

**Anticorpos monoclonais anti- $\beta$  -amilóide no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão sistemática**

**Anti $\beta$ -amyloid monoclonal antibodies in the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review**

DOI:10.34119/bjhrv3n6-284

Recebimento dos originais:18/11/2020

Aceitação para publicação:18/12/2020

**Rafaela Germano Toledo**

Acadêmica de Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - Suprema

Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003

E-mail: rafaelagrnm@gmail.com

**Bárbara Morando Kalil Patricio**

Acadêmica de Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - Suprema

Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003

E-mail: barbaramorando@poli.ufrj.br

**Liz de Albuquerque Lessa Villa Verde**

Acadêmica de Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - Suprema

Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003

E-mail: lizdealbuquerque1@gmail.com

**Rafael Ribeiro Hernandez Martin**

Acadêmico de Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - Suprema

Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003

E-mail: rafaelrhernandezmartin@gmail.com

**Bruna de Alcântara Veloso Gontijo**

Acadêmica de Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - Suprema

Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003

E-mail: Brunalcantara13@gmail.com

**Joyce de Souza Guimarães**

Acadêmica de Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - Suprema

Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003

E-mail: Joyceguimaraes.med2015@gmail.com

**Harleson Lopes de Mesquita**

Professor do Departamento de Imunologia e Microbiologia

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - Suprema

Endereço: Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra, Juiz de Fora - MG, 36033-003

E-mail: harlefar@hotmail.com

## RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência em idosos. Atualmente sabe-se que as proteínas amilóide e TAU estão envolvidas em sua patogenia, sendo que o acúmulo do peptídeo  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ) leva à disfunção sináptica, neurodegeneração e causa sintomas. Todavia, mesmo com 113 anos desde a descoberta da DA, ainda não existe tratamento curativo, apenas formas paliativas de diminuir sua progressão e sintomatologia. Sendo assim, abordagens imunoterápicas anti- $A\beta$  vêm crescendo e se disseminando.

A imunoterapia (IT) possui vantagens relacionadas à produção de anticorpos em longo prazo, além de um perfil de segurança delimitado, sendo uma terapêutica promissora. Porém, os estudos analisados ressaltam o fato de que a resposta imune pode ser inexistente, principalmente em pacientes mais velhos.

Dos artigos encontrados, 3 se apresentam em fase III de desenvolvimento e 2 em fase pré-clínica, sendo que nesses últimos nota-se que a vacinação ativa com anticorpos anti- $A\beta$  tem efeitos significativos no epigenoma no hipocampo de camundongos. Já os estudos em fase mais avançada trazem a esperança de que a IT com anti- $A\beta$  em pacientes pré-sintomáticos possa prevenir a perda neuronal e forneça benefícios clínicos significativos que podem ser aplicados a populações maiores como terapias preventivas. Entretanto, até o momento nenhuma apresentação foi totalmente eficaz no combate à doença em estágios mais avançados na avaliação clínica.

A terapia com anticorpos monoclonais anti- $A\beta$  têm demonstrado respostas promissoras em modelos experimentais, apontando a IT como uma das terapêuticas de maior potencial no combate à DA. Todavia, ainda é necessário o estudo em grandes grupos populacionais.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer, Imunoterapia, Anticorpos Anti-beta-amilóide.

## ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in the elderly. Currently, it is known that amyloid and TAU proteins are involved in its pathogenesis, and the accumulation of  $\beta$ -amyloid peptide ( $A\beta$ ) leads to synaptic dysfunction, neurodegeneration and causes symptoms. However, even with 113 years since the discovery of AD, there is still no curative treatment, only palliative ways to decrease its progression and symptoms. Therefore, anti- $A\beta$  immunotherapeutic approaches have been growing and spreading worldwide.

Immunotherapy (IT) has advantages related to the production of antibodies in the long term, in addition to a limited safety profile, being a promising therapy. Nevertheless, the studies analyzed highlight the fact that the immune response may be non-existent, especially in the elderly.

