

INNOVACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LAS DEMENCIAS

Administración intratecal de fármacos: nuevos sistemas, nuevas oportunidades

Cristina Tomás Zapico

Profesora Titular de Universidad
Departamento de Biología Funcional
Área de Fisiología



INTERVENCIONES
TRASLACIONALES
PARA LA SALUD

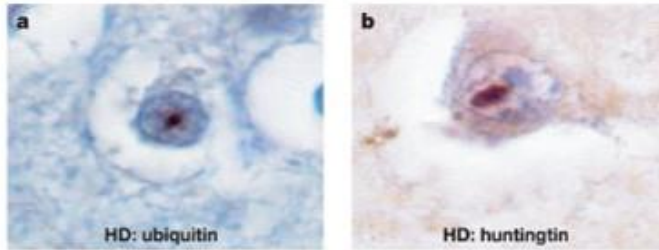


Universidad de Oviedo

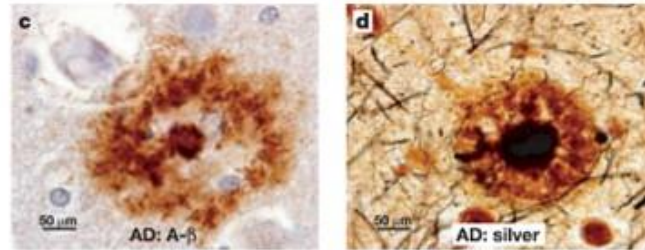


ISPA
Instituto de Investigación Sanitaria
del Principado de Asturias

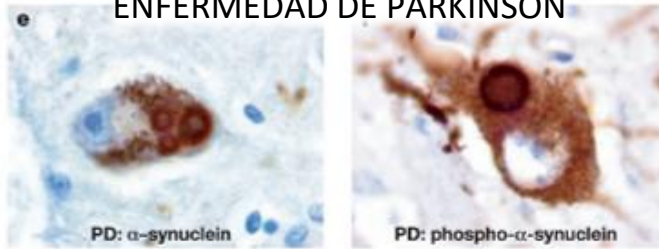
ENFERMEDAD DE HUNTINGTON



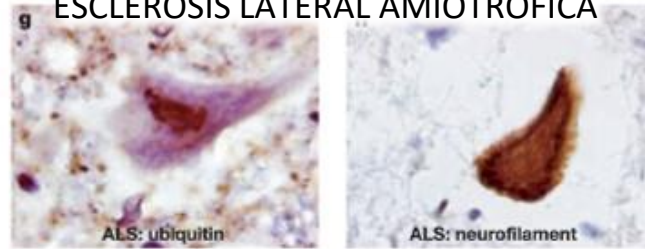
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



