



DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS FÁRMACOS CONTRA LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER

*“Cuando recordar no pueda,
¿Dónde mi recuerdo irá?
Una cosa es el recuerdo
Y otra cosa recordar”*
Proverbios y cantares. Antonio Machado (1912).

2016/2017
FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE SEVILLA
María Jesús Tenor Tenor



Grado en Farmacia

Trabajo fin de grado

Descubrimiento de nuevos fármacos contra la enfermedad del
Alzheimer

Nombre

María Jesús Tenor Tenor

Presentación y lugar

4 de Julio de 2017

Facultad de Farmacia

Nombre del tutor

José Ignacio Candela Lena

Tipología del proyecto

Revisión bibliográfica

Departamento de química orgánica

Facultad de farmacia

2016/2017

INDICE

1. Resumen	3
2. Palabras clave	3
3. Introducción	4
4. Materiales y métodos	8
5. Discusión	9
5.1. Hipótesis colinérgica	9
5.2. Hipótesis amiloidea	10
5.3. Hipótesis tau	11
5.4. Hipótesis excitotóxica	12
5.5. Estrategias terapéuticas	13
5.5.1. Estrategia anti-mieloidea	13
5.5.1.1. Inmunoterapia pasiva anti-amiloidea	13
- <i>Ensayos preclínicos de la EA</i>	15
* Ensayo A4	16
* Ensayo DIAN-TU	16
* Ensayo API- ADAD	16
5.5.2. Estrategia no- antimieloidea	17
5.5.2.1. Estrategias anti-Tau	17
5.5.2.2. Estrategias colinérgica	18
5.5.2.3. Otros mecanismos	19
5.5.2.4. Estrategias frente a la excitotoxicidad	27
6. Conclusión	31
7. Glosario	34
8. Bibliografía	35

1. RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia en todo el mundo, y supone una enorme carga sobre los individuos, familias y la sociedad. El impacto global de la enfermedad del Alzheimer continúa aumentando, y se necesitan esfuerzos enfocados para abordar este inmenso desafío de salud pública. Los líderes nacionales se han fijado una meta para prevenir o tratar eficazmente la enfermedad de Alzheimer en 2025. La mejora de la comprensión mecanicista de la aparición de la enfermedad y su progresión es fundamental para un desarrollo más eficaz del fármaco y conducirá a mejores enfoques terapéuticos.

Clínicamente, esta enfermedad se manifiesta por un deterioro progresivo de la memoria seguida de un descenso gradual de otras capacidades cognitivas que conduce a una dependencia funcional completa. En consecuencia, se está dedicando un tremendo esfuerzo al desarrollo de fármacos que prevengan o retrasen la neurodegeneración.

Recientes estudios de biomarcadores indican que la enfermedad del Alzheimer se caracteriza por una fase asintomática larga, seguida del desarrollo de la patología que ocurre al menos una década antes de la aparición de cualquier síntoma. Los actuales tratamientos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) se dirigen a anomalías neurotransmisoras asociadas con la enfermedad, pero no afectan a lo que se cree que es la etiología subyacente. Dichos tratamientos se están basando en el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa u otros fármacos o terapias que están dirigidas hacia la patogénesis de la enfermedad.

En esta revisión, vamos a desarrollar brevemente las estrategias terapéuticas más recientes que se están empleando en los ensayos clínicos de la enfermedad del Alzheimer, así como la justificación científica con la que se han desarrollado.

2. PALABRAS CLAVE

Alzheimer's disease, immunotherapy, pharmacotherapy, beta-amyloid, tau protein.

3. INTRODUCCION

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurológico que provoca la muerte de las células nerviosas del cerebro. Por lo general, la Enfermedad de Alzheimer comienza paulatinamente y sus primeros síntomas pueden atribuirse a la vejez o al olvido común.

La enfermedad del Alzheimer presenta tres fases: la fase "preclínica o leve", en la que los pacientes son completamente asintomáticos; la etapa "prodrómica o media", donde los pacientes tienen deterioro significativo en un único dominio cognitivo, típicamente la memoria episódica; y la etapa más familiar de "demencia o grave", en la que hay múltiples dominios cognitivos afectados con un déficit funcional, donde se altera la capacidad para tomar decisiones y llevar a cabo las tareas cotidianas. Esta última fase desencadena en la muerte.

Desde principios de la década de los ochenta, cuando se empezó la investigación terapéutica para la enfermedad del Alzheimer, numerosos centros de investigación, públicos y privados han dedicado esfuerzos humanos y financieros importantes en la búsqueda de un fármaco eficaz para esta enfermedad neurodegenerativa. En general, hay dos aproximaciones diferentes cuando se busca una nueva terapia: un tratamiento paliativo de los síntomas de la enfermedad y un tratamiento modificador o corrector del proceso patológico.

En la actualidad, se cuenta con fármacos paliativos del proceso, es decir, fármacos que mejoran la capacidad cognitiva del paciente ligeramente durante un cierto periodo de tiempo, pero no contamos con fármacos que mejoren el proceso neurodegenerativo. Los primeros indicios sobre las bases moleculares del Alzheimer los tenemos de mediados de la década de los noventa, por lo que aún no ha habido tiempo suficiente para completar un desarrollo farmacéutico adecuado. Sin embargo en la actualidad existen diferentes estrategias terapéuticas, incluso algunas de ellas están avanzadas para poder tener una esperanza basada en el descubrimiento de un fármaco eficaz que evite el Alzheimer y haga que esta enfermedad se convierta en pandemia mundial los próximos años (Martinez, 2009).

La causa más frecuente de la enfermedad de Alzheimer son los ovillos neuro-fibrilares intracelulares (NFT) y las placas seniles extracelulares. Los NFT están formados

principalmente por la proteína de unión a microtúbulos hiperfosforilados, la proteína tau, mientras que las placas seniles están compuestas por una proteína beta-amiloide que es escindida de la proteína precursora amiloide (APP) por las secretasas beta y gamma.

Los NFT se forman a partir de filamentos helicoidales emparejados compuestos de neurofilamentos y proteínas tau hiperfosforiladas. Los filamentos helicoidales contienen componentes citoesqueléticos.

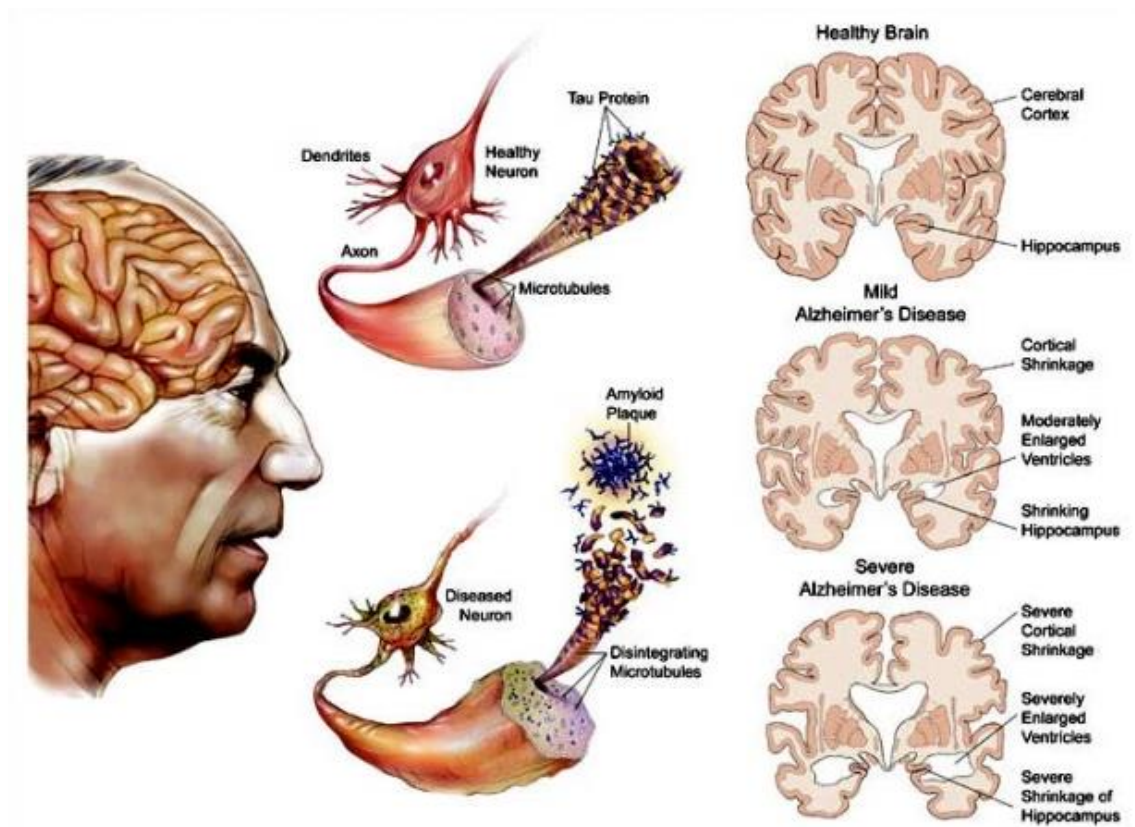


Figura 1: comparación del cerebro de una persona con Alzheimer y una persona sin la enfermedad.

Fuente: <https://abelgalois.wordpress.com/2008/09/21/a-l-z-h-e-i-m-e-r/>

A su vez, los núcleos de la placa se forman principalmente a partir de la deposición de péptido amiloide- β ($A\beta$) que resulta de la escisión de la proteína precursora $A\beta$ ($A\beta$ PP).

Las células derivadas de monocitos transmitidas por la sangre desempeñan también un papel fundamental, inicialmente no reconocido, en la mayoría de los trastornos del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades inicialmente clasificadas como puramente neurodegenerativas (es decir, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la ELA (Esclerosis Lateral Amiotrófica)). Su tráfico hacia el cerebro y la médula espinal ha sido ampliamente estudiado en trastornos neuroinflamatorios clásicos

como la esclerosis múltiple. Las células mieloides residentes en el sistema nervioso central están en el centro de atención de las investigaciones sobre trastornos neurológicos (Nigro y cols., 2016).

La enfermedad del Alzheimer y su demencia relacionada, ha mostrado un aumento alarmante en la población mundial. Aunque se han hecho esfuerzos considerables para desarrollar agentes terapéuticos eficaces para la terapia de la enfermedad, el desarrollo de fármacos no ha alcanzado un éxito clínico significativo. Los actuales tratamientos aprobados por la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se limitan al uso de inhibidores de la colinesterasa y a la memantina (antagonista del N-metil-D-aspartato). Se están realizando considerables investigaciones para desarrollar nuevos agentes para el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer. Dado que el péptido β -amiloide ha sido implicado en la patogénesis de la enfermedad, se ha investigado el uso de inhibidores de β -secretasas así como la inmunoterapia contra A β . Además, se ha dedicado un esfuerzo considerable a investigar el potencial terapéutico de antioxidantes y agentes antiinflamatorios, varios productos naturales y de origen dietético, en el tratamiento del Alzheimer. A pesar de estos esfuerzos, el desarrollo de medicamentos para la enfermedad ha resultado extremadamente difícil y la mayoría de los ensayos clínicos han dado resultados decepcionantes.