Of the articles found, 3 are in phase III of development and 2 are in pre-clinical phase. In the latter, it is noted that active vaccination with anti- $A\beta$  antibodies has significant effects on the epigenome in the hippocampus of mice. Studies at a more advanced stage, on the other hand, bring the hope that anti- $A\beta$  IT in pre-symptomatic patients can prevent neuronal loss and provide significant clinical benefits that can be applied to larger populations as preventive therapies. Despite that, so far, no presentation has been fully effective in combating the disease in more advanced stages of clinical evaluation.

Therapy with anti- $A\beta$  monoclonal antibodies has shown promising responses in experimental models, pointing to IT as one of the most potential therapies to combat AD. However, studies in large populations are still necessary.

**Keywords:** Alzheimer's Disease, Immunotherapy, Antibeta-amyloid Antibodies.

## 1 INTRODUÇÃO

Na atualidade vivenciamos uma maior incidência das Doenças Crônicas Não-Transmissíveis em idosos justificada, em grande parte, pelo aumento expressivo da expectativa de vida da população. Destas, destacam-se a osteoporose, a osteoartrose, a hipertensão arterial e a Doença de Alzheimer (DA)<sup>9</sup>.

A DA foi descrita pela primeira vez em 1906 e pode ser definida como uma doença de etiologia idiopática e potencial neurodegenerativo, de caráter progressivo e que acarreta em alterações cognitivas, tendo como consequência o comprometimento na realização das atividades básicas de vida diária<sup>3,4,9</sup>. A epidemiologia da patologia é expressiva, estima-se que afete mais de 44 milhões de pessoas, sendo a doença neurodegenerativa mais comum no mundo. Assim como a principal causa de demência<sup>4</sup>.

Sua patogênese tem como principais hallmarks a formação de placas extracelulares senis compostas de peptídeo  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ), decorrentes do acúmulo anormal dessa proteína, e emaranhados neurofibrilares intracelulares (NFT) resultantes da hiperfosforilação da proteína Tau. O acúmulo de A $\beta$  leva à disfunção sináptica, inflamação, dano oxidativo e morte seletiva de neurônios, resultando nos sintomas. A estrutura 3D do peptídeo amiloide é dividida em oligômeros estáveis e instáveis, esses últimos os responsáveis pela toxicidade<sup>3</sup>.

A DA pode ser dividida em três fases: a) inicial, caracterizada pela perda de memória recente, confusão, redução da atenção e concentração e comunicação prejudicada. Preservadas, ainda, a capacidade de se vestir, alimentar e manter atividades ocupacionais; b) intermediária, com agravamento dos sintomas, ou seja, aumento da perda de memória, dificuldade de compreender fala e escrita e início do não reconhecimento de pessoas próximas como familiares e amigos e aumento da agitação; c) terminal, ocorre desaparecimento completo das funções cognitivas, incontinência total, perda de peso e da capacidade de andar, sentar e até mesmo deglutir, problemas respiratórios devido à imobilidade e úlceras de decúbito<sup>9</sup>. É um estágio de total dependência do paciente.

A expectativa de vida, após o início dos sintomas, varia entre 8,3 anos, se for diagnosticado aos 65 anos e 3,4 anos se o diagnóstico for feito após os 90 anos<sup>9</sup>.

Ainda hoje há apenas instituída a terapia sintomática de DA que visa superar deficiências de neurotransmissores e retardar (em média, por 13 anos) a transição entre as fases descritas acima. Fica evidente a necessidade de investimentos em pesquisas na busca de novas terapias que possam reverter o quadro e não apenas postergar a degeneração.

Considerando-se que o idoso com a DA apresenta modificações nas concentrações de certos neurotransmissores, com elevadas taxas de glutamato e baixos níveis de acetilcolina, o tratamento atual se baseia em corrigir tais alterações<sup>9</sup>. Assim, os medicamentos preconizados atuam aumentando os níveis de acetilcolina, associados à fármacos que visam proteger as células nervosas do excesso de glutamato. São exemplos os anticolinesterásicos Donepezil, Rivastigmina e Galantamina<sup>7,9,10</sup>. Podem ser associadas no tratamento outras classes de fármacos, como antidepressivos, ansiolíticos, neurolépticos, anti-epiléticos e hipnoindutores, na tentativa de aplacar os sintomas.