ENFERMEDAD DE PARKINSON

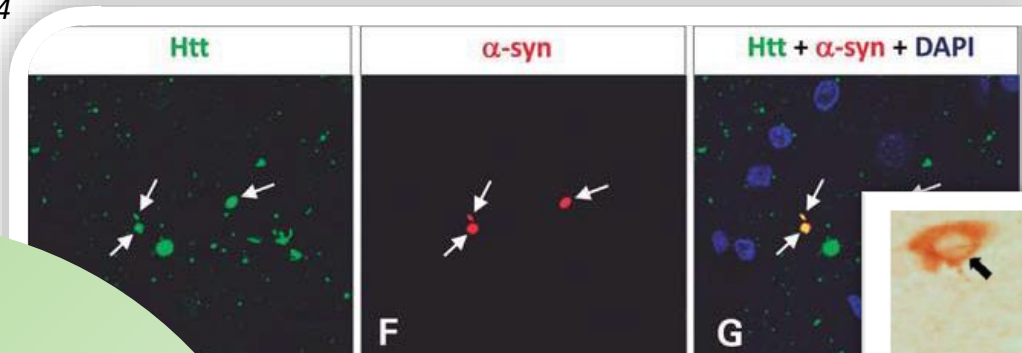


ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA



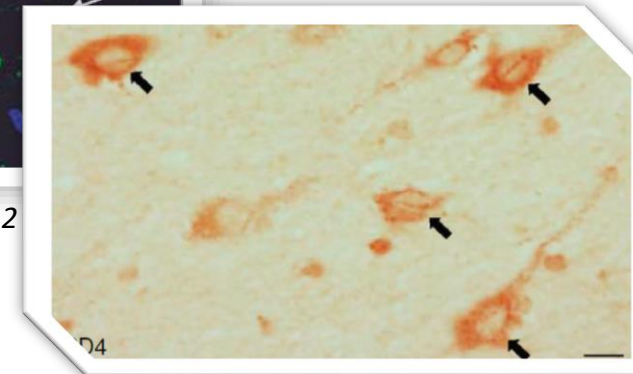
IMPACTO EN LA
PATOLOGÍA DE LA
PRESENCIA DE MÁS
DE UNA PROTEÍNA
PATOGENICA

Ross & Poirier, *Nat. Med.*, 2004



Tomás-Zapico et al., *Human Mol. Genet.*, 2012

LAS ENFERMEDADES
NEURODEGENERATIVAS
COMO
PROTEINOPATÍAS



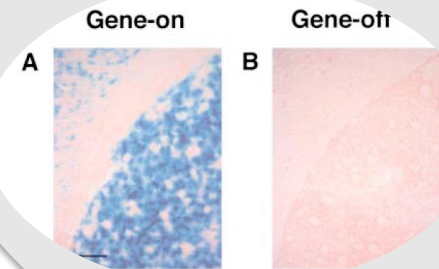
Fernández-Nogales et al., *Nat. Med.*, 2014



