



GRADO EN FARMACIA UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ



Estrategias inmunológicas en la terapia de la enfermedad de Alzheimer

TRABAJO FIN DE GRADO

Sant Joan d'Alacant
Junio 2023

Autora: Alexia Alcaraz Sforza

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutora: Ani Gasparyan Hovhannisyan

ÍNDICE:

1. Resumen	3
2. Introducción	4
○ ¿Qué es la demencia y la enfermedad de Alzheimer?	4
○ Etapas	5
○ Factores de riesgo	6
○ Escalas para medir el deterioro cognitivo	7
○ Neuropatología en la enfermedad de Alzheimer	10
○ Tratamiento en la enfermedad de Alzheimer	11
3. Objetivos	13
4. Materiales y métodos	13
5. Resultados	15
○ Diana terapéutica: proteína TAU	15
○ Diana terapéutica : proteína beta-amiloide	20
○ Vacunas	25
6. Discusión	27
7. Conclusiones	28
8. Bibliografía	29

RESUMEN:

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa cada vez más habitual en la población. Debido a la baja eficacia del tratamiento, la EA puede convertirse en una de las patologías más prevalentes. La neuropatología de la enfermedad se caracteriza por estar causada por la proteína TAU y la proteína beta-amiloide que dan lugar a ovillos neurofibrilares y placas seniles respectivamente. El tratamiento que existe en la actualidad no se encarga de modificar el curso clínico de la enfermedad si no a mejorar el deterioro cognitivo.

El objetivo de esta revisión es recopilar información acerca de las innovadoras inmunoterapias contra la enfermedad.

Los resultados se han podido dividir en dos apartados. Uno dedicado a la terapia inmunológica contra la proteína TAU y el otro apartado orientado hacia la proteína beta-amiloide.

La información recopilada sugiere que la inmunoterapia es una rama de investigación interesante que podría cambiar el rumbo de la enfermedad. La mayoría de las terapias aún están en fases de investigación, por lo que se necesitarán más datos que aseguren la eficacia y seguridad de estos fármacos.

INTRODUCCIÓN:

El Alzheimer es una **epidemia creciente**. Se cree que en todo el mundo hay 46,8 millones de personas que viven con esta enfermedad u otras demencias. Para el año 2030, si no se producen descubrimientos novedosos, se prevé un aumento, alcanzando casi los 74,7 millones. Para el 2050, las tasas podrían superar los 131,5 millones. Cada 3,2 segundos, un nuevo caso de demencia ocurre en algún lugar del mundo.

Según las estadísticas mundiales del *Global Burden Disease Study*, la enfermedad de Alzheimer (EA) se ha convertido en una de las enfermedades de creciente impacto, siendo una de las 50 causas principales de pérdida de la vida en el periodo entre 1990 y 2013.



Figura 1. Datos rápidos - Alzheimer's Association

¿Qué es la demencia y la enfermedad de Alzheimer?

Según la revista *Alzheimer's Disease International*, la **demencia** es un término general para un conjunto de síntomas causados por trastornos que afectan el cerebro y tienen un impacto en la memoria, el pensamiento, el comportamiento y las emociones.

La Organización Mundial de la Salud define la **(EA)** como una enfermedad neurodegenerativa de etiología desconocida caracterizada por un deterioro

progresivo de la memoria y la función cognitiva, que representa aproximadamente el 50-75% de todos los casos de demencia. Es la principal causa de demencia entre los adultos mayores. ⁽¹⁾

Es una enfermedad de compleja patogenia, a veces hereditaria, que se caracteriza desde el punto de vista anatómico, por pérdida de neuronas y sinapsis y la presencia de placas seniles y de degeneración neurofibrilar. Clínicamente se expresa como una demencia de comienzo insidioso y lentamente progresiva, que habitualmente se inicia con fallas de la memoria reciente y termina con un paciente postrado en cama, totalmente dependiente. ⁽²⁾

Etapas

Como se ha comentado previamente, la EA es una enfermedad lentamente progresiva, y en su evolución pueden reconocerse **3 etapas**. La primera se caracteriza por las fallas de memoria, pero con una sintomatología ligera o leve; el paciente mantiene su autonomía y sólo necesita supervisión cuando se trata de tareas complejas. En la segunda se agregan trastornos del lenguaje, apraxias¹ y un síndrome de Gertsman². Se trata de síntomas de gravedad moderada, donde el paciente depende de un cuidador para realizar las tareas cotidianas. Y en la tercera el paciente queda incapacitado, postrado en cama y es completamente dependiente. Por supuesto, los límites entre las etapas son imprecisos, pero esta clasificación puede ser útil para clarificar la evolución de los pacientes.

Los síntomas más comunes de la enfermedad son alteraciones del estado de ánimo y de la conducta, pérdida de memoria, dificultades de orientación, problemas del lenguaje y alteraciones cognitivas. La pérdida de memoria llega hasta el no reconocimiento de familiares o el olvido de habilidades normales para el individuo. Otros síntomas son cambios en el comportamiento como arrebatos

¹ La **apraxia** es la incapacidad para realizar tareas que requieren recordar patrones o secuencias de movimientos.

² El **síndrome de Gerstmann** es un trastorno neurológico muy poco frecuente que se caracteriza por la asociación específica de acalculia, agnosia digital, desorientación izquierda-derecha, y agrafia.

de violencia. En las fases finales se deteriora la musculatura y la movilidad, pudiendo presentarse incontinencia de esfínteres.

En la EA es frecuente que existan trastornos conductuales, entre las que destacarían: la depresión, delirios lúcidos, estados confusionales, trastornos del sueño, acatisia³, y ansiedad. (2,3)

Factores de riesgo

Hoy en día se pueden dividir los factores de riesgo de padecer demencia en **modificables** y **no modificables**. Estos últimos comprenden básicamente la edad y los factores genéticos.

El único factor que implica un riesgo claramente demostrado de padecer la enfermedad es la **edad**. Mientras que aproximadamente un 5 % de las personas de más de 65 años padecen la enfermedad, este porcentaje aumenta progresivamente a medida que se estudian personas de edades más avanzadas. En personas de 85 a 90 años, el porcentaje se sitúa alrededor del 40-50 %.

En cuanto a los factores no modificables, se encuentra el gen que codifica para la **apolipoproteína APO- E**. Este gen codifica para una proteína que transporta el colesterol en el torrente sanguíneo. Existen tres formas (alelos) del gen APOE - e2, e3 o e4 -. Tener la forma e4 de APOE, se ha relacionado con un mayor el riesgo de desarrollar Alzheimer en comparación con tener la forma e3. Mientras que la presencia de la forma e2, podría disminuir el riesgo comparado con tener la forma e3.

En cuanto a la variable del **sexo**, la vulnerabilidad por desarrollar EA es mayor en las mujeres que en hombres. La enfermedad progresa más rápidamente en mujeres que en hombres después del diagnóstico ya que el estrógeno protege el cerebro de la mujer cuando es más joven, pero que esos beneficios decaen, al igual que el estrógeno, después de cierta edad.

³ La **acatisia** es una ansiedad motora que les impide permanecer tranquilos en un lugar, que los obliga a ir de una pieza a otra, a sentarse y levantarse en forma incesante, a caminar sin descanso, incluso cuando necesitan ayuda para hacerlo.

Por otro lado, encontramos los factores de riesgo modificables que son aquellos que dependen del individuo, su modo y calidad de vida que tenga. Estos pueden ser: la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la obesidad, tabaquismo, la inactividad física, la depresión, alcoholismo, entre otros. ^(4,5)

Escalas para medir el deterioro cognitivo

Una de las escalas más conocidas es la escala **GDS de Reisberg** que se publicó en los años 80 y se la denomina así por las siglas de su nombre original en inglés: *Global Deterioration Scale*, dicho en castellano: escala de deterioro global. Se suele hacer referencia a ella aludiendo al nombre del neurólogo americano que la desarrolló: Barry Reisberg. La escala GDS contempla 7 fases que, desde la normalidad (GDS 1) a la etapa más grave (GDS 7), define el continuo progreso de la evolución de la enfermedad.

El mismo Dr. Reisberg, unos años después de la GDS, publicó la escala **FAST** (del inglés *Functional Assessment Staging*, en castellano: estadiaje de la evolución funcional). Esta escala aporta a la GDS una división de las fases 6 y 7 reflejando la progresiva incapacidad de la persona enferma para el mantenimiento de las actividades básicas de la vida diaria.

