

Tendencias

La lucha contra las enfermedades neurodegenerativas

JOSEP CORBELLA
Barcelona

Un fármaco experimental contra el alzheimer reduce hasta un 90% la cantidad de proteína beta-amiloide en el cerebro sin causar efectos secundarios significativos, según anunció ayer la compañía Merck en un estudio presentado en la revista *Science Translational Medicine*.

La proteína beta-amiloide está involucrada en el origen y la progresión del alzheimer, por lo que un fármaco eficaz contra ella podría frenar el deterioro cognitivo de las personas afectadas por la enfermedad. El estudio presentado ayer, sin embargo, no estaba diseñado para evaluar los efectos del fármaco sobre las funciones cognitivas.

Ante los prometedores resultados obtenidos hasta ahora, Merck ha iniciado dos estudios de fase 3

AÚN EXPERIMENTAL

El verubecestat se está ensayando en 3.500 pacientes para evaluar su eficacia y seguridad

OBJETIVO A MEDIO PLAZO

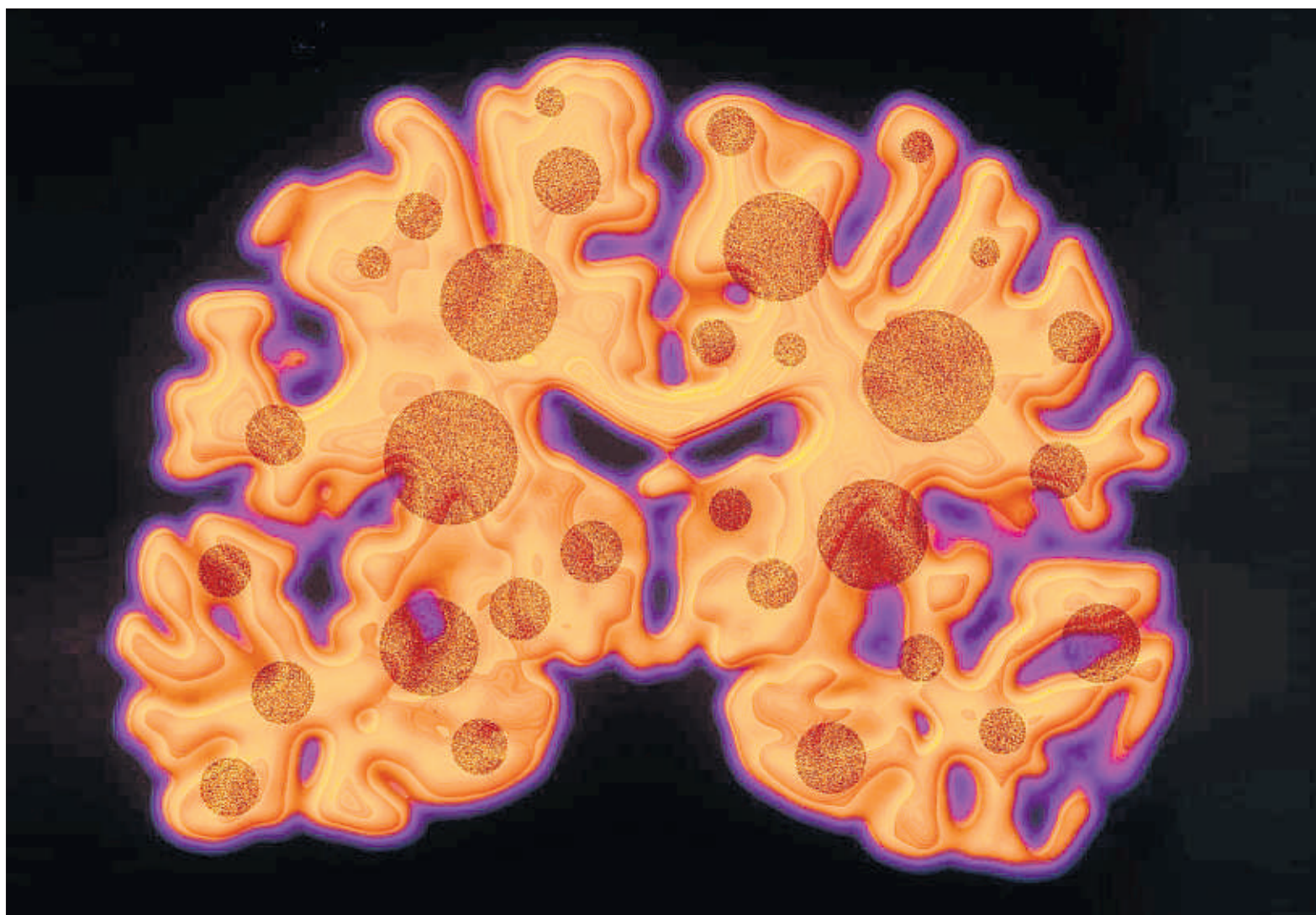
Si los resultados son positivos, el fármaco podría autorizarse en un plazo de cinco años

