

# Alzheimer. Antecedentes y Terapias novedosas

Miguel Ángel González Pérez, Manuel Munuera Cabeza, Guillermo Sánchez-Garrido Campos

**Resumen**— El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por deterioros a nivel neurológico, muy presente en la sociedad actual y se ha intentado combatir con varios fármacos a lo largo de la historia mediante dos vías terapéuticas, siendo solo una de ellas la que más éxito ha cosachado, aunque la otra alternativa parece haber hallado la clave. De entre todos los tratamientos existentes, se mostrarán el fármaco Aducanumab y la terapia con Nanorods de oro, dos de las terapias más prometedoras. ¿Será suficiente como para alcanzar un tratamiento más efectivo contra el Alzheimer o habrá que seguir investigando otras posibles opciones?

**Palabras Claves**— Alzheimer, Placa beta-amiloide, Proteína TAU, Aducanumab, Microglía, Nanorods oro, Péptido D1, Angiopep 2, AADvac1.



## 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer es afección neurodegenerativa basada en un deterioro cognitivo acompañado de cambios en la conducta normal del paciente. A medida que la enfermedad avanza, las células nerviosas mueren y las diferentes áreas del cerebro afectadas se atrofian, causa de pérdidas de memoria y de varias capacidades mentales en el paciente. Hoy en día es una enfermedad incurable y terminal, apareciendo con mayor frecuencia en sujetos mayores de 65 años. Para tratar esta afección surgieron dos hipótesis que dirigen sus fármacos contra dianas bien distintas:

### A. HIPÓTESIS DE LAS PROTEÍNAS BETA-AMILOIDE Y TAU

Dirigida a contrarrestar la acumulación de las proteínas TAU y beta-amiloide en diversas áreas cerebrales, con la consiguiente formación de las placas beta-amiloide. [1,2]

En este proceso intervienen los genes PSEN1 y PSEN2, que codifican enzimas que actuarán sobre la proteína APP (proteína precursora amiloide), fragmentándola en las llamadas fibras beta-amiloide, las cuales se agrupan y forman las placas ya mencionadas. Por otro lado actúa las proteínas TAU, las cuales, en pacientes de Alzheimer, se hiperfosforilan y se agrupan en ovillos que degradan los microtúbulos, destruyendo así el sistema de transporte en la neurona. Estos dos eventos consecuten en la apoptosis de las células afectadas. [3]

### B. HIPÓTESIS COLINÉRGICA

Centrada en paliar las variaciones causadas por la acumulación de las placas beta-amiloide, en lugar de atacar a las placas directamente. Entre los cambios que pretende confrontar encontramos: [4]

- La mayor producción de prostaglandinas.
- El aumento de la concentración extracelular de glutamato, favoreciendo la muerte neuronal.
- La disminución de la actividad de las células colinérgicas, implicando un número menor de sinapsis.
- La inferior actividad de la enzima colina acetiltrans-

ferasa, lo cual conlleva a la pérdida del neurotransmisor acetilcolina, esencial para que transcurran las sinapsis colinérgicas.

## 2. ANTECEDENTES. PRIMEROS FÁRMACOS

A lo largo de la historia reciente han surgido varios fármacos, muchos de ellos con efectos paliativos sobre los síntomas de la enfermedad. Lo curioso radica en que la mayoría de ellos se han centrado en la segunda hipótesis mencionada, la hipótesis colinérgica, mientras que los intentos de generar fármacos que atacasen directamente las placas beta-amiloide han sido un fracaso, debido principalmente a la incapacidad de los mismos para unirse a dichas placas. No obstante, esta desazón puede ser revertida gracias a un nuevo fármaco en fase de desarrollo, capaz de actuar sobre las placas beta-amiloide y cuyos resultados son realmente esperanzadores, se tratará sobre el mismo en el siguiente apartado.

Antes se mostrará, de manera resumida, algunos de los fármacos de la hipótesis colinérgica, agrupándolos según su rol y hablando acerca de su efectividad:

### 2.1. Tacrina, Donepezilo, Rivastigmina, Galantamina

Todos ellos son fármacos anticolinesterásicos que actúan como inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa. De este modo se ve disminuida la degradación de acetilcolina y se potencia a las neuronas restantes e intactas. Son los fármacos que más éxito comercial han tenido, aunque la tacrina fue retirada del mercado a causa de sus perjudiciales efectos secundarios. [5] El resto de fármacos mostraron, en varios estudios [6,7], que mejoraban la función cognitiva y favorecían la realización de actividades de vida cotidiana por parte de los pacientes.

### 2.2. Memantina

Actúa sobre el sistema glutamatérgico, bloqueando los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato, un neurotransmisor excitador. Cuando el glutamato se une a sus receptores, se activan los canales de  $Ca^{2+}$  y éste entra en la célula a grandes concentraciones.

Este hecho provoca la turgencia de la célula y la liberación de su contenido al medio extracelular, el glutamato, ahora libre, puede volver a actuar sobre otras neuronas repitiéndose el proceso. [8,9] Ante este fenómeno era lógico buscar algún remedio que disminuyese la entrada indiscriminada de glutamato en la célula.

