



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
ANTICUERPOS ANTIAMILOIDE EN LA
ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER**

Autor: Paula Álvaro Fontecha

Fecha: Junio 2019

Tutor: Miguel Ángel González Fuster

ÍNDICE.

RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
Fases de la enfermedad del Alzheimer.....	3
Clasificación de la enfermedad del Alzheimer	4
Biomarcadores de la enfermedad del Alzheimer.....	5
Tratamiento farmacológico actual	6
Hipótesis de la cascada amiloide	7
OBJETIVOS	9
METODOLOGÍA	9
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
Anticuerpos monoclonales anti-amiloide	10
Bapineuzumab	12
Solanezumab	12
Gantenerumab	13
Efectos secundarios de los anticuerpos	14
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFÍA	16

RESUMEN.

La enfermedad del Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por una pérdida progresiva de la cognición y la memoria, considerándose la causa principal de demencia a nivel mundial padeciéndola del 60 al 80% del total.

A pesar de los grandes avances científicos y técnicos que se han llevado a cabo en los últimos años, hoy en día los tratamientos de los que se disponen son solo sintomáticos de manera que no evitan el progreso de la enfermedad, tan solo palían los síntomas y además su eficacia disminuye con el tiempo.

La etiología de esta enfermedad es aún desconocida pero el avance en la edad junto con antecedentes genéticos y otros factores de riesgo tanto modificables como no modificables juegan un papel principal en el desarrollo de esta enfermedad. Actualmente se ha considerado la hipótesis de la cascada amiloide como la principal causa del desarrollo de la enfermedad del Alzheimer. De forma resumida, esta teoría postula que el péptido β amiloide se acumula en distintas partes del cerebro asociándose este hecho con la aparición de la demencia. Por este motivo se han empezado a investigar nuevos tratamientos enfocados en inhibir la agregación del péptido β amiloide, los cuales están aun en fases de desarrollo clínico.

En el siguiente trabajo se realiza una revisión bibliográfica en distintas bases de datos sobre los tratamientos actuales dirigidos exclusivamente a la proteína β amiloide. Estos tratamientos son los llamados anticuerpos monoclonales anti-amiloide entre los que destacamos el bapineuzumab, solanezumab y gantenerumab ya que son aquellos que han alcanzado la fase III de ensayos clínicos. Sin embargo los resultados obtenidos hasta el momento no han sido los esperados debido a que se han producido efectos secundarios, destacando dos tipos de anomalías asociadas a la imagen (Amyloid-Related Imaging Abnormalities); ARIA-E y ARIA-H. Por esto se están realizando actualmente nuevos ensayos clínicos con estos fármacos y habrá que esperar a ver si los resultados son satisfactorios.

Palabras clave: Alzheimer disease, beta-amiloide, hipótesis amiloidea, monoclonal antibody.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

La Enfermedad del Alzheimer (EA) es un trastorno cerebral neurodegenerativo progresivo e irreversible que destruye lentamente la memoria, el pensamiento y la capacidad para realizar tareas simples. Estos daños ocurren principalmente en el hipocampo, la parte del cerebro esencial en la formación de los recuerdos, y a nivel de la corteza asociativa¹. La EA es la causa más común de demencia entre los mayores, representando el 60-80% del total.² Debido a la elevada prevalencia de la EA a nivel mundial, así como la alta carga socioeconómica que conlleva, esta enfermedad es considerada un importante problema de salud pública en la actualidad.³

A pesar de todos los avances científicos y clínicos que se han llevado a cabo en los últimos 30 años en relación con la EA, hoy en día los únicos tratamientos disponibles son sintomáticos.⁴ Estos fármacos aunque mejoran la calidad de vida de los pacientes, tienen un efecto solo paliativo sin llegar a frenar la rápida y fatal progresión de esta enfermedad.

Fases de la enfermedad del Alzheimer.

Podemos dividir la EA en distintas fases sucesivas en función de los síntomas cognitivos y funcionales que se presentan. Para describir esta evolución se emplean dos sistemas, uno que la divide en tres grandes fases, siendo estas: leve, moderada y grave. El otro sistema se basa en la escala GDS (Global Deterioration Scale) y considera siete etapas en la EA, siendo el estadio 1 el estado normal y el 7 el más grave.⁵ Para detectar y controlar el deterioro cognitivo se emplea el MMSE (Minimetal State Examination), el cual es una prueba que consta de una serie de preguntas puntuadas con hasta 30 puntos. La función cognitiva normal estaría situada en 24, mientras que puntuaciones inferiores a esta indican que el paciente presenta déficit cognitivo en dos o más áreas.

- Fase inicial o leve. Durante esta etapa la persona puede realizar las actividades diarias de forma independiente. A pesar de esto se pueden producir episodios de pérdida de memoria. El MMSE estaría entre 18-30 puntos.⁶
- Fase intermedia o moderada. Suele constituir la etapa más prolongada, pudiendo durar muchos años. En este momento los enfermos suelen tener más dificultades para realizar tareas de la vida cotidiana pero aún puede recordar detalles significativos de la vida.⁶
- Fase grave o muy grave. En esta etapa final, los enfermos pierden la capacidad para responder a los estímulos de su entorno, de continuar una conversación e incluso no son capaces de controlar los movimientos en algunas ocasiones. Conforme la memoria y la función cognitiva van empeorando, cabe la posibilidad de que se produzcan cambios en la personalidad y que los enfermos necesiten cada vez más ayuda en las tareas cotidianas.⁶

En tabla 1 se muestra un resumen de las características que se suceden en las tres fases que ocurren en los pacientes que presentan EA .

