

# UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

*FACULTAD DE FARMACIA - GRADO EN FARMACIA*

*Curso académico 2016 - 2017*



## ***NUEVOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL ALZHEIMER***

---

Trabajo de Fin de Grado

Autora:

**Ana Belén Martínez Francés**

Tutor Académico:

**Francisco Navarrete Rueda**

San Juan de Alicante, 20 de Junio de 2017

# ÍNDICE

1. RESUMEN .....	1
2. INTRODUCCIÓN .....	2
2.1 Clínica y diagnóstico .....	2
2.2 Neuropatología .....	4
2.3 Manejo terapéutico actual de la enfermedad de Alzheimer .....	8
3. OBJETIVOS.....	12
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
5. RESULTADOS.....	16
5.1 Nuevas estrategias para el manejo farmacoterapéutico de la EA.....	16
5.2 Utilidad terapéutica de la inmunoterapia en la EA .....	17
5.3 Estrategias farmacológicas dirigidas hacia la modulación de la actividad $\beta$ - y $\gamma$ -secretasa .....	25
5.4 Estrategias farmacológicas dirigidas hacia la modulación de la fosforilación y la agregación de la proteína tau.....	29
6. DISCUSIÓN .....	33
7. CONCLUSIÓN .....	35
8. BIBLIOGRAFIA .....	36

# 1. RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa destacada por ser la forma más común de demencia entre las personas mayores. Cada día se diagnostican numerosos casos nuevos de EA en el mundo, circunstancia que unida a la ausencia de tratamientos efectivos y el aumento de la esperanza de vida convertirán esta enfermedad en la epidemia de nuestro siglo. La neuropatología de la EA está relacionada principalmente con alteraciones cerebrales en el procesamiento de las proteínas  $\beta$ -amiloide y tau, dando lugar a la formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares, respectivamente, asociados al proceso neurodegenerativo. El tratamiento actual tiene como objetivo controlar la sintomatología y ralentizar la progresión del deterioro cognitivo sin lograr detener el avance de la enfermedad.

El objetivo de esta revisión bibliográfica ha sido recopilar y analizar la literatura científica más reciente en relación a las nuevas estrategias farmacoterapéuticas dirigidas a la modificación del curso de la EA. Para ello, se han realizado búsquedas estructuradas a través de la base de datos *Pubmed*.

Los resultados se han agrupado en tres grandes bloques conforme a diferentes estrategias de actuación. Uno de ellos trata la utilidad de la inmunoterapia frente a las proteínas  $\beta$ -amiloide y tau. El segundo bloque recoge la información sobre aquellas herramientas farmacológicas dirigidas hacia la modulación de las enzimas  $\beta$ - y  $\gamma$ -secretasas, precursoras del  $\beta$ -amiloide. Y el último incluye la terapia dirigida a modular la hiperfosforilación de la proteína tau y su agregación.

La información recopilada en este trabajo sugiere que actualmente hay multitud de nuevas estrategias farmacológicas dirigidas hacia diferentes niveles de actuación. El interés de estas terapias radica especialmente en la posibilidad de cambiar en un futuro el rumbo de la enfermedad, más allá del mero alivio de la sintomatología cognitiva y psiquiátrica, hecho que actualmente sigue siendo uno de los grandes retos en el manejo terapéutico de la EA.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 Clínica y diagnóstico

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno cerebral neurodegenerativo, caracterizado clínicamente por un inicio insidioso, un deterioro progresivo de las funciones cognitivas y una importante pérdida en último término de las funciones cerebrales. Sin duda, la edad es el principal factor de riesgo, siendo más prevalente en mujeres y en personas que tienen ocupaciones menos cualificadas, aunque suele deberse a una combinación de múltiples factores como son la herencia genética, factores ambientales, la dieta, o la presencia de otras patologías asociadas, especialmente si afectan al sistema nervioso central. Se manifiesta sobre todo en personas mayores de 65 años, pudiendo aparecer en edades más tempranas por causas genéticas. Actualmente la EA afecta a más de 47 millones de personas y se estima que para el año 2050 esta cifra se podría triplicar<sup>1</sup>.

La forma más común o típica del Alzheimer se inicia con un déficit progresivo de la memoria episódica asociado al olvido de hechos y acontecimientos recientes por parte del paciente, que con el paso del tiempo comienza a desarrollar amnesia retrógrada. Le siguen los trastornos cognitivos, del lenguaje, apraxia y otros trastornos neuropsiquiátricos. El paciente tiende a irritarse con frecuencia y es normal el abandono de las tareas habituales, de las responsabilidades y de los asuntos familiares o antiguos entretenimientos. A medida que avanza la enfermedad, empieza a tener dificultad visioespacial y se alteran las funciones para planificar y para reconocer a personas, hasta incluso llegar a perder el recuerdo por sus seres más queridos. En estados más avanzados de la enfermedad, comienzan a ser frecuentes las ideas delirantes de robo, abandono o envenenamiento, lo que dificulta la toma de la medicación en muchos casos. Puede darse incluso la agresividad física y verbal, incitada por ese estado de irritabilidad. El paciente se vuelve completamente dependiente de ayuda para poder realizar sus necesidades básicas, hasta el punto de tener que darle de comer, vestirle o acompañarle al baño<sup>2</sup>.

Conseguir avanzar en la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer supondría una mejora en el tratamiento y prevención de la enfermedad, lo cual mejoraría indudablemente la calidad de vida de los enfermos y de las personas de su entorno familiar. El examen neurológico, en las fases iniciales de la enfermedad, no suele brindar información demasiado precisa, exceptuando el deterioro cognitivo. En este sentido, el test Mini Mental State Examination (MMSE), es una prueba diagnóstica útil, rápida y de fácil interpretación, donde se evalúan aspectos de la esfera cognitiva como memoria, orientación, lenguaje, habilidades o atención. La puntuación máxima es de 30 y en condiciones no patológicas la puntuación suele oscilar entre 24 y 30. Por debajo de 24 empezaría a ser visible un deterioro cognitivo. Con el objetivo de ayudar a la detección precoz de la enfermedad, la *Asociación de Alzheimer* de EEUU ha establecido “10 signos de alarma” que ayudan a identificar a los posibles pacientes. Entre ellos se encuentran: 1) cambios de memoria que dificultan la vida cotidiana (olvidar fechas, citas importantes), 2) dificultad para planificar y resolver problemas, 3) desorientación temporal o espacial, 4) dificultad para comprender imágenes, leer o juzgar distancias, 5) problemas con el lenguaje escrito u oral, 6) colocación de objetos fuera de lugar, 7) la disminución o falta del buen juicio (falta de aseo personal, elección de ropa inadecuada), 8) la pérdida de iniciativa, 9) los cambios de humor y tendencia a la irritabilidad y, 10) la dependencia física de otra persona<sup>3</sup>.

Dadas las limitaciones que presenta el diagnóstico precoz, basado únicamente en síntomas clínicos, han adquirido un elevado valor e interés la obtención de marcadores de imagen (TAC, RMN, etc.) o bioquímicos, es decir, a partir de fluidos corporales como la sangre o el líquido cefalorraquídeo (LCR). Hasta ahora los biomarcadores más estudiados son la proteína tau fosforilada (P-tau) y el péptido  $\beta$ -amiloide en el LCR. La sensibilidad de los métodos de detección a nivel del LCR es alta pero se presentan problemas en cuanto a la especificidad, ya que la combinación de estos niveles de proteínas no es exclusiva de la demencia de Alzheimer y puede encontrarse alterada en otras enfermedades neurodegenerativas<sup>4</sup>. Sin embargo, existe evidencia suficiente que demuestra que la disminución de los niveles de  $\beta$ -amiloide y el aumento de los niveles de P-tau constituyen

una característica específica de la patología de Alzheimer. Otra de las pruebas más recientes incorporada en clínica es la obtención de imágenes mediante tomografía de emisión de positrones (PET), con ayuda del marcador F-florbetapir<sup>5</sup>. Éste es un radiofármaco autorizado para la obtención de imágenes de la densidad de placa neurítica (acúmulos patológicos de péptido  $\beta$ -amiloide) en el cerebro de pacientes adultos con deterioro cognitivo que están siendo evaluados por su posible evolución hacia enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Presenta unos valores de sensibilidad y especificidad del 92 y 100%<sup>6</sup>, respectivamente, pero al igual que se ha mencionado anteriormente, no confirman con exactitud el diagnóstico de Alzheimer. A pesar de ello, la no presencia de estas placas permite asegurar la ausencia de la enfermedad y, por ello, tiene un elevado valor en cuanto al diagnóstico diferencial. A pesar de la variedad de métodos diagnósticos de los que se dispone en la actualidad, el único que nos permite asegurar a día de hoy con certeza que un paciente presenta definitivamente la EA, es el diagnóstico neuropatológico *post mortem*<sup>7</sup>. Éste evidencia la presencia en determinadas áreas del cerebro de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares, otro de los hallazgos neuropatológicos característicos de la EA generados por la acumulación de P-tau, como se comentará a continuación.

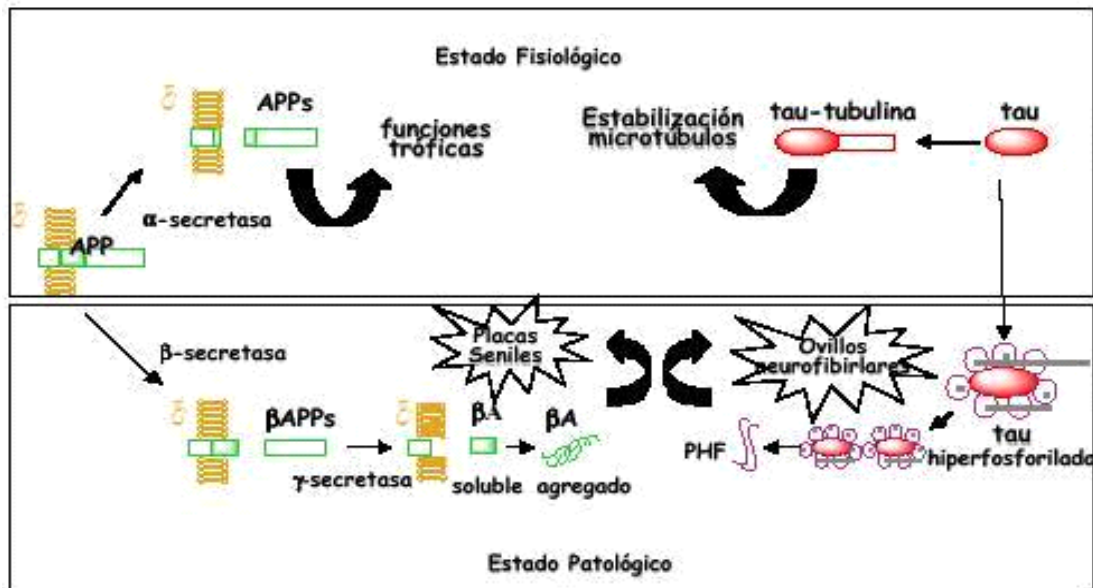
## 2.2 Neuropatología

La enfermedad de Alzheimer toma su nombre del Dr. Alois Alzheimer, quién en 1906, notó cambios en los tejidos del cerebro de una mujer que había muerto de una rara enfermedad mental. Sus síntomas incluían pérdida de memoria, problemas de lenguaje y comportamiento impredecible. Alzheimer se hizo cargo del cerebro de la fallecida y llevó a cabo un estudio microscópico, a través del cual detectó unas estructuras neuropatológicas características cuyo origen se desconocía en aquella época. Más tarde se averiguó que provenían de las alteraciones en el procesamiento de dos proteínas. La mayoría de las demencias degenerativas son consideradas como proteinopatías, y la EA está relacionada concretamente con

alteraciones en el procesamiento de las proteínas  $\beta$ -amiloide y tau. En condiciones fisiológicas, y dentro de la vía no amiloidogénica, la proteína precursora de amiloide (*Amyloid Precursor Protein*, APP) es procesada por dos proteasas. Primero actúa una  $\alpha$ -secretasa y, posteriormente, el péptido formado es procesado por la  $\gamma$ -secretasa, dando origen a la formación de péptidos solubles, fácilmente digeribles. En cambio, en condiciones patológicas, la APP inicialmente es hidrolizada por una  $\beta$ -secretasa (también llamada BACE1) y posteriormente actúa la  $\gamma$ -secretasa, que hidroliza el residuo para originar la formación de péptidos denominados A $\beta$ 42 y A $\beta$ 40. El péptido amiloide A $\beta$ 42 es de naturaleza insoluble, razón por la que se deposita y acumula progresivamente en el tejido nervioso. Estas lesiones son denominadas placas neuríticas (o también llamadas placas seniles), formadas tras el acúmulo patológico extracelular de la proteína  $\beta$ -amiloide.

