



FACULTAD DE FARMACIA UCM

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL ALZHEIMER



Escanear el código QR para ver el trabajo completo

Gómez Sastre, Patricia Luisa patgom05@ucm.es

INTRODUCCION

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 fármacos autorizados y comercializados 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 traten directamente la etiología de la enfermedad del Alzheimer.

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-amiloidea y concretamente anticuerpos monoclonales anti-amiloides.

En la siguiente figura se resumen las dos principales vías del metabolismo de la proteína APP responsable, según la teoría amiloide de la formación de placas amiloides.

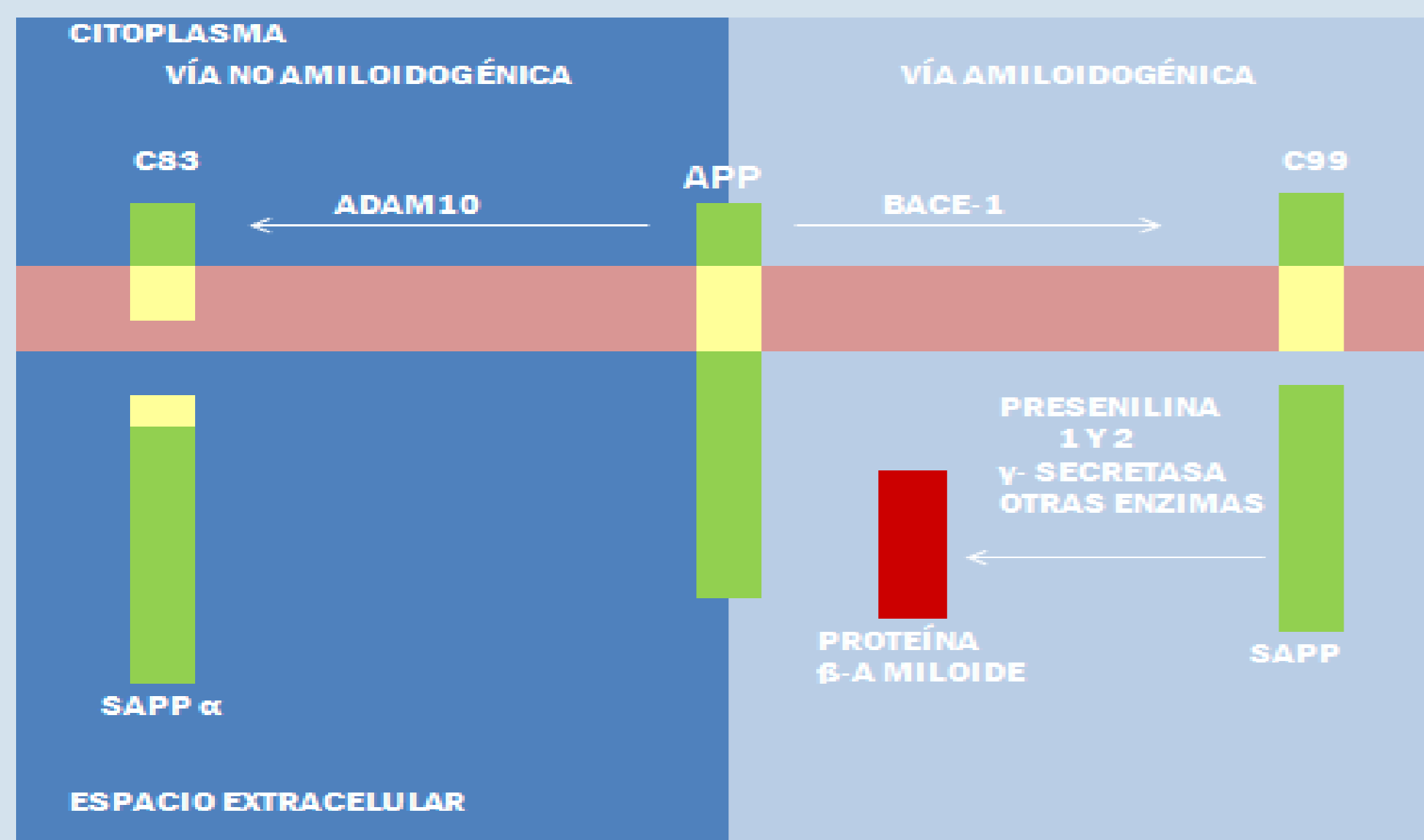


Figura 1. Metabolismo de APP por vía no amiloidogénica y por vía amiloidogénica. ADAPTADO DE 5

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre perspectivas en terapia farmacológica anti-amiloidea en fase de desarrollo clínico, centrada en anticuerpos monoclonales anti-amiloides, 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 Buca (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.

CONCLUSIONES

1. La teoría β -amiloide ha supuesto grandes avances en la investigación para encontrar nuevas estrategias terapéuticas que frenen la EA.

2. La inmunización pasiva ha demostrado resultados con baja o ninguna mejora en la cognición y funcionalidad en los pacientes, probablemente se debe a que éstos fármacos 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.

3. Esto supone que si se consiguieran desarrollar técnicas de diagnóstico precoz, 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.

4. También sería importante avanzar en la investigación de las causas de la aparición de ARIA como efecto secundario a este tipo de tratamientos ya que supone uno de los principales inconvenientes en el uso de éstos fármacos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La inmunoterapia pasiva con anticuerpos monoclonales anti-amiloides 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.⁴ 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.

Tabla 1. Resumen de estudios de los principales anticuerpos monoclonales anti-amiloides utilizados en ensayos clínicos en fases I, II y III. Extraído de 5

Fármaco	Tipo de anticuerpo monoclonal	Diana	Fase del estudio	Resultados
Bapineuzumab	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 ab 3-6	IB	Disminuye los niveles de AB en pacientes con Alzheimer de prodrómico a leve
Ban-2401	humanizado	Ab 1-42. mutacion del artic. protofibrillas.	I	No hay resultados

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.

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

Fármaco	Bapineuzumab	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 10 y 11	Extraído de 12	Extraído de 13

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.

Sería por tanto 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.

BIBLIOGRAFÍA

- 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>.
- Alzheimer's disease and the Brain. Alzheimer's Association. Accessed May 2016.
- Alzheimer's Disease Research. Plaques and Tangles. Bright Focus website. <http://www.brightfocus.org/alzheimers/infographic/amyloid-Plaques-and-neurofibrillary-tangles>. Accessed May 2016.