Como ya hemos mencionado anteriormente, la farmacoterapia del Alzheimer consiste en terapias sintomáticas y modificadoras de la enfermedad. Los agentes terapéuticos más utilizados son los fármacos nootrópicos apoyados por experiencias personales basadas en la evidencia. La terapia de vanguardia de la enfermedad en la actualidad es la inhibición de la enzima acetilcolina-esterasa (AChEI) con efectos principalmente sintomáticos y débiles modificadores de la enfermedad. Actúan principalmente en las etapas medias y moderadas de la enfermedad del Alzheimer, pero su efecto se demuestra en la etapa severa y son eficaces en el manejo de los síntomas neuropsiquiátricos también. La memantina se utiliza en las etapas media y grave de la enfermedad y se puede combinar efectivamente con AChEIs. La terapia futura de la enfermedad posiblemente será una terapia "causativa". Las direcciones más frecuentes son terapias destinadas a disminuir la producción o la deposición del péptido beta-amiloide.

También es posible inhibir la agregación del péptido beta-amiloide con fragmentos peptídicos o con quelantes de iones Cu (II) y Zn (II). Una dirección prometedora es la inhibición de las enzimas responsables de la producción del péptido beta-amiloide: para ello se desarrollan inhibidores de la beta-secretasa con bajo peso molecular y permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica mientras que los inhibidores de la gamma-secretasa (algunos de ellos son los derivados del fármaco antiinflamatorio no esteroide ibuprofeno) se ensayan en ensayos de fase III. La inhibición de la formación de NFT puede ser prometedora también y los inhibidores de las enzimas responsables de la hiperfosforilación de la proteína tau (como la glucógeno sintasa quinasa-3) están en desarrollo.

Se están estudiando otros métodos terapéuticos como, los AINE (antiinflamatorios no esteroideos) y las estatinas que son útiles en la prevención de la enfermedad, pero fracasan en el tratamiento sintomático. Existen estudios prometedores en pocos pacientes que usan terapia de factor de crecimiento nervioso y algunos estudios demostraron que el agonista del receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR), la rosiglitazona (que se usa para tratar la diabetes mellitus) es eficaz en la enfermedad. Las intervenciones terapéuticas actualmente modestas de la enfermedad del Alzheimer explotarán en un futuro próximo y junto con el diagnóstico mejorado de la enfermedad producirá una mayor especialización debido al aumento del tratamiento y los costos del cuidado por el número cada vez mayor de pacientes. Esto significa que la EA es y será una de las enfermedades más importantes para los sistemas de salud (Galdenhuys, Darvesh, 2015).

Existen varias teorías sobre la etiología de la enfermedad: La teoría de la cascada amiloide y la tauopatía se han propuesto como la causa de la enfermedad basada en dos características patológicas (NFT y A β). En consecuencia, el desarrollo de fármacos se ha centrado en la eliminación de A β y NFT del cerebro. Sin embargo, actualmente se están desarrollando muchos fármacos basados en otras teorías. Los tratamientos modificadores de la enfermedad son altamente deseables, pero hasta ahora no han tenido éxito. La falta de eficacia de los ensayos clínicos multicéntricos recientes podría deberse a errores sistemáticos y aleatorios de medición, así como al diseño, seguimiento, análisis e interpretación inadecuados. Sin embargo, varios de los compuestos actualmente en desarrollo podrían convertirse en fármacos con

innovaciones técnicas adicionales y mejoras metodológicas para ensayos clínicos (Becker, Greig, 2008).

El objetivo de este trabajo es proporcionar un breve resumen sobre el desarrollo actual de los medicamentos para la enfermedad de Alzheimer y ofrecer algunos comentarios prospectivos.

4. MATERIALES Y METODOS

Esta revisión bibliográfica se ha elaborado a partir de páginas web oficiales, como la de bmcmedicine, así como en base de datos internacionales (Pubmed, SciFinder) y se ha obtenido información acerca de los medicamentos que señalamos en la web de la Agencia Española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS). Se ha tratado de elaborar una estrategia de búsqueda amplia de información relacionada con la enfermedad tratada en este tema, el Alzheimer, así como hacer especialmente hincapié en la búsqueda de nuevos fármacos que se están estudiando para la curación y prevención de dicha enfermedad.

La búsqueda bibliográfica ha comenzado a principios de Febrero del 2016 y ha finalizado a finales de Abril del mismo año.

La principal fuente de información ha sido PubMed, en la que se puso como condición que los artículos o revisiones tuviesen menos de 10 años, con el fin de filtrar datos poco relevantes y encontrar la información más actual. También se ha usado en la búsqueda de las estructuras químicas de los compuestos, el programa informático ChemBioDraw, a partir del cual, escribiendo el nombre del compuesto que buscábamos, hemos obtenido su estructura química.

Las palabras clave que se utilizaron para la búsqueda ha sido: Alzheimer's disease, anti-inflammatory agents, antioxidants, dementia, immunotherapy, memantine, multi-targeted drugs, natural products, pharmacotherapy.

Se ha realizado casi en su totalidad en inglés, por ser en el idioma que más información se ha encontrado sobre este tema. Además de bases de datos y web, se ha recopilado información del capítulo 10 del libro “¿Qué sabemos del Alzheimer?”.

Destacar que la información a partir de la cual hemos elaborado este trabajo ha sido limitada, debido a que aún se está investigando para llegar a conseguir un tratamiento que sea eficaz y acabe con esta enfermedad.

5. DISCUSIÓN

Como se ha mencionado en la introducción, la enfermedad del Alzheimer se caracteriza por la acumulación de placas neuríticas que están formadas por el péptido β -amiloide y los ovillos neurofibrilares que comprenden la proteína tau hiperfosforilada. Esta patología se asocia con la disrupción de la función sináptica que conduce a la degeneración neuronal y a la atrofia del cerebro. Uno de los principales factores disuasorios para avanzar en este campo es la falta de comprensión de lo que causa con precisión la EA.

Se han propuesto varias teorías para explicar la etiología de la EA, pero hasta la fecha ninguna teoría puede explicar adecuadamente todos los aspectos de esta enfermedad. Además los mecanismos implicados en el desarrollo de la enfermedad no son claros y hay cierta controversia. Sin embargo, existen cuatro teorías principales que actualmente se consideran más propensas a explicar las bases moleculares de la EA y por lo tanto puede servir como las bases para el desarrollo terapéutico. Dichas teorías son:

- Hipótesis colinérgica
- Hipótesis amiloidea
- Hipótesis tau
- Hipótesis excitotóxica

5.1. Hipótesis colinérgica

La "hipótesis colinérgica" fue la primera teoría propuesta para explicar la EA y desde entonces ha llevado al desarrollo de los únicos fármacos actualmente aprobados para tratar la demencia de leve a moderada debido a la EA (Bartus, 2000). Esta teoría se basa en el hallazgo de que hay una pérdida de neuronas colinérgicas en el Núcleo Basal de Meynert (NBM).

Estudios experimentales en seres humanos y primates no humanos demuestran un papel importante de la acetilcolina en el aprendizaje y la memoria (Bartus, 1978). Estos estudios informaron que al bloquear la actividad colinérgica central con escopolamina,

los sujetos jóvenes demostrarían déficit de memoria similar a los observados en individuos de edad avanzada. Estas alteraciones podrían revertirse mediante el tratamiento con el agonista colinérgico fisostigmina. Esta teoría llevó a los primeros estudios clínicos utilizando otro tipo de agonista colinérgico, los inhibidores de la acetilcolinesterasa, que mostraron la reversión de la discapacidad de la memoria en pacientes con EA. Lo que específicamente conduce a la desaparición de las neuronas colinérgicas en la EA sigue siendo poco claro y sigue siendo investigado actualmente.

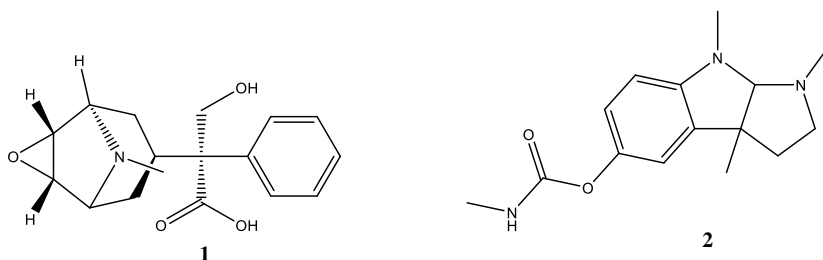


Figura 2. Estructura de la escopolamina (1) y fisostigmina (2).

En la actualidad hay tres inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina y galantamina) que han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de leve a moderada. Se ha informado que todos estos fármacos tienen una eficacia similar. Sin embargo, el donepezilo es el más prescrito. Los ensayos clínicos han informado de modestas pero reproducibles mejoras en la cognición y el funcionamiento global por el tratamiento de los pacientes con donepezilo en comparación con el placebo, pero estos efectos no fueron permanentes y los pacientes aún no han demostrado una disminución en el funcionamiento cognitivo a lo largo del tiempo (Dood y cols., 2001).

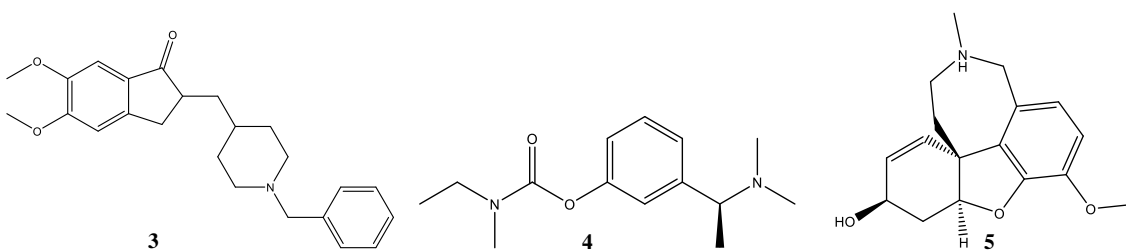


Figura 3. Estructuras químicas de: Donepezilo (3); Rivastigmina (4); Galantamina (5).

5.2. Hipótesis amiloidea

La segunda y más prevalente teoría de EA es la "hipótesis amiloidea", que postula el papel de los fragmentos A β solubles como tóxicos y conduce a la acumulación y formación de la placa y posterior desarrollo de los NFT intracelulares. Se ha apoyado en

el hallazgo de la proteína precursora amiloide (APP) en el cromosoma 21, lo que puede explicar el aumento de la prevalencia de demencia en las personas mayores con síndrome de Down, debido a una triplicación de este cromosoma (Ness y cols., 2012). El apoyo adicional a esta hipótesis proviene de formas hereditarias de la EA, donde se han encontrado mutaciones dentro de APP que conduce a formas autosómicas dominantes de esta enfermedad y de los efectos protectores recientemente descubiertos de una mutación islandesa (A673T), que conduce a una reducción en la formación de A β . Dado el papel fundamental sugerido por la "hipótesis amiloidea" para A β , no es sorprendente que muchos productos terapéuticos hayan sido diseñados para interferir en la producción de A β ya sea a través de la inhibición de enzimas, tales como β -secretasa, o a través de estrategias dirigidas a eliminar las placas dentro del cerebro, tales como inmunoterapia anti-A β , usando anticuerpos monoclonales como el Solanezumab y el Crenezumab (Jonsson y cols., 2012).

