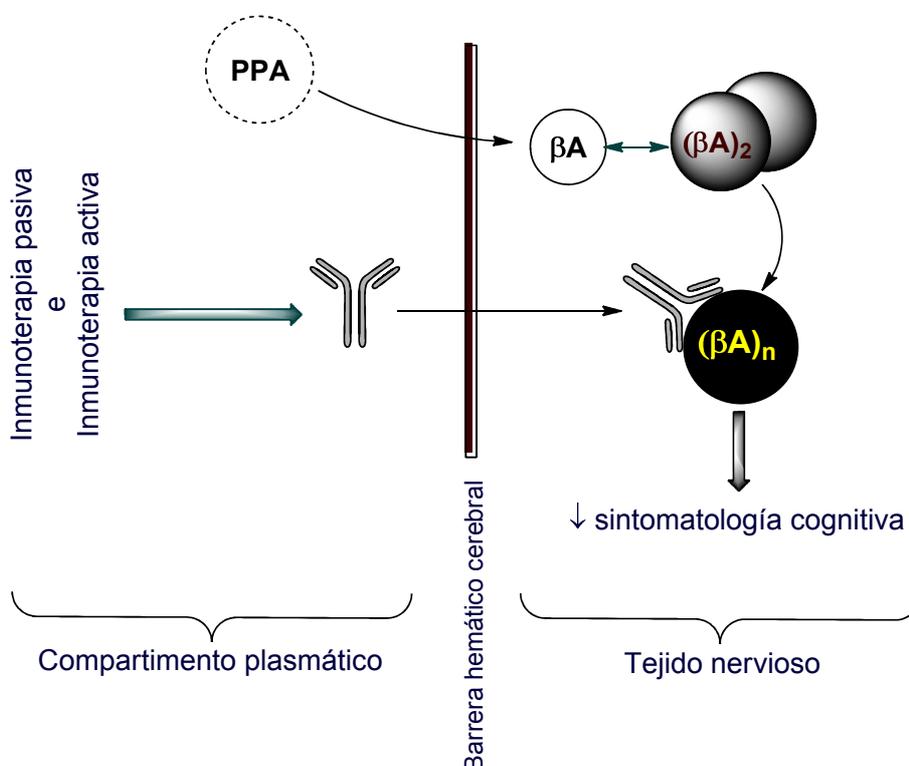


# INMUNOTERAPIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



PPA: Proteína Precursora Amiloide (no se trata de una proteína específica, sino que varias proteínas tienen la capacidad, tras su hidrólisis parcial, de autoagregarse hasta formar precipitados que, bajo el microscopio, remedian al almidón, de ahí su denominación de depósitos amiloides).

βA: monómero de proteína amiloide con estructura secundaria de hoja plegada β.  
 (βA)<sub>n</sub>: oligómeros de proteína βA (n>3). Constituyen los depósitos amiloides.

La enfermedad de Alzheimer, epónimo que apareció mencionado por primera vez en 1910, en un texto de psiquiatría de *Emil Kraepelin*, quien fue maestro *Alöis Alzheimer*, es la causa más frecuente de demencia. La enfermedad de Alzheimer cursa clínicamente con deterioro progresivo de la cognición, memoria y capacidades funcionales cada vez más básicas. El sustrato bioquímico de esta enfermedad neurodegenerativa es la formación de depósitos de proteína β-amiloide<sup>1</sup> (oligómeros de proteína β-amiloide), junto con la presencia de agregados de proteína τ (proteína tau) tras la apoptosis de las neuronas. En los estudios cerebrales se observa una importante pérdida de neuronas en la corteza cerebral, de manera preferente en los lóbulos temporales.

En su aparición prematura, la enfermedad de Alzheimer tiene un importante componente genético (Bertram L., 2012) con expresión autosómica dominante

<sup>1</sup> El término *amiloide* deriva del aspecto negrozco tras su tinción con yodo, reacción que remeda a la del almidón, observación que ya realizó el patólogo prusiano *Rudolf Virchow*.

del gen E $\epsilon$ 4, que se halla en el cromosoma 21. Por esta razón, las personas con síndrome de *Down* (trisomía del cromosoma 21) muestran una elevada predisposición a desarrollar demencia de alzhéimer en edades relativamente jóvenes.

La «cascada  $\beta$ -amiloide» (en adelante  $\beta$ A) (Hardy J., 1991) se inicia cuando se produce una descompensación entre la formación y el aclaramiento de la proteína  $\beta$ A<sub>1→42</sub>. Los monómeros, dímeros y trímeros de la proteína  $\beta$ A<sub>1→42</sub> son solubles. Sin embargo, los *oligómeros* de cuatro o más monómeros de  $\beta$ A<sub>1→42</sub> forman depósitos insolubles. De modo concomitante a la formación de depósitos de proteína  $\beta$ -amiloide se produce la *hiperfosforilación* de la proteína  $\tau$  intracelular que se halla asociada a los *microtúbulos* de las neuronas. La *hiperfosforilación* de la proteína  $\tau$  causa la desorganización de los *microtúbulos* (el andamiaje celular) con la apoptosis como resultado final. La proteína  $\tau$  *hiperfosforilada* intracelular forma acúmulos en forma de fascículos que adoptan el aspecto de ovillos extracelulares tras la muerte neuronal. Estos ovillos de proteína  $\tau$ , junto con los agregados de proteína amiloide son los signos histológicos patognomónicos de la demencia de alzhéimer.

