



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Aducanumab, un rayo de luz en el oscuro panorama del tratamiento del Alzheimer

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2017

Autor: Rebeca Martínez Segura

Modalidad: Artículos científicos SCI

Tutor: Dr. Juan Javier Ortiz Carricondo

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
2.1. Demencia.....	2
2.2. Enfermedad de Alzheimer.....	5
2.3. Herramientas de diagnóstico.....	9
2.4. Hipótesis sobre el origen de la enfermedad de Alzheimer.....	12
2.5. Dianas Farmacológicas y estrategias terapéuticas.....	16
3. ANTECEDENTES.....	19
4. OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	22
5. DESARROLLO DE ADUCANUMAB.....	23
5.1. Estudios preclínicos.....	23
5.2. Ensayo clínico.....	25
5.3. Resultados.....	28
5.4. Discusión.....	31
6. CONCLUSIONES.....	34
6.1. Desarrollo de aducanumab.....	34
6.2. Comparación con el resto de anticuerpos.....	35
7. FUTURO DE ADUCANUMAB.....	36
8. METODOLOGÍA.....	37
9. ANEXO 1.....	37
10. BIBLIOGRAFÍA.....	39

1. RESUMEN.

La Enfermedad del Alzheimer (EA) es la forma más frecuente de demencia. Es una enfermedad terrible desde el punto de vista personal, familiar y social. Los tratamientos actuales mitigan los síntomas en las primeras fases de la enfermedad. Es vital desarrollar medicamentos que prevengan, curen o al menos retrasen su desarrollo.

El cerebro de pacientes con Alzheimer avanzado muestra una drástica disminución de tamaño debido a la pérdida de neuronas, depósitos extracelulares de proteína β -amiloide ($A\beta$) y ovillos intracelulares de proteína tau hiperfosforilada. Estas observaciones condujeron a la hipótesis de la cascada amiloide, que postula que el factor desencadenante de la enfermedad es la deposición del péptido $A\beta$. La mayoría de los fármacos experimentales tratan de evitar su producción, fomentar su eliminación o impedir su agregación. La inmunoterapia pasiva consiste en la administración de anticuerpos monoclonales dirigidos a $A\beta$ que activan la microglía para su eliminación. Cuatro anticuerpos monoclonales dirigidos contra $A\beta$ han sido probados en ensayos clínicos fase 2 y 3. Ninguno de ellos ha superado la fase 3, sin embargo estos fracasos han proporcionado información muy importante.

Biogen y Neurimmune han desarrollado aducanumab, un anticuerpo monoclonal de origen humano (ancianos cognitivamente sanos) con alta afinidad por $A\beta$ agregado, que ha sido probado en el ensayo clínico PRIME (fase 1b). Su objetivo principal fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de aducanumab en pacientes con EA precoz o leve. Los pacientes fueron seleccionados en tres etapas, incluyendo un escáner PET con ^{18}F -florbetapir.

Tras un año de infusiones intravenosas de aducanumab se observó una reducción de la carga de $A\beta$ proporcional a la dosis y al tiempo de tratamiento. Esta reducción viene acompañada por una ralentización en el declive cognitivo. Estos resultados avalan la continuación del desarrollo de aducanumab en una extensión de tres años del ensayo PRIME y, paralelamente, en dos ensayos clínicos fase 3 ya en marcha. Los resultados definitivos se esperan en febrero de 2022.

2. INTRODUCCIÓN.

2.1. Demencia.

La Enfermedad del Alzheimer (EA) se incluye dentro de un conjunto de patologías denominadas genéricamente como demencias, término que hace alusión a un síndrome que cursa con la pérdida de las funciones intelectuales superiores, de manera que afecta o impide el desarrollo de las actividades de la vida cotidiana. La EA es la forma más frecuente de demencia y representa entre un 60% y 70% de los casos.¹

La demencia implica un deterioro persistente y progresivo de las funciones cerebrales superiores de tipo cognitivo, que varía según el tipo de demencia pero que básicamente afecta a la memoria, capacidad de expresarse, orientación, capacidad de cálculo y percepción espacial. Como consecuencia se produce una disminución de la autonomía del enfermo, que conduce a un estado de dependencia total y finalmente a la muerte del paciente. Existen diferentes causas para la demencia que están asociadas a distintos patrones de síntomas y anormalidades en el cerebro (tabla 1).²

Causas	Características
Enfermedad de Alzheimer	<i>Representa el 60-80% de los casos</i> <i>Dificultad para recordar, apatía, depresión, desorientación, confusión, dificultad de hablar, tragar, caminar entre otros</i> <i>Comienza mucho antes de que aparezcan los síntomas clínicos</i> <i>Se caracteriza por la acumulación placas de proteína Aβ y ovillos de proteínas tau</i> <i>Producen daño y muerte de las neuronas</i>
Demencia vascular	<i>Representa el 10% de los casos</i> <i>Común en personas mayores con infarto cerebral</i> <i>Juicio deteriorado, capacidad limitada para tomar decisiones, planificar u organizarse, a diferencia de la pérdida de memoria característica de EA</i> <i>Puede coincidir con el Alzheimer, demencia mixta</i>

<p>Demencia con cuerpos de Lewi (DLB)</p>	<p>Presentan alteraciones del sueño, alucinaciones visuales o características del movimiento parkinsoniano</p> <p>Los cuerpos de Lewi con agregaciones anormales de proteínas α-sinucleína en las neuronas</p> <p>También puede coexistir con EA y demencia vascular</p>
<p>Degeneración lobular frontotemporal (FTDL)</p>	<p>Variante de comportamiento, afasia y, a diferencia del Alzheimer, la memoria se salva en las primeras etapas de la enfermedad.</p> <p>El lóbulo frontal y los lóbulos temporales son las regiones atrofiadas.</p> <p>Suele aparecer en personas de 65 años o más, pero también a los 60, en este grupo la FTLD es la segunda demencia más común</p>
<p>Demencia mixta</p>	<p>Caracterizada por las anormalidades distintivas de más de una causa de demencia.</p> <p>Con mayor frecuencia EA con demencia vascular, seguido de EA con DLB o EA con ambas</p> <p>La mitad de los pacientes con demencia, presentan demencia mixta</p>
<p>Demencia de la enfermedad de Parkinson (PD)</p>	<p>A medida que avanza la enfermedad de Parkinson, se puede producir una demencia secundaria por acumulación de cuerpos de Lewi o acumulación de $A\beta$ y tau</p>
<p>Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob</p>	<p>Desorden muy raro que afecta a la memoria, coordinación y causa cambios en el comportamiento</p> <p>Se produce el mal plegamiento de las proteínas en el cerebro y su mal funcionamiento. Enfermedad priónica</p> <p>Producida por el consumo de productos de ganado afectado por la enfermedad de las vacas locas</p>
<p>Hidrocefalia de presión normal</p>	<p>Representa al menos el 5% de los casos de demencia</p> <p>Dificultad al caminar, pérdida de memoria e incapacidad para controlar la micción</p> <p>Causada por la reabsorción alterada del líquido cefalorraquídeo</p> <p>Personas con hemorragia cerebral y meningitis tienen un aumento de riesgo</p>

Tabla 1. Causas y características de demencia.

Además de las propias manifestaciones de la demencia, el impacto de ésta sobre el paciente, su familia, cuidadores y el impacto de la sociedad, se ve drásticamente agravada por el hecho de que la demencia aumenta la carga de comorbilidad de personas afectadas. La persona con EA comienza con trastornos de memoria desde fases muy tempranas afectando a la vida cotidiana. Al principio el paciente olvida hechos recientes, pero poco a poco deja de recordar todo lo que se refiere a sí mismo, como su edad, domicilio, incluso deja de recordar a sus seres queridos. Es importante recalcar que en las fases iniciales, el paciente no pierde los aspectos emocionales, por lo que los episodios depresivos son más frecuentes en la fase inicial que en la terminal debido a que el paciente es consciente del deterioro psicológico y funcional y del efecto negativo en su entorno familiar.

En el 2015 la demencia afectó a 47 millones de personas a nivel mundial, de las cuales el 5% eran de edad avanzada. Se prevé que aumente a 75 millones de personas en 2030 y 132 millones en 2050. Los estudios estiman que cada año hay cerca de 9'9 millones de nuevos casos en todo el mundo, un caso nuevo cada tres segundos. La demencia no es una consecuencia inevitable del envejecimiento, a pesar de que la edad sea el principal factor de riesgo conocido; cerca de un 9% de los casos corresponden a demencia precoz (antes de los 65 años).³

En el 2010, el costo mundial de la demencia ascendía a 604.000 millones de dólares, debido principalmente a las necesidades de atención social. La *Fundación del cerebro* considera que las demencias son la tercera causa de coste tras el cáncer y las enfermedades cardiovasculares. Este gasto se incrementa en función de su gravedad, existencia de enfermedades asociadas y la presencia de complicaciones neuropsiquiátricas. En España la mayor parte del gasto ocasionado por la demencia corre a cargo de la familia del paciente, siendo la institucionalización más tardía que en otros países europeos. Se estima que el coste medio por cada paciente con demencia en la Unión Europea fue de 16.585 de euros. En cuanto a la EA, el coste por paciente en España se cifraba en el 2010 entre 27.000 y 37.000 euros anuales, que supuso

un total de 24.000 millones de euros anuales. Las estimaciones para el 2030 son de 33.000 millones y para el 2050 de 56.000 millones.

2.2. Enfermedad de Alzheimer.²

Los síntomas de la enfermedad varían según los individuos pero el primer síntoma más habitual es la pérdida gradual de la capacidad para recordar información nueva. Ésta se produce debido a que las primeras neuronas que fallan y mueren están en partes relacionadas con la formación de nuevos recuerdos. Conforme este proceso se extiende a otras partes de cerebro aparecen nuevos síntomas. La persona necesita ayuda para realizar las actividades básicas como vestirse, bañarse o utilizar el baño; pierden la capacidad para comunicarse, dejan de reconocer a sus familiares y finalmente necesitan cuidados las veinticuatro horas del día.

Según los criterios de 2011 hay tres estados:

1. *Alzheimer preclínico*: No presenta síntomas, pero se observan los primeros cambios en el cerebro.
2. *Deterioro cognitivo leve debido al Alzheimer*: síntomas leves que permiten llevar una vida normal.
3. *Demencia debida al Alzheimer*: los síntomas son más pronunciados e interfieren con las tareas cotidianas de la vida diaria.

2.2.1. Cambios en el cerebro asociados con la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer fue identificada en 1907 por Alois Alzheimer. En noviembre de 1901 una mujer de 51 años, Auguste D., fue admitida en el Hospital de enfermos mentales y epilépticos de Frankfurt, presentando dificultades de comprensión y memoria, afasia, desorientación y problemas psicosociales. El Dr. Alois Alzheimer describió el curso clínico del caso y los cambios en el cerebro de la paciente. Tras un proceso degenerativo y diversas complicaciones orgánicas la paciente murió en 1906. El estudio microscópico del cerebro de la fallecida permitió detectar la presencia de

numerosas placas extracelulares de proteína amiloide- β ($A\beta$) y ovillos neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada dentro de las neuronas.