Un estudio [10] con la Memantina mostró que, al igual que los vistos anteriormente, era útil en la lucha contra el Alzheimer, pues los pacientes que lo tomaban presentaban un menor deterioro que lo pacientes control.

### 2.3. Estudio conjunto con Donepezilo y Memantina

Por último, merece una mención un estudio en el que se observa el efecto conjunto de dos fármacos, cada uno perteneciente a un subgrupo de los recogidos dentro de la hipótesis colinérgica. Dado que ambos fármacos tenían efectos beneficiosos cada uno en su sistema de trabajo, era inevitable preguntarse si con un tratamiento conjunto se obtendría una sinergia. Este estudio [11], en el que se comparaban tanto con pacientes control como con pacientes a los que se les administró únicamente Memantina, demostró que el tratamiento conjunto mejoraba los resultados de cada fármaco administrado individualmente.

## 3. TERAPIAS NOVEDOSAS

En este apartado se mostrarán tres terapias prometedoras que aún no han salido al mercado para combatir la enfermedad de Alzheimer. Como se observará, cada una ejerce su acción en ámbitos diferentes, lo cual, tras llevar a cabo la investigación, nos surgió la idea de si sería posible un tratamiento conjunto de algunas de ellas. Sin embargo, lo primero y más importante es recabar datos y resultados de cada una de ellas en ensayos preclínicos y clínicos para determinar su seguridad y eficacia:

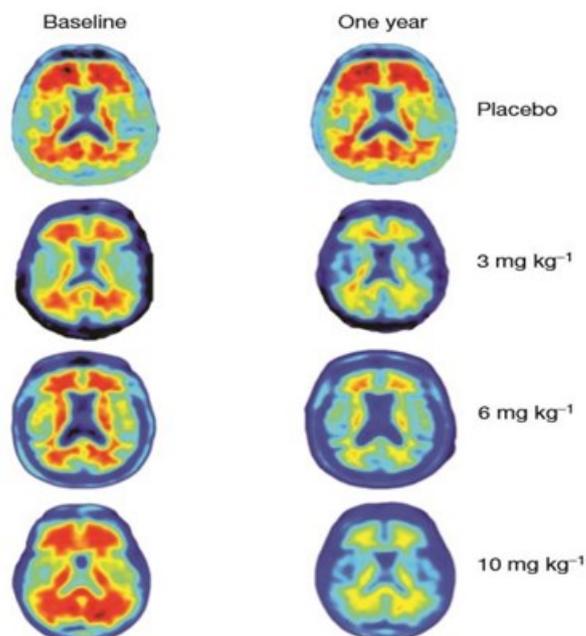
### 3.1. Aducanumab

El aducanumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une selectivamente a los agregados de proteína beta-amiloide (placas beta-amiloide) y favorece su disgregación.

Para demostrar su efectividad sobre las placas beta-amiloide se llevó a cabo un estudio [12] doble-ciego sobre pacientes con la enfermedad de Alzheimer en sus estadios temprano y medio, los cuales recibían o bien un placebo o bien aducanumab en distintas concentraciones. Mediante la técnica de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) se obtuvieron imágenes con las que se puede contemplar la evolución de las mencionadas placas a lo largo del tratamiento, como se puede observar en la imagen 1.

Visto el efecto del fármaco sobre su diana y qué concentración es más eficaz, es necesario averiguar qué efectos adversos provoca. En este mismo estudio [12] se observaron los siguientes: dolores de cabeza, infecciones en el tracto urinario y respiratorio. Sin embargo, éstos no aparecían en todos los grupos, al contrario que ciertas anomalías encontradas en las imágenes relacionadas con las placas amiloide, conocido como ARIA (*Amiloid-Related Imaging Abnormalities*), un tipo de edema que hace

aumentar la cantidad de fluido extracelular en el tejido cerebral, que sí estuvo presente en todos los grupos, aunque ningún paciente tuvo que ser hospitalizado.