	FASE LEVE	FASE MODERADA	FASE GRAVE
MEMORIA	<ul style="list-style-type: none"> • Olvido de las cosas cotidianas. Ej; llamadas, nombres... 	<ul style="list-style-type: none"> • Olvido de los sucesos recientes, ej; no sabe lo que ha comido. • El recuerdo de sucesos pasados se mantiene pero los sitúa mal en el tiempo. • Además no es capaz de comprender hechos nuevos. Ej; matrimonio nuevo 	<ul style="list-style-type: none"> • Olvido de los sucesos recientes y pasados.
COMPORTAMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios bruscos de humor. • Tendencia a aislarse. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones agresivas. • Reacciones no justificadas. Ej; camina durante horas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Humor imprevisible. • No reacciona coherentemente, ni comprende.
LENGUAJE Y COMPRENSIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Razona y se comunica bien. • Problemas para encontrar la palabra correcta. • Frases cortas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se hace difícil. • No acaba las frases. 	<ul style="list-style-type: none"> • El enfermo no habla con claridad. • No comprende lo que se le dice.
MOVIMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> • Coordinación de gestos y movimientos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Son imprecisos. • Cae con facilidad. • Movimiento lento, necesita que lo ayuden. • Movimientos anormales. 	<ul style="list-style-type: none"> • No hay control de los gestos. • No controla sus esfínteres.
VIDA DIARIA	<ul style="list-style-type: none"> • Capaz de realizarla sin muchos problemas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cada vez se hace más difícil. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ha desaparecido totalmente.

Tabla 1. Características de las distintas fases de la EA. Extraído de ⁷

Clasificación de la enfermedad del Alzheimer.

La demencia tipo Alzheimer se puede clasificar en función de la edad de comienzo en inicio precoz o presenil, la cual se manifiesta antes de los 65 años o en inicio tardío o senil si aparece después de los 65 años. Atendiendo a la presencia o no de antecedentes familiares la EA se clasifica en familiar y esporádica, respectivamente.⁸

Generalmente esta enfermedad se presente de forma esporádica pero aproximadamente en un 10% de los pacientes se manifiesta de forma familiar. El Alzheimer familiar de inicio tardío suele ser causado por la presencia del alelo ApoE4 el cual es un factor de susceptibilidad mientras que el Alzheimer familiar de inicio precoz suele ser causado por mutaciones en el gen de la APP (proteína precursora amiloide, cromosoma 21), gen de la PSI (presenilina1, cromosoma 14) o gen de la PS2 (presenilina2, cromosoma 1).⁹ Estos genes solo están implicados en menos de un 5% de los casos totales de EA.¹⁰

La APP es la molécula precursora del péptido β amiloide y se encuentra presente en muchas células, incluidas las neuronas. Este péptido es el componente principal de las placas amiloides presentes en el cerebro de pacientes enfermos con EA. Las mutaciones en esta glucoproteína representan tan solo el 10-15% de los casos de EA familiar, teniendo la mayoría una edad de inicio de unos 45 años.¹¹

Las presenilinas 1 y 2 son unas proteínas transmembrana que constituyen la enzima γ -secretasa necesaria para el procesamiento de la APP.⁴ En cuanto a la PS1, se ha identificado que mutaciones en este gen representan el 80% de la EA familiar. Estas mutaciones son las más graves y tienen un inicio de presentación de alrededor de los 45 años. Las mutaciones en la PS1 parecen producir un aumento del péptido β A42 que tiene una toxicidad mayor. En contraste a este hecho, las mutaciones en PS2 raramente producen EA familiar de inicio temprano.¹¹

Biomarcadores en la enfermedad del Alzheimer.

En las últimas décadas se han desarrollado herramientas útiles para el diagnóstico precoz de esta enfermedad así como para controlar su progresión. Una de estas herramientas son los biomarcadores (biomoléculas específicas presentes en sangre o líquido cefalorraquídeo) los cuales permiten conocer de manera temprana, incluso antes de que se manifiesten los síntomas clínicos de la enfermedad, los cambios celulares y cerebrales. Los biomarcadores actuales se basan en identificar los niveles de $A\beta$ y proteína tau en líquido cefalorraquídeo. Además para completar estos análisis de biomarcadores se usan los estudios con imágenes (MRI, PET). En los últimos años se ha introducido el compuesto Pittsburg B radiomarcado para rastrear el proceso de acumulación del péptido $A\beta$ por PET ya que se une a los agregados amiloides cerebrales. Recientemente se ha desarrollado la detección de la acumulación de la proteína tau mediante PET lo cual es un gran avance para conocer la fase de la enfermedad en la que se encuentra el paciente.¹¹

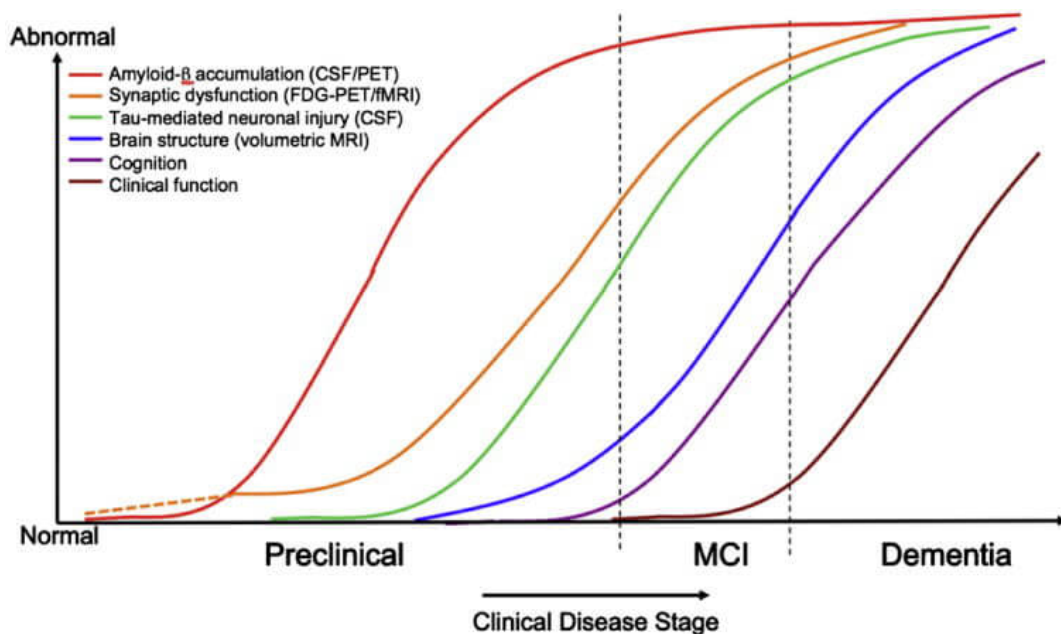


Figura 1. Evolución de la presencia de biomarcadores antes y una vez instaurado el Alzheimer. Extraído de ¹²

Tratamiento farmacológico actual.