El cerebro humano adulto contiene unos 100,000 millones de neuronas, cada una de ellas conectada con otros cientos o miles de neuronas a través de sinapsis. Las señales viajan rápidamente a través de este entramado de circuitos neuronales creando la base celular de los recuerdos, pensamientos, emociones, movimientos y habilidades. En los cerebros afectados la transferencia de información en las sinapsis empieza a fallar, el número de sinapsis disminuye y finalmente las neuronas mueren. La acumulación de proteína $A\beta$ interfiere con la transmisión sináptica y los ovillos de proteína tau bloquean el transporte de nutrientes y otras moléculas esenciales dentro de la neurona por lo que se cree que contribuyen a la muerte neuronal. El cerebro de pacientes con Alzheimer avanzado muestra un encogimiento dramático debido a la pérdida de neuronas y desechos procedentes de neuronas muertas por doquier

Hoy en día se sabe que los cambios asociados con el Alzheimer pueden comenzar 15 o más años antes de que aparezcan los primeros síntomas. El periodo de tiempo entre los cambios iniciales en el cerebro y los síntomas avanzados es considerado por los científicos como el continuo del Alzheimer. Al principio, los individuos son capaces de funcionar normalmente a pesar de esos cambios cerebrales. Después el cerebro ya no puede compensar el daño neuronal y los individuos muestran una sutil disminución en sus funciones cognitivas. Más tarde el daño es tan significativo que el individuo muestra una disminución cognitiva obvia, pérdida de memoria o confusión espacio-temporal.

2.2.2. Alzheimer Familiar.

Alrededor del 1% de los casos de Alzheimer están causados por algunas mutaciones autosómicas dominantes de uno de estos tres genes: el gen de la proteína precursora del amiloide (APP) y los genes de las proteínas preselina 1 (PSEN 1) y preselina 2 (PSEN 2) (componentes de la γ -secretasa, enzima que libera el péptido $A\beta$). Aquellos que hereden la mutación en el gen de APP o de PSEN 1 desarrollarán la enfermedad. Los que hereden la mutación en el gen

de la PSEN 2 tienen un 95% de posibilidades de desarrollarla. La gran mayoría de estos pacientes desarrollan la enfermedad a una edad tan temprana como 50 años o incluso antes.

2.2.3. Alzheimer Esporádico.

La inmensa mayoría de casos de Alzheimer aparecen a partir de los 65 años y son el resultado de múltiples factores. Los factores de riesgo conocidos para el Alzheimer son:

2.2.3.1. Edad.

Es el principal factor de riesgo. La mayoría de los pacientes son mayores de 65 años, sin embargo, no debe considerarse esta enfermedad como una consecuencia normal del envejecimiento. La edad por sí sola no es suficiente para causar la enfermedad.

2.2.3.2. Apolipoproteína E (ApoE).

Del gen de la ApoE, que se encuentra en el cromosoma 19, existen tres alelos ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$) que tienen una frecuencia mundial de 8'4%, 77'9% y 13'7%, respectivamente. Sin embargo, la frecuencia del alelo $\epsilon 4$ aumenta drásticamente, a 40%, en pacientes con EA. Ser portador del alelo $\epsilon 4$ incrementa el riesgo de padecer la enfermedad a cualquier edad: ser heterocigótico para $\epsilon 4$ eleva la probabilidad de padecer la enfermedad 4 veces mientras que ser homocigótico incrementa el riesgo 12 veces.⁴

La proteína ApoE desarrolla un papel muy importante en el SNC. Se produce principalmente por los astrocitos y transporta el colesterol a las neuronas a través de los receptores de ApoE, que son miembros de la familia de receptores de lipoproteínas de baja densidad. También participa en la reparación de daños neuronales. La ApoE está compuesta de 299 aminoácidos y tiene una masa molecular de 34 kDa. Las diferencias entre las tres isoformas de la ApoE están limitadas a los aminoácidos 112 y 158, donde está presente la cisteína o la arginina: ApoE2 (Cys112, Cys158), ApoE3 (Cys112, Arg158) y ApoE4 (Arg112, Arg158). Estas diferencias afectan a la estructura de las isoformas de la ApoE e influyen en su capacidad para unirse a lípidos, receptores y A β . La ApoE se une a varios receptores de la superficie celular

para administrar lípidos, y también al péptido A β hidrofóbico, unión que se cree que inicia eventos tóxicos que conducen a la disfunción sináptica y la neurodegeneración en la EA.⁵

La molécula parece contribuir al Alzheimer a través de dos vías distintas, una de las cuales es dependiente de amiloide. La ApoE4 promueve fuertemente la deposición de A β en el cerebro, en comparación con ApoE3, considerada durante mucho tiempo como la forma "neutral" cuando se trata del riesgo de Alzheimer. La ApoE2, que se considera la forma protectora, disminuye la acumulación de A β . El segundo mecanismo no implica al amiloide. Cuando las neuronas están bajo tensión, producen ApoE como parte de un mecanismo de reparación. La forma "mala" de ApoE4 tiende a descomponerse en fragmentos tóxicos que dañan las mitocondrias y alteran el esqueleto celular. Algunos investigadores piensan que cambiar una forma dañina de ApoE a una menos dañina podría resultar un enfoque terapéutico prometedor.⁶

2.2.3.3. Historia familiar.

Los individuos que tienen un padre, hermano o hermana con EA tienen una mayor probabilidad de padecer la enfermedad. Si tienen dos el riesgo es mayor, descontando el efecto del alelo ϵ 4 de APOE.

2.2.3.4. Deterioro cognitivo leve.⁴

Una persona con deterioro cognitivo leve sufre una pérdida de capacidades mentales pequeña pero mensurable que no pasa desapercibida para sus familiares ni para sí mismo, sin embargo, no le impide desarrollar una vida normal. Las personas con MCI, especialmente las que tienen problemas de memoria (MCI amnésico), tienen una mayor probabilidad de desarrollar EA y otras demencias. La tasa de conversión de MCI a demencia es alrededor de 10% a 15% cada año. En otras palabras, si a 100 personas se les realiza un diagnóstico de MCI este año, entre 10 y 15 de ellos tendrán demencia en el próximo año. En los próximos 10 años entre 65 y 81 de ellos desarrollaran demencia. Sin embargo, en algunos individuos revierte a una cognición normal o permanece estable. Es muy importante que las personas que sufren este estado busquen ayuda para diagnóstico y posible tratamiento.

2.2.3.5. Enfermedades cardiovasculares.

Cada vez es más evidente que la salud del cerebro está ligada a la salud del corazón y del sistema vascular. Un corazón sano y unos vasos sanguíneos en buen estado garantizan el suministro de nutrientes y oxígeno que necesita el cerebro. Muchos factores que aumentan el riesgo cardiovascular también aumentan el riesgo de demencia, por ejemplo, tabaquismo, obesidad en la vida adulta y diabetes. La hipertensión y la hipercolesterolemia también parecen aumentar el riesgo. A la inversa, factores que protegen el corazón también protegen el cerebro. La actividad física y una dieta baja en grasas saturadas y rica en vegetales y fruta reduce el riesgo de demencia.

2.2.3.6. Educación y actividad social y cognitiva.

Las personas con menos años de educación formal tienen un mayor riesgo de Alzheimer y otras demencias que aquellos con más años de educación. Algunos investigadores defienden la hipótesis de la reserva cognitiva, según la cual, haber tenido más años de educación incrementa las conexiones entre neuronas y permite al cerebro compensar las dificultades iniciales del Alzheimer usando rutas alternativas para completar las tareas cognitivas. Realizar trabajos mentalmente estimulantes también disminuye el riesgo. El mantenimiento de una elevada actividad social y mental durante toda la vida ayuda a aumentar la reserva cognitiva.

2.2.3.7. Lesiones cerebrales traumáticas.

Los individuos que han sufrido muchos golpes en la cabeza como veteranos de guerra, boxeadores o jugadores de fútbol americano tienen un mayor riesgo de demencia y procesos neurodegenerativos.

2.3. Herramientas de diagnóstico para el Alzheimer.

El examen neurológico de las formas tempranas de la EA no proporciona información demasiado precisa, exceptuando el deterioro cognitivo. Para conocer éste se utiliza el test Mini Examen del Estado Mental (*Mini Mental State Examination*, MMSE). Es un test rápido en el que se evalúan aspectos de

la esfera cognitiva como la memoria, orientación, lenguaje, habilidades o atención.

Por otro lado las pruebas de imagen han adquirido un elevado valor para el diagnóstico. La resonancia magnética nuclear (RMN) detecta cambios vasculares y permite excluir otras patologías. Se considera como una de las pruebas de imagen de elección a la hora de realizar un diagnóstico definitivo de la enfermedad del Alzheimer. La tomografía axial computerizada (TAC) craneal puede ser una alternativa a la RMN y permite evidenciar una posible dilatación ventricular y aumento de los surcos corticales.

Las imágenes mediante la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT) son las más prevalentes.⁷ En estas técnicas los radiofármacos, fármacos de diagnóstico radiomarcados, trazadores radiactivos o sondas, se inyectan por vía intravenosa en el paciente. Usan detectores sensibles para recoger los rayos gamma emitidos por las radio-sondas unidas a sus receptores diana para crear mapas de distribución y función celular. PET tiene una resolución y una sensibilidad más altas y es mejor para la cuantificación que la obtención de imágenes por SPECT. Un radiofármaco eficaz para enfermedades neurodegenerativas debe poseer varias propiedades:

- 1) Está marcado con un isótopo de vida corta. Hay dos isótopos emisores de positrones que se usan comúnmente para imágenes cerebrales con PET, ^{11}C ($T_{1/2} = 20$ min) y ^{18}F ($T_{1/2} = 110$ min).
- 2) Se puede inyectar a dosis muy bajas (picogramos a nanogramos). Por lo tanto, el riesgo de toxicidad química es mínimo.
- 3) Su distribución en el cuerpo se basa en procesos específicos o mecanismos de focalización.

Estos radiofarmacos se consideran fármacos reactivos, por lo que están regulados por la EMA/FDA. Se han desarrollado varias familias de agentes de imagen específicos para placas de $\text{A}\beta$ durante la última década. El primer agente probado en humanos fue [^{11}C]-PIB (*Pittsburgh compound B*), es un 2-aminofenilbenzotiazol neutro y lipofílico. Muestra una buena afinidad de unión y

una excelente cinética de unión *in vivo* a las placas de A β en el cerebro. Posteriormente se preparó su análogo marcado con ^{18}F FPIB (Figura 1).

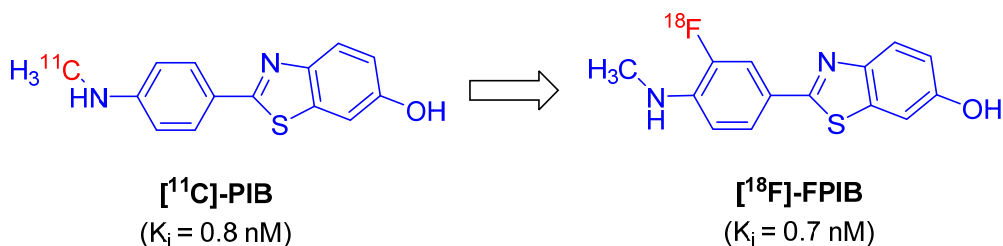


Figura 1. Benzotiazoles como agentes de imagen para PET.

Otra compuesto muy interesante es florbetapir (*Amyvid*), una estirilpiridina que se obtuvo modificando el cabeza de serie SB-13. La unión de tres unidades de etilenglicol al fenol redujo la lipofilia del compuesto, sin reducir su habilidad para atravesar la barrera hematoencefálica; además proporcionó una posición adecuada para la introducción de flúor (Figura 2). Su estructura plana y conjugada le permite unirse con alta afinidad y selectividad a placas β -amiloides por lo que refleja la deposición total de proteína A β . Los resultados de un estudio clínico de fase I en sujetos normales y pacientes con EA encontraron claras diferencias en la cinética de captación en los cerebros de sujetos control sanos y pacientes con EA. El estudio clínico de fase III concluyó que ^{18}F -florbetapir-PET se correlacionó con la presencia y densidad de A β . Actualmente se utiliza para la selección de pacientes antes de la inscripción en ensayos de fármacos diseñados específicamente para reducir la acumulación de placas de A β en el cerebro.

