

RECEPTOR DE EFRINA 4 (EPHA4), UN NUEVO GEN QUE INFLUYE EN LA SUPERVIVENCIA EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

Un equipo de investigadores del VIB de Lovaina (Bélgica) ha descubierto recientemente un gen que regula la progresión de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), una enfermedad neurodegenerativa mortal y de rápido desarrollo. Han observado que cuando el receptor de efrina 4 (EphA4) está mutado o ausente, se produce un retraso en la aparición de la enfermedad y una ralentización de su progreso en modelos animales. Los científicos, dirigidos por el Dr. Wim Robberecht, encontraron también a dos enfermos de ELA con una mutación en el gen EphA4 que tras siete años de la aparición de los síntomas aún vivían, mucho tiempo para lo normal en esta enfermedad. Los hallazgos fueron publicados el 26 de agosto en *Nature Medicine* en su edición electrónica.

Éste es un estudio pionero que demuestra que la expresión del EphA4 en las neuronas motoras es un factor importante en modelos animales de ELA y, fundamentalmente, que la expresión disminuida del EphA4 se correlaciona con una enfermedad menos grave en los humanos.

Como receptor tirosina cinasa que es, el EphA4 media señales que repelen los axones durante el desarrollo cerebral. También se expresa en el cerebro adulto, en el que parece que regula la arquitectura sináptica y la plasticidad. Se conoce que a su vez el EphA4 modula el citoesqueleto de actina que controla los conos de crecimiento neuronal.

El EphA4 se presentó como el principal hallazgo que los autores habían hecho durante un cribado de modificadores genéticos implicados en la degeneración de neuronas motoras. Ellos se propusieron investigar la variabilidad en la edad de inicio y en la velocidad de progresión de la ELA. Algunas personas sucumben a esta enfermedad en su treintena, mientras que otras permanecen sanas después de los ochenta antes de mostrar los síntomas; la esperanza de vida oscila desde unos pocos meses a más de 20 años tras la aparición de la enfermedad. Incluso en familias con la misma mutación, existe una gran variabilidad.

En primer lugar, los investigadores utilizaron un pez cebra modelo de ELA basado

en la expresión de la superóxido dismutasa 1 humana mutante (SOD1m). Ésta acorta y promueve el exceso de ramificación de los axones de las neuronas motoras en estos animales. Los investigadores cribaron 303 oligonucleótidos antisentido diferentes que bloquean la traducción de sus genes diana, y seleccionaron cinco candidatos. El gen Rtk2 del pescado, que corresponde al EphA4 humano, fue el más interesante y observaron que apagando el Rtk2, o el relacionado Rtk1, a través de los nucleótidos antisentido o mediante compuestos químicos que bloquean los receptores de efrinas, rescataban a los peces SOD1m de la patología axonal.

Para estudiar si el mismo enfoque funcionaría en los mamíferos, cruzaron ratones SOD1m con animales que habían perdido una copia del gen del receptor de efrina. En los animales SOD1m/EphA4 heterocigotos, la reducción del 50 % en la expresión del EphA4 prolongaba la supervivencia aproximadamente dos semanas en comparación con los ratones control SOD1m, aunque la edad de inicio de los síntomas fue la misma. Los transgénicos SOD1m/EphA4 heterocigotos también poseían más neuronas motoras y uniones neuromusculares más sanas respecto a las que presentaban sus homólogos SOD1m.

La conclusión que extrajeron los autores de los resultados obtenidos en los experimentos realizados en los modelos animales fue que cuanto menos EphA4 se expresó, mejor. Los estudios en humanos revelaron lo mismo. Los científicos analizaron los niveles de ARNm del EphA4 en muestras de sangre de 158 personas con ELA, y observaron que cuanto menos EphA4 tenían los enfermos, más tarde desarrollaban la enfermedad y más tiempo sobrevivían con ella.

¿Cómo se explica la variabilidad en los niveles del EphA4 en la población humana? Los estudios de asociación genómica no revelaron ninguna variante cercana al EphA4 que se relacionara con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, un colaborador de estos autores secuenció el EphA4 en personas con ELA y se encontró con dos nuevas variantes: un codón de parada en el lugar de la arginina 514 y una sustitución de glutamina por una arginina en la posición 571. Así, un hombre con el truncamiento vivió hasta siete años tras el comienzo de los síntomas y otro con una mutación sin sentido ha sobrevivido 12 años después del diagnóstico, y aún vive. Sin embargo, normal-

mente la ELA sigue su curso en dos o tres años. Así, estos datos sugieren que el receptor es una diana atractiva para la intervención farmacológica.