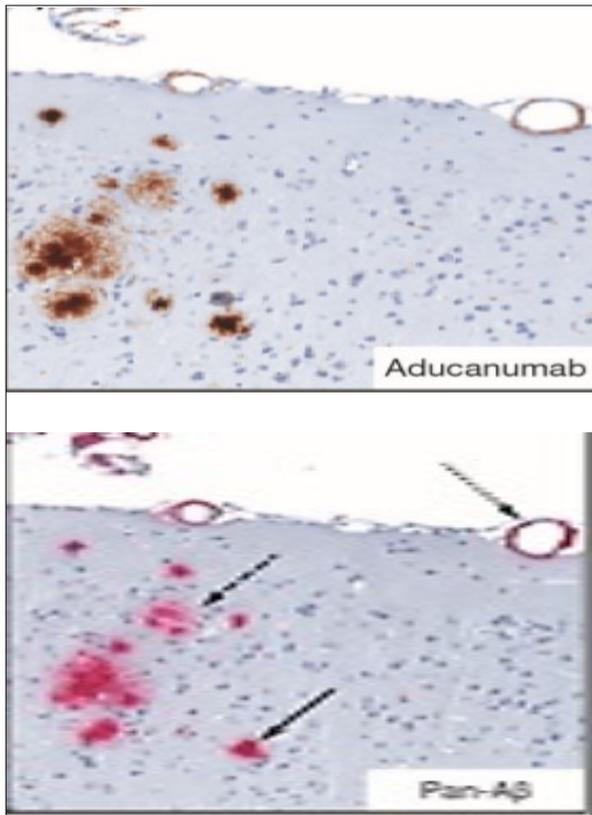


*Imagen 1. Imágenes obtenidas con la técnica de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) que muestra una comparación de la cantidad de placas beta-amiloide entre pacientes tratados con placebo y distintas concentraciones de aducanumab, al inicio del tratamiento y en la semana 54 tras el comienzo. Es notable la desaparición de dichas placas en los pacientes que recibieron el fármaco. [12]*

Una vez mostrado el efecto positivo del fármaco sobre los pacientes, es necesario contestar a la pregunta: ¿cómo funciona este fármaco? ¿Es él mismo el que disgrega a las placas beta-amiloide? ¿Acaso sirve de reclutador para otras sustancias o células que son las que verdaderamente actúan? ¿O ambos eventos al mismo tiempo?

Para ello se recurre en este informe a un estudio previo al mostrado en humanos, un tratamiento preclínico realizado sobre ratones [12], donde se pudo observar que el aducanumab se unía en el cerebro del roedor por igual a placas difusas como a compactas, como se observa en la imagen 2:

En cuanto a su rol, según parece, el aducanumab, una vez unido a las placas, recluta a las microglías. Se sabe que estas células poseen una función fagocítica cuando se unen a la región Fc de un anticuerpo, en este caso el chaducanumab, el análogo murino del aducanumab. Pues como se puede contemplar en la imagen 3, son las microglías las que actúan sobre la placa y consecuten en su disgregación, aunque aún no se confirma con total seguridad. [13]

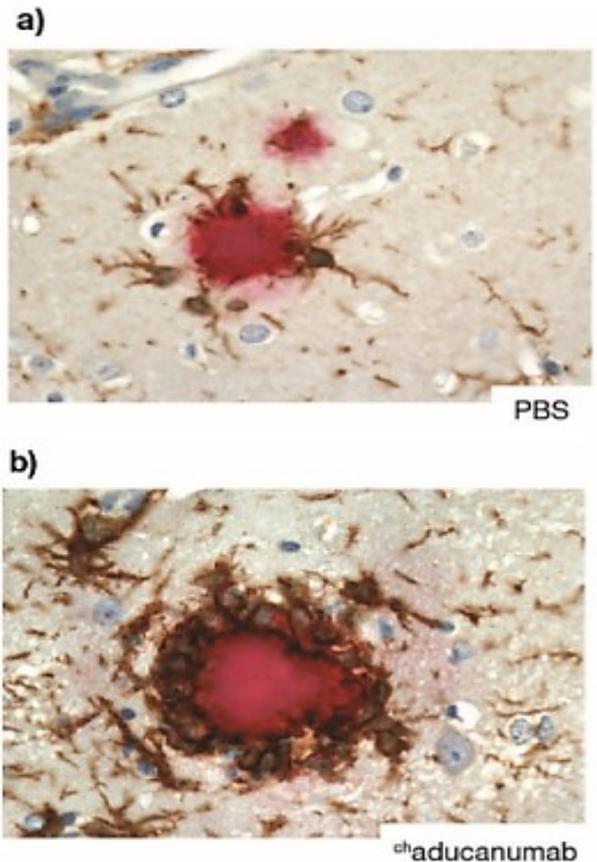


**Imagen 2.** (Arriba) Marcaje sobre aducanumab y su zona de acción en el tejido cerebral, (abajo) marcaje, con un anticuerpo dirigido contra las proteínas beta-amiloide, de las placas homónimas. Se puede observar que el aducanumab se une tanto a las placas compactas (aquella señalada con la flecha lisa), difusas (señalada con la flecha discontinua) y sobre zonas que han sufrido angiopatías amiloides, lesiones asociadas con la deposición de las proteínas beta-amiloide en los vasos del SNC (señalado con la flecha punteada). [12]

Aunque parece ser que el aducanumab podría dar con la clave para luchar contra el Alzheimer, aún hay mucho trabajo por hacer, multitud de ensayos para verificar que sus efectos secundarios no sean lo suficientemente perjudiciales como para ser desechado, sobretodo el problema del ARIA antes comentado; observar si la eliminación de las placas se mantiene a corto o largo plazo para establecer las correctas dosis, o por ejemplo, observar si su tratamiento conjunto con otro de los fármacos vistos con anterioridad muestra mejores resultados, cada uno luchando contra la enfermedad en su campo de acción.

