцию и неизбежную гибель нейронов. До сих пор молекулярные механизмы БА изучены не полностью, однако установлено, что БА является многофакторным расстройством, при этом преклонный возраст является основным фактором риска. За последнее десятилетие более 50 лекарственных кандидатов успешно прошли клинические исследования II фазы, при этом ни один из них не прошел исследования фазы III. С использованием общедоступного интернет-ресурса www.clinicaltrials.gov и Alzforum.org, а также базы Thomson Reuters "Integrity" в обзоре суммированы данные по разработке препаратов для лечения болезни Альцгеймера, находящихся в настоящее время на клинических исследованиях. Выделены некоторые основные тенденции: (1) разработка соединений, действующих на основные стадии патогенеза болезни (так называемые "болезнь-модифицирующие" средства) – препараты, которые могут замедлить развитие структурных и функциональных аномалий в центральной нервной системе, обеспечивая устойчивое улучшение когнитивных функций, сохраняющихся даже после отмены препарата; (2) целенаправленная разработка мультитаргетных лекарств, действующих на несколько молекулярных мишеней, вовлеченных в патогенез болезни; (3) репозиционирование известных ранее лекарств на новое (анти-альцгеймеровское) применение, представляющее собой очень перспективный подход.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; нейродегенеративные заболевания; мультитаргетные соединения; болезнь-модифицирующие препараты; репозиционирование известных ранее лекарств

DOI: 10.18097/BMCRM00015

ВВЕДЕНИЕ

Исследование и разработка эффективных терапевтических средств для лечения нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера (БА), является одной из наиболее востребованных задач современной фармакологии. В то же время социально-экономическая значимость разработки таких лекарств перевешивает любые возможные риски и затраты на разработку. По данным ВОЗ количество больных болезнью Альцгеймера (БА) и близкими формами деменции в мире оценивается примерно в 30-35 млн и удваивается примерно каждые 10 лет [1]. Ожидается, что к 2030 году число больных БА достигнет 70 млн чел. Общие затраты на лечение больных БА во всём мире в 2015 году составили 818 миллиардов долларов США и могут возрасти до 2 триллионов к 2030 году [2]. Мировой рынок фармпрепаратов для лечения БА в 2015 г. составлял 5.2 млрд долларов США, и ожидается, что к 2020 году рынок увеличится более чем вдвое, до 11.3 млрд долларов США [3]. С 2007 года, когда Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration) в США ввело обязательную регистрацию клинических исследований, около ста препаратов достигли третьей фазы, однако ни один не вышел в клинику. Таким образом, несмотря на огромные усилия и затраты на поиск новых эффективных препаратов для лечения БА в последнее десятилетие, на рынке все ещё нет новых лекарств.

В общих чертах БА характеризуется хроническим и прогрессирующим нейродегенеративным процессом, возникающим в результате внутриклеточного и внеклеточного накопления фибриллярных белков: бета-амилоида (A β) и гиперфосфорилированного тау [4, 5]. Избыточное накопление таких агрегатов приводит к синаптической дисфункции и последующей гибели нейронов. Точные молекулярные механизмы БА до сих пор изучены не полностью, однако понятно, что основным фактором риска развития заболевания является преклонный возраст. Существуют различные теории и гипотезы, описывающие факторы развития БА, и все они подтверждают, что БА является многофакторным заболеванием, и, следовательно, для борьбы с прогрессированием патологии не может быть использован только один лекарственный препарат [6, 7]. Несмотря на самые популярные теории развития БА, гипотезы накопления A β [8] и тау [9] включают следующее: (а) химические факторы, приводящие к нарушению метаболизма ионов металлов (Zn²⁺, Mg²⁺, Ca²⁺) и изменению передачи нервного импульса; (б) сосудистые нарушения, приводящие к ухудшению кровоснабжения мозга; (в) предшествующие заболевания, такие как диабет, высокое артериальное давление и высокий уровень холестерина; (г) генетическая предрасположенность, включая мутации в генах предшественника амилоидного белка (APP) и пресенилина (PSEN), а также аллельные вариации в аполипопротеине E (ApoE); (д) дисфункция иммунной системы; (е) митохондриальная дисфункция; (ж) нарушение



выработки факторов роста нервов и (з) факторы окружающей среды и инфекционные факторы [10-12].

Часть случаев развития БА связана с генетическими мутациями, приводящими к аутосомно-доминантной схеме наследования в трёх генах – APP, PSENs 1 и 2 [13-16]. У всех пациентов, имеющих мутации в этих генах, было выявлено преждевременное развитие БА. Таким образом, эти гены или, скорее, их белковые продукты являются мишенями при разработке лекарственного средства. Дальнейшие исследования выявили расщепление APP бета-секретазой и затем гамма-секретазой, что приводит к образованию бета-амилоида, который, агрегируя, образует токсичные олигомерные структуры, взаимодействующие с рецепторами нейронов. Это вызывает каскад событий, которые отвечают за дисфункцию митохондрий, дисбаланс ионов Ca^{2+} , перекисное окисление липидов, повреждение ДНК и другие факторы, приводящие к гибели нейронов. Генетическая предрасположенность не является основным фактором, а спорадический характер БА включает в себя другие факторы, которые также могут быть связаны с развитием болезни: курение, неправильное питание, уровень образования и низкий уровень физической и умственной активности.

Несмотря на недостаточные знания о полном молекулярном механизме БА, патологические маркеры БА хорошо известны. Это нейрофибриллярные клубки, образованные агрегированным тау, а также бета-амилоидные бляшки. В нормальных условиях тау стабилизирует микротрубочки цитоскелета нейронов [17, 18]. Однако в патологических состояниях тау аномально гиперфосфорилируется и больше не связывается с микротрубочками, а образует нерастворимые агрегаты во внутриклеточном пространстве нейрона, что нарушает аксональный транспорт и неизбежно приводит к гибели нейронов. Сравнительный анализ спинномозговой жидкости (ликвора) и биомаркеров крови для диагностики БА показал, что основными биомаркерами нейродегенерации являются в первую очередь T-tau и P-tau, а также A β 42 – нейрофиламентный белок. Кроме того, T-tau плазмы и нейрофиламентный белок из ликвора показали наибольший эффект при сравнении контрольной группы пациентов и пациентов с БА. Другие исследованные биомаркеры показали незначительный эффект либо не показали вовсе никакого различия между контрольными образцами и образцами пациентов, страдающих БА [19]. Нейрофибриллярные клубки образованы фрагментом из 39-42 аминокислот с молекулярной массой 4 кДа и присутствуют как во внеклеточном, так и во внутриклеточном пространстве [20, 21]. Малые растворимые олигомеры и фибриллярные образования среднего размера наиболее токсичны для нервных клеток, в то время как конечные продукты агрегации относительно инертны. Это относится как к бета-амилоиду, так и к тау [22, 23].

В последние годы опубликовано довольно много работ, в которых анализировались различные аспекты патогенеза и терапии БА, а также связанной с ними деменции [24-29]. На сегодняшний день

наиболее широко применяемыми в клинической практике “анти-альцгеймеровскими” препаратами являются **Donepezil (Aricept, Донепезил), Galantamine (Reminyl, Галантамин), Rivastigmine (Exelon, Ривастигмин),** и **Memantine (Noojeron, Мемантин)**. Первые три являются ингибиторами ацетилхолинэстеразы (AChE), а **Мемантин** является низкоаффинным неконкурентным антагонистом подтипа N-метил-D-аспартата (NMDA) глутаматных рецепторов (GluR). Препараты первого поколения ингибиторов холинэстеразы (ChE), в частности **Tacrine (Такрин)**, одобренный к клиническому применению с 1993 года, неселективно ингибируют ацетилхолинэстеразу (AChE) по отношению к другим ферментам этой группы, например, бутирилхолинэстеразе (BuChE), и проявляют низкую органныю специфичность. В настоящее время популярность этих препаратов постепенно снижается. Один из подходов, используемых для модификации данного класса лекарств, состоит в повышении селективности ингибирования AChE по отношению к BuChE. Тем самым уменьшается периферическая токсичность лекарственного средства. Этот подход был реализован в разработке второго поколения ингибиторов холинэстераз, который включает в себя **Aricept** (одобренный с 1996 года) и **Galantamine** (одобренный с 2001 года). Оба препарата демонстрируют выраженную селективность по отношению к AChE.

Ещё один успешный подход был реализован компанией Novartis при разработке препарата **Rivastigmine** (одобрен с 1998 года). Подход был основан на выраженной региоселективности, обеспечивающей избирательное ингибирование AChE мозга, а не изотропных периферических холинэстераз. Все эти препараты имеют лучшую переносимость по сравнению с **Такрином** и демонстрируют некоторую эффективность на ранних и умеренных стадиях БА. Кроме того, недавно было показано, что в дополнение к антихолинергической активности эти препараты также влияют на процессинг APP-белка и, таким образом, могут быть потенциально использованы для замедления нейродегенеративных процессов у пациентов с БА [30]. С другой стороны, ингибирование AChE часто приводит к повышенному уровню фосфорилированного тау, который может привести к ослаблению терапевтического эффекта [31].

Последним препаратом, который был выведен на рынок для лечения умеренных форм БА в 2003 году, был **Мемантин**. Препарат связывается с внутриканальным сайтом NMDA-рецептора. Первоначально считалось, что когнитивно-стимулирующие свойства **Мемантина** объясняются улучшением отношением “сигнал-шум” при глутаматергической нейротрансмиссии из-за блокады канала NMDA-рецептора мозга [32]. Недавние исследования показали, что терапевтический эффект **Мемантина** может быть связан также со способностью блокировать токсический эффект бета-амилоида, реализуемый путём взаимодействия с NMDA-рецепторами мозга [33]. В последние годы была значительно изменена стратегия поиска и разработки лекарственных средств для лечения БА.

Для выявления основных тенденций в поиске новых “анти-альцгеймеровских” препаратов мы проанализировали имеющиеся данные о препаратах, которые в настоящее время находятся на разных фазах клинических исследований. В обзоре обобщены результаты, представленные в базе данных “Integrity” (Thomson Reuters), в базе данных Alzforum.org, а также на веб-сайте www.clinicaltrials.gov, где отслеживаются клинические исследования с 2007 года. На конец 2017 года на фазе I клинических исследований на пациентах с БА находилось 34 (28%) препарата, 57 (47%) соединений находились на фазах I/II и II, а 30 препаратов (25%) перешли на фазу III клинических исследований (рис. 1). Все препараты можно разделить на несколько групп в соответствии с основными мишенями и/или механизмами их действия (рис. 2).

1. АНТИ-БЕТА-АМИЛОИДНЫЕ АГЕНТЫ

В амилоидном каскаде бета-амилоид образуется в результате протеолитического расщепления белка-предшественника амилоида (англ. Amyloid Precursor Protein, APP), который принадлежит к семейству мембранных белков типа I с большим внеклеточным доменом и короткой цитоплазматической областью, которая получается в результате альтернативного сплайсинга одной транскрипции гена, расположенного на длинном плече хромосомы 21 [34]. Неамилоидогенные пути включают расщепление APP альфа-секретазой внутри бета-амилоидного пептида, предотвращающее образование потенциально токсичных пептидов, которые образуются

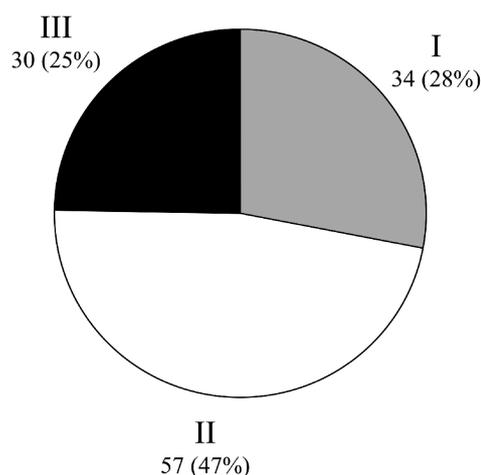


Рисунок 1. Распределение клинических исследований по этапам (на основе данных, доступных на конец 2017 года в базе данных Thomson Reuters “Integrity”, www.clinicaltrials.gov и Alzforum.org). Римские цифры указывают на соответствующую фазу клинических исследований, арабский номер соответствует фактическому количеству соединений в исследованиях с соответствующим процентом в скобках.

посредством расщепления APP по двустадийному протеолитическому механизму с участием бета- и гамма-секретаз, что приводит к образованию фрагментов A β 40 и A β 42 [35]. Оба пептида обнаружены в амилоидных бляшках, однако A β 42 имеет большую склонность к формированию агрегатов токсических олигомеров, которые далее упаковываются в амилоидные бляшки [36] (рис. 3). A β 42-позитивные

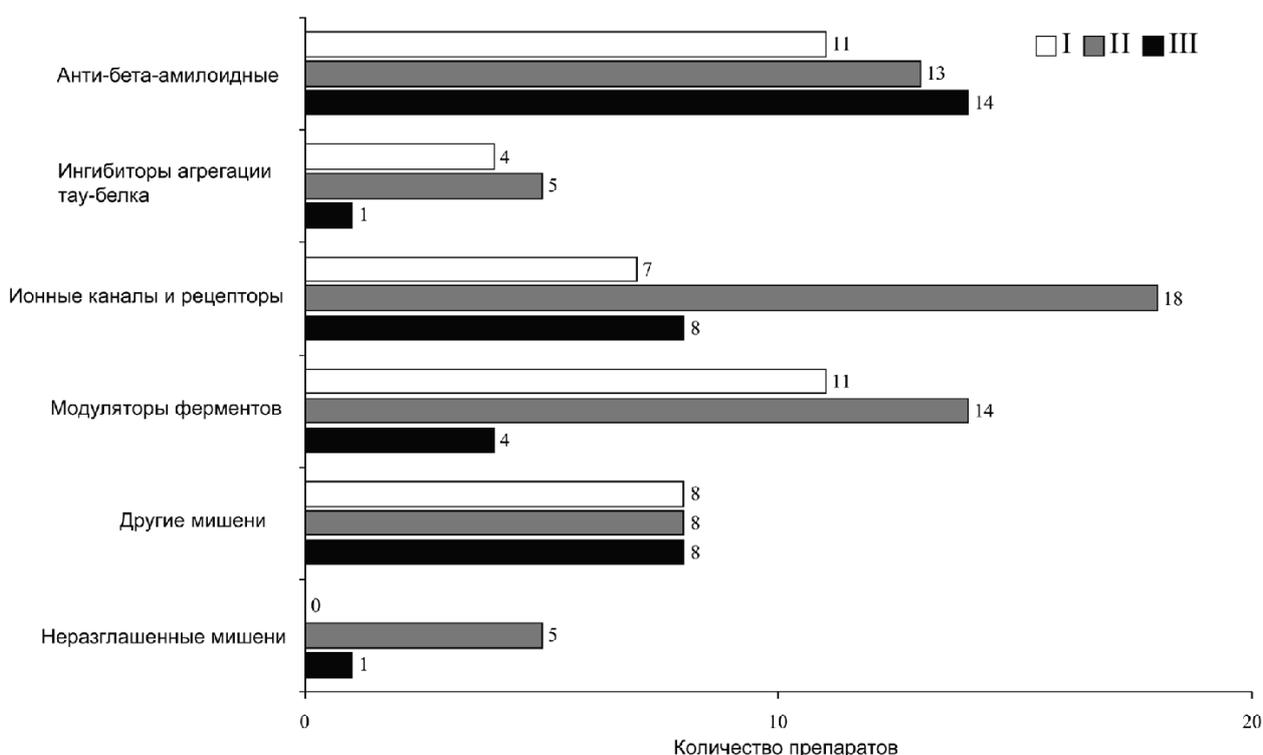


Рисунок 2. Распределение лекарств по типу действия по фазам (на основе данных на конец 2017 года в базе данных Thomson Reuters “Integrity” и на сайтах www.clinicaltrials.gov и Alzforum.org). Из-за мультитаргетного действия некоторых соединений часть из них была включена в более чем одну группу.

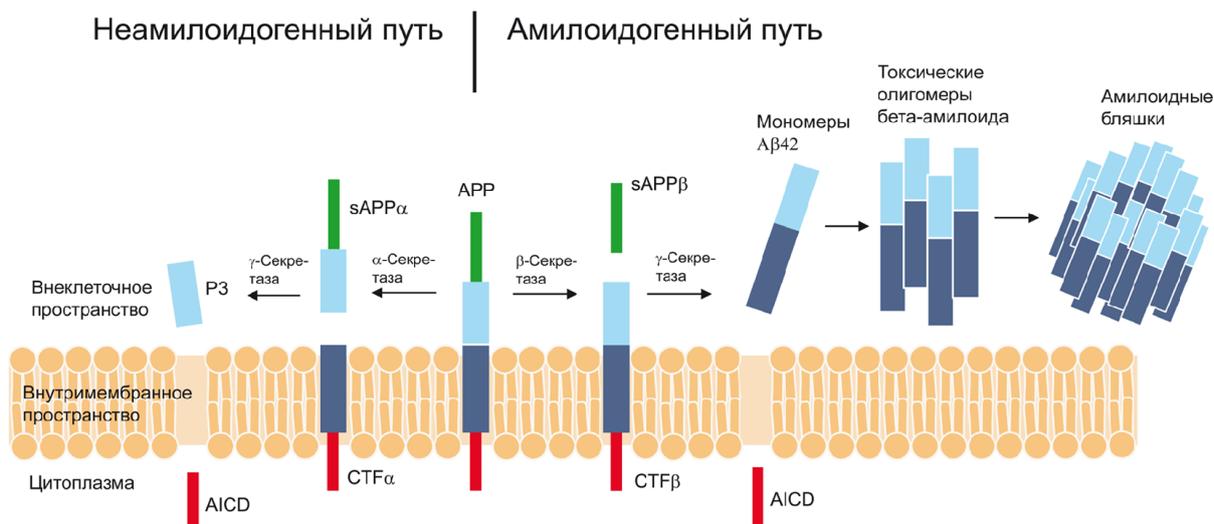


Рисунок 3. Схематическое изображение бета-амилоидного пути, ведущего к патологии болезни Альцгеймера. Расщепление APP бета-секретазой, а затем гамма-секретазой приводит к образованию амилоидной бляшки. Непатогенный (неамилоидогенный путь) инициируется альфа-секретазой, высвобождающей фрагмент sAPP α во внутриклеточное пространство. Полученный фрагмент CTFF α расщепляется гамма-секретазой в межмембранном пространстве, что приводит к появлению фрагментов AICD и p3. Патогенный (амилоидогенный) путь, инициированный бета-секретазой, приводит к высвобождению sAPP β . Оставшийся фрагмент CTFF β расщепляется гамма-секретазой и высвобождает амилоидные мономеры A β 38-42. Выделенный A β -фрагмент образует токсичные олигомеры, и в конечном итоге формирует амилоидные бляшки.

отложения также формируются на ранних стадиях у больных БА и больных с синдромом Дауна. Внутриклеточная сборка происходит ступенчато от мономерной формы к олигомерам, протофибриллам и фибриллам. Мономеры не являются патогенными, однако уже начальное образование фибрилл, связанное с нарушением синтеза белка, делает бета-амилоид токсичным. Образование бета-амилоидных отложений связано с гиперфосфорилированием тау, нарушением функции митохондрий, дисрегуляцией гомеостаза кальция, синаптической недостаточностью и когнитивной дисфункцией. На сегодняшний день наиболее привлекательным подходом к лечению БА является разработка лекарств, которые влияют на стабильность, удаление или агрегацию бета-амилоида. Гипотеза об участии иммунной системы получила свое подтверждение, и с тех пор разрабатывается всё большее число вакцин для использования в качестве антиамилоидных агентов.

1.1. Вакцины

Наиболее известной вакциной является препарат **Solanezumab** компании “Ely Lilly” (США) [37], который действует на растворимые мономерные формы белка. Интересно, что вакцина потерпела неудачу в двух обширных клинических исследованиях на фазе III, но для некоторого числа пациентов, находившихся на ранних стадиях заболевания, были получены неплохие результаты. Поэтому компания “Ely Lilly” решила провести исследования по фазе III для тестирования препарата на более узкой группе пациентов. На начало 2018 г. появились первые сообщения о невысокой эффективности препарата на третьей фазе испытаний и переводе его на испытания у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (MCI) [38].

Ожидаемый успех препарата **Solanezumab** помог компании “Biogen Inc.” (США) получить разрешение на проведение клинических исследований фазы III после завершения фазы I своей вакцины **Aucanumab**, которая представляет собой моноклональные антитела IgG1 человека, полученные от пациента с БА методом обратной трансляционной медицины с использованием клеток яичника китайского хомяка. Вакцина действует на агрегированные формы бета-амилоида [39]. Параллельно компания “Hoffmann-La Roche” (Швейцария) инициировала исследования препарата **Gantenerumab**, в основе которого также лежит иммуноглобулин IgG1 [40]. Кроме того, на пациентах с формами БА от лёгкой до умеренной компания “Grifols” (Испания) провела испытание препарата, представляющего собой комбинацию IGIV [41] – жидкой формы пастеризованного высокоочищенного IgG иммуноглобулина человека с альбумином. Другая вакцина, **Gammagard** [42, 43], основанная на иммуноглобулине IgG, была исследована компанией “Baxalta Inc.” (США), однако данные о продолжении разработки этого препарата отсутствуют. Серьёзным провалом закончились исследования препарата **Bapineuzumab** компании OOP&Johnson [44, 45]. **Bapineuzumab** представляет собой моноклональные антитела, действующие на растворимые формы амилоида. В результате клинические исследования фазы III **Bapineuzumab** для лечения лёгкой и умеренной форм БА были прекращены. Это было самое серьёзное разочарование в области исследований препаратов для лечения БА за последние годы. Убыток от отрицательных результатов этих исследований оценивался в 340 млн долл. США [46].

