



# Inmunoterapia para la enfermedad de Alzheimer

ISABEL UREÑA VACAS

## Introducción

La enfermedad del Alzheimer (EA) es un desorden neurológico progresivo, irreversible e incurable. Existen numerosas líneas de investigación y ensayos clínicos, de los que hasta ahora, no se ha obtenido una cura definitiva.

Las únicas opciones de tratamiento aprobadas, todas ellas sintomáticas, son inhibidores de la colinesterasa y el NMDA (antagonista del receptor glutamérgico).



Fig 1. Medicamentos autorizados y comercializados para la EA.

La **Inmunoterapia** se presenta como una de las líneas de investigación más prometedoras.



Una de las hipótesis más aceptadas es la hipótesis amiloide. La formación de placas por agregación del péptido beta-amiloide provoca cambios en la estructura del citoesqueleto, degeneración axonal, defectos en las sinapsis neuronales e incluso la muerte neuronal.

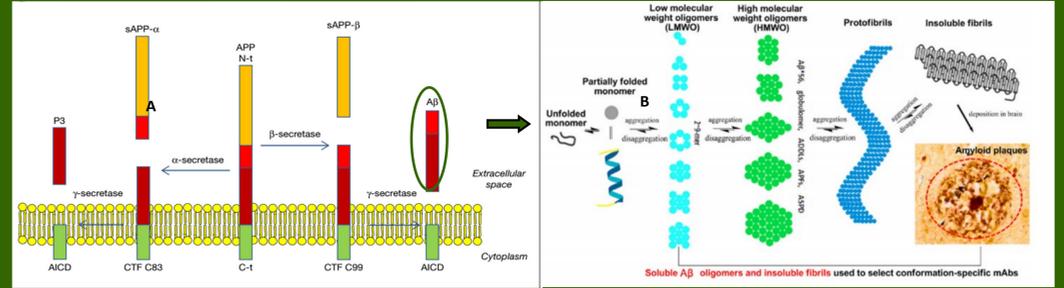


Fig 2. (A) Vías de metabolización del péptido precursor amiloide (APP). (B) Formación de placas amiloides. Distintas dianas péptido Aβ.

Otra proteína relacionada con EA es la proteína Tau. La hiperfosforilación de Tau reduce su afinidad por enlazarse con los microtúbulos, provocando la agregación de las proteínas, constituyendo filamentos helicoidales, que generan la pérdida de actividad sináptica y la muerte neuronal.

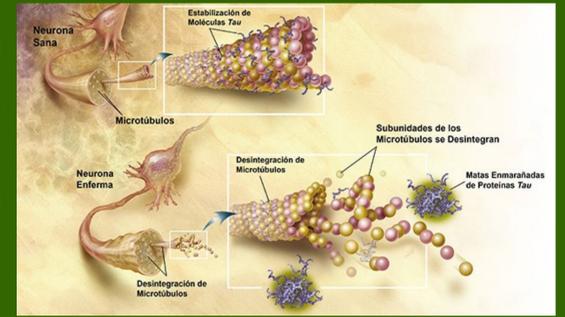


Fig 3. Proteína Tau en neuronas enfermas y sanas.

## Objetivos

1. Establecer contexto fisiopatológico y epidemiológico de la EA que justifique el interés por la búsqueda de tratamientos
2. Reunir información sobre las nuevas líneas de investigación basadas en inmunoterapia activa y pasiva.
3. Estudiar las ventajas e inconvenientes del posible uso de la terapia de anticuerpos en la enfermedad de Alzheimer.
4. Exponer el proceso de desarrollo de una vacuna eficaz contra la EA, analizando los desafíos y obstáculos encontrados en los ensayos clínicos.
5. Valorar la necesidad de continuar avanzando en el campo de la inmunoterapia como estrategia frente a la EA.

## Material y métodos

**Bases de Datos:** MEDLINE, medes, Google Scholar, PubMed, Cochrane Library.

**Artículos (2015-2017)**

**Descriptores:** "immunotherapy", "Alzheimer's vaccine", "Alzheimer's disease", "antibody therapies", "amyloid beta", "Tau".

## Resultados y discusión

### Inmunoterapia Pasiva frente a B-Amiloide

Existen evidencias clínicas (ensayos clínicos en fase II y III) que demuestran que la inmunoterapia pasiva, una de las líneas de investigación más desarrolladas, reduce la formación de las placas.

#### Ventajas

- La cantidad específica de anticuerpos administrados es conocida.
- Especificidad.
- Aclaramiento más rápido en caso de efectos tóxicos.

