

## LMTX: una nova arma contra l'Alzheimer?

Alguns científics el defineixen com un esdeveniment històric; per a altres representa esperança, una promesa, una solució. Després d'anys d'investigació, plena de fracassos i pocs avenços, l'empresa biotecnològica TauRx ha completat els assajos clínics en fase III d'un fàrmac contra l'Alzheimer: LMTX.

### El que s'amagava darrere la foscor

L'Alzheimer és una malaltia neurodegenerativa, és a dir, implica una **pèrdua progressiva de l'estructura o funció de les neurones** que condueix a la seva mort. Cursa amb **trastorns de la conducta i deteriorament cognitiu**; inicialment es donen petites pèrdues de memòria que es poden confondre amb efectes de l'edat o l'estrès. No obstant, en les fases més avançades el malalt és **completament dependent dels seus cuidadors** i pot presentar agressivitat, apatia i pèrdua de la parla. Avui dia el tractament és simptomàtic (orientat a alleugerir els símptomes) i la malaltia es considera **incurable i terminal**.

### Patogènia de l'Alzheimer

Tot i que encara falta evidència científica, existeixen diverses hipòtesis sobre la causa de la malaltia. D'una banda, es creu que es basa en un **dèficit del neurotransmissor acetilcolina**, especialment en àrees associades a la memòria i l'aprenentatge.

D'altra banda, trobem la **teoria de la cascada amiloide**: en tot cervell existeix el pèptid  **$\beta$ -amiloide** o A $\beta$ , que pot tenir dues formes: 40 o 42. A $\beta_{42}$  és més propensa a formar agregats i per això és tòxica per a les neurones. S'ha observat una **major proporció d'aquesta isoforma** en pacients amb Alzheimer, que en precipitar constitueix les anomenades **plaques senils** a l'exterior de les neurones, les quals es trenquen.

Al cervell també hi ha la **proteïna Tau**, que habitualment estabilitza l'estructura de les neurones en unir-se a components del seu citoesquelet (l'esquelet de la cèl·lula). No obstant, en l'Alzheimer s'hiperfosforila (és a dir, té nombrosos grups fosfat, PO $_4^{3-}$ ), de manera que se separa del citoesquelet i forma agregats, o **cabdells neurofibril·lars**, a l'interior de les neurones, cosa que comporta la **mort neuronal**.<sup>1</sup>

### Parlem d'estadística

Les xifres ho diuen tot: només a Catalunya es diagnostiquen **12.000 casos d'Alzheimer cada any**.<sup>2</sup> De les més de 75.000 persones amb demència a aquest territori, en la majoria de casos es tracta d'Alzheimer. Alguns estudis revelen una prevalença del 19% entre els 75 i els 84 anys, i del 42% a partir dels 84 anys. D'altres preveuen que, si l'any 2013, 44 milions de persones tenien Alzheimer, **el 2050 la prevalença s'haurà triplicat i el nombre absolut, quadruplicat**.

Per tant, es tracta d'una malaltia amb un **gran impacte social i sanitari**.

### Un bri d'esperança

Diversos estudis demostren una **forta correlació** entre la **quantitat d'agregats de la proteïna Tau** i el **grau d'incapacitació cognitiva**.<sup>4</sup> L'empresa TauRx Therapeutics (de la Universitat d'Aberdeen, Escòcia) ha desenvolupat un nou fàrmac per intentar tractar aquesta malaltia: **LMTX** o **Rember**. Ja es troba en fase III, la qual cosa significa que ha passat els estudis sobre tolerabilitat, seguretat i l'interval de temps en què s'hauria



Gràfic 1. Evolució mundial del nombre de casos d'Alzheimer<sup>3</sup>

d'administrar, en un grup experimental petit (fase I) i els estudis sobre l'eficàcia i la seguretat (fase II, administrant-lo en grups més nombrosos de malalts). En la fase III es busca confirmar l'eficàcia comparant-la amb altres tractaments o placebos. És la fase prèvia a la legalització de la seva comercialització, la qual cosa representa una notícia esperançadora per a moltes famílies.

El mecanisme d'acció d'aquest fàrmac és una novetat. Segons els investigadors, és un **inhibidor de l'agregació de Tau**: s'uneix a aquesta proteïna i evita la formació dels cabdells. Per tant, comprovada la seva eficàcia ajudaria a impedir la mort cel·lular que causen aquests agregats i retardar l'evolució de la malaltia.

