



Integrando la
Innovación

**Integrando la
Innovación**

X Congreso Nacional de

ALZHEIMER

GIJÓN. 8, 9, 10 y 11 /NOV/ 2023

Inmunoterapia y terapias génicas para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer: retos y oportunidades

INNOVACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LAS DEMENCIAS



Universidad de Oviedo



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS



Instituto de Investigación Sanitaria
del Principado de Asturias

Manuel Menéndez González



integrando la
Innovación



Universidad de Oviedo



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

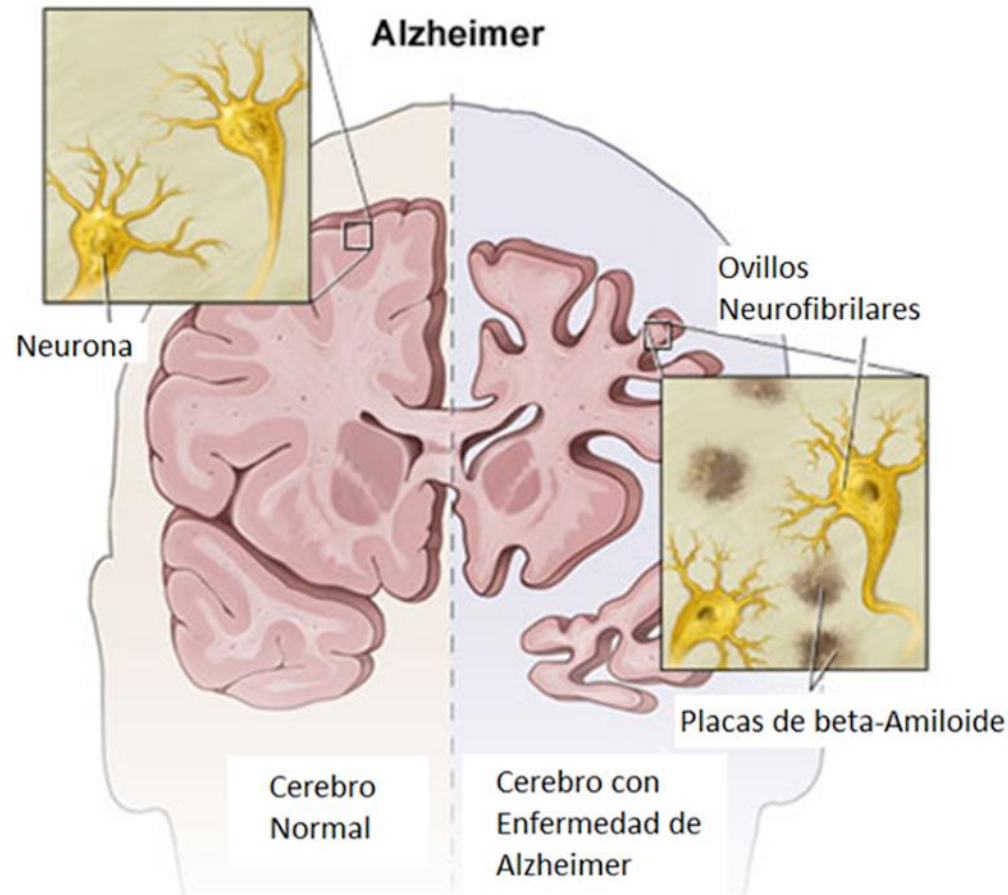


Instituto de Investigación Sanitaria
del Principado de Asturias

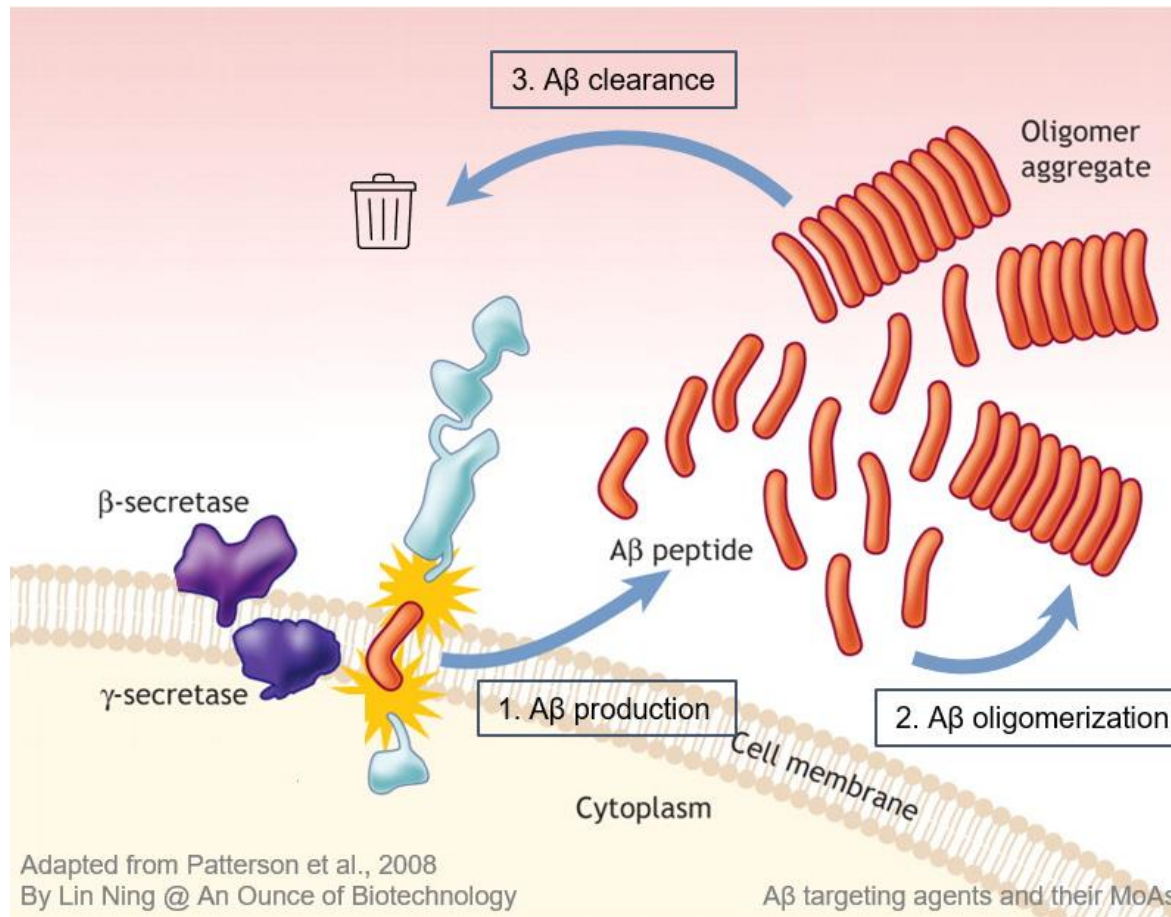
Contenidos

- Fisiopatología de la enfermedad
- Inmunoterapia
- Terapias génicas
- Retos
- Oportunidades