López-Otín et al., Cell, 2013

**FALLO
EN LA
PROTEOSTASIS**

**EL CESE DE LA
ACUMULACIÓN
FACILITA EL
ACLARAMIENTO**



Yamamoto et al., Cell, 2000

**SECUESTRO DE
OTRAS
PROTEÍNAS**

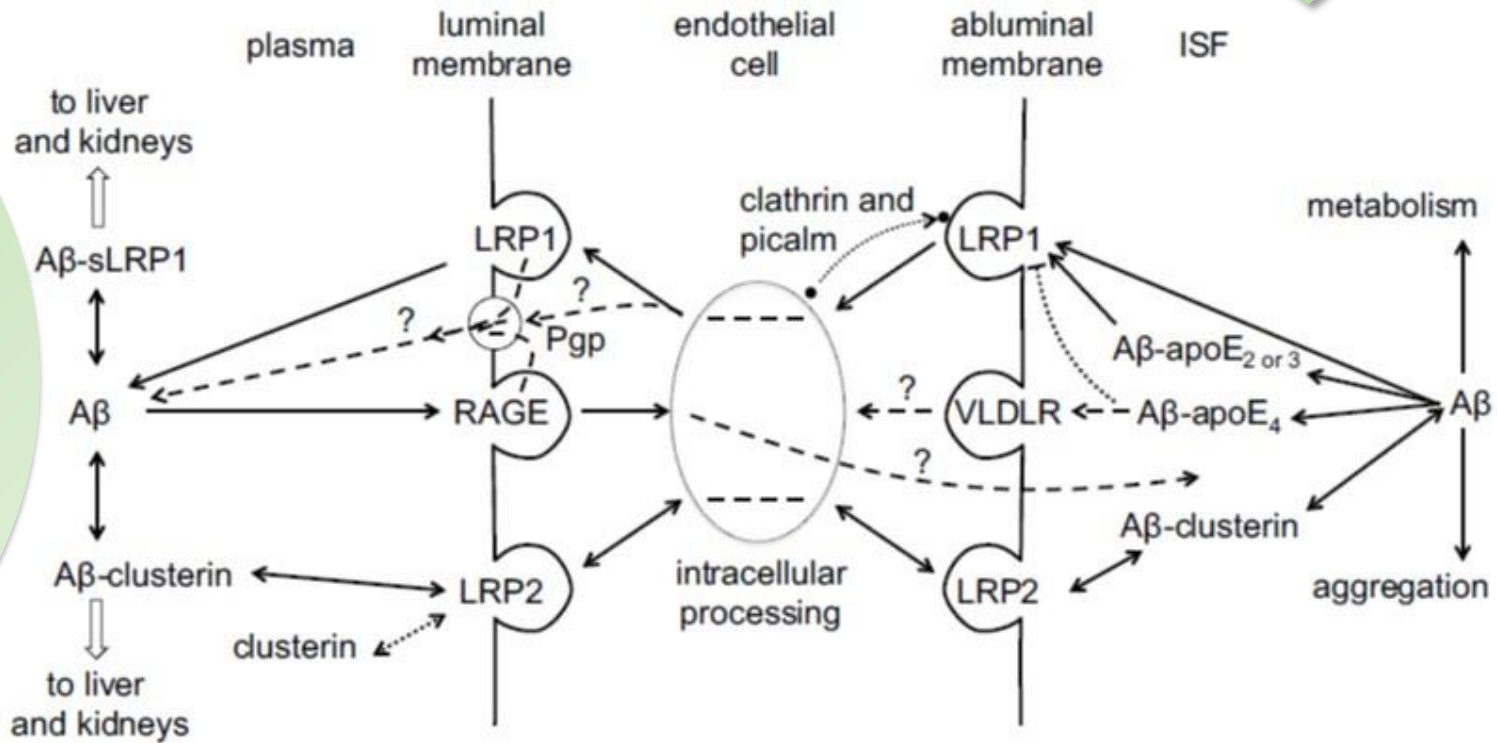
**PROCESO DE
EVOLUCIÓN
CONTINUA**

01

**CONCENTRACIÓN
CRÍTICA**

02

ACLARAMIENTO DE PROTEÍNAS PATOGENICAS



CIRCULACIÓN SISTÉMICA

BARRERA
HEMATOENCEFÁLICA

LÍQUIDO INTERSTICIAL



<https://www.grifols.com/es/clinical-program>



Boada et al., Alzh Dement., 2019, 2020 y 2022

03

**SUMIDERO
PERIFÉRICO**

DISEÑO ENSAYO CLÍNICO AMBAR®

Internacional, multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo



41 hospitales
(19 en España, 22 en
Estados Unidos)



496 pacientes
de entre 55 y 85
años, con alzhéimer
leve o moderado



Diseñado para
evaluar la eficacia
del recambio
plasmático usando
diferentes volúmenes
y concentraciones de
albúmina



Los pacientes se
distribuyeron de
forma aleatoria
en tres grupos de
tratamiento y un
grupo de control

GRIFOLS

© 2021 GRIFOLS, S.A. TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS EN TODO EL MUNDO

- ✧ Plasmaféresis con intercambio de albúmina
terapéutica (6 SEM + 12 M)
- ✧ Buenos resultados en pacientes de enfermedad
de Alzheimer en estadios leves y moderados

**SESIONES DE
TRATAMIENTO
LARGAS Y
FRECUENTES**



integrando la
Innovación

Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

Christopher H. van Dyck, M.D., Chad J. Swanson, Ph.D., Paul Aisen, M.D., Randall J. Bateman, M.D., Christopher Chen, B.M., B.Ch., Michelle Gee, Ph.D., Michio M.S., David Li, Ph.D., Larisa Reyderman, Ph.D., Sharon Cohen, M.D., Lutz Froelich, M.D., Ph.D., Sadao Katayama, M.D., et al.

van Dyck et al., NEJM, 2023



Biogen



Eisai via AP

Cummings et al. *Alzheimer's Research & Therapy* (2021) 13:98
<https://doi.org/10.1186/s13195-021-00838-z>

Alzheimer's
Research & Therapy

VIEWPOINT

Open Access



Aducanumab produced a clinically meaningful benefit in association with amyloid lowering

Jeffrey Cummings^{1*}, Paul Aisen², Cynthia Lemere³, Alireza Atri^{4,5}, Marwan Sabbagh⁶ and Stephen Salloway⁷

Cummings et al., *Alzh. Res. Ther.*, 2021

Biogen



Biogen via AP

Original Investigation

July 17, 2023

Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease

The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial

John R. Sims, MD¹, Jennifer A. Zimmer, MD¹, Cynthia D. Evans, PhD¹, Ming Lu, MD, MS, MPH¹, Paul Ardayfio, PhD¹, JonDavid Sparks, PhD¹, Alette M. Wessels, PhD¹, Sergey Shcherbinin, PhD¹, Hong Wang, PhD¹, Emel Serap Monkul Nery, MD¹, Emily C. Collins, PhD¹, Paul Solomon, PhD², Stephen Salloway, MD^{3,4}, Liana G. Apostolova, MD⁵, Oskar Hansson, MD, PhD⁶, Craig Ritchie, MD, PhD⁷, Dawn A. Brooks, PhD¹, Mark Mintun, MD¹, Daniel M. Skovronsky, MD, PhD¹; for the TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators

Sims et al., *JAMA*, 2023

Lilly

EFFECTOS
SECUNDARIOS
GRAVES

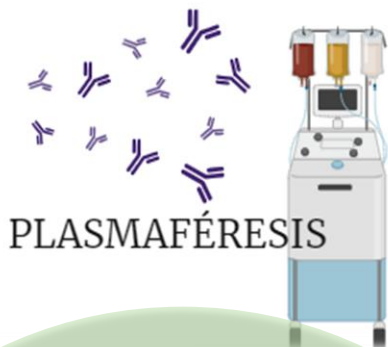
04

ADMINISTRACIÓN
INTRAVENOSA DE
ANTICUERPOS
MONOCLONALES

BUENOS RESULTADOS
EN PACIENTES EN
ESTADIOS LEVES

ESTRATEGIAS DEL SUMIDERO PERIFÉRICO

INMUNOTERAPIAS

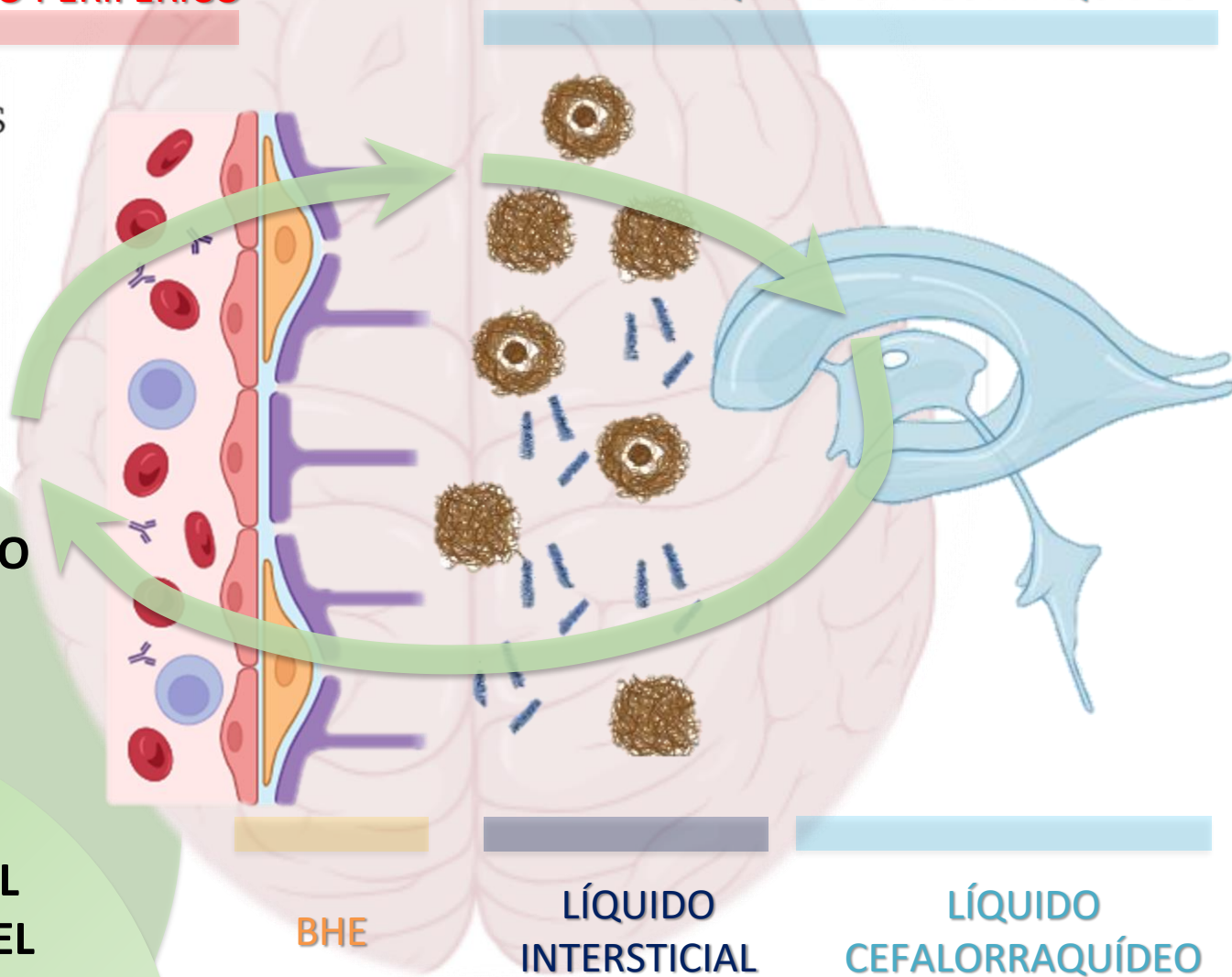


PLASMAFÉRESIS

EQUILIBRIO DINÁMICO
ENTRE
COMPARTIMENTOS

HIPÓTESIS DEL
SUMIDERO DEL
LÍQUIDO
CEFALORRAQUÍDEO

ESTRATEGIAS DEL SUMIDERO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO



BHE

LÍQUIDO
INTERSTICIAL

LÍQUIDO
CEFALORRAQUÍDEO



Dr. Manuel Menéndez González

frontiers
in Aging Neuroscience

HYPOTHESIS AND THEORY
published: 10 April 2018
doi: 10.3389/fnagi.2018.00100



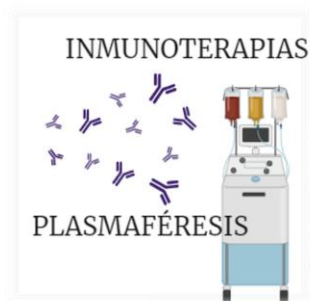
Targeting Beta-Amyloid at the CSF: A New Therapeutic Strategy in Alzheimer's Disease