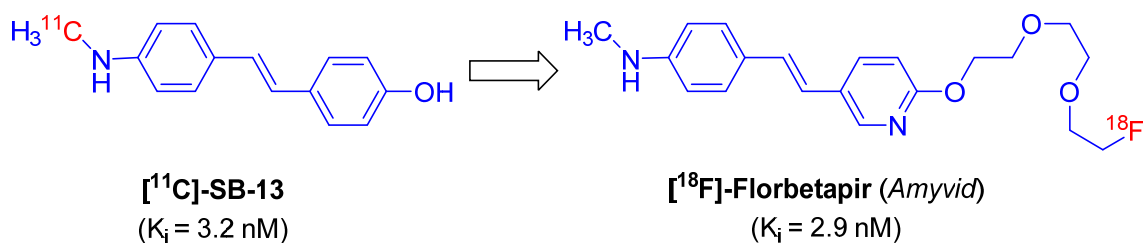


Figura 2. Estilbenos y Estirilpiridinas como agentes de imagen para PET

2.4. Hipótesis sobre el origen de la enfermedad de Alzheimer.

2.4.1. Hipótesis colinérgica.⁸

En 1974 Drachman y Leavitt sugirieron que la memoria estaba relacionada con el sistema colinérgico y que era dependiente de la edad. Posteriormente dos grupos británicos demostraron que la patología del Alzheimer estaba asociada con una grave pérdida de neuronas colinérgicas centrales. Estas neuronas, cuyo cuerpo celular se sitúa en la parte frontal basal del cerebro, inervan la corteza cerebral y otras estructuras jugando un papel muy importante en las funciones cognitivas, especialmente en la memoria. En la década de los 80' la enfermedad de Alzheimer fue conceptualizada como un trastorno colinérgico, paralelamente a la enfermedad de Parkinson que se consideraba un trastorno dopaminérgico.

2.4.2. Hipótesis de la cascada de amiloide.

Las proteínas dependen de su plegamiento para conseguir sus extraordinarias propiedades estructurales y catalíticas. Las consecuencias del colapso de su compleja estructura van desde pequeñas alteraciones de su respuesta biológica a enfermedades complejas. Hoy en día sabemos que las proteopatías pueden provocar alteraciones metabólicas múltiples (diabetes de tipo II), funcionales (fibrosis quística, glaucoma y anemia drepanocítica) y neurológicas (enfermedades de Huntington, Parkinson y Alzheimer). En esencia, el Alzheimer sería una enfermedad causada por depósitos de dos proteínas mal plegadas: placas de A β y ovillos neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada. Estos agregados derivan de proteínas que se encuentran naturalmente en las neuronas y que tienen una función muy importante.⁹

La hipótesis amiloide se ha convertido en el marco conceptual dominante para la enfermedad de Alzheimer desde que fue propuesta en 1991.¹⁰ Ha sido la guía para la identificación de dianas y el desarrollo de la mayoría de agentes terapéuticos probados hasta el momento. Su formulación original postula que la deposición del péptido A β es el proceso patológico inicial que causa la enfermedad. Éste impulsa la fosforilación de la proteína tau, que se agrega formando ovillos neurofibrilares que finalmente causan la muerte neuronal. La fosforilación de la proteína tau está controlada por la [Ca²⁺]

intraneuronal. Los agregados de A β causan ciertas respuestas inflamatorias que aumentan la [Ca²⁺] intraneuronal induciendo la formación de los ovillos neurofibrilares. Las sinapsis y las neuronas afectadas se vuelven disfuncionales y mueren, dando lugar a respuestas inflamatorias adicionales que retroalimentan el proceso.¹¹ La hipótesis amiloide ha sido revisada varias veces y actualmente está sometida a una fuerte polémica.^{12 13}

La proteína A β es un fragmento de 39-42 aminoácidos propenso a agregarse que procede del metabolismo de la APP.⁹ La APP es una proteína de membrana integral, altamente conservada, cuya expresión se localiza principalmente alrededor de las sinapsis. No se conoce su función principal, pero se sabe que la APP es crucial para la plasticidad neuronal y la formación de sinapsis. El gen APP reside en el cromosoma 21, contiene 18 exones y abarca más de 170 kbp. Sus isoformas varían de 365 hasta 770 aminoácidos. La APP695 es la forma dominante en el SNC. La incorporación biológica de la APP produce un dominio extracelular mucho mayor que la porción intracelular C-terminal. Los eventos proteolíticos primarios en la APP, se producen alrededor de la membrana por un grupo de enzimas, las secretasas α , β y γ . Hay dos vías alternativas denominadas amiloidogénica y no-amiloidogénica (Figura 3). El término no amiloidogénico hace referencia a la naturaleza no agregante de las proteínas generadas a diferencia de las proteínas amiloidogénicas que tienden a agregarse y formar placas. Ambas vías metabólicas de APP son parte de la fisiología normal. Los cerebros sanos tienen mecanismos de procesamiento posteriores a la APP efectivos para manejar los subproductos.

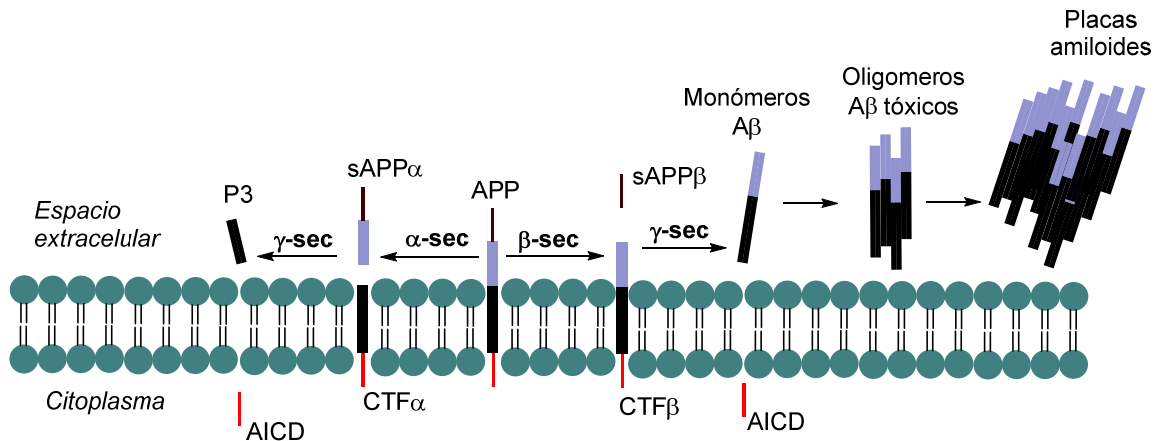


Figura 3. Metabolismo de APP.

La ruta no-amiloidogénica es iniciada por la α -secretasa que produce la escisión de APP muy cerca de la membrana plasmática, concretamente entre Lys-16 y Leu-17 (basado en la numeración del péptido $A\beta$), por lo que se interrumpe la liberación de la proteína completa $A\beta_{40/42}$. El resultado de la proteólisis de α -secretasa es la liberación extracelular de un fragmento de APP soluble grande ($sAPP\alpha$) y un fragmento C-terminal contenido en la membrana ($CTF\alpha$). Posteriormente $CTF\alpha$ es procesado por la γ -secretasa para liberar un dominio intracelular amiloide (AICD) y un fragmento P3 de 3kDa. Al igual que las otras secretasas, la γ -secretasa es una enzima proteolítica transmembrana; sin embargo, es un complejo más grande, de envío múltiple, que tiene una serie de roles biológicos críticos fuera del ámbito de EA.

La vía amiloidogénica de la APP se inicia con la β -secretasa y continúa con la γ -secretasa. BACE-1 (enzima de escisión de la APP del sitio beta) o β -secretasa es una proteína transmembrana. Se clasifica como una aspartil proteasa con un gran dominio N-terminal, responsable de la funcionalidad de escisión. Una característica interesante de su dominio extracelular es el bucle de horquilla flexible que desempeña un papel crucial en la actividad proteolítica al administrar la unión del sustrato y la conformación del sitio activo. El sitio de escisión de APP para β -secretasa se encuentra aguas arriba en comparación con el de α -secretasa y no afecta a la secuencia de la proteína $A\beta$. El resultado de la escisión de BACE-1 es un fragmento de APP soluble ($sAPP\beta$), que es más pequeño que $sAPP\alpha$ pero aún es neuroprotector, y un fragmento C-

terminal contenido en la membrana (CTF β) que lleva el péptido A β de longitud completa en el extremo N-terminal. Mientras que el fragmento sAPP β no está sujeto a un procesamiento proteolítico adicional, el CTF β , como ocurre con CTF α , es procesado de manera similar por la γ -secretasa para liberar un fragmento de dominio intracelular amiloide (AICD) y un fragmento A β completo de longitud variable. Los péptidos más habituales tienen 40 o 42 residuos: A β_{40} o A β_{42} . Como regla general cuanto mayor es su longitud más amiloidogénicos son.

La liberación del fragmento de A β de longitud completa es un resultado normal de la neurofisiología, teniendo en cuenta que la APP tiene funciones biológicas en el SNC. En EA, la funcionalidad de APP se desvía ya que la gama de mecanismos regulatorios comienza a fallar. Por ejemplo, el metabolismo de APP cambia de vía no amiloidogénica a amiloidogénica y se produce un aumento en la eliminación ineficiente de la APP liberada y la acumulación de especies reactivas de oxígeno. El resultado durante las primeras etapas de EA es un aumento rápido en la carga de APP y ese aumento en la concentración es lo que impulsa la proteopatía observada en EA.

La capacidad de estos monómeros solubles de someterse a conformaciones de plegamiento incorrecto da como resultado diversos niveles de depósitos de agregados. Si bien las características de agregación de A β_{40} y A β_{42} son idénticas, la cinética de agregación difiere porque los aminoácidos adicionales en A β_{42} aumentan el extremo C-terminal hidrofóbico del péptido y su velocidad de agregación. Los monómeros no son patológicos, sin embargo los oligómeros solubles son considerados la más tóxica de todas las formas agregadas, especialmente los formados por A β_{42} . La maduración de estos oligómeros genera filamentos individuales que se unen para formar las fibrillas, que adoptan la formación antiparalela y cruzada atribuida a los agregados de tipo amiloide. La morfología final de los agregados de A β es la densa deposición de placa que puede contener una mezcla de las diversas formas agregadas.

Un sitio clave dentro del fragmento A β , considerado como el sitio de nucleación de agregación, se conoce como la región KLVFFA. Se cree que esta secuencia de hexapéptido facilita la dinámica monómero-monómero, actuando como una cremallera estérica, que conduce a la formación de dímeros y, eventualmente, a agregados más grandes.

Existen algunas formas de facilitar aún más su agregación. Uno de estos facilitadores es el sitio aniónico periférico (PAS), ubicado en la boca de la acetilcolinesterasa (AChE). AChE también es un objetivo importante en la patología de la EA, ya que la limitación de su actividad enzimática, a través de los inhibidores de la colinesterasa, se ha utilizado como un enfoque principal para mejorar los resultados sintomáticos para los pacientes con EA. El papel del PAS es proporcionar una ubicación de siembra para oligómeros de bajo peso molecular. El proceso de siembra es esencial para promover aún más el proceso de agregación y la formación de complejos AChE- A β que se sabe que son altamente tóxicos y más que los complejos A β solos.