Estas escalas tienen su base en la teoría de la **retrogénesis**. Según esta teoría, las alteraciones patológicas que suceden en el cerebro de alguien con EA conllevan un patrón de cambios cognitivos y conductuales que siguen, aproximadamente, el orden inverso al del desarrollo normal infantil. Es decir, aquellas capacidades y habilidades que se adquirieron más tardíamente durante el desarrollo están entre las primeras que se pierden con el Alzheimer y, viceversa, aquellas adquiridas más tempranamente son de las últimas en verse afectadas por esta enfermedad. ^(5,6)

En la siguiente tabla se puede observar las fases funcionales del desarrollo de los niños y como ocurre a la inversa en la enfermedad de Alzheimer. ⁽⁵⁾

Edad aproximada	Habilidades adquiridas	Habilidades perdidas	Fase Alzheimer
12 + años	Mantiene una tarea	Mantiene un trabajo	incipiente
8 - 12 años	Manipula finanzas simples	Manipula finanzas simples	leve
5 - 7 años	Escoge la ropa adecuada	Escoge la ropa adecuada	moderada
5 años	Se pone la ropa sin ayuda	Se pone la ropa sin ayuda	moderada
4 años	Se ducha sin ayuda	Se ducha sin ayuda	grave
4 años	Va al lavabo sin ayuda	Va al lavabo sin ayuda	
3 - 4 ½ años	Controla la orina	Controla la orina	
2 - 3 años	Controla la defecación	Controla la defecación	
15 meses	Dice 5-6 palabras	Dice 5-6 palabras	muy grave
1 año	Dice una palabra	Dice una palabra	
1 año	Camina	Camina	
6 - 10 meses	Se sienta	Se sienta	
2 - 4 meses	Sonríe	Sonríe	
1 - 3 meses	Mantiene la cabeza	Mantiene la cabeza	

Tabla 1. Fases funcionales - Enfermedad de Alzheimer Del diagnóstico a la terapia

En esta tabla se detallan los aspectos más característicos de cada una de las fases y su equivalencia entre las escalas GDS y FAST. Mientras que la GDS hace más énfasis en los aspectos cognitivos, la FAST lo hace en los funcionales.^(5,6)

	ESCALA GDS	ESCALA FAST	GRADO ALZHEIMER
1	Ausencia de déficit cognitivo	Ausencia de déficit cognitivo	Normalidad
2	Quejas de memoria o de otras funciones cognitivas.	Déficit subjetivo en evocación de palabras o localización de objetos.	Deterioro cognitivo subjetivo
3	Disminución de la capacidad organizativa.	Déficit en tareas ocupacionales y sociales complejas y que generalmente lo observan los familiares y amigos.	Deterioro cognitivo leve
4	Déficits claros en el examen clínico. Deterioro cognitivo moderado.	Asistencia en tareas complejas, como gestión de finanzas o planificar la comida de una celebración.	Demencia leve
5	Deterioro cognitivo moderadamente grave. Dificultad en el recuerdo de detalles personales importantes.	Asistencia en la elección apropiada de la ropa dependiendo de la estación del año o la ocasión	Demencia moderada
6	Gran incapacidad para verbalizar episodios recientes de su vida. Puede olvidar el nombre del cónyuge. Frecuentes alteraciones conductuales. Deterioro cognitivo grave.	FAST 6a: Asistencia para vestirse	Demencia moderadamente grave
		FAST 6b: Asistencia para ducharse	
		FAST 6c: Asistencia para el uso adecuado del WC (tirar de la cadena, limpiarse...)	
		FAST 6d: Incontinencia urinaria	
		FAST 6e: Incontinencia fecal	
7	Pocas palabras inteligibles o incompetencia verbal. Deterioro cognitivo y motor muy grave.	FAST 7a: Habla limitada a una media docena de palabras	Demencia grave
		FAST 7b: Habla inteligible limitada a una palabra	
		FAST 7c: Pérdida de la capacidad de andar	
		FAST 7d: Pérdida de la capacidad de mantenerse sentado	
		FAST 7e: Pérdida de la capacidad de sonreír	
		FAST 7f: Pérdida de la capacidad de sostener la cabeza	

Tabla 2. Fases de la enfermedad de Alzheimer

Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer

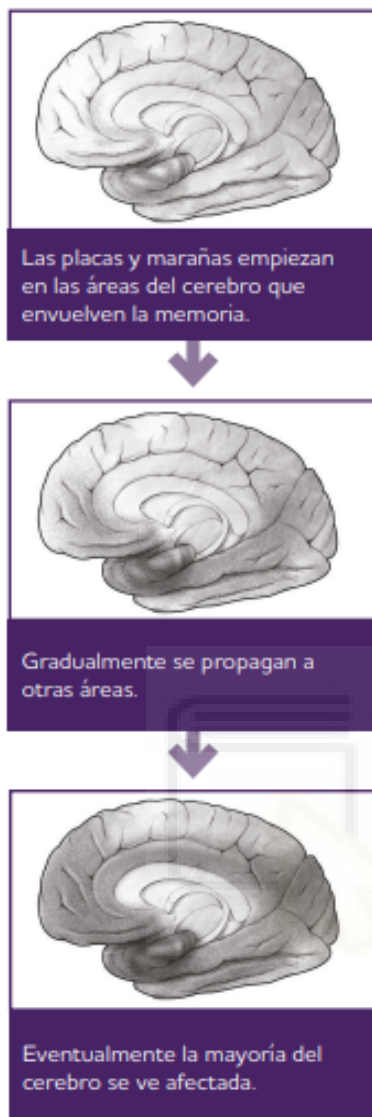


Figura 2. Evolución de la EA

La primera parte del cerebro dañada es la corteza entorrinal (estadio temprano o entorrinal). Posteriormente, a medida que aumenta el número de lesiones en la corteza entorrinal, se afecta el hipocampo y zonas límbicas (estadio límbico). Por último, se afecta la neocorteza (estadio isocortical). Esta clasificación es interesante y útil ya que establece una progresión de las lesiones en la EA y tiene una buena correlación clínica: el estadio entorrinal es asintomático; el estadio límbico se acompaña de un discreto deterioro cognitivo y el estadio isocortical se asocia con un deterioro severo y demencia.

A nivel neuroanatómico, la EA presenta una serie de características, siendo las más significativas la presencia de los ovillos neurofibrilares y placas seniles, la degeneración granovacuar y la angiopatía amiloide. Las características distintivas de la enfermedad de Alzheimer incluyen la formación de **ovillos neurofibrilares** que son fibras retorcidas de una proteína llamada “**tau**” que se acumula dentro de

las células y que se utiliza en el funcionamiento normal del cerebro. También la generación de **placas seniles** que son depósitos de un fragmento de proteína llamado beta amiloide que se acumula en los espacios extracelulares. Estos cambios dan como resultado la pérdida de la comunicación entre células y en última estancia su muerte. (4,7)

En cuanto a la **degeneración granovacuolar**, se caracteriza por la presencia de vacuolas en el interior de las neuronas. En la EA, estas lesiones se presentan exclusivamente en el hipocampo y en un núcleo llamado amígdala que se sitúan en la profundidad en el lóbulo temporal.

En la EA se observan numerosas alteraciones en los **sistemas de neurotransmisores**, que son las sustancias químicas que usan las neuronas para transmitir información de unas a otras. Entre estas alteraciones destaca especialmente una afección de los grupos de neuronas que usan la acetilcolina como transmisor. Se ha observado una clara relación entre el grado de afección de la transmisión colinérgica y el grado de demencia. Los grupos de neuronas que usan la acetilcolina como transmisor desempeñan un importante papel en la activación del cerebro y en las capacidades de memorización.

Y por último **angiopatía amiloide**, que constituye una alteración de las arterias de pequeño y mediano calibre de la corteza cerebral debida a la acumulación de sustancia amiloide en sus paredes. ⁽⁵⁾

Tratamiento en la enfermedad de Alzheimer

El tratamiento actual se basa principalmente en fármacos orientados a atenuar las alteraciones cognitivas, sin disponer aún de herramientas que puedan modificar el curso clínico de la enfermedad.

