

# Current Approaches in Alzheimer's Disease Treatment

## Alzheimer Hastalığı Tedavisindeki Güncel Yaklaşımlar

Makbule Dilara Odabaşı<sup>1</sup>  
ORCID: 0000-0001-6975-3180  
Tuba Tüylü Küçükkılınç<sup>2\*</sup>  
ORCID: 0000-0003-1566-0717

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Eczacılık  
Fakültesi 06100 Ankara

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Eczacılık  
Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı  
06100 Ankara

### Corresponding author:

Tuba Tüylü Küçükkılınç  
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Biyokimya Anabilim Dalı 06100 Ankara  
Tel: +90312 3051499  
E-mail: ttuylu@hacettepe.edu.tr

Received date : 22.06.2021

Accepted date : 26.11.2021

DOI: [10.52794/hujpharm.955421](https://doi.org/10.52794/hujpharm.955421)

### ÖZET

Alzheimer hastalığı bilişsel ve hafıza bozukluğu ile karakterize, ilerleyici ve geri dönüşü olmayan sinir hücrelerinin hasarına yol açan bir hastalıktır. Bu hastalık dünyanın önde gelen demans nedenidir ve Alzheimer hastalarının popülasyonu hızla artmaktadır. Hastalığın etiolojisinin henüz tam olarak belirlenememesi, hasta popülasyonunun yıllar geçtikçe artması, radikal bir tedavinin olmayışı, hastaların yaşam kalitesini düşürmesi gibi sebepler hastalığın önemini arttırmakta ve araştırmacıları bu alana yönlendirmektedir. Bu derlemede Alzheimer hastalığı ile ilgili genel bilgiler ve güncel tedavi yaklaşımları incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer hastalığı tedavisi, amiloid beta, tau proteini, yeni ilaçlar, çok hedefli strateji

### ABSTRACT

Alzheimer's disease is a disease that causes progressive and irreversible damage to nerve cells, characterized by cognitive and memory impairment. It is the world's leading cause of dementia and the population of Alzheimer's patients is growing rapidly. The reasons such as the etiology of the disease not being determined yet, the increase in the patient population over the years, the lack of a radical treatment, the decrease in the quality of life of the patients increase the importance of the disease and direct the researchers to this field. In this review, general information about Alzheimer's and current treatment approaches that modify and improve the disease are examined.

**Keywords:** Alzheimer's Disease treatment, amyloid beta, tau protein, new drugs, multi-target strategy.

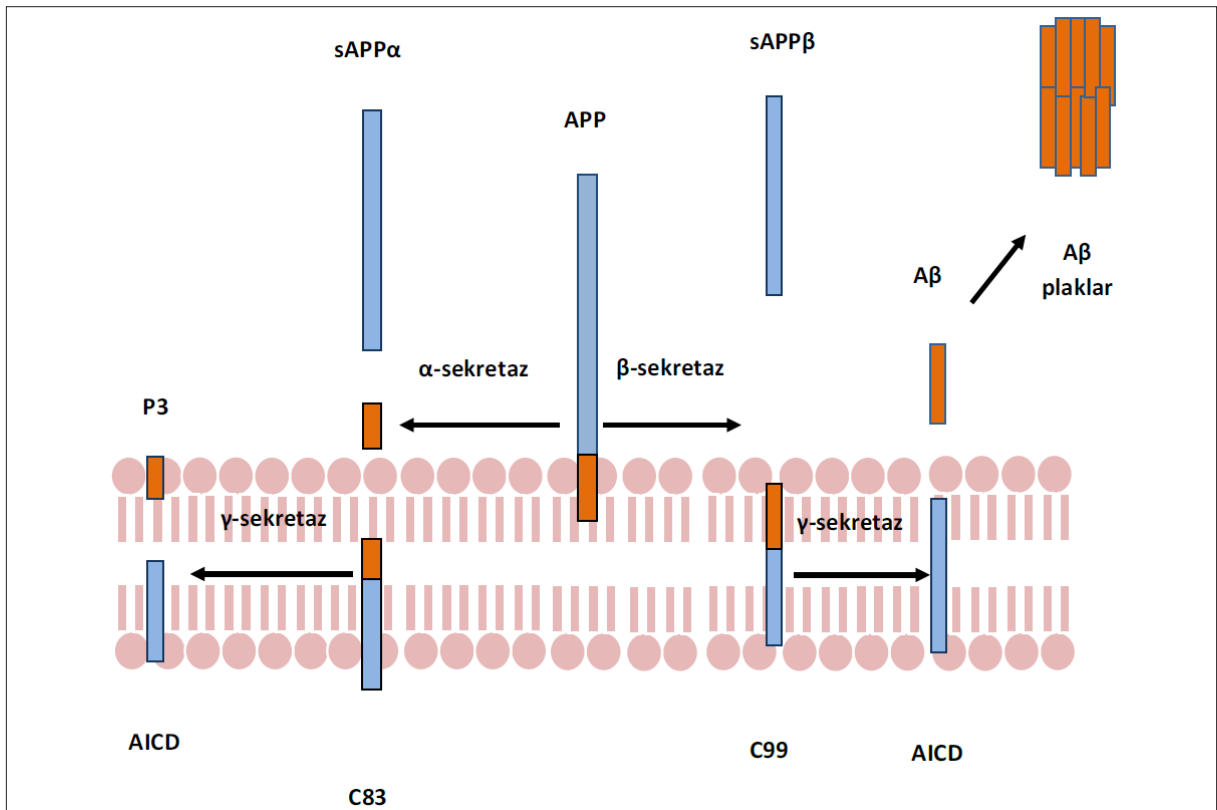
## 1. GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), amiloid- $\beta$  (A $\beta$ ) ve tau birikimiyle merkezi sinir sisteminde (MSS) nöronların kaybı sonucu bellek ve bilişsel bozukluklar ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır ve prevalansı hızla artmaktadır. AH'nın temel patolojik özelliği amiloid plaklarının (Ap) hücre dışı agregatları ve hiperfosforile tau'dan oluşan nörofibriller yumakların (NFY) hücre içi agregasyonlarıdır [1]. Patolojiye yol açan faktörler arasında kolinjerjik disfonksiyon, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve nöral sinaps kaybı sayılabilir [2]. Hastalıktaki bu hızlı artış tedavinin daha da önem kazanmasına ve araştırmacıların güncel tedavi yaklaşımlarına yönelmesine yol açmıştır. Mevcut tedaviler çoğunlukla semptomatik olup, bilişsel işlevi iki farklı etki yoluyla iyileştirmeyi amaçlamaktadır: Kolinjerjik sistemin agonizmi ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün antagonizmi. Onaylanan üç kolinesteraz inhibitörü (ChEI) ilaç vardır: rivastigmin, donepezil, galantamin. NMDA reseptör antagonisti olarak onaylanan tek ilaç memantindir [3]. 2021 yılının Haziran ayında FDA onayı alan Aducanumab

ise, A $\beta$  agregatlarını hedefleyen anti-A $\beta$  antikor olup, AH için onaylanan ilk antikor tedavisidir [4]. AH ile ilgili amiloid ve tau hipotezi, kolinjerjik nöron hasarı, oksidatif stres gibi birçok hipotez ileri sürülmüş ve bu hipotezlere dayalı olarak ilaç geliştirilmesine çaba gösterilmiştir [5].

## 2. AMİLOİD HİPOTEZİNİ HEDEF ALAN İLAÇLAR

AH'de gözlemlenen nörodejenerasyon ve demansın altında yatan nedenin disfonksiyonel A $\beta$  metabolizması olduğu düşünülmektedir. Amiloid öncü proteinin (APP) çeşitli enzimler aracılığıyla proteolizinden nörotoksik A $\beta$  peptidinin üretilmesi, AH'nın gelişiminde kritik bir adımdır (Şekil 1). Bu nedenle, AH farmakoterapilerinin geliştirilmesi için stratejiler: A $\beta$  üretiminin ve kümelenmesinin engellenmesi, temizlenmesinin teşvik edilmesidir. Bu stratejilerin patolojik nöron kaybını ve bilişsel gerilemeyi durduracağı ve/veya tersine çevireceği düşünülmektedir [6].



Şekil 1. Amiloid prekürsör proteinin (APP) proteolitik işlenmesi.

**Tablo 1.** BACE-1 inhibitörlerinin klinik çalışmaları [11].

İlaç	Firma	Çalışma Popülasyonu	Evre	Sonuçlar/Durum
Verubecestat (MK-8931)	Merck	Hafif ila orta düzeyde AH	II/ III	Bilişsel veya işlevsel gelişme gözlenmemiştir. Daha fazla yan etki gözlenmiştir.
Lanabecestat (AZD3293/ LY3314814)	AstraZeneca/ Eli Lilly	Prodromal AH; Hafif AH	II/ III III	Bilişsel veya işlevsel gelişme gözlenmemiştir. İlaç iyi tolere edilmiş ancak daha fazla olumsuz etki gözlenmiştir.
Atabecestat (JNJ-54861911)	Janssen	Klinik öncesi AH (yüksek A $\beta$ seviyeleri, normal biliş)	II/ III	Bilişte azalma ve artmış yan etki (hepatotoksosite) gözlenmemiştir.
Umibecestat (CNP520)	Amgen/ Novartis	Klinik öncesi AH (Normal Biliş, ApoE4 taşıyıcıları, yüksek A $\beta$ )	II/ III	Bilişte azalma ve artmış yan etki gözlenmemiştir.
Elenbecestat (E2609)	Eisai / Biogen	Prodromal'den Hafif AH'ye	III	Bilişsel gelişme olmazken, daha fazla yan etki gözlenmemiştir.

### 2.1. A $\beta$ Üretiminin Azaltılması

A $\beta$  toksisitesini azaltmak için ilaç molekülleri geliştirmek amacıyla yapılan araştırmalar,  $\beta$ - ve  $\gamma$ -sekretaz inhibitörleri ile A $\beta$  üretimini azaltmaya ve  $\alpha$ -sekretaz aktivatörleri ile A $\beta$  klirensini artırmaya odaklanmıştır [7].