Actualmente hay cuatro fármacos disponibles en el mercado autorizados para el tratamiento de la EA. Por un lado se encuentran los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI) y por otro lado los antagonistas de los receptores de ácido N-metil-D-aspartico (NMDAR).³

Los AChEI están indicados para el tratamiento de la EA de intensidad leve a moderada.¹³ Dentro de este grupo se incluyen la tacrina (en la actualidad retirada por su elevado riesgo de hepatotoxicidad), el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina.¹⁴ Estos fármacos comparten el mismo mecanismo de acción central que es la inhibición de la acetilcolinesterasa en la hendidura sináptica de manera que se aumenta la transmisión colinérgica y ello podría provocar una mejora en el deterioro cognitivo que sufren los pacientes con esta enfermedad.¹³

En el año 2003 la FDA autorizó el uso de memantina para la EA de intensidad moderada a grave.¹³ La memantina es un antagonista del NMDAR de baja afinidad, no competitivo que bloquea este receptor ionotrópico reduciendo así la excitotoxicidad,¹⁴ ya que en los enfermos de Alzheimer los niveles del neurotransmisor excitatorio glutamato son patológicamente elevados por lo que los receptores NMDA están en continua activación.

Se ha visto que en etapas moderadas y severas de la EA, el uso combinado de la memantina con los inhibidores de la colinesterasa ofrece un mayor beneficio que terapias aisladas.¹⁴

Ambos grupos de fármacos mejoran la calidad de vida de las personas con Alzheimer así como algunos aspectos propios de la enfermedad, reduciendo su intensidad y aparición. Sin embargo, está demostrado que ninguno de estos fármacos constituye una cura en si misma ya que su efecto solo palia los síntomas de la enfermedad y además su eficacia se reduce con el tiempo.⁴

FÁRMACO	ACCIÓN	ESTADO DEL PACIENTE	RESULTADOS
DONEPEZILO	AChI	Leve a moderado	Mejora de: comportamiento, vida diaria, cognición
RIVASTIGMINA	AChI	Leve a moderado	Mejora de: comportamiento, vida diaria, cognición
GALANTAMINA	AChI	Leve a moderado	Mejora de: comportamiento, vida diaria, cognición
MEMANTINA	Antagonista del receptor NMDA	Moderado a grave	Mejora de: cognición

Tabla 2. Tratamiento farmacológico actual. Extraído y modificado de¹¹

Por todos estos problemas se están desarrollando nuevos tratamientos y estrategias terapéuticas con el fin de frenar el desarrollo de la enfermedad. Ahora bien, para que este objetivo pueda ser posible es necesario conocer de manera más precisa la etiología de esta complicada enfermedad y en qué medida influyen los factores de riesgo a padecerla

Hipótesis de la cascada amiloide.

No se conocen las posibles causas que llevan al desarrollo de la enfermedad del Alzheimer, sin embargo se han planteado diversas hipótesis que podrían ayudar a comprender el complejo proceso que conduce a la aparición de la enfermedad. Tras muchos estudios se ha demostrado que hay varios factores de riesgo que podrían desencadenar este tipo de demencia. El mayor factor de riesgo de desarrollo de la EA es la edad avanzada y la mayoría de los enfermos tienen 65 años o más. Otros factores de riesgo son los antecedentes familiares, ser portador del alelo ApoE, presentar deterioro cognitivo leve, lesión cerebral traumática o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular entre otros. Además de los citados anteriormente, existen pruebas de que los factores de riesgo no modificables como el ambiente y las sucesivas exposiciones al mismo pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad.¹¹

En la actualidad, las dos hipótesis propuestas más aceptadas son la hipótesis de la cascada amiloide y la de la proteína tau fosforilada.

Nuestro trabajo se centrará en la hipótesis amiloide. Según esta, el daño neurodegenerativo que se observa en la EA se debería principalmente a la formación, agregación y acumulación de los péptidos β amiloide. El β amiloide es un péptido de 39-42 aminoácidos, componente principal de las placas amiloides que son las lesiones histopatológicas típicas de esta enfermedad. Este péptido se aisló por primera vez en los vasos sanguíneos meníngeos de pacientes con Alzheimer.³

El proceso que seguiría la EA acorde a esta hipótesis sugiere que hay dos vías posibles por las que la proteína precursora del amiloide (APP) podría ser metabolizada. La APP es una proteína de membrana, la cual tiene un solo dominio, con una parte intracelular y otra extracelular, que se encuentra en muchos tipos de células, entre ellas en las neuronas.³

De manera fisiológica la APP se metabolizaría por la vía no amiloidogénica, siendo catabolizada por una α -secretasa lo que origina dos fragmentos; uno de ellos el (s)APP α soluble, el cual permanece en el espacio extracelular y otro que es un fragmento carboxi-terminal con 83 aa que se queda anclado a la membrana plasmática. Este fragmento C-terminal es de nuevo catabolizado por una γ -secretasa, obteniéndose así el fragmento p3 y por otro lado se produce la liberación hacia el interior celular del dominio intracelular de la APP (AICD).³

En una situación patológica, la APP se metaboliza por la vía amiloidogénica. De esta manera es fragmentada por la BACE (β -secretasa1) por el extremo N-terminal, obteniéndose así los fragmentos (s)APP β soluble que permanece en el espacio extracelular y otro que es un fragmento C-terminal con, en este caso 99 aminoácidos, que queda anclado a la membrana plasmática. Este fragmento C-terminal es nuevamente proteolizado por una γ -secretasa obteniéndose el péptido A β 40/42 más largo que el fragmento p3 generado en la vía no amiloidogénica y el cual permanece en el espacio extracelular y por otro lado se produce entonces la liberación al interior celular del dominio intracelular de la APP (AICD).³ Los

péptidos A β 40/42 tienen una disposición en forma de lámina β lo que facilita su polimerización y agregación, dando lugar a la formación de oligómeros que son capaces de difundirse a través de los fluidos del organismo.¹¹