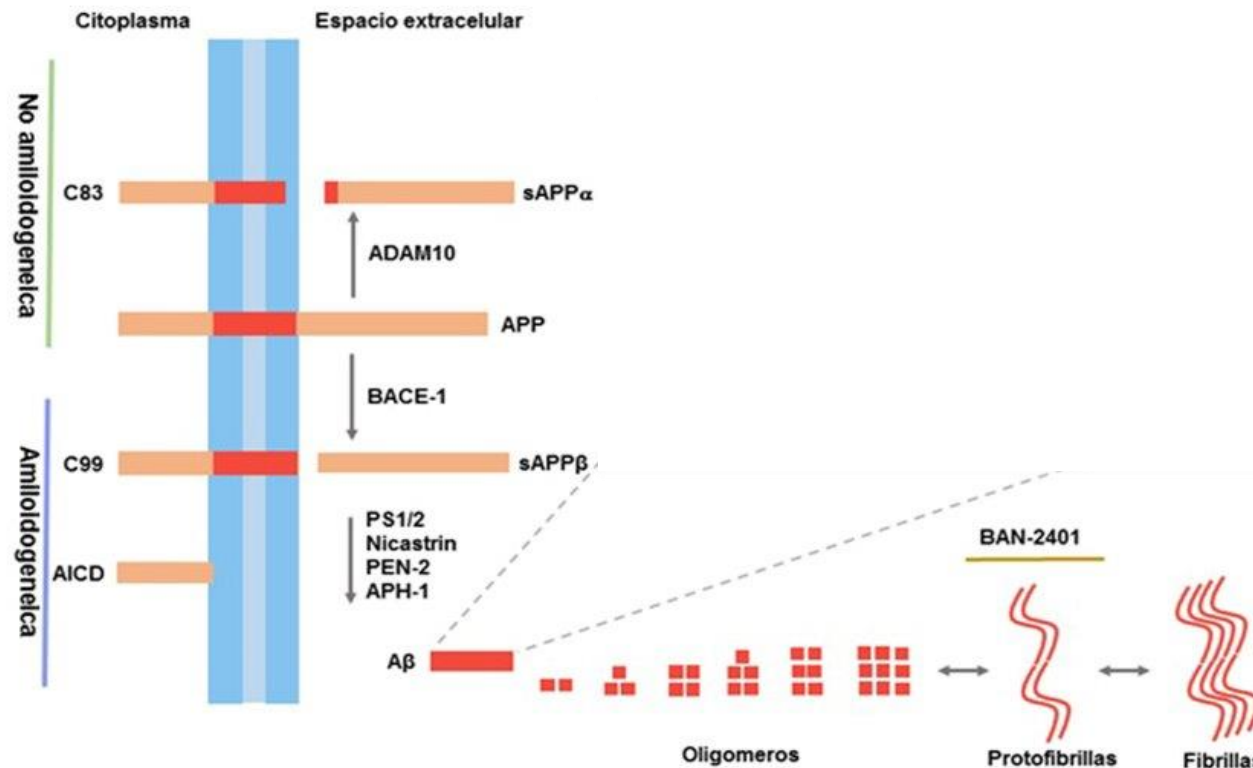
Fisiopatología y neuropatología



Fisiopatología y neuropatología

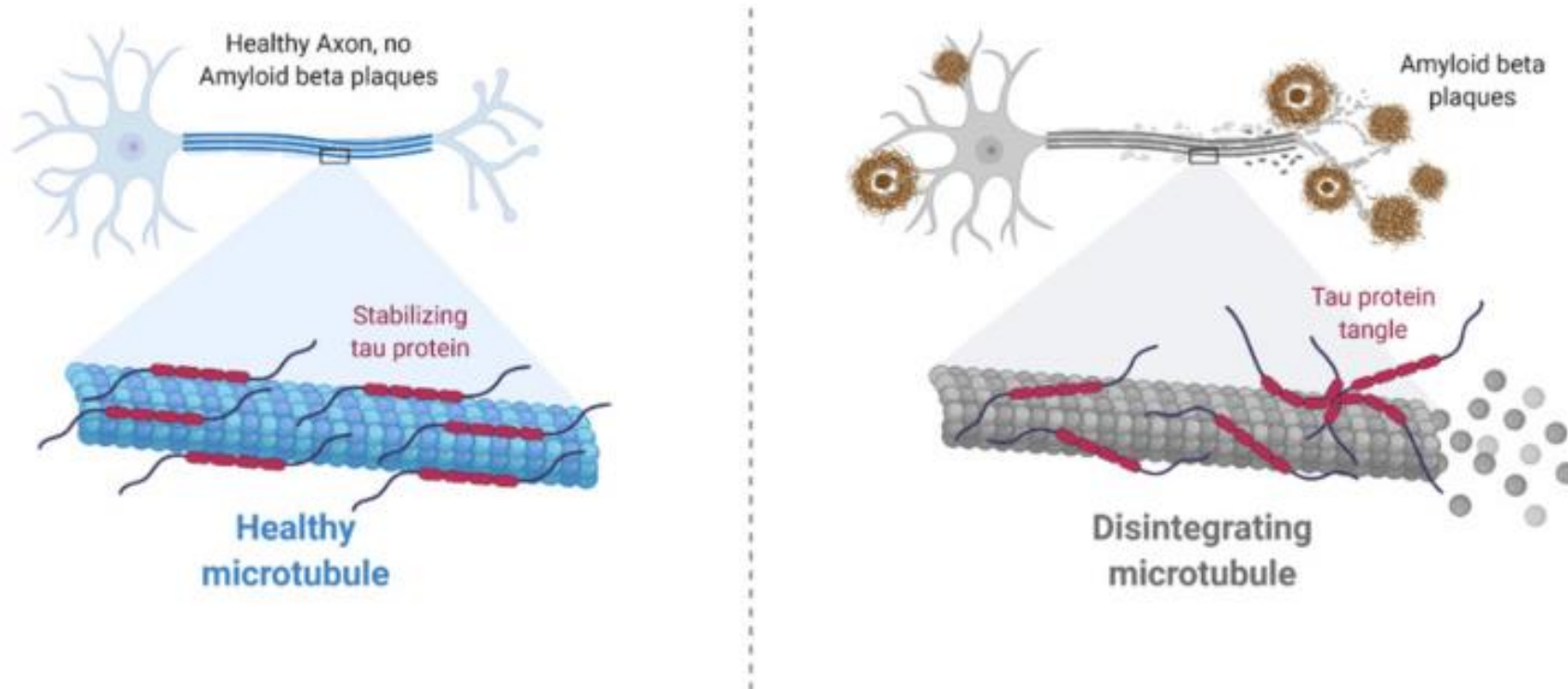


Fisiopatología y neuropatología



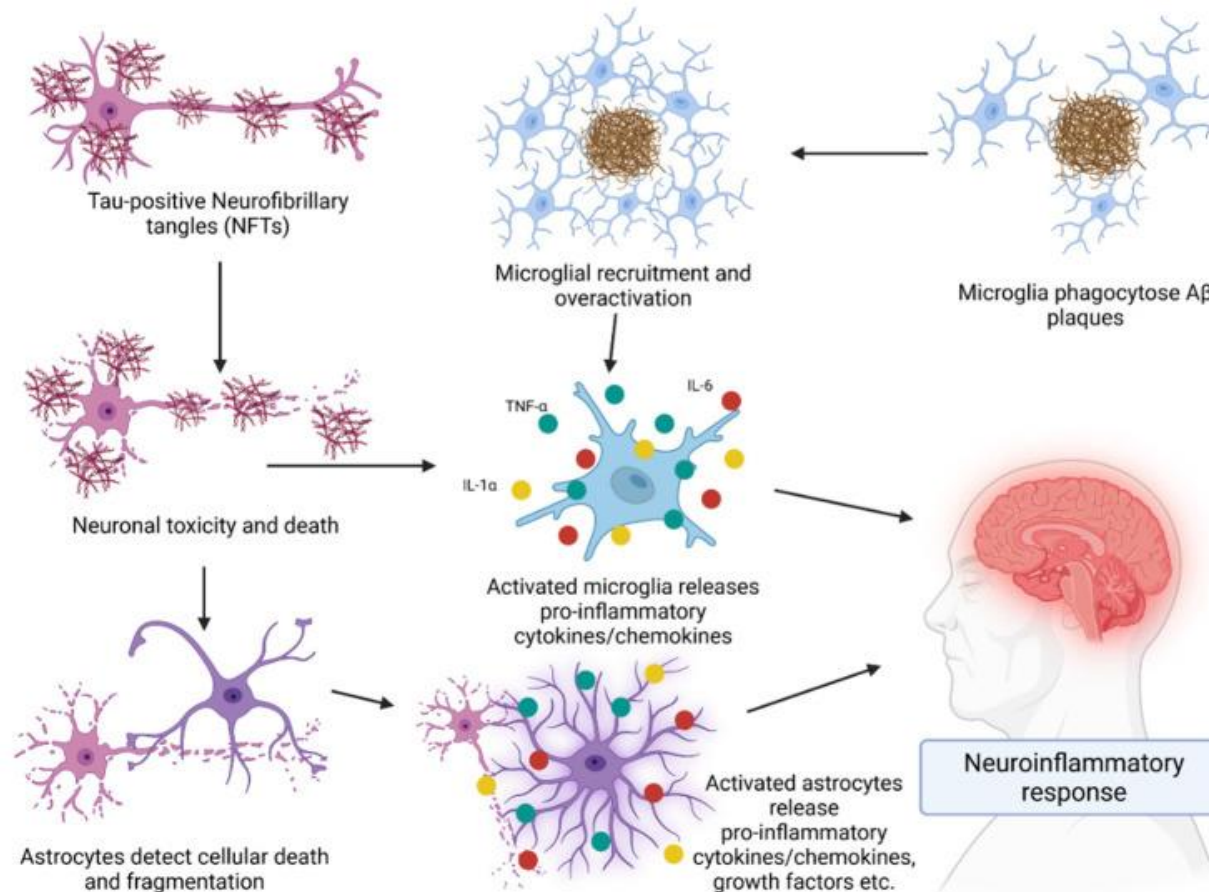
Barrera-Ocampo Alvaro, Lopera Francisco. Inmunoterapia beta-amiloide: ¿la esperanza para la enfermedad de Alzheimer?. Colomb. Med. 2016;47(4): 203-212

Fisiopatología y neuropatología



Valiukas Z, Ephraim R, Tangalakis K, Davidson M, Apostolopoulos V, Feehan J. Immunotherapies for Alzheimer's Disease-A Review. *Vaccines (Basel)*. 2022 Sep 14;10(9):1527. doi:10.3390/vaccines10091527.

Fisiopatología y neuropatología



Valiukas Z,
Ephraim R,
Tangalakis K,
Davidson M,
Apostolopoulos V,
Feehan J.
Immunotherapies
for Alzheimer's
Disease-A Review.
Vaccines (Basel).
2022 Sep
14;10(9):1527.
doi:10.3390/vaccin
es10091527.