### 2.2. $\beta$ -sekretaz İnhibitörleri

$\beta$ -sekretaz (BACE) enzimleri APP'yi kesen transmembran aspartil proteazlar olarak tanımlanmıştır. BACE-1 enzimi,  $\gamma$ -sekretaz bölünmesi sırasında A $\beta$ 'ların oluşumuna yol açan C99 fragmanını serbest bırakmak için APP'yi parçalayan BACE enzimidir (Şekil 1) [8]. APP'nin BACE-1 tarafından kesilmesi, A $\beta$  üretiminde hız sınırlayıcı adımdır ve bu nedenle BACE-1, AH'nin tedavisi için önemli bir hedefdir [9]. Klinik kullanım için BACE-1 inhibitörleri geliştirmek amacıyla yapılan birçok çalışma, düşük oral biyoyararlanım, düşük kan beyin bariyeri (KBB) penetrasyonu ve karaciğer toksisitesi nedeniyle başarısız olmuştur (Tablo 1) [10].

### 2.3. $\gamma$ -sekretaz İnhibitörleri

$\gamma$ -sekretaz, membrana gömülü aspartil proteaz kompleksidir. BACE ile birlikte, APP'den A $\beta$  üretir [12]. APP'ye ek olarak, insan vücudunda  $\gamma$ -sekretazın reaksiyona girebileceği fazla sayıda substrat vardır; bunların çoğu nöronal substratlardır.  $\gamma$ -sekretaz hücre farklılaşması, çoğalması ve hayatta kalma gibi birçok süreci kontrol eder [13]. Bu enzim, APP dışındaki birçok substratı keser ve bunlardan en önemlilerinden biri Notch proteindir. Notch sinyala-

linin, bağışıklık sistemi ve gastrointestinal sistemin farklılaşma süreçlerinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle  $\gamma$ -sekretazın spesifik olmayan inhibitörleri ciddi yan etkilere özellikle de gastrointestinal toksisiteye neden olabilmektedir. Notch'un bölünmesini etkilemeden APP'nin  $\gamma$ -sekretaz bölünmesinin seçici olarak inhibisyonu, AH tedavisine yönelik ilaç geliştirme stratejilerinde ana hedefdir [14]. Bu unsur,  $\gamma$ -sekretaz inhibitörlerinin klinik çalışmalarındaki başarısızlığın nedeni gibi görünmektedir (Tablo 2) [15].

### 2.4. $\alpha$ -sekretaz Modülatörleri

APP aynı zamanda  $\alpha$ -sekretaz tarafından yıkılan bir substrattır. APP'nin  $\alpha$ -sekretaz ile bölünmesi sonucu nöroprotektif çözünebilir APP $\alpha$  (sAPP $\alpha$ ) oluşur.  $\alpha$ -sekretaz bölünmesi A $\beta$  sekansı içinde 16. ve 17. amino asit arasında meydana gelir ve bu nedenle A $\beta$  oluşumunu engeller.  $\alpha$ -sekretaz, sAPP $\alpha$ 'ları serbest bırakır ve C-terminal fragmanı olan C83 membranında tutulur. C83'ün  $\gamma$ -sekretaz tarafından bölünmesi, amiloidojenik olmayan peptit olan p3'ü oluşturur [16, 17].  $\alpha$  ve  $\beta$ -sekretaz, APP'nin ilk bölünmesi için rekabet etmektedir ve A $\beta$  üretimi üzerinde ters etkileri vardır. APP'nin  $\alpha$ -sekretaz ile bölünmesinin teşvik edilmesinin ve sAPP $\alpha$ 'nın artışının AH tedavisi için terapötik bir strateji olabileceği düşünülmüştür (Tablo 3).

$\alpha$ -sekretaz, ADAM (disintegrin ve metaloproteaz) proteaz ailesinin bir üyesidir [18, 19]. ADAM10, hem Notch reseptörlerinin proteolizinden sorumlu olduğu ve hem de  $\alpha$ -sekretaz bölünmesini katalize

**Tablo 2.**  $\gamma$ -sekretaz inhibitör ve modölatörlerinin klinik çalışmaları [15].

İlaç	Farmakoloji ve Klinik Değerlendirme	Deneme	Durdurulma Nedeni
Semagacestat (LY-450139)	Hayvan modellerinde ve insanlarda plazmada ve MSS'de A $\beta$ azaltılması	Faz III 2012'de sona erdi.	Klinik etkinliği yok. Yan etkileri: cilt kanseri, enfeksiyonlar ve bilişsel işlevde kötüleşme
Avagacestat (BMS-708163)	$\gamma$ -sekretaz inhibisyonu, A $\beta$ üretiminde azalma	Faz II, 2012'de sona erdi.	Yan etkiler: Serebral mikrohemoraji, glikozüri, melanom dışı cilt kanseri ve bilişsel gerilemenin hızlanması
EVP-0962 (FRM-0962)	A $\beta$ 1-42 üretiminde azalma, ve AH'ye bağlı nöroinflamasyonun azalması	Faz II, 2016'da sona erdi.	Uygulanamaz.
Pinitol (NIC5-15)	$\gamma$ -sekretazı inhibe ederek A $\beta$ üretimini azaltır. Aynı zamanda insüline hassasiyeti arttırmaktadır.	Faz II denemelerinde (2021 yılı sonunda tamamlanacak)	
NGP 555	A $\beta$ 42 ve A $\beta$ 40 üretiminin güçlü inhibisyonu	Faz I, 2018'de sona erdi.	

**Tablo 3.**  $\alpha$ -sekretazı uyaran bileşikler

Bileşik	Etkisi
Bryostatin-1	Bir makrolid lakton olan Bryostatin-1, PKC $\epsilon$ 'un güçlü bir aktivatörüdür. Bryostatin 1'in hafızayı ve öğrenmeyi geliştirdiği, A $\beta$ 'leri azalttığı bildirilmiştir. Şu anda klinik deneme aşamasındadır [24].
Benzolaktamlar	Benzolaktamların PKC'ye bağlandığı ve 8-(1-desinil) benzolaktam'ın sAPP $\alpha$ salgılanmasını artırdığı gösterilmiştir [25].
Forbol esterler	PKC'nin forbol esterler tarafından aktivasyonunun, sAPP $\alpha$ 'yı arttırdığı ve A $\beta$ toksisitesini önlediği gösterilmiştir. Ancak, forbol esterler tümör destekleyicileridir ve bu nedenle klinik uygulama için uygun değildir [26].
Etazolat hidroklorür (EHT 0202)	AH'de hem potansiyel hastalık modifiye edici hem de semptomatik tedavi özellikleri gösteren, $\alpha$ -sekretaz aktivitesini arttıran ve aynı zamanda bir GABA-A (Gama-Aminobütirik asit A) reseptör modölatörü olan bir bileşiktir [27].
Östrojen	$\alpha$ -sekretaz aktivitesini artırması nedeniyle nöroprotektif olduğu bilinmektedir [28].
Epigallokateşin-3-gallat(EGCG)	Yeşil çay polifenolu EGCG'nin, APP'nin kesilmesini modüle ederek A $\beta$ seviyelerini düşürmede yararlı bir role sahip olduğu gösterilmiştir [29].
Statinler	Statin alan kişilerin AH riskinde belirgin bir azalma görülmüş ve bunun altında yatan mekanizmalar anlaşılabilmiştir, ancak bir hipotez statinlerin $\alpha$ -sekretaz aktivasyonu yoluyla sAPP $\alpha$ seviyelerini artırması ile ilişkilidir. In vitro çalışmalarda; lovastatin, atorvastatin, simvastatin ve rosuvastatinin insan hücre hatlarında sAPP $\alpha$ oluşmasını uyardığı gösterilmiştir [30].
Retinoidler	AH'de retinoid metabolizmasının bozulduğu bulgusu, doğal ve sentetik retinoidlerin preklin ve klinik çalışmalara yol açmıştır. Aromatik bir retinoid olan Asitretin'in, $\alpha$ -sekretaz ADAM10'u uyarak fare modellerinde ve hasta insanlarda antiamiloidojenik bir etkisi olduğu bulunmuştur [31]. Retinoid asit reseptörünü aktive eden Tamibaroten'in $\alpha$ -sekretazı artırarak APP kesimi üzerinde yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir [32].
Melatonin	Melatoninin AH patolojisindeki yararlı etkisi çok yönlüdür, bunlardan biri de ADAM10'u yukarı-regüle ederek APP'nin $\alpha$ -sekretaz aracılığıyla kesilmesini uyarmasıdır [28].
5-hidroksitriptamin 4 (5-HT4) reseptör agonistleri	5-HT 4 reseptörü, bellek ve APP kesiminin düzenlenmesindeki rolü nedeniyle $\alpha$ -sekretazın modölatörü olarak ilgi görmektedir. Bu reseptörün agonistleri, fare modelinde A $\beta$ yükünde azalma ve artmış sAPP $\alpha$ salgılanmasına neden olmaktadır [33].

ettiği için önemlidir [20].  $\alpha$ -sekretaz aktivitesinin düzenlenmesinde yer alan sinyal iletim yollarının uyarılması, APP'nin  $\alpha$ -sekretaz ile bölünmesini teşvik etmek için bir strateji olabilir. Protein kinaz C (PKC), mitojenle aktive olan protein kinazlar, tirozin kinazlar ve kalsiyum aracılı yolların  $\alpha$ -sekretaz aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir ve bu yollarla  $\alpha$ -sekretazı uyaran bileşikler geliştirmek mümkündür [21]. PKC, hücre zarı boyunca çeşitli sinyalleri ileten ve birçok hücre içi  $Ca^{2+}$ 'ye bağımlı metabolik süreci düzenleyen bir protein kinazdır [22]. PKC aktivitesini artıran ilaçlar, APP'nin  $\alpha$ -sekretaz ile kesilmesini aktive eder, sAPP $\alpha$ 'yı oluşturur ve A $\beta$  oluşumunu önler [23].