Manuel Menendez-Gonzalez^{1,2,3*}, Huber S. Padilla-Zambrano⁴, Gabriel Alvarez⁵,
Estibaliz Capetillo-Zarate^{6,7,8,9}, Cristina Tomas-Zapico^{5,10} and Agustin Costa¹¹

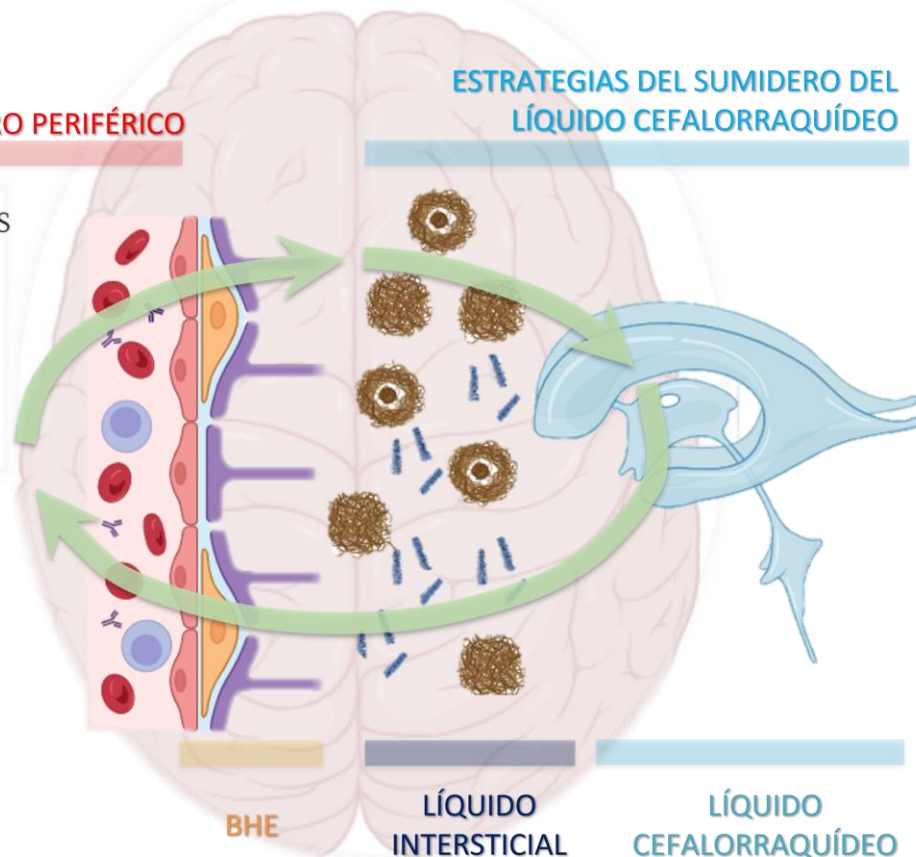
Menéndez-González et al, *Front Aging Neurosci.*, 2018

