

Rafał Młynarczyk, Benjamin Bochon, Alicja Piontek, Łukasz Kunert,  
Jarosław Sobiś, Piotr W. Gorczyca  
Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze,  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

# Choroba Alzheimerera — nowe strategie leczenia

## *Alzheimer's disease — new strategies of treatment*

### Abstract

*Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease, which is the main cause of appearing dementia in the elderly. The reason of Alzheimer's disease is multifactorial. However, it is considered that the main mechanism of its development is the accumulation of beta-amyloid and phosphorylated tau protein in brain tissue. For the time being, AD is an incurable disease. The pharmacological treatment only relieves the symptoms. Therefore, the researchers are working on the invention of causal treatment. The current studies are focused on immunotherapy and disposal of excess beta-amyloid from the organism.*

**Psychiatry 2016; 13, 4: 210–214**

**Key words:** *Alzheimer's disease, dementia, beta-amyloid, tau protein, immunotherapy*

### Wstęp

Choroba Alzheimerera (AD, *Alzheimer's disease*) jest chorobą neurodegeneracyjną, w chwili obecnej jeszcze nieuleczalną. Według najpopularniejszej teorii jej wieloczynnikowa przyczyna polega jednak w głównej mierze na patologicznym odkładaniu się w tkance mózgowej złogów  $\beta$ -amyloidu w postaci płytek starczych oraz nadmiernie fosforyzowanego białka tau jako splątków neurofibrylarnych [1, 2]. Choroba Alzheimerera jest ponadto główną przyczyną występowania otępienia wśród osób starszych. Szacuje się, że około 13% populacji krajów wysoko rozwiniętych w wieku ponad 65 lat jest dotkniętych tą chorobą [2].

Choroba Alzheimerera nie jest jednorodna, u każdego pacjenta przebiega w trochę inny sposób. Można jednak wskazać na objawy charakterystyczne dla większości chorych. Są nimi trudności w zapamiętywaniu i przypomnianiu wydarzeń z przeszłości, zaburzenia nastroju, splątanie i, w ostateczności, utrata kontaktu z otoczeniem [3].

Choroby Alzheimerera nie można na obecnym etapie wiedzy wyleczyć. Pacjentom można oferować jedynie leczenie zmniejszające dolegliwości. Stosuje się generalnie tylko kilka substancji. Są nimi mementyna — będąca antagonistą receptora NMDA oraz rywastygmina, galantamina i donepezil — będące inhibitorami acetylocholinesterazy [3].

Duże nadzieje na wyleczenie pacjentów cierpiących na chorobę Alzheimerera dają ciągle prowadzone, intensywne badania nad przyczyną jej powstawania. Próbuje się tu wykorzystać osiągnięcia immunologii do indukcji lub wspomoczenia układu odpornościowego w celu pozbycia się odkładanego w tkance mózgowej  $\beta$ -amyloidu. Prowadzono także badania nad hamowaniem agregacji białka tau, jak dotychczas jednak bezskutecznie.

### Opis metody

Autorzy pracy skupili się na przeglądzie najnowszych badań i terapii stosowanych w leczeniu choroby Alzheimerera. Czasopisma, z których zaczerpnięto informacji o aktualnym stanie wiedzy w tej dziedzinie pochodzą z internetowej bazy PubMed. Wgląd do artykułów w dużym stopniu umożliwił dostęp przez subskrypcję czasopism przez Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

### Adres do korespondencji:

Rafał Młynarczyk  
Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii SUM  
Pyskowska 49, 42–612 Tarnowskie Góry  
e-mail: rafal8921@gmail.com