### 3.2. Nanorods de oro

A continuación hablaremos acerca del empleo de materiales nanométricos como terapia contra el Alzheimer, cuyas propiedades hacen de la nanotecnología una plataforma prometedora para abordar los problemas de la medicina contemporánea. En este apartado no hablamos de fármacos para tratar directamente la enfermedad, como en el caso del Aducanumab, sino que se trata de una terapia alternativa de administración de fármacos.

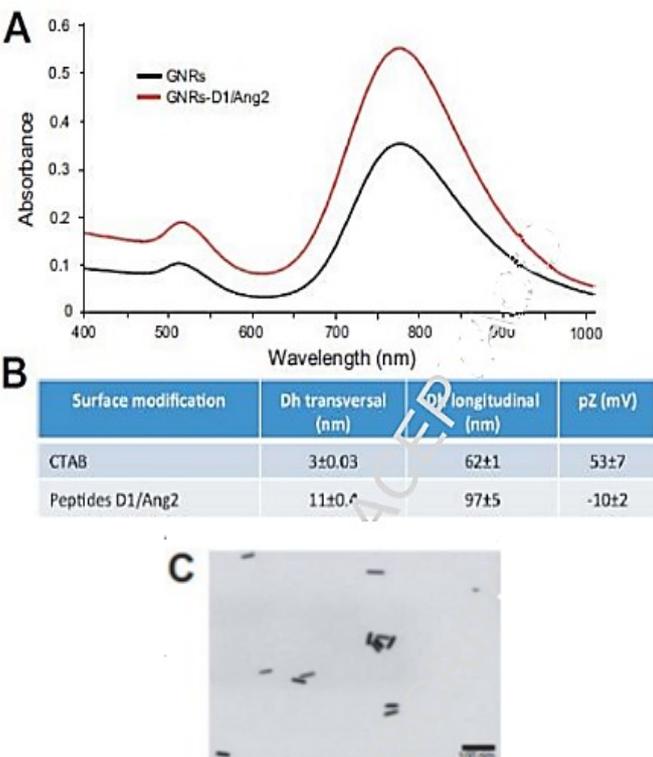


**Imagen 3.** Comparación entre a) Tejido cerebral de ratón tratado con un placebo y b) tejido cerebral de ratón tratado con aducanumab. El marcaje rojo muestra la placa beta-amiloide y el marcaje marrón muestra a las microglías. Se puede contemplar cómo en los ratones tratados con aducanumab, el reclutamiento de estas células es mucho más notable. [12]

Los nanorods de oro son sintetizados y estabilizados con glicoles de polietileno y modificados con dos tipos de péptidos: el péptido D1, que reconoce agregados tóxicos A-péptido  $\beta$ , los péptidos que forman la placa beta-amiloide; y la Angiopep 2 que pueden ser utilizada para entregar nanorods al sistema nervioso central de los mamíferos. Los nanoconjugados se caracterizaron utilizando espectrofotometría de absorción, dispersión de luz dinámica, y electrónica de transmisión microscopía, entre otras técnicas. Se determinó que el nanoconjugado no afecta a la viabilidad neuronal; penetra en las células y disminuye la agregación del péptido A $\beta$  in vitro. Cuando se aplica a una *Caenorhabditis elegans* con síntomas de la enfermedad de Alzheimer, se observa que la toxicidad de A agregada al péptido beta se reduce (Imagen 4).

Las nanopartículas de oro (PNB) son los nanomateriales que pueden ser utilizados en la medicina porque tienen un plasmón de superficie localizada (LSP) [14]. Los nanorods oro (BGN) tienen la banda LSP en la región infrarroja, también llamada la ventana biológica [15], que es especialmente relevante para los sistemas biológicos. Este atributo los hace buenos candidatos para el desarrollo de

terapias de hipertermia y administración de fármacos. Su síntesis fácil y efecto fototérmico se puede utilizar para liberar su carga a una distancia determinada [15,16]. Además, las PNB se pueden funcionalizar de manera muy versátil con tioles, ditioles, aminas, carboxilatos y anticuerpos para llegar a diferentes objetivos selectivos. Se ha descrito que nanoesferas de oro desnudos (GNSS) afectan a la agregación de A-péptido beta, en particular cuando están cargados negativamente [17]. Se ha estudiado el uso de BGN y GNSS funcionalizados con el péptido CLPFFD (GNSSCLPFFD / BGN-CLPFFD) en el desmontaje de los agregados de A-péptido  $\beta$  in vitro y también en la reducción de su toxicidad [15,18,19]. Sin embargo, también se ha demostrado que sólo un pequeño porcentaje de las nanopartículas inyectadas llegan al cerebro de rata [16]. La baja biodisponibilidad de las nanopartículas en el sistema nervioso central (SNC) es debida principalmente a la presencia de la barrera hematoencefálica altamente impermeable. Además, el contacto de los PNB con proteínas plasmáticas promueven su captura por el sistema reticuloendotelial (RES) y conduce a su acumulación en el hígado y el bazo, lo cual contribuye a la reducción de su disponibilidad en el SNC.