#### Inconvenientes

- Baja penetración de Ac a través de la barrera hematoencefálica.
- La elección del Ag adecuado y que la respuesta sea efectiva es complejo
- Elevado coste producción

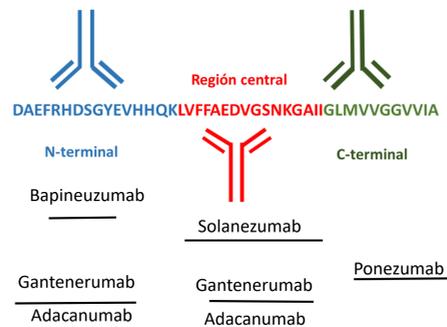


Fig 5. Distintas regiones de la secuencia Aβ utilizada como antígenos y mAbs derivados.

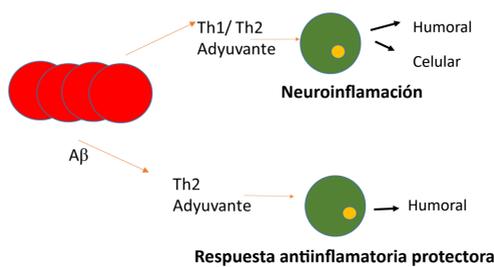
Tabla 1. Inmunoterapia pasiva: ensayos clínicos

Fármaco	Tipo de Ac	Resultados	Fase
Bapineuzumab	IgG1 monoclonal humanizada	Suspendido por efectos adversos (encefalitis).	Fases III
Solanezumab	IgG1 monoclonal humanizada	Reducción deterioro cognitivo en EA leve.	Fase III
Gantenerumab	IgG1 monoclonal humanizada	Se une a las formas agregadas y promueve fagocitosis.	Fase III
Crenezumab	IgG4 monoclonal humanizada	Inhibe agregación placas y promueve disgregación.	Fase II
Aducanumab	IgG1 monoclonal humana	Relación dosis y tiempo dependiente en reducción placas. Seguridad aceptable.	Fase III
Octagam IVIG	Ac policlonal humano	La eficacia no resultó ser la esperada.	Fase II

### Inmunoterapia Activa frente a B-amiloide

Se utilizan proteínas completas o fragmentos de ellas que estimulen la producción de anticuerpos por las células B.

Se busca una vacuna efectiva que induzca Th2 a la vez que inhibe las respuestas Th1 y Th17.



Ventajas	Inconvenientes
Principal forma prevención EA	Relacionado con la inmunosenescencia dependiente de la edad
Menor número de vacunaciones	Anticuerpos policlonales: potenciales efectos adversos duraderos
Alcance relacionado con la amplitud de la respuesta inmune	La diversidad de las respuestas podría generar efectos de tipo autoinmune

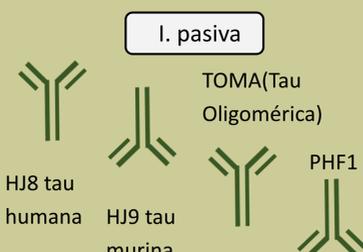
Vacuna	Inmunógeno	Transportador	Adyuvante	Resultado
AN1792	Aβ <sub>1-42</sub>	Ninguno	QS-21	Efectos adversos graves
CAD106	Aβ 1-6	VLP Qβ fago	Ninguno	Induce RI sin producir encefalitis
ACI-24	Péptido tetra-palmitoilado Aβ <sub>1-15</sub>	Vacuna liposomal	Lípido A mono-fosforilado	Formación de Ac específicos en lámina β
Aβ DNA Vac	DNA Aβ <sub>42</sub> + Aβ <sub>1-42</sub> Péptido	Ninguno	Ninguno	Ac frente a péptido lineal y oligómeros tóxicos

### Inmunoterapia frente a Tau

En relación a la **Inmunoterapia activa** encontramos dos ensayos en fase I:

Vacuna	Inmunógeno	Transportador	Adyuvante	Resultado
AADVAC1	Péptido tau sintético	KLH e hidróxido de aluminio		
ACI35	Péptido sintético de tau humana.	Vacuna liposomal		

Los resultados obtenidos en diversos estudios han demostrado que la i. pasiva frente a Tau es menos efectiva que la activa.



## Conclusiones

1. La inmunoterapia es una de las estrategias terapéuticas más prometedoras para la prevención y tratamiento de la EA.
2. Se ha demostrado que los anticuerpos aducanumab, crenezumab reducen el deterioro cognitivo.
3. En el desarrollo de las vacunas se han identificado inmunógenos y adyuvantes Th2 que inducen una respuesta adecuada.
4. La principal limitación de estos tratamientos son las graves reacciones adversas (encefalitis) y la inmunosenescencia.

## Bibliografía

1. Sterner RM, et al .Active vaccines for Alzheimer Disease Treatment. JAMDA.2016;17:862e11-862e15
2. Godyn J et al .Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials.Pharmacological Reports.2016;68:127-138.
3. Montoliu-Gaya L et al. Aβ-Immunotherapeutic strategies: a wide range of approaches for Alzheimer's disease treatment. Expert Reviews in Molecular Medicine.2016; 18(13):1-15.
4. Marciani DJ. A retrospective analysis of the Alzheimer's disease vaccine progress- The critical need for new development strategies. JNC.2016; 137:687-700