



TRABAJO DE FIN DE GRADO

Modalidad: revisión bibliográfica

Junio 2020

INMUNOTERAPIA DIRIGIDA A LA PROTEÍNA TAU PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Autor: Jerónimo Martínez Cubí
Tutor: Francisco Navarrete Rueda

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
A. LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: DEFINICIÓN, ASPECTOS HISTÓRICOS Y EPIDEMIOLOGÍA	4
B. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD	5
C. NEUROPATOLOGÍA	7
D. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS Y SUS LIMITACIONES.....	9
E. INTERÉS ACTUAL DE INMUNOTERAPIA DIRIGIDA A LA PROTEÍNA TAU.....	11
3. OBJETIVOS.....	13
4. METODOLOGÍA	14
5. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA.....	16
A. INMUNOTERAPIA CONTRA LA PROTEÍNA TAU	16
a) <i>Inmunoterapia activa</i>	16
b) <i>Inmunoterapia pasiva</i>	19
B. INMUNOTERAPIA CONTRA LA PROTEINA TAU Y β -AMILOIDE	27
C. OTRAS ESTRATEGIAS CONTRA LA PROTEINA TAU.....	28
a) <i>Inhibidores de la agregación de tau</i>	29
b) <i>Inhibidores de la quinasa</i>	30
c) <i>Estabilizadores de microtúbulos</i>	31
d) <i>Oligonucleótidos antisentido (ASO)</i>	32
6. DISCUSIÓN.....	34
7. CONCLUSIONES.....	36
8. BIBLIOGRAFÍA.....	37

1. RESUMEN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa muy común en la población, siendo la forma más habitual de demencia. A diario aumenta significativamente el número de casos nuevos en todo el mundo. Debido al aumento de la esperanza de vida y la baja efectividad del tratamiento, la EA opta a convertirse en una de las patologías más prevalentes en nuestra sociedad en los próximos años. El proceso neuropatológico de la EA se relaciona con alteraciones en el procesamiento en las proteínas tau y β -amiloide que forman ovillos neurofibrilares y placas seniles, respectivamente. 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, estrategia que centra actualmente el interés y esfuerzo de la comunidad científica.

El objetivo de esta revisión ha sido recopilar información acerca del potencial terapéutico asociado a la inmunoterapia dirigida a la proteína tau en la EA. Para ello se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos *Medline* a través de su buscador *Pubmed*.

Los resultados se han dividido en tres apartados. El primero de ellos es la parte central de esta revisión y está enfocado en la inmunoterapia dirigida a la proteína tau. El segundo apartado recoge la inmunoterapia combinada dirigida a las proteínas tau y β -amiloide. Y, por último, el tercer apartado incluye diferentes estrategias para combatir las alteraciones derivadas del procesamiento anómalo de la proteína tau, más allá de la inmunoterapia.

La información recopilada sugiere que la inmunoterapia y, especialmente, aquella dirigida a la proteína tau de forma individual o en su forma combinada hacia la proteína β -amiloide, pueden cambiar el rumbo de la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de los fármacos se encuentran en las primeras fases de ensayo clínico por lo que es necesario disponer de más datos que avalen su eficacia, así como su seguridad.

2. INTRODUCCIÓN

A. LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: DEFINICIÓN, ASPECTOS HISTÓRICOS Y EPIDEMIOLOGÍA

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia entre las personas mayores. Es una enfermedad neurodegenerativa producida por la pérdida gradual de neuronas que afecta a las partes del cerebro que controlan el pensamiento, el lenguaje y la memoria¹. Fue descrita por primera vez por el médico Alois Alzheimer en 1906, quien trabajaba como jefe de laboratorio y de anatomía patológica en el sanatorio municipal de dementes de Frankfurt. Fue allí donde diagnosticó esta enfermedad, junto al psiquiatra Emil Kraepelin, a una mujer de 51 años llamada Augusta D que había ingresado en 1901 con un cuadro de delirio, rápida pérdida de memoria acompañada de alucinaciones, desorientación, alteraciones de la conducta y un trastorno grave del lenguaje. Alois Alzheimer estudió el cerebro de esta mujer donde encontró una disminución del número de neuronas en el córtex cerebral, junto con acúmulos anómalos de proteínas, con forma de ovillos o filamentos neurofibrilares en el citoplasma de las células. También encontró unas placas que eran una especie de esferas o acúmulos extraneuronales constituidos por un material anómalo que se llamó, en un principio, amiloide por teñirse como el almidón.

En 1910, Emil Kraepelin utilizó por primera vez el término de “Enfermedad de Alzheimer” para referirse a esta enfermedad, que en aquel momento pensaban que era rara, pero se demostró posteriormente que era la causa más frecuente de demencia². Actualmente, la demencia afecta a nivel mundial a unos 50 millones de personas³. En 2017, más de 1,2 millones de personas en España sufrían la EA y 46 millones en el mundo siendo la mayoría mujeres mayores de 65 años⁴.

B. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

La clínica de la EA se caracteriza por:

- Problemas de memoria, como repetir expresiones y formular la misma pregunta varias veces, olvidarse de conversaciones y no recordarlo más tarde, perderse en lugares conocidos u olvidar nombres de miembros de la familia, entre otros.
- Dificultad a la hora de concentrarse y de realizar las tareas básicas como vestirse o bañarse.
- Disminución de la capacidad para tomar decisiones.
- Cambios en la personalidad y en la conducta, como depresión, apatía, desorientación, cambios de humor o irritabilidad, entre otros¹³.

Para el diagnóstico de la enfermedad, se siguen diversos grupos de criterios.

Atendiendo al DSM-V, los criterios que se siguen son^{5,14}:

- Deterioro de la memoria tanto para aprender información nueva como para recordar información ya aprendida.
- Presentar al menos una de las siguientes alteraciones cognitivas:
 - Afasia, es decir, incapacidad o dificultad para comunicarse mediante el habla.
 - Apraxia, es decir, incapacidad para ejecutar movimientos coordinados.
 - Agnosia, es decir, dificultad para reconocer a personas, objetos o sensaciones que eran familiares.
 - Alteración de la función ejecutiva, es decir, alteración en la planificación u organización.
- Repercusión en la actividad laboral y/o social
- Inicio insidioso y curso progresivo
- Que los déficits cognitivos no sean causados por otra enfermedad del sistema nervioso central, otra enfermedad sistémica que produzca demencia o por el uso de sustancias.

- Que los déficits no aparezcan de forma exclusiva en el curso de un delirium.
- Que los déficits no se expliquen mejor por la presencia de otro trastorno como la esquizofrenia o depresión.

Para diagnosticar a un paciente con EA es muy importante disponer de una historia médica completa, realizar pruebas diagnósticas como exámenes de sangre u orina, un examen neuropsicológico, descartar la existencia de depresión u otros trastornos neuropsiquiátricos y obtener datos de neuroimagen mediante pruebas como la tomografía axial computerizada (TAC), la resonancia magnética nuclear (RMN) o la tomografía por emisión de positrones (PET). También se puede emplear la punción lumbar para extraer líquido cefalorraquídeo (LCR) y confirmar la presencia de determinados biomarcadores como la proteína tau y β -amiloide, que se comentará en detalle más adelante^{5,6}.

Atendiendo al curso de la enfermedad, la EA se puede dividir en tres etapas. En primer lugar, tenemos la fase leve que tiene una duración aproximada de 3 años y a menudo pasa desapercibida. Esta se caracteriza por fallos en la memoria reciente, cambios en el comportamiento, desorientación o disminución de la concentración. Posteriormente, encontramos la segunda etapa que tiene una duración aproximada de tres años, y la cual se caracteriza por pérdida de memoria, repetición de actos, pérdida de conocimiento de familiares, alternancia de lucidez a confusión mental, agresividad, dependencia del cuidador y olvido de palabras. Es en esta segunda fase donde situamos el inicio de los problemas en el lenguaje (afasia), en las funciones motoras aprendidas (apraxia) y en el reconocimiento (agnosia). Y por último encontramos la fase más grave de la enfermedad que se caracteriza por una dependencia física total, pérdida de la capacidad de habla, falta de reconocimiento del propio rostro, incontinencia y alimentación asistida. Además, también pueden aparecer temblores, crisis epilépticas y cierta pérdida de respuesta al dolor^{3,7}.

C. NEUROPATOLOGÍA

Los signos neuropatológicos que caracterizan esta enfermedad son la aparición de depósitos insolubles extracelulares, donde se destaca la proteína β -amiloide, la aparición de depósitos intracelulares, como son los ovillos neurofibrilares que contienen proteína tau, la pérdida de sinapsis y la destrucción de las neuronas (ver Figura 1)^{10, 15}.