La farmacoterapia actual incluye dos tipos de medicamentos: «inhibidores de la enzima acetil-colinesterasa» (*donepezilo*, *rivastigmina* y *galantamina*), y el agonista no competitivo del receptor NMDA<sup>2</sup> (*memantina*). Con escasas diferencias, todos estos fármacos solo consiguen retrasar durante un intervalo temporal limitado la progresión clínica de la enfermedad. Ninguno de ellos logra modificar de manera favorable el curso de la enfermedad neurodegenerativa.

Las líneas de investigación que han conducido a estos fármacos se consideran vías muertas. La investigación actual se dirige a buscar opciones terapéuticas que puedan anticiparse a la propia enfermedad y/o frenar su progresión bioquímica y clínica.

Los abordajes actuales de la enfermedad de alzhéimer tienen un doble enfoque: inmunización pasiva (administración de anticuerpos monoclonales contra la proteína  $\beta$ A (o versiones reducidas del monómero  $\beta$ A<sub>1→42</sub>); e inmunoterapia activa (estimulación de la respuesta humoral contra la proteína  $\beta$ A). Ambas aproximaciones terapéuticas (inmunoterapia activa y pasiva) han conseguido disminuir la acumulación de proteína  $\beta$ A en ratones transgénicos con modelos experimentales de demencia que remedan la enfermedad de alzhéimer humana. Estos resultados crean prometedoras esperanzas terapéuticas. Sin embargo, los primeros intentos de inmunoterapia pasiva a base de anticuerpos monoclonales contra fragmentos de la proteína  $\beta$ A han sufrido reveses en las últimas etapas de desarrollo preclínico. *Bapineuzumab* (López Tricas, www.info-farmacia.com, 2012) y *solanezumab* (López Tricas, www.info-farmacia.com, 2012), anticuerpos monoclonales dirigidos contra los dominios N-terminal y secuencias intermedias de la proteína  $\beta$ A respectivamente, no han dado los resultados esperados.

Los dos estudios clínicos con *bapineuzumab*, desarrollado por *Johnson & Johnson* y *Pfizer*, se interrumpieron en julio y agosto de 2012. El abandono de la investigación de este anticuerpo monoclonal representó para *Johnson & Johnson* unas pérdidas de entre \$300 y \$400 millones en la cuenta de resultados del ejercicio 2012. El

---

<sup>2</sup> NMDA: *N-Metil-D-Aspartato*

fracaso se ha querido explicar de dos maneras, bien poniendo en entredicho la teoría de la «cascada de los agregados de proteína  $\beta$ -amiloide» como factor desencadenante de la enfermedad de alzhéimer; así como criticando la selección de los participantes en el estudio, cuya enfermedad se hallaba demasiado extendida y asentada cuando se incluyeron en el ensayo.

*Eli Lilly* comunicó en agosto de 2012 que dos ensayos clínicos con su anticuerpo monoclonal, *solanezumab*, no conseguían una mejora significativa en las escalas cognitivas ni en las de «actividades de la vida diaria» en pacientes con enfermedad de alzhéimer en estadios leve a moderado. No obstante, cuando se reevaluó un subgrupo de pacientes con manifestaciones moderadas de la enfermedad, los resultados mostraron un retraso en la progresión de la patología neurodegenerativa. El 12 de diciembre (2012) *Eli Lilly* dio a conocer su proyecto, actualmente en curso, de llevar a cabo un estudio adicional en pacientes con demencia de alzhéimer en grado moderado.

Los resultados de un ensayo clínico con un nuevo anticuerpo monoclonal, *aducanumab*, se han presentado recientemente en Niza, Francia, durante la *International Conference of Alzheimer's and Parkinson's Diseases and Neurological Disorders* (López Tricas, [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com), 2015).

Los anticuerpos monoclonales difunden en el tejido nervioso donde se engarzan a la proteína  $\beta A$ . Los complejos [anticuerpo monoclonal  $\leftrightarrow \beta A$ ] son eliminados por las células de glía mediante los «fragmentos constantes» de las cadenas ligeras y pesadas de los anticuerpos. No obstante, los títulos de anticuerpo en el cerebro apenas alcanzan el 0,1% de sus concentraciones en plasma debido a la barrera lipídica hemática cerebral. Tal vez la baja concentración de anticuerpos en su lugar de acción pueda justificar su limitada actividad molecular y, en última instancia, farmacológica.

Existen otros anticuerpos monoclonales (inmunoterapia pasiva) en diversos estadios de investigación: *gantenerumab*, *crenezumab*, *BAN2401*, *GSK933776*, *AAB-003*, *SAR228810* y *BILD037/BART*.

El concepto de inmunoterapia activa contra la proteína  $\beta A$  se formuló en el año 1999. La vacunación de ratones transgénicos con proteína  $\beta A_{1 \rightarrow A2}$  impide la formación de depósitos insolubles de oligómeros de proteína amiloide, y reduce la progresión de las enfermedades neurodegenerativas en roedores.