Já ao que concerne ao tratamento pautado na imunoterapia, que compõem a maioria dos tratamentos supostamente modificadores da doença em desenvolvimento, tem-se o foco nas abordagens terapêuticas anti-A $\beta$ <sup>2,8</sup>. O mecanismo se baseia na provável atuação contra o peptídeo A $\beta$ , que promoveria um fenômeno de dissipação periférica, em que os anticorpos administrados periféricamente se ligam às espécies A $\beta$  solúveis circulantes e alteram as razões de concentração de A $\beta$  entre o SNC e o plasma. Assim, com a diferença no gradiente de concentração, ocorre uma exportação do cérebro e conseqüentemente a dissolução das placas amiloides<sup>2,9,10</sup>.

A imunoterapia mais difundida é feita pela imunização passiva por meio da administração de anticorpos monoclonais exógenos (mAbs)<sup>5,10</sup>. Os inúmeros testes de mAbs têm apresentado falhas e resultados confusos, entretanto contribuíram de forma expressiva para melhores tratamentos. Uma vez que os mAbs diferem consideravelmente em seus epítomos e em suas conformações de A $\beta$  que podem reconhecer (monômeros, oligômeros, protofibrilas, fibrilas), as conseqüências dos diferentes direcionamentos são consideráveis<sup>4,9</sup>.

Avalia-se se as divergências e falhas terapêuticas estão relacionadas ao início dos ensaios de mAb anti-A $\beta$  em processos avançados da doença<sup>2,3</sup>. Novos estudos buscam instituir a terapêutica em estágios prodrômicos e pré-clínicos. Assim, poderemos comparar com os demais ensaios para avaliar se há capacidade preventiva associada<sup>1,10</sup>.

Em relação aos anticorpos monoclonais (mAbs) suas principais desvantagens estão relacionadas à necessidade de administrações repetidas e ao alto custo de produção associado<sup>3,7</sup>.

Sabe-se que a proteína  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ) desempenha um papel na perda sináptica na DA. Embora não haja consenso em relação às espécies relevantes de A $\beta$ , é sabido que os oligômeros de A $\beta$  (A $\beta$ Os) estão visivelmente aumentados nos estágios iniciais da DA, localizando-se na sinapse ou dentro dela<sup>4,7</sup>. Em modelos experimentais, foi demonstrado que os A $\beta$ Os se ligam às sinapses e instigam a sua disfunção e deterioração. Assim, visando estabelecer o mecanismo

patológico da perda sináptica na DA, é fundamental identificar os alvos aos quais os A $\beta$ O<sub>s</sub> se ligam<sup>1,10</sup>.

Os A $\beta$ O<sub>s</sub>, também chamados ADDLs para Ligantes Difusíveis Derivados de Amiloide- $\beta$ , acumulam-se no tecido cerebral afetado pelo acúmulo de A $\beta$ . Estudos com terapia específica contra A $\beta$ O<sub>s</sub> mostrou que o acúmulo progressivo destes é um evento tóxico central na DA. Os níveis aumentados de A $\beta$ O<sub>s</sub> solúveis no cérebro com DA evidenciam uma correlação com a perda sináptica. Entretanto os alvos neuronais A $\beta$ O ainda não foram completamente estabelecidos<sup>3</sup>.

A imunoterapia pode se dar por meio de vacinas ativas, que estimulam o sistema imunológico para produzir seus próprios anticorpos, ou por imunização passiva, a qual é feita por meio da administração de anticorpos exógenos<sup>3,9,10</sup>.

A vantagem da imunoterapia ativa é a produção de anticorpos a longo prazo a partir de administração de medicamentos com um custo limitado. Entretanto, a resposta imune pode ser inconsistente ou falha, principalmente em indivíduos mais velhos. Caso ocorram reações adversas, como têm base imunológica, também podem ser de longa duração<sup>1,10</sup>.

Em contraponto à vacinação ativa, a imunização passiva tem as vantagens de garantir títulos de anticorpos consistentes o que permite o manejo de eventos adversos com a interrupção do tratamento<sup>1,3,10</sup>.