Por otro lado, tenemos a la proteína tau, que forma una parte muy importante del citoesqueleto en las neuronas, estabilizando microtúbulos, manteniendo la forma celular y actuando como vía de transporte axonal. Sin embargo, a través de mecanismos desconocidos, tau sufre modificaciones importantes como la fosforilación anormal debida a la actividad desequilibrada de varias cinasas y fosfatasa, afectando a su función biológica normal. De esta forma, la proteína tau fosforilada (P-tau) comienza a agregarse originando complejos proteicos denominados ovillos neurofibrilares (ver Figura 1).

Tanto las placas seniles como los ovillos neurofibrilares están implicados en las alteraciones neurodegenerativas del sistema colinérgico que producen la sintomatología cognitiva característica de la patología. En los pacientes con Alzheimer se encuentra disminuida la enzima colina acetiltransferasa (responsable de la síntesis del neurotransmisor acetilcolina) así como los receptores colinérgicos, lo que conlleva a una disminución de la actividad colinérgica.



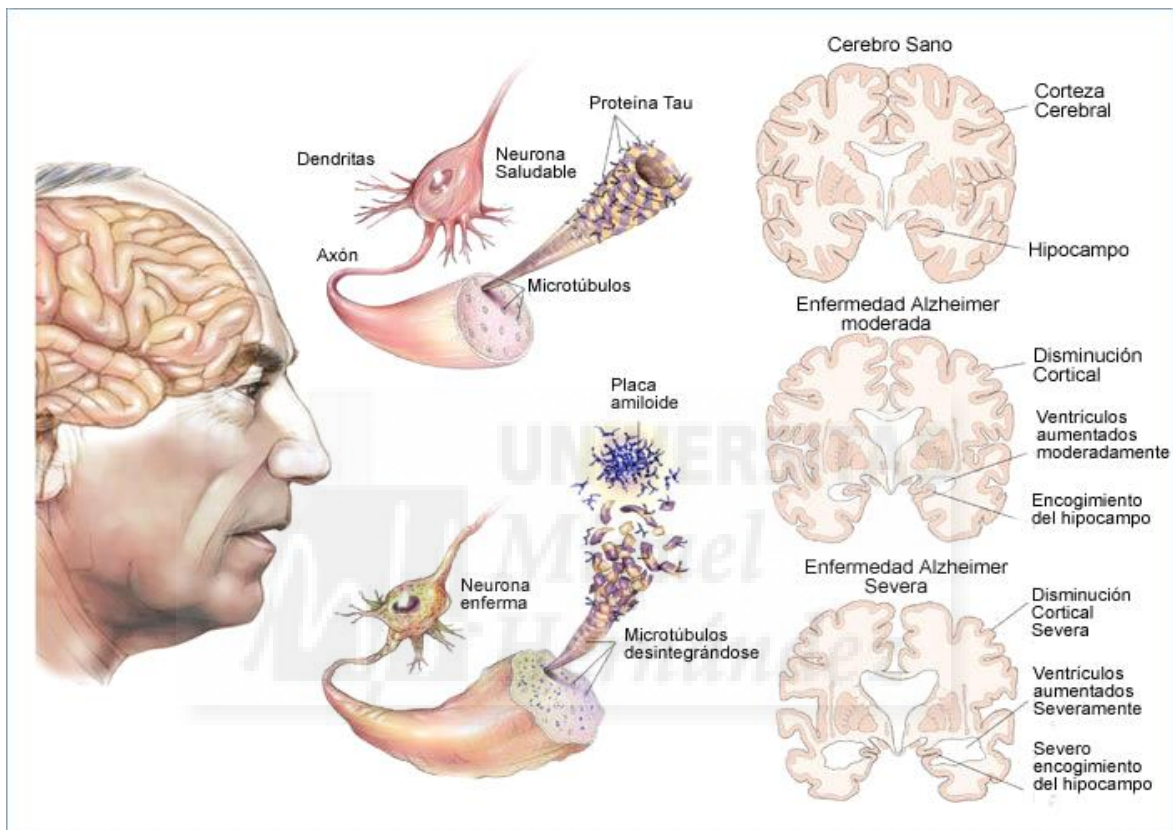
**Figura 1. Representación de las vías de procesamiento de APP y tau en condiciones fisiológicas y patológicas.**

En esta imagen se diferencian los procesos en los que están implicadas las proteínas  $\beta$ -amiloide y tau tanto en su estado fisiológico como patológico. Por un lado, vemos la formación de las placas seniles tras la actuación de las enzimas  $\beta$ -secretasa y  $\gamma$ -secretasa, y por otro, la formación de los ovillos neurofibrilares como consecuencia de la hiperfosforilación de la proteína tau. La fuente de donde se ha obtenido la siguiente imagen ha sido de la Asociación Española de científicos, de un artículo publicado en 2016 bajo el título "La enfermedad de Alzheimer: bases moleculares y aproximaciones terapéuticas". Autores: Ana Castro y Ana Martínez.

En relación a la alteración del sistema glutamatérgico en la EA existen varias teorías al respecto. Algunos datos indican que los niveles de glutamato en el SNC de los pacientes con EA están disminuidos, lo que conlleva un empeoramiento del deterioro cognitivo y funcional del paciente. Sin embargo, muchas otras pruebas experimentales demuestran que aquellos que presentan la EA tienen las concentraciones cerebrales de glutamato permanentemente elevadas. En condiciones normales, los receptores glutamatérgicos están bloqueados por iones magnesio para evitar una activación excesiva, pero en este caso la excesiva concentración de glutamato desplazaría el magnesio de su sitio de acción permitiendo la estimulación constante del receptor. Esto conlleva una entrada masiva de calcio dentro de la neurona, produciendo un efecto excitotóxico que desencadena la activación de los mecanismos de apoptosis. Este proceso da lugar a fenómenos neurodegenerativos, provocando la muerte de



neuronas, especialmente colinérgicas. Las lesiones se localizan principalmente en regiones cerebrales implicadas en la regulación de los procesos de aprendizaje y memoria, como el hipocampo, y en las áreas parietotemporales de la corteza cerebral (ver figura 2). De ahí que el déficit colinérgico esté estrechamente relacionado con la sintomatología cognitiva que se presenta en la EA.



**Figura 2. Imagen en la que se detallan las principales alteraciones neuroanatómicas presentes en la EA.**

A la derecha se puede ver cómo se producen modificaciones notables en la anatomía cerebral a medida que avanza la enfermedad, sobre todo en zonas como la corteza, el hipocampo y los ventrículos. La corteza se encoge, dañando las áreas involucradas en el pensamiento, la planificación y el recuerdo. Además, es especialmente grave en el hipocampo, un área de la corteza que juega un papel clave en la formación de nuevos recuerdos. A la izquierda se puede observar una representación de las placas amiloides y de los ovillos neurofibrilares, que originan la desestabilización de los microtúbulos que componen los axones de las neuronas, dando lugar a la degeneración de éstas. Esta imagen ha sido obtenida de un blog de atención para ancianos que padecen la EA, publicado en el año 2014.

Aunque no se conoce con mucho detalle la base genética de la enfermedad, estudios que se han ido realizando a lo largo del tiempo conducen a varias teorías. Los pacientes afectados por la forma típica de Alzheimer, presentan la susceptibilidad genética en el cromosoma 19, concretamente en el gen que codifica para la apolipoproteína E (APOE). Existen 3 formas alélicas (E2, E3, E4), siendo la E4 la que confiere el riesgo de presentar la enfermedad. Toda la población hereda una copia de alguna forma de APOE de cada padre progenitor, siendo el alelo E4 el que estaría relacionado con la producción de  $\beta$ -amiloide, la hiperfosforilación de la proteína tau, la neuroinflamación y las alteraciones en procesos de neuroplasticidad y, por tanto, con un mayor impacto en el riesgo de desarrollar EA. Algunos casos de inicio precoz se asocian a una herencia autosómica dominante. En concreto parecen estar afectados los cromosomas 21, 14 y 1, que corresponden a los genes de la APP, de la presenilina 1 (PS1) y de la presenilina 2 (PS2), respectivamente, siendo la presenilina una proteína transmembrana que constituye la subunidad catalítica del enzima  $\gamma$ -secretasa. Estas alteraciones dan a lugar a una mayor actividad  $\beta$ -secretasa y/o  $\gamma$ -secretasa que conlleva una sobreproducción de fragmentos de  $\beta$ -amiloide que se agregan y depositan formando las placas características. Además, en el cromosoma 17 se encuentra el gen que codifica la síntesis de la proteína tau. Mutaciones en este gen provocan una fosforilación irreversible de la proteína que impide su función normal y facilita su autoagregación, formando los ya mencionados ovillos neurofibrilares.

### 2.3 Manejo terapéutico actual de la enfermedad de Alzheimer

Lamentablemente, actualmente no se dispone de ningún tratamiento curativo (etiopatogénico) ni capaz de frenar la evolución de la EA. El tratamiento actual tiene como objetivo mejorar y enlentecer la progresión del deterioro cognitivo, controlar los síntomas psicológicos y conductuales, retrasar todo lo posible la pérdida de la capacidad funcional del paciente, prevenir o controlar las patologías asociadas y, además, realizar un apoyo activo al cuidador y un buen asesoramiento. Para ello resulta imprescindible

asociar un tratamiento no farmacológico (psicoterapéutico) y uno farmacológico, cuyo objetivo sea mejorar el estado cognitivo y emocional del paciente.

El tratamiento **no farmacológico** se basa en potenciar y estimular las capacidades mentales, evitando la desconexión con el entorno y manteniendo las relaciones sociales con el objetivo de prevenir y mejorar los trastornos del comportamiento, incrementar su autonomía, minimizar el estrés y mejorar la calidad de vida tanto del paciente como de sus familiares. El cuidado de un paciente con Alzheimer supone un importante desgaste físico y sobre todo emocional, ya que la mayoría de estos cuidadores suelen ser familiares o personas cercanas a él. El papel que tiene en este caso el farmacéutico como profesional de la salud es muy importante, teniendo la misión de garantizar su accesibilidad y cercanía, y establecer una buena atención farmacéutica al paciente y a sus familiares.