Menéndez-González, *Cureus*, 2017

ESTRATEGIAS DEL SUMIDERO PERIFÉRICO



ESTRATEGIAS DEL SUMIDERO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

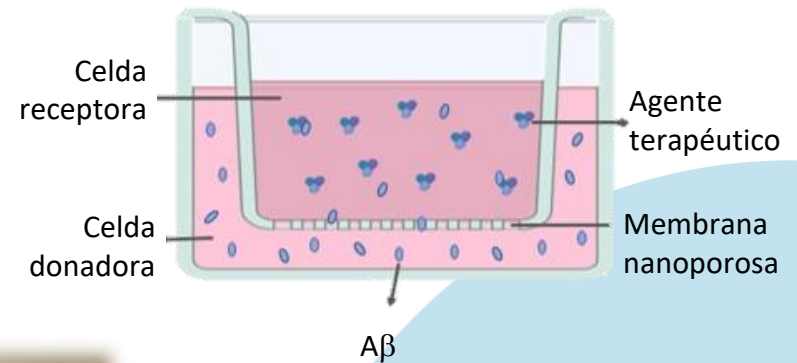


05

HIPÓTESIS DEL
SUMIDERO DEL
LÍQUIDO
CEFALORRAQUÍDEO

ACTUAR SOBRE EL
LÍQUIDO
CEFALORRAQUÍDEO
ES MÁS EFICAZ

1 El agente terapéutico
está retenido en un
módulo de aféresis



2 El módulo está
conectado a un
catéter y a una cánula
intratecal



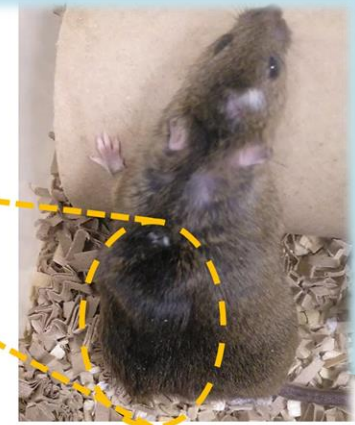
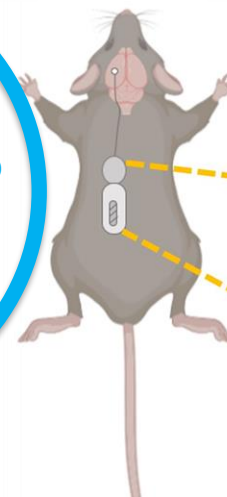
INMUNOAISLAMIENTO