Tratamientos modificadores

Tres principales grupos de dianas terapéuticas

Amiloide:

- Inmunoterapia
- Terapia génica

Tau:

- Inmunoterapia
- Terapia génica

Inflamación:

- Inmunoterapia
- Terapia génica



integrando la
Innovación



Universidad de Oviedo



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS



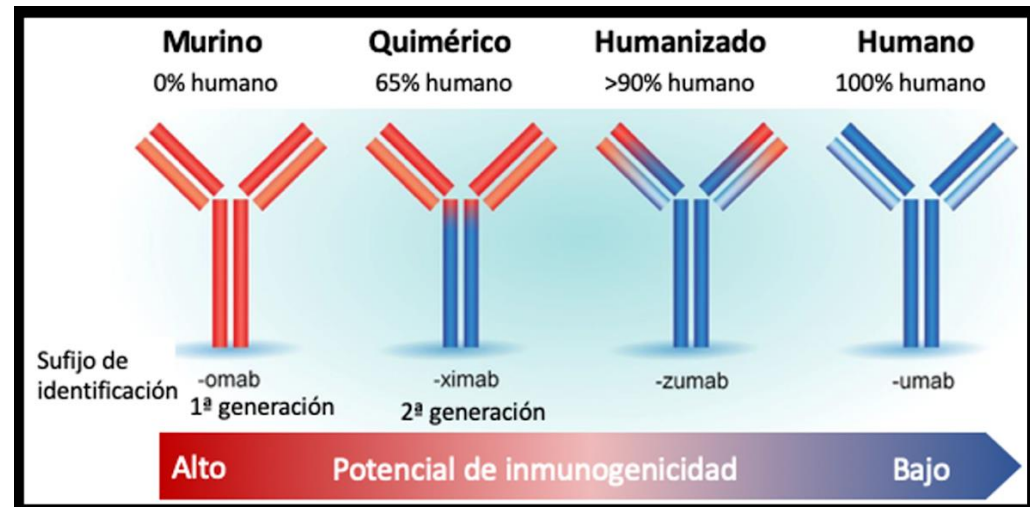
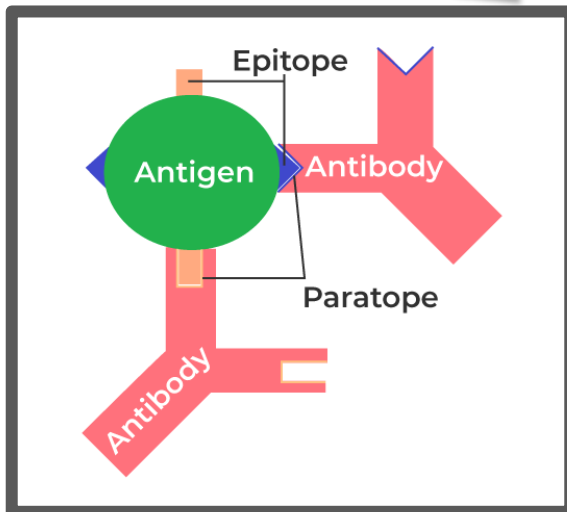
ISPA
Instituto de Investigación Sanitaria
del Principado de Asturias