En cuanto al **tratamiento farmacológico**, las alteraciones en el sistema colinérgico llevaron al uso de los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE), que mejoran la transmisión colinérgica al inhibir la enzima acetilcolinesterasa, encargada de destruir e inactivar la acetilcolina (Ach). Entre ellos encontramos: la rivastigmina, el donepezilo y la galantamina. El primer IACE con efectos clínicamente demostrables fue la tacrina, pero dejó de utilizarse debido a su notable hepatotoxicidad. El donepezilo y la galantamina han demostrado selectividad relativamente alta hacia la colinesterasa predominante en el SNC (acetilcolinesterasa) pero muy poca actividad a nivel periférico (sobre la butirilcolinesterasa), mientras que la rivastigmina, inhibe ambas enzimas. Además, la galantamina presenta mecanismos de acción adicionales ya que se une de forma alostérica a los receptores de la Ach favoreciendo su liberación y amplificando por tanto su respuesta. También estimula la liberación de otros neurotransmisores implicados en los procesos de aprendizaje y memoria como son el glutamato y el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Se ha demostrado que estos fármacos son efectivos en el enlentecimiento del deterioro cognitivo, aunque por ahora sólo se ha conseguido retrasar su progresión en un tiempo estimado de entre 2 y 7 meses<sup>6</sup>. En general son bastante bien tolerados,

pero hay casos de abandono por intolerancia y la mayoría se deben al incremento de la actividad colinérgica, tanto central como periférica. Destaca la aparición de náuseas, vómitos, diarrea y en menor grado mareos y dolor abdominal<sup>8,9</sup>.

La hiperfunción glutamatérgica que se produciría a nivel central motivó la introducción de antagonistas de los receptores del glutamato entre los que destaca la memantina. Ésta ejerce un bloqueo no competitivo y fácilmente reversible de los receptores NMDA, uniéndose a ellos por el mismo sitio que lo hace el Mg<sup>2+</sup> pero con mayor afinidad. Su función es la de mantener la actividad glutamatérgica necesaria para un funcionamiento normal, es decir, contrarrestar la neurotoxicidad del glutamato sin interferir en las acciones fisiológicas del neurotransmisor en los procesos de memoria y aprendizaje.

ESTADÍO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
Leve – moderado	Cualquier IACE, elegido de acuerdo con el perfil fisiopatológico de cada paciente.
Moderado – grave	Memantina sola o asociada a un IACE
Grave	Memantina sola o asociada a un IACE
Alzheimer asociado a demencia vascular	Galantamina
Demencia vascular leve – moderada	Donepezilo (la mejoría de síntomas suele aparecer a los 2-4 meses de iniciar el tratamiento)
Demencia vascular por cuerpos de Lewy y demencia asociada a Parkinson	Rivastigmina

**Tabla 1.** Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer. Los datos han sido obtenidos de la revista PAM (Panorama actual del medicamento), número 396, volumen 40, 2016<sup>6</sup>.

La memantina produce un efecto beneficioso leve en la cognición y en las actividades diarias de los pacientes con enfermedad de Alzheimer en estado moderado-grave<sup>10</sup>. Los criterios para seleccionar el tratamiento en monoterapia con un IACE o memantina, o la combinación de ambos, están recogidos en guías clínicas que establecen una serie de recomendaciones conforme al estadio de la enfermedad o su asociación con otra patología (ver Tabla).

Además de los fármacos dirigidos a paliar los síntomas cognitivos asociados a los déficits en los procesos de memoria y aprendizaje, también resulta necesario en algunos pacientes asociar fármacos dirigidos a tratar los síntomas neuropsiquiátricos que se asocian especialmente a estadios más avanzados de la enfermedad. Entre éstos cabe destacar los síntomas psicóticos, los estados de agitación y agresividad, o las alteraciones emocionales (ansiedad y depresión). Para su manejo se se le recurrir a los fármacos antipsicóticos típicos (haloperidol, clorpromazina) o atípicos (risperidona, quetiapina), aunque éstos últimos se asocian con un empeoramiento de la función cognitiva. Para los estadios depresivos se utilizan los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina). Por el contrario no se recomiendan los antidepresivos tricíclicos ya que podrían aumentar el déficit de la actividad colinérgica. Las benzodiacepinas se usan para controlar los estados de ansiedad aguda (lorazepam, oxazepam) y los beta-bloqueantes se han utilizado también en cuadros de agitación y acatisia. Las crisis convulsivas en estos pacientes son raras pero podrían requerir el uso de fármacos antiepilépticos como la gabapentina<sup>6</sup>.

Como ya se ha comentado, actualmente no se dispone de ningún fármaco capaz de curar o frenar la EA, pues éstos van dirigidos meramente al alivio de la sintomatología asociada. Modulan la actividad de determinados sistemas de neurotransmisión, pero no modifican o revierten la progresión neurodegenerativa de la enfermedad. Además, hay una notable reducción de la eficacia farmacológica pasado un corto período de tiempo. Por esta razón resulta más útil para el paciente el abordaje mediante terapias psicoterapéuticas y cognitivo-conductuales que le ayudan a paliar parcialmente su deterioro clínico.

### 3. OBJETIVOS

Dada la elevada prevalencia e incidencia de la EA y las limitaciones de su tratamiento farmacológico, existe una creciente necesidad de desarrollar una terapia modificadora de la enfermedad. El principal objetivo de este trabajo de fin de grado ha sido recoger y analizar toda la información posible sobre la patología y sobre las posibles nuevas vías de actuación para su abordaje y manejo terapéutico desde un punto de vista más etiológico. Asimismo, la revisión realizada aporta información relevante sobre el fundamento de la utilidad de los distintos fármacos que se están ensayando actualmente tanto a nivel preclínico como clínico, así como sobre su potencial eficacia para el tratamiento de la EA.



## 4. MATERIALES Y MÉTODOS

La búsqueda empleada para la revisión bibliográfica sobre los nuevos avances en el tratamiento farmacológico de la EA se ha realizado mediante *Medline*, la principal base de datos biomédica, a través de su buscador *Pubmed*. La búsqueda se ha llevado a cabo en inglés ya que es la lengua vehicular en el campo biomédico. Se han incluido artículos y ensayos relacionados con el tema tratado en el trabajo de los últimos 5 años, habiendo incluso introducido alguno que ha sido publicado en este mismo año 2017. En primer lugar, y para centrar la búsqueda en un concepto determinado evitando el uso de palabras similares, se ha utilizado la base de datos DeCS – Descriptores en Ciencias de la Salud (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), que nos permite obtener palabras clave con las que realizamos la búsqueda posterior. Para ello buscamos nuestro descriptor en español a través de índice permutado y se selecciona la palabra que nos interesa. Una vez se ha comprobado el significado, se obtiene su equivalencia en inglés, correspondiendo a los denominados Medical Subject Headings “MeSH”. Una vez en *Pubmed* y utilizando los términos “MeSH”, se procede a la búsqueda de los ensayos para nuestra revisión bibliográfica, utilizando conectores como “AND” u “OR” para relacionar diversas palabra y aumentar la sensibilidad y especificidad de la búsqueda.

➔ Los principales criterios de inclusión y exclusión utilizados para la selección de referencias incluidas en la revisión bibliográfica fueron los que se mencionan a continuación:

### ✂ Criterios de inclusión:

- Artículos originales sobre ensayos clínicos o preclínicos
- Artículos publicados en los últimos 5 años
- Se aceptan revisiones sistemáticas
- Disponibilidad del texto completo del artículo mediante el acceso a internet a través de la UMH

### ✂ Criterios de exclusión:

- Artículos sobre otras demencias similares a la EA
- Artículos no escritos en lengua inglesa o española

Debido a las limitaciones de espacio se ha centrado la selección de los ensayos preclínicos y clínicos que contaban con un mejor diseño experimental (aleatorización, ciego, grupo control, etc.). Asimismo, también se utilizó un criterio temporal para llevar a cabo la selección de aquellos artículos publicados más recientemente en relación al manejo farmacoterapéutico de la EA, incluyendo aquellos que acumulan un mayor nivel de evidencia.

✂ Cajas de búsqueda utilizadas:

- ❖ ("Alzheimer Disease/drug therapy"[Mesh] OR "Alzheimer Disease/physiopathology"[Mesh] OR "Alzheimer Disease/therapy"[Mesh] )
- ❖ (Escala[All Fields] AND mini[All Fields] AND mental[All Fields]) AND "Alzheimer disease"[All Fields]
- ❖ ((((((("Alzheimer Disease/diagnosis"[Mesh] OR "Alzheimer Disease/drug therapy"[Mesh] OR "Alzheimer Disease/etiology"[Mesh] OR "Alzheimer Disease/physiopathology"[Mesh] ))) AND "Cholinesterase Inhibitors/therapeutic use"[Mesh]) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh])) AND (amyloid AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh])
- ❖ (("Amyloid Precursor Protein Secretases") AND "inhibitors") AND "Alzheimer's disease"
- ❖ ("Amyloid beta-Peptides"[Mesh]) AND "Amyloid beta-Peptides/antagonists and inhibitors"[Mesh]
- ❖ ("immunotherapy"[MeSH Terms] AND "Amyloid beta-Peptides"[Mesh] AND "Alzheimer Disease/therapy"[Mesh] AND "Clinical Trial"[ptyp] AND "2012/06/01"[PDat] : "2017/05/30"[PDat]) AND ("Clinical Trial"[ptyp] AND "2012/06/01"[PDat] : "2017/05/30"[PDat])



- ❖ ("Antibodies, Monoclonal/pharmacology"[Mesh]) AND ("Alzheimer Disease/drug therapy"[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp] AND "last 5 years"[PDat])
- ❖ (("bapineuzumab"[Supplementary Concept] OR "bapineuzumab"[All Fields]) AND Alzheimer;s[All Fields] AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields])) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "2012/06/01"[PDat] : "2017/05/30"[PDat])
- ❖ "solanezumab"[All Fields] AND "alzheimer disease"[All Fields] AND "phase III"[All Fields] AND (Clinical Trial[ptyp] AND "2012/05/31"[PDat] "2017/05/29"[PDat])
- ❖ (("Alzheimer Disease/drug therapy"[Mesh] AND Review[ptyp] AND "last 5 years"[PDat])) AND ("Cholinesterase Inhibitors/therapeutic use"[Mesh] AND Review[ptyp] AND "last 5 years"[PDat])
- ❖ (((("Amyloid Precursor Protein Secretases/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "Amyloid Precursor Protein Secretases/pharmacology"[Mesh]) AND ("2012/06/03"[PDat] : "2017/06/01"[PDat]))) AND "Alzheimer Disease"[Mesh])
- ❖ ("tau Proteins/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "tau Proteins/therapeutic use"[Mesh] ) AND "Alzheimer disease"

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Nuevas estrategias para el manejo farmacoterapéutico de la EA

A día de hoy se sigue buscando una teoría unificada de la enfermedad de Alzheimer que integre todos los factores de riesgo conocidos (conductuales, genéticos y ambientales). Todavía no se dispone de un tratamiento efectivo que resuelva etiológicamente la enfermedad, pero hay numerosas investigaciones en marcha tanto a nivel experimental como a través de la realización de ensayos clínicos, de las que podrán surgir nuevas opciones terapéuticas más eficaces en un futuro no muy lejano. Son muchos los esfuerzos que se están realizando a nivel de investigación para tratar de encontrar más respuestas en cuanto al conocimiento neurobiológico de la patología que ayude en la búsqueda de nuevas dianas y herramientas farmacológicas que mejoren las que se conocen y emplean actualmente.