В компании “AFFiRiS” (Австрия) была разработана технология “аффитопа”, в которой специфические антитела действуют против

коротких фрагментов антигенов и не вызывают аутоиммунных побочных эффектов. В настоящее время компания тестирует препарат **AD-04** [47, 48]. Ранее та же компания проводила исследование фазы II вакцины **AD-02** [49], избирательно действующей на пептиды A β 40 и A β 42, однако данные о дальнейшей судьбе этого препарата недоступны. **ACI-24** – олигоспецифическая вакцина на основе липосом, содержащая пептид с тетрапальмитатом A β 1-15, разработана компанией “AC Immune’s Supramolecular Technology” (Швейцария) [50]. Компанией “Eisai” (Япония) разработан препарат **BAN-2401** на основе моноклональных антител, который селективно связывает, нейтрализует и удаляет растворимые протофибриллы, являющиеся токсичными агрегатами бета-амилоида [51]. В сентябре 2015 года транснациональная фармацевтическая компания “United Biomedical” запустила препарат **UB-311** – вакцину, объединяющую последовательности N-конца амилоидного фрагмента A β 1-14 и иммуногенов с чужеродными эпитопами T-лимфоцитов [52, 53].

Другой препарат, **Crenezumab**, представляющий собой моноклональные антитела человека IgG4карпа, воздействующий на растворимый и агрегированный бета-амилоид, был разработан компаниями “AC Immune” (Швейцария) и “Genetech” (США) [54] и вначале не прошёл фазу II клинических исследований, однако был повторно введён в фазу I в более высокой дозе (в настоящее время он находится на фазе II). В отличие от **Crenezumab**, препарат **Ponezumab (PN-1219)**, разработанный компанией “Pfizer” (США) [55], представляющий собой моноклональные антитела человека IgG2карпа, не прошёл II фазу клинических исследований на пациентах с БА. В настоящее время он проходит фазу II исследований на пациентах с церебральной ангиопатией.

Прошедшее десятилетие было посвящено разработкам эффективных вакцин на основе различных форм иммуноглобулинов для лечения БА и лёгких когнитивных нарушений (англ. Mild Cognitive Impairments, MCI). Обычный иммуноглобулин человека содержит в основном иммуноглобулин G (IgG) с широким спектром антител против инфекционных агентов. IgG конкурентно блокирует Fc-гамма-рецепторы, предотвращает связывание и поглощение фагоцитов и уменьшает количество тромбоцитов. Он широко используется для лечения синдромов первичного иммунодефицита, таких как агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия, связанных с X-хромосомой, тяжёлых комбинированных иммунодефицитных состояний, хронического лимфоцитарного лейкоза с тяжёлой вторичной гипогаммаглобулинемией и ряда других заболеваний. Компания “Octapharma AG” (Германия) разрабатывает иммуноглобулин (IVIg) для внутривенного применения, также известный как **Octagam**. Препарат находится на фазе II клинических исследований для лечения лёгких и умеренных форм БА и на фазе III для лечения рассеянного склероза. Эффективность препарата

была ранее показана на пациентах с БА [56]. Хотя объёмы и продолжительность исследований были недостаточными для окончательных выводов, МРТ-исследования показали значительное дозозависимое ослабление снижения метаболизма глюкозы. У всех пациентов с БА, получавших 10% **Octagam**, было зафиксировано снижение метаболизма глюкозы по сравнению с показателями в группе, получавшей плацебо. Было также отмечено, что лечение низкими дозами было более эффективным, чем высокими дозами.

В 2017 году в клинических исследованиях на фазе I находилось девять вакцин, из которых пять являются препаратами, влияющими на бета-амилоид (без указания типа амилоидной формы). К ним относятся препараты на основе моноклональных антител **SAR-228810** (“Sanofi”, Франция) [57], **MEDI-1814** (“AstraZeneca”, Великобритания) [58], **KNK-6640** (“Kyowa Hakko Kirin”, Япония) [59] и два препарата **Lu-AF-20513** (“Lundbeck”, Дания) [60] и **TTP-4000** (“Trans Tech Pharma”, США) [61] на основе рекомбинантных белков, сочетающих повторы пептида бета-амилоида с последовательностями столбнячного токсина.

1.2. Ингибиторы процессинга белка-предшественника амилоида (APP)

Помимо вакцин существует множество химических соединений, которые влияют на патологию амилоида путём замедления накопления патогенного бета-амилоида. Один из наиболее привлекательных подходов заключается в ингибировании ферментов, участвующих в процессинге APP, который приводит к образованию бета-амилоидных отложений. Эта группа ферментов включает бета- и гамма-секретазы, непосредственно связанные с образованием бета-амилоидных включений и активацией альфа-секретазы, которая катализирует расщепление APP, генерируя непатогенный амилоидный пептид. Большинство разрабатываемых лекарственных кандидатов представляют собой ингибиторы бета-секретазы (BACE-1). В частности, препараты **MK8931** (или **Verubecestat**) [62] компании “Merck & Co.” (Германия); препарат **AZD-3293 (LY-3314814)** для перорального введения [63], разработанный совместно компаниями “AstraZeneca” и “Eli Lilly”; а также препарат **JNJ-54861911** (“Janssen Research & Development”, Италия) [64], который в настоящее время находится на фазе III клинических исследований для лечения лёгкой и умеренной форм БА. Ингибитор BACE-1 препарат **E-2609** компании “Eisai” [65] находится на фазе II, тогда как препарат **BI-1181181**, разработанный “Boehringer Ingelheim” (Германия) [66], – на фазе I клинических исследований. В настоящее время в клинических исследованиях участвуют два ингибитора гамма-секретазы: **EVP-0962** компании “FORUM Pharm” [67], который является модулятором этого фермента (фаза II клинических исследований), а также **BMS-932481** компании “Bristol-Myers Squibb” [68], тоже ингибирующий гамма-секретазу (I фаза клинических исследований).

1.3. Препараты против агрегации бета-амилоида

В дополнение к вакцинам и ингибиторам ферментов, действующих на процессинг APP, существует ещё одна довольно разнообразная группа соединений, предотвращающих агрегацию бета-амилоида, что приводит к остановке его накопления и формирования амилоидных бляшек. В настоящее время проводятся клинические исследования фазы III препарата **ALZT-OP1**, разработанного компанией “AZ Therapeutics” [69] для профилактики и лечения ранней стадии БА. Это комбинированная лекарственная терапия, состоящая из введения двух ранее одобренных препаратов (сгомолуп натрия и ибупрофен), которые, как было показано, способны ингибировать агрегацию бета-амилоида. Препарат **GV-971**, разработанный в Китае для перорального лечения лёгкой и умеренной форм БА [70], является олигоманнуратом натрия, и в настоящее время проходит клинические исследования на фазе III. Препарат показал способность снижать токсичность бета-амилоидного пептида *in vitro*.

На фазе II клинических исследований находятся ещё несколько низкомолекулярных соединений, которые могут быть отнесены к общей группе “антиамилоидогенных” препаратов. Несколько лет назад препарат **Phenserine**, известный ингибитор АСhE, находился на клинических исследованиях на фазе III для терапии когнитивных нарушений, связанных со старением и БА, с целью определения его способности к снижению уровня APP и самого бета-амилоида в плазме и ликворе. Статистический анализ результатов не показал заметных улучшений у пациентов экспериментальной группы по сравнению с группой пациентов, принимающих плацебо. Однако более подробные анализы показали положительный эффект у пациентов, получавших самую высокую дозу препарата. Компания “QR Pharma” в настоящее время тестирует препарат **Posiphen**, который представляет собой (+)-изомер **Пансерина**, действующего как антиамилоидогенный агент, в клинических исследованиях на фазе II для лечения лёгких когнитивных нарушений, БА и болезни Паркинсона (БП). В доклинических исследованиях на грызунах препарат показал способность к снижению уровня APP и бета-амилоида, при этом побочные эффекты отсутствовали [71].

Scyllo-Inositol (ELND005) [72], низкомолекулярный ингибитор агрегации бета-амилоида, находится на фазе II/III клинических исследований для перорального применения при лечении БА. Основные положительные эффекты, связанные с уменьшением агрегации бета-амилоида у пациентов с БА, до сих пор не опубликованы, хотя результаты клинических исследований были неоднозначными [73]. Также препарат проходит фазу II клинических испытаний для лечения молодых людей с синдромом Дауна без деменции.

Препарат **Ro-63-8695** компании “GlaxoSmithKline” [74, 75] позиционируется как агент, предотвращающий амилоидоз в головном мозге. **Ro-63-8695** известен и как селективный ингибитор сывороточного

амилоидного белка (SAP). Это было показано в клиническом исследовании лечения деменции альцгеймеровского типа, которое проводила компания “Pentraxin Therapeutics”. Препарат **ALZ-801** компании “Alzheon” [76], известный ранее как **BLU-8499**, является “пролекарством” антиамилоидогенного агента **Tramiprosate**, мишенью которого является агрегация амилоидного белка. В настоящее время он находится на фазе I клинических исследований.

Особое внимание следует обратить на группу соединений, действие которых нацелено на процесс формирования амилоидных бляшек и нейрофибрилл. Фаза I клинических исследований начата для препарата **SAN-61**, разработанного компанией “Diamedica Company” [77]. Это первый в своем классе препарат, который стимулирует пролиферацию нервных стволовых клеток, действующих одновременно на амилоидные бляшки и нейрофибриллярные агрегаты. Другим препаратом с двойным действием является небольшая молекула **Exebryl-1** компании “ProteoTech” [78]. Препарат модулирует активность альфа- и бета-секретаз, что приводит к значительному уменьшению образования и накопления бета-амилоида в головном мозге трансгенных животных, моделирующих БА. Первоначальные результаты исследований позволяют предположить, что **Exebryl-1** может иметь двойное действие – ингибировать синтез и уменьшать количество тау, что предотвращает образование парных спиралей, необходимых для формирования нейрофибрилл. Структуры низкомолекулярных лекарств, влияющих на образование бета-амилоида, приведены на рисунке 4.

2. ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АГРЕГАЦИЮ БЕЛКА ТАУ

В настоящее время хорошо известно, что нейрофибриллы, один из основных признаков БА, состоят из агрегированного гиперфосфорилированного тау. Как правило, связанный с микротрубочками тау, по-видимому, имеет решающее значение в активности нейронов, поскольку способствует стабилизации микротрубочек в клетках. Однако при патологических состояниях тау фосфорилируется различными киназами, что уменьшает его связывание с микротрубочками и вызывает секвестрирование гиперфосфорилированного тау в нейрофибриллярных пучках. Потеря функции тау приводит к дестабилизации микротрубочек и уменьшению аксонального транспорта, а также к выраженному токсическому эффекту агрегированного гиперфосфорилированного тау, что способствует развитию нервной патологии [79] (рис. 5).

Как и в случае с разработкой антиамилоидных препаратов, в настоящее время существует несколько вакцин, влияющих на агрегаты тау. Одна из них – препарат **RG-7345** компании “Genetech, Hoffmann-La Roche” – представляет собой препарат для пассивной иммунотерапии на основе тау [80] и в настоящее время находится на I фазе клинических исследований. Другая вакцина, **AADvac-1**, разработанная компанией “Axon Neuroscience” [81],

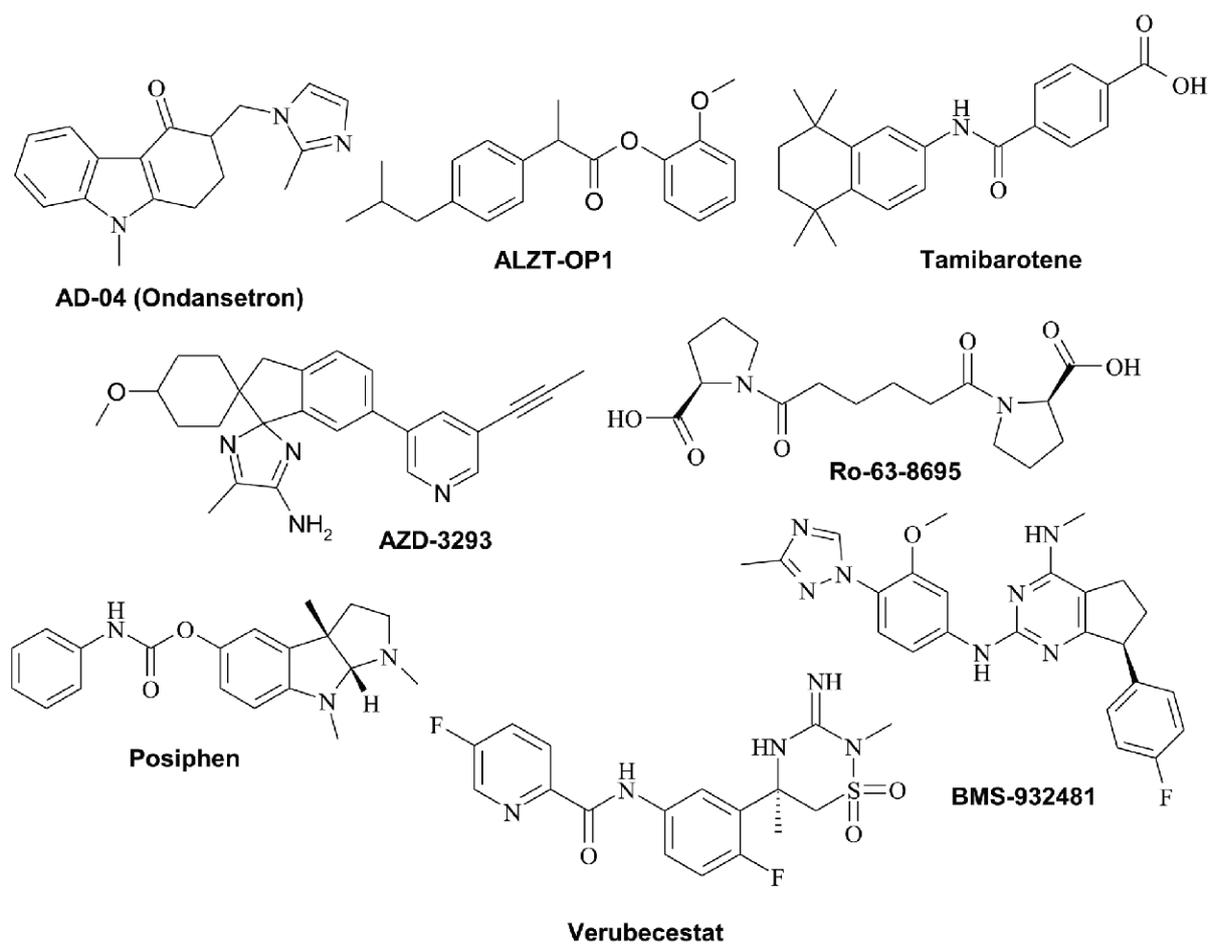


Рисунок 4. Структуры низкомолекулярных препаратов, влияющих на бета-амилоидную активность.

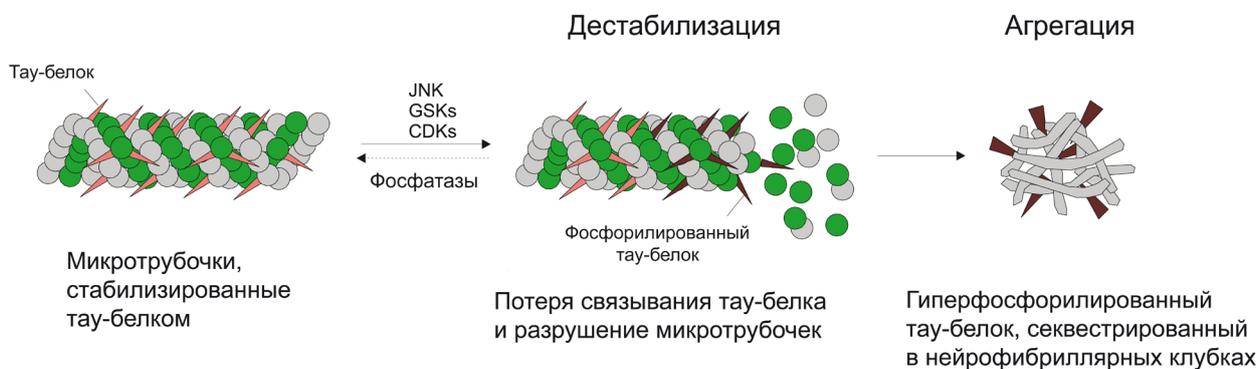


Рисунок 5. Схематическое изображение разрушения тау, приводящее к патологии при болезни Альцгеймера. В нормальных условиях тау стабилизирует микротрубочки внутри нейронов, которые необходимы для работы аксонального транспорта. При болезни Альцгеймера, а также других видах таупатий, киназы гиперфосфорилируют тау, нарушая его нормальную функцию и уменьшая связывание с микротрубочками с последующим секвестрированием гиперфосфорилированного тау в нейрофибриллярных клубках. Уменьшение доступности тау приводит к нестабильности микротрубочек и уменьшает клеточный транспорт, вызывая нейропатологию.

прошла исследования фазы I и последующий 18-месячный этап на пациентах с лёгкой и умеренной формами БА. Компания “Ахон” в настоящее время набирает пациентов для фазы II исследований. Препарат **ACI-35** компании “ACImmune” [82, 83] прошёл исследования фазы I на пациентах с лёгкой и умеренной формами БА. Соединение **BMS-986168**, препарат, предотвращающий связывание тау с микротрубочками, находится на ранних клинических

исследованиях в “Bristol-Myers Squibb” как средство для лечения таупатий и прогрессирующего супрануклеарного паралича [84].

Большие ожидания в последние годы связаны с известным красителем и дезинфицирующим средством – метиленовым синим (**Methylene blue, MB**). Хотя способность блокировать агрегацию тау белка метиленовым синим и его аналогами была показана ещё 20 лет назад [85], исследование его

в качестве препарата против болезни Альцгеймера в последнее время набирает обороты в основном из-за многочисленных неудач в разработке антиамилоидных препаратов. Препарат **TauRx**, который представляет собой модифицированную форму МВ, успешно прошёл фазу II клинических исследований (**TRx-0014**) на пациентах с БА [86, 87] и перешёл на фазу III на пациентах с когнитивными расстройствами (Stanley Medical Research Institute – Институт медицинских исследований Стэнли). Также доступны данные исследований препарата **TRx-00237** на фазе III для пациентов с БА. Препарат **TRx-00237** представляет собой лейко-форму МВ [88]. Этот препарат показал свойство ингибировать моноаминоксидазу В, синтез оксида азота и блокировать агрегацию тау. Этот препарат также находится в клинических исследованиях фазы III как препарат для лечения пациентов с деменцией Пика. Недавно был опубликован подробный обзор последних результатов клинических исследований **метиленового синего** (МВ) [89].

Другой препарат – **TRI-287**, представляет собой производное **Таксана**. Он способен стабилизировать структуру микротрубочек. В настоящее время проходит фазу I клинических исследований данного препарата для лечения пациентов с легкой и умеренной формами БА, а также некоторых других расстройств, связанных с нарушением внутриклеточного транспорта [90]. Структуры препаратов, влияющих на агрегацию тау, представлены на рисунке 6.

3. ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЦЕПТОРЫ ЦНС

Большая группа соединений была разработана в качестве потенциальных препаратов для лечения БА, направленных на рецепторы различных типов,

вовлечённые в сигнальную трансдукцию в нейронах. Часто такие соединения рассматриваются как “сигнальные модуляторы”, влияющие на уровень синаптической передачи. Структуры препаратов, влияющих на рецепторы центральной нервной системы (ЦНС), и модуляторы ионных каналов показаны на рисунке 7.

3.1. Лиганды рецепторов серотонина

Серотонин (5-гидротриптами́н, 5-НТ) участвует в регулировании множества физиологических функций, действуя через разнородное семейство рецепторов, которое включает в себя рецепторы, связанные с G-белком, а также лиганд-ионные каналы. Хотя серотонинергические нейроны содержат разветвлённую и сложную сеть, которая связана почти с каждой структурой мозга, серотониновая медиаторная сигнальная система находится под строгим временным и пространственным контролем. Дисбаланс в серотонинергической системе связан со многими патофизиологическими состояниями, включая шизофрению, БА, тревожные и депрессивные расстройства. Среди различных групп рецепторов 5-НТ наибольшее внимание уделяется 6-му и 4-му подтипам серотониновых рецепторов, связанных с процессами когнитивной консолидации памяти [91].