**Imagen 4.** (A) Espectro del UV-visible del BGN donde se emide la absorbancia de la muestra, relacionada con la agregación de la placa beta-amiloide, la posición más baja de la línea negra (tratamiento con los nanorods) indica una menor agregación de de la placa beta-amiloide. (B) Distribución del tamaño de BGN obtenido por dispersión de luz dinámica. (C) Microscopía electrónica de barrido de BGN donde se puede observar una menor agregación de los péptidos beta-amiloide tras el tratamiento con los nanorods. [15]

Las nanopartículas de oro (PNB) son los nanomateriales que pueden ser utilizados en la medicina porque tie-

nen un plasmón de superficie localizada (LSP) [14]. Los nanorods oro (BGN) tienen la banda LSP en la región infrarroja, también llamada la ventana biológica [15], que es especialmente relevante para los sistemas biológicos. Este atributo los hace buenos candidatos para el desarrollo de terapias de hipertermia y administración de fármacos. Su síntesis fácil y efecto fototérmico se puede utilizar para liberar su carga a una distancia determinada [15,16]. Además, las PNB se pueden funcionalizar de manera muy versátil con tioles, ditioles, aminas, carboxilatos y anticuerpos para llegar a diferentes objetivos selectivos. Se ha descrito que nanoesferas de oro desnudos (GNSS) afectan a la agregación de A-péptido beta, en particular cuando están cargados negativamente [17]. Se ha estudiado el uso de BGN y GNSS funcionalizados con el péptido CLPFFD (GNSSCLPFFD / BGN-CLPFFD) en el desmontaje de los agregados de A-péptido  $\beta$  in vitro y también en la reducción de su toxicidad [15,18,19]. Sin embargo, también se ha demostrado que sólo un pequeño porcentaje de las nanopartículas inyectadas llegan al cerebro de rata [16]. La baja biodisponibilidad de las nanopartículas en el sistema nervioso central (SNC) es debida principalmente a la presencia de la barrera hematoencefálica altamente impermeable. Además, el contacto de los PNB con proteínas plasmáticas promueven su captura por el sistema reticuloendotelial (RES) y conduce a su acumulación en el hígado y el bazo, lo cual contribuye a la reducción de su disponibilidad en el SNC.

La baja biodisponibilidad de nanoconjugados en el cerebro ha hecho muy difícil de evaluar su eficacia en la enfermedad de Alzheimer. Una estrategia para reducir las PNB es el uso de polímeros biocompatibles, tales como polietilenglicol (PEG), que es hidrófilo y reduce la interacción con las proteínas plasmáticas. Además, el revestimiento de PEG cambia la carga superficial de las PNB, disminuyendo el potencial Z (pZ) a niveles casi neutros, que también reduce la toxicidad y aumenta la estabilidad coloidal debido a efectos estéricos [19].

Se ha diseñado un nuevo nanoconjugado usando BGN funcionalizados con dos tipos de péptidos con el fin de funcionar como un dispositivo de administración de fármacos para los péptidos terapéuticos. Se utilizaron los péptidos Angiopep 2 (Ang2) y D1. Ang2 (TFYGGSRGKRNNFKTEEY) es un péptido diseñado a partir del dominio Kunitz que se une al receptor LRP1 en la Sangre Barrera del cerebro (BBB), por lo tanto, mejorará la prestación del nanoconjugado al SNC [20,21]. El péptido D1 (QSHYRHISOAQV) se selecciona de una biblioteca de fagos y se hace de aminoácidos de la serie D, con una Kd en el rango submicromolar para los agregados A-péptido beta, una afinidad aproximadamente mil veces mayor que la utilizada anteriormente [22]. Este péptido funciona como un interruptor de lámina  $\beta$  y fue descubierto por imagen de espejo metodológico de presentación en fagos [22]. Este péptido ha sido probado antes y es un candidato prometedor para terapia de la enfermedad de Alzheimer [23,24].

Con el fin de evaluar la eficacia de estos nanoconjugados

dos en vivo se han usado especies modelo transgénicas [25]. Aunque aún está en estudio es una de las líneas más prometedoras.

### 3.3. AADvac1

Por último, presentamos a AADvac1 una de las alternativas más novedosas para abordar la enfermedad del Alzheimer de manera satisfactoria. Se trata de una vacuna todavía en fase experimental que ofrece una forma revolucionaria de combatir el problema [26]. Su acción se focaliza en el estímulo del sistema inmunitario para que éste sea capaz de generar una respuesta notable sobre las proteínas TAU, relacionadas íntimamente con la degeneración de los sistemas de transporte neuronales que derivan en una apoptosis de las células afectadas. Hasta la fecha aún no se habían intentado soluciones enfocadas en este tipo de terapias o no habían tenido el éxito esperado.