La APP regula la excitabilidad neuronal, la protección frente a estímulos externos, mejora la plasticidad sináptica, el crecimiento de neuritas y el aprendizaje y la memoria. Sin embargo, cuando se transforma en los péptidos A β 40/42 disminuye la plasticidad neuronal ya que los oligómeros en los que se transforman se unen a las subunidades del receptor NMDA,¹¹ interfiere en las sinapsis, altera el metabolismo energético y el de la glucosa, perturba la homeostasis del calcio celular e induce estrés oxidativo y disfunción endotelial, todo esto causa muerte neuronal.³

La escisión de la APP por la β -secretasa produce dos péptidos β A diferentes: β A40 es la forma principal mientras que el β A42 es menos predominante pero es la que encontramos en las placas seniles; así mismo este último es más neurotóxico y propenso a la acumulación que el β A40. De esta forma el péptido β A42 se acumula en el sistema límbico y la corteza asociativa en forma de placas seniles produciendo efectos tóxicos en las sinapsis neuronales.³

La siguiente etapa se caracteriza por una respuesta inflamatoria como consecuencia de la liberación de citocinas y activación del sistema del complemento debido a que se produciría una respuesta glial y microglial y activación de los astrocitos. Asimismo se produce un estrés oxidativo en las neuronas y una alteración del metabolismo del calcio; ambos hechos llevan a una hiperactivación de las quinasas y una inactivación de las fosfatasa. Es por esto que la proteína tau se encuentra hiperfosforilada formando así los ovillos neurofibrilares, característica junto con las placas amiloides en cerebros de pacientes con EA. Toda esta cascada de sucesos lleva a la instauración de la demencia.³

En las últimas décadas, los investigadores se han centrado en la teoría de la cascada amiloide, principalmente en el papel del péptido β -amiloide con el objetivo de conseguir desarrollar fármacos capaces de inhibir la agregación de este péptido y otros capaces de eliminar los agregados y depósitos amiloides ya formados.

Hasta la fecha, el tratamiento más estudiado para llevar a cabo estas acciones es la inmunoterapia específica anti-amiloide dirigida a disminuir la carga amiloide. Dentro de la inmunoterapia anti-amiloide se incluye la inmunización activa que consiste en la vacunación ya sea con el péptido β A42 o con cualquier otro fragmento sintético. Sin embargo al ensayar en pacientes la primera vacuna se observó que, como consecuencia de una respuesta inmune mediada por las células T, se producen procesos inflamatorios neurológicos como la meningoencefalitis aséptica.¹⁵ Debido a estos efectos adversos se interrumpieron los ensayos clínicos que ya se encontraban en fase II. Hay otras vacunas que se encuentran a día de hoy en fases de ensayos pre-clínicos y se están investigando a nivel de laboratorio. También se encuentra en investigación la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el β A, que es aquella en la que centraremos nuestro trabajo.

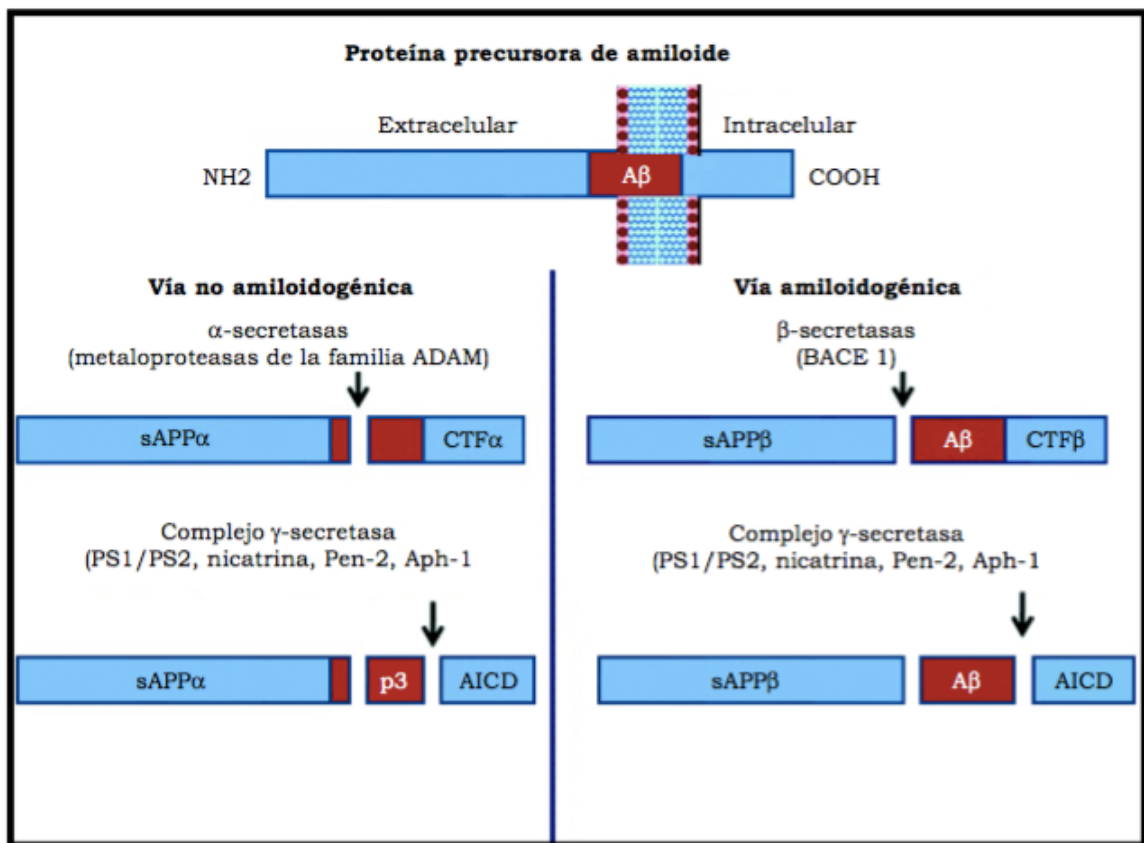


Figura 2. Metabolismo de la APP por las dos vías diferentes y los fragmentos generados. Extraído de¹⁵

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica acerca de la terapia farmacológica con anticuerpos anti-amiloide que actualmente están en fases de ensayos clínicos para la prevención y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

METODOLOGÍA.

La búsqueda bibliográfica de este trabajo se realizó en las bases de datos PubMed, Google Académico y Bucea (biblioteca de la UCM).

