



LA NECESIDAD DE IDENTIFICAR NUEVOS BIOMARCADORES CIRCULANTES EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

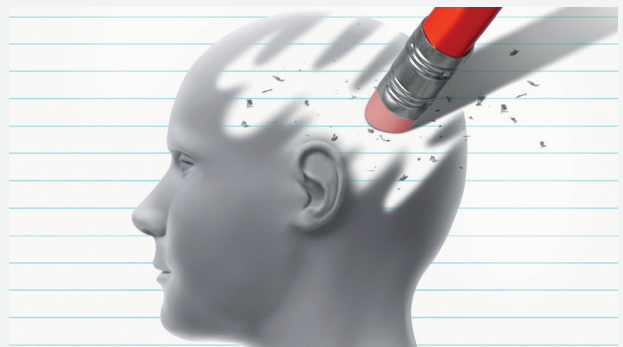
Los fracasos farmacológicos recurrentes en los últimos años en el campo de la enfermedad de Alzheimer deben hacernos replantear la forma en la que estamos intentando intervenir en esta enfermedad.



Dr. Javier S. Burgos Muñoz, Investigador Distinguido de la Unidad Predepartamental de Medicina de la Universitat Jaume I de Castellón

Es cierto que el desarrollo de fármacos es una disciplina con una altísima tasa de fracaso (por encima del 90%), lo cual se agrava en enfermedades complejas como el mal de Alzheimer, tanto porque todavía se desconoce su origen etiopatogénico, como por la larga duración de esta enfermedad, lo que dificulta su estudio. Desde que en el año 2003 se aprobó la memantina, ningún otro fármaco para tratar la enfermedad de Alzheimer ha aparecido en el horizonte terapéutico, con la excepción del aducanumab (Adulhem) de Biogen, que ha durado menos de un año en el mercado tras una polémica aprobación acelerada por la FDA el pasado 7 de junio de 2021. Hasta el momento, los antiamiloidogénicos han ido acumulando un fracaso detrás de otro (como el crenezumab y el ganterenumab de Roche, o el solanezumab de Eli Lilly), y la única luz al final del túnel es la del lecanemab de Biogen-Eisai, que ha arrojado una disminución del deterioro cognitivo en un 27% en el estudio fase III CLARITY. En este sentido, también nos queda por conocer los resultados del donanemab, de Eli Lilly.

Aunque con la vista puesta en los estudios en curso, tenemos la obligación de analizar por qué hasta el momento no disponemos de una nueva generación de compuestos frente a la enfermedad de Alzheimer. Varias son las razones por las que estos fármacos pueden estar fallando (o por lo menos no dando el resultado esperado). Evidentemente el riesgo de selección de una diana incorrecta en el desarrollo de esta enfermedad sobrevuela el campo de conocimiento: tal vez el b-amiloide no sea la diana en la que intervenir. El momento de inicio del tratamiento, así como su duración, podría



ser otra de las razones (aunque el fallo del crenezumab en la variante genética de la enfermedad no aporta demasiadas esperanzas en este sentido). La elección de biomarcadores adecuados para el seguimiento de la enfermedad y para estudiar la eficacia de los fármacos también podría ser una muy buena razón de peso.

De hecho, para el seguimiento de la evolución de la enfermedad de Alzheimer, y también para evaluar la eficacia de potenciales fármacos modificadores, se suelen utilizar diferentes estrategias. Los más comunes son los ensayos neuropsicológicos, las técnicas de imagen y los marcadores de líquido cefalorraquídeo. Cada una de estas técnicas tienen una serie de ventajas, pero también algunos inconvenientes. A grandes rasgos, podríamos decir que los ensayos neuropsicológicos requieren de profesionales de los que no disponen todos los centros sanitarios, aunque miden precisamente aquello que queremos detener: el deterioro cognitivo de los pacientes. El problema con estos ensayos es que los resultados pueden estar influidos por factores subjetivos, y en ese caso no reflejarían la patología subyacente. Las técnicas de imagen específicas para la detección del