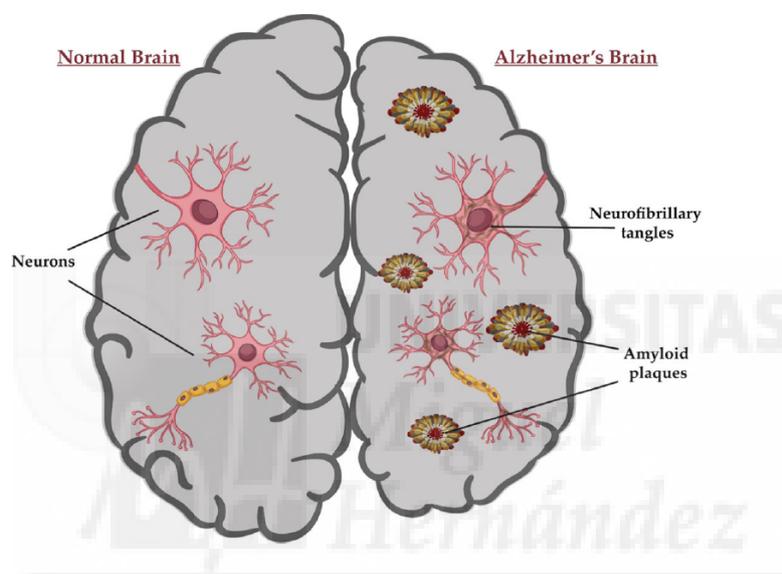


Figura 1. Ovillos neurofibrilares y placas amiloides en persona con Alzheimer.

En esta imagen pueden observarse los ovillos neurofibrilares y las placas amiloide en el cerebro de un paciente con EA comparado a unas neuronas de un paciente sin EA¹⁹.

Por un lado, centrándonos en las placas de β -amiloide, están integradas por un péptido de 36 a 43 aminoácidos que se sintetiza a partir de las proteínas precursoras amiloideas (PPA). La PPA es codificada por un gen que se localiza en el cromosoma 21 y se procesa en primer lugar por la α -secretasa y, posteriormente, por la γ -secretasa en condiciones normales. A esta vía se la conoce como vía no amiloidogénica ya que la α -secretasa previene la formación

de β -amiloide. Sin embargo, parte de la PPA se procesa, en primer lugar, por β -secretasa y, posteriormente, por γ -secretasa liberando β -amiloide. Debido a la baja solubilidad de la proteína β -amiloide se acumula en el tejido nervioso siendo tóxico para las neuronas, formando unas lesiones denominadas placas seniles¹⁵. La inhibición de la formación de estas placas fue una de las primeras estrategias que se desarrollaron para combatir esta enfermedad, cuyo objetivo era reducir su densidad en el cerebro¹⁰.

Por otro lado, la proteína tau es otro de los marcadores de la EA. Esta proteína no siempre es dañina, ya que en su forma normal su función es enlazar a los microtúbulos de manera que faciliten el transporte intracelular. Sin embargo, la proteína tau puede sufrir modificaciones como una fosforilación anormal, y transformarse en su forma patógena que posee más aminoácidos fosforilados que la forma normal y que acabará agregándose formando los ovillos neurofibrilares. Esto provoca que ya no se pueda enlazar a los microtúbulos y, por tanto, se alteraría el transporte intracelular dando lugar a consecuencias deletéreas en la célula nerviosa (ver Figura 2)¹².

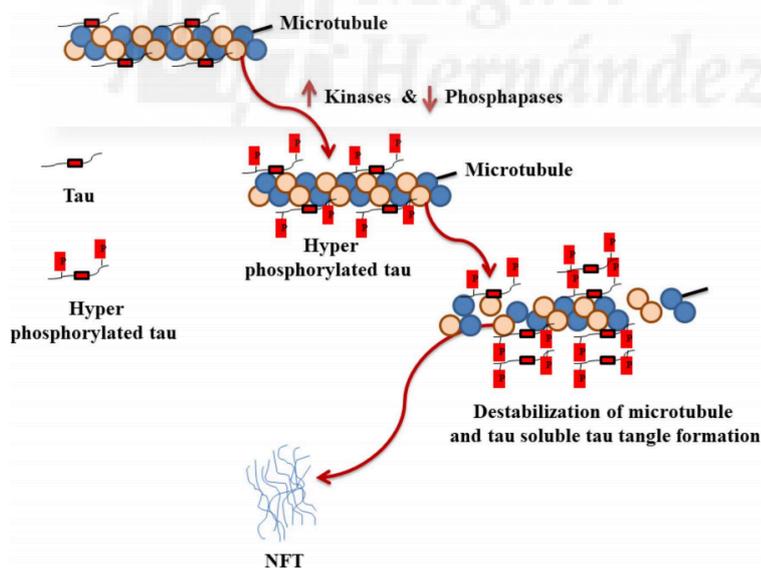


Figura 2. Proceso de hiperfosforilación de la proteína tau y formación de ovillos neurofibrilares⁹. NFT: neurofibrillary tangles.

Con todo, se ha demostrado que primero se afectan las regiones del aprendizaje o la memoria, y posteriormente se afectan otras regiones, lo que

provocaría los diferentes trastornos que se han comentado con anterioridad¹⁶. Se puede observar una atrofia progresiva que afecta a todas las neuronas, especialmente aquellas de tipo colinérgico, que se ve reflejada en la disminución del tamaño del cerebro (ver Figura 3)^{8, 10}. Además de presentar una pérdida importante de neuronas colinérgicas, también se evidencia una disminución de la actividad de la colina acetiltransferasa y la acetilcolinesterasa⁸.

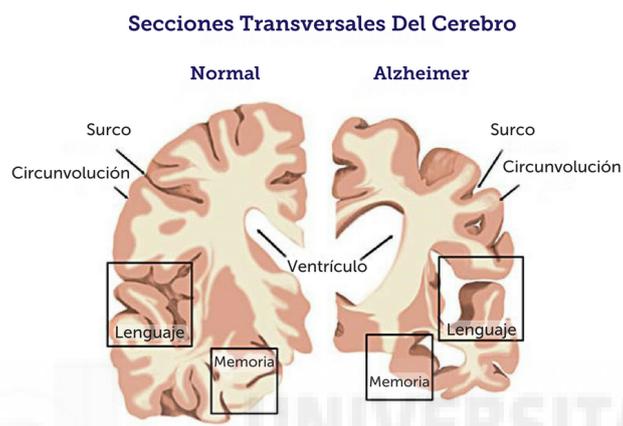


Figura 3. Comparación de un cerebro normal con el cerebro de una persona con Alzheimer.

En esta imagen se observa la disminución del tamaño cerebral fijándonos sobre todo en el lenguaje y la memoria, zonas más afectadas por la enfermedad. Es una imagen del año 2000 de la fundación "BrightFocus Foundation"¹⁶.

D. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS Y SUS LIMITACIONES

Los tratamientos farmacológicos presentan cuatro objetivos claros: retrasar el deterioro, mantener las funciones conservadas, recuperar alguna de las funciones perdidas y mejorar la calidad de vida del paciente. Dentro del abordaje terapéutico de la EA, se pueden establecer dos líneas de tratamiento, unas enfocados a mejorar los síntomas asociados al deterioro cognitivo, y otras dirigidos a tratar los síntomas de tipo psiquiátrico que comúnmente aparecen de forma comórbida durante el curso clínico de la EA.

En primer lugar, tenemos los tratamientos centrados en la mejora de los aspectos cognitivos y se clasifican en:

- Inhibidores de la acetilcolinesterasa. Dentro de este grupo encontramos la tacrina, el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina. Todos ellos se unen a la enzima acetilcolinesterasa impidiendo que ésta pueda fijar la acetilcolina evitando así su inactivación por hidrólisis, de esta forma aumenta la concentración del neurotransmisor. Se ha reportado una mejoría leve del declive cognitivo al utilizar estos fármacos siempre dependiendo tanto de la dosis como del inhibidor, así como de la clínica del paciente y el estadio en el que se encuentre la EA.
- Memantina. Este fármaco es un antagonista no competitivo y reversible de los receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA). Hay datos que indican que los niveles de glutamato están disminuidos en pacientes con Alzheimer, lo que aumenta la gravedad del deterioro cognitivo y funcional. Pero, por otra parte, se piensa que también el incremento de este aminoácido puede ser determinante en la patogenia de la enfermedad al activar las cascadas de excitotoxicidad como consecuencia de la entrada excesiva de calcio en las neuronas. Por tanto, el objetivo es mantener la actividad glutamatérgica imprescindible para mantener una actividad cerebral normal.

En segundo lugar, encontramos los tratamientos dirigidos a tratar síntomas de tipo psiquiátrico que se emplean para controlar y evitar, entre otros, alucinaciones, depresión, ansiedad o trastornos del sueño. En este grupo encontramos: antipsicóticos, como la risperidona o la quetiapina que se utilizan para tratar la agitación en estos enfermos; antidepresivos, como la fluoxetina, el citalopram y la trazodona, la cual tiene un efecto sedante que puede ser útil en pacientes con Alzheimer agitados; y ansiolíticos, como las benzodiazepinas de acción corta.

El abordaje farmacológico actual de la EA mediante el empleo de los fármacos antes mencionados, como los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina, posee serias limitaciones en cuanto a la eficacia y la duración de las

mejorías que se puedan alcanzar ya que ambos tienen una acción muy corta en el tiempo y además es muy leve. Estas limitaciones, junto con la necesidad de buscar herramientas que puedan modificar el curso de la enfermedad, han motivado que se investiguen nuevas estrategias dirigidas a la etiopatogenia de la enfermedad como la inmunoterapia dirigida a las proteínas β -amiloide y tau¹¹.