La formación de las placas de  $\beta$ -amiloide y de los ovillos neurofibrilares son blancos potenciales para diseñar aproximaciones terapéuticas contra el Alzheimer, y ello depende del conocimiento que se tenga sobre los mecanismos moleculares que conducen a su formación. Así pues, de entre las diferentes estrategias terapéuticas en las que se está trabajando, aquellas dirigidas a reducir la formación de  $A\beta_{42}$  y la fosforilación de la proteína tau son las más importantes. Los primeros ensayos clínicos que se realizaron consiguieron disminuir la carga de  $\beta$ -amiloide con éxito, pero también causaron graves efectos secundarios. Los efectos positivos sobre los niveles de  $\beta$ -amiloide facilitaron el desarrollo de una nueva generación de estrategias inmunoterapéuticas que han avanzado rápidamente a través de la realización de ensayos clínicos<sup>9</sup>. En general, las personas que presentan la EA han tolerado bien la exposición a la inmunoterapia, y la fase I y II han demostrado reducciones considerables en los niveles de  $\beta$ -amiloide. Por otro lado, y a pesar de que las líneas de investigación actuales cubren diferentes aproximaciones, se puede apreciar claramente la dirección de las terapias futuras, orientadas a evitar la acumulación del  $\beta$ -amiloide y la formación de las correspondientes placas

seniles, así como a modular la hiperfosforilación y agregación de tau, reduciendo la aparición de los ya mencionados ovillos neurofibrilares.

Por tanto, el apartado de resultados del presente trabajo se ha clasificado en tres grandes bloques conforme a las principales estrategias terapéuticas propuestas para conseguir frenar la EA: 1) la inmunoterapia frente a las proteínas  $\beta$ -amiloide y tau, 2) la terapia farmacológica dirigida a interferir en la ruta amiloidea y, por último, 3) las aproximaciones enfocadas hacia la proteína tau<sup>10-13</sup>.

## 5.2 Utilidad terapéutica de la inmunoterapia en la EA

Una de las vías que más expectativas levanta actualmente en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es la inmunoterapia. El desarrollo de una inmunización activa induciendo la producción de anticuerpos propios contra el  $\beta$ -amiloide y la proteína tau, responsables de la formación de las placas seniles y de los ovillos neurofibrilares respectivamente, o bien pasiva, a través de la administración externa de los anticuerpos resulta de gran interés ya que se piensa que reducen la acumulación de  $\beta$ -amiloide y promueven su eliminación del cerebro. Ambas estrategias son de especial interés y se encuentran actualmente en estudio.

La inmunización activa consiste en introducir pequeños péptidos sintéticos de la proteína  $\beta$ -amiloide de longitud completa o un fragmento de ellos, que sean capaces de estimular a los linfocitos B y generar anticuerpos específicos para secuestrar el  $\beta$ -amiloide del cerebro. Los resultados en diversos estudios preclínicos realizados con ratones fueron alentadores ya que demostraron una importante mejoría en el rendimiento cognitivo y estimularon el desarrollo temprano de una vacuna. En 2002 se llevó a cabo el primer ensayo clínico en fase IIa de una vacuna activa, AN1792, que contenía la cadena completa de  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ 1-42), administrada con el adyuvante inmune QS-21<sup>14</sup>. Tuvo efectos beneficiosos sobre todo a nivel cognitivo pero fue retirada al observar que en 18 pacientes (6%) desencadenó meningoencefalitis. Una de las explicaciones que se dio al desarrollo de este proceso inflamatorio fue que uno de los excipientes

utilizados en la preparación produjo la exposición de la región C-terminal de A $\beta$ <sub>1-42</sub>, que al parecer activaba la respuesta de los linfocitos Th tipo 2, además de la toxicidad atribuida al coadyuvante QS-21<sup>15</sup>. No obstante, la autopsia de 8 casos mostró que las placas de  $\beta$ -amiloide habían desaparecido casi por completo, llegando a la conclusión de que si se empleaban fragmentos de la cadena  $\beta$ -amiloide, en lugar de la cadena completa, se mejoraba sustancialmente el perfil de seguridad. De esta forma, actualmente, la mayoría de los epítomos de nueva generación para la inmunoterapia activa frente a  $\beta$ -amiloide, utilizan fracciones de éste con el fin de limitar los efectos adversos. Son 3 las fracciones peptídicas que se están ensayando: la fracción 1-6 del  $\beta$ -amiloide acoplada a la proteína de cubierta QB (FASE II/III); fracción 1-15 a la que se han añadido cuatro restos de ácido palmítico (FASE I/II); y la fracción 1-14 del  $\beta$ -amiloide (fase II)<sup>6</sup>. La vacuna CAD106 contiene la fracción 1-6 del  $\beta$ -amiloide y diversos ensayos en fase II demostraron que no presentaba ningún efecto adverso a diferencia de la vacuna AN1792. Además, alrededor de un 75% de los pacientes respondieron con una adecuada producción de anticuerpos frente al  $\beta$ -amiloide. Sin embargo, los estudios clínicos no presentaron grandes diferencias entre los pacientes tratados y los que recibieron placebo. Los estudios de fase II concluyeron en 2012 pero todavía se espera que comuniquen los resultados<sup>16</sup>.

Además, están en curso ensayos clínicos de dos vacunas activas en fase I, una dirigida a la tau no fosforilada (AAD-VAC1) y otra a la fosforilada (ACI-35). AAD-VAC1 fue la primera vacuna anti-tau en entrar en ensayos clínicos y es un péptido sintético que deriva de los aminoácidos 294 a 305 de la proteína tau. En marzo de 2016 se inició un estudio de fase II en 185 pacientes con EA leve, con una duración de 24 meses. Este estudio pretende comparar 8 inyecciones subcutáneas de 40  $\mu$ g de AAD-VAC1 con el adyuvante de hidróxido de aluminio frente al placebo<sup>17</sup>. La vacuna ACI-35 es un péptido de 16 aminoácidos que tiene incorporados residuos fosforilados como S396 y S404, que proporcionan también inmunidad activa. Provoca una respuesta inmune rápida contra el inmunógeno en ratones transgénicos JNPL3, que se caracterizan por ser el primer modelo transgénico de la EA. Son portadores de una mutación denominada P301L (expresan la proteína

MAPT, *Microtubule Associated Proteine Tau*) que induce el acúmulo notable de ovillos neurofibrilares y da lugar a la consecuente neurodegeneración. Los resultados demostraron que la vacuna produce una disminución de la tau hiperfosforilada y por tanto una leve reducción de la patología tau (disminuyendo la presencia de ovillos neurofibrilares). ACI-35 también demostró tener un buen perfil de seguridad en estudios con humanos en los que no se apreciaron efectos adversos. En la actualidad, se está llevando a cabo un ensayo de Fase Ib en pacientes con EA de leve a moderada para evaluar el perfil de seguridad<sup>17</sup>.

También se están desarrollando anticuerpos monoclonales frente al  $\beta$ -amiloide para romper los agregados que se forman en el cerebro, ya que se sigue apoyando la "hipótesis amiloide", es decir la idea de que los depósitos amiloideos en el cerebro son una de las causas de la EA, más que un efecto, y que su eliminación detiene la enfermedad. Algunos resultados han sido negativos, pero se siguen desarrollando estudios en busca de un anticuerpo eficaz y seguro. Entre éstos, se puede mencionar el solanezumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la región media del péptido (16-24) que logra neutralizar las especies solubles del  $\beta$ -amiloide. Se une a las formas monoméricas solubles de la proteína  $\beta$ -amiloide tras su producción, lo que permite su eliminación antes de que se agregue para formar las placas de  $\beta$ -amiloide. Los estudios de fase I y II mostraron un buen perfil de seguridad, buena actividad farmacocinética y aumentos dependientes de la dosis en varias especies de  $\beta$ -amiloide en el plasma y el LCR, pero sin efectos en el ADAS-Cog (escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer), es decir, sin indicios de beneficio clínico. Seguidamente, en 2012 se iniciaron los estudios de fase III llamados *Expedition1* y *Expedition2*, cuyo objetivo era evaluar los efectos del solanezumab sobre el deterioro cognitivo y funcional en pacientes con EA de leve a moderada. En estos estudios aleatorizados y doble ciego controlados con placebo, se permitió la participación de todos aquellos que tenían al menos 55 años de edad y que habían obtenido en el MMSE puntuaciones de 16 a 26, contando finalmente con la colaboración de un total de 2.052 personas<sup>18</sup>. La medicación se administró por vía intravenosa cada 4

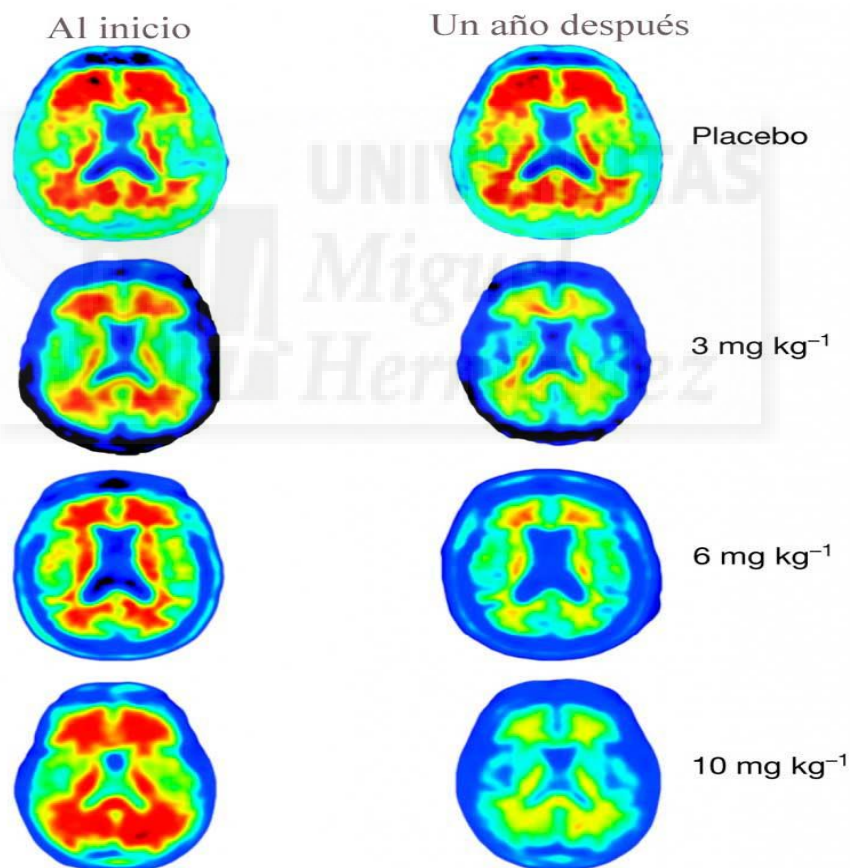
semanas y los resultados fueron evaluados en la semana 80, de modo que la duración total del estudio fue de aproximadamente 18 meses. Se les permitió continuar tomando durante el estudio su medicación actual, como los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina. En ese momento, el medicamento no logró desacelerar el deterioro cognitivo ni la pérdida de la capacidad para desarrollar con normalidad la vida diaria. Por tanto, se analizaron sólo los casos de pacientes con enfermedad leve y los datos sugirieron que solanezumab había generado una reducción significativa del deterioro mental (34%) y de la pérdida de la capacidad funcional (18%), comparado con placebo. Para evaluar mejor si los pacientes que presentaban deterioro leve se beneficiarían con el uso del fármaco, se amplió el tiempo de evaluación durante otros dos años y sólo se incluyó a quienes presentaban la enfermedad en su etapa inicial. Los investigadores continuaron aplicando solanezumab a los pacientes que lo habían recibido durante los estudios y, además, permitieron que personas que habían sido tratadas con placebo pasaran a la terapia con el medicamento. Tras los primeros seis meses, los pacientes que habían tomado solanezumab durante todo el período de evaluación seguían mostrando mayores beneficios que aquellos que pasaron a tomar la medicación más tarde. Por otro lado, se observó una disminución de las fracciones libres de A $\beta$ -40 tanto en la semana 12 como en la 80, mientras que de la fracción soluble A $\beta$ -42 solo se observó un descenso en la semana 80<sup>19</sup>. La causa de estos efectos dispares sobre las fracciones libres no está del todo clara, dado que el solanezumab tiene una afinidad similar para las dos isoformas, y que la abundancia de cada una es diferente en las placas de amiloide, pues están constituidas principalmente por A $\beta$ -42. Se cuestionaba, por tanto, si el solanezumab podría estar alterando los equilibrios de ambas concentraciones.

