



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ÚLTIMOS AVANCES EN LA BÚSQUEDA DE SUSTANCIAS CONTRA EL
ALZHEIMER**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTOR: LEANDRO MARCHANT SOLIS
PROFESORA GUIA: LIC. EN BIOLOGÍA MARGARITA GUTIERREZ**

TALCA-CHILE

2021

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2022

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	6
3. OBJETIVOS.....	8
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	8
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
4. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	9
5. MARCO TEORICO.....	10
5.1. ¿QUE ES LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER?.....	10
5.2. PREVALENCIA E INCIDENCIA.....	13
5.3. ¿QUE CAUSA LA ENFERMEDAD?.....	15
5.3.1. FACTORES GENÉTICOS.....	18
5.3.2. HIPÓTESIS AMILOIDE.....	20
5.3.3. HIPÓTESIS TAU.....	23
5.3.4. ESTRÉS OXIDATIVO.....	25
5.3.5. HIPÓTESIS COLINÉRGICA.....	26
5.4. TRATAMIENTO.....	28
5.4.1. INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA.....	29
5.4.1.1. TACRINA.....	30
5.4.1.2. DONEPEZILO.....	32
5.4.1.3. RIVASTIGMINA.....	33
5.4.1.4. GALANTAMINA.....	34
5.4.2. ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE N-METIL-D-ASPARTATO.....	36
5.5. POSIBLES TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS FUTUROS.....	38

5.5.1.	TRATAMIENTOS MODIFICADORES DE EA RELACIONADOS CON LA FORMACION DE PLACAS AMILOIDE	43
5.5.1.1.	INMUNOTERAPIA PASIVA FRENTE AL PÉPTIDO A β	44
5.5.1.2.	GANTENERUMAB.....	45
5.5.1.3.	BAN2401 (LECANEMAB)	46
5.5.1.4.	ADUCANUMAB	47
5.5.1.5.	CRENEZUMAB.....	50
5.5.2.	INMUNOTERAPIA ACTIVA FRENTE AL PÉPTIDO A β	52
5.5.2.1.	CAD106.....	53
5.5.2.2.	ABVAC40	54
5.5.3.	ESTRATEGIAS NO ANTI-AMILOIDES	55
5.5.3.1.	ESTRATEGIAS DIRIGIDAS A TAU	55
5.5.3.2.	INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN DE TAU	56
5.5.3.2.1.	TRx0237.....	56
5.5.3.2.2.	Anle138b	57
5.5.4.	INMUNOTERAPIA FRENTE TAU.....	58
5.5.4.1.	INMUNOTERAPIA ACTIVA FRENTE A TAU.....	59
5.5.4.1.1.	AADvac1	59
5.5.4.1.2.	ACI-35.....	60
5.5.4.2.	INMUNOTERAPIA PASIVA FRENTE A TAU.....	61
5.5.4.2.1.	BIIB092.....	61
5.5.4.2.2.	ABBV-8E12	62
5.5.4.2.3.	BIIB076.....	63
5.5.5.	OTROS ENFOQUES TERAPÉUTICOS.....	64
5.5.5.1.	PROMOCIÓN DEL FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO	64
5.5.5.2.	MOLÉCULAS FLUORADAS Y NANOTECNOLOGÍA.....	65
5.5.5.3.	TERAPIAS CON CÉLULAS MADRE	67
6.	CONCLUSIONES.....	68
7.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

FIGURA 1. CÁLCULO DE LA INCIDENCIA ANUAL DE LA DEMENCIA SEGÚN LA EDAD.	13
FIGURA 2. CRECIMIENTO EN EL NÚMERO DE PERSONAS CON DEMENCIA. ..	14
FIGURA 3. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA PATOLOGÍA DE EA	17
FIGURA 4. VÍAS AMILOIDOGÉNICAS Y NO AMILOIDOGÉNICAS DE APP.....	21
FIGURA 5. ANTICOLINESTERÁSICOS PARA EL TRATAMIENTO DE EA	29
FIGURA 6. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA TACRINA.	30
FIGURA 7. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL DONEPEZILO	32
FIGURA 8. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA RIVASTIGMINA.....	33
FIGURA 9. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA GALANTAMINA.	35
FIGURA 10. ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE N-METIL-D-ASPARTATO (NMDA), MEMANTINA.	37
FIGURA 11. AGENTES EN ENSAYOS CLÍNICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA EA 2020.....	39
FIGURA 12. ENFOQUE DE INMUNOTERAPIA PARA LA ELIMINACIÓN DE BETA-AMILOIDE.	44
TABLA 1. ALGUNOS DE LOS AGENTES EN LA FASE 1, 2 Y 3 DEL DESARROLLO DE FÁRMACOS PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.	40

1. RESUMEN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) representa la causa más común de demencia en ancianos, siendo responsable de entre un 60 y un 80 por ciento de los casos de demencia en el mundo y representando un creciente problema de salud mundial con enormes implicaciones para las personas y la sociedad. Hoy, la etiología resulta desconocida y los tratamientos ineficaces. Siendo los actuales para esta (donepezilo, galantamina, rivastigmina y memantina) solo sintomáticos y con beneficios modestos. Por tanto, el desarrollo de nuevos fármacos y estrategias terapéuticas con el potencial de cambiar la progresión de la enfermedad ha sido una prioridad. Dentro de los nuevos enfoques, las terapias dirigidas al β -amiloide han sido el centro de atención durante casi 30 años. Sin embargo, los medicamentos más prometedores recientemente no han demostrado beneficios clínicos significativos en los últimos ensayos realizados. Incluso los hallazgos positivos presentados por Biogen sobre Aducanumab, la última terapia aprobada por la FDA para tratar la EA, no son del todo claros y plantean incertidumbre en la comunidad científica. De todas formas, esta nueva terapia representa una esperanza para todas aquellas personas y familias que deben lidiar día a día con esta enfermedad.

Actualmente los investigadores están volcando sus esfuerzos hacia terapias dirigidas a otras aristas de la enfermedad, como por ejemplo la proteína tau. Esta revisión se ha realizado con el objetivo de conocer las principales hipótesis neurodegenerativas de la EA, así como los principales tratamientos que existen en la actualidad y los que se encuentran en desarrollo como posibles nuevas opciones de mirada hacia el futuro.

Palabras claves: Alzheimer, demencia, β -amiloide, proteína tau, tratamientos.

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno cerebral degenerativo asociado al envejecimiento, que está producido por la pérdida gradual de neuronas que termina afectando a las áreas del cerebro que controlan el pensamiento, la memoria y el lenguaje.

Representa a la forma más común de demencia que afecta principalmente a las personas mayores de 65 años y forma parte junto con otras enfermedades crónicas en el adulto mayor una de las consecuencias directas del aumento de la expectativa de vida. Este tipo de demencia se caracteriza por progresar lentamente y conducir a la muerte en un promedio de nueve años después de su diagnóstico. La elevada prevalencia a nivel mundial, así como, la elevada carga socioeconómica que conlleva esta enfermedad para la sociedad en general hace que sea un problema de suma importancia para la salud pública.

Aunque cada vez es mayor el conocimiento sobre esta enfermedad y a pesar de los últimos avances de la medicina, las causas de esta no han sido del todo descubiertas, es por esto que existen distintas hipótesis que tratan de dar explicación a este fenómeno. Es así como tendremos como definición patológica inicial dos características distintivas, la primera son las placas amiloides y la segunda los ovillos neurofibrilares. Las placas amiloides son depósitos extracelulares de péptidos beta-amiloides ($A\beta$) derivados de la proteína precursora amiloide (APP), mientras que los ovillos neurofibrilares (NFT) son agregados intracelulares de proteína tau hiperfosforilada (hTau). Estos procesos juntos con otros asociados, como la inflamación y el estrés oxidativo, contribuirían a la pérdida de la integridad sináptica y la neurodegeneración progresiva.

Es debido a esta heterogeneidad de la EA es que se hace tan complicado el desarrollo de tratamientos eficientes modificadores de la enfermedad y el establecimiento de biomarcadores ideales para el seguimiento de esta.

Al día de hoy, el tratamiento de elección son los fármacos que pertenecen a la familia de los anticolinesterásicos que actúan inhibiendo la acetilcolinesterasa, pero estos solo son sintomáticos, esto quiere decir, palían los síntomas de la enfermedad, actuando en diferentes niveles del proceso neuropatológico, y aunque mejoran la calidad de vida de los pacientes, ninguno consigue realmente frenar la rápida y fatal progresión de la enfermedad. He aquí la importancia de la búsqueda de sustancias, nuevos tratamientos y estrategias terapéuticas con el objetivo de frenar el curso de la enfermedad.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Realizar una investigación documental sobre los avances de los últimos 10 años en la búsqueda de tratamientos y nuevas alternativas para combatir o controlar la Enfermedad de Alzheimer.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Buscar y seleccionar información sobre los últimos avances en lo que respecta a la EA en distintas revistas de ciencia y textos de investigación.
2. Identificar los principales tratamientos que existen en la actualidad para la EA.

4. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Para poder llevar a cabo el objetivo de la presente revisión, se realizó una búsqueda bibliográfica en distintas revistas de ciencia que se encuentran en la web, así como también diversos motores de búsqueda, tales como, Nature medicine, Pubmed, Science Direct, entre otras y también se consultaran textos de corriente principal en el área de investigación y desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento de la EA. Siendo las palabras claves utilizadas en esta búsqueda las siguientes: Alzheimer, demencia, hipótesis neurodegenerativas y tratamientos.

Para el proceso de búsqueda se utilizaron los siguientes criterios: Criterios de inclusión: las publicaciones utilizadas fueron únicamente artículos publicados en revistas, escritos en español o inglés, publicados en los últimos diez años (2010-2020), sobre la enfermedad de alzhéimer (EA) que incluían una explicación sobre las distintas hipótesis que existen al respecto de esta, y también abarcando estudios recientes sobre nuevas terapias que se han propuesto como posible tratamiento para la enfermedad.

Criterios de exclusión: no fueron válidos artículos de investigación en otros idiomas (salvo español o inglés) o anteriores al año 2010.

La información recopilada se organizó en distintas secciones, primero se explica que es la EA, cual es la prevalencia e incidencia de la enfermedad, cuáles son las principales hipótesis que se manejan sobre su origen y finalmente cuales son los tratamientos actuales y posibles vías de tratamiento a futuro.

5. MARCO TEORICO

5.1. ¿QUE ES LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER?

Las enfermedades neurodegenerativas (EN) son un grupo de trastornos que involucran una pérdida de los sistemas neuronales (1). Como ejemplos de estos trastornos podemos encontrar la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Huntington (HD) (2).

La EA es un trastorno cerebral degenerativo asociado al envejecimiento, que está producido por la pérdida gradual de neuronas que termina afectando a las áreas del cerebro que controlan el pensamiento, la memoria y el lenguaje (3). Actualmente es una de las causas más comunes de demencia y por lo general, los síntomas de la enfermedad comienzan con dificultades leves de memoria y evolucionan hacia un deterioro cognitivo, disfunciones en actividades diarias complejas y varios otros aspectos de la cognición que con el paso del tiempo conduce a una incapacidad total para cuidar de sí mismo y tomar decisiones. (4)

Aunque cada vez es mayor el conocimiento sobre esta enfermedad, todavía se desconoce la causa exacta de la misma, si bien se sabe que existen algunos factores de riesgo, entre los que se podrían destacar los factores genéticos, ambientales y sociales que parecen influir en el desarrollo de esta demencia, aún existe mucho desconocimiento sobre esta.

En 1906 el Dr. Alois Alzheimer, médico alemán que dio su nombre a la enfermedad, describió por primera vez la enfermedad como cambios inusuales en el tejido cerebral al examinar a una mujer de 51 años llamada Auguste Deter, que sufría pérdida de memoria, lenguaje, desorientación y alucinaciones. Su autopsia reveló placas y enredos en la corteza cerebral, que lo convenció de que esto iba más allá de la demencia típica (1).

Hoy en día se conocen esos cambios inusuales como placas seniles o neuríticas, formadas por depósitos insolubles de la proteína β -amiloide alrededor de las neuronas y ovillos neurofibrilares, formados por depósitos dentro de las propias neuronas cuyo principal componente es la proteína tau. Además, se han descubierto otras alteraciones asociadas a la enfermedad, como pérdida de neuronas, alteraciones cerebro vasculares y cambios en las concentraciones de neurotransmisores (1).

El proceso degenerativo comienza probablemente 20-30 años antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente. Durante este periodo preclínico, el número de placas y ovillos neurofibrilares va aumentando hasta que sobrepasa un determinado umbral que provoca la aparición de los primeros síntomas. Después, durante el transcurso de la enfermedad se produce la alteración de procesos críticos como la comunicación entre neuronas, el metabolismo celular y la capacidad de reparación del tejido nervioso (1).

La expresión clínica de la enfermedad refleja la disfunción y eventual falla de las redes neuronales tanto neuroquímicas como estructurales, incluido el 'sistema colinérgico'. Aunque los eventos fundamentales en la patogénesis de la EA no se entienden completamente, varias teorías competitivas sobre la biología subyacente de la neurodegeneración han guiado la investigación sobre intervenciones para modificar, detener o retrasar la progresión de la enfermedad y sus manifestaciones clínicas (5).

La EA se caracteriza por la disminución gradual de las funciones cognitivas lo que produce cambios en el comportamiento por el aumento de anomalías. Es una enfermedad progresiva y actualmente es la mayor causa de demencia, afectando a más de 30 millones de personas en el mundo (6). La EA es reconocida como un importante problema de salud pública en los países desarrollados, y el conocimiento de sus causas y mecanismos ha crecido enormemente en la última década. La característica patológica de la EA son los depósitos extracelulares de placas de β -amiloides ($A\beta$) y la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares (NFT) (7), aunque se ha abordado el desarrollo de nuevas estrategias para afrontar la enfermedad desde otros puntos. Un común denominador en pacientes con EA es la disminución en la actividad enzimática de acetilcolintransferasa, enzima que se encarga de sintetizar la acetilcolina, la cual es un neurotransmisor que tiene la acción de mediar en la actividad sináptica del sistema nervioso (7).

En la actualidad no existe una prevención eficaz, ni un tratamiento etiopatogénico que cure o detenga la enfermedad; hoy solo disponemos de tratamientos sintomáticos modestamente efectivos, para mejorar la cognición y las alteraciones conductuales, con la finalidad de mantener la función y tratar de retrasar la progresión de la enfermedad en ciertas etapas (8). Avances relacionados con el tratamiento de la EA incluyen control del estrés oxidativo, agonistas muscarínicos y nicotínicos, factores de crecimiento nervioso (NGF), antiinflamatorios y compuestos que impiden la formación y deposición de $A\beta$. La estrategia más significativa de un tratamiento paliativo para la EA ha sido el uso de fármacos colinérgicos que contrarrestan la disfunción cognitiva inhibiendo la enzima acetilcolinesterasa (AChE), aumentando así los niveles de acetilcolina, regulando las funciones sinápticas. La butirilcolinesterasa (BChE) es también una enzima implicada en el proceso colinérgico con un rol de apoyo, pero ha recibido una atención importante porque puede igualmente ser inhibida y así mejorar las funciones cognitivas. Así, AChE y BChE conforman el grupo de las serinas hidrolasas, las cuales catalizan la hidrólisis de la acetilcolina, lo que conduce a la terminación de la transmisión del impulso nervioso en las sinapsis colinérgicas (9) .