Se ha realizado un estudio para comprobar la validez de estos supuestos en el que se llevó a cabo el primer ensayo en personas con la vacuna en fase 1. Para ello se hizo un ensayo doble ciego durante 12 semanas con un grupo reducido de pacientes afectados por Alzheimer y un estadio de nivel medio a moderado con un posterior periodo de extensión de 12 semanas en los que se realizó un seguimiento detallado. A los pacientes elegidos se les inyectaron dosis del fármaco mensualmente y los resultados obtenidos se contrastaron con los pacientes tratados con el placebo. Los enfermos fueron elegidos de forma aleatoria según los criterios mostrados en la imagen 5:

El tratamiento en los pacientes no mostró reacciones adversas asociadas a excepción de un paciente que sufrió una infección viral y ataques epilépticos que pudo estar relacionado con el fármaco, aunque no con total seguridad. Los efectos secundarios más comunes y de escasa importancia en todos los pacientes fueron irritaciones en el lugar de la inyección. [27]

Se ha investigado que la proteína TAU posee determinados dominios que son imprescindibles para la interacción de las TAU patológicas en Alzheimer. Si se realiza un direccionamiento del sistema inmune hacia estos dominios presentes en la proteína sería posible acabar con los agregados de la proteína TAU y la degeneración neurofibrilar asociada. Con la vacuna AADvac1 se intenta tratar de una manera más eficaz las hiperfosforilaciones que tienen lugar en TAU mediante la creación de fosfoepítopos que conduzcan a la eliminación de los mismos y con ello de todas las características de las patologías neurofibrilares. En este ensayo un péptido de TAU junto con su epítopo se inyectaría en el organismo afectado con el fin de inducir una respuesta humoral suficiente y que sea capaz de hacer diferencia entre las tau patológicas o las que no lo son. [28]

Cabe decir que los ensayos descritos hasta la fecha con resultados favorables y que dan margen de maniobra a esta terapia habían sido probados en ratas transgénicas y que pese a su buena respuesta solamente ofrecen una so-

lución aún por dilucidar. [28] Del primer ensayo en humanos entonces cabe esperar realizarse una par de preguntas con el fin de aclarar el asunto: ¿genera la vacuna AADvac1 una respuesta del sistema inmune? ¿Es AADvac1 realmente efectiva?

	AADvac1 (n=24)	Placebo (n=6)
Age (years)	67.7 (6.5)	68.5 (12.4)
Time in education (years)	11.3 (3.4)	13.0 (4.4)
Sex		
Male	11 (46%)	6 (100%)
Female	13 (54%)	0
Ethnic origin		
White	24 (100%)	6 (100%)
Non-white	0	0
MMSE	20.7 (3.9)	20.3 (4.5)
Time since AD diagnosis (years)	1.9 (1.5)	2.0 (0.9)
APOE status		
Carrier	14 (58%)	4 (67%)
Non-carrier	10 (42%)	2 (33%)
Smoking habits		
Smoker	0	1 (17%)
Non-smoker	24 (100%)	5 (83%)
Medication status		
Receiving standard AD medication	22 (92%)	5 (83%)
Not receiving standard AD medication	2 (8%)	1 (17%)
Duration of previous AChEI treatment (months)	17.6 (15.8); 7.25 (3.25-33.25)	16.5 (9.0); 16 (2.63-21.25)
Modified Hachinski score	1.0 (0.9); 2 (1-3)	0.8 (0.8); 1.25 (1-2)
GDS	1.1 (1.3); 1.75 (1-4)	1.5 (1.2); 2.25 (2-3)

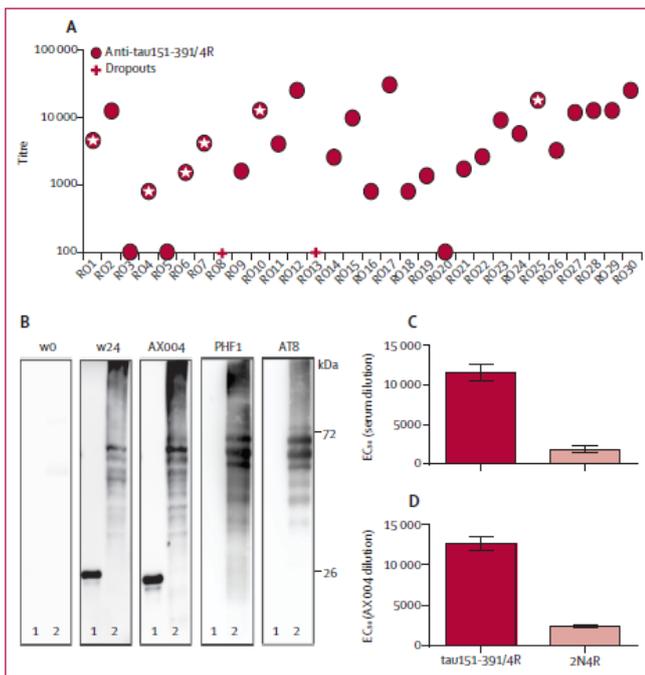
Data are mean (SD), n (%), or median (IQR). MMSE=Mini-Mental State Examination. AD=Alzheimer's disease. AChEI=acetylcholinesterase inhibitor. GDS=Geriatric Depression Scale.

