



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL**  
**ALZHEIMER**

AUTORA: PATRICIA LUISA GÓMEZ SASTRE

TUTORA: ELENA GONZÁLEZ BURGOS

CONVOCATORIA: JUNIO 2018

## ÍNDICE

<b>RESUMEN/ABSTRACT.....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>2</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>6</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>6</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>Anticuerpos monoclonales antiamiloides.....</b>	<b>7</b>
<b>Bapineuzumab.....</b>	<b>11</b>
<b>Solanezumab.....</b>	<b>11</b>
<b>Ganterenumab.....</b>	<b>12</b>
<b>Efectos secundarios asociados a anticuerpos monoclonales     antiamiloides. ARIA E y ARIA H.....</b>	<b>13</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>15</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>16</b>

## **RESUMEN**

La Enfermedad del Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que afecta de forma progresiva e irreversible, a la memoria, el pensamiento, la comprensión, el lenguaje y el juicio propio. Esta enfermedad tiene un gran impacto en la sociedad actual, representando el 80 % de los casos de demencia. Los fármacos autorizados y comercializados en el tratamiento de la enfermedad son de carácter paliativo y su eficacia disminuye con el tiempo. Sin embargo, las actuales investigaciones farmacológicas van encaminadas hacia el desarrollo de fármacos que tratan directamente la etiología de la enfermedad del Alzheimer.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre perspectivas en terapia farmacológica en fase de desarrollo clínico, centrada en anticuerpos monoclonales antiamiloides, para la prevención y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La búsqueda bibliográfica se ha realizado utilizando las bases de datos de Pubmed, Google Académico y BUCEA. Los resultados de la búsqueda han permitido identificar tres prometedores fármacos, bapinezumab, solanezumab y ganterenumab, en fase III de ensayos clínicos que son anticuerpos monoclonales antiamiloides. La principal limitación clínica de estos fármacos son sus efectos secundarios, destacando dos tipos de anomalías de la imagen asociada a amiloide; ARIA-E y ARIA-H.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de Alzheimer, anticuerpos monoclonales, proteína  $\beta$ -amiloide, fármacos biológicos.

## **INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

La Enfermedad del Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que afecta de forma progresiva e irreversible a la memoria, el pensamiento, la comprensión, el lenguaje y el juicio propio. Los daños principales ocurren a nivel de la corteza y del hipocampo. La EA es una patología con una gran repercusión social y sanitaria. Es la forma más frecuente de demencia, representando el 60-80 % del total de casos de demencia. Existen numerosos factores de riesgo implicados en el desarrollo

etiopatogénico de la enfermedad, siendo el más importante la edad avanzada. La probabilidad de padecer esta patología comienza a aumentar a partir de los 65 años, afectando a aproximadamente a más del 50% de personas mayores de 85 años.<sup>1-3</sup>

La enfermedad del Alzheimer se puede clasificar en base a diferentes criterios. En función de la edad, se puede diferenciar entre Alzheimer temprano (aquel que se diagnostica antes de los 65 años) y Alzheimer tardío (después de los 65 años). La EA también se puede clasificar en si tiene o no un origen hereditario. Si la EA no es de origen hereditario se habla de EA esporádica Mientras que si está relacionada con la herencia genética se denomina familiar. Los genes implicados en la EA familiar incluyen el gen de la proteína precursora amiloide (APP, cromosoma 21), el gen de la presenilina 1 (PSEN1, cromosoma 14) y el gen de la presenilina 2 (PSEN2, cromosoma 1).<sup>4</sup> La proteína precursora amiloide (APP) es un tipo de glucoproteína que se encuentra en todos los tipos de neuronas y otros tejidos.<sup>4</sup> Las presenilinas son las enzimas que forman los complejos secretasas que procesan las APP. Se estima que alrededor del 2% de los casos diagnosticados de Alzheimer son tempranos y de éstos menos de la mitad se corresponden con la forma familiar. La forma esporádica del Alzheimer engloba tanto casos de EA temprana no familiar como casos de EA tardía<sup>4</sup>.