5.2. PREVALENCIA E INCIDENCIA

La EA es el tipo más frecuente de demencia, afectando a más de 30 millones de personas en el mundo.

La incidencia de demencia aumenta exponencialmente con el aumento de la edad. Como se puede observar en la Figura 1 (10), esta se duplica cada 6,3 años a medida que aumenta la edad.

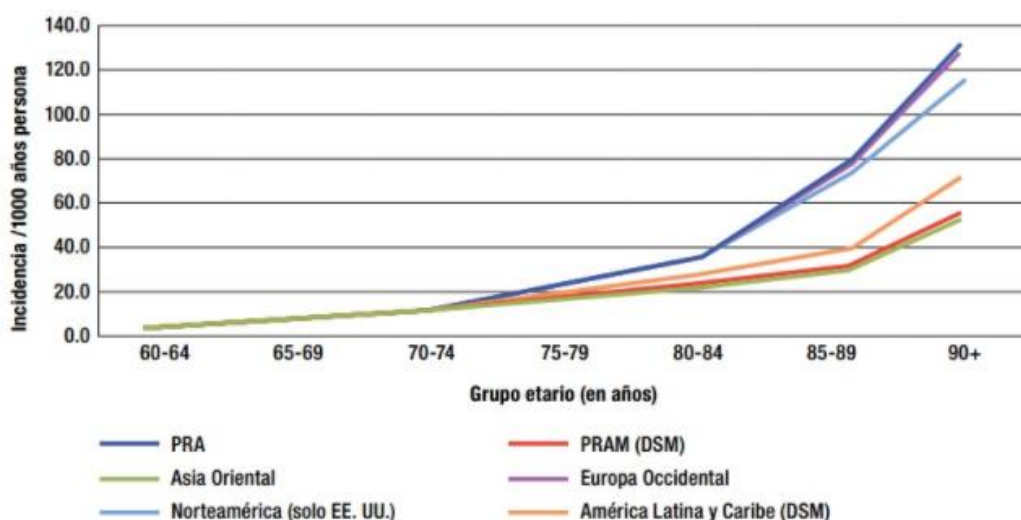


Figura 1. Cálculo de la incidencia anual de la demencia según la edad, extraído a partir de modelos de efectos aleatorios de Poisson, para regiones mundiales para los que pudo realizarse una síntesis metaanalítica. Tomado y adaptado de World Alzheimer Report, 2015 (10).

Se calcula que a partir de los 65 años su frecuencia se duplica cada 5 años, hasta afectar al 30% de los mayores de 85 años (1).

Además, según indican los estudios poblacionales esta cifra crecerá enormemente en los próximos años. Esto se debe a que el aumento en la esperanza de vida en los países desarrollados provocará un incremento importante de la población mayor de 65 años y, por tanto, aumentará el número de enfermedades ligadas a la edad, entre las que se encuentra la EA.

Este hecho supondrá un aumento en las necesidades sanitarias, sociales y económicas en la sociedad, por lo que los métodos de diagnóstico y los tratamientos ayudarán a reducir dichos costes y a mejorar la calidad de vida de los enfermos.

Las proyecciones de la enfermedad a nivel mundial indican que en el año 2050 existirán más de 106 millones de personas afectadas por esta enfermedad, 1 de cada 85 personas padecerá la enfermedad, por lo tanto, retrasar un año el inicio de la enfermedad significaría 9 millones menos de casos (Figura 2). Esta información nos indica que es altamente relevante estudiar bien los orígenes de esta afección para así buscar los blancos terapéuticos claves que permitan buscar fármacos más efectivos que los actualmente existentes.

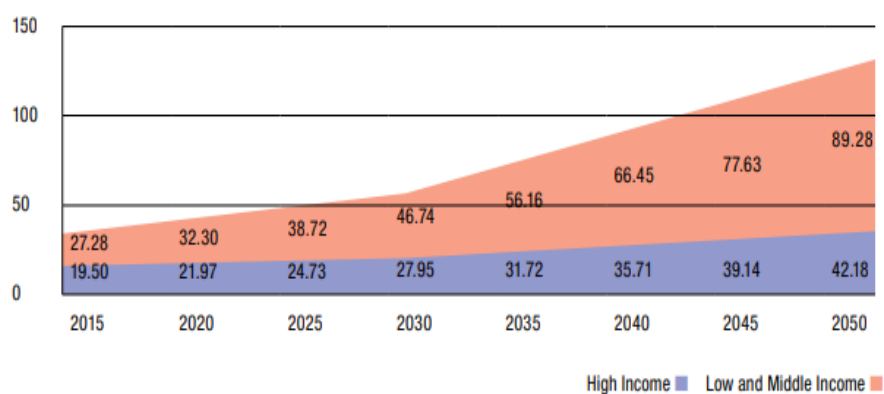


Figura 2. Crecimiento en el número de personas con demencia (millones) en países de ingresos altos y países de ingresos bajos y medianos. Tomado y adaptado de World Alzheimer Report, 2015 (10).

5.3. ¿QUE CAUSA LA ENFERMEDAD?

A pesar de los últimos avances en la medicina, las causas de la EA siguen siendo desconocidas, pero la comunidad científica está de acuerdo en que múltiples factores están involucrados en la progresión de la enfermedad y que una sola causa es improbable. De esta forma se ha demostrado que varios factores de riesgo están relacionados con el desarrollo de la EA. Siendo así la edad avanzada el mayor factor de riesgo para el desarrollo de esta, debido a que la mayoría de los pacientes tienen 65 años o más. Otros factores de riesgo incluyen antecedentes familiares, ser un portador de alelo de la Apolipoproteína E-E4 (APOE-E4), tener deterioro cognitivo leve (MCI, por sus siglas en inglés, Mild Cognitive Impairment), factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (colesterol alto, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad, etc.), y lesión cerebral traumática. Además de los factores antes mencionados, existen pruebas de que los factores de riesgo ambientales, como la calidad del aire, los metales pesados tóxicos y las exposiciones ocupacionales, también pueden contribuir al desarrollo de la EA (11).

Se han propuesto varios mecanismos superpuestos para explicar la patología subyacente de la EA, y tanto los tratamientos actuales como los potenciales futuros se basan en la modificación de estas vías.

La EA es una enfermedad complicada que involucra diversos factores. Debido a la complejidad de los cerebros humanos, la falta de modelos animales razonables y herramientas de investigación, la patogénesis detallada de la EA aún no está clara hasta ahora. De esta manera se han desarrollado muchas hipótesis sobre la causa de la enfermedad (Figura 3), incluyendo de esta forma la formación de placas de β amiloide ($A\beta$), los ovillos neurofibrilares compuestos de proteína Tau, daño neuronal colinérgico y estrés oxidativo,

inflamación, etc. Así, se han realizado muchos esfuerzos para desarrollar fármacos basados en estas hipótesis (12).

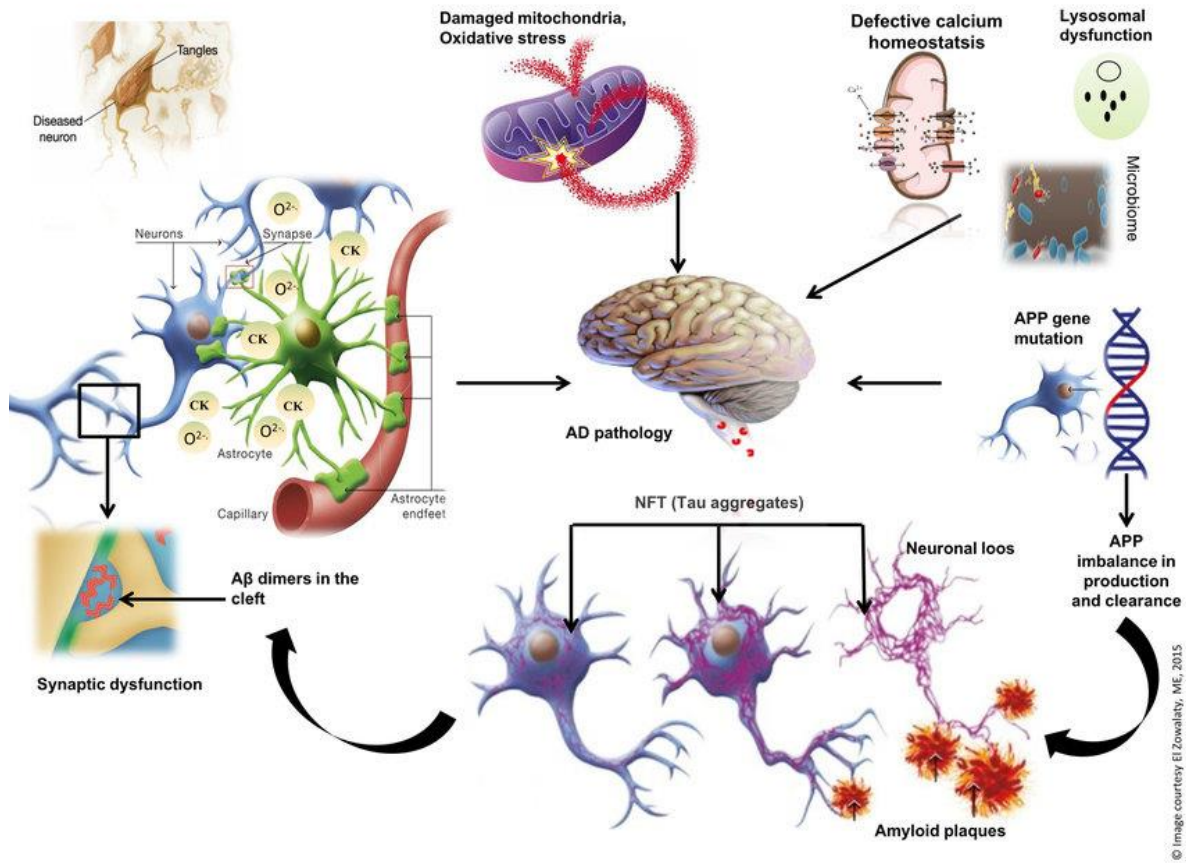


Figura 3. Representación esquemática de la patología de EA que muestra la característica multifactorial de la enfermedad. La figura muestra el papel del amiloide- β ($A\beta$) en la formación de agregados amiloides extracelulares que, a su vez, resultarán en la formación de agregados de Tau y ovillos neurofibrilares (NFT) que contribuyen a la pérdida neuronal. Además, la activación de la periplaca de los astrocitos, que resulta en la liberación de varias citocinas (CK) y microglía, conduce a la generación de radicales superóxidos (O_2^-). La contribución de las mitocondrias dañadas debido al envejecimiento juega un papel en la acumulación de radicales libres que conduce a un cambio en la eficiencia energética de la neurona. La pérdida de la homeostasis del Ca^{2+} explicada por la actividad excitotóxica también contribuye a la patogénesis de la EA. Tomado y adaptado de Marei H. y col., 2016 (78).

5.3.1. FACTORES GENÉTICOS

La EA se puede clasificar en dos formas: esporádica y familiar. Casi el 99% de los casos de EA son esporádicos, es decir, se desconoce la causa exacta de aparición, mientras que la forma familiar o de inicio temprano, representa un porcentaje muy pequeño de casos. La causa más definitiva sigue siendo el envejecimiento. Y los síntomas de esta generalmente se manifiestan alrededor de los 60 a 65 años. Es muy probable que la EA esporádica o la EA de aparición tardía sea impulsada por factores genéticos y ambientales. Siendo el principal factor genético de la EA esporádica el gen de la apolipoproteína E (APOE), que tiene tres variantes: E2, E3 y E4 (13).

APOE es una apolipoproteína de 299 aminoácidos producida principalmente por el hígado, donde el APOE derivado de este órgano representa más del 75% del total de este en el cuerpo. El cerebro es la segunda fuente más alta de esta lipoproteína. Aquí, esta se expresa en gran medida en astrocitos, microglia, y en neuronas sometidas a estrés. El gen de esta proteína se ubica en el cromosoma 19 y comprende tres variantes alélicas: APOE2, APOE3 y APOE4, siendo su función en el organismo el de empaquetar y transportar el colesterol y otras grasas a través del torrente sanguíneo, estas funciones son particularmente importantes para el sistema nervioso, donde el transporte de colesterol por APOE es crítico para el mantenimiento de la mielina y las membranas neuronales tanto en el sistema nervioso central como en el periférico (14).

Cada individuo hereda una de las tres formas del gen APOE de cada padre, más comúnmente la forma E3. Heredar E4 aumenta significativamente el riesgo de desarrollar EA con respecto a E3, mientras que heredar E2 podría reducir el riesgo. Existen diferencias conformacionales y estructurales clave entre las tres isoformas de APOE: la APOE2 tiene dos residuos de cisteína (residuos 112 y 158), mientras que la APOE3 tiene el residuo 158 reemplazado por un residuo de arginina cargado positivamente y la APOE4 tiene ambos

residuos de cisteína reemplazado por residuos de arginina cargados positivamente. Esta composición diferencial de aminoácidos de los tres genotipos de APOE tiene una profunda influencia en la estructura, las propiedades de unión y las múltiples funciones de esta lipoproteína (15).

La composición diferencial de aminoácidos entre las tres isoformas de APOE conduce a interacciones diferenciales entre estas isoformas con el péptido A β y la proteína Tau hiperfosforilada que resulta en neurotoxicidad. Esta interacción es fundamental para el aumento del riesgo de desarrollar EA, ya que las personas que heredan el alelo APOE4 tienen una interacción significativamente diferente entre APOE4 y A β , lo que podría explicar el mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad demencial (15).

APOE4 es el factor de riesgo genético más fuerte para la EA de inicio tardío, con una correspondiente acumulación más temprana de placas amiloides y ovillos neurofibrilares. Eventos que han sido demostrados mediante estudios de imagenología y biomarcadores de líquido cefalorraquídeo (LCR), los que evidencian que APOE4 se asocia consistentemente con una mayor deposición de A β en los cerebros de personas mayores cognitivamente sanas, personas con deterioro cognitivo leve y personas con EA (16).

Entre las personas diagnosticadas con EA, hasta el 60% porta al menos un alelo E4. El alelo APOE4 representa hasta el 50% del riesgo de EA atribuible genéticamente. En personas diagnosticadas con EA, los portadores homocigotos de APOE E4 se diagnostican a una edad media de 68 años, mientras que en E4 heterocigotos la edad media es 76 años, y 84 años en los E4 no portadores. El efecto de la dosis del gen APOE4 sobre el riesgo y la edad de aparición de la EA indica que la APOE4 aumenta drásticamente el riesgo de EA y una edad de aparición más temprana (17).