AN1792, una versión de síntesis de la proteína  $\beta A_{1 \rightarrow A2}$ , se formuló junto con un adyuvante (QS-21<sup>3</sup>). Fue el primer intento de inmunoterapia activa en la enfermedad de alzhéimer. Durante un ensayo clínico fase 2, solo el 19,7% de los pacientes con demencia de alzhéimer catalogada como leve a moderada desarrolló anticuerpos tras la inmunización. Además en un 6% de los pacientes se presentó un grave cuadro de meningoencefalitis. Este grave efecto adverso parece deberse a que la proteína  $\beta A_{1 \rightarrow A2}$  de síntesis contiene varios *epitopos* en su secuencia de aminoácidos. Éstos se insertan en la membrana de células T estimulando una respuesta inmunitaria mediada por células T *helper* CD4+. Los pacientes

---

<sup>3</sup> QS-21 es una mezcla de glucósidos *triterpénicos* purificados a partir de la corteza de *Quillaja saponaria* (QS, deriva del nombre genérico y específico de la planta). En la actualidad existe un método para su síntesis química. Potencia de modo extraordinario la respuesta de las células T y B cuando se asocia con a una vacuna.

(aproximadamente 1 de cada 5) que desarrollaron una inmunoterapia activa mejoraron significativamente su cognición y lograron mejores puntuaciones en las escalas de valoración usadas de sólo en la enfermedad de alzhéimer.

Al objeto soslayar la respuesta inmunitaria de células T, con el consiguiente riesgo de encefalitis meníngea, se han usado fragmentos más reducidos de la *proteína*  $\beta A$  dado que los *epitopos* de las células B (de los que depende la respuesta inmunitaria buscada) se hallan vinculados los dominios centrales de la secuencia de aminoácidos de la *proteína*  $\beta A_{1 \rightarrow 42}$ , en tanto que los *epitopos*<sup>4</sup> vinculados con la respuesta celular (intermediada por células T) se localizan en el extremo N-terminal de la proteína. Esta estrategia ha conducido a una segunda generación de péptidos *amiloides* para la inmunoterapia activa.

Los péptidos cortos  $\beta A$  se suelen conjugar con un transportador tal como una proteína vírica o KLH<sup>5</sup>, junto a una molécula adyuvante (*hapteno*) para estimular la respuesta inmune.

La otra proteína que forma depósitos (ovillos *neurofibrilares*) en la enfermedad de alzhéimer, la proteína  $\tau$ , apenas ha sido investigada con fines farmacológicos (véase más adelante).

## ESTUDIOS CLÍNICOS DE CAD106

---

CAD106 está formado por múltiples copias de  $\beta A_{1 \rightarrow 6}$  asociadas a macromoléculas transportadoras (180 copias de la proteína de la *cápside* del bacteriófago Q $\beta$  (virus icosaedro que infecta a *Escherichia coli*) (Wessner C., 2011). El diseño busca lograr una respuesta de células B (de tipo humoral) sin el desarrollo de una respuesta de células T auto-reactivas (respuesta celular).

CAD106 fue desarrollado por *Cytos Biotechnology*. El 25 de marzo de 2015, la multinacional helvética *Novartis* adquirió los derechos sobre CAD106, pagando a *Cytos Biotechnology* 4 millones de francos suizos, además de la conversión de acciones en bonos convertibles.

En experimentos en ratones transgénicos APP23/24, CAD106 disminuye de modo evidente la aparición de depósitos de *proteína amiloide*, siendo más efectivo para prevenir la formación de placas que para disgregar los depósitos ya formados. El incremento de los niveles plasmáticos de  $\beta A$  no da lugar a *microhemorragias* (Winblad B., 2012).

En el estudio clínico fase I, NCT00411580, se valoraron dos grupos de estudio a cuyos participantes se les administraron tres inyecciones subcutáneas de una de las dos dosis siguientes: 50mcg (24 pacientes) o 150mcg (22 pacientes). La valoración de los pacientes se llevó a cabo a lo largo de 52 semanas. Todos los

---

<sup>4</sup> *Epitopos*: determinante antigénico (secuencia de una macromolécula, generalmente una proteína) que interacciona con un anticuerpo específico en la membrana de linfocitos T y B, activando su maduración hasta convertirse en células T y B respectivamente.

<sup>5</sup> KLH: proteína cúprica de la cadena respiratoria del gasterópodo marino *Megathura crenulata*. Se usa como transportador de *haptenos* en la formulación de vacunas, además de otros usos en diversas técnicas diagnósticas. *Hapteno* es una molécula con un peso molecular insuficiente para actuar como antígeno, desencadenando la respuesta inmunitaria solo cuando se asocia con otra molécula de suficiente tamaño.

pacientes en el estudio toleraron muy bien el tratamiento, al mismo tiempo que mostraron un nivel adecuado de anticuerpos (82% vs 67% en los grupos tratados con 150mcg vs 50mcg), sin manifestar respuesta auto-reactiva de células T (efecto indeseado de la inmunoterapia). No se observaron diferencias entre el grupo placebo y los grupos tratados con CAD106 por lo que respecta a los niveles de diversos marcadores en el fluido cerebroespinal: proteína  $\tau$ , proteína  $\tau$ -hiperfosforilada,  $\beta A_{1 \rightarrow 40}$ ,  $\beta A_{1 \rightarrow 42}$ .