Actualmente el abordaje terapéutico de la enfermedad de Alzheimer incluye por un lado, fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa como donezepilo, rivastigmina y galantamina que aumentan la transmisión colinérgica, por inhibición de la enzima acetilcolinesterasa implicada en el metabolismo que elimina la acetilcolina. Por otro lado, se utilizan fármacos antagonistas de los receptores de ácido N-metil- D- aspártico (NMDA) como la memantina. La memantina bloquea el receptor NMDA localizado en las neuronas, evitando la excesiva activación neuronal y en consecuencia los niveles elevados de glutamato. Todos estos fármacos autorizados y comercializados actúan solamente a nivel paliativo y su eficacia disminuye con el tiempo.<sup>5</sup> Las guías de práctica clínica recomiendan, como tratamiento inicial desde el momento del diagnóstico, fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa como donezepilo, galantamina y rivastigmin. En el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderado se recomienda la administración de donezepilo, galantamina y rivastigmina junto a memantina. Por

último, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer grave hay que administrar donezepilo y galantamina junto con memantina.<sup>6</sup>

Debido a que todos estos fármacos sólo actúan a nivel paliativo, en la actualidad se están investigando nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a detener el curso de la enfermedad. Estos nuevos fármacos en desarrollo están dirigidos a interactuar con múltiples dianas debido a la complejidad de la EA. Numerosos estudios implican la combinación de diversos factores de riesgo como edad, historia familiar, ambientales y estilo de vida, entre otros, en el proceso degenerativo de la EA. Histológicamente, se ha detectado una importante reducción en el número de células corticales y la presencia de dos estructuras proteicas, las placas amiloideas extracelulares y los ovillos neurofibrilares intracelulares, a las que se atribuyen principalmente las causas del daño neuronal<sup>4</sup>. En base a estos dos hallazgos de carácter histológico se han formulado dos hipótesis neurodegenerativas implicadas en la enfermedad de Alzheimer: la hipótesis de la cascada amiloide y la hipótesis de la fosforilación de las proteínas tau<sup>1,2 y 3</sup>.

El presente trabajo se enmarca en el abordaje terapéutico de fármacos que actúan sobre la hipótesis de la cascada amiloide. Estos fármacos son aquellos incluidos en la denominada terapia anti-amiloide y concretamente anticuerpos monoclonales anti-amiloides. La hipótesis de la cascada amiloide propone que la agrupación de proteínas  $\beta$ -amiloide en depósitos insolubles tiene un papel fundamental en las lesiones neurofibrilares, la inflamación neuronal y la muerte neuronal y como consecuencia de ello, en el desarrollo de la demencia.<sup>7</sup> Los depósitos amiloideos están formados principalmente por el péptido  $\beta$ -amiloide, que se sintetiza a partir de la proteólisis de la proteína APP, proteína precursora amiloide, por medio de la vía amiloidogénica.<sup>4</sup> Esta teoría propone que un aumento en la producción de proteína  $\beta$ -amiloide y su posterior agregación son responsables de la neurodegeneración.<sup>8</sup> La APP puede ser procesada por dos vías: la vía no amiloidogénica y la vía amiloidogénica (Figura 1). En la vía no amiloidogénica participan las enzimas  $\alpha$ -secretasa y  $\gamma$ -secretasa, para generar la APP  $\alpha$  soluble, la cual tiene un papel en la plasticidad neuronal. Además, el péptido p3 y el dominio AICD participan en el metabolismo del colesterol en las neuronas. Por otro lado, en la vía amiloidogénica, está implicada la enzima beta-secretasa que genera el péptido AB que tiene una mayor longitud que el péptido p3. Esta diferencia se da en el

extremo N-terminal, que participa en la formación de la estructura secundaria de la horquilla  $\beta$ , fundamental para la unión de los trímeros de AB. En consecuencia, cuando hay un aumento en el metabolismo de la APP por la vía amiloidogénica aumentan las concentraciones del péptido  $\beta$ -amiloide y por tanto la formación de placas amiloides. Desde el punto de vista farmacoterapéutico, un aumento en la eliminación de la proteína  $\beta$ -amiloide podría prevenir la progresión de la EA, siendo la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales contra  $\beta$ -amiloide una de las actuales líneas de investigación.<sup>8</sup>