En un futuro cercano, Robberecht y sus colaboradores investigarán el mecanismo por el cual el EphA4 intensifica la ELA. El estudio actual sugiere que las neuronas con una mayor expresión de estos receptores son propensas a una mayor degeneración. Los autores utilizaron microdissección por captura láser para aislar neuronas motoras espinales individuales de ratones y medir el ARNm del EphA4. Descubrieron que las neuronas de mayor tamaño, que son más vulnerables a la ELA, producen más EphA4 que las de menor tamaño, que son neuronas resistentes. La relación entre el EphA4 y la susceptibilidad a la enfermedad también puede ser cierta en otras enfermedades neurodegenerativas, como sugieren los autores. Ellos encontraron que el bloqueo del EphA4 en peces que expresan la TDP-43 mutante, otro gen relacionado con la ELA, o el gen de la atrofia muscular espinal SMN1, también les rescató de la patología axonal.

Juan Alberto Arranz Tagarro
Instituto Teófilo Hernando (ITH)
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

LA FDA APRUEBA EL PRIMER CONJUGADO ANTICUERPO-FÁRMACO PARA EL CÁNCER DE MAMA HER2+

El cáncer de mama es el más común entre las mujeres. En el Mundo, se diagnostican cada año 1,4 millones de nuevos casos de cáncer de mama y cerca de 450000 mujeres mueren anualmente debido a esta patología. Entre los cánceres de mama, se distingue el HER2+, debido a su agresividad, el cual se caracteriza porque las células cancerosas sobrepresen en la superficie de su membrana el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2+ es su acrónimo inglés).

La FDA acaba de aprobar Kadcycla (también conocido como trastuzumab emtasina o T-DM1) para el tratamiento del cáncer de mama HER2+ o para el cáncer de mama metastásico en personas que ya han recibido Herceptina (trastuzumab) y un taxano como quimioterapia. Este fármaco ha sido desarrollado por Roche, en colaboración con Genentech y es el tercer fármaco que Roche ha descubierto para este tipo de cánceres. Roche, además, está estudiando ocho conjugados anticuerpo-fármaco (están ensayándose en fases I o II).

Como se aprecia en la figura 1, Kadcycla es un conjugado anticuerpo-fármaco, pues en la misma molé-

cula se combina un anticuerpo monoclonal dirigido a HER2+ (el trastuzumab, ya efectivo) y un agente citostático (el DM1). De esta manera, el agente citostático es liberado de manera muy selectiva a las células cancerosas que sobrepresen HER2+.



Figura 1.- Esquema representativo de Kadcycla

La aprobación de Kadcycla se basa en los resultados obtenidos en un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, abierto y aleatorizado, al compararlo con lapatinib (un inhibidor de las proteínas tirosín-kinasas) en combinación con Xeloda (capecitabina, un citostático). Kadcycla se mostró igual de seguro (no aparecieron nuevos efectos adversos), pero más eficaz: aumentó 5,8 meses la supervivencia, sin empeorar la enfermedad y redujo un 32 % el riesgo de muerte.

La aprobación de Kadcycla no solo es positiva por ser una nueva y mejor terapia para el cáncer de mama, sino que también lo es porque se trata del primer conjugado anticuerpo-fármaco que se ha llevado a la clínica, siendo, pues, una nueva puerta terapéutica abierta.

Ana José Moreno
Instituto Teófilo Hernando (ITH)
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

FLUCELVAX®: PRIMERA VACUNA PRODUCIDA EN CULTIVO CELULAR FRENTE A LA GRIPE ESTACIONAL

Novartis anunció el 20 de noviembre de 2012 que la Agencia de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA) aprobó el uso del Flucelvax®, una vacuna inactiva trivalente contra el virus de la gripe que presenta como novedad ser la primera obtenida en cultivo celular. Su uso será destinado a personas mayores de 18 años.

La gripe es una enfermedad altamente contagiosa y potencialmente mortal de las vías respiratorias que se propaga fácilmente desde los individuos infectados a través de gotas en aerosol cargadas de virus procedentes de las secreciones nasal y bronquial o saliva, que son emitidas con la tos, los estornudos o simplemente al hablar. De hecho, en España, la gripe causó 50 muertes de un total de 609 personas hospitalizadas en la temporada 2011-2012. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan que todas las personas de 6 meses de edad en adelante se vacunen cada año contra la gripe estacional.

Flucelvax® utiliza la tecnología de producción en cultivo celular a gran escala, un método de obtención alternativo a los tradicionales a base de producción en huevos. Para ello se utiliza una línea bien caracterizada de células de mamífero, en este caso una línea celular del epitelio de riñón canino Madin-Darby (MDCK), en lugar de huevos de gallina para crecer las cepas de los virus. Además, la producción tiene lugar en un entorno cerrado, estéril y controlado, lo que reduce significativamente el riesgo de posibles impurezas. Esta vacuna no contiene conservantes, como el timerosal, ni antibióticos.