5.3. Hipótesis tau

La tercera hipótesis es la "hipótesis tau", que afirma que las anomalías en la proteína tau intracelular son causales. A la luz de las observaciones de que los oligómeros de la proteína tau son neurotóxicos, los síntomas clínicos se correlacionan más estrechamente con la patología tau y el hecho de que las hiperfosforilaciones anómalas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de la proteína tau constituyen una vía final común para muchas otras demencias, la teoría tau está ganando mayor aceptación (Maccioni y cols., 2006).

La caracterización de la fase preclínica de la EA se lleva a cabo utilizando biomarcadores como el PET (tomografía por emisión de positrones) amiloidea, que permite detectar el punto más temprano en que el tratamiento puede iniciarse en la EA y, en esencia, la verdadera prevención secundaria. La FDA ha proporcionado orientación sobre el desarrollo de fármacos para la EA preclínica, lo que indica que un efecto sobre una evaluación cognitiva válida y confiable puede ser considerado para su aprobación (Kozauer, Katz, 2013).

Como ya hemos mencionado, la hipótesis amiloidea postula que hay sobreproducción de A β (es decir, en las formas predominantemente heredadas de EA) o déficits con mecanismos que eliminan A β del cerebro (forma esporádica de la EA), o posiblemente ambos (Selkoe, 2011). El exceso de A β también se cree que puede conducir a la

hiperfosforilación de la proteína tau dentro de las neuronas (Ballatore y cols., 2007). Sin embargo, existe cierta controversia sobre el momento de aparición de la patología por una hiperfosforilación de la proteína tau en comparación con la patología amiloidea en lo que respecta al deterioro cognitivo (Braak y cols., 2013).

La proteína Tau es ampliamente expresada en el cerebro y se une y estabiliza a los microtúbulos. La hiperfosforilación de la proteína tau interrumpe su función normal en la regulación del transporte axonal y conduce a la acumulación de enredos neurofibrilares y especies tóxicas de proteína tau solubles. Si bien, la secuencia exacta de los eventos moleculares que conduce al desarrollo de la enfermedad sigue siendo poco clara, los oligómeros solubles de A β y la formación resultante de placas amiloides y posteriormente enredos neurofibrilares se consideran características clave de la patogénesis de la enfermedad. El estrecho vínculo entre todos los determinantes genéticos de la producción de A β y EA es favorable a la hipótesis y es la base central para este gran enfoque en las estrategias anti-amiloideas para tratar la enfermedad.

Hemos mencionado que el Alzheimer presenta tres etapas: preclínica, prodrómica y demencia. Hasta ahora, en los sujetos en la etapa preclínica de la enfermedad del Alzheimer, a través de los biomarcadores de señalización se detecta la presencia de depósitos del péptido amiloide en el cerebro, y que están en alto riesgo de deterioro cognitivo. Por lo tanto, puede ser de interés, el estudio de los pacientes en esta etapa para poder actuar rápidamente frente a la enfermedad (Rowe y cols., 2010).

5.4. Hipotesis excitotóxica

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador y de hecho el sistema glutamatérgico está implicado en los acontecimientos excitotóxicos que tienen lugar en otras muchas patologías neurodegenerativas, tales como isquemia, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple entre otras. De acuerdo con la teoría excitotóxica la activación glutamatérgica de los receptores NMDA (N- Methyl- D- Aspartato) y/o AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico), conduce a una entrada masiva de calcio. Como resultado del aumento desmesurado de las concentraciones de calcio intraneuronal se inducen la activación de gran variedad de compuestos neurotóxicos que alteran y disminuyen la viabilidad neuronal, conduciendo en definitiva a la muerte neuronal.

Las aproximaciones terapéuticas que se están teniendo en cuenta se centran en el diseño de fármacos neuroprotectores, entendiendo por tales todas aquellas sustancias que disminuyen en definitiva la liberación de los aminoácidos excitadores controlando de esa manera sus efectos intracelulares. Así se pueden considerar como tales el desarrollo de antagonistas del receptor NMDA, antagonistas del receptor AMPA, bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de la sintasa del óxido nítrico, captadores de radicales libres, antagonistas de los canales de sodio, inhibidores de la liberación de glutamato o activadores de canales de potasio. Uno de los más estudiados es la memantina, que pasaremos a explicar ampliamente más adelante (Wiltfang y cols., 2001) .

5.5.Estrategias terapéuticas

5.5.1. Estrategia antimiloidea

Estas terapias están diseñadas principalmente para actuar sobre la producción del péptido A β , ya sea inhibiendo la enzima β -secretasa o usando otras estrategias como la eliminación de placas dentro del cerebro a través de la inmunoterapia.

5.5.1.1 Inmunoterapia pasiva anti-amiloidea

La inmunización con A β puede mejorar la patología amiloidea y conducir a mejoras cognitivas en modelos de ratón con la enfermedad del Alzheimer (Jack y cols., 2012). Esta idea se amplió para demostrar que la inmunización pasiva con anticuerpos A β puede ser igualmente eficaz por tanto que la inmunoterapia pasiva sigue siendo el enfoque principal para el tratamiento modificador de la enfermedad. Estos anticuerpos monoclonales se dirigen a diversos dominios del péptido A β y previenen la agregación o la eliminación acelerada.

El solanezumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el dominio medio del péptido A β y reconoce el monómero soluble, no fibrilar. La razón terapéutica es que puede ejercer un beneficio al secuestrar A β y eliminar las especies pequeñas solubles de A β que son tóxicas. En dos ensayos clínicos de Fase III, 2.052 personas con EA de leve a moderada fueron asignadas al azar para recibir infusiones intravenosas de 400 mg de solanezumab o placebo una vez al mes durante 80 semanas.

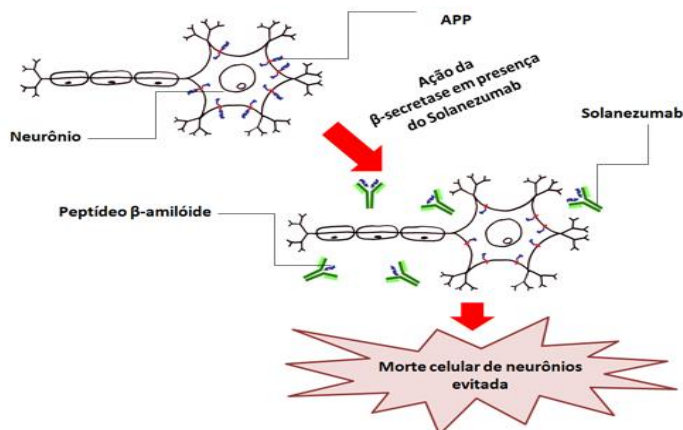


Figura 4. Actuación del Solanezumab sobre el péptido β -amiloide.

Fuente: <http://www.nanocell.org.br/solanezumab-no-combate-ao-alzheimer/>

El análisis de los datos fue realizado por el patrocinador del estudio y de forma independiente por el Alzheimer Disease Cooperative Study (ADCS). Solanezumab se consideró seguro, pero el tratamiento no mostró ninguna mejora en los primeros resultados de los ensayos ADAS-Cog11 y ADCS-ADL (medidas de escala de evaluación de la enfermedad del Alzheimer). Ese análisis vio una tendencia a la mejora de la cognición con solanezumab en personas con demencia leve, en ambos ensayos. El beneficio apareció tarde, aumentó con el tiempo, y se cree que es compatible con un efecto modificador de la enfermedad (Doody y cols., 2014).

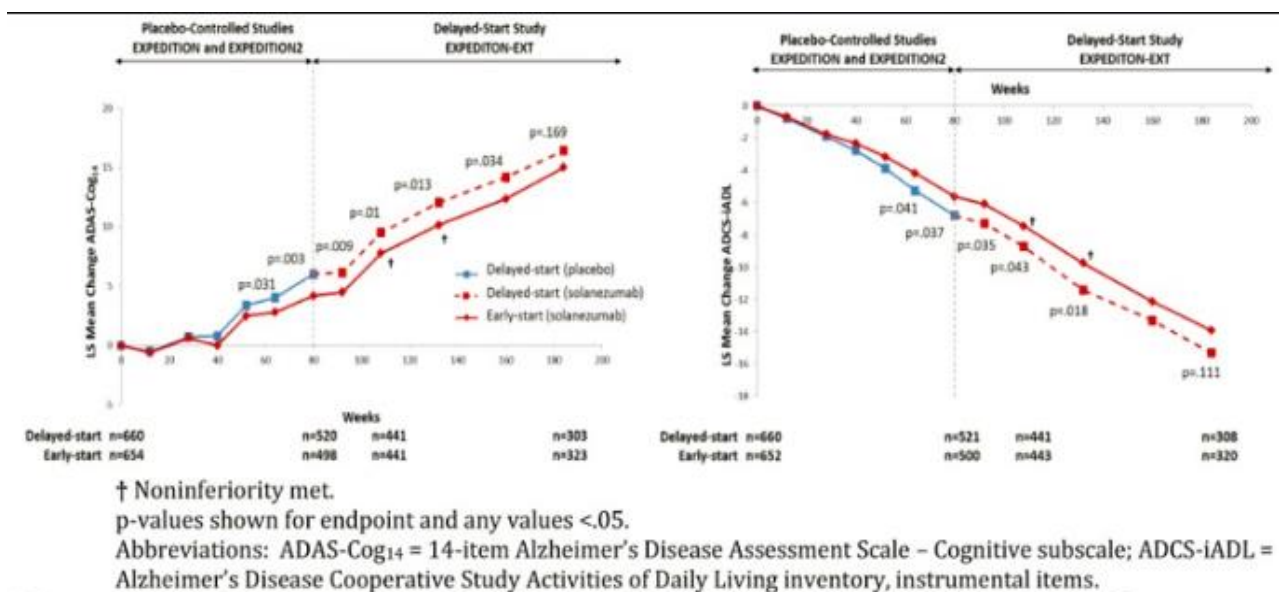


Figura 5. Análisis de inicio tardío de ADAS-Cog14 (imagen izquierda) y ADAS-iADL (imagen derecha) entre pacientes con tratamiento con solanezumab. Fuente: <http://www.fiercebiotech.com>

Crenezumab es un anticuerpo monoclonal. Se une a todas las formas de A β , incluyendo oligómeros y fibrillas. En el estudio ABBY, 122 pacientes con Alzheimer de leve a moderado fueron asignados al azar a recibir 300 mg de Crenezumab inyectado por vía subcutánea cada 2 semanas, mientras que 62 voluntarios recibieron placebo. Además, 163 pacientes fueron tratados con Crenezumab por vía intravenosa cada 4 semanas y 84 recibieron placebo. No se observó ninguna diferencia global entre el placebo y los grupos con el tratamiento. En el análisis de pacientes con una puntuación de Mini-Mental State Examination (método muy utilizado para detectar el deterioro cognitivo y vigilar su evolución en pacientes con alteraciones neurológicas) 20 a 26, es decir, el subgrupo más suave, la dosis intravenosa más alta produjo una disminución cognitiva, pero los resultados no tuvieron suficiente importancia.