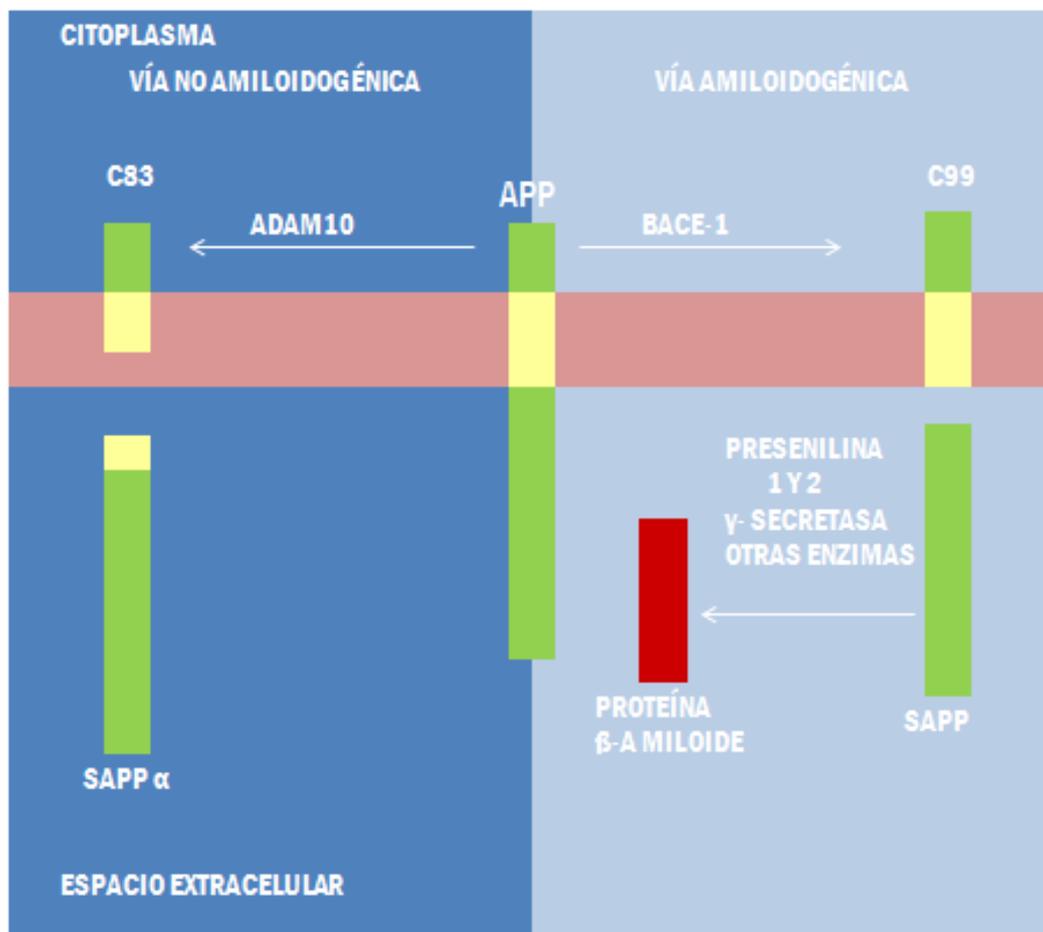


Figura 1. Metabolismo de APP por vía no amiloidogénica y por vía amiloidogénica. ADAPTADO DE 5

La principal diana farmacológica de la terapia anti-amiloide se enfoca en el metabolismo de la APP. A este nivel, las principales estrategias terapéuticas se centran en inhibir las enzimas  $\beta$ -secretasa (BACE1) y la  $\gamma$ -secretasa. Además se ha de añadir que ha sido propuesta, también como estrategia terapéutica, la activación de la  $\alpha$ -

secretasa ya que esta enzima activa el metabolismo de la APP por la vía no amiloidogénica. Además, se están investigando fármacos capaces de inhibir la agregación de los péptidos AB para evitar la formación de placas beta amiloide y de fármacos que induzcan la eliminación de agregados y depósitos amiloides activando enzimas que modulen el transporte  $\beta$ -amiloide desde el cerebro hasta la circulación periférica.

De todas estas estrategias descritas, la más estudiada hasta la fecha es la inmunoterapia específica antiamiloide dirigida a disminuir la carga amiloidea. Dos de los tratamientos englobados dentro de la inmunoterapia específica antiamiloide son la inmunización activa, que consiste en la vacunación con beta-A42 que se trata de la forma predominante de la proteína beta amiloide en las placas u otros fragmentos sintéticos, y la inmunización pasiva, que es aquella en la que vamos a centrar esta revisión bibliográfica.

## **OBJETIVOS**

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre perspectivas en terapia farmacológica antiamilolidea en fase de desarrollo clínico, centrada en anticuerpos monoclonales antiamiloides, para la prevención y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

## **METODOLOGÍA**

La revisión bibliográfica se ha realizado consultando las siguientes bases de datos: PubMed, Google Académico y Bucea (Biblioteca de la UCM).

