

# Tendències

La lluita contra les malalties neurodegeneratives

Un anticòs demostra per primera vegada que és capaç de reduir l'acumulació de proteïna amiloide patològica al cervell

## ALZHEIMER

### Un fàrmac frena el declivi cognitiu

JOSEP CORBELLA  
Barcelona

**E**l fàrmac experimental aducanumab redueix els nivells de proteïna amiloide tòxica al cervell de persones que tenen Alzheimer però encara no han desenvolupat símptomes de demència. Aquesta reducció de proteïna amiloide s'acompanya d'un menor declivi cognitiu. En les dosis més altes que s'han estudiat, els símptomes fins i tot s'estabilitzen en lloc de continuar progressant.

Són resultats de l'estudi Prime, en el qual han participat 165 pacients dels Estats Units amb una mitjana d'edat de 72 anys. Si els resultats es confirmen en dos estudis més amplis que ja estan en curs, i en què participen 24 hospitals espanyols, obriran la via a tractar l'Alzheimer en fases inicials per evitar que degeneri cap a la demència. El termini per completar aquests estudis i aprovar la comercialització de l'aducanumab, o d'altres fàrmacs que s'estan desenvolupant contra la proteïna amiloide, s'estima entre sis i deu anys.

"Es la millor notícia que hem tingut en els 25 anys que fa que faig investigació sobre la malaltia d'Alzheimer", va declarar dimarts en una roda de premsa telefònica Stephen Salloway, neuròleg de l'hospital Butler de Providence (EUA) i coautor de l'estudi.

Els investigadors adverteixen que l'eficàcia de l'aducanumab encara no està demostrada. "Aquest era un estudi petit dissenyat per avaluar la seguretat [del fàrmac] i per detectar un efecte farmacològic sobre els nivells de beta-amiloide al cervell. L'assaig no tenia potència per detectar resultats clínics. Per tant, les dades cognitives han d'interpretar-se amb cautela", escriuen a la revista científica *Nature*, on aquesta setmana presenten els seus resultats.

"El pròxim pas és realitzar els assajos clínics de fase 3, en els quals participaran 2.700 pacients, per confirmar els beneficis cognitius i trobar la dosi òptima per a aquest fàrmac", va informar

a la roda de premsa Alfred Sandrock, director mèdic de la companyia Biogen de Massachusetts (EUA) i coordinador de l'estudi.

Es un detall significatiu que els resultats s'hagin presentat a *Nature* i no en una revista mèdica, que és on habitualment es publiquen els assajos clínics. La raó és que l'estudi Prime no només és important pels beneficis poten-

#### INVESTIGACIÓ EN CURS

**L'aducanumab, encara experimental, es podria aprovar en un termini d'entre sis i deu anys**

cial d'aquest fàrmac concret. També ho és perquè millora la comprensió de com s'origina i com progressa l'Alzheimer, la qual cosa pot afavorir el desenvolupament de nous i millors tractaments en el futur.

Concretament, l'estudi reforça l'anomenada hipòtesi amiloide (vegeu gràfic). Segons aquesta hi-

pòtesi, fins ara qüestionada, l'Alzheimer es desencadena per acumulacions anòmales de proteïna amiloide (o beta-amiloide) en el cervell.

Es tracta "d'un procés lent i insidiós que progressa durant uns vint anys sense causar símptomes", informa José Luis Molinuevo, director científic de Barcelona Beta, el centre d'investigació de la Fundació Pasqual Maragall, i responsable de la Unitat d'Alzheimer de l'hospital Clínic. Amb el temps, les acumulacions d'amiloide provoquen altres danys al cervell que minven progressivament les facultats cognitives. La demència, la manifestació més visible de l'Alzheimer, és la fase final d'aquest procés iniciat dècades abans. "Es una malaltia de joves que es manifesta en gent gran", declara Molinuevo.