Наиболее изученным препаратом является **Lu-AE-58054** компании “Lundbeck”, который представляет собой селективный антагонист 6-го подтипа серотониновых рецепторов (5-HT_{6R}) и в настоящее время проходит фазу III клинических исследований для лечения деменций альцгеймеровского типа в умеренной стадии как дополнение к лечению **Донепезилом** (**Donepezil**) [92]. Препарат **Intepirdine** (**SB-742457**) [93] также является антагонистом 5-HT_{6R} и проходит клинические исследования фазы III в компании

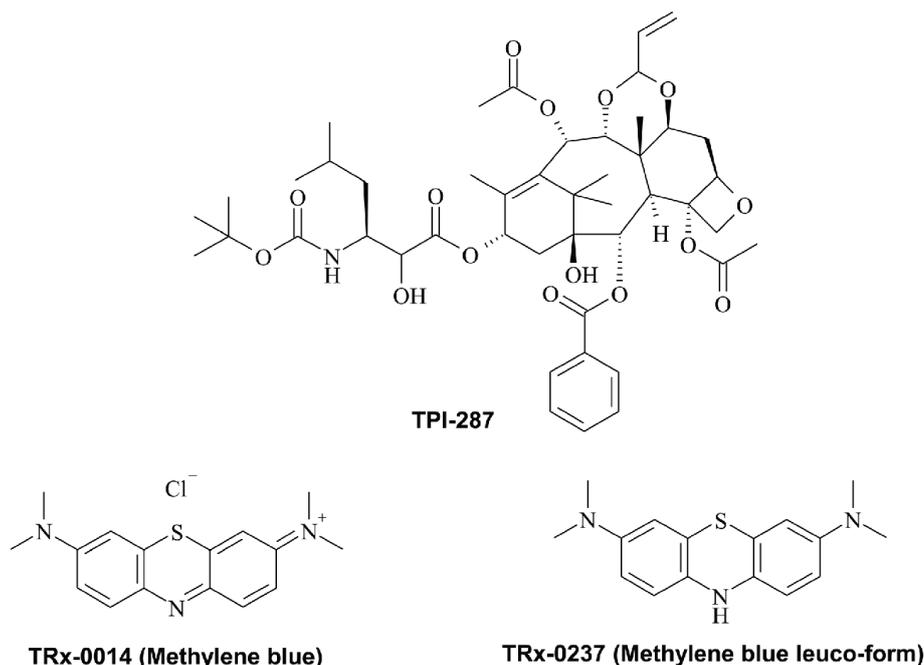


Рисунок 6. Структуры препаратов, влияющих на агрегацию тау.

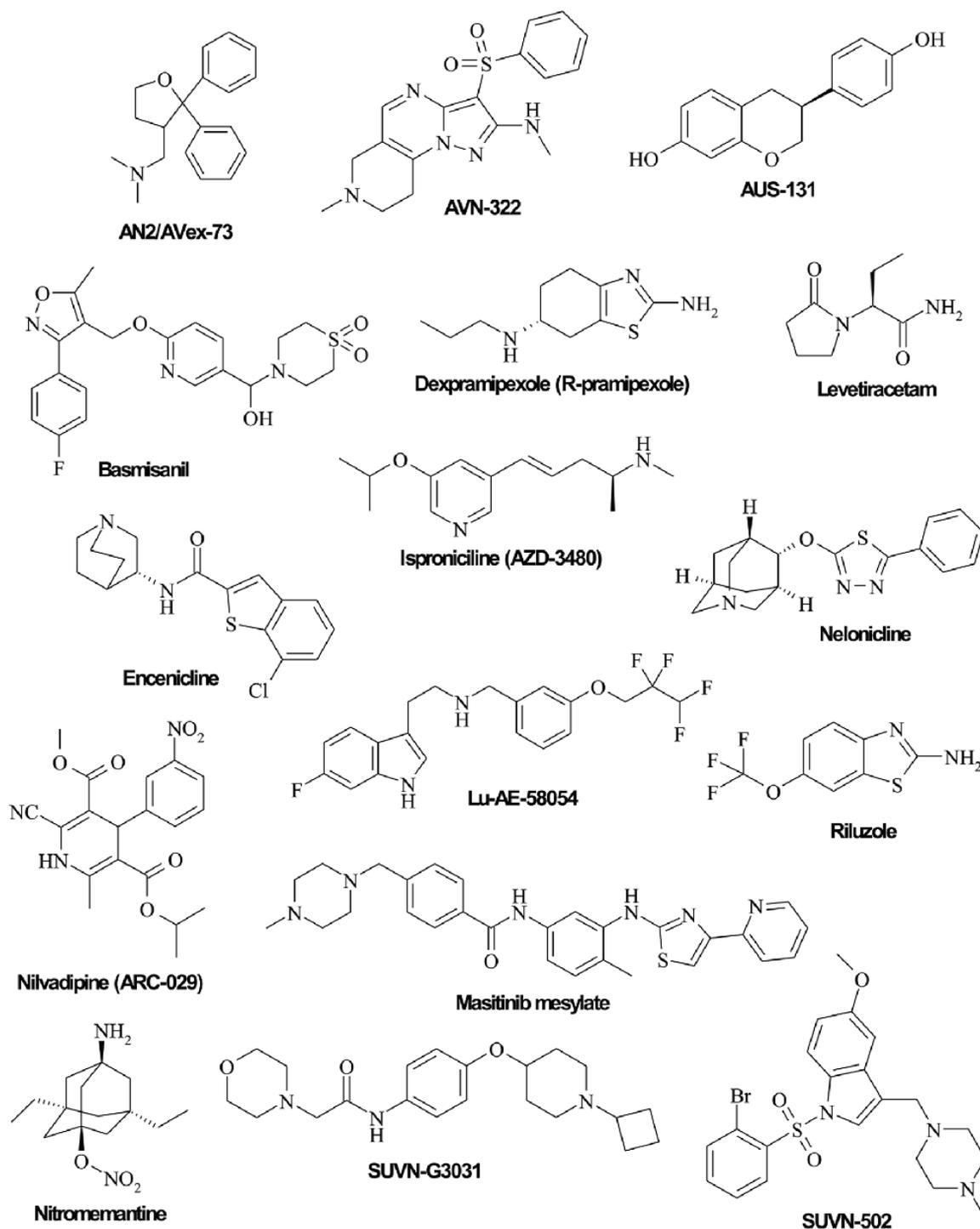


Рисунок 7. Структуры препаратов, влияющих на рецепторы ЦНС.

“Axovant Sciences” для лечения пациентов в лёгкой и умеренной стадиях БА, а также в фазе II клинических исследований для лечения пациентов с деменцией с тельцами Леви. Ранее препарат проходил клиническую оценку в “GlaxoSmithKline” для лечения деменции альцгеймеровского типа, однако о результатах исследований не сообщалось. Препарат **SUVN-502** компании “Suven Life Science” [94] – мощный селективный мозговой пенетрант и активный антагонист 5-HT₆R, который в настоящее время проходит клинические исследования фазы II

в компании “Suven Life Science” для симптоматического лечения БА. Продукт, структурно близкий к **Intepirdine**, **AVN-322**, разработан компанией Avineuro [95] и в настоящее время проходит фазу I клинических исследований. Препарат **RP-5063** компании “Reviva Pharma” [96] представляет собой соединение с выраженным мультитаргетным действием для перорального применения в клинических исследованиях фазы I для лечения биполярных расстройств, депрессии, БА и болезни Паркинсона (БП), а также других расстройств с гиперактивностью

и дефицитом внимания. В дополнение к ингибированию серотониновых рецепторов (5-HT_{6R} и 5-HT_{7R}) этот препарат является частичным агонистом дофаминовых рецепторов D₂, D₃ и D₄.

3.2. Лиганды ацетилхолиновых (никотиновых) рецепторов

Никотиновые рецепторы ацетилхолина (ACh) (nAChR) и семейство мускариновых рецепторов (mAChR) являются мишенями ацетилхолина в головном мозге. При болезни Альцгеймера поражаются оба семейства рецепторов. Недавно было продемонстрировано, что бета-амилоид взаимодействует с nAChR. В частности, было показано, что экспрессия и функция nAChRs при БА регулируются прямым взаимодействием с бета-амилоидом. Таким образом, соединения, мишенью которых являются эти взаимодействия, могут открыть новое направление разработки лекарственных средств для улучшения когнитивных функций у больных БА [97, 98]. Препарат **Encenicline hydrochloride**, агонист никотинового 7-го подтипа альфа-nAChR (α -7-nAChR) рецепторов, был разработан компанией “Bayer” для перорального применения. Он проходит фазу III клинических исследований для лечения когнитивных расстройств, связанных с БА и шизофренией, а также находится на фазе II клинических исследований для лечения никотиновой зависимости. В сентябре 2015 года глобальная программа, проводимая “FORUM Pharmaceuticals”, была приостановлена FDA из-за серьезных случаев вредного воздействия на желудочно-кишечный тракт, о которых сообщалось в исследованиях. В ноябре 2015 года ограничение было снято для лечения когнитивных нарушений у пациентов с шизофренией. Ещё два агониста nAChR находятся на фазе II клинических исследований. К ним относятся два препарата: агонист α -7-nAChR **Nelonicline (ABT-126)** компании “AbbVie” [99] и агонист альфа-4-beta-2-nAChR, **AZD-3480 (Isproniciline)**, разработанный компанией “Targacept” [100], оба препарата были предложены в качестве средств для лечения когнитивных расстройств у взрослых пациентов с шизофренией и для лечения легкой и умеренной форм БА. Данные о ходе работы в настоящее время недоступны.

3.3. Лиганды глутаматных рецепторов

Глутаматные рецепторы (GluRs) играют ключевую роль в синаптической передаче сигнала, которая, как полагают, лежит в основе обучения и памяти. Роль этих рецепторов послужила основанием для разработки одной из первых стратегий в поиске лекарственного средства для лечения БА среди лигандов GluR разных типов [101]. Ранее уже упоминалось, что один из немногих препаратов, используемых в настоящее время для лечения БА – **Мемантин** – является антагонистом ионотропного глутаматного рецептора (NMDAR). Этот подтип GluR вызывает большой интерес, и многие компании продолжают целенаправленный поиск подходящих лигандов для NMDA-рецептора. Однако только один из прямых аналогов **Мемантина** в настоящее время

находится на стадии доклинических исследований – препарат **Nitromemantine**, производное **Мемантина**, разработанный компанией “S. Lipton” [102].

Другим антагонистом NMDA-рецептора является соединение **AVP-786 (СТР-786)**. Это лекарственный препарат, содержащий дейтерированную форму декстрометорфана и хинидинсульфата, который находится в клинических исследованиях на фазе III в компании “Avanir” для лечения тревожности у пациентов с БА, а также тестируется на пациентах с депрессией и невротической болью [103]. Препарат обладает мультитаргетным механизмом действия и включает блокаду Р-гликопротеинов, а также активацию Sigma-1 рецепторов, расположенных в мембранах эндоплазматического ретикула. Препарат **PXT-864** компании “Pharmext” [104], представляющий собой комбинацию **Баклофена** и **Акампросата**, также имеет выраженное мультитаргетное действие. Он показал себя как антагонист NMDA-рецептора, агонист ГАМК-рецептора (ГАМК – гамма-аминомасляная кислота) и модулятор метаботропных рецепторов GluRs. Препарат проходит фазу II клинических исследований.

Альтернативные подходы, связанные с активацией NMDA-рецепторов, были изучены группой исследователей из Мемориальной больницы Чан Гунн (Chang Gung Memorial Hospital). Разработанное соединение, **DAOI-B**, представляет собой производное бензоата натрия. Препарат ингибирует оксидазы D-аминокислот, отвечающие за деградацию D-серина и D-аланина, повышая уровень D-аминокислот, которые, в свою очередь, действуют как лиганды сайта-коагониста NMDA-рецептора [105]. Исследователи предположили, что **DAOI-B** может быть эффективным для улучшения когнитивных функций у пациентов с лёгкими когнитивными расстройствами или лёгкой формой БА. Однако, хотя исследования фазы II были завершены в 2013 году, результаты этих исследований по-прежнему недоступны.

Другой ионотропный подтип глутаматных рецепторов (GluR), так называемый рецептор α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA), играет ключевую роль в консолидации памяти [106] и является мишенью для соединения **S-47445** (ранее известного как **CX-1632**) [107]. Это позитивный модулятор AMPAR, который находится в клинических исследованиях фазы II в компании “Servier” как препарат для лечения БА. Продукт был разработан совместно компаниями “Servier” и “Cortex Pharma” (ныне “RespireRx Pharmaceuticals”) с использованием технологии Ampakine.

3.4. Лиганды других рецепторов и ионных каналов

В 2016-2017 годах были проведены клинические исследования III фазы препарата **Memryte** для лечения деменции альцгеймеровского типа [108]. **Memryte** представляет собой лейпролид ацетат, производимый с использованием технологии биоразлагаемых имплантов “Durin”, действующий как агонист рецептора гонадотропин-релизинг-гормона 1-го типа GnRH (LHRH). Технология

биоразлагаемых имплантатов Durin, которая используется как длительно действующая платформа для парентеральной доставки ацетата лейпрорелина, была разработана компанией “Durect” в сотрудничестве с фирмой “Curaxis Pharmaceutical”. Результаты проводимых исследований пока не опубликованы. Препарат **Masitinib mesylate** также находится на фазе III клинических исследований, проводимых компанией “AB Science” для лечения ряда заболеваний, включая БА, рассеянный склероз, множественную миелому, меланому и метастатический колоректальный рак. **Masitinib mesylate** является селективным ингибитором рецепторной тирозинкиназы c-KIT (рецептор c-KIT), рецептора фактора роста тромбоцитов и фактора роста фибробластов – рецептора тирозинкиназы-3 (FGFR-3) [109].

Препарат для лечения БА **Nilvadipine (ARC-029)** [110] проходит фазу III клинических исследований в Институте Роскампа (Roskamp Institute) и Институте неврологии в Тринити Колледже (Trinity College Institute of Neuroscience). Препарат **Nilvadipine**, который был запущен в 1989 году компанией “Astellas Pharma” для перорального лечения гипертензии, показал свойства блокатора кальциевых каналов. Препарат является антагонистом обоих каналов кальциевых ионов L- и T-типа и оказывает антиоксидантное действие. Модифицированный препарат **ARC-031** [111] компании “Archer Pharmaceuticals” работает так же, как его предшественник **ARC-029**, но при этом в сопоставимых дозах не обладает антигипертензивным эффектом.

В настоящее время клинические исследования фазы II проходят около 20 различных лигандов рецепторов и модуляторов ионных каналов. Два потенциальных лекарственных препарата представляют собой специфические антагонисты H3-гистаминовых рецепторов (H3R), которые вырабатываются в основном в ЦНС и, следовательно, представляют собой привлекательную фармакологическую мишень, в частности, для лечения БА и лёгких когнитивных расстройств [112]. Препарат **S-38093** компании “Servier” [113] исследовался на II фазе клинических исследований для лечения БА, однако о последних результатах не сообщалось. Другим антагонистом H3-рецептора является препарат **SUVN-G3031**, который проходит фазу I клинических исследований в компании “Suven Life Sciences” для лечения когнитивных расстройств, связанных с БА [114].

Среди других лигандов рецепторов в нейронах следует упомянуть следующие соединения: **AUS-131** – негормональный селективный бета-агонист рецептора эстрогена, который направлен на улучшение функциональной активности митохондрий головного мозга [115]. Препарат **ORM-12741** компании “Orion” [116] – антагонист альфа 2C-адренорецептора, препарат **AN2/AVex-73 (Anavex-2-73)** компании “Anavex Life Science” [117] блокирует натриевые каналы и действует как агонист рецепторов Sigma-1 и мускариновых рецепторов M1, а также как ингибитор AChE и находится в клинических исследованиях в сочетании с **Донепезилом**.

В сентябре 2015 года было объявлено о завершении фазы II исследований препарата **Dexpramipexole** компании “Biogen” [118], который ранее предлагался для лечения бокового амиотрофического склероза. Препарат представляет собой стереоизомер агониста рецептора дофамина – **Pramipexole** [119] и близкого аналога **Рилузола (Riluzole)**. **Basmisanil (RG-1662)** является агонистом рецептора ГАМК. Препарат разработан компанией “Roche” для улучшения когнитивного поведения при лечении деменции типа БА. Препарат **Levetiracetam**, разработанный компанией “AgeneBio”, блокатор кальциевого канала N-типа (Ca (v) 2,2), был первоначально запущен в качестве средства для вспомогательной терапии при лечении парциальных припадков со вторичной генерализацией или без неё у взрослых людей, страдающих эпилепсией. Сейчас он находится на фазе II клинических исследований на пациентах с БА с умеренными когнитивными нарушениями [120, 121]. Для препарата **Рилузола (Rockefeller University)** [122, 123], который в настоящее время используется для лечения бокового амиотрофического склероза, начались клинические исследования фазы II на пациентах с БА. Препарат обладает мультитаргетным механизмом действия, включающим группу мишеней в глутаматергической системе, а также различные типы ионных каналов [124].

4. ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ПЕРЕДАЧЕ СИГНАЛА В НЕЙРОНАХ

Стратегия модуляции ферментов основана на улучшении или восстановлении способности переноса сигнала. Мишенями являются специфические ферменты, обнаруженные при исследовании механизма БА. Структуры ингибиторов ферментов, влияющих на передачу нейронных сигналов, показаны на рисунке 8.

4.1. Ингибиторы холинэстеразы

Исторически ингибиторы холинэстераз (ChEI) – это первая и наиболее изученная группа препаратов, предлагаемых для лечения БА. Согласно классической концепции воздействия ингибиторов AChE на нейротрансмиссию, считается, что основной эффект ингибиторов холинэстеразы связан с увеличением продолжительности действия и концентрации нейротрансмиттера ацетилхолина (ACh) в синаптическом пространстве. Это приводит к потенцированию активности холинергических рецепторов, которая уменьшается при патологических процессах у пациентов с БА [125, 126]. Однако величина эффекта ингибиторов холинэстераз зависит от целостности пресинаптических нейронов. По-видимому, эффект будет уменьшаться на поздних стадиях заболевания, когда наблюдается значительное снижение количества холинергических нейронов [127]. В настоящее время исследования ChEI всё ещё продолжаются, хотя и не такими высокими темпами. В настоящее время наряду с изучением ингибиторов ацетилхолинэстеразы активизировался поиск селективных ингибиторов

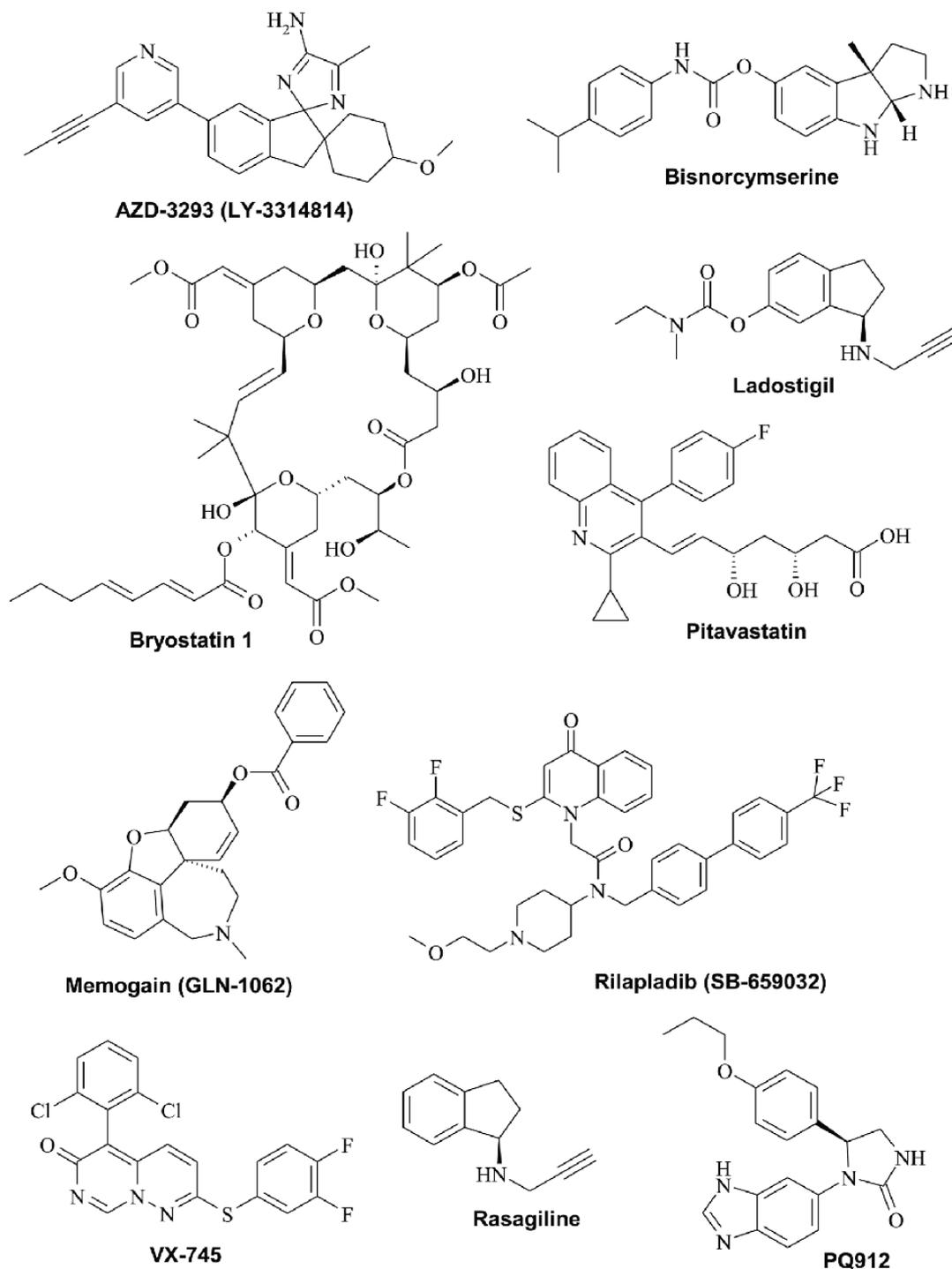


Рисунок 8. Структуры ингибиторов ферментов, участвующих в трансдукции нейронных сигналов.

бутирилхолинэстеразы (BuChE) [128] и специфических блокаторов периферических сайтов AChE, которые предположительно участвуют в действии на бета-амилоид [30, 129]. Особый интерес представляет специфический ингибитор BuChE – **Bisnorcymserine** компании “QR Pharma” [130, 131] и неселективный ингибитор BuChE и AChE – **Memogain (GLN-1062)** компании “Neurodyn Life Sci.” [132], который является производным известного средства для лечения БА – препарата **Galantamine**. Оба соединения проходят клинические исследования фазы I.