—los últimos antes de solicitar la comercialización de un fármaco— que sí evaluarán si el producto frena la progresión del alzheimer. Uno de los estudios se está realizando en 1.500 personas que han sido diagnosticadas de alzheimer pero aún no tienen síntomas; el otro, en 2.000 personas que ya tienen síntomas pero aún conservan un buen nivel de autonomía. Los resultados finales se esperan a partir de 2019 y, si son positivos, el fármaco se podría aprobar a principios de la próxima década.

“De los fármacos que se están estudiando contra la proteína beta-amiloide, este es el que está en una fase de desarrollo más avanzada”, informa Alberto Lleó, jefe de la uni-

Una nueva esperanza contra el alzheimer

Un fármaco reduce la proteína beta-amiloide en el cerebro



Daños en el cerebro. El alzheimer se caracteriza por una reducción del volumen del córtex cerebral y por la acumulación de placas anómalas de la proteína beta-amiloide

dad de memoria del hospital de Sant Pau, que participa en los dos estudios de fase 3.

Las compañías farmacéuticas están trabajando actualmente en dos tipos de fármacos contra la beta-amiloide. Por un lado, moléculas

que interfieren en la producción de la proteína. Este es el grupo al que pertenece el medicamento experimental de Merck, llamado verubecestat (o MK-8931). También AstraZeneca y Lilly tienen avanzado el desarrollo de un fármaco

de este tipo llamado AZD3293.

Por otro lado, se están estudiando anticuerpos que destruyen la beta-amiloide una vez se ha formado. A este segundo grupo pertenece el aducanumab, que ha reducido la cantidad de proteína en el cerebro y

El futuro está en la prevención

Jordi Camí

El alzheimer todavía no tiene cura. Un siglo después de su descripción como enfermedad, asistimos a un cambio radical de enfoque. Hace pocos años se ha llegado al convencimiento de que la aparición de la sintomatología clínica caracterizada por la pérdida de la memoria reciente no es el inicio de la enfermedad. Es una fa-

se más de un proceso patológico que lleva décadas evolucionando de manera silenciosa. El nuevo paradigma consiste, pues, en comprender bien la historia natural de la enfermedad, especialmente esta larga etapa asintomática, en la cual pensamos que hay que actuar para parar o retardar la evolución hacia la fase clínica, momento en el cual ya no hay remedios, dado que el cerebro está demasiado dañado.

Este cambio de enfoque hacia la prevención secundaria de la enfermedad es muy esperanzador. Se-

guramente aquellos medicamentos que han fracasado en personas enfermas se probaban cuando todo ya era demasiado tarde. Si con esta nueva estrategia, empezando a actuar mucho tiempo antes, se consigue que acabe habiendo menos personas enfermas, los réditos serán extraordinarios.

Hace dos meses saltaba a los medios de comunicación la noticia de los resultados clínicos de un nuevo medicamento, el aducanumab, un anticuerpo monoclonal que resultaba eficaz reduciendo la carga de

proteína amiloide acumulada en el cerebro de enfermos de alzheimer, una investigación que confirmaba clínicamente la hipótesis de la principal causa asociada a la neurodegeneración característica de esta patología. La estrategia complementaria al uso de estos nuevos anticuerpos son los medicamentos capaces de inhibir la producción de la propia proteína amiloide. Este sería el caso de los inhibidores de la BACE-1 como el verubecestat, que es objeto de noticia hoy. Estas buenas noticias son el ejemplo de que los que hacen investigación básica no están perdiendo el tiempo. Luego, conforme los fármacos se muestran relativamente seguros hay que estudiarlos en el ser

humano para comprobar si son realmente eficaces. Aquí nuevamente estamos asistiendo a un nuevo enfoque, puesto que muchos de estos nuevos medicamentos se probarán por primera vez en personas no enfermas.

En el centro de investigación de la Fundació Pasqual Maragall (Barcelona Brain Research Center) estamos estudiando a fondo a una cohorte de casi tres mil personas voluntarias, una buena parte descendientes de familiares que tienen o han sufrido la enfermedad de Alzheimer. Estos voluntarios se prestan para que indagemos sobre el curso evolutivo de esta alteración biológica que empieza décadas antes de manera silenciosa,

LAS FASES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE NUEVOS FÁRMACOS

Fase 1

Se ensaya un fármaco en personas por primera vez para evaluar su **seguridad** y **dosis adecuada**

Fase 2

Se ensaya en un grupo más amplio de personas para confirmar su **seguridad** y evaluar su **eficacia**

Fase 3

Se estudia en un grupo aún más amplio, con **cientos o miles de voluntarios**, para demostrar que es **seguro** y **eficaz** antes de comercializarlo

Fase 4

Se monitorizan los efectos del fármaco **después de su comercialización** para recabar más datos y **detectar posibles efectos adversos**

ha frenado el deterioro cognitivo en un estudio con pacientes de Alzheimer (véase *La Vanguardia* del 1 de septiembre de 2016).

“Ambos tipos de fármacos pueden ser complementarios en el futuro”, apunta Alberto Lleó. Si se frena la producción de beta-amiloide, y si además se elimina la que ya se ha acumulado en el cerebro, es posible que el tratamiento sea mejor que actuando en un solo frente. Pero dependerá de la eficacia y de los efectos secundarios de las combinaciones de fármacos, que aún no se han evaluado.

Los anticuerpos tienen el inconveniente de que son costosos de producir y de que los pacientes deben ir al hospital una vez al mes para recibir el tratamiento, que se administra por vía endovenosa.

Las moléculas como el verubecestat, en cambio, se toman en forma de píldoras una vez al día y su producción no es tan costosa. Por lo tanto, podrían ser más adecuadas para tratar a un número elevado de pacientes.

El fármaco de Merck inhibe una enzima llamada BACE1, que es necesaria para la producción de proteína beta-amiloide. En una persona sana, esta proteína parece ser necesaria para un buen desarrollo del cerebro. Sin embargo, un exceso de beta-amiloide, y su acumulación en el cerebro en forma de placas, es uno de los rasgos que definen la enfermedad de Alzheimer.

Según la teoría más ampliamente aceptada sobre la causa del Alzheimer –conocida como hipótesis amiloide–, es precisamente esta proteína la que desencadena la enfermedad. Durante años –nadie sabe exactamente cuántos pero los neurólogos calculan que pueden ser unos veinte–, la proteína se va acumulando en el cerebro sin provocar síntomas. En esta fase, el Alzheimer ya se ha iniciado pero aún no se ha manifestado. Después, cuando empiezan a aparecer los síntomas, como fallos repetidos de memoria, los daños en el cerebro ya son extensos.

