



**FACULTAD DE FARMACIA**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TRATAMIENTOS DEL ALZHEIMER Y SUS AVANCES**

Autor: Joaquín López de la Reina Losada

Fecha: 17 de Febrero de 2020

Tutor: Mario Fernández Román

## INDICE

1. RESUMEN .....	Pág. 2
2. ABSTRACT .....	Pág. 2
3. INTRODUCCIÓN .....	Pág. 2
3.1. Epidemiología y antecedentes del Alzheimer.....	Pág. 2
3.2. Anticolinesterásicos en el tratamiento del Alzheimer ....	Pág. 6
3.3. Antagonistas NMDA en el tratamiento del Alzheimer ....	Pág. 7
3.4. Nuevos tratamientos y avances .....	Pág. 8
4. OBJETIVOS .....	Pág. 8
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	Pág. 9
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	Pág. 9
6.1. Anticuerpos anti proteína $\beta$ -amiloide .....	Pág 9
6.1.1. Bapineuzumab (AAB-001).....	Pág. 11
6.1.2. Aducanumab (BIIB-037).....	Pág. 12
6.1.3. Solanezumab (LY-2062430).....	Pág. 13
6.1.4. Gantenerumab.....	Pág. 13
6.2. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5).....	Pág. 14
6.2.1. Mejora del flujo sanguíneo cerebral....	Pág. 15
6.2.2. Inhibición del estrés oxidativo.....	Pág. 16
6.2.3. Activación de la vía CREB.....	Pág. 16
7. CONCLUSIÓN .....	Pág. 17
8. BIBLIOGRAFÍA .....	Pág. 18

## **1. RESUMEN**

El Alzheimer es una enfermedad degenerativa que cursa con una pérdida progresiva de las funciones cognitivas, de memoria, de coordinación, etc., que lleva a la incapacidad total e irreversible del paciente de llevar a cabo sus actividades normales de su vida diaria. Es una enfermedad más frecuente en mayores de 65 años, aunque también la sufren pacientes más jóvenes, y representa hasta el 70% del total de todas las demencias que se sufren en el mundo. Ésta patología actualmente no tiene cura, solo existen fármacos para frenar su avance y así mejorar la calidad de vida de los pacientes, pero no para la reversión de los síntomas, como los inhibidores de acetilcolinesterasa y los antagonistas de NMDA. Pero además, hay un gran número de fármacos en investigación, lo que lleva a un gasto tanto en tratamientos comercializados como los que están en investigación muy altos a nivel mundial. Actualmente, el principal objetivo es conseguir fármacos que sean capaces de revertir los síntomas de la patología y regenerar las funciones cognitivas que se pierden, hecho que se está intentando con una gran inversión económica en investigaciones, principalmente en el desarrollo de anticuerpos monoclonales humanizados contra los depósitos  $\beta$ -amiloideos, principal causa de los síntomas cognitivos de la enfermedad, y otros en reciente investigación, como los inhibidores de fosfodiesterasa-5, de los que se investiga su capacidad de mejorar la circulación sanguínea cerebral y así el aporte de oxígeno en el cerebro, y reducir la cascada de señales que provocan la apoptosis neuronal.

## **2. ABSTRACT**

Alzheimer is a degenerative disease that causes a progressive loss of cognitive functions, memory, coordination, etc., leading to the total and irreversible inability of the patient to carry out normal activities of daily living. Alzheimer is more common in people over 65, although it is also suffered by younger patients, and represents up to 70% of all dementias suffered worldwide. A cure hasn't been found, there are only drugs to stop its progression and improve the quality of life of patients, but not for the reversal of symptoms, such as acetylcholinesterase inhibitors and NMDA antagonists. In addition, there are a large number of testing drugs, which leads to expenditure on both marketed and testing treatments that are very high worldwide. Currently, the main objective is to obtain drugs that are able to reverse the symptoms of the pathology and to regenerate the cognitive functions that are lost, a fact that is being attempted with a large economic investment in research, mainly in the development of humanized monoclonal antibodies against  $\beta$ -amyloid deposits, The main cause of the cognitive symptoms of Alzheimer, and others in recent research, such as phosphodiesterase-V inhibitors, are tested for their ability to improve cerebral blood circulation and oxygen supply to the brain, and to reduce the signal cascade that causes neuronal apoptosis.

## **3. INTRODUCCIÓN**

### *3.1. Epidemiología y antecedentes del Alzheimer.*

El Alzheimer es una patología neurodegenerativa que afecta directamente a las capacidades cognitivas y de memoria del paciente, perdiéndolas progresivamente de forma irreversible.

Se considera actualmente como la principal causa de demencia en el mundo, concretamente, hasta el 70% de las demencias son causadas por el mal de Alzheimer según datos de la OMS, y una de las causas principales de dependencia de las personas mayores de 65 años en el mundo. Constituye un gran problema social y un gasto económico sanitario de hasta 818000 millones de dólares en todo el mundo.

Presenta una serie de etapas en su desarrollo:

- Etapa inicial o temprana: cursa con olvidos leves y pérdidas de la noción del espacio/tiempo en momentos puntuales.
- Etapa intermedia: olvidos recurrentes de acontecimientos recientes y pérdida de memoria a corto plazo, junto con desubicación en el hogar o problemas para aseo personal u otras acciones típicas del día a día, no pudiendo el paciente realizarlas de forma independiente.
- Etapa tardía: pérdida prácticamente total de la independencia del paciente, además de no reconocer a familiares, agresividad o inmovilidad casi total.

Se prevé que en el año 2050, hasta 152 millones de personas en el mundo padecerán algún tipo de demencia, con mayor impacto en los países con ingresos más bajos.<sup>1</sup>

El Alzheimer tiene un gran componente genético en su desarrollo, pero también hay diversos factores de riesgo que pueden predisponer a su desarrollo, y otros factores que pueden ayudar a evitarla:

- **Edad:** la edad es un importante factor de riesgo, duplicándose el riesgo cada 5 años a partir de los 60 años.
- **Sexo:** hay mayor prevalencia en mujeres, pero parece ser por una mayor esperanza de vida que los hombres, ya que en mujeres el efecto neuroprotector de los estrógenos reduciría el riesgo de padecer la enfermedad.
- **Historia familiar de demencia:** hay un aumento notable del riesgo de sufrir Alzheimer si la ascendencia la ha sufrido, sobretodo en casos de personas mayores.
- **Tabaco:** según ciertos estudios, el tabaco tiene un efecto neuroprotector, pero éste menor número de personas fumadoras con Alzheimer se debe a la menor esperanza de vida de éste tipo de pacientes. Por lo tanto, hay bastante discrepancia en la actualidad sobre si éste es un factor o no de riesgo para sufrir la patología.
- **Alcohol:** también se dice que tiene un efecto neuroprotector, principalmente en el caso del vino, ya que contiene polifenoles, en concreto el resveratrol, que aumentan la dificultad de formación de las placas  $\beta$ -amiloideas. Otros estudios, en cambio, aseguran que el alcohol influye en el desarrollo del Alzheimer a edades tempranas, por lo que también hay bastantes discrepancias en éste factor.

- **AINEs:** debido a que la patología tiene componente inflamatorio en su desarrollo, los AINEs ayudarían a frenar su desarrollo, e incluso ciertos AINEs, tienen la capacidad de reducir la producción de  $\beta$ -amiloide. También ayudan a reducir los niveles de glutamato al inhibir algunos de ellos la COX-2, disminuyendo así la neurotoxicidad de éste neurotransmisor cuando se encuentra en exceso.
- **Traumatismos craneoencefálicos:** ciertos estudios epidemiológicos llegan a la conclusión de que los traumatismos craneoencefálicos, como ocurre por ejemplo en boxeadores, aumentan el riesgo de padecer en el futuro demencias o Alzheimer.
- **Educación:** un supuesto mayor nivel de educación y formación disminuye, según ciertos estudios, el riesgo de padecer Alzheimer, ya que el desarrollo de las capacidades intelectuales aumenta la densidad de conexiones sinápticas neocorticales.
- **Dieta:** un consumo de vitaminas antioxidantes liposolubles, como la vitamina E, e hidrosolubles, como la vitamina C, tiene una acción neuroprotectora que retrasa o inhibe el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Ocurre lo mismo con los ácidos grasos poliinsaturados, como el omega 3 del pescado.<sup>2</sup>

A pesar de ser una enfermedad cuya etiopatogenia es aún desconocida, hay amplia cantidad de teorías sobre su origen, y ya las hay desde hace más de un siglo. Se trata de una enfermedad diagnosticada por primera vez en la historia por el neuropsiquiatra Alois Alzheimer, quien dedicó su vida al estudio de enfermedades mentales de tipo demencia, cuya principal investigación la realizó con la paciente Auguste Deter, de 51 años, desde 1901 hasta su fallecimiento en 1906 a causa de la enfermedad mental que padecía. Tras las investigaciones del doctor se pasaría a llamar enfermedad o mal de Alzheimer. En ella observó comportamientos extraños y paranoides, además de pérdida de memoria a corto plazo y olvidos como por ejemplo donde vivía, como se llamaba, etc.

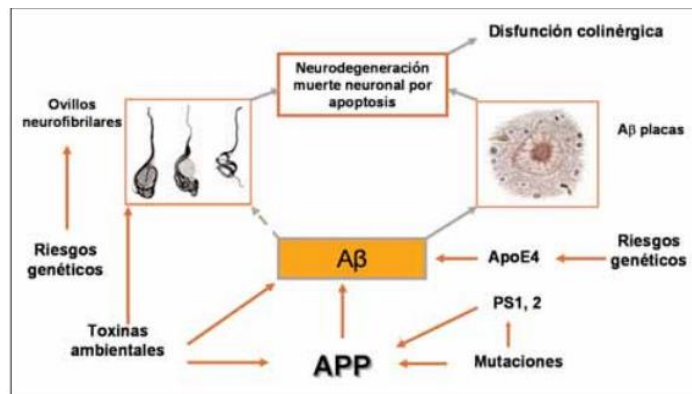
Tras el fallecimiento en 1906 de Auguste D., Alois Alzheimer estudió el cerebro de su paciente, observando las principales alteraciones en la corteza cerebral, la cual se encontró severamente atrofiada, hallando ovillos neurofibrilares y depósitos proteicos que son los que provocaron la atrofia paulatina del córtex cerebral de Auguste Deter.<sup>3, 4</sup>

Fue con la investigación del Dr. Alzheimer cuando quedó demostrado que las principales lesiones de la enfermedad son las placas seniles proteicas y los ovillos neurofibrilares, aunque no fue hasta la llegada del microscopio en 1970 cuando se supo con más detalle la estructura de éstas lesiones, y no fue hasta 1983 cuando se identificaron concretamente las proteínas  $\beta$ -amiloideas en las placas de depósitos proteicos y las proteínas tau hiperfosforiladas que componían los ovillos neurofibrilares. El problema de los depósitos  $\beta$ -amiloideas es que son insolubles, y por tanto, quedan acumulados y no se eliminan, al contrario que los amiloide alfa, que sí son solubles, descubierto esto por el Dr. Glenner, cuyo gen descubrió que se expresaba en el brazo largo del cromosoma 21 humano. En 1993, se observó que las proteínas  $\beta$ -amiloideas formaban los depósitos uniéndose a la apolipoproteína E (ApoE), cuya principal función es el transporte del colesterol,

demostrándose que unos niveles altos de ésta lipoproteína aumenta las posibilidades de sufrir Alzheimer.<sup>5</sup>

Actualmente, y según las últimas investigaciones, tanto las placas de depósitos de proteína  $\beta$ -amiloide y los ovillos neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada intracitoplasmática en las neuronas sigue siendo la teoría más firme de etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer. Ésta cascada amiloidea que lleva a la formación de éstas lesiones comienza con una producción excesiva por superexpresión de proteína precursora de amiloide, que dará lugar tanto a la alfa (soluble) como a la  $\beta$  (insoluble), siendo la segunda la causante del inicio de un proceso inflamatorio y de estrés oxidativo con su depósito formando las "placas seniles" que llevarán a la pérdida de función de las neuronas afectadas, principalmente en el hipocampo y en la corteza cerebral del paciente.