Ярким примером направленного дизайна мультитаргетного препарата, действующего на два ключевых фермента, ответственных за метаболизм нейротрансмиттеров, является **Ladostigil** компании “Avraham”. Препарат действует как ингибитор AChE, а также моноаминоксидаз А и В. Он показал обнадеживающие результаты в клинических исследованиях фазы II, однако не прошёл фазу III. В настоящее время препарат проходит исследования фазы II на пациентах с мягкими когнитивными расстройствами [133].

4.2. Ингибиторы 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы

В настоящее время клинические исследования потенциальных препаратов для лечения БА проводятся на двух препаратах с одним механизмом действия: препарат **UE-2343** проходит исследования фазы II, которые проводит компания “Actinogen” [134], и препарат **ASP-3662** – клинические исследования фазы I, которые проводит компания “Astellas Pharma” [135]. Препарат **ASP-3662** исследуется и как средство для лечения диабетической периферической нейропатии и проходит в настоящее время фазу II клинических исследований.

4.3. Ингибиторы моноаминоксидазы

Rasagiline – селективный и мощный необратимый ингибитор моноаминоксидазы В (MAO-B) – разработан компанией “Teva” на основе исследований препарата **Technion** Технологического института Израиля (Israel Institute of Technology). **Rasagiline** проходит фазу II клинических исследований как средство для лечения БА, а также фазу III клинических исследований как препарат для перорального применения при лечении прогрессирующего супрануклеарного паралича. Препарат разрабатывается и как средство для лечения множественной системной атрофии паркинсонического подтипа (исследования фазы II проводятся компанией “Teva”). К сожалению, данных о проведенных исследованиях опубликовано не было. Известно, что в настоящее время препарат находится в фазе II клинических исследований, проводимых компанией “Teva” как препарат для монотерапии у пациентов с ранней стадией болезни Паркинсона и как дополнительный препарат в лечении от умеренной до поздней стадий болезни Паркинсона [136].

4.4. Фосфолипаза A2

Ингибирование фосфолипазы A2 считается основным механизмом действия препарата **Rilapladib (SB-659032)**, разработанного компанией “GlaxoSmithKline” [137]. Клинические исследования препарата на пациентах с БА завершены в 2015 году, однако результаты этих исследований пока не опубликованы. Ингибирование фосфолипазы A2 также упоминается как основной механизм действия препарата **GSK-2647544**, который находится на клинических исследованиях фазы I, инициированных компанией GSK [138]. Данных по результатам исследований этого соединения опубликовано не было.

4.5. Ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE)

Препарат **BI-409306**, разработанный компанией “Boehringer Ingelheim” [139] и действующий на фермент PDE-9A, в настоящее время проходит фазу II клинических исследований. В конце 2015 года компания “Tetra Discovery Partners” начала фазу I клинических исследований низкомолекулярного соединения **BPN14770** – нового гетероарильного производного, представляющего собой отрицательный

аллостерический модулятор другого фермента этого класса – PDE-4D [140].

4.6. Ингибиторы киназ и циклаз

Bryostatin 1 (Blanchette Rockefeller Neurosciences Institute) [141] – мощный активатор дельта- и эпсилон-изомеров протеинкиназы C, в настоящее время находится в фазе II клинических исследований как препарат для лечения пациентов с лёгкой и умеренной стадиями БА. Фаза II клинических исследований начата также для препарата **VX-745** [142, 143], который ингибирует MAPK p38 (митоген-активированную протеинкиназу p38) – сигнальную киназу, принимающую участие в формировании воспалительных процессов в глиальных клетках. Препарат **PQ-912** – низкомолекулярный ингибитор глутаминилциклазы – проходит фазу I клинических исследований в компании “Probiodrug AG” [144].

5. ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ, В ТОМ ЧИСЛЕ АНТИОКСИДАНТЫ И СОЕДИНЕНИЯ С НЕРАЗГЛАШЁННЫМИ МИШЕНЯМИ ИЛИ МЕХАНИЗМАМИ ДЕЙСТВИЯ

5.1. Нейротрофические препараты, в том числе на основе стволовых клеток

В настоящее время имеется несколько препаратов, проявляющих нейротрофическую активность. Так, препарат **T-817MA** показал себя как нейропротектор для перорального применения при лечении БА на фазе II исследований в компаниях “Toyama” и “FUJIFILM” [145]. Препарат стимулирует рост нейритов и проявляет нейропротекторный эффект за счёт снижения окислительного стресса. Короткий олигопептид **Davunetide (AL-108)** [146, 147], содержащий восемь аминокислотных остатков, – наименьший по размеру активный компонент нейропротекторного белка ADNP (Activity-Dependent Neuroprotective Protein), который представляет собой глиальный клеточный медиатор – нейrogормон (вазоактивный интестинальный полипептид). Доклинические исследования показали, что он обладает мощными нейропротекторными и нейротрофическими свойствами, усиливающими память. Клинические исследования компании “Paladin” проводились для лечения лёгких когнитивных расстройств, вызванных шунтированием артерий сердца, а также для лечения БА и некоторых других деменций. Результаты исследований **AL-108** опубликованы не были.

Компания “Medipost” проводит клинические исследования совмещённой фазы I/II препарата **Neurostem-AD** [148, 149], основу которого составляют мезенхимальные стволовые клетки. Известно, что препарат прошёл фазу I и перешёл на фазу II, однако результаты исследований в доступных источниках не опубликованы. Известны несколько препаратов, которые показали своё нейротрофическое действие на ранних фазах клинических исследований. Так, препараты **FGL-2** [150], **FGL-Iop peptide** [151] компании “Enkam” представляют собой

макромолекулярные стимуляторы фактора роста фибробластов, а препарат **NsG-0202** компании “NsGene” стимулирует секрецию факторов роста нейронов [152]. Недавно было начато новое исследование макромолекулярного препарата **Copaxone (Glatiramer acetate)** компании “Cedar-Sinai Medical Center”) [153]. Препарат относится к классу иммуномодуляторов и ранее использовался для лечения рассеянного склероза.

Клинические исследования фазы II начаты и для препарата **Sargramostim (Leukine)**, разработанного Университетом Колорадо (University of Colorado) для лечения нейропатии и рака простаты [154, 155]. Показано, что **Sargramostim** действует как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

5.2. Противовоспалительные агенты и антиоксиданты

Иммунная система является важным участником патогенеза БА [156, 157]. Модуляторы иммунной системы, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), изучаются в качестве препаратов для снижения риска развития БА. Поскольку долгосрочное использование НПВС связано с уменьшением числа случаев БА в эпидемиологических исследованиях, рандомизированные контролируемые клинические исследования не повторяли эти результаты. Тем не менее, предпринимаются новые попытки поиска более эффективных лекарств для лечения БА среди противовоспалительных препаратов [158]. В частности, компания “GNT Pharma” разрабатывает препарат **AAD-2004** [159] в качестве ингибитора синтеза цитокинов. Препарат проходит клинические исследования фазы I. Исследуется также соединение **GC-021109** компании “GliaCure” [160], действующее как индуктор фагоцитоза.

Одной из наиболее известных нейропротекторных стратегий поиска препаратов для лечения БА является терапия антиоксидантами, основанная на многочисленных наблюдениях того, что процессы нейродегенерации в ЦНС часто инициируются или поддерживаются окислительным стрессом [161]. В настоящее время в клинических исследованиях находятся несколько препаратов, которые известны как антиоксиданты с мультитаргетным механизмом действия. Это диетические добавки: **Lu-AF-2053** компании “Lundbeck” [60], **Etanercept** компании “Life Extension Found” [162], куркумин, кверцетин, рыбий жир и несколько других физиологически активных веществ, а также растительный экстракт **HX-106** от “VitroMed” [163]. В конце 2015 года в Университете Шарите (Charite University) завершились исследования фазы III лекарственного средства на основе компонента экстракта японского зелёного чая **Epigallocatechin gallate** [164]. Результаты пока не опубликованы, однако есть предположение, что **Epigallocatechin gallate** имеет мультитаргетный механизм действия, аналогичный механизму действия большинства препаратов на основе растительных экстрактов, обладающих выраженным

антиоксидантным действием. Ещё один растительный препарат – **SK-PC-B70M** [165] представляет собой обогащённый олеанолгликозидом сапонина экстракт *Pulsatilla koreana*, применяемого в традиционной корейской медицине. Препарат разработан компанией “SK Chemicals” как средство для лечения БА и проходит клинические исследования (фаза III), результаты которого пока не опубликованы.

Ряд препаратов доступен в качестве пищевых добавок для улучшения состояния пациентов с БА и другими когнитивными патологиями. Например, фитостероид – экстракт *Ginkgo biloba* зарегистрирован в 1992 году в компании “Ipsen and Schwabe” как диетическая пищевая добавка. Препарат улучшает когнитивные функции пациентов с возрастными и периферическими сосудистыми деменциями [166]. Препарат **INM-176 (Alzhima 176)** компании “SciGenic” – ещё один растительный препарат, основанный на комплексах железистой кислоты. **Alzhima 176** был зарегистрирован в 2003 году и используется в ряде пищевых добавок. Обнаружено, что препарат обладает болеутоляющим действием и улучшает состояние пациентов с БА, стимулируя кровообращение. Кроме того, отмечено снижение психических расстройств у больных [167]. Препарат **AC-1202** был зарегистрирован в 2009 году как первая пищевая добавка для улучшения метаболических процессов у пациентов с лёгкой и умеренной формами БА. Препарат улучшает энергетический обмен и гомеостаз липидов в головном мозге, нарушенные при БА и других формах деменции [168]. **Resveratrol** – типичный мультитаргетный препарат и антиоксидант, мишенями которого являются MAO-A, бета-секретаза, оксиданты ксантина, транскрипционный фактор NF-κB и другие [169, 170]. Препарат прошёл фазу II клинических исследований на пациентах с БА, но был отозван из исследований на фазе III. Сейчас он используется в сочетании с другими пищевыми добавками в клинических исследованиях на пациентах с лёгкими когнитивными нарушениями. Широко распространённый растительный препарат **Curcumin** неоднократно изучался в клинических исследованиях на пациентах с БА, однако пока никаких существенных положительных результатов получено не было [171]. В 2015 году тестирование препарата продолжалось на пациентах с умеренными когнитивными нарушениями (University of California Los Angeles – Калифорнийский университет в Лос-Анджелесе). Для девяти препаратов, которые находятся в I фазе клинических исследований, к сожалению, не уточняется механизм действия и не раскрываются структуры этих препаратов.

5.3. Другие лекарства в клинических исследованиях

Существует множество препаратов, которые действуют на мишени нервной системы, отличные от установленных причинных факторов БА. Эти препараты часто используются либо для лечения других заболеваний, не обязательно связанных с деменциями, либо в качестве пищевых добавок, поскольку безопасны при длительном применении.

Например, **Telmisartan** в настоящее время находится в клинических исследованиях фазы I для лечения пациентов с БА. Первоначально более 15 лет назад данный препарат был одобрен для лечения гипертонии [172, 173]. Компания “Ассега” анонсировала совмещённую фазу II/III исследований препарата **Axona (AC-1204)** [174], первого в своем классе, запущенного в качестве диетического препарата для контроля над метаболическими процессами, связанными с БА, у пациентов в лёгкой и умеренной стадиях. Препарат устраняет дефицит энергии, наблюдаемый в мозге пациентов с БА. Продолжаются исследования препарата **Enbrel (Neurokine)**, рекомбинантного слитного белка, состоящего из части рецептора фактора некроза опухоли (1-235) и Fc-фрагмента человеческого иммуноглобулина IgG1 (236-467) [162]. Первоначально препарат использовали в качестве противовоспалительного средства для лечения ревматоидного артрита. Клинические исследования проводятся также для аналога витамина B1 – **Benfotiamine** (Burke Medical Research Institute) [175], который применяется в качестве пролекарства как нейропротектор широкого спектра действия против невропатий, неврологических патологий и нарушений коронарного кровообращения.

В последние годы внимание исследователей привлёк онколитик **Bexarotene**, использовавшийся ранее для лечения некоторых форм лимфомы [176, 177]. Доклинические исследования на животных показали, что **Bexarotene** вызывает резкое, но обратимое уменьшение амилоидных бляшек, улучшающее когнитивные функции. Поэтому Кливлендский клинический Фонд (Cleveland Clinic Foundation) начал клинические исследования этого многообещающего препарата в качестве средства для лечения БА. В настоящий момент **Bexarotene** находится на фазе II, однако данные о результатах исследований пока недоступны. Также проходят клинические исследования другие онколитики, структурно сходные с **Bexarotene**. Например, **Tamibarotene** (Osaka City University – Университет Осаки) [178] и **Isotretinoin** (Oxford University Hospital – Больница Оксфордского Университета), которые широко используются для лечения воспаления сальных желёз [179]. Предлагаемый механизм действия этих препаратов, вероятно, связан с ретиноидными рецепторами ЦНС [180]. Исследования обоих препаратов недавно были завершены, но результаты исследований ещё не опубликованы.

Основываясь на результатах, свидетельствующих о сокращении числа случаев БА в группах пациентов с длительной терапией статинами [181], первоначально предназначенными для снижения уровня холестерина (липопротеинов низкой плотности) в крови, были начаты клинические исследования этого класса препаратов на пациентах с БА. С 2004 по 2012 год пациенты с БА были включены в несколько клинических исследований статинов: **Pitavastatin** компании “Kowa” [182], **Atorvastatin** (известного как **Lipitor**), разработанного компанией “Pfizer” [183, 184] и **Simvastatin** компании “NIA” [185, 186]. Достоверных положительных результатов этих исследований не было получено до сих пор [187].

Тем не менее, Массачусетский университет в 2015 году инициировал фазу II исследований **Simvastatin** в сочетании с L-аргинином и тетрагидробиоптеринном. Параллельно Университет Шарите (Charite University) продолжает фазу IV исследований статинов на пациентах с умеренными когнитивными расстройствами.

Кроме того, проводятся исследования группы препаратов, действующих на гомеостаз инсулина. В частности, на клинических исследованиях находятся рекомбинантный человеческий инсулин короткого действия – **Humulin RU-100** компании “NIH”, представляющий собой раствор кристаллов цинка и инсулина в виде интраназального спрея [188, 189]; **Insulin detemir (Levemir/Levemir300)** – аналог инсулина длительного действия [190]; **Liraglutide** (Imperial College) [191] и **Exenatide** (“NIH”) [192] – рекомбинантные пептидные агонисты глюкагоноподобного пептида-1 человека (7-37 аминокислот); и **MSDC-0160** (“Metabolic Solutions”), который был первоначально разработан для лечения сахарного диабета 2-го подтипа [193]. **Pioglitazone** гидрохлорид – активный сенсibilизатор инсулина, который находится в клинических исследованиях фазы III в компании “Takeda” для профилактики умеренных когнитивных нарушений, вызванных БА, в сочетании с биомаркером TOMM40 [194].

На II фазе исследований находятся ещё шесть препаратов, однако исследовательские группы не раскрывают их структуры и механизмы действия: **LND-101001** компании “Lupine” [195], **MK-7622** компании “Merck & Co.” [196, 197], **JNJ-54861911** компании “Janssen Research & Development” [64], **AVN-397** [198] и **AVN-101** [199] компании “Avineuro”, а также растительный препарат **RPh-201** от компании “Regenera Pharma” [200].

Структуры препаратов – антиоксидантов и соединений с нераскрытыми мишенями или механизмами действия – приведены на рисунке 9. Полный список препаратов, находящихся на разных стадиях клинических исследований, представлен в таблицах 1-3.

6. ОДОБРЕННЫЕ К ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Фармакотерапия БА включает в себя четыре основных препарата, которые наиболее часто используются в настоящее время (рис. 10): **Aricept (Donepezil, Донепезил)**, **Rivastigmin (Exelon, Ривастигмин)**, **Galantamine (Reminyl, Галантамин)** и **Memantine (Namenda, Nougaro, Мемантин и т.д.)**. Необходимо отметить, что для терапии БА и/или иных форм деменции был разработан ряд других лекарств, которые в настоящее время применяются реже. В 1986 году компания “Takeda” зарегистрировала препарат **Idebenone (Mnesis)** в качестве высокоэффективной антиоксидантной ловушки свободных радикалов для перорального применения при лечении деменции альцгеймеровского типа [201]. Известно, что этот препарат используется

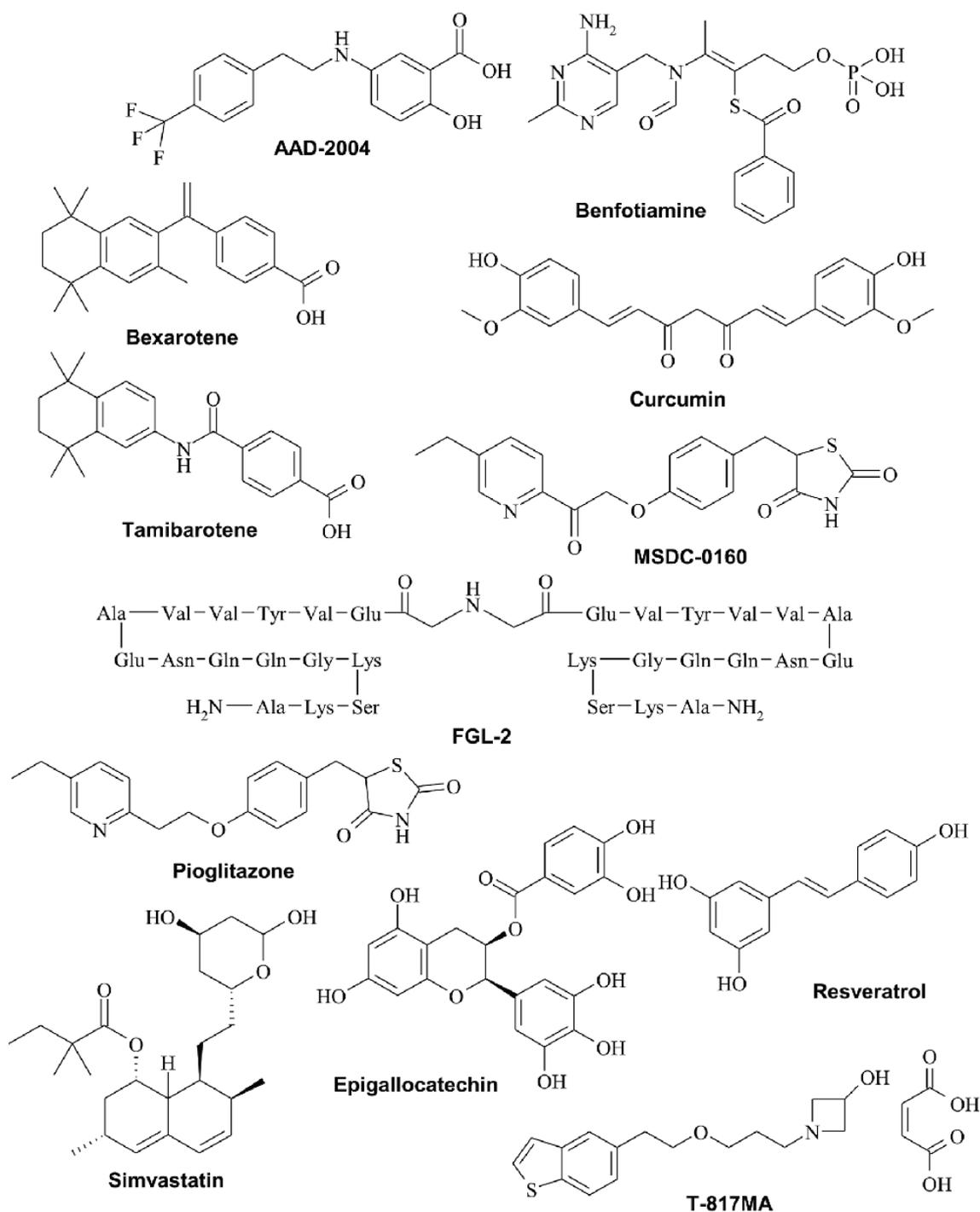


Рисунок 9. Структуры антиоксидантов и соединений с неразглашёнными мишенями или механизмами действия.

и для лечения других патологий. В 2015 году сообщалось о лечении мышечной дистрофии Дюшена. В середине 1980-х годов Всероссийским научным центром по безопасности биологически активных веществ был разработан препарат **Ipidacrine** (**Ipidacrinum**, **Neuromedin**, **Amiridine** (**Амиридин**), **Amiridinum**), а в 1990-х годах он был утверждён в качестве стимулятора обучения и памяти для лечения БА и других форм старческого слабоумия, а также для лечения детей, испытывающих трудности в обучении при минимальной церебральной дисфункции [202]. Лицензия на распространение

Амиридина (**NIK-247**) в Японии принадлежит компании "Nikken". Структурно связанный с **Такрином**, **Амиридин** значительно снижает токсичность, особенно гепатотоксичность. Компания "Xel Pharmaceuticals" разработала растительный алкалоид – препарат **Huperzine** (**Hupersine A**, **Cerebra**) [203], который действует как ингибитор AChE и антагонист NMDAR. В настоящее время этот препарат широко используется в Китае для лечения БА. Препарат в форме аппликатора для кожи находится на фазе I клинических исследований на пациентах с БА.

