

## ALBRIOZA, NUEVO MEDICAMENTO PARA LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Canadá es el primer país en aprobar el compuesto AMX0035 (Albrioza) de la empresa *Amylyx Pharmaceuticals* (Massachusetts, EE.UU.)<sup>1</sup> que combina dos fármacos existentes, fenilbutirato de sodio y taurursodiol para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), tres meses después de que la FDA de los EE.UU. no lo autorizara por carecer de datos suficientes<sup>2</sup>. La ELA es una enfermedad neurodegenerativa con pérdida de neuronas motoras corticales y espinales y una supervivencia de unos 2-4 años después del diagnóstico<sup>3</sup>. La muerte en general acontece por falla respiratoria. No se sabe la causa, la mayoría de los casos son esporádicos y la contribución genética es poco conocida. La acumulación citoplasmática de la proteína nuclear TDP-43 es un sello distintivo en muchos casos de ELA, asociada con citoquinas neuroinflamatorias, la regulación positiva del factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), y las vías del interferón I (IFN)<sup>4, 5</sup>.

La aprobación de Albrioza se basó en un estudio de fase II, y un seguimiento a largo plazo, que mostró la demora en la progresión de la enfermedad utilizando la escala ALSFRS-R<sup>6</sup>. Asumiendo una respuesta lineal con el tiempo y sin considerar los fallecidos durante el estudio, y un aumento en la mediana de supervivencia de 6.5 meses (25 vs. 18.5 meses)<sup>7, 8</sup>; el primer trabajo ya fue comentado en 2020 en *Novedades de Medicina*<sup>9</sup>. La combinación de Albrioza -nuevos usos para viejos medicamentos- actuaría sobre una falla en el retículo endoplásmico asociada a la ELA, con un plegamiento anómalo y la agregación de proteínas, sumado a un defecto en la función mitocondrial y su estructura<sup>7</sup>. Esta sinergia aumentaría la supervivencia celular. Se esperan nuevos estudios para saber si se confirman los resultados preliminares. Por su parte Amylyx no reveló el precio del medicamento.

Ha habido numerosas pruebas terapéuticas para ELA en modelos experimentales, aunque la mayoría de ellos sin efectos significativos en humanos. Dos drogas aprobadas por la FDA, el riluzole, un inhibidor de la neurotransmisión glutamatérgica, y el edaravone, un antioxidante, poseen modestos efectos beneficiosos<sup>10</sup>. Por su parte la ezogabina, un antiepiléptico, reduce la excitabilidad de las motoneuronas de los afectados y se convierte en un posible marcador para futuros estudios<sup>11</sup>.

¿De cuántos enfermos con ELA hablamos? Se estima una incidencia, en la ciudad de Buenos Aires, de 1.04/100 000 habitantes y una prevalencia de 3.21/100 000 mientras que la incidencia y prevalencia mundial son 1.59 y 4.42 /100 000 habitantes<sup>3, 12</sup>.

La desesperación de los enfermos, sus allegados y el eco en los medios de comunicación, imponen una presión en investigadores, empresas de biotecnología y autoridades sanitarias para iniciar estudios y aprobar con premura posibles medicamentos, que lejos están de ser una *bala de plata*. "Tirar la pelota hacia adelante", con la esperanza de que en un futuro próximo aparezca una terapéutica que modifique el progreso de la enfermedad o la vuelva crónica. Tiempo es lo único que no tienen estos enfermos.



1. <https://www.amylyx.com/>. 2. <https://www.fda.gov/media/157188/download>. 3. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, et al. Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2022; 21:480-93. 4. Yu C-H, Davidson S, Harapas CR, et al. TDP-43 triggers mitochondrial DNA release via mPTP to activate cGAS/STING in ALS. *Cell* 2020; 183:636-49. 5. Arseni D, Hasegawa M, Murzin AG et al. Structure of pathological TDP-43 filaments from ALS with FTL. *Nature* 2021; 601:139-43. 6. Lima SE, Pessolano FA, Monteiro SG, De Vito EL. Dimensión respiratoria de la escala ALSFRS-R y la función respiratoria en la esclerosis lateral amiotrófica. *Medicina (B. Aires)* 2009; 69:547-53. 7. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S. Trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol for amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2020; 383:919-30. 8. Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, et al. Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2021; 63:31-9. 9. <https://www.medicinabuenosaires.com/eficacia-de-un-nuevo-medicamento-albrioza-en-la-esclerosis-lateral-amiotrofica/>. 10. Oskarsson B, Gendron TF, Staff NP. Amyotrophic lateral sclerosis: An Update for 2018. *Mayo Clin Proc* 2018; 93:1617-28. 11. Wainger BJ, Macklin EA, Vucic S, et al. Effect of ezogabine on cortical and spinal motor neuron excitability in amyotrophic lateral sclerosis. A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021; 78:186-96. 12. Pérez Aklya M, Schiavab M, Melcom M, et al. Estudio epidemiológico multicéntrico sobre esclerosis lateral amiotrófica en la ciudad de Buenos Aires. *Neurología Argentina* 2017; 9: 225-30.

En la Argentina funciona la Asociación ELA Argentina: <http://www.asociacionela.org.ar/>. La figura fue tomada de: <https://www.dreamstime.com/illustration/man-inside-hourglass.html>