Si esta teoría es correcta, fármacos que actúan contra la beta-amiloide “pueden ser especialmente útiles cuando la enfermedad aún no causa síntomas o cuando los síntomas aún no son muy importantes”, destaca Alberto Lleó, del hospital de Sant Pau. En esta fase, se espera que fármacos como el verubecestat

si es que se presenta. Si algunos de estos voluntarios acaban mostrando el riesgo de sufrir la enfermedad, nuestra estrategia será intervenir para evitar que esto pase. Dentro de pocos meses comenzaremos ensayos clínicos en personas asintomáticas pero que ya tienen este riesgo. Tener este riesgo no quiere decir que acabarán desarrollando seguro la enfermedad, pero conviene actuar.

Viene a ser lo que ya se está haciendo en el caso de la prevención de enfermedades cardiovasculares. Nos referimos al hecho de que se prescriben medicamentos que reducen el colesterol a personas de alto riesgo para evitar que hagan una arteriosclerosis tan importan-

Cómo progresa la enfermedad de Alzheimer

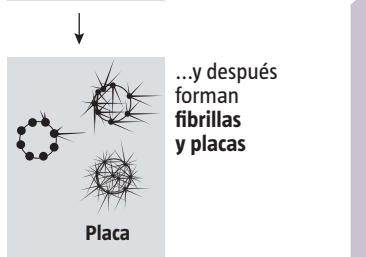
La nueva investigación refuerza la hipótesis amiloide, que sostiene que la acumulación de proteína beta-amiloide en el cerebro desencadena la enfermedad de Alzheimer

FASES DEL ALZHEIMER

1. Un cerebro sano contiene unas pequeñas proteínas llamadas **beta-amiloide**. Su función exacta en el cuerpo humano se desconoce



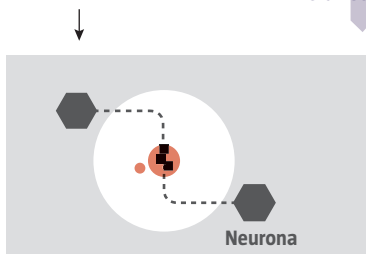
2. En algunas personas, las proteínas se agrupan. Primero forman moléculas más grandes llamadas **oligómeros**...



Se estima que pasan alrededor de veinte años entre las primeras acumulaciones anómalas de proteína beta-amiloide y la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad

3. Las fibrillas y placas de beta-amiloide provocan **reacciones inflamatorias** dañinas en el cerebro

4. Por razones que se desconocen, este proceso lleva a **acumulaciones anómalas de la proteína tau**



5. Las conexiones entre neuronas dejan de ser funcionales y **las neuronas afectadas pueden morir**, lo que exagera las reacciones dañinas de inflamación

6. La acumulación de daños en el cerebro lleva al declive cognitivo y la pérdida de autonomía

FUENTE: 'Nature'

LA VANGUARDIA

puedan frenar la progresión de la enfermedad de manera que no progrese hacia la demencia. Según los resultados de estudios en animales, incluso es posible que reparen parte de los daños en el cerebro favoreciendo la formación de nuevas conexiones neuronales.

Pero para que estas expectativas puedan cumplirse, habrá que esperar a los resultados de los estudios de fase 3. Los datos presentados ayer demuestran que el verubecestat llega hasta el cerebro y reduce la cantidad de beta-amiloide. Sin embargo, los datos que Merck ha hecho públicos se limitan a un estudio de fase 1 con 30 pacientes que tomaron el fármaco una semana.

La compañía no ha hecho públicos los resultados de los estudios de fase 2, en los que participan más pacientes para evaluar mejor la eficacia y seguridad de un fármaco. Aun así, tienen que haber sido positivos puesto que, de lo contrario, no se hubieran puesto en marcha los estudios de fase 3.