Los criterios que se establecieron para la búsqueda fueron aquellos relacionados con clinical trials en cualquier fase de desarrollo clínico, entre los años 2016 - 2019 para tener una información lo más actualizada posible y escritos en inglés y español.

Las palabras clave utilizadas fueron 'alzheimer disease', 'monoclonal antibody', 'hipótesis amiloidea', 'bapineuzumab', 'solanezumab', 'gantenerumab', 'ARIA-E', 'ARIA-H'.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Como resultado de la búsqueda bibliográfica que hemos realizado para este trabajo, encontramos que actualmente se están investigando anticuerpos monoclonales antiamiloides para el tratamiento de este tipo de demencia dirigidos a reducir los agregados de β A responsables de la formación de las placas amiloides así como del daño neuronal que se observa en los pacientes con enfermedad del Alzheimer. A continuación haremos un análisis más detallado sobre estos anticuerpos.

Anticuerpos monoclonales antiamiloides.

La terapia de inmunización pasiva consiste en la administración vía intravenosa de anticuerpos anti β A obtenidos de forma recombinante. Estos anticuerpos que pueden ser humanos o humanizados se pueden obtener por distintos métodos. Uno de ellos sería la obtención a partir de un modelo murino y su posterior humanización como es el caso del bapineuzumab y solanezumab. También pueden generarse in vitro directamente a partir de líneas celulares humanas como ocurre con el gantenerumab.¹⁶ Estudios en animales transgénicos han demostrado que la administración de anticuerpos monoclonales mejora los déficits cognitivos además de reducir la carga amiloide, incluso antes de eliminar las placas amiloides.³

Actúan a través de tres mecanismos diferentes que ocurren una vez atraviesan la barrera hematoencefálica. El primero de ellos consiste en la interacción entre el β A y el m-Ab lo que disminuye la formación de agregados tóxicos. El segundo necesita de la unión entre el dominio Fc del anticuerpo y los receptores Fc-gamma presentes en la microglía lo que lleva a la fagocitosis del complejo mAb-A β . El tercer mecanismo consiste en la activación del sistema del complemento debido al complejo A β -mAb que produce la lisis de la célula diana. Además existiría un cuarto mecanismo que consiste en la interacción del anticuerpo con el péptido β A presente en sangre periférica lo que lleva a un flujo del β A desde el cerebro a sangre.³

Entre los anticuerpos monoclonales que están siendo probados en ensayos clínicos se incluyen el bapineuzumab, solanezumab, gantenerumab, ponezumab, aducanumab, crenezumab y BAN-2401. La mayoría de estos estudios presentan ciertas limitaciones como la falta de heterogeneidad de los participantes y la dificultad que lleva la evaluación del nivel cognitivo entre individuos de diferentes sexos y edad entre otros.¹¹

Actualmente hay varios anticuerpos en ensayos clínicos de fase I y II. Entre ellos se encuentra el ponezumab (fase II) es un anticuerpo IgG2a humanizado el cual disminuye la carga amiloide debido a la salida de los β A del hipocampo inducido por una reducción de los niveles de este péptido en sangre periférica. Los ensayos clínicos no han evidenciado mejoras significativas en el deterioro cognitivo de los pacientes con EA por lo que en la actualidad se está probando para el tratamiento de la angiopatía cerebral. Otro anticuerpo que está siendo estudiado es el aducanumab (fase Ib) el cual es un anticuerpo humano obtenido directamente

de una librería de células B creada a partir de individuos sanos de edad avanzada. El ensayo clínico de fase I demostró una ligera mejoría del nivel cognitivo pero causó ARIA en pacientes que fueron sometidos a dosis elevadas, sin embargo el ensayo mostró ser seguro y eficaz en el aclaramiento amiloide. Se ha decidido comenzar ensayos clínicos de fase III que se extenderán hasta el año 2022 por lo que habrá que esperar a obtener los resultados. El crenezumab (fase II) es otro mAb humanizado creado para reducir el riesgo de sobreactivación de la microglía. Por último tendríamos el BAN-2401, anticuerpo humanizado dirigido contra la APP que tiene la mutación E22G. El ensayo de fase I mostró que el anticuerpo es seguro y no se encontraron efectos adversos graves.¹¹

FÁRMACO	TIPO DE mAb	DIANA	FASE DEL ENSAYO	ESTADO DEL PACIENTE CON EA	RESULTADOS
CRENEZUMAB	Humanizado	Piroglutamato Aβ1-15	II	Leve	Reduce el riesgo de sobreactivación de la microglía
BAPINEUZUMAB	Humanizado	NT Aβ1-5	III	Leve a moderado	Estabiliza los niveles de Aβ
PONEZUMAB	Humanizado	CT Aβ1-40	II	Leve a moderado	Disminuye los niveles de Aβ
GANTERENUMAB	Humano	NT Aβ1-10 región central Aβ18-27	III	Prodrómico a leve	Disminuye los niveles de Aβ
ADUCANUMAB	Humano	NT Aβ3-6	Ib	Prodrómico a leve	Disminuye los niveles de Aβ
BAN-2401	Humanizado	Aβ1-42 AM Protofibrillas	I	Leve	No hay resultados
SOLANEZUMAB	Humanizado	Aβ16-24	III	Leve	Disminuye los niveles de Aβ

Tabla 3. Resumen de los principales anticuerpos anti-amiloide en estudio. Extraído de ¹¹

A continuación se van a detallar los tres fármacos anti-amiloide que han alcanzado la fase III de ensayos clínicos y en los cuales se va a centrar nuestro trabajo. Estos anticuerpos son el bapineuzumab, solanezumab y ganterenumab.

Bapineuzumab.

