

# TRATAMIENTOS DEL ALZHEIMER Y SUS AVANCES

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. FACULTAD DE FARMACIA.

Joaquín López de la Reina Losada. Trabajo Fin de Grado 2019-2020



## INTRODUCCIÓN

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

### Antecedentes:

- Diagnosticada por primera vez por el neuropsiquiatra Alois Alzheimer, y primero en detectar placas seniles proteicas y ovillos neurofibrilares en el cerebro de una paciente.
- Hasta 1983 no se identificaron concretamente las proteínas  $\beta$ -amiloideas en las placas seniles y las proteínas tau hiperfosforiladas en los ovillos neurofibrilares.
- Actualmente ambas lesiones siguen siendo la teoría más firme de etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer.

### Epidemiología:

- El Alzheimer es una patología neurodegenerativa que afecta directamente a las capacidades cognitivas y de memoria del paciente.
- Hasta el 70% de las demencias son causadas por el Alzheimer, principalmente en mayores de 65 años, y constituye un gran problema tanto social como económico.
- El Alzheimer, además del componente genético en su desarrollo, influyen factores como la edad, el sexo, el tabaco, la dieta, etc.

### Anticolinesterásicos: (8)

- Las lesiones cerebrales provocan descenso de receptores nicotínicos cerebrales.
- Anticolinesterásicos aumentan concentración de acetilcolina para compensar éste descenso de receptores nicotínicos.
- *Rivastigmina*, *Galantamina* y *Donepezilo* son los principales anticolinesterásicos usados actualmente.

### Antagonistas NMDA: (9)

- La sobreactivación de canales NMDA es otra alteración en el Alzheimer, y está involucrada en la muerte neuronal.
- La sobreactivación provoca un exceso de entrada de  $Ca^{2+}$  en las células neuronales, produciéndose excitotoxicidad y la consiguiente muerte neuronal.
- El tratamiento de elección para contrarrestar ésta alteración es la *memantina*.

■ Objetivo actual es buscar nuevos tratamientos que consigan revertir la patología del Alzheimer.

- Anticuerpos monoclonales anti proteína  $\beta$ -amiloide: revertir formación de placas seniles.
- Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5): parar apoptosis neuronal y ayudar a vasodilatación y oxigenación cerebral.



TRATAMIENTOS ACTUALES

NUEVOS TRATAMIENTOS Y AVANCES

Conocimiento de potenciales aplicaciones en el Alzheimer de los inhibidores de la PDE-5, en reciente investigación.

Describir y recopilar datos de ensayos y mecanismos de nuevos fármacos en líneas de investigación o de comercialización para revertir los síntomas del Alzheimer, como anticuerpos monoclonales anti-proteína  $\beta$ -amiloide

## OBJETIVOS

Describir mecanismos fisiológicos y fármacos actualmente comercializados para el tratamiento del Alzheimer.

Conocimiento del impacto económico y la morbilidad del Alzheimer, junto con sus factores de riesgo

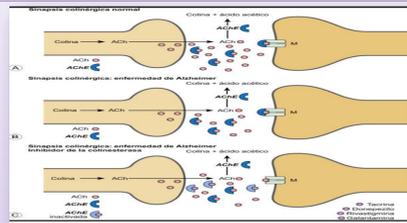


IMAGEN 1. Mecanismo de acción de anticolinesterásicos.

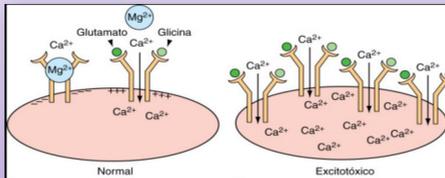


IMAGEN 2. Mecanismo de excitotoxicidad por sobreactivación de canales NMDA

## MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica de artículos científicos extraídos de las siguientes fuentes:

Google Académico

ClinicalKey®

PubMed

SciELO

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### ANTICUERPOS ANTI $\beta$ -AMIELOIDE (12)