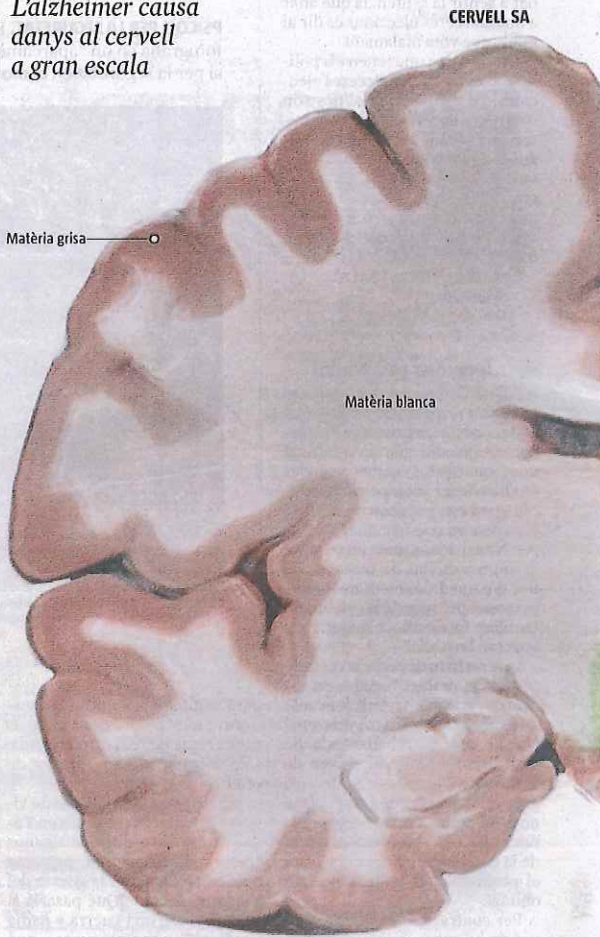
Si la hipòtesi amiloide és correcta, un fàrmac capaç de prevenir o eliminar les acumulacions d'aquesta proteïna al cervell hauria de ser capaç de frenar la progressió de l'Alzheimer si s'administra en fases primerenques del procés. És el que s'ha observat ara per primera vegada amb l'aducanumab.

"Puc imaginar un futur en què es tractarà les persones abans que tinguin símptomes, igual que avui es fa de manera preventiva amb el colesterol abans que causi una malaltia cardíaca", va declarar Alfred Sandrock a la roda de premsa.

L'aducanumab s'ha desenvolupat a partir d'un anticòs que el cos humà produeix contra les acumulacions de proteïna amiloide. Segons els resultats presentats a *Nature*, quan l'anticòs s'administra com a fàrmac per via endovenosa, arriba fins al cervell i ataca de manera selectiva les formes patològiques de la proteïna amiloide. En canvi, és inno- cu per a les formes sanes de la proteïna.

"Es la primera vegada que un fàrmac demostra que és capaç de reduir l'amiloide cerebral patològica i a més oferir una millora cognitiva", destaca Alberto Lleó, cap de la Unitat de Memòria de l'hospital de Sant Pau, que adverteix que els resultats cognitius s'han d'interpretar com a preliminars.

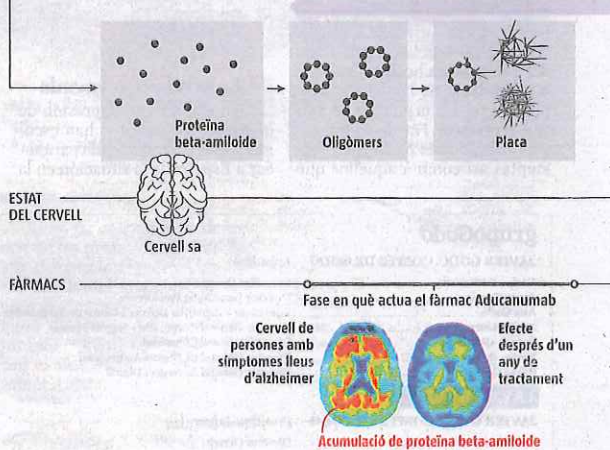
L'Alzheimer causa danys al cervell a gran escala



#### La nova investigació reforça la hipòtesi amiloide

Aquesta hipòtesi, fins ara qüestionada, afirma que l'acumulació de proteïna beta-amiloide al cervell desencadena la malaltia d'Alzheimer

- |  |   |  |
|--|---|--|
| <p><b>FASES DE L'ALZHEIMER</b></p> <p>1. Un cervell sa conté unes petites proteïnes anomenades beta-amiloïdes. La seva funció exacta en el cos humà es desconeix</p> | <p>2. En algunes persones, les proteïnes s'agrupen. Primer formen molècules més grans anomenades oligòmers...</p> | <p>...i després formen fibrilles i plaques</p> |
|--|---|--|