## 2.5. Non Steroidal Antienflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Nöroinflamasyon hastalık patogenezinde önemli bir faktördür [34]. Enflamatuvar sitokinler, APP'nin kesilmesine ve A $\beta$ 'nin birikmesine doğrudan müdahale eder. Bunun engellenmesinin hastalığın ilerleme hızını azaltacağı hipotezi ve NSAİİ'lerin uzun süreli kullanımının AH'nin başlangıcına karşı koruyuculuğunu gösteren çalışmalar, AH'de farklı NSAİİ'lerin denenmesini teşvik etmiştir [35]. Bazı çalışmalar, NSAİİ'lerin A $\beta$ 'nin oluşumuna doğrudan etkisiyle AH riskini azaltabileceğini göstermektedir. Bazı çalışmalarda ise bu ilaçların A $\beta$  etkisinden bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle, NSAİİ'lerin AH'deki etki mekanizması belirsizdir [36].

Üzerinde çalışılan yaklaşık 20 NSAİİ'nin A $\beta$ 42 üzerindeki etkileri test edilmiş ve bazı moleküllerin A $\beta$ 42 düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir. Bu NSAİİ'ler, transgenik farelerde test edilmiş ve indometazin, diklofenak, diflunisal, flurbiprofen, ibuprofen, fenoprofen, meklofenamik asit ve sulindak A $\beta$ 42 seviyelerini düşürürken nabumeton, ketoprofen, aspirin ve naproksen A $\beta$ 42 seviyelerini değiştirmemiştir [37]. NSAİİ'ler mikroglial aktivasyonu baskılamakta ve aktif mikroglia birikimini azaltmaktadırlar. Ancak, NSAİİ'ler seçici olmayan aktiviteleri nedeniyle toksisiteye neden olma eğilimindedir [38]. AH'de NSAİİ'lerle 40'ın üzerinde çalışma yapılmıştır. Epidemiyolojik verilere göre NSAİİ kullananlarda AH insidansında azalma gözlenirken, klinik çalışmaların çoğunda bilişsel bozukluklar üzerinde hiçbir etki göstermemiştir [39]. Bu durum; yürütülen klinik çalışma sayısının

az olmasına, uzun süreli, büyük randomize klinik çalışmanın olmamasına ve kullanılan ilaçların süresi ve dozu ile ilgili yapılan kısıtlamalara bağlanmıştır [40]. Bazı araştırmalar, NSAİİ'lerin nöroprotektif etkilerinin genç hastalarda ortaya çıktığını ve NSAİİ'lerin Alzheimer olan bazı hastalarda nöronal hasarı artırabileceğini göstermektedir [41].

Nöroinflamasyon apolipoprotein E4 (ApoE4) taşıyıcılarında daha belirgindir. Epidemiyolojik veriler, ApoE4 taşıyıcılarının NSAİİ tedavisine daha iyi yanıt verdiklerini göstermektedir, ancak mekanizması tam anlaşılmamıştır. Bu durumda, ApoE4 taşıyıcılarının inflamasyona ve oksidatif strese daha duyarlı olmaları ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [42].

## 2.6. A $\beta$ Agregasyonunun Önlenmesi

A $\beta$  agregasyonu; nöronal ölümle sonuçlanan olaylar zincirini, bilişsel ve davranışsal gerilemeyi başlatmaktadır. Bu sebeple A $\beta$  agregasyonunu inhibe eden bileşikler, nöronları A $\beta$  toksisitesinden koruyabilir ve hastalık için terapötik potansiyel sergileyebilir [43]. Kanıtlar, A $\beta$  toksisitesinin biriken çözünmeyen plaklarda değil, çözünür oligomerik ara ürünlerde gerçekleştiğini göstermektedir. Çalışmalarda, A $\beta$  nörotoksitesi agregasyon devam ederken sürmüş, ancak agregasyon süreci tamamlanmaya yaklaştıkça azalmıştır, bu da ara ürünlerin nörotoksik etkiye sahip olduğunu düşündürmüştür [44].

A $\beta$  agregalarını hedeflemenin yolları şunlardır: 1) agregat oluşumunu agregat inhibitörleri ile bloke etmek, 2) önceden oluşturulmuş agregatları bozmak, 3) agregatı doğrudan bağlanma ile nötralize etmek [45]. Birçok araştırma, peptid olmayan küçük moleküllü A $\beta$  agregasyon inhibitörlerinin geliştirilmesine odaklanmıştır [46]. Şimdiye kadar antibiyotikler, benzofuran türevleri, sülfonatlı boyalar, stiril benzen, flavonlar gibi çeşitli bileşik sınıflarının agregasyonu inhibe ettiği bildirilmiştir. Az sayıda A $\beta$  inhibitörü klinik deneme aşamalarına girmekle birlikte; düşük biyoyararlanım, zayıf biyolojik kararlılık, toksisite ve KBB'yi geçememe gibi sorunlar uygulamalarını sınırlamıştır [47]. Araştırmalar, üzümünden türetilen polifenolik bileşiklerin, kahvede bulunan kafein ve polifenolik bileşiklerin A $\beta$  oligomerizasyonunu önleyebileceğini göstermektedir [47, 48]. Tramiprosat, çözünür A $\beta$ 'ya bağlanan ve agregasyonu azaltan bir bileşiktir. Klinik çalışmalar, AH tedavisi için tramiprosatın güvenli ve tolere edilebilir olduğunu göstermiştir [49].

A $\beta$  agregat birikintilerine ek olarak, Fe, Cu ve Zn gibi metal iyonlarının dishomeostazisi ve birikimi AH beyinlerinde görülür. Bazı çalışmalar, yüksek konsantrasyonlu metal iyonlarının, reaktif oksijen türlerinin oluşumu, A $\beta$  agregat birikimi ve nörotoksisitede önemli rol oynadığını göstermektedir [50]. Kliokinol; metal şelatör olarak işlev gören bir metal protein zayıflatıcı bileşiktir. Şelatlama ajanları metal-A $\beta$  etkileşimlerini önleyerek A $\beta$ 'leri çözebilir [51]. Geliştirilen bir diğer yöntem de agregasyon için gerekli olduğuna inanılan A $\beta$  sekansını taklit eden sekanslara sahip küçük peptitlerdir [52]. Peptit inhibitörlerinin çoğu, amiloid proteinlerinin kesilmiş şekilleridir [53].

## 2.7. Aktif ve Pasif İmmünoterapi

A $\beta$  immünoterapi, beyindeki A $\beta$  birikimini azaltmak ve klirensini artırmak için anti-A $\beta$  antikorlarını ve A $\beta$  antijenlerini kullanır. Fare modellerinde ve Alzheimer hastalarında, patolojinin erken aşamalarında veya öncesinde verilirse, A $\beta$  seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir [54]. Bir A $\beta$  peptidi olan AN1792, klinik çalışmalarda test edilen ilk aktif A $\beta$  immünoterapisidir. Ancak hastalarda T hücrelerinin aracılık ettiği meningo-sefalit gelişmesi sonucunda çalışma durdurulmuştur. T-hücreleri tepkisinden kaçınmak için ACC-001 ve CAD106 gibi ikinci nesil aşılarda geliştirilmiştir. CAD106, faz III denemelerine ilerleyen tek aşırıdır [55].

Diğer immünoterapi tipi, monoklonal antikorlarla (mAb) pasif uygulamadır. Bu yaklaşım, hastanın immünojenik yanıt verme ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır [56]. Bapineuzumab, hafif ile orta şiddette Alzheimer hastalarında amiloid yükünü azalttığı ve hem toplam tau hem de fosforile-tau miktarını düşürdüğü klinik olarak bildirilen tek antikorudur. Ancak ciddi yan etkileri nedeniyle Faz III çalışması durdurulmuştur [57]. Solanezumab, A $\beta$ 'ya bağlanan ve klirensini artıran insanlaştırılmış bir mAb'dır. Solanezumab, serbest A $\beta$  konsantrasyonlarını azaltmış, ancak klinik çalışmalarda etkinlik gözlenememiştir [58]. Gantenerumab, kümelenmiş A $\beta$  türlerine yüksek afinite ile bağlanan ve A $\beta$ 'yi mikroglia aracılı fagositoz yoluyla ortadan kaldırdığı düşünülen immüno-globulin (Ig) G1 olup, Faz III aşamasındaki denemelerine devam edilmektedir [59]. Crenezumab, monomerik ve kümelenmiş A $\beta$ 'ye karşı insanlaştırılmış IgG4 mAb'dır. Bu antikor, in vitro olarak, oligomere yüksek afiniteyle bağlanır, nöronal toksisiteyi inhibe eder, oligomer ayrışmasını teşvik eder ve

uzaklaştırmayı destekler [60]. Crenezumab'ın Faz III denemelerine devam edilmiş ancak bilişsel azalmada önemli bir yavaşlama görülmemiştir. Bir görüşe göre, tedavinin etkili olabilmesi için presemptomatik hastalarda uygulanması gerektirir. Buna göre Crenezumab, presemptomatik hastalarda test edilmeye devam etmektedir [61]. mAb158'in insanlaşmış bir IgG1 monoklonal formu olan BAN2401, çözünür A $\beta$ 'ler için güçlü bir bağlanma gösterir. BAN2401'in ilk klinik çalışması, güvenli ve iyi tolere edildiğini göstermiştir. Şu anda, BAN2401 faz III klinik çalışması aşamasındadır [62].