2.5. Dianas farmacológicas y estrategias terapéuticas.

2.5.1 Anticolinesterasas y antagonistas de receptores NMDA.¹

La hipótesis colinérgica, propuesta en 1983, impulsó la investigación farmacéutica y los ensayos clínicos durante las décadas de 1980-1990 y ha dado lugar a dos tipos de fármacos que tratan los síntomas iniciales de la enfermedad. El primer tipo, los inhibidores de colinesterasa, evitan la hidrólisis de la acetilcolina. Al mantener niveles altos de acetilcolina, estos medicamentos compensan parcialmente la pérdida de neuronas colinérgicas y permiten la comunicación entre las células nerviosas. Se recetan generalmente tres inhibidores de la colinesterasa: Donepezilo, Rivastigmina y Galantamina. El segundo tipo de medicamento, Memantina, funciona mediante la regulación de la actividad de glutamato, un mensajero químico diferente que interviene en el procesamiento de información. Los receptores NMDA (*N*-metil-D-aspartato) del ácido glutámico están normalmente bloqueados mediante iones magnesio para evitar la activación excesiva. El motivo de esta resistencia es que su activación produce un incremento de las concentraciones de calcio, necesarias para que

se produzca un impulso nervioso, pero que si son excesivas pueden llegar a matar la neurona. Por lo tanto, el magnesio protege de un excesivo estímulo del ácido glutámico. En los enfermos de EA las concentraciones de ácido glutámico parecen estar permanentemente elevadas, lo que determina que el magnesio este apartado de su receptor NMDA, permitiendo el estímulo constante, las concentraciones de Ca^{2+} permanentemente altas, hasta inducir la muerte por apoptosis. La Memantina actúa como antagonista no competitivo de los receptores NMDA. Se une al receptor, de forma reversible y muy rápida, en el mismo lugar que lo hace el magnesio, con una afinidad moderada pero mayor que la de éste. La unión al receptor previene la entrada masiva de calcio, permitiendo mantener la funcionalidad del receptor NMDA. El tercer tipo es una combinación de un inhibidor de colinesterasa y de un regulador de glutamato, por ejemplo, Donepezilo y Mementina.

La eficacia de estos tratamientos varía según la persona. A pesar de que pueden ayudar a tratar los síntomas por un tiempo, no desaceleran ni detienen los cambios cerebrales que causan el agravamiento de la enfermedad de Alzheimer.

2.5.2. Fármacos relacionados con $A\beta$.

De la hipótesis de la cascada amiloide se deduce que para detener o eliminar la enfermedad habría que reducir la producción de $A\beta$, fomentar su eliminación o impedir su agregación.

2.5.2.1. Inhibidores de las secretasas β y γ .¹⁴

La β -secretasa o BACE-1 es, a priori, la diana ideal para detener la producción del péptido $A\beta$ porque es el enzima que inicia el proceso amiloidogénico

Con la γ -secretasa se han intentado dos estrategias: inhibición para disminuir la liberación de $A\beta$ y modulación para que produzca péptidos más cortos que serían menos tóxicos. Ambas aproximaciones han dado malos resultados. Este enzima participa en el metabolismo de otras proteínas de membrana importantes como Notch y subunidades de canales de sodio controlados por voltaje, dando lugar a efectos secundarios no deseados. Sin embargo, no hay que olvidar que sus dominios preselina 1 y 2 son susceptibles

a diversas mutaciones que influyen en las actividades proteolíticas de la γ -secretasa y desencadenan buena parte de los casos de Alzheimer familiar.

2.5.2.2. Inmunoterapias.

La inmunización activa utiliza péptidos sintéticos de $A\beta$, de longitud completa (1-42) o un fragmento, estimulando las células B para generar anticuerpos específicos para el secuestro de la placa $A\beta$ en el cerebro. Esto tuvo un buen resultado en ratones, ya que evitó de la proteína $A\beta$ se depositara, se redujera y se observó una mejora en la memoria. Sin embargo, el primer ensayo clínico que utiliza esta técnica en humanos se llevó a cabo en el 2002. Se trataba de AN1792, que contenía una cadena completa de β -amiloide y un adyuvante (QS21). Sin embargo aparecieron casos de meningoencefalitis en el 6% de los pacientes estudiados. La toxicidad fue atribuida al coadyuvante, QS-21, que consiste en una fracción de glusódios tensoactivos, derivados de Quillaniria saponaria, que producen una respuesta inmunogénica mediada por los linfocitos T y linfocitos citotóxicos. No obstante, la autopsia de ocho casos mostró que las placas de amiloide habían desaparecido casi completamente. Hoy en día, la mayoría de los epítomos de nueva generación para la inmunoterapia activa frente $A\beta$ utilizan fracciones de este en lugar de la cadena completa.¹

La inmunoterapia pasiva consiste en la activación de la microglía (células del sistema inmunitario del cerebro) por anticuerpos monoclonales desarrollados específicamente contra $A\beta$. Son administrados por vía intravenosa, atraviesan lentamente la barrera hematoencefálica y marcan las placas de $A\beta$ para su eliminación (fagocitosis mediada por receptor Fc y proteólisis posterior). Se han desarrollado anticuerpos frente a diferentes epítomos de $A\beta$ que difieren en su capacidad para unirse a diferentes conformaciones del péptido. Así cada anticuerpo tiene preferencia por un tipo de $A\beta$: monómeros, oligómeros solubles o fibrillas/placas insolubles.¹⁵

Se han construido anticuerpos en un esqueleto de inmunoglobulina G4 (IgG4), en lugar de en una cadena principal de Ig1, por lo que se reduce la sobreactivación de la microglía en el cerebro y pueden dosificarse a niveles mucho más altos que otros anticuerpos. Esta estrategia ha dado buen

resultados en ratones y se ha probado en humanos en ensayos clínicos fase II y III.

3. Antecedentes.

Cuatro anticuerpos monoclonales dirigidos contra A β han sido probados en ensayos clínicos fase 2 y 3 antes de aducanumab: bapineuzumab,¹⁶ gantenerumab,¹⁷ solanezumab¹⁸ y crenezumab.¹⁹ Estos ensayos clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada cumplieron todos los estándares de calidad actuales: doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo. Los datos principales se recogen en la tabla 2.

Por desgracia ninguno de ellos consiguió su objetivo principal y ningún fármaco ha sido aprobado hasta el momento. ¿Cuáles pueden ser las causas de estos fracasos?

- 1) En la mayoría de los casos la selección de pacientes se hizo en base a test psicológicos o solo se escaneó (PET) a una fracción. Es probable que muchos de los pacientes enrolados no tuvieran EA sino otras formas de demencia.
- 2) Con el paso de los años se han acumulado muchas pruebas de que la especie amiloide tóxica son los oligómeros solubles. Son capaces de unirse con alta afinidad a las sinapsis en un subconjunto de neuronas hipocámpales y corticales, indicativo de unión específica a receptores discretos de la superficie celular. Esta señalización aberrante también causa daño bioquímico acumulado dentro de las neuronas, como la hiperfosforilación de tau, lo que sugiere un vínculo entre las patologías A β y tau. La mayoría de los anticuerpos probados tienen mayor afinidad por el monómero o las placas que por los oligómeros. No es extraño que no hayan conseguido sus objetivos clínicos. Solo crenezumab tiene mayor afinidad por los oligómeros, aunque también se une monómero y placas. Por desgracia, la concentración *in vivo* de estas especies intermedias metaestables debe ser mucho menor que la de monómeros y de las fibrillas/placas insolubles, haciendo muy difícil que la pequeña

Anticuerpo Empresa Tipo	Diana Amiloide Principal (secundaria)	Ensayo (fase)	Objetivos Tipo de Pacientes Incidencias	Dosis Seguridad	Resultado
Bapineuzumab <i>Johnson & Johnson/Pfizer</i> IgG1 humanizado	Monómeros, oligómeros y placas (No selectivo)	Bapi-302 (fase 3) 1121 portadores del alelo ε4 Bapi-301 (fase 3) 1331 no portadores del alelo ε4	1°-Resultados clínicos (ADAS-cog11 y DAD) 2°-Carga de amiloide (PET) Tau csf <i>Alzheimer leve a moderado</i> 36% pacientes no portadores de E4 dieron negativo en scans para amiloide.	0'5, 1, 2 (mg/Kg) Cada 13 sem durante 78 sem <i>ARIA limitó la dosis max a 1 mg/Kg</i> <i>ARIA dependiente de la dosis fue el mayor problema</i>	No mejoró los resultados clínicos Ligera disminución de placa y de tau en portadores de E4 EA demasiado avanzada
Gantenerumab <i>Hoffmann-La Roche</i> IgG1 humanizado	Placas (oligómeros)	SCarlet RoAD (fase 3) 799 pacientes	Cognición (ADASCog) y Función (ADCS-ADL) <i>Alzheimer leve</i>	105 o 225 mg por inyección subcutánea mensual durante 100 semanas <i>ARIA y enrojecimiento en la zona de inyección</i>	Suspendido a los 2 años por falta de eficacia clínica Disminución de placa dependiente de la dosis con la dosis máxima Reducción de tau y tau fosforilada en CSF en función de dosis y tiempo.
Solanezumab <i>Eli Lilly</i> IgG1 humanizado	Monómeros (oligómeros)	EXPEDITION 1 (fase 3) 1012 pacientes EXPEDITION 2 (fase 3) 1040 pacientes	Resultados clínicos (ADAS-cog11 y ADCS- ADL) <i>Alzheimer leve a moderado</i> Solo hicieron PET a un subgrupo de pacientes. Es posible que muchos no tuvieran EA	400 mg/persona Cada 4 semanas durante 18 meses <i>Muy baja incidencia de ARIA con edema o hemorragia</i>	No mejoró la cognición ni la habilidad funcional No afecto a la carga de placa

<p>Solanezumab <i>Eli Lilly</i> IgG1 humanizado</p>	<p>Monómeros (oligómeros)</p>	<p>EXPEDITION 3 (fase 3) 2129 pacientes</p>	<p>Resultados clínicos (ADAS-cog11 y ADCS-ADL) Niveles Aβ y tau <i>Alzheimer leve a moderado</i> Todos dieron positivo en PET o Aβ cerebroespinal</p>	<p>400 mg/persona Cada 4 semanas durante 80 semanas.</p>	<p>11-15% de ralentización del declive cognitivo vs al 30% esperado Resultados no significativos</p>
<p>Crenezumab <i>Genentech</i> IgG4 humanizado</p>	<p>Oligómeros (monómeros y placas)</p>	<p>ABBY (fase 2) 431 pacientes BLAZE (fase 2) 91 pacientes</p>	<p>Moderar el declive cognitivo o mejorar la funcionalidad <i>Alzheimer leve a moderado</i> Cambios en la carga de amiloide según PET <i>Alzheimer leve a moderado</i></p>	<p>300 mg semanales vía subcutánea o 15 mg/Kg vía intravenosa cada 4 semanas Durante 68 semanas 300 mg vía subcutánea cada 2 semanas durante 68 semanas</p>	<p>No ralentizó el declive cognitivo ni mejoró la funcionalidad Ambos estudios muestran un efecto con la dosis mayor en pacientes con EA leve BLAZE disminuye la cantidad de placa pero los resultados no son significativos</p>

Tabla 2. Resumen de resultados de otros anticuerpos.

Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog11)

Disability Assessment for Dementia (DAD)

Alzheimer's Disease Cooperative Study–Activities of Daily Living scale (ADCS-ADL)

concentración de anticuerpo que llega al cerebro se una a estos oligómeros y los neutralice. Habría que encontrar un anticuerpo con una selectividad enorme por los oligómeros frente a monómeros y placas.¹⁵

- 3) Los anticuerpos monoclonales atraviesan la barrera hematoencefálica con mucha dificultad. La ratio AUC plasma: cerebro típica es 0'1%. Además, cuando se sube la dosis para aumentar la concentración efectiva suele aparecer una hinchazón o inflamación en determinadas zonas del cerebro. Este fenómeno, que se detecta mediante RMN de imagen, se denomina ARIA, del inglés *Amyloid-Related Imaging Abnormalities*. Puede estar asociado a edema o microhemorragia y es muy peligroso porque el cerebro está encajado en el cráneo y no se puede expandir. El edema puede estar relacionado con la reacción inflamatoria que desencadena el anticuerpo al unirse a las placas de amiloide mientras que las microhemorragias pueden estar relacionadas con la interacción con las placas de amiloide que se encuentran en las paredes de los vasos sanguíneos. Sería muy interesante encontrar un anticuerpo que atravesase en mayor medida la barrera hematoencefálica y que no interaccione con el A β vascular.
- 4) Los pacientes seleccionados ya presentan síntomas de la enfermedad, leves o moderados. Vistos los resultados se piensa que sería más eficaz probar con pacientes asintomáticos pero que ya tienen una carga de amiloide en el cerebro.¹¹

4. Objetivos del trabajo.

Los objetivos del presente trabajo son:

- I. Revisar el desarrollo de aducanumab, sus estudios preclínicos y el ensayo clínico PRIME.
- II. Comparar, en la medida de lo posible, los resultados del ensayo PRIME con los anteriores ensayos clínicos de anticuerpos monoclonales contra A β .

5. Desarrollo de Aducanumab.²⁰

Aducanumab (BIIB037) es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano con alta afinidad por A β agregado en forma de oligómeros solubles y fibrillas insolubles. Fue generado originalmente por la compañía biotecnológica

Neurimmune (Schlieren, Suiza) a partir de su plataforma tecnológica *Reverse Translational Medicine*^{TM,21}. Ésta se basa en el análisis de la respuesta inmune humana a proteínas relacionadas con enfermedades degenerativas en ancianos cognitivamente sanos o pacientes con un declive cognitivo excepcionalmente lento. Proporciona anticuerpos monoclonales totalmente humanos que han sido optimizados por la evolución para una eficacia y seguridad máximas. El cribado de librerías de células B con memoria según su actividad frente A β agregado permitió averiguar la información genética que codifica los anticuerpos con las cualidades buscadas, que incluyen la capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y la selectividad frente a otras dianas dentro y fuera del cerebro. La clonación molecular, secuenciación y expresión recombinante permitió generar una variedad de anticuerpos que posteriormente modificaron para mejorar su rendimiento. El mejor candidato resultó ser Aducanumab.²²

5.1. Estudios preclínicos.

Los estudios preclínicos se realizaron con ratones transgénicos Tg2576.²³ Es uno de los modelos de la enfermedad de Alzheimer mejor caracterizados y más usados. Estos ratones sobreexpresan una forma mutante de APP (isoforma 695) con la mutación sueca (KM670/671NL), que da lugar a niveles elevados de A β . A los 11-13 meses desarrollan numerosas placas de amiloide parenquimal junto con algunos depósitos de amiloide vascular, sin embargo, no muestran evidencias de ovillos neurofibrilares ni pérdida de neuronas.

5.1.1. Entrada en el cerebro y unión a placas de A β .

Se observó que aducanumab (dosis de 30 mg/Kg administrada intraperitonealmente) se une a placas de A β tanto compactas como difusas en el cerebro de ratones hembra transgénicos Tg2576. C_{max} en plasma fue 181 μ g/ml, con un tiempo de vida media de 2'5 días. La C_{max} en el cerebro fue 1062 ng/g. El compuesto es retenido durante mucho tiempo ya que, tras tres semanas de la administración, todavía quedaban 400-500 ng/g. La relación AUC cerebro: plasma fue de 1.3%, muy superior al 0.1% habitual para otros

anticuerpos. La concentración plasmática o cerebral de A β monomérico no se ve afectada. Se observó que se une mejor al A β parenquimatoso que a los depósitos de A β vascular.

5.1.2. Reducción de A β en cerebros de ratones transgénicos.

Para los estudios de eficacia crónica se desarrolló una versión murina quimérica (^{ch}aducanumab). Sus concentraciones plasmática y cerebral se correlacionan linealmente con la dosis tras la administración crónica a ratones transgénicos que han desarrollado placas de A β . Se consiguió una reducción de hasta el 50% del A β tanto soluble como insoluble medido en muestras homogeneizadas (Fig 4a,b). La inmunohistoquímica cuantitativa 6E10 es una prueba de laboratorio para la que se usan anticuerpos a fin de identificar ciertos antígenos (marcadores) en una muestra de tejido. Los anticuerpos están unidos a una enzima o a un tinte fluorescente. La enzima o el tinte se activan cuando los anticuerpos se unen al antígeno en la muestra de tejido; de esa manera, el antígeno se puede observar al microscopio. Esta técnica mostró reducciones significativas en todas las formas de depósitos de A β hasta en un 70% (figura 4c, d). En la tinción con tioflavinas se observaron reducciones dependientes de las dosis estadísticamente significativas en la corteza y el hipocampo hasta en un 63% (figura 4 c,d).

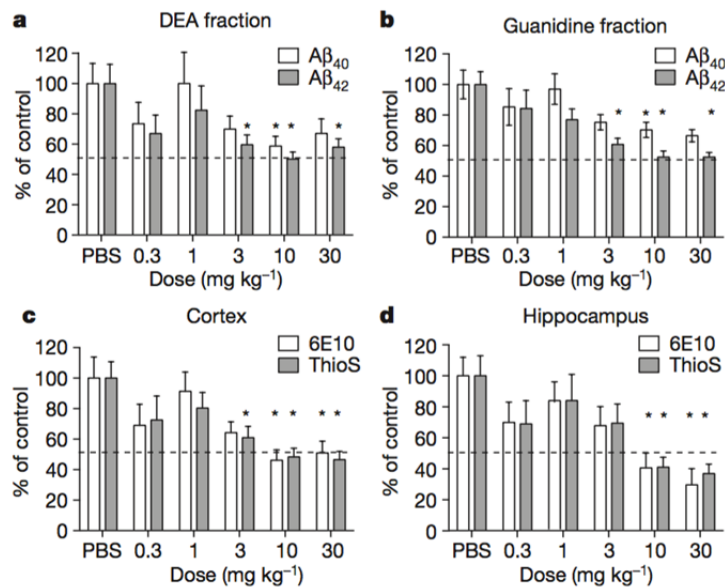


Figura 4. Reducción de la carga de amiloide después de la administración semanal de ^{ch}aducanumab en ratones transgénicos Tg2576.

La histología cuantitativa indicó que ^{ch}aducanumab redujo el tamaño de placas de todos los tamaños y se observó que no afecta a los depósitos de A β vascular en el córtex ni en el hipocampo. Para identificar el mecanismo de eliminación de A β se analizó la implicación de la microglía, que se sabe muestra una actividad fagocítica potenciada a través de la unión de un Fc de un anticuerpo. El ^{ch}aducanumab aumentó la microglía en las placas A β , por lo que se sugirió la fagocitosis mediada por Fc γ R de complejos anticuerpo-A β como un posible mecanismo de eliminación (figura 5).

Ni aducanumab ni ^{ch}aducanumab se unieron a A β_{40} soluble monomérico en concentraciones de hasta 1 nM, lo que indica una selectividad >10.000 veces mayor para A β agregado sobre monómero, mientras que 3D6 se unió a A β_{40} soluble con una EC₅₀ de 1 nM (figura 6b). A diferencia de 3D6, que inmunoprecipitó A β monomérico y agregado, el ^{ch}aducanumab se unió a los oligómeros de A β_{42} solubles y las fibrillas A β_{42} insolubles preparadas in vitro, pero no a los monómeros A β_{42} (Fig. 6c). La tinción histológica de tejido de autopsia de pacientes con EA o ratones transgénicos con APP confirmó la unión de aducanumab a fibrillas de A β humanas (Fig. 6d, e).

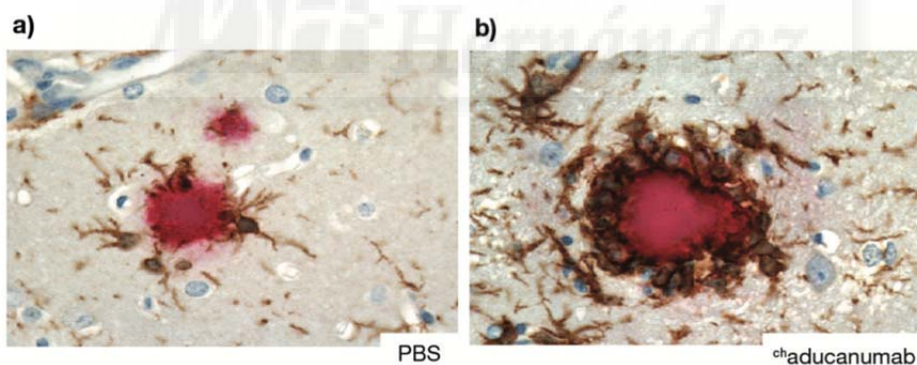


Figura 5. Mayor reclutamiento de microglia a las placas de amiloide después del tratamiento con ^{ch}aducanumab y el compromiso de los receptores de Fc γ . a, b, se inmunotifieron secciones de cerebro de ratones tratados con PBS o ^{ch}aducanumab ("Estudio de eficacia crónica", grupo de 3 mg kg⁻¹) para A β (6E10; rojo) y un marcador de microglia (Iba1; marrón).

5.2. Ensayo clínico.

El ensayo PRIME (ClinicalTrials.gov, identificador NCT01677572) fue diseñado para investigar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y

farmacodinámica de infusiones mensuales de aducanumab en pacientes con EA precoz o leve y con agregados de A β confirmados por PET.

Consiste en un ensayo de fase 1b, aleatorizado, de 12 meses, doble ciego y controlado por placebo, de dosis múltiples de aducanumab, seguido por un estudio de extensión a largo plazo (LTE, Long Term Extension) con dosis cegada de 42 meses. Se llevó a cabo en 33 sitios de Estados Unidos. Comenzó en octubre de 2012 y finalizó, en su primera fase, en enero de 2014. Fue sufragado por Biogen Inc.