FONT: Nature

**UN PROBLEMA GLOBAL DE SALUT PÚBLICA**

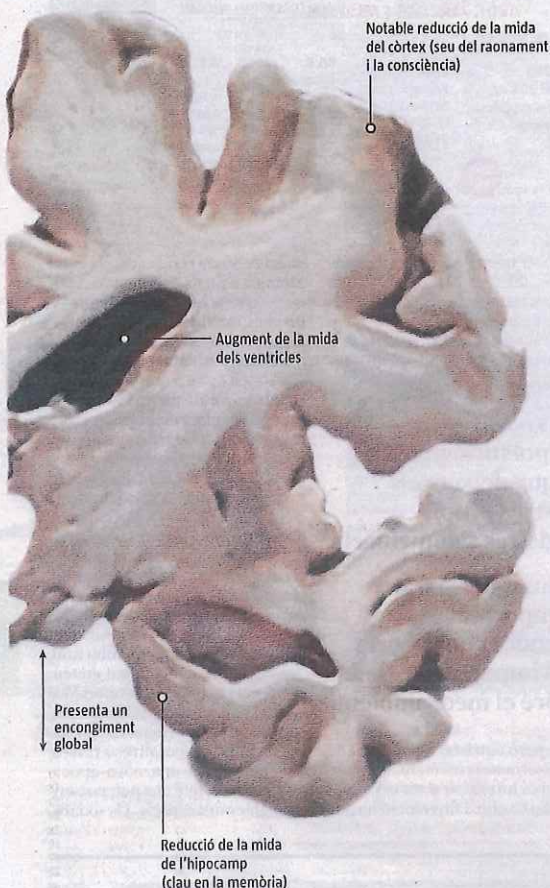
**30 milions de casos**  
Entre 29 i 33 milions de persones viuen amb Alzheimer al món, segons l'OMS

**Primera causa de demència**  
Dos de cada tres casos de demència es deuen a l'Alzheimer; la segona causa són els ictus

**Més casos en el futur**  
L'OMS estima que el nombre de persones amb demència augmentarà dels 47 milions actuals a 75 milions el 2030 i 135 milions el 2050

**Cost econòmic**  
El cost econòmic global de la demència ascendeix a un 1% del producte interior brut mundial, segons un càlcul de l'OMS

**CERVELL AMB ALZHEIMER AVANÇAT**



El fàrmac s'ha assajat al llarg d'un any en pacients diagnosticats d'Alzheimer amb deteriorament cognitiu lleu o demència lleu. En tots ells, s'ha confirmat amb un escàner cerebral la presència de plaques d'amiloide. Els participants s'han dividit en quatre grups que han rebut dosis diferents d'aducanumab mitjançant una injecció mensual i un cinquè grup que ha rebut placebo.

Els resultats mostren que com més gran és la dosi del fàrmac més es redueix la quantitat de beta-amiloide nociva en el cervell. Aquest efecte comença a ser visible a l'escàner sis mesos després d'iniciar el tractament i s'amplifica en els mesos següents fins al punt que, en acabar l'estudi, amb prou feines quedaven plaques d'amiloide en els pacients que van rebre les dosis més altes. "Un

**OPTIMISME**  
**"És la millor notícia que hem tingut en 25 anys" en Alzheimer, declara un investigador**

**POBLACIÓ DIANA**  
**Els resultats positius s'han observat en pacients amb símptomes lleus**

efecte d'aquesta magnitud [sobre l'amiloide] no té precedents", va declarar a la roda de premsa Roger Nitsch, investigador de la Universitat de Zuric (Suïssa) i coautor de l'estudi.

Així mateix, com més gran és la dosi del fàrmac, més es frena el deteriorament cognitiu dels pacients. Aquest efecte comença a manifestar-se un any després d'iniciar-se el tractament. "Si aquests resultats es confirmen, indicaria que l'Alzheimer es pot tractar quan ja s'ha iniciat la fase de demència, la qual cosa suposaria un avenç conceptual rellevant", assenyala Alberto Lleó.

La companyia Biogen ja ha iniciat dos assajos clínics internacionals, anomenats Engage i Emerge, per confirmar els efectes de l'aducanumab. Els assajos clínics, en els quals participen tant l'Hospital Clínic com el de Sant Pau, estan actualment en fase de reclutament de voluntaris d'entre 50 i 85 anys que han de tenir diagnòstic d'Alzheimer amb símptomes lleus. Els voluntaris rebran injeccions mensuals d'aducanumab o placebo al llarg d'un any i mig. La presentació dels resultats finals dels dos estudis està prevista per al 2022.

Biogen ha optat per realitzar dos assajos i no un de sol perquè "volem assegurar-nos que, si el fàrmac funciona, serà aprovat", informa Alfred Sandrock, que també és vicepresident de la companyia. "Hem tingut reunions amb reguladors de tot el món per estar segurs que l'aducanumab estarà a l'abast dels pacients si els resultats són positius".

*Un model d'atenció en auge ensenya els cuidadors a connectar amb el malalt tal com està*

# Buits de paraules, plens d'emocions

**ANA MACPHERSON**  
Barcelona

**D**es que tinc això ja ningú no em parla de futbol", es queixava un home amb Alzheimer incipient. Sempre li havia agradat. Molt. Però els seus amics ja no sabien com adreçar-se a ell: "No saben de què parlar amb mi". Així que aquella passió comuna del futbol havia desaparegut de la seva vida. És una cosa que els passa a moltes persones amb Alzheimer, perquè per als seus familiars i amics probablement s'ha convertit en un desconegut i ja no saben com connectar-hi, de què parlar.