Таблица 1. Препараты для лечения БА на фазе I клинических испытаний

Название	Компания-производитель	Механизм или мишень действия	Ссылки
AAD-2004	GNT Pharma	Ингибитор цитокинов	159
ACI-24	AC Immune's Supramolecular Technology	Анти-бета-амилоид	50
ACI-35	ACImmune	Агрегация тау-белка	82, 83
ALZ-801	Alzheon	Предотвращение агрегации бета-амилоида	76
ARC-031	Archer Pharmaceuticals	Блокатор кальциевых каналов, антиоксидант	111
ASP-3662	Astellas Pharma	Ингибитор дегидрогеназы типа 1 11-бета-гидроксистероида	135
AUS-131	Ausio Pharmaceuticals	Негормональный селективный агонист рецептора бета-эстрогена	115
AVN-322	Avineuro	Антагонист 5-HT ₆ рецептора	95
Basmisanil(RG-1662)	Roche	Агонист GABA(A)-рецептора	118
BI-1181181	Boehringer Ingelheim	Ингибитор BACE-1	66
Bisnorcymserine	QR Pharma	Селективный ингибитор бутирилхолинэстеразы (BuChE)	130, 131
BMS-932481	Bristol-Myers Squibb	Ингибитор BACE-1	68
BMS-986168	Bristol-Myers Squibb	Агрегация тау-белка	84
BPN14770	Tetra Discovery Partners	Ингибитор фосфодиэстеразы	140
Сораконе	Cedar-Sinai Medical Center	Иммуномодулятор	153
Exebryl-1	ProteoTech	Модулятор активности бета- и альфа-секретазы	78
FGL-2	Enkam	Стимуляция секреции фактора роста нейронов	150
GC-021109	GliaCure	Индуктор фагоцитоза	160
GSK-2647544	GSK	Ингибитор фосфолипазы A2	138
Huperzine A, Cerebra	NutriHerb	NMDAR-антагонист, модулятор передачи сигнала, ингибитор AChE	203
KHK-6640	Kyowa Hakko Kirin	Анти-бета-амилоид	59
Lu-AF-20513	Lundbeck	Анти-бета-амилоид	60
MEDI-1814	AstraZeneca	Анти-бета-амилоид	58
Memogain	Neurodyn Life Sciences	Неселективный ингибитор бутирил- и ацетилхолинэстераз	132
NsG-0202	NsGene	Стимуляция секреции фактора роста нейронов	152
PQ-912	Probiodrug AG	Ингибитор глутаминилциклазы	144
RG-7345	Genetech, Hoffmann-La Roche	Агрегация тау-белка	80
RP-5063	Reviva Pharma	Мультицелевой препарат	96
SAN-61	Diamedica Company	Стимулятор пролиферации нервных стволовых клеток, действующих одновременно на амилоидные бляшки и нейрофибрилярные агрегаты	77
SAR-228810	Sanofi Company	Анти-бета-амилоид	57
SUVN-G3031	Suven Life Sciences	Антагонист H3R	114
Telmisartan	Astellas Pharma	Агонист альфа-PPAR, модулятор передачи сигнала, модулятор гамма-PPAR	172, 173
TPI-287	Cortice Biosciences	Агрегация тау-белка	90
TTP-4000	Trans Tech Pharma	Рекомбинантные белки, влияющие на синтез бета-амилоида	61

Таблица 2. Препараты для лечения БА на фазе II клинических испытаний

Название	Компания-производитель	Механизм или мишень действия	Ссылки
AADvac-1	Axon Neuroscience	Агрегация тау-белка	81
AD-02	AFFiRiS	Анти-бета-амилоид	49
AD-04	AFFiRiS	Анти-бета-амилоид	47, 48
AN2/AVex-73 (Anavex-2-73)	Anavex Life Science	Блокатор натриевых каналов, агонист agonist сигма-1 рецептора и M1-мускаринового рецептора, ингибитор AChE	117
Atorvastatin (Lipitor)	Pfizer	Понижение уровня холестерина	183, 184
AVN-101	Avineuro	Не раскрывается	199
AVN-397	Avineuro	Не раскрывается	198
AZD-3480 (Isproniciline)	Targacept	Agonist of alpha-4-beta-2-nAChR	100
BAN-2401	Eisai	Анти-бета-амилоид	51
Benfotiamine	Burke Medical Research Institute	Нейропротектор	175

Таблица 2. Препараты для лечения БА на фазе II клинических испытаний (продолжение)

Название	Компания-производитель	Механизм или мишень действия	Ссылки
Bexarotene	Eisai	Анти-бета-амилоид	176, 177
BI-409306	Boehringer Ingelheim	Ингибитор фосфодиэстеразы	139
BLU-8499	Alzheon	Антиамилоидогенный агент	76
Bryostatin 1	Blanchette Rockefeller Neurosciences Institute	Активатор дельта- и эпсилон-изомеров протеинкиназы C (PKC)	141
Curcumin	NOW Foods	Антиоксидант	163
DAOI-B (sodium benzoate)	Chang Gung Memorial Hospital	Ингибитор оксидазы D-аминокислот	105
Davunetide (AL-108)	Allon Therapeutics Inc., Paladin Labs Inc.	Индукцированная нейропротекция глиального клеточного медиатора вазоактивного кишечного пептида (VIP)	146, 147
Dexpramipexole	Biogen	Агонист дофаминового рецептора	118
E-2609	Eisai Co	Ингибитор BACE-1	65
Etanercept (Enbrel)	Amgen, Inc., Pfizer	Противовоспалительный препарат	162
EVP-0962	FORUM Pharm	Ингибитор BACE-1	67
Exenatide	NIH	Agonists of human glucagon-like peptide-1 (amino acids 7-37)	192
Isotretinoin	Hexal AG	Ретиноидные рецепторы	179
Ladostigil	Avraham	Ингибитор ацетилхолинэстеразы и моноаминоксидаз А и В	133
Levetiracetam	AgeneBio	Блокатор кальциевых каналов (Ca(v) 2.2) N-типа	120, 121
Liraglutide	Imperial College	Агонист глюкагоноподобного пептида-1 (аминокислоты 7-37)	191
LND-101001	Lupin	Не раскрывается	195
Lu-AF-20513	Lundbeck	Антиоксидант	161
Methylene Blue	TauRx Therapeutics	Агрегация тау-белка	85
MK-7622	Merck & Co.	Не раскрывается	196, 197
MSDC-0160	Metabolic Solutions	Антидиабетический препарат	193
Nelonicline (ABT-126)	Abb Vie	Агонист никотиновых альфа-7-nACh рецепторов	99
Octagam (immunoglobulin IVIG)	Octapharma AG	Анти-бета-амилоид	56
ORM-12741	Orion	Антагонист альфа-2C-адренорецептора	116
Pitavastatin	Kowa	Статин	183
Ponezumab(PN-1219)	Pfizer	Анти-бета-амилоид	55
Posiphen	QR Pharma	Антиамилоидогенный агент	71
PQ-912	Probiodrugs AG	Ингибитор глутаминкиназы	144
PXT-864	Pharnext	Мультитаргетный препарат: антагонист NMDA-рецептора и GABA-B, модулятор метаболитных глутаматных рецепторов	104
Quercetin	Twinlab	Антиоксидант	163
Rasagiline	Teva	Ингибитор моноаминоксидазы типа В (MAO-B)	136
Rilapladib (SB-659032)	GlaxoSmithKline	Ингибитор фосфолипазы A2	137
Riluzole	Rockefeller University	Мультитаргетный препарат: группа мишеней в глутаматергической системе и различные типы ионных каналов	122-124
Ro-63-8695	GlaxoSmithKline	Сывороточный Анти-амилоид Р человека (Anti-SAP), антиамилоидогенные агенты	74, 75
RPh-201	Regenera Pharma	Не раскрывается	200
S-38093	Servier	Модулятор ионных каналов, антагонист H3-гистаминового рецептора (H3R)	113
S-47445 (CX-1632)	RespireRx Pharmaceuticals	Ионотропный глутаматный рецептор	106, 107
Sargramostim (Leukine)	Perrigo	Стимулятор макрофагов и гранулоцитов	154, 155
Simvastatin	NIA	Статин	185, 186
SUVN-502	Suven Life Sciences	Антагонист 5-HT6-рецептора	93
T-817MA	Toyama, FUJIFILM	Нейротропный агент	145
Tamibarotene	Osaka City University	Агонист альфа-рецептора ретиноидной кислоты (RAR)	178
TRx-0014	TauRx Therapeutics	Агрегация тау-белка	86, 87
UB-311	United Biomedical	Анти-бета-амилоид	52, 53
UE-2343	Actinogen	Ингибитор 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы типа 1	134
VX-745	EIP Pharma	Ингибитор MAPK p38	142, 143
Xanamem	Actinogen	Ингибитор 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы типа 1	134

Таблица 3. Препараты для лечения БА на фазе III клинических испытаний

Название	Компания-производитель	Механизм или мишень действия	Ссылки
AC-1202	Accera	Не раскрывается	168
AC-1204	Accera	Стимуляция метаболических процессов	174
Aducanumab	Biogen Co.	Анти-бета-амилоид	39
ALZT-OP1	AZ Therapeutics	Предотвращение агрегации бета-амилоида	69
AVP-786 (CTP-786)	Avanir Pharmaceuticals	Антагонист NMDA-рецептора	103
AZD-3293 (LY-3314814)	AstraZeneca, Eli Lilly	Ингибитор бета-секретазы (BACE-1)	63
Bapineuzumab	OOP & Johnson	Моноклональные антитела, действующие на растворимые формы амилоидного белка	44, 45
Crenezumab	AC Immune and Genetech	Анти-бета-амилоид	54
Encenicline hydrochloride	Bayer	Лиганд ацетилхолиновых (никотиновых) рецепторов, агонист никотинового альфа-7-nACh рецептора	98
Epigallocatechin gallate	Taiyo International	Антиамилоид, антиоксидант	164
Gammagard	Baxalta	Анти-бета-амилоид	42, 43
Gantenerumab	Hoffmann-La Roche	Анти-бета-амилоид	40
GV-971	Shanghai Green Valley	Ингибитор агрегации бета-амилоида и воспаления нервов	70
HumulinRU-100	NIH	Антиамилоид	188, 189
HX-106	VitroMed	Антиоксидант	163
Insulin detemir (Levemir/Levemir300)	Novo Nordisk	Не раскрывается	190
Intepirdine (SB-742457)	GlaxoSmithKline	Антагонист 5-HT ₆ -рецептора	93
JNJ-54861911	Janssen	Ингибитор BACE	64
Lu-AE-58054	Lundbeck	Серотониновые рецепторы (5-гидротриптамин)	92
Masitinib mesylate	AB Science	Ингибитор c-KIT-рецептора, рецептора фактора роста (PDGFR), рецептора-3 фактора роста фибробластов (FGFR-3) тирозинкиназы	109
Memryte	Direct, Curaxis Pharmaceutical	Агонист рецепторов гонадотропин-релизинг-гормона 1 (GnRH, LHRH)	108
MK8931 (Verubecestat)	Merck&Co	Ингибитор BACE-1	62
Nilvadipine (ARC-029)	Astellas Pharma	Блокатор кальциевых каналов, антиоксидант	110
Pioglitazone	Takeda	Противовоспалительный	194
Resveratrol	Solgar, Country Life, MRM	Мультитаргетный препарат: антиоксидант, действие на ферменты MAO-A, бета-секретазу, ксантиноксидазу, NF-каппа-B	169, 170
Scyllo-Inositol (ELND005)	Transition Therapeutics	Ингибитор агрегации бета-амилоидного пептида	72
SK-PC-B70M	SK Chemicals	Антиоксидант	165
Solanezumab	Ely Lilly	Анти-бета-амилоид	37, 38
Tramiprosate	Neurochem	Анти-амилоид	76
TRx-00237	Janssen, Pfizer, TauRx Therapeutics	Анти-амилоид, агрегация тау-белка	88

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализируя современные подходы к исследованию и разработке новых эффективных препаратов для лечения БА, можно определить следующие основные тенденции:

1. Разработка соединений, действующих на основные звенья патогенеза – “болезнь-модифицирующие лекарства”

Создание препаратов, действующих на основные звенья патогенеза заболевания (так называемые “болезнь-модифицирующие лекарства”) является приоритетной задачей, так как такие препараты способны замедлять развитие структурных и функциональных нарушений в ЦНС, а также обеспечивать устойчивое улучшение когнитивных функций (в случае БА), которое сохраняется даже после отмены препарата [204]. В случае с БА

основные направления поиска таких препаратов направлены на снижение образования и стимулирование деградации или удаления основных патоморфологических структурных образований – амилоидных пептидов и нейрофибриллярных клубков. Принципиально важное внимание при этом уделяется поиску и валидации новых молекулярных мишеней и путей, участвующих в патогенезе заболевания. В качестве молекулярных мишеней наибольшее внимание привлекают ферменты, участвующие в формировании и деградации бета-амилоидного пептида (бета-, гамма- и альфа-секретазы), а также ферменты, участвующие в каскаде фосфорилирования тау (Cdk-5). Отдельное внимание уделяется возможности фармакологической коррекции белков системы ApoE как способа удаления патогенных олигомеров бета-амилоида. В последние годы было предложено несколько перспективных

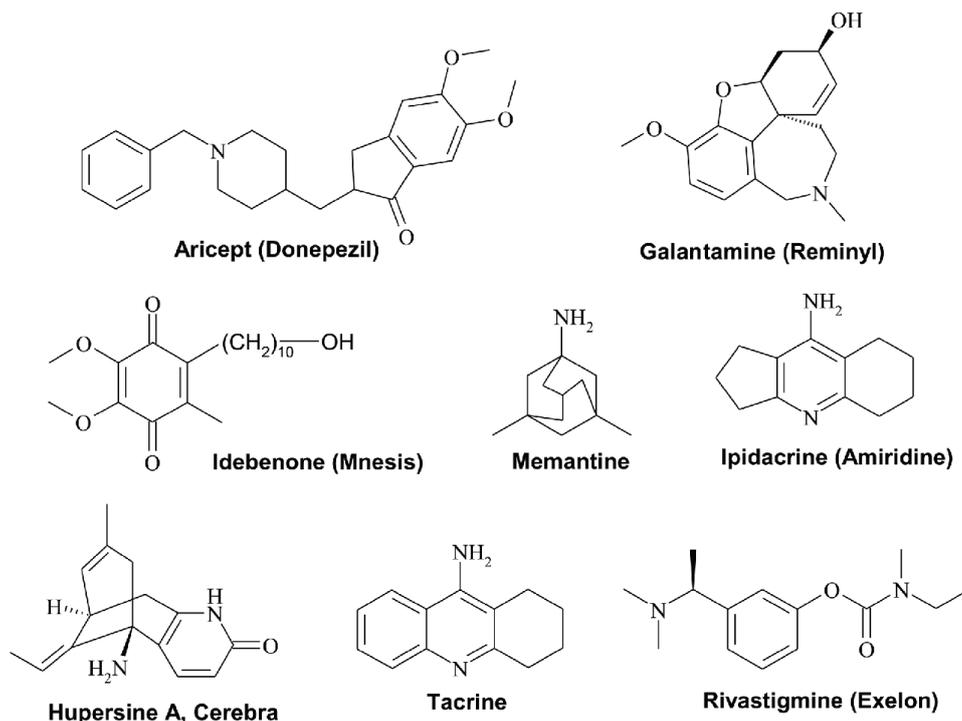


Рисунок 10. Одобренные к клиническому применению препараты для лечения болезни Альцгеймера

подходов к фармакологической коррекции БА, в частности, стабилизация функций митохондрий (митопротекторы), блокада патологической агрегации белков при нейродегенеративных заболеваниях (препараты, препятствующие развитию протеинопатии), активация эндогенных механизмов защиты клеток путём стимулирования аутофагии и нейрогенеза. Предложено несколько перспективных групп соединений, реализующих эти механизмы на модельных системах.

2. Мультитаргетные лекарства

Многочисленный характер БА выражается в том, что в патогенезе этого нейродегенеративного заболевания участвует ряд нейробиологических мишеней, включающих бета-амилоидный пептид и белок тау. В этом контексте концепция мультитаргетных лекарственных препаратов, интегрированно действующих на ряд биологических мишеней, участвующих в патогенезе болезни, при разработке препаратов для лечения БА представляется весьма перспективной. Можно ожидать, что эти препараты смогут не только компенсировать или восстанавливать утраченные когнитивные функции, но и подавлять дальнейшее развитие нейродегенеративного процесса. К таким препаратам относятся лекарства, где в одной структуре совмещаются фармакофоры, действующие как ингибиторы холинэстераз, моноаминоксидаз, антиоксиданты, металлохелаты, либо являющиеся лигандами рецепторов ЦНС и т.п.

3. Репозиционирование известных ранее лекарственных препаратов

Исследования и разработка новых лекарств – долгосрочный (10-15 лет), дорогостоящий (сотни миллионов долларов) и рискованный процесс.

В области лечения БА за последнее десятилетие более 50 лекарственных кандидатов успешно прошли фазу II клинических испытаний, однако ни один из них не прошёл фазу III. По-видимому, основными причинами являются отсутствие знаний о механизме(-ах) развития болезни, которые часто представляют собой близкую группу патологий с различной этиологией, а также сложность воспроизведения основных элементов патологии таких заболеваний на трансгенных моделях животных. Поэтому весьма привлекательным с точки зрения ускорения прохождения клинических исследований является исследование возможности использования уже известных препаратов по новому применению. Такое “репозиционирование” существующих лекарств представляется крайне привлекательным для инвестиций, поскольку оно сводит к минимуму риск неизвестных побочных эффектов, сокращает общее время клинических исследований, так как характеристики безопасности этих лекарств уже изучены ранее [205]. Интересно, что изучение случаев успешного применения известных препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний часто приводит к открытию новых фармакологических мишеней, как это произошло с препаратами **Bexarotene** и **Dimebon** [206].

Со времени выхода последнего препарата для лечения БА – **Мемантина** (одобрен к применению в 2003 году) было проведено более 500 клинических исследований. Свыше 50 соединений успешно прошли клинические исследования фазы II, однако ни один из препаратов не прошёл фазу III. Поэтому стоит вопрос о возможных причинах неудачи клинических исследований лекарственных препаратов для лечения БА, которые активно обсуждаются в многочисленных обзорах и научных статьях [2, 207].

Одна из возможных причин неудач может быть связана с гетерогенностью патологии БА [208, 209]. Эти соображения привели к парадоксальному выводу, что развёрнутые клинические исследования, содержащие разнородную популяцию пациентов, не всегда приводят к успеху. Действительно, в такой популяции может быть труднее найти признак эффективности препарата, который работает только (или главным образом) против определенной формы или стадии заболевания. Сравнения подгрупп могут в принципе указывать на реальные эффекты лечения, которые затем могут быть подтверждены дальнейшими исследованиями этих подгрупп. Эта логика была использована компанией “Eli Lilly”, разрабатывающей антиамилоидный агент **Solanezumab** – антитела, предназначенные для связывания и стимулирующие удаление бета-амилоидного белка. В двух предыдущих исследованиях **Solanezumab**, названных EXPEDITION I и EXPEDITION II, исследователи компании “Eli Lilly” использовали когнитивные тесты и функциональные измерения для отслеживания реакции пациентов с БА в лёгкой и умеренной стадиях болезни. Оба исследования не показали значительных преимуществ препарата по сравнению с плацебо. Однако комбинируя данные из второго исследования, в “Eli Lilly” заметили, что участники с лёгкой формой БА показали лучшие результаты в тестах когнитивных функций, чем пациенты из контрольной группы. Это послужило толчком для компании к дорогостоящим (примерно миллиард долларов) исследованиям на примерно 2100 пациентах с БА умеренной тяжести EXPEDITION III. Но даже при таком отборе пациентов заметного положительного эффекта установлено не было.

Другая довольно неожиданная причина, тоже связанная с проблемой гетерогенной популяции пациентов в исследованиях, заключается в различной индивидуальной чувствительности к лекарствам пациентов, которые до проведения исследования могли принимать другие препараты. Например, в клинических исследованиях препарата **LMTX** на основе метиленового синего, инициированных компанией “TauRx”, было отмечено, что препарат лучше действовал на группу пациентов, которые не принимали других “анти-альцгеймеровских” препаратов. “Оказалось, что препарат работал только в том случае, когда пациенты не принимали других лекарств”, – сказал в интервью исполнительный директор “TauRx” Клод Вишик [210]. Даже разное соотношение полов в группах пациентов может привести к отклонениям в результатах клинических исследований, поскольку недавно было обнаружено, что у женщин наблюдались лучшие способности к словесной памяти, чем у мужчин, которые маскировали ранние признаки БА [211]. Важная проблема, которая препятствует разработке эффективных препаратов для лечения БА, заключается в ограниченном числе и узком применении животных моделей, воспроизводящих основные признаки БА. Эксперт по БА в Mayo Clinic, доктор Д. Нопман считает, что имеющиеся модели “являются недостаточно надежными для предсказания

действия препарата (в клинике), и не подходят для применения в случае поздних форм болезни Альцгеймера” [212]. Подробный анализ проблем, возникающих в ходе клинических испытаний препаратов для лечения БА, дан в обзоре [213].

Несмотря на то, что за последние десятилетие ни один препарат не смог пройти III фазу клинических исследований, активный поиск новых перспективных структур продолжается и есть надежда, что в ближайшие годы будут созданы препараты, действующие на патогенез болезни Альцгеймера и способные существенно затормозить прогрессирование этого заболевания.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена по теме 48.8. “Поиск и исследование механизмов действия нейропротекторов и стимуляторов когнитивных функций” в рамках Государственного задания ИФАВ РАН (тема по ГЗ № 0090-2017-0019).

