

SANIDAD

L.O.

Ibima avanza en el estudio del alzhéimer

Un nuevo descubrimiento de un equipo de Málaga cambia la forma de entender la enfermedad

PÁGINA 11





Sanidad

Investigadores de Málaga logran un nuevo avance en la lucha contra el alzhéimer

El estudio liderado por Ibima revela que las proteínas humanas que causan esta patología son mucho más agresivas que las de ratón, un aspecto clave para poder desarrollar terapias más precisas

ARANCHA TEJERO
Málaga

Nuevo paso adelante en la lucha contra la enfermedad de Alzheimer gracias al descubrimiento de un equipo de investigadores del instituto de Investigación Biomédica de Málaga (Ibima Plataforma Biomed), que cambia la forma de entender la enfermedad, que afecta a casi 50 millones de personas en todo el mundo. Una cifra que se prevé que se duplique para 2050.

Hasta el día de hoy, no se entendía por qué los modelos animales con los que se trabaja para desarrollar nuevas terapias no siempre reproducen fielmente lo que ocurre en las personas con alzhéimer. Una cuestión que por fin ha sido respondida por este equipo de investigadores, que han descubierto que las proteínas de origen humano que propagan la enfermedad en el cerebro son mucho más agresivas que las de ratón.

Se trata de un hallazgo clave, ya que estas diferencias ayudan a explicar por qué los tratamientos que funcionan en animales no siempre son eficaces en humanos. Según destacan los investigadores, comprender cómo se comportan estas proteínas abre la puerta a encontrar terapias más precisas.

Este descubrimiento, publicado



Grupo de investigación dirigido por David Baglietto y Juana Andreo López.

en la revista 'Aging Cell', ha sido conseguido por investigadores del grupo 'Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer' (NEUROAD) de Ibima, que lidera Antonia Gutiérrez Pérez, con participación también del Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología de la UMA y el Institute for Memory Impairments and Neurological Disorders de la Universidad de California, Irvine (EEUU).

Para entender el impacto de es-

te hallazgo, es necesario saber que la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la acumulación de dos proteínas mal plegadas las cuales, al desplegarse de manera anómala, actúan como «semillas» que capturan a sus versiones sanas y las convierten en copias patológicas.

«Este proceso de propagación explica la expansión de las lesiones a distintas regiones del cerebro, aunque hasta ahora no se entendía por qué las semillas humanas y las

de otros mamíferos se comportan de manera distinta», explican los investigadores, que resaltan que «comprender cómo se propagan estas 'semillas' es fundamental para desentrañar la complejidad del alzhéimer y encontrar vías para detener su avance».

Para ello, el grupo de investigación, dirigido por David Baglietto y Juana Andreo López, inyectaron extractos de cerebro de pacientes con alzhéimer y de ratones modelo

L.O.

de la enfermedad modificados genéticamente en el hipocampo de ratones vivos. El objetivo del estudio era determinar si las «semillas» humanas o las de roedor eran más propensas a convertir proteínas sanas en sus copias patológicas, así como establecer las posibles diferencias en la respuesta de las células inmunes del cerebro a esta patología.

De esta manera, descubrieron, de forma inesperada, que los extractos de cerebro humano con alzhéimer inoculados en los cerebros de ratones demostraron una capacidad «notablemente más agresiva» en comparación con los que recibieron extractos de ratón.

Tratamientos más precisos

«Comprender las particularidades de las semillas patogénicas nos acerca a tratamientos más precisos y adaptados a cada variante de alzhéimer», subraya el investigador principal del estudio, David Baglietto, que aclara que el siguiente paso será explorar cómo modificar o neutralizar estas semillas mediante anticuerpos o pequeños compuestos.

Desde Ibima también destacan que la investigación aporta otra lección clave relacionada con la microglía, unas «células guardianas» del cerebro que podrían convertirse en un nuevo objetivo terapéutico. ■



SANIDAD | EL NEGOCIO DE LA BIOTECNOLOGÍA EN ANDALUCÍA



M. G.

Ángel Cebolla, CEO y copropietario de Olavide Neuron STX, conocida comercialmente como ONESTX.