Es debido a todo esto que APOE4 puede ser utilizado como marcador en fases preclínicas y prodrómicas de la enfermedad ya que es un factor genético y ya estaría presente antes de que la enfermedad se manifieste totalmente.

5.3.2. HIPÓTESIS AMILOIDE

La hipótesis amiloide (también conocida como la hipótesis de la cascada amiloide, la hipótesis $A\beta$, etc.) ha sido la explicación principal de la patogénesis de la EA durante más de 25 años, y se puede resumir brevemente de la siguiente forma. En sujetos normales, $A\beta$ (Beta-amiloide) es escindido desde APP (proteína precursora amiloide), una proteína integral en la membrana plasmática, por la enzima β -secretasa (BACE1) y γ -secretasa, y liberado fuera de la célula, donde se degrada o elimina rápidamente. Sin embargo, en sujetos de edad avanzada o en condiciones patológicas, la capacidad metabólica para degradar péptidos $A\beta$ disminuye, lo que puede traer consigo la acumulación de estos y eventualmente llevar a la formación de lo que se conoce como placas seniles (18).

La APP es una proteína transmembrana integral con dominios extracelulares, cuya función fisiológica aún es incierta, aunque se sugiere que participa en una variedad de funciones, incluyendo la adhesión celular, la regulación de las interacciones célula/célula o célula/matrix y la mediación del crecimiento de las neuritas. Esta proteína puede ser escindida por dos vías distintas (Figura 4): (i) la vía no amiloidogénica, en la que la escisión secuencial es llevada a cabo por las enzimas α - y γ -secretasa lo que genera el péptido soluble sin tendencia a agregarse o (ii) la vía amiloidogénica, en la que la escisión secuencial es llevada a cabo por β -secretasa (BACE1) y γ -secretasa, lo que genera el péptido neurotóxico con tendencia a agregación (18).

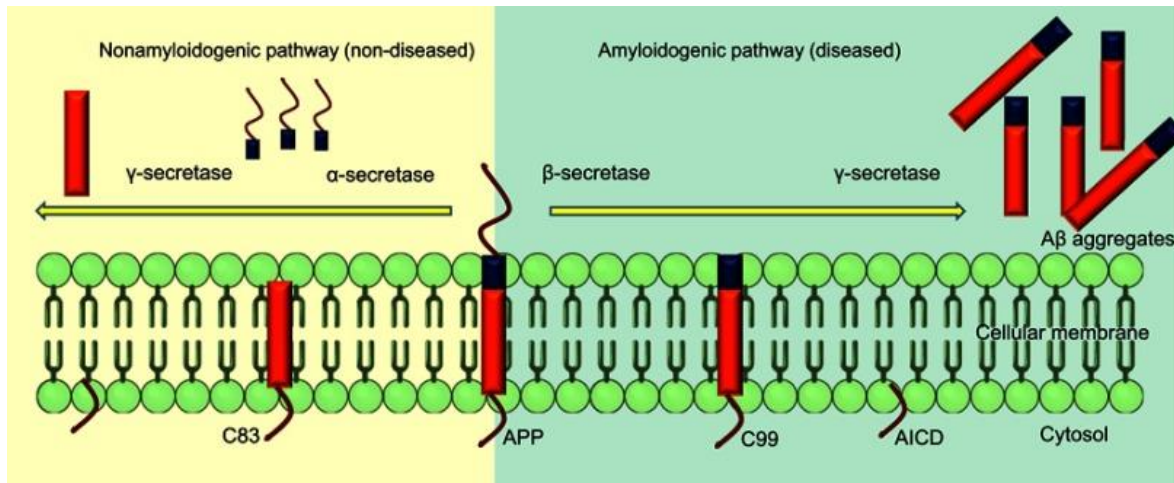


Figura 4. Vías amiloidogénicas y no amiloidogénicas de APP (teoría amiloide de la EA) que demuestra que la escisión de APP por α -secretasa produce un fragmento extracelular soluble (sAPP α) y el fragmento α -C-terminal (APP-C83) mientras que la escisión de β -secretasa produce sAPP β y fragmento β -C-terminal (APP-C99). C83 y C99 se pueden escindir aún más por la γ -secretasa, que produce el péptido P3 y A β , respectivamente, esta última sería la causante de originar las placas amiloides. Tomado de Tiwari S. y col., 2019 (18).

En la vía amiloidogénica los principales sitios de escisión de la γ -secretasa generalmente se encuentran en las posiciones 40 y 42 de A β , por lo que los oligómeros A β 40 y A β 42 son los productos principales de la escisión secuencial de APP. A β 40 y A β 42 (más hidrofóbico que A β 40), que contienen 40 y 42 residuos de aminoácidos, respectivamente, son componentes principales del A β acumulado. Un aumento en el nivel de A β 42 o un aumento en la proporción de A β 42 induce la formación de fibrillas de amiloide de A β , y las fibrillas de amiloide de A β acumuladas se convierten en placa senil, causando neurotoxicidad e inducción de patología de tau debido a la activación de quinasas, lo que conduce a la hiperfosforilación de la tau (proteína que está asociada a los microtúbulos de las neuronas) y su polimerización en ovillos neurofibrilares insolubles. Esto en conjunto con una serie de

eventos negativos (disfunción sináptica, inflamación glial, entre otros) desencadenados por el desequilibrio entre la formación y la eliminación de A β , eventualmente conducirán a la muerte de células neuronales y a la neurodegeneración (19).

Como se nombró anteriormente, evidencias recientes sobre A β y su interacción con tau reveló los efectos adversos de A β en las diversas vías moleculares y celulares de tau, lo que conduce a efectos perjudiciales como agregación, hiperfosforilación, acumulación y mala localización de esta proteína. Varios informes sugieren que A β potencialmente puede conducir la patología tau a través de la activación de diversas quinasas facilitando así múltiples eventos patológicos, como la formación de los ya nombrados ovillos neurofibrilares (20).

La continua falta de éxito de los ensayos clínicos basados en fármacos dirigidos a A β ha llevado al campo a buscar mecanismos alternativos de enfermedad y estrategias terapéuticas relacionadas. Uno de los nuevos enfoques es descubrir nuevos roles de tau patológico durante la progresión de la enfermedad.

5.3.3. HIPÓTESIS TAU

La EA también se caracteriza por la presencia de los denominados ovillos neurofibrilares. Los cuales son el resultado de la hiperfosforilación de Tau, una proteína asociada a los microtúbulos neuronales. Estos ovillos neurofibrilares son fragmentos de filamentos proteicos emparejados y enrollados helicoidalmente en el citoplasma celular de las neuronas, caracterizados por ser altamente insolubles y también por perturbar la red de microtúbulos, ocasionando una pérdida anormal de comunicación entre las neuronas, disfunción de la sinapsis y eventual pérdida neuronal (18).

Las neuronas son los bloques de construcción funcionales del sistema nervioso y los microtúbulos juegan un papel indispensable como columna vertebral estructural y funcional de las neuronas. Facilitando de esta forma numerosos procesos celulares muy importantes, tales como la división celular, la morfogénesis celular y el transporte axonal de proteínas, vesículas y otras sustancias. La proteína Tau es responsable de garantizar la estabilidad de los microtúbulos, lo que las hace más fundamentales en todo este proceso de transporte axonal (20).

Tau es una proteína asociada a microtúbulos (MAP, por sus siglas en inglés, Microtubule Associated Protein) que se encuentra comúnmente tanto en el citosol como en los axones de las neuronas. La principal función de las MAPs es estabilizar los microtúbulos por la agregación de tubulina. El gen que codifica la proteína Tau asociada al microtúbulo posee 16 exones y su transcripción es completa, originando 12 copias de RNAm por splicing alternativo y seis isoformas de proteína, las que se expresan en el cerebro humano. Se trata de una proteína compuesta por 352 a 441 residuos de aminoácidos (21).

La correcta actividad de la proteína Tau viene determinada por su grado de fosforilación. Este, a su vez, está mediado por la existencia de un equilibrio entre la acción de las quinasas y fosfatasa sobre dicha proteína. La alteración de este equilibrio se reconoce como el origen de la fosforilación anormal de la proteína tau. Acción que puede estar ocasionada por el contacto de la proteína con las quinasas liberadas, debido a la abundancia de A β en el medio ambiente. Su hiperfosforilación conduce a su oligomerización (18).

Mientras que la fosforilación es fundamental para la función de Tau en condiciones fisiológicas, la afinidad de la proteína por la tubulina disminuye en condiciones patológicas y la proteína comienza a acumularse en el citosol de los compartimentos somatodendríticos donde se construyen las estructuras insolubles. Esos ovillos neurofibrilares perturban la red de microtúbulos y alteran el flujo axoplasmático normal, lo que a su vez compromete las funciones y la viabilidad de las neuronas. La Tau patológica puede distribuirse de una célula a otra, propagando así la patología desde las áreas afectadas del cerebro a las áreas sanas interconectadas, lo que implica mecanismos similares a los de las enfermedades priónicas (22).

La fosforilación de Tau está regulada por varias quinasas, incluida la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3 β) y la quinasa 5 dependiente de ciclina (CDK5) activada por A β extracelular. Aunque GSK3 β y CDK5 son las principales quinasas responsables de la hiperfosforilación de Tau, otras quinasas como la proteína quinasa C, la proteína quinasa A, ERK2, una serina/treonina quinasa, caspasa 3 y caspasa 9 también tienen papeles prominentes, que pueden ser activados por A β (18).

Dado que las especies de Tau hiperfosforiladas están enriquecidas en los ovillos neurofibrilares, las estrategias para suprimir la fosforilación de tau pueden ser una estrategia terapéutica viable en la EA y otras tauopatías relacionadas. Desafortunadamente, los intentos de apuntar a la tau hiperfosforilada o inhibir las quinasas y fosfatasa no han tenido éxito hasta ahora (12).

5.3.4. ESTRÉS OXIDATIVO

En la búsqueda de los mecanismos subyacentes de la EA, se ha cuestionado la hipótesis de la cascada de amiloide que dominó el campo de la investigación de la EA durante las últimas décadas. Una explicación alternativa del mecanismo de la enfermedad ha surgido de las observaciones que relacionan la disfunción mitocondrial y el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) con el desarrollo de la EA. La hipótesis de la cascada mitocondrial establece que, en la EA esporádica de inicio tardío, la pérdida de la función mitocondrial asociada con la edad afecta la expresión y el procesamiento de A β PP iniciando la acumulación de A β (23).

El estrés oxidativo se produce por la producción excesiva de radicales libres como resultado de una respuesta insuficiente del sistema antioxidante que lo contrarresta. El cerebro, con su alto consumo de oxígeno y su contenido rico en lípidos, es muy susceptible al estrés oxidativo. Por lo tanto, el daño cerebral inducido por estrés oxidativo tiene un gran potencial para afectar negativamente las funciones normales del SNC y de esta forma asociarse a diversos trastornos neurodegenerativo, como la EA, la HD y la EP (24).

El equilibrio entre la producción de ROS y la defensa antioxidante es esencial para la función celular normal. Sin embargo, en la EA, la actividad de las enzimas antioxidantes se altera, contribuyendo así a la acumulación ilimitada de daño oxidativo. Cuando está desequilibrada, la sobreproducción de ROS combinada con la defensa antioxidante insuficiente conduce al estrés oxidativo. Existe evidencia de que el daño mitocondrial que resulta en una mayor producción de ROS contribuye a las primeras etapas de la EA antes del inicio de los síntomas clínicos y la aparición de la patología A β (23).

5.3.5. HIPÓTESIS COLINÉRGICA

Un avance inicial en la EA se produjo en la década de 1970 con la demostración de un déficit colinérgico en el cerebro de pacientes con EA, mediado por déficits en la enzima colina acetiltransferasa. Esto, junto con el reconocimiento del papel de la acetilcolina (ACh) en la memoria y el aprendizaje, condujo a la hipótesis colinérgica de la EA y estimuló los intentos de incrementar terapéuticamente la actividad colinérgica. El agotamiento colinérgico es una característica tardía de la cascada neurodegenerativa. Los inhibidores de la colinesterasa bloquean la enzima colinesterasa, que degrada la acetilcolina en la hendidura sináptica, potenciando la transmisión colinérgica (25).

La acetilcolina (ACh) es un neurotransmisor importante utilizado por las neuronas colinérgicas, el cual está involucrado en procesos fisiológicos críticos, como la atención, el aprendizaje, la memoria, la respuesta al estrés, la vigilia y el sueño, y la información sensorial. La colina es el sustrato crítico para la síntesis de ACh. El acetyl coenzima A (Acetil-CoA), que se produce por la descomposición de la glucosa (carbohidratos) a través de la glucólisis (ciclo de Krebs), junto con la enzima colina acetiltransferasa (ChAT) son fundamentales para la síntesis de acetilcolina (ACh). Una vez que el neurotransmisor acetilcolina se libera en la sinapsis, se une (activa) al receptor postsináptico (M_1), transmitiendo así una señal de una neurona a la otra. El exceso de neurotransmisor en la hendidura sináptica es degradado por la enzima acetilcolinesterasa (AChE) en colina y acetato, que son devueltos por un mecanismo de captación para reciclarse en acetyl-CoA (26).

En la EA la actividad de ChAT en los cerebros se ve reducida en gran medida en la amígdala, el hipocampo y la corteza, lo que trae consigo una disminución en la concentración de acetilcolina en las sinapsis. Debido a esto la enzima colinesterasa (ChE) es un objetivo terapéutico importante para la EA, siendo su principal objetivo el aumentar los niveles

colinérgicos en el cerebro mediante la utilización de inhibidores de esta enzima para limitar la degradación del neurotransmisor (27).

La hipótesis colinérgica ha servido como base para la mayoría de las estrategias de tratamiento y enfoques de desarrollo de fármacos (inhibidores de la acetilcolinesterasa, precursores colinérgicos, agonistas del receptor colinérgico, potenciadores del receptor colinérgico alostérico, bloqueadores del receptor NMDA) para la EA. Actualmente existe consenso en que la relación observada entre el deterioro cognitivo y la disminución de la transmisión colinérgica en el cerebro juega un papel importante en la EA, pero por sí misma no establece la causa definitiva de la enfermedad (28).

5.4. TRATAMIENTO

Hoy por hoy no existe ningún tratamiento capaz de curar la EA. Sin embargo, se han desarrollado medicamentos que, en algunas personas en fases tempranas de la enfermedad, son capaces de prevenir el empeoramiento de algunos síntomas durante un tiempo.

El tratamiento farmacológico de la EA aborda diferentes aspectos, por un lado, se han desarrollado fármacos para tratar la disminución de acetilcolina que se produce en la enfermedad, a esto se denomina tratamiento colinérgico. También se emplean fármacos que ayudan a retrasar la progresión de la enfermedad y que tratan los trastornos conductuales y afectivos (1).

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI) (donepezil, galantamina y rivastigmina) son el pilar del tratamiento sintomático, aumentando la disponibilidad de acetilcolina al inhibir su degradación en la sinapsis. La tacrina, un inhibidor de la colinesterasa fue el primer fármaco anti-EA disponible en la clínica, aunque se retiró del mercado en 2013 debido a efectos secundarios graves. La memantina es un tratamiento sintomático alternativo, autorizado para la EA de moderada a grave. La memantina, tiene como objetivo reducir la neurotoxicidad del glutamato (29).