Los términos empleados en la búsqueda han sido: “Alzheimer”, “monoclonal antibody”, “solanezumab”, “bapineuzumab”, “ganterenumab”, “ARIA-E” y “ARIA-H”.

Los criterios de inclusión que se han establecido fueron la selección de aquellas publicaciones que corresponden a ensayos clínicos, en cualquiera de sus fases, publicados en los últimos 5 años, escritos en inglés, español e italiano.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Esta revisión bibliográfica se centra en los anticuerpos monoclonales que actualmente se están investigando para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. Estos anticuerpos pertenecen al grupo de estrategias terapéuticas antiamiloides dirigidas a reducir la carga amiloidogénica, responsable de la formación de placas  $\beta$ -amiloides que van a producir daño neuronal y en consecuencia la enfermedad del Alzheimer.<sup>1-3.</sup>

En la Tabla 1 se muestra un resumen actualizado de los anticuerpos monoclonales que se encuentran en fases de ensayos clínicos para el tratamiento de la patología de Alzheimer.

### Anticuerpos monoclonales antiamiloides

La inmunoterapia pasiva con anticuerpos monoclonales antiamiloides consiste en la obtención recombinante de anticuerpos monoclonales dirigidos contra diferentes formas del péptido beta-amiloide. Los anticuerpos se obtienen a partir de un modelo murino y son posteriormente humanizados como ocurre con bapineuzumab y con solanezumab o bien pueden directamente obtenerse de líneas celulares humanas como es el caso del gantenerumab.<sup>4</sup> Estudios en animales han demostrado que este tipo de estrategia de inmunización pasiva además de reducir la carga amiloidogénica, va a mejorar el déficit cognitivo, incluso antes de eliminar las placas amiloides. Este hecho se puede deber a que se neutralizan los oligómeros amiloides solubles implicados en la cascada fisiopatológica en la enfermedad del Alzheimer.<sup>9</sup>

Actualmente existen diversos fármacos elaborados a partir de anticuerpos monoclonales antiamiloides que se encuentran en distintas fases de los ensayos clínicos (Figura 2). Van dirigidos a diferentes zonas dentro del péptido beta-amiloide. En fases I y II se encuentran fármacos como ponezumab (fase II), anticuerpo monoclonal humanizado IgG2a, cuya diana es el grupo C-terminal de la proteína beta-amiloide. Este anticuerpo monoclonal va a favorecer la salida desde el hipocampo de la proteína beta-amiloide debido a la reducción de éste péptido en el plasma. Sin embargo, los actuales ensayos clínicos no han demostrado una mejora significativa en pacientes con Alzheimer de leve a moderado pero actualmente se está probando para tratar la angiopatía cerebral.<sup>5</sup> Otro anticuerpo monoclonal estudiado ha sido el crenezumab,

anticuerpo monoclonal humanizado dirigido hacia la región media de la proteína beta amiloide que para reducir el riesgo de una sobre activación de la microglía se utiliza el isotipo IgG4. El BAN-2401 es un anticuerpo monoclonal en estudio en fase I, humanizado y dirigido contra APP con mutación E22G en la proteína beta amiloide. Este anticuerpo reconoce una conformación específica de las protofibrillas beta amiloide. En el ensayo clínico de fase I se demostró seguridad y no se encontraron efectos secundarios graves.

Tabla 1. Resumen de estudios de los principales anticuerpos monoclonales antiamiloides utilizados en ensayos clínicos en fases I, II Y III. Extraído de <sup>5</sup>

FÁRMACO	TIPO DE ANTICUERPO MONOCLONAL	DIANA	FASE DEL ESTUDIO	RESULTADOS
BAPINEZUMAB	HUMANIZADO	N-TERMINAL AB 1-5	III	Estabiliza los niveles de AB en pacientes con Alzheimer de leve a moderado
GANTERENUMAB	HUMANO	N-TERMINAL AB 1-10 Y REGION CENTRAL AB 18-28	III	Disminuye los niveles de AB en pacientes con Alzheimer de prodrómico a leve
SOLANEZUMAB	HUMANIZADO	AB 16-24	III	Disminuye los niveles de AB en pacientes con Alzheimer leve
CRENEZUMAB	HUMANIZADO	PIROGLUTAMATO-AB-15	II	Disminuye los niveles de AB en pacientes con Alzheimer leve.
PONEZUMAB	HUMANIZADO	C-TERMINAL AB 1-40	II	Disminuye los niveles de AB en pacientes con Alzheimer de leve a moderado
ADUCANUMAB	HUMANO	N-TERMINAL AB3-6	IB	Disminuye los niveles de AB en pacientes con Alzheimer de prodrómico a leve
BAN-2401	HUMANIZADO	AB 1-42. MUTACION DEL ARTICULO. PROTOFIBRILLAS.	I	No hay resultados

Por otro lado, son tres los anticuerpos monoclonales que se encuentran actualmente en fase III de ensayos clínicos, y sobre los cuáles vamos a centrar nuestra atención en el presente trabajo. Estos anticuerpos son bapineuzumab, gantenerumab y solanezumab.