La principal premisa para mejorar el manejo clínico de los pacientes durante la evolución de la demencia consiste en establecer un **diagnóstico precoz**, pues ello permite la iniciación temprana del tratamiento farmacológico, propiciando así la reducción y/o estabilización del deterioro cognitivo, conductual y funcional. ⁽⁸⁾

Se ha probado la eficacia de fármacos **anticolinesterásicos** que tienen una acción inhibitoria de la colinesterasa, la enzima encargada de degradar la acetilcolina, el neurotransmisor que falta en el Alzheimer y que incide sustancialmente en la memoria y otras funciones cognitivas. Con todo esto se consigue mejorar el comportamiento del paciente en cuanto a la apatía, la iniciativa y la capacidad funcional y las alucinaciones, mejorando su calidad de vida.

El primer fármaco anticolinesterásico comercializado fue la tacrina, hoy en desuso por su hepatotoxicidad. Dentro de este grupo farmacoterapéutico existen 3 fármacos comercializados: donepezilo, rivastigmina y galantamina. Presentan un perfil de eficacia similar con parecidos efectos secundarios: alteraciones gastrointestinales, anorexia y trastornos del ritmo cardiaco.

La **memantina** tiene indicación en estadios moderados y severos de la enfermedad de Alzheimer. Su mecanismo de acción se basa en antagonizar los receptores NMDA (N-metilD-aspartato) glutaminérgicos. ⁽⁹⁾

Dado que los tratamientos actuales no previenen la progresión de la enfermedad es importante continuar la investigación con diferentes estrategias para mejorar la situación clínica de los pacientes. Algunas líneas de investigación se han centrado en revertir o interrumpir las 2 principales vías patológicas conocidas como son la formación de placas seniles y neurofibrilares. Un ejemplo son los inhibidores de la protein kinasa activada (MAPK) responsable de la hiperfosforilación de la proteína tau que podrían ser útiles para el tratamiento definitivo de la EA. ⁽⁸⁾

Por otro lado, la serotonina además de su función como antidepresivo, puede reducir las concentraciones de A β mediante la disminución de su producción. Los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** bloquean la recaptación de serotonina, aumentando su disponibilidad y se ha demostrado que reducen la producción de A β in vitro y en ratones con Alzheimer. Estudios en humanos también han demostrado que los pacientes previamente deprimidos que han sido tratados con ISRS tienen menos evidencia de depósitos de A β que aquellos que no han sido tratados.

Además, en un estudio en humanos jóvenes sanos, se demostró que una dosis aguda de citalopram redujo la cantidad de A β recién generado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y disminuyó las concentraciones de A β en LCR. En roedores, la administración de citalopram redujo significativamente la aparición de nuevas placas de A β y bloqueó el crecimiento de las placas amiloides existentes. El mantenimiento de bajas concentraciones de A β con cualquier agente, incluidos los ISRS, debería limitar la velocidad a la que se forman las especies tóxicas de A β . Por lo tanto, la reducción de las concentraciones de A β

en el SNC puede prevenir la acumulación patológica de amiloide y una cascada posterior de daño neuronal, lo que tendría un impacto importante en la prevención o la desaceleración de la progresión a la EA sintomática.⁽²³⁾

Uno de los abordajes que está en constante crecimiento en el campo de la farmacología es la **inmunoterapia** que consiste en la administración pasiva de anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente contra una proteína diana. De este modo, se consigue una respuesta inmunitaria sin necesidad de una reacción proinflamatoria mediada por células T. En el campo de la EA, se están llevando a cabo estudios clínicos con distintos fármacos dirigidos específicamente frente a la proteína beta amiloide o la proteína TAU. Además de reducir la carga amiloidogénica neuronal, mejora los déficits cognitivos. Bapineuzumab y solanezumab son dos de los anticuerpos monoclonales que han llegado a las fases más avanzadas.⁽¹⁰⁾

OBJETIVOS:

El **objetivo** principal de este trabajo es Identificar los mecanismos bioquímicos que desembocan en la Enfermedad de Alzheimer, que tendrán por ello un valor elevado como dianas terapéuticas y enumerar y describir las estrategias inmunológicas en la terapia de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS:

La **metodología** seguida para llevar a cabo el trabajo ha consistido en una revisión bibliográfica utilizando direcciones web de artículos científicos y bases de datos online como PubMed.

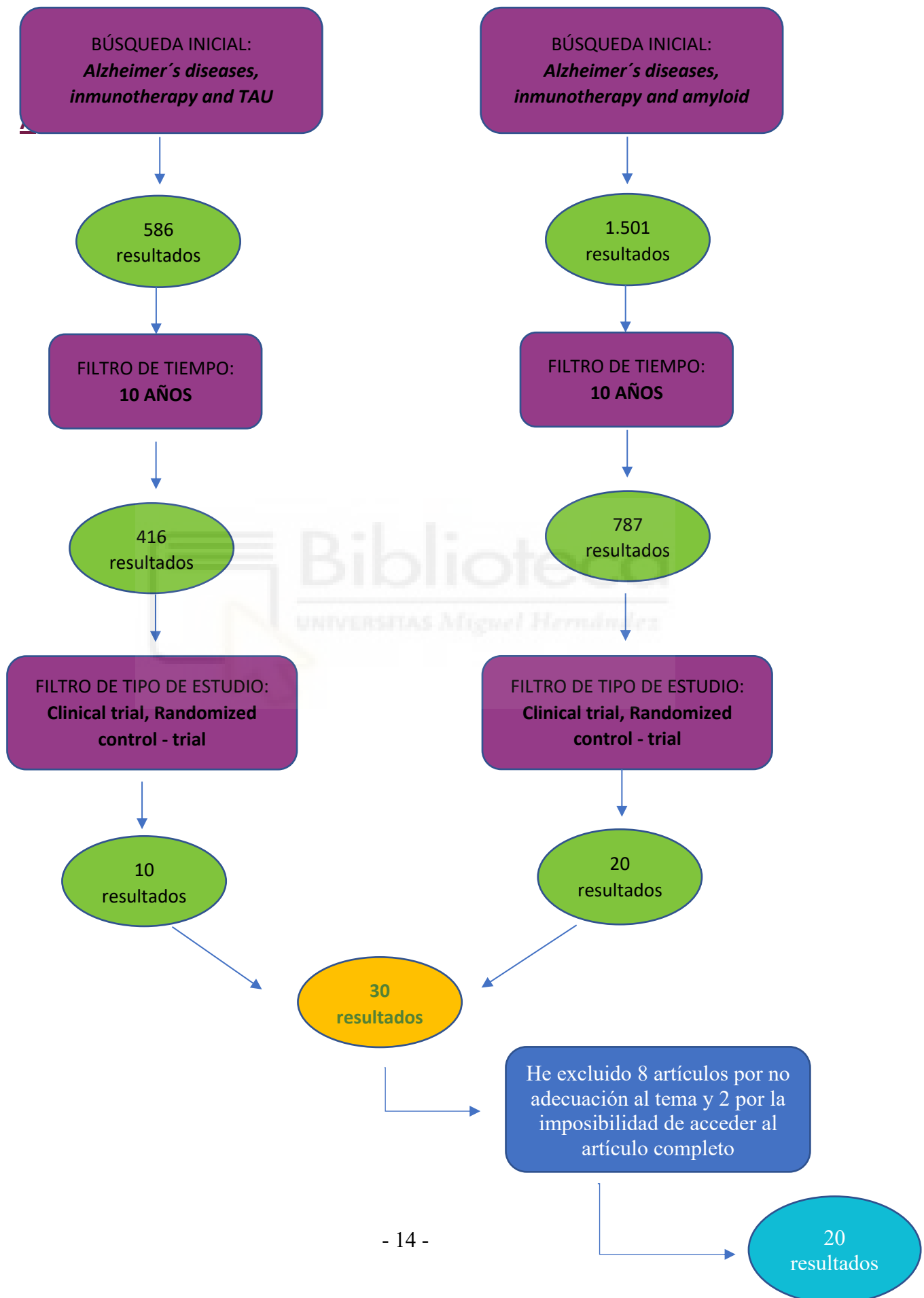
Los **términos** utilizados para llevar a cabo la búsqueda han sido los siguientes: *enfermedad Alzheimer, inmunoterapia, proteína TAU, amiloide.*

Además, se han utilizado unos **filtros** para seleccionar los artículos más interesantes para el trabajo y son los siguientes:

Tiempo: 10 años

Tipo estudio: clinical- trial, randomized control- trial.