Los posibles beneficios y riesgos del solanezumab basado en el análisis de los datos de *Expedition1* y *Expedition2* combinados con un perfil de seguridad aceptable, eran suficientes para justificar el inicio de un nuevo ensayo más amplio, *Expedition3*. Este estudio de fase III ha sido realizado en 2.129 pacientes que presentan la EA en fase leve con diagnóstico basado en los biomarcadores de la enfermedad. Los resultados fueron publicados el

8 de Diciembre de 2016. Los pacientes tratados con solanezumab experimentaron una disminución estadísticamente no significativa del 11% en el deterioro cognitivo<sup>20</sup>, comparado con los pacientes tratados con placebo y, por tanto, ha sido rechazado. Muchos investigadores, pacientes y familiares esperaban que el solanezumab fuese el primer fármaco capaz de frenar la EA, por lo que este hecho ha conllevado una vez más que se ponga en duda la validez de la hipótesis amiloide<sup>21</sup>. Sin embargo, todavía se sigue apostando por esta vía ya que una de las causas de la ausencia de efectos podría ser el hecho de aplicar el tratamiento en fases avanzadas de la enfermedad, teniendo un estrecho margen de mejora. De hecho, el registro de seguridad del solanezumab y la indicación de un pequeño beneficio en la EA leve ha motivado su selección para otro estudio de prevención secundaria de fase III llamado A4 (NCT02008357)<sup>22, 23</sup>. En este estudio se han incluido a personas adultas que preservan la memoria y cognición en perfecto estado y que han obtenido en el MMSE una puntuación de entre 25-30. A pesar de ello, están en riesgo de desarrollar la EA debido a niveles elevados de amiloide en el cerebro como han determinado los PET que se les han realizado. Se han excluido del estudio pacientes que ya han tomado alguna medicación para la enfermedad o que han sufrido en los últimos 5 años alguna enfermedad grave. A estos participantes se les administrará el fármaco o el placebo durante tres años con el objetivo de determinar si solanezumab es capaz de eliminar la acumulación de amiloide y evitar la pérdida de memoria o deterioro de la cognición. Los resultados están previstos para finales del 2020.

Otro de los fármacos pertenecientes al grupo de los anticuerpos monoclonales es el aducanumab. A diferencia del solanezumab, que se unía a las proteínas en su forma soluble, es decir, cuando aún no se habían acumulado, el aducanumab se dirige a las placas amiloideas ya formadas en el cerebro. Aducanumab se une a todos los tipos morfológicos de las placas cerebrales de  $\beta$ -amiloide, incluyendo a los depósitos difusos y a las placas más compactas. En ensayos clínicos realizados en pacientes con EA en fase temprana, se observó cómo el anticuerpo era capaz de eliminar placas de  $\beta$ -amiloide y conseguir una mejoría notable en relación a la pérdida de memoria. En el estudio PRIME, 165 pacientes fueron asignados al azar y

tratados entre octubre del 2012 y enero del 2014<sup>24</sup>. Los pacientes tratados presentaban un diagnóstico clínico de EA prodrómica o leve y eran positivos en el PET para  $\beta$ -amiloide. Se les administró infusiones intravenosas mensuales de placebo o aducanumab en dosis de 1, 3, 6 ó 10 mg/kg durante un año. De estos pacientes, 125 terminaron el tratamiento y 40 lo suspendieron debido principalmente a eventos adversos. Después de 54 semanas de tratamiento, se pudo observar a través de imágenes de PET con florbetapir, que en los pacientes que habían recibido dosis de 3, 6 y 10 mg/kg de aducanumab, las placas cerebrales de  $\beta$ -amiloide habían disminuido dependientemente de la dosis y del tiempo, mientras que aquellos que recibieron placebo no mostraron prácticamente ningún cambio (ver Figura 3). Para el año 2018 se estima que pueden tenerse los



**Figura 3. Efectos del aducanumab en el cerebro de pacientes con EA en estadio leve<sup>24</sup>.**

Se aprecia claramente como el fármaco actúa sobre las placas  $\beta$ -amiloide y las va eliminando del cerebro dependientemente de la dosis. A mayor dosis, mayor eliminación. La imagen ha sido extraída de un artículo titulado "The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease", de la revista *Nature*. Volumen 537, págs 50-56, 2016.



resultados finales de los ensayos clínicos de fase III en los que están participando unos 2.700 pacientes y cuya duración es de 18 meses.

En contraste, el precursor murino de bapineuzumab, otro anticuerpo contra las placas amiloideas ( $A\beta$ 1-5), tuvo poco éxito a pesar de la disminución de los biomarcadores clave en la EA como la placa cerebral amiloide y la proteína tau fosforilada en el LCR, al no tener efecto sobre el deterioro cognitivo<sup>25</sup>. Se realizó un estudio en fase II donde se observaron diferencias entre pacientes portadores del alelo APOE4 y los no portadores. En ellos se pudo ver una importante incidencia de edema vasogénico en los portadores de APOE4 (10 de los 12 casos), por lo que en los cuatro ensayos siguientes que se realizaron de Fase III se hizo una distinción entre los portadores (NCT00575055) y los no portadores (NCT00574132). Las infusiones de bapineuzumab se realizaban cada 13 semanas y tuvieron una duración de 4 años. El perfil de seguridad y tolerabilidad de bapineuzumab fue similar al observado en los estudios previos, es decir, no aparecieron nuevos problemas pero los resultados no presentaron significación estadística y finalmente fue rechazado como posible tratamiento de EA<sup>26</sup>.

También cabe mencionar otros anticuerpos monoclonales humanizados en estudio actualmente, como son el ponezumab, crenezumab y gantenerumab. El ponezumab es un anticuerpo diseñado para reconocer selectivamente la fracción terminal 30-40 del  $\beta$ -amiloide y con alta afinidad hacia el  $A\beta$ 40. De hecho, surgió como posible tratamiento de la angiopatía amiloide cerebral (AAC), caracterizada principalmente por la acumulación de  $A\beta$ 40 en las paredes de las arterias cerebrales. Se realizaron estudios con diversas cepas de ratones transgénicos (APP, PSAPP, PS) que se emplean como modelos animales de la EA, para observar si el anticuerpo era capaz de reducir la acumulación de  $A\beta$ 40 y evitar los daños cerebrales. Algunos estudios demostraron ser eficaces en la eliminación del parénquima  $\beta$ -amiloide, pero otros dieron lugar a importantes microhemorragias, incluso en ratones que presentaban AAC leve. Por otra parte, en los ratones PSAPP (modelos de ratones transgénicos que sobre-expresan tanto la APP humana como el gen de PS) de 5 meses de edad, recibieron semanalmente 10 mg/kg de ponezumab durante 6 meses<sup>27</sup>. Al finalizar el tratamiento, se cuantificó la cantidad de

amiloide en los vasos cerebrales y sorprendentemente, la cantidad de A $\beta$ 40 se redujo casi el 50%, observándose una reducción significativa en la acumulación de AAC, mientras que la reducción en los niveles de A $\beta$ 42 no llegó a alcanzar valores significativos. Fue bien tolerado y no aumentó la incidencia de microhemorragia cuando se administraron dosis altas. Sin embargo, los niveles de  $\beta$ -amiloide aumentaron de forma drástica en el plasma y diversos estudios de fase II todavía no han demostrado una mejoría significativa en ninguna de las patologías, por lo que se necesitan más estudios y más investigación clínica en las poblaciones predispuestas a desarrollar AAC y la EA. El crenezumab reproduce la región 12-23 del  $\beta$ -amiloide utilizando un esqueleto de IgG4 (en lugar de la IgG1 empleada en otros anticuerpos) y reconoce múltiples formas de agregados de  $\beta$ -amiloide. Estimula la fagocitosis amiloidea y además, limita la liberación de citoquinas inflamatorias por lo que se evitarían los efectos secundarios como pueden ser los edemas vasogénicos. Dos estudios en fase II investigaron si crenezumab podía demorar la pérdida de habilidades cognitivas y funcionales en personas con EA leve o moderada. A pesar de que el estudio más amplio, denominado ABBY<sup>28</sup>, no cumplió con los objetivos previstos, sí demostró evidencias de un tratamiento inicial con crenezumab en personas que presentaban EA leve. Efectos similares sobre el deterioro clínico se observaron en el estudio BLAZE con un menor número de pacientes. En éste, el objetivo principal fue un cambio en la carga amiloidea en el parénquima cerebral. En un análisis secundario, el tratamiento con crenezumab se asoció con una tendencia hacia la ralentización del deterioro cognitivo en aquellos pacientes con enfermedad leve. En julio de 2015, crenezumab pasó a fase III tras el éxito en las fases anteriores, y en enero de 2016 se inició un estudio llamado CREAD en el que se reclutaron 750 pacientes EA que presentaban los biomarcadores característicos de la patología, y cuya duración se prolongará hasta el 2020<sup>29</sup>. Los datos obtenidos hasta el momento sugieren un mayor beneficio en el grupo de tratamiento empleando la dosis más alta de crenezumab (60 mg/kg) una vez al mes por vía intravenosa. Finalmente, otro de los anticuerpos ensayados es el gantenerumab, un anticuerpo monoclonal (IgG1) completamente humano. Presenta dos sitios de unión al  $\beta$ -amiloide, uno N-

terminal (A $\beta$ 1-10) y otro en la porción media del péptido (A $\beta$  19-26). Destaca por la capacidad que tiene de unirse de forma persistente al  $\beta$ -amiloide cerebral y ha demostrado reducir las placas de amiloide al activar la microglía, previniendo así la formación de otras nuevas. Tras los ensayos realizados en la fase I y II donde se ha observado la seguridad, tolerabilidad y buena farmacocinética del fármaco, se ha dado comienzo a los estudios de fase III<sup>30</sup>. Actualmente hay en curso dos ensayos clínicos con gantenerumab. Uno de ellos, en el que han participado 799 pacientes de entre 50-85 años de edad, es llamado *Scarlet Road*. Trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Los pacientes tienen que recibir por vía subcutánea dosis de 225 o 105 mg cada 4 semanas durante una duración total de 104 semanas. Este pretende evaluar el efecto del fármaco sobre la cognición en individuos con EA podrómica y los resultados se esperan para febrero del 2018. Por otro lado, se encuentra el ensayo *Marguerite Road*, que presenta las mismas características que el anterior pero aplicado a pacientes que presentan la EA en estado leve. En él han participado 1000 pacientes de entre 50 a 90 años. La fecha estimada de finalización del estudio es para marzo de 2019.