'El uso de la sangre para la búsqueda de biomarcadores discriminatorios parece ideal'

b-amiloide son extremadamente caras y es poco realista pensar que se pueden aplicar al casi 12 millones de enfermos que tenemos en nuestro país, y menos de forma recurrente. Tampoco la extracción de líquido

cefalorraquídeo parece una alternativa que pueda llegar a todos los enfermos sospechosos de estar sufriendo la enfermedad, tanto por su invasividad como por su laboriosidad y heterogeneidad. Así que necesitamos soluciones más rápidas y de amplio espectro: un análisis de sangre (o de otros fluidos) que orientara a los profesionales de primera línea sería un cortafuegos inmediato, que podría conducir a la derivación de los pacientes con verdadero riesgo de estar sufriendo la enfermedad a los servicios de Neurología de los hospitales, donde se podría realizar un diagnóstico más exhaustivo, y un seguimiento posterior de los casos.

Otro de los puntos a considerar en el desarrollo de herramientas diagnósticas en la enfermedad de Alzheimer es el tipo de biomarcador usado para la realización de un diagnóstico de enfermedad. Resulta evidente el uso de marcadores relacionados con las huellas histopatológicas clásicas de la enfermedad (variantes de Ab y de tau, y sus ratios). No obstante, también resulta conveniente ampliar el conjunto de marcadores, especialmente aquellos basados en otros mecanismos de acción que permitan implementar o complementar la capacidad diagnóstica de los marcadores clásicos.

Por ese motivo, allá por 2007 un equipo de investigación encabezado por Sandip Rayl realizó un estudio pionero en el que, tras analizar 120 proteínas circulantes en 259 muestras de sujetos (controles y enfermos de alzhéimer en diferentes estadios), fueron capaces de identificar 18 marcadores que clasificaban a las muestras en las categorías de "alzhéimer" o "controles" con una precisión de cerca del 90%. A partir de aquel trabajo precursor, se desató una verdadera competición académica e industrial para la identificación y desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico de alzhéimer en sangre, en la que todavía seguimos.

En cualquier caso, hay que focalizar los esfuerzos no solo en identificar proteínas clasificatorias en la sangre, sino que también hay que implementar tecnologías lo suficientemente simples como para ser realizadas en cualquier centro de salud. El uso de

metodologías complejas de análisis (como la espectroscopía de masas o la metabolómica) pueden tener una razón de ser en el desarrollo, pero no deberían ser la solución final para ser implementadas en

un entorno de Atención Primaria, en el que las tecnologías de uso deberían funcionar como un verdadero «Point-of-Care testing». En el caso de que se tuvieran que utilizar técnicas más complejas, entonces sería necesario desplegar un abanico de laboratorios de referencia con alta capacidad de análisis a los que se derivaran las muestras para su diagnóstico.

Y todo ello se precisa debido a que estamos frente a una necesidad urgente. Las principales organizaciones internacionales como Alzheimer's Disease International (ADI), Alzheimer Europe, el Parlamento Europeo y el Consejo Europeo y la OMS, han puesto especial énfasis en la necesidad de abordar la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer para facilitar una intervención temprana. La Estrategia Nacional de Enfermedades Neurodegenerativas ha planteado también la detección precoz como objetivo fundamental dentro de la primera línea estratégica que plantea. En este sentido, el diagnóstico en las fases más incipientes puede aportar a la persona la posibilidad de tomar decisiones cuando todavía es capaz de hacerlo, al tiempo que favorece la planificación y previsión de los cuidados y sus costes, facilitando la organización de la familia y el núcleo cuidador y posibilitando acciones de prevención secundaria y terciaria. Pero lo que es sin duda más importante es que una detección temprana de la enfermedad nos ofrece una oportunidad para la investigación de nuevos fármacos (mediante ensayos clínicos), que podrían ser también complementadas con intervenciones no farmacológicas que demuestren su eficacia.

En cualquier caso, el uso de la sangre para la búsqueda de biomarcadores discriminatorios parece ideal, ya que no requiere de técnicas altamente invasivas y resulta sencilla la realización de ensayos de biomarcadores en grandes cohortes de pacientes y de forma repetitiva a lo largo del desarrollo de la enfermedad, lo que permitiría hacer una evaluación periódica de los sujetos, determinando el umbral específico del valor de riesgo antes de su derivación, seguimiento y eventual comienzo de los tratamientos ●