Varios fondos han apostado ya por la firma andaluza

El pasado mes de junio, los fondos Axon y Eoniq, así como la firma de inversión Anecon, entraron en la biotech sevillana Olavide Neuron STX, una spin-off de la Universidad Pablo de Olavide fundada en 2020 por los investigadores Manuel Muñoz, Mercedes Pérez y Ángel Carrión. También forman parte del capital la compañía Biomedal y el exitoso bioemprendedor establecido en EEUU Francisco León. Biomedal ya entró en EE.UU. con test rápidos para que los celíacos puedan comprobar en sus casas si están siguiendo una dieta sin gluten. Para abordar el mercado estadounidense, Biomedal creó en California la compañía Glutenostics, en cuyo accionariado está Ángel Cebolla, Biomedal, el experto en inmunología Francisco León y Anthony Garraffa, director de compañías de biotecnología, entre otros.

Neuron STX busca inversores para su fármaco contra el alzhéimer

La biotecnológica sevillana avanza ya hacia el ensayo en humanos de su medicamento, para lo que tiene el apoyo del Ministerio de Ciencia

M. J. PEREIRA

La empresa biotecnológica Olavide Neuron STX, conocida comercialmente como ONESTX, ha decidido abrir una ronda de financiación Serie A de 6 millones de euros para impulsar su principal fármaco para enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer y el huntington, que avanza hacia la fase de ensayos clínicos en humanos para finales de 2025, según ha informado a este periódico Ángel Cebolla, CEO y copropietario de la compañía.

“Este avance estratégico se ha visto reforzado por la concesión provisional del proyecto On-Memory dentro de la convocatoria de Proyectos en Colaboración Público-Privada 2024, del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Este proyecto, dotado con una financiación total de 1,4 millones de euros, permitirá iniciar

un ensayo clínico para evaluar la seguridad, dosis y eficacia de nuestro fármaco STX64 en pacientes con la enfermedad de Alzheimer”, añade Cebolla, licenciado en Farmacia y doctor en Microbiología.

“El fármaco STX64, también conocido como Irosustat, es un innovador compuesto oral, primero en su clase, que actúa como inhibidor de la sulfatasa de esteroides (STS). Su mecanismo de acción se basa en estabilizar los neuroesteroideos sulfatados endógenos, como la DHEAS, cuyos niveles disminuyen drásticamente con la edad y en enfermedades neurodegenerativas. Esta vía de acción está relacionada con las únicas intervenciones que han demostrado ser eficaces para proteger contra estas enfermedades: la restricción calórica y el ejercicio físico”, explica Ángel Cebolla, científico, *business angel* y propietario desde hace



Ángel Carrión, Manuel Muñoz y Mercedes Pérez, impulsores de ONESTX.

rrollará en colaboración con un consorcio de instituciones de gran prestigio en la investigación del alzhéimer en España, como son la Fundación ACE-Alzheimer Center Barcelona, la Fundación CIEN (Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas), FABIS (Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud) y FIBICO (Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba). Los hospitales andaluces en los que se realizarán esas pruebas son el Reina Sofía de Córdoba y el Juan Ramón Jiménez de Huelva.

Participarán en las pruebas los hospitales Reina Sofía o Juan Ramón Jiménez

casi 26 años también de la biotecnológica Biomedal, especializada en test rápidos de celiaquía.

Asegura Cebolla que “las evidencias preclínicas de STX64 son muy sólidas y prometedoras; ha demostrado extender la esperanza de vida en gusanos como el *C. elegans*; mejora la cognición y la memoria en modelos de ratones envejecidos y ratas con amnesia inducida; reduce los agregados de proteínas tóxicas como el beta-amilo-

loide, la alfa-sinucleína y la huntingtina, característicos de enfermedades como el alzhéimer, el parkinson y el huntington; posee efectos neuroprotectores y antiinflamatorios, y activa la vía colinérgica, clave para la memoria; y cuenta con un buen perfil de seguridad en humanos, ya que ha sido evaluado previamente en ocho ensayos clínicos (fase I y II) para indicaciones oncológicas”.

El proyecto On-Memory, coordinado por ONESTX, se desa-

clará el CEO de ONESTX que “este consorcio llevará a cabo un ensayo clínico de fase IIa, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, para evaluar la seguridad y eficacia del fármaco STX64 en pacientes con alzhéimer de leve a moderado. El estudio se centrará no solo en la mejora de los síntomas cognitivos, sino también en el análisis de biomarcadores para correlacionar la actividad del fármaco con los marcadores clínicos de la enfermedad”.



► ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Disponible en España la primera terapia específica para un tipo de ELA

Está indicada para pacientes con mutación en el gen SOD1, que se da en el 2% de los casos

R. S. B.

España ya cuenta con el primer tratamiento dirigido específicamente a una forma genética de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). Se trata de tofersen, desarrollado por Biogen, que ha sido incluido en la financiación pública por el Ministerio de Sanidad. Es la primera terapia autorizada en la Unión Europea para esta enfermedad desde 1996 y está indicada para pacientes con mutación en el gen SOD1, responsable de alrededor del 2% de los casos de ELA.