Aducanumab (ADUHELM™), A $\beta$  agregatlarını hedefleyen bir anti-A $\beta$  antikor olup, iki faz III denemesinden biri olan EMERGE yüksek dozlarda bilişsel gerilemede azalma göstermiştir. 7 Haziran 2021'de FDA, AH'nin tedavisi için ADUHELM için hızlandırılmış onay vermiştir [63] [4]. Hızlandırılmış onay, ADUHELM'in A $\beta$ 'lerin azaltılmasındaki etkisini gösteren klinik çalışmalardan edinilen verilere göre verilmiştir. ADUHELM'in bir tedavi olarak endikasyonu için sürekli onay, doğrulayıcı deney(ler)de klinik yararın doğrulanmasına bağlıdır. Hızlandırılmış onayın parçası olan Biogen, Alzheimer hastalarında ADUHELM'in klinik faydasını doğrulamak için kontrollü bir deney yapacaktır [64].

## 3. TAU HİPOTEZİNİ HEDEF ALAN İLAÇLAR

Tau'nun hiperfosforilasyonu ve agregasyonu, nörodejenerasyonda önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle, bunları inhibe etmeyi veya önceden var olan tau agregatlarını çözmeyi amaçlayan terapötik yaklaşımlara odaklanılmaktadır [65].

### 3.1. Anormal Tau Hiperfosforilasyonunun Önlenmesi

Hiperfosforilasyon, hücrel proteinlerle anormal şekilde etkileşime girerek işlevlerini yerine getirmesini engellemektedir, bu bağlamda tau agregasyonu için hiperfosforilasyonun ön koşul olduğu tartışılmaktadır [66]. Tau'nun fosforilasyonu, tau protein kinazlar ve fosfatazların aktiviteleri arasındaki dengeye bağlıdır. Bu nedenle, tau kinazların inhibisyonu ve fosfatazların aktivasyonu, AH'de terapötik hedef haline gelmiştir [67]. Tau fosforilasyonunu azaltmak amacıyla kinaz inhibitörlerini geliştirmek için büyük çaba harcanmıştır.

Serin/treonin kinazlar ve tirozin kinazlar gibi tau'nun hiperfosforilasyonunda birçok protein kinaz yer almaktadır. Bunlardan en çok, glikojen sentaz kinaz 3 beta (GSK3 $\beta$ ), sikline bağımlı kinaz 5 (CDK5) ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz 1/2'ye (ERK1/2) karşı inhibitörler tasarlanmaya odaklanılmıştır [68]. Tideglusib, prelinik çalışmalarda tau fosforilasyonunu ve nöronal kaybı azaltan bir GSK-3 $\beta$  inhibitörü olup önemli bir klinik fayda göstermemiştir [69]. Lityum klorür ve bazı sentetik küçük moleküller gibi GSK-3 $\beta$  inhibitörlerinin, farelerde tau fosforilasyonunu azalttığı ve lityumun Alzheimer hastalarında klinik çalışmalara ilerlediği gösterilmiştir. Ancak, Faz II klinik çalışmasında bilişsel sonuçlarda herhangi bir gelişme gözlenmemiştir [70]. CDK5'in aktive edildiği transgenik fareler, tau patolojisi ve nörodejenerasyon göstermektedir. Bu nedenle CDK5'in inhibisyonu, tau fosforilasyonunu baskılayabilir ve nörodejenerasyonu önleyebilir [71].

Tau hiperfosforilasyonu, protein fosfataz 1 (PP1), PP2A, PP2B gibi fosfatazların inhibisyonundan da kaynaklanabilmektedir. PP2A'nın tau ile ilişkili en güçlü fosfataz olduğu bulunmuştur. AH olan beyinde PP2A aktivitesi azalır [72]. Sodyum selenat, PP2A-tau komplekslerini stabilize edebilen, tau hiperfosforilasyonunu azaltan ve NFY oluşumunu ortadan kaldıran PP2A'nın spesifik bir agonisttir [73].

### 3.2. Tau Agregasyonunu Önleyiciler

Tau agregasyonunun nörodejenerasyona neden olduğunun kanıtlanmasıyla, hücre içi tau agregatlarının oluşumunu inhibe etmek büyük bir ilgi odağı olmuştur. Metilen mavisi, siyanin boyası, N744, bazı polifenoller, porforinler, rodaninler, antrakininler, kinoksalinler, pirimidotriazinler gibi in vitro tau agregasyonunu inhibe edebilen birçok küçük molekül tanımlanmıştır [70]. Bir metilen mavisi türevi olan LMTX, klinik deneylere ulaşan tau ayrıştırıcı ajan olup, ümit verici klinik öncesi etkinlik göstermiştir [74]. İleri araştırmalar; rodaminler, feniltiyazolil-hidrazitler, N-fenilaminler, antrakininler, benzotiyazoller gibi yeni kimyasal yapıların tanımlanmasına yol açmıştır. Kurkuminin yapısını temel alan yeni bir tau inhibitörü olan PE859'un, in vitro ve in vivo çalışmalarda tau agregasyonunu önlediği, sinir fonksiyon bozukluğunun başlangıcını ve ilerlemesini önlediği gösterilmiştir [75].

### 3.3. Mikrotübül (MT) Stabilize Edici Ajanlar

Tau, nöronal hücrelerdeki MT'lerin stabilize edilmesinde bir rol oynar. Hiperfosforilasyon veya bazı mutasyonlar, tau'nun MT'ye olan afinitesini azaltır, bu da stabilitenin ve aksonal taşınmanın bozulmasına neden olur. Bu nedenle, MT stabilize edici ilaçlar potansiyel tedavi olarak görülmüştür [68]. Bu amaçla bir kanser ilacı olan paklitaksel kullanılmıştır. Paklitaksel; tedavi edilen farelerin aksonlarında MT sayılarını ve aksonal taşınmayı artırmış, bu ilaçların tauopatide faydalı olabileceğini **göstermiştir**. Bununla birlikte paklitaksel gibi bileşikler KBB'yi geçemediği için, tau patolojisinde fayda sağlayıp sağlamayacağı belirsizdir [76]. Eptonlar (EpoD) gibi beyne nüfuz eden MT stabilize edici ilaçlar fare modellerinde, toksik bir yan etki yapmadan aksonal MT'leri stabilize ederek bilişsel fonksiyonu geliştirdiği gösterilmiştir [77]. Davunetid, hem amiloid hem de tau patolojisini gösteren farelerde tau patolojisini ve bilişsel gerilemeyi azaltan bir MT stabilize edici ajan olup MT oluşumunu teşvik ettiği bildirilmiştir [70].

### 3.4. Tau İmmünoterapisi

Tau immünoterapisinin amacı taunun hücre içi veya dışı patolojik türlerine bağlanarak ve temizleyerek hastalığın ilerlemesini durdurmak için antikorların veya aktif aşılardan kullanılmasıdır [78]. İnsandaki ilk tau aktif aşısı AADvac1'dir. Bu aşı, sıçan modelinde tau'nun patolojik formlarını azaltmış, davranış testlerinde iyileşme gösterilmiştir. ACI-35, lipozom bazlı bir aşıdır. Tau-P301L fareleri ile klinik öncesi çalışmalarda, uzun süreli aşılamanın güvenli olduğu kanıtlanmıştır. Şu anda Faz IB/IIA çalışması devam etmektedir [79]. Aktif immünoterapiye ek olarak, tauya karşı çeşitli antikorların kullanıldığı pasif immünoterapi stratejileri de araştırılmaktadır (Tablo 4). Bu yaklaşımın fare modellerinde bilişsel bozukluğu iyileştirebileceği gösterilmiştir.

## 4. YENİ KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

Asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirikolinesteraz (BuChE) aracılığıyla asetilkolin (ACh) hidrolizinin inhibisyonu, kolinerjik aktivitede artışı sağlamaktadır. AChE'nin enzimatik bölgesinde iki bağlanma yeri vardır: katalitik aktif bölge (KAB) ve periferik anyonik bölge (PAB). AChE'nin, PAB

**Tablo 4.** Tau hedefli immünoterapilerin klinik deneyleri [80].

Bileşik	İzotip	Tedavi Türü	Deneme Aşaması
AADvac1			
ACI-35	IgG1	Aktif	Faz 1/2
BIB076	n.a.	Aktif	Faz 1
BIIB092	IgG1	Pasif	Faz1
LY3303560	IgG4	Pasif	Faz 2
RO7105705	n.a.	Pasif	Faz 2
JNJ-63733657	IgG4	Pasif	Faz 2
63733657	n.a.	Pasif	Faz 2
LuAF87908	n.a.	Pasif	Faz 1
ABBV-8E12	IgG4	Pasif	Faz 2
UCB0107	plgG	Pasif	Faz 2/3
IVIg			

aracılığıyla A $\beta$  kümelenmesine katılımı, AChE inhibitörlerinin terapötik kullanımına yeni bir anlam kazandırmıştır [81]. Mevcut ChEİ'lerin kullanımı, doza bağlı ciddi yan etkiler ve KBB'yi geçememesi gibi nedenlerle engellenmektedir. Yeni sentetik ChEİ'lerin geliştirilmesindeki amaç, mevcut tedavilerin iyileştirilmesine katkıda bulunmaktır [82]. Bu amaçla, tek bir ilaç hedefine odaklanmak yerine birden çok mekanizmayı içeren çok hedefli küçük moleküller üzerine odaklanılmaya başlanmıştır.

Bu strateji çerçevesinde hepatotoksik olmayan veya daha az hepatotoksik olan takrinler tasarlanmaya çalışılmıştır. Antioksidan ferulik asit veya lipoik asit ve melatonin gibi bileşiklerle kombine takrinler, gelişmiş özellikler gösterir [83]. İndol halkası içeren AChE inhibitörlerinin, enzimin hem katalitik hem de periferik bölgesine bağlanabilmelerinden dolayı A $\beta$ 'yi da inhibe ettikleri düşünülmektedir [84]. 4-aminokininol, yeni çok işlevli AChEİ'lerin tasarlanması için iyi bir başlangıç çekirdeğine sahiptir [85]. Ensakulin gibi kumarin yapısı içeren bileşikler AChE ve BuChE'ye karşı inhibitör aktivite göstermiştir [86]. Çeşitli karbamat türevleri, BuChE'yi seçici olarak hedefleyerek AH'yi tedavi etmede iyi etkiye sahiptir. Cymserine, Fizovenin, Dehidroevodiamin ve modifikasyonları gibi bileşikler bu karbamat türevlerinden bazılarıdır [87].