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Dementia. Retrieved December 12, 2017, from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. McDade, E. Bateman, R.J. (2017) Stop Alzheimer's before it starts. *Nature*, 547(7662), 153-155. DOI 10.1038/547153a
3. Vademecum. R&D VSEGO SVYATOGO. Retrieved March 23, 2016, from: https://vademec.ru/article/r_d_vsego_svyatogo/
4. Kukharsky, M.S., Ovchinnikov, R.K., Bachurin, S.O. (2015) [Molecular aspects of the pathogenesis and current approaches to pharmacological correction of Alzheimer's disease]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*, 115(6), 103-114. DOI: 10.17116/jnevro20151156103-114
5. Nussbaum, J.M., Seward, M.E., Bloom, G.S. (2014) Alzheimer disease: a tale of two prions. *Prion*, 7(1), 14-19. DOI: 10.4161/pri.22118
6. Carreiras, M.C., Mendes, E., Perry, M.J., Francisco, A.P., Marco-Contelles, J. (2013) The multifactorial nature of Alzheimer's disease for developing potential therapeutics. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 13(15), 1745-1770. DOI: 10.2174/15680266113139990135
7. De-Paula, V.J., Radanovic, M., Diniz, B.S., Forlenza, O.V. (2012) Alzheimer's disease. *Subcellular Biochemistry*, 65, 329-352. DOI: 10.1007/978-94-007-5416-4_14
8. Karran, E., Mercken, M., De Strooper, B. (2011) The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(9), 698-712. DOI: 10.1038/nrd3505
9. Maccioni, R.B., Farias, G., Morales, I., Navarrete, L. (2010) The revitalized tau hypothesis on Alzheimer's disease. *Archives of Medical Research*, 41(3), 226-231. DOI: 10.1016/j.arcmed.2010.03.007
10. Sorbi, S. (1993) Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Aging (Milano)*, 5(6), 417-425. DOI: 10.1007/BF03324196
11. Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M.M., de Strooper, B., Frisoni, G.B., Salloway, S., Van der Flier, W.M. (2016). Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 388(10043), 505-517. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1
12. Bradley, W.G. (1990) Alzheimer's disease: theories of causation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 282, 31-38. DOI: 10.1007/978-1-4613-0665-8_3

13. Borchelt, D.R., Thinakaran, G., Eckman, C.B., Lee, M.K., Davenport, F., Ratovitsky, T., Prada, C.M., Kim, G., Seekins, S., Yager, D., Slunt, H.H., Wang, R., Seeger, M., Levey, A.I., Gandy, S.E., Copeland, N.G., Jenkins, N.A., Price, D.L., Younkin, S.G., Sisodia, S.S. (1996) Familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 variants elevate Abeta1-42/1-40 ratio *in vitro* and *in vivo*. *Neuron*, 17(5), 1005-1013. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80230-5
14. Chartier-Harlin, M.C., Crawford, F., Hamandi, K., Mullan, M., Goate, A., Hardy, J., Backhovens, H., Martin, J.J., Broeckhoven, C.V. (1991) Screening for the beta-amyloid precursor protein mutation (APP717: Val----Ile) in extended pedigrees with early onset Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 129(1), 134-135. DOI: 10.1016/0304-3940(91)90738-F
15. Levy-Lahad, E., Wijsman, E.M., Nemens, E., Anderson, L., Goddard, K.A., Weber, J.L., Bird, T.D., Schellenberg, G.D. (1995) A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science*, 269(5226), 970-973. PMID: 7638621
16. Sisodia, S.S., Kim, S.H., Thinakaran, G. (1999) Function and dysfunction of the presenilins. *The American Journal of Human Genetics*, 65(1), 7-12. DOI: 10.1086/302475
17. Goedert, M., Wischik, C.M., Crowther, R.A., Walker, J.E., Klug, A. (1988) Cloning and sequencing of the cDNA encoding a core protein of the paired helical filament of Alzheimer disease: identification as the microtubule-associated protein tau. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(11), 4051-4055. DOI: 10.1073/pnas.85.11.4051
18. Wischik, C.M., Novak, M., Edwards, P.C., Klug, A., Tichelaar, W., Crowther, R.A. (1988) Structural characterization of the core of the paired helical filament of Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(13), 4884-4888. DOI: 10.1073/pnas.85.13.4884
19. Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Ohrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M., Holtta, M., Rosen, C., Olsson, C., Strobel, G., Wu, E., Dakin, K., Petzold, M., Blennow, K., Zetterberg, H. (2016) CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 15(7), 673-684. DOI: 10.1016/s1474-4422(16)00070-3
20. Glenner, G.G., Wong, C.W., Quaranta, V., Eanes, E.D. (1984) The amyloid deposits in Alzheimer's disease: their nature and pathogenesis. *Applied Pathology*, 2(6), 357-369. PMID: 6242724
21. Selkoe, D.J. (1994) Alzheimer's disease: a central role for amyloid. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 53(5), 438-447. DOI: 10.1097/00005072-199409000-00003
22. Khlistunova, I., Biernat, J., Wang, Y., Pickhardt, M., von Bergen, M., Gazova, Z., Mandelkow, E., Mandelkow, E.M. (2006) Inducible expression of Tau repeat domain in cell models of tauopathy: aggregation is toxic to cells but can be reversed by inhibitor drugs. *The Journal of Biological Chemistry*, 281(2), 1205-1214. DOI: 10.1074/jbc.M507753200
23. Walsh, D.M., Selkoe, D.J. (2007) A beta oligomers - a decade of discovery. *Journal of Neurochemistry*, 101(5), 1172-1184. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04426.x
24. Querfurth, H.W., LaFerla, F.M. (2010) Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 362(4), 329-344. DOI: 10.1056/NEJMra0909142
25. Friedland-Leuner, K., Stockburger, C., Denzer, I., Eckert, G.P., Muller, W.E. (2014) Mitochondrial dysfunction: cause and consequence of Alzheimer's disease. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 127, 183-210. DOI: 10.1016/B978-0-12-394625-6.00007-6
26. Raskin, J., Cummings, J., Hardy, J., Schuh, K., Dean, R.A. (2015) Neurobiology of Alzheimer's Disease: Integrated Molecular, Physiological, Anatomical, Biomarker, and Cognitive Dimensions. *Current Alzheimer Research*, 12(8), 712-722. DOI: 10.2174/1567205012666150701103107
27. Tipping, K.W., van Oosten-Hawle, P., Hewitt, E.W., Radford, S.E. (2015) Amyloid Fibres: Inert End-Stage Aggregates or Key Players in Disease? *Trends in Biochemical Sciences*, 40(12), 719-727. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.10.002
28. Iqbal, K., Liu, F., Gong, C.X. (2016) Tau and neurodegenerative disease: the story so far. *Nature reviews Neurology*, 12(1), 15-27. DOI: 10.1038/nrneuro.2015.225
29. Gavrilova, S.I., Seleznyova, N.D., Roshchina, I.F., Fedorova, Y.B. (2014) Rannaya diagnostika bolezni Alzgeimera na dodementnoistadii i preventivnaja terapiya., in *Neirodegenerativnye zabolovaniya*, Ugryumov, M.V., (Ed.), Nauchny Mir: Moscow. p. 95-123.
30. Nordberg, A. (2006) Mechanisms behind the neuroprotective actions of cholinesterase inhibitors in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20(2 Suppl 1), S12-18. DOI: 10.1097/01.wad.0000213804.59187.2d
31. Chalmers, K.A., Wilcock, G.K., Vinters, H.V., Perry, E.K., Perry, R., Ballard, C.G., Love, S. (2009) Cholinesterase inhibitors may increase phosphorylated tau in Alzheimer's disease. *Journal of neurology*, 256(5), 717-720. DOI: 10.1007/s00415-009-5000-2
32. Danysz, W., Parsons, C.G., Mobius, H.J., Stoffler, A., Quack, G. (2000) Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease – a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotoxicity Research*, 2(2-3), 85-97. DOI: 10.1007/BF03033787
33. Danysz, W., Parsons, C.G. (2012) Alzheimer's disease, beta-amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine – searching for the connections. *British Journal of Pharmacology*, 167(2), 324-352. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02057.x
34. Mohandas, E., Rajmohan, V., Raghunath, B. (2009) Neurobiology of Alzheimer's disease. *Indian J Psychiatry*, 51(1), 55-61. DOI: 10.4103/0019-5545.44908
35. Hemming, M.L., Selkoe, D.J. (2005) Amyloid beta-protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(45), 37644-37650. DOI: 10.1074/jbc.M508460200
36. Zhang, Y., McLaughlin, R., Goodyer, C., LeBlanc, A. (2002) Selective cytotoxicity of intracellular amyloid beta peptide1-42 through p53 and Bax in cultured primary human neurons. *Journal of Cell Biology*, 156(3), 519-529. DOI: 10.1083/jcb.200110119
37. Laske, C. (2015) Phase 3 trials of solanezumab and bapineuzumab for Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 370(15), 1459. DOI: 10.1056/NEJMc1402193
38. Honig, L.S., Vellas, B., Woodward, M., Boada, M., Bullock, R., Borrie, M., Hager, K., Andreasen, N., Scarpini, E., Liu-Seifert, H., Case, M., Dean, R.A., Hake, A., Sundell, K., Hoffmann, V.P., Carlson, C., Khanna, R., Mintun, M., DeMattos, R., Selzler, K.J., Siemers, E. (2018) Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 378(4), 321-330. DOI: 10.1056/Nejmoa1705971
39. Budd, S.H., O'Gorman, J., Chiao, P., Bussièrè, T., Tian, Y., Zhu, Y., Gheuens, S., Skordos, L., Chen, T., Sandrock, A. (2017) Clinical Development of Aducanumab, an Anti-Aβ Human Monoclonal Antibody Being Investigated for the Treatment of

- Early Alzheimer's Disease. The journal of prevention of Alzheimer's disease, 4(4), 255-263. DOI: 10.14283/jpad.2017.39
40. Jacobsen, H., Ozmen, L., Caruso, A., Narquizian, R., Hilpert, H., Jacobsen, B., Terwel, D., Tanghe, A., Bohrmann, B. (2014) Combined treatment with a BACE inhibitor and anti-Abeta antibody gantenerumab enhances amyloid reduction in APPLondon mice. *Journal of Neuroscience*, 34(35), 11621-11630. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1405-14.2014
41. Relkin, N. (2014) Clinical trials of intravenous immunoglobulin for Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Immunology*, 34 Suppl 1, S74-79. DOI: 10.1007/s10875-014-0041-4
42. Relkin, N.R., Szabo, P., Adamiak, B., Burgut, T., Monthe, C., Lent, R.W., Younkin, S., Younkin, L., Schiff, R., Weksler, M.E. (2009) 18-Month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*, 30(11), 1728-1736. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.021
43. Baxalta. Phase III Efficacy, Safety, and Tolerability Study of HYQVIA/HyQvia and GAMMAGARD LIQUID/KIOVIG in CIDP. Retrieved May 18, 2018, from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02549170>
44. Liu, E., Schmidt, M.E., Margolin, R., Sperling, R., Koeppe, R., Mason, N.S., Klunk, W.E., Mathis, C.A., Salloway, S., Fox, N.C., Hill, D.L., Les, A.S., Collins, P., Gregg, K.M., Di, J., Lu, Y., Tudor, I.C., Wyman, B.T., Booth, K., Broome, S., Yuen, E., Grundman, M., Brashear, H.R. (2015) Amyloid-beta 11C-PiB-PET imaging results from 2 randomized bapineuzumab phase 3 AD trials. *Neurology*, 85(8), 692-700. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001877
45. Hu, C., Adedokun, O., Ito, K., Raje, S., Lu, M. (2015) Confirmatory population pharmacokinetic analysis for bapineuzumab phase 3 studies in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Pharmacology*, 55(2), 221-229. DOI: 10.1002/jcph.393
46. Jarvis, L.M. (2015) The Next Chapter In Treating Alzheimer's. *Chemical and Engineering News*. ACS, 93(22), 11-15.
47. Schneeberger, A., Mandler, M., Ottawa, O., Zauner, W., Mattner, F., Schmidt, W. (2009) Development of AFFITOPE vaccines for Alzheimer's disease (AD) – from concept to clinical testing. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 13(3), 264-267. DOI: 10.1007/s12603-009-0070-5
48. PRNewswire. Breakthrough in Alzheimer's Disease: AFFiRiS Halted Clinical Progression in Alzheimer Patients Upon Treatment With AD04 in a Phase II Clinical Study. Retrieved June 04, 2014, from: <http://www.prnewswire.com/news-releases/breakthrough-in-alzheimers-disease-affiris-halted-clinical-progression-in-alzheimer-patients-upon-treatment-with-ad04-in-a-phase-ii-clinical-study-261788511.html>
49. Schneeberger, A., Hendrix, S., Ellison, N., Burger, V., Dubois, B. (2015) Results from a phase II study to assess the clinical and immunological activity, safety and tolerability of AFFITOPE AD02 in patients with early Alzheimer's (Abst. 042). in *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. Nice, France.
50. Hickman, D.T., Lopez-Deber, M.P., Ndao, D.M., Silva, A.B., Nand, D., Pihlgren, M., Giriens, V., Madani, R., St-Pierre, A., Karastaneva, H., Nagel-Steger, L., Willbold, D., Riesner, D., Nicolau, C., Baldus, M., Pfeifer, A., Muhs, A. (2011) Sequence-independent control of peptide conformation in liposomal vaccines for targeting protein misfolding diseases. *The Journal of Biological Chemistry*, 286(16), 13966-13976. DOI: 10.1074/jbc.M110.186338
51. Tucker, S., Moller, C., Tegerstedt, K., Lord, A., Laudon, H., Sjødahl, J., Soderberg, L., Spens, E., Sahlin, C., Waara, E.R., Satlin, A., Gellerfors, P., Osswald, G., Lannfelt, L. (2015) The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid-beta protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43(2), 575-588. DOI: 10.3233/JAD-140741
52. Wang, C.Y., Finstad, C.L., Walfield, A.M., Sia, C., Sokoll, K.K., Chang, T.Y., Fang, X.D., Hung, C.H., Hutter-Paier, B., Windisch, M. (2007) Site-specific UBITH amyloid-beta vaccine for immunotherapy of Alzheimer's disease. *Vaccine*, 25(16), 3041-3052. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.01.031
53. UnitedNeuroscience Ltd. Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity and Efficacy of UB-311 in Mild Alzheimer's Disease (AD) Patients. Retrieved April 11, 2018, from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02551809>
54. Adolfsson, O., Pihlgren, M., Toni, N., Varisco, Y., Buccarello, A.L., Antonello, K., Lohmann, S., Piorkowska, K., Gafner, V., Atwal, J.K., Maloney, J., Chen, M., Gogineni, A., Weimer, R.M., Mortensen, D.L., Friesenhahn, M., Ho, C., Paul, R., Pfeifer, A., Muhs, A., Watts, R.J. (2012) An effector-reduced anti-beta-amyloid (Abeta) antibody with unique abeta binding properties promotes neuroprotection and glial engulfment of Abeta. *Journal of Neuroscience*, 32(28), 9677-9689. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4742-11.2012
55. Landen, J.W., Zhao, Q., Cohen, S., Borrie, M., Woodward, M., Billing, C.B., Jr., Bales, K., Alvey, C., McCush, F., Yang, J., Kupiec, J.W., Bednar, M.M. (2013) Safety and pharmacology of a single intravenous dose of ponezumab in subjects with mild-to-moderate Alzheimer disease: a phase I, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study. *Clinical Neuropharmacology*, 36(1), 14-23. DOI: 10.1097/WNF.0b013e31827db49b
56. Dodel, R., Rominger, A., Blennow, K., Barkhof, F., Wietek, S., Haag, S., Bartenstein, P., Farlow, M., Jessen, F. (2011) A randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding trial of intravenous immunoglobulin (IVIG; Octagam® 10%, Octapharma AG) in patients with mild to moderate Alzheimer's disease (GAM10-04). *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(4), e55-e56. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.09.107
57. Pradier, L., Cohen, C., Blanchard, V., Debeir, T., Barneoud, P., Canton, T., Menager, J., Bohme, A., Rooney, T., Guillet, M., Cameron, B., Shi, Y., Naimi, S., Ravetch, J., Claudel, S., Alam, J. (2013) SAR228810: An antiprototypic beta-amyloid antibody designed to reduce risk of amyloid-related imaging abnormalities (ARIA). *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 9(4), P808-P809. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.05.1678
58. Rosen, L., Pomfret, M., Billinton, A., Chessell, I., Chessell, T., Kugler, A., Lindqvist, E., McFarlane, M., Groves, M., Narwal, R., Tan, K., Tatipalli, M., Dudley, A. (2015) Tolerability and preliminary pharmacodynamics after single doses of MEDI1814, a Beta-Amyloid 42 (A42)-specific antibody, in mild-moderate Alzheimer's disease. In 8th Clinical Trials Alzheimer's Disease (CTAD) Conference Abst. #OC25. Barcelona: The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease.
59. KHK Pharma. A Study of Single and Multiple Doses of KHK6640 in Subjects With Prodromal or Mild to Moderate Alzheimer's Disease. Retrieved February 03, 2014, from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02127476>
60. Davtyan, H., Ghochikyan, A., Petrushina, I., Hovakimyan, A., Davtyan, A., Poghosyan, A., Marleau, A.M., Movsesyan, N., Kiyatkin, A., Rasool, S., Larsen, A.K., Madsen, P.J., Wegener, K.M., Ditlevsen, D.K., Cribbs, D.H., Pedersen, L.O., Agadjanyan, M.G. (2013) Immunogenicity, efficacy, safety, and mechanism of action of epitope vaccine

- (Lu AF20513) for Alzheimer's disease: prelude to a clinical trial. *Journal of Neuroscience*, 33(11), 4923-4934. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4672-12.2013
61. Zhou, B., Rothlein, R., Shen, J., Valcarce, C., Selmer, J., Hanhan, M., Kindy, M., Mjalli, A., Kostura, M. (2013) TTP4000, a soluble fusion protein inhibitor of receptor for advanced glycation end products (RAGE) is an effective therapy in animal models of Alzheimer's disease. in *Experimental Biology*. Boston, USA.
62. Yan, R. Vassar, R. (2014) Targeting the beta secretase BACE1 for Alzheimer's disease therapy. *The Lancet Neurology*, 13(3), 319-329. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70276-X
63. Alexander, R., Haerberlein, S., Rosen, L. (2015) AZD3293 a novel BACE1 inhibitor: Pharmacokinetics and effects on plasma and CSF A-beta peptides following multiple-dose administration in Alzheimer's disease patients (Abst. 091). 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Disease (AD/PD). Nice, France.
64. Neumann, U., Rueeger, H., Machauer, R., Veenstra, S.J., Lueoend, R.M., Tintelnot-Blomley, M., Laue, G., Beltz, K., Vogg, B., Schmid, P., Friauff, W., Shimshek, D.R., Staufenbiel, M., Jacobson, L.H. (2015) A novel BACE inhibitor NB-360 shows a superior pharmacological profile and robust reduction of amyloid-beta and neuroinflammation in APP transgenic mice. *Molecular Neurodegeneration*, 10, 44. DOI: 10.1186/s13024-015-0033-8
65. Matijevic, M., Watanabe, H., Sato, Y., Bernier, F., McGrath, S., Burns, L., Yamamoto, N., Ogo, M., Dezso, Z., Chow, J., Oda, Y., Kaplow, J., Albala, B. (2015) A single dose of the beta-secretase inhibitor, e2609, decreases CSF bace1 enzymatic activity in cynomolgus monkeys. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 11(7), P841. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.06.1870
66. Nicolas, L., Kammerer, K.-P., Schaible, J., Link, J., Kleiner, O., Borta, A., Podhorna, J., Scholpp, J. (2015) Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of the novel bace inhibitor bi1181181 after oral administration of single ascending doses in healthy subjects. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 11(7), P740-P741. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.06.1656
67. FORUMPharmaceuticals. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics of EVP-0962 and Effects of EVP-0962 on Cerebral Spinal Fluid Amyloid Concentrations in Healthy Subjects and in Subjects With Mild Cognitive Impairment or Early Alzheimer's Disease. Retrieved January 13, 2014, from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01661673>
68. Navarro, D., Castaner, R., Fernandez-Forner, D. (2015) NME digest. *Drugs on the Future*, 40(10), 667.
69. Panza, F., Seripa, D., Solfrizzi, V., Imbimbo, B.P., Lozupone, M., Leo, A., Sardone, R., Gagliardi, G., Lofano, L., Creanza, B. C., Bisceglia, P., Daniele, A., Bellomo, A., Greco, A., Logroscino, G. (2016) Emerging drugs to reduce abnormal beta-amyloid protein in Alzheimer's disease patients. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 21(4), 377-391. DOI: 10.1080/14728214.2016.1241232
70. ShanghaiGreenvalleyPharmaceutical. Safety, Efficacy and Dose Titration of Sodium Oligo-mannurate Capsule on Mild to Moderate Alzheimer's Disease. Retrieved January 27, 2015, from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01453569>
71. Maccacchini, M.L., Chang, M.Y., Pan, C., John, V., Zetterberg, H., Greig, N.H. (2012) Posiphen as a candidate drug to lower CSF amyloid precursor protein, amyloid-beta peptide and tau levels: target engagement, tolerability and pharmacokinetics in humans. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 83(9), 894-902. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302589
72. Sinha, S., Du, Z., Maiti, P., Klarnar, F.G., Schrader, T., Wang, C., Bitan, G. (2012) Comparison of three amyloid assembly inhibitors: the sugar scyllo-inositol, the polyphenol epigallocatechin gallate, and the molecular tweezer CLR01. *ACS Chemical Neuroscience*, 3(6), 451-458. DOI: 10.1021/cn200133x
73. Transition Therapeutics. Transition Therapeutics Announces Results of Data Analysis from ELND005 Phase 2/3 Clinical Study in Agitation and Aggression in Alzheimer's Disease Patients. Retrieved May 03, 2018, from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/transition-therapeutics-announces-results-of-data-analysis-from-elnd005-phase-23-clinical-study-in-agitation-and-aggression-in-alzheimers-disease-patients-533007951.html>
74. Pepys, M.B., Herbert, J., Hutchinson, W.L., Tennent, G.A., Lachmann, H.J., Gallimore, J.R., Lovat, L.B., Bartfai, T., Alanine, A., Hertel, C., Hoffmann, T., Jakob-Roetne, R., Norcross, R.D., Kemp, J.A., Yamamura, K., Suzuki, M., Taylor, G.W., Murray, S., Thompson, D., Purvis, A., Kolstoe, S., Wood, S.P., Hawkins, P.N. (2002). Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature*, 417(6886), 254-259. DOI: 10.1038/417254a
75. Suhr, O.B., Lundgren, E., Westermark, P. (2010). Transthyretin amyloidosis: New strategies for therapeutic intervention. *Drugs on the Future*, 35(4), 325. DOI: 10.1358/dof.2010.035.04.1452076
76. BELLUS. BELLUS Health Announces Partnership for the Development of BLU8499. Retrieved September 04, 2012, from: <http://www.bellushealth.com/English/investors-and-news/press-releases/press-release-details/2012/BELLUS-Health-Announces-Partnership-for-the-Development-of-BLU84991130839/default.aspx>
77. Vartiainen, N.E., Williams, M., Charles, M.L., Stenius, T., Nurmi, A., Yrjanheikki, J. (2009) SAN-61 protects against A β 1-42, OGD and H $_2$ O $_2$ in rat mixed cortical cultures and inhibits GSK-3 β (Abst. 336.16/L15). In: 39th Society for Neuroscience Meeting. Chicago.
78. Hu, Q., Cam, J., Lake, T., Cummings, J., Esposito, L., Yadon, M.-C., Snow, A. (2011) Identification of Exebryl-1 and other novel small molecules as tau protein aggregation inhibitors. in *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. Abst #P2-529. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.05.1398
79. Brunden, K.R., Trojanowski, J.Q., Lee, V.M. (2009) Advances in tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(10), 783-793. DOI: 10.1038/nrd2959
80. Valera, E., Spencer, B., Masliah, E. (2016) Immunotherapeutic Approaches Targeting Amyloid-beta, alpha-Synuclein, and Tau for the Treatment of Neurodegenerative Disorders. *Neurotherapeutics*, 13(1), 179-189. DOI: 10.1007/s13311-015-0397-z
81. Novak, M. (2009) Tau vaccine: Active immunization with misfolded tau protein attenuates tau pathology in the transgenic rat model of tauopathy. in *Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease* (Abst S2-01-02). Vienna, Austria: Alzheimer's & Dementia.
82. Sheridan, C. (2015) Pivotal trials for beta-secretase inhibitors in Alzheimer's. *Nature Biotechnology*, 33(2), 115-116. DOI: 10.1038/nbt0215-115
83. Riedmann, E.M. (2014) Swiss biotech firm starts first trial of a tau-targeting Alzheimer vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 10(3), 531. DOI: 10.4161/hv.29050