En la Tabla 2 se muestran tres ensayos clínicos en Fase III de los anticuerpos monoclonales que han conseguido llegar a esta fase. Existen numerosos ensayos clínicos realizados con estos fármacos en Fase III. Sin embargo, en nuestro trabajo se muestran tres de estos ensayos clínicos finalizados y con resultados prometedores.

### **Bapinezumab**

El bapinezumab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a la región N- terminal de la proteína Beta amiloide para evitar la formación de la placa AB y promover su eliminación.<sup>11</sup> En los estudios en fase II con este fármaco, se demostró además que se producía una reducción en la fosforilación de la proteína tau en el líquido cerebro espinal.<sup>11</sup> Por otro lado, en estos ensayos se dieron casos de edema vasogénico como efecto secundario, lo que se asoció a dosis altas y se determinó que ocurría en pacientes portadores del alelo ApoE4.<sup>4</sup> Esto condujo a realizar ensayos por separado en portadores de ApoE y no portadores.<sup>11</sup> Estos estudios de fase III eran cuatro estudios prácticamente idénticos paralelos cuyo objetivo principal era evaluar la eficacia y seguridad de bapinezumab administrado de forma intravenosa durante 18 meses en pacientes con Alzheimer de grado medio a moderado. Pero en estos estudios en fase III en los que no se reclutó voluntarios con el alelo ApoE4 y las dosis de fármaco fueron menores se dieron resultados contradictorios a los esperados y tanto los estudios de portadores de Apo-E E4 como los de no portadores finalizaron antes de tiempo debido a la falta de eficacia clínica.<sup>4</sup>

Bapineuzumab llegó a demostrar una reducción de la placa beta-amiloide y proteína tau fosforilada en el líquido cefalorraquídeo pero no demostró mejoras cognitivas significativas. Nuevas investigaciones se han centrado en diseñar una versión de este anticuerpo monoclonal AAB-001 con el objetivo de disminuir el riesgo de edema vasogénico y de microhemorragias.<sup>4</sup> En este estudio no se demostró que hubiera una relación de incidencia de ARIA-H de menos de 10 mm con una mayor dosis de

bapinezumab, aunque ésta falta de asociación en éste estudio no concluye una falta de relación entre estas variables ya que tuvo un número limitado de sujetos con una dosis alta del anticuerpo monoclonal, y éstos tuvieron una exposición corta a éste, además de que algunos de éstos redujeron la dosis por ARIA-E. <sup>11</sup>

Tabla 2. Resumen de ensayos clínicos con resultados relevantes de los anticuerpos monoclonales antiamiloides que han llegado a ésta fase.

Fármaco	Bapinezumab	Solanezumab	Ganterenumab
Tipo de estudio y Fase del estudio	Estudio de intervención Doble ciego Controlado por placebo Fase III	Estudio de intervención Doble ciego Controlado por placebo Fase III	Estudio de intervención Doble ciego Controlado por placebo Fase III
Número de pacientes y características	1100 50-88 años Alzheimer de leve a moderado	2129 55-90 años Alzheimer moderado	3089 50- 85 años Alzheimer en fase prodrómica
Dosis del fármaco	0.5 mg/kg (iv) Cada 13 semanas Duración: 65 semanas	400 mg (iv) Cada 4 semanas Duración: 76 semanas	105 mg (sc) 225 mg (sc) Cada 4 semanas
Parámetros que se miden	Puntuación en subescala cognitiva (ADAS-Cog / 11) y puntaje total de la Evaluación de la discapacidad para la demencia (DAD)	Puntuación en una subescala cognitiva de 14 ítems de la escala de evaluación del Alzheimer	Pruebas de laboratorio clínico, exámenes físicos y neurológicos, electrocardiografía, títulos de anticuerpos antifármaco y resonancia magnética cerebral
Resultados	El estudio finalizó antes de tiempo pero al ser una población más global confirman los resultados clínicos negativos.	El fármaco no frena el deterioro cognitivo frente al placebo	El estudio finalizó antes de tiempo por falta de utilidad pero se pudo observar que existía un efecto dosis dependiente
Referencias	Extraído de <sup>10 y 11</sup>	Extraído de <sup>12</sup>	Extraído de <sup>13</sup>