En el estudio BLAZE , que incluía a personas con un biomarcador amiloide positivo, el tratamiento con Crenezumab intravenoso también se asoció con una tendencia general hacia la disminución cognitiva en aquellos con enfermedad leve, aunque este no fue el criterio principal de valoración del estudio (Cummings y cols., 2014).

Ensayos preclínicos de la EA

Como se mencionó anteriormente, se ha demostrado que las concentraciones de A β en el LCR disminuyen en la fase preclínica, lo que indica la deposición del péptido A β en el cerebro; y 15 años antes de que los síntomas clínicos sean notables estas placas A β son visibles en PET amiloide. Por lo tanto, la intervención tiene probabilidades de comenzar mucho antes y en pacientes que todavía no muestran síntomas de la enfermedad. El diseño y la realización de los ensayos preclínicos de la enfermedad requieren comprender los cambios en los biomarcadores, que sirven como indicadores de la patología de la enfermedad. Además, es necesario que haya una traducción de los cambios en la señal del biomarcador en una señal de eficacia. Actualmente hay cuatro ensayos clínicos en curso o que pronto se lanzarán para la prevención secundaria de la demencia del Alzheimer en la fase asintomática de la enfermedad. Estos son:

- i) Fármacos anti-amiloides en la enfermedad de Alzheimer asintomática (ensayo A4)
- ii) Unidad de Terapia de Red de Alzheimer dominada por herederos (DIAN-TU)
- iii) Iniciativa de prevención de la enfermedad de Alzheimer - Enfermedad de Alzheimer autosómica dominante - (API-ADAD)

iv) El ensayo ApoE4 de la Iniciativa de Prevención de Alzheimer (API).

El **ensayo A4** es un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que compara la administración de 400 mg de solanezumab con placebo administrado como infusiones una vez cada 4 semanas durante 3 años en aproximadamente 1.000 sujetos con EA preclínica. Estos pacientes presentan patología amiloide cerebral antes de la etapa de deterioro cognitivo clínicamente evidente.

El **ensayo DIAN-TU** incluirá a 160 portadores de mutaciones en sus unidades 30s, 40s o 50s, que van desde 15 años antes hasta 10 años después del inicio esperado de los síntomas. Los portadores de mutación serán asignados aleatoriamente para recibir uno de los tres fármacos en investigación o placebo; gantenerumab, solanezumab y un inhibidor de BACE (inhibidor oral de la enzima β -secretasa, enzima responsable de iniciar la generación de A β) aún no seleccionado, mientras que los no portadores recibirán un placebo. Algunos inhibidores BACE son: CTS-21166, LY2811376.

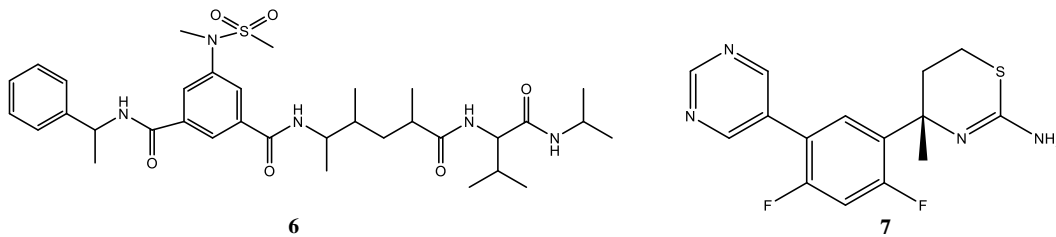


Figura 6. Estructura química de CTS-21166 (6) y LY2811376 (7).

El ensayo **API ADAD** está estudiando crenezumab versus placebo en portadores de mutación PSEN1 E280A preclínicos (asintomáticos). El ensayo API APOE4 probará dos fármacos, una inmunoterapia activa y un inhibidor BACE oral, e implicará a más de 1.300 adultos mayores cognitivamente sanos, de 60 a 75 años, con alto riesgo de desarrollar síntomas de Alzheimer porque son homocigotos para la apolipoproteína E4. Los participantes del ensayo recibirán la inmunoterapia activa, la medicación oral o un placebo (Baterman y cols., 2012).

5.5.2 Estrategias no anti-amiloides

Estas estrategias están destinadas principalmente a actuar sobre la proteína tau, y sobre la degeneración de las vías colinérgicas.

5.5.2.1.Estrategias Anti-tau

La comprensión actual de la función y la disfunción de la proteína tau se ha visto favorecida por el descubrimiento de mutaciones en el gen tau que son responsables de una serie de trastornos neurodegenerativos colectivamente denominados tauopatías, ya que se caracterizan por la presencia de depósitos agregados de proteína tau. La atrofia regional cerebral resultante ayuda a definir la sintomatología clínica observada en cada forma de tauopatía. En la enfermedad del Alzheimer hay una atrofia medial temporal.

A pesar de su papel crítico en la enfermedad neurodegenerativa, las terapias dirigidas a la proteína tau no han progresado tan rápidamente como las que apuntan hacia el péptido A β , probablemente porque los agregados de la proteína tau se encuentran intraneuronales, lo que complica el objetivo (Sigurdsson, 2009). Recientemente se ha aprovechado la inmunoterapia para dirigirla hacia la proteína tau en modelos de ratón con resultados prometedores. Otro reto en la investigación terapéutica basada en tau es la falta de comprensión de qué formas de proteína tau son neurotóxicas.

Las inmunizaciones pasivas y activas frente a la proteína tau se han analizado usando varias cepas de ratón diferentes. En los resultados del primer informe realizado con un péptido tau fosforilado de 30 aminoácidos, un efecto sobre las proporciones de proteína tau soluble e insoluble, es una reducción de la formación de los filamentos helicoidales, así como beneficios funcionales en las pruebas de comportamiento para esos ratones.

Curiosamente, más de una docena de proteínas quinasas pueden fosforilar tau in vitro y en las neuronas. El desequilibrio entre las actividades de quinasas y fosfatasas también puede contribuir a la hiperfosforilación de la proteína, observada en tauopatías. Por lo tanto, un enfoque terapéutico podría ser inhibir las proteínas tau quinasas, la prevención de fosforilación tau independientemente de la etiología subyacente.

5.5.2.2. Estrategias colinérgica

La hipótesis de disfunción colinérgica asociada al envejecimiento cerebral, podría asociarse también a la degeneración de las vías colinérgicas, por lo que rápidamente se elaboraron estrategias de terapias de compensación.

Los primeros intentos realizados con la administración de colina o lecitina fueron decepcionantes, al no asegurar un aumento significativo y prolongado de los niveles de acetilcolina (AC). Disponemos de información científica suficiente sobre la función que ejerce la acetilcolina como neurotransmisor implicado en los procesos de la memoria, vinculándose su disfunción a la enfermedad.

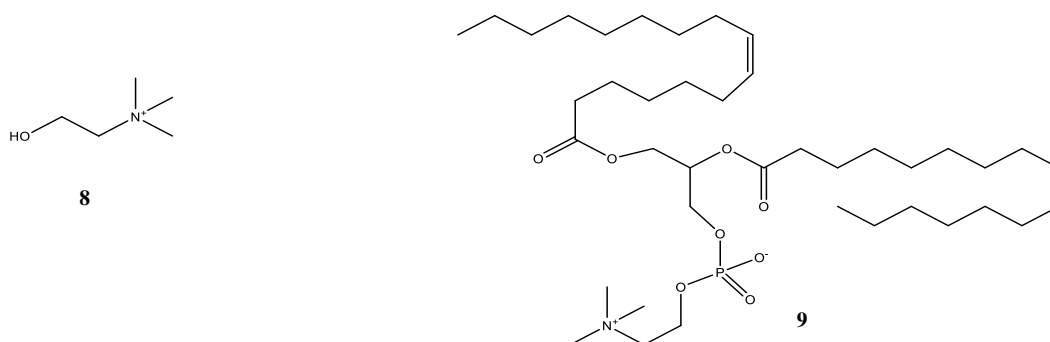


Figura 7. Estructura química de la colina (8) y lecitina (9).

Una baja concentración de acetilcolina en las áreas del hipocampo, córtex cerebral y en otras áreas del SNC, así como a la disminución de receptores colinérgicos están relacionados con el aumento de las placas seniles en las áreas corticales y con la gravedad de la demencia. Estos hallazgos apoyan la hipótesis terapéutica de que el aumento y la restauración de dicha actividad podría mejorar significativamente el déficit de memoria y de otras funciones cognitivas moduladas por el proceso amnésico.

Las estrategias para mejorar el déficit colinérgico se basan en la interacción directa con la vía colinérgica, mediante inhibidores de la AC y con agonistas muscarínicos o nicotínicos; en estimular la función colinérgica con precursores y moduladores de la liberación y almacenamiento de AC, y proteger la neurona colinérgica con neuropéptidos y factores tróficos (factores de crecimiento). Cabe considerar el empleo de compuestos que solos o en combinación con inhibidores de la ACE o fármacos agonistas selectivos sean capaces de aumentar la neurotransmisión colinérgica.

Una de las alternativas que más se ha investigado es la utilización de inhibidores de las enzimas acetilcolinesterasa (ACE) y butirilcolinesterasa (BuCE) capaces de aumentar la concentración de AC. No obstante, las futuras propuestas farmacológicas en la enfermedad no se focalizan en la acción sobre un solo neurotransmisor, si no en la modificación de varios neurotransmisores y otros agentes implicados en su etiopatogenia, ampliando y abriendo nuevas posibilidades terapéuticas dirigidas a la estabilización del flujo sanguíneo cerebral y del consumo energético neuronal, así como frenar, reducir o revertir el acúmulo del péptido beta-amiloide y las alteraciones estructurales.

Otros componentes de acción colinérgica han aparecido en el escenario terapéutico de la enfermedad del Alzheimer. Esta segunda generación de anticolinesterásicos, de la que el donepezilo marcará el perfil terapéutico, son la rivastigmina y el metrifonato. En España ya están autorizados y comercializados tacrina, donepezilo y rivastigmina (Schneider, 2001).

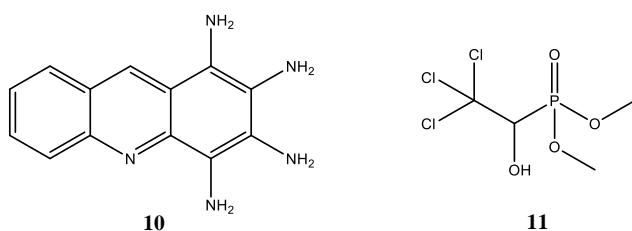


Figura 8. Estructura química de la tacrina (10) y metrifonato (11).