E. INTERÉS ACTUAL DE INMUNOTERAPIA DIRIGIDA A LA PROTEÍNA TAU

Como se ha comentado previamente, la EA es una enfermedad sobre la cual no hay ninguna terapia disponible que ralentice ni revierta su curso clínico. A pesar de ello, una de las características neuropatológicas que más se distingue en este tipo de demencia son las placas de β -amiloide¹⁰. Se hicieron una gran cantidad de intentos incluyendo estrategias con inhibidores de la β -secretasa o estrategias de inmunoterapia pasiva o vacunación, pero todos ellos arrojaron unos resultados muy pobres ya que se reducían los niveles de β -amiloide pero el curso de la enfermedad no se modificaba e incluso se dieron problemas a nivel hepático en algunos inhibidores de la β -secretasa^{10, 37}. Sin embargo, de los intentos con las estrategias inmunoterapéuticas se extrajo una conclusión muy importante y es que un 6% de los individuos que fueron tratados con una vacuna llamada N1792 desarrollaron encefalitis, esto nos da a entender que esta inflamación es una de las posibles consecuencias del tratamiento con este tipo de vacunas. Estos hallazgos resultan relevantes ya que indican que los procesos fisiopatológicos se inician antes que el deterioro cognitivo, por lo que es importante una identificación y un inicio de la terapia lo antes posible¹⁰.

A pesar de ello, como hemos comentado anteriormente, los estudios inmunoterapéuticos para prevenir la formación de placas β -amiloide no mejoraron el deterioro cognitivo. Sin embargo, hay estudios que sugieren que es muy probable que al contrarrestar la tau hiperfosforilada y al evitar la formación de ovillos neurofibrilares se reduzca el deterioro cognitivo y el grado de atrofia cerebral. Estos ovillos se transportan desde los axones hasta los terminales presinápticos donde se liberan en la hendidura sináptica y desde donde pueden

extenderse a las células conectadas, y posiblemente alcanzar estructuras alejadas. Por lo que, hoy en día, las investigaciones dirigidas a la proteína tau generan un gran interés^{10,17,18,20}.

El objetivo de la inmunoterapia es precisamente evitar estos fenómenos, de tal forma que la inmunoterapia debe dirigirse a las formas tau que tienen propensión a formar ovillos neurofibrilares. Por un lado, se hizo un estudio en ratones que recibieron inyecciones intracerebrales de tau filamentosas y se vio que las formas anormales se diseminaban a diferentes regiones del cerebro, agregándose en forma de ovillo, hecho que sugiere que una proteína tau mal plegada puede transferirse de neurona en neurona²⁰. Hay otros estudios que afirman que muchas de las formas extracelulares de tau podrían no ser capaces de agregarse y podrían no ser transmisibles, pero es algo que todavía se está explorando¹⁰.

Dirigirse a tau es complicado y se complica todavía más por la elección del epítipo, ya que la proteína tau es mucho más grande que la proteína β -amiloide y se presenta en seis formas diferentes. Además, es probable que las modificaciones postraduccionales, como fosforilación, acetilación, nitración, glicación, glicosilación, ubiquitinación y truncamiento, alteren la unión de anticuerpos a regiones específicas de esta proteína¹⁰.

La eficacia del anticuerpo también depende de las propiedades estructurales del ensamblaje de la proteína, y de la región de la proteína a la que se dirige. Sin embargo, los anticuerpos que se unen a las formas anormales de esta proteína para producir una mayor degradación serían altamente beneficiosos para disminuir la patología tau en el SNC, por lo que se diseñan varias terapias para intentar inhibir la fosforilación y agregación de tau o inhibir la propagación de la tau patológica^{10, 25}. Normalmente se administra un adyuvante para aumentar la respuesta del sistema inmunitario a la sustancia extraña. Estos adyudantes activan los macrófagos y otros componentes del sistema inmune, como la microglía del SNC, y aumenta la presentación de antígenos y de la sustancia extraña, al aumentar la producción de anticuerpos³⁰.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo de fin de grado ha sido analizar los artículos científicos que basaban sus estudios en valorar la utilidad de la inmunoterapia en el tratamiento de la EA, especialmente aquella dirigida a la proteína tau. Así, la revisión realizada recopila la siguiente información de forma más específica:

- Inmunoterapia activa y pasiva dirigida a la proteína tau.
- Inmunoterapia dirigida a la proteína tau y β -amiloide de forma combinada.
- Estrategias no inmunoterapéuticas dirigidas a la proteína tau.



4. METODOLOGÍA

La metodología empleada para esta revisión se ha basado en una búsqueda bibliográfica en la principal base de datos biomédica *Medline* a través de su buscador *PubMed*. Para ello, se han incluido los artículos más relevantes publicados en los últimos 5 años, relacionados con el ámbito de estudio, incidiendo principalmente en aquellos que hacen referencia a la inmunoterapia dirigida a la proteína tau en la EA. La búsqueda se ha realizado en inglés, por ser la principal lengua vehicular en el campo médico.

Las palabras clave utilizadas fueron inmunoterapia, tau y enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, se usaron estos términos en inglés:

Palabra clave	Término en inglés
Inmunoterapia	Immunotherapy
Tau	Tau
Enfermedad de Alzheimer	Alzheimer's disease

Una vez en el buscador *PubMed*, se utilizaron los términos junto con el operador booleano utilizado como conector "AND". El objetivo es centrar la búsqueda en artículos específicos y válidos en relación al objetivo de la revisión y, por ello, se empleó "AND" con el fin de conectar dos palabras aumentando la sensibilidad y la especificidad de la búsqueda.

A continuación, se detallan los criterios de inclusión y exclusión que se han aplicado para la selección de las referencias que se han manejado:

- Criterios de inclusión:
 - Referencias científicas publicadas en los últimos 5 años.
 - Artículos originales de carácter clínico relacionados con la inmunoterapia dirigida a la proteína tau, especialmente en la EA.
 - Se aceptan revisiones sistemáticas recientes relacionadas con el tema de estudio.

- Criterios de exclusión:
 - Referencias científicas no escritas en lengua inglesa, española o alemana.
 - Artículos no centrados en la inmunoterapia dirigida a la proteína tau en la EA.
 - No tener acceso al artículo a través de internet mediante el acceso personalizado de la UMH.

Seguidamente, se muestran la caja de búsqueda que se empleó:

“Alzheimer’s disease AND tau AND immunotherapy”

La figura que se muestra a continuación (Figura 4) recoge el proceso de búsqueda y selección de los resultados que se ha llevado a cabo, aplicando los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente.

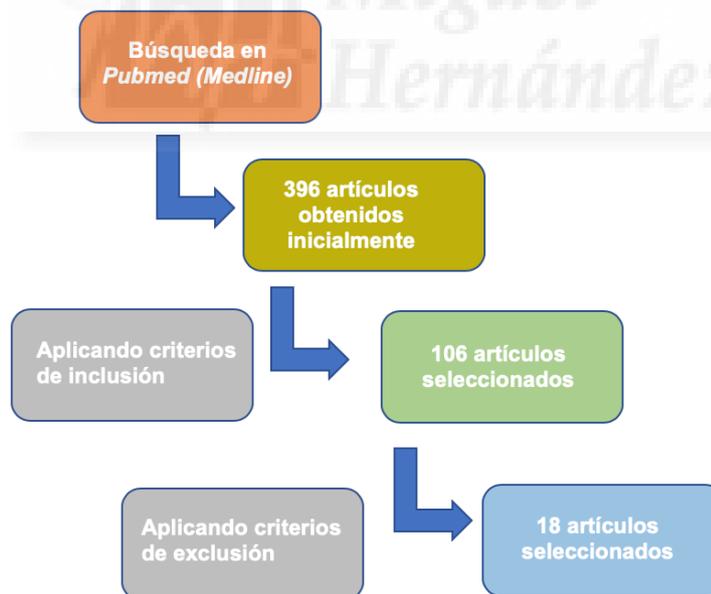


Figura 4. Representación gráfica del algoritmo que se ha seguido para el cribaje y selección de las referencias bibliográficas que finalmente se han analizado en el presente trabajo.

5. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

En este bloque se analizarán las referencias seleccionadas en relación con la inmunoterapia activa y pasiva dirigida a la proteína tau en pacientes con EA. También se abordarán las evidencias recientes acerca de la inmunoterapia dirigida de forma combinada a la proteína tau y β -amiloide, así como otras estrategias dirigidas a tau.

A. INMUNOTERAPIA CONTRA LA PROTEÍNA TAU

a) Inmunoterapia activa

La inmunoterapia activa consiste en la administración de determinados antígenos que generen una respuesta del sistema inmunitario, lo cual también se conoce como vacunación. Tiene como objetivo provocar la producción de anticuerpos que se dirijan de forma específica a la proteína tau, capaces de eliminar especies patológicas de tau fosforilada con el objetivo final de producir una mejora en la función neuronal. Este tipo de inmunoterapia tiene la ventaja de evitar respuestas por parte de las células B o T contra las formas fisiológicas de esta proteína, en contraposición con la inmunoterapia pasiva^{28,30}.