**SIN EFECTOS
SECUNDARIOS**

06

**PSEUDOLIBERACIÓN
INTRATECAL**

3 Todo el sistema
forma un dispositivo
implantable
subcutáneo



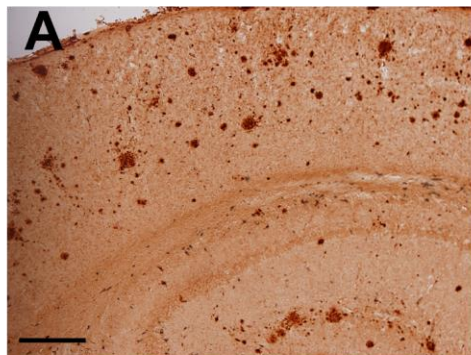


Almudena Coto-Vilcapoma

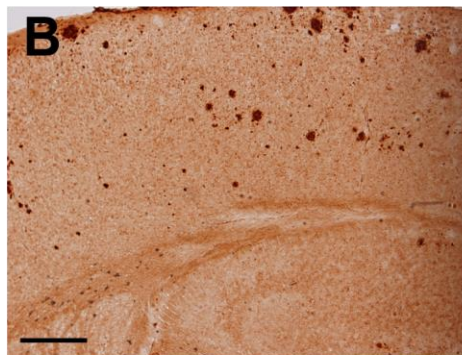
DISMINUCIÓN
DE LAS PLACAS
CORTICALES

Anticuerpo
monoclonal contra
 $A\beta$ soluble,
durante 3-4
semanas

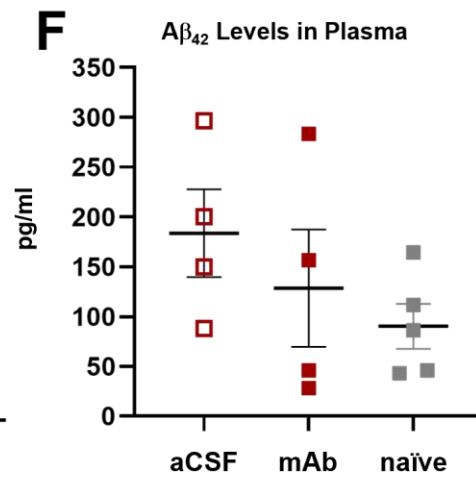
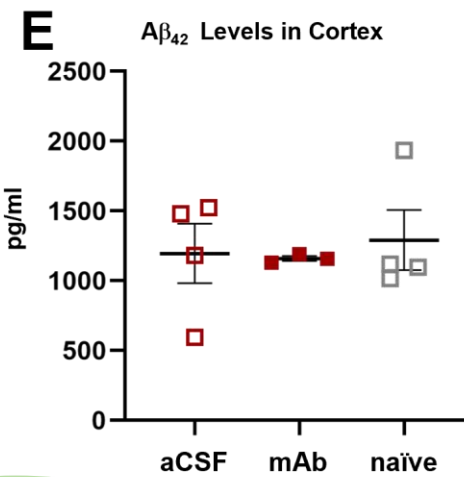
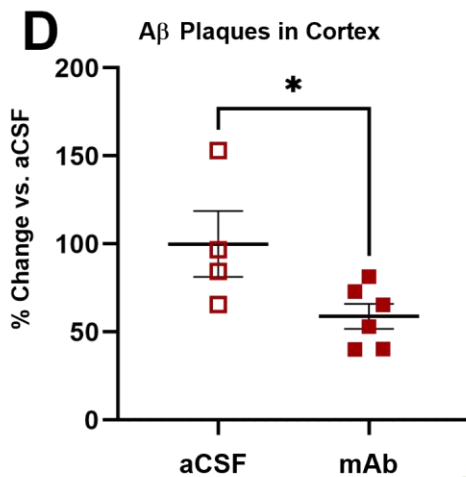
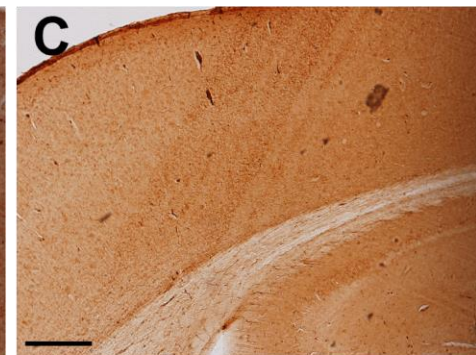
APP/PS1 aCSF



APP/PS1 mAb



Wt

*Coto-Vilcapoma et al., Int. J. Mol. Sci., 2022*

07

AFÉRESIS
CONTINUA Y
SELECTIVA DEL LCR





**Almudena
Coto-Vilcapoma**

Investigadora predoctoral Ficyt



**Dra. Ester
Pérez-Martín**

Neurotech

**Juan
Castilla-Silgado**

Investigador Titulado Superior ISCIII

Aumento de los tiempos de administración,
hasta 8 semanas, con recambio de solución
terapéutica

Optimización de los componentes del
dispositivo implantable para la
biocompatibilidad y la bioincrustación



