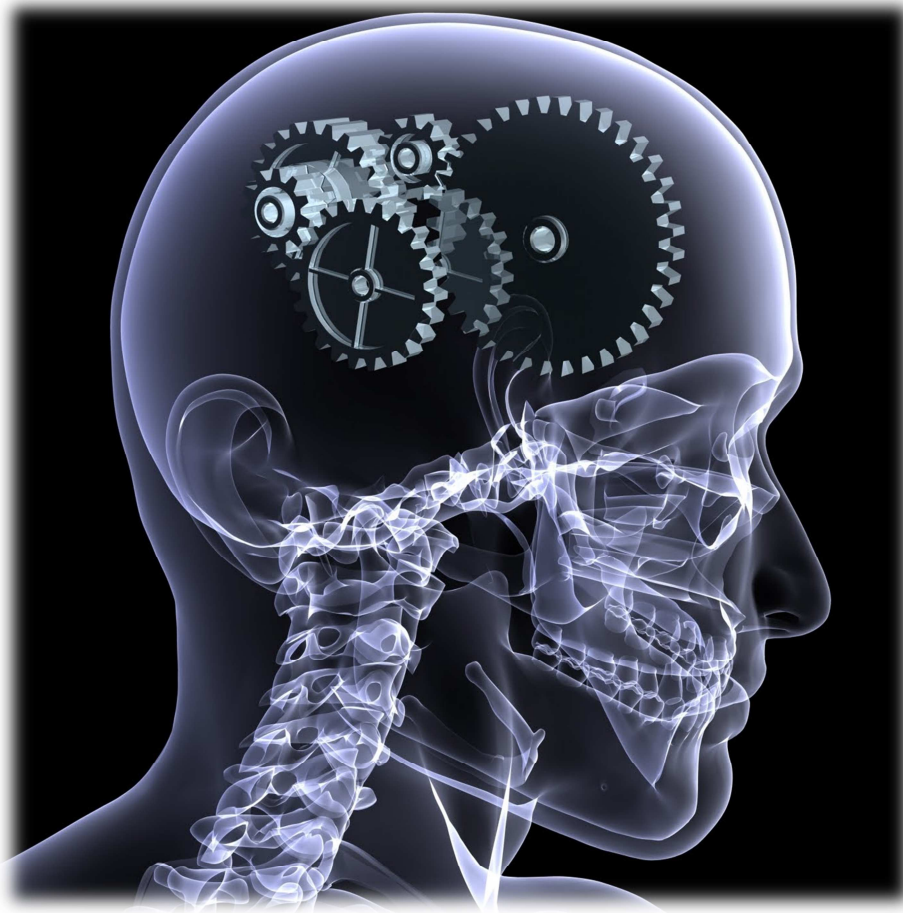


## ESTUDIOS CON EL ANTICUERPO MONOCLONAL *CRENEZUMAB* PARA LA ENFERMEDAD DE *ALZHEIMER*: RESULTADOS CONTRADICTORIOS

---



El miércoles, 16 de julio de 2014, la multinacional farmacéutica helvética [\*Roche Ltd.\*](#) [comunicó los resultados de su último estudio clínico](#) con un [anticuerpo monoclonal](#) para el tratamiento de la [enfermedad de Alöis Alzheimer](#). El medicamento, [Crenezumab](#), administrado a las dosis máximas permitidas a partir de los estudios de tolerancia, enlentece el declive de la capacidad mental en los estadios iniciales de la degeneración, pero no consigue retrasar la progresión de la [demencia de Alzheimer](#). Los resultados del ensayo clínico con *Crenezumab* se han hecho públicos en la [Alzheimer's Association International Conference](#), que ha tenido lugar en Copenhague, Dinamarca.

*Crenezumab* es, hasta ahora, el último intento de abordar el tratamiento de la enfermedad contrarrestando la [proteína amiloide- \$\beta\$](#) , cuyos depósitos extracelulares (placas *amiloides*) se consideran patognomónicos del proceso degenerativo. Todos los

fármacos que se han diseñado bajo esta misma premisa han fracasado en la fase de ensayo clínico.

Los equipos de investigación que persisten en este abordaje terapéutico (anticuerpos contra la proteína  $\beta$ -amiloide) sostienen que la falta de eficacia se podría solventar si se pudiesen administrar dosis de anticuerpo mucho más elevadas desde fases muy tempranas de la enfermedad. Entre estos científicos se halla *Carole Ho*, adscrita a *Genentech*, subsidiario de *Roche Ltd*, y vinculado al desarrollo inicial de *Crenezumab*.