5.4.1. INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA

La estrategia terapéutica predominante en el manejo de la EA se basa en la restauración de la función colinérgica mediante el uso de compuestos que bloquean las enzimas que descomponen la acetilcolina. Los inhibidores de la colinesterasa están diseñados para inhibir la descomposición de la acetilcolina y mantener su actividad en las sinapsis colinérgicas. Los inhibidores de la colinesterasa aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) disponibles actualmente para el tratamiento de la EA son donepezilo, rivastigmina y galantamina (Figura 5). Se ha demostrado que estos fármacos mejoran de forma estadísticamente significativa la cognición, la función diaria y global y algunas manifestaciones conductuales de la EA. Debido a esto, los inhibidores de la colinesterasa generalmente se consideran como tratamientos sintomáticos para la EA (5).

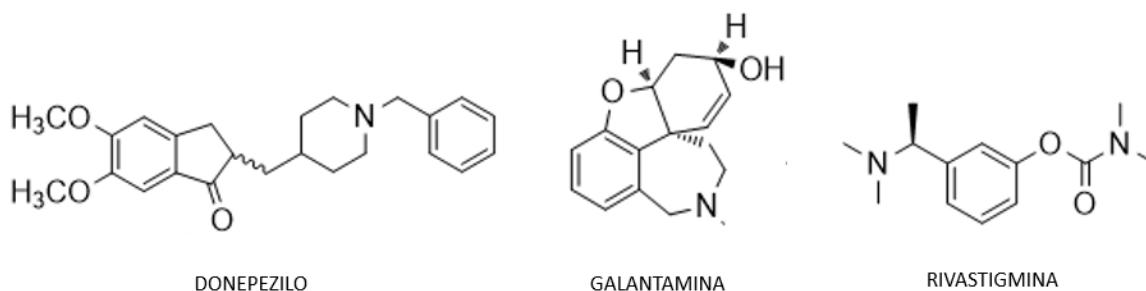
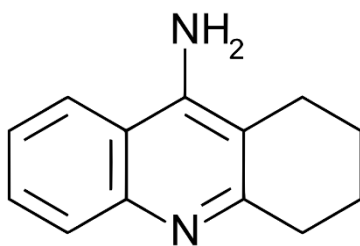


Figura 5. Anticolinesterásicos para el tratamiento de EA, el objetivo de estos fármacos es mejorar la capacidad cognitiva del paciente y sobre todo mantener la independencia del individuo, así como disminuir los trastornos conductuales. Tomado y adaptado de Costa V. y col., 2017 (30).

5.4.1.1. TACRINA

La tacrina fue el primer inhibidor de la acetilcolinesterasa introducido en el uso clínico para el tratamiento de la EA y se sintetizó por primera vez en la década de 1930, utilizándose originalmente como antagonista relajante muscular y estimulante respiratorio. La terapia con tacrina (Figura 6) se asocia con una tasa muy alta de elevaciones de las aminotransferasas séricas durante la terapia y se ha relacionado con varios casos de lesión hepática aguda clínicamente aparente (27).



Tacrina

Figura 6. Estructura química de la Tacrina, primer fármaco aprobado por la FDA en 1993 para el tratamiento específico de la enfermedad de Alzheimer. Tomado y adaptado de Conesa A. y col., 2018 (31).

La terapia con tacrina mejora el funcionamiento mental en pacientes con demencia leve a moderada de la EA. Su uso fue aprobado en los Estados Unidos en 1993 como terapia de la demencia leve a moderada del tipo Alzheimer, comercializándose de esta forma en cápsulas de 10, 20, 30 y 40 mg con el nombre comercial Cognex, siendo la dosis típica de 20 a 40 mg cuatro veces al día. La tacrina tiene efectos secundarios que limitan la dosis, como diarrea,

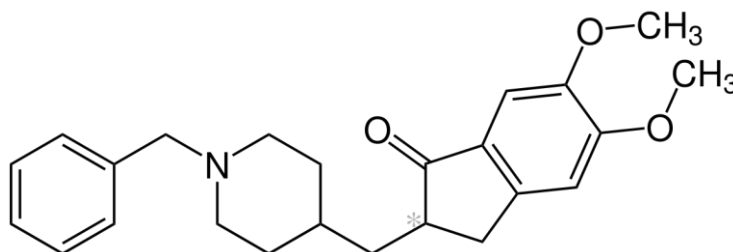
náuseas, vómitos, malestar abdominal, mareos, dolor de cabeza, ansiedad, visión borrosa, sequedad de boca e insomnio. Síntomas típicos de la estimulación colinérgica. Debido a las continuas preocupaciones sobre la seguridad y la disponibilidad de otros inhibidores de la AChE, la tacrina se retiró del uso en 2013 (32).

El mecanismo de acción de la tacrina no se conoce completamente, pero se sugiere que el fármaco es un agente anti-AChE que se une de manera reversible a las colinesterasas y las inactiva. Esto inhibe la hidrólisis de ACh liberada por las neuronas colinérgicas en funcionamiento, lo que conduce a una acumulación del neurotransmisor en las sinapsis colinérgicas (33).

La tacrina sufre un metabolismo de primer paso por el hígado y es metabolizada extensamente por el sistema del citocromo P450. La hepatotoxicidad de esta probablemente esté relacionada con la producción de un intermedio tóxico, pero se desconoce el mecanismo exacto de la lesión. Su hepatotoxicidad suele estar marcada por elevaciones transitorias y asintomáticas, de moderadas a graves, de los niveles séricos de aminotransferasas que se resuelven rápidamente con la interrupción de su uso (32).

5.4.1.2. DONEPEZILO

Es una piperidina con efecto inhibidor de la AChE de acción prolongada, relativamente selectivo y reversible. Aprobado por la FDA en 1996 para su uso en la EA leve, moderada y grave. No hay evidencia de que el donepezilo altere la progresión de la enfermedad. Sin embargo, puede mejorar algunos síntomas mejorando la cognición y/o el comportamiento. El donepezilo (Figura 7) se une de manera reversible a la AChE e inhibe la hidrólisis de la acetilcolina, aumentando así la disponibilidad de esta en las sinapsis, mejorando la transmisión colinérgica. Algunos datos *in vitro* han sugerido que la actividad anticolinesterasa del donepezilo es relativamente específica para la AChE en el cerebro. No tiene relación estructural con otros agentes anticolinesterasa como la tacrina (34).

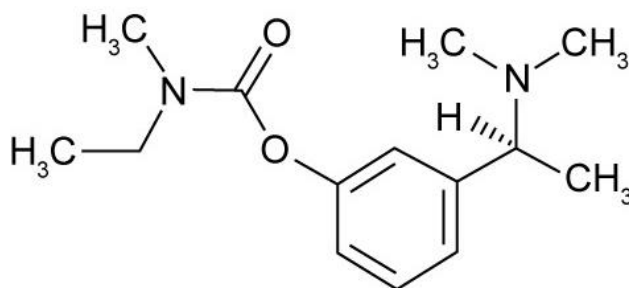


Donepezilo

Figura 7. Estructura química del Donepezilo, inhibidor de la AChE de acción prolongada.
Tomado y adaptado de Conesa A. y col., 2018 (31).

5.4.1.3. RIVASTIGMINA

La Rivastigmina (Figura 8) es un subtipo de inhibidor de la AChE selectivo y pseudoirreversible. Aunque también inhibe la butirilcolinesterasa (BChE). Tanto AChE como BChE son dos enzimas colinesterasas diferentes ubicadas en el cerebro que son responsables de la hidrólisis de acetilcolina. De estos, la AChE es la colinesterasa primaria que se encuentra principalmente en las uniones sinápticas nerviosas y las áreas que expresan una intensa actividad en la corteza cerebral humana adulta, mientras que la BChE se localiza principalmente en las células gliales del cerebro y juega un papel importante papel en la mediación colinérgica (35).



Rivastigmina

Figura 8. Estructura química de la Rivastigmina, inhibidor de la AChE selectivo y pseudoirreversible. Tomado y adaptado de Kandiah N. y col., 2017 (35).

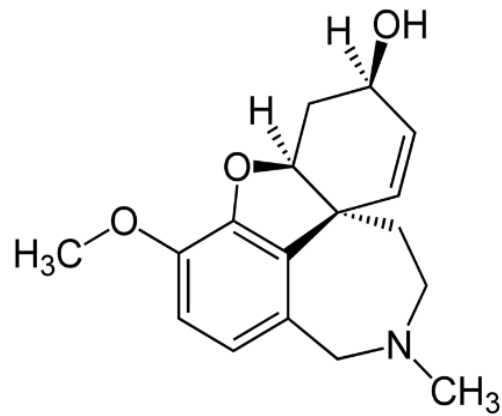
Después de unirse a la colinesterasa, la porción carbamato de rivastigmina se hidroliza lentamente, se escinde, se conjuga a un sulfato y se excreta. Por lo tanto, su metabolismo es

esencialmente extrahepático, por lo que es improbable que sufra interacciones farmacocinéticas (31).

La rivastigmina se puede administrar por vía oral en forma de cápsulas o líquido, o en forma de un parche transdérmico, que se ha desarrollado más recientemente, siendo la exposición media al fármaco similar para ambas alternativas. No obstante, la concentración plasmática durante 24 h de rivastigmina oral (RO) muestra un pico cada 12 h mientras que la de rivastigmina transdérmica (RTD) es más sostenida en el tiempo, lo cual puede ofrecer algunas ventajas en la práctica clínica habitual (36).

5.4.1.4. GALANTAMINA

La galantamina es un alcaloide terciario natural, presente en algunas plantas, y fue aislado por primera vez en 1952 del bulbo de *Galanthus woronowii* (37). A diferencia de la tacrina, la galantamina no es hepatotóxica, aunque se requieren varias dosis al día para obtener una eficacia máxima y limitar sus efectos gastrointestinales. La galantamina (Figura 9) tiene actividad selectiva para la AChE en el sistema nervioso. Fue aprobada para su uso en los Estados Unidos en 2001, y las indicaciones actuales incluyen la demencia leve a moderada del tipo EA. La galantamina está disponible genéricamente y bajo la marca Razadyne en tabletas de 4, 8 y 12 mg y como cápsulas de liberación prolongada de 8, 16 y 24 mg. También está disponible como solución oral (4 mg/mL). La dosis de mantenimiento habitual es de 16 a 24 mg diarios en dos dosis divididas o una vez al día utilizando las formas de liberación prolongada (38).



Galantamina

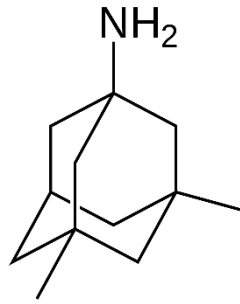
Figura 9. Estructura química de la Galantamina, inhibidor de la acetilcolinesterasa oral que se utiliza para el tratamiento de la EA. Tomado y adaptado de Conesa A. y col., 2018 (31).

Los efectos secundarios comunes incluyen náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mareos, fatiga, insomnio, sueños vívidos, ansiedad, inquietud, visión borrosa, sequedad de boca y prurito, síntomas comunes a la estimulación colinérgica.

5.4.2. ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE N-METIL-D-ASPARTATO (NMDA)

El receptor de N- metil-D-aspartato es un ligando del glutamato, que es el principal neurotransmisor excitador del cerebro humano. Los NMDAR son permeables al Na^+ , K^+ y tienen una alta permeabilidad al Ca^{2+} , que actúa como un segundo mensajero para modificar las sinapsis. La activación de los NMDAR conduce a un aumento del calcio intracelular libre citosólico, necesario para la potenciación a largo plazo (LTP) y la depresión a largo plazo (LTD) y, de manera más general, para la plasticidad sináptica. También se cree que los NMDAR están involucrados en un proceso llamado excitotoxicidad. Ya que la actividad anormal de estos se asocia con convulsiones, accidentes cerebrovasculares isquémicos y trastornos neurodegenerativos, como la EA, HD y EP (39).

La excitotoxicidad mediada por glutamato produce una sobrecarga de calcio y disfunción mitocondrial, con una mayor generación de óxido nítrico, que puede ser perjudicial para las células, formando altos niveles de oxidantes y provocando apoptosis neuronal. Esta sobreestimulación puede ser bloqueada por antagonistas del receptor de NMDA como la memantina (Figura 10), que fue aprobada en 2003 por la FDA para el tratamiento de la EA de moderada a grave, con un efecto beneficioso marginal sobre la cognición en personas de leve a grave. La memantina de esta forma puede proteger las neuronas atenuando la fosforilación de tau mediante una disminución de la actividad de la glucógeno sintasa quinasa 3 β (GSK-3 β). Este antagonista del receptor de NMDA glutamatérgico no competitivo se puede administrar solo o en combinación con un inhibidor de la AChE (40).



Memantina

Figura 10. Antagonista del receptor de n-metil-d-aspartato (nmda), memantina, el inhibidor del receptor NMDA actúa disminuyendo las concentraciones en exceso de glutamato en el organismo. Tomado y adaptado de López Camacho PY y col., 2017 (77).

5.5. POSIBLES TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS FUTUROS

Si bien los medicamentos nombrados anteriormente representan los mejores tratamientos farmacológicos disponibles actualmente en la EA, tienen un efecto general promedio relativamente pequeño y no alteran el curso del proceso neurodegenerativo subyacente.

Es debido a esto que actualmente se encuentran en desarrollo diversas nuevas estrategias de tratamiento prometedoras. Estos incluyen agentes que actúan sobre el beta-amiloide, como vacunas, anticuerpos e inhibidores o moduladores de γ - y β -secretasa; agentes dirigidos contra la proteína tau, así como compuestos que actúan como antagonistas de los sistemas neurotransmisores (5-HT 6 serotoninérgico y H3 histaminérgico) (41).

En los ensayos clínicos actuales tanto el beta-amiloide como la proteína tau son los principales objetivos de los tratamientos modificadores de la enfermedad. Desde este punto de vista la EA podría prevenirse o tratarse eficazmente disminuyendo la producción de A β y tau; prevenir la agregación o el plegamiento incorrecto de estas proteínas o también neutralizar o eliminar el agregado tóxico o las formas mal plegadas de estas.

La EA es un problema de salud pública cada vez mayor que afecta millones de pacientes en todo el mundo y cuesta miles de millones de dólares al año. Si repasamos la cartera de fármacos y productos biológicos en ensayos clínicos para el tratamiento de la EA en los últimos cinco años, podemos encontrar una visión global de los principales ensayos clínicos y el desarrollo de nuevos fármacos para la EA. Los principales agentes usados en ensayo clínico en 2020 se resumen en la Figura 11, la que resume los principales esfuerzos desarrollados por la ciencia en la búsqueda de alternativas curativas más eficaces. En este esquema el anillo interior muestra agentes de la Fase 3; el anillo medio está compuesto por

agentes de la Fase 2; el anillo exterior presenta compuestos de la Fase 1; agentes en áreas verdes son biológicos; los agentes en violeta son moléculas pequeñas que modifican la enfermedad; Los agentes en las áreas naranjas son agentes sintomáticos que abordan el mejora o síntomas conductuales y neuropsiquiátricos; la forma del icono muestra la población del ensayo; el color del icono muestra la clase de destino para el agente. Los agentes subrayados son nuevos desde 2019 (42).