La tecnología de los cultivos celulares permite una respuesta rápida a las necesidades urgentes de salud pública, como por ejemplo una pandemia, en cuestión de semanas. La producción tradicional de la vacuna depende de una gran cantidad de huevos de gallina fertilizados para crecer las cepas de los virus y requiere de muchos meses de organización de los suministros de huevos, la incubación del virus y la producción real antes de que la vacuna se distribuya a los médicos y las farmacias. La tecnología del cultivo celular se utiliza con éxito para la fabricación de otras vacunas, incluyendo las que se distribuyeron durante la pandemia de gripe H1N1, así como las vacunas para la poliomielitis, la rubeola y la hepatitis A.

La base para la aprobación de la vacuna incluyó los datos obtenidos en los ensayos clínicos en los que se observó que el Flucelvax® se tolera bien, presentando una eficacia del 83.8 % frente a cepas antigénicamente ajustadas en comparación con el placebo. Se realizó un ensayo clínico multinacional, aleatorizado y doble ciego controlado con placebo para evaluar la eficacia clínica y la seguridad de la vacuna durante la temporada de gripe 2007-2008 en adultos de 18 a 49 años en los EE.UU., Finlandia y Polonia. Así, un total de 11.404 sujetos recibieron el Flucelvax® (N = 3828), la vacuna para la gripe estacional Agriflu® (N = 3676) o el placebo (N = 3900) en una proporción 1:1:1. En otro estudio aparte realizado con adultos mayores de 65 años, el Flucelvax® demostró después de la vacunación una inmunogenicidad comparable al Agriflu® para las tres cepas. Los ensayos clínicos también revelan que el Flucelvax® es seguro y eficaz para el uso en personas mayores de 18 años. Las reacciones generales a la vacuna fueron las

típicas que se observan con las actuales, siendo las más comunes enrojecimiento y dolor en la zona del pinchazo, dolores de cabeza y cansancio.

“La aprobación del Flucelvax® es un hito importante para nuestra empresa y trae una vacuna innovadora”, dijo Andrin Oswald, director de la División de Vacunas y Diagnósticos de Novartis, quien también comentó que “la moderna tecnología del cultivo celular se convertirá probablemente en el nuevo estándar para la producción de vacunas contra la gripe y estamos orgullosos de liderar el camino”.

William Schaffner, Profesor de Medicina y Director del Departamento de Medicina Preventiva de la Universidad de Vanderbilt (EE.UU), dijo que “la disponibilidad de una vacuna en cultivo celular es un paso importante para asegurar nuestra preparación para la gripe estacional, así como frente a una posible pandemia”. También apostilló que “la vacunación antigripal anual es una importante medida de salud pública que ayuda a proteger cada año a miles de personas de la enfermedad y la muerte.”

Juan Alberto Arranz Tagarro
Instituto Teófilo Hernando (ITH)
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

PRUEBAN CON ÉXITO UNA NUEVA TERAPIA PARA INFARTO DE MIOCARDIO BASADA EN COMPONENTES DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

Las enfermedades cardiovasculares son un problema sin resolver en el mundo occidental, siendo responsables de 1 de cada 3 muertes al año en EE.UU. Debido a su limitada capacidad autorregenerativa, el tejido cardíaco no se repara tras un infarto y el remodelado cicatricial que sufre (fase inflamatoria inicial seguida de una deposición de colágeno y activación de metaloproteinasas) no es capaz de recuperar las funciones y capacidades del tejido previas al daño sufrido. El único tratamiento capaz de restituir las funciones de un corazón infartado es el trasplante de corazón. Lógicamente condicionado por la disponibilidad de donantes compatibles y con el inconveniente de ser un tratamiento muy invasivo y con muchos riesgos asociados, esta terapia es potencialmente mejorable.

La cardiomioplastia celular es una alternativa al trasplante en la que se utilizan células madres obtenidas del mismo paciente con el objetivo de una diferenciación exitosa de estos progenitores en cardiomiocitos diferenciados. Este abordaje presenta serias limitaciones debido a la poca supervivencia y retención de las células allí implantadas quizás debido al ambiente hostil que se encuentran las células cuando se depositan en el sitio de la lesión.

El objetivo del grupo de trabajo de la doctora Karen Christman (Departamento de Bioingeniería de la Universidad de California, San Diego) era evaluar el uso de un hidrogel inyectable para el tratamiento del infarto de miocardio. Este biomaterial construido a base de ventrículos de cerdo descelularizados se solubiliza y es inyectado en el corazón infartado percutáneamente vía catéter (procedimiento sin anestesia y mínimamente invasivo) y allí depositado gelifica. Es un andamiaje que recrea el medio extracelular fisiológico cardíaco y recrea un microambiente permisivo para la invasión de progenitores celulares endógenos acelerando el remodelado y regeneración del tejido.