### 5.3 Estrategias farmacológicas dirigidas hacia la modulación de la actividad $\beta$ - y $\gamma$ -secretasa

Como ya se ha mencionado, debido al depósito anormal de  $\beta$ -amiloide, puede resultar útil buscar estrategias que eviten la agregación del mismo, con el objetivo de reducir la formación de placas seniles o incluso tratar de favorecer su eliminación. Por tanto, otras líneas esperanzadoras de investigación sobre fármacos potencialmente modificadores del curso de la EA tienen como dianas farmacológicas las enzimas  $\beta$ - y  $\gamma$ -secretasas, dado que intervienen en el procesamiento anómalo de la proteína  $\beta$ -amiloide, e interfieren en la activación de la  $\alpha$ -secretasa. La reducción de la producción de A $\beta$ 42 se considera el abordaje más directo de la terapia anti-amiloide ya que es la isoforma más susceptible a la agregación y la formación de oligómeros tóxicos y placas de amiloide. La enzima  $\beta$ -secretasa es la encargada de iniciar la vía amiloidogénica de procesamiento de la APP. El

desarrollo de inhibidores de esta enzima es todo un reto porque, además de la APP, la  $\beta$ -secretasa tiene muchos más sustratos, entre los que encontramos la neuregulina-1, implicada en la mielinización de los nervios periféricos<sup>31, 32</sup>. Este hecho hace que la inhibición inespecífica de la enzima pueda dar lugar a efectos adversos.

En la actualidad hay seis ensayos en curso en fase II / III con cuatro inhibidores de la  $\beta$ -secretasa que pueden proporcionar una visión sobre sus propiedades modificadoras de la enfermedad. Éstos son el verubecestat (MK-8931), AZD3293, JNJ-548611 y E2609. Los estudios preclínicos con verubecestat han demostrado reducciones significativas en la acumulación de A $\beta$  en el cerebro, en el plasma y en el LCR de ratones transgénicos. No activa el sistema de citocromo P450 (CYP) por lo que disminuye la probabilidad de que aparezcan interacciones entre fármacos y los efectos adversos relacionados. Los estudios de fase I respaldan estos hallazgos, ya que verubecestat ha demostrado tener un buen perfil de seguridad y producir una disminución de los niveles de A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y sAPP $\beta$  dependientes de la dosis en el LCR de controles sanos. En la actualidad se han registrado dos ensayos de fase II / III que investigarán los efectos modificadores de la enfermedad que tendría el verubecestat en pacientes con deterioro cognitivo leve (ensayo APECS-NCT01953601) o EA de leve a moderada (ensayo EPOCH -NCT01739348), con una duración mínima de 24 y 18 meses respectivamente<sup>33</sup>.

Por otro lado, los estudios in vitro con AZD3293 indican que es un inhibidor efectivo de la secreción de A $\beta$ 40, mientras que los estudios preclínicos en modelos animales informan de disminuciones dependientes de la dosis en los niveles de A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 y sAPP $\beta$  en el cerebro, plasma y LCR. Se han monitorizado los fragmentos solubles de la proteína amiloidea precursora alfa y beta en el plasma y en el LCR de individuos sanos y tratados con este inhibidor de  $\beta$ -secretasas en un estudio de dosis múltiple ascendente, demostrando ser otro inhibidor de BACE1 oralmente activo, con alta potencia, permeabilidad, buena tolerabilidad y seguridad. Un estudio realizado en Japón con controles sanos jóvenes y adultos informó que una dosis única de 50 mg de AZD3293<sup>34</sup> redujo los niveles plasmáticos de A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42 en aproximadamente un 75%. Actualmente, se está investigando

este inhibidor en un ensayo de fase II / III en pacientes con demencia de Alzheimer en estado leve. Este estudio, con una duración de 24 meses, investigará los efectos de AZD3293 sobre el cambio en los niveles de  $\beta$ -amiloide y tau en el LCR, así como las modificaciones morfológicas cerebrales.

Hasta la fecha, se han registrado 14 ensayos clínicos con JNJ-54861911<sup>35</sup>, otro de los fármacos que inhibe la actividad de la  $\beta$ -secretasa. Los estudios de fase I demostraron que, tras una administración única, el fármaco lograba disminuir los niveles de  $\beta$ -amiloide tanto en el plasma como en el LCR. Además, se observó una reducción de hasta un 95% en los niveles de  $\beta$ -amiloide del LCR después de 14 días de tratamiento. Actualmente se están realizando tres ensayos (fase II / III) para evaluar la eficacia y seguridad del fármaco en pacientes con EA en fase leve.

Por último, estudios recientes indican que otro de los compuestos en estudio, el E2609, es extremadamente eficaz en la reducción de la producción de los niveles de  $\beta$ -amiloide, consiguiendo hasta un 80-90% de disminución en el LCR de pacientes con EA<sup>36</sup>.

Tan importante son los inhibidores de la  $\beta$ -secretasa como los de la  $\gamma$ -secretasa, ya que esta última es la enzima responsable de la fase final del procesamiento de la APP a través de la vía amiloidogénica, dando lugar a los péptidos A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42. Aunque la inhibición de esta enzima supuso un avance prometedor para la modificación de la enfermedad, el desarrollo de inhibidores de la  $\gamma$ -secretasa presenta problemas similares a los de los inhibidores de la  $\beta$ -secretasa debido a que procesa, además de la APP, múltiples proteínas, entre las que encontramos los receptores Notch, encargados de regular la proliferación celular, el desarrollo, la diferenciación, la comunicación y el estado de supervivencia celular. Por este motivo, la inhibición inespecífica de la enzima da lugar a graves efectos adversos, los cuales plantean serias limitaciones en los ensayos clínicos. Un ejemplo de este tipo de fármacos es el semagacestat (LY450139), un inhibidor de la  $\gamma$ -secretasa funcional, que demostró una disminución de los niveles de  $\beta$ -amiloide en la sangre y el LCR. El estudio clínico midió las placas de  $\beta$ -amiloide mediante un escáner cerebral que permite tomar imágenes de las

placas amiloideas en el cerebro. Este estudio en fase III llamado IDENTITY (NCT00594568)<sup>37, 38</sup> fue realizado en 1537 pacientes con probabilidad de tener la EA. A unos pacientes se les administró placebo mientras que otros recibieron dosis de 100 o 140 mg del fármaco de forma aleatoria. Los resultados demostraron que semagacestat no disminuye la progresión de la enfermedad y, además, la administración de este fármaco se asoció al empeoramiento de la cognición y la capacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria, por lo que ha sido rechazado. Otro fármaco ensayado ha sido avagacestat, donde en varios ensayos clínicos, entre ellos uno registrado bajo NCT00810147<sup>39</sup>, se ha evaluado su farmacocinética y eficacia en la EA y de momento los resultados obtenidos han sido satisfactorios. Actualmente se encuentra en fase II a la espera de la publicación de nuevos resultados y de poder seguir avanzando en los estudios con él. Para evitar los efectos adversos derivados de estos inhibidores de la enzima  $\gamma$ -secretasa, se pensó en utilizar moduladores selectivos de la  $\gamma$ -secretasa (MSGs), dado que bloquean la enzima alterando el procesamiento de la APP pero sin interferir con la señalización de otras vías como la Notch. El desarrollo de los MSGs comenzó con la observación de que varios medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) disminuían los niveles de péptido A $\beta$ 42 en células y ratones. Ejemplos de estos medicamentos son el ibuprofeno, la indometacina y el flurbiprofeno. El R-flurbiprofeno (tarenflurbil) inhibe en menor medida la ciclooxigenasa-1, ensayándose en un estudio clínico de fase III para el tratamiento de la EA. Sin embargo, tarenflurbil e ibuprofeno fracasaron en sus respectivos ensayos clínicos<sup>12</sup>. Otro candidato interesante es el CHF5074, un derivado antiinflamatorio no esteroideo desprovisto de actividad inhibidora de la ciclooxigenasa. *In vitro*, CHF5074<sup>40</sup> se comporta como un modulador de la  $\gamma$ -secretasa preferentemente al inhibir la producción de A $\beta$ 42. Se realizó un estudio durante 12 semanas, a doble ciego y controlado con placebo, en el que se administraron dosis de 200, 400 o 600 mg/día de forma aleatoria. Los resultados obtenidos indicaban que el uso a largo plazo de AINE confería cierta protección contra la EA, lo que llevó al estudio generalizado de los AINE frente a la producción de A $\beta$ 42. Sin embargo, una revisión sistemática<sup>41</sup> mostró que ni el ácido

acetilsalicílico ni los AINE muestran beneficios significativos en el tratamiento de la EA.

#### 5.4 Estrategias farmacológicas dirigidas hacia la modulación de la fosforilación y la agregación de la proteína tau.

Además del componente amiloideo, es necesario controlar selectivamente los mecanismos enzimáticos que determinan las hiperfosforilaciones en tau y su consecuente agregación en ovillos neurofibrilares. Tal y como informan los estudios con modelos de ratones transgénicos, ambos procesos forman parte de la misma cascada patológica y, por tanto, nos indican que las proteínas  $\beta$ -amiloide y tau están interrelacionadas. Supuestamente, la acumulación de  $\beta$ -amiloide precede y provoca la hiperfosforilación de tau, mediante la activación de la quinasa 5 dependiente de ciclina (CDK5) y de la glucógeno sintasa quinasa 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ). A su vez, estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que la hiperfosforilación y acumulación de tau en los compartimentos dendríticos hacen que las neuronas sean más susceptibles a la toxicidad causada por las placas de  $\beta$ -amiloide<sup>42</sup>. De la misma forma, el  $\beta$ -amiloide activa la GSK3 $\beta$  para agravar la taupatía neuronal en ratones.

Las terapias farmacológicas enfocadas hacia la proteína tau tienen como objetivos: 1) inhibir la hiperfosforilación de tau (inhibiendo enzimas tau-quinatas) o prevenir su agregación, 2) la búsqueda de agentes estabilizadores de los microtúbulos, 3) el desarrollo de estrategias inmunoterapéuticas activas y pasivas como las ya mencionadas y, más recientemente, 4) el uso de inhibidores de la acetilación de tau. A pesar de los desafíos que supone el enfoque orientado hacia la inhibición de la fosforilación de tau con respecto a la especificidad y la toxicidad, se están realizando esfuerzos para desarrollar inhibidores de la quinasa con un perfil de seguridad/eficacia adecuado. En este sentido, se realizaron ensayos clínicos sobre un inhibidor de la GSK3 $\beta$ , llamado tideglusib (que pertenece a la familia de la tiadiazolidina) tanto para el tratamiento de la EA como para el de la parálisis supranuclear progresiva (PSP). En un ensayo previo de Fase

Ila, se administró oralmente dosis de entre 400 a 1000mg/día de tideglusib durante 20 semanas a 30 pacientes con EA de leve a moderada. Los resultados fueron buenos por lo que se inició posteriormente un ensayo de fase IIb de aproximadamente seis meses para evaluar su seguridad y eficacia. Sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos a pesar de que el fármaco fue bien tolerado<sup>17</sup>. Por tanto, a día de hoy no hay ensayos que aprueben el tideglusib como tratamiento para la EA, aunque también se está experimentando con otros inhibidores de GSK3 $\beta$  como el litio, valproato, tiadiazolidina y kenpaullona. Algunos estudios han establecido que el litio produce efectos beneficiosos sobre el rendimiento cognitivo en sujetos con la enfermedad de Alzheimer. En un metanálisis reciente<sup>43</sup> llevado a cabo con tres ensayos clínicos que incluyeron a 232 participantes, se observó que el litio redujo significativamente el deterioro cognitivo en comparación con el placebo.