No que diz respeito à metodologia, uma vacina contra a DA é tecnicamente viável. Entretanto, importantes aspectos procedimentais devem ser modificados para uma tentativa de sucesso clínico. Podemos citar: (i) desenvolvimento de imunoterapias multitargetais, abordando diversos alvos e genes potencialmente patogênicos e que interagem com o processo de gerar depósitos amiloides e neurodegeneração; (ii) otimização de anticorpos e epítopos, melhorando os processos de imunização e vacinas; (iii) farmacogenética/farmacoepigênética do procedimento de imunização (vacinas podem se tornar, com o tempo, uma nova modalidade de intervenção na epigenética, buscando regular ou reverter o gene expresso em distúrbios complexos como a DA); (iv) tratamento profilático de pacientes estratificados geneticamente como estágio pré-sintomático; e (v) a definição de endpoints primários na prevenção, com base em biomarcadores objetivos/multifatoriais (além de A $\beta$ , Tau e psicométrica convencional), para uma avaliação de vacinação eficiente e com segurança<sup>10</sup>.

Assim, ainda que o tratamento da DA esteja estagnado há quase 20 anos, os esforços científicos demonstram avanços em relação às estratégias no desenvolvimento de drogas, especialmente imunoterapia e vacinação<sup>5,8,10</sup>. Fora uma das grandes conquistas conseguir demonstrar que a DA é o resultado de um processo neurodegenerativo que começa décadas antes

do início da doença, causada por eventos multifatoriais (defeitos genômicos, desregulação epigenética, dano cerebrovascular e diversos fatores ambientais), com o intuito de implementar um possível caráter profilático/preventivo em estratégias ativas de tratamento<sup>1</sup>. Deste modo, fica evidente que a intervenção preventiva é uma questão de suma importância na luta contra a demência e a imunoterapia é o procedimento mais bem posicionado com esta finalidade, considerando que seus processos tecnológicos e personalizados sejam adequadamente implementados.

## **2 OBJETIVO**

Revisar os aspectos mais recentes da literatura em relação ao uso de anticorpos monoclonais anti-A $\beta$  no tratamento da DA.

## **3 METODOLOGIA**

### **3.1 ESTRATÉGIA DE PESQUISA**

Foi feita uma pesquisa nas bases de dados PubMed, SciELO, Google scholar e Cochrane Library em estudos publicados até setembro de 2020, utilizando as seguintes palavras-chave em inglês: “Alzheimer”, “Anticorpo Monoclonal”, “Imunoterapia” e “Anti-A $\beta$ ” e suas variações consultadas no MeSH. Além disso, também foram feitas pesquisas manuais na lista de referência de artigos relevantes para estudos primários adicionais.

### **3.2 CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE**

Foram incluídos estudos originais, publicados nos últimos 5 anos, na língua inglesa e em português e que abordavam o uso da terapia anti-A $\beta$  no tratamento da DA. Os critérios de exclusão foram: 1) estudos que não eram diretamente relacionados ao tema; 2) artigos que abordavam o uso da imunoterapia em outras doenças além da DA; 3) estudos que não atendiam aos propósitos da pesquisa.

### **3.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS**

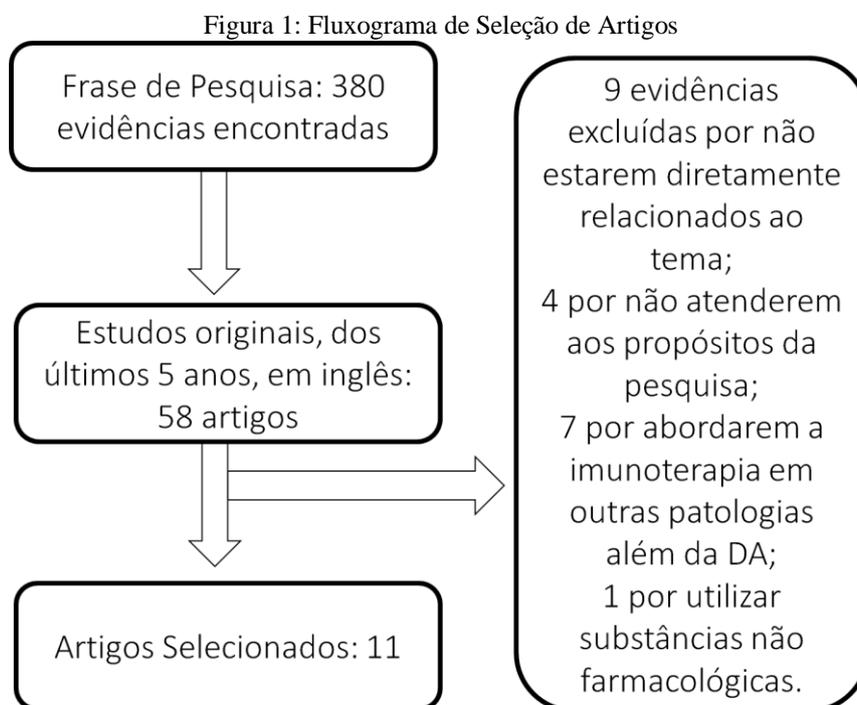
No total foram encontradas 380 evidências científicas. Com a aplicação dos filtros de critério de inclusão, estabeleceu-se o total inicial de 58. Através da leitura dos títulos, 32 foram selecionados.

Desse total, 9 artigos foram excluídos por não serem diretamente relacionados ao tema, enquanto 4 foram retirados por não atenderem aos propósitos da pesquisa.

Além disso, 7 estudos foram removidos por abordarem a imunoterapia em outras patologias além da DA e 1 foi retirado por utilizar substâncias não farmacológicas

Por fim, 11 estudos foram utilizados para a confecção dessa revisão.

#### 4 RESULTADOS



A proposta da imunoterapia tem como provável mecanismo a ação contra o peptídeo A $\beta$  se baseada no fenômeno de dissipação periférica<sup>2,4</sup>.

Os resultados sugerem que a disfunção sináptica nos estágios iniciais da DA podem derivar da inibição da atividade Na/K-ATPase por A $\beta$ Os, enquanto estágios posteriores podem resultar da estrutura de sinapse interrompida envolvendo as proteínas PSD synGap e Shank3.<sup>3</sup>

Com isso, as principais classes existentes atualmente são:<sup>2,4,10</sup>

##### 1) Anticorpos direcionados ao terminal N do peptídeo A $\beta$

Bapineuzumab: anticorpo IgG1 produzido pela humanização do anticorpo murino parental 3D6.

Gantenerumab: derivado de anticorpos humanos combinados sintéticos com base na exibição de fagos. O mapeamento de epítomos revelou duas regiões descontínuas de reconhecimento, uma mais forte, ligada ao decapeptídeo N-terminal e outra relacionada ao decapeptídeo central.

2) Anticorpos direcionados ao terminal N do peptídeo A $\beta$ 

Crenezumab: Um anticorpo IgG4 humanizado que se liga a várias formas de A $\beta$  - monômeros, oligômeros, fibrilas e placas.

Solanezumab: Anticorpo IgG1 monoclonal humanizado que reconhece A $\beta$  monomérico solúvel com afinidade picomolar e não se liga a espécies A $\beta$  fibrilares

3) Anticorpo direcionado ao terminal C livre de A $\beta$ 1-40

Ponezumab

Tabela 1: Principais Classes de Anticorpos *anti-A $\beta$*  em Estudo.

Anticorpos direcionados ao terminal N do peptídeo A $\beta$	Anticorpos direcionados ao terminal N do peptídeo A $\beta$	Anticorpo direcionado ao terminal C livre de A $\beta$ 1-40
Bapineuzumab	Crenezumab	Ponezumab
Bapineuzumab		

As evidências analisadas foram unânimes em relação ao fato de que a imunoterapia (IT) possui vantagens relacionadas à produção de anticorpos em longo prazo, além de um perfil de segurança delimitado, sendo uma terapêutica promissora.

Porém, os autores também ressaltam o fato de que a resposta imune pode ser inexistente, principalmente em pacientes mais velhos e a depender do estágio em que a doença se encontra.

Dos artigos encontrados, 3 se apresentam em fase III de desenvolvimento e 2 em fase pré-clínica, sendo que nesses últimos nota-se que a vacinação ativa com anticorpos anti-A $\beta$  têm efeitos significativos no epigenoma no hipocampo de camundongos.

Já os estudos em fase mais avançada trazem a esperança de que a IT com anti-A $\beta$  em pacientes pré-sintomáticos possa prevenir a perda neuronal e forneça benefícios clínicos significativos que podem ser aplicados a populações maiores como terapias preventivas. Entretanto, até o momento nenhuma apresentação foi totalmente eficaz no combate à doença em estágios mais avançados na avaliação clínica.