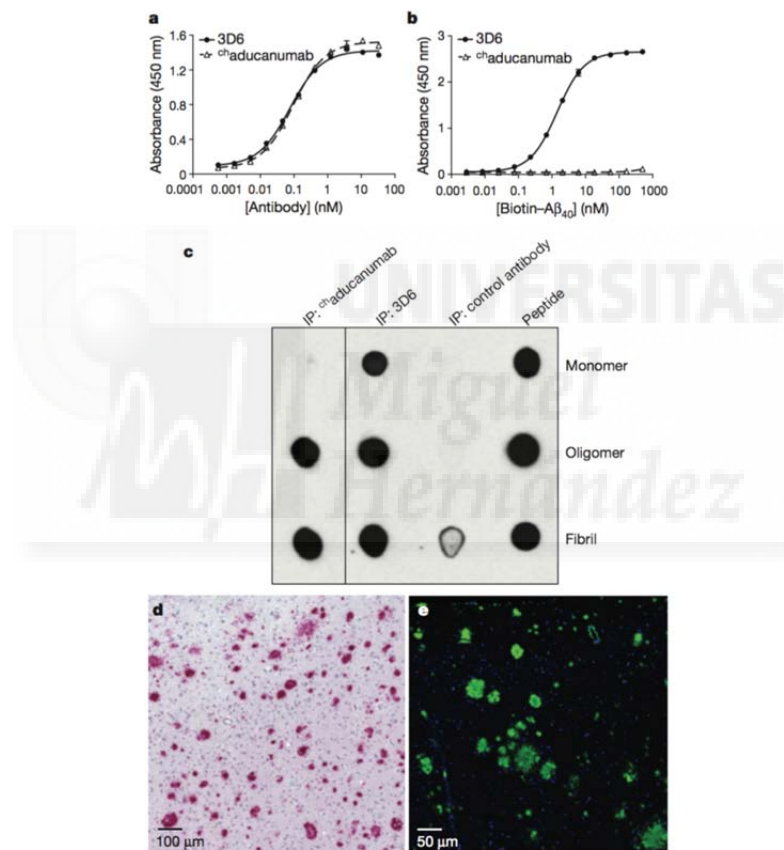


Figura 6. Aducanumab se une selectivamente a agregados de A β oligoméricos solubles y fibrilares insolubles. a, Unión de ^{3H}aducanumab o 3D6 a A β 42 fibrilar inmovilizado. b, captura de A β monomérico soluble con ^{3H}aducanumab inmovilizado o 3D6. c, manchas de puntos del monómero A β 42, oligómeros solubles o fibrillas insolubles inmunoprecipitadas con ^{3H}aducanumab, 3D6 o control de anticuerpos irrelevantes. d, Inmunotinción de A β en el tejido cerebral de autopsia de un paciente con EA con ^{3H}aducanumab (0,2 μ g ml⁻¹). e, tejido cerebral de ratón transgénico Tg2576 de 22 meses de duración con aducanumab (60 ng ml⁻¹).

5.2.1. Criterios de selección de pacientes.

Los pacientes fueron evaluados en tres etapas:

- I. Los pacientes debían tener entre 50 y 90 años y cumplir con los criterios clínicos para EA precoz o leve.
- II. Los pacientes elegidos fueron sometidos a una resonancia magnética nuclear para excluir patología de confusión, hemorragias, señales de otras demencias o cualquier causa que impidiera su seguimiento de seguridad.
- III. Los pacientes restantes se sometieron a un PET con ^{18}F -florbetapir. Aquellos con exploración positiva basada en una evaluación visual, según un lector cualificado, fueron elegidos para realizar el estudio.

5.2.2 Objetivos del estudio.

- I. El **objetivo principal** de este estudio fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de múltiples dosis de aducanumab en pacientes EA precoz o leve.
- II. Los **objetivos secundarios** fueron:
 - 1) La evaluación del contenido de placa A β cerebral mediante imágenes de PET con ^{18}F -florbetapir en la semana 26.
 - 2) La determinación de las concentraciones séricas de dosis múltiples de aducanumab.
 - 3) La evaluación de la inmunogenicidad de aducanumab después de la administración de dosis múltiples.
- III. Como **objetivos exploratorios**, se evaluó el efecto de aducanumab sobre:
 - 1) la progresión clínica de la EA desde el inicio mediante la calificación de la demencia clínica-suma de cuadros (CDR-SB Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes), batería de prueba neuropsicológica (NTB Neuropsychological Test Battery) y el test de memoria libre y selectivaente facilitado (FCSRT Free and Cued Selective Reminding Test)
 - 2) contenido de la placa A β cerebral mediante PET en la semana 54

- 3) contenido de placa A β cerebral por portador o no portador de la ApoE 4.
- 4) El MMSE fue otra evaluación exploratoria.

5.2.3. Diseño del estudio.

En la fase de 12 meses, los pacientes recibieron aducanumab o placebo por infusión intravenosa una vez cada 4 semanas durante 52 semanas (tabla 3). Es un diseño escalonado, con grupos paralelos, por lo que los brazos de tratamiento son: brazos 1-3 (aducanumab 1mg/kg n=30), aducanumab 3mg/kg (n=30); placebo (n=20), respectivamente) en paralelo. Cuando la inscripción fue abierta, los brazos 4 y 5 (aducanumab hasta 10mg/kg (n=30), placebo (n=10), respectivamente se inscribieron en paralelo con los brazos 1- 3. Una vez completada la inscripción 1-5, comenzó la inscripción en brazos 6 y 7 (aducanumab hasta 30mg/kg (n=30) dosis real 6mg/kg, placebo (n=10), respectivamente). Inicialmente el ensayo se diseñó para administrar hasta 30mg/kg, pero aparecieron casos de ARIA a la dosis de 10mg/kg por lo que se decidió no aumentar la dosis. Los grupos de tratamiento estaban estratificados por estado de ApoE4. Los pacientes que completaron el período de doble ciego y que cumplían con ciertos criterios de elegibilidad ingresaron al LTE. Después de que se completó la inscripción en brazos 6 y 7, se modificó el protocolo para incluir un brazo de titulación y un grupo placebo correspondiente a brazos 8 y 9. Tanto LTE como brazos 8 y 9 están en curso y no formaban parte de este análisis provisional. Todo el personal del estudio estaba cegado al tratamiento exceptuando a un farmacéutico o técnico asignado.

5.3. Resultados.

5.3.1. Seguridad y tolerabilidad.

Los efectos adversos más comunes son las ARIA, dolor de cabeza, infección del tracto urinario y del tracto respiratorio. Se utilizó la RMN para detectar anomalías relacionadas con amiloide con edema (ARIA-E) que ocurrieron en pacientes que recibieron aducanumab. De los 27 pacientes que presentaron ARIA-E, 1 (3%) era del grupo de 1 mg/kg de abducánumab, 2 (6%) del grupo de 3 mg/kg, 11 (37%) del grupo de 6 mg/kg de y 13 (41%) del grupo

de 10 mg/kg de aducanumab. De los 27 pacientes que presentaron ARIA-E, 15 continuaron con el tratamiento.

Characteristic		Aducanumab					Total (n=165)*
		Placebo (n=40)	1 mgkg ⁻¹ (n=31)	3 mgkg ⁻¹ (n=32)	6 mgkg ⁻¹ (n=30)	10 mgkg ⁻¹ (n=32)	
Years of age (mean ± s.d.)		72.8 ± 7.2	72.6 ± 7.8	70.5 ± 8.2	73.3 ± 9.3	73.7 ± 8.3	72.6 ± 8.1
Female sex (n (%))		23 (58)	13 (42)	17 (53)	15 (50)	15 (47)	83 (50)
ApoEε4 (n (%))	Carriers	26 (65)	19 (61)	21 (66)	21 (70)	20 (63)	107 (65)
	Non-carriers	14 (35)	12 (39)	11 (34)	9 (30)	12 (38)	58 (35)
Clinical stage (n (%))	Prodromal	19 (48)	10 (32)	14 (44)	12 (40)	13 (41)	68 (41)
	Mild	21 (53)	21 (68)	18 (56)	18 (60)	19 (59)	97 (59)
MMSE (mean ± s.d.)		24.7 ± 3.6	23.6 ± 3.3	23.2 ± 4.2	24.4 ± 2.9	24.8 ± 3.1	24.2 ± 3.5
Global CDR (n (%))	0.5	34 (85)	22 (71)	22 (69)	25 (83)	24 (75)	127 (77)
	1	6 (15)	9 (29)	10 (31)	5 (17)	8 (25)	38 (23)
CDR-SB (mean ± s.d.)		2.66 ± 1.50	3.40 ± 1.76	3.50 ± 2.06	3.32 ± 1.54	3.14 ± 1.71	3.18 ± 1.72
FCSRT sum of free recall score (mean ± s.d.)		15.2 ± 8.5	13.2 ± 9.0	13.8 ± 8.0	14.4 ± 8.3	14.6 ± 8.3	14.3 ± 8.3
PET SUVR composite score (mean ± s.d.)		1.44 ± 0.17	1.44 ± 0.15	1.46 ± 0.15	1.43 ± 0.20	1.44 ± 0.19	1.44 ± 0.17
AD medications use † (n (%))		24 (60)	19 (61)	28 (88)	20 (67)	17 (53)	108 (65)

Percentages are rounded to the nearest integer. AD, Alzheimer's disease; ApoE ε4, apolipoprotein E ε4 allele; CDR, Clinical Dementia Rating; CDR-SB, Clinical Dementia Rating—Sum of Boxes; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; MMSE, Mini-Mental State Examination; PET, positron emission tomography; SD, standard deviation; SUVR, standard uptake value ratio.

*Number of patients dosed.

†Cholinesterase inhibitors and/or memantine.

Tabla 3. Parámetros iniciales de los pacientes.

Este efecto adverso apareció al inicio del tratamiento, entre las semanas 4 y 12 y todos ellos fueron reportados como serios efectos adversos. Los únicos efectos adversos que ocurrieron en más de un paciente fueron ARIA y siderosis superficial del Sistema Nervioso Central (SNC). Sin embargo, no hubo ninguna muerte por causas del tratamiento de aducanumab.

En total, 3 de 118 pacientes evaluables (3%) en los grupos de aducanumab, desarrollaron anticuerpos anti-aducanumab durante el primer año de tratamiento. Las respuestas de anticuerpos fueron transitorias y no tuvieron un efecto aparente sobre la farmacocinética o la seguridad de aducanumab.

5.3.2. Farmacocinética.

La farmacocinética de aducanumab, concentración máxima (C_{max}) y área acumulada bajo la curva de concentración (AUC) fue lineal en todo el rango de dosis en los pacientes que recibieron las 14 dosis planificadas (Tabla 4). El tiempo de semivida plasmática fue de 21 días.

5.3.3. Efecto sobre el contenido de placa Aβ cerebral.

El contenido de placa amiloide, mediante imágenes de PET, se evaluó en el cribado y en las semanas 26 y 54. En cada gammagrafía de florbetapir, se inyectó una dosis de 370MBq por vía intravenosa. El escaneo de PET

comienza a los 50 minutos y dura aproximadamente 20 min. El valor medio de captación estándar (SUVR standard uptake value ratio), que es un término de medicina nuclear utilizado en PET, fue 1'44 al inicio del estudio.

	Aducanumab			
	1 mg kg ⁻¹	3 mg kg ⁻¹	6 mg kg ⁻¹	10 mg kg ⁻¹
PK analysis population (intent-to-treat)[†]	<i>n</i> =31	<i>n</i> =32	<i>n</i> =30	<i>n</i> =32
Cumulative AUC (µg.h/mL, mean ± SD)	47,078 ± 17,555	143,395 ± 59,986	251,535 ± 122,883	346,163 ± 198,603
Subjects who received all 14 planned doses	<i>n</i> =18	<i>n</i> =18/19 [‡]	<i>n</i> =16	<i>n</i> =14
C _{max ss} (µg/mL, mean ± SD) [‡]	21.2 ± 3.7	59.6 ± 19.6	123.8 ± 42.5	250.8 ± 33.5
Cumulative AUC (µg.h/mL, mean ± SD)	55,223 ± 11,529	169,457 ± 41,775	315,352 ± 76,300	524,511 ± 95,622

Tabla 4. Datos Farmacocinéticos.

* Los datos incluyen pacientes que omitieron dosis.

† Un total de 19 pacientes recibieron las 14 dosis, pero 1 paciente omitió la medición de la concentración en la semana 40 y, por lo tanto, *n* = 18 para C_{max, ss} a 3 mg kg⁻¹ de aducanumab.

‡ Las concentraciones observadas después de la perfusión en la semana 40 se informaron como C_{max} en estado estacionario. AUC, área bajo la curva de concentración; C_{max, ss}, concentración máxima en estado estacionario; PK, farmacocinética; SD, desviación estándar.