El bapineuzumab, primer anticuerpo probado en estudios clínicos, es un anticuerpo humanizado IgG1 el cual se une a la región N-terminal del péptido β A estabilizando los niveles del mismo ya que dificulta la formación de la placa amiloidea y además favorece su eliminación.¹¹

La fase II de los ensayos clínicos contó con pacientes que padecían EA moderada a severa a los cuales se les administraron dosis crecientes vía intravenosa de este fármaco (0.15, 0.5, 1, o 2 mg/kg), sin embargo solo se mostró una ligera mejoría relacionada con la estabilización de la cantidad de β A en un número limitado de esos pacientes que no presentaban el alelo ApoE.¹⁵ Se iniciaron entonces estudios de fase III en los que se observó que algunos de los pacientes tratados con bapineuzumab desarrollaban edema cerebral vasogénico transitorio que se considera una anomalía de imagen relacionada con amiloide (ARIA), esto se relacionó con dosis altas y se determinó que aparecía en pacientes portadores del alelo ApoE.¹⁶ Debido a esto se decidió realizar dos ensayos clínicos de fase III que duraron 18 meses en los que se probó bapineuzumab vía intravenosa en pacientes con EA de leve a moderada, uno en portadores de ApoE y otro en personas no portadoras de este alelo. Estos estudios formaron parte de un programa de 4 ensayos que se realizaron en un gran número de pacientes de América del Norte y Europa y en los que se evaluaba la seguridad del fármaco y su eficacia. Sin embargo todos los ensayos fueron suspendidos antes de tiempo debido a que mostraron una falta de eficacia del tratamiento en los resultados cognitivos. A pesar de que los análisis de los biomarcadores clave de la EA como son la placa amiloide y la proteína tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo indicaron una reducción de estos, no se obtuvo ningún beneficio dado que falló en producir mejoras cognitivas. Nuevas investigaciones se están centrando en la obtención de una versión de este anticuerpo monoclonal, el AAB-001 con el fin de reducir el riesgo de aparición de edema cerebral vasogénico así como de microhemorragias.¹⁷

Solanezumab.

El solanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la porción central del A β y el cual se une con más afinidad a los monómeros que a las especies solubles y tóxicas. El fundamento terapéutico se basa en secuestrar al A β , cambiar los equilibrios entre las distintas especies de A β y en eliminar las especies solubles de A β que son tóxicas para la función sináptica.¹⁵ En la investigación preclínica que se realizó en ensayos con ratones, una inyección de m266 (versión de ratón de solanezumab) fue suficiente para invertir los déficits de memoria en estos ratones transgénicos mientras dejaba las placas amiloideas en su lugar aumentando así la posibilidad de atacar al grupo soluble del A β .¹¹

Un primer estudio de fase II para monitorizar la eficiencia y seguridad del solanezumab mostró un incremento dependiente de la dosis en los niveles de A β 40/42 tanto en suero como en LCR aunque no se observó ninguna mejoría en los resultados cognitivos. Debido a estos resultados se decidió realizar dos ensayos clínicos randomizados de fase III llamados EXPEDITION 1 y EXPEDITION 2 en pacientes con EA leve a moderada. En un primer

momento los ensayos no mostraron mejoras significativas en los pacientes tratados con este anticuerpo. Sin embargo, un análisis posterior reveló que el solanezumab redujo el deterioro cognitivo en personas con EA leve aunque no alcanzó un beneficio estadísticamente significativo. Aunque, en general, el anticuerpo fue bien tolerado se observó ARIA-E en 16 pacientes incluidos en los ensayos EXPEDITION 1 y EXPEDITION 2 de doble ciego randomizados y en el ensayo abierto de extensión EXPEDITION-EXT. Meses más tarde la compañía farmacéutica Lilly inició un tercer ensayo de fase III llamado EXPEDITION 3 que se llevó a cabo en pacientes con EA leve y unos años más tarde el laboratorio decidió suspender el estudio ya que los resultados no demostraron frenar el deterioro cognitivo. Una posible explicación a este hecho es que el anticuerpo se puede quedar atrapado en sangre y no alcanzar así las concentraciones terapéuticas en el cerebro. Actualmente se están realizando dos ensayos clínicos de fase 3 que se espera que finalicen en el 2024.¹⁸

Gantenerumab.

El gantenerumab fue el primer anticuerpo completamente humano diseñado para unirse con una gran afinidad a un epitopo conformacional en las fibrillas de A β . Esta subunidad abarca tanto aminoácidos N-terminales como los centrales de A β y el anticuerpo se une a monómeros, oligómeros y fibrillas β amiloides. El fundamento terapéutico de este anticuerpo es que actúa centralmente reduciendo la carga amiloide mediante un proceso de reclutamiento de la microglía y activación de la fagocitosis. Gantenerumab se une preferentemente a A β cerebral lo que provoca la fagocitosis de los depósitos cerebrales de A β y además también neutraliza los efectos tóxicos producidos por el péptido A β 42.¹¹

Durante los ensayos clínicos de fase I realizados se evaluó la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia en controles sanos y en personas con EA. El anticuerpo fue en general seguro y bien tolerado; sin embargo algunos pacientes desarrollaron ARIA transitoria a dosis altas. En estudios de fase II no se demostró inicialmente un claro beneficio aunque en un análisis de datos posterior se observó una ligera mejoría en pacientes con progresión rápida de la enfermedad. Años más tarde se inició un estudio de fase III llamado SCarlet RoAD que contó con personas de 50 o más años cuya función cognitiva estaba por debajo de lo normal y que dieron positivo en la presencia de amiloide. Estos estudios indicaron que este tratamiento no demostró una gran eficacia pero si un ligero beneficio en pacientes con progresión rápida de la enfermedad. Otros ensayos clínicos de fase III que están en este momento en curso pretenden evaluar la seguridad y eficacia del anticuerpo en individuos con EA prodrómica, además estos estudios están diseñados para disminuir el aumento en la tasa de ARIA. Las pruebas están programadas para que continúen hasta el año 2023.¹⁹

En la tabla 4 se muestra un resumen de tres de los ensayos clínicos más relevantes. Los criterios para la selección de estos ensayos fueron aquellos que ya estuvieran terminados/completados, con resultados prometedores, en fase III, controlados por placebo e intervencionales.

FÁRMACO	BAPINEUZUMAB²⁰	SOLANEUZUMAB²¹	GANTENERUMAB²²
DISEÑO DEL ESTUDIO	Estudio intervencional, randomizado, doble ciego, controlado por placebo. Fase III	Estudio intervencional, randomizado, doble ciego, controlado por placebo. Fase III	Estudio intervencional, randomizado, doble ciego, controlado por placebo. Fase III
CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	1100 participantes 50-88 años Enfermedad del Alzheimer de leve a moderada.	2129 participantes 55-90 años Enfermedad del Alzheimer moderada.	3089 participantes 50-85 años Enfermedad del Alzheimer en fase prodrómica.
INTERVENCIONES	0.5 mg/kg vía IV cada 13 semanas durante 65 semanas. Los participantes fueron seguidos durante 78 semanas.	400 mg IV cada 4 semanas durante 76 semanas.	105 mg 225 mg 1200 mg vía SC cada 4 semanas.
RESULTADOS	El estudio fue terminado antes de tiempo debido a los resultados negativos.	Solanezumab no disminuye el deterioro cognitivo.	El estudio terminó antes de tiempo pero se podía observar que había efectos dosis-dependiente.