**Table 1: Baseline characteristics**

*Imagen 5. Tabla en la que se muestran los perfiles y características de los sujetos escogidos para el ensayo doble ciego en la que se hace diferencia entre los pacientes tratados con el placebo y con AADvac1. [27]*

Al recurrir a los resultados de este informe observamos que en el ensayo doble ciego se puede ver como en los pacientes vacunados existe una respuesta inmune específica contra las proteínas TAU patológicas, como se observa en la imagen 6:

Tras finalizar el ensayo y mediante un seguimiento exhaustivo no se han hallado evidencias de la existencia de posibles edemas o hemorragias como ocurre en otras inmunoterapias contra las proteínas beta-amiloides. Por todo ello, la vacuna AADvac1 presenta un perfil de seguridad y de respuesta inmunológica prometedor [27]. Por ahora son pocos los estudios que se están llevando a cabo sobre esta vacuna. Por ello, son necesarios todavía años de investigación, además de distintos focos de acción que profundicen en esta alternativa, con el fin de proporcionar una solución viable a una de las enfermedades que azota con más fuerza la sociedad actual.



**Imagen 6.** En la imagen se puede observar: A) Disposición de anticuerpos contra la tau patológica (tau151-391/4R) en el suero extraído de los pacientes después de ser tratados con seis dosis de AADvac1. Las estrellas representan los placebos mientras que las cruces son los casos que no se encuentran dentro de los parámetros establecidos. B) Inmunoblot de los anticuerpos inducidos por la vacuna AADvac1 en la línea 1 y proteína tau patológica aislada del cerebro humano en la línea 2. En la calle representativa (w24) se observa detección de anticuerpos específicos provenientes del suero del paciente 17, que son iguales a los obtenidos en la forma análoga de la vacuna con anticuerpos humanos (AX004). En las calles 3 y 4 se observan anticuerpos de referencia PHF1 y AT8, así como el control (w0) de la primera calle. C) Anticuerpos específicos inducidos por AADvac1 capaces de discriminar entre la tau patológica y la tau fisiológica analizados por método ELISA en el que se fijó ambas proteínas tau. D) Diferencias de afinidad de los anticuerpos humanos contra la tau patológica (AX004) entre la proteína tau patológica (tau151-391/4R) y la tau fisiológica (2N4R). [27]

#### 4. CONCLUSIONES

En primer lugar, ante las dos hipótesis presentadas, nos pareció que la hipótesis de las proteínas beta-amiloide debería ser la opción más acertada en la lucha contra la enfermedad, pues busca atacar directamente a las placas beta-amiloide, principales responsables de los distintos deterioros cognitivos y destrucción de áreas cerebrales. No obstante, sus fármacos no tuvieron efecto, al menos hasta ahora, mientras que los de la hipótesis colinérgica sí que alcanzaron el mercado.

Seguidamente, nos planteamos la hipótesis de si, una vez el Aducanumab supere la fase clínica y alcance el

mercado, un tratamiento conjunto de fármacos procedentes de ambas hipótesis tendría un efecto sinérgico y lograría unos mayores efectos frente a los que alcanzaría un tratamiento simple. Para dilucidarlo, deberían llevarse a cabo ensayos para evaluarlo y contemplar si la vida media, la eficacia o la seguridad de los fármacos no se ven empeorados, pero claro, antes se debe de estar seguro sobre la eficacia/seguridad del aducanumab por sí solo. Concluimos pues que el Alzheimer es, hoy día, una enfermedad muy sufrida en el mundo. De muchas maneras se han intentado combatir sus síntomas pero aún no se ha hallado una cura definitiva, a pesar de todos los fármacos que han salido al mercado y de los distintos ámbitos cerebrales donde actúan. Aunque, a primera vista, las nuevas terapias que se han mostrado parecen ser esperanzadoras en esta lucha, aún quedan muchas pruebas por realizar para definir su eficacia y seguridad.

En adición y para finalizar, es remarcable el hecho de que el ambiente en que se desarrolla la vida del paciente influye, en gran medida, sobre el retraso en la aparición de los síntomas. Llevar una vida social y familiar agradable, realizar ejercicio físico y evitar cualquier clase de estrés son aspectos determinantes en la lucha contra esta enfermedad.

#### REFERENCIAS

- [1] Hardy J., Allsop D. "Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease". Trends in Pharmacological Sciences (1991). Volume 12: 383-388.
- [2] Hooper N. M. "Roles of proteolysis and lipid rafts in the processing of the amyloid precursor protein and prior protein". Biochemical Society Transactions (2005). Volume 33: 335-338.
- [3] Hernández F., Ávila J., "Tauopathies". Cellular and Molecular Life Sciences (2007). Volume 64: 2219-2233.
- [4] Wenk G. L., "Neuropathologic Changes in Alzheimer's Disease". J Clin Psychiatry (2003). Volume 64 (Supplement 9): 7-10.
- [5] <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t002.htm>
- [6] Birks J., Harvey R. J. "Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease". The Cochrane Database of Systematic Reviews (2006), Issue 1. Article n°: CD001190.pub2.
- [7] Birks J., Grimley Evans J. "Rivastigmine for Alzheimer's disease". Cochrane Database of Systematic Reviews (2015), Issue 1. Article n°: CD001191.pub4.
- [8] <http://www.vademecum.es/principios-activos-memantinaN06DX01>
- [9] <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m071.htm>
- [10] Reisberg B., Doody R., Stöfler A., Schmitt F., Ferris S., Jörg Möbius H. "Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease". The New England Journal of Medicine (2003). Volume 348 (Number 14): 1333-1341.
- [11] Tariot P. N., Farlow M. R., Grossberg G. T., Graham S. M., McDonald S., Gergel I. "Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil. A Randomized Controlled Trial". JAMA: The Journal of the American Medical Association (2004). Volume 291 (Number 3): 317-324.