“La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad neurodegenerativa rara y progresiva, que provoca la pérdida de neuronas motoras superiores e inferiores y de sus axones. Es decir, es una enfermedad de las motoneuronas, que son las células nerviosas que actúan como mensajeras



ARCHIVO

La Dra. Mónica Povedano.

trata de una enfermedad muy heterogénea, con pacientes que fallecen en menos de un año desde el diagnóstico y otros que sobreviven más de 10 años”, añade la doctora Povedano.

En la variante genética SOD1, la mutación genera una proteína tóxica que destruye las motoneuronas. Tofersen actúa sobre el ARN mensajero, reduciendo la producción de esa proteína y contribuyendo a preservar la función muscular. El fármaco, administrado una vez al mes por vía intratecal, ha demostrado eficacia en el ensayo clínico VALOR, que evaluó a 108 pacientes.

Los resultados mostraron mejoras funcionales a partir de la semana 28 y una reducción significativa de biomarcadores de neurodegeneración. En la semana 148, aproximadamente un 25% de los pacientes tratados presentó una mejora de 3,6 puntos en la escala ALSFRS-R, que mide la capacidad funcional y respiratoria.

“Además, se está llevando a cabo otro estudio, el ensayo clínico ATLAS que está evaluando la seguridad y eficacia de este tratamiento en pacientes portadores de la mutación en el GEN SOD1 que todavía no muestran manifestaciones clínicas de la enfermedad”, añade el investigador.

La mutación genera una proteína tóxica que destruye las motoneuronas

entre el cerebro y los músculos”, señala la Dra. Mónica Povedano, jefa de la Unidad Funcional de Enfermedad de Motoneurona del Servicio de Neurología del Hospital Universitari Bellvitge de Barcelona. “Esta enfermedad conduce a la pérdida progresiva de masa muscular, fuerza y función de los músculos de la cabeza, el cuello, músculos respiratorios y de las extremidades y, en última instancia, a la muerte por insuficiencia respiratoria en una media de 3-5 años desde el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, se



Europa aprueba el anticuerpo donanemab para frenar la progresión del alzheimer

JOSEP CORBELLÀ Barcelona

La Comisión Europea aprobó ayer el fármaco donanemab para el tratamiento del alzheimer en personas con síntomas de deterioro cognitivo leve o demencia leve. Se trata de un anticuerpo que elimina del cerebro las placas de proteína beta-amiloide –una de las dos proteínas principales implicadas en el alzheimer junto a la tau– y que ha retrasado la progre-

sión de la enfermedad en ensayos clínicos.

Es el segundo anticuerpo contra la beta-amiloide que se aprueba en Europa para personas con alzheimer en fases iniciales, después de que la CE diera luz verde al lecanemab el pasado abril. Para tener acceso a los fármacos, los pacientes deberán esperar a que el Ministerio de Sanidad acuerde su precio en España con las compañías que los han desarrollado –Eisai para el lecanemab y Eli Lilly

para el donanemab–. Los neurólogos esperan que ambos fármacos estén disponibles en España a lo largo del 2026.

La llegada de los primeros tratamientos capaces de frenar la progresión del alzheimer supone un reto para el sistema sanitario, advierte Alberto Lleó, director de la unidad de memoria en el hospital de Sant Pau. Habrá que ampliar el diagnóstico precoz de la enfermedad para identificar a las personas que pueden beneficiarse de los anticuerpos, habilitar espacios en los hospitales para administrarlos por vía endovenosa y garantizar el seguimiento de los pacientes para monitorizar posibles efectos secundarios.

En Catalunya, el Departament de Salut creó en febrero un grupo de trabajo multidisciplinario para

preparar la llegada de los nuevos fármacos para el tratamiento del alzheimer, informa una portavoz de la conselleria.

Tanto el donanemab como el lecanemab están indicados para

El fármaco está indicado para pacientes en fases iniciales de la enfermedad que tengan síntomas leves

personas con síntomas de deterioro cognitivo o de demencia y con diagnóstico de alzheimer confirmado, pero en las que los síntomas aún son leves y no interfieren en la vida diaria, informa

Marc Suárez-Calvet, neurólogo del Barcelona Brain Research Center y del hospital del Mar.