## 5 CONCLUSÃO

A prevenção da amelogênese cerebral por meio da inibição da oligomerização patológica de A $\beta$  é considerada a estratégia mais promissora para o tratamento da DA. A segmentação de Ap e tau junto com a imunoterapia podem proporcionar efeitos terapêuticos sinérgicos, culminando na redução dos níveis totais de amiloide no cérebro e na remoção das placas senis e, dessa forma, apresentar efeito significativo na memória e no desempenho comportamental. Sendo assim,

terapias multimodais que almejam o acúmulo de beta amiloide, malformação da proteína tau ou sua combinação podem modificar o curso da DA.

As principais desvantagens dos mAbs são a necessidade de administrações repetidas e o custo de produção associado. Por outro lado, a descoberta sobre os conjuntos solúveis de Na / K-ATPases de ligação do peptídeo A $\beta$ , que poderiam se desenvolver nos estágios iniciais do cérebro com DA e levar à disfunção sináptica e, nos estágios posteriores, poderiam resultar de estrutura de sinapse interrompida envolvendo as proteínas PSD synGap e Shank3 fornece novos alvos terapêuticos possíveis para o tratamento da DA em estágios iniciais por anticorpos ou outros agentes.

Portanto, o conhecimento da resolução atômica detalhada e das estruturas complexas de anticorpos terapêuticos com seus alvos é indispensável para a elucidação correta do modo de ação terapêutico. Porém, o uso de anticorpos monoclonais já demonstrou efeitos cognitivos benéficos em pacientes com DA leve, apesar de faltar ensaios que demonstrem quando o tratamento deve ser iniciado.

**REFERÊNCIAS**

Cacabelos R. How plausible is an Alzheimer's disease vaccine? Expert Opinion on Drug Discovery, 2020. 15:1, 1-6.

Cehlar O, Skrabana R, Revajova V, Novak M. Structural aspects of Alzheimer's disease immunotherapy targeted against amyloid-beta peptide. Indexed and abstracted in Science Citation Index Expanded and in Journal Citation Reports /Science Edition Bratisl Med J 2018; 119 (4):201-4.

Ding Y † , Zhao J† , Zhang X, et al. Amyloid Beta Oligomers Target to Extracellular and Intracellular Neuronal Synaptic Proteins in Alzheimer's Disease. Front. Neurol., 01 November 2019.

Kozin SA, Barykin EP, Mitkevich VA, Makarov AA. Anti-amyloid Therapy of Alzheimer's Disease: Current State and Prospects. Biokhimiya, 2018; 83 (9): 1331-42.

Lardenoije R, et. al. Active Amyloid- $\beta$  Vaccination Results in Epigenetic Changes in the Hippocampus of an Alzheimer's Disease-Like Mouse Model. Curr Alzheimer Res. 2019; Epub ahead of print.

Marciani DJ. A retrospective analysis of the Alzheimer's disease vaccine progress – The critical need for the new development strategies. J. Neurochem 2016; 137:

Rygiel K. Novel strategies for Alzheimer's disease treatment: An overview of anti-amyloid beta monoclonal antibodies. Indian J Pharmacol. 2016; 48(6):629–636.

Sant'Ana NJ, Garcia Filho PH, Mendonça RR, Kamada M. Terapia antiamilóide: uma nova estratégia para tratamento da doença de Alzheimer. Revista Sociedade Brasileira Clinica Medica. 2018 abr-jun;16(2):127-31.

Silva SRR, Arnor AO, Carneiro MCF, Alencar CP, Souza LC. Benefits of physiotherapeutic care in elderly with Alzheimer's dementia: an integrative review. Braz. J. Hea. Rev. 2020; 3 (3): 4532-46.

van Dyck CH. Anti-Amyloid- $\beta$  Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. Biol Psychiatry. 2018; 83(4):311–319.

Wang Y, et. al. Lessons from Anti-Amyloid- $\beta$  Immunotherapies in Alzheimer Disease: Aiming at a Moving Target. Neurodegener Dis. 2017; 17(6):242-250.