	Bapineuzumab (AAB-001)	Solanezumab (LY-2062430)	Aducanumab (BIIB-037)	Gantenerumab
Laboratorios	Pfizer, Johnson&Johnson	Eli Lilly	Biogen/Neurimmune	Roche/Genentech
Zona de unión	Extremo N-terminal	Dominio medio	Extremo N-terminal	Extremo N-terminal y dominio medio
Origen	Murino humanizado	Murino humanizado	Humano	Humano
Tipo de anticuerpo	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1
Objetivo	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
Mecanismo de acción	Ayuda a aclaramiento de proteína $\beta$ -amiloide mediado por la microglia	Secuestro de $\beta$ -amiloide soluble monomérica	Ayuda a aclaramiento de proteína $\beta$ -amiloide mediado por la microglia	Ayuda a aclaramiento de proteína $\beta$ -amiloide mediado por la microglia
Resultados de ensayos	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 ensayos 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
Criterios de inclusión de biomarcadores amiloideos en ensayos	Ninguna	Ninguna	Líquido cefalorraquídeo	Placa $\beta$ -amiloide
Ensayos planificados o en curso	---	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
Tasa de anomalías de imagen relacionadas con el beta-amiloide	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 1. Principales características de algunos anticuerpos monoclonales  $\beta$ -amiloide.

### Bapineuzumab:

- ✓ Fase I: dosis ascendentes de 0,5, 1,5 o 5 mg/Kg en 30 pacientes con Alzheimer leve o moderado.
- ✓ Fase II: dosis ascendentes de 0,5, 1 y 2 mg/kg, se midieron ADAS-Cog y el DAD. Portadores ApoE4 son factor de riesgo genético para Alzheimer y no presentan ningún tipo de efecto beneficioso tras el tratamiento, y desarrollan con más frecuencia efectos adversos ARIA-E y ARIA-H.
- ✓ Fase III: dos grupos (portadores y no portadores de ApoE4). Leves reducciones de  $\beta$ -amiloide en no portadores, pero no eficaces.

### Aducanumab:

- ✓ Primeros ensayos con dosis ascendentes de 1,3, 6 y 10 mg/Kg en 165 pacientes con Alzheimer leve, mostraron gran reducción (los de dosis más altas) de las placas  $\beta$ -amiloide,
- ✓ Fase III: dos ensayos (ENGAGE y EMERGE) con pacientes con Alzheimer leve y PET amiloide positivo. Resultado primario fue CDR-SB (escala 0 a 3) y resultado secundario fue MMS. Solo en EMERGE hubo mejora del 23% de los resultados en comparación con el placebo y 35% de ARIA-E.

### Solanezumab:

- ✓ Fase II: una única dosis, no con distintas dosis simultáneamente en distintos grupos de pacientes como en otros ensayos, a 16 pacientes con enfermedad de Alzheimer leve-moderada. Fue bien tolerado.
- ✓ Fase III: ensayos doble ciego de fase III EXPEDITION y EXPEDITION 2, y ensayo adicional EXPEDITION-EXT. Se vio que los beneficios no eran mayores que los de los inhibidores de la acetilcolinesterasa.

### Gantenerumab:

- ✓ Fase I: dosis de 50 y 200 mg y placebo a 16 pacientes por vía intravenosa con enfermedad de Alzheimer leve de entre 50 y 90 años.
- ✓ Fase II: se realizó con 210 pacientes con dosis de 225mg por vía subcutánea durante 4 semanas.
- ✓ Fase III: 770 pacientes de 50 a 85 años por vía subcutánea con dosis de 225 mg o 105 mg cada 4 semanas durante 104 semanas.

### INHIBIDORES PDE-5 (11)

- Mejoran circulación sanguínea cerebral por provocar vasodilatación mediada por NO.
- Inhiben estrés oxidativo por inhibir vías de muerte celular mediadas por MAP kinasas.
- Activan vía CREB implicada en procesos de aprendizaje y memoria
- Están en investigación actualmente.

## CONCLUSIONES

■ 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.

■ 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. Esto provoca que el avance de la farmacología destinada a ésta patología esté bastante estancada actualmente.

■ 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.

## BIBLIOGRAFÍA

■ Andrew E. Budson M.D. y Paul R. Solomon Ph.D. Pérdida de memoria, Alzheimer y demencia, Capítulo 16, 160-173.

■ Massachusetts General Hospital. Tratado de Psiquiatría Clínica. Camprodón, Joan A., MD, MPH, PhD; Roffman, Joshua L., MD, MMSc, 2018.

■ Van Dyck, C. H. (2018). Anti-Amyloid- $\beta$  Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. *Biological Psychiatry*, 83(4), 311-319.

■ 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.



VER AHORA

Para ver bibliografía completa, escanear código QR.