2020 Alzheimer's Drug Development Pipeline

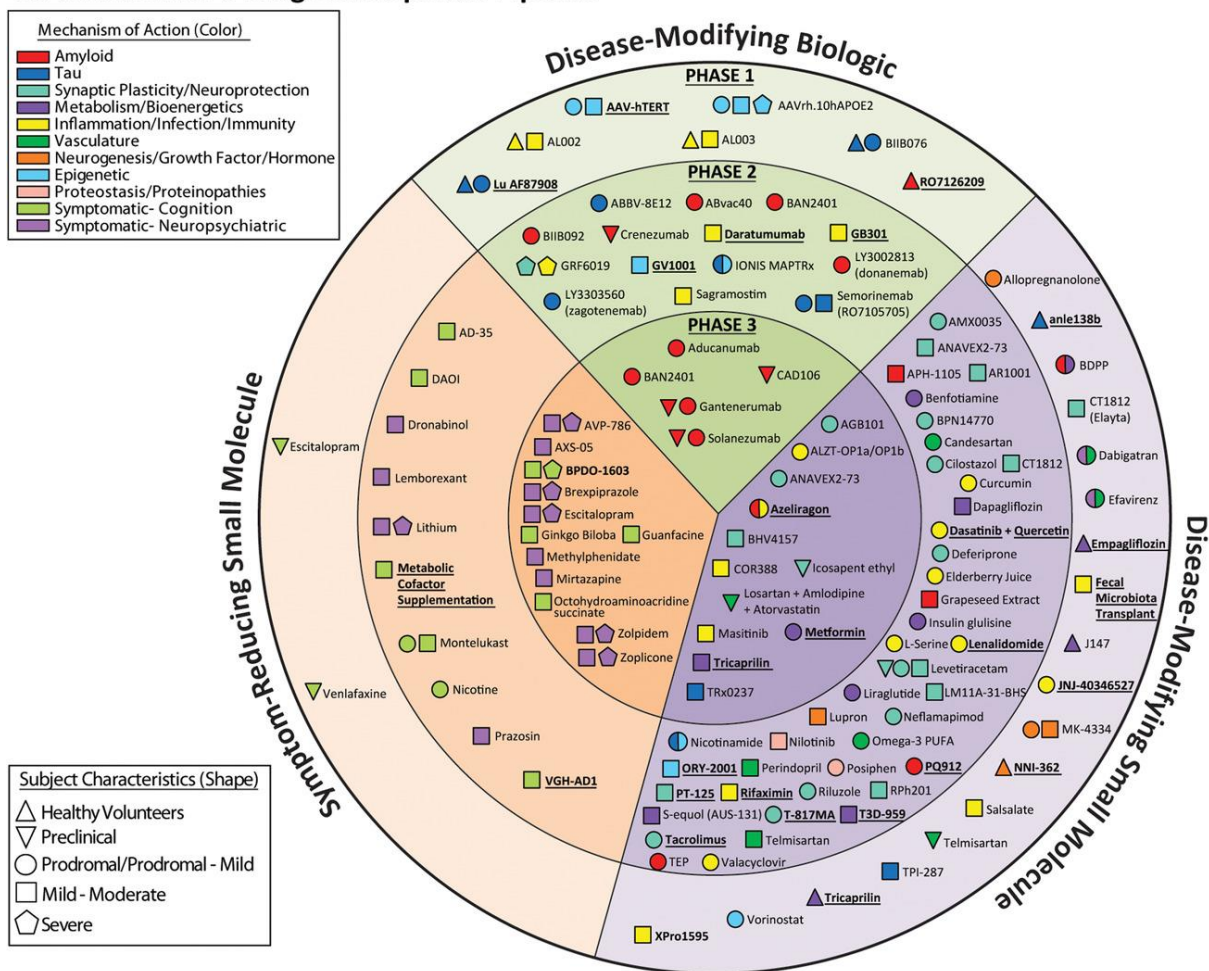


Figura 11 . Agentes en ensayos clínicos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en 2020. Tomado de Cummings J. y col., 2020 (42).

Dentro de los fármacos incluidos en este estudio podemos resumir en la tabla 1 donde incluimos la fase de desarrollo en la que estos se encuentran, mecanismo de acción, fechas de inicio y termino de estudio y empresa asociada en su desarrollo.

Tabla 1. Algunos de los agentes en la fase 1, 2 y 3 del desarrollo de fármacos para la enfermedad de Alzheimer. Tomado y adaptado de Cummings J. y col., 2020 (42)

Fármaco	Fase	Mecanismo	Fecha Inicio-termino estimado de estudios	Empresa
Aducanumab	Fase 3 Actualización: Aprobado (07/06/2021)	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpo monoclonal dirigido a placas y oligómeros. • Su finalidad es eliminar amiloide. 	Marzo de 2020 Septiembre 2023	Biogen
BAN2401	Fase 3	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpo monoclonal dirigido a protofibrillas. • Su finalidad es reducir las placas amiloides y amiloides protofibrilares. 	Marzo de 2019 Marzo 2024	Eisai, Biogen
CAD106	Fase 3	<ul style="list-style-type: none"> • Vacuna amiloide. 	Noviembre de 2015 Marzo 2023	Novartis, Amgen, NIA, Asociación de Alzheimer, Instituto

		<ul style="list-style-type: none"> • Su finalidad es eliminar amiloide. 	Actualmente inactivo	Banner Alzheimer
Gantenerumab	Fase 3	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpo monoclonal dirigido a placas y oligómeros. • Su finalidad es eliminar amiloide. 	Marzo de 2014 Abril de 2021	Roche
TRx0237	Fase 3	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor de la agregación de proteínas tau. • Su finalidad es reducir el daño neuronal mediado por tau. 	Enero de 2018 Diciembre 2022	Terapéutica TauRx
ABBV - 8E12	Fase 2	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpo monoclonal • Su finalidad es eliminar tau y prevenir la propagación de tau. 	Octubre de 2016 Julio 2021	AbbVie
AD-35	Fase 2	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor de acetilcolinesterasa 	Octubre de 2018 Julio de 2020	Zhejiang hisun farmacéutico
APH - 1105	Fase 2	<ul style="list-style-type: none"> • Modulador de alfa-secretasa 	Junio 2021 Diciembre 2022	Aphios

		<ul style="list-style-type: none"> • Su finalidad es reducir amiloide. 		
BIIB092	Fase 2	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpo monoclonal dirigido a la forma truncada de tau. 	<p>Mayo de 2018</p> <p>Marzo 2024</p>	Biogen
Crenezumab	Fase 2	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpo monoclonal dirigido a oligómeros solubles. 	<p>Diciembre de 2013</p> <p>Febrero 2022</p>	Genentech, NIA Banner Alzheimer's Institute
Lu AF87908	Fase 1	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpo monoclonal • Su finalidad es eliminar tau. 	<p>Septiembre de 2019</p> <p>Marzo de 2021</p>	Lundbeck
anle138b	Fase 1	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor de agregación de Tau. 	<p>Diciembre de 2019</p> <p>Octubre de 2020</p>	MODAG, quotient sciences
BIIB076	Fase 1	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpo monoclonal • Su finalidad es eliminar tau y reducir la propagación de tau. 	<p>Febrero de 2017</p> <p>Marzo de 2020</p>	Biogen
NNI - 362	Fase 1	<ul style="list-style-type: none"> • Proliferación de células nerviosas 	<p>Agosto de 2019</p> <p>Abril de 2020</p>	Neuronascent, NIA

RO7126209	Fase 1	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpo monoclonal • Su finalidad es eliminar amiloide. 	Agosto de 2019 Julio de 2020	Roche
-----------	--------	---	---------------------------------	-------

5.5.1. TRATAMIENTOS MODIFICADORES DE EA RELACIONADOS CON LA FORMACION DE PLACAS AMILOIDE

Podría considerarse como paso crucial en la patogénesis de la EA a la producción de amiloide (A β), que forma las placas insolubles y resistentes a la proteólisis. Es por esto que 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 FRENTE AL PÉPTIDO A β

El enfoque anti-A β más elaborado es la inmunoterapia, que incluye tanto vacunas activas para estimular al sistema inmunológico a producir sus propios anticuerpos como también la inmunización pasiva mediante la administración de anticuerpos exógenos (Figura 12). Por lo tanto, tenemos dos tipos de inmunoterapia: la activa y la pasiva (43).

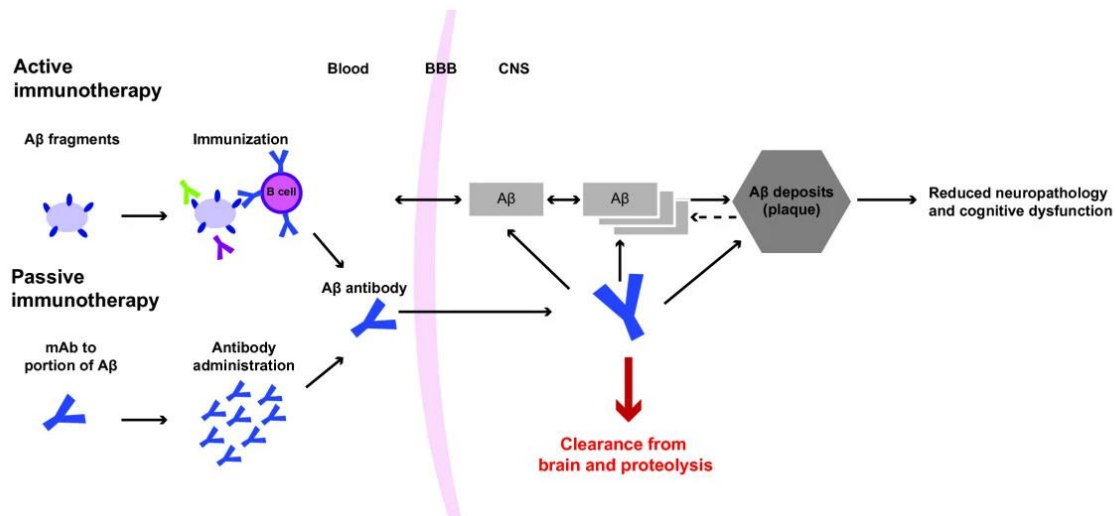


Figura 12 . Enfoque de inmunoterapia para la eliminación de beta-amiloide. A β , proteína beta amiloide; BBB, barrera hematoencefálica; SNC, sistema nervioso central; mAb, anticuerpo monoclonal. Tomado de Winblad B. y col., 2014 (54).

La ventaja de la inmunoterapia activa es la producción de anticuerpos a largo plazo a partir de la administración de fármacos a corto plazo a un costo limitado. Por el contrario, la respuesta inmune puede ser inconsistente o inexistente, especialmente en personas mayores, y las reacciones adversas, si tienen una base inmunológica, también pueden ser duraderas. A diferencia de la vacunación activa, la inmunización pasiva tiene las ventajas de asegurar títulos de anticuerpos consistentes y permitir el control de eventos adversos al interrumpir el tratamiento. Los principales inconvenientes de los anticuerpos monoclonales (mAb) son la necesidad de administraciones repetidas y el costo de producción asociado (43).

Entre los enfoques terapéuticos anti-A β , el más desarrollado es la inmunización pasiva mediante la administración de anticuerpos monoclonales exógenos. Los ensayos clínicos que se están llevando a cabo están demostrando evidencias importantes en cuanto a la reducción de las placas y muchos de ellos se encuentran en fase 2 y 3 respectivamente e incluso dentro de estos se encuentra el fármaco más recientemente aprobado por la FDA como tratamiento frente a la EA, el aducanumab. A continuación, se presentan algunos de ellos.

5.5.1.2. GANTENERUMAB

Gantenerumab es un anticuerpo IgG1 humano recombinante, diseñado para reconocer un epítipo conformacional presente en las fibrillas A β , con el fin de desmontar y degradar los péptidos A β agregados, esto mediante el reclutamiento de microglías y la activación de la fagocitosis. En un estudio preclínico, gantenerumab se unió a A β cerebral y redujo significativamente las pequeñas placas de amiloide- β en ratones transgénicos APP/PS2 (ratones transgénicos a los que se les han modificado tanto los genes que codifican la β -APP

como la PS2 (APP/PS2) esta última es una proteína que conforma la enzima γ -secretasa) (44).

En un estudio de fase 1 de 16 pacientes con EA leve a moderada, el tratamiento con gantenerumab resultó en una rápida reducción de la carga de amiloide cerebral en el transcurso de 6 meses. En general, el gantenerumab fue seguro y bien tolerado en los ensayos de fase 1, pero las anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide (ARIA) son una preocupación. Por ejemplo, en un estudio publicado, dos de seis pacientes en el grupo de dosis más alta tenían áreas focales de inflamación o edema vasogénico en las resonancias magnéticas en áreas del cerebro con la mayor reducción de amiloide (45).

Gantenerumab se encuentra actualmente bajo investigación en dos grandes ensayos de fase 3 (GRADUATE 1 y 2), que comenzaron a inscribir pacientes con EA temprana en 2018, con el objetivo de reunir más de 1500 pacientes en hasta 350 centros de estudio con una lectura de datos esperada para el 2022 (44).

5.5.1.3. BAN2401 (LECANEMAB)

BAN2401 es la versión humanizada (IgG1) del anticuerpo monoclonal de ratón mAb158, que se ha demostrado que se une principalmente a grandes protofibrillas $A\beta$ solubles. Se ha demostrado que reduce las protofibrillas $A\beta$ en el cerebro y el LCR de ratones Tg-ArcSwe (ratones transgénicos con EA portadores de placa que portaban mutaciones de APP ártica y sueca). En un estudio de fase 1/2a que utilizó dosis intravenosas ascendentes únicas y múltiples, BAN2401 fue bien tolerado sin casos de ARIA-E (Anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide) (43).

En un estudio de fase 2, BAN2401 mostró el mayor beneficio clínico con la dosis más alta administrada de 10 mg/kg dos veces al mes y la señal de eficacia pareció más robusta en los portadores de APOE4 que en los no portadores. Sin embargo, a esta dosis, los eventos ARIA-E ocurrieron en aproximadamente el 15% de los pacientes e incluyeron algunos eventos adversos graves. Este riesgo de seguridad llevó a los reguladores europeos a prohibir la dosis más alta en los portadores de APOE4, que tenían la mayor incidencia de edema vasogénico (46).

Actualmente se está llevando a cabo un ensayo de fase 3 para personas con EA preclínica y amiloide elevado (estudio AHEAD 3-45) para lo cual se están reclutando participantes y se espera que se complete en octubre de 2027 (44).

