

Tendències

Les fronteres de la biomedicina

JOSEP CORBELLA
Barcelona

Un fàrmac àmpliament utilitzat per al tractament de l'asma, el popular salbutamol (o Ventolin), pot obrir la via a prevenir el parkinson i a millorar-ne el tractament, segons una investigació liderada per l'Escola de Medicina de Harvard (EUA) que es presenta aquesta setmana a la revista *Science*. Els autors del treball han demostrat que el fàrmac contraresta una proteïna anomenada alfa-sinucleïna, que està considerada la principal sospitosa de causar i fer progressar la malaltia.

En una altra investigació presentada aquesta setmana, un equip de la Universitat de Kyoto (Japó) ha obtingut neurones al laboratori a partir de cèl·lules mare i les ha implantat amb èxit al cervell de macacos menjacrancs, una espècie de primats del sud-est asiàtic. Segons els resultats publicats a *Nature*, el tractament ha alleujat símptomes de la malaltia i no ha causat cap efecte secundari significatiu en els dos anys posteriors a la intervenció. En aquest cas, s'ha restaurat un neurotransmissor anomenat dopamina que, quan falta, causa els símptomes més característics del parkinson, com ara moviments involuntaris.

Les dues investigacions estableixen les bases per assajar els

ESTUDIS EN PACIENTS

Les investigacions estableixen les bases per provar les teràpies en persones

tractaments en pacients. "Esperem poder iniciar un assaig clínic a finals del 2018", declara per correu electrònic Jun Takahashi, director de la investigació basada en cèl·lules mare.

També Clemens Scherzer, director de la investigació basada en fàrmacs, declara que "estem treballant de cara a fer assajos clínics", tot i que sense precisar quan començaran.

"Són investigacions complementàries que se centren en les dues molècules principals involucrades en la malaltia", destaca Maria Josep Martí, coordinadora de la unitat de parkinson de l'hospital Clínic de Barcelona. Actuar sobre l'alfa-sinucleïna podria frenar la progressió de la malaltia "si es confirma la hipòtesi que aquesta proteïna és responsable de la seva progressió". Actuar sobre la dopamina amb implants neuronals podria millorar el control dels símptomes. Però Martí adverteix que encara és massa aviat per saber si aquestes teràpies seran eficaces i segures.

El tractament del parkinson s'ha basat els últims 50 anys a restituir la dopamina al cervell amb el fàrmac levodopa, un avenç que va canviar la vida dels pacients i que va rebre el premi Nobel de Medicina el 2000. Tot i això, el parkinson progressa fins i tot en persones

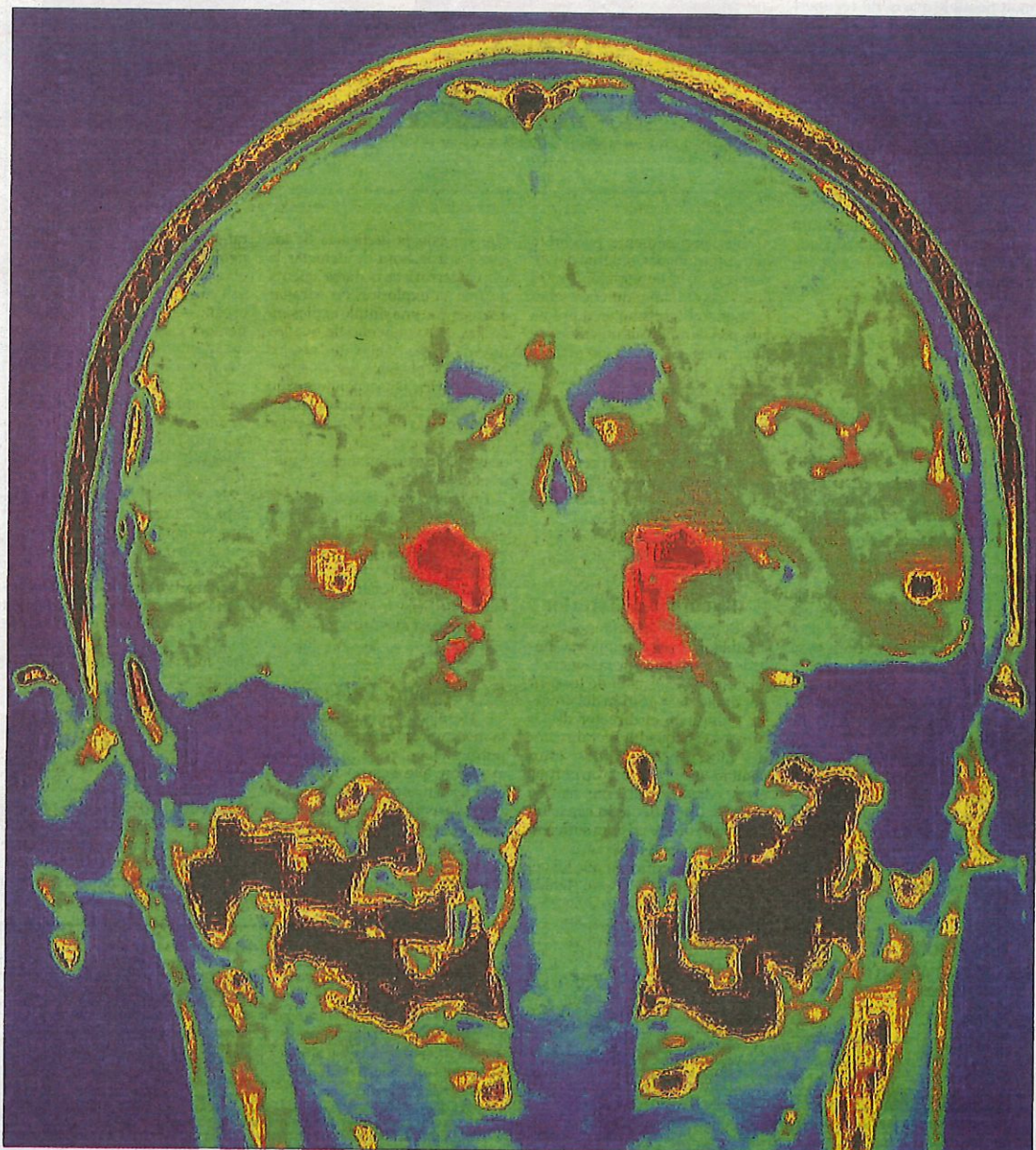
Noves esperances contra el parkinson

- Un grup de metges de Harvard descobreixen que un fàrmac de l'asma pot frenar la malaltia
- Científics del Japó assagen amb èxit un implant de neurones al cervell de macacos

tractades amb levodopa i el déficit de dopamina no explica tots els seus símptomes. Aquestes observacions suggereixen que les alteracions de la dopamina no són la causa del parkinson sinó una de les seves conseqüències.

El descobriment que la majoria de pacients presenten acumulacions anòmales d'alfa-sinucleïna al cervell ha suggerit que aquesta proteïna sí que en podria ser una causa. A més, a les famílies on es concentren més casos de parkinson s'han identificat alteracions genètiques que provoquen un excés d'alfa-sinucleïna. Això ha portat companyies farmacèutiques a buscar molècules per eliminar l'alfa-sinucleïna del cervell.

Els investigadors de l'Escola de Medicina de Harvard han optat per una estratègia diferent i han



Ressonància magnètica del cervell d'una persona amb parkinson; en vermell, la substància negra, on es perden neurones que segreguen dopamina

BSP / GETTY

**LES DADES
EPIDEMIOLÒGQUES
DEL PARKINSON**

Nombre de casos
S'estima que al món hi ha uns set milions de persones amb parkinson

Nombre de morts
La quantitat de morts atribuïdes al parkinson va ser de 117.400 l'any 2015

Gent gran
Un 1% de la població de més de 60 anys té parkinson. En majors del 80 anys, la xifra és del 4%. Una minoria de casos comença abans dels 50 anys.

Malaltia comuna
És la segona malaltia neurodegenerativa més freqüent després de l'alzheimer

buscat fàrmacs, no que eliminin l'alfa-sinucleïna quan ja s'ha acumulat sinó que impedeixin que s'acumuli des del principi. Aquests fàrmacs, argumenten, podrien ser útils per evitar que la malaltia progressi des del moment que es diagnostica.

Per buscar-los, han analitzat més de 1.100 medicaments ja aprovats per a altres malalties per veure si algun té algun efecte sobre l'alfa-sinucleïna. Han descobert que els anomenats agonistes del receptor beta-2 adrenèrgic contraresten aquesta proteïna. El més popular de tots és el salbutamol, que es recepta per a l'asma.

Després de revisar dades de quatre milions de persones de Noruega en una col·laboració amb la Universitat de Bergen, els investigadors han calculat que el risc de

reixeria un premi Nobel. Però caldrà fer assajos clínics per comprovar fins a quin punt aquesta estratègia és útil per als pacients", declara Oriol de Fàbregues, investigador clínic especialista en parkinson del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VIHR).

L'equip de la Universitat de Kyoto, per la seva banda, ha explorat la possibilitat de restaurar part de les neurones que el parkinson destrueix. A diferència d'altres grups d'investigació que defensen implantar cèl·lules mare directament al cervell, Takahashi i el seu equip han optat per manipular les cèl·lules mare per obtenir al laboratori neurones que produeixin dopamina. Han treballat amb cèl·lules mare iPS -és a dir, no obtingudes d'embrions-. Com que s'implanten neurones i no cèl·lu-

Els EUA aproven la primera teràpia gènica de la leucèmia

El tractament tindrà un cost inicial de 400.000 euros

J. CORBELLA Barcelona

L'Agència d'Aliments i Fàrmacs (FDA) dels Estats Units ha autoritzat una innovadora teràpia contra la leucèmia que suposa un canvi de paradigma en el tractament del càncer però que té un preu tan alt que podria limitar-ne l'ús.

La teràpia, anomenada CAR-T, es basa en cèl·lules immunitàries dels mateixos pacients. Concretament, en els anomenats limfòcits T, que tenen el potencial d'atacar els tumors.

S'obté una petita quantitat d'aquestes cèl·lules, que circulen per la sang. Es modifiquen genèticament al laboratori perquè reconguin les cèl·lules canceroses específiques de cada pacient. Es fan proliferar, de manera que s'obté una gran quantitat de limfòcits T dissenyats per atacar el càncer. I es transfonen a la sang del pacient.

La teràpia es va assajar per primera vegada fa cinc anys en una nena dels EUA que tenia leucèmia limfoblàstica aguda -la principal causa de mort per càncer en menors-. La nena, que no tenia cap altra opció de tractament, es va curar i no ha tingut recaïgudes.

A diferència d'altres tractaments del càncer, la nova teràpia s'elabora de manera personalitzada per a cada pacient. També a diferència d'altres teràpies, es basa a modificar cèl·lules genèticament. I en lloc de requerir múltiples dosis al llarg de mesos, amb una única injecció de limfòcits cultivats en laboratori n'hi ha prou.

"Estem entrant en una nova frontera d'innovació mèdica en què tenim la capacitat de reprogramar les cèl·lules d'un pacient per atacar un càncer mortal", ha declarat en un comunicat Scott Gottlieb, president de la FDA.

La nova teràpia, desenvolupada inicialment per investigadors de la Universitat de Pennsilvània (EUA) i comercialitzada per la companyia Novartis, només s'ha autoritzat ara per ara per al tractament de la leucèmia limfoblàstica aguda en persones de fins a 25 anys. En aquest col·lectiu ha estat eficaç en el 83% dels casos.

Però la mateixa estratègia pot resultar eficaç en altres càncers. "Obre la porta a una revolució en

els tractaments", destaca Álvaro Urbano, director del departament d'hematologia i oncologia de l'hospital Clínic. "Preveiem que pot funcionar bé en limfomes, perquè tenen una diana específica que els limfòcits T poden reconèixer, i també en altres càncers com el mieloma múltiple". Així mateix, hi ha investigacions en curs per explorar el seu potencial en

càncers més comuns.

La companyia Novartis ha fixat el preu inicial del tractament en 475.000 dòlars (400.000 euros) per pacient. En els casos en què no sigui eficaç, que previsiblement seran una minoria, la companyia s'ha compromès a no cobrar el tractament.