## 5. YENİ NMDA RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Mevcut kullanılan tek NMDA reseptör antagonisti Memantin'dir. Bu sebeple, bu reseptöre karşı yeni ve aktif ligand belirlemek için çalışmalar devam

etmektedir. Bu süreçte, tanımlanan bazı yeni molekül ve ligandlar: 3-hidroksi-1H-kinazolin-2,4-dion türevleri, 1-benzil-1,2,3,4-tetrahidro- $\beta$ -karbolin, 3-sübstitüe-1H-indol, fenil-amidin ve triazolil-amidin türevleri vb. Çalışmalar sonucunda, NMDA'nın NR2B ünitesinin blokerleri olarak ifenprodil ve benzeri bileşikler bulunmuştur [88]. İn vitro yaklaşımlarla polisiklik amin türevi olan RL-208 geliştirilmiştir [89]. RG-13579 ve RG-1103 gibi indol-2-karboksamid türevleri, yeni bir NR2B seçici antagonist grubudur [90]. NMDA reseptörünü hedefleyen daha birçok yeni bileşik geliştirilmiş veya geliştirme aşamasındadır.

## 6. DİĞER TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

### 6.1. Kök Hücre Tedavisi

Son zamanlarda yeni bir teknik olan kök hücre tedavisi, AH tedavisinde büyük bir potansiyel göstermiştir. Kök hücreler, nöral hücrelere farklılaşma kapasitesine sahip hücrelerdir ve nöroplastisiteyi ve nörojenezi engelleyebilir [91]. Strateji, nörodegeneratif aşamalarda kaybolan nöronları fiziksel olarak değiştirmek için kök hücreleri kullanmaktır. İnsan vücudundan üretilebilen dört tür kök hücre vardır: nöral kök hücreler (NKH'ler), mezenkimal kök hücreler (MKH'ler), embriyonik kök hücreler (EKH'ler) ve indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPKH'ler). Her biri tedavide çeşitli şekillerde kullanılabilir [92]. NKH'lerin beyindeki olgun hücre tiplerine farklılaştığı, öğrenmeyi ve hafızayı geliştirdiği gösterilmiştir [93]. Erişilebilirlikleri, kullanım kolaylıkları ve oluşturabildikleri geniş hücre türleri nedeniyle, MKH'ler sık incelenen kök hücre türleri arasındadır. MKH'lerin nöral hücre tiplerine farklılaştığı; ACh'yi artırdığı ve bilişsel işlevi iyileştirdiği gösterilmiştir. Benzer şekilde, MKH transplantasyonunun A $\beta$  ve tau ile ilişkili hücre ölümünü inhibe ettiği, A $\beta$  oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Tamamlanan faz I klinik çalışma, allojenik insan göbek kordonu kanından türetilmiş MKH'lerin güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmiş, herhangi bir ciddi advers olay görülmemiştir. Bu konuda denemeler devam etmektedir [94].

### 6.2. Nanoteknoloji

Nanoteknolojik yaklaşımların, AH'nın ilk aşamalarını hedeflerse, etkili olabileceği düşünülmektedir [95]. İlaçların aşırı hidrofilitliği veya lipofilitliği, zayıf biyoyararlanımı, yoğun



metabolizasyonu, KBB'yi geçememesi ve yan etkileri gibi özellikleri başarısızlığa neden olabilir. Bu özellikleri iyileştirmek için lipozomlar, polimerik ve katı lipid nanopartiküller, katı lipid taşıyıcılar, mikroemülsiyonlar ve hidrojel gibi birçok strateji geliştirilmiştir [96]. Bunlara örnek olarak beyne iletimini artırmak ve yan etkileri azaltmak için rivastigmin yüklü polisorbata80 kaplı Poli n-butilsiyanoakrilat nanopartiküller geliştirilmiştir. Geliştirilmiş nanopartiküller, sıçanlarda serbest rivastigmin ile karşılaştırıldığında beyinde 3,8 kat daha iyi rivastigmin alımı sergilemiştir. Araştırmacılar, intranazal yolla farmakodinamiğini artırmak ve yan etkilerini azaltmak için rivastigmin lipozomları ve hücreye nüfuz eden peptid modifiye edilmiş lipozomlar hazırlamışlardır. Bu lipozomların, KBB iletimini ve farmakodinamiğini artırdığı gözlenmiştir. Resveratrol yüklü polimerik miseller geliştirilmiştir. Resveratrol kapsüllenmiş nanopartiküller, doza bağımlı bir şekilde nöronal hücreleri A $\beta$  hasarından korumuştur [97, 98]. Metal iyon şelat tedavisi ile AH'yi tedavi etmek amacıyla D-penisilamin yüklü nanopartiküller hazırlanmış, KBB'yi etkili bir şekilde geçtiği bildirilmiştir [99]. Kurkumin-hyaluronik asit konjugatı, kurkuminin stabilitesini ve çözünürlüğünü büyük ölçüde iyileştirmiştir. Kurkumin içeren hidrojel amiloid sitotoksitesini serbest kurkumine göre verimli bir şekilde azaltmıştır.

Nanoteknoloji ile mevcut ilaçların etkinliğini artırmak ve Alzheimer hastalarını tedavi etmek için hastalık patogenezinin tüm olası mekanizmalarını durduracak yeni ilaçlar geliştirmek önemlidir. Son zamanlarda yapay zeka destekli nanotıp yaklaşımının nörodejeneratif bozuklukların erken tespiti ve tedavisi için etkinleştirilebileceği bildirilmiştir [100].

### 6.3. Sodyum Oligomannat

Kasım 2019'da, Sodyum oligomannat, bilişsel işlevi iyileştirmek için hafif ila orta dereceli AH'nin tedavisi için Çin'de ilk onayını almıştır. Deniz kaynaklı bir oligosakarit olup, bağırsak mikrobiyotasını yeniden şekillendirerek nöroinflamasyonu azaltmaktadır [101]. Sodyum oligomannat, çeşitli A $\beta$  alt bölgelerini hedefleyerek, A $\beta$  agregasyonunu engeller ve A $\beta$  kümelerini toksik olmayan konformerler haline getirir. Bu etkilerin sinaps bütünlüğünü koruduğu, in vitro ve AH'nin transgenik fare modelinde bilişsel fonksiyonları iyileştirdiği bildirilmiştir [102].

## 7. SONUÇ

Nörodejeneratif bir hastalık olan AH dünya çapında yaşlanan popülasyonda gittikçe yaygın hale gelmektedir. Yakın zamanda umut verici araştırmalar çoğalmıştır. On yılı aşkın süredir yeni bir tedavi onaylanmamışken ilk defa çok yakın bir tarihte Sodyum oligomannat bileşiği ve Aducanumab isimli antikor tedavi için onay almıştır. Son yıllarda gelişen moleküler biyoloji ve genetik biliminin katkılarıyla hastalığın nedenleri ve mekanizmaları hakkında pek çok veri elde edilmiştir. Bu da yeni ilaç geliştirme çalışmalarına kapı açmaktadır. Amiloid ve tau hipotezin yanı sıra, oksidatif stres, inflamasyon, metal iyon birikimi, nörotransmitter düzensizlikleri gibi çeşitli faktörler AH patofizyolojisine dahil edilmiştir. Bu patolojiler ile ilgili başarılı ya da başarısız bazı çalışmalar ise halen devam etmektedir. Ayrıca son zamanlarda ön planda olan kök hücre tedavisi ve nanoteknolojik yaklaşımlar AH için potansiyel terapötik hedef olmuşlardır. İlerleyen teknoloji ve bilim ışığında, Alzheimer hastalığının ilerlemesini ve seyrini yavaşlatabilecek yeni tedavi stratejileri için araştırmalar devam etmektedir.

### Referanslar

1. Apostolova, L.G.: Alzheimer Disease. Periodical Alzheimer Disease 2016, 22, 419-434.
2. Winslow, B.T., M.K. Onysko, C.M. Stob, and K.A. Hazlewood: Treatment of Alzheimer Disease. Periodical Treatment of Alzheimer Disease 2011, 83, 1403-1412.
3. Fish, P.V., D. Steadman, E.D. Bayle, and P. Whiting: New approaches for the treatment of Alzheimer's disease. Periodical New approaches for the treatment of Alzheimer's disease 2019, 29, 125-133.
4. Leinenga, G., W.K. Koh, and J. Götz, A comparative study of the effects of Aducanumab and scanning ultrasound on amyloid plaques and behavior in the APP23 mouse model of Alzheimer disease. 2021: bioRxiv.
5. Du, X., X. Wang, and M. Geng: Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. Periodical Alzheimer's disease hypothesis and related therapies 2018, 7, 2.
6. Biran, Y., C.L. Masters, K.J. Barnham, A.I. Bush, and P.A. Adlard: Pharmacotherapeutic targets in Alzheimer's disease. Periodical Pharmacotherapeutic targets in Alzheimer's disease 2009, 13, 61-86.
7. Kuruva, C.S. and P.H. Reddy: Amyloid beta modulators and