5.5.1.4. ADUCANUMAB

El Aducanumab (BIIB037, Biogen) es un anticuerpo IgG1 humano recombinante que se ha aislado de linfocitos sanguíneos de una población de donantes sanos de sujetos ancianos con deterioro cognitivo inusualmente lento o ausencia de síntomas de deterioro cognitivo. Los estudios preclínicos en el modelo de ratón Tg2576 (modelo de ratón que sobreexpresa una forma mutante de APP, lo que da como resultado niveles elevados de A β y, en última instancia, placas amiloides) que emplearon la dosificación crónica de un análogo de aducanumab quimérico IgG2a/k murino mostraron reducciones significativas de A β en extractos de proteínas tanto solubles como insolubles, así como depósitos de A β significativamente reducidos tanto en la corteza como en el hipocampo. Los análisis estructurales y bioquímicos revelaron que aducanumab se une a un epítipo A β lineal

compuesto por los aminoácidos 3 a 7 en una conformación extendida, discriminando entre monómeros y conjuntos de péptidos de mayor peso molecular (44).

Dado que los agregados de A β ejercen efectos neurotóxicos y sinaptotóxicos, mientras que el A β monomérico puede tener distintas funciones fisiológicas neuroprotectoras, la selectividad por los agregados puede ser un factor de diferenciación importante para los agentes inmunoterapéuticos A β . Los anticuerpos pueden discriminar entre monómeros A β y agregados si se unen a epítomos que solo existen en monómeros y están oscurecidos en agregados, o si el epítomo solo se forma en el contexto de especies agregadas. Un mecanismo alternativo implicaría diferencias de avidéz con anticuerpos que se unen solo débilmente a los monómeros y más fuertemente a los agregados (47).

En una fase inicial de ensayo de múltiples dosis ascendentes, cohortes que comprendían 165 pacientes con enfermedad de Alzheimer prodrómica o leve recibieron dosis intravenosas mensuales de aducanumab de 1 mg/kg, 3 mg/kg, 6 mg/kg o 10 mg/kg, y mostraron una reducción sustancial de las placas amiloides en un grupo dependiente de la dosis y de manera dependiente del tiempo, de modo que después de 12 meses casi la mitad de los pacientes que recibieron la dosis de 10 mg/kg ya no tuvieron exploraciones por PET (tomografía por emisión de positrones, técnica de imagenología no invasiva que permite la visualización y cuantificación de procesos fisiológicos y blancos patológicos como las placas amiloides) de amiloide positivas. Este hallazgo fue contundente e incuestionable; las placas se redujeron notablemente en todas las regiones corticales del cerebro examinadas (48).

Aducanumab se evaluó posteriormente en dos estudios de fase 3 en pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana, EMERGE (NCT02484547) y ENGAGE (NCT02477800). Estos ensayos inscribieron a sus primeros pacientes el 31 de agosto de 2015 y el 30 de septiembre de 2015, respectivamente. Los estudios fueron multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos, diseñados para evaluar la eficacia y la seguridad de aducanumab. El objetivo principal de los estudios era

evaluar la eficacia de dosis mensuales del mAb en comparación con el placebo para reducir el deterioro cognitivo y funcional, todo esto medido por las variaciones en la puntuación de la escala de valoración clínica de la demencia (CDR-SB) (48).

Estos estudios se interrumpieron el 21 de marzo de 2019 porque un análisis de futilidad preespecificado basado en datos disponibles al 26 de diciembre de 2018, de 1,748 pacientes que tuvieron la oportunidad de completar el período de estudio de 18 meses, predijo que era poco probable que ambos estudios cumplier con su criterio de valoración principal. Sin embargo, un análisis posterior de los datos de un total de 3285 pacientes, 2066 de los cuales tuvieron la oportunidad de completar los 18 meses completos de tratamiento, indicó un resultado diferente (49).

Recientemente, el 7 de junio de 2021, la FDA aprobó aducanumab bajo la vía de aprobación acelerada de la agencia, la que requiere evidencia sustancial del efecto sobre un marcador intermedio (eliminación de amiloide en este caso), probabilidad razonable de un beneficio clínico significativo y evidencia de fase 4 para que tal beneficio se recopile en un ensayo posterior. Esta aprobación es significativa de muchas maneras. Aducanumab es la primera terapia novedosa aprobada para la enfermedad de Alzheimer desde 2003 (memantina fue el último fármaco aprobado por la FDA). Quizás lo más significativo es que este es el primer tratamiento dirigido a la fisiopatología subyacente de la enfermedad de Alzheimer, la presencia de placas de beta amiloide en el cerebro (50).

Esta decisión de aprobación ha provocado controversias entre los científicos. Debido a que muchos dicen que no hay suficiente evidencia de que el aducanumab de Biogen sea una terapia eficaz para la enfermedad. Este anticuerpo se dirige a las placas de A β , lo que para algunos investigadores es la causa principal del Alzheimer. Esta teoría se conoce como hipótesis amiloide. La FDA aprobó el medicamento sobre la base de su capacidad para reducir los niveles de estas placas en el cerebro. Sin embargo, a pesar del predominio de la hipótesis amiloide en las últimas décadas, la evidencia que relaciona las reducciones en los

niveles de placa con las mejoras en la cognición es escasa en el mejor de los casos y no se traducen en una mejoría clínica (51).

Esta no mejoría clínica puede ocurrir por varias razones, entre ellas, que el medicamento se administre en etapas avanzadas de la enfermedad, en que el daño ya se encuentre hecho y el retirar al agresor no sea suficiente para hacer un cambio. Otra opción es que a pesar de que es real la disminución de A β , quizás esto podría no ser suficiente para disminuir el proceso de daño neuronal (52).

Cabe destacar que como condición para la aprobación de la FDA, que se basó en el programa de "aprobación acelerada" de la agencia, Biogen ahora debe realizar una prueba de "poscomercialización" para confirmar que el medicamento puede mejorar la cognición. Hasta el momento aún no se han publicado detalles sobre cuándo y cómo se llevará a cabo esta prueba. Biogen tiene hasta nueve años para completar la prueba (51).

5.5.1.5. CRENEZUMAB

Crenezumab es un mAb humanizado diseñado en un esqueleto de IgG4 dirigido a múltiples especies de A β para el tratamiento y la prevención de la EA. Se une a formas monoméricas y agregadas de A β , con una mayor afinidad por los oligómeros solubles, y puede bloquear la agregación de monómeros e inducir la desagregación de los agregados de A β existentes *in vitro* (53).

Los estudios de fase 1 en EA leve a moderada no produjeron casos de ARIA-E después de dosis únicas (0.3-10 mg/kg por vía intravenosa) o dosis múltiples ascendentes (0.5-5 mg / kg por vía intravenosa) de crenezumab, lo que permitió la utilización de dosis más altas en la fase 2 (44).

Crenezumab, hasta la fecha, se está probando como tratamiento preventivo como parte de la Iniciativa de Prevención de Alzheimer (API) en un estudio fase 2 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado por Genentech, que se estima finalizará en 2022 (44).

5.5.2. INMUNOTERAPIA ACTIVA FRENTE AL PÉPTIDO A β

La inmunoterapia activa a diferencia de la pasiva necesita de la administración de un antígeno adecuado para que se desarrolle la respuesta inmune del paciente. En este caso, utilizando como base la teoría amiloide, se escoge el péptido A β como el principal factor patogénico del Alzheimer. Y de esta forma se busca neutralizar los péptidos A β y desplazarlos del cerebro. El concepto de inmunoterapia activa A β para la EA se introdujo por primera vez en 1999. La vacunación de ratones transgénicos APP con un péptido A β 42 antes de los depósitos de amiloide bloqueó eficazmente la acumulación de amiloide a medida que los ratones envejecían, y el tratamiento en los ratones más viejos trajo consigo la reducción en la progresión de neuropatologías similares a la EA (54).

El primer ensayo clínico de vacuna activa para la EA, AN1792, se detuvo a principios de 2002 debido al desarrollo de meningoencefalitis en aproximadamente el 6% (18 de 300) de los pacientes inscritos con EA de moderada a grave (54). Además, solo el 20% de los pacientes produjeron anticuerpos por encima del nivel de titulación de corte terapéutico preestablecido y los resultados clínicos no fueron mejores que los de los sujetos de control tratados con placebo. A pesar del cese del ensayo, se llevaron a cabo varios estudios de seguimiento a medida que se dispuso de muestras de cerebro post mortem de los participantes del ensayo (44).

Fue en este primer acercamiento a la inmunoterapia activa frente a A β donde se desarrolló la idea de que los efectos adversos de esta vacuna se debían al antígeno administrado, puesto que presentaba epítomos para la activación de células T, así como al coadyuvante (componente de algunas vacunas cuya función es la de mejorar la inmunogenicidad) QS-21, potente proinflamatorio, que induce una respuesta sistémica Th1 (55).

En cuanto a la nueva generación de vacunas, a diferencia de la primera, estas están constituidas por fragmentos del péptido A β con el fin de eliminar los epítomos que desarrollan la respuesta proinflamatoria y solo se mantuvieron las partes necesarias para la generación de anticuerpos específicos de A β . Algunas de ellas se describen a continuación.

5.5.2.1. CAD106

CAD106 está diseñado para estimular las respuestas de anticuerpos específicos de A β al tiempo que evita las respuestas autoinmunes de células T. Comprende múltiples copias del péptido A β ₁₋₆ acoplado a un transportador que contiene 180 copias de la proteína de la cubierta del bacteriófago Q β . CAD106 indujo eficazmente anticuerpos A β en modelos animales, sin activar una respuesta de células T específica de A β . Las dosis de la vacuna de hasta 150 μ g sin adyuvante inducen respuestas constantes de anticuerpos A β en humanos sin problemas importantes de seguridad (56).

CAD106 había demostrado que inducía a la respuesta inmune sin producir meningoencefalitis. Y a pesar de que una prueba de fase 2/3 comenzó en noviembre de 2015 y se debía extender hasta 2023, en septiembre de 2019 Novartis señaló en su informe financiero trimestral que había "retirado" el programa CAD106 (44).

5.5.2.2. ABVAC40

ABvac40 es una vacuna en investigación dirigida al C-terminal de A β 40. El agente comprende múltiples repeticiones de un fragmento C-terminal corto del péptido A β (A β 33-40), conjugado con la proteína transportadora de cianina de lapa californiana (KHL, es un tipo de inmunomodulador) y formulado con el adyuvante hidróxido de alumbre. Los ensayos clínicos de fase 1 demostraron un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable sin incidencia de edema vasogénico ni microhemorragia (44).

Un ensayo clínico de fase 2 realizado por Araclon Biotech SL está en curso en varios países europeos para confirmar los resultados y explorar la eficacia clínica de ABvac40. Se espera que la prueba finalice en febrero de 2022 (44).

5.5.3. ESTRATEGIAS NO ANTI-AMILOIDES

Aunque las líneas de investigación más desarrolladas se centran en el péptido A β , existen otros enfoques en cuanto a posibles tratamientos futuros para la EA. Estas estrategias tienen por objetivo principalmente actuar sobre la proteína tau, y sobre la degeneración de las vías colinérgicas.

5.5.3.1. ESTRATEGIAS DIRIGIDAS A TAU

La proteína tau se ha considerado en gran medida como otro objetivo prometedor para la EA ya que los ovillos neurofibrilares (NFT) que se componen principalmente de varias especies de tau se han observado típicamente en los cerebros de pacientes con EA. Además, la patología neurofibrilar por sí sola es totalmente capaz de causar una serie de trastornos neurodegenerativos denominados tauopatías. En salud, la proteína tau está íntimamente asociada con la dinámica de los microtúbulos, la plasticidad neuronal y el transporte axonal. En la enfermedad, a través de la pérdida de función, la proteína tau patológica conduce a daño sináptico, plasticidad neuronal reducida, desestabilización de microtúbulos y muerte neuronal. Lo que lo hace un blanco importante para futuras terapias (57).

En la actualidad, las terapias dirigidas a tau tienen como objetivo reducir, estabilizar o prevenir la agregación o hiperfosforilación de la proteína. En particular, se han sugerido varios enfoques terapéuticos con un potencial modificador de la enfermedad, tales como, la inhibición de la fosforilación de tau (con la inhibición de tau quinasas o la activación de tau

fosfatasa); el aumento de la estabilización de los microtúbulos; el aumento del aclaramiento de tau y la inhibición de la agregación de tau. Algunos de estos enfoques han llegado a la clínica (58).

5.5.3.2. INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN DE TAU

La prevención de la agregación de tau es un enfoque terapéutico para el tratamiento de la EA. Se ha demostrado que los derivados del azul de metileno interrumpen la agregación de tau, como Rember TM (un inhibidor de agregación de proteína tau de primera generación), que mostró cierta mejoría en los síntomas relacionados con la EA, pero fracasó en la Fase 2 debido a efectos secundarios emergentes, tales como diarrea, urgencia urinaria, dolor al orinar y mareos (59).

5.5.3.2.1. TRx0237

TRx0237 (LMTM) es un inhibidor de la agregación de la proteína tau de segunda generación que se encuentra actualmente en tres ensayos de fase 3. Es una formulación reemplazo para Rember TM, primera formulación patentada de la primera empresa de cloruro de metiltioninio (MTC). Tanto TRx0237 como Rember son formas purificadas de azul de metileno, un fármaco antiguo que es anterior a la FDA y se usa ampliamente en África para el tratamiento de la malaria, así como para la metahemoglobinemia y otras

afecciones. A diferencia de Rember, TRx0237 ha sido diseñado como una forma estabilizada y reducida de MTC para mejorar la absorción, biodisponibilidad y tolerabilidad del fármaco (59).

El metiltioninio (MT) pertenece a una clase de diaminofenotiazinas identificadas como compuestos farmacéuticamente viables que inhiben selectivamente la agregación tau-tau *in vitro*, sin afectar la interacción normal tau-tubulina. MT es capaz de interrumpir la estructura del núcleo de los filamentos helicoidales emparejados (PHFs, formados de tau hiperfosforiladas) aislados a partir de tejidos de cerebro con EA (60).

Los resultados de los ensayos de fase 3 que se están llevando a cabo, nos dirán si las características bioquímicas, farmacológicas y farmacodinámicas del TRx0237 se traducirán en beneficios clínicos para el tratamiento de esta devastadora enfermedad.

5.5.3.2.2. Anle138b

Anle138b es un inhibidor general de la agregación de proteínas que penetra en el cerebro y que se administra por vía oral. Es un difenilpirazol que reduce la agregación de α -sinucleína en varios modelos de ratones EP, la agregación de beta amiloide ($A\beta$) en modelos de ratón dependientes de $A\beta$ de EA y la agregación de tau en modelos de ratón dependientes de tau de EA (61).

En diciembre de 2020, comenzó un estudio de fase 1b en 24 personas con enfermedad de Parkinson. El ensayo evaluará la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de 150 mg

y dosis diarias más altas durante siete días. Otros criterios de valoración incluyen los niveles de fármaco en el LCR y los cambios en la función motora (62).