En un principio, la inmunización activa se basó en la utilización de tau humana recombinante de longitud completa para inmunizar ratones del tipo salvaje C57BL/6. Esto condujo a encefalomiелitis con déficit neurológico y conductual, daño axonal e inflamación. Sin embargo, la inmunoterapia activa se demostró que era viable mediante un péptido fosfato que abarcaba los aminoácidos 379 al 408 incluyendo el fosfoSer 396 y 404, donde se mostró una respuesta de anticuerpos reduciendo la carga de tau y una atenuación en la gravedad de los déficits neurológicos y conductuales²⁸.

Es por ello, que actualmente se están investigando varios compuestos que se basan en la inmunoterapia activa dirigida a la proteína tau y se analizan a continuación.

i. AADvac1

También es conocido como péptido Axón 108 conjugado con KLH, debido a que esta vacuna consiste en 40 µg de péptido axón 108 acoplado a hemocianina de lapa californiana (KLH). Fue la primera vacuna de tau en humanos basada en un anticuerpo que se dirigía a la interacción patológica tau-tau en la zona N-terminal, más concretamente, al epítipo DC8E8. Se utilizó este epítipo, determinado mediante cristalografía de rayos X, para generar con éxito una vacuna capaz de discriminar entre la proteína tau patológica y la fisiológica.

El primer paso fue un estudio en ratas donde se pudo observar una respuesta inmune Th2, así como la disminución de los niveles de patología temprana y tardía de las formas de tau, y la mejora de diversos aspectos cognitivos. A raíz de ahí, se inició un ensayo clínico de fase I para evaluar la seguridad de la vacuna en humanos con EA leve o moderada, administrando 3 dosis mensuales subcutánea. Se evaluó la seguridad mediante preguntas, revisiones diarias al paciente, exámenes neurológicos y físicos estructurados a intervalos de 12 semanas.

Los eventos adversos más frecuentes fueron reacciones en el lugar de la inyección (eritema, hinchazón, calor, prurito y dolor) que eran reversibles y leves. También se dieron otros efectos adversos graves que fueron hernia estrangulada abdominal, deshidratación, psicosis aguda, síntomas conductuales y síntomas psiquiátricos de demencia, bloqueo auriculoventricular y bradicardia. A pesar de ello, no se consideró que estuviesen relacionados con el tratamiento de esta vacuna. Además, el perfil de seguridad fue favorable a lo largo de 96 semanas y no surgió ninguna señal más de seguridad por lo que se pudo afirmar que la vacuna era segura. Siguiendo en esta línea, todos los pacientes que tuvieron respuesta de anticuerpos IgG lo pudieron retener durante al menos 6 meses, aunque tuvieron que revacunarse. Como dato relevante añadir que se obtuvo muestra de este anticuerpo en el LCR por lo que se confirmó que podía pasar al SNC y se observó un efecto dependiente de la dosis.

Estos hallazgos no eran una prueba concluyente para concretar la eficacia y seguridad de la vacuna, ya que no había enmascaramiento ni grupo placebo.

Se hicieron otros estudios que arrojaban datos similares, como el llevado a cabo por Novak y cols.²¹. Este estudio fue aleatorizado, doble ciego, con una proporción de 4:1 para recibir la vacuna o placebo, respectivamente. De los 30 pacientes que recibieron la vacuna, dos de ellos se retiraron por efectos adversos mientras que el resto desarrolló respuesta inmune IgG contra el péptido tau de AADvac1. Se concluyó que tenía un buen perfil de seguridad y esto llevó a que se hiciera un estudio de fase II en pacientes con EA, llamado ADAMANT, del cual aún no se tienen resultados^{10, 21, 22, 33}.

ii. ACI-35

ACI-35 es una vacuna basada en liposomas que contiene 16 copias de un fragmento de tau sintético fosforilado en los residuos Ser396 y Ser404. Se hicieron estudios preclínicos en ratones donde se demostró que los ratones que habían sido vacunados redujeron los niveles de tau fosforilada, tanto soluble como insoluble. Además, se obtuvo una ligera mejora en la durabilidad y en el déficit motor, y no se generó ninguna respuesta inflamatoria significativa.

Hoy en día se está evaluando un ensayo de fase Ib en 24 pacientes con EA leve o moderada para investigar dosis bajas, medias y altas. Recibieron 5 inyecciones en 6 meses y un refuerzo posterior. El objetivo es evaluar la seguridad, pero no se tienen datos todavía, a pesar de que la OMS esperaba resultados para 2017^{10,22}.

iii. Inmunoglobulina intravenosa (IVIg)

La inmunoglobulina intravenosa es un producto derivado del plasma humano que ha sido utilizado durante bastante tiempo y del que se conoce su eficacia como terapia antiinflamatoria inmunomoduladora. Se hizo un ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 390 pacientes con EA, pero los resultados arrojaron que estos pacientes no habían tenido una mejora en la cognición. Se están haciendo otros dos ensayos clínicos, uno de fase II y otro de fase III, que aún están en curso y de los cuales no se tiene mucha información²⁶.

b) Inmunoterapia pasiva

Además de la inmunoterapia activa, anteriormente comentada, existe la inmunoterapia pasiva. Este tipo de inmunoterapia consiste en la administración de anticuerpos y puede ser atractiva debido al potencial que tiene para evitar complicaciones que se dan en inmunoterapia activa como la autoinmunidad al activar células T autorreactivas que, en algún caso, ha llegado a provocar encefalitis²⁰. Se han hecho estudios en ratones, e independientemente de la fuente de anticuerpos, endógenos o exógenos, el mecanismo de acción de estos sigue sin estar claro, aunque se tiene sospechas de que puede ser por fenómenos de aclaramiento intracelular o extracelular. En este sentido, se hizo un estudio en el que se añadió PHF (filamentos helicoidales emparejados y solubilizados) a cultivos neuronales y se adicionaron los anticuerpos monoclonales contra la proteína tau de forma inmediata o 24 horas después. Los hallazgos de este estudio indicaron que la captación de anticuerpos en las neuronas no se requería cuando el PHF era externo, pero cuando la tau ingresaba en las células, el bloqueo de la captación de anticuerpos reducía la capacidad para prevenir los cambios inducidos por la tau³⁶.

El primer estudio donde se demostró la eficacia de este tipo de inmunoterapia fue un estudio preclínico en animales donde se inyectó el anticuerpo antifosfotau intraperitonealmente PHF1, el cual reconoce el epítipo pS396 y pS404. Se encontraron hallazgos como tau disminuida o un menor deterioro neuronal. Posteriormente, se hizo otro estudio empleando anticuerpos contra el epítipo anteriormente descrito y contra el MC1 y una IgG de ratón. Éste mostró niveles de tau hiperfosforilada reducidos y de tau totales sin afectar, además de un retraso en la disminución de la función motora y de una mejora en el rendimiento cognitivo (sobre todo la memoria)²⁸.

Por otro lado, se sabe que los ratones transgénicos (ratones 3 x Tg-AD), en los que se ha realizado una manipulación genética para simular determinados aspectos neuropatológicos de la EA, desarrollan la patología tau a partir de los 12 meses y se evidencia en el hipocampo y la corteza cerebral. Se analizó si la inmunización pasiva con anticuerpos tau 43D contra tau 6-18 y el anticuerpo

77E9 contra tau 184-195 (región N-terminal) reducía la patología tau en estos ratones y su nivel de tau fosforilada en los sitios Ser202 y Thr205, observando finalmente una disminución de la hiperfosforilación. También se obtuvo que el anticuerpo 77E9 redujo significativamente los niveles de tau total y la hiperfosforilación en diferentes sitios incluyendo Ser396 y Ser404, y se determinó que el anticuerpo 43D disminuyó el nivel de tau total pero no alcanzó una significación estadística en tau 6-18, disminuyendo significativamente la fosforilación de tau en varios sitios. Por otra parte, en la zona tau 184-195, el anticuerpo 77E9 disminuyó más la tau total y la hiperfosforilación que el anticuerpo 43D. Por último, se observó que este tipo de inmunización con anticuerpos no afectaba a la acumulación de β -amiloide en etapas severas y moderadas. Se concluyó que la inmunización pasiva no afectaba los fenotipos de comportamiento general en estos ratones de edad avanzada y que mejoraba el rendimiento cognitivo³⁵.

En otro estudio preclínico se empleó una inyección intrahipocampal de EA p-tau aislada de un cerebro congelado de ratón triple transgénico, la cual produjo ovillos neurofibrilares de tau. En este modelo se descubrió que la inmunización con el anticuerpo monoclonal 43D contra tau 6-18 redujo las patologías de tau y β -amiloide y mejoró el deterioro cognitivo en etapas moderadas y severas en ratones triples transgénicos con síntomas propios de la EA.

Y en un tercer estudio, se emplearon tres grupos de ratones diferenciados por el tipo de administración intracerebral de anticuerpos: 1) inyección intracerebral EA p-tau de 43D (tipo 1); 2) inyección intracerebral EA p-tau de IgG (tipo 2); y 3) inyección intracerebral de solución salina de 43D (tipo 3). En este estudio se observó que había más carga de placas amiloides en los ratones del tipo 1 que en los del tipo 3, por lo que EA p-tau puede acelerar el desarrollo de la patología asociada a β -amiloide. También se observó que el tratamiento del tipo 1 y 3 mostró mayor tendencia a disminuir la carga de placas amiloide en comparación con el tipo 2. Por tanto, de este estudio se obtiene que la inmunización con el anticuerpo 43D puede bloquear las patologías tau y β -amiloide promovida por la propia tau²⁴.

