



REVISIÓN

Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide



J. Folch^{a,b}, M. Ettcheto^c, D. Petrov^c, S. Abad^c, I. Pedrós^a, M. Marin^d,
J. Olloquequi^e y A. Camins^{b,c,d,*}

^a *Unitat de Bioquímica, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España*

^b *Centros de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España*

^c *Unitat de Farmacologia i Farmacognòsia, Facultat de Farmàcia, Institut de Biomedicina (IBUB), Universitat de Barcelona, Barcelona, España*

^d *Centro de Biotecnología, Universidad Nacional de Loja, Loja, Ecuador*

^e *Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Talca, Chile*

Recibido el 2 de marzo de 2015; aceptado el 4 de marzo de 2015

Accesible en línea el 11 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Alzheimer;
Beta-amiloide;
Beta-secretasa;
Gamma-secretasa;
Hipótesis amiloidea

Resumen

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es el principal trastorno neurodegenerativo que provoca una discapacidad intelectual total en los pacientes que la presentan. La elevada prevalencia a nivel mundial, así como la elevada carga socioeconómica que conlleva la EA para la sociedad en general, hace que sea considerada un importante problema de salud pública en este siglo XXI. En este trabajo se revisan los tratamientos actuales y en fase de desarrollo que actúan principalmente sobre la proteína β -amiloide.

Discusión: La hipótesis amiloidogénica propone que el péptido β -amiloide tiene un papel clave en esta enfermedad. Se han desarrollado varias estrategias farmacológicas diferentes con el objetivo de inhibir la formación de los péptidos β -amiloides, como son los inhibidores de β -secretasa y γ -secretasa. Además, se han desarrollado los tratamientos anti-amiloide, que incluyen inmunoterapias pasivas y activas enfocadas a inhibir la agregación del péptido β -amiloide.

Conclusiones: Los avances en la identificación de las bases moleculares de la EA pueden servir como modelo para comprender las causas de esta enfermedad neurodegenerativa. Sin embargo, los ensayos clínicos más recientes en 2 ensayos de fase III con solanezumab, un anticuerpo

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: camins@ub.edu (A. Camins).

KEYWORDS

Alzheimer disease;
Beta-amyloid;
Beta-secretase;
Gamma-secretase;
Amyloid hypotheses

monoclonal humanizado que promueve el aclaramiento del β -amiloide en el cerebro, indican que este anticuerpo no muestra eficacia en pacientes con EA leve, sugiriendo que hay que replantearse esta hipótesis amiloidogénica de la EA.

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Review of the advances in treatment for Alzheimer disease: Strategies for combating β -amyloid protein

Abstract

Introduction: Alzheimer disease (AD) is a major neurodegenerative disorder which eventually results in total intellectual disability. The high global prevalence and the socioeconomic burden associated with the disease pose major challenges for public health in the 21st century. In this review we focus on both existing treatments and the therapies being developed, which principally target the β -amyloid protein.

Discussion: The amyloidogenic hypothesis proposes that β -amyloid plays a key role in AD. Several pharmacological approaches aim to reduce the formation of β -amyloid peptides by inhibiting the β -secretase and γ -secretase enzymes. In addition, both passive and active immunotherapies have been developed for the purpose of inhibiting β -amyloid peptide aggregation.

Conclusions: Progress in identifying the molecular basis of AD may provide better models for understanding the causes of this neurodegenerative disease. The lack of efficacy of solanezumab (a humanised monoclonal antibody that promotes β -amyloid clearance in the brain), demonstrated by 2 recent Phase III clinical trials in patients with mild AD, suggests that the amyloidogenic hypothesis needs to be revised.

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo de curso progresivo, que constituye la causa más frecuente de demencia entre la población mundial mayor de 65 años (50-70% de los casos de demencia)¹. La enfermedad es actualmente crónica y progresiva, presentando déficits de múltiples funciones cerebrales (principalmente a niveles de la corteza e hipocampo), entre ellas la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio propio². Las alteraciones en déficit cognitivo van acompañadas de un deterioro del control emocional y del comportamiento.

La elevada prevalencia a nivel mundial, así como, la elevada carga socioeconómica que conlleva la EA para la sociedad en general, hace que sea considerada un importante problema de salud pública. De hecho, las cifras apuntan a que será la «pandemia del siglo XXI», lo que la convierte en una enfermedad prioritaria para la investigación médica. A pesar de los grandes avances científicos y clínicos sobre la EA en los últimos 30 años, los tratamientos disponibles actualmente son solo sintomáticos, es decir, palián los síntomas de la enfermedad, actuando en diferentes niveles del proceso neuropatológico². Aunque mejoran la calidad de vida de los pacientes, ninguno consigue realmente frenar la rápida y fatal progresión de la enfermedad.

Actualmente, hay solo 4 fármacos en el mercado aprobados para el tratamiento de la EA. Estos pertenecen a 2 grupos: inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI) y los

antagonistas de los receptores de ácido N-metil-D-aspartico (NMDAR). Los AChEI incluyen en este grupo el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina²⁻⁴. El mecanismo de acción de los AChEI es aumentar la transmisión colinérgica mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa en la hendidura sináptica y por ello podrían incrementar ligeramente la capacidad cognitiva de los pacientes con EA. La memantina es un antagonista del receptor NMDAR que reduce la excitotoxicidad por el bloqueo de este receptor inotrópico, ya que en la EA los niveles del neurotransmisor glutamato son patológicamente elevados. Ambos grupos de medicamentos están indicados para el tratamiento de pacientes con EA moderada^{3,4}. Sin embargo, se ha demostrado que ninguno de estos fármacos aprobados representa realmente una cura para la enfermedad, ya que su efecto es solo paliativo y su eficacia disminuye con el tiempo.

Sin embargo, se están investigando nuevos tratamientos y estrategias terapéuticas con el objetivo de frenar el curso de la enfermedad, dirigidos, sobre todo, dada la complejidad neuropatológica de la EA, a múltiples dianas y pensados para ser administrados en las fases iniciales de la EA.

Para que los futuros tratamientos resulten eficaces, será necesario desarrollar nuevas técnicas diagnósticas que permitan hacer un diagnóstico precoz de la EA, en fase preclínica (antes de manifestarse los síntomas) o incluso que permitan predecir el desarrollo de esta.

La prevención de la EA es un reto realista para los investigadores; ahora bien, para hacerlo posible es necesario comprender mejor la etiología y en qué medida influyen

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8689177>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8689177>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)