Tabla 4. Resumen de tres ensayos clínicos de anticuerpos monoclonales que han llegado a fase III

Efectos secundarios de los anticuerpos antiamiloides.

Estudios relacionados con la inmunoterapia pasiva con anticuerpos monoclonales dirigida a disminuir la carga β amiloide de pacientes con enfermedad del Alzheimer han reportado anomalías relacionadas con la imagen en el cerebro de estos enfermos. Estos hechos se observaron por primera vez en el ensayo clínico de fase I del anticuerpo monoclonal bapineuzumab y más tarde en ensayos de fase II.²³ Durante estudios posteriores se propuso el término anomalías de la imagen relacionada con amiloide (ARIA) para designar a este tipo de efectos. Las imágenes de resonancia magnética (MRI) obtenidas durante los ensayos clínicos realizados no solo con bapineuzumab sino también con otras terapias antiamiloides con

anticuerpos han identificado dos tipos de anomalías de la imagen: ARIA-E y ARIA-H.²⁴ ARIA-E se caracteriza por la evidencia en las imágenes de resonancia magnética de edema vasogénico del parénquima (VE) mientras que ARIA-H es caracterizada por la presencia de depósitos de hemosiderina que llevan a microhemorragias (MH) y siderosis.²³ En la figura 3 se muestra una imagen de resonancia magnética de ARIA-E.

Los mecanismos exactos por los que se produce ARIA en el tratamiento con anticuerpos antiamiloides aún no se ha descubierto por completo; sin embargo se han identificado diferentes factores que pueden aumentar el riesgo de padecer estas anomalías. Entre estos factores encontramos la gravedad en la deposición del β A que se incrementa conforme la EA va avanzando, además también es importante destacar el grado de CAA (angiopatía amiloide cerebral) en una pared vascular ya deteriorada. Se ha visto que los pacientes con esta patología que son portadores del alelo ApoE4 tienen más tendencia a padecer ARIA sobre todo a medida que se van aumentando las dosis del fármaco administrado.²⁵

Hay una hipótesis, que aún no se conoce con exactitud, que explica el posible mecanismo por el que se produce ARIA. En un primer momento tendríamos un vaso cerebral que va evolucionando durante el curso de la enfermedad desde un estado normal a uno patológico en el que destaca la acumulación de β A, la integridad de la pared vascular se ve alterada así como las vías perivasculares. Con la inmunoterapia estos vasos se vuelven más susceptibles a la extravasación a mediada que se extrae el β A como consecuencia del tratamiento. Si como consecuencia de esa extravasación se filtran proteínas se da ARIA-E y si se da una fuga de productos de la sangre se da ARIA-H. Sin embargo, como contraposición a este hecho, una administración continuada de las terapias de inmunización pasiva antiamiloides refleja que la integridad vascular y la eficacia en la eliminación de la proteína β A mejora y disminuye el riesgo de producirse ARIA con el tiempo.²⁶

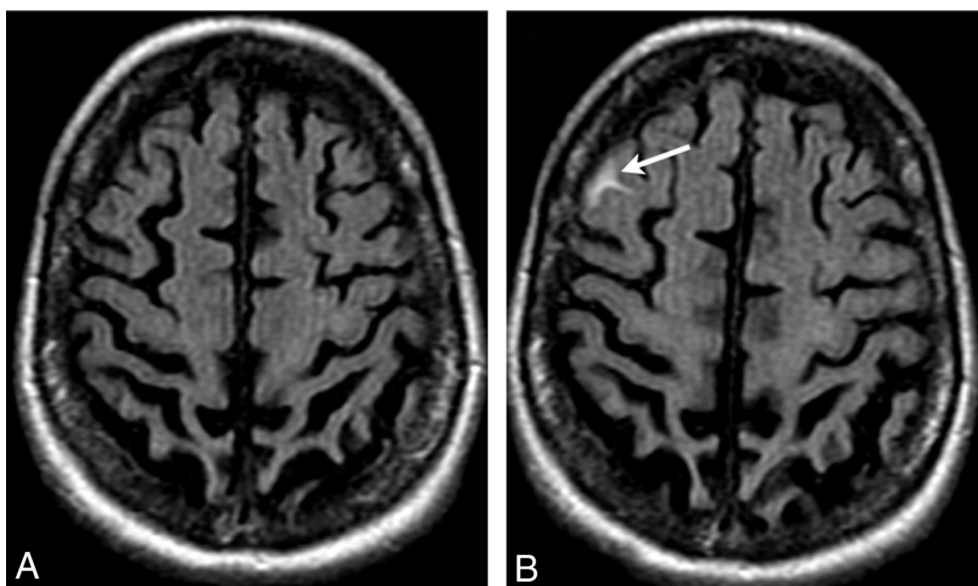


Figura 3. En la imagen B se observa un cerebro con edema cerebral vasogénico (ARIA-E), en la imagen A se muestra un cerebro sano. Extraído de ²⁷

CONCLUSIONES.

Es evidente que la hipótesis de la cascada amiloide junto con el desarrollo de la terapia de inmunización pasiva con anticuerpos anti-amiloide ha supuesto un gran avance en el conocimiento de la enfermedad del Alzheimer así como en un posible desarrollo de una terapia que sea capaz de modificar el curso de esta enfermedad. Sin embargo, los estudios realizados no han mostrado una mejoría significativa en la cognición de los pacientes con este tipo de demencia. Estos problemas podrían ser debidos a que estos anticuerpos no sean capaces de revertir los daños neuronales una vez se han instaurado en el cerebro de pacientes con EA. Por este último hecho sería importante un diagnóstico precoz de la enfermedad incluso antes de que se manifiesten los primeros síntomas clínicos. Además también sería importante mejorar la eficacia de estos anticuerpos como puede ser el paso a través de la barrera hematoencefálica, lo que supondría una mejoría en la disminución del acúmulo del péptido β -amiloide en el cerebro así como un cambio en su seguridad disminuyendo la probabilidad de sufrir ARIA.