Como se ha mencionado anteriormente, se desconocen los mecanismos implicados en las acciones de los anticuerpos descritos, entre estos aquel que permite escapar de la vesícula endocítica para actuar directamente en tau. Para ello, se evaluaron tres anticuerpos terapéuticos llamados HJ8.5, HJ9.3 y HJ9.4. En un primer momento se pensó que los anticuerpos se podían unir a la tau extracelular y evitar así su absorción por las neuronas, sin embargo, este hecho solo lo cumplía HJ9.3. Finalmente, se observó que el tamaño de la vía de eliminación era esencial, ya que los anticuerpos promovieron la absorción de los ensamblajes más grandes, pero no de los más pequeños en las células BV2 (microglía). Se concluye que los anticuerpos tienen múltiples modos de acción, pero el tipo de agregado, el tamaño y el epítipo dirigido por el anticuerpo especificarán algún mecanismo único³⁴.

Además de los estudios preclínicos mencionados previamente, se llevaron a cabo estudios en humanos empleando diversos anticuerpos que se detallan a continuación.

i. BIIB092

También es conocido como BMS-986168 e IPN007. Es un anticuerpo anti-tau monoclonal IgG4 humanizado que se generó contra formas de tau fragmentadas en el extremo N que se aislaron de células madres pluripotentes de pacientes con EA. Se observó que al neutralizar N-tau, disminuyeron los niveles de β -amiloide en dos modelos de ratones.

El primer estudio en humanos fue un estudio de fase I de dosis ascendente en pacientes con parálisis supranuclear progresiva donde se observó una reducción drástica de tau libre en el LCR, así como una acumulación de este anticuerpo de forma dependiente de la dosis en suero y LCR. Además, se determinó que era seguro.

Actualmente, la empresa Biogen está llevando a cabo un estudio de fase II con este anticuerpo comparado con placebo, en pacientes con EA y con PET amiloide positiva. El estudio finalizará en 2020 y aportará información relevante para determinar la seguridad, eficacia y tolerabilidad^{10, 22}.

ii. ABBV-8E12

Anteriormente llamado C2N-8E12, es un anticuerpo anti-tau monoclonal IgG4 humanizado contra aminoácidos tau. Está dirigido a la forma extracelular de tau patológica y no requiere absorción en las neuronas. Este anticuerpo redujo la patología neurofibrilar cerebral y la atrofia cerebral en modelos murinos.

Posteriormente, se diseñó un ensayo de fase I en paciente con parálisis supranuclear progresiva y algunos con EA (21 de 30 pacientes) donde se controló la tolerabilidad y el perfil de seguridad después de 84 días mediante análisis de laboratorio, resonancias, evaluaciones de ECG, exámenes físicos y neurológicos y signos vitales^{10, 23}. Este ensayo era doble ciego y con proporción fármaco:placebo de 3:1 vía intravenosa donde contaban con bloques de sujetos a los que se les administraba diferentes dosis, pero no se daba una dosis superior hasta que se comprobaba la seguridad en la dosis previa (2.5, 7.5, 15, 25 y 50 mg/kg). Este estudio contó finalmente con 30 pacientes donde se le pudo administrar la dosis máxima a 10 de ellos ya que se cumplieron los criterios de seguridad, y solo un sujeto tuvo que salir del estudio. Se evaluaron de forma positiva los objetivos principales, la seguridad y la tolerabilidad, pero también se obtuvieron muestras de plasma y LCR para evaluar la farmacocinética de este fármaco en plasma y su penetración en el cerebro. Finalmente, se determinó que tanto la concentración en plasma como en el LCR aumentaba a medida que aumentaba la dosis²³.

Hoy en día se está realizando un estudio de fase II para evaluar la eficacia y seguridad en 400 pacientes con EA temprana, PET amiloide positivo y con una MMSE de 22 a 30. Todavía no hay resultados ya que el estudio se alargará hasta 2027^{10, 22}.

iii. RG7345

También es conocido como RO6926496. Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige al fosfoepítipo tau S422 que es prominente en las dendritas neuronales y se relaciona con la relocalización de la proteína lejos de los microtúbulos.

Se hizo un estudio con un modelo de ratón transgénico triple donde se observó una reducción en la patología. Posteriormente, se inició un estudio de fase I de dosis única ascendente en 48 hombres sanos comparado con placebo para ver si cumplía las medidas de seguridad, pero el estudio no llegó a completarse^{10, 32}.

iv. RO7105705

También es conocido como MTAU9937A o como RG6100. En este caso, también es un anticuerpo IgG4 contra la proteína tau. El objetivo de este anticuerpo era actuar a nivel de tau extracelular para reducir su función efectora, disminuir la activación de la microglía y reducir al máximo las respuestas inflamatorias que se asocian a la EA.

Al igual que los anteriores, se realizó un estudio de fase I donde se evaluó satisfactoriamente la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética. Este estudio se realizó con individuos sanos y pacientes con EA leve o moderada y constaba de dosis únicas y múltiples por vía intravenosa subcutánea versus placebo²².

Actualmente hay dos ensayos de fase II en marcha. El primero de ellos lo lleva a cabo Genentech y se denomina TAURIEL, y es un estudio con pacientes con hallazgos positivos de PET amiloide y síntomas leves. El segundo estudio se está realizando con pacientes con EA moderada. Se esperan resultados de ambos ensayos para el año 2020 o 2021¹⁰.

v. BIIB076

También es conocido como NI-105 o 6C5 hu IgG1/I. Es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 humano. Se une con afinidad subnanomolar a tau recombinante de humanos y de una especie concreta de monos.

En primer lugar, se estudió el perfil de seguridad y farmacocinético con un estudio con monos a los que se les administraron cantidades 16 veces mayores a la dosis eficaz tanto por vía intravenosa como por vía subcutánea. No se observaron efectos adversos y se midió el nivel de fármaco en el suero y los

niveles de tau en el LCR. Además, los niveles de tau libre y total se redujeron significativamente por lo que se determinó que este anticuerpo era seguro para iniciar un ensayo de fase I en humanos. Este ensayo de fase I está actualmente activo y tiene como objetivo evaluar la aparición de posibles efectos adversos y analizar la farmacocinética. Todavía no se conocen los resultados¹⁰.

vi. LY3303560

Este anticuerpo es un anti-tau humanizado que se une y neutraliza los agregados de tau solubles reconociendo el epítipo que se encuentra en la región N-terminal de tau. Este epítipo, a pesar de no ser específico, se relaciona con la gravedad y progresión de la EA.

En primer lugar, se hizo un primer ensayo de fase I en humanos, donde los participantes eran voluntarios sanos o pacientes con deterioro cognitivo leve debido a EA, diagnosticados con una PET amiloide positiva. En este ensayo utilizaron tanto formulaciones intravenosas como subcutáneas en dosis crecientes. En segundo lugar, se hizo otro ensayo de fase I, pero comparando la formulación intravenosa con placebo para medir la seguridad y parámetros farmacocinéticos. Y, por último, se inició un estudio de fase II para comparar dos dosis intravenosas con placebo en pacientes con disminución progresiva de la memoria con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad. Los resultados de estos estudios se esperan próximamente¹⁰.

vii. JNJ-63733657

Es un anticuerpo monoclonal que reconoce la región media de tau, a diferencia de otros que reconocían la región N-proximal. En este caso se hizo un ensayo de fase I para evaluar la seguridad y tolerabilidad en pacientes sanos, dentro de este ensayo habrá otra parte donde se trata a pacientes enfermos con EA leve. No se han obtenido resultados aún, pero el objetivo es interferir con la propagación de la proteína tau agregada patógena¹⁰.

viii. UCB0107

Es un anticuerpo monoclonal probado en pacientes con parálisis supranuclear progresiva, y actúa uniéndose a la región media de tau al igual que el JNJ-63733657. Como en el resto, se inició un ensayo de fase I para evaluar la seguridad y tolerabilidad mediante presentaciones intravenosas en voluntarios sanos y todavía no hay resultados¹⁰.

ix. Armanezumab

Es un anticuerpo humanizado dirigido a la región N-terminal de tau. El descubrimiento de este anticuerpo se basó en la selección de un anticuerpo monoclonal de ratón que tenía una capacidad y afinidad alta para unirse de forma selectiva a la proteína tau solo en su forma patológica. Después, se descubrió el anticuerpo humanizado llamado Armanezumab, el cual se intentaba comparar con el anticuerpo monoclonal del ratón original. Tras una extensa investigación, se pudo llegar a varias conclusiones²⁹:

- Se demostró que este anticuerpo humanizado tenía afinidad en su unión a tau.
- Reconocía el mismo epítipo (tau4-8) que el anticuerpo monoclonal del ratón.
- Se unía eficientemente a la tau patológica sin unirse a la tau normal en cerebros sanos.
- Inhibía la capacidad de siembra de esta proteína mal plegada.
- Inhibía los efectos neurotóxicos de la tau agregada.
- Se redujo la patología después de su administración.

