



Artículo realizado por
Alejandro Salguero Jiménez

BEXAROTENO, ¿POSIBLE CURA PARA EL ALZHEIMER O EXAGERACIÓN MEDIÁTICA?

Usado desde hace ya más de una década para el tratamiento contra linfomas cutáneos de células T, el bexaroteno se convirtió de nuevo en noticia a principios de 2012 gracias a unos supuestos efectos beneficiosos contra el alzheimer exagerados por los medios de comunicación, los cuales han dado falsas esperanzas a enfermos y a sus familiares.

El bexaroteno, de fórmula molecular $C_{24}H_{28}O_2$, es una molécula que pertenece al grupo de los retinoides, un tipo de compuestos relacionados químicamente con la vitamina A. Además de ser útil en tratamientos de linfomas cutáneos desde 1999, cuando la FDA (“Food and Drugs Administration”) aprobó su uso, el bexaroteno ha sido empleado en terapias contra otros cánceres como el de pulmón o el de mama. Su síntesis se produce en

distintas etapas como se describe en la figura 1. La primera reacción es una acilación de Friedel-Crafts, se forma $AlCl_4^-$ y un carbocatión en el cloruro de ácido, que se une en un segundo paso al primer reactivo por sustitución electrófila aromática. En la segunda se sustituye el oxígeno del grupo carbonilo; y en la tercera reacción se hidroliza el éster.

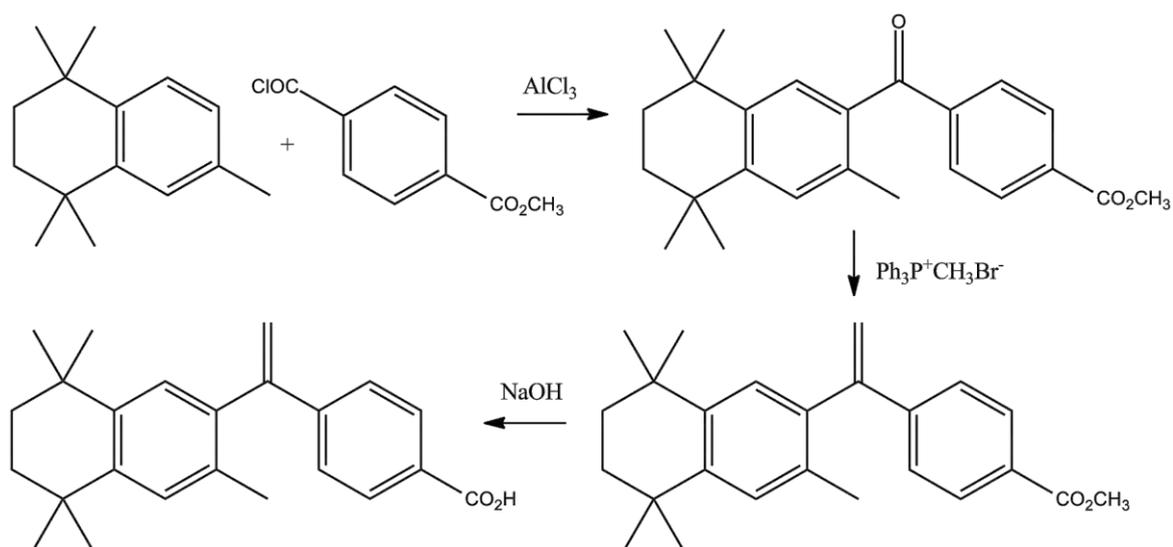


Figura 1: síntesis del bexaroteno a través de distintas reacciones.¹

El uso de este retinoide consigue controlar el crecimiento del tumor debido a que se une a los receptos X retinoides (RXR) del núcleo celular activándolos, y regulando así la expresión de genes relacionados con el crecimiento y muerte celular, induciendo la apoptosis celular. El bexaroteno actúa por

tanto como ligando específico de este receptor X retinoide.

Las aplicaciones médicas de esta molécula son sin ninguna duda muy útiles, y han conseguido, desde hace ya 13 años, mejorar el estado de salud y la calidad de vida de los que padecen estos tipos de tumores ya

mencionados. Pero parece ser que la capacidad del bexaroteno va más allá, según apunta un grupo de investigadores de la Universidad Case Western Reserve de Ohio. Este grupo, dirigido por Gary Landreth, ha conseguido obtener disminuciones de los efectos del alzheimer en ratones tratándolos con bexaroteno, tal y como explican en su artículo ApoE-Directed Therapeutics Rapidly Clear β -Amyloid and Reverse Deficits in AD Mouse Models 2, publicado en la revista Science³.

Landreth y su equipo trabajaron con ratones manipulados genéticamente a los que se les causó una incapacidad para eliminar del cerebro la proteína β -mieloide (cuya acumulación es causante de una gran parte de los casos de alzheimer). La proteína β -mieloide se forma por la escisión secuencial del precursor proteico amiloide (APP), y se encuentra acumulada en las placas seniles del cerebro de las personas que padecen alzheimer. Su acumulación se debe a la incapacidad del individuo para poder eliminarla (Fig. 2).

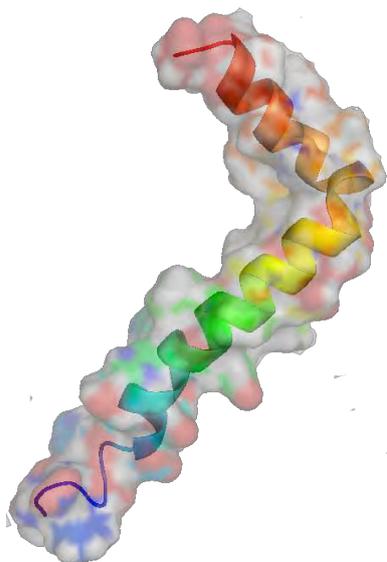


Figura 2. Estructura de la proteína β -mieloide. Puede tener de 36 a 43 residuos aminoácidos.⁴

El equipo de Gary Landreth observó que uno de los principales portadores de

colesterol en el cerebro, la apolipoproteína E (APOE), era capaz también de retirar esta proteína β -mieloide; y que el suministro de bexaroteno aumentaba los niveles de concentración de APOE en el cerebro de los ratones. Esto se debe a que como ya se ha apuntado, el bexaroteno activa los receptos X retinoides, que inducen la síntesis de APOE.