- neuroprotection in Alzheimer's disease: a critical appraisal. *Periodical Amyloid beta modulators and neuroprotection in Alzheimer's disease: a critical appraisal* 2017, 22, 223-233.
8. Panza, F., M. Lozupone, V. Solfrizzi, R. Sardone, C. Piccininni, V. Dibello, R. Stallone, G. Giannelli, A. Bellomo, A. Greco, A. Daniele, D. Seripa, G. Logroscino, and B.P. Imbimbo: BACE inhibitors in clinical development for the treatment of Alzheimer's disease. *Periodical BACE inhibitors in clinical development for the treatment of Alzheimer's disease* 2018, 18, 847-857.
  9. Munro, K.M., A. Nash, M. Pignoni, S.F. Lichtenthaler, and J.M. Gunnersen: Functions of the Alzheimer's Disease Protease BACE1 at the Synapse in the Central Nervous System. *Periodical Functions of the Alzheimer's Disease Protease BACE1 at the Synapse in the Central Nervous System* 2016, 60, 305-315.
  10. Lao, K., N. Ji, X. Zhang, W. Qiao, Z. Tang, and X. Gou: Drug development for Alzheimer's disease: review. *Periodical Drug development for Alzheimer's disease: review* 2019, 27, 164-173.
  11. Vaz, M. and S. Silvestre: Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. *Periodical Alzheimer's disease: Recent treatment strategies* 2020, 887, 173554.
  12. Wolfe, M.S.: gamma-Secretase inhibitors and modulators for Alzheimer's disease. *Periodical gamma-Secretase inhibitors and modulators for Alzheimer's disease* 2012, 120 Suppl 1, 89-98.
  13. Tarassishin, L., Y. Y.I., B. Bassit, and Y.-M. Li: Processing of Notch and amyloid precursor protein by  $\gamma$ -secretase is spatially distinct. *Periodical Processing of Notch and amyloid precursor protein by  $\gamma$ -secretase is spatially distinct* 2004, 101, 17050-17055.
  14. Augelli-Szafran, C.E., H.-X. We, J. Zhang, D. Lu, J. Zhang, Y. Gu, T. Yang, P. Osenkowski, W. Ye, and M.S. Wolfe: Discovery of Notch-Sparing  $\gamma$ -Secretase Inhibitors. *Periodical Discovery of Notch-Sparing  $\gamma$ -Secretase Inhibitors* 2010, 7, 207-209.
  15. Iraj, A., M. Khoshneviszadeh, O. Firuzi, M. Khoshneviszadeh, and N. Edraki: Novel small molecule therapeutic agents for Alzheimer disease: Focusing on BACE1 and multi-target directed ligands. *Periodical Novel small molecule therapeutic agents for Alzheimer disease: Focusing on BACE1 and multi-target directed ligands* 2020, 97, 103649.
  16. Sahlin, C., A. Lord, K. Magnusson, H. Englund, C.G. Almeida, P. Greengard, F. Nyberg, G.K. Gouras, L. Lannfelt, and L.N. Nilsson: The Arctic Alzheimer mutation favors intracellular amyloid-beta production by making amyloid precursor protein less available to alpha-secretase. *Periodical The Arctic Alzheimer mutation favors intracellular amyloid-beta production by making amyloid precursor protein less available to alpha-secretase* 2007, 101, 854-62.
  17. Postina, R.: Activation of alpha-secretase cleavage. *Periodical Activation of alpha-secretase cleavage* 2012, 120 Suppl 1, 46-54.
  18. Lichtenthaler, S.F. and C. Haass: Amyloid at the cutting edge: activation of  $\alpha$ -secretase prevents amyloidogenesis in an Alzheimer disease mouse model. *Periodical Amyloid at the cutting edge: activation of  $\alpha$ -secretase prevents amyloidogenesis in an Alzheimer disease mouse model* 2004, 113, 1384-1387.
  19. Mockett, B.G., M. Richter, W.C. Abraham, and U.C. Muller: Therapeutic Potential of Secreted Amyloid Precursor Protein APPsalpha. *Periodical Therapeutic Potential of Secreted Amyloid Precursor Protein APPsalpha* 2017, 10, 30.
  20. Seegar, T.C.M., L.B. Killingsworth, N. Saha, P.A. Meyer, D. Patra, B. Zimmerman, P.W. Janes, E. Rubinstein, D.B. Nikolov, G. Skiniotis, A.C. Kruse, and S.C. Blacklow: Structural Basis for Regulated Proteolysis by the alpha-Secretase ADAM10. *Periodical Structural Basis for Regulated Proteolysis by the alpha-Secretase ADAM10* 2017, 171, 1638-1648 e7.
  21. De Strooper, B., R. Vassar, and T. Golde: The secretases: enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease. *Periodical The secretases: enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease* 2010, 6, 99-107.
  22. Liao, W., G. Jin, M. Zhao, and H. Yang: The effect of genistein on the content and activity of alpha- and beta-secretase and protein kinase C in Abeta-injured hippocampal neurons. *Periodical The effect of genistein on the content and activity of alpha- and beta-secretase and protein kinase C in Abeta-injured hippocampal neurons* 2013, 112, 182-5.
  23. Khan, T.K., P.A. Wender, and D.L. Alkon: Bryostatin and its synthetic analog, picolog rescue dermal fibroblasts from prolonged stress and contribute to survival and rejuvenation of human skin equivalents. *Periodical Bryostatin and its synthetic analog, picolog rescue dermal fibroblasts from prolonged stress and contribute to survival and rejuvenation of human skin equivalents* 2018, 233, 1523-1534.
  24. Lucke-Wold, B.P., R.C. Turner, A.F. Logsdon, J.W. Simpkins, D.L. Alkon, K.E. Smith, Y.W. Chen, Z. Tan, J.D. Huber, and C.L. Rosen: Common mechanisms of Alzheimer's disease and ischemic stroke: the role of protein kinase C in the progression of age-related neurodegeneration. *Periodical Common mechanisms of Alzheimer's disease and ischemic stroke: the role of protein kinase C in the progression of age-related neurodegeneration* 2015, 43, 711-24.
  25. Imbimbo, B.P. and F. Speroni,  $\beta$ -Amyloid Therapeutic Stra-

- tegies for Alzheimer's Disease, in Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. 2005.
26. Yang, H.Q., J. Pan, M.W. Ba, Z.K. Sun, G.Z. Ma, G.Q. Lu, Q. Xiao, and S.D. Chen: New protein kinase C activator regulates amyloid precursor protein processing in vitro by increasing alpha-secretase activity. *Periodical New protein kinase C activator regulates amyloid precursor protein processing in vitro by increasing alpha-secretase activity* 2007, 26, 381-91.
27. Vellas, B., O. Sol, P.J. Snyder, P.J. Ousset, R. Haddad, M. Maurin, J.C. Lemarie, L. Desire, and M.P. Pando: EHT0202 in Alzheimers Disease: A 3-Month, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Periodical EHT0202 in Alzheimers Disease: A 3-Month, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study* 2011, 8, 203-212.
28. Tang, B.L.: Enhancing alpha-secretase Processing for Alzheimer's Disease-A View on SFRP1. *Periodical Enhancing alpha-secretase Processing for Alzheimer's Disease-A View on SFRP1* 2020, 10.
29. Baptista, F.I., A.G. Henriques, A.M. Silva, J. Wiltfang, and O.A. da Cruz e Silva: Flavonoids as therapeutic compounds targeting key proteins involved in Alzheimer's disease. *Periodical Flavonoids as therapeutic compounds targeting key proteins involved in Alzheimer's disease* 2014, 5, 83-92.
30. Frisardi, V., V. Solfrizzi, B.P. Imbimbo, C. Capurso, A. D'Introno, A.M. Colacicco, G. Vendemiale, D. Seripa, A. Pilotto, A. Capurso, and F. Panza: Towards Disease-Modifying Treatment of Alzheimers Disease: Drugs Targeting  $\beta$ -Amyloid. *Periodical Towards Disease-Modifying Treatment of Alzheimers Disease: Drugs Targeting  $\beta$ -Amyloid* 2010, 7, 40-55.
31. Dos Santos Guilherme, M., N.M. Stoye, S. Rose-John, C. Garbers, A. Fellgiebel, and K. Endres: The Synthetic Retinoid Acitretin Increases IL-6 in the Central Nervous System of Alzheimer Disease Model Mice and Human Patients. *Periodical The Synthetic Retinoid Acitretin Increases IL-6 in the Central Nervous System of Alzheimer Disease Model Mice and Human Patients* 2019, 11, 182.
32. Araki, W.: Potential repurposing of oncology drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Periodical Potential repurposing of oncology drugs for the treatment of Alzheimer's disease* 2013, 11.
33. Pimenova, A.A., A. Thathiah, B. De Strooper, and I. Tesseur: Regulation of amyloid precursor protein processing by serotonin signaling. *Periodical Regulation of amyloid precursor protein processing by serotonin signaling* 2014, 9, e87014.
34. Bradburn, S., C. Murgatroyd, and N. Ray: Neuroinflammation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Periodical Neuroinflammation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis* 2019, 50, 1-8.
35. Imbimbo, B.P.: The potential role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in treating Alzheimer's disease. *Periodical The potential role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in treating Alzheimer's disease* 2004, 13, 1469-1481.
36. Nevado-Holgado, A.J. and S. Lovestone: Determining the Molecular Pathways Underlying the Protective Effect of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Alzheimer's Disease: A Bioinformatics Approach. *Periodical Determining the Molecular Pathways Underlying the Protective Effect of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Alzheimer's Disease: A Bioinformatics Approach* 2017, 15, 1-7.
37. Krishnendu, P.R., B. Arjun, K. Vibina, T.S. Nivea Cleo, N.K. Drisya, R. Mohandas, and S.M. Zachariah: Review on Evaluating the Role of Nsaids for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Periodical Review on Evaluating the Role of Nsaids for the Treatment of Alzheimer's Disease* 2021, 91-94.
38. Husna Ibrahim, N., M.F. Yahaya, W. Mohamed, S.L. Teoh, C.K. Hui, and J. Kumar: Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease: Seeking Clarity in a Time of Uncertainty. *Periodical Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease: Seeking Clarity in a Time of Uncertainty* 2020, 11, 261.
39. Lichtenstein, M.P., P. Carriba, R. Masgrau, A. Pujol, and E. Galea: Staging anti-inflammatory therapy in Alzheimer's disease. *Periodical Staging anti-inflammatory therapy in Alzheimer's disease* 2010, 2, 142.
40. Ali, M.M., R.G. Ghouri, A.H. Ans, A. Akbar, and A. Toheed: Recommendations for Anti-inflammatory Treatments in Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review of the Literature. *Periodical Recommendations for Anti-inflammatory Treatments in Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review of the Literature* 2019, 11, e4620.
41. Potter, P.E.: Investigational Medications for Treatment of Patients With Alzheimer Disease. *Periodical Investigational Medications for Treatment of Patients With Alzheimer Disease* 2010, 110, 27-36.
42. Safieh, M., A.D. Korczyn, and D.M. Michaelson: ApoE4: an emerging therapeutic target for Alzheimer's disease. *Periodical ApoE4: an emerging therapeutic target for Alzheimer's disease* 2019, 17, 64.
43. Bokvist, M., F. Lindstrom, A. Watts, and G. Grobner: Two types of Alzheimer's beta-amyloid (1-40) peptide membrane interactions: aggregation preventing transmembrane anchoring versus accelerated surface fibril formation. *Periodical Two types of Alzheimer's beta-amyloid (1-40) peptide membrane interactions: aggregation preventing transmembrane anchoring versus accelerated surface fibril formation* 2004, 335, 1039-49.
44. Cleary, J.P., D.M. Walsh, J.J. Hofmeister, G.M. Shankar, M.A. Kuskowski, D.J. Selkoe, and K.H. Ashe: Natural oligomers of