### **Estudi de l'eficàcia**

Per tal d'analitzar els efectes de LMTX, es van realitzar 2 assajos clínics. En el primer (fase II) es van reclutar **891 pacients** de 70,6 anys de mitja, amb Alzheimer lleu o moderat. Es van separar en tres grups: tractats amb LMTX a dosi baixa, LMTX a dosi alta o amb placebo, durant 15 mesos. La majoria de pacients també rebien altres formes de tractament de la malaltia ja aprovades; es va observar que només els que no havien provat altres fàrmacs van mantenir intactes les seves funcions cognitives durant l'assaig.<sup>5</sup>

En el segon assaig (fase III) es van dividir els pacients en tres grups amb diferent tractament: LMTX **en règim de monoteràpia** (15% del total), LMTX amb un altre **tractament establert**, i **control** (tractament establert i placebo).

Cada 13 setmanes, s'analitzaven imatges dels cervells dels pacients i es duïen a terme proves estàndard del funcionament cognitiu i diari. Els resultats van mostrar una millora significativa: **reducció de fins el 81% de la progressió de la malaltia**. Això sí, de nou els resultats positius els van mostrar solament el 15% que seguia exclusivament aquest tractament, mentre que en aquells pacients que en seguien de complementaris no es van observar beneficis. A més, el 80% dels pacients van patir efectes secundaris; els més comuns van ser problemes urinaris i gastrointestinals.<sup>6</sup> Són efectes observats en altres fàrmacs usats en el tractament de la demència. Serge Gauthier, director de la Unitat de Recerca sobre l'Alzheimer de la Universitat de McGill (Canadà), considera "acceptable" la seguretat del fàrmac; malgrat això, aquests efectes van fer que el 30% dels pacients abandonessin el tractament.

### **És LMTX el fàrmac del futur?**

El professor Claude Wischik, de la Universitat d'Aberdeen (Regne Unit) i co-fundador de TauRx Farmàcia, afirma: "Els resultats observats en aquells pacients que no prenen medicaments per a la malaltia de l'Alzheimer mostren el **considerable potencial de LMTX com monoteràpia**, tant per malalts amb afectació lleu com moderada".

Altres científics es mostren **més prudents**. Alberto Lleó, cap de la Unitat de Memòria del Servei de Neurologia de l'Hospital de Sant Pau, opina: "Els resultats són esperançadors, però realment cal tenir en compte que **només s'observen en monoteràpia** i que l'estudi global s'ha de prendre com a negatiu. (...) És estrany que no sigui efectiu en pacients que hagin provat altres fàrmacs, aquí sembla que ragui el principal problema". Els investigadors que van dur a terme l'estudi **no poden donar explicació** a aquest fet.

La majoria d'opinions coincideixen amb la del Dr. Gauthier: "En un camp curull de fracassos constants en assajos clínics avançats i on no hi ha hagut cap avanç terapèutic pràctic durant més d'una dècada, estic entusiasmat amb la promesa d'LMTX com una **nova opció de tractament** per a aquests pacients".

Per als que viuen la malaltia dia a dia, ja siguin familiars o professionals, és motiu d'esperança que finalment un fàrmac estigui pràcticament en vies de comercialització. Això sí, és necessari actuar amb cautela i acabar d'entendre els seus efectes. Calen més estudis, ja que encara hi ha preguntes a respondre: per què solament funciona en monoteràpia? És útil també en pacients greus? Serà possible alleugerir els efectes secundaris? És possible que ens trobem davant una arma definitiva contra l'Alzheimer.

### **Referències**

1. Tau and Tau Pathology in Neurodegenerative Disease. (2016). *TauRx Pharmaceuticals*. <http://taurx.com/tau.html>
2. Costa Pau, Marta. (18-09-2003). En Catalunya se diagnostican cada año 12.000 casos de Alzheimer. *El País*. [http://elpais.com/diario/2003/09/18/catalunya/1063847253\\_850215.html](http://elpais.com/diario/2003/09/18/catalunya/1063847253_850215.html)
3. Crecimiento del Alzhéimer. (15-09-2014). *ABC Salud*. <http://www.abc.es/fotonoticias/fotos-noticias/20140915/crecimiento-alzheimer-1613429005221.html>
4. Scientific basis for Tau Aggregation Inhibition. (2016). *TauRx Pharmaceuticals*. <http://taurx.com/tau-inhibition.html>
5. López Tricas, José Manuel. (13-08-2016). LMTX: posible fármaco para la enfermedad de alzhéimer; *Info Farmacia*. <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/lmtx-posible-farmaco-para-la-enfermedad-de-alzheim>
6. Whiteman, Honor. (29-07-2016). Alzheimer's drug shows promise for patients in phase III trial. *Medical News Today*. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/311990.php>