Esta novedosa terapia fue probada en ratas y el material mostró buena biocompatibilidad y no produjo arritmias. Este resultado alienta a los autores a elevar el estudio a fases clínicas e intentar poner este descubrimiento al alcance de cientos de miles de personas que sufren un infarto cada año (casi 800.000 en EE.UU./año).

Marcos Maroto Pérez
Instituto Teófilo Hernando (ITH)
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

NUEVAS PERSPECTIVAS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

El cáncer colorrectal es el tumor maligno que procede de las células de la mucosa del intestino grueso y de sus glándulas. La mayoría de los casos se registran entre los 65 y los 75 años, aunque también aparecen a edades tempranas debido a una predisposición genética. Su incidencia va en aumento, sobre todo en los países occidentales y desarrollados. En el mundo, es la tercera causa más frecuente de neoplasia con una incidencia de 1.230.000 nuevos casos/año. La tasa de mortalidad alcanza a casi la mitad de la incidencia global. El porcentaje de supervivencia a 5 años depende mucho del estadio de la enfermedad (desde un 74% en pacientes en estadio I hasta un 6% en estadio IV o metastásico).

Hasta hace unos pocos meses, disponíamos de 7 fármacos activos y aprobados para pacientes con cáncer colorrectal metastásico que se usan solos o en combinación con otros medicamentos: 5-fluorouracilo, capecitabina, irinotecán, oxaliplatino, bevacizumab, cetuximab y panitumumab. Los mecanismos de acción de estos fármacos incluyen actividad antimetabolito (5-FU y capecitabina), inhibición específica de ADN topoisomerasa I (irinotecán), agentes alquilantes (oxaliplatino) y anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento endotelial vascular (bevacizumab) y contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (cetuximab y panitumumab). Recientemente, se han incorporado al arsenal terapéutico dos nuevos fármacos dirigidos a diferentes dianas terapéuticas: ziv-aflibercept

(Zaltrap®) y regorafenib (Stivarga®).

Zaltrap® (desarrollado por Sanofi-Aventis y Regeneron Pharmaceuticals) fue aprobado el pasado mes de febrero por la Comisión Europea como tratamiento de segunda línea para casos de cáncer colorrectal metastásico resistente a regímenes que incluyesen oxaliplatino. En base a los resultados del ensayo clínico fase III (VELOUR), el ziv-aflibercept administrado por infusión intravenosa en combinación con el régimen FOLFIRI (irinotecán/5-fluorouracilo/ácido fólico), en comparación con FOLFIRI más placebo, mejoraría las medianas de supervivencia global de los pacientes de 12,06 a 13,50 meses. También mejoró significativamente la supervivencia sin enfermedad, con una mediana de 4,67 frente a 6,90 meses. Los efectos secundarios de mayor gravedad fueron hemorragias, perforación intestinal y cicatrización de heridas comprometida.

El ziv-aflibercept es una proteína de fusión recombinante que actúa como un receptor soluble que se une al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), VEGF-B y factor de crecimiento placentario (PlGF), todos ellos relacionados con la angiogénesis.

Stivarga® (desarrollado por Bayer HealthCare y Onyx Pharmaceuticals) fue aprobado por la FDA en septiembre de 2012 para aquellos pacientes refractarios a otros tratamientos previos (quimioterapia de tercera línea), y su inclusión en la Unión Europea está siendo tramitada en la actualidad. Su inocuidad y eficacia se evaluó en el ensayo clínico fase III CORRECT que, al igual que VELAUR para Zaltrap®, fue un estudio multicéntrico, randomizado, controlado por placebo, doble ciego e internacional. 760 pacientes fueron aleatorizados para recibir Stivarga® vía oral o placebo más el mejor cuidado de apoyo.

Los pacientes tratados con el fármaco presentaron una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia global (6,4 vs 5 meses) y de la supervivencia sin progresión de la enfermedad (2 vs 1,7 meses). Cabe resaltar que un 59% de los pacientes presentaban mutaciones en el gen KRAS, que es un importante biomarcador que puede ser predictor de la respuesta a un tratamiento ya que muchas de las terapias hasta ahora disponibles (por ejemplo panitumumab y cetuximab) sólo eran eficaces en pacientes sin mutaciones en KRAS y aproximadamente un 40% de los pacientes poseen dichas mutaciones. Los efectos adversos más graves observados fueron hepatotoxicidad, hemorragia y perforación intestinal.

Regorafenib es una proteína inhibidora de múltiples quinasas involucradas en la angiogénesis, oncogénesis y microambiente del tumor (VEGF, VEGFR 1-3, KIT, RET, PDGFR y FGFR).

Gracias al fruto de numerosos años de investigaciones e inversiones vamos consiguiendo terapias inno-

vadoras y enriqueciendo el abanico de fármacos para combatir esta enfermedad. Stivarga® y Zaltrap® dan un atisbo de esperanza para aquellos pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les agotan las opciones con los tratamientos convencionales.