Fármacos	Fase más avanzada del ensayo clínico	Resultados	Referencias
<i>Inmunoterapia activa dirigida a la proteína tau</i>			

AADvac1	Fase II	No hay resultados de este estudio, pero estudios preclínicos en ratas y de fase I mostraron efectos dependientes de dosis y paso al LCR	[10,21,22,33]
ACI-35	Fase Ib	No hay resultados de este estudio, pero estudios preclínicos en ratones mostraron niveles de tau reducidos	[10,22]
IVIg	Fase II y III	No hay resultados de estos estudios, pero un estudio previo en fase III mostró que no había mejora en la cognición	[26]
<i>Inmunoterapia pasiva dirigida a la proteína tau</i>			
BIIB092	Fase II	Este estudio acabará en 2020, pero en un estudio previo de fase I se observó presencia de este anticuerpo en suero y LCR, y se determinó que era seguro	[10,22]
ABBV-8E12	Fase II	Este estudio acabará en 2027, pero un estudio de fase I mostró una concentración dependiente de la dosis en plasma y LCR	[10,22,33]
RG7345	Fase I	Se observó una reducción de la patología ensayos con ratones triples transgénicos, pero este estudio no llegó a completarse	[10,32]

RO7105705	Fase II	Todavía no hay resultados para los dos estudios en fase II, pero el estudio en fase I evaluó correctamente la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética	[10,22]
BIIB076	Fase I	Todavía no se han obtenido resultados, pero en estudios con monos se determinó que el anticuerpo era seguro	[10]
LY3303560	Fase II	Este estudio de fase II todavía no ha sido completado, pero estudios de fase I ya han analizado la seguridad y los parámetros farmacocinéticos	[10]
JNJ-63733657	Fase I	No hay resultados disponibles	[10]
UCB0107	Fase I	No hay resultados disponibles	[10]
Armanezumab	Fase preclínica	Se hizo un estudio de comparación de este anticuerpo monoclonal humanizado con el anticuerpo del ratón original para llegar a diferentes conclusiones	[29]

Tabla 1. Resumen de las estrategias inmunoterapéuticas revisadas en el presente trabajo y los principales hallazgos obtenidos.

B. INMUNOTERAPIA CONTRA LA PROTEINA TAU Y β -AMILOIDE

Además de realizar ensayos contra la proteína tau exclusivamente, también se investiga vacunas dirigidas a tau y β -amiloide de forma simultánea. Se piensa que la formación de placas de β -amiloide es el evento principal de la EA, pero

cuando la patología se propaga esta proteína tiene menor participación y la proteína tau tendría más relevancia. Por lo tanto, las vacunas dirigidas a β -amiloide podrían ser válidas al inicio de la enfermedad o antes, mientras que las vacunas dirigidas a tau pueden ser efectivas en las últimas etapas. Esto nos lleva a pensar que una combinación de vacunas sería efectiva en el curso de toda enfermedad.

Para comenzar se hicieron tres vacunas diferentes: una vacuna contra la β -amiloide (AV-1959R), contra la proteína tau (AV-1980R) o contra ambas a la vez (AV-1953R, vacuna dual). Estas vacunas se probaron en ratones, y para demostrar la efectividad de los anticuerpos que se generaban se analizaron tanto AV-1959R, como AV-1980R, y una combinación de ambas; además de AV-1953R. Estos análisis querían ver la unión de los sueros inmunes de las diferentes vacunas a las diferentes formas patológicas tanto de tau como de β -amiloide en tejidos cerebrales de cuatro casos diferentes de EA. Todos los análisis por separado mostraron que se unían a las formas patológicas correspondientes por lo que tanto la mezcla de vacunas como la vacuna dual podría ser una estrategia activa eficaz. Sin embargo, la vacuna dual demostró una respuesta inmune significativamente disminuida en comparación con AV-1980R o la mezcla de AV-1980R y AV-1959R. Los autores trataron de valorar por qué ocurría esto y lo empezaron a investigar a partir de modelos 3D de estas vacunas donde observaron que los epítomos de tau₂₋₁₈ pueden tener una presentación menos óptima en la superficie de la vacuna dual que en las individuales. Esto nos lleva a pensar que una pequeña diferencia en la configuración puede jugar un papel muy importante en el número de anticuerpos y por tanto en la efectividad de la vacuna²⁷.

C. OTRAS ESTRATEGIAS CONTRA LA PROTEINA TAU

Los principales objetivos terapéuticos basados en tau son la inhibición de la hiperfosforilación de tau, inhibición de la agregación de tau, eliminación de la

patología y el rescate de la plasticidad neuronal mediante la estabilización de microtúbulos²⁵.

En primer lugar, la hiperfosforilación viene dada por un desequilibrio entre las actividades de las proteínas quinasas de tau que la fosforilan y las fosfatasas de proteína que elimina los grupos fosfato excesivos de la proteína. Esto nos lleva a pensar que simplemente la inhibición de una proteína quinasa puede no ser suficiente, así que también se centran en la proteína fosfatasa. La proteína fosfatasa 2A es el principal regulador de la fosforilación y también regula las actividades de las proteínas quinasa. Esta proteína se ve reducida en pacientes con EA, por lo que un posible enfoque terapéutico puede ser el rescate de su actividad²⁵.

a) Inhibidores de la agregación de tau

Como ejemplo de inhibidor de la agregación de tau tenemos el azul de metileno. Este compuesto es una fenotiazina tricíclica y actualmente se usa para el tratamiento de la malaria y metahemoglobinemia, y actúa inhibiendo la agregación de tau al unirse a su dominio de unión a microtúbulos. Tras hacer un estudio de fase II seguido de otros dos estudios de fase III, no se demostró tener grandes beneficios terapéuticos, ya que solo tuvo algún efecto positivo en un análisis de sujetos que no tomaron ningún inhibidor de la acetilcolinesterasa²⁰.

También tenemos otro ejemplo, como es el metiltioninio (MT) y sus derivados. En primer lugar, el MT pertenece a una clase de diaminofenotiazina y muestra actividad in vitro. Se hizo un ensayo clínico de fase II con 321 pacientes con EA de leve a moderada, donde mostró efectos positivos en el flujo sanguíneo cerebral. En segundo lugar, se desarrolló otro compuesto con propiedades y estructuras mejoradas. También se realizaron estudios preclínicos in vitro e in vivo para compararlo con MT se avanzó un programa de fase III con pacientes con EA del que aún no se tienen resultados³².

Actualmente se siguen probando otros inhibidores de la agregación desde el punto de vista preclínico²⁰.

b) Inhibidores de la quinasa

En este grupo tenemos varios ejemplos. En primer lugar, tenemos el Saracatinib que es un inhibidor de la fyn-quinasa desarrollado para la terapia tumoral y probado también para la patología β -amiloide y tau en EA. Sin embargo, un estudio de fase II no demostró beneficio terapéutico^{20, 33}.

En segundo lugar, tenemos el litio, investigado como inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3β (GSK- 3β). Aunque existe evidencia de que una terapia con él puede retrasar el deterioro cognitivo en pacientes con demencia de cuerpos de Lewy, parece ser que un estudio de administración de litio a pacientes con EA no mostró reducción significativa de los niveles de tau. Sí que es cierto que el litio puede mejorar la cognición, el estrés oxidativo y la inflamación^{20, 33}.

Por otro lado, tenemos el Tideglusib, que también inhibe GSK- 3β . Este fármaco mostró efectos positivos en la cognición y supervivencia neuronal en cerebro de ratón, pero en un estudio de fase II con pacientes conocido como ARGO, no se observó este resultado. Por lo que los autores concluyen que se necesitarían más estudios para ver la eficacia del medicamento^{20, 33}.

En cuarto lugar, tenemos el ácido valproico, cuyo efecto reduciría los ovillos neurofibrilares a través de la mediación de GSK-3 y CDK-5, dos proteínas quinasas. En un estudio de fase II se analizó el potencial para disminuir la fosforilación de tau en pacientes con EA, pero no produjo una disminución más lenta. Y, además, otro estudio demostró que su uso crónico reduce los volúmenes cerebrales³³.

En quinto lugar, la L-3-n-butiltalida (L-NBP) también tenía como objetivo reducir la fosforilación mediante un efecto inhibitorio sobre las dos proteínas quinasa (GSK-3 y CDK-5), lo cual se observó en ratones, pero no en humanos³³.