El resultado de la búsqueda ha sido el siguiente:



RESULTADOS:

La EA se caracteriza por la acumulación de placas extracelulares que contienen péptido β -amiloide ($A\beta$) (placas seniles) y agregados intracelulares de TAU (ovillos neurofibrilares) en el cerebro.

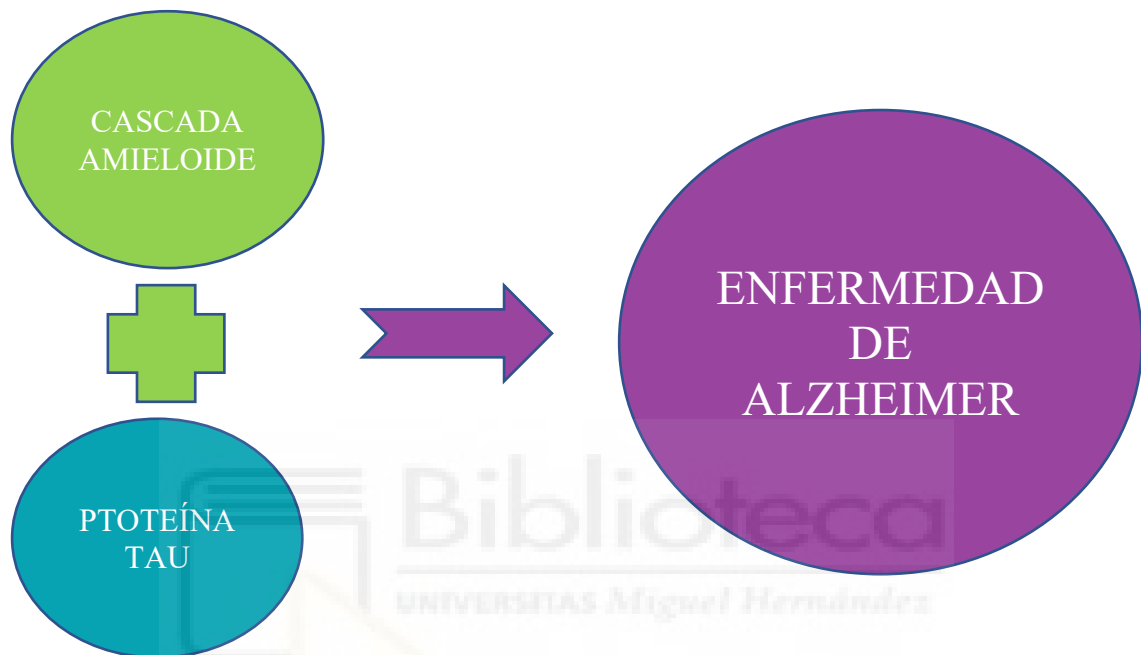


Figura 3. Mecanismos bioquímicos causales de la EA

El desarrollo de fármacos terapéuticos se ha centrado en gran medida en el bloqueo de estos mecanismos bioquímicos y serán expuestos a continuación.

Diana terapéutica: proteína TAU

Los esfuerzos de desarrollo de fármacos más recientes se dirigen a la proteína TAU, una proteína de unión a microtúbulos que se hiperfosforila y se agrega para formar el componente principal de los ovillos neurofibrilares. ⁽¹¹⁾

En la salud, la proteína TAU está íntimamente asociada con la dinámica de los microtúbulos, la plasticidad neuronal y el transporte axonal. En la enfermedad, a

través de la pérdida de función y la ganancia tóxica, la proteína TAU patológica conduce a daño sináptico, plasticidad neuronal reducida, desestabilización de microtúbulos y muerte neuronal. ⁽¹²⁾

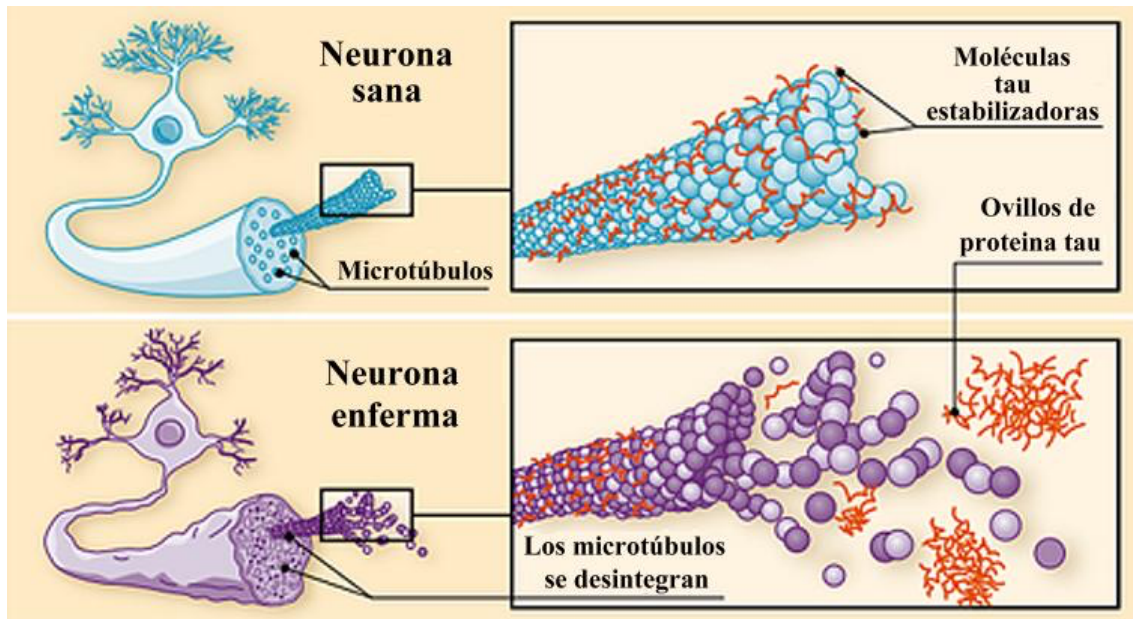


Figura 3. Papel de la proteína TAU en la EA.

La patología TAU se compone de una amplia gama de formas aberrantes de proteína TAU. Estos surgen a través de la modificación postraduccional de la proteína nativa. De estos, el truncamiento y la hiperfosforilación parecen ser clave para la transición de la proteína TAU fisiológica a su estado patológico.

Por un lado, las posibles formas patológicas de TAU son innumerables, porque las combinaciones de patrones de fosforilación y sitios de truncamiento descritos hasta la fecha son realmente innumerables. ⁽¹²⁾

Por otro lado, los cambios profundos que sufre TAU en la enfermedad crean características que pueden ser reconocidas inmunológicamente: la hiperfosforilación conduce a la aparición de nuevos fosfoepítos; el truncamiento conduce a la pérdida de epítos⁴ en el extremo N y/o C de la molécula TAU, pero crea nuevos epítos conformacionales en el resto de la proteína a través de un cambio conformacional global de la molécula. ⁽¹²⁾

⁴ Es el sitio o porción inmunodominante de un antígeno, a través del cual se une con un anticuerpo o con un receptor del linfocito T. ⁽¹⁶⁾

No todas las especies patológicas de TAU necesitan contener el extremo-N y, de hecho, a menudo no lo hacen. Por lo que las terapias que se centran en los epítomos de destino N-terminal que no son específicos de TAU patológica, buscan prevenir la propagación de TAU y posiblemente también reducir su nivel fisiológico. Los riesgos aquí son dos: muchas TAU patológicas que no tienen el extremo N escapan a la atención de estos compuestos y continúan propagándose; además, la reducción de TAU saludable puede ser perjudicial. ⁽¹²⁾

Además, en pacientes con EA, la propagación de la patología TAU sigue circuitos de redes neuronales, lo que sugiere un mecanismo de transmisión transináptico. La inmunoterapia anti-TAU busca interceptar esta proteína en el espacio extracelular del cerebro y atenuar la propagación de célula a célula de TAU anormal. ⁽¹¹⁾

Todas las formas de TAU capaces de agregación contienen el MTBR⁵, y es a través de esta región que la proteína se agrega a los microtúbulos pudiendo desestabilizar los microtúbulos y causar daño celular.

