

Tema del trimestre:
Nou impuls en la recerca farmacològica per l'Alzheimer

➤ **Situació actual**

Els únics tractaments existents amb indicació per la malaltia d'Alzheimer estan basats en la correlació entre la pèrdua d'acetilcolina i el deteriorament en el rendiment cognitiu – hipòtesi colinèrgica-. A part dels fàrmacs ja coneguts, la recerca seguint aquesta teoria ha estat i és àmplia, tot i que els resultats poc o gens significatius.

El desequilibri entre la producció i la neteja de β -amiloide ($A\beta$, en les seves sigles en anglès) apareix en fases molt inicials de la malaltia. Aquesta teoria de l'acumulació de material de proteïna $A\beta$ com a causa de la malaltia d'Alzheimer té més de 30 anys.

Els cabdells neurofibril·lars formats, entre altres, per proteïna *tau* són un altre dels marcadors específics de malaltia d'Alzheimer. L'atenció als mecanismes de fosforilació de la *tau* i la determinació de quin és el desencadenant de la malaltia d'Alzheimer centra les diferents estratègies d'investigació farmacèutica.

➤ **La recerca de nous fàrmacs**

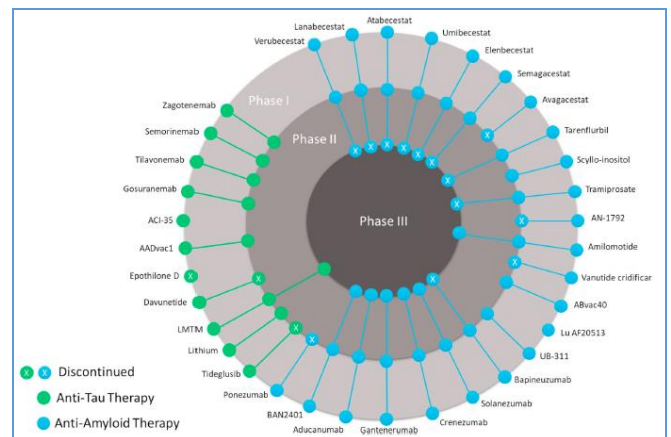
L'any 2015, després d'anys d'estudi previs, apareixen els primers resultats de tractaments amb anticossos: Solanezumab de la farmacèutica Eli Lilly i Aducanumab de Biogen. Tot i els resultats esperançadors en les fases pre-clíniques, els primers assajos en persones van identificar alguns avenços en la reducció de proteïna $A\beta$ però amb efectes adversos en dosis elevades o falta d'eficàcia en rendiment cognitiu en dosis més segures.

Tot i així, posteriorment, han aparegut noves línies d'estudi focalitzades en la prevenció de l'agregació de la $A\beta$, la neteja de la $A\beta$, les immunoteràpies per produir anticossos contra la $A\beta$, entre altres. Fins l'actualitat, s'han dut a terme 17 assajos clínics amb anticossos contra la proteïna $A\beta$ (fases II i III) amb resultats negatius (efectes secundaris) o falta d'evidència de benefici respecte placebo.

Aquest fet ha comportat que alguns investigadors deixin de banda la teoria de la cascada amiloide i centrin l'objectiu de la seva recerca en els cabdells neurofibril·lars de proteïna *tau*. Els treballs que han

començat a aparèixer en els darrers dos anys i que mostren resultats de seguretat i eficàcia inicial són, si més no, igual de prometedors que els estudis realitzats amb anti- $A\beta$. No obstant això, el desenvolupament de la teoria justificativa encara està en una fase més inicial.

A la figura es presenten els principals assajos clínics tant amb la teoria anti- $A\beta$ com anti-TAU on s'observa la trajectòria dels diferents productes. La major part d'assajos clínics en fase III realitzats fins al moment, malauradament, no han obtingut resultats positius (ja sigui a nivell de rendiment cognitiu o per aparició d'efectes secundaris).