## Wyniki

Głównym obszarem badań nad nowymi metodami leczenia choroby Alzheimer jest immunoterapia, której cel terapeutyczny stanowi redukcja patologicznych uszkodzeń, spowolnienie oraz odwrócenie powstałych zmian w sferze poznawczej. W aktywnej immunoterapii podawane są pacjentowi fragmenty peptydu  $A\beta$ , który, skoniugowany z adiuwantem, stymuluje odpowiedź immunologiczną organizmu. Celem takiego działania jest stymulacja produkcji przeciwciał anti- $A\beta$ , które przypuszczalnie mogą pomóc w usuwaniu lub zapobiegnięciu powstawania plaków  $A\beta$  [4–6]. Ważne jest jednak to, że bezpieczna i efektywna szczepionka to taka, której podanie umożliwi osiągnięcie odpowiedniego stężenia terapeutycznego przeciwciał anti- $A\beta$ , a zarazem nie wywoła niepożądanych działań immunologicznych [7]. Obecnie zarówno aktywna, jak i bierna immunoterapia są ciągle w toku badań klinicznych. W przypadku aktywnej immunizacji — szczepionki ACI-24 i Lu AF20513 zostały wprowadzone do prób klinicznych I/II fazy [8]. Szczepionka CAD106 przedstawia bardzo korzystny profil bezpieczeństwa. Prowadzone są badania, w których immunizuje się tą szczepionką nosicielei homozygoty Apo-E4 będące w wieku pomiędzy 60. a 75. rż., u których funkcje poznawcze działają prawidłowo. U tych osób bada się zdolności CAD106 do opóźnienia czasu do diagnozy łagodnych zaburzeń poznawczych oraz choroby Alzheimer. Natomiast w przypadku biernej immunoterapii — próby kliniczne II/III fazy z użyciem przeciwciał przeciw różnym formom  $A\beta$  są następujące: crenezumab (faza II), gantenerumab (faza III), solanezumab (faza III) i BAN2401 (faza II). Badań nad bapinezumabem i ponezumabem zaniechano [9]. Humanizowane mysie przeciwciało monoklonalne anti- $A\beta$  IgG1 zostało wdrożone do fazy I prób klinicznych [10].

Innym kierunkiem badań są leki przeciwhistaminowe, a dokładniej Latrepirdyna, która ma wpływ na budowę mitochondriów a zarazem ich funkcję oraz chroni przed  $A\beta$ -indukowaną apoptozą. Cały ten proces jest obecnie badany [11, 12]. Wykazano neuroprotektoryjne działanie latrepirdyny w badaniach *in vitro* oraz *in vivo* [13]. Latrepirdyna ma wpływ na wiele różnych funkcji komórek, na przykład w znacznym stopniu redukuje wewnątrzkomórkowy poziom  $A\beta_{42}$  (*in vitro* i *in vivo*) [14]. Protekcyjna funkcja Latrepirdyny prezentuje się poprzez hamowanie agregacji białka TDP-43, które jest związane z rozwojem stwardnienia zanikowego bocznego [15]. Latrepirdyna była kiedyś stosowana w Rosji jako nieselektywny lek przeciwhistaminowy,

jednak obecnie nie posiada ona dopuszczenia do rynku. Wyniki wstępnych badania klinicznych w rosyjskiej grupie kohortowej pokazały, że u pacjentów otrzymujących latrepirdynę wskaźniki przebiegu klinicznego uległy poprawie [16]. Dane pochodzące z badania klinicznego III fazy nie przyniosły jednak tak obiecujących wyników, ale dalsze badania III fazy są w toku [17–19].

Inną substancją mogącą przyczynić się do poprawy rokowania pacjentów z AD jest polifenolowa pochodna stilbenu — Resveratrol — zawarty w małych stężeniach w orzechach, niektórych jagodach, winogronach, soku z winogron oraz winie [20–22]. Wyniki badań prospektywnych wykazały relatywne zmniejszenie ryzyka rozwoju demencji poprzez umiarkowane spożywanie czerwonego wina [23]. Udowodniono także, że spożywanie soku z winogron z odmiany Concord znacząco poprawia zdolności zapamiętywania u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi [24]. Sądzi się, że Resveratrol ma korzystny wpływ na pamięć w przypadku jej pogorszenia [25]. Wynik badania z randomizacją przeprowadzonego wśród osób z łagodną postacią choroby Alzheimer wykazał że Resveratrol jest bezpieczny i całkiem dobrze tolerowany przez organizm [26]. Posiada on zdolności przenikania przez barierę między naczyniami krwionośnymi a tkanką mózgową oraz wykazuje działanie w obrębie mózgu po podaniu doustnym. Konieczne jest jednak ulepszenie struktury polifenolowej tej substancji w celu uzyskania jej lepszej biodostępności [27, 28].