En dos estudios fase 2a, de 52 semanas de duración, llevado a cabo en pacientes con una puntuación del M.M.S.E.<sup>6</sup> entre 20 y 26, se administraron 150mcg subcutáneamente las semanas 0, 6 y 12 (estudio NCT00733863); o por vía IV o SC, las semanas 0, 2 y 6 (estudio NCT00795418). En ambos ensayos clínicos, alrededor del 90% desarrollaron respuesta de anticuerpos, existiendo una relación cuasi lineal entre los títulos de *IgG-anti- $\beta A$*  y las concentraciones plasmáticas de *proteína  $\beta A$* . Tampoco en estos estudios fase 2a se observaron diferencias en los marcadores antes mencionados entre el grupo placebo y los brazos de estudio (Winbland B., 2011).

Los estudios anteriores fueron ampliados (NCT00956410 y NCT01023685) de tal manera que los pacientes recibieron otras cuatro inyecciones (vía subcutánea o intramuscular) de CAD106 a intervalos de 12 semanas (semanas 56, 68, 80 y 92). Se notificaron dos hechos interesantes: un aumento de las concentraciones plasmáticas de  $\beta A$ , debido probablemente a la mayor Vida Plasmática Media ( $T_{1/2}$ ) de la *proteína  $\beta A$*  libre (y soluble) en relación a la unida a anticuerpos; junto con la no-disminución de los títulos de anticuerpos (*IgG anti- $\beta A$* ) en una secuencia temporal, confirmando que el tratamiento no pierde eficacia con el tiempo. Otra conclusión de estos estudios: la administración intramuscular de CAD106 genera una respuesta más consolidada que la conseguida usando la vía subcutánea.

Un reciente estudio (NCT010097096) fase 2, con 121 pacientes con puntuaciones M.M.S.E. en el rango 20↔26, usando inyecciones intramusculares de 150mcg o 450mcg de CAD106 con adyuvante en relación al placebo está en fase de conclusión.

## **TOLERANCIA DE CAD106**

---

Durante los estudios realizados hasta ahora no se han notificado respuestas de células T (una modalidad de reacción autoinmune).

En los estudios fase 1 los efectos adversos más habituales fueron faringitis y eritema local subsiguiente a la inyección. Nueve pacientes experimentaron efectos adversos graves, si bien no se estableció relación causal con el fármaco estudiado.

Así mismo, tampoco se notificaron casos de meningoencefalitis aséptica ni edema de origen vascular. E igualmente los parámetros bioquímicos y hematológicos no variaron entre los grupos de estudio en relación a los grupos placebo.

La tolerancia al CAD106 fue algo mejor cuando se usó la ruta intramuscular, siendo ésta el tipo de inyección seleccionado para estudios ulteriores.

Se comunicó un caso de hemorragia *intracerebral*, si bien no estuvo relacionada con los títulos de  $\beta A$ , sino con una *angiopatía amiloide cerebral*.

FÁRMACO	SITUACIÓN ACTUAL (ABRIL 2015)	COMPOSICIÓN
<i>Inmunoterapia contra la proteína <math>\beta</math>-amiloide</i>		
Bapineuzumab	Estudios interrumpidos en 2012 (julio y agosto)	Anticuerpo monoclonal
<i>Solanezumab</i>	Estudio fase 3 en curso	Anticuerpo monoclonal
<i>Gantenerumab</i>	Estudio fase 3 interrumpido	Anticuerpo monoclonal
<i>Crenezumab</i>	Ensayo en Medellín (Colombia)	Anticuerpo monoclonal
<i>Aducanumab</i>	Presentado (marzo 2015) <sup>7</sup>	Anticuerpo monoclonal
CAD-106	Estudios fase 2	$[\beta A_{1 \rightarrow 6}]_n \leftrightarrow$ proteínas <i>cápside</i> bacteriófago QB
ACC-001	Estudios fase 2	$[\beta A_{1 \rightarrow 7}]_n \leftrightarrow$ proteína (CRM197) diftérica
AD01 y AD02	Estudios fase 2	$[\beta A_{1 \rightarrow 6}]_n \leftrightarrow$ KLH <sup>8</sup>
ACI-24	Estudio fase 2 en curso	$[\beta A_{1 \rightarrow 15}] \leftrightarrow$ ácido palmítico (liposoma)
V-950	Estudio fase 2 en curso	Vacuna $[\beta A]$ multivalente
UB-311	Estudio fase 2 en curso	$\beta A \leftrightarrow$ péptidos sintéticos (tecnología <i>UBITh</i> ®)
Lu AF20513	Estudio fase 3 en curso	Vacuna $[\beta A]$ <i>poli</i> clonal
<i>Inmunoterapia contra la proteína <math>\tau</math></i>		
AADVAC1	Estudio fase 1	Proteína $\tau \leftrightarrow$ KHL
ACI-35	Estudios fase 1	Fragmento proteico de la proteína $\tau$ en un liposoma

## ESTUDIOS CLÍNICOS CON ACC-001

ACC-001 (*vanutide cridificar*) es un conjugado formado por múltiples copias de  $\beta A_{1 \rightarrow 7}$  con una variante atóxica de la proteína diftérica (CRM197). Se ha formulado para administración intramuscular (Hagen M., 2011).

Los estudios experimentales en animales (primates) han evidenciado la aparición de anticuerpos contra el fragmento N-terminal de la proteína  $\beta A$ , sin que se produzca una indeseada respuesta de células T ( (Arai H., 213).