5.5.2.3. Otros mecanismos

CERE-110 es un producto de terapia génica diseñado para administrar el factor de crecimiento nervioso (NGF). Se compone de un vector viral adeno-asociado que porta el gen para el NGF y se inyecta neuroquirúrgicamente. NGF es una proteína neurotrófica que puede mejorar la función de las neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert (NBM), prevenir su muerte, y aumentar la producción de acetilcolina (Hefti, 1986).

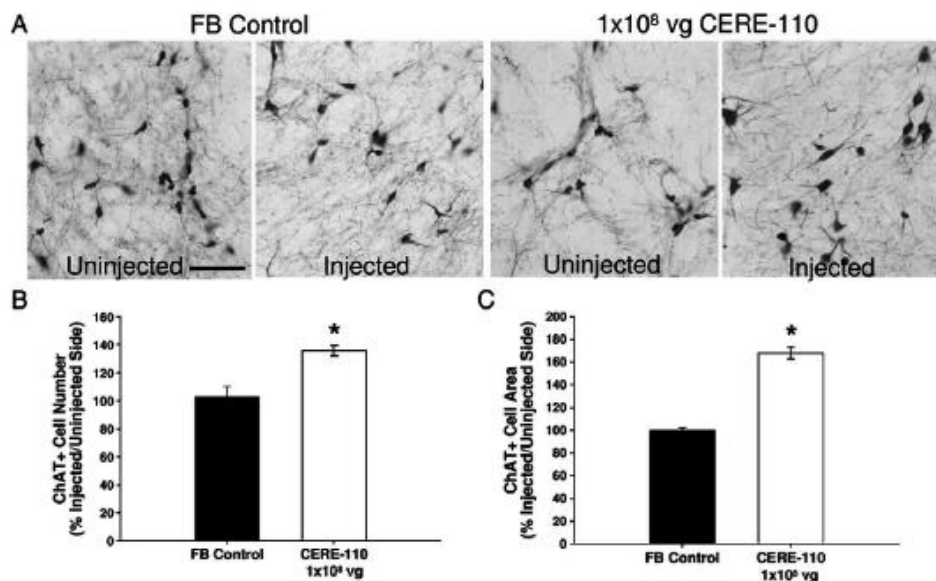


Figura 9. Bioactividad de CER E-110 en neuronas colinérgicas del cerebro anterior basal NBM en una rata envejecida. (A) células inmunostimuladas ChAT positivas en el NBM donde se inyectó el tampón control (FB) y CER E-110 inyectado en cerebro de rata envejecido. La inyección de FB o CER E-110 se realizó en el lado derecho, mientras que el lado izquierdo se mantuvo sin inyectar a efectos de comparación. (B) El número de neuronas NBM de ratas maduras positivamente teñidas para ChAT está significativamente aumentado en cerebros donde se inyectó CER E-110 en comparación con los controles inyectados con FB. (C) El área de células de neuronas inmunotransferentes NBM ChAT de edad madura aumentó significativamente en cerebros inyectados con CER E-110 en comparación con los controles inyectados con FB. Las barras de error representan el error estándar de la media (SEM). * $p < 0,05$. Barra de escala = 100 μ m. Vg = genomas vectoriales.

Fuente: Hefti F. Nerve growth factor promotes survival of septal cholinergic neurons after fimbrial transections. *J Neurosci.* 1986; 6: 2155–62.

Por otro lado, el receptor de los productos finales de glicación avanzada (RAGE) está implicado en la patogénesis de la enfermedad; y la interacción sostenida de A β con RAGE en la barrera hematoencefálica, o en células neuronales o microgliales, es un elemento importante de la formación de la placa amiloide y la disfunción neuronal crónica. TTP488 es un nuevo antagonista, de pequeño tamaño, de RAGE por vía oral. El ADCS llevó a cabo un ensayo de Fase II de 18 meses con 399 sujetos que presentaban la enfermedad de leve a moderada. En un análisis provisional, cuando el 50% de los sujetos habían completado la visita de 6 meses, una dosis alta (20 mg) se asoció con confusión, caídas y una mayor disminución de ADAS-cog, y se interrumpió. Un segundo análisis comparó grupos a dosis bajas (5 mg) y un placebo aproximadamente 12 meses después de que todos los sujetos fuesen asignados al azar.

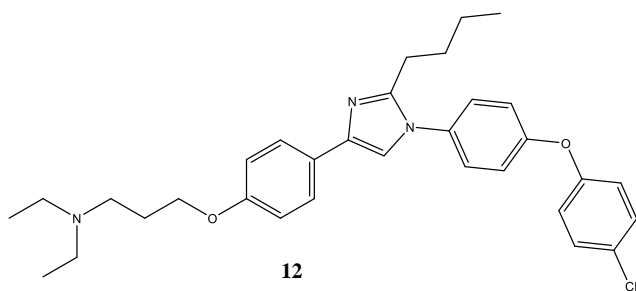


Figura 10. Estructura química del TTP488 (12).

Los resultados del análisis no fueron de gran trascendencia y el tratamiento se interrumpió. Sin embargo, el examen de seguimiento realizado después de suspender el tratamiento sugirió un posible beneficio clínico para la dosis baja. Se está considerando un ensayo de Fase III que usa la dosis de 5 mg en EA leve.

El clorhidrato de enceniclina es un agonista selectivo parcial del receptor de acetilcolina α -7 nicotínico (α 7-nAChR) (Prickaerts y cols., 2012). La función colinérgica disminuye en la enfermedad de Alzheimer y las terapias con inhibidores de la acetilcolinesterasa aprobadas actualmente mejoran modestamente los déficits cognitivos en los pacientes con Alzheimer por medio de impulsar la transmisión colinérgica. El EVP-6124 (clorhidrato de enceniclina) se trasladó a la Fase III para el Alzheimer. En octubre de 2013, se iniciaron dos ensayos de Fase III donde participaron 790 pacientes en cada ensayo con demencia de leve a moderada y que ya tomaban un inhibidor de la acetilcolinesterasa. Los ensayos compararon dos dosis fijas, no reveladas, de EVP-6124.

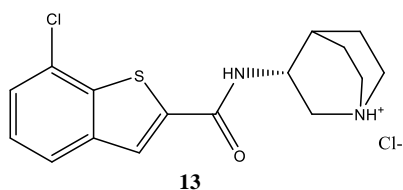


Figura 11. Estructura química del clorhidrato de enceniclina (EVP-6124) (13).

Dado que los pacientes con EA muestran una reducción de la señalización de insulina en el cerebro y la diabetes aumenta el riesgo de desarrollar demencia, existen muchos enfoques para aumentar la insulina en el cerebro.

Recientemente, un estudio en fase II de cuatro meses donde se administraba de forma intranasal insulina en pacientes con principio de la EA mostró mejoría de la función

cognitiva. El factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) también se considera un tratamiento para trastornos neurodegenerativos. Sin embargo, MK-677 (mesilato de ibutamoren) (figura 12)), un potente inductor de la secreción de IGF-1, no benefició a los pacientes con EA.

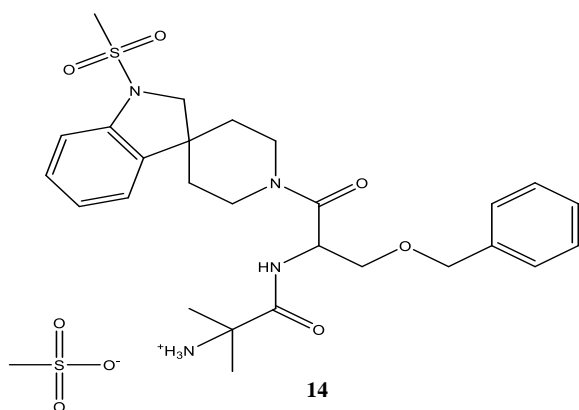


Figura 12. Estructura química del mesilato de ibutamoren (14).

Se está llevando a cabo un ensayo clínico para evaluar la relación entre los niveles de IGF-1 y el estado cognitivo en pacientes con EA. Los fármacos que modulan la señalización de insulina también han sido estudiados, sin embargo, la rosiglitazona y la pioglitazona, ambos agonistas del receptor- γ activado por proliferador de peroxisoma (PPAR γ), no mostraron beneficios significativos en pacientes con EA leve a moderada (Strobel, 2006).

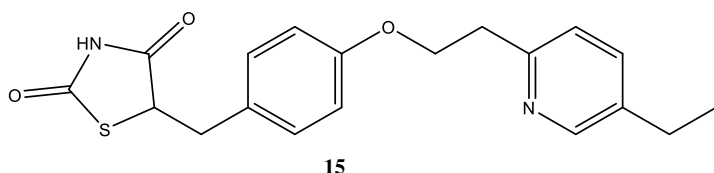


Figura 13. Estructura química de la pioglitazona (15).

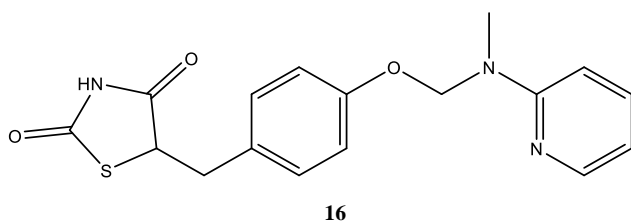


Figura 14. Estructura química de la rosiglitazona (16).

En agosto de 2013, Takeda y Zinfandel Pharmaceuticals comenzaron 'Mañana', un ensayo de Fase III en el que participaron 5.800 pacientes cognitivamente normales y que se probó durante 4 años. El estudio tiene dos metas diferenciadas. Una es evaluar

con exactitud un diagnóstico basado en los genes ApoE y TOMM40, desarrollado por Zinfandel, donde se predice el riesgo de una persona de desarrollar un deterioro cognitivo leve debido a la demencia en un plazo de 5 años. La otra es evaluar la capacidad de la pioglitazona para retrasar este diagnóstico en personas consideradas de alto riesgo. El ensayo se está desarrollando conjuntamente como un diagnóstico complementario para el tratamiento preventivo. Los participantes con alto riesgo de desarrollar un deterioro cognitivo leve debido a la EA son asignados al azar para ser tratados con pioglitazona o placebo y los participantes de bajo riesgo reciben placebo.

Además de las terapias vistas anteriormente, existen otras basadas en otras teorías. Dimebon, que se desarrolló como un antihistamínico no selectivo, inhibe débilmente la acetilcolinesterasa. También inhibe los receptores de NMDA y los canales de calcio controlados por voltaje, pero su actividad neuroprotectora deriva principalmente debido a la mejora de la función mitocondrial. Un ensayo en fase II en 2007 mostró esta clara mejoría.