*Carole Ho* ha declarado que el laboratorio, *Genentech*, no se ha decidido si se van a llevar a cabo ensayos clínicos adicionales, necesarios para solicitar la autorización del fármaco.

Otros expertos en la [enfermedad de Alzheimer](#), no vinculados con el estudio, tales como [Samuel E. Gandy](#), han declarado que los resultados son suficientemente aceptables para conseguir que *Crenezumab* pueda convertirse en medicamento. [*Samuel E. Gandy* es en la actualidad director del [Center for Cognitive Health](#), del [Mount Sinai Hospital](#), en *New York*].

El estudio con *Crenezumab* fue un ensayo clínico fase 2 que involucró 431 pacientes con [enfermedad de Alzheimer](#) en estadios leve o moderada. Los pacientes se distribuyeron de manera aleatoria en tres grupos, dos tratados con *Crenezumab* (uno a dosis bajas y otro a dosis altas), y un grupo placebo.

Al cabo de 73 semanas de seguimiento, los pacientes del grupo tratado con *Crenezumab* a dosis máximas lograron una disminución de su deterioro cognitivo del 16,8%, según la [escala de valoración ADAS-Cog12](#). Sin embargo, la diferencia con el grupo placebo no tuvo significación estadística. Un [análisis más pormenorizado de los resultados](#) mostró que en el grupo de pacientes con estadios menos avanzados de la enfermedad, se logró una reducción del 35,4% en el declive cognitivo.

No obstante, incluso cuando se administraban las dosis más elevadas de *Crenezumab* los efectos logrados no eran consistentes y reproducibles, usando las clásicas escalas de valoración de la funciones de actividad de la vida diaria.

*Crenezumab*, es un anticuerpo monoclonal (como se infiere del sufijo **-mab**, “**monoclonal antibody**”) adquirido por *Genentech* a una pequeña empresa farmacéutica helvética, [AC Immune](#). *Crenezumab* está diseñado para actuar como anticuerpo frente a la proteína  $\beta$ -amiloide (que constituye el antígeno). El concepto

teórico es simple: neutralizar la proteína  $\beta$ -amiloide, mediante la formación de complejos antígeno  $\leftrightarrow$  anticuerpo [*proteína  $\beta$ -amiloide*  $\leftrightarrow$  *Crenezumab*] que impiden la agregación de la proteína  $\beta$ -amiloide, alteración bioquímica que se considera factor desencadenante de la enfermedad de *Alzheimer*.

*Eli Lilly*, *Pfizer* y *Johnson & Johnson* han sufrido reveses durante los estudios clínicos fase 3 con sus respectivos anticuerpos monoclonales contra la proteína  $\beta$ -amiloide.

*Lilly* desarrolló [\*Solaneuzumab\*](#). No obstante los poco estimulantes resultados observados durante los ensayos clínicos fase 2, el laboratorio se ha embarcado en la realización de estudios clínicos fase 3, la última etapa antes de solicitar la autorización a la *Food and Drug Administration (F.D.A.)*.

La *F.D.A.* ha modificado sus criterios [reduciendo las exigencias para autorizar nuevos medicamentos contra la enfermedad de \*Alzheimer\*](#).

Según algunos expertos, los medicamentos contra la proteína  $\beta$ -amiloide podrían ser eficaces si se administrasen antes de que apareciesen los primeros síntomas; pero sería necesario un análisis anticipatorio que predijese el desarrollo de la enfermedad de modo indubitado.

*Crenezumab* se está estudiando en una población colombiana que vive en el área de Medellín, portadores de una mutación que elevada *penetrancia* en el desarrollo de la enfermedad de *Alzheimer* antes de la senectud. [El concepto de *penetrancia* (un anglicismo) es un parámetro que se usa para determinar en qué medida un determinado patrón genético o genotipo (tal como un gen que predispone a una enfermedad) se expresa fenotípicamente, esto es da lugar a la enfermedad entre los portadores].

Los resultados preliminares del estudio epidemiológico que se está llevando a cabo en Colombia estarán disponibles a finales del presente año, 2014, según [Andrea Pfeifer](#), responsable ejecutivo de *AC Immune*.

*Novartis AG* ha anunciado (julio 2014) que va a iniciar los estudios clínicos con dos de sus anticuerpos monoclonales en personas con elevado riesgo genético de padecer demencia de *Alzheimer*.