Todo lo anterior, según las últimas investigaciones, lleva a la reducción de receptores nicotínicos cerebrales, cuyo agonista es la acetilcolina. Ésta reducción de receptores parece ser la causante de los principales síntomas neurológicos del Alzheimer, y por donde aparece la primera línea de tratamiento para intentar frenar el avance de la enfermedad, siendo éstos los anticolinesterásicos, que inhiben el metabolismo de la acetilcolina por inhibición de la acetilcolinesterasa (enzima encargada de la hidrólisis de acetilcolina), para que aumente su presencia en el espacio sináptico y contrarreste así la reducción de receptores nicotínicos.<sup>6</sup>



RIESGOS ETIOLÓGICOS	CONSECUENCIAS BIOLÓGICAS
<p><b>Factores genéticos heredados, ApoE-4 portadores, mutaciones genéticas y toxinas ambientales.</b></p>	<p>Aumento de proteína precursora amiloide (APP), formándose una mayor cantidad de proteína <math>\beta</math>-amiloide insoluble, y por tanto de placas <math>\beta</math>-amiloideas que provocan la muerte neuronal y disfunción colinérgica, que da lugar a los síntomas de deterioro cognitivo. Además, provocan aumento de la hiperfosforilación de la proteína tau, que también deriva en neurodegeneración por formación de ovillos neurofibrilares.</p>

**Imagen 1, tabla 1.** Esquema y tabla explicativos de los principales factores etiológicos del Alzheimer.

La segunda causa principal de la sintomatología del Alzheimer recae en los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA). Son receptores cuyo agonista es el glutamato, y son de naturaleza excitatoria, estando involucrados en el proceso de memoria y de aprendizaje en el ser humano. En la enfermedad de Alzheimer parece haber, según las investigaciones realizadas, un desequilibrio en las concentraciones de glutamato cerebral, de manera que hay una sobreactivación de canales NMDA que llevan a la apoptosis neuronal y por tanto a la pérdida de memoria grave y deterioro cognitivo.

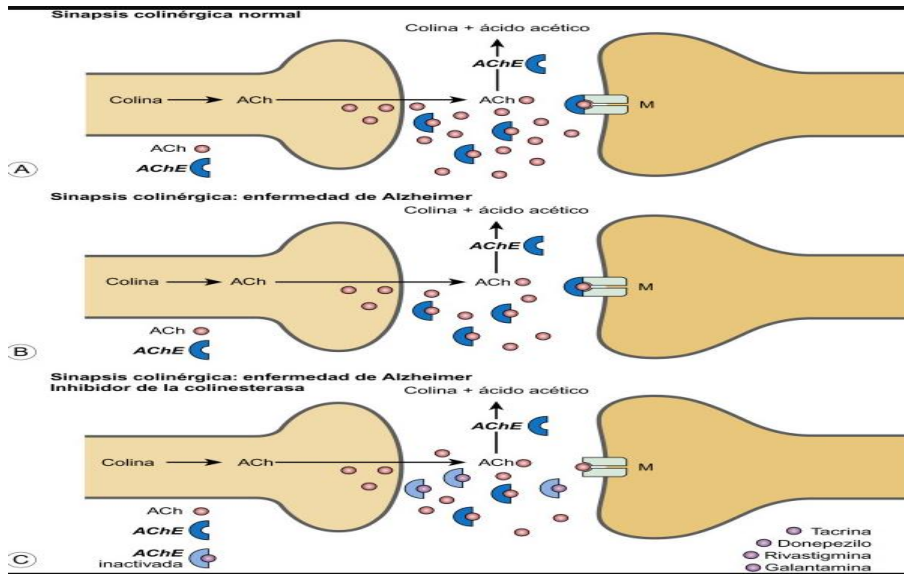
El canal NMDA se encuentra en condiciones normales bloqueado por un ión  $Mg^{2+}$ , ión que no permite la activación del canal hasta que se activa el canal AMPA (canal no NMDA) con la unión de glutamato al mismo, provocando una entrada de sodio en éste canal AMPA, con una consiguiente despolarización de la membrana, y provocando éste proceso el movimiento del ión  $Mg^{2+}$ , activándose el canal NMDA y la entrada de  $Ca^{2+}$  en el mismo.

Por tanto, en ésta línea de tratamiento, lo que se intenta es buscar un fármaco que antagonice ese canal NMDA funcionando como el  $Mg^{2+}$  permanentemente, de manera que aunque se despolarice la membrana, éste canal siga bloqueado y no se produzca una sobreactivación del mismo.<sup>7</sup>

### *3.2. Anticolinesterásicos en el tratamiento del Alzheimer*

Los tratamientos para la patología del Alzheimer son, únicamente, para tratar los síntomas y frenar su avance, ya que actualmente no tiene cura. Uno de estos tratamientos son los anticolinesterásicos, que basan su efecto en el aumento de las concentraciones de acetilcolina al inhibir de forma reversible la acetilcolinesterasa, encima encargada de su degradación.

Éstos fármacos son análogos de la acetilcolina, de manera que se unen a la enzima, inhibiendo su acción de forma reversible y desplazando la acetilcolina, aumentando su concentración en el espacio sináptico, aumentando así el efecto tanto nicotínico como muscarínico en el cerebro, mejorando la capacidad cognitiva. De esta manera, se compensa el descenso de receptores nicotínicos y muscarínicos en el cerebro por muerte neuronal, ya que al aumentar la concentración de acetilcolina, habrá un mayor número de uniones a los receptores que aún queden sin degradarse.<sup>8</sup>

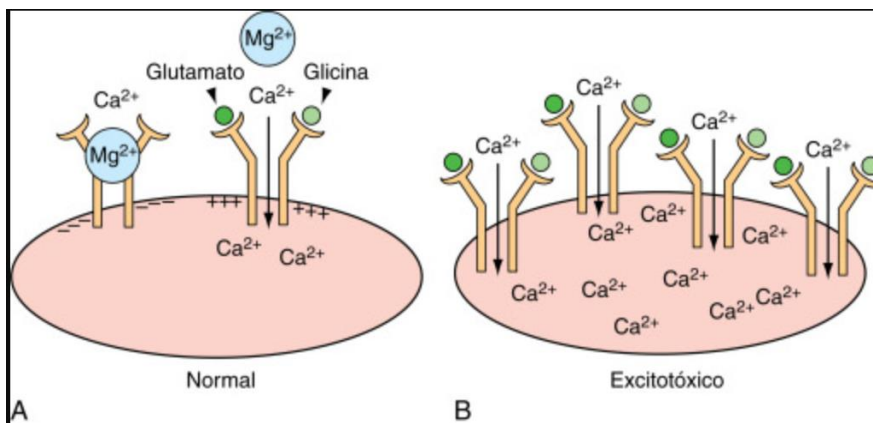


**Imagen 2.** Representación esquemática del modo de acción de los anticolinesterásicos en la enfermedad de Alzheimer.

En éste grupo de fármacos, tenemos el **Donepezilo**, la **Rivastigmina** y la **Galantamina**, que son los tres anticolinesterásicos comercializados actualmente. Anteriormente se usaba la **tacrina**, que tenía una acción similar, pero está en desuso.<sup>8</sup>

### 3.3. Antagonistas NMDA en el tratamiento del Alzheimer.

Como se ha explicado anteriormente, la sobreactivación de canales NMDA está involucrada en la muerte neuronal que ocurre en el Alzheimer, por un exceso de entrada de  $Ca^{2+}$  en las células neuronales, produciéndose un proceso conocido como excitotoxicidad.