Y, por último, tenemos un compuesto sintético, llamado 2-metil-5- (3- {4 - [(S)-metilsulfinil] fenil} - 1-benzofuran-5-il) -1,3,4-oxadiazol (MMBO), que inhibe la GSK-3 y reduce, por tanto, la fosforilación de tau que está en pruebas con animales³³.

c) Estabilizadores de microtúbulos

Se empezaron a investigar los estabilizadores de microtúbulos porque se cree que los microtúbulos están desestabilizados debido a que la Tau hiperfosforilada se une a los microtúbulos con menor afinidad que la tau fisiológicamente fosforilada. La desestabilización provocaría una afectación en el transporte axonal y un déficit sináptico en las mitocondrias, así como una disfunción sináptica^{20, 31}. Por ello se utilizaron epitolonas, como la epitolona D (o BMS-241027), y paclitaxel en ratones donde se mejoró el transporte axonal y la cognición, pero no ocurrió de ese modo en un estudio de fase I con pacientes de EA. Se sugirió que los microtúbulos pueden no estabilizarse, sino mantenerse dinámicamente. También se utilizó un compuesto llamado Davutenida (también conocido como NAP o AL-108) por vía intranasal en pacientes con EA. NAP es un péptido derivado de la proteína neuroprotectora dependiente de la actividad (ADNP). Este compuesto se relacionó con el tratamiento ya que se vio que la deficiencia de ADNP conducía a la taupatía y que podía ser inhibida por NAP. Este compuesto no mostró ningún efecto adverso grave pero tampoco mostró ningún beneficio en la fase II o III, más allá de un leve efecto positivo en la cognición. Esto derivó en que la compañía que realizó el estudio anunciara el cese de las investigaciones sobre este medicamento^{20, 31}.

También se conoce un medicamento llamado TPI 287, perteneciente al grupo de los taxanos, que se está sometiendo a ensayos de fase I, teniendo en cuenta que ensayos preclínicos arrojaron resultados positivos como una disminución de la tau fosforilada³³.

Por otro lado, cuando se produce la interrupción en la red de microtúbulos, el cerebro de un paciente con EA responde intentando iniciar la neurogénesis y la sinaptogénesis pero no se consigue detener el deterioro cognitivo. Por lo que también se pensó proporcionar un apoyo neurotrófico para ayudar al cerebro a rescatar su conectividad, y de ese modo se llegó a un derivado del factor neurotrófico ciliar (P021). Este compuesto es permeable a la barrera hematoencefálica y mejora la neurogénesis y las actividades dendríticas y sinápticas previniendo las patologías tau y β -amiloide y el deterioro cognitivo en ratones. Al parecer este compuesto sí que rescata la conectividad neuronal

inhibiendo el factor inhibidor de la leucemia y aumentando la transcripción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el cual se encarga de atenuar las patologías tau y β -amiloide al reducir la fosforilación de estas.

De forma general, parece que tanto esta aproximación como las inmunoterapias anteriormente descritas pueden tener el potencial de conducir a un tratamiento efectivo para esta enfermedad²⁷. Sin embargo, otros estudios concluyen que estos agentes pueden, incluso, estar contraindicados^{20, 25}.

d) Oligonucleótidos antisentido (ASO)

Al parecer los ASO inhiben la formación de agregados neurotóxicos de tau unidad de proteína tau recién sintetizada. Según algunos estudios, los ASO se unen a secuencias complementarias de ARN pre-mensajero o ARN mensajero inhibiendo así la producción de proteínas en una célula de diferentes formas. Éstos se descomponen rápidamente por nucleasas y deben estabilizarse mediante alguna modificación química. Además, al tener una movilidad pobre en la barrera hematoencefálica se tiene que administrar por vía intratecal. Actualmente, se ha visto que mejora el rendimiento cognitivo en ratones y se están haciendo estudios de fase I en pacientes con EA²⁰.

Grupo	Fármacos	Fase del ensayo clínico	Resultados	Referencias
<i>Estrategias no inmunoterápicas dirigidas a la proteína tau</i>				
Inhibidores de la agregación de tau	Azul de metileno	Fases II y III	No demostró efectos terapéuticos	[20,32]
	MT y sus derivados	Fase II	Efectos positivos en el flujo sanguíneo cerebral	
Inhibidores de la quinasa	Saracatinib	Fase II	Sin beneficios terapéuticos	[20,33]

	Litio	-	Sin reducción significativa de los niveles de tau	
	Tideglusib	Fase II	Sin beneficios terapéuticos a la espera de más estudios	
	Ácido valproico	Fase II	No provoca una disminución de tau pero reduce los volúmenes cerebrales de forma crónica	
	L-NBP	Fase preclínica	Resultados positivos en ratones	
	MMBO	Fase preclínica	No hay resultados	
Estabilizadores de microtúbulos	Epitolona D y paclitaxel	Fase I	Sin resultados positivos en humanos	[20,25,27,31,33]
	Davutenida	Fase III	Sin efectos graves, pero sin beneficios	
	TPI 287	Fase I	Buenos resultados preclínicos	
	Derivado del factor neurotrófico ciliar (P021)	-	Rescata la conectividad neuronal	
ASO	ASO	Fase I	Mejora de rendimiento cognitivo en ratones	[20]

Tabla 2. Resumen de las estrategias terapéuticas adicionales a la inmunoterapia revisadas en el presente trabajo y los principales hallazgos obtenidos.

6. DISCUSIÓN

Hoy en día, la EA es la forma más común de demencia. Esta enfermedad afecta a un gran número de personas, que aumenta cada vez más debido al incremento de la esperanza de vida. Actualmente el objetivo es encontrar un tratamiento que sea capaz de frenar y revertir el curso de la enfermedad teniendo en cuenta que se trata una entidad clínica compleja, en la que hay que explorar todas las estrategias posibles para paliar las diferentes alteraciones que provoca. Desde el punto de vista neuropatológico, la EA se acompaña de anomalías en el procesamiento de la PPA y tau, dando lugar al acúmulo de β -amiloide y tau anormales que formarán placas seniles y ovillos neurofibrilares, respectivamente. De esta forma, las estrategias que se están ensayando en los últimos años suelen ir dirigidas hacia ambas proteínas, tratando de evitar la formación de sus formas patológicas, o promoviendo la eliminación de éstas.

Actualmente los esfuerzos se centran en buscar la causa de la enfermedad para poder hacer un diagnóstico precoz. En un principio se empezó a estudiar como la inmunoterapia dirigida a la proteína β -amiloide podría afectar en el curso de la enfermedad. A pesar de que no se obtuvieron buenos resultados, sí 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.

Por otro lado, como se muestra en este trabajo, se está realizando un esfuerzo considerable en el estudio de la inmunoterapia dirigida a la proteína tau tanto desde la inmunoterapia activa como pasiva. En referencia a la inmunoterapia activa, destacan tres tratamientos. El AADvac1 dio buenos resultados en estudios preclínicos, pero falta por asegurar su seguridad y eficacia, la vacuna ACI-35 sigue evaluándose en la fase Ib, y la inmunoglobulina intravenosa es la que se encuentra en fases más avanzadas de ensayos clínicos estando actualmente en marcha ensayos simultáneos en fase II y fase III. Respecto a la inmunoterapia pasiva, puede ser más segura ya que tiene un potencial importante para evitar complicaciones de autoinmunidad. Dentro de la inmunoterapia pasiva hay 9 ejemplos que han pasado los ensayos preclínicos y

se encuentran en diferentes fases de ensayos clínicos. RG7345 inició un ensayo clínico de fase I, pero nunca llegó a completarse; UCB0107, JNJ-63733657 y BIIB076 se encuentran en fase I analizando la seguridad y farmacocinética; mientras que BIIB092, ABBV-8E12, RO7105705 y LY3303560 se encuentran en fase II y son los que más avanzados se encuentran a día de hoy. Además, el Armanezumab ha demostrado varios avances como especificidad en la unión a la proteína tau, inhibición de efectos neurotóxicos o reducción de la patología tau tras su administración, por lo que puede ser una buena opción a falta de más estudios.

También se han hecho estudios intentando asociar la inmunoterapia dirigida a la proteína tau y la inmunoterapia dirigida a la proteína β -amiloide, ya que estudios anteriores afirmaban que las vacunas dirigidas a β -amiloide eran válidas al inicio de la enfermedad mientras que las que estaban dirigidas a tau eran válidas al final. Tras hacer estudios se concluyó que la combinación de ambas vacunas por separado era mejor que la vacuna dual, pero deja entrever una muy buena opción para la mejora de la enfermedad en comparación con las inmunoterapias dirigidas a β -amiloide únicamente.

Por último, también existen otras estrategias como inhibidores de la agregación de tau en estudios preclínicos, inhibidores de la quinasa, que se encuentran en fases poco avanzadas, estabilizadores de microtúbulos, que han sido incluso contraindicados, y oligonucleótidos antisentido que están en fase I. Conforme a los resultados de los que se dispone, estas estrategias no parecen ser muy satisfactorias, aunque todavía será necesario disponer de más información para poder averiguar si podrían aportar potencial terapéutico en el manejo de la EA, solas o combinadas con otras estrategias como la propia inmunoterapia.

Por tanto, la inmunoterapia dirigida a la proteína tau o incluso su combinación con la proteína β -amiloide, podrían ser estrategias terapéuticas útiles para lograr frenar o ralentizar el proceso neurodegenerativo de la EA. Los resultados que se obtengan de los ensayos clínicos actualmente en marcha serán claves para determinar su aplicabilidad clínica.