Inmunoterapia

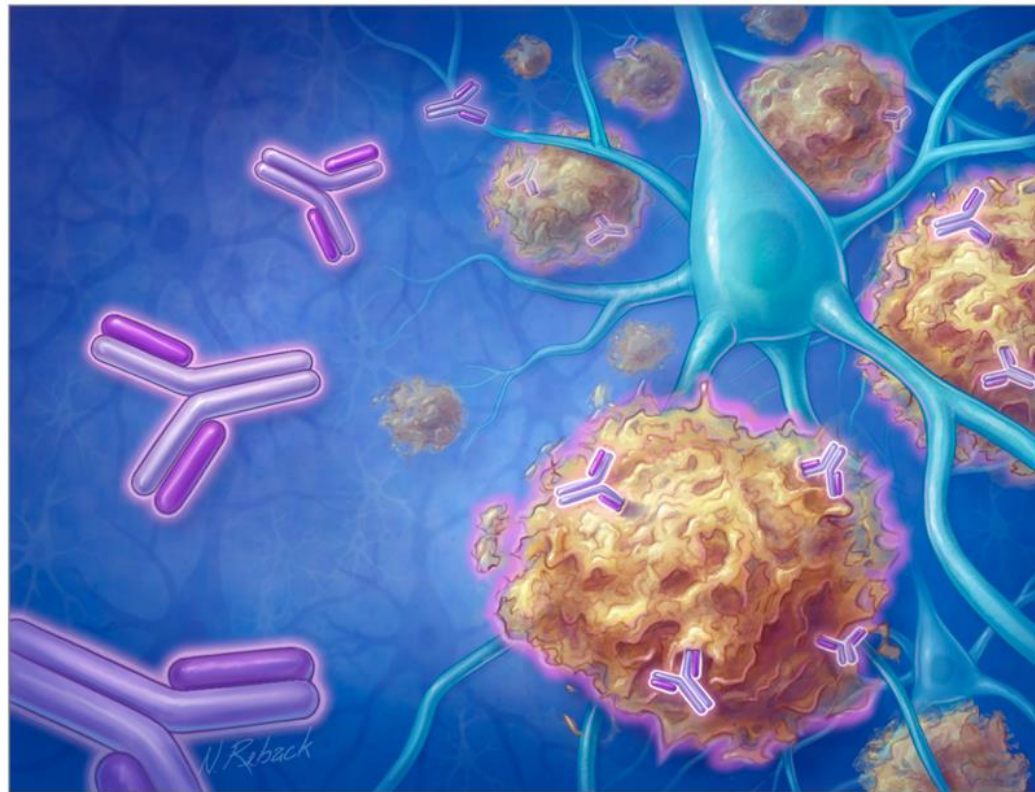
Inmunoterapia

Activa

Pasiva

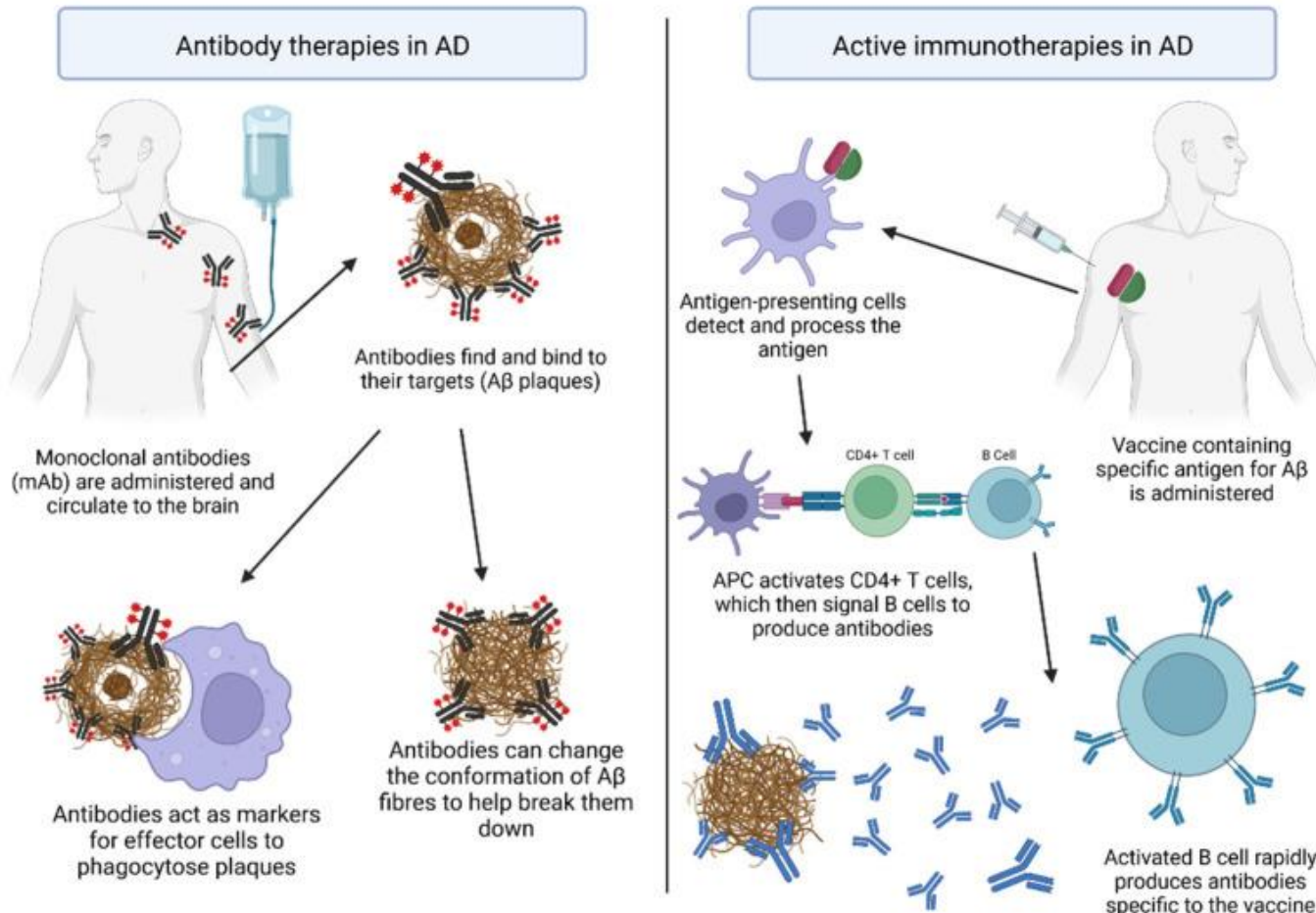


Inmunoterapia



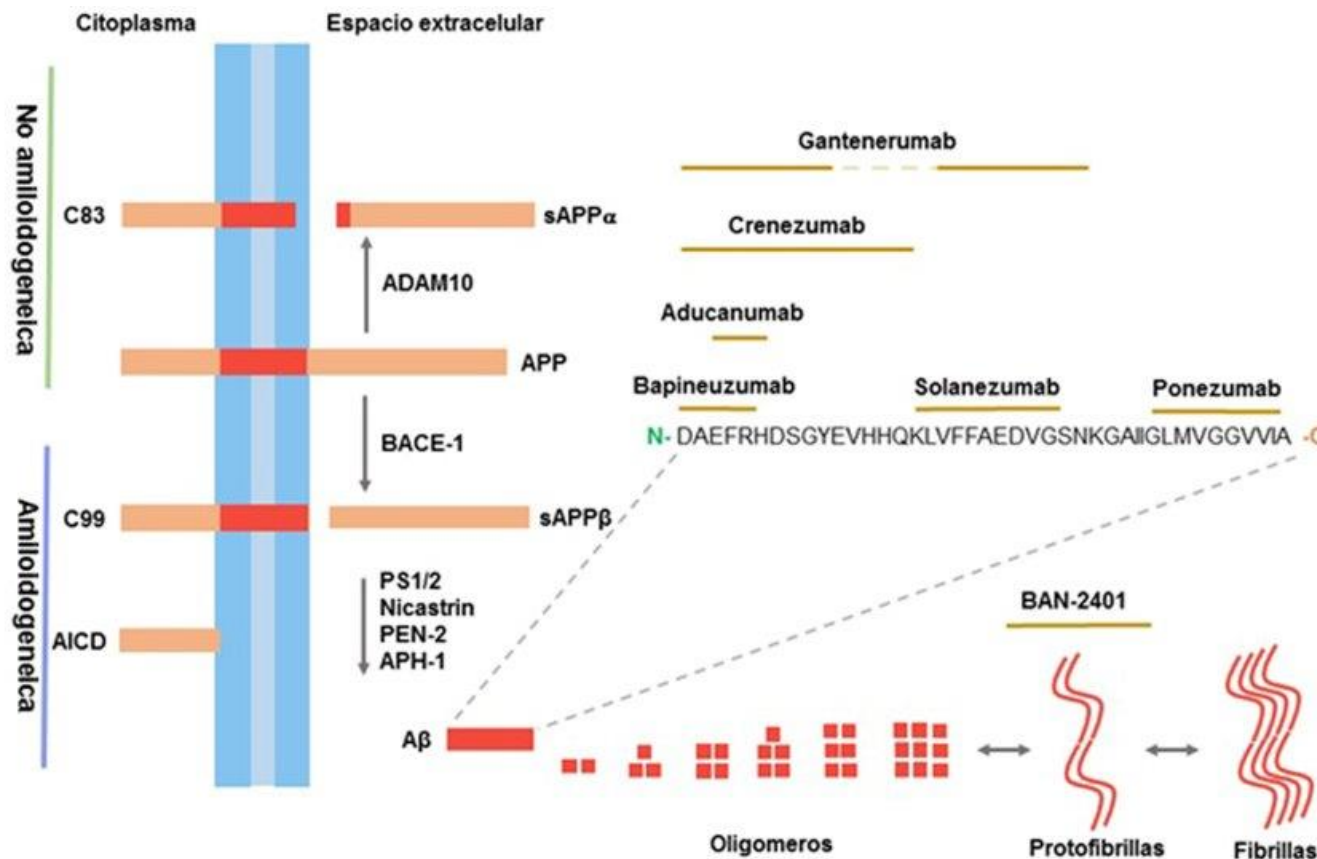
Rubin R. Who Should—and Can—Get Lecanemab, the New Alzheimer Disease Drug? *JAMA*. 2023.

Inmunoterapia-A β



Valiukas Z, et al, Immunotherapies for Alzheimer's Disease—A Review. *Vaccines*. 2022; 10(9):1527.

Inmunoterapia-A β



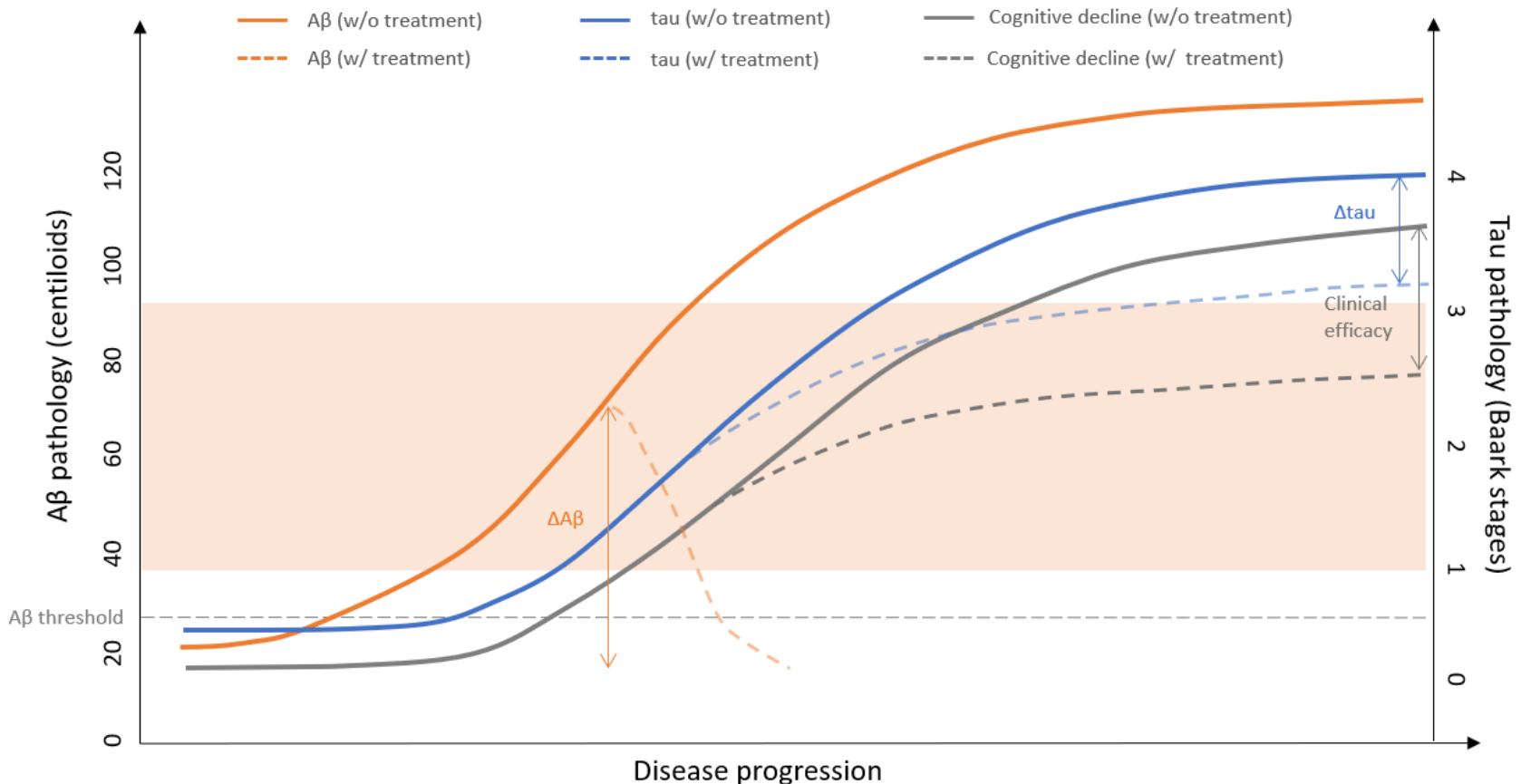
Barrera-Ocampo Alvaro, Lopera Francisco. Inmunoterapia beta-amiloide: ¿la esperanza para la enfermedad de Alzheimer?. Colomb. Med. 2016;47(4): 203-212