Una serie de estudios clínicos (NCT01284387, NCT01227564, NCT00955409, NCT00960531, NCT01238991) están evaluando en la actualidad diversos aspectos (*inmunogenicidad*, tolerancia, efectos adversos) que permitirán delimitar el rango de dosis para estudios clínicos de fase superior.

Algunos ensayos clínicos ya se han completado: NCT00479557, NCT00498602, NCT00752232 y NCT00959192.

<sup>7</sup> *International Conference of Alzheimer's and Parkinson's Disease and Neurological Disorders* (Niza, Francia)

<sup>8</sup> KLH: *Keyhole Limpet Hemocyanin* (*hapteno* consistente en un complejo proteico extraído de un gasterópodo).

De la experiencia obtenida hasta ahora, a partir de los estudios clínicos, se concluyen dos hechos: (1º) no se observan diferencias entre las tres dosis evaluadas (3mcg, 10mcg y 30mcg); y (2º) el adyuvante (QS-21, en dosis de 50mcg) es fundamental para lograr títulos adecuados y mantenidos de anticuerpos.

---

### AFFITOPO (AD01 y AD02)

---

AD01 y AD02 (*Affitopo*) son vacunas asociadas con KLH<sup>9</sup> como *haptenos*. El “antígeno” de estas vacunas está formado por péptidos de tan solo seis aminoácidos que mimetizan el extremo N-terminal de la *proteína βA*. Su reducido tamaño sorteando la activación de la respuesta de células T (Schneeberger A., 2009).

Tras concluir los ensayos clínicos fase 1, solo AD02 se ha seleccionado para estudios clínicos fase 2 (determinación de la dosificación y verificación de su esquema de tolerancia clínico e inmunológico) (Mandler M. e. a., 2011).

AD03, ha sido desarrollado dentro del proyecto *MimoVax* coordinado por la compañía *Affiris*, en Viena, Austria) habiéndose iniciado los estudios clínicos fase 1 (NCT01568086) tras observarse en animales de experimentación (ratones) una disminución de la carga de depósitos *amiloides* (Mandler M. e. a., 2009).

---

### ACI-24

---

ACI-24 es un péptido  $\beta A_{1\rightarrow 15}$  unido a cuatro ácidos palmíticos formando un liposoma (Muhs A., 2007). Los estudios preliminares en animales experimentales han dejado constancia de una respuesta mediada por *células T helper tipo 2* (predominio de anticuerpos IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2b</sub> e IgG<sub>3</sub>). Se ha notificado una reducción de los agregados insolubles de proteínas  $\beta A_{1\rightarrow 40}$  y  $\beta A_{1\rightarrow 42}$ . No se detectan citoquinas pro-inflamatorias (vg TNF $\alpha$ <sup>10</sup>, IL1 $\beta$ <sup>11</sup>, IL6 e interferón- $\gamma$ ); así como tampoco activación de la *microglía* ni *astrogliosis*.

---

### V950

---

Se trata de una vacuna multivalente contra la *proteína βA*. Esta vacuna reconoce *piroglutamato* modificado y otros fragmentos truncados de la proteína  $\beta A$  (Savage JM., 2010).

Se ha llevado a cabo un estudio clínico fase 1 para evaluar la respuesta inmunológica, así como su seguridad y tolerancia, administrando tres dosis por vía intramuscular, las dos primeras espaciadas dos meses, y la última al cabo de un semestre. Hasta el momento no se han iniciado estudios fase 2.

---

### UB-311

---

---

<sup>9</sup> KLH, acrónimo de *Keyhole Limpet Hemocyanin*, *metaloproteína* compuesta por múltiples subunidades, que se halla en la linfa del gasterópodo “keyhole limpet” (*Megathura crenulata*).

<sup>10</sup> TNF $\alpha$ : *Tumour Necrosis Factor -  $\alpha$*

<sup>11</sup> IL, de *InterLeucina*

UB-311 es una mezcla *equimolar* de dos péptidos sintéticos, *epitopos* desarrollados mediante la tecnología patentada *UBITh®*, acoplados al péptido  $\beta A_{1\rightarrow 14}$  (Wang CY., 2007). La vacuna se ha diseñado para estimular la respuesta de las células T *helper tipo 2*, de preferencia a la respuesta de las células T *helper tipo 1* (respuesta pro-inflamatoria). Ha sido diseñada por *United Biomedical Inc.*

Se ha llevado a cabo un estudio clínico en pacientes con demencia de alzhéimer leve a moderada en Taiwán, en el cual se ha administrado por vía intramuscular UB-311 las semanas 0, 4<sup>a</sup> y 12<sup>a</sup>. Los resultados no se han publicado, si bien la tolerancia y seguridad se han estimado de suficiente garantía para que *InvaGen* haya iniciado un ensayo clínico fase 2.

---

### Lu AF20513

---

Lu AF20513 es una vacuna *policlonal* contra diversos determinantes antigénicos de la proteína  $\beta A$ . Ha sido desarrollada mediante acuerdos entre la empresa danesa *Lundbeck* y la japonesa *Otsaka*.

Lu AF20513 es un péptido  $\beta A_{1\rightarrow 12}$  en el cual dos determinantes antigénicos de la proteína  $\beta A_{1\rightarrow 42}$  se han sustituido por dos *epitopos* de la toxina del tétanos (Davtyan H., 2013). Estos determinantes antigénicos foráneos estimulan las células T *helper* “de memoria inmunológica” que, de este modo, inducen la síntesis de anticuerpos contra la *proteína  $\beta A$*  por las células B. [Muchas personas tienen células T “de memoria” derivadas de la inyección de la toxina antitetánica durante su infancia].