En la UE quedarán excluidas del tratamiento personas en que las dos copias del gen ApoE sean del alelo ApoE4, ya que tienen un riesgo más alto de desarrollar microhemorragias o edema en el cerebro, un efecto secundario potencialmente grave de los anticuerpos contra la beta-amiloide.

El tratamiento, que se administra una vez al mes, tiene una duración de 18 meses. Según los resultados de los ensayos clínicos, al final del tratamiento el deterioro cognitivo y funcional de los pacientes se ha frenado y las placas de proteína beta-amiloide se han reducido de manera importante, y en algunos casos incluso han desaparecido completamente.●



UN PROBLEMA DESATENDIDO

LA JUNTA IMPULSA UN PLAN DE CEFALEAS DESDE EL CLÍNICO

En tres fases, se pretende formar a personal sanitario de Primaria y Especializada de todo el territorio Sacyl

S. CALLEJA (ICAL) | VALLADOLID

Castilla y León trabaja en un plan integral de formación en cefaleas con el objetivo de mejorar el diagnóstico, optimizar el tratamiento y acabar con el estigma que todavía pesa sobre la migraña. Esta enfermedad neurológica es la que más años de vida con discapacidad provoca en la población joven en todo el mundo, especialmente entre los 20 y los 55 años; afecta a un 20 por ciento de mujeres y a un ocho por ciento de hombres, y el 40 por ciento de los pacientes con migraña necesitaría un tratamiento preventivo, pero apenas entre un 15 y un 20 lo recibe.

«Tenemos una gran necesidad no cubierta. Y eso se traduce en más discapacidad, en más absentismo laboral y en más presentismo, personas que acuden a trabajar, pero con un rendimiento muy inferior al que tendrían sin el dolor de cabeza», explica el impulsor de este programa, el coordinador de la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y profesor de la Universidad de Valladolid, Ángel Guerrero Peral.

Más de dos terceras partes del coste de la migraña proceden de la pérdida de productividad laboral, un impacto que trasciende lo sanitario y afecta a la economía y a la sociedad en su conjunto. El último objetivo de esta estrategia es lograr que cada paciente reciba la prestación en función de sus necesidades, en



Ángel Guerrero Peral, coordinador de la Unidad de Cefaleas del Clínico de Valladolid. MIRIAM CHACÓN

el momento adecuado y en cualquier nivel asistencial, para que viva con menos dolor y mayor calidad de vida.

El plan quiere involucrar a todos los profesionales del sistema, de cualquier nivel, tanto neurólogos, como médicos de Familia y de Urgencias, y a todo el personal de enfermería. Se trata de que el conocimiento cale, que la información y la forma-

Esta enfermedad neurológica es la que más años de vida con discapacidad provoca en la población joven en todo el mundo

ción sea lo más práctica posible para atajar o frenar una patología cuyo diagnóstico es clínico y «muy sencillo», si se escucha a los pacientes. «Como no hay un

marcador biológico que confirme la migraña, a veces ni los médicos ni los propios pacientes se lo creen. Se traslada la idea de que no es una enfermedad re-

al, y el paciente acaba pensando que es demasiado sensible al dolor. Ese estigma pesa tanto en el sistema sanitario como en la vida de quienes lo sufren». Los síntomas de la migraña son fáciles de interpretar: dolor recurrente y pulsátil, fotofobia, fonofobia, náuseas, vómitos y necesidad de reposo.

«Estamos implicando a neurólogos de todos los centros de Castilla y León y contamos con el beneplácito de la Consejería de Sanidad y y el apoyo del Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla y León (ICSCyL)» en este despliegue que quiere sentar las bases para homogeneizar la atención a estos pacientes. «El paciente es el mismo, independientemente de si lo atiende Primaria, Urgencias o el hospital. Por eso es fundamental que en cada nivel se ofrezcan las mismas soluciones y que la derivación entre niveles llegue en el momento oportuno, sobre todo en los casos resistentes», añade Guerrero Peral.

El plan se articula en torno a tres ejes. El primero, la coordinación entre niveles asistenciales; el segundo pasa por la atención personalizada, ya que cada paciente es diferente, y no se puede dar la misma solución a todos. «Hay que tener en cuenta sus comorbilidades, su estilo de vida, su trabajo o incluso si tiene sobrepeso. El tratamiento tiene que ser adaptado a cada persona», insiste.

En tercer lugar, busca que el médico de Primaria sepa cuándo derivar, que el de Urgencias distinga una cefalea primaria de una secundaria y que todos tengan claras esas señales de alarma que obliguen a activar medios diagnósticos que identifiquen una posible patología grave subyacente.

El formato combinará sesiones presenciales con «streaming».