Inmunoterapia-A β

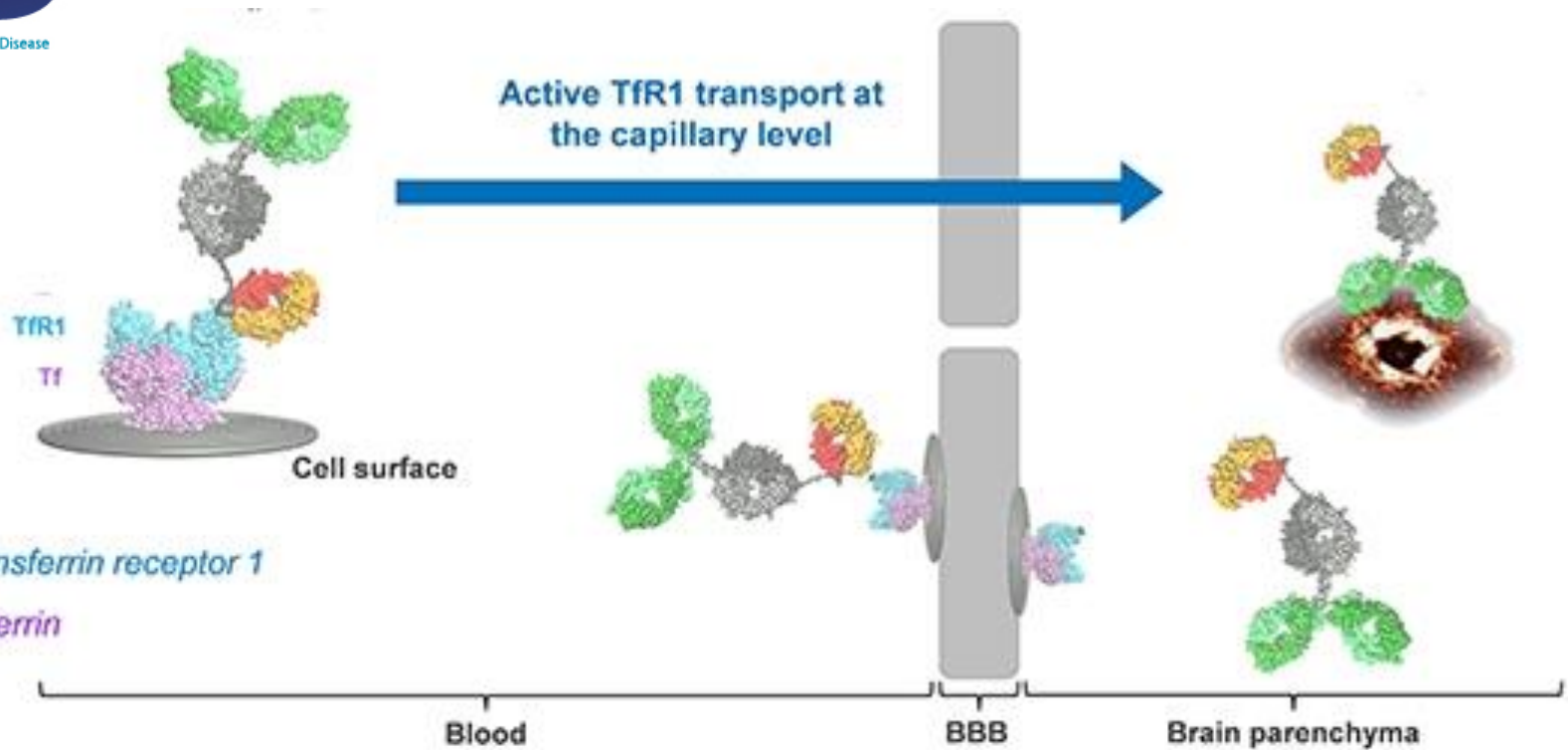
Targeting selectivity	Drugs Sponsors	Monomer	Oligomer (<75KDa)	Protofibrils (>75KDa)	Plaque	Current statuses
Non-selective	Bapineuzumab Janssen/Pfizer	+	++	ND	++	Discontinued
	Crenezumab AC Immune/Genentech/Roche	+	++	ND	++	Discontinued
A β monomer	Solanemzumab Eli Lilly	++	++	ND	-	Discontinued
A β plaques	Aducanumab Biogen	-	+	+	+++	Approved
	Gantenerumab Chugai/Roche	+	++	ND	+++	Discontinued
	Donanemab Eli Lilly	-	-	ND	+++	Active
A β protofibrils	Lecanemab Eisai/Biogen	-	ND	+++	++	Approved

+++<1nM, ++: 1-10nM, +: 10-1000nM, -: >1000nM

Inmunoterapia-Abeta



Inmunoterapia-A β



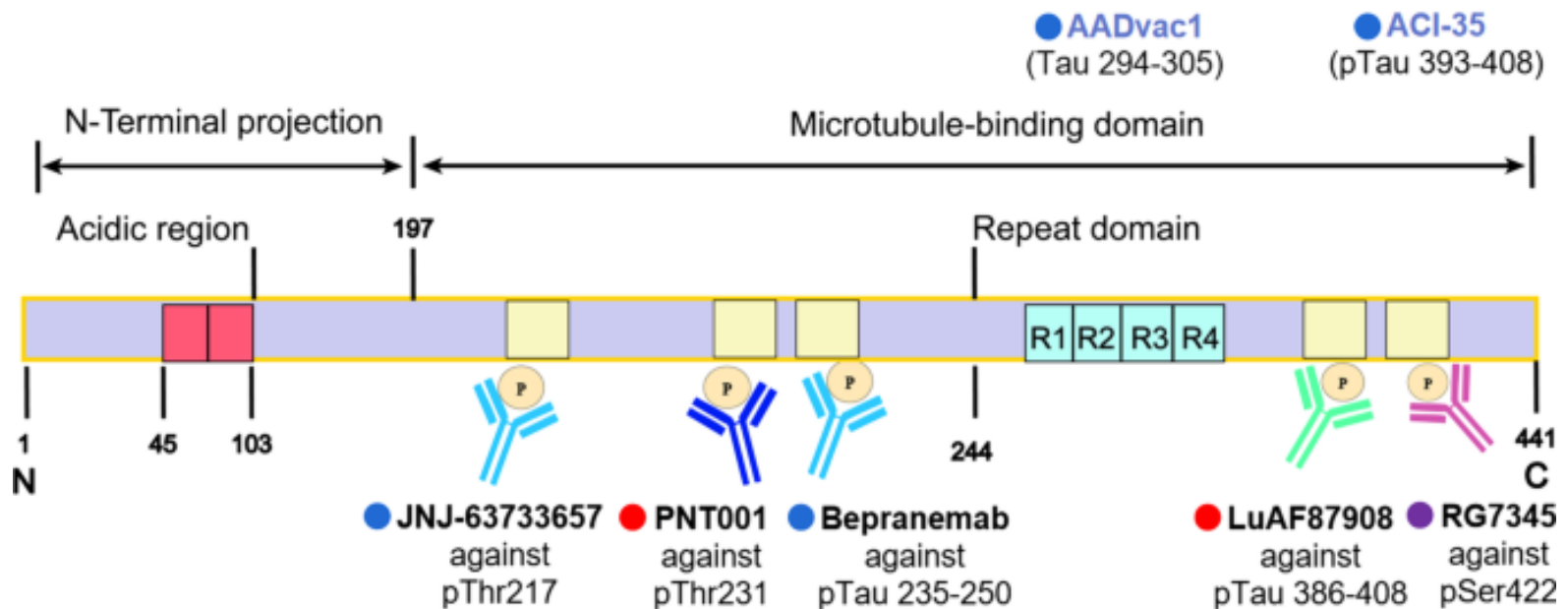
Courtesy of Roche



Inmunoterapia-A β

- Aducanumab (Aduhelm; Biogen) en combinación con ultrasonidos focales (focused ultrasound, FUS) que median la apertura de la BHE es seguro y muestra una mayor tasa de reducción de A β .
- Lencanemab subcutáneo tan eficaz como intravenoso, también tasa similar de ARIA, que es proporcional al grado de exposición.