**Imagen 3.** Representación del proceso de sobreactivación de receptores NMDA neuronales que llevan a la muerte neuronal en el Alzheimer.

Para tratar de ralentizar éste proceso, y mejorar así los síntomas de degeneración cognitiva del Alzheimer, se usan antagonistas de los receptores NMDA (N-metil D-Aspartato) como la **memantina**. Éste fármaco antagoniza la activación del canal NMDA, y por tanto el flujo de entrada de  $Ca^{2+}$  cuando éste se encuentra activo, bloqueándolo a pesar de que la



despolarización de la membrana provocada por la activación del canal AMPA desplace el  $Mg^{2+}$  que lo bloquea en condiciones de reposo, evitando con ello la excitotoxicidad y la consiguiente muerte neuronal. La memantina presenta una afinidad moderada por el receptor NMDA, por lo que bloquea la activación excesiva del receptor, pero permite que se active lo suficiente para cumplir con sus funciones fisiológicas básicas.<sup>9</sup>

### *3.4. Nuevos tratamientos y avances.*

El principal objetivo actualmente es buscar nuevos tratamientos que consigan revertir o curar la patología del Alzheimer, hecho actualmente no conseguido, y que va a ser el que trataremos en resultados en éste trabajo.

Entre el gran número de nuevos tratamientos que se están investigando o están en línea de comercialización próxima, trataremos principalmente los siguientes:

- Anticuerpos monoclonales anti proteína  $\beta$ -amiloide: el principal objetivo de éste tipo de tratamiento sería revertir la formación de depósitos proteicos de proteína  $\beta$  amiloide y así revertir los síntomas del Alzheimer. En éste grupo se encuentran el Bapineuzumab, Solanezumab, Gantenerumab, Crenezumab, Ponezumab, Aducanumab y el anticuerpo BAN2401, entre otros.<sup>10</sup>
- Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5): el fin de éste tratamiento es inhibir ésta enzima, que está implicada en procesos de hidrólisis de mensajeros de las cascadas celulares de apoptosis, de manera que está implicada en apoptosis y muerte neuronal. También está implicada en procesos de vasodilatación mediada por NO (óxido nítrico), de manera que puede mejorar potencialmente la presencia de oxígeno en el cerebro. Si se inhibe la fosfodiesterasa 5, se evitaría en cierta medida la muerte neuronal en patologías de demencia como el Alzheimer, aunque aún están en investigación.<sup>11</sup>

## **4. OBJETIVOS**

- Describir el impacto económico y la morbilidad del Alzheimer actualmente, junto con los principales factores de riesgo.
- Describir mecanismos y fármacos actualmente comercializados para el tratamiento del Alzheimer, como los anticolinesterásicos y la memantina.
- Describir y recopilar datos y mecanismos de nuevos fármacos en líneas de investigación o de comercialización para revertir, y no sólo mejorar, los síntomas del Alzheimer y demencias, así como conocer el desarrollo de los ensayos clínicos de éstos nuevos fármacos, como anticuerpos monoclonales anti-proteína  $\beta$ -amiloide, y sus resultados.

- Dar a conocer las potenciales aplicaciones en el Alzheimer de los inhibidores de la PDE-5, en reciente investigación.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de éste trabajo se han recopilado datos de bases de artículos científicos de PubMed, Google Académico, Scielo y ClinikalKey principalmente. Las búsquedas se realizaron de noviembre de 2019 a enero de 2020, ambos inclusive.

Palabras clave: "Enfermedad de Alzheimer", "Alzheimer disease", "anticolinesterásicos", "anticholinesterase", "memantina", "memantine", "nuevos tratamientos Alzheimer", "new Alzheimer's treatments", "anticuerpos anti- $\beta$  amiloide", "anti- $\beta$  amyloid antibodies", "inhibidores de la fosfodiesterasa 5", "Phosphodiesterase 5 inhibitors".

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras haber tratado en la introducción tanto los anticolinesterásicos como la memantina (anti NMDA), usados en el tratamiento sintomatológico del Alzheimer, se va a centrar este apartado en desarrollar datos sobre algunos de los nuevos fármacos que se están investigando o son de reciente desarrollo. Estos nuevos fármacos tendrán como principal objetivo la reversión de los síntomas del Alzheimer, hecho no logrado aún, y que es el principal objetivo de las actuales investigaciones sobre tratamientos para el Alzheimer.

### 6.1. Anticuerpos Anti proteína $\beta$ -amiloide.

De todos los tratamientos desarrollados o en desarrollo contra los péptidos  $\beta$  amiloides, los más desarrollados son los basados en inmunoterapia pasiva mediante anticuerpos monoclonales contra esos péptidos. Ha habido un gran número de fracasos con éste tipo de tratamientos, pero poco a poco se van desarrollando tratamientos inmunoterápicos más eficaces que sí que tienen efectos positivos contra la enfermedad de Alzheimer.

El principal problema que surge con la administración de éstos anticuerpos de manera exógena, es una respuesta inmune ineficaz, sobretudo en personas de edad avanzada, cuyo sistema inmune se encuentra con menor capacidad de respuesta a anticuerpos o antígenos exógenos.<sup>10</sup>

En éste apartado se van a tratar algunos de los principales anticuerpos monoclonales contra la proteína  $\beta$ -amiloide, investigados o en investigación, que se manejan actualmente como posibles tratamientos de la enfermedad de Alzheimer.