Por otra parte, sacratinib (AZD530) es un inhibidor dirigido hacia la tirosina quinasa Fyn e inicialmente fue desarrollado para su uso como antitumoral. Esta tirosina está implicada en la plasticidad sináptica en el cerebro por lo que se pensó que también podría estar asociada con la toxicidad de la proteína  $\beta$ -amiloide y se propuso como posible tratamiento modificador de la EA. Los estudios preclínicos realizados en ratones APP / PS1 han informado que la inhibición de Fyn por sacratinib rescató el agotamiento sináptico y los déficit de memoria espacial. Actualmente hay un ensayo multicéntrico de fase II en marcha, con una duración de 12 meses, que investiga la eficacia de sacratinib en el metabolismo cerebral de la glucosa y su asociación con la función cognitiva (NCT02167256)<sup>34</sup>. Por otro lado, se encuentra el cloruro de metiltioninio (azul de metileno), que tiene la capacidad de disolver los filamentos de tau *in vitro* además de actuar sobre los neurotransmisores, el nivel de oxidación y la función mitocondrial. Se realizó un ensayo clínico de fase II con una duración de 24 semanas en un total de 321 pacientes<sup>17</sup>, administrándoles una dosis diaria de 138 mg, pero no mostraron efectos significativos hasta que aproximadamente durante la semana 50 se empezó a observar un importante beneficio en el rendimiento cognitivo de los pacientes afectados por EA leve-moderada. Actualmente están en curso ensayos de fase III de los cuales se esperan resultados



positivos que confirmen la evidencia clínica, uno de ellos sobre el TRx0237, otro inhibidor de la agregación de tau de segunda generación<sup>34, 44</sup>.

Un estudio reciente ha demostrado que el tau acetilado en la lisina 174 es una de las especies tóxicas y el aumento de ésta se ha asociado a una importante toxicidad y deterioro cognitivo en ratones transgénicos. Lo más destacable son los resultados obtenidos con salsalato<sup>45</sup> (un dímero del ácido salicílico) en estudios con animales, lo que ha motivado la búsqueda de inhibidores potentes y selectivos de la acetilación de tau, abriendo nuevas posibilidades en esta dirección. El bloqueo de esta acetilación con salsalato durante un tratamiento de dos a tres meses, preservó la cognición y el volumen del hipocampo y redujo el número de ovillos neurofibrilares hasta dos tercios, produciendo mejorías en la patología. Además, los animales que fueron tratados se caracterizaban por tener una mejora en los procesos de consolidación de la memoria que sus compañeros de camada no tratados. Por otro lado, todos los ensayos preclínicos realizados en modelos animales sobre estabilizadores de microtúbulos como los realizados con Davunetide (AL-108) o Epothilone D (BMS-241027) han sido rechazados por sus efectos tóxicos y por la falta de éxito en los resultados<sup>34</sup>.

Para finalizar esta parte, mencionar otra posible vía de actuación con vistas hacia el futuro, pues se observó que muchos pacientes con EA tardía presentaban una alteración del gen PLXNA4 (polimorfismo de nucleótido simple, rs277470) en el tejido cerebral cortical, que además fue relacionado con la mayor puntuación del *Clínical Dementia Rating* y una mayor densidad de placas de  $\beta$ -amiloide. Este gen promueve la formación de ovillos neurofibrilares, por lo que este descubrimiento podría suponer el hallazgo de un nuevo biomarcador diagnóstico o dar lugar a nuevas opciones de tratamiento farmacológico<sup>46</sup>.

Fármacos	Mecanismo de acción	Fase del ensayo Clínico	Resultados	Referencias
<b>Estrategias inmunoterapéuticas dirigidas hacia las proteínas <math>\beta</math>-amiloide y tau</b>				
AN1792	Inmunoterapia Activa frente a $\beta$ -amiloide	Fase IIa	Retirada al provocar en varios pacientes meningoencefalitis	[14,15]
CAD106	Inmunoterapia Activa frente a $\beta$ -amiloide	Fase II	Los estudios de fase II concluyeron en 2012 pero todavía no se han comunicado los resultados	[16]
ACI-35	Inmunidad activa frente a tau fosforilada	Fase Ib	No disponibles todavía	[17]
AAD-VAC1	Inmunidad activa frente a tau no fosforilada	Fase II	Iniciaron en marzo del 2016 y los resultados se esperan para el año 2018	[17]
Solanezumab	Inmunoterapia pasiva	Fase III	Finalizados en 2016 y sin éxito. Actualmente en estudio ensayo A4	[18,19,20,21,22,23]
Aducanumab	Inmunoterapia pasiva	Fase III	No disponibles. Se esperan para finales del 2018	[24]
Bapineuzumab	Inmunoterapia pasiva	Fase III	Rechazado. Ningún efecto porque no presentaba ningún efecto sobre el deterioro cognitivo	[25,26]
Ponezumab	Inmunoterapia pasiva	Fase II	No han demostrado mejora en la patología. Se necesitan más estudios	[27]
Crenezumab	Inmunoterapia pasiva	Fase III	Se esperan para el año 2020	[28,29]
Gantenerumab	Inmunoterapia pasiva	Fase III	Todavía no están disponibles.	[30]
<b>Estrategias farmacológicas para la modulación de la actividad <math>\beta</math>- y <math>\gamma</math>-secretasa</b>				
Verubecestat (MK8931)	Inhibidor de la $\beta$ -secretasa	Fase II/III	Finalizados en 2012 pero todavía no se han publicado los resultados	[33]
AZD3293	Inhibidor de la $\beta$ -secretasa	Fase II/III	No disponibles	[34]
JNJ.54861911	Inhibidor de la $\beta$ -secretasa	Fase II/III	A la espera de los resultados de los tres ensayos que hay en marcha	[35]
E2609	Inhibidor de la $\beta$ -secretasa	Fase I	Finalizaron en 2013 y se está a la espera de que se publiquen los resultados	[36]
Semagacestat	Inhibidor de la $\gamma$ -secretasa	Fase III	Rechazado en 2011 tras la publicación de sus últimos resultados en los que se observó que provocaba un empeoramiento de la cognición.	[37,38]
Avagacestat	Inhibidor de la $\gamma$ -secretasa	Fase II	Todavía no están disponibles	[39]
Tarenflurbil	Modulador de la $\gamma$ -secretasa	Fase III	Fracasaron tanto el tarenflubil como el ibuprofeno en sus respectivos ensayos clínicos	[12]
<b>Estrategias farmacológicas para la modulación de la fosforilación y agregación de la proteína tau</b>				
Tideglusib	Inhibidor de la GSK3 $\beta$	Fase I/II	No fueron estadísticamente significativos. Se necesitan más estudios para que puedan aprobarlo como posible tratamiento para EA	[17]
Sacratinib	Inhibidor tirosina quinasa Fyn	Fase II	Todavía no están disponibles. Se esperan para el 2017	[34]
Cloruro de metiltioninio	Inhibidor de la agregación de tau	Fase III	Buenos resultados en el rendimiento cognitivo. En estudio otro inhibidor llamado TRx0237 muy semejante pero con mejor tolerabilidad y biodisponibilidad	[17,34,44]
Salsalato	Inhibidor de la acetilación de tau	Ensayos Preclínicos	En estudios con animales ha demostrado una mejoría de la patología. En humanos todavía no ha sido probado	[45]

**Tabla 2. Resumen de las estrategias terapéuticas revisadas en el presente trabajo.**

## 6. DISCUSIÓN

Actualmente la EA es la forma más común de demencia, caracterizada por la pérdida de memoria y de otras habilidades intelectuales, que interfieren con la vida cotidiana del individuo. Afecta a un importante número de pacientes que sufren un deterioro progresivo, teniendo como objetivo encontrar un tratamiento efectivo que sea capaz de frenar el proceso neurodegenerativo de la enfermedad. Esto no es tarea fácil ya que hablamos de una enfermedad muy compleja y multifactorial que requiere de estrategias dirigidas hacia las múltiples alteraciones neuropatológicas que se producen. Entre estas, las anomalías en el procesamiento de las proteínas precursoras de amiloide y tau, responsables de la formación de las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, son las características principales de esta enfermedad y, por tanto, centran gran parte de la atención en cuanto al diseño de nuevas herramientas farmacológicas. A día de hoy el tratamiento más efectivo de la EA son los inhibidores de la acetilcolinesterasa y los antagonistas de los receptores de glutamato. Estos fármacos son capaces de mejorar la sintomatología cognitiva y la calidad de vida del paciente pero no de frenar el deterioro cerebral ni curar la enfermedad, destacando también la limitación en cuanto a la duración de su eficacia en el tiempo.

Gracias a los múltiples avances en investigación sobre la EA, los científicos ya no centran tanto sus esfuerzos en buscar un tratamiento que pueda combatir los síntomas, si no que tratan de conseguir combatir el proceso subyacente (etiológico) de la enfermedad, de ahí las diferentes terapias propuestas sobre las que se está investigando en la actualidad que se han recogido en el presente trabajo. Dado que se ha hecho mucho hincapié en la teoría  $\beta$ -amiloide y tau, la mayoría se centran en buscar fármacos dirigidos hacia la modulación de estas proteínas, bien evitando su procesamiento defectuoso o tratando de revertir su acumulación.

Por un lado se distingue la inmunoterapia tanto activa como pasiva, una de las vías más innovadoras que pretende evitar esa agregación mediante la producción o administración de anticuerpos frente al  $\beta$ -amiloide y tau, respectivamente. Tras los últimos resultados desfavorables publicados

sobre el solanezumab, otro anticuerpo en el que se deposita mucha confianza actualmente es en el aducanumab, cuyos resultados conocidos hasta el momento han sido satisfactorios y estamos a las puertas de saber si podría ser el primer fármaco capaz de modificar la EA. Además de éste último, contamos con otros muchos que podrían detener el avance de la enfermedad aunque todavía se requieren numerosos estudios que avalen su seguridad y eficacia.

Otra de las vías en estudio es aquella dirigida hacia la modulación de las  $\beta$ - y  $\gamma$ -secretasas, implicadas en la síntesis de la proteína b-amiloide de forma anormal. Son varios los fármacos que se encuentran en fase de estudio II/III y que están ya probándose en pacientes que presentan EA leve-moderada, como son el verubecestat, AZD3293 y avagacestat, entre otros.