Rocío Lajarín Cuesta
Instituto Teófilo Hernando (ITH)
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

LA FDA APRUEBA SKYLA™, EL NUEVO ANTICONCEPTIVO DE LARGA DURACIÓN DE BAYER

Bayer HealthCare comunicó el 10 de enero de 2013 que Skyla™, su nuevo sistema de liberación intrauterina de bajas dosis de levonorgestrel, fue aprobado por la Agencia Norteamericana para la Regulación de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA). Este nuevo anticonceptivo se sitúa en el útero y asegura una efectividad en la prevención del embarazo hasta de 3 años.

“La aprobación de Skyla en los EE.UU. pone de relieve el continuo compromiso de Bayer para impulsar la innovación y la autonomía de las mujeres con una gran variedad de opciones de control de la natalidad para las diferentes etapas reproductivas de sus vidas”, comentó el médico Kemal Malik, miembro del Comité Ejecutivo de Bayer Healthcare y jefe de Desarrollo Global. Remarca: “Estamos encantados de poder ofrecer a las mujeres que buscan la anticoncepción una opción nueva y eficaz para que puedan considerarla junto con sus ginecólogos.”

Skyla consiste en un dispositivo pequeño y flexible con forma de T que contiene 13.5 mg de una hormona progestina llamada levonorgestrel. El tamaño del cuerpo con forma de T de Skyla es de 28 x 30 mm, siendo el diámetro exterior del tubo de colocación de 3.8 mm. Debido a que la liberación de levonorgestrel se produce de forma lenta en el útero, solo pequeñas cantidades de esta hormona alcanzan el torrente sanguíneo. En los primeros 3 a 6 meses de uso de Skyla, las mujeres pueden experimentar períodos irregulares y un incremento en los días de sangrado, pudiendo sufrir sangrados intensos en estos primeros meses. El uso normal de Skyla disminuye estas irregularidades, aunque hay una pequeña posibilidad de que los períodos desaparezcan completamente. Skyla puede ser colocado por un ginecólogo en una única consulta y, aunque está pensado para un uso de larga duración de hasta 3 años, puede ser retirado en cualquier momento, siendo posible el embarazo inmediatamente después de la retirada del dispositivo.

“Investigaciones demuestran que casi el 50% de los

embarazos en los EE.UU. no son planeados, dato que hace hincapié en la necesidad de una mayor educación y acceso a métodos anticonceptivos eficaces”, dijo Anita L. Nelson, Médico y Profesora de obstetricia y ginecología en el Harbor-UCLA Medical Center de Torrance, California. Añade: “Skyla ofrece más del 99% de efectividad en la prevención del embarazo y puede ser apropiado para las mujeres que desean un método anticonceptivo que no tengan que tomar diariamente. Además, Skyla puede ser tomado por mujeres que hayan o no hayan tenido hijos, por lo que representa una opción nueva e importante para las mujeres que no desean quedar embarazadas por un período máximo de 3 años.”

La aprobación de Skyla está apoyada por los datos de un ensayo clínico de fase 3 multicéntrico, multinacional y aleatorizado realizado en 11 países de Europa, América Latina, EE.UU. y Canadá en 2884 mujeres de edad comprendida entre 18 y 35 años, de las cuales el 39% no habían tenido hijos previamente. Skyla fue bien tolerado en general, no presentándose acontecimientos inesperados adversos. Los resultados de este estudio fueron presentados en la 68ª reunión de la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva en San Diego, California, en octubre de 2012.

En diciembre de 2012, Bayer HealthCare concluyó con éxito el proceso de registro en Europa para este nuevo sistema anticonceptivo de liberación intrauterina de bajas dosis de levonorgestrel, y planea lanzarlo al mercado europeo bajo el nombre de “Jaydess”.

Enrique Calvo Gallardo
Instituto Teófilo Hernando (ITH)
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

INVESTIGADORES ESPAÑOLES DISEÑAN UNA VACUNA CONTRA EL ALZHEIMER

La lucha en la búsqueda de un tratamiento que consiga paliar los efectos degenerativos de la enfermedad de Alzheimer (EA) sigue avanzando. Hoy en día ya hay 36 millones de personas afectadas por esta enfermedad, pero serán el doble en apenas 20 años más. Y el coste del tratamiento por paciente y año, en España por ejemplo, ronda ya los 22.000 euros.

Para intentar frenar el gran avance de esta enfermedad degenerativa y, de momento, incurable, un equipo de científicos españoles se dispone a probar en humanos la primera vacuna contra la EA que ya ha demostrado su eficacia y seguridad en ratones transgénicos.