EL OBJETIVO

Frenar el proceso del Alzheimer y evitar que progrese hacia la demencia

CÓMO ACTÚA

Inhibe la enzima BACE1, que es necesaria para la producción de proteína beta-amiloide

“El nivel de reducción de beta-amiloide necesario para mejorar la cognición o frenar la progresión de la enfermedad de Alzheimer se desconoce”, advierten en *Science Translational Medicine* los autores del estudio, liderados por el neurocientífico Matthew Kennedy, de los laboratorios de investigación de Merck en Nueva Jersey (EE.UU.). Además, “pueden aparecer efectos adversos inesperados por la inhibición crónica de BACE1 en personas”. Pero, si se demuestra su eficacia y los efectos secundarios son tolerables, los inhibidores de BACE1 podrían convertirse en la próxima década en los primeros fármacos capaces de evitar que el Alzheimer progrese hacia la demencia.●

te que les lleve a enfermedades más graves. Este es el nuevo enfoque que tenemos que validar en el Alzheimer y que puede definir un antes y un después en la historia de esta enfermedad y sus consecuencias. En cualquier caso, necesitamos que lleguen más medicamentos nuevos a la fase clínica, que sean más selectivos y menos tóxicos, y no descartamos que se tengan que probar combinaciones. Estamos ante un momento en el que todas las piezas del engranaje científico, tanto la investigación básica como la aplicada, son indispensables. No hay atajos, sólo con nuevo y mejor conocimiento científico conseguiremos un futuro sin Alzheimer.●

Obesos y adictos yerran más en sus decisiones

Dos investigaciones muestran trazos neuropsicológicos compartidos



JOE RAEDLE / GETTY

Impulsividad y decisiones erróneas entre adictos al juego

A. MACPHERSON Barcelona

Personas con obesidad, adictos al juego y adictos a sustancias tóxicas comparten unas dificultades parecidas a la hora de tomar decisiones y acertar con ellas. Se equivocan mucho más que la población sana. También comparten mayor impulsividad y más problemas para regular sus emociones, por eso cuando se desbordan acuden a la nevera o al juego. “Lo relevante de este hallazgo es que demuestra que el tratamiento no sólo ha de centrarse en los síntomas, sino también en estas características que marcan la vulnerabilidad de estos pacientes. Y hemos podido ver en el caso de personas con anorexia, y también en adictos al juego, que cuando mejoran, también mejoran en su toma de decisiones. Es un problema reversible”, resume Fernando Fernández-Aranda jefe de la unidad de trastornos de la conducta alimentaria del hospital de Bellvitge.

Esta unidad y la red Ciber de Obesidad y Nutrición creada por el Instituto Carlos III presentaron estas investigaciones en una reunión sobre trastornos alimentarios celebrada la semana pasada en Nueva York y las acaban de publicar en Plos One y la EEDR, la revista europea de trastornos alimentarios.

En uno de los estudios compararon a personas con adicciones a sustancias, a otros con trastornos del juego, pacientes obesos y a personas sanas frente a un videojuego de cartas que se utiliza como prueba neuropsicológica. Con él se mide hasta qué punto una persona aprende

de sus errores para ser más eficaz en sus decisiones. Todos los pacientes tuvieron peores puntuaciones que el grupo de personas sanas. Pero había diferencias. Los pacientes obesos comenzaban a aprender más tarde y más poco a poco de sus errores. Los adictos a sustancias, aprendían antes, pero mejoraban más despacio. Los adictos al juego tenían una respuesta mucho más aleatoria y no mostraban aprendizaje durante la ta-

HALLAZGO ESPERANZADOR

La dificultad revierte en la medida que mejora la adicción o el trastorno alimentario

RASGOS COMUNES

Estos pacientes tienen más problemas emocionales e impulsividad

rea. “La toma de decisiones implica hacer un balance de lo que se gana y se pierde al llevar a cabo una acción y en este balance influyen las emociones, las estrategias cognitivas, las motivaciones. Si hay una alteración en esa capacidad para tomar decisiones, puede repercutir en la propia salud. Por ejemplo, a la hora de decidir si uno va a comer algo de la nevera o no”, apunta el investigador.

La buena noticia es que es reversible: la toma de decisiones mejora al mejorar la adicción o el trastorno alimentario.●