Al finalizar el estudio estos datos de SUVR habían disminuido significativamente en los grupos de dosis con aducanumab y se mantuvo prácticamente igual en los grupos de pacientes que recibieron placebo (figura 7). En el grupo de dosis de 10mg/kg, la puntuación fue de 1'16 en la semana 54 de tratamiento, valor cercano al supuesto punto de corte cuantitativo de 1'10 que diferencia entre exploraciones positivas y negativas. Los cambios en las puntuaciones de SUVR en los grupos 6 y 10 mg/kg tratados durante 26 semanas fueron similares a los de 3 y 6 mg/kg tratados durante 56 semanas (figura 8). Las reducciones de puntuación de SUVR fueron similares en pacientes con EA leve y precoz y pacientes portadores de la ApoE 4 y los no portadores.

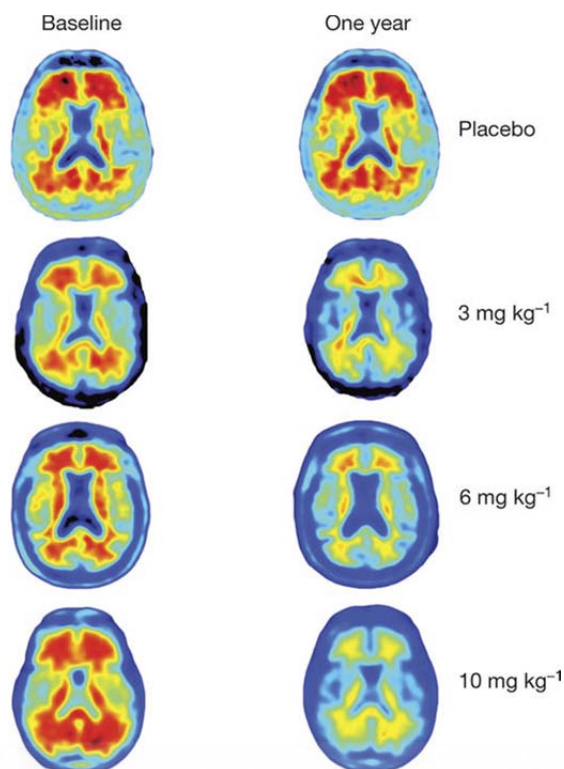


Figura 7. Reducción de la placa amiloidea con aducanumab: ejemplo de imágenes de PET amiloide al inicio y semana 54. El corte axial muestra regiones anatómicas en el cerebro posterior supuestamente relacionadas con la patología de EA.

5.3.4. Efectos en las evaluaciones clínicas.

Es necesario recordar que este ensayo clínico (fase Ib) no estaba diseñado para detectar cambios clínicos. Habrá que esperar a la finalización de los ensayos fase III que están en marcha para obtener conclusiones significativas.

En el CDR-SB se observó una ralentización dependiente de la dosis en la progresión clínica después de un año de tratamiento. El mismo fenómeno se observó en el MMSE. Sin embargo, no se observaron cambios respecto a la línea base ni en NTB ni en FCSRT tras un año de tratamiento.

5.4. Discusión.

El comienzo del estudio PRIME se debió a los extensos datos preclínicos. La detección de anticuerpos en las placas parenquimatosas después de una sola administración sistémica mostró que éste penetra en el cerebro en cantidad suficiente para permitir la acumulación en las placas A β .

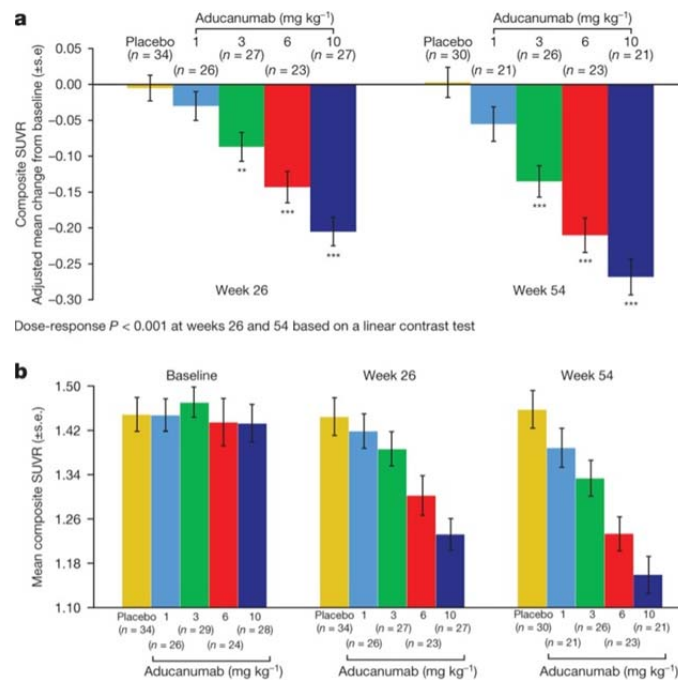


Figura 8. Reducción de la placa amiloidea con aducanumab (a-b). Cambio desde la línea de base (a, análisis usando ANCOVA), valores de SUVR (b) y categorización de cambio en PET amiloide.

La dosis efectiva mínima de ^{ch}aducanumab en ratones transgénicos fue de 3 mg/kg, con reducciones de A β ₄₂ soluble y del 50% de las fracciones insolubles y reducciones de placa A β aproximadamente del 40%. ^{ch}Aducanumab provoca la eliminación de placas de todos los tamaños, hecho que sugiere que desencadena la eliminación de placas preexistentes así como previene la formación de nuevas. La unión preferencial de aducanumab al A β parenquimal frente al vascular puede haber sido un factor crítico ya que permitió en uso de dosis relativamente altas en el ensayo clínico. Posiblemente la interacción con el A β vascular es el desencadenante de microhemorragias o edemas en los ratones y de ARIAs en los pacientes.

Hay varios mecanismos que pueden estar involucrados en la reducción de A β por el aducanumab. El aclaramiento de A β fue acompañado por un aumento del reclutamiento de microglía mediado por Fc γ R y la fagocitosis. La microglía activada parecía encapsular el núcleo central denso de las placas, posiblemente aislándolo del neuropilo circulante. Se piensa que los oligómeros solubles de A β pueden ser la especie tóxica primaria,¹⁵ por lo que el

tratamiento con aducanumab podría ralentizar su liberación en el neuropilo, limitando su efecto tóxico sobre las neuronas. Otros estudios han ligado la dishomeostasis del calcio en neuronas y microglía a la unión de estos oligómeros a receptores metabotrópicos.²⁴ Aducanumab puede que impida esta interacción y prevenga los efectos perjudiciales de la despolarización de la membrana.

Este ensayo clínico fase Ib fue diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad de aducanumab y detectar su efecto farmacológico en los niveles cerebrales de A β . Sus limitaciones incluyen un número de pacientes pequeño, el diseño en grupos paralelos escalonados, región limitada, (solo EEUU) y posible desvinculación parcial debido a ARIA-E.

En cuanto a la seguridad, el principal hallazgo fue ARIA-E, dependiente de la dosis y más común en portadores de ApoE4. No se conoce bien la causa de ARIA pero es probable que la señal de RMN provenga de un aumento del líquido extracelular. A β es eliminado normalmente a través de múltiples vías en el cerebro, incluido el drenaje perivascular; sin embargo, el aumento de la deposición vascular de A β en la EA puede reducir la integridad de la pared arterial. La eliminación de A β vascular por anticuerpos monoclonales, puede exacerbar el deterioro de la integridad de la pared vascular conduciendo a una hemorragia o microhemorragia en el parénquima, detectable en la RMN. Además, la eliminación rápida de amiloide parenquimatoso cerebral puede saturar la vía de eliminación perivascular, lo que resulta en ARIA transitoria durante la fase de inducción del tratamiento. Las respuestas inflamatorias locales también pueden contribuir a la patogénesis de ARIA.

El estudio PRIME muestra que el aducanumab se introduce en el cerebro de pacientes con EA y reduce el A β de manera dependiente de la dosis y del tiempo. Después de las 54 semanas, los pacientes que se sometieron a las diferentes dosis obtuvieron una disminución significativa en SUVR amiloide del PET, mientras que los pacientes que recibieron placebo no mostraron cambios en sus puntuaciones, lo que indica que la patología de A β ya había alcanzado su asíntota de acumulación. Teniendo en cuenta que estos depósitos pueden haber tardado hasta 20 años en acumularse, la reducción

tan significativa de la cantidad de placa obtenida con 1 año de tratamiento es muy alentadora de cara a desarrollar un tratamiento que mitigue la enfermedad.

Los resultados cognitivos para CDR-SB y MMSE respaldan la hipótesis de que la reducción de A β cerebral confiere un beneficio clínico. Éste podría deberse a la unión de aducanumab a las formas A β oligoméricas que no serían detectadas directamente en las imágenes PET. Las reducciones en la puntuación SUVR podrían ser una medida indirecta de las reducciones en la concentración de oligómeros solubles, que pueden tener un impacto funcional más relevante en la cognición. La reducción significativa de A β fue detectable a los 6 meses, mientras que los efectos clínicos no fueron evidentes hasta un año de tratamiento. Este retraso no es sorprendente si la eliminación de A β da lugar a una recuperación de la función neuronal.

6. Conclusiones.

6.1. Desarrollo de aducanumab.

1. Aducanumab es un anticuerpo monoclonal humano que se dirige selectivamente contra A β agregado, tanto oligómeros solubles como fibrillas insolubles
2. En un modelo transgénico murino, Aducanumab es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, unirse al A β parenquimatoso y reducir tanto el A β soluble como insoluble, proporcionalmente a la dosis administrada.
3. El mayor problema de seguridad y tolerabilidad son anomalías en las imágenes relacionadas con amiloide (ARIA-E). Este problema podría superarse reduciendo la dosis máxima a 6 mg/Kg.
4. En pacientes con EA precoz o leve, un año de infusiones intravenosas de aducanumab reduce la carga de A β (medida según PET) proporcionalmente a la dosis y al tiempo de tratamiento.
5. Esta reducción viene acompañada por una ralentización en el declive cognitivo medido según el CDR-SB y el MMSE.
6. Estos resultados avalan la continuación del desarrollo de aducanumab para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

En estos momentos se está realizando la extensión de tres años del ensayo PRIME. En diciembre de 2016 se publicaron los datos del segundo año. No se han observado nuevos casos de ARIA durante el segundo año en los pacientes que reciben dosis de 3, 6 ó 10 mg/Kg. Los pacientes que reciben dosis de 6 ó 10 mg/Kg continúan reduciendo significativamente la carga de placa respecto a los que toman placebo.²⁵

6.2. Comparación de aducanumab con el resto de anticuerpos:

1. Aducanumab es, básicamente, un anticuerpo humano optimizado naturalmente frente al resto que son anticuerpos murinos totalmente humanizados. Su relación AUC plasma:cerebro es 1.3%, 13 veces mayor que la media. Además persiste durante semanas en el cerebro y se une mejor al A β parenquimatoso que a los depósitos de A β vascular.
2. La selección de pacientes del ensayo PRIME fue mucho más rigurosa que en los ensayos anteriores (salvo EXPEDITION 3, solanezumab). Se realizó un escáner PET con ¹⁸F-Florbetapir a todos los pacientes para asegurar que tenían depósitos de A β en el cerebro. Además estos datos proporcionan una línea base para estudiar su evolución durante el ensayo
3. Solo se admitieron pacientes en estadios suficientemente tempranos de la enfermedad como para que la eliminación de A β pudiera marcar una diferencia.
4. El ensayo PRIME ha utilizado cuatro dosis distintas frente a una o máximo dos de los demás estudios. Los resultados obtenidos para la relación entre la disminución de la carga de A β y la dosis y el tiempo de tratamiento son excepcionales, mucho mejores que en ensayos anteriores.
5. El problema de la aparición de ARIAs, que se ha visto en todos los ensayos anteriores salvo con solanezumab, persiste, pero según los datos del primer año de extensión del estudio, parece estar controlado.

