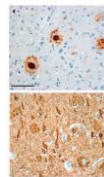


Agregació del pèptid β -amiloide i immunoteràpia per la malaltia d'Alzheimer

1- INTRODUCCIÓ

- El **Alzheimer** és una malaltia neurodegenerativa caracteritzada per un declivi cognitiu progressiu que té com a distintius la presència de plaques neurítiques (a) i garbuixos neurofibril·lars (b), juntament amb pèrdua neuronal i neurites distròfiques.
- Els **objectius** d'aquest estudi són caracteritzar el procés d'agregació del pèptid A β , analitzar la citotoxicitat dels oligòmers i fer una valoració de les estratègies d'immunoteràpia actuals.



Canvis en el metabolisme d'A β
 • Increment de la producció d'A β
 • Increment relació A β_{42} /A β_{40}
 • Reducció de la degradació d'A β

Oligomerització de A β_{42} i formació dels dipòsits inicials.

Primers efectes dels oligòmers A β_{42} a la funció sinàptica.

Resposta inflamatòria i formació de les plaques amiloides.

Lesions neuronals/sinàptiques.

Alteració homeòstasi/dany oxidatiu

Hiperfosforil·lació proteïna tau i oligomerització aberrant.

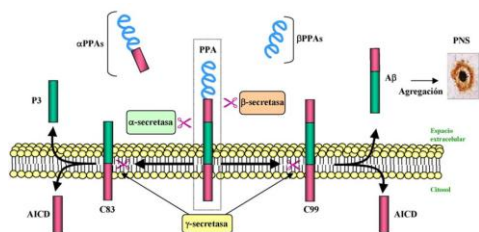
Extensió de la disfunció neuronal i mort neuronal (dèficit NTS).

Demència amb plaques i garbuixos.

2- PROTEÏNA β -AMILOIDE I PLAQUES NEURÍTQUES

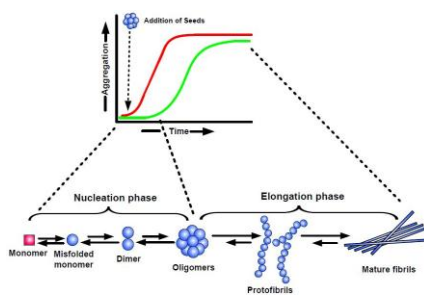
• Processament de la proteïna precursora del β -amiloide (APP):

- ✓ **Via no amiloideogènica:** APP s'hidrolitza per la α -secretasa, alliberant un factor neuroprotector sAPP α i quedant a la membrana el fragment C83. Aquest és processat per la γ -secretasa i s'allibera el fragment P3 i el AICD.
- ✓ **Via amiloideogènica:** APP és processada per la β -secretasa, alliberant la porció sAPP β (modulació adhesió cel·lular i regulació proliferació) i quedant a la membrana el fragment C99. Aquest és processat per la γ -secretasa i s'allibera el AICD i un **fragment monomèric A β** de 38, 40 o 42 aa.



• Formació de plaques neurítiques:

- ✓ **Fase latència:** associació de monòmers per formar els nuclis de polimerització (oligòmers).
- ✓ **Fase d'elongació:** els nuclis oligomèrics creixen ràpid per acabar formant les fibres amiloides.
- ✓ **Fase estacionària:** s'afavoreix la maduració de les fibres i la formació de plaques neurítiques.



Evidències recents mostren que els oligòmers podrien ser els causants de l'efecte citotòxic, al desestabilitzar les membranes i afectar l'homeòstasi iònica, a l'interaccionar amb varis receptors neuronals (com els NMDAR) i desencadenar mort cel·lular apoptòtica i dany oxidatiu (generació d'òxid nítric i d'espècies reactives a l'oxigen, activació de caspases),...

3- IMMUNOTERÀPIA

En estudis pre-clínic en models animals, s'ha observat que anticossos dirigits contra la regió N-terminal o central del pèptid A β proporcionen una protecció i reversió contra la patologia amiloide, i poden previndre la inhibició de la potenciació a llarg termini (LTP).

Els possibles **mecanismes d'actuació** de la immunoteràpia són:

- Trencament de les plaques β -amiloide a través de la fagocitosis mediada per cèl·lules de la micròglia.
- La formació de complexos anticòs -antigen a la perifèria que segregarien pèptids A β i impedirien la deposició de noves plaques.
- Inhibidors de l'agregació.

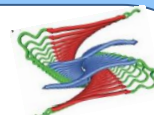
Algunes teràpies d'immunització que s'estan desenvolupant actualment són:

Fàrmac	Fase	Epítip	Sponsor	Identificador del clinical trial	Ruta administració
Bapineuzumab	III	1-5 (N-term)	Pfizer	NCT00676143	Intravenosa
Solanezumab	III	13-28 (porció central)	Eli Lilly	NCT01127633	Intravenosa
Gantenerumab	II	N-term i porció central	Hoffman-La Roche	NCT01224106	Subcutània
GSK933776A	I	N-term	GlaxoSmithKline	NCT00459550	No publicat
AFFITOPE AD02	II	N-term	Affiris	NCT01117818	Subcutània
ACC-001+QS21	II	1-7	Wyeth	NCT01284387	Intramuscular
CAD106	II	1-6	Novartis	NCT01097096	Intramuscular

Vacunes monoclonaals

Vacunes actives

4- CONCLUSIONS



- Ens trobem davant la necessitat de comprendre els mecanismes neuronals involucrats en la patogènica de la malaltia d'Alzheimer per poder optimitzar les teràpies actuals.
- Sembla bastant consensuat que la formació de fibres segueix un mecanisme de nucleació -polimerització.
- S'ha desplaçat el protagonisme de les fibres als oligòmers com a possibles causants de la toxicitat del pèptid, ja que s'ha vist que poden interaccionar amb les membranes cel·lulars formant porus que poden alterar el flux d'ions, provocant disfunció cel·lular i mort cel·lular. Per tant, quina és realment la funció de les plaques neurítiques i de quina manera desencadenarien el suposat efecte protector del que alguns autors parlen?
- Degut a la existent toxicitat A β , la immunoteràpia dirigida contra aquest pèptid comença a obrir les portes cap a nous tractaments.
- S'han d'avaluar molt bé els efectes adversos que s'estan observant (meningoencefalopatis, edema vasogènica i reaccions immunes a la infusió) i buscar noves aproximacions més eficaces i segures.

5- BIBLIOGRAFIA

- Götz J, Eckert A, Matamalas M, Ittner LM, Liu X. Modes of A β toxicity in Alzheimer's disease. Cell. Mol. Life. Sci. (2011) 68:3359-3375.
- Delieu J, Ousset P, Caillaud C, and Vellas B. 'Clinical trials in Alzheimer's disease': immunotherapy approaches (2012). Journal of Neurochemistry 120 (Suppl. 1):186-193.
- Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide (2007). Nature Reviews. Molecular Cell Biology 8:101-112.
- Invernizzi G, Papaleo E, Sabate R, Ventura S. Protein aggregation: Mechanisms and functional consequences (2012). The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 44:1541-1554.
- Serrano-Pozo A, Froesch M, Masliah E, and Hyman B. Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2011; doi: 10.1101/cshperspect.a006189



Volem dirigir-nos específicament a epítips de la molècula A β per tal d'accelerar el clearance de A β , però sense promoure una important resposta inflamatòria!