7. CONCLUSIONES

- 1- Es muy importante detectar la enfermedad lo antes posible para poder aplicar un buen tratamiento y frenar la enfermedad antes de que sea demasiado tarde.
- 2- Existe una gran cantidad de fármacos que pueden llegar a ser efectivos para la EA y para elegirlos hay que tener en cuenta su potencial terapéutico y que sus beneficios superen el riesgo.
- 3- Actualmente, por lo que respecta a la inmunoterapia activa y pasiva dirigida a la proteína tau, hay muchos fármacos en investigación que han dado buenos resultados tanto en fases preclínicas como en primeras fases clínicas y que tienen que seguir su proceso.
- 4- Los fármacos que actúan contra la proteína tau y contra la proteína β -amiloide de forma conjunta pueden ser una posible solución para revertir el curso de la enfermedad.
- 5- A pesar de haber pasado con éxito las primeras fases de los ensayos clínicos habría que esperar a ver si se convierten en una solución real.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1- National Institutes of Health (NIH). US National Library of Medicine [Internet]. Bethesda, USA: NIH; [3 abr 2020; 3 may 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/alzheimersdisease.html>
- 2- Descubrimiento del alzheimer ¿Quién fue Alois Alzheimer? [Internet]. Know Alzheimer. Disponible en: <https://knowalzheimer.com/quien-fue-alois-alzheimer/>
- 3- Demencia [Internet]. Who.int. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- 4- El Alzheimer arrastra en España a cinco millones de personas [Internet]. Ceafa.es. Disponible en: <https://www.ceafa.es/es/que-comunicamos/noticias/el-alzheimer-arrastra-en-espana-a-cinco-millones-de-personas>
- 5- Criterios diagnósticos de las demencias [Internet]. Hipocampo.org. Disponible en: <https://www.hipocampo.org/criterios.asp>
- 6- Pruebas médicas para diagnosticar el Alzheimer [Internet]. Know Alzheimer. Disponible en: <https://knowalzheimer.com/detectar-alzheimer-en-fase-inicial/>
- 7- ¿Cuáles son las fases del Alzheimer? Etapas y características [Internet]. Know Alzheimer. Disponible en: <https://knowalzheimer.com/cuantas-etapas-tiene-el-alzheimer-y-que-caracteristicas-tiene-cada-una/>
- 8- López OL, DeKosky ST. Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer y del deterioro cognitivo leve. Rev Neurol. 2003;16-31;37(2):155-63. PMID:12938076

- 9- Kumar K, Kumar A, Keegan RM, Deshmukh R. Recent advances in the neurobiology and neuropharmacology of Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother.* 2018;98:297-307. DOI:10.1016/j.biopha.2017.12.053
- 10-Hoskin JL, Sabbagh MN, Al-Hasan Y, Decourt B. Tau immunotherapies for Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019;28(6):545-54. DOI:10.1080/13543784.2019.1619694
- 11-Jordan J, Abizanda P, Galindo MF, Flórez J. Farmacología de las demencias y las conductas anormales. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana. Sexta.* Barcelona, España. Elsevier Masson; 2014. Pp 568-80.
- 12-El Papel de la Proteína Tau en la Enfermedad de Alzheimer [Internet]. Ceafa.es. Disponible en: <https://www.ceafa.es/es/que-comunicamos/noticias/el-papel-de-la-proteina-tau-en-la-enfermedad-de-alzheimer>
- 13-Enfermedad de Alzheimer - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. Mayoclinic.org. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/alzheimers-disease/symptoms-causes/syc-20350447>
- 14-Arriola Manchola, E. and Marín Carmona, J., 2015. Manual De Consulta Para Geriatras. Disponible en: https://www.sefac.org/sites/default/files/sefac2010/private/documentos_sefac/documentos/KA_Manual_Geriatria.pdf
- 15-Gra Menéndez Silvia, Padrón Pérez Noel, Llibre Rodríguez Juan de Jesús. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Rev Cubana Invest Bioméd [Internet].* 2002 [citado 2020 Mayo 24];21(4):253-61. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002002000400006

- 16-Cerebro con la Enfermedad de Alzheimer [Internet]. BrightFocus Foundation. Disponible en: <https://www.brightfocus.org/espanol/la-enfermedad-de-alzheimer-y-la-demencia/cerebro-con-la-enfermedad-de-alzheimer>
- 17-Novak P, Kontsekova E, Zilka N, Novak M. Ten Years of Tau-Targeted Immunotherapy: The Path Walked and the Roads Ahead. *Front Neurosci.* 2018;12:798. DOI:10.3389/fnins.2018.00798
- 18-Bejanin A, Schonhaut DR, La Joie R, Kramer JH, Baker SL, Sosa N, et al. Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain.* 2017;140(12):3286-300. DOI:10.1093/brain/awx243
- 19-Moussa-Pacha NM, Abdin SM, Omar HA, Alniss H, Al-Tel TH. BACE1 inhibitors: Current status and future directions in treating Alzheimer's disease. *Med Res Rev.* 2020;40(1):339-84. DOI:10.1002/med.21622
- 20- Fließbach K, McCormick C, Kaulen B, Schneider A. Anti-tau therapies- what can be expected?. *Nervenarzt.* 2019;90(9):891-7. DOI: 10.1007/s00115-019-0758-7
- 21- Novak P, Schmidt R, Kontsekova 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.* 2018;10(1):108. DOI:10.1186/s13195-018-0436-1

- 22- Herline K, Drummond E, Wisniewski T. Recent advancements toward therapeutic vaccines against Alzheimer's disease. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(8):707-21. DOI:10.1080/14760584.2018.1500905
- 23- West T, Hu Y, Verghese PB, Bateman RJ, Braunstein JB, Fogelman I, et al. Preclinical and Clinical Development of ABBV-8E12, a Humanized Anti-Tau Antibody, for Treatment of Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. *J Prev Alzheimers Dis*. 2017;4(4):236-41. DOI:10.14283/jpad.2017.36
- 24- Dai CL, Hu W, Tung YC, Liu F, Gong CX, Iqbal K. Tau passive immunization blocks seeding and spread of Alzheimer hyperphosphorylated Tau-induced pathology in 3 × Tg-AD mice. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):13. DOI:10.1186/s13195-018-0341-7
- 25- Iqbal K, Liu F, Gong CX. Recent developments with tau-based drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2018 May;13(5):399-410. DOI:10.1080/17460441.2018.1445084
- 26- Medina M. An Overview on the Clinical Development of Tau-Based Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):pii:E1160. DOI:10.3390/ijms19041160
- 27- Davtyan H, Zagorski K, Rajapaksha H, Hovakimyan A, Davtyan A, Petrushina I, et al. Alzheimer's disease Advax(CpG)- adjuvanted MultiTEP-based dual and single vaccines induce high-titer antibodies against various forms of tau and A β pathological molecules. *Sci Rep*. 2016;6:28912. DOI:10.1038/srep28912
- 28- Panza F, Solfrizzi V, Seripa D, Imbimbo BP, Lozupone M, Santamato A, Tortelli, et al. Tau-based therapeutics for Alzheimer's disease: active and

- passive immunotherapy. *Immunotherapy*. 2016;8(9):1119-34.
DOI:10.2217/imt-2016-0019
- 29- Agadjanyan MG, Zagorski K, Petrushina I, Davtyan H, Kazarian K, Antonenko M, et al. Humanized monoclonal antibody armanezumab specific to N-terminus of pathological tau: characterization and therapeutic potency. *Mol Neurodegener*. 2017;12(1):33.
DOI:10.1186/s13024-017-0172-1
- 30- Schroeder SK, Joly-Amado A, Gordon MN, Morgan D. Tau-Directed Immunotherapy: A Promising Strategy for Treating Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2016;11(1):9-25.
DOI:10.1007/s11481-015-9637-6
- 31- Bakota L, Brandt R. Tau Biology and Tau-Directed Therapies for Alzheimer's Disease. *Drugs*. 2016;76(3):301-13. DOI:10.1007/s40265-015-0529-0
- 32- Seripa D, Solfrizzi V, Imbimbo BP, Daniele A, Santamato A, Lozupone M, et al. Tau-directed approaches for the treatment of Alzheimer's disease: focus on leuco-methylthioninium. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(3):259-77. DOI:10.1586/14737175.2016.1140039
- 33- Anand K, Sabbagh M. Early investigational drugs targeting tau protein for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(10):1355-60. DOI:10.1517/13543784.2015.1075002
- 34- Funk KE, Mirbaha H, Jiang H, Holtzman DM, Diamond MI. Distinct Therapeutic Mechanisms of Tau Antibodies: Promoting Microglial Clearance Versus Blocking Neuronal Uptake. *J Biol Chem*. 2015;290(35):21652-62. DOI:10.1074/jbc.M115.657924

- 35- Dai CL, Chen X, Kazim SF, Liu F, Gong CX, Grundke-Iqbal I, et al. Passive immunization targeting the N-terminal projection domain of tau decreases tau pathology and improves cognition in a transgenic mouse model of Alzheimer disease and tauopathies. *J Neural Transm.* 2015;122(4):607-17. DOI:10.1007/s00702-014-1315-y
- 36-Congdon EE, Chukwu JE, Shamir DB, Deng J, Ujla D, Sait HBR, et al. Tau antibody chimerization alters its charge and binding, thereby reducing its cellular uptake and efficacy. *EBioMedicine.* 2019;42:157-73. DOI:10.1016/j.ebiom.2019.03.033
- 37-Folch J, Ettcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marin M, et al. Review of the advances in treatment for Alzheimer disease: Strategies for combating β -amyloid protein. *Neurologia.* 2018;33(1):47-58. DOI:10.1016/j.nrl.2015.03.012