En experimentos en ratones transgénicos manipulados para que desarrollen depósitos *amiloides*, la inyección de esta vacuna (Lu AF20513) desencadena una respuesta de células T no-auto-reactivas, sin activación de la *microglía*, *astrocitosis* ni *angiopatía* de tipo *amiloide*. Además, Lu AF20513 suprimió la formación de placa *amiloide* así como la acumulación de formas solubles (monómeros, dímeros o trímeros) de *proteína  $\beta A$* .

Estos hallazgos justifican que Lu AF20513 vaya a ser estudiado en ensayos clínicos de segundo nivel.

Tanto *Lundbeck* como *Otsaka* han iniciado los ensayos clínicos fase III con dos potenciales fármacos dirigidos a controlar diversos síntomas asociados con la progresión de la enfermedad de alzhéimer. Se trata de Lu AE58054 (antagonista del receptor *serotoninérgico* 5HT<sub>6</sub>) y *brexiprazol* (fármaco con afinidad inespecífica por diversos receptores, *serotoninérgico*, *dopaminérgico* y *noradrenérgico*).

---

## INMUNOTERAPIA $\tau$

---

La terapia inmunológica contra la *proteína  $\tau$*  todavía se halla en fases muy tempranas de desarrollo preclínico. La ubicación *intraneuronal* de la *proteína  $\tau$*  añade una barrera adicional, a la hemática cerebral, para el acceso de los anticuerpos (Galimberti D, 2011). Sin embargo, el proceso inflamatorio asociado al

daño neuronal facilita el acceso de los anticuerpos al interior neuronal (Fabian RH, 187) (Greenlee JE, 1995) (Sigurdsson, 2008).

Dos productos representan hoy día la punta de lanza de esta novedosa estrategia farmacéutica contra la enfermedad de alzhéimer:

---

## AADVAC1

---

Esta vacuna ha sido desarrollada por *Axon Neuroscience*, una empresa biotecnológica de Bratislava (República de Eslovaquia). Se formula mediante la conjugación de la *proteína  $\tau$*  con KLH [*Keyhole Limpet Hemocyanin*] junto a hidróxido de aluminio. Es la primera vacuna dirigida contra un plegamiento erróneo de la *proteína  $\tau$*  (Novak, 2013).

Los primeros resultados en roedores han mostrado eficacia, tanto desde un punto de vista sintomático como histológico (mejora de los signos *neuroconductuales* y reducción de la extensión de los ovillos *neurofibrilles* respectivamente).

En la actualidad AADVAC1 está siendo valorado en un ensayo clínico fase 1 de un trimestre de duración, controlado frente a placebo y con distribución aleatoria de los pacientes. El estudio trata de llevar a cabo una estimación preliminar de tolerancia, seguridad y eficacia en pacientes con enfermedad de alzhéimer en estadios leve a moderado.

---

## ACI-35

---

Vacuna desarrollada por la empresa helvética *AC Immune*. Se trata de un péptido de síntesis de 16 aminoácidos correspondientes a la secuencia del aminoácido 393 al 408 de la *proteína  $\tau$* , con dos aminoácidos *fosforilados* (396 y 404 en la proteína natural, correspondientes al 4º y 12º del péptido sintético). Este péptido está formulado en un liposoma.

En experimentos con ratones transgénicos se ha logrado una significativa respuesta *policlonal* (Theunis C., *et al.*, 2013).

Los resultados preliminares han demostrado la mejora de varios síntomas; así como la reducción de un signo clínico cada vez más tenido en cuenta en la enfermedad de alzhéimer, cual es la inflamación asociada a la progresión de la enfermedad, que puede contribuir a crear un bucle pernicioso en la involución de las funciones mentales.

---

## INMUNOTERAPIA PASIVA VS INMUNOTERAPIA ACTIVA

---

La inmunoterapia pasiva precisa de frecuentes administraciones para mantener unos adecuados títulos de anticuerpo. Por el contrario, la inmunoterapia activa estimula la inmunidad natural del paciente, logrando títulos de anticuerpos suficientes durante períodos prolongados. Hay varios aspectos que hacen más favorable la inmunoterapia activa. Por un lado, una concentración de anticuerpos

relativamente estable facilita su difusión al interior de las neuronas, mejorando la tolerancia y reduciendo la indeseada respuesta de células T.

Por otra parte, la inmunoterapia activa consigue que se desarrolle una respuesta *policlonal* frente a múltiples *epitopos* (determinantes antigénicos).

Al mismo tiempo, un incremento paulatino de los títulos de anticuerpo da lugar a mayor eficacia y mejor tolerancia en relación a la infusión intravenosa de anticuerpos (inmunoterapia pasiva).

Las frecuentes inyecciones requeridas durante la inmunoterapia pasiva aumentan de modo significativo el riesgo de tolerancia y la posibilidad de reacciones de auto-inmunidad.

---

## DISCUSIÓN

---

Los hallazgos durante la década de 1990 que vindicaban los déficits de las vías neuronales colinérgicas y la progresión de la demencia de alzhéimer, estimuló la síntesis (*donepezilo, rivastigmina*) o el redescubrimiento (*galantamina*) de sustancias que inhiben la degradación de la acetilcolina liberada a los espacios sinápticos, en la esperanza que una mayor actividad sináptica de tipo colinérgica podría revertir los síntomas la enfermedad neurodegenerativa.