Las inmunoterapias dirigidas al MTBR tienen el potencial de dirigirse a todas las formas agregadas de TAU, ya sea truncados o no, y debido al cambio conformacional de esta región en tau mal plegada, la discriminación entre TAU sana y enferma es factible. ⁽¹²⁾

Este epítipo (MTBR) es la diana terapéutica de la vacuna **AADvac1**. La inmunoterapia activa de esta vacuna, produjo una mejora del deterioro neuroconductual de los animales transgénicos, así como una reducción de la patología neurofibrilar y de la proteína TAU. Se investigó en un primer estudio en humanos en pacientes con demencia por EA de leve a moderada, con resultados alentadores tanto en seguridad como en inmunogenicidad. Dado que la EA es un trastorno crónico, se espera que las terapias potenciales también tengan que

⁵ Región de unión a microtúbulos.

aplicarse durante largos periodos de tiempo, y que sus efectos se manifiesten como un cambio en el curso del deterioro provocado por la enfermedad.

La respuesta de anticuerpos IgG inducida por AADvac1 persistió durante 6 meses sin vacunación, aunque disminuyó a < 20 % de los valores alcanzados anteriormente. La revacunación restableció los niveles previos de anticuerpos y los pacientes con una respuesta inicial de anticuerpos más alta continuaron mostrando valores altos de IgG durante todo el estudio. En base a estos hallazgos, se indican dosis de refuerzo más frecuentes en estudios futuros para mantener niveles más altos de anticuerpos. Se detectaron anticuerpos generados por AADvac1 en el LCR de los pacientes del estudio, lo que demuestra que pueden pasar al SNC.

El perfil de seguridad de AADvac1 durante una duración total del tratamiento de 96 semanas fue favorable, siendo las reacciones locales en el lugar de la inyección el único evento adverso claramente relacionado con el tratamiento. No se observó correlación entre la fuerza de la respuesta inmune y los eventos adversos. Esto marca a AADvac1 como un compuesto adecuado para el tratamiento de pacientes durante largos periodos de tiempo.

Los resultados del estudio sugieren que los pacientes que tenían niveles más altos de títulos de IgG inducidos por AADvac1 tenían una disminución menor en los síntomas de la EA. Esto fue especialmente notable cuando los pacientes tenían altos niveles de títulos de IgG en comparación con la gravedad de su enfermedad. Estos hallazgos implican que existe un efecto dependiente de la dosis de los anticuerpos inducidos por AADvac1 en el deterioro cognitivo asociado con la EA.

Esto implica que el tratamiento con AADvac1, un agente que induce la producción de anticuerpos IgG, puede tener un efecto protector en los pacientes con EA. Cuanto más altos sean los niveles de IgG inducidos por AADvac1 en el organismo de los pacientes, especialmente en relación con la gravedad de su enfermedad, menor será la disminución cognitiva experimentada.

Los pacientes con títulos de anticuerpos más altos tenían una tendencia a una atrofia cerebral más lenta y un deterioro cognitivo menor. ⁽¹²⁾

Aunque el mecanismo de propagación de TAU no se comprende por completo, muchos informes sugieren que la liberación de TAU extracelularmente en las hendiduras sinápticas es en gran parte responsable de la propagación neuronal de célula a célula y estaría disponible para la interceptación y eliminación por parte de un anticuerpo monoclonal. **Semorinemab** es un anticuerpo IgG4 en desarrollo clínico para el tratamiento de la EA. Semorinemab se une a todas las isoformas de empalme TAU y TAU patológica de pacientes con EA. Los estudios sugieren que semorinemab se une a las formas extracelulares de TAU, incluidas las formas patológicas (hiperfosforiladas y/o agregadas), y por lo tanto ralentiza la propagación neuronal de célula a célula de TAU patológica. Este fármaco previene la captación de TAU oligomérica por neuronas y muestra actividad neuroprotectora en cultivo celular.

Un anticuerpo anti-TAU con actividad de función efectora completa puede contribuir indeseablemente a la neurotoxicidad al unirse los complejos de anticuerpo-TAU a la microglía y, posteriormente, causar la liberación de citocinas proinflamatorias. Los resultados de los experimentos de cocultivo neuronal-microglial sacados de un estudio confirmaron un efecto protector de semorinemab como IgG4, que tiene una actividad de función efectora más baja en comparación con semorinemab como IgG1. Aunque reconocemos la limitación de los modelos de cultivo in vitro para recapitular la situación in vivo, esta característica también puede ser importante para los resultados clínicos y la seguridad en humanos con EA, donde se cree que la desregulación inflamatoria del SNC desempeña un papel. ⁽¹¹⁾

Otro estudio, tenía como objetivo principal evaluar la eficacia del **bapineuzumab** intravenoso, en comparación con el placebo, midiendo el cambio desde el inicio hasta la semana 78 en la subescala cognitiva de la Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer y la Evaluación de Discapacidad para la Demencia. Los objetivos secundarios clave fueron las evaluaciones de los cambios de tres biomarcadores de enfermedades: carga de amiloide en el cerebro, concentraciones de fosfo-TAU en el líquido cefalorraquídeo y volumen de todo el cerebro. El tratamiento con bapineuzumab indujo reducciones dependientes de la exposición en la carga de amiloide cerebral. Los efectos sobre las

concentraciones de p-TAU en el LCR fueron significativos solo en los portadores de APOE*E4. Aunque los resultados de biomarcadores en el estudio de portadores sugieren que bapineuzumab puede modificar la acumulación de A β y un biomarcador posterior (fosfo-TAU), ninguno de los ensayos mostró un beneficio de bapineuzumab con respecto a los resultados clínicos. ^(13,14)

Otro de los estudios indica que diferentes poblaciones **microgliales** coexisten en el cerebro de la enfermedad de Alzheimer, y que el estado inflamatorio local dentro de la materia gris está relacionado de manera importante con la patología TAU. Después de la inmunización con amiloide- β , el estado funcional microglial se altera en asociación con una reducción de amiloide- β y patología TAU. Los resultados sugieren que, a largo plazo, la inmunoterapia con amiloide- β da como resultado una regulación a la baja de la activación microglial y reduce potencialmente el componente mediado por la inflamación de la neurodegeneración de la enfermedad de Alzheimer. Con base en la hipótesis de la cascada amiloide, que sugiere que la acumulación de amiloide- β es el desencadenante de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, se propuso como tratamiento la inmunización activa contra el péptido amiloide β 42. Este enfoque se mostró para dar lugar a la eliminación de las placas amiloides de los cerebros de humanos.

En general, estos datos revelan la existencia de poblaciones de microglía antigénica y probablemente funcionalmente diferentes en el cerebro con enfermedad de Alzheimer. Algunas se localizan predominantemente dentro y alrededor de las placas y, por lo tanto, presumiblemente responden de forma específica a los componentes de las placas, mientras que otras se distribuyen de forma difusa en el cerebro quizá respondiendo o contribuyendo al daño neuronal. Esto refuerza el concepto de fenotipos específicos de microglía, con funciones diferentes. ⁽¹⁵⁾

Diana terapéutica: proteína beta-amiloide

La hipótesis de la cascada amiloide de la EA propone que la acumulación de péptido amiloide- β ($A\beta$) en el cerebro, causada por un desequilibrio entre la producción y eliminación de $A\beta$, es el factor iniciador de una cascada de eventos patogénicos, incluida la formación de ovillos neurofibrilares (NFT), estrés oxidativo, neuroinflamación, disfunción sináptica y pérdida neuronal, lo que finalmente conduce a la demencia por EA. En los últimos años, varias inmunoterapias activas dirigidas a $A\beta$ han progresado desde estudios preclínicos en modelos de ratones con AE hasta ensayos clínicos en humanos; sin embargo, ninguno de los enfoques probados ha mostrado eficacia clínica hasta el momento.