- [12] Sevigny J., Chiao P., Bussière T., Weinreb P. H., Williams L., Maier M., Dunstan R., Salloway S., Chen T., Ling Y., O’Gorman J., Qian F., Arastu M., Li M., Chollate S., Brennan M. S., Quintero-Monzon O., Scannevin R. H., Moore Arnold H., Engber T., Rhodes K., Ferrero J., Hang Y., Mikulskis A., Grimm J., Hock C., Nitsch R. M., Sandrock A. “The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer’s disease.” *Nature* (2016) Volume 537: 50-56.
- [13] Bohrmann, B. et al. “Gantenerumab: a novel human anti-A $\beta$  antibody demonstrates sustained cerebral amyloid- $\beta$  binding and elicits cell-mediated removal of human amyloid- $\beta$ ”. *J. Alzheimers Dis.* (2012) Volume 28: 49-69.
- [14] Link S, El-Sayed MA. “Optical properties and ultrafast dynamics of metallic nanocrystals”. *Annu Rev Phys Chem* 2003; 54: 331-66.
- [15] Adura C, Guerrero S, Salas E, Medel L, Riveros A, Mena J, et al. “Stable conjugates of peptides with gold nanorods for biomedical applications with reduced effects on cell viability.” *ACS Appl Mater Interfaces* 2013; 5: 4076-85.
- [16] Guerrero S, Araya E, Fiedler JL, Arias JJ, Adura C, Albericio F, et al. “Improving the brain delivery of gold nanoparticles by conjugation with an amphipathic peptide”. *Nanomedicine (Lond)* 2010; 5: 897-913.
- [17] Liao YH, Chang YJ, Yoshiike Y, Chang YC, Chen YR. “Negatively charged gold nanoparticles inhibit Alzheimer’s amyloid-beta fibrillization, induce fibril dissociation, and mitigate neurotoxicity”. *Small* 2012; 8: 3631-9.
- [18] Araya E, Olmedo I, Bastus NG, Guerrero S, Puentes VF, Giralte E, Kogan MJ. “Gold Nanoparticles and Microwave Irradiation Inhibit Beta-Amyloid Amyloidogenesis”. *Nanoscale Research Letters* 2008; 3: 435-443
- [19] Kogan MJ, Bastus NG, Amigo R, Grillo-Bosch D, Araya E, Turiel A, et al. “Nanoparticle-mediated local and remote manipulation of protein aggregation”. *Nano Lett* 2006;6: 110-5.
- [20] Demeule M, Currie JC, Bertrand Y, Che C, Nguyen T, Regina A, et al. “Involvement of the low-density lipoprotein receptor-related protein in the transcytosis of the brain delivery vector angiopep-2”. *J Neurochem* 2008;106: 1534-44.
- [21] Demeule M, Regina A, Che C, Poirier J, Nguyen T, Gabathuler R, et al. “Identification and design of peptides as a new drug delivery system for the brain”. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324: 1064-72
- [22] Xue D, Zhao M, Wang YJ, Wang L, Yang Y, Wang SW, “et. A multifunctional peptide rescues memory deficits in Alzheimer’s disease transgenic mice by inhibiting Abeta42-induced cytotoxicity and increasing microglial phagocytosis”. *Neurobiol Dis* 2012;46: 701-9.
- [23] Funke SA, Bartnik D, Gluck JM, Piorkowska K, Wiesehan K, Weber U, et al. “Development of a small D-enantiomeric Alzheimer’s amyloid-beta binding peptide ligand for future in vivo imaging applications”. *PLoS One* 2012; 7: e41457.
- [24] Wiesehan K, Stohr J, Nagel-Steger L, van Groen T, Riesner D, Willbold D. “Inhibition of cytotoxicity and amyloid fibril formation by a D-amino acid peptide that specifically binds to Alzheimer’s disease amyloid peptide”. *Protein Eng Des Sel* 2008; 21: 241-6.
- [25] Kaletta T, Hengartner MO. “Finding function in novel targets: *C. elegans* as a model organism”. *Nature Reviews Drug Discovery* 2006; 5: 387-399.
- [26] Godyń J, Jończyk J, Panek D, Malawska B. “Therapeutic strategies for Alzheimer’s disease in clinical trials”.
- [27] Novak, P. “Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer’s disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial”. *Lancet Neurology*. 2016.
- [28] Kontsekova E, Zilka N, Kovacech B, Novak P, Novak M. “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”.