- the amyloid-beta protein specifically disrupt cognitive function. Periodical Natural oligomers of the amyloid-beta protein specifically disrupt cognitive function 2005, 8, 79-84.
45. Golde, T.E., L. Petrucelli, and J. Lewis: Targeting Abeta and tau in Alzheimer's disease, an early interim report. Periodical Targeting Abeta and tau in Alzheimer's disease, an early interim report 2010, 223, 252-66.
  46. Lin, S.J., Y.J. Shiao, C.W. Chi, and L.M. Yang: Abeta aggregation inhibitors. Part 1: Synthesis and biological activity of phenylazo benzenesulfonamides. Periodical Abeta aggregation inhibitors. Part 1: Synthesis and biological activity of phenylazo benzenesulfonamides 2004, 14, 1173-6.
  47. Liu, D., Y. Xu, Y. Feng, H. Liu, X. Shen, K. Chen, J. Ma, and H. Jiang: Inhibitor Discovery Targeting the Intermediate Structure of  $\beta$ -Amyloid Peptide on the Conformational Transition Pathway: Implications in the Aggregation Mechanism of  $\beta$ -Amyloid Peptide. Periodical Inhibitor Discovery Targeting the Intermediate Structure of  $\beta$ -Amyloid Peptide on the Conformational Transition Pathway: Implications in the Aggregation Mechanism of  $\beta$ -Amyloid Peptide 2006, 45, 10963-10972.
  48. Mancini, R.S., Y. Wang, and D.F. Weaver: Phenylindanes in Brewed Coffee Inhibit Amyloid-Beta and Tau Aggregation. Periodical Phenylindanes in Brewed Coffee Inhibit Amyloid-Beta and Tau Aggregation 2018, 12, 735.
  49. Aisen, P.S., S. Gauthier, S.H. Ferris, D. Saumier, D. Haine, D. Garceau, A. Duong, J. Suhy, J. Oh, W.C. Lau, and J. Sampaolis: Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease - a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphase Study). Periodical Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease - a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphase Study) 2011, 7, 102-11.
  50. Choi, J.S., J.J. Braymer, R.P. Nanga, A. Ramamoorthy, and M.H. Lim: Design of small molecules that target metal-A{beta} species and regulate metal-induced A{beta} aggregation and neurotoxicity. Periodical Design of small molecules that target metal-A{beta} species and regulate metal-induced A{beta} aggregation and neurotoxicity 2010, 107, 21990-5.
  51. Bareggi, S.R. and U. Cornelli: Clioquinol: review of its mechanisms of action and clinical uses in neurodegenerative disorders. Periodical Clioquinol: review of its mechanisms of action and clinical uses in neurodegenerative disorders 2012, 18, 41-6.
  52. Lee, S., K. Carson, A. Rice-Ficht, and T. Good: Hsp20, a novel alpha-crystallin, prevents Abeta fibril formation and toxicity. Periodical Hsp20, a novel alpha-crystallin, prevents Abeta fibril formation and toxicity 2005, 14, 593-601.
  53. Neddenriep, B., A. Calciano, D. Conti, E. Sauve, M. Paterson, E. Bruno, and D.A. Moffet: Short Peptides as Inhibitors of Amyloid Aggregation. Periodical Short Peptides as Inhibitors of Amyloid Aggregation 2011, 5, 39-46.
  54. Lemere, C.A., Developing novel immunogens for a safe and effective Alzheimer's disease vaccine, in Neurotherapy: Progress in Restorative Neuroscience and Neurology. 2009. p. 83-93.
  55. van Dyck, C.H.: Anti-Amyloid-beta Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. Periodical Anti-Amyloid-beta Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise 2018, 83, 311-319.
  56. Schenk, D.: Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning. Periodical Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning 2002, 3, 824-8.
  57. Watt, A.D., G.A. Crespi, R.A. Down, D.B. Ascher, A. Gunn, K.A. Perez, C.A. McLean, V.L. Villemagne, M.W. Parker, K.J. Barnham, and L.A. Miles: Do current therapeutic anti-Abeta antibodies for Alzheimer's disease engage the target? Periodical Do current therapeutic anti-Abeta antibodies for Alzheimer's disease engage the target? 2014, 127, 803-10.
  58. Pickrell, W.O. and N.P. Robertson: New treatments in Alzheimer's disease. Periodical New treatments in Alzheimer's disease 2018, 265, 2162-2163.
  59. Klein, G., P. Delmar, G.A. Kerchner, C. Hofmann, D. Abi-Saab, A. Davis, N. Voyle, M. Baudler, P. Fontoura, and R. Dody: Thirty-Six-Month Amyloid Positron Emission Tomography Results Show Continued Reduction in Amyloid Burden with Subcutaneous Gantenerumab. Periodical Thirty-Six-Month Amyloid Positron Emission Tomography Results Show Continued Reduction in Amyloid Burden with Subcutaneous Gantenerumab 2021, 8, 3-6.
  60. Tariot, P.N., F. Lopera, J.B. Langbaum, R.G. Thomas, S. Hendrix, L.S. Schneider, S. Rios-Romenets, M. Giraldo, N. Acosta, C. Tobon, C. Ramos, A. Espinosa, W. Cho, M. Ward, D. Clayton, M. Friesenhahn, H. Mackey, L. Honigberg, S. Sanabria Bohorquez, K. Chen, T. Walsh, C. Langlois, E.M. Reiman, and I. Alzheimer's Prevention: The Alzheimer's Prevention Initiative Autosomal-Dominant Alzheimer's Disease Trial: A study of crenezumab versus placebo in preclinical PSEN1 E280A mutation carriers to evaluate efficacy and safety in the treatment of autosomal-dominant Alzheimer's disease, including a placebo-treated noncarrier cohort. Periodical The Alzheimer's Prevention Initiative Autosomal-Dominant Alzheimer's Disease Trial: A study of crenezumab versus placebo in preclinical PSEN1 E280A mutation carriers to evaluate efficacy and safety in the treatment of autosomal-dominant Alzheimer's disease, including a placebo-treated noncarrier cohort 2018, 4, 150-160.