Además, esta vacuna (llamada técnicamente EB-101) ya ha conseguido también la primera patente para ser fabricada en Estados Unidos, pero todo depende

del resultado de los ensayos clínicos, que podrían comenzar en tres meses, como advierte el doctor Ramón Cacabelos, responsable de este proyecto pionero y director del Centro de Investigación Biomédica EuroEspes de A Coruña: “nuestra vacuna ofrece mayor eficacia y seguridad por ser la única con un proceso innovador diferente del resto. Así lo han evidenciado los ensayos en ratones portadores de las principales mutaciones genéticas responsables de la enfermedad en seres humanos”.

La vacuna diseñada por el equipo de doctor Cacabelos podría también duplicar la esperanza de vida de los pacientes y reducir un 30 por ciento el extraordinario gasto sanitario que supone ahora esta dolencia degenerativa.

La vacuna EB-101 ya ha funcionado en ratones, tanto como medida preventiva como terapéutica, porque, por un lado, previene esta enfermedad mental antes de que aparezca, pero, por otro lado, también reduce sus graves síntomas cuando el Alzheimer ya se ha desarrollado.

Se basa en activar el sistema inmune contra la proteína β -Amiloide, en concreto contra la variedad β -Amiloide 42. Estas proteínas se envuelven en liposomas que son los encargados de atenuar la respuesta inmune. Gracias al liposoma se facilita el transporte del antígeno y esto ayuda a que la respuesta sea más localizada. La vacuna, la cual habría que administrar en varias dosis y diferentes periodos, tendrá un triple efecto: En primer lugar que produciría una respuesta inmunológica que eliminaría las placas de β -amiloide en el caso de pacientes ya enfermos o impediría que se formaran en los pacientes sanos. El segundo efecto es que no aparecerían casos de meningoencefalitis y el tercero, que tampoco habría microhemorragias cerebrales. Estos dos últimos puntos fueron efectos adversos en ensayos clínicos realizados a mediados de la década pasada en voluntarios sanos y que no habían mostrado dichos efectos en animales de laboratorio.

Si se confirma su eficacia en seres humanos, los responsables médicos de esta vacuna anuncian que puede estar ya disponible en las farmacias en un plazo de seis a ocho años, aunque habría que invertir 10 millones de euros para su desarrollo. Sin embargo, según el Dr. Cacabelos, esta vacuna sólo podría aplicarse en la mitad de los casos de Alzheimer, y por lo tanto, hay que seguir investigando en este campo. De hecho, aparte de esta vacuna española, investigadores de Estados Unidos, Japón, China e Israel también están desarrollando sus propios proyectos.

Francisco Javier Martínez Sanz
Instituto Teófilo Hernando (ITH)
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

HUMIRA (ADALIMUMAB) ES LA PRIMERA TERAPIA BIOLÓGICA APROBADA EN EUROPA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN ACTIVA Y SEVERA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

La enfermedad de Crohn (EC) pediátrica es una patología crónica de tipo inflamatorio que afecta al tracto gastrointestinal, especialmente a nivel de íleon y primer tramo de intestino grueso. Cursa con síntomas tales como dolor abdominal, pérdida de peso y diarrea, y afecta en el mundo a 200.000 niños.

El pasado mes de noviembre, los laboratorios Abbott anunciaron en un comunicado de prensa la aprobación en Europa de HUMIRA (Adalimumab), primer fármaco biológico para el tratamiento de la EC pediátrica. Este tratamiento está dirigido a pacientes comprendidos entre los 6 y los 17 años con EC severa y activa que no respondan, sean intolerantes o presenten contraindicaciones frente al tratamiento convencional. HUMIRA, que ya presentaba hasta 8 indicaciones clínicas para el tratamiento de diferentes enfermedades inflamatorias, se convierte en el primer fármaco de terapia biológica aprobado para este tipo de pacientes en más de cinco años.

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano dirigido frente a $\text{TNF}\alpha$ neutralizando de este modo la respuesta biológica de esta citoquina pro-inflamatoria. La administración del fármaco a pacientes con EC produce una rápida disminución de los componentes de la fase aguda de la inflamación, como es el caso de la proteína C reactiva.

Este fármaco ha superado la Fase III del ensayo clínico (IMAGINE 1) en el cual se han evaluado dos dosis alternativas del tratamiento con el fin de inducir y mantener la remisión clínica de los pacientes de EC severa y activa pediátricos.

En declaraciones del doctor Jeffrey S. Adams (Jefe del departamento de Enfermedades Digestivas, Hepatología y Nutrición del Centro Médico Infantil de Connecticut) aseguró que la EC es particularmente difícil en la población pediátrica debido a que se trata de una enfermedad muy perturbadora, especialmente para estos pacientes que se encuentran en un estado clave tanto para su desarrollo físico como social. Es por ello que considera esta nueva terapia como una opción importante a tener en cuenta para el tratamiento de esta enfermedad crónica y debilitante.