5.5.4. INMUNOTERAPIA FRENTE TAU

El concepto de inmunoterapia se ha afianzado con fuerza en el campo de la EA. Hasta ahora, se han probado varios enfoques de la inmunoterapia en estudios clínicos con el objetivo de contrarrestar la patología amiloide y así mejorar la cognición. A pesar del hecho de que la inmunización activa y pasiva contra beta amiloide ($A\beta$) ha demostrado eliminar o prevenir las placas cerebrales de $A\beta$ y mejorar el rendimiento cognitivo en numerosos estudios con modelos de ratones, los ensayos a gran escala de varios inmunoterapéuticos dirigidos a $A\beta$ han mostrado pocos resultados o muy poca eficacia cognitiva. Por lo tanto, se comenzó a prestar mucha atención a la inmunoterapia dirigida a la proteína tau (63).

Además, la transmisión similar a prión propuesta en los últimos años de especies endopatógenicas de proteína tau en la EA desde el espacio extracelular al intracelular ha hecho una propuesta atractiva el uso de anticuerpos terapéuticos o vacunas activas para detener la progresión de la enfermedad al unirse y eliminar especies tóxicas de tau extracelulares y/o intracelulares (64).

Al igual que con el péptido $A\beta$, se diferencia la inmunoterapia en sus dos vertientes: activa y pasiva. Las primeras inmunoterapias tau activas y pasivas eficaces se notificaron en 2007 y 2011, respectivamente, y en la última década, numerosos programas académicos han entrado en este campo (64).

5.5.4.1. INMUNOTERAPIA ACTIVA FRENTE A TAU

Las inmunoterapias activas poseen una serie de atributos muy atractivos. El más obvio es el potencial de uso preventivo si se demuestra que es eficaz para detener o ralentizar la progresión de la demencia, un enfoque que no es tan factible con los anticuerpos monoclonales (mAb) (57).

El primer enfoque de inmunización activa basado en tau utilizó tau humana recombinante de longitud completa para inmunizar ratones de tipo salvaje C57BL/6 y provocó encefalomiелitis con déficits neurológicos y de comportamiento, daño axonal e inflamación. Sin embargo, la viabilidad de este enfoque se demostró más tarde con un fosfopéptido tau de 30 aminoácidos que abarca los aminoácidos 379-408, incluido el fosfo-Ser en las posiciones 396 y 404, en dos modelos diferentes de enfermedad en ratones transgénicos, el JNPL3 (P301L) y líneas htau/presenilin 1 (PS1), con una respuesta de anticuerpos específica, reducción de la carga de tau y atenuación de la gravedad de los fenotipos conductuales y cognitivos (64).

5.5.4.1.1. AADvac1

AADvac1 (Axon Neuroscience) es una vacuna activa diseñada para provocar una respuesta inmune contra formas patológicamente modificadas de la proteína tau. Consiste en un péptido sintético derivado de los aminoácidos 294 a 305 de la secuencia tau, es decir, KDNIKHVPGGGS, acoplado a una hemocianina de lapa californiana; no se ha revelado la

naturaleza molecular precisa del antígeno. AADvac1 utiliza hidróxido de aluminio como adyuvante (57).

En un ensayo de fase 1 realizado en Austria para evaluar AADvac1 en 30 pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada. Se evaluó la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de tres inyecciones subcutáneas mensuales de una sola dosis. En general, como resultado se obtuvo que AADvac1 fue seguro y bien tolerado. En la mayoría de los participantes, las inyecciones repetidas indujeron un aumento de los títulos de anticuerpos y los sueros de pacientes inmunizados reaccionaron con tau patológico del cerebro humano. Actualmente la vacuna se encuentra en fase 2 (57).

5.5.4.1.2. ACI-35

ACI-35 (AC Immune SA, Janssen) es una vacuna basada en liposomas. El fundamento es que la vacuna tratará la tauopatía en la enfermedad de Alzheimer al provocar una respuesta inmune dirigida a ciertos conformeros patológicos de tau fosforilada, todo esto sin montar también respuestas de células B o T autoinmunes contra formas fisiológicas de esta proteína intracelular ubicua. La vacuna contiene 16 copias de un fragmento de tau sintético fosforilado en los residuos de fosforilación patológica de la proteína S396 y S404 y está anclado en una bicapa lipídica. Utiliza el adyuvante monofosforil lípido A (MPLA) (65).

Un régimen de 3 meses de inyección subcutánea de ACI-35 provocó una respuesta inmune rápida contra el inmunógeno tanto en ratones C57BL/6 de tipo salvaje como en ratones JNPL3 (P301L) transgénicos, lo que dio como resultado títulos altos de anticuerpos IgG

policlonales dirigidos específicamente contra tau fosforilada, y en una leve reducción de la patología tau y tau patológica hiperfosforilada con un buen perfil de seguridad y pruebas negativas de gliosis, activación de células T y otros marcadores inflamatorios. Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo de fase 1b que compara dos dosis de ACI-35 en personas con EA leve a moderada para evaluar el perfil de seguridad de esta vacuna junto con resultados secundarios que incluyen biomarcadores, cambios funcionales y clínicos (64).

5.5.4.2. INMUNOTERAPIA PASIVA FRENTE A TAU

Al igual que con las placas de A β , también se han desarrollado y probado anticuerpos contra tau fosforiladas y oligómeros de tau a niveles preclínicos. Y aunque los mecanismos moleculares detrás de la eficacia de los anticuerpos anti-tau se desconocen hasta la fecha, las inmunoterapias han demostrado ser exitosas en varios modelos animales con EA y fueron aprobadas para pruebas en humanos. A continuación, se presentan algunas inmunoterapias pasivas que se encuentran actualmente bajo investigación clínica (64).

5.5.4.2.1. BIIB092

BIIB092 (Biogen) es un anticuerpo anti-tau monoclonal IgG4 humanizado. Este anticuerpo se genera contra formas N-terminalmente fragmentadas de tau (eTau) que se aislaron originalmente de células madre pluripotentes derivadas de pacientes con EA familiar. El fundamento de este enfoque terapéutico es que se propone que eTau participa en

la propagación de la patología en las tauopatías y, según se informa, el anticuerpo neutraliza la toxicidad de eTau en modelos de ratón de demencia frontotemporal (66)

La seguridad de las infusiones de BIIB092 se evaluó en un estudio multicéntrico con un ensayo de fase 1 de dosis múltiples ascendentes en pacientes con parálisis supranuclear progresiva. Los participantes recibieron dosis de hasta 2100 mg infundidos una vez cada cuatro semanas durante 12 semanas. Se encontró una acumulación dependiente de la dosis de BIIB092 en suero y LCR. Además, se detectó una reducción drástica de la Tau libre en LCR. Actualmente se encuentra en un ensayo de fase 2 (67).

5.5.4.2.2. ABBV-8E12

ABBV-8E12 es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado contra los aminoácidos tau 25-30, y se dirige a una forma extracelular agregada de tau patológica. Esta forma de tau se ha implicado en la propagación transneuronal de la patología de tau en modelos celulares y de ratón, y se ha postulado para explicar la progresión de la patología de tau en la enfermedad de Alzheimer (67).

ABBV-8E12 se diferencia de algunos otros anticuerpos anti-tau en que su mecanismo de acción no requiere captación por las neuronas. Estudios preliminares han mostrado que en ratones transgénicos tau P301S (ratones que expresan la proteína tau mutante asociada a microtúbulos humanos), los anticuerpos monoclonales ABBV-8E12 redujeron la patología

neurofibrilar cerebral y la atrofia cerebral. Actualmente se encuentra en un ensayo de fase 2 (67).

5.5.4.2.3. BIIB076

BIIB076 es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 humano anti-tau que fue adquirido por Biogen en 2010. Este mAB se une con afinidad subnanomolar a la tau recombinante humana y de mono cynomolgus. Y además se informó que bloquea la agregación de tau *in vitro* y también bloquea la propagación de tau de neurona a neurona (68).

BIIB076 reconoce formas monoméricas y fibrilares, así como tau aislado de cerebros humanos sanos y con enfermedad de Alzheimer. Un estudio de perfil de seguridad evaluó el potencial de toxicidad y el perfil toxicocinético de este mAB en monos cynomolgus. Tanto las formulaciones intravenosas como subcutáneas se evaluaron en cantidades hasta 16 veces la dosis eficaz más alta prevista. Los niveles de fármaco se midieron en el suero mientras que los niveles de tau se midieron en el líquido cefalorraquídeo. No se observaron efectos adversos. Los niveles de tau total y libre en LCR se redujeron significativamente en los grupos de dosis más alta de BIIB076. Con base en estos resultados, se determinó que este mAB era seguro para su inclusión en un ensayo clínico de fase 1 en voluntarios sanos (69).

5.5.5. OTROS ENFOQUES TERAPÉUTICOS

A pesar de que los posibles enfoques terapéuticos más estudiados hasta ahora son los nombrados anteriormente, existe una gama de diversos nuevos enfoques con un potencial tratamiento para la EA de mirada hacia el futuro. Algunos de ellos se nombran a continuación.

5.5.5.1. PROMOCIÓN DEL FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO (NGF)

Durante los estudios iniciales sobre los deterioros cognitivos relacionados con la EA a fines de la década de 1970 y principios de la de 1980, varios grupos demostraron la asociación entre el agotamiento de las neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal y el deterioro cognitivo simultáneo. Estos estudios, junto con muchas otras observaciones de apoyo, llevaron a la propuesta de la hipótesis colinérgica, que por primera vez proponía la importancia de la degeneración de las neuronas colinérgicas en el deterioro cognitivo asociado a la EA. Las neuronas colinérgicas dependen esencialmente del factor neurotrófico, el factor de crecimiento nervioso (NGF), para su supervivencia y plasticidad, y se ha informado que el metabolismo de este se ve obstaculizado en la EA (70).

El NGF regula la diferenciación, el crecimiento, la supervivencia y la plasticidad de ciertos tipos de células, incluidas las neuronas colinérgicas, en los sistemas central y periférico. El NGF se secreta tónicamente en una forma precursora (proNGF), que después de la maduración por la proteasa extracelular plasmina se convierte en la forma madura

(mNGF). Durante las condiciones patológicas de la EA, se ha encontrado que el metabolismo del NGF se altera, lo que resulta en una acumulación de los niveles de proNGF y una reducción del mNGF, que en ratas ha demostrado inducir la pérdida de las sinapsis corticales y la atrofia de las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal. Dado que estos cuerpos celulares colinérgicos conservan su sensibilidad al NGF, a lo largo de los años se ha apuntado a la administración de factor como un método potente para reactivar la señalización colinérgica en la corteza y el hipocampo, contemplándose como una estrategia terapéutica en la EA (71).

Para esta administración se han determinado varios mecanismos, debido a que NGF es una proteína que normalmente no atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE). Entre estos se encuentran la utilización de vectores virales, células encapsuladas (ECB), nanotecnología, entre otras (70).

5.5.5.2. MOLÉCULAS FLUORADAS Y NANOTECNOLOGÍA

Más que el mecanismo desconocido de la enfermedad, uno de los factores limitantes en el desarrollo de nuevos fármacos para la EA es la barrera hematoencefálica (BHE). De esta forma se ha propuesto que una combinación de nanotecnología con moléculas fluoradas puede actuar como un tratamiento terapéutico prometedor para cumplir con las propiedades farmacocinéticas / fisicoquímicas deseadas para cruzar el pasaje BHE (72).

Los productos farmacéuticos presentan desventajas como la incapacidad de cruzar la BHE, trayendo consigo una eficacia terapéutica débil, biodisponibilidad escasa y efectos

secundarios tóxicos debido a la acumulación del fármaco en lugares no deseados. En los últimos años, las estrategias basadas en la nanotecnología han demostrado ser un sistema excelente para superar estos inconvenientes innatos del paso a través de la BHE y también en ser capaces de transportar fármacos al órgano especificado con una liberación controlada de este y efectos secundarios mínimos. Junto con esto, la sustitución de flúor ha demostrado ser eficaz con fines terapéuticos. El flúor y las moléculas fluoradas tienen propiedades distintas, como baja tensión superficial, buena biocompatibilidad, miscibilidad sensible dependiente de la temperatura con disolventes orgánicos y propiedades hidrófobas. Debido a esto se ha explorado la conjugación de moléculas de fármacos con átomos de flúor, pero ha recibido una atención limitada en el campo de la EA (73).

Debido a su pequeño tamaño, la administración de nanopartículas (NP) se puede lograr a través de varias vías, incluyendo nasal, oral y parenteral, lo que hace que la nanotecnología sea un enfoque prometedor en el presente y en el futuro. Las NP decorados con flúor ya se propusieron para la EA y han demostrado ser eficientes en estudios preclínicos (73).

De esta forma varias moléculas fluoradas se han desarrollado con el fin de causar la inhibición de la oligomerización del péptido A β o actuar sobre otras vías, como LY2886721 que actúa sobre BACE1 (enzima β -secretasa responsable del procesamiento de la APP) (74).

5.5.5.3. TERAPIAS CON CÉLULAS MADRE

Un enfoque terapéutico innovador para la EA está definitivamente representado por la “terapia con células madre”. Las células madre tienen una capacidad de autorrenovación y un alto potencial de diferenciación hacia células maduras en el microambiente correcto. Por lo tanto, representan una valiosa herramienta de investigación para estudios básicos, preclínicos y clínicos (75).

Se ha demostrado en estudios que las células madre mesenquimales (MSC), que son un tipo de células madre somáticas multipotentes, al ser trasplantadas in vivo disminuyen la formación de depósitos y placas de A β y la muerte celular relacionada con tau. También se ha demostrado que sus secreciones, debido a sus efectos paracrinos, estimulan la neurogénesis, la sinaptogénesis y la diferenciación neuronal y además tienen funciones neuroprotectoras (76).

6. CONCLUSIONES

A pesar de los últimos avances en la medicina, hoy por hoy no existe ningún tratamiento capaz de curar la EA. Esto se ha debido principalmente a que 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 esta. Esto sumado a que los síntomas clínicos que se manifiestan no son evidentes hasta que se ha producido un daño considerable en el cerebro. Lo que dificulta aún más su estudio.

Debido al pronóstico de la enfermedad, el cual está marcado por cifras de afectados que se mantienen en un crecimiento exponencial, son numerosas las líneas de investigación que buscan un tratamiento curativo y preventivo de la EA, y no sólo uno sintomático, como los que se encuentran actualmente en el mercado. El principal y más prometedor enfoque hacia nuevas terapias desde hace ya casi 30 años ha sido la hipótesis amiloide, para lo cual se ha trabajado con diversos mecanismos con el fin de eliminar estas placas. Enfoque que ha causado revuelo tanto en la comunidad científica como en la población en general en este último año, debido a las recientes noticias presentadas sobre la aprobación por la FDA de un nuevo tratamiento para la EA basado en la inmunoterapia hacia las ya nombradas placas seniles.

Aducanumab representa una nueva esperanza para aquellos pacientes y familias que deben lidiar día a día con esta enfermedad, y aunque su aprobación no ha estado exenta de controversias, esta cobra mucha importancia, debido a que representa al primer tratamiento dirigido a la fisiopatología subyacente de la enfermedad de Alzheimer.