61. Vander Zanden, C.M. and E.Y. Chi: Passive Immunotherapies Targeting Amyloid Beta and Tau Oligomers in Alzheimer's Disease. *Periodical Passive Immunotherapies Targeting Amyloid Beta and Tau Oligomers in Alzheimer's Disease* 2020, 109, 68-73.
62. Ono, K. and M. Tsuji: Protofibrils of Amyloid-beta are Important Targets of a Disease-Modifying Approach for Alzheimer's Disease. *Periodical Protofibrils of Amyloid-beta are Important Targets of a Disease-Modifying Approach for Alzheimer's Disease* 2020, 21.
63. FDA, FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Drug. 2021, U.S. Food and Drug Administration: FDA News Release.
64. Biogen, FDA grants accelerated approval for ADUHELM™ as the first and only Alzheimer's disease treatment to address a defining pathology of the disease. 2021, Biogen Investor Relations: Biogen.
65. Schneider, A. and E. Mandelkow: Tau-Based Treatment Strategies in Neurodegenerative Diseases. *Periodical Tau-Based Treatment Strategies in Neurodegenerative Diseases* 2008, 5, 443-457.
66. Gotz, J., A. Ittner, and L.M. Ittner: Tau-targeted treatment strategies in Alzheimer's disease. *Periodical Tau-targeted treatment strategies in Alzheimer's disease* 2012, 165, 1246-59.
67. Yoshiyama, Y., V.M. Lee, and J.Q. Trojanowski: Therapeutic strategies for tau mediated neurodegeneration. *Periodical Therapeutic strategies for tau mediated neurodegeneration* 2013, 84, 784-95.
68. Himmelstein, D.S., S.M. Ward, J.K. Lancia, K.R. Patterson, and L.I. Binder: Tau as a therapeutic target in neurodegenerative disease. *Periodical Tau as a therapeutic target in neurodegenerative disease* 2012, 136, 8-22.
69. Medina, M.: An Overview on the Clinical Development of Tau-Based Therapeutics. *Periodical An Overview on the Clinical Development of Tau-Based Therapeutics* 2018, 19.
70. Khanna, M.R., J. Kovalevich, V.M. Lee, J.Q. Trojanowski, and K.R. Brunden: Therapeutic strategies for the treatment of tauopathies: Hopes and challenges. *Periodical Therapeutic strategies for the treatment of tauopathies: Hopes and challenges* 2016, 12, 1051-1065.
71. Hong-Qi, Y., S. Zhi-Kun, and C. Sheng-Di: Current advances in the treatment of Alzheimer's disease: focused on considerations targeting A $\beta$  and tau. *Periodical Current advances in the treatment of Alzheimer's disease: focused on considerations targeting A $\beta$  and tau* 2012, 1.
72. Gao, Y.L., N. Wang, F.R. Sun, X.P. Cao, W. Zhang, and J.T. Yu: Tau in neurodegenerative disease. *Periodical Tau in neurodegenerative disease* 2018, 6, 175.
73. Pinheiro, L. and C. Faustino, Alzheimer's Disease & Treatment, in *Therapeutic Strategies Targeting Tau Protein: Implications for Alzheimer's Disease*. 2018, MedDocs Publishers LLC: MedDocs eBooks.
74. Noble, W., M. Jimenez-Sanchez, B.G. Perez-Nievas, and D.P. Hanger: Considerations for future tau-targeted therapeutics: can they deliver? *Periodical Considerations for future tau-targeted therapeutics: can they deliver?* 2020, 15, 265-267.
75. Jadhav, S., J. Avila, M. Scholl, G.G. Kovacs, E. Kovari, R. Skrabana, L.D. Evans, E. Kontsekova, B. Malawska, R. de Silva, L. Buee, and N. Zilka: A walk through tau therapeutic strategies. *Periodical A walk through tau therapeutic strategies* 2019, 7, 22.
76. Brunden, K.R., V.M. Lee, A.B. Smith, 3rd, J.Q. Trojanowski, and C. Ballatore: Altered microtubule dynamics in neurodegenerative disease: Therapeutic potential of microtubule-stabilizing drugs. *Periodical Altered microtubule dynamics in neurodegenerative disease: Therapeutic potential of microtubule-stabilizing drugs* 2017, 105, 328-335.
77. Brandt, R. and L. Bakota: Microtubule dynamics and the neurodegenerative triad of Alzheimer's disease: The hidden connection. *Periodical Microtubule dynamics and the neurodegenerative triad of Alzheimer's disease: The hidden connection* 2017, 143, 409-417.
78. Pedersen, J.T. and E.M. Sigurdsson: Tau immunotherapy for Alzheimer's disease. *Periodical Tau immunotherapy for Alzheimer's disease* 2015, 21, 394-402.
79. Hoskin, J.L., M.N. Sabbagh, Y. Al-Hasan, and B. Decourt: Tau immunotherapies for Alzheimer's disease. *Periodical Tau immunotherapies for Alzheimer's disease* 2019, 28, 545-554.
80. Pluta, R. and M. Ułamek-Kozioł, Tau Protein-Targeted Therapies in Alzheimer's Disease: Current State and Future Perspectives, in *Alzheimer's Disease: Drug Discovery*, X. Huang, Editor. 2020, Exon Publications
81. Bortolami, M., F. Pandolfi, D. De Vita, C. Carafa, A. Messori, R. Di Santo, M. Feroci, R. Costi, I. Chiarotto, D. Bagetta, S. Alcaro, M. Colone, A. Stringaro, and L. Scipione: New deferiprone derivatives as multi-functional cholinesterase inhibitors: design, synthesis and in vitro evaluation. *Periodical New deferiprone derivatives as multi-functional cholinesterase inhibitors: design, synthesis and in vitro evaluation* 2020, 198, 112350.
82. David, B., P. Schneider, P. Schafer, J. Pietruszka, and H. Gohlke: Discovery of new acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: virtual screening and in vitro characterisation. *Periodical Discovery of new acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: virtual screening and in vitro characterisation* 2021, 36, 491-496.

83. Bautista-Aguilera, O.M., L. Ismaili, I. Iriepa, D. Diez-Iriepa, F. Chabchoub, J. Marco-Contelles, and M. Perez: Tacrines as Therapeutic Agents for Alzheimer's Disease. V. Recent Developments. Periodical Tacrines as Therapeutic Agents for Alzheimer's Disease. V. Recent Developments 2021, 21, 162-174.
84. Yar, M., M. Bajda, R.A. Mehmood, L.R. Sidra, N. Ullah, L. Shahzadi, M. Ashraf, T. Ismail, S.A. Shahzad, Z.A. Khan, S.A.R. Naqvi, and N. Mahmood: Design and Synthesis of New Dual Binding Site Cholinesterase Inhibitors: in vitro Inhibition Studies with in silico Docking. Periodical Design and Synthesis of New Dual Binding Site Cholinesterase Inhibitors: in vitro Inhibition Studies with in silico Docking 2014, 11, 331-338.
85. Chen, Y., Y. Bian, Y. Sun, C. Kang, S. Yu, T. Fu, W. Li, Y. Pei, and H. Sun: Identification of 4-aminoquinoline core for the design of new cholinesterase inhibitors. Periodical Identification of 4-aminoquinoline core for the design of new cholinesterase inhibitors 2016, 4, e2140.
86. Alipour, M., M. Khoobi, A. Moradi, H. Nadri, F. Homayouni Moghadam, S. Emami, Z. Hasanpour, A. Foroumadi, and A. Shafiee: Synthesis and anti-cholinesterase activity of new 7-hydroxycoumarin derivatives. Periodical Synthesis and anti-cholinesterase activity of new 7-hydroxycoumarin derivatives 2014, 82, 536-544.
87. Li, Q., H. Yang, Y. Chen, and H. Sun: Recent progress in the identification of selective butyrylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Periodical Recent progress in the identification of selective butyrylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease 2017, 132, 294-309.
88. Kumar, A., C.M. Nisha, C. Silakari, I. Sharma, K. Anusha, N. Gupta, P. Nair, T. Tripathi, and A. Kumar: Current and novel therapeutic molecules and targets in Alzheimer's disease. Periodical Current and novel therapeutic molecules and targets in Alzheimer's disease 2016, 115, 3-10.
89. Companys-Aleman, J., A.L. Turcu, A. Bellver-Sanchis, M.I. Loza, J.M. Brea, A.M. Canudas, R. Leiva, S. Vazquez, M. Pallas, and C. Grinan-Ferre: A Novel NMDA Receptor Antagonist Protects against Cognitive Decline Presented by Senescent Mice. Periodical A Novel NMDA Receptor Antagonist Protects against Cognitive Decline Presented by Senescent Mice 2020, 12.
90. Liu, J., L. Chang, Y. Song, H. Li, and Y. Wu: The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. Periodical The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease 2019, 13, 43.
91. Zhang, F.Q., J.L. Jiang, J.T. Zhang, H. Niu, X.Q. Fu, and L.L. Zeng: Current status and future prospects of stem cell therapy in Alzheimer's disease. Periodical Current status and future prospects of stem cell therapy in Alzheimer's disease 2020, 15, 242-250.
92. Lee, J.H., I.H. Oh, and H.K. Lim: Stem Cell Therapy: A Prospective Treatment for Alzheimer's Disease. Periodical Stem Cell Therapy: A Prospective Treatment for Alzheimer's Disease 2016, 13, 583-589.
93. Tong, L.M., H. Fong, and Y. Huang: Stem cell therapy for Alzheimer's disease and related disorders: current status and future perspectives. Periodical Stem cell therapy for Alzheimer's disease and related disorders: current status and future perspectives 2015, 47, e151.
94. Duncan, T. and M. Valenzuela: Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. Periodical Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy 2017, 8, 111.
95. Nazem, A. and G.A. Mansoori: Nanotechnology Building Blocks for Intervention with Alzheimer's Disease Pathology: Implications in Disease Modifying Strategies. Periodical Nanotechnology Building Blocks for Intervention with Alzheimer's Disease Pathology: Implications in Disease Modifying Strategies 2014, 06.
96. Fonseca-Santos, B., M.P. Gremiao, and M. Chorilli: Nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of Alzheimer's disease. Periodical Nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of Alzheimer's disease 2015, 10, 4981-5003.
97. Ansari, S.A., R. Satar, A. Perveen, and G.M. Ashraf: Current opinion in Alzheimer's disease therapy by nanotechnology-based approaches. Periodical Current opinion in Alzheimer's disease therapy by nanotechnology-based approaches 2017, 30, 128-135.
98. Ahmad, J., S. Akhter, M. Rizwanullah, M.A. Khan, L. Pigeon, R.T. Addo, N.H. Greig, P. Midoux, C. Pichon, and M.A. Kamal: Nanotechnology Based Theranostic Approaches in Alzheimer's Disease Management: Current Status and Future Perspective. Periodical Nanotechnology Based Theranostic Approaches in Alzheimer's Disease Management: Current Status and Future Perspective 2017, 14, 1164-1181.
99. Agrawal, M., S. Saraf, S. Saraf, S.G. Antimisariaris, N. Hama-no, S.D. Li, M. Chougule, S.A. Shoyele, U. Gupta, Ajazuddin, and A. Alexander: Recent advancements in the field of nanotechnology for the delivery of anti-Alzheimer drug in the brain region. Periodical Recent advancements in the field of nanotechnology for the delivery of anti-Alzheimer drug in the brain region 2018, 15, 589-617.
100. Wilson, B. and K.M. Geetha: Neurotherapeutic applications of nanomedicine for treating Alzheimer's disease. Periodical Neurotherapeutic applications of nanomedicine for treating Alzheimer's disease 2020, 325, 25-37.

101. Liu, Y., V. Echeverria, and Y. Xu: Editorial: Medicinal Plants for Cardiovascular and Neurodegenerative Aging-Related Diseases: From Bench to Bedside. Periodical Editorial: Medicinal Plants for Cardiovascular and Neurodegenerative Aging-Related Diseases: From Bench to Bedside 2020, 11, 585155.
102. Wang, T., W. Kuang, W. Chen, W. Xu, L. Zhang, Y. Li, H. Li, Y. Peng, Y. Chen, B. Wang, J. Xiao, H. Li, C. Yan, Y. Du, M. Tang, Z. He, H. Chen, W. Li, H. Lin, S. Shi, J. Bi, H. Zhou, Y. Cheng, X. Gao, Y. Guan, Q. Huang, K. Chen, X. Xin, J. Ding, M. Geng, and S. Xiao: A phase II randomized trial of sodium oligomannate in Alzheimer's dementia. Periodical A phase II randomized trial of sodium oligomannate in Alzheimer's dementia 2020, 12, 110.