84. Bristol-Myers Squibb. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study of Intravenously Administered BMS-986168 in Healthy Subjects. Retrieved November 06, 2017, from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02294851>
85. Wischik, C.M., Edwards, P.C., Lai, R.Y., Roth, M., Harrington, C.R. (1996) Selective inhibition of Alzheimer disease-like tau aggregation by phenothiazines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(20), 11213-11218. DOI: 10.1073/pnas.93.20.11213
86. Wischik, C.M., Staff, R.T., Wischik, D.J., Bentham, P., Murray, A.D., Storey, J.M., Kook, K.A., Harrington, C.R. (2015) Tau aggregation inhibitor therapy: an exploratory phase 2 study in mild or moderate Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(2), 705-720. DOI: 10.3233/JAD-142874
87. Fox, P. Cognitive and Functional Connectivity Effects of Methylene Blue in Healthy Aging, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease (MB2). Retrieved January 05, 2018, from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02380573>
88. Baddeley, T.C., McCaffrey, J., Storey, J. M., Cheung, J.K., Melis, V., Horsley, D., Harrington, C.R., Wischik, C.M. (2015) Complex disposition of methylthioninium redox forms determines efficacy in tau aggregation inhibitor therapy for Alzheimer's disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 352(1), 110-118. DOI: 10.1124/jpet.114.219352
89. Panza, F., Solfrizzi, V., Seripa, D., Imbimbo, B.P., Lozupone, M., Santamato, A., Zecca, C., Barulli, M.R., Bellomo, A., Pilotto, A., Daniele, A., Greco, A., Logroscino, G. (2016) Tau-Centric Targets and Drugs in Clinical Development for the Treatment of Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*, 2016, 15. DOI: 10.1155/2016/3245935
90. Muggia, F. Kudlowitz, D. (2014) Novel taxanes. *Anticancer Drugs*, 25(5), 593-598. DOI: 10.1097/CAD.000000000000053
91. Ramirez, M.J., Lai, M.K., Tordera, R.M., Francis, P.T. (2014) Serotonergic therapies for cognitive symptoms in Alzheimer's disease: rationale and current status. *Drugs*, 74(7), 729-736. DOI: 10.1007/s40265-014-0217-5
92. Wilkinson, D., Windfeld, K., Colding-Jorgensen, E. (2014) Safety and efficacy of idalopirdine, a 5-HT₆ receptor antagonist, in patients with moderate Alzheimer's disease (LADDER): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, 13(11), 1092-1099. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70198-X
93. Maher-Edwards, G., Dixon, R., Hunter, J., Gold, M., Hopton, G., Jacobs, G., Hunter, J., Williams, P. (2011) SB-742457 and donepezil in Alzheimer disease: a randomized, placebo-controlled study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(5), 536-544. DOI: 10.1002/gps.2562
94. Daripelli, S., Bhyrapuneni, G., Mudigonda, K., Benade, V., Ayyanki, G., Kamuju, V., Ponnamaneni, R., Manoharan, A., Nirogi, R. (2015) Novel 5-HT₆ antagonist, SUVN-502 potentiates the effects of donepezil on neurochemical and electrophysiological activity in rat hippocampus (Abst. 761.11). In 45th Annual Meeting Society for Neuroscience. Chicago, USA.
95. Tkachenko, S., Ivachtchenko, A., Khvat, A., Okun, I., Lavrovsky, Y., Salimov, R. (2009) Discovery and preclinical studies of AVN-322 highly selective and potent 5HT₆ antagonist for cognition enhancement in treating neurodegenerative diseases. In 9th International Conference Alzheimer's and Parkinson Disease (AD/PD).
96. Kwon, S., Rajagopal, L., Huang, M., Michael, E., Meltzer, H. (2015) RP5063 reverses and prevents sub-chronic phencyclidine-induced declarative memory deficits and increased dopamine efflux in the prefrontal cortex region in C57BL/6J mice (Abst/823.04). In: 45th Annual Meeting Society for Neuroscience. Chicago, USA.
97. Thomsen, M.S., Andreasen, J.T., Arvaniti, M., Kohlmeier, K.A. (2016) Nicotinic Acetylcholine Receptors in the Pathophysiology of Alzheimer's Disease: The Role of Protein-Protein Interactions in Current and Future Treatment. *Current Pharmaceutical Design*, 22(14), 2015-2034. DOI: 10.2174/1381612822666160127112357
98. Lombardo, S. Maskos, U. (2013) Role of the nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease pathology and treatment. *Neuropharmacology*, 96(Pt B), 255-262. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.11.018
99. Othman, A., Meier, A., Ritchie, C.W., Florian, H., Gault, L.M., Tang, Q. (2014) Efficacy and safety of the alpha7 agonist abt-126 as a monotherapy treatment in mild-to-moderate Alzheimer's dementia: results of a phase 2b trial. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(4), P137. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.04.081
100. Frolich, L., Ashwood, T., Nilsson, J., Eckerwall, G. (2011) Effects of AZD3480 on cognition in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a phase IIb dose-finding study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 24(2), 363-374. DOI: 10.3233/JAD-2011-101554
101. Greenamyre, J.T., Maragos, W.F., Albin, R.L., Penney, J.B., Young, A.B. (1988). Glutamate transmission and toxicity in Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 12(4), 421-430. DOI: 10.1016/0278-5846(88)90102-9
102. Nakamura, T. Lipton, S.A. (2016) Protein S-Nitrosylation as a Therapeutic Target for Neurodegenerative Diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*, 37(1), 73-84. DOI: 10.1016/j.tips.2015.10.002
103. Avanir. Avanir Pharmaceuticals Announces Initiation of Phase II Study of AVP-786 for the Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder. Retrieved August 26, 2014, from: <http://www.prnewswire.com/news-releases/avanir-pharmaceuticals-announces-initiation-of-phase-ii-study-of-avp-786-for-the-adjunctive-treatment-of-major-depressive-disorder-272700931.html>
104. Chumakov, I., Nabirovichkin, S., Cholet, N., Milet, A., Boucard, A., Toulorge, D., Pereira, Y., Graudens, E., Traore, S., Fouquier, J., Guedj, M., Vial, E., Callizot, N., Steinschneider, R., Maurice, T., Bertrand, V., Scart-Gres, C., Hajji, R., Cohen, D. (2015) Combining two repurposed drugs as a promising approach for Alzheimer's disease therapy. *Scientific Reports*, 5, 7608. DOI: 10.1038/srep07608
105. Lin, C. H., Chen, P.K., Chang, Y.C., Chuo, L.J., Chen, Y.S., Tsai, G.E., Lane, H.Y. (2014) Benzoate, a D-amino acid oxidase inhibitor, for the treatment of early-phase Alzheimer disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biological Psychiatry*, 75(9), 678-685. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.08.010
106. Grigoriev, V.V., Proshin, A.N., Kinzirsky, A.S., Bachurin, S. (2009) Modern approaches to the design of memory and cognitive function stimulants based on AMPA receptor ligands. *Russian Chemical Reviews*, 78(5), 485. DOI: 10.1070/RC2009v078n05ABEH004020
107. Louis, C., Danober, L., Carrié, I., Dumas, N., Albinet, K., Llopis, K., Roger, A., Gandon, M.-H., Hugot, A., Krentner, M., Thomas, J.-Y., Rogez, N., Vandesquille, M., Krazem, A., Béracochéa, D., Bertainanglade, V., Drieu la rochelle, C., Junges, C., Bertrand, M., Billiald, S., Tordjman, C., Cordi, A., Lestage, P. (2015) *In vivo* pharmacological profile of S47445, a novel positive allosteric modulator of AMPA-type glutamate receptors (Abst. 365). in 12th International

- Conference on Alzheimer's and Parkinson's Disease (AD/PD). Nice, France.
108. Mandavilli, A. (2006) The amyloid code. *Nature Medicine*, 12(7), 747-751. DOI: 10.1038/nm0706-747
109. Piette, F., Belmin, J., Vincent, H., Schmidt, N., Pariel, S., Verny, M., Marquis, C., Mely, J., Hugonot-Diener, L., Kinet, J.P., Dubreuil, P., Moussy, A., Hermine, O. (2011) Masitinib as an adjunct therapy for mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Alzheimer's research & therapy*, 3(2), 16. DOI: 10.1186/alzrt75
110. Lawlor, B., Kennelly, S., O'Dwyer, S., Cregg, F., Walsh, C., Coen, R., Kenny, R.A., Howard, R., Murphy, C., Adams, J., Daly, L., Segurado, R., Gaynor, S., Crawford, F., Mullan, M., Lucca, U., Banzi, R., Pasquier, F., Breuilh, L., Riepe, M., Kalman, J., Wallin, A., Borjesson, A., Molloy, W., Tsolaki, M., Olde Rikkert, M. (2014). NILVAD protocol: a European multicentre double-blind placebo-controlled trial of nilvadipine in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *BMJ Open*, 4(10). DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006364
111. Ferguson, S., Bishop, A., Mouzon, B., Phillips, J., Crynen, G., Reed, J., Chaytow, H., Mullan, M., Mathura, V., Mullan, M., Crawford, F. (2011) Time course of inflammatory marker response after TBI (Abst #254.07/Z8). in 41th Annual Meeting Society for Neuroscience. Washington, D.C.
112. Sadek, B., Saad, A., Sadeq, A., Jalal, F., Stark, H. (2016). Histamine H3 receptor as a potential target for cognitive symptoms in neuropsychiatric diseases. *Behavioural Brain Research*, 312, 415-430. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.06.051
113. Panayi, F., Sors, A., Bert, L. (2015) Mechanistic characterization of S 38093, a novel inverse agonist at histamine H3 receptors (Abst. 156). in 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Disease (AD/PD). Nice, France.
114. Benade, V.S., Daripelli, S., Thentu, J.B., Manoharan, A., Medapati, R.B., Subramanian, R., Mekala, V.R., Shinde, A.K., Badange, R.K., Goyal, V.K., Pandey, S.K., Nirogi, R. (2015). SUVN-G3031, a H3 receptor inverse agonist produces procognitive effects without affecting sleep in preclinical models. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 11(7), P475. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.06.525
115. Yao, J., Zhao, L., Mao, Z., Chen, S., Wong, K.C., To, J., Brinton, R.D. (2013) Potentiation of brain mitochondrial function by S-equal and R/S-equal estrogen receptor beta-selective phytoSERM treatments. *Brain Research*, 1514, 128-141. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.02.021
116. Rinne, J.O., Wesnes, K., Hunninen, J., Murphy, M., Riordan, H., Rouru, J., Group, A.S. (2013) Safety and efficacy of ORM-12741 on cognitive and behavioral symptoms in patients with Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, proof-of-concept study. *Journal of the Neurological Sciences*, 333, e322. DOI: 10.1016/j.jns.2013.07.1199
117. Lahmy, V., Meunier, J., Malmstrom, S., Naert, G., Givalois, L., Kim, S.H., Villard, V., Vamvakides, A., Maurice, T. (2013). Blockade of Tau hyperphosphorylation and Aβ(1-42) generation by the aminotetrahydrofuran derivative ANAVEX2-73, a mixed muscarinic and sigma(1) receptor agonist, in a nontransgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, 38(9), 1706-1723. DOI: 10.1038/npp.2013.70
118. Cudkowicz, M., Bozik, M.E., Ingersoll, E.W., Miller, R., Mitumoto, H., Shefner, J., Moore, D.H., Schoenfeld, D., Mather, J.L., Archibald, D., Sullivan, M., Amburgey, C., Moritz, J., Gribkoff, V.K. (2011). The effects of dextramipexole (KNS-760704) in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Medicine*, 17(12), 1652-1656. DOI: 10.1038/nm.2579
119. Chiu, W.H., Depboylu, C., Hermanns, G., Maurer, L., Windolph, A., Oertel, W.H., Ries, V., Hoglinger, G.U. (2015). Long-term treatment with L-DOPA or pramipexole affects adult neurogenesis and corresponding non-motor behavior in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*, 95, 367-376. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.03.020
120. Sanchez, P.E., Zhu, L., Verret, L., Vossel, K.A., Orr, A.G., Cirrito, J.R., Devidze, N., Ho, K., Yu, G.Q., Palop, J.J., Mucke, L. (2012) Levetiracetam suppresses neuronal network dysfunction and reverses synaptic and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(42), E2895-2903. DOI: 10.1073/pnas.1121081109
121. Xiao, R. (2016) Levetiracetam might act as an efficacious drug to attenuate cognitive deficits of Alzheimer's disease. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 16(5), 565-573. DOI: 10.2174/1568026615666150813144603
122. Hunsberger, H.C., Weitzner, D.S., Rudy, C.C., Hickman, J.E., Libell, E.M., Speer, R.R., Gerhardt, G.A., Reed, M.N. (2015) Riluzole rescues glutamate alterations, cognitive deficits, and tau pathology associated with P301L tau expression. *Journal of Neurochemistry*, 135(2), 381-394. DOI: 10.1111/jnc.13230
123. Sugiyama, A., Saitoh, A., Inagaki, M., Oka, J., Yamada, M. (2015) Systemic administration of riluzole enhances recognition memory and facilitates extinction of fear memory in rats. *Neuropharmacology*, 97, 322-328. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.06.007
124. Blasco, H., Mavel, S., Corcia, P., Gordon, P.H. (2014) The glutamate hypothesis in ALS: pathophysiology and drug development. *Current Medicinal Chemistry*, 21(31), 3551-3575. DOI: 10.2174/0929867321666140916120118
125. Giacobini, E. (1994) Therapy of Alzheimer disease: symptomatic or neuroprotective? *Journal of Neural Transmission. Supplementa*, 43, 211-217. PMID: 7884402
126. Knapp, M.J., Knopman, D.S., Solomon, P.R., Pendlebury, W.W., Davis, C.S., Gracon, S.I. (1994) A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *Journal of the American Medical Association*, 271(13), 985-991. DOI: 10.1001/jama.1994.03510370037029
127. Lane, R.M., He, Y. (2013) Butyrylcholinesterase genotype and gender influence Alzheimer's disease phenotype. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 9(2), e1-73. DOI: 10.1016/j.jalz.2010.12.005
128. Furukawa-Hibi, Y., Alkam, T., Nitta, A., Matsuyama, A., Mizoguchi, H., Suzuki, K., Moussaoui, S., Yu, Q.S., Greig, N.H., Nagai, T., Yamada, K. (2011) Butyrylcholinesterase inhibitors ameliorate cognitive dysfunction induced by amyloid-beta peptide in mice. *Behavioural Brain Research*, 225(1), 222-229. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.07.035
129. Inestrosa, N.C., Dinamarca, M.C., Alvarez, A. (2008) Amyloid-cholinesterase interactions. Implications for Alzheimer's disease. *The FEBS Journal*, 275(4), 625-632. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2007.06238.x
130. Macdonald, I.R., Rockwood, K., Martin, E., Darvesh, S. (2014) Cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease: is specificity the answer? *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(2), 379-384. DOI: 10.3233/JAD-140219
131. Froestl, W., Pfeifer, A., Muhs, A. (2013) Cognitive enhancers (nootropics). Part 3: drugs interacting with targets other than receptors or enzymes. disease-modifying drugs. *Journal of Alzheimer's Disease*, 34(1), 1-114. DOI: 10.3233/JAD-121729
132. Bhattacharya, S., Maelicke, A., Montag, D. (2015) Nasal Application of the Galantamine Pro-drug Memogain Slows