Proteína Precursora Amiloide (APP)

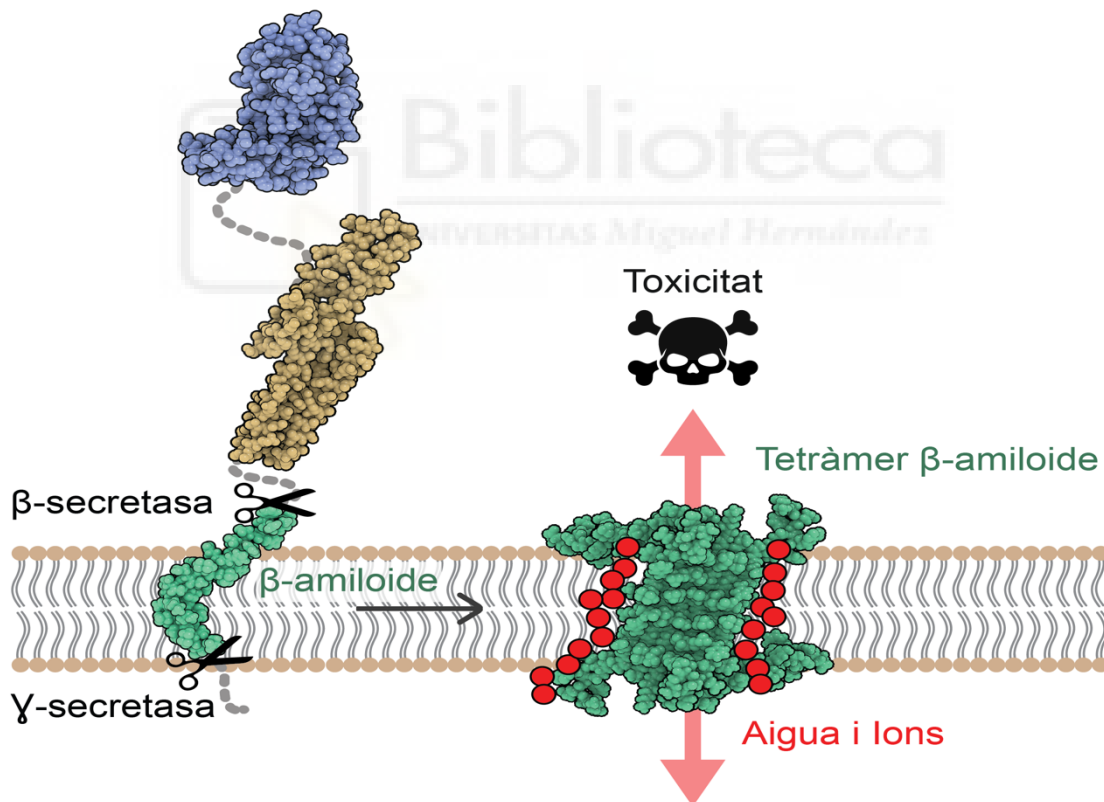


Figura 4. Formación de ovillos neurofibrilares.

Se generan varias isoformas de $A\beta$ a partir de la escisión proteolítica secuencial de la proteína precursora de amiloide (APP), incluidas $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$. $A\beta_{40}$ es la variante predominante (90 %) entre las formas $A\beta$ secretadas. Aunque $A\beta_{42}$ se considera la especie más tóxica, se ha demostrado que $A\beta_{40}$ también puede

formar agregados citotóxicos y puede jugar un papel relevante en la fisiopatología de la EA. Además, otros mecanismos fisiopatológicos distintos de la citotoxicidad, como la inflamación y el depósito de A β 40 en los vasos sanguíneos cerebrales que causan angiopatía amiloide cerebral, pueden estar involucrados en el proceso de la EA. ⁽¹⁶⁾

Los resultados de este estudio sugieren que la estrategia terapéutica de inmunización activa con **ABvac40**, la primera vacuna dirigida al extremo C-terminal de A β 40, puede representar una prometedora terapia moduladora de la enfermedad de Alzheimer (EA). Los anticuerpos generados por ABvac40 pueden brindar protección contra los péptidos A β truncados y/o modificados en el extremo N-terminal, lo que se ha descrito como altamente tóxico y propenso a la agregación.

Para minimizar el riesgo potencial de respuestas de células T, ABvac40 se diseñó utilizando el extremo C-terminal de A β 40 para estimular una respuesta inmunitaria de tipo Th2. Dirigirse al fragmento C-terminal de A β 40 podría tener algunas ventajas de seguridad adicionales sobre el N-terminal. En particular, no se asoció ninguna incidencia de edema cerebral relacionado con la inmunoterapia activa (ARIA-E) con ABvac40 durante el período de estudio o en el seguimiento adicional de 1 año para el control de seguridad a largo plazo.

Este primer estudio de su clase ha demostrado que ABvac40 provocó una respuesta inmunitaria consistente y específica contra el extremo C-terminal de A β 40 mientras mantenía un perfil favorable de seguridad y tolerabilidad. Estos resultados muestran que la inmunización activa es una estrategia terapéutica segura para la EA y que el extremo C-terminal de A β 40 es un epítipo prometedor para ser considerado en enfoques de inmunoterapia. Por lo tanto, se justifican estudios adicionales que incluyan cohortes más grandes y un seguimiento más prolongado para confirmar las evaluaciones de seguridad y establecer el rango terapéutico y la eficacia clínica de ABvac40 como candidato prometedor para el tratamiento de la EA. ⁽¹⁷⁾

La EA como bien hemos descrito anteriormente se relaciona con la acumulación de ciertas proteínas en el cerebro, lo que conduce a la pérdida de neuronas. La

forma en que estas células mueren sigue siendo poco clara, pero se han estudiado dos procesos: la **apoptosis y la autofagia**. Ambos están regulados y juegan un papel importante en la salud de los tejidos, pero pueden aumentar en respuesta al estrés o enfermedades neurodegenerativas. En la enfermedad de Alzheimer, tanto la apoptosis como la autofagia han sido estudiadas pero su contribución a la pérdida neuronal no está clara. La inmunoterapia activa puede regular negativamente las proteínas apoptóticas y disminuir la actividad de la autofagia, pero no se entiende completamente cómo esto afecta la muerte celular en la enfermedad de Alzheimer. ⁽¹⁸⁾

Otro de los artículos encontrados durante la búsqueda indica que: en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve, el ensayo clínico de fase 3 de **Solanezumab** no mostró ningún beneficio en el resultado primario de deterioro cognitivo. Solanezumab es un anticuerpo monoclonal diseñado para aumentar la eliminación de A β soluble del cerebro. Es posible que la dosis administrada de solanezumab no haya sido suficiente para reducir el amiloide cerebral depositado o los eventos patológicos que conducen al declive clínico. Además, la penetración del anticuerpo en el sistema nervioso central puede haber sido demasiado baja para neutralizar suficiente líquido intersticial A β para producir un efecto clínicamente significativo. También es posible que la hipótesis del amiloide no sea la causa de la enfermedad, lo que explicaría la falta de eficacia de solanezumab. En general, los resultados del ensayo respaldan el uso de solanezumab para retrasar la progresión de la EA solo en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve. ⁽²¹⁾

Otras terapias en desarrollo sugiere que la enzima BACE1 es la beta secretasa primordial involucrada en la enfermedad de Alzheimer (EA), ya que se ha demostrado que sus niveles y actividad aumentan en muestras de cerebro con EA esporádica y en el LCR. Por lo tanto, se plantea la modulación de BACE1 como un objetivo terapéutico prometedor para la EA.

El otro sello patológico de la EA es la inflamación cerebral crónica, y la señalización del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) es de interés principal debido a que regula muchas otras citocinas y proteínas.

Además, varias líneas de evidencia indican que la señalización de TNF- α exacerba la amiloidogénesis, lo que incluye la regulación positiva de la expresión de BACE1. En este sentido, la **talidomida** se ha propuesto como un inhibidor e inmunomodulador de TNF- α muy potente que podría reducir la inflamación del sistema nervioso central (SNC) y la amiloidogénesis en la EA.