## **Solanezumab**

El solanezumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 antiamiloide que se une al dominio medio de la proteína beta-amiloide para mejorar la eliminación de ésta.<sup>14</sup> Se trata de la versión humanizada del mAb m 266 IgG1 y tiene más afinidad por los monómeros que por las especies solubles y tóxicas de la proteína beta-amiloide en pacientes leves de la enfermedad del Alzheimer. Se han realizado tres ensayos clínicos de fase III con el anticuerpo monoclonal solanezumab: EXPEDITION 1, EXPEDITION 2 y EXPEDITION 3. Los dos primeros, EXPEDITION 1 Y EXPEDITION 2, eran estudios idénticos de fase III, duraban un periodo de 18 meses y eran estudios placebo-control, los voluntarios a los que iban dirigidos estos estudios eran pacientes con Alzheimer de grado leve a moderado. Al principio, los resultados de estos ensayos clínicos de fase III no demostraron una mejora significativa en los voluntarios; pero al realizarse un análisis complementario de los datos de este estudio se pudo ver una mejora a nivel cognitivo y funcional en los voluntarios. Aunque la tolerancia del solanezumab en general fue buena, en este estudio se observó ARIA E. ARIA-E es el término utilizado para denominar una anomalía de imagen relacionada con amiloide; estos pacientes sufrieron un edema reversible, en 16 pacientes de EXPEDITION 1, EXPEDITION 2 y EXPEDITION-ETX<sup>5</sup>. En el ensayo EXPEDITION 3 los resultados no fueron positivos, se vio que el fármaco no frenaba el deterioro cognitivo frente al placebo. Una posible explicación a esto es que el fármaco no fuera capaz de alcanzar unas concentraciones terapéuticas en el cerebro, debido a que la mayor parte de su concentración permaneciera en la circulación sistémica.

## **Ganterenumab**

El fármaco gantenerumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 antiamiloide que, a diferencia de bapinezumab y solanezumab que son anticuerpos humanizados de anticuerpos, el fármaco gantenerumab es el primer anticuerpo completamente humano anti proteína B amiloide que ha sido desarrollado completamente de forma clínica.<sup>15</sup> Gantenerumab se une con especial afinidad a un epítipo conformacional en las fibrillas AB. Esta subunidad tiene aminoácidos N-terminales y centrales de la proteína beta-amiloide y se une a monómeros, oligómeros y fibrillas beta-amiloides, en personas con Alzheimer en fase prodrómica o leve.<sup>5</sup> El mecanismo de actuación de este anticuerpo

monoclonal es la reducción de la carga amiloide y además actúa activando la microglía y así se evita la formación de placas amiloides.

En la fase I de los ensayos clínicos con este fármaco, algunos pacientes tratados con dosis altas presentaron ARIA transitoria, en la fase II no se encontró beneficio pero en un posterior análisis de los datos se pudo ver una ligera mejora en pacientes de progresión rápida <sup>5</sup>, en la fase III se realizó un estudio llamado SCarlet RoAD. El estudio SCarlet RoAD se detuvo temprano por falta de resultados significativos sobre su efectividad pero se observaron efectos dependientes de la dosis en el análisis de los datos clínicos y también biomarcadores que pueden indicar que un aumento de dosis de gantenerumab podría conseguir efectividad clínica. Existen otros ensayos clínicos de fase III que titulan la dosis y están diseñados para mitigar el aumento de la tasa de ARIA –E debido a que se espera que ésta tenga más incidencia debido al aumento de la dosis. Estos ensayos pretenden evaluar el grado de reducción de la proteína beta-amiloide con las nuevas dosis y confirmar que este aumento de la dosis esté asociado a una efectividad del anticuerpo monoclonal. <sup>13</sup>

### **Efectos secundarios. ARIA-E Y ARIA-H**

En los ensayos de fase III de este tipo de fármacos se ha encontrado como efecto secundario a destacar ARIA-E y ARIA-H, que son anomalías en la imagen relacionadas con edemas vasogénicos (ARIA-E) y con hemorragias y hemosiderosis (ARIA-H).