Font: European Journal of Pharmacology 887 (2020)

➤ **L'avantguarda**

La tomografia per emissió de positrons (PET) ha estat i és essencial en aquests estudis per tal de garantir l'absència de biaixos d'informació en la filiació diagnòstica dels participants que puguin emmascarar la veritable eficàcia dels tractaments en avaluació.

Aquest 2021 es preveu que aquesta tecnologia PET estigui disponible a la Regió Sanitària de Girona (Hospital Josep Trueta). No obstant això, el cost de la prova i els requisits actuals (vida dels radiofàrmacs, etc.) dificulten la seva utilització de forma generalitzada.

La seva utilització a la RSG amb criteris d'ús i avaluació establerts pot facilitar l'accés i la participació en recerca avançada i, en casos concrets, ajudar al diagnòstic.

➤ Per més informació relacionada

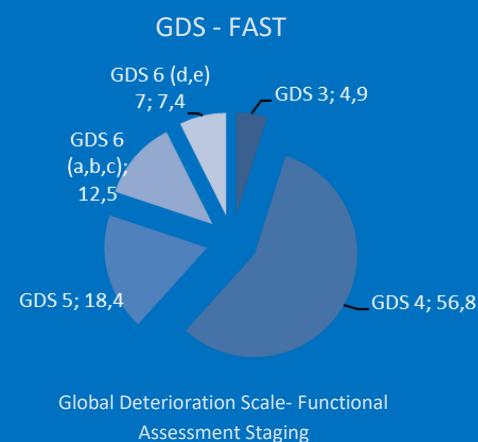
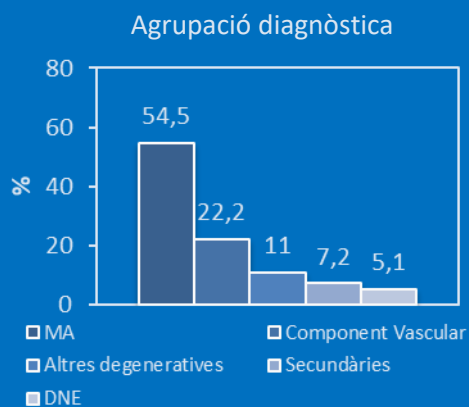
Tolar M, Abushakra S, Hey JA, Porsteinsoon A, Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801- the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimer's Research Therapy*. 2020. Article de revisió dels agents anti-amiloide (selectivitat per els oligòmers d'Aβ, vida mitja en plasma, penetració cerebral i temps d'exposició màxima al cervell) en els diferents assajos clínics existents i publicats. Finalment, Aducanumab, gantenerumab, BAN2401 i ALZ-801 van complir amb els requisits pre-establerts i es va avaluar la seva habilitat per enganxar oligòmers neurotòxics de Aβ soluble i l'especificitat de cadascun d'aquests tractaments.

Vaz M, Silvestre S. Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. *Eur J Pharmacol*. 2020. Article de revisió sobre els agents potencialment modificadors de la malaltia provats en assajos clínics i amb informació actualitzada sobre tractaments farmacològics que encara estan sota avaluació clínica. Revisió exhaustiva de tots els agents actius al mes de Maig de 2020. Inclou també la selecció d'assajos amb *tau*.

Shi J, Sabbagh MN, Vellas B. Alzheimer's disease beyond amyloid: strategies for future therapeutic interventions. *BMJ*. 2020;371. Article d'opinió sobre l'evidència recent en els assajos clínics i el desenvolupament de noves estratègies per la malaltia d'Alzheimer. Després d'un repàs dels resultats més destacats, fan una anàlisi crítica sobre l'ús dels biomarcadors com úniques dianes dels tractaments i fan recomanacions al respectes. Tanmateix, també refereixen que aspectes com el control dels factors de risc vasculars i de la neuroinflamació poden complementar el treball amb els nous tractaments de forma combinada.

➤ III trimestre 2020 de ReDeGi.

- 9.571 casos registrats
- Edat: **82,6** anys
- MMSE: **18,0** punts
- Atenció primària: **77,3%**
- Temps fins al diagnòstic: **2,5** anys
- Antecedents familiars **28,7%**
- Antecedents depressió: **21,2%**



Col·laboradors del ReDeGi:

