

Importantes empresas farmacéuticas se encuentran realizando ensayos de Fase I de fármacos anti-tau en busca de medicamentos capaces de modificar el curso de la enfermedad de Alzheimer.

Otra estrategia consiste en el tratamiento con anticuerpos, que permitiría actuar de forma más específica sobre tau, así como proporcionar un mayor control de la respuesta inmune generada. El anticuerpo anti-tau BMS-986168, de Bristol-Myers Squibb, es específico de formas extracelulares de tau, y entró en Fase I con individuos sanos en 2014. Esta compañía también ha iniciado un ensayo de Fase I con dicho anticuerpo en pacientes de parálisis supranuclear progresiva (PSP), una taupatía neurodegenerativa “pura” que carece del componente amiloide, y que permite una mejor evaluación de la eficacia de los candidatos anti-tau. De forma similar, AbbVie inició en 2015 un ensayo de Fase I de su anticuerpo C2N-8E12, específico de tau agregada extracelular, con pacientes de PSP. Por otro lado, este mismo año Genentech introdujo en ensayo de Fase I con individuos sanos y pacientes de EA, su anticuerpo RO7105705.

Por su parte, Merck & Co., en colaboración con Alectos, plantean un abordaje distinto, basado en el empleo de pequeñas moléculas. En particular, han completado con éxito el ensayo de Fase I del inhibidor de la enzima *N*-acetilglucosaminilhidrolasa (OGA) MK-8719. Puesto que la agregación de tau depende de su hiperfosforilación patológica, y que la *N*-acetilglucosamina se encuentra unida de

forma fisiológica a tau en los residuos susceptibles de hiperfosforilación, la inhibición de OGA disminuiría la formación de agregados de esta proteína. Asimismo, tienen previsto realizar con MK-8719 un ensayo clínico de Fase II con pacientes de PSP. En otro sentido, varias compañías han apostado por moléculas inhibitoras de GSK3, la principal cinasa implicada en la hiperfosforilación de tau. Sin embargo, el desarrollo de dichas moléculas no ha llegado a buen término, siendo tideglusib, desarrollado por Noscira, el caso más notable de fracaso, al caer en 2012 del ensayo en Fase II.

A pesar de los esfuerzos dedicados al desarrollo de terapias anti-tau, los investigadores aún deben elucidar la ventana terapéutica de tratamiento que permita frenar el avance de la EA. Con la mayoría de las terapias anti-tau en ensayos clínicos de Fase I, las compañías aún no han revelado cuál consideran que será el punto óptimo del desarrollo de la enfermedad para el estudio de la eficacia de estos fármacos; por el momento, todas las opciones están abiertas (Nat. Rev. Drug. Discov., 15, 591-592 (2016)).

*Isabel María Gameiro Ros
Instituto Teófilo Hernando
Universidad Autónoma de Madrid*

Toxinas ambientales y Esclerosis Lateral Amiotrófica

Londres, 1952. La denominada “Gran Niebla”; una desproporcionada nube de contaminación provocada por un aumento en la quema de carbón (de baja calidad y rico en azufre dado los problemas de la posguerra) para sobrepasar un frío diciembre; se asocia con la muerte o enfermedad de hasta 100.000 londinenses. En diciembre del año pasado, Pekín declara por primera vez en su historia la alerta roja por contaminación atmosférica... y no hace falta ir tan lejos. Un mes antes de este fenómeno, el ayuntamiento de Madrid ya se vio obligado a tomar las primeras medidas de restricción del tráfico de coches por el mismo motivo. En Oviedo, incluso se llegó a cortar el tráfico. La última medida, este mes en Nueva Delhi (India), fue pedirles a sus

habitantes que no salieran de sus casas. Como dato: La Agencia Europea de Medio Ambiente cifra en más de 400.000 las muertes prematuras asociadas a contaminantes ambientales.

La mayoría de las patologías asociadas a este tipo de contaminación son respiratorias, aunque también está demostrada su asociación con un amplio número de enfermedades no respiratorias. Este tipo de contaminación es fácil de observar en forma de niebla, y de establecer la relación causal, pero diariamente estamos expuestos a contaminantes ambientales más difíciles de detectar y relacionar con otras enfermedades. Los ejemplos abundan, un clásico es el amianto y el cáncer de pulmón.