Kolejną grupą leków zasługującą na uwagę są statyny. Przedstawiciel tej grupy — Simwastatyna odpowiada za stymulację komórek endotelialnych naczyń mózgowych do produkcji wyrzutnika Beta-amyloidu [29]. Stosowanie statyn może spowolnić rozwój AD [30]. Wyniki prowadzonych badań wykazały, że wysokie stężenie cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) i niskie frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) może być czynnikiem ryzyka choroby Alzheimer. Odbywa się to niezależnie od genotypu apolipoproteiny E (ApoE). Sugeruje się, że produkcja, klirens i toksyczność  $\beta$ -amyloidu ( $A\beta$ ) jako istotne elementy patologii w chorobie Alzheimer są związane ze stężeniem cholesterolu. Wykazano związek pomiędzy jego wysokim stężeniem a promocją obróbki białka będącego prekursorem amyloidu (amyloidogennicne szlaki  $\beta$ -sekreazy), natomiast niskie stężenie cholesterolu intensyfikuje nieamyloidogennicne proteolityczne działanie enzymu  $\beta$ -sekreazy [31]. Istnieją przesłanki sugerujące, że statyny mogą wpływać na zmniejszenie śmiertelności związanej z AD — o 61% w porównaniu z osobami niestosującymi tego leczenia [32]. Wyka-

ziano też istotny związek między stosowaniem statyn a redukcją progresji choroby Alzheimera u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nasileniem choroby [33]. Sugerowana jest również rola statyn w leczeniu wczesnych stadiów choroby Alzheimera (włączając w to przedkliniczną fazę) oraz łagodne zaburzenia poznawcze towarzyszące tej chorobie [34].

Nowym sposobem leczenia miała być terapia skierowana na inhibicję i modulację syntezy amyloidu. W leczeniu choroby Alzheimera wykorzystywane miałyby być zjawisko hamowania (semagacestat) oraz modulacji (tarenflurbil) kompleksu enzymatycznego gamma-sekretazy, odpowiedzialnego za budowę amyloidu [35, 36]. Próby kliniczne z tymi lekami wymagają dalszych badań.

W wyszukiwaniu leku na chorobę Alzheimera pod uwagę brane jest wiele innych farmaceutyków. Jeden z nich to lecznicza postać błękitu metylenowego. Sugeruje się, że ma ona zdolność rozpuszczania polimerów Tau i że może być także użyteczna u pacjentów z łagodną i umiarkowaną chorobą Alzheimera [37, 38]. Kolejnym lekiem jest Entanercept. Zwrócono uwagę na to, że ostre i przewlekłe zapalenia charakteryzuje produkcja cytokin prozapalnych, do których zalicza się między innymi czynnik martwicy nowotworu (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*) produkowany przez komórki układu immunologicznego. U pacjentów z chorobą Alzheimera wykazano podwyższone stężenie tego czynnika w surowicy i jego związek z pogorszeniem funkcji poznawczych i zaostrzeniem objawów neuropsychiatrycznych [39, 40]. Butchart i wsp. w swojej pracy wykazali, że cotygodniowe podskórne podawanie entanerceptu w dawce 50 mg/tydz. jest przez pacjentów z chorobą Alzheimera dobrze tolerowane [41]. Hirsh i wsp. wykazali, że entanercept jest dobrze tolerowany w łagodnej i umiarkowanej postaci choroby Alzheimera, natomiast efekt jego działania na funkcje poznawcze pozostaje ciągle niejasny [42]. Wykorzystanie entanerceptu jest więc na chwilę obecną kontrowersyjne. Ważnym lekiem wydaje się apomorfina. Ohyagi [43] sugeruje, że skomplikowana patogeneza wewnątrzneuronowego A $\beta$ , stresu oksydacyjnego i insulinooporności może być właściwą drogą do odkrycia nowego leku i apomorfina jest jednym z potencjalnych leków, który może być w takich przypadkach skuteczny [43]. W poszukiwaniach leku na chorobę Alzheimera zwrócono także uwagę na fakt, że wirus opryszczki pospolitej typu 1 ma zdolność do gromadzenia się razem z płytkami amyloidu [44]. Fakt ów

sprawił, że sugeruje się możliwość leczenia i prewencji choroby Alzheimera lekami przeciwwirusowymi [45].