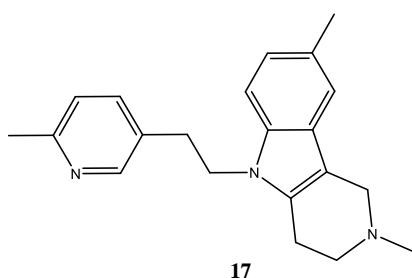


Figura 15. Estructura química del Dimebon (17).

Agent	Phase	Mechanism of action
Dimebon**	III	Enhancement of mitochondria function
Insulin (intranasal)	II	Increase insulin signal
Ginkgo biloba**	III	Neuroprotection
Huperzine A	II	Neuroprotection and acetylcholine inhibition
Atorvastatin**	III	Cholesterol-lowering
NSAID**	III	Preventing inflammation in brain
MK-0952	II	Phosphodiesterase 4 inhibitor
PF-0447943	I	Phosphodiesterase 9A inhibitor
Vitamin E*	III	Anti-oxidation
Omega-3*	III	Unsaturated fatty acid

Figura 16. Otros fármacos usados en otras teorías.

Fuente: Kivipelto M, Solomon A. Cholesterol as a risk factor for Alzheimer's disease - epidemiological evidence. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2006; 185:50-57.

El ginkgo biloba es una hierba ampliamente utilizada para prevenir y tratar trastornos en el envejecimiento de las personas. Sin embargo, los ensayos realizados durante seis

años (2002-2008) demostraron que las dosis normalizadas diarias de extracto de hoja de ginkgo biloba no retrasaban el desarrollo de la EA en 1.545 personas mayores las cuales habían sido tratadas.

Por otro lado, debemos saber que los niveles elevados de colesterol están asociados con el riesgo de padecer la EA (Kivipelto, Solomon, 2006) y se han sugerido estatinas reductoras del colesterol para reducir el riesgo de sufrir el Alzheimer. Se utilizó un modelo de ratón transgénico para demostrar que un alto nivel de colesterol aumenta la producción de A β . Sin embargo, los estudios clínicos sobre el tratamiento con estatinas en pacientes con demencia no han producido ningún efecto beneficioso hasta el momento. La atorvastatina no mostró ningún beneficio en los ensayos de fase III y los ensayos con pitavastatina o simvastatina para la prevención y tratamiento de la EA están en curso.

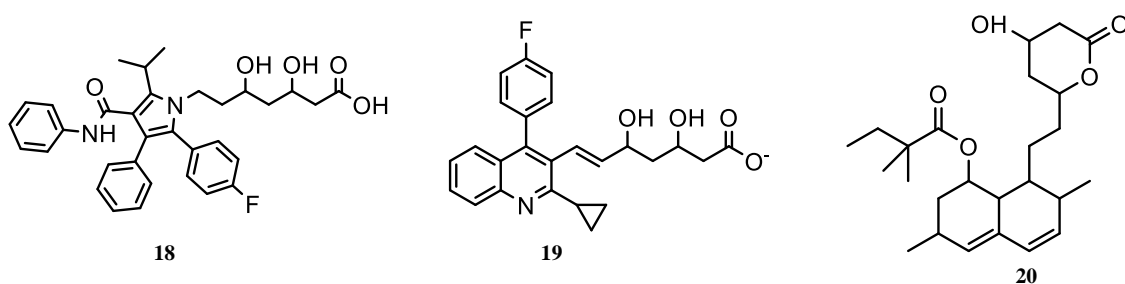


Figura 17. Estructura química de la Atorvastatina (18); Pitavastatina (19); Simvastatina (20).

Los datos epidemiológicos y un modelo de neuroinflamación de la EA sugieren que los AINE también pueden ser eficaces para el tratamiento y la prevención de la enfermedad.

Para encontrar la relación entre los AINE y la EA se realizaron cuatro estudios clínicos prospectivos y mostraron un riesgo reducido de EA tras el tratamiento con AINE. Sin embargo, los ensayos aleatorios, doble ciego, con grupos placebo no demostraron que el uso de AINE sea un tratamiento efectivo para la prevención de la enfermedad.

ADAPT (Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) fue un ensayo multicéntrico, financiado por el NIH (National Institutes of Health), de prevención primaria, aleatorizado, controlado con placebo que se diseñó para abordar la cuestión de si los AINE podrían prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad del Alzheimer, con los objetivos secundarios de determinar si los tratamientos del estudio podrían atenuar el deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento.

Los fármacos probados fueron celecoxib (Celebrex®, Pfizer) y naproxeno sódico (Aleve®, Bayer) (Curtis y cols., 2009)

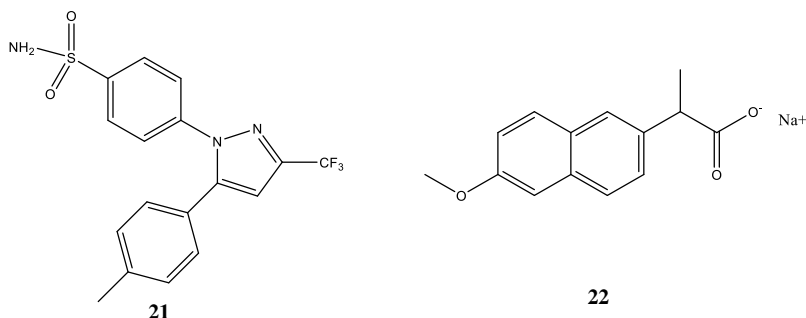


Figura 18. Estructura química del Celecoxib (21) y Naproxeno sódico (22).

Los tratamientos del estudio y los programas de dosificación elegidos en último término se muestran en la figura 19.

No. enrolled	Treatment	Dosage
719	Naproxen sodium; Nap (Aleve®, Bayer)	220 mg b.i.d. (blue tablet/blue label) and placebo matched to celecoxib (white tablet/white label), given orally; 4 tablets / day
726	Celecoxib; Cel (Celebrex®, Pharmacia)	200 mg b.i.d. (white tablet/white label) and placebo matched to naproxen (blue tablet/blue label), given orally; 4 tablets / day
1,083	Placebo (PLBO)	Placebo matched to naproxen (blue tablet/blue label) and placebo matched to celecoxib (white tablet/white label), given orally; 4 tablets / day

Figura 19. Tto y dosificación de los fármacos elegidos.

Fuente: Curtis L, Lee D, y cols. *Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): Design, methods, and baseline results. Alzheimers Dement.* 2009; 5: 93-104.

Por otro lado, los inhibidores de la enzima fosfodiesterasa-4 muestran también actividades neuroprotectoras y neuroregenerativas en un modelo de ratón con EA. El compuesto MK-0952 completó los ensayos de fase II en pacientes con EA leve a moderada, pero los resultados no se han publicado y no se están llevando a cabo más ensayos clínicos. PF-04447943, que es un inhibidor selectivo de la enzima fosfodiesterasa 9A, se ensayó para determinar su eficacia terapéutica. La Fase I se completó y actualmente los pacientes con Alzheimer están siendo tratados para llevar a cabo ensayos en fase II.

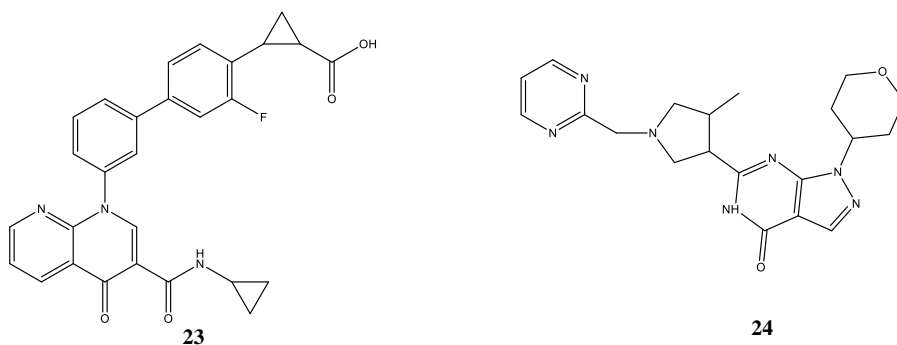


Figura 20. Estructura química de MK-0952 (23); PF-04447943 (24).

Debemos tener en cuenta que las mujeres tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad del Alzheimer que los hombres. Podría ser debido a cambios en la regulación hormonal después de la menopausia. La modulación de hormonas se ha sugerido como un tratamiento para la EA en mujeres. Raloxifeno, un receptor selectivo de estrógeno, se puso a prueba para la prevención de la disminución cognitiva en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Una dosis alta (120 mg / día) de raloxifeno redujo el riesgo de deterioro cognitivo leve.

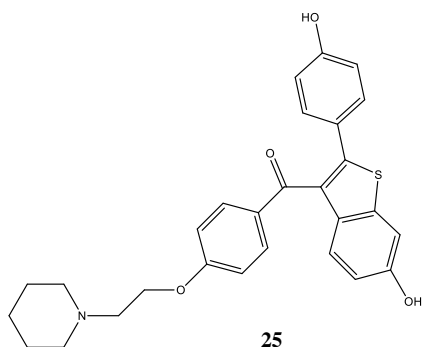


Figura 21. Estructura química del Raloxifeno (25).

También se han sugerido terapias para enfermedades neurodegenerativas basadas en células madre (Sugaya, Merchant, 2008) y se han intentado llevar a cabo otros enfoques que implican el uso de ácidos grasos poliinsaturados de la vitamina E u omega-3, pero los resultados no fueron concluyentes.

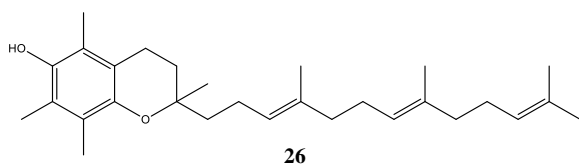


Figura 22. Estructura química de la vitamina E (26).

El resveratrol, un compuesto fenólico derivado de la uva y el vino tinto, tiene efectos neuroprotectores y ha sido sugerido para la terapia de esta enfermedad (Wonjin, Ilho, 2010).

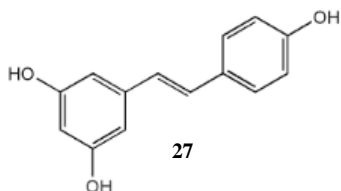


Figura 23. Estructura molecular del resveratrol (27).

5.5.2.4. Estrategia frente a la excitotoxicidad

Como estrategia frente a la excitotoxicidad uno de los compuestos en estudio es la memantina, que es un antagonista no competitivo del receptor NMDA que presenta afinidad moderada. Fue descubierto en 1968 y fue patentado por Eli Lilly. Posteriormente, Merck lo desarrolló en colaboración con Neurobiological Technologies (Windholz, 2006).

Antes de la aprobación de la memantina, el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer se limitó al uso de los inhibidores de la colinesterasa (ChEI) para aquellos pacientes que tenían la enfermedad en la etapa de leve a moderada.