Otra vía de investigación condujo al estudio de un antagonista del receptor NMDA (*N-Metil-D-Aspartato*), *memantina*, que ya se usaba desde 1978 en la entonces República Federal de Alemania para el tratamiento de la demencia de origen vascular.

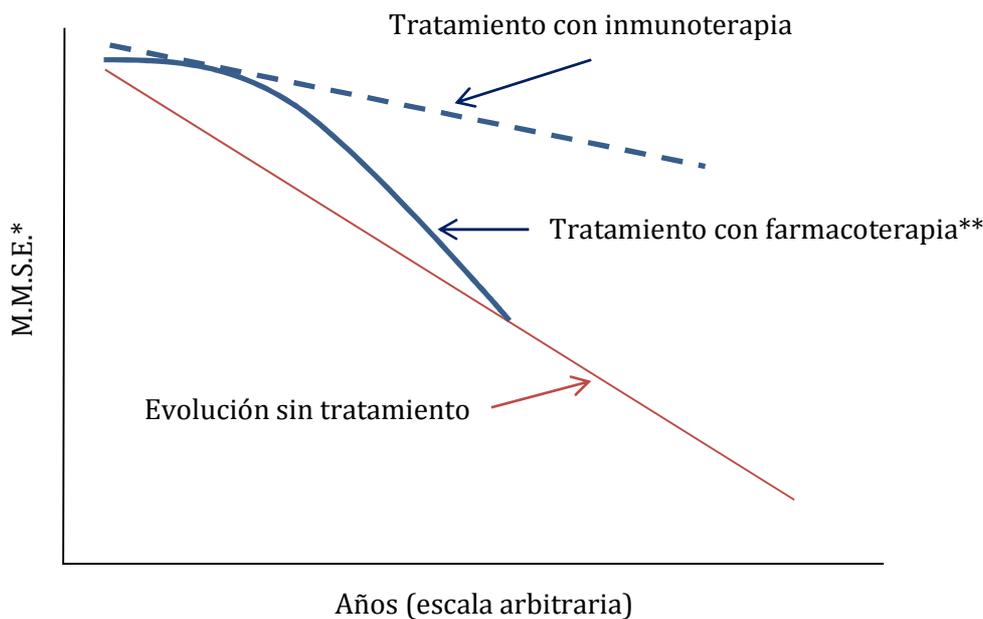
Ambas líneas de investigación han sido abandonadas al no conseguirse las expectativas iniciales.

La investigación se dirige hoy día hacia la inmunoterapia (pasiva y activa) contra diversos *epitopos* de las proteínas que constituyen la matriz fundamental de los agregados proteicos (placas formadas por *proteína  $\beta$ -amiloíde* y ovillos *neurofibrilares* constituidos por *proteína  $\tau$  fosforilada*).

Los fracasos con algunos anticuerpos monoclonales (inmunoterapia pasiva) se han querido relacionar con su administración a pacientes en estadios demasiado avanzados de la enfermedad.

Se considera que su eficacia se mostrará muy superior si el tratamiento se establece en los estadios iniciales de la enfermedad. Pero ello requerirá una valoración temprana de todas las personas susceptibles, bien por edad, genética u otros factores de riesgo.

Parece ser que la tendencia actual es el desarrollo de una inmunoterapia activa dirigida tanto contra *epitopos* de la *proteína  $\beta$ -amiloíde* como de la *proteína  $\tau$* , complementada en determinados casos con inmunoterapia pasiva.



\*/ M.M.S.E.: Mini Mental Scale Examination.

\*\*/ «Inhibidores de la enzima acetil-colinesterasa» y «antagonistas del receptor NMDA».

La investigación de la inmunoterapia se dirige hacia la tan ansiada vacuna contra la enfermedad de alzhéimer. Su consecución tendría implicaciones médicas, sociales y económicas de impresionante trascendencia, difíciles de imaginar desde nuestra perspectiva actual ( Wimo A., 2013). De momento hemos de asumir que un número significativo de nuestros conciudadanos, tal vez nosotros mismos, perderemos irreversiblemente nuestra propia y más íntima historia. Cuando *Alöis Alzheimer* llevó a cabo la primera anamnesis de la famosa paciente *August D.*, en el lejano mes de noviembre de 1906, esta paciente del hospital psiquiátrico de Frankfurt, le dijo al Dr. *Alzheimer* una frase que continúa siendo la mejor definición de la enfermedad: "..., doctor, verdaderamente he perdido mi Yo".

Bibliografía.-

- 1<sup>a</sup>.- Arai H., e. a. (213). Safety, tolerability and immunogenicity of an immunotherapeutic vaccine (vanutide cridificar) (ACC-001) and the QS21 adjuvant in Japanese subjects with mild to moderate Alzheimer's disease: a phase 2a, multicenter, randomized, adjuvant - a placebo study.. *International Conference on Alzheimer 's Disease (ICAD), Boston, Massachusetts, USA.*
- 2<sup>a</sup>.- Bertram L., e. a. (2012). The genetic of alzheimer's disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 107: 79-100.
- 3<sup>a</sup>.- Davtyan H., e. a. (2013). Immunogenicity, efficacy, safety, and mechanism of action of epitope vaccine (Lu AF20513) for Alzheimer's disease: prelude to a clinical trial. *J Neurosci*, 33: 923-4934.