7. Futuro de aducanumab.

En la actualidad se están desarrollando dos estudios de fase III, ENGAGE y EMERGE, cuyo objetivo principal es evaluar la eficacia de las dosis mensuales de aducanumab para disminuir el deterioro cognitivo y funcional, midiendo los cambios en la puntuación de la suma de los cuadros clínicos (CDR-SB) en comparación con placebo, en participantes con EA temprana. En cuanto a los objetivos secundarios se evalúa el efecto de las dosis mensuales de aducanumab en comparación con el placebo en la progresión clínica, medido por MMSE, ADAS-Cog 13 y AD Estudio cooperativo-Actividades de la vida cotidiana.

Hasta ahora, todos los ensayos clínicos se han enfocado predominantemente sobre terapias dirigidas a tratar a personas con EA que ya han desarrollado los síntomas característicos de la enfermedad. En los últimos 5 años, los investigadores han comenzado las pruebas en una etapa más temprana, cuando la pérdida de memoria es leve o inexistente, pero sí aparecen en las pruebas diagnósticas las placas de A β características de la patología. Sin embargo, se cree que hay que retroceder aún más, cuando la patología cerebral significativa aún no ha aparecido. De los 11 ensayos, en curso o planificados actuales, todos inscriben a personas con mayor riesgo de EA, según su genética o los escáneres cerebrales que muestran placas β -amiloide en sus cerebros.²⁶

Estudios en ratones, genéticamente alterados para desarrollar placas de A β , mostraron que los tratamientos son más eficaces cuando se administran antes de que las placas se hayan desarrollado. Otros estudios muestran que la progresión del Alzheimer puede convertirse en un proceso fuera de control después de un cierto punto. Por ejemplo, la diseminación de ovillos tau parece desencadenarse por la presencia de placas de A β y su propagación continúa sin cesar, incluso después de eliminar las placas de A β .

Parece haber llegado el momento de comenzar con los ensayos de prevención primaria, que investigarían fármacos diseñados para tratar la enfermedad antes de la patología cerebral, como las placas A β , los ovillos de tau y los síntomas significativos (Figura 9).

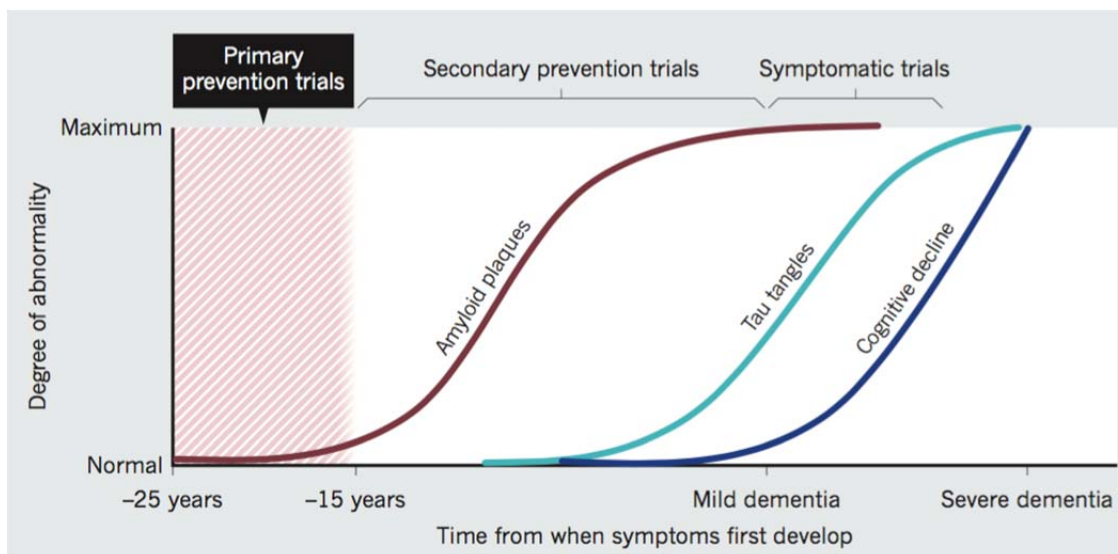


Figura 9. Distintos tipos de ensayos clínicos según el progreso de la enfermedad.

En la larga fase asintomática el declive cognitivo es muy pequeño, por tanto, sería muy difícil apreciar la diferencia entre los pacientes que toman el fármaco y los que toman el placebo. Estos ensayos de prevención primaria tendrían que prolongar durante más de diez años y necesitarían un número enorme de pacientes. Reconociendo la urgencia del problema, los gobiernos de EEUU y Europa apoyan cada vez más el desarrollo de iniciativas de prevención.

8. Metodología

El trabajo se basa fundamentalmente en la referencia 20. Se han realizado búsquedas por palabras clave en buscadores como Scopus y SciFinder. Se han priorizado los artículos de revisión recientes y los publicados en revistas generales de alto índice de impacto.

9. Anexo 1. Acrónimos.

A β : β -amiloide

A β_{40} : β -amiloide de 40 aminoácidos

A β_{42} : β -amiloide de 42 aminoácidos

AChE: acetilcolinesterasa

ADAS-cog11: Alzheimer's Disease Assessment Scale

ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study–Activities of Daily Living scale

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

ApoE: Apolipoproteína E

APP: Amiloid Precursor Protein, Proteína Precursora de Amiloide
ARIA: Amyloid Related Imaging Abnormalities, Anormalidades en las imágenes Relacionadas con el Amiloide.
ARIA-E: Amyloid Related Imaging Abnormalities with Edema, Anormalidades en las imágenes Relacionadas con el Amiloide con Edema
ARIA-H: Amyloid Related Imaging Abnormalities with Hemorrhage, Anormalidades en las imágenes Relacionadas con el Amiloide con Hemorragia
AUC: Área Acumulada bajo la Curva
BACE1: β -secretasa 1
 C_{max} : Concentración máxima
CDR-SB: Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes, Calificación de la Demencia Clínica-Suma de Cuadros.
CTF α : fragmento C-terminal de APP, resultado de la proteólisis de α -secretasa contenido en la membrana
DAD: Disability Assessment for Dementia
DLB: Dementia with Lewy bodies, Demencia con cuerpos de Lewi
EA: Enfermedad de Alzheimer
EMA: European Medicine Agenci, agencia de medicina europea
FDA: Food and Drug administration
FTLD: Frontotemporal Lobar Degeneration, Degeneración Lobular Frontotemporal
LTE: Long Term Extension, Extensión a Largo Plazo
MCI: Mild Cognitive Impairment, Deterioro Cognitivo Leve
MMSE: Mini Mental State Examination, Mini Examen del Estado Mental
NMDA: *N*-metil-*D*-aspartato
NTB: Neuropsychological Test Battery, Batería de Prueba Neuropsicológica
PAS: Peripheral Anionic Site, Sitio Aniónico Periférico
PET: Tomografía por Emisión de Positrones
PD: Parkinson's disease Dementia, Demencia de la Enfermedad del Parkinson
PSEN1: Preselina 1
PSEN 2: Preselina 2
RMN: Resonancia Magnética Nuclear
sAPP α : fragmento de la APP soluble resultado de la proteólisis de α -secretasa
sAPP β : fragmento de la APP soluble resultado de la proteólisis de β -secretasa
SNC: Sistema Nervioso Central
SPECT: Tomografía Computarizada por Emisión de Positrones
SUVR: Standard Uptake Value Ratio, valor medio de captación estándar
TAC: Tomografía Axial Computarizada

10. Bibliografía.

- ¹ Enfermedad de Alzheimer. Panorama Actual del Medicamento. 2016 40(396):757-787.
- ² Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2015 Mar;11(3):332-84.
- ³ Demencia [monografía en Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2017 [citado 21 Sept 2017]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/>
- ⁴ Hughess JC. Alzheimer's and other Dementias. Oxford: Oxford University Press; 2011.
- ⁵ Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2013 Feb;9(2):106-18.
- ⁶ Spinney L. Alzheimer's disease: The forgetting gene. *Nature*. 2014 Jun 5;510(7503):26-8.
- ⁷ Zhu L, Ploessl K, Kung HF. PET/SPECT imaging agents for neurodegenerative diseases. *Chem Soc Rev*. 2014 Oct 7; 43(19), 6683-91.
- ⁸ Schneider LS, Mangialasche F, Andreasen N, Feldman H, Giacobini E, Jones R, et al. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *J Intern Med*. 2014 Mar;275(3):251-83.
- ⁹ Mohamed T, Shakeri A, Rao PP. Amyloid cascade in Alzheimer's disease: Recent advances in medicinal chemistry. *Eur J Med Chem*. 2016 May 4;113:258-72.
- ¹⁰ Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992 Apr 10;256(5054):184-5.
- ¹¹ Reiman EM. Alzheimer's disease: Attack on amyloid- β protein. *Nature*. 2016 Sep 1;537(7618):36-7.
- ¹² Hardy J. The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal. *J Neurochem*. 2009 Aug;110(4):1129-34.
- ¹³ Herrup K. The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nat Neurosci*. 2015 Jun;18(6):794-9.
- ¹⁴ Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell*. 2012 Mar 16;148(6):1204-22.
- ¹⁵ Goure WF, Krafft GA, Jerecic J, Hefti F. Targeting the proper amyloid-beta neuronal toxins: a path forward for Alzheimer's disease immunotherapeutics. *Alzheimers Res Ther*. 2014 Jul 9;6(4):42.
- ¹⁶ Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2014 Jan 23;370(4):322-33.

-
- ¹⁷ Positive Biomarker Data for AD Drug, but No Clinical Benefit [monografía en Internet]. Medscape. 2017 [citado 16 Sept 2017]. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/848586>. EudraCT Number: 2013-003390-95; Sponsor Protocol Number:WN28745.
- ¹⁸ Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee.; Solanezumab Study Group. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2014 Jan 23;370(4):311-21.
- ¹⁹ Crenezumab Fails in Alzheimer's but Is There a Silver Lining? [monografía en Internet]. Medscape. 2017 [citado 20 Sept 2017]. Disponible en: www.medscape.com/viewarticle/828883
- ²⁰ Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016 Sep 1;537(7618):50-6.
- ²¹ Nitsch R, Hock C, Esslinger C, Knobloch M, Tissot K, inventores; World Intellectual Property Organization, titular. Method of providing disease-specific binding molecules and targets, International Publication Number WO 2008/081008 A1. 2008.
- ²² Dunstan R, Bussiere T, Rhodes K, Engber T, Maier M, Weinreb P, Grimm J, Nitsch R, Arustu M, Qian F, Li M. Molecular characterization and preclinical efficacy. *Alzheimers Dement*. 2011, 7, S457.
- ²³ Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S, et al. Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science*. 1996 Oct 4;274(5284):99-102.
- ²⁴ Morkuniene R, Cizas P, Jankeviciute S, Petrolis R, Arandarcikaite O, Krisciukaitis A, et al. Small A β 1-42 oligomer-induced membrane depolarization of neuronal and microglial cells: role of N-methyl-D-aspartate receptors. *J Neurosci Res*. 2015 Mar;93(3):475-86.
- ²⁵ PRIME: Aducanumab Data Still Positive in Early Alzheimer's [monografía en Internet]. Medscape. 2017 [citado 27 Sept 2017]. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/873302>
- ²⁶ McDade E, Bateman RJ. Stop Alzheimer's before it starts. *Nature*. 2017 Jul12;547(7662):153-155.