Un aspecto importante a considerar del receptor NMDA es que presenta un papel importante en el aprendizaje y la memoria, a través de un mecanismo conocido como potenciación a largo plazo (LTP). La LTP está mediada por el neurotransmisor glutamato a través del receptor NMDA. Los receptores de NMDA se pueden encontrar distribuidos a través del cerebro y poblan densamente las dendritas de las células piramidales en el hipocampo y la corteza (áreas que se sabe están involucradas en la cognición, el aprendizaje y la memoria). Además de la relación entre LTP y el aprendizaje, los niveles elevados de glutamato se asocian con excitotoxicidad (Koh y cols., 1990).

Se ha demostrado que la administración crónica de bajas dosis de compuestos que son agonistas de los receptores NMDA producen apoptosis mientras que altas dosis producen necrosis. También se ha descubierto que la activación de los receptores de glutamato inducen la liberación de glutamato. Por lo tanto, puede producirse una gran acumulación de glutamato y eso conlleva a una acumulación masiva de Ca (II), dando

lugar a la apoptosis. Además se ha observado que la formación de las placas beta amiloideas aumentan la vulnerabilidad de una neurona a la excitotoxicidad. Estas placas, como ya hemos dicho, son una característica patológica de la enfermedad e inducen la despolarización de los astrocitos, la acumulación extracelular de glutamato y deposición intracelular de Ca (II). Por lo tanto, la toxicidad producida por el glutamato constituye un objetivo excelente para el tratamiento de la EA.

En condiciones fisiológicas, el glutamato liberado por las neuronas es metabolizado por las células vecinas. Cuando estas vías se paran, el glutamato acumulado sobreexcita el receptor NMDA e induce la patología característica de las enfermedades neurodegenerativas. Estos receptores NMDA actúan como un canal de iones de calcio [II] que se activa cuando está unido por glicina, glutamato y /o NMDA. Sin embargo, el canal sólo funciona cuando la membrana celular se despolariza, debido a que hay un bloqueo del canal por el ion magnesio [II]. Esto evita la presencia de Ca (II) cuando la neurona está en reposo. En condiciones patológicas, el Mg (II) abandona el canal y el metabolismo neuronal es inhibido, conduciendo a la muerte celular.

Cuando esto sucede, el flujo de Ca (II) no tiene restricciones durante un período de tiempo más largo de lo normal y la presencia de Ca (II) conlleva a una alteración de la función celular, conduciendo a la muerte celular a través de radicales libres o a través de la sobrecarga de las mitocondrias, dando como resultado la formación de radicales libres, la activación de caspasas y la liberación de factores inductores de apoptosis.

Los compuestos que son antagonistas del NMDA presentan distinta afinidad y distinto sitio de acción en el receptor, dando lugar a diferentes alteraciones al canal. Independientemente del mecanismo de acción, los antagonistas disminuyen la permeabilidad del canal y previenen la afluencia de Ca (II). Así, los antagonistas de los receptores NMDA se consideran posibles agentes neuroprotectores y terapias potenciales para la enfermedad (Lipton, Paradigm, 2006).

La mayoría de los antagonistas de NMDA son competitivos y no son bien tolerados por los pacientes debido a los efectos secundarios que producen, como alucinaciones o síntomas de tipo esquizofrenia. Su papel en la cognición, la memoria y el aprendizaje hacen necesario que cualquier fármaco que utilice el receptor de NMDA como diana, tenga que mantener la función fisiológica para que sea terapéuticamente útil.

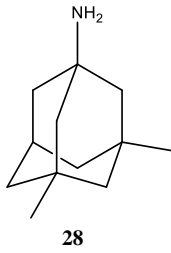


Figura 24. Estructura química de la memantina (28).

La memantina es un antagonista de unión rápida que se une al canal de manera de pseudo primer orden y se disocia del receptor rápidamente y de una manera independiente de la concentración (Chen, Lipton, 1997).

Esto hace que la dosis afecte a la unión de la memantina con el receptor pero no afecte a su eliminación y por tanto los efectos secundarios que produce son mínimos. En comparación con otros antagonistas, la memantina tiene una duración de acción mucho más rápida y por lo tanto tiene menos efecto en los mecanismos fisiológicos. Por esta razón, la memantina ofrece muchas ventajas en la terapia de la enfermedad neurodegenerativa porque preservará la función fisiológica.

Además, la naturaleza no competitiva del mecanismo de acción de la memantina hace que su actividad antagonista sea más potente en áreas con una cantidad de receptores NMDA activados elevada. El mecanismo de acción de la memantina es también dependiente de voltaje, lo que lleva a la eliminación del bloqueo de memantina por despolarización de la membrana. Todas estas características hacen de la memantina un gran candidato para el tratamiento de la patología inducida por la excitotoxicidad (Bresink y cols., 1996).

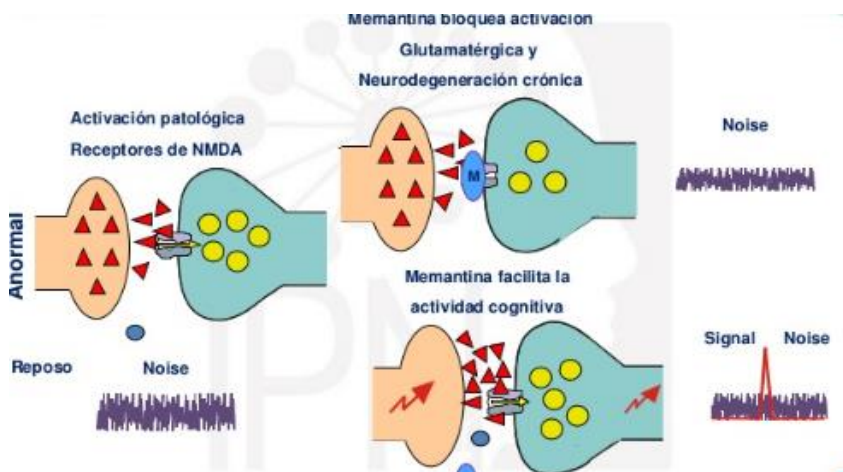


Figura 25. Mecanismo de acción de la memantina.

Fuente: <https://es.slideshare.net/ipneurociencias/nuevas-terapias-en-enfermedad-de-alzheimer>.

En varios estudios se encontró que la memantina previene la muerte neuronal inducida por mecanismos excitotóxicos. En 2003, la memantina fue aprobada para el tratamiento de la enfermedad de moderada a grave en los Estados Unidos y en Europa y su aprobación permite su uso tanto sola como en combinación con ChEI.

En un ensayo controlado con placebo, los pacientes fueron seleccionados de acuerdo con los criterios del DSM-III, un Mini-Mental State Examination (MMSE). Se le administró a los sujetos 10 mg / día (la mitad de la dosis recomendada actual) de memantina durante 12 semanas, los resultados demostraron una mejoría significativa en los parámetros globales y funcionales. También utilizaron el D-test de Ferm como una variable secundaria para determinar la eficacia del fármaco y encontraron que los pacientes tratados mejoraban su funcionalidad, sin embargo no se encontró mejoría en la conducta. Los resultados finales, demostraron que la memantina podía ser una buena elección a la hora de tratar el Alzheimer con un nivel de demencia de moderada a grave.

En 2003, Reisberg y sus colaboradores realizaron un estudio similar en una consulta externa. Utilizaron criterios de selección similares con la finalidad de satisfacer los criterios de diagnóstico del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Comunicativos y Accidente Cerebral y la Asociación de Enfermedades de Alzheimer y Trastornos Relacionados (NINCDS-ADRDA). Administraron una dosis de memantina de 10 mg dos veces al día durante 28 semanas en 32 centros de EE.UU. Los pacientes que recibieron memantina mostraron beneficios significativos en comparación con aquellos que habían recibido el placebo. Los pacientes que recibieron memantina también mostraron mejoría significativa respecto al placebo en el ADCS-ADLsev. Estos resultados confirmaron los resultados del estudio anterior y además se obtuvieron mejores resultados cognitivos para aquellos pacientes que recibieron memantina.

El tercer y último estudio sometido a la FDA fue para una terapia donde se combinaba memantina y donepezilo. Tariot y cols llevaron a cabo un ensayo donde participaron 404 pacientes ambulatorios que ya estaban siendo tratados con donepezilo, de 37 centros estadounidenses durante 24 semanas con 322 pacientes que completaron el ensayo. Los pacientes fueron seleccionados según los criterios de diagnóstico de NINCDS-ADRDA. Todos los pacientes mantuvieron su tratamiento con donepezilo a la mitad de dosis y se le añadió de forma aleatoria memantina y a otra mitad de pacientes

se les trató con el placebo. Al final del estudio, se encontraron beneficios significativos en todas las medidas tanto en una valoración inicial como en una secundaria a favor de la combinación donepezilo / memantina versus donepezilo / placebo.

La terapia combinada es una elección prometedora de terapia para pacientes con la enfermedad del Alzheimer de moderada a grave. Actualmente no está aprobado el uso de memantina para tratar la enfermedad en su fase más leve por lo que los ChEI son la elección principal para el tratamiento. Se ha demostrado que el cambio de un ChEI a la memantina es bien tolerado por parte del paciente, pero pueden lograrse mejores resultados en pacientes que reciben memantina combinada / ChEI, por lo que los médicos deben agregar memantina al plan de tratamiento del paciente sin acabar con el tratamiento de ChEI (Van Dyckm Schmitt, 2006).

6. CONCLUSIÓN

Aunque los fracasos de los fármacos frente la enfermedad del Alzheimer son debidos posiblemente porque los fármacos probados carecían de un objetivo suficiente o había efectos tóxicos , los esfuerzos llevados a cabo para conseguir nuevos fármacos en el mercado se han visto obstaculizados por una falta de información sobre la patogénesis de enfermedad, la etiología multifactorial y la fisiopatología compleja de la enfermedad, la naturaleza lentamente progresiva de la EA , y el alto nivel de comorbilidad que hay en la población de edad avanzada. Existen otros desafíos en el entorno de los ensayos clínicos, debido a que los síntomas clínicos que se manifiestan no son evidentes hasta que se ha producido un daño considerable en el cerebro. Es difícil establecer y coordinar redes de ensayos clínicos a nivel global y la participación y la coordinación de los sujetos a la hora de ensayar las distintas estrategias, supone una complicación a la hora de realizar el ensayo (Andrieu y cols., 2015).

Cuando se realiza un ensayo clínico con el agente de estudio, una vez que se lleva a cabo el desarrollo preclínico y la caracterización inicial del agente, la Fase 1 dura aproximadamente 13 meses, la Fase 2 aproximadamente 28 meses y la Fase 3 aproximadamente 51 meses, seguida de una revisión regulatoria de aproximadamente 18 meses. Incluyendo el desarrollo preclínico, el tiempo de desarrollo total llega a 160 meses (más de 9 años). El coste de desarrollar una terapia para la enfermedad, incluyendo el coste de los fracasos, se estima en \$ 5.7 mil (Scott y cols., 2013).