Aunque hay evidencia de la existencia de caso de ARIA- E en varios de estos ensayos clínicos no se conoce la fisiopatología de este efecto secundario. La primera vez que se detectan estas anomalías es en un estudio de fase I de bapinezumab y más tarde en estudios de fase II. En trabajos posteriores se propuso el uso de un término para estas anomalías: anomalías en las imágenes relacionadas con amiloide que corresponde con las iniciales ARIA. Este término engloba tanto a las anomalías de señal FLAIR que se piensa que representan edemas vasogénicos del parénquima (ARIA-E) y las anomalías detectables en T2 que representan microhemorragias y hemosiderosis (ARIA-H). Estas anomalías no solo se dan en bapinezumab, sino también en otras terapias antiamiloides con anticuerpos monoclonales. <sup>16</sup> Un mayor riesgo de ARIA

asociado a dosis altas del anticuerpo monoclonal bapinezumab asocia éste efecto secundario con la eliminación de AB. <sup>16</sup>

Existe una hipótesis que explica que la interrupción de la integridad vascular debido a la presencia de placas beta-amiloide y que la administración del anticuerpo monoclonal anti beta amiloide, puedan aumentar la susceptibilidad de los vasos a ser dañados y producirse extravasación y en consecuencia producirse fenómenos de microhemorragias o edema cerebral. Según esta hipótesis se debería a que en una situación normal, la proteína beta amiloide se elimina por vía perivascular y vascular, pero en el caso de personas con Alzheimer, el aumento de la proteína beta amiloide en el parenquimatoso produce la acumulación de éste y se forman depósitos beta amiloides en el músculo de la pared vascular. Si había vasos dañados por la proteína beta amiloide, estos son aún más susceptibles para producirse eventos de extravasación vascular. Si hay una fuga proteica se da ARIA-E y si hay una fuga de productos de la sangre debido a daño en los vasos se da ARIA-H. Pero si administramos continuamente terapias de inmunización pasiva anti-amiloide, la integridad vascular y la eficacia de la eliminación perivascular de la proteína beta amiloide mejora y disminuye el riesgo de extravasación (Figura 2). <sup>13</sup>

## CONCLUSIONES

Aunque la teoría  $\beta$ -amiloide ha supuesto grandes avances en la investigación para encontrar nuevas estrategias terapéuticas que frenen la Enfermedad del Alzheimer, incluida la inmunización pasiva, los ensayos clínicos más avanzados con este tipo de terapia han demostrado una baja o ninguna mejora de la cognición y funcionalidad de los pacientes. Esto puede deberse a que estas estrategias terapéuticas probablemente no tengan la capacidad de revertir los daños neuronales una vez éstos ya se han instaurado, aunque sí parece que podrían tener la capacidad de prevenir la formación de placas amiloides y en consecuencia daños en el sistema nervioso.

Esto supone que si se consiguieran desarrollar técnicas de diagnóstico precoz del Alzheimer mediante estudios genéticos, biomarcadores e imágenes diagnósticas del cerebro, se podría detectar personas en riesgo de desarrollar la enfermedad o estar en fase prodrómica y por tanto mediante la terapia de inmunización pasiva prevenir o reducir la progresión de la Enfermedad del Alzheimer. Por otra parte, al estudiar los problemas que se han dado en los ensayos clínicos con este tipo de terapia concretamente en las anomalías en la imagen asociadas a terapia antiamiloide, también sería importante avanzar en la investigación de las causas de la aparición de ARIA como efecto secundario a este tipo de tratamientos y así poder desarrollar terapias mejoradas impidiendo la aparición de estas anomalías.