- 4<sup>a</sup>.- Fabian RH, P. G. (187). Intraneuronal IgG in the central nervous system: uptake by retrograde axonal transport. *Neurology*, 37: 1780-1784.
- 5<sup>a</sup>.- Galimberti D, S. E. (2011). Disease modifying treatments for Alzheimer's disease. *Ther Adv Neurol Disord*, 4: 203-216.
- 6<sup>a</sup>.- Greenlee JE, e. a. (1995). Uptake of systemically administered human anticerebellar antibody by rat Purkinje cells following blood-brain barrier disruption. *Acta Neuropathol*, 89: 341-345.
- 7<sup>a</sup>.- Hagen M., e. a. (2011). The A-beta peptide conjugate vaccine , ACC-001, generates N-terminal anti-A-beta antibodies in the absence of A-beta directed T-cells responses (abstract). *Alzheimer Dement*, 7: S460-S461.
- 8<sup>a</sup>.- Hardy J., e. a. (1991). Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer disease. *Trends Pharmacol Sci*, 12: 383-388.
- 9<sup>a</sup>.- López Tricas, J. (2012). Recuperado el abril de 2015, de [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com): <http://www.info-farmacia.com/actualidad/desarrollo-y-conciencia-social/interrumpidos-los-ensayos-clinicos-con-be>
- 10<sup>a</sup>.- López Tricas, J. (diciembre de 2012). [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com). Recuperado el abril de 2015, de [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com/actualidad/desarrollo-y-conciencia-social/fracaso-parcial-de-solanezumab-para-la-demencia-de-alzheim): <http://www.info-farmacia.com/actualidad/desarrollo-y-conciencia-social/fracaso-parcial-de-solanezumab-para-la-demencia-de-alzheim>
- 11<sup>a</sup>.- López Tricas, J. (marzo de 2015). [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com). Recuperado el abril de 2015, de [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com/ultimas-publicaciones/aducanumabanticuerpomonoclonalparalaenfermedaddealzheimer): <http://www.info-farmacia.com/ultimas-publicaciones/aducanumabanticuerpomonoclonalparalaenfermedaddealzheimer>
- 12<sup>a</sup>.- Mandler M., e. a. (2009). The MimoVax vaccine: a novel alzheimer treatment strategy targeting truncated A-beta40/42 by active immunization (abstract). *Alzheimer Dement*, 5: 114.
- 13<sup>a</sup>.- Mandler M., e. a. (2011). Development of AFFITOPE alzheimer vaccines results of phase I studies with AD01 and AD02 (abstract). *Alzheimer Dement*, 7: S793.
- 14<sup>a</sup>.- Muhs A., e. a. (2007). Liposomal vaccines with conformation-specific amyloid peptide antigens define immune response and efficacy in APP transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104: 9810-9815.
- 15<sup>a</sup>.- Novak, M. (2013). Tau immunotherapy - the way how to crack the immune code of misfolded protein tau (abstract S4-02-02). *International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), Boston, Massachusetts, USA*.
- 16<sup>a</sup>.- Savage JM., e. a. (2010). A novel multivalent A-beta peptide vaccine with preclinical evidence of a central immune response that generates antisera recognizing wide range of A-beta peptide species (abstract). *Alzheimers Dement*, 6: S142.
- 17<sup>a</sup>.- Schneeberger A., e. a. (2009). Development of AFFITOPE vaccines for Alzheimer's disease (AD) - from concept to clinical testing. *J Nutr Health Aging*, 13: 264-267.

- 18<sup>a</sup>.- Sigurdsson, E. (2008). Immunotherapy targeting pathological tau protein in Alzheimer's disease and related tauopathies. *J Alzheimers Dis*, 15: 157-168.
- 19<sup>a</sup>.- Theunis C., et al. (2013). Efficacy and safety of a liposome-based vaccine against protein tau, assessed in Tau.P301L mice that model tauopathy. *PLoS One*, 8; e72301.
- 20<sup>a</sup>.- Wang CY., et al. (2007). Site-specific UB1Th amyloid-beta vaccine for immunotherapy of Alzheimer's disease. *Vaccine*, 25: 3041-3052.
- 21<sup>a</sup>.- Wessner C., et al. (2011). The second-generation active A-beta immunotherapy CAD106 reduces amyloid accumulation in APP transgenic mice while minimizing potential side effects. *J Neurosci*, 31: 9323-9331.
- 22<sup>a</sup>.- Wimo A., et al. (2013). The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement*, 9: 1-11.
- 23<sup>a</sup>.- Winblad B., et al. (2012). Safety, tolerability, and antibody response of active A-beta immunotherapy with CAD106 in patients with Alzheimer's disease: randomized, double-blind, placebo controlled, first-in-human study. *Lancet Neurol*, 11: 597-604.
- 24<sup>a</sup>.- Winblad B., et al. (2011). A-beta-specific antibodies induced by active immunotherapy CAD106 engage A-beta in plasma in Alzheimer patients (in poster). *International Conference on Alzheimer Disease (ICAD)*. Paris, France.

Zaragoza, 13 de abril de 2015

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Zaragoza