Por último, encontramos la terapia dirigida a modular la fosforilación y agregación de la proteína tau. Trx0237, cuyo mecanismo de acción es inhibir la agregación de tau, es un claro representante de esta vía y actualmente se encuentra en fase III. Otro de los fármacos dirigidos hacia esta vía es el salsalato, un antiinflamatorio no esteroideo aprobado y con un perfil de seguridad relativamente bueno por lo que valdría la pena probarlo en pacientes con EA<sup>44</sup>. El campo de investigación es muy amplio para tratar de encontrar una terapia capaz de modificar la enfermedad y muchos fármacos han sido rechazados a lo largo del tiempo por sus efectos adversos o por la falta de efectividad, pero también son muchos los que están en estudio y cuyos resultados parecen ser alentadores.

Hasta ahora, los estudios con terapias potencialmente modificadoras de la enfermedad, se han llevado a cabo generalmente en pacientes con la enfermedad clínicamente detectable, mientras que la evidencia sugiere que los cambios patológicos asociados a la demencia comienzan a ocurrir varios años antes de la aparición del síndrome clínico. De esta forma, la terapia farmacológica sería más beneficiosa en esta etapa presintomática, antes de que se inicie el proceso neurodegenerativo, por lo que sería también necesario conseguir un diagnóstico precoz. Para ello, como ya se ha comentado previamente, es imprescindible utilizar biomarcadores tanto bioquímicos (LCR o sangre) como de imagen (PET), que permitan un

diagnóstico específico temprano para poder iniciar con anterioridad la terapia farmacológica e intentar conseguir una mejora en la evolución clínica del paciente con EA. En general, todas aquellas vías que permitan controlar los procesos bioquímicos alterados en la EA están proporcionando nuevos puntos de intervención farmacológica. Además, el desarrollo de animales modificados genéticamente que reproducen algunos de los rasgos conductuales y neuropatológicos de la EA, constituye un método indispensable para la evaluación de nuevos fármacos desde un enfoque traslacional, abriendo las puertas hacia el desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas que aporten un halo de esperanza en la búsqueda de un futuro tratamiento para esta enfermedad.

## 7. CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta toda la información recogida la pregunta es: ¿existe alguna esperanza terapéutica real que logre detener la EA basada en alguna de las dianas mencionadas como la inmunoterapia, los inhibidores de las  $\beta$ - y  $\gamma$ -secretasas o los moduladores de la proteína tau?

Definitivamente se ha llegado a la conclusión de la importancia que tiene el hecho de detectar la enfermedad en su etapa inicial, es decir, la realización de un buen diagnóstico precoz en estos pacientes para poder aplicar un buen tratamiento y poder frenar la enfermedad antes de que sea demasiado tarde. El abanico de compuestos susceptibles a ser un posible tratamiento de la EA es muy amplio debido a la complejidad de la patología, y deben elegirse aquellos que presenten buena selectividad, gran potencial terapéutico y cuyos beneficios sean muy superiores al de sus riesgos. Son varios los compuestos que están en estudio actualmente en relación a cada vía y cuyos resultados son alentadores, y los resultados sugieren que la mejora del tratamiento farmacológico de la EA radica en fármacos multidiana que no se centren en una única estrategia, sino que actúen sobre distintos procesos que intervienen en la etiología de esta enfermedad. Por tanto, se podría concluir que el futuro del tratamiento de la EA debería centrarse en tratar de detener o ralentizar la enfermedad empleando una estrategia que aborde el problema desde un punto de vista multifactorial.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Cummings, J., et al., *Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025*. *Alzheimers Res Ther*, 2016. **8**: p. 39.
2. (CEAFA), C.E.d.A.d.F.d.P.c.A.o.d. 2016; Available from: <http://www.ceafa.es/es/alzheimer/preguntas-mas-frecuentes-causas-signos-sintomas-diagnostico-tratamiento-alzheimer>.
3. Association, A.s. *Las 10 señales*. Available from: [http://www.alz.org/espanol/signs\\_and\\_symptoms/las\\_10\\_senales.asp](http://www.alz.org/espanol/signs_and_symptoms/las_10_senales.asp).
4. Maier, W., *Searching biomarkers for mental disorders-lessons from Alzheimer's disease*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2016. **266**(7): p. 583-5.
5. Camus, V., et al., *Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012. **39**(4): p. 621-31.
6. ENFERMEDAD DE ALHEIMER, in *PANORAMA ACTUAL DEL MEDICAMENTO* 2016.
7. Joaquín Jordán, P.A.S., María F. Galindo, Jesús Flórez, *Farmacología de las demencias y las conductas anormales*. 6ª edición ed. Vol. Capítulo 34. 2014, Farmacología humana
8. Massoud, F. and S. Gauthier, *Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease*. *Curr Neuropharmacol*, 2010. **8**(1): p. 69-80.
9. Briggs, R., S.P. Kennelly, and D. O'Neill, *Drug treatments in Alzheimer's disease*. *Clin Med (Lond)*, 2016. **16**(3): p. 247-53.
10. Jackson, G.A., *Drug treatments for Alzheimer's disease*. *Nurs Times*, 2014. **110**(9): p. 24-6.
11. Canter, R.G., J. Penney, and L.H. Tsai, *The road to restoring neural circuits for the treatment of Alzheimer's disease*. *Nature*, 2016. **539**(7628): p. 187-196.
12. Yiannopoulou, K.G. and S.G. Papageorgiou, *Current and future treatments for Alzheimer's disease*. *Ther Adv Neurol Disord*, 2013. **6**(1): p. 19-33.
13. Han, S.H. and I. Mook-Jung, *Diverse molecular targets for therapeutic strategies in Alzheimer's disease*. *J Korean Med Sci*, 2014. **29**(7): p. 893-902.
14. Barrera-Ocampo, A. and F. Lopera, *Amyloid-beta immunotherapy: the hope for Alzheimer disease?* *Colomb Med (Cali)*, 2016. **47**(4): p. 203-212.
15. Panza, F., et al., *Amyloid-based immunotherapy for Alzheimer's disease in the time of prevention trials: the way forward*. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014. **10**(3): p. 405-19.
16. Godyn, J., et al., *Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials*. *Pharmacol Rep*, 2016. **68**(1): p. 127-38.
17. Panza, F., et al., *Tau-Centric Targets and Drugs in Clinical Development for the Treatment of Alzheimer's Disease*. *Biomed Res Int*, 2016. **2016**: p. 3245935.
18. Siemers, E.R., et al., *Phase 3 solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients*. *Alzheimers Dement*, 2016. **12**(2): p. 110-20.
19. Doody, R.S., et al., *Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(4): p. 311-21.

20. The Lancet, N., *Solanezumab: too late in mild Alzheimer's disease?* Lancet Neurol, 2017. **16**(2): p. 97.
21. Hawkes, N., *Sixty seconds on . . . solanezumab.* BMJ, 2016. **355**: p. i6389.
22. (ATRI), A.E.L.a.C.C.S.A.s.T.R.I. *Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer's Disease (A4)*. 2014; Available from: <https://www.nia.nih.gov/alzheimers/clinical-trials/anti-amyloid-treatment-asymptomatic-alzheimers-disease-a4>.
23. Salloway, S., R. Sperling, and H.R. Brashear, *Phase 3 trials of solanezumab and bapineuzumab for Alzheimer's disease.* N Engl J Med, 2014. **370**(15): p. 1460.
24. Sevigny, J., et al., *The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease.* Nature, 2016. **537**(7618): p. 50-6.
25. Novak, G., et al., *Changes in Brain Volume with Bapineuzumab in Mild to Moderate Alzheimer's Disease.* J Alzheimers Dis, 2016. **49**(4): p. 1123-34.
26. Kerchner, G.A. and A.L. Boxer, *Bapineuzumab.* Expert Opin Biol Ther, 2010. **10**(7): p. 1121-30.
27. Bales, K.R., et al., *Passive immunotherapy targeting amyloid-beta reduces cerebral amyloid angiopathy and improves vascular reactivity.* Brain, 2016. **139**(Pt 2): p. 563-77.
28. Robert Paul, M.D., Ph.D. Genentech, Inc. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MABT5102A in Patients With Mild to Moderate Alzheimer's Disease (ABBY)*. April 27, 2011; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01343966?term=NCT01343966&rank=1>.
29. AC Immune SA, G., Hoffmann-La Roche. *Crenezumab*. 2017; Alzheimer's Disease (Phase 3)]. Available from: <http://www.alzforum.org/therapeutics/crenezumab>.
30. Panza, F., et al., *Efficacy and safety studies of gantenerumab in patients with Alzheimer's disease.* Expert Rev Neurother, 2014. **14**(9): p. 973-86.
31. Folch, J., et al., *Review of the advances in treatment for Alzheimer disease: Strategies for combating beta-amyloid protein.* Neurologia, 2015.
32. Liang, H., et al., *Inhibition of BACE1 Activity by a DNA Aptamer in an Alzheimer's Disease Cell Model.* PLoS One, 2015. **10**(10): p. e0140733.
33. Panza, F., et al., *Emerging drugs to reduce abnormal beta-amyloid protein in Alzheimer's disease patients.* Expert Opin Emerg Drugs, 2016. **21**(4): p. 377-391.
34. Ruthirakuhan, M., et al., *Beyond immunotherapy: new approaches for disease modifying treatments for early Alzheimer's disease.* Expert Opin Pharmacother, 2016. **17**(18): p. 2417-2429.
35. Maarten Timmers, B.V.B., Steven Ramael, John Slemmon, Katja De Waepenaert, Alberto Russu, et al., *Profiling the dynamics of CSF and plasma A $\beta$  reduction after treatment with JNJ-54861911, a potent oral BACE inhibitor.* Elsevier, 2016, September. **2**(3): p. 202-212.
36. Fukushima, T., et al. *Novel BACE1 inhibitor, E2609, lowers A $\beta$  levels in the brain, cerebrospinal fluid and plasma in rats and guinea pigs.* 2012. **8**, 223-224 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2012.05.2021>.
37. Doody, R.S., et al., *A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease.* N Engl J Med, 2013. **369**(4): p. 341-50.

38. Henley, D.B., et al., *Safety profile of semagacestat, a gamma-secretase inhibitor: IDENTITY trial findings*. *Curr Med Res Opin*, 2014. **30**(10): p. 2021-32.
39. Coric, V., et al., *Safety and tolerability of the gamma-secretase inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate Alzheimer disease*. *Arch Neurol*, 2012. **69**(11): p. 1430-40.
40. Ross, J., et al., *CHF5074 Reduces Biomarkers of Neuroinflammation in Patients with Mild Cognitive Impairment: A 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*. *Curr Alzheimer Res*, 2013.
41. Jaturapatporn, D., et al., *Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(2): p. CD006378.
42. Medina, M., F. Hernandez, and J. Avila, *New Features about Tau Function and Dysfunction*. *Biomolecules*, 2016. **6**(2).
43. Matsunaga, S., et al., *Lithium as a Treatment for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *J Alzheimers Dis*, 2015. **48**(2): p. 403-10.
44. Panza, F., et al., *Tau aggregation inhibitors: the future of Alzheimer's pharmacotherapy?* *Expert Opin Pharmacother*, 2016. **17**(4): p. 457-61.
45. Min, S.W., et al., *Critical role of acetylation in tau-mediated neurodegeneration and cognitive deficits*. *Nat Med*, 2015. **21**(10): p. 1154-62.
46. Jun, G., et al., *PLXNA4 is associated with Alzheimer disease and modulates tau phosphorylation*. *Ann Neurol*, 2014. **76**(3): p. 379-92.