El modelo de neurodegeneración "GTE" (Gene-Time-Environment hypothesis) consiste en asociar el componente genético de una enfermedad, con el tiempo de exposición (que tiende a ser acumulativo) a determinados factores de riesgo ambientales. Estos modelos generan gran interés en enfermedades de causa desconocida, pero que aunque sea parcialmente han sido asociadas a un componente genético. Esto ocurre en la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), que a día de hoy el 90% de los casos son esporádicos pero existe un 10% con una asociación genética hereditaria. Mutaciones en los genes SOD1, FUS, TARDBP y C9ORF72 son responsables del 60-80% de los casos de ELA familiar, pero existen muchos más genes implicados en la enfermedad (hasta 126 según ALSod database® a finales de 2015).

En este sentido los estudios de epigenética en donde converge una predisposición genética con factores ambientales, pueden ayudar a esclarecer la fisiopatología de la ELA. Dadas las variaciones geográficas de los casos de ELA y la identificación de toxinas por las agencias medioambientales en esa región (pesticidas organoclorados, OCPs; bifenilos policlorados, PCBs; y polibromodifenil ésteres, PBDEs), el grupo de la Dra. Eva Feldman de la Universidad de Michigan (USA) ha realizado un estudio intentando relacionar las toxinas medioambientales con la ELA. Para ello, realizaron un estudio de casos y controles donde incluyeron a más de 100 pacientes en cada grupo, y realizaron dos tipos de análisis: un análisis de sangre para la detección de agentes contaminantes, y una encuesta para analizar la exposición ocupacional y residencial a distintos riesgos medioambientales. Tras 3 años de estudio, concluyeron que la exposición prolongada a pesticidas (>30 años) y el trabajo en las fuerzas armadas norteamericanas (>30 años) estaba relacionado con una mayor probabilidad de sufrir ELA de 5,09 y 2,31 veces, respectivamente. Los análisis de contaminantes medioambientales en sangre, mostraron una asociación causal con la enfermedad dos OPCs (pentaclorobenceno: OR=2,21; Cis-clordano: OR=5,74), dos PCBs (PCB 175: OR=1.81 y PCB202: OR=2,11) y un retardante de llama bromado (polybrominato difenil éter: OR=2,69).

Dado que este estudio sólo presenta correlaciones entre exposición a tóxicos y riesgo de padecer la enfermedad, sin estudiar o proponer ningún mecanismo biológico que lo explique, queda

mucha leña que cortar para llegar a esclarecer la fisiopatología de la ELA. Pero se marca un interesante camino a seguir en la investigación de estas enfermedades de causa desconocida, y se plantea una interesante reflexión sobre la contaminación a la que estamos expuestos en estos tiempos que corren de un mundo tan industrializado. En esta línea, nuestra compañera Aneta Wojnicz ha colaborado recientemente en un interesante trabajo con el Dr Pieter C. Dorrestein de la Universidad de California San Diego. Su investigación está centrada en el estudio de las sustancias químicas asociadas con el entorno humano moderno con el fin del entendimiento de las interacciones entre los humanos y su entorno cotidiano (el coche, el ratón del ordenador...). La técnica de espectrometría de masas por imagen tridimensional ha sido aplicada para la búsqueda de dichas sustancias. En este estudio ha sido posible identificar un 25% de las moléculas, siendo principalmente componentes de productos de cosmética e higiene, o de origen alimentario. Sin embargo el 75% de ellas es totalmente desconocida, pudiendo influenciar en nuestra salud de forma perjudicial. Los avances tecnológicos que cada vez nos permiten realizar análisis más sensibles, nos ayudarán a esclarecer las posibles relaciones causales entre factores de riesgo ambientales y enfermedades que a día de hoy no podemos explicar su etiología.

Iago Méndez López

Instituto Teófilo Hernando

Universidad Autónoma de Madrid

Con modelos epigenéticos, se ha estudiado la relación entre los contaminantes ambientales y la prevalencia de Esclerosis Lateral Amiotrófica