Unión Europea

Fondo Europeo
de Desarrollo Regional



**Principado de
Asturias**

Consejería de
Ciencia, Innovación
y Universidad



**Funded by
the European Union**



EuroNanoMed3



MINISTERIO
DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDADES



Instituto de Salud Carlos III

07

**AFÉRESIS
CONTINUA Y
SELECTIVA DEL LCR**

08

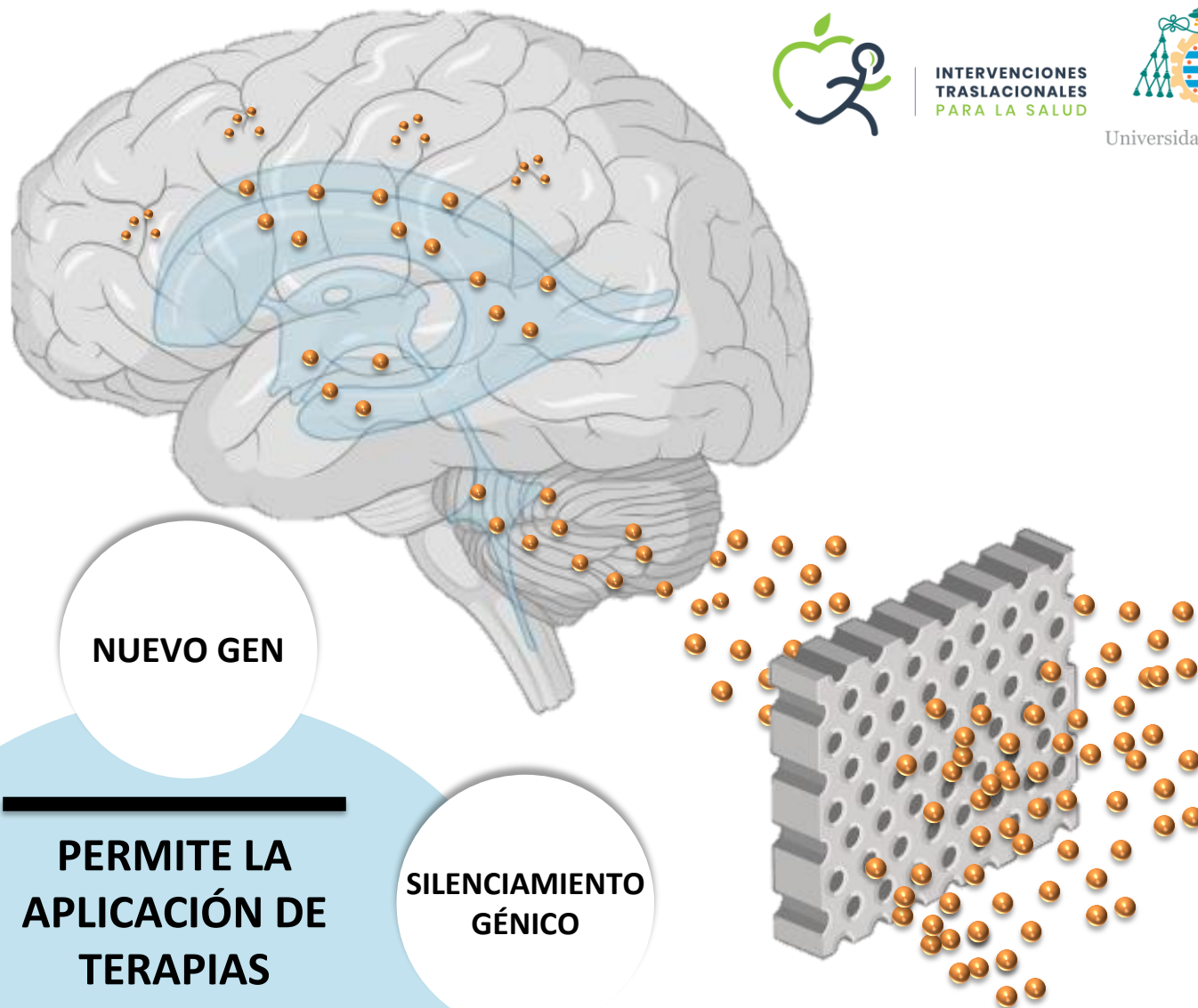
**LIBERACIÓN
CONTROLADA**

NUEVO GEN

**SUSTITUCIÓN
GÉNICA**

**PERMITE LA
APLICACIÓN DE
TERAPIAS
AVANZADAS**

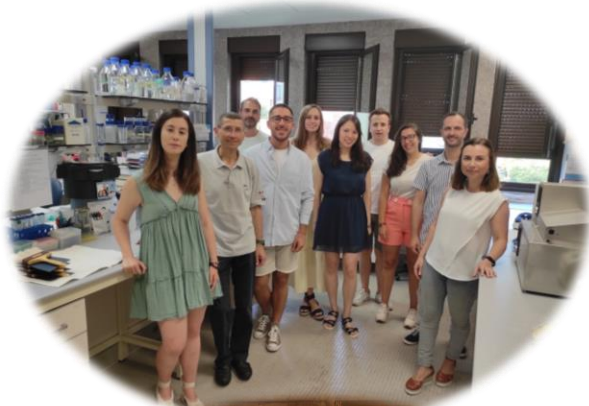
**SILENCIAMIENTO
GÉNICO**





integrando la Innovación

X Congreso Nacional de
ALZHEIMER
GIJÓN. 8, 9, 10 y 11 /NOV/ 2023



INTERVENCIONES
TRASLACIONALES
PARA LA SALUD



Universidad de Oviedo



Instituto de Investigación Sanitaria
del Principado de Asturias



EDUARDO IGLESIAS GUTIÉRREZ, COORD.
BENJAMÍN FERNÁNDEZ GARCÍA
CRISTINA TOMÁS ZAPICO
MANUEL MENÉNDEZ GONZÁLEZ

INVEST. POSDOCTORALES
MANUEL FERNÁNDEZ SANJURJO
MARÍA FERNÁNDEZ DEL VALLE

INVEST. PREDOCTORALES
ALMUDENA COTO VILCAPOMA
JUAN CASTILLA SILGADO
PAOLA PINTO HERNÁNDEZ
ÁLEX DEL VALLE PAGADOR
PAULA AMADOR ABREU

GABRIEL ÁLVAREZ MENÉNDEZ
CATUXA PRADO

INVEST. POSDOCTORALES
ESTER PÉREZ MARTÍN
MARÍA RODRÍGUEZ CAÑÓN

TÉCNICO DE LABORATORIO
CLAUDIA ROCES LLORIÁN



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Financiado por
la Unión Europea
NextGenerationEU



FUNDACION TATIANA



Unión Europea

Fondo Europeo
de Desarrollo Regional



Principado de
Asturias

Consejería de
Ciencia, Innovación
y Universidad



Funded by
the European Union



EuroNanoMed3



Instituto de Salud Carlos III