A pesar de esto, la EA sigue siendo una enfermedad muy difícil de abordar, y el camino hacia el desarrollo de fármacos y terapias que lleven a modificarla es largo y tortuoso. Actualmente una gran cantidad de estudios en humanos se encuentran en distintas fases de desarrollo, los cuales no solo apuntan a una teoría en particular, sino que se centran en varios objetivos característicos de la patología. Abriendo paso a que quizás dentro de algunos años se estén anunciando nuevas terapias para combatir a una de las principales causas de mortalidad en la actualidad.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González de Orduña C, García E, Rodríguez Rivero C, Benito J. Ultimos avances en el diagnostico molecular y por imagen de la enfermedad de Alzheimer. Informe de vigilancia tecnologica. Madrid:; 2009.
2. Hosseinian S, Arefian E, Rakhsh- Khorshid H, Eivani M, Rezayof A, Pezeshk H, et al. A meta-analysis of gene expression data highlights synaptic dysfunction in the hippocampus of brains with Alzheimer's disease. *Nature*. 2020 Mayo 20.
3. J. Folch MEDPSAIPMMJOAC. Review of the advances in treatment for Alzheimer disease: Strategies for combating β -amyloid protein. *Neurología (English Edition)*. 2018 January–February; 33(1): p. 47-58.
4. Mantzavinos V, Alexiou A. Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Curr Alzheimer Research*. 2017 Noviembre 14; 14(11): p. 1149-1154.
5. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain A journal of Neurology*. 2018 Mayo 29; 141(7): p. 1917-1933.
6. Villain N, Dubois B. Alzheimer's Disease Including Focal Presentations. *Seminars in Neurology*. 2019; 39(02): p. 213-226.
7. Murphy MP, LeVine H. Alzheimer's Disease and the β -Amyloid Peptide. *Journal of Alzheimer's disease*. 2010 Enero; 19(1): p. 311-323.
8. Locanto DÓL. Pharmacological therapy of Alzheimer's disease and other dementias. *Prensa Médica Latinoamericana*. 2015 Junio 15.

9. Ferreira-Vieira H, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's Disease: Targeting the Cholinergic System. *Current neuropharmacology*. 2016 Enero; 14(1): p. 101-115.
10. Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report 2015*. London: Alzheimer's Disease International; 2015 Agosto.
11. Barrera-Ocampo A, Lopera F. Inmunoterapia beta-amiloide: ¿la esperanza para la enfermedad de Alzheimer? *Colombia Médica*. 2016 Diciembre; 47(4).
12. Du X, Wang X, Geng. Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. *Translational Neurodegeneration*. 2018 Enero 30; 2(2018).
13. Agrawal I, Jha. Mitochondrial Dysfunction and Alzheimer's Disease: Role of Microglia. *Front Aging Neurosci*. 2020 Agosto 20; 12(252).
14. Guo T, Zhang D, Zeng Y, Huang TY, Xu H, Zhao. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*. 2020 Julio 16; 15(40).
15. Butterfield DA, Mattson MP. Apolipoprotein E and oxidative stress in brain with relevance to Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*. 2020 Mayo; 138.
16. Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield TR, Liu CC, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. *Nature reviews. Neurology*. 2019 Julio 31; 15(9).
17. Riedel BC, Thompson PM, Diaz Brinton R. Age, APOE and Sex: Triad of Risk of Alzheimer's Disease. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2016 Marzo 8; 160(134-147).
18. Tiwari , Atluri V, Kaushik A, Yndart , Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International journal of nanomedicine*. 2019 Julio; 14(5541–5554).

19. Kametani F, Hasegawa M. Reconsideration of Amyloid Hypothesis and Tau Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2018 Diciembre 25.
20. Muralidar S, Visaga Ambi , Sekaran S, Thirumalai D, Palaniappan B. Role of tau protein in Alzheimer's disease: The prime pathological player. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020 Noviembre 15; 163: p. 1599-1617.
21. Pardi PC, Santos GAA, Gois S, Braz J. Biomarcadores y Marcadores de Imagen de la Enfermedad de Alzheimer. *International Journal of Morphology*. 2017; 35(3).
22. d'Errico , Meyer-Luehmann. Mechanisms of Pathogenic Tau and A β Protein Spreading in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2020 Agosto 27; 12(265).
23. Tönnies , Trushina. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017 Diciembre 3; 57(4).
24. Salim. Oxidative Stress and the Central Nervous System. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2017; 360(1).
25. Briggs , Kennelly P, O'Neill. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Royal College of Physicians*. 2016 Junio.
26. Hampel , Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *A journal of neurology*. 2018 Julio; 141(7).
27. Sharma K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics. *Molecular medicine reports*. 2019 Agosto; 20(2).
28. Sanabria-Castro , Alvarado-Echeverría , Monge-Bonilla C. Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: An Update. *Annals of neurosciences*. 2017 Mayo; 24(1).
29. Lane C, Hardy J, Schott J. Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*. 2017 Septiembre 04; 25(1).

30. Costa Vera E. Avances en el tratamiento del Alzheimer. Trabajo de fin de grado. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, FACULTAD DE FARMACIA; 2017.
31. Conesa Cavero. INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA. Tesis. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE, FACULTAD DE FARMACIA; 2018.
32. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Tacrine. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. 2020 Enero.
33. Marucci G, Buccioni M, Dal Ben , Lambertucci , Volpini R, Amenta F. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2020 Octubre.
34. Kumar , Sharma S. Donepezil. StatPearls Publishing. 2021 Enero.
35. Kandiah N, Pai MC, Senanarong V, Looi I, Ampil , Park KW, et al. Rivastigmine: the advantages of dual inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and its role in subcortical vascular dementia and Parkinson's disease dementia. *Clinical interventions in aging*. 2017 Abril 18; 12: p. 697–707.
36. Cruz Jentoft , Hernández B. Rivastigmine as treatment for patients with mild to moderately severe Alzheimer disease under normal clinical practice conditions. The ENTERPRISE study. *Neurología*. 2014 Febrero; 29(1): p. 1-10.
37. Carretero. Galantamina. *Offarm*. 2003 Septiembre; 22: p. 140-142.
38. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Galantamine. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. 2020 Enero 15.
39. Liu , Chang L, Song Y, Li H, Wu. The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2019 Febrero 8; 13(43).

40. Mendiola-Precoma J, Berumen LC, Padilla K, Garcia-Alcocer G. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2016 Julio 28.
41. Godyń J, Jończyk J, Panek , Malawska B. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. *Science Direct*. 2016 Febrero; 68(1): p. 127-138.
42. Cummings , Lee G, Ritter A, Sabbagh , Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020. *Alzheimer's Association*. 2020 Julio 16; 6(1).
43. van Dyck CH. Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. *Biological Psychiatry*. 2017 Agosto 23;; p. 311–319.
44. Zampar , Wirths. Chapter 2 Immunotherapy Targeting Amyloid- β Peptides in Alzheimer's Disease. In X H, editor. *Alzheimer's Disease: Drug Discovery.*: Exon Publications; 2020.
45. Ostrowitzki , Lasser RA, Dorflinger , Scheltens , Barkhof F, Nikolcheva T, et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2017 Diciembre 08; 95(2017).
46. Tolar , Abushakra , Sabbagh. The path forward in Alzheimer's disease therapeutics: Reevaluating the amyloid cascade hypothesis. *Alzheimer's & Dementia*. 2019 Noviembre 06.
47. Arndt JW, Fang Q, Smith BA, Quan C, Praneeth Kilambi, , Bush MW, et al. Structural and kinetic basis for the selectivity of aducanumab for aggregated forms of amyloid- β . *Scientific Reports* volume. 2018 Abril 23; 6412(2018).
48. Schneider L. A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2019 Diciembre 04; 19(2): p. 111-112.
49. Kaplon H, Muralidharan , Schneider , Reichert JM. Antibodies to watch in 2020. *MAbs*. 2020 Enero-Diciembre; 12(1).

50. Cavazzoni DP. FDA's Decision to Approve New Treatment for Alzheimer's Disease. FDA Center for Drug Evaluation and Research. 2021 Junio 6.
51. Mullard A. Landmark Alzheimer's drug approval confounds research community. Nature. 2021 Junio 8; 594(2021): p. 309-310.
52. León T, Vera , Araneda , Estévez Lenz J, Slachevsky , Ramos , et al. Declaración sobre Aducanumab para tratar el Alzheimer. Red Transdisciplinaria sobre Envejecimiento (RedEn) de la Universidad de Chile. 2021 Junio 8.
53. Yang T, Dang Y, Ostaszewski , Mengel , Steffen V, Rabe C, et al. Target engagement in an alzheimer trial: Crenezumab lowers amyloid β oligomers in cerebrospinal fluid. Annals of neurology. 2019 Agosto; 86(2): p. 215–224.
54. Winblad , Graf A, Riviere ME, Andreasen N, Ryan JM. Active immunotherapy options for Alzheimer's disease. Alzheimer's Research & Therapy. 2014 Enero 30; 2014(7).
55. Marciani DJ. A retrospective analysis of the Alzheimer's disease vaccine progress – The critical need for new development strategies. Journal of Neurochemistry. 2016 Marzo 15; 137(5): p. 687-700.
56. Vandenberghe , Riviere ME, Caputo , Sovago , Maguire RP, Farlow M, et al. Active A β immunotherapy CAD106 in Alzheimer's disease: A phase 2b study. Alzheimers Dement (N Y). 2016 Diciembre 23; 3(1): p. 10–22.
57. Novak , Schmidt , Kontsekova , Kovacech , Smolek , Katina , et al. FUNDAMANT: an interventional 72-week phase 1 follow-up study of AADvac1, an active immunotherapy against tau protein pathology in Alzheimer's disease. Alzheimer's research & therapy. 2018 Octubre 24; 10(108).
58. Panza F, Solfrizzi , Seripa D, Imbimbo BP, Lozupone , Santamato , et al. Tau-Centric Targets and Drugs in Clinical Development for the Treatment of Alzheimer's Disease. BioMed research international. 2016 Junio 26; 2016(2016).

59. Hung SY, Fu WM. Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease. *Journal of biomedical science*. 2017 Julio 19; 24(47).
60. Melis , Magbagbeolu , Rickard JE, Horsley , Davidson K, Harrington KA, et al. Effects of oxidized and reduced forms of methylthioninium in two transgenic mouse tauopathy models. *Behavioural pharmacology*. 2015 Abril 29; 26(4): p. 353–368.
61. Dominguez-Meijide , Vasili , König A, Cima-Omori MS, Ibáñez de Opakua , Leonov , et al. Effects of pharmacological modulators of α -synuclein and tau aggregation and internalization. *Scientific reports*. 2020 Julio 30; 10(1).
62. Brendel M, Deussing M, Blume , Kaiser L, Probst , Overhoff , et al. Late-stage Anle138b treatment ameliorates tau pathology and metabolic decline in a mouse model of human Alzheimer's disease tau. *Alzheimer's research & therapy*. 2019 Agosto 1; 11(67).
63. Kontsekova E, Zilka , Branislav Kovacech B, Novak , Novak. First-in-man tau vaccine targeting structural determinants essential for pathological tau–tau interaction reduces tau oligomerisation and neurofibrillary degeneration in an Alzheimer's disease model. *Alzheimer's research & therapy*. 2014 Agosto 1; 6(4).
64. Panza F, Solfrizzi , Seripa D, Imbimbo BP, Lozupone M, Santamato A, et al. Tau-based therapeutics for Alzheimer's disease: active and passive immunotherapy. *Future Medicine*. 2016 Agosto 03; 8(9).
65. Theunis C, Crespo-Biel , Gafner , Pihlgren , López-Deber MP, Reis , et al. Efficacy and Safety of A Liposome-Based Vaccine against Protein Tau, Assessed in Tau.P301L Mice That Model Tauopathy. *PloS one*. 2013 Agosto 19; 8(8).
66. Boxer AL, Qureshi , Ahlijanian , Grundman M, Golbe LI, Litvan I, et al. Safety of the tau-directed monoclonal antibody BIIB092 in progressive supranuclear palsy: a randomised, placebo-controlled, multiple ascending dose phase 1b trial. *The Lancet Neurology*. 2019 Junio; 18(6).

67. Hoskin JL, Sabbagh MN, Al-Hasan , Decourt B. Tau immunotherapies for Alzheimer's disease. *Expert opinion on investigational drugs*. 2020 Abril 20; 28(6).
68. Nobuhara CK, DeVos SL, Commins , Wegmann , Moore BD, Roe AD, et al. Tau Antibody Targeting Pathological Species Blocks Neuronal Uptake and Interneuron Propagation of Tau in Vitro. *The American journal of pathology*. 2017 Junio; 187(6).
69. Czerkowicz , Chen , Wang , Shen , Wager , Stone I, et al. [P4-039]: PAN-TAU ANTIBODY BIIB076 EXHIBITS PROMISING SAFETY AND BIOMARKER PROFILE IN CYNOMOLGUS MONKEY TOXICITY STUDY. *Alzheimer's Association International*. 2017 Julio 17; 13(7).
70. Mitra S, Behbahani , Eriksson. Innovative Therapy for Alzheimer's Disease-With Focus on Biodelivery of NGF. *Frontiers in neuroscience*. 2019 Febrero 05; 13(38).
71. Allen SJ, Watson JJ, Shoemark DK, Barua NU, Patel NK. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacology & Therapeutics*. 2013 Mayo; 138(2): p. 155-175.
72. Cai Z, Qiao PF, Wan CQ, Cai M, Zhou NK, Li Q. Role of Blood-Brain Barrier in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018 Mayo 30; 63(4).
73. Dabur M, Loureiro, JA, Pereira MC. Fluorinated Molecules and Nanotechnology: Future 'Avengers' against the Alzheimer's Disease? *International journal of molecular sciences*. 2020 Abril 21; 21(8).
74. Kumar D, Ganeshpurkar A, Kumar D, Modi G, Kumar Gupta , Kumar Singh. Secretase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease: Long road ahead. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018 Marzo 25; 148(25): p. 436-452.
75. Binda , Murano C, Rivolta. Innovative Therapies and Nanomedicine Applications for the Treatment of Alzheimer's Disease: A State-of-the-Art (2017–2020). *International journal of nanomedicine*. 2020 Agosto 14; 2020(15): p. 6113–6135.

76. Vasic V, Barth , Schmidt MHH. Neurodegeneration and Neuro-Regeneration— Alzheimer’s Disease and Stem Cell Therapy. *International journal of molecular sciences*. 2019 Agosto 31; 20(17).
77. López-Camacho PY, Guzmán-Hernández RNH, Hernández González VH, Díaz Muñoz JE, García Sierra , Basurto Islas G. Investigación y terapias en la enfermedad de Alzheimer basadas en beta amiloide y tau. *Arch Neurocienc*. 2017; 22(2): p. 72-88.
78. Marei HE, Althani A, Suhonen J, El Zowalaty ME, Albanna MA, Cenciarelli C, et al. Recent Perspective About the Amyloid CascadeHypothesis and Stem Cell-Based Therapy in theTreatment of Alzheimer's Disease. In *Frontiers in Clinical Drug Research - Alzheimer Disorders.*; 2016.