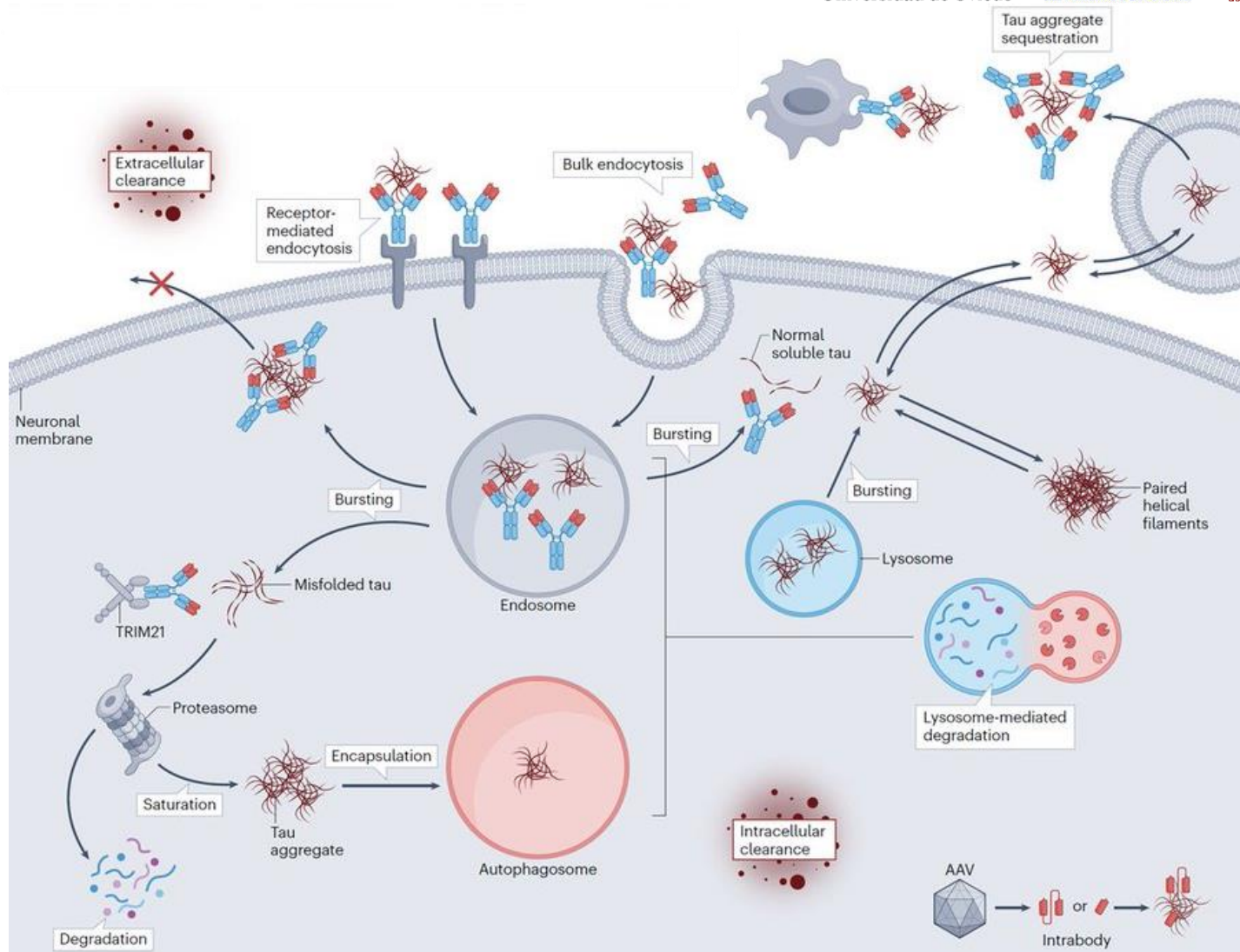
Inmunoterapia-Tau



Song, C., Shi, J., Zhang, P. *et al.* Immunotherapy for Alzheimer's disease: targeting β -amyloid and beyond. *Transl Neurodegener* 11, 18 (2022)

Active immunotherapy
Passive immunotherapy

● Terminated/Withdrawn
● FDA approved
● Phase III
● Phase II



Congdon, E.E., Ji, C., Tetlow, A.M. *et al.* Tau-targeting therapies for Alzheimer disease: current status and future directions. *Nat Rev Neurol* (2023).

Inmunoterapia-Tau

	Tau Epitope	Subjects	Current Stage	Company
Active immunization				
AADvac-1	Tau294–305	AD	Phase II	Axon Neuroscience SE
ACI-35	P-Ser396,404	AD	Phase I	AC Immune SA - Janssen
Passive immunization				
ABBV-8E12 (CN2–8E12)	Tau25–30	AD, PSP	Phase II	AbbVie (C2N Diagnostics)
RO7105705	P-Ser409?	Healthy, AD	Phase II	AC Immune SA – Genentech - F. Hoffman La Roche AG
LY3303560	Conformational	Healthy, MCI, AD	Phase I	Eli Lilly
JNJ-63733657	Middle region	Healthy, AD	Phase I	Janssen
UCB0107	235–246	Healthy	Phase I	UCB Biopharma

Inmunoterapia-Inflamación

Name	Clinical trial phase	Company	Therapy Type
AL002	Alzheimer's Disease (Phase 2)	AbbVie, Alector	Immunotherapy (passive)
AL044	Alzheimer's Disease (Phase 1)	Alector	Immunotherapy (passive)
CpG 1018®	Alzheimer's Disease (Phase 1)	Dynavax Technologies	Immunotherapy (active), DNA/RNA-based
DNL919	Alzheimer's Disease (Phase 1)	Denali Therapeutics Inc., Takeda Pharmaceutical Company	Immunotherapy (passive)
Etanercept	Alzheimer's Disease (Phase 2)	Amgen, Inc., Pfizer	Immunotherapy (passive)
Gamunex	Alzheimer's Disease (Phase 2/3)	Grifols Biologicals Inc.	Combination, Immunotherapy (passive)
IBC-Ab002	Alzheimer's Disease (Phase 1)	ImmunoBrain Checkpoint	Immunotherapy (passive)
<u>Pepinemab</u>	Alzheimer's Disease (Phase 1/2)	Vaccinex, Inc.	Immunotherapy (passive)
Protollin	Alzheimer's Disease (Phase 1)	I-MAB Biopharma Co. et cols.	Immunotherapy (active)
TB006	Alzheimer's Disease (Phase 1)	TrueBinding, Inc.	Immunotherapy (passive)



integrando la
Innovación



Universidad de Oviedo



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS



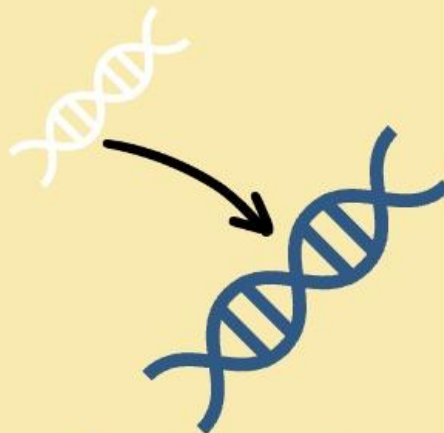
ISPA

Instituto de Investigación Sanitaria
del Principado de Asturias

Terapias génicas

Terapias génicas – Tipos de ediciones

GENE REPLACEMENT:



A faulty gene is replaced with a healthy version.

GENE SILENCING:



A harmful gene is deactivated or 'silenced'.

NEW GENE INTRODUCTION:



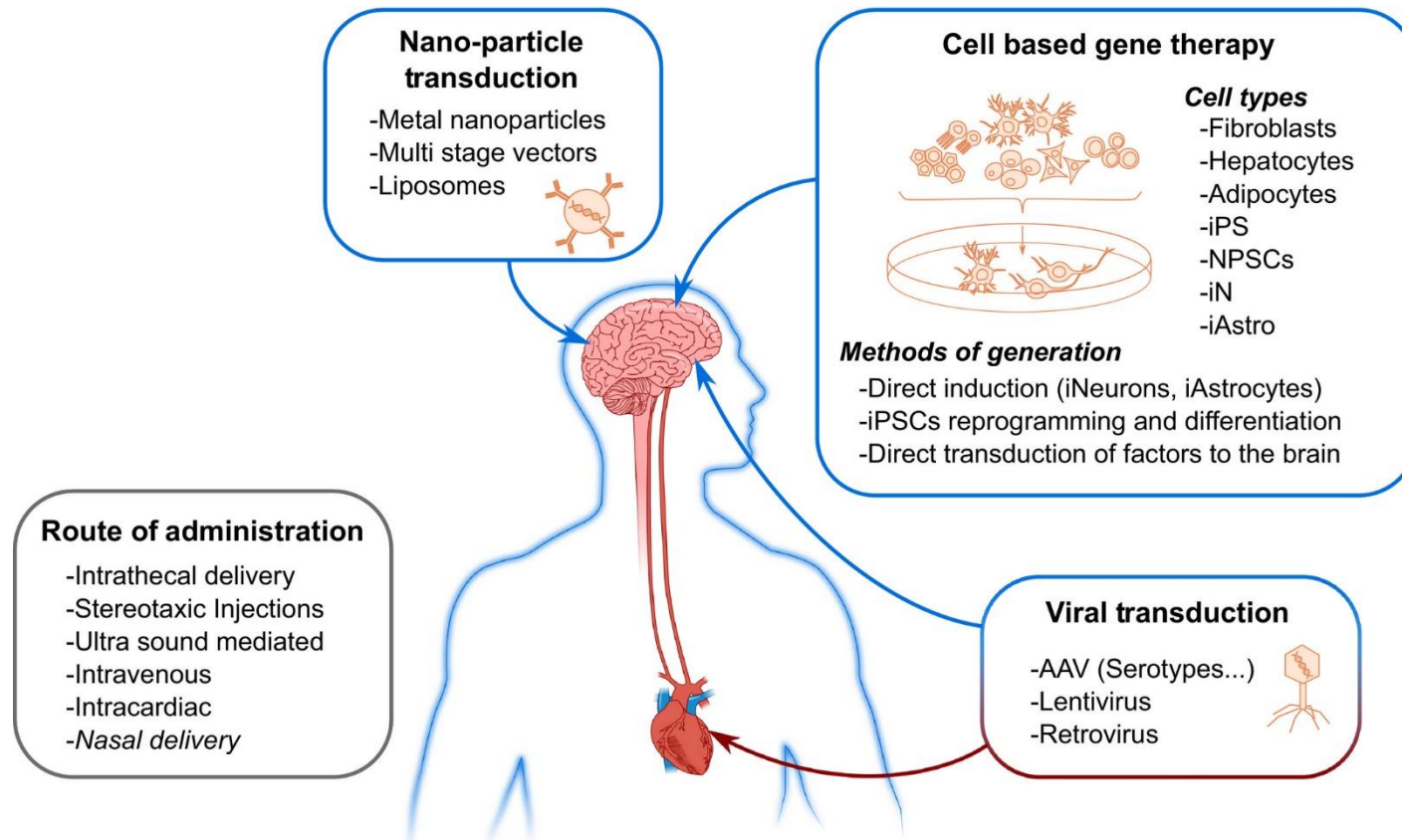
A new gene is introduced to help fight the disease.