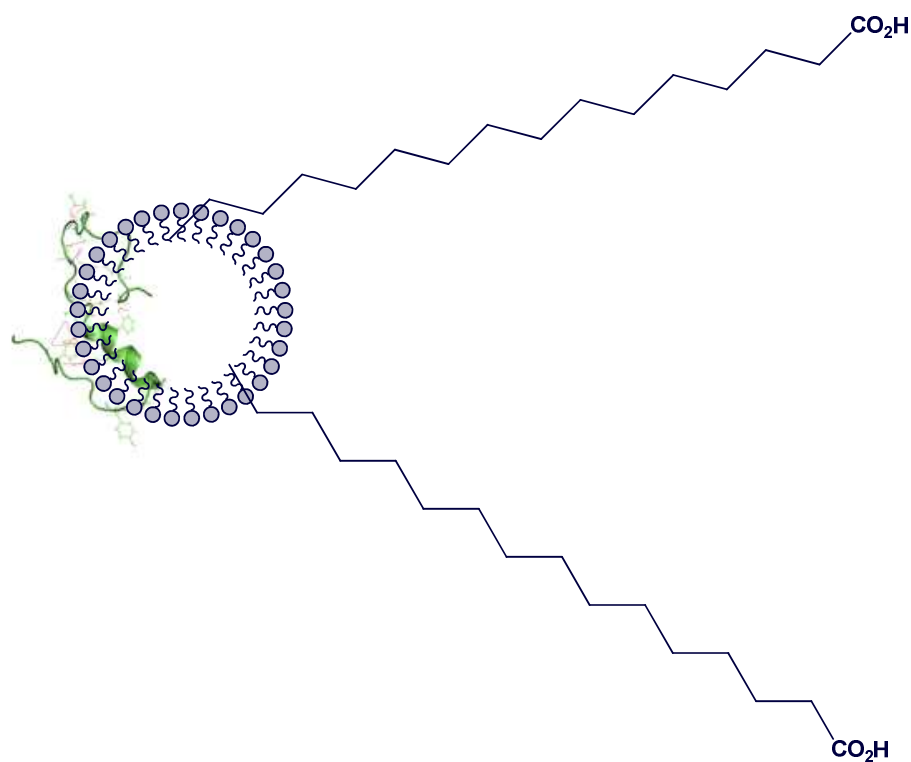
*Crenezumab* parece razonablemente seguro, haciendo factible la administración de dosis mucho más altas que las que se han usado en el ensayo clínico. El único efecto adverso importante fue un caso de *edema vasogénico*, una inflamación del cerebro.

Durante el estudio clínico fase 2 que motiva este artículo, 5 personas del grupo de estudio (tratado con *Crenezumab*) fallecieron; y no se produjeron decesos en el grupo placebo. Para valorar esta circunstancia hay que tener en cuenta que el número de personas incluidas en el grupo de estudio duplicaba al de aquellas que formaban parte del grupo placebo. Según los autores del estudio, los fallecimientos no estuvieron relacionados directamente con la propia enfermedad ni con el fármaco, *Crenezumab*.

## OTROS PRODUCTOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

---

### ACI-24 (*Active Alzheimer's Disease Immunotherapy*)



### VACUNA ACI-25: Liposoma con dos cadenas de ácido palmítico (hexadecanóico) y una cadena de proteína $\beta$ -amiloide

Se trata de una vacuna fabricada anclando proteína *Amiloide- $\beta$*  (abreviadamente *Abeta*) en una bicapa de liposomas con cuatro cadenas de ácido palmítico. Esta vacuna (ACI-24) está diseñada para estimular la producción de anticuerpos dirigidos contra la proteína *amiloide- $\beta$* , impidiéndose su agregación y deposición. Se espera que la vacuna consiga reducir el tamaño de las placas de proteína *amiloide* en crecimiento. El mecanismo de acción de ACI-24 es independiente de la respuesta inflamatoria dependiente de las células T.

### ACI-35 (Active Alzheimer's Disease Immunotherapy)

ACI-35 es una vacuna contra la proteína  $\tau$  (*tau*) que se halla actualmente (julio 2014) en ensayo clínico fase 1. Esta vacuna estimula el sistema inmune para la producción de anticuerpos contra la *proteína  $\tau$  hiper-fosforilada*. La *proteína  $\tau$  hiper-fosforilada* forma agregados intracelulares (*fibrillas neurofibrilares*) que, al aumentar de tamaño, terminan por destruir la neurona. ACI-35 parece no activar la inmunidad dependiente de las células T y, en consecuencia, no desencadena una respuesta inflamatoria que podría anular el beneficio potencial de la vacuna.

Zaragoza, a 24 de julio de 2014

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Farmacia Las Fuentes  
Florentino Ballesteros, 11-13  
50002 Zaragoza