Sin embargo, el tratamiento con HUMIRA también acarrea ciertos efectos adversos que es importante tener en consideración. Derivado de su mecanismo de acción, los pacientes que reciban este tipo de tratamiento presentan una mayor probabilidad de sufrir infecciones serias. Entre las infecciones graves se encuentra el riesgo de sufrir tuberculosis e infecciones por virus,

hongos y bacterias. Puesto que existen casos de fallecimiento por infecciones en pacientes tratados con HUMIRA es importante la monitorización así como el seguimiento sintomático de los pacientes durante la terapia para evitar/tratar las infecciones.

También es importante recordar que este medicamento, así como otros bloqueantes de $TNF\alpha$, incrementan el riesgo de desarrollar linfoma u otros tipos de cáncer. De hecho, algunos pacientes han desarrollado un tipo raro de cáncer denominado linfoma hepatosplénico de células T.

Otros posibles efectos secundarios graves derivados del tratamiento con HUMIRA incluyen la infección por hepatitis B en pacientes portadores del virus, reacciones alérgicas, problemas asociados al sistema nervioso, alteraciones sanguíneas, reacciones inmunes, alteraciones hepáticas, insuficiencia cardíaca o psoriasis.

En cualquier caso, la aprobación de esta terapia es esperanzadora al aportar nuevas posibilidades de tratamiento para los pacientes con esta patología. En declaraciones realizadas por John Medich (vicepresidente de la División de Desarrollo Clínico del Departamento de Inmunología de Abbott) afirmó que con la aprobación de este nuevo fármaco tanto pacientes como cuidadores tendrán acceso a una nueva terapia que les ayudará a manejar su enfermedad y que presenta la ventaja de poder ser administrada en sus domicilios. Así mismo, refuerza la larga trayectoria de compromiso que ha demostrado Abbott con los pacientes con enfermedades intestinales inflamatorias.

Elisa Navarro
Instituto Teófilo Hernando (ITH)
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

AMYVID (FLORBETAPIR F18) EN SOLUCIÓN INYECTABLE CONSIGUE LA APROBACIÓN EN LA UNIÓN EUROPEA PARA SU USO EN EL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO POR ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS CAUSAS

La enfermedad de Alzheimer (EA) constituye actualmente la demencia primaria neurodegenerativa más frecuente, y es una de las posibles causas del deterioro cognitivo. Al compartir muchos de los síntomas, el diagnóstico de la EA y otras causas de deterioro cognitivo puede resultar complicado.

Se ha estimado que 1 de cada 5 pacientes diagnosticados con EA durante la vida no presentan la patología de la enfermedad después de la autopsia. El correcto diagnóstico de la causa del deterioro cognitivo es importante porque se podrían evitar tratamientos innecesarios o potencialmente dañinos.

En la fisiopatología del Alzheimer se han implicado diversas alteraciones histopatológicas, entre las que cabe destacar una marcada atrofia de la corteza cerebral, con pérdida de neuronas corticales y subcorticales, la formación de las denominadas placas seniles, consistentes en acumulaciones de proteína beta-amiloide con degeneraciones neuríticas y ovillos neurofibrilares, compuestos de pares helicoidales de proteína tau hiperfosforilada.

Eli Lilly and Company y Avid Radiopharmaceuticals, subsidiaria propiedad de Lilly, han anunciado que la Comisión Europea ha aprobado Amyvid (Florbetapir F18), un radiofármaco que se une a las placas neuríticas de beta-amiloide. Este fármaco está indicado para pruebas PET (tomografía por emisión de positrones) y permitirá identificar la densidad de la placa beta-amiloide neurítica en el cerebro de pacientes adultos con deterioro cognitivo, en los que se está evaluando un posible diagnóstico de EA y otras causas de deterioro cognitivo.

El mayor beneficio que aportará este nuevo fármaco será la capacidad de evidenciar la ausencia de placas de beta-amiloide, lo que permitirá excluir la EA del diagnóstico. No siendo así al contrario, ya que actualmente no está establecida si la presencia de placas beta-amiloide en pacientes con deterioro cognitivo leve es predictivo de un posterior desarrollo de la EA, puesto que se han encontrado este tipo de placas en pacientes con otro tipo de enfermedades neurológicas, así como en personas de avanzada edad con una cognición normal.

Debido a que un escáner positivo por sí solo no es suficiente para diagnosticar a un paciente con problemas de memoria, Amyvid debe utilizarse en conjunción con la evaluación clínica, y hay que tener en cuenta que se pueden producir errores en la estimación de la densidad de placas neuríticas durante la interpretación de la imagen. Por tanto, las imágenes de Amyvid sólo deberían ser interpretadas por especialistas entrenados en la interpretación de imágenes PET con florbetapir (F18). Esta interpretación también debería realizarse sin conocer la historia clínica del paciente, ya que esto puede dar lugar a errores.