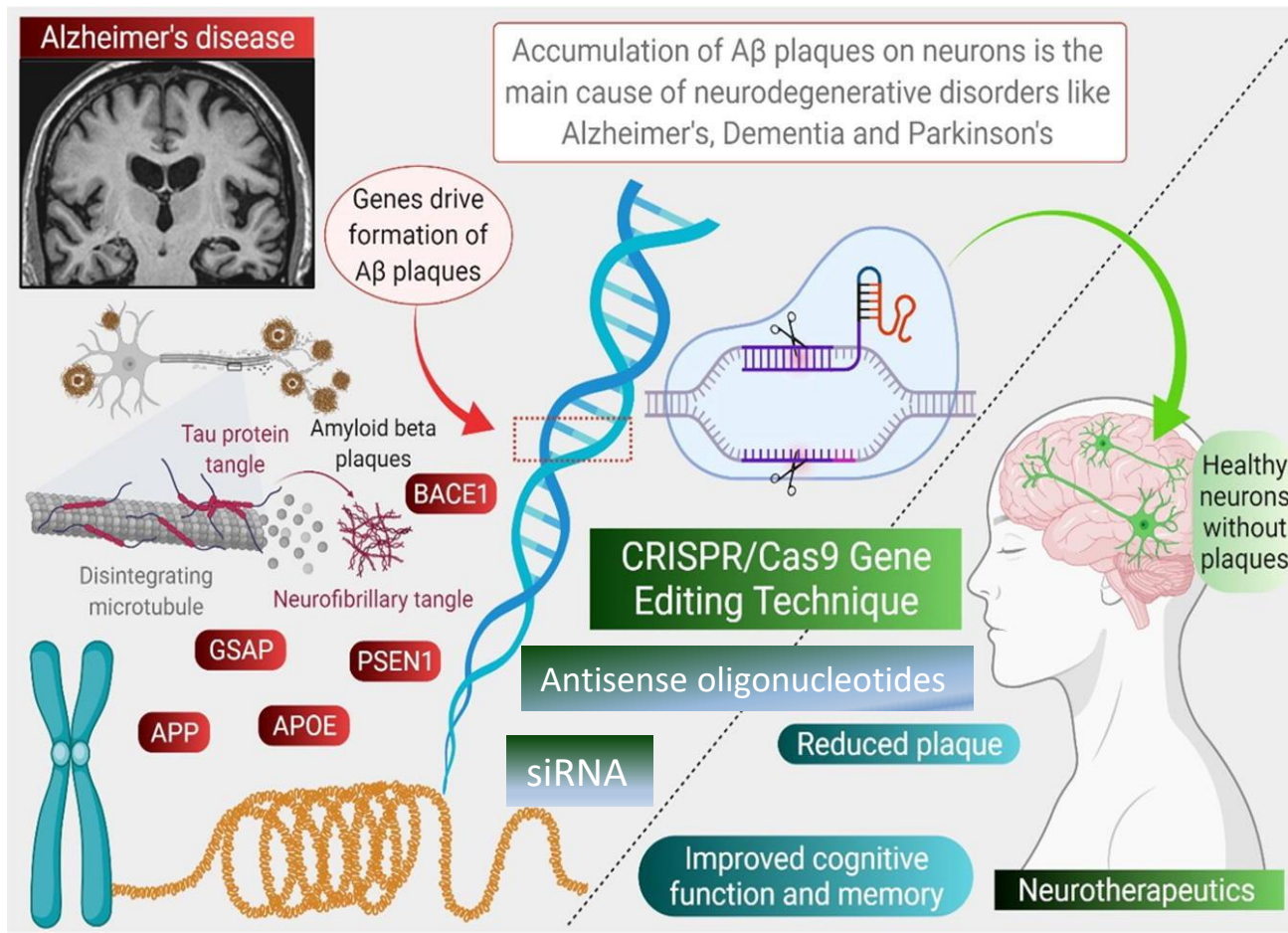
Terapias génicas - Tecnologías

Method	Effect	Advantages/disadvantages	Approved for human use
CRISPR/Cas9	Knockout/Knock in	Genomic/Off-target effects	NO
Antisense oligonucleotides (ASOs)	Downregulation/Splicing regulation	Nongenomic/Temporary, leaky	YES
Interference RNA (RNAi)	Downregulation	Nongenomic/Temporary	YES
Antagomirs	miRNAs regulation miRNA Splicing regulation	Nongenomic/Temporary	NO
Engineered zinc fingers	Upregulation	Nongenomic/Temporary	NO
Spliceosome-mediated RNA trans-splicing	Downregulation/Splicing regulation	Nongenomic/Temporary	NO
Micro-RNA regulation	Downregulation/Splicing regulation	Nongenomic/Off-target effects/Temporary	NO

Terapias génicas - Vectores

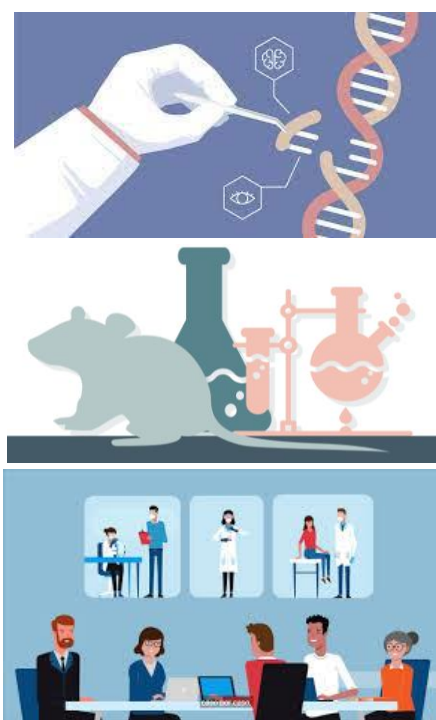


Terapias génicas en Alzheimer



Modificado de:
Shanu Bhardwaj
et al.
CRISPR/Cas9
gene editing:
New hope for
Alzheimer's
disease
therapeutics.
Journal of
Advanced
Research
2022;40:207-221

Terapias génicas para Alzheimer – desarrollo



2023

Breaking News

Ionis enters agreement with Roche for two novel RNA-targeted programs for Alzheimer's disease and Huntington's disease

Terapias génicas en Alzheimer - dianas

Amiloide y Tau

- Genes APP, MAPT
- Enzimas (BACE)
- APOE4 downregulation y APOE2 upregulation

Factores tróficos

- Neurotrofina – Factor de crecimiento nervioso [NGF]
- Factor neurotrófico derivado del cerebro [BDNF]

Neuroinflamación

- Citokinas

Terapias génicas en Alzheimer – dianas y desarrollo

Targets	Stage
Aβ-Metabolism	
APP	Preclinical
BACE-1	Preclinical
Neprilysin	Preclinical
ECE	Preclinical
Lipid, cholesterol and protein metabolism	
Apolipoprotein E	Preclinical
Clusterin/ApoJ	
SOAT1	Preclinical
Cyp46A1 (24-S-hydroxycholesterol)	Preclinical
PPARs	Preclinical
Beclin 1	Preclinical
p62/SQSTM1	Preclinical
PICALM/CALM	Preclinical
TFEB	Preclinical

Targets	Stage
Growth factors	
NGF	Clinical Trial Phase I and II
BDNF	Preclinical
p75	Preclinical
Synaptic function	
Excitatory amino acid transporter 2 (EAAT2)	Preclinical
KLF4/KLF9	<i>In vitro</i>
Poly-pyrimidine tract	<i>In vitro</i>
Tau	
Tau	Preclinical
4R-tau	Preclinical
Gene based immunotherapy	
Tau PHF1	Preclinical
Tau scFvs (HJ8.5)	Preclinical