Para explorar esta hipótesis, se llevó a cabo un ensayo clínico utilizando la talidomida como inmunomodulador en sujetos con EA de leve a moderada. Sin embargo, los resultados sugieren que la talidomida no es un fármaco seguro para usar en sujetos con EA debido a los eventos adversos registrados. A pesar de ello, se destaca que el grupo tratado con talidomida no presentó un deterioro cognitivo significativo en comparación con informes anteriores en poblaciones oncológicas, lo que sugiere la posibilidad de probar otros agentes antiinflamatorios en ensayos clínicos mejor diseñados. ⁽²²⁾

La mayor parte de los artículos encontrados durante la búsqueda trataban sobre el **bapineuzumab**. Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se dirige al extremo N de la isoforma de 42 aminoácidos del péptido amiloide- β , el cual es el principal componente de las placas de amiloide. Estudios en un modelo animal para la EA, han demostrado que el bapineuzumab reduce la carga de placa amiloide y previene la acumulación de placa. En humanos, el bapineuzumab reduce la retención cortical del compuesto B de Pittsburgh C (PIB), un biomarcador del depósito de amiloide fibrilar, y las concentraciones de TAU fosforilada en el líquido cefalorraquídeo (LCR), un biomarcador de lesión neuronal que está elevado en la EA. ^(24,25)

Se evaluó la administración de bapineuzumab por la vía intravenosa y la subcutánea. Se encontró que la infusión vía intravenosa fue bien tolerada, con un perfil de seguridad y tolerabilidad favorables. Aunque se encontró una proporción de incidencia alta de ARIA-E en pacientes que recibieron bapineuzumab por primera vez en comparación con aquellos que habían recibido bapineuzumab previamente en los estudios originales. Esto confirma la disminución en la incidencia de ARIA-E en el tiempo con la exposición continua a bapineuzumab, y riesgo reducido de ARIA-E después de una exposición más prolongada. ^(26, 27)

A diferencia de la administración intravenosa, la administración subcutánea mantuvo los niveles de AUC_{inf} similares mientras reducía la C_{max}. Las dosis subcutáneas pueden tener un mejor perfil de seguridad que la administración intravenosa debido a una tasa más lenta de absorción del fármaco desde la capa de la dermis con niveles máximos más bajos.

La incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento fue menor que en estudios anteriores de dosis intravenosas. En general, la incidencia de ARIA-E fue numéricamente más baja de lo esperado en base a exposiciones comparables de dosis intravenosas.⁽²⁴⁾

Aunque también hay que destacar que no se detectaron anticuerpos anti-bapineuzumab en ninguna de las muestras de suero analizadas por esta vía, lo que sugiere un bajo potencial inmunogénico para el bapineuzumab. Además, no se encontraron pruebas para apoyar un efecto del bapineuzumab subcutáneo en la reducción de la carga de amiloide fibrilar.⁽²⁸⁾

En la EA, se observa una **disminución en el volumen cerebral y un agrandamiento ventricular**, que son indicativos de la pérdida neuronal y sináptica acumulada. En un estudio clínico, se encontró una reducción en la pérdida de volumen cerebral en estudios magnéticos volumétricos en los portadores de APOE4 tratados con bapineuzumab, lo que sugiere un posible efecto de modificación de la enfermedad. Además, el tratamiento con bapineuzumab también parece haber llevado a un aumento en el volumen ventricular en los portadores de APOE4 que no tuvieron ningún beneficio clínico en comparación con el placebo. Los mecanismos que podrían explicar el aumento selectivo aparente en la tasa de expansión del volumen ventricular con la inmunoterapia con bapineuzumab no están claros, pero se ha sugerido que puede haber un aumento transitorio en el depósito de amiloide en los vasos sanguíneos a medida que el amiloide se elimina del parénquima. En la EA, los ventrículos pueden actuar como un sumidero de líquido intersticial que no se elimina fácilmente a través de los espacios perivascuales cargados de amiloide, lo que da como resultado un agrandamiento ventricular.⁽²⁹⁾

En conclusión, no se ha observado un beneficio clínico de la inmunoterapia dirigida a amiloide con bapineuzumab. Los hallazgos recientes de los estudios de bapineuzumab en pacientes con EA de leve a moderada no mostraron una diferencia significativa en los criterios de valoración clínicos. Aunque se ha especulado que el uso temprano de estas terapias puede ser beneficioso, se desconoce si el uso de inmunoterapia más temprano en el proceso de la enfermedad dará como resultado un beneficio clínico, y si tal población puede identificarse.^(30,31)

Vacunas

Tratando sobre el tema de las **vacunas**, el desarrollo de la primera vacuna terapéutica para la EA, AN1792, se detuvo debido a la meningoencefalitis atribuida a la activación de las células T. Se diseñó una vacuna terapéutica de próxima generación llamada **ACC-001 (vanutide cridifi car)** para minimizar las respuestas potencialmente dañinas de las células T. Los estudios recientes indican que ACC-001 + QS-21, una vacuna activa contra A β , es bien tolerada y tiene un perfil de seguridad aceptable. Las tasas ARIA-E fueron más bajas que en la inmunoterapia pasiva con bapineuzumab, lo que sugiere que la vacunación activa es menos propensa a inducir estos eventos. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el deterioro cognitivo entre los grupos tratados con ACC-001 en los estudios primarios y de extensión y los grupos que iniciaron ACC-001 en la extensión a largo plazo. A pesar de la terapia a más largo plazo, no se detectaron tendencias de eficacia en los estudios de extensión. La inmunización activa contra A β puede ser una opción factible en pacientes con depósitos de amiloide y alto riesgo de demencia, pero se necesitan ensayos más grandes con dosificación optimizada para demostrar su eficacia terapéutica.^(19,20)

TERAPIA	MECANISMO DE ACCIÓN	EFICACIA Y SEGURIDAD	FASE DEL ENSAYO CLÍNICO	REFERENCIA
AADvac1	Induce la generación de anticuerpos dirigidos a la región MTBR de TAU.	Buen perfil de seguridad, sin resultados sobre la eficacia.	Fase I	(12)
Semorinemab	Se une a las formas extracelulares de TAU y ralentiza su propagación neuronal.	Perfil de seguridad favorable. Reducción de los niveles de TAU y mejora del perfil cognitivo.	Fase III	(11)
ABvac40	Se dirige al extremo C-terminal del péptido beta-amiloide 40.	Buen perfil de seguridad y tolerabilidad y respuesta inmunitaria consistente. Se necesita un ensayo de fase II para explorar la eficacia.	Fase I	(17)
Solanezumab	Se une a las formas solubles del péptido beta-amiloide.	Bien tolerado y reduce el deterioro cognitivo en pacientes solo con EA leve.	Fase III	(21)
Bapineuzumab	Anticuerpo monoclonal dirigido al extremo N-terminal del péptido beta-amiloide.	Efectos adversos vasculares como ARIA-E y ningún beneficio cognitivo.	Fase III	(13,14,24,25,26, 27,28,29,30,31)
ACC-001	Consta de péptidos N-terminales (A β 1-7) con una proteína transportadora diseñada para minimizar las respuestas de células T dañinas	Bien tolerado. Los títulos más elevados de IgG anti-amiloide-beta se consiguen a largo plazo. Aunque su coadyuvante QS-21 provoca efectos adversos autoinmunes.	Fase II	(19,20)

Tabla 3. Tabla resumen de los resultados

DISCUSIÓN:

Actualmente la EA tiene una incidencia a nivel social y económico destacable frente a otras demencias. Es la forma más común de demencia.

La inmunoterapia se ha convertido en un enfoque prometedor en la investigación y desarrollo de tratamientos para la EA. A través de la estimulación del sistema inmunológico, se busca activar una respuesta específica que pueda prevenir, ralentizar o detener la progresión de la enfermedad.

Desde el punto de vista patológico y terapéutico se pueden hacer las siguientes objeciones:

La acumulación de placas de beta-amiloide en el cerebro es una característica distintiva de la EA. Varios enfoques de inmunoterapia han sido diseñados para dirigirse específicamente a estas placas y eliminarlas del cerebro. Los anticuerpos monoclonales, como el Solanezumab, ha mostrado resultados prometedores en los ensayos clínicos, reduciendo las placas de beta-amiloide y ralentizando el deterioro cognitivo en algunos pacientes.

Otra característica clave de la EA son los ovillos neurofibrilares compuestos de la proteína tau anormalmente modificada. La inmunoterapia también se ha dirigido a estos ovillos con el objetivo de prevenir su formación o eliminarlos. Sin embargo, los desafíos asociados con la inmunización de la proteína tau han llevado a un enfoque más limitado en este campo hasta la fecha.