Lo cierto es que a día de hoy aun no se ha encontrado una terapia modificadora de esta enfermedad con la suficiente seguridad y eficacia como para poder introducirla al mercado, por tanto habrá que esperar a los resultados de los ensayos clínicos que se están llevando a cabo actualmente con algunos de los anticuerpos anti-amiloide para poder encontrar una solución que mejore la calidad de vida de los pacientes, de los que los rodean e incluso que sean capaces de curar esta fatal enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA.

1. National Institute on Aging [Internet]. 2016. Alzheimer's disease fact sheet (citado el 24 de febrero del 2019). Disponible en <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet>
2. MedlinePlus:Información de Salud para usted [Internet]. 2019. Enfermedad del Alzheimer (citada el 24 de febrero del 2019). Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/alzheimersdisease.html>
3. Folch J, Etcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, et al. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad del Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide. Neurología. 2018; 33(1):47-58.
4. Alzheimer's association [Internet]. 2018. ¿ Qué es el Alzheimer? (citado el 24 de febrero del 2019). Disponible en: <https://www.alz.org/alzheimer-demencia/que-es-la-enfermedad-de-alzheimer?lang=es-MX>
5. Fundación Pascual Maragall. Hablemos del Alzheimer [Internet Blog]. Barcelona (citado el 28 de marzo de 2019). Disponible en: <https://blog.fpmaragall.org/las-fases-de-la-enfermedad-de-alzheimer>
6. Alzheimer's association [Internet]. 2018. Etapas (citado el 28 de marzo de 2019). Disponible en: [https://www.alz.org/alzheimer-demencia/etapas?lang=es-MX#Alzheimer%20leve%20\(etapa%20temprana\)](https://www.alz.org/alzheimer-demencia/etapas?lang=es-MX#Alzheimer%20leve%20(etapa%20temprana))

7. Fundación Alzheimer España [Internet]. 2019. Fases del Alzheimer (citado el 12 de abril de 2019). Disponible en: <http://www.alzfae.org/fundacion/146/fases-alzheimer>
8. Gra S, Padrón N, Llibre J. Péptido beta amiloide, proteína tau y enfermedad de Alzheimer. Red Cubana Invest Biomed. 2002; 21(4):253-261
9. Lopera F. La enfermedad de Alzheimer familiar. Desde la biblioteca [Internet].2016 (citado el 14 de abril de 2019); (51):63. Disponible en: <https://revistas.itm.edu.co/index.php/desdelabiblioteca/article/view/837>
10. Hoeniccka J. Genes de la enfermedad de Alzheimer. Revista de Neurología. 2006;42:302-305. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2005486>
11. Barrera-Ocampo A, Lopera F. Amyloid-beta immunotherapy: the hope for Alzheimer disease? Colombia Médica. 2016; 47 (4): 203-212.
12. Sperling RA Aisen p, Beckett L et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease. Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's and dementia 2011;7: 280-92.
13. Todd A, Moore A, Ashton M and Van S. Current research and development of treatments for Alzheimer's disease [Internet]. The pharmaceutical Journal. 2010 (citada el 24 de abril del 2019). Disponible en:<https://www.pharmaceutical-journal.com/opinion/comment/current-research-and-development-of-treatments-for-alzheimers-disease/11009298.article?firstPass=false>
14. Fontan L. La enfermedad del Alzheimer: elementos para el diagnóstico y manejo clínico en el consultorio. Biomedicina. 2012;7(1):34-43.
15. Carrillo-Mora P, Mena-Barranco F, Navarrete-Jaez H. Estado actual de las terapias modificadoras en enfermedad del Alzheimer. Mex neuroci. 2013; 14(4): 201-214.
16. Villegas S. Enfermedad del Alzheimer: nuevas estrategias terapéuticas. Medicina Clínica 2015; 145 (2):76-83.
17. Alzforum [Internet]. 2019. Bapineuzumab (citado el 5 de mayo de 2019). Disponible en:<https://www.alzforum.org/therapeutics/bapineuzumab>
18. Alzforum [Internet]. 2019. Solanezumab (citado el 5 de mayo de 2019). Disponible en: <https://www.alzforum.org/therapeutics/solanezumab>
19. Alzforum [Internet]. 2019. Gantenerumab (citado el 5 de mayo de 2019). Disponible en: <https://www.alzforum.org/therapeutics/gantenerumab>
20. www.clinicaltrials.com [Internet]. EEUU. U.S. National Library of Medicine (citado el 6 de mayo de 2019). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00676143?term=Bapineuzumab&rank=4>
21. www.clinicaltrials.com [Internet]. EEUU. US. National Library of Medicine (citado el 6 de mayo del 2019). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01900665?term=solanezumab&cond=Alzheimer+Disease&rank=2>
22. Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, Scheltens P, Barkhof F, et al. A phase III trial of ganterenumab in prodromal Alzheimer's disease. Alzheimer Res Ther. 2017; 9(1):95
23. Serling R, Jack C Jr, Black S, Frosch M, Greenberg S, et al. Amyloid Related Imaging Abnormalities (ARIA) in Amyloid Modifying Therapeutic Trials: recommendations from the Alzheimer's Association. Alzheimers Dement. 2011 Jul; 7(4): 367-385.
24. Carlson C, Siemers E, Hake A, Case Michae, Hayduk R, et al. Amyloid-related imaging abnormalities from trials of solaneuzumab for Alzheimer's disease. Elsevier. 2016; 2:75-85.

25. Carlson C, Estergard W, Oh J, et al. Prevalence of asymptomatic vasogenic edema in pretreatment Alzheimer's disease study cohorts from phase 3 trials of semagacestat and solanezumab. *Alzheimers Dement*. 2011;7(4): 396–401.
26. Sperling R, Salloway S, Brooks David J, Tampieri Donatella, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis. *The lancet neurology*. 2012; 11(3): 241-249.
27. Baroks J, Sperling R, Salloway S, Jack C, Gass A, et al. MR imaging features of Amyloid-related imaging abnormalities. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34(10): 1958-1965.