Inflammation	
TREM-2	Preclinical
IL-2	Preclinical
IL-4	Preclinical
IL-10	Preclinical
TNF α	Preclinical
PGRN	Preclinical
Cell survival	
Nuclear receptor subfamily 4, member 1 (Nr4a1)	Preclinical
Ghrelin	Preclinical
Long noncoding RNAs	<i>In vitro</i>

Terapias génicas (BIIB080)

- BIIB080 (IONIS-MAPTRx) es un oligonucleótido antisentido para "silenciar" el gen que codifica la proteína tau (MAPT). Esto evita que el gen se traduzca en la proteína de forma reversible.
- Ensayo fase 1 analizó tres dosis del fármaco, administradas mediante inyección intratecal, en comparación con el placebo, durante 24 semanas.
- Se inscribieron 46 pacientes, con una edad promedio de 66 años.
- Los resultados muestran que el fármaco fue bien tolerado.
 - Los pacientes tanto en el grupo de tratamiento como en el de placebo experimentaron efectos secundarios leves o moderados (cefalea).
- Encontraron una reducción superior al 50% en los niveles de tau total y fosfo-tau en el SNC de tratamiento que recibieron la dosis más alta.
- Mejoría en escalas cognitivas y funcionales en el brazo de dosis más alta.



integrando la
Innovación



Universidad de Oviedo



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS



Instituto de Investigación Sanitaria
del Principado de Asturias



Terapias génicas (BIIB080)

- En agosto de 2022, Biogen inició un ensayo de fase 2 que probó dos dosis y dos regímenes de inyección frente a placebo en 735 personas con deterioro cognitivo leve o demencia leve por EA.
- En siete sitios en los EE. UU., los participantes reciben dosis altas o bajas de BIIB080 cada 12 o 24 semanas, durante 72 semanas.
- El resultado primario es la respuesta a la dosis en el cambio de CDR-SB desde el inicio después de 76 semanas.
- Las medidas secundarias incluyen ADCS-ADL-MCI, ADAS-Cog 13, MMSE, iADRS, ADCOMS y eventos adversos.
- Se espera que la prueba finalice en diciembre de 2026.

Terapias génicas (AAV2-BDNF)

- Dos programas clínicos anteriores de terapia génica con factores de crecimiento nervioso evidenciaron que las neuronas degeneradas responden a los factores de crecimiento con respuestas "tróficas" clásicas.
- BDNF es un factor de crecimiento del sistema nervioso que estimula la función celular y construye nuevas sinapsis.
- BDNF no cruza la BHE.
- Fase I: 6 con EA temprana y 6 con deterioro cognitivo leve.
 - La dosificación se realiza sólo una vez.

Terapias génicas (APOE)

- Seguridad y toxicidad de la administración intratecal de LX1001, vector de transferencia de genes AAV del que expresa el ADNc que codifica la APOE2
- Directamente al LCR de homocigotos APOE4 con EA.
- Todos los sujetos tendrán biomarcadores + en LCR.
- El estudio establecerá una dosis máxima tolerable y generará evidencia preliminar sobre si la administración directa de LX1001 al SNC de los pacientes con EA conducirá a la conversión de las isoformas de la proteína APOE en el LCR de los homocigotos APOE4 a APOE2-APOE4.



integrando la
Innovación



Universidad de Oviedo



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS



ISPA

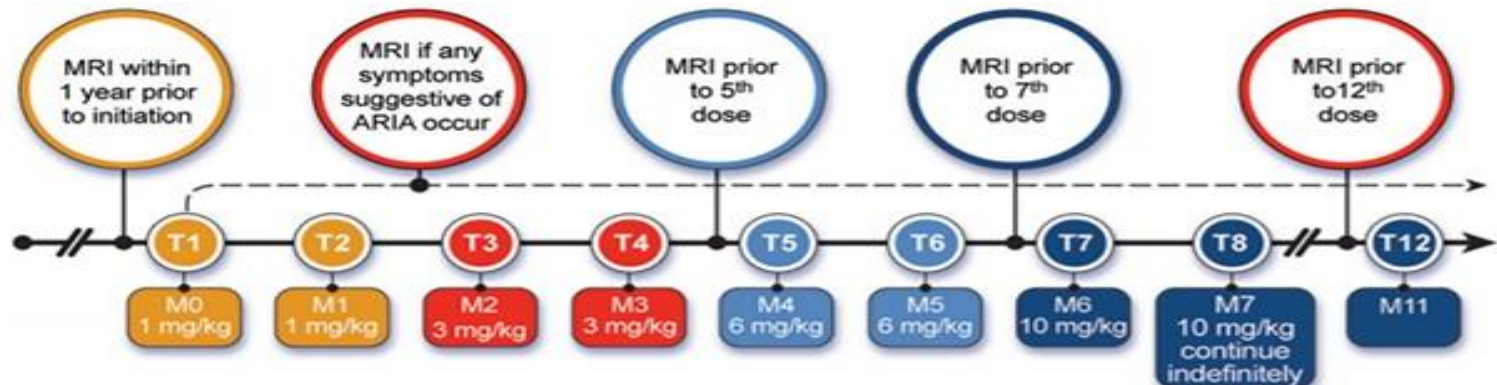
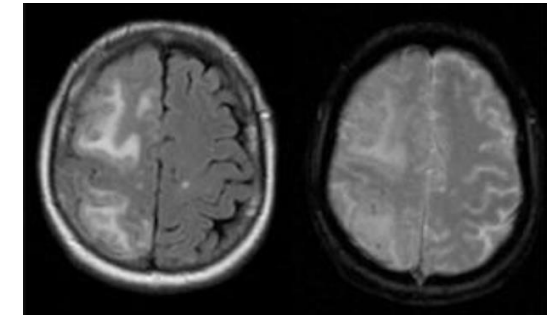
Instituto de Investigación Sanitaria
del Principado de Asturias

Retos y Oportunidades

Retos (Intrínsecos)

Balance riesgo/beneficio

- ¿Beneficio clínicamente relevante?
- Riesgos de reacciones adversas, algunas de ellas potencialmente graves (ARIA)
 - Necesidad de realizar RM cerebral periódica para monitorización



Retos (Extrínsecos)

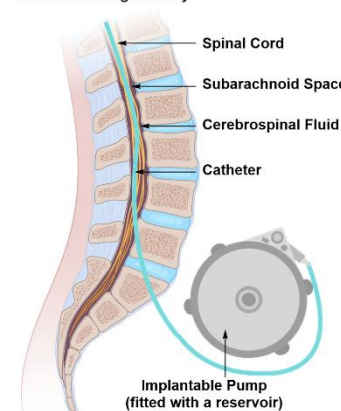
Implementación

- Vía de administración (iv / sc / intratecal)
 - Hospital de día
- Selección de pacientes
 - Fase incipiente
 - Apoyo de biomarcadores
 - Otros criterios?
- Equidad / Accesibilidad
- Coste elevado

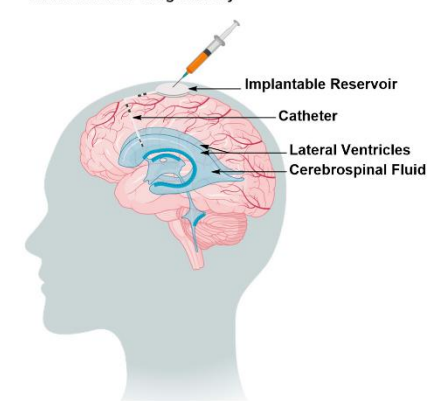
Intravenous Drug Delivery



Intrathecal Drug Delivery



Intraventricular Drug Delivery



Oportunidades (intrínsecas)

- Cada vez se comprenden mejor los efectos de estas terapias y los factores que influyen en el pronóstico
 - Mejor perfil de eficacia y seguridad.
 - Mejor diseño de ensayos clínicos.
- Innovación constante
 - Nuevas dianas
 - Nuevas tecnologías de terapias biológicas
- Estrategias terapéuticas con mecanismos de acción complementarios.
 - Posibilidad de terapias combinadas

Oportunidades (extrínsecas)

- Interés renovado por parte de la industria farmacéutica.
- Nuevos sistemas/vías de administración.
- Avance de biomarcadores para una mejor selección de pacientes y para monitorización de respuesta
- Sistemas sanitarios con experiencia para adaptarse a nuevos escenarios con terapias biológicas.
 - Tiempo para prepararnos (?).

Conclusiones

- Las estrategias terapéuticas están permitiendo abrir nuevos caminos en el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad.
- Será necesario continuar innovando por parte de todos:
 - industria farmacéutica
 - industria medtech: nuevas vías y sistemas de administración
 - sistemas sanitarios
 - sociedades científicas
 - pacientes y familiares