Hi ha un model d'acompanyament a les persones amb demència que, encara que no és nou, s'està estenent com una fórmula innovadora de millorar la qualitat de vida de malalts i cuidadors que pretén precisament que els que s'ocupen de l'afectat -cuidadors, parelles, familiars implicats- iniciïn una relació nova amb ell basada en aquella nova realitat. "Intentem deixar de lluitar contra la malaltia i donar-li en canvi un sentit a la vida d'aquella persona, que potser ja no parli ni llegeixi, però en la qual romanen les emocions, els desitjos. Si els altres hi connecten, serà una manera de tornar-la la seva identitat", explica la psicòloga Elena Fernández, membre d'Alzheimer Catalunya, una fundació formada per professionals que promou aques-

terpretar-ho d'una altra manera: potser està buscant alguna cosa. Si l'acompanyem és possible que se senti a gust, reconegut, identificat, i estarà millor. Nosaltres també. Es tracta de millorar la qualitat de vida d'aquella etapa diferent", explica Elena Fernández. Als ulls del cuidador, del familiar, tot és deteriorament i pèrdua. "Aquest acompanyament col·locant-se al seu nivell és una oportunitat de tornar a relacionar-se".

**A Espanya viuen unes 600.000 persones amb Alzheimer i el 80% està a càrrec de familiars**

En una sessió amb un grup de pacients i familiars es rememoraven les relacions personals. I es va representar un casament. "Un se'nyor que no deia mai res es va aixecar en sentir la marxa nupcial, va agafar el ram de flors, l'hi va lliurar a la seva dona i cuidadora i li va fer un petó. Sense paraules, però sabia què volia dir-li".

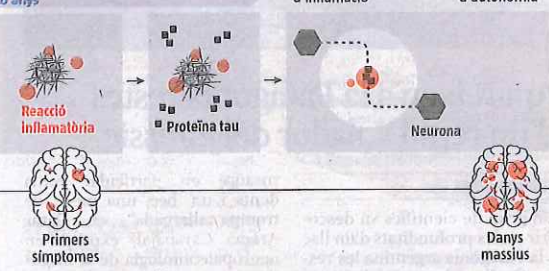
A aquesta manera d'acompanyar els que tenen Alzheimer "ens falta evidència científica, hi ha molt pocs estudis i no tenim manera de demostrar que això funciona, però amb la limitació que suposa la mera observació tenim la certesa d'alleujar tensions, millorar la qualitat de vida i contribuir a trencar l'estigma de la demència".

A Espanya es calcula que hi ha actualment 600.000 persones amb Alzheimer o una altra demència, i el 80% són a casa a càrrec d'un familiar que li dedica una mitjana de 15 hores diàries. Un estudi dut a terme per la Fundació Maragall i l'Obra Social La Caixa demostrava fa uns mesos que la teràpia de grup a cuidadors va millorar significativament l'ànim i la salut dels qui s'ocupen full time d'aquests pacients.

"Entre altres exercicis els ensenyem a passar 10 minuts parlant d'una altra cosa que no sigui la malaltia i els seus malalts", explica la neuropsicòloga Anna Brugulat, de la Fundació Maragall. En el grup van aprendre a mirar-se uns minuts, a descobrir si tenen al voltant algú que pot ajudar-los, a tenir consciència de les seves pròpies necessitats.

Es calcula que passen al voltant de vint anys entre les primeres acumulacions anòmalas de proteïna beta-amiloide i l'aparició dels primers símptomes de la malaltia

- Les fibril·les i plaques de beta-amiloide provoquen reaccions inflamatòries nocives al cervell
- Per raons que es desconeixen, aquest procés porta a acumulacions anòmalas de la proteïna tau
- Les connexions entre neurones deixen de ser funcionals i les neurones afectades poden morir, la qual cosa exacerba les reaccions nocives d'inflamació
- L'acumulació de danys en el cervell porta al declivi cognitiu i la pèrdua d'autonomia



Hi ha fàrmacs en desenvolupament contra la proteïna tau per atacar el procés de l'Alzheimer en aquesta fase, quan ja provoca símptomes

**La tècnica es basa a observar i interpretar què satisfà el pacient i això ajuda a tornar a relacionar-s'hi**

tes noves maneres de relacionar-se amb la malaltia.

"No li doni llibres, ja no llegeix, li agradava molt però ja no pot. No val la pena". És un comentari freqüent entre els fills de malalts. "Però potser que l'objecte, aquest que tantes vegades el va fer gaudir, li doni satisfacció ensi mateix, encara que no l'obri. Cal provar, observar", explica la psicòloga. El mateix passa amb el deambular. "Solem pensar que la seva demència el fa anar d'un costat a l'altre sense saber on va. Però cal in-