- Down Plaque Deposition and Ameliorates Behavior in 5X Familial Alzheimer's Disease Mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, 46(1), 123-136. DOI: 10.3233/JAD-142421
133. Weinreb, O., Amit, T., Bar-Am, O., Youdim, M.B. (2012) Ladostigil: a novel multimodal neuroprotective drug with cholinesterase and brain-selective monoamine oxidase inhibitory activities for Alzheimer's disease treatment. *Current Drug Targets*, 13(4), 483-494. DOI: 10.2174/138945012799499794
134. Scott, J. S., Goldberg, F.V., Turnbull, A.V. (2014) Medicinal Chemistry of Inhibitors of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 (11 β -HSD1). *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(11), 4466-4486. DOI: 10.1021/jm4014746
135. AstellasPharmaGlobalDevelopment. A Positron Emission Tomography Occupancy Study Using Ligand [11C]AS2471907 and Following Oral Dosing of ASP3662. Retrieved June 28, 2016, from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02194491>
136. Weinreb, O., Badinter, F., Amit, T., Bar-Am, O., Youdim, M.B. (2015) Effect of long-term treatment with rasagiline on cognitive deficits and related molecular cascades in aged mice. *Neurobiology of Aging*, 36(9), 2628-2636. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.009
137. Shadlinger, B.C., Xu, Y., Roger, J.H., Macphee, C.H., Handel, M., Baidoo, C.A., Magee, M., Lepore, J.J., Sprecher, D.L. (2014) Platelet aggregation unchanged by lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibition: results from an *in vitro* study and two randomized phase I trials. *PLOS ONE*, 9(1), e83094. DOI: 10.1371/journal.pone.0083094
138. GlaxoSmithKline. GSK2647544 RD, DDI in Healthy Young and Elderly Volunteers. Retrieved June 8, 2017, from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01978327>
139. Rosenbrock, H., Marti, A., Koros, E., Runge, F., Fuchs, H., Giovannini, R., Dorner-Ciossek, C. (2015) Improving synaptic plasticity and cognitive function in rodents by the novel phosphodiesterase 9A inhibitor bi409306. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 11(7), P612. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.06.852
140. NIH. New NIH-funded memory drug moves into Phase 1 clinical study. Retrieved December 30, 2015, from: <http://www.nih.gov/news-events/news-releases/new-nih-funded-memory-drug-moves-into-phase-1-clinical-study>
141. Sun, M.K., Hongpaisan, J., Lim, C. S., Alkon, D.L. (2014) Bryostatin-1 restores hippocampal synapses and spatial learning and memory in adult fragile x mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 349(3), 393-401. DOI: 10.1124/jpet.114.214098
142. Pradal, J., Zuluaga, M.F., Maudens, P., Waldburger, J.M., Seemayer, C.A., Doelker, E., Gabay, C., Jordan, O., Allemann, E. (2015) Intra-articular bioactivity of a p38 MAPK inhibitor and development of an extended-release system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 93, 110-117. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.03.017
143. Alam, J.J. (2015) Selective Brain-Targeted Antagonism of p38 MAPK α Reduces Hippocampal IL-1 β Levels and Improves Morris Water Maze Performance in Aged Rats. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(1), 219-227. DOI: 10.3233/JAD-150277
144. Lues, I., Weber, F., Meyer, A., Bühring, U., Hoffmann, T., Kühn-Wache, K., Manhart, S., Heiser, U., Pokorny, R., Chiesa, J. (2015) A phase 1 study to evaluate the safety and pharmacokinetics of PQ912, a glutaminyl cyclase inhibitor, in healthy subjects. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 1(3), 182-195. DOI: 10.1016/j.trci.2015.08.002
145. Takamura, Y., Ono, K., Matsumoto, J., Yamada, M., Nishijo, H. (2014) Effects of the neurotrophic agent T-817MA on oligomeric amyloid-beta-induced deficits in long-term potentiation in the hippocampal CA1 subfield. *Neurobiology of Aging*, 35(3), 532-536. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.037
146. Boxer, A.L., Lang, A.E., Grossman, M., Knopman, D.S., Miller, B.L., Schneider, L.S., Doody, R.S., Lees, A., Golbe, L.I., Williams, D.R., Corvol, J.C., Ludolph, A., Burn, D., Lorenzl, S., Litvan, I., Roberson, E.D., Hoglinger, G.U., Koestler, M., Jack, C.R., Jr., Van Deerlin, V., Randolph, C., Lobach, I.V., Heuer, H.W., Gozes, I., Parker, L., Whitaker, S., Hirman, J., Stewart, A.J., Gold, M., Morimoto, B.H. (2014) Davunetide in patients with progressive supranuclear palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet Neurology*, 13(7), 676-685. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70088-2
147. Jouroukhin, Y., Ostritsky, R., Assaf, Y., Pelled, G., Giladi, E., Gozes, I. (2013) NAP (davunetide) modifies disease progression in a mouse model of severe neurodegeneration: protection against impairments in axonal transport. *Neurobiology of Disease*, 56, 79-94. DOI: 10.1016/j.nbd.2013.04.012
148. Martínez-Morales, P.L., Revilla, A., Ocaña, I., González, C., Sainz, P., McGuire, D., Liste, I. (2013) Progress in Stem Cell Therapy for Major Human Neurological Disorders. *Stem Cell Reviews and Reports*, 9(5), 685-699. DOI: 10.1007/s12015-013-9443-6
149. Medipost. The Safety and The Efficacy Evaluation of NEUROSTEM®-AD in Patients With Alzheimer's Disease. Retrieved April 23, 2012, from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01297218>
150. Anand, R., Seiberling, M., Kamtchoua, T., Pokorny, R. (2007) Tolerability, safety and pharmacokinetics of the FGLL peptide, a novel mimetic of neural cell adhesion molecule, following intranasal administration in healthy volunteers. *Clinical Pharmacokinetics*, 46(4), 351-358. DOI: 10.2165/00003088-200746040-00007
151. FGL-L. (2006). *Drug Data Reports*, 28(11), 1006. from: https://journals.prous.com/journals/servlet/xmlxsl/pk_journals.xml_toc_pr?p_JournalID=1&p_IssueID=852
152. Eriksdotter-Jonhagen, M., Linderöth, B., Lind, G., Aladellie, L., Almkvist, O., Andreasen, N., Blennow, K., Bogdanovic, N., Jelic, V., Kadir, A., Nordberg, A., Sundstrom, E., Wahlund, L.O., Wall, A., Wiberg, M., Winblad, B., Seiger, A., Almkvist, P., Wahlberg, L. (2012) Encapsulated cell biodelivery of nerve growth factor to the Basal forebrain in patients with Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 33(1), 18-28. DOI: 10.1159/000336051
153. Jelinek, G.A., Weiland, T.J., Hadgkiss, E.J., Marck, C.H., Pereira, N., van der Meer, D.M. (2015) Medication use in a large international sample of people with multiple sclerosis: associations with quality of life, relapse rate and disability. *Neurological Research*, 37(8), 662-673. DOI: 10.1179/1743132815Y.0000000036
154. Lawson, D.H., Lee, S., Zhao, F., Tarhini, A.A., Margolin, K.A., Ernstoff, M.S., Atkins, M.B., Cohen, G.L., Whiteside, T.L., Butterfield, L.H., Kirkwood, J.M. (2015) Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Yeast-Derived Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) Versus Peptide Vaccination Versus GM-CSF Plus Peptide Vaccination Versus Placebo in Patients With No Evidence of Disease After Complete Surgical Resection of Locally Advanced and/or Stage IV Melanoma: A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group (E4697). *Journal of Clinical Oncology*, 33(34), 4066-4076. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.0500

155. Garcia, J.A., Elson, P., Tyler, A., Triozzi, P., Dreicer, R. (2014) Sargramostim (GM-CSF) and lenalidomide in castration-resistant prostate cancer (CRPC): results from a phase I-II clinical trial. *Urologic Oncology*, 32(1), 33 e11-37. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.12.004
156. Marsh, S.E., Abud, E.M., Lakatos, A., Karimzadeh, A., Yeung, S.T., Davtyan, H., Fote, G.M., Lau, L., Weinger, J.G., Lane, T.E., Inlay, M.A., Poon, W.W., Blurton-Jones, M. (2016) The adaptive immune system restrains Alzheimer's disease pathogenesis by modulating microglial function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(9), E1316-1325. DOI: 10.1073/pnas.1525466113
157. McGeer, P.L., Akiyama, H., Itagaki, S., McGeer, E.G. (1989) Immune system response in Alzheimer's disease. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 16(4 Suppl), 516-527. DOI: 10.1017/S0317167100029863
158. Deardorff, W.J., Grossberg, G.T. (2017) Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease: evidence for NSAIDs and novel therapeutics. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 17(1), 17-32. DOI: 10.1080/14737175.2016.1200972
159. Shin, J.H., Lee, Y.A., Lee, J.K., Lee, Y.B., Cho, W., Im, D.S., Lee, J.H., Yun, B.S., Springer, J.E., Gwag, B.J. (2012) Concurrent blockade of free radical and microsomal prostaglandin E synthase-1-mediated PGE2 production improves safety and efficacy in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurochemistry*, 122(5), 952-961. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2012.07771.x
160. GliaCure. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of Single Ascending Doses of GC021109 in Healthy Subjects (NCT02254369). Retrieved February 18, 2015, from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02254369>
161. Huang, W.J., Zhang, X., Chen, W.W. (2016) Role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biomedical Reports*, 4(5), 519-522. DOI: 10.3892/br.2016.630
162. Butchart, J., Brook, L., Hopkins, V., Teeling, J., Puntener, U., Culliford, D., Sharples, R., Sharif, S., McFarlane, B., Raybould, R., Thomas, R., Passmore, P., Perry, V.H., Holmes, C. (2015) Etanercept in Alzheimer disease: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Neurology*, 84(21), 2161-2168. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001617
163. Lee, D.S., Choi, J., Kim, S.H., Kim, S. (2014) Ameliorating effects of HX106N, a water-soluble botanical formulation, on A β 25-35-induced memory impairment and oxidative stress in mice. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 37(6), 954-960. DOI: 10.1248/bpb.b13-00906
164. Shen, C., Chen, L., Jiang, L., Lai, T.Y. (2015) Neuroprotective effect of epigallocatechin-3-gallate in a mouse model of chronic glaucoma. *Neuroscience Letters*, 600, 132-136. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.06.002
165. SKChemicals. A Confirmatory Trial of SK-PC-B70M in Mild to Moderate Alzheimer's Disease. Retrieved November 26, 2013, from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01249196>
166. Yang, G., Wang, Y., Sun, J., Zhang, K., Liu, J. (2016) Ginkgo Biloba for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 16(5), 520-528. DOI: 10.2174/1568026615666150813143520
167. WhaninPharmaceuticalCompany. An Efficacy and Safety Study of INM-176 for the Treatment of Patients With Alzheimer Type Dementia. Retrieved June 13, 2011, from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01245530>
168. Farias, G.A., Guzman-Martinez, L., Delgado, C., Maccioni, R.B. (2014) Nutraceuticals: a novel concept in prevention and treatment of Alzheimer's disease and related disorders. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(2), 357-367. DOI: 10.3233/JAD-132741
169. Li, F., Gong, Q., Dong, H., Shi, J. (2012) Resveratrol, a neuroprotective supplement for Alzheimer's disease. *Current Pharmaceutical Design*, 18(1), 27-33. DOI: 10.2174/138161212798919075
170. Turner, R.S., Thomas, R.G., Craft, S., van Dyck, C.H., Mintzer, J., Reynolds, B.A., Brewer, J.B., Rissman, R.A., Raman, R., Aisen, P.S. (2015) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology*, 85(16), 1383-1391. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002035
171. Zhai, P., Xia, C. L., Tan, J.H., Li, D., Ou, T.M., Huang, S.L., Gu, L.Q., Huang, Z.S. (2015) Syntheses And Evaluation Of Asymmetric Curcumin Analogues As Potential Multifunctional Agents For The Treatment Of Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 12(5), 403-414. DOI: 10.2174/1567205012666150504151120
172. Kume, K., Hanyu, H., Sakurai, H., Takada, Y., Onuma, T., Iwamoto, T. (2012) Effects of telmisartan on cognition and regional cerebral blood flow in hypertensive patients with Alzheimer's disease. *Geriatrics & Gerontology International*, 12(2), 207-214. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2011.00746.x
173. Shindo, T., Takasaki, K., Uchida, K., Onimura, R., Kubota, K., Uchida, N., Irie, K., Katsurabayashi, S., Mishima, K., Nishimura, R., Fujiwara, M., Iwasaki, K. (2012) Ameliorative effects of telmisartan on the inflammatory response and impaired spatial memory in a rat model of Alzheimer's disease incorporating additional cerebrovascular disease factors. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 35(12), 2141-2147. DOI: 10.1248/bpb.b12-00387
174. Accera. AC-1204 26-Week Long Term Efficacy Response Trial With Optional Open-label Ext (NOURISH-AD). Retrieved May 17, 2017, from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01741194>
175. Sun, X.J., Zhao, L., Zhao, N., Pan, X.L., Fei, G.Q., Jin, L.R., Zhong, C.J. (2012) Benfotiamine prevents increased beta-amyloid production in HEK cells induced by high glucose. *Neuroscience Bulletin*, 28(5), 561-566. DOI: 10.1007/s12264-012-1264-0
176. O'Hare, E., Jeggo, R., Kim, E.M., Barbour, B., Walczak, J.S., Palmer, P., Lyons, T., Page, D., Hanna, D., Meara, J.R., Spanswick, D., Guo, J.P., McGeer, E.G., McGeer, P.L., Hobson, P. (2016) Lack of support for bexarotene as a treatment for Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 100, 124-130. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.04.020
177. Cramer, P.E., Cirrito, J.R., Wesson, D.W., Lee, C.Y., Karlo, J.C., Zinn, A.E., Casali, B.T., Restivo, J.L., Goebel, W.D., James, M.J., Brunden, K.R., Wilson, D.A., Landreth, G.E. (2012) ApoE-directed therapeutics rapidly clear beta-amyloid and reverse deficits in AD mouse models. *Science*, 335(6075), 1503-1506. DOI: 10.1126/science.1217697
178. Fukasawa, H., Nakagomi, M., Yamagata, N., Katsuki, H., Kawahara, K., Kitaoka, K., Miki, T., Shudo, K. (2012) Tamibarotene: a candidate retinoid drug for Alzheimer's disease. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 35(8), 1206-1212. DOI: 10.1248/bpb.b12-00314
179. Ormerod, A.D., Thind, C.K., Rice, S.A., Reid, I.C., Williams, J.H., McCaffery, P.J. (2012) Influence of isotretinoin on hippocampal-based learning in human subjects. *Psychopharmacology (Berlin)*, 221(4), 667-674. DOI: 10.1007/s00213-011-2611-y
180. Lerner, A.J., Gustaw-Rothenberg, K., Smyth, S., Casadesu, G. (2012) Retinoids for treatment of Alzheimer's disease. *Biofactors*, 38(2), 84-89. DOI: 10.1002/biof.196

181. Kelley, B.J. Glasser, S. (2014) Cognitive effects of statin medications. *CNS Drugs*, 28(5), 411-419. DOI: 10.1007/s40263-014-0147-5
182. Kurata, T., Miyazaki, K., Kozuki, M., Morimoto, N., Ohta, Y., Ikeda, Y., Abe, K. (2011) Progressive neurovascular disturbances in the cerebral cortex of Alzheimer's disease-model mice: protection by atorvastatin and pitavastatin. *Neuroscience*, 197, 358-368. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.09.030
183. Zhang, Y.Y., Fan, Y.C., Wang, M., Wang, D., Li, X.H. (2013) Atorvastatin attenuates the production of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in the hippocampus of an amyloid β -42-induced rat model of Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging*, 8, 103-110. DOI: 10.2147/CIA.S40405
184. Barone, E., Mancuso, C., Di Domenico, F., Sultana, R., Murphy, M.P., Head, E., Butterfield, D.A. (2012) Biliverdin reductase-A: a novel drug target for atorvastatin in a dog pre-clinical model of Alzheimer disease. *Journal of Neurochemistry*, 120(1), 135-146. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07538.x
185. Tong, X.K., Lecrux, C., Rosa-Neto, P., Hamel, E. (2012) Age-dependent rescue by simvastatin of Alzheimer's disease cerebrovascular and memory deficits. *Journal of Neuroscience*, 32(14), 4705-4715. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0169-12.2012
186. Sano, M., Bell, K.L., Galasko, D., Galvin, J.E., Thomas, R.G., van Dyck, C.H., Aisen, P.S. (2011) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology*, 77(6), 556-563. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318228bf11
187. Liang, T., Li, R., Cheng, O. (2015) Statins for Treating Alzheimer's Disease: Truly Ineffective? *European Neurology*, 73(5-6), 360-366. DOI: 10.1159/000382128
188. Godyn, J., Jonczyk, J., Panek, D., Malawska, B. (2016) Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. *Pharmacological Reports*, 68(1), 127-138. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.07.006
189. Beth Israel Deaconess Medical Center. Memory Aid by Intranasal Insulin in Diabetes (MemAID) (MemAID). Retrieved October 19, 2017, from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02415556>
190. Claxton, A., Baker, L.D., Hanson, A., Trittschuh, E.H., Cholerton, B., Morgan, A., Callaghan, M., Arbuckle, M., Behl, C., Craft, S. (2015) Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's disease dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(3), 897-906. DOI: 10.3233/JAD-141791
191. Egeffjord, L., Gejl, M., Moller, A., Braendgaard, H., Gotttrup, H., Antropova, O., Moller, N., Poulsen, H.E., Gjedde, A., Brock, B., Rungby, J. (2012) Effects of liraglutide on neurodegeneration, blood flow and cognition in Alzheimer's disease - protocol for a controlled, randomized double-blinded trial. *Danish Medical Journal*, 59(10), A4519. PMID: 23158895
192. Bomba, M., Ciavardelli, D., Silvestri, E., Canzoniero, L.M., Lattanzio, R., Chiappini, P., Piantelli, M., Di Ilio, C., Consoli, A., Sensi, S.L. (2012) Exenatide promotes cognitive enhancement and positive brain metabolic changes in PS1-KI mice but has no effects in 3xTg-AD animals. *Cell Death & Disease*, 4, e612. DOI: 10.1038/cddis.2013.139
193. Shah, R.C., Matthews, D.C., Andrews, R.D., Capuano, A.W., Fleischman, D.A., VanderLugt, J.T., Colca, J.R. (2014) An evaluation of MSDC-0160, a prototype mTOT modulating insulin sensitizer, in patients with mild Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 11(6), 564-573. DOI: 10.2174/1567205011666140616113406
194. Sato, T., Hanyu, H., Hirao, K., Kanetaka, H., Sakurai, H., Iwamoto, T. (2011) Efficacy of PPAR- γ agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*, 32(9), 1626-1633. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.009
195. Lupin. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Comparative, Multicenter, Phase 2 Clinical Study to Evaluate Efficacy and Safety of Two Doses of LND101001 Monotherapy in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease (EudraCT 2013-001851-11). Retrieved June 19, 2015, from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001851-11/GB/>
196. Yaari, R., Hake, A. (2015) Alzheimer's disease clinical trials: past failures and future opportunities. *Clinical Investigation*, 5(3), 297-309. DOI: 10.4155/cli.14.127
197. Merck&Co. Efficacy and Safety of MK-7622 as Adjunct Therapy in Participants With Alzheimer's Disease (MK-7622-012) (NCT01852110). Retrieved March 12, 2018, from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01852110>
198. Garakani, A., Murrough, J.W., Iosifescu, D.V. (2014) Advances in Psychopharmacology for Anxiety Disorders. *FOCUS*, 12(2), 152-162. DOI: 10.1176/appi.focus.12.2.152
199. Lavrovsky, Y., Ivachtchenko, A.V., Morozova, M., Salimov, R.M., Kasey, V. (2010) Preclinical and early clinical studies of AVN-101, a novel balanced molecule for the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 6(4), S583. DOI: 10.1016/j.jalz.2010.05.1984
200. RegeneraPharma. A Randomized SAD and MAD Study Evaluating the Safety and Tolerability of RPH201 in Healthy Subjects and in Adults With Alzheimer's Disease (NCT01513967). Retrieved December 06, 2016, from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01513967>
201. Gutzmann, H., Hadler, D. (1998) Sustained efficacy and safety of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease: update on a 2-year double-blind multicentre study. *Journal of Neural Transmission. Supplementa*, 54, 301-310. DOI: 10.1007/978-3-7091-7508-8_30
202. Bukatina, E.E., Grigor'eva, I.V., Sokol'chik, E.I. (1993) The effectiveness of amiridin in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 23(1), 83-89. DOI: 10.1007/BF01182643
203. Qian, Z.M., Ke, Y. (2014) Huperzine A: Is it an Effective Disease-Modifying Drug for Alzheimer's Disease? *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 216. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00216
204. Salomone, S., Caraci, F., Leggio, G.M., Fedotova, J., Drago, F. (2012) New pharmacological strategies for treatment of Alzheimer's disease: focus on disease modifying drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(4), 504-517. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04134.x
205. Corbett, A., Pickett, J., Burns, A., Corcoran, J., Dunnett, S.B., Edison, P., Hagan, J.J., Holmes, C., Jones, E., Katona, C., Kearns, I., Kehoe, P., Mudher, A., Passmore, A., Shepherd, N., Walsh, F., Ballard, C. (2012) Drug repositioning for Alzheimer's disease. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(11), 833-846. DOI: 10.1038/nrd3869
206. Ustyugov, A., Shevtsova, E., Bachurin, S. (2015) Novel Sites of Neuroprotective Action of Dimebon (Latrepidine). *Molecular Neurobiology*, 52(2), 970-978. DOI: 10.1007/s12035-015-9249-4
207. Schneider, L.S., Mangialasche, F., Andreasen, N., Feldman, H., Giacobini, E., Jones, R., Mantua, V., Mecocci, P., Pani, L., Winblad, B., Kivipelto, M. (2014) Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 251-283. DOI: 10.1111/joim.12191

208. Iqbal, K., Grundke-Iqbal, I. (2007) Developing pharmacological therapies for Alzheimer disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64(17), 2234-2244. DOI: 10.1007/s00018-007-7221-9
209. Pal, R., Larsen, J. P., Moller, S.G. (2015) The Potential of Proteomics in Understanding Neurodegeneration. *International Review of Neurobiology*, 121, 25-58. DOI: 10.1016/bs.irn.2015.05.002
210. Whalen, J. Experimental Alzheimer's Drug Fails in Clinical Trial. *The Wall Street Journal*. Retrieved July 27, 2016, from: <http://www.wsj.com/articles/experimental-alzheimers-drug-fails-in-clinical-trial-1469652756>
211. American Academy of Neurology. Women's Better Verbal Memory Skills May Mask Early Signs of Alzheimer's. Retrieved October 05, 2016, from: <https://www.aan.com/PressRoom/Home/PressRelease/1496>
212. Begley, S. (2016) Alzheimer's researchers see the over years of missteps after latest drug failure. Retrieved July 28, 2016, from: <https://www.statnews.com/2016/07/28/alzheimers-drug-failure>
213. Mangialasche, F., Solomon, A., Winblad, B., Mecocci, P., Kivipelto, M. (2010) Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *The Lancet Neurology*, 9(7), 702-716. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70119-8

Поступила: 08. 05. 2018.
Принята к публикации: 09. 07. 2018.

CURRENT TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE AND THEIR CLINICAL TRIALS

S.O. Bachurin, E.V. Bovina, A.A. Ustyugov*

Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences,
1 Severny proezd, Moscow region, Chernogolovka, 142432 Russia; * e-mail: bovina_e@ipac.ac.ru

Intracellular and extracellular accumulation of fibrillary proteins, beta-amyloid and hyperphosphorylated Tau, in patients with Alzheimer's disease (AD) leads to chronic and progressive neurodegenerative process. Overaccumulation of aggregates results in synaptic dysfunction and inevitable neuronal loss. Although the exact molecular pathways of the AD still require better understanding, it is clear this neuropathology is a multifactorial disorder where the advanced age is the main risk factor. Lately, several dozens of drug candidates have succeeded to phase II clinical trials; however, none has passed phase III. In this review we summarize existing data on anti-AD therapeutic agents currently undergoing clinical trials and included in the public websites www.clinicaltrials.gov and Alzforum.org as well as the Thomson Reuters "Integrity" database. We revealed three major trends in AD drug discovery. First, developing of "disease-modifying agents" could potentially slow the progression of structural and functional abnormalities in the central nervous system providing sustainable improvements of cognitive functions, which persist even after drug withdrawal. Secondly, the focused design of multitargeted drugs acting on multiple key molecular pathways. Finally, the repositioning of drugs that are already available on the market for the novel (anti-AD) application provides a promising strategy for finishing clinical trials and re-marketing.

Key words: Alzheimer's disease; neurodegenerative diseases; multitarget compounds; disease-modifying drugs; repositioning of drugs

ACKNOWLEDGMENTS

The study was conducted in accordance to the Research Topic No. 48.8 "The search and determination of the mechanisms of neuroprotectors and stimulators of cognitive functions" in the framework of the State Task of the Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences (Topic: No: 0090-2017-0019).