Uno de los desafíos de la inmunoterapia en la EA ha sido el riesgo de respuestas inmunológicas adversas. Algunos ensayos clínicos han experimentado efectos secundarios, como la aparición de ARIA-E, lo que ha llevado a la suspensión de los estudios. Estos incidentes resaltan la importancia de equilibrar los beneficios terapéuticos con los riesgos potenciales y de llevar a cabo una cuidadosa evaluación de la seguridad en los ensayos clínicos.

Teniendo en cuenta los resultados, se concluyó que los procesos fisiopatológicos se iniciaban antes del deterioro cognitivo, lo cual daba una mayor importancia a la obtención de un diagnóstico precoz para poder intervenir de forma temprana.

En resumen, la terapia inmunológica es un enfoque experimental prometedor para tratar el Alzheimer, pero todavía hay muchas incógnitas sobre su seguridad y eficacia. Se necesita más investigación antes de que estas terapias puedan ser utilizadas ampliamente en la práctica clínica.

CONCLUSIONES:

- La enfermedad de Alzheimer tiene un crecimiento exponencial por lo que son numerosas las líneas de investigación encaminadas a frenar y revertir la enfermedad.
- La inmunoterapia es una rama de investigación bastante prometedora, aunque los resultados no hayan sido totalmente concluyentes hasta la fecha.
- Se han estudiado varias terapias y muchas demostraron un buen perfil de seguridad y tolerabilidad. Pero solo unas pocas han demostrado frenar el deterioro cognitivo causado por la enfermedad.
- Es importante la detección precoz de la enfermedad, porque la eficacia de los anticuerpos estaba ligada a casos de Alzheimer leve, por lo que estos tratamientos serían eficaces con una diagnosis temprana.
- Las limitaciones de los estudios han sido los efectos adversos de tipo autoinmune y por consiguiente la duración y población del estudio. Sería importante aumentar estas dos últimas variables para obtener resultados más claros.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología*. 2017 Oct 1;32(8):523–32.
2. Donoso A. La enfermedad de Alzheimer. *Rev Chil Neuropsiquiatr* [Internet]. 2003 Nov [cited 2022 Nov 25];41:13–22. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272003041200003&lng=en&nrm=iso&tlng=en
3. Romano MF, Nissen MD, Del NM, Paredes H, Carlos A. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER [Internet]. 2007. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article>
4. Luis E, Gutiérrez M, María R, Carmen D, Peña G, Arlet P, et al. La Enfermedad de Alzheimer y otras demencias como problema nacional de salud.
5. Peña-Casanova J. Enfermedad de Alzheimer Del diagnóstico a la terapia: conceptos y hechos.
6. Escalas Escalas Psicométricas Psicométricas.dr_sacanella.
7. Es Q, Qué Y, Hacer P. INFORMACIÓN BÁSICA SOBRE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER?
8. López Locanto Ó. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias Pharmacological therapy of Alzheimer's disease and other dementias. Vol. 37, *Arch Med Interna*. 2015.
9. Romano MF, Nissen MD, Del NM, Paredes H, Carlos A. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER [Internet]. 2007. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article>
10. Folch J, Ettcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marin M, et al. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide. Vol. 33, *Neurología*. Spanish Society of Neurology; 2018. p. 35–46

11. Ayalon G, Lee SH, Adolfsson O, Foo-Atkins C, Atwal JK, Blendstrup M, et al. Antibody semorinemab reduces tau pathology in a transgenic mouse model and engages tau in patients with Alzheimer's disease [Internet]. Vol. 13, Sci. Transl. Med. 2021. Disponible en: <https://www.science.org>
12. Novak P, Schmidt R, Kontsekkova E, Kovacech B, Smolek T, Katina S, et al. FUNDAMANT: An interventional 72-week phase 1 follow-up study of AADvac1, an active immunotherapy against tau protein pathology in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 24 de octubre de 2018;10(1).
13. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine.* 23 de enero de 2014;370(4):322-33.
14. Vandenberghe R, Rinne JO, Boada M, Katayama S, Scheltens P, Vellas B, et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. *Alzheimers Res Ther.* 2016;8(1).
15. Zotova E, Bharambe V, Cheaveau M, Morgan W, Holmes C, Harris S, et al. Inflammatory components in human Alzheimer's disease and after active amyloid- β 42 immunization. *Brain.* 2013;136(9):2677-96.
16. Bertha G, Robledo V. Antígenos e inmunógenos [Internet]. Vol. 52, Rev Fac Med UNAM. 2009. Disponible en: www.medigraphic.com
17. Sheline YI, West T, Yarasheski K, Swarm R, Jasielc MS, Fisher JR, et al. An Antidepressant Decreases CSF Ab Production in Healthy Individuals and in Transgenic AD Mice [Internet]. Disponible en: <https://www.science.org>
18. Ayalon G, Lee SH, Adolfsson O, Foo-Atkins C, Atwal JK, Blendstrup M, et al. Antibody semorinemab reduces tau pathology in a transgenic mouse model and engages tau in patients with Alzheimer's disease [Internet]. Vol. 13, Sci. Transl. Med. 2021. Disponible en: <https://www.science.org>
19. Lacosta AM, Pascual-Lucas M, Pesini P, Casabona D, Pérez-Grijalba V, Marcos-Campos I, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of an active anti-A β 40 vaccine (ABvac40) in patients with Alzheimer's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase i trial. *Alzheimers Res Ther.* 29 de enero de 2018;10(1).
20. Paquet C, Nicoll JAR, Love S, Mouton-Liger F, Holmes C, Hugon J, et al. Downregulated apoptosis and autophagy after anti-A β immunotherapy in Alzheimer's disease. *Brain Pathology.* 1 de septiembre de 2018;28(5):603-10.

21. Honig LS, Vellas B, Woodward M, Boada M, Bullock R, Borrie M, et al. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 25 de enero de 2018;378(4):321-30.
22. Decourt B, Drumm-Gurnee D, Wilson J, Jacobson S, Belden C, Sirrel S, et al. Poor Safety and Tolerability Hamper Reaching a Potentially Therapeutic Dose in the Use of Thalidomide for Alzheimer's Disease: Results from a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Curr Alzheimer Res*. 23 de febrero de 2017;14(4):403-11.
23. Brody M, Liu E, Di J, Lu M, Margolin RA, Werth JL, et al. A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Safety, Pharmacokinetics, and Biomarker Results of Subcutaneous Bapineuzumab in Patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 18 de octubre de 2016;54(4):1509-19.
24. Logovinsky V, Satlin A, Lai R, Swanson C, Kaplow J, Osswald G, et al. Safety and tolerability of BAN2401 - A clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody. *Alzheimers Res Ther*. 6 de abril de 2016;8(1).
25. Ivanoiu A, Pariente J, Booth K, Lobello K, Luscan G, Hua L, et al. Long-term safety and tolerability of bapineuzumab in patients with Alzheimer's disease in two phase 3 extension studies. *Alzheimers Res Ther*. 23 de junio de 2016;8(1).
26. Lu M, Brashear HR. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Subcutaneous Bapineuzumab: A Single-Ascending-Dose Study in Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 1 de abril de 2019;8(3):326-35.
27. Novak G, Fox N, Clegg S, Nielsen C, Einstein S, Lu Y, et al. Changes in brain volume with bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 24 de diciembre de 2015;49(4):1123-34.
28. Vandenberghe R, Rinne JO, Boada M, Katayama S, Scheltens P, Vellas B, et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. *Alzheimers Res Ther*. 2016;8(1).
29. From Janssen Alzheimer Immunotherapy Research & Development L (e L. Amyloid-b 11 C-PiB-PET imaging results from 2 randomized bapineuzumab phase 3 AD trials [Internet]. Janssen Pharmaceutical (M.E.S.). 2015. Disponible en: <http://www.adni-info.org/>
30. Hull M, Sadowsky C, Arai H, Leterme GLP, Holstein A, Booth K, et al. Long-Term Extensions of Randomized Vaccination Trials of ACC-001 and QS-21 in Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*. 23 de febrero de 2017;14(7).

31. Pasquier F, Sadowsky C, Holstein A, Leterme GLP, Peng Y, Jackson N, et al. Two phase 2 multiple ascending-dose studies of vanutide cridificar (ACC-001) and QS-21 adjuvant in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 12 de abril de 2016;51(4):1131-43.