Al ser un radiofármaco, Amyvid contribuye a la exposición radiactiva del paciente, lo cual está asociado a un mayor riesgo en la aparición de cáncer. Por este motivo hay que procurar un manejo seguro del fármaco, para proteger a los pacientes y trabajadores de la salud de la exposición a la radiación no intencionada.

Carmen Pérez de Nanclares
Instituto Teófilo Hernando (ITH)
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

HUMIRA® (ADALIMUMAB) DE ABBOTT RECIBE LA APROBACIÓN DE LA FDA DE EE.UU. PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON COLITIS ULCEROSA (CU) MODERADA A SEVERA

HUMIRA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a los inmunosupresores.

La aprobación de HUMIRA supone el primer tratamiento aprobado para estos pacientes en más de siete años y el primer y único agente biológico autoadministrable para su uso en la CU. Humira ha conseguido su séptima indicación (CU) aprobada en los EEUU.

Abbott anunció en septiembre pasado que la FDA (Food and Drug Administration) de EE.UU ha aprobado HUMIRA® (adalimumab) para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) de moderada a severamente activa cuando otros medicamentos no han funcionado lo suficiente. Así y junto su aprobación para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada-severa, se convierte en un tratamiento aprobado para las dos enfermedades principales que componen la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

El mecanismo de acción de HUMIRA se basa en la inhibición del factor inhibidor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α). La aprobación para la CU representa la séptima indicación para este tratamiento en los EE.UU. y convierte a HUMIRA en el primer y único tratamiento biológico de auto-administración aprobado para su uso en esta enfermedad. Se desconoce si HUMIRA resulta efectivo en personas con CU moderada a severa que hayan perdido la respuesta o no podrían tolerar medicamentos anti-TNF. HUMIRA puede ser autoadministrado tras una adecuada formación para inyección y con un seguimiento médico adecuado.

“Es importante la necesidad médica no cubierta en esta población de pacientes, ya que no han visto un nuevo tratamiento en más de siete años”, dijo William J. Sandborn, MD, jefe de la división de Gastroenterología de la Universidad de California, San Diego. “Esta aprobación de la FDA es una buena noticia para los pacientes y profesionales de la salud que buscan alternativas para controlar la enfermedad.”

La CU es una enfermedad crónica que se caracteriza por la inflamación y ulceración de la mucosa del intestino grueso o colon. Se estima que alrededor de 700.000 personas en los EE.UU. tienen CU. De media, las personas son diagnosticadas en la Universidad de California a sus 30 años de edad, aunque la enfermedad puede surgir a cualquier edad. Los síntomas incluyen dolor abdominal, sangrado rectal, diarrea y una evacuación intestinal imprevisible y frecuente. Los síntomas de la

CU tienden a ir y venir, con períodos de remisión entre brotes. El tratamiento incluye medicamentos y cirugía.

También es importante que los pacientes con CU controlen adecuadamente su nutrición debido a que fluidos, nutrientes y electrolitos pueden perderse debido al sangrado rectal y diarrea. Además, el 25 por ciento de los pacientes con CU requieren cirugía durante el curso de la enfermedad.

“Desde la primera aprobación de la FDA de HUMIRA a finales de 2002, Abbott ha seguido investigando el tratamiento en distintas condiciones con el objetivo de poder administrar este tratamiento a más pacientes que pueden beneficiarse de él”, dijo John M. Leonard, MD, vicepresidente de Investigación y Desarrollo Farmacéutico Global de Abbott. “Esta aprobación subraya el compromiso de Abbott para la inversión y el avance de nuestros proyectos en beneficio de los pacientes con EII.”

La presentación de HUMIRA por Abbott fue apoyada por los resultados de dos estudios de fase 3: ULTRA 1, un estudio de 8 semanas, y ULTRA 2, un estudio de 52 semanas, los cuales incluyeron a pacientes adultos con CU activa moderada a severa a pesar del tratamiento simultáneo o con inmunosupresores (por ejemplo, corticosteroides, azatioprina o 6-mercaptopurina).

El criterio de valoración principal de ambos estudios fue la proporción de pacientes que lograron la remisión clínica en puntos específicos de tiempo (la semana 8 en el estudio ULTRA 1 y semanas 8 y 52 en el estudio ULTRA 2). La remisión se definió como una puntuación Mayo ≤ 2 y no subpuntuación individual > 1 . La puntuación Mayo se calcula basándose en subpuntuaciones de frecuencia de deposiciones, hemorragia rectal, evaluación global del médico y la endoscopia. En la dosis aprobada por la FDA, ambos estudios lograron sus objetivos primarios. Los resultados de seguridad de ambos estudios fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de HUMIRA y no se hallaron nuevas señales de seguridad.

Izaskun Buendía
Instituto Teófilo Hernando (ITH)
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)