## Dyskusja

Dotychczas terapia choroby Alzheimera opierała się głównie na leczeniu objawowym. Wiele spośród nowych, obiecujących, badań skupia się na strategiach leczenia, które celowałyby w przyczynę tej choroby i modyfikowały jej przebieg. Wiele środków zostało włączonych do fazy III badań klinicznych [8]. Obecnie duże nadzieje wiąże się z immunoterapią zarówno czynną, jak i bierną. Szczególnie w przypadku immunoterapii czynnej bardzo ważną kwestią jest pytanie o bezpieczeństwo ich stosowania [7]. Również bardzo istotną kwestią wydaje się dobór odpowiednich leków dla odpowiednich pacjentów. Wiele spośród nowych leków wykazuje największą skuteczność w początkowej fazie choroby [33, 37, 38, 42]. Dzieje się tak być może dlatego, że jeśli w mózgu powstało już dużo beta-amyloidu ciężko jest go usunąć. Natomiast włączając leczenie w momencie, gdy jest go jeszcze mało, a nawet kiedy jeszcze nie powstał, efektywność działania leków się zwiększa. Ich wczesne wdrożenie w trakcie leczenia, a nawet działanie już w fazie prodromalnej, może być kluczowe w nowoczesnym podejściu do leczenia tej choroby oraz w projektowaniu nowych leków w przyszłości. Zaskakujący jest fakt, że, badając znane już leki wykorzystywane w leczeniu innych chorób, okazuje się, że mają one w swoich mechanizmach działania pewne punkty, które mogą być użyteczne w leczeniu choroby Alzheimera [29, 37, 38, 41, 43]. Także składniki pokarmu, jak wspomniany resveratrol, okazują się mieć konkretne właściwości które można wykorzystać w terapii. W przypadku resveratrolu oraz innych substancji obecnych w pokarmie bardzo ważne jest pytanie o ich ich strukturę i biodostępność [27, 28]. Dalsze badania nakierowane właśnie na te parametry mogą skutkować zwiększeniem skuteczności wykazywanych działań tej substancji, a nawet powstaniem substancji o silniejszym i bardziej skutecznym działaniu.

## Wnioski

Nowe strategie leczenia choroby Alzheimera skupiają się na przyczynie oraz modyfikacji przebiegu choroby. Skuteczność tych leków jest większa, gdy zastosuje się je u pacjentów we wczesnym stadium choroby. Warto badać znane substancje i leki pod kątem właściwości leczniczej AD oraz modyfikować ich pierwotną strukturę i właściwości.

**Streszczenie**

Choroba Alzheimer (AD) jest neurodegeneracyjna i stanowi główną przyczynę otępienia u osób starszych. Jej podłoże jest wieloczynnikowe, uważa się jednak, że główny mechanizm jej rozwoju stanowi odkładanie się  $\beta$ -amyloidu i fosforyzowanego białka tau w tkance mózgowej. Obecnie AD jest nieuleczalna. Dostępna farmakoterapia jedynie łagodzi objawy. Z tego powodu prowadzone są intensywne prace nad wynalezieniem leczenia przyczynowego. Obecne prace skupiają się na immunoterapii oraz na eliminacji nadmiaru  $\beta$ -amyloidu z organizmu.

*Psychiatria* 2016; 13, 4: 210–214

**Słowa kluczowe:** choroba Alzheimer, otępienie, beta-amyloid, białko tau, immunoterapia

**Piśmiennictwo:**

- Gelinas D.S., DaSilva K., Fenili D. i wsp. Immunotherapy for Alzheimer's Disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (supl. 2): 14657–14662.
- Folch J., Petrov D., Etcheto M. i wsp. Current Research Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease Treatment. *Neural Plast.* 2016; 2016: 8501693.
- Korolev I.O. Alzheimer's disease: a clinical and basic science review. *Medical Student Research Journal* 2014; 4: 24–33.
- Fu H.J., Liu B., Frost J.L. i wsp. Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9: 197–206.
- Tabira T. Immunization therapy for Alzheimer disease: a comprehensive review of active immunization strategies. *Tohoku J Exp Med.* 2010; 220: 95–106.
- Cribbs D.H. Abeta DNA vaccination for Alzheimer's disease: focus on disease prevention. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9: 207–216.
- Wilcock D.M., Colton C.A. Anti-amyloid-beta immunotherapy in Alzheimer's disease: relevance of transgenic mouse studies to clinical trials. *J. Alzheimers Dis.* 2008; 15: 555–569.
- Valera E., Spencer B., Masliah E. Immunotherapeutic approaches targeting amyloid- $\beta$ ,  $\alpha$ -synuclein, and tau for the treatment of neurodegenerative disorders. *Neurotherapeutics* 2016; 13: 179–189.
- Farlow M.R., Andreasen N., Riviere M.E. i wsp. Long-term treatment with active  $A\beta$  immunotherapy with CAD106 in mild Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.* 2015; 7: 23.
- Andreasen N., Simeoni M., Ostlund H. i wsp. First administration of the Fc-attenuated anti- $\beta$  amyloid antibody GSK933776 to patients with mild Alzheimer's disease. *PLoS One* 2015; 10: e0098153.
- Swerdlow R.H., Khan S.M. A mitochondrial cascade hypothesis for sporadic Alzheimer's disease. *Med. Hypotheses.* 2004; 63: 8–20.
- Doody R.S., Gavrilova S.I., Sano M. i wsp. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behavior, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008 Jul 19; 372: 207–215.
- Pieper A.A., Xie S., Capota E. i wsp. Discovery of a proneurogenic, neuroprotective chemical. *Cell* 2010; 142: 39–51.
- Steele J.W., Lachenmayer M.L., Ju S. i wsp. Latrepirdine improves cognition and arrests progression of neuropathology in an Alzheimer's mouse model. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 889–897.
- Yamashita M., Nonaka T., Arai T. i wsp. Methylene blue and dimebon inhibit aggregation of TDP-43 in cellular models. *FEBS Lett* 2009; 583: 2419–2424.
- Doody R.S., Gavrilova S.I., Sano M. i wsp. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 372: 207–215.
- Doody R., Winblad B., Cummings J. i wsp. Dimebon in Alzheimer's disease: summary and contrast of three efficacy trials. *Alzheimer's and Dementia. Conference: Alzheimer's Association International Conference 2012 Vancouver, BC Canada. Conference Publication* 2012 8 (4 supl. 1), P456.
- Chau S., Herrmann N., Ruthirakuhan M.T. i wsp. Latrepirdine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (4): CD009524.
- Cano-Cuenca N., Solis-García del Pozo J.E., Jordan J. Evidence for the efficacy of latrepirdine (Dimebon) treatment for improvement of cognitive function: A meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 2014; 38: 155–164.
- Burns J., Yokota T., Ashihara H., Lean M.E., Crozier A. Plant foods and herbal sources of resveratrol. *J. Agric Food Chem.* 2002; 50: 3337–3340.
- Rimando A.M., Kalt W., Magee J.B., Dewey J., Ballington J.R. Resveratrol, pterostilbene, and piceatannol in vaccinium berries. *J. Agric Food Chem.* 2004; 52: 4713–4719.
- Sanders T.H., McMichael R.J., Hendrix K.W. Occurrence of resveratrol in edible peanuts. *J. Agric Food Chem.* 2000; 48: 1243–1246.
- Orgogozo J.M., Dartigues J.F., Lafont S. i wsp. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev. Neurol. (Paris)* 1997; 153: 185–192.
- Krikorian R., Nash T.A., Shidler M.D., Shukitt-Hale B., Joseph J.A. Concord grape juice supplementation improves memory function in older adults with mild cognitive impairment. *Br. J. Nutr.* 2010; 103: 730–734.
- Abraham J., Johnson R.W. Consuming a diet supplemented with resveratrol reduced infection-related neuroinflammation and deficits in working memory in aged mice. *Rejuvenation Res.* 2009; 12: 445–453.
- Turner R.S., Thomas R.G., Craft S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology* 2015; 85: 1383–1391.
- Abd El-Mohsen M., Bayele H., Kuhnle G. Distribution of [ $^3$ H] trans-resveratrol in rat tissues following oral administration. *Br. J. Nutr.* 2006; 96: 62–70.
- Ho D.J., Calingasan N.Y., Wille E., Dumont M., Beal M.F. Resveratrol protects against peripheral deficits in a mouse model of Huntington's disease. *Exp. Neurol.* 2010; 225: 74–84.
- Whitfield J.F. The road to LOAD: late-onset Alzheimer's disease and a possible way to block it". *Expert Opinion on Therapeutic Targets. Expert Opin Ther Targets.* 2007; 11: 1257–1260.
- Li G., Larson E.B., Sonnen J.A. i wsp. Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69: 878–885.
- Reed B., Villeneuve S., Mack W. i wsp. Low HDL and high LDL serum cholesterol are associated with cerebral amyloidosis. *JAMA Neurol.* 2014; 71: 195–200.
- Williams P.T. Lower risk of Alzheimer's disease mortality with exercise, statin, and fruit intake. *J. Alzheimers Dis.* 2015; 44: 1121–1119.
- Lin F.C., Chuang Y.S., Hsieh H.M. Early statin use and the progression of Alzheimer disease: a total population-based case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2143.
- Tamaoka A. Dyslipidemia and dementia. *Brain Nerve* 2016; 68: 737–742.
- Doody R.S., Raman R., Sperling R.A. i wsp. Peripheral and central effects of  $\gamma$ -secretase inhibition by semagacestat in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.* 2015; 7: 36.

36. Green R.C, Schneider L.S., Amato D.A. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild alzheimer disease. *JAMA* 2009; 302: 2557–2564.
37. Wischik C.M., Bentham P., Wischik D.J. i wsp. Tau aggregation inhibitor (TAI) therapy with Rember arrests disease progression in mild and moderate Alzheimer's disease over 50 weeks. *J. Alzheimers Dis.* 2015; 44: 705–720.
38. Bulic B., Pickhardt M., Schmidt B. i wsp. Development of tau aggregation inhibitors for Alzheimer's disease. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 2009; 48: 1740–1752.
39. Holmes C., Cunningham C., Zotova E. i wsp. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 73: 768–774.
40. Holmes C., Cunningham C., Zotova E. i wsp. Proinflammatory cytokines, sickness behavior and Alzheimer disease. *Neurology* 2011; 77: 212–218.
41. Butchart J., Brook L., Hopkins V. Etanercept in Alzheimer disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Neurology* 2015; 84: 2161–2168.
42. Hirsh S., Huber L., Stein R. i wsp. Open label, crossover, pilot study to assess the efficacy and safety of perispinal administration of etanercept (Enbrel®) in combination with nutritional supplements versus nutritional supplements alone in subjects with mild to moderate Alzheimer's disease receiving standard care. *FASEB J.* April 2016 30: lb296
43. Ohyagi Y. Apomorphine: a novel efficacy for Alzheimer's disease and its mechanisms. *J. Alzheimers Dis. Parkinsonism* 212; 2: e122.
44. Martin C., Solís L., Concha M.I. i wsp. Herpes simplex virus tipo 1 como factor de riesgo asociado con la enfermedad de Alzheimer (Herpes simplex virus type 1 as risk factor associated to Alzheimer disease). *Rev. Med. Chil.* 2011; 139: 779–86.
45. Wozniak M., Mee A., Itzhaki R. Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. *J. Pathol.* 2008; 217: 131–138.