Novartis calcula que unes 600 persones l'any rebran la teràpia

COM ES PROPAGA EL PARKINSON AL CERVELL

La causa de la malaltia de Parkinson es desconeix

⑤ CÒRTEX

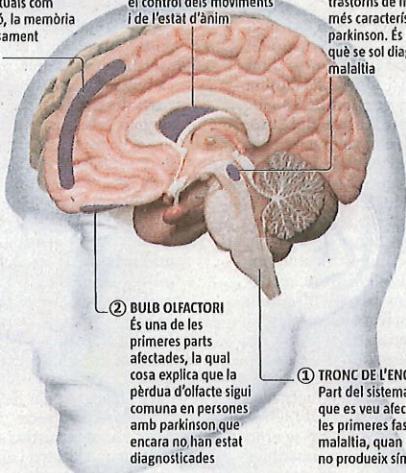
En fases avançades de la malaltia es veu afectada la part més externa del cervell, que controla funcions intel·lectuals com l'atenció, la memòria i el pensament racional

④ COS ESTRIAT

Les neurones de la substància negra que produeixen dopamina estan connectades amb el cos estriat, que -entre altres funcions- participa en el control dels moviments i de l'estat d'ànim

③ SUBSTÀNCIA NEGRA

Seu de les neurones que produeixen dopamina. Quan s'han destruït més del 60% d'aquestes neurones, comencen els trastorns de moviment més característics del parkinson. És la fase en què se sol diagnosticar la malaltia



② BULB OLFACTORI

És una de les primeres parts afectades, la qual cosa explica que la pèrdua d'olfacte sigui comuna en persones amb parkinson que encara no han estat diagnosticades

① TRONC DE L'ENCÈFAL

Part del sistema nerviós que es veu afectada en les primeres fases de la malaltia, quan encara no produeix símptomes

FONT: Hospital Clínic / Hospital Vall d'Hebron

LA VANGUARDIA

DADES EPIDEMIOLÒGQUES

Els asmàtics tractats amb Ventolin tenen un risc un 34% més baix de parkinson

AMB CÈL·LULES MARE

L'equip japonès basa la seva teràpia en neurones obtingudes a partir de cèl·lules iPS

contreure parkinson és un 34% més baix entre els qui es mediquen amb salbutamol que en la resta de la població. En canvi, els qui prenen propranolol, que té l'efecte oposat sobre l'alfa-sinucleïna, tenen un risc el doble d'alt.

"Si a partir d'aquestes observacions s'aconsegueix frenar la progressió de la malaltia, també me-

les mare, es redueix el risc teòric que es formin tumors.

Cap dels onze macacos en els quals s'ha assajat el tractament no ha tingut cap tumor cerebral després de dos anys. Els animals, que tenen un trastorn equivalent al parkinson, han millorat pel que fa a mobilitat. Així mateix, s'ha comprovat per resonància magnètica que les neurones han arrelat al cervell. "Aquest és el primer estudi que mostra que neurones humanes derivades de cèl·lules mare són eficaçes i segures en un model primat de malaltia de Parkinson", declara Takahashi.

L'assaj clínic que l'equip de la Universitat de Kyoto iniciarà l'any vinent es durà a terme en "pacients que es troben en una fase intermèdia de la malaltia". Segons Takahashi, "per als que estan en fases inicials ja disposem de bones teràpies; i per als que estan en fases avançades, el trasplantament de neurones arriba massa tard".



Emily Whitehead, la primera pacient tractada amb cèl·lules CAR-T fa 5 anys

L'hospital Clínic inicia el seu assaig en pacients

■ L'hospital Clínic de Barcelona ha començat aquest estiu el seu propi estudi de tractament de la leucèmia limfoblàstica aguda amb cèl·lules CAR-T. Segons va informar ahir Álvaro Urbano, "els primers pacients ja han rebut el tractament, tot i que encara és aviat per presentar resultats". El projecte s'ha pogut finançar en gran part gràcies al projecte Ari, posat en marxa gràcies a la iniciativa d'una jove pacient de leucèmia de l'hospital.

als EUA mentre estigui restringida a la leucèmia limfoblàstica aguda. com que es tracta d'una malaltia infreqüent, "tindrà un cost assumible per a la sanitat dels països desenvolupats", diu Urbano.

Però a mesura que les cèl·lules CAR-T demostrin la seva eficàcia en altres tipus de càncer, com esperen oncòlegs i hematòlegs, el cost total per als sistemes sanitaris pujarà. A propòsit d'aquesta qüestió, en una roda de premsa telefònica, un directiu de Novartis va respondre dimecres que els trasplantaments de medul·la òssia per al tractament de la leucèmia són encara més costosos als EUA.

"Per descomptat, hem de parlar del cost des d'una perspectiva nacional. Però si tinc un pare amb un fill malalt al davant, i tinc una oportunitat de salvar-lo, ho faré", ha declarat Kevin Curran, oncòleg pediàtric de l'hospital Memorial Sloan-Kettering de Nova York, a l'agència Reuters.