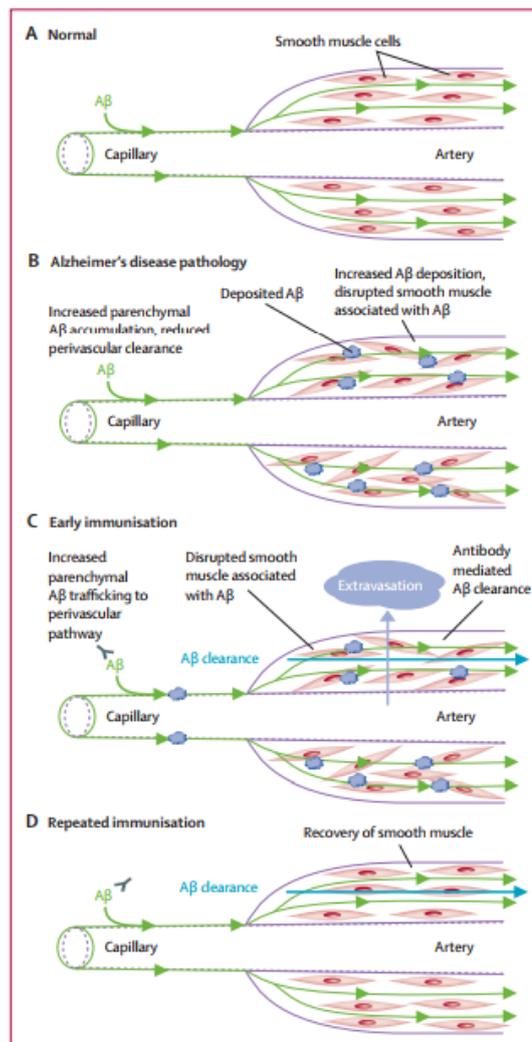


Figura 3. Hipótesis del posible mecanismo que causa ARIA relacionado con terapia antiamiloide identificado a partir de datos de modelos animales.<sup>16</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. www.nia.nih.gov [Internet]. EE.UU. National Institute on Aging. [citado 16 de mayo del 2018]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/alzheimers/publication/part-2-what-happens-brain-ad/hallmarks-ad>.
2. Alzheimer's disease and the Brain. Alzheimer's Association. Accessed May 2016.
3. Alzheimer's Disease Research. Plaques and Tangles. Bright Focus website. <http://www.brightfocus.org/alzheimers/infographic/amyloid-plaques-and-neurofibrillary-tangles>. Accessed May 2016.
4. Villegas S. (2014) Enfermedad de Alzheimer: nuevas estrategias terapéuticas. Medicina Clinica 3023 (Barc).
5. Barrera-Ocampo A, Lopera F. (2016) Amyloid-beta immunotherapy: the hope for Alzheimer disease? Colomb Med (Cali). 2016; 47(4): 203-12.
6. López, O. (2015) Pharmacological therapy of Alzheimer's disease and other dementias, Arch Med Interna; 37(1):61-67
7. Houacinea, J., Bolmonta, T., Aeschbacha, L. , Oulad-Abdelghanib, M. y Fraeringa, P.C. (2012) Selective neutralization of APP-C99 with monoclonal antibodies reduces the production of Alzheimer's AB peptides, Neurobiology of Aging 33(2012),704–2714.
8. Prins, N. D. (2012). S. 25.02 Results from clinical trials with monoclonal antibodies in Alzheimer's disease. European Neuropsychopharmacology, 22, S143.
9. Folch, J., Ettcheto, M., Petrov, D., Abad, S., Pedrós, I., Marin, M., & Camins, A. (2015). Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína  $\beta$ -amiloide. Neurología.
10. www.clinicaltrials.com [Internet]. EE.UU. U.S. National Library of Medicine [citado 16 de mayo del 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00676143?term=bapineuzumab&rank=4>
11. Vandenberghe, R., Rinne, J. O., Boada, M., Katayama, S., Scheltens, P., Vellas, B, & Lobello, K. (2016). Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. Alzheimer's research & therapy, 8(1), 18.
12. www.clinicaltrials.com [Internet]. EE.UU. U.S. National Library of Medicine [citado 16 mayo del 2018]. Disponible en:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct01900665?term=expedition+3+solanezumab&rank=1>

13. Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, Scheltens P, Barkhof F, Nikolcheva T, Ashford E, Retout S, Hofmann C, Delmar P, Klein G, Andjelkovic M, Dubois B, Boada M, Blennow K, Santarelli L, Fontoura P, SCarlet RoAD Investigators. (2017) A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 9(1):95
14. Liu-Seifert, H., Siemers, E., Holdridge, K. C., Andersen, S. W., Lipkovich, I., Carlson, C., ... & Aisen, P. (2015). Delayed-start analysis: Mild Alzheimer's disease patients in solanezumab trials, 3.5 years. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 1(2), 111-121.
15. Novakovic D., Feligioni M., Scaccianoce S., Caruso A., Piccinin S., Schepisi C., Errico F., Mercuri N.B., Nicoletti F., Nisticò R. (2013) Profile of gantenerumab and its potential in the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Des. Devel. Ther.* 2013,7 :1359–1364.
16. Sperling R, et al (2012) Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2012; 11:241–249.