Para saber si es posible tener una terapia para 2025, podemos trabajar hacia atrás a partir de 2025 (Figura 26). Si la línea del tiempo actual permanece sin cambios, la aprobación de una terapia para 2025 requiere que el agente esté bajo revisión regulatoria para 2023/2024. Por lo tanto, los estudios de la Fase 3 tendrán que comenzar antes de 2019 para tener tiempo suficiente para contratar y llevar a cabo el ensayo y el análisis, y la Fase 2 tendrá que comenzar en 2016/2017. Por lo tanto, para su aprobación para el 2025, los agentes de la terapia deben estar en la Fase 1 ahora, y la mayoría de los compuestos con una probabilidad de éxito para 2025 estarán actualmente en la Fase 2 o 3 (Henley y cols., 2014).

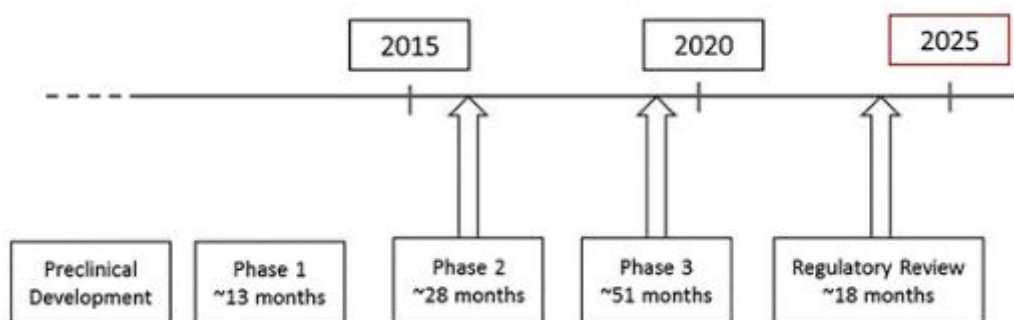


Figura 26. Plazo actual para el desarrollo clínico de fármacos modificadores de la enfermedad para su aprobación en 2025.

Fuente: Henley DB, Sundell KL, Sethuraman G, Dowsett SA, May PC. Safety profile of semagacestat, a gamm-secretase inhibitor: IDENTITY trial findings. *Curr Med Res Opin.* 2014; 10:2021–32.

A medida que los esfuerzos continúan hacia la caracterización y diagnóstico de la enfermedad del Alzheimer en sus primeras etapas, existe una mayor confianza de que tendremos un fármaco modificador de la enfermedad que cumpla con el objetivo deseado. Se están llevando a cabo enormes esfuerzos para evaluar diferentes mecanismos de acción a lo largo de las distintas etapas de la enfermedad: fases preclínica, prodromal y de demencia (Figura 27). El progreso en la comprensión del desarrollo de las anormalidades de la proteína tau en relación con la deposición de A β y el poder detectar la aparición de los síntomas con nuevas técnicas de imagen ha abierto nuevas vías para la investigación terapéutica. Los nuevos compuestos dirigidos a la proteína tau, incluyendo inmunoterapias pasivas, están avanzando hacia estudios

clínicos humanos. En conjunto, estos esfuerzos ofrecen una mayor esperanza para tratar esta enfermedad neurodegenerativa implacable (Rafii, Aisen, 2015).

Drug	Mechanism of action	Phase of development	Stage of disease
Solanezumab	A β – Passive Immunization	III	PRE, MD
Crenezumab	A β – Passive Immunization	II	PRE, MD
BIIB-037	A β – Passive Immunization	III	PRO, MD
ACI-Anti-Tau Ab	Tau – Passive Immunization	I	MMD
MK-8931	BACE Inhibition	II/III	PRO, MD
ACC-001	A β – Active Immunization	II	MMD
ACI-24	A β – Active Immunization	II	MMD
CAD-106	A β – Active Immunization	II	MMD
ACI-35	Tau – Active Immunization	I	MMD
ACI-24	Tau – Active Immunization	II	MMD
NGF	Neuroprotectant	II	MMD
TTP-488	RAGE Inhibitor	III	MMD
EVP-6124	Cholinergic agonist	II	MMD
AZD0530	Fyn kinase inhibitor	II	MD
Pioglitazone	PPAR- γ agonist	III	PRE

Figura 27. Programas de desarrollo de fármacos para la enfermedad de Alzheimer

Fuente: Rafii M, Aisen P. *Advances in Alzheimer's Disease Drug Development*. BMC Medicine. 2015; 45:1416–2.

7. GLOSARIO

- AC: Acetilcolina
- AChEI: Enzima Acetilcolinesterasa
- ADAPT : Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial
- ADAS-Cof14 y ADAS-iADL: medidas de escala para la evaluación del grado de Alzheimer.
- ADCS: Alzheimer Disease Cooperative Study
- AEMPS: Agencia Española Del Medicamento Y Productos Sanitarios
- AINE: Antiinflamatorios No Esteroides
- API: Iniciativa De Prevención Del Alzheimer.
- API-ADAD: Iniciativa de prevención de la enfermedad del Alzheimer- Enfermedad del Alzheimer Autosomica Dominante.
- APP: Proteína Precursora Amiloide
- A β : Péptido β -Amiloide
- BACE: Inhibidor Oral de la enzima β -Secretasa.
- DIAN-TU: Unidad de Terapia de Red de Alzheimer dominada por herederos
- EA: Enfermedad del Alzheimer
- ELA: Esclerosis Lateral Amiotrofica
- EVP-6124: Clorhidrato De Enceniclina
- FDA: Food and Drug Administration
- IGF-1: Factor De Crecimiento similar a la Insulina-1.
- LCR: Líquido Cefalorraquídeo
- LTP: Potenciación a Largo Plazo.
- MMSE: Mini-Mental State Examination
- NFT: Ovillos Neurofibrilares Intracelulares
- NGF: Factor de Crecimiento Nervioso.
- NIH: National Institutes of Health
- NINCDS-ADRDA: Instituto Nacional De Trastornos Neurológicos Y Comunicativos Y Accidente Cerebral Y La Asociación De Enfermedades De Alzheimer Y Trastornos Relacionados.
- NMB: Núcleo Basal De Meynert
- NMDA: N-Metil- D- Aspartato.
- PET: Tomografía Por Emisión De Positrones
- PPAR γ : Proliferador de peroxisoma
- RAGE: Receptor De Los Productos Finales De Glicación Avanzada
- SIB: Batería de Deterioro Severo.

8. BIBLIOGRAFIA

- Andrieu S, Coley N, Lovestone S, Aisen PS. Prevention of sporadic Alzheimer's disease: lessons learned from clinical trials and future directions. *Lancet Neurol.* 2015; 14:926–44.
- Ballatore C, Lee VM, Trojanowski JQ. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8:663–72.
- Bartus RT. On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Exp Neurol.* 2000; 163:495–529.
- Becker RE, Greig NH. Alzheimer's disease drug development: old problems require new priorities. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2008; 7:499-511.
- Bresink I, Benke TA, Collett VJ. Effects of memantine on recombinant rat NMDA receptors expressed in HEK 293 cells. *Br J Pharmacol.* 1996; 119:195–204.
- Chen HS, Lipton SA. Mechanism of memantine block of NMDA-activated channels in rat retinal ganglion cells. *J Physiol.* 1997; 499:27–49.
- Cummings J, Cho W. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of crenezumab in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014; 10:275.
- Curtis L, Lee D. Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): Design, methods, and baseline results. *Alzheimers Dement.* 2009; 5: 93-104.
- Doody RS, Dunn JK. Chronic donepezil treatment is associated with slowed cognitive decline in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2001; 12:295–300.
- Gendenhuys WJ, Darvesh AS. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: current and future trends *Expert Rev Neurother.* 2015; 15:3-5.
- Hefti F. Nerve growth factor promotes survival of septal cholinergic neurons after fimbrial transections. *J Neurosci.* 1986; 6: 2155–62.
- Henley DB, Sundell KL, Sethuraman G, Dowsett SA, May PC. Safety profile of semagacestat, a gamm-secretase inhibitor: IDENTITY trial findings. *Curr Med Res Opin.* 2014; 10:2021–32.

- Jack Jr CR, Knopman. An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2012; 71: 765–75.
- Jonsson T, Atwal JK. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*. 2012; 488:96–9.
- Kivipelto M, Solomon A. Cholesterol as a risk factor for Alzheimer's disease - epidemiological evidence. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2006; 185:50–57.
- Koh JY, Yang LL, Cotman CW. Beta-amyloid protein increases the vulnerability of cultured cortical neurons to excitotoxic damage. *Brain Res*. 1990; 533:315–320.
- Kozauer N, Katz R. Regulatory innovation and drug development for early-stage Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013; 368:1169–71.
- Lipton SA. Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2006; 5:160–170.
- Maccioni RB, Lavados M. Anomalously phosphorylated tau protein and Aβ fragments in the CSF of Alzheimer's and MCI subjects. *Neurobiol Aging*. 2006; 27:237–44.
- Martinez A. ¿Qué sabemos del Alzheimer? 2º ed. Madrid: CSIC; 2009.
- Ness S, Rafii. Down's syndrome and Alzheimer's disease: towards secondary prevention. *Nat Rev Drug Discov*. 2012; 11:655–6.
- Nigro A, Colombo F. Myeloid Extracellular Vesicles: Messengers from the Demented Brains. *Front Immunol*. 2016; 7: 2-4.
- Prickaerts J, Van Goethem NP. EVP-6124, a novel and selective $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, improves memory performance by potentiating the acetylcholine response of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*. 2012; 62:1099–110.
- Rafii M, Aisen P. Advances in Alzheimer's Disease Drug Development. *BMC Medicine*. 2015; 45:1416–24.
- Rafii MS, Aisen P. Advances in Alzheimer's Disease Drug Development. *BMC medicine*. 2015. 13; 4.
- Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M, Bourgeat P, Pike KE, Jones G, y cols. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging*. 2010; 31: 1275–83.

- Schneider, L.S. Treatment of Alzheimer 's disease with cholinesterase inhibitors. *Clin. Geriatr Med.* 2001; 17: 337-358.
- Scott TJ, O'Connor AC, Link AN. Economic analysis of opportunities to accelerate Alzheimer's disease research and development. *New York Academy of Sciences.* 2013; 4-6.
- Selkoe DJ. Alzheimer's disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011; 3.
- Sigurdsson EM. Tau-focused immunotherapy for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Curr Alzheimer Res.* 2009; 6: 446–50.
- Sugaya K, Merchant S. How to approach Alzheimer's disease therapy using stem cell technologies. *J Alzheimers Dis.* 2008; 15:241–254.
- Van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT. Analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. *Geriatr Psychiatry.* 2006; 14:428–437.
- Werner J. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: current and future trends. *Issue 1.*2015; 15: 3-5.
- Wiltfang J, Esselmann H, Maler JM, Bleich S, Huther G, Kornhuber J. Molecular biology of Alzheimer 's disease dementia and its clinical relevance to early diagnosis and new therapeutic strategies. *Gerontology.* 2001; 47: 65-7.
- Wonjun J, Ilho H. Drug Development for Alzheimer's Disease: Recent progres. *Exp Neurobiol.*2010; 19:120-131.