	<b>Bapineuzumab (AAB-001)</b>	<b>Solanezumab (LY-2062430)</b>	<b>Aducanumab (BIIB-037)</b>	<b>Gantenerumab</b>
<b>Laboratorios</b>	Pfizer, Johnson&Johnson	Eli Lilly	Biogen/Neurimmune	Roche/Genentech
<b>Zona de unión</b>	Extremo N-terminal	Dominio medio	Extremo N-terminal	Extremo N-terminal y dominio medio
<b>Origen</b>	Murino humanizado	Murino humanizado	Humano	Humano
<b>Tipo de anticuerpo</b>	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1
<b>Objetivo</b>	Todas las formas de proteína $\beta$ -amiloide (fibrilar, oligomérica y monomérica)	Proteína $\beta$ -amiloide monomérica y no fibrilar	Proteína $\beta$ -amiloide fibrilar y oligomérica	Proteína $\beta$ -amiloide fibrilar y oligomérica
<b>Mecanismo de acción</b>	Ayuda a aclaramiento de proteína $\beta$ -amiloide mediado por la microglía	Secuestro de $\beta$ -amiloide soluble monomérica	Ayuda a aclaramiento de proteína $\beta$ -amiloide mediado por la microglía	Ayuda a aclaramiento de proteína $\beta$ -amiloide mediado por la microglía
<b>Resultados de ensayos</b>	Resultados clínicos negativos en dos ensayos de fase 3, aunque hubo una disminución significativa de la placa $\beta$ -amiloide y las concentraciones de tau fosforiladas en el líquido cefalorraquídeo	Resultados clínicos negativos en el ensayo de fase 3 para los pródromos de Alzheimer	Resultados clínicos negativos en dos ensayos de fase 3 en enfermedad de Alzheimer leve a moderada, aunque con posible desaceleración del deterioro cognitivo en estadios leves	Disminución de la placa $\beta$ -amiloide dependiente de la dosis en deterioro cognitivo leve o estadios tempranos en ensayo de fase 1b
<b>Criterios de inclusión de biomarcadores amiloides en ensayos</b>	Ninguna	Ninguna	Líquido cefalorraquídeo	Placa $\beta$ -amiloide
<b>Ensayos planificados o en curso</b>	---	Ensayos de fase 3 en curso en casos de Alzheimer leve, preclínico y autosómico dominante	Proteína beta-amiloide en líquido cefalorraquídeo	Nuevo ensayo de fase 3 en fase de planificación
<b>Tasa de anormalidades de imagen relacionadas con el beta-amiloide</b>	Relacionado con las dosis administradas a portadores de ApoE4	Baja	Relacionado con las dosis administradas a portadores de ApoE4	Relacionado con las dosis administradas a portadores de ApoE4

**Tabla 2.** Principales características de algunos de los nuevos anticuerpos anti  $\beta$ -amiloide y sus ensayos clínicos.

### 6.1.1. Bapineuzumab (AAB-001)

El Bapineuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG-1 contra los depósitos  $\beta$ -amiloide, de origen murino, y desarrollado por los laboratorios Pfizer, Elan y Janssen. Este anticuerpo se une a los cinco residuos N-terminales de las proteínas  $\beta$ -amiloideas, de manera que evita su acumulación y de ésta manera se mejora su eliminación del cerebro. Se demostró en los estudios iniciales en ratones transgénicos PDAPP, que el precursor murino del bapineuzumab, el 3D6, mostró efectos beneficiosos consiguiendo reducir las placas  $\beta$ -amiloideas por inducción de la fagocitosis de las mismas.

Tras estos estudios, se introdujo en estudios con humanos el anticuerpo humanizado, ya como bapineuzumab, comenzando en fase I con su administración, en dosis ascendentes de 0.5, 1.5 o 5 mg/Kg, en 30 pacientes con Alzheimer leve o moderado. Tras ésta administración, de 3 a 10 participantes que recibieron la dosis más alta desarrollaron edema vasogénico con posterior resolución, y uno experimentó ligera confusión sin mayores consecuencias.

Posteriormente, en el estudio de fase II, que se realizó con dosis ascendentes de 0.5, 1 y 2 mg/kg cada 13 semanas durante 78 semanas, y en el que se midieron el ADAS-Cog (puntuación de subescala cognitiva) y el DAD (evaluación de la discapacidad en la demencia), se observó en un porcentaje bajo de pacientes un aumento leve de la depuración de depósitos de proteína  $\beta$ -amiloide. Transcrito a puntuaciones de los test antes mencionados, hubo una diferencia de 4 puntos más que en el placebo para ADAS-Cog (escala de 70 puntos), y de 6 puntos más que el placebo en el DAD (escala de 100 puntos).

Lo más determinante que se observó de éste estudio, sabiendo que ser portador de la isoforma de la lipoproteína ApoE4 es un factor de riesgo genético para el desarrollo de Alzheimer, es que los portadores de éstos alelos no presentan ningún tipo de efecto beneficioso tras el tratamiento, de hecho desarrollan con más frecuencia efectos adversos ARIA-E (edema cerebral) y ARIA-H (episodios hemorrágicos) que los no portadores.

Esto llevó a realizar un ensayo de fase III dividiendo a los pacientes participantes en el ensayo en un grupo de portadores y otro grupo de no portadores de ApoE4, concretamente 1.121 portadores y 1.331 no portadores en tratamiento durante 18 meses. Se observaron leves reducciones en los no portadores en la carga de proteína  $\beta$ -amiloide en el cerebro y en las concentraciones de tau fosforilado en el líquido cefalorraquídeo, pero la gran cantidad de efectos adversos, en mucho mayor porcentaje en ApoE4 portadores, llevó a interrumpir los ensayos de bapineuzumab en 2012.

Tras observar esto, se dedujeron teorías tales como que éstos resultados pueden ocurrir porque ser portador de ApoE4 provoque resistencia al bapineuzumab, aunque, como se ha comentado anteriormente, en los no portadores únicamente se mostraron leves descensos de proteína  $\beta$  amiloide y de tau fosforilada, sin mejora cognitiva en ningún caso, por lo que el bapineuzumab no fue eficaz por no mostrar mejoras en la sintomatología del Alzheimer.<sup>10,12</sup>

### 6.1.2. Aducanumab (BIIB-037)

El aducanumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 de origen humano que se une de manera selectiva a las fibras de proteína  $\beta$ -amiloide, a su fracción N-terminal, promoviendo su eliminación. Fue desarrollado por los laboratorios Biogen.

En su ensayo clínico, comenzado en 2015, con dosis ascendentes de 1,3, 6 y 10 mg/Kg y realizado en 165 pacientes con Alzheimer leve por vía intravenosa, mostraron una sustancial reducción de las placas de proteína  $\beta$ -amiloide, principalmente los que recibieron las dosis más altas y durante más tiempo. Las placas se redujeron notablemente en todas las regiones corticales del cerebro examinadas.

Sin embargo, los efectos clínicos no fueron del todo positivos, ya que solo tres de 16 escalas de medida de la función cognitiva que se usaron dieron buenos resultados. Además se dieron reacciones adversas en forma de ARIA-E (edema cerebral), principalmente en las dosis más altas y en portadores de alelos de ApoE4.

Más adelante, se realizaron dos ensayos de fase 3 llamados ENGAGE y EMERGE. Los pacientes que participaron presentaban un Alzheimer leve y PET (tomografía por emisión de positrones) amiloide positivo, y de los cuales, dos tercios aproximadamente eran portadores de alelos de ApoE4. Se administró aleatoriamente placebo, una dosis baja de aducanumab (3mg/Kg para portadores de ApoE4 y 6mg/Kg para no portadores), o una dosis alta de aducanumab (6mg/Kg para portadores de ApoE4 y 10mg/Kg para no portadores) por vía intravenosa 78 semanas. El resultado primario de los ensayos fue el CDR-SB (clasificación clínica de la demencia de Hughes, que es una escala de 0 ó leve a 3 ó grave). Los resultados secundarios fueron el MMS (mini examen del estado mental, escala hasta 30 puntos máximo). El tamaño de muestra original y planificada para cada ensayo fue 1350, pero en noviembre de 2017, Biogen aumentó el tamaño de la muestra de cada ensayo a 1647 y 1638 respectivamente.

Los ensayos tenían una fecha límite para su aceptación del 18 de diciembre de 2018, pero tras pasar ésta fecha, y anunciar Biogen el fallo de los ensayos el 21 de marzo de 2019, ésta mismo laboratorio farmacéutico anunció, el 22 de octubre de 2019, que quería pedir a la FDA la aprobación para la comercialización del aducanumab.

Esto se debió a que cierto número de pacientes, tras la fecha límite acordada, continuó con los ensayos, y se vio, que en el grupo EMERGE, hubo una mejora del 23% de los resultados en las escalas cognitivas que se midieron en comparación con el placebo, al contrario que en ENGAGE, donde no hubo mejoras. Éstos resultados en EMERGE, a pesar de que el 35% de pacientes desarrollaron ARIA-E, principalmente en ApoE4 portadores, llevaron al laboratorio a pensar que el fármaco era eficaz.

Actualmente, Biogen sigue intentando defender los resultados de los ensayos para la comercialización del aducanumab.<sup>13</sup>

### 6.1.3. Solanezumab (LY-2062430)

El anticuerpo monoclonal solanezumab es un análogo humanizado del anticuerpo murino m266.2. Se trata de un anticuerpo IgG1, que se une a las formas solubles y monoméricas no fibrilares de proteína  $\beta$ -amiloide, por lo que en lugar de promover la eliminación de las placas de proteína, previene su formación, secuestrando las anteriores formas de proteína  $\beta$ -amiloide, impidiendo su acumulación. Fue desarrollado por los laboratorios Eli Lilly & Company.

Éstos laboratorios llevaron a cabo un ensayo clínico de fase 2 con una única dosis, no con distintas dosis simultáneamente en distintos grupos de pacientes como en otros ensayos, en el cual, el solanezumab fue generalmente bien tolerado tras su administración a 16 pacientes con enfermedad de Alzheimer leve-moderada.

El objetivo principal de ésta fase del estudio fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad de las dosis de solanezumab en pacientes con Alzheimer de leve a moderado, incluyéndose en el estudio exámenes para evaluar la posibilidad de desarrollo de edema vasogénico o ARIA-E. Los objetivos secundarios se basaron en evaluar los efectos farmacodinámicos del solanezumab en el plasma y describir las concentraciones de proteína  $\beta$ -amiloide en el líquido cefalorraquídeo para conocer las dosificaciones concretas que se usarían en futuros estudios de eficacia clínica o de fase 3.<sup>14</sup>

Tras los resultados de la fase II, los resultados de los ensayos clínicos de fase III no mostraron mejoras contundentes como para concluir que el solanezumab era efectivo. Un análisis complementario de los datos obtenidos mostró un menor deterioro cognitivo y funcional en los pacientes con Alzheimer, pero no una reversión de los síntomas ni de las placas de proteína  $\beta$ -amiloide. El anticuerpo fue bien tolerado, pero el ARIA-E fue observada en 16 individuos en los ensayos doble ciego de fase III EXPEDITION y EXPEDITION 2, y en su ensayo adicional EXPEDITION-EXT. Tras todos los resultados, se vio que los beneficios no eran mayores que los de los inhibidores de la acetilcolinesterasa usados actualmente para tratar de frenar el avance del deterioro cognitivo, por lo que, el pasado 23 de noviembre Eli Lilly finalizó los ensayos clínicos del solanezumab porque los resultados del estudio EXPEDITION-EXT mostraron la incapacidad del anticuerpo de revertir, que es lo que se buscaba, el deterioro cognitivo, únicamente frenándolo, en comparación con los pacientes a los que se les administró placebo.

La principal conclusión a la que llegó el laboratorio, es que parecía ser que por causas como podía ser el estancamiento en sangre del fármaco, éste no alcanzaba en el cerebro las concentraciones adecuadas para conseguir el efecto que buscaban de revertir las placas de  $\beta$ -amiloide, por lo que fracasó.<sup>15</sup>

### 6.1.4. Gantenerumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal IgG1 desarrollado, al contrario de los anteriores anticuerpos descritos que eran de origen murino, a partir de una combinación de anticuerpos de origen humano sintético. Atraviesa la barrera hematoencefálica y presenta

una alta afinidad por los depósitos de proteína  $\beta$ -amiloide fibrilar, uniéndose concretamente a los extremos N flexibles de las proteínas  $\beta$  adyacentes. Al contrario que otros anticuerpos, el Gantenerumab interactuó solo con los depósitos del cerebro, sin interactuar con el plasmático.

En la fase 1, el Gantenerumab se administró por vía intravenosa en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada, concretamente a 16 pacientes entre 50 y 90 años, con dosis de 50 mg (6 pacientes), 200 mg (6 pacientes) y placebo (4 pacientes), 1 vez cada 4 semanas hasta 7 administraciones totales.

Las imágenes de referencia de los pacientes al principio del tratamiento se compararon con las obtenidas al final de los tratamientos, y los niveles de depósito amiloide cortical se redujo en un 15,6% para el grupo de 60 mg y en 35,7% para el grupo de 200mg, siendo las reducciones bastante estables y uniformes en todas las zonas del cerebro de los pacientes, pero no mostraron mejoras en sus características cognitivas.

Dos de los pacientes que recibieron dosis de 200mg eran ApoE4 portadores, y desarrollaron edema (ARIA-E) y pequeñas hemorragias cerebrales (ARIA-H), efectos adversos que desaparecieron tras la retirada del fármaco.

Durante la fase 2, se analizaron los protocolos terapéuticos relacionados en individuos con riesgo de Alzheimer con herencia dominante, y se realizó con 210 pacientes que recibieron dosis de 225mg de Gantenerumab por vía subcutánea durante 4 semanas.

En la fase 3, se estudió la capacidad del Gantenerumab para mejorar las capacidades cognitivas de cierto número de pacientes con Alzheimer. Se ensayó en 770 pacientes de 50 a 85 años por vía subcutánea con dosis de 225 mg o 105 mg cada 4 semanas durante 104 semanas.<sup>16</sup>

Los datos más reveladores de los efectos del Gantenerumab y su capacidad de reducción de las placas amiloides se observó en la fase 1, donde se observó su efectividad en éste sentido, pero en las sucesivas fases no se vieron mejoras cognitivas en los pacientes, por lo que su efecto en éste aspecto aún sigue siendo una incógnita.<sup>17</sup>

## *6.2. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5)*

La fosfodiesterasa 5 (PDE-5) es un componente de la vía de señalización guanosín monofosfato cíclico y la proteína quinasa G (cGMP/PKG) en las neuronas, cuya inhibición se ha observado en ciertos ensayos que ha producido efectos neuroprotectores, pensándose así que los inhibidores de PDE-5 son potenciales agentes terapéuticos para tratar la enfermedad de Alzheimer. En éste apartado se van a tratar las características y efectos neurológicos y cognitivos en enfermos de Alzheimer de algunos de los inhibidores de la PDE-5 más importantes (ver imagen 5), estando éstos efectos de los inhibidores de la PDE-5 en investigación.<sup>11</sup>

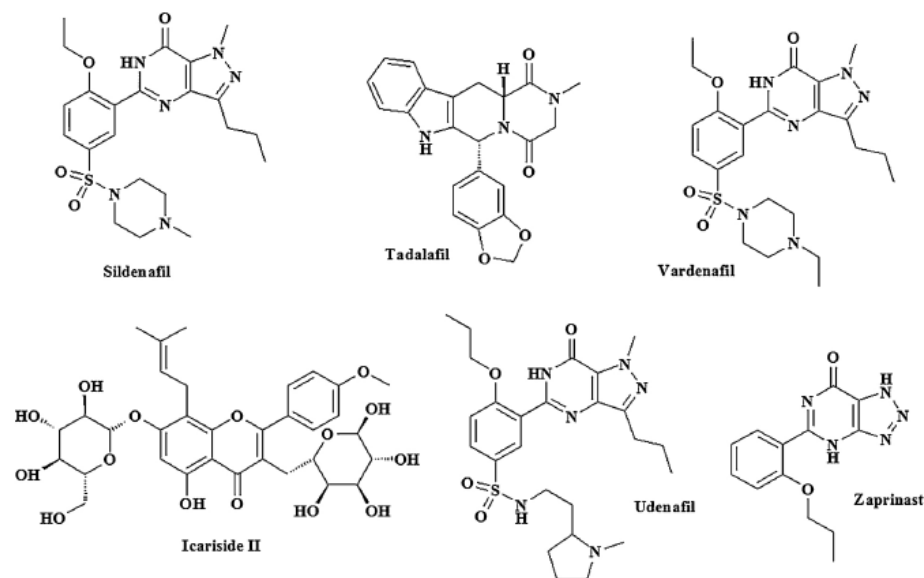


Imagen 5. Principales inhibidores de la PDE-5 conocidos actualmente.

### 6.2.1. Mejora del flujo sanguíneo cerebral

Uno de éstos inhibidores de PDE-5, el sildenafil, uno de los más conocidos, es un inhibidor altamente selectivo de PDE-5 que mejora la vasodilatación mediada por óxido nítrico (NO). El cGMP es el segundo mensajero del óxido nítrico. El Sildenafil está aprobado para el tratamiento de la disfunción eréctil en los hombres así como la hipertensión arterial pulmonar en hombres y en mujeres, al igual que otros inhibidores de la PDE-5. Pero en los últimos tiempos, en la búsqueda de tratamientos para la demencia y el Alzheimer, se han centrado en el efecto del sildenafil y otros inhibidores de la PDE-5 en el cerebro isquémico. En estudios preclínicos, los inhibidores de la PDE-5 se han mostrado prometedores en animales con isquemia cerebral y alteraciones en la hemodinámica cerebral, y además, varios estudios en animales indicaron que el aumento en la regulación de la vía del óxido nítrico puede ser protector en Alzheimer, siendo una forma efectiva de regular ésta vía aumentando el cGMP con inhibidores de la PDE-5. Los estudios en animales han demostrado que los inhibidores de la PDE5 elevan los niveles de cGMP del hipocampo y mejoraron la memoria en las ratas de edad avanzada.

El Sildenafil ha sido probado en múltiples modelos de ratones transgénicos con Alzheimer, así como en modelos de ratones con un acelerado deterioro cognitivo dependiente de la edad. Fueron tratados diariamente durante 3 semanas con Sildenafil y mejoró su función cognitiva, y ésta se mantuvo tras la retirada del tratamiento. Éstas observaciones son extrapolables al resto de inhibidores de PDE-5, los cuales se diferencian del Sildenafil en la mayor o menor especificidad por el PDE-5 y su fuerza de unión a la misma.<sup>18</sup>

No ha habido una gran cantidad de ensayos clínicos de inhibidores de la PDE-5 en humanos con Alzheimer, solo en animales con deterioro cognitivo y en humanos sanos, no habiendo en los segundos un reforzamiento de sus capacidades cognitivas, quizás porque ya se encuentran en el techo de esas capacidades y no pueden ser mejoradas, pero es necesario



realizar el estudio en individuos con deterioro cognitivo o con Alzheimer para mostrar o desmentir la capacidad de éstos fármacos de mejorar los síntomas de éstos pacientes.<sup>11</sup>

Ciertos ensayos, pero en pacientes sanos, aunque no mostraron una mejora cognitiva, con dosis de sildenafil de 50mg, mostraron un aumento del flujo sanguíneo cerebral con un mayor aporte de oxígeno en el mismo.<sup>18</sup>

La disminución del cGMP es inducida por la edad, y se ha relaciona con un aumento de la expresión y actividad de la PDE-5, y a la acumulación del péptido  $\beta$ -amiloide, que inhibe la activación de la vía del óxido nítrico dependiente de cGMP, por lo que, al aumentar las concentraciones de proteína  $\beta$ -amiloide en el cerebro en el Alzheimer, ese cGMP descendería, y por tanto, en ese punto podría estar el beneficio de los inhibidores de la PDE-5, junto al beneficio en la circulación sanguínea cerebral como se ha descrito anteriormente.<sup>18</sup>

### *6.2.2. Inhibición del estrés oxidativo*

El estrés oxidativo es el causante a largo plazo de la apoptosis celular y mutaciones, y en el caso del Alzheimer, de la muerte y apoptosis neuronal, ejerciendo un papel crítico en la patogénesis de la enfermedad. Por inhibición de la formación de radicales libres al inhibir rutas de muerte celular como la ruta de las MAP kinasas, el sildenafil y otros inhibidores de la PDE-5, protegerían contra el estrés agudo y ayudarían a la mejora de las funciones cognitivas al disminuir estrés oxidativo.<sup>11</sup>

### *6.2.3. Activación de la vía CREB*

Recientemente, un nuevo inhibidor de la PDE-5, el KJH-1002, también demostró la restauración de las funciones cognitivas en la amnesia inducida por intoxicación con escopolamina en ratones, no aún en humanos, activando la vía de señalización CREB dependiente de cGMP atenuando así el estrés oxidativo. El CREB es un factor de transcripción celular que se une a secuencias de ADN conocidas como elementos de respuesta CRE, modificando así la transcripción de genes involucrados en la plasticidad neuronal y la neuroprotección.

El CREB ha sido considerado un importante factor necesario para el aprendizaje y el correcto funcionamiento de la memoria, ya que el deterioro en la fosforilación del CREB, mecanismo por el cual se activa, se produce como resultado de la sobreproducción y acumulación de proteína  $\beta$ -amiloide en el Alzheimer. Sabiendo esto, la elevación de los niveles de cGMP y la consecuente restauración de la señalización del CREB a través de la inhibición de la PDE-5 representa una estrategia alternativa para mejorar el aprendizaje y la memoria en éstos pacientes. Se demostró que el sildenafil aumenta los niveles de fosforilación de CREB y la transcripción de genes dependientes del CRE, como los genes de factores neurotróficos derivados del cerebro, que contribuyen aún más a la protección neurológica y a resultados beneficiosos de la memoria a largo plazo.<sup>11, 19</sup>

## 7. CONCLUSIÓN

- El Alzheimer es la causa de demencia más frecuente en el mundo, principalmente en personas mayores de 65 años. Disminuye progresivamente la calidad de vida de los pacientes que la sufren hasta ser totalmente dependientes de otras personas para poder continuar con sus vidas.
- Los fármacos actuales comercializados buscan intentar frenar el avance de ésta enfermedad degenerativa e intentar mantener en los pacientes durante más tiempo una cierta calidad de vida, ya que aún no existe cura para la reversión de los síntomas.
- La elección del uso de los actuales fármacos comercializados se realiza desde el punto de vista del estadio de la enfermedad, y solamente para frenar los síntomas, no para revertirlos, usándose los anticolinesterásicos en los estadios tempranos, ya que la reducción de las concentraciones de acetilcolina cerebral es la primera alteración del Alzheimer causante de síntomas, y los anti NMDA en los estadios tardíos para frenar la apoptosis neuronal masiva de éstas etapas.
- La investigación de nuevos fármacos se basa en el punto de vista económico, ya que se debe destinar una ingente cantidad de dinero para ensayar y mostrar la efectividad de nuevos fármacos y agentes para el Alzheimer. Las empresas de la industria farmacéutica continúan realizando cierta cantidad de ensayos no solo con anticuerpos monoclonales, sino con otra infinidad de fármacos y agentes en busca de la cura de ésta patología, pero la mayoría, actualmente, a pesar de demostrar leves mejoras, no consiguen el objetivo principal de revertir eficazmente los síntomas, fracasando la mayoría de los ensayos. Ésto provoca que el avance de la farmacología destinada a ésta patología esté bastante estancada actualmente.
- A pesar de los avances, existe un gran desconocimiento sobre la etiopatogenia del Alzheimer y mucho que investigar sobre su origen y causas exactas, de manera que puedan buscarse soluciones contra dianas específicas teniendo en cuenta todos los factores implicados en la etiopatogenia, y se pierda así menos tiempo y dinero en investigaciones farmacológicas que resultan ineficaces.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Demencia, OMS. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. Barranco-Quintana JL, Allam MF, Castillo ASD. Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer. REV NEUROL.
3. Contreras-Pulache-2014-Esbozo de Alois Alzheimer. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2031/203131355014.pdf>
4. Historia. Alzheimer. Disponible en: <https://alzheimer.medico-guia.com/historia>
5. Lage JMM. Alzheimer: diez años de progreso
6. L. Gandía, R.M. Álvarez, J.M. Hernández-Guijo, J.M. González-Rubio, R. de Pascual, J. Rojo, L. Tapia, Anticolinesterásicos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
7. A. Tanovic, et Al. Glutamate-related excitotoxicity neuroprotection with memantine, an uncompetitive antagonist of NMDA-Glutamate receptor, in Alzheimer's disease and vascular dementia. Rev neurol 2006; 42 (10) 607-616.
8. Andrew E. Budson M.D. y Paul R. Solomon Ph.D. Pérdida de memoria, Alzheimer y demencia, Capítulo 16, 160-173.
9. Massachusetts General Hospital. Tratado de Psiquiatría Clínica. Camprodon, Joan A., MD, MPH, PhD; Roffman, Joshua L., MD, MMSc, 2018.
10. Van Dyck, C. H. (2018). Anti-Amyloid- $\beta$  Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. Biological Psychiatry, 83(4), 311–319.
11. Liu, L., Xu, H., Ding, S., Wang, D., Song, G., & Huang, X. (2019). Phosphodiesterase 5 inhibitors as novel agents for the treatment of Alzheimer's disease. Brain Research Bulletin 153 (2019) 223–231.
12. Geoffrey A Kerchner & Adam L Boxer<sup>†</sup>, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, CA, USA.
13. Schneider L. A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease. Lancet Neurol. December 3, 2019 111-2.
14. Farlow, M., Arnold, S. E., van Dyck, C. H., Aisen, P. S., Snider, B. J., Porsteinsson, A. P., ... Siemers, E. R. (2012). Safety and biomarker effects of solanezumab in patients with Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia, 8(4), 261–271.

15. Barrera-Ocampo A, Lopera F. Amyloid- $\beta$  immunotherapy: the hope for Alzheimer disease?. Colomb Med (Cali). 2016; 47(4): 203-12.
16. Novakovic D, Feligioni M, Scaccianoce S, Caruso A, Piccinin S, Schepisi C, et al. Profile of gantenerumab and its potential in the treatment of Alzheimer's disease. Drug Des Devel Ther. 13 de noviembre de 2013;7:1359-64.
17. Ostrowitzki S, Deptula D, Thurfjell L, et al. Mecanismo de extracción de amiloide en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con gantenerumab. Arch Neurol. 2012; 69 (2): 198–207.
18. Sheng, M., Lu, H., Liu, P., Li, Y., Ravi, H., Peng, S.-L., ... Womack, K. B. (2017). Sildenafil Improves Vascular and Metabolic Function in Patients with Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease, 60(4), 1351–1364.
19. García-Osta, A., Cuadrado-Tejedor, M., García-Barroso, C., Oyarzábal, J., & Franco, R. (2012). Phosphodiesterases as Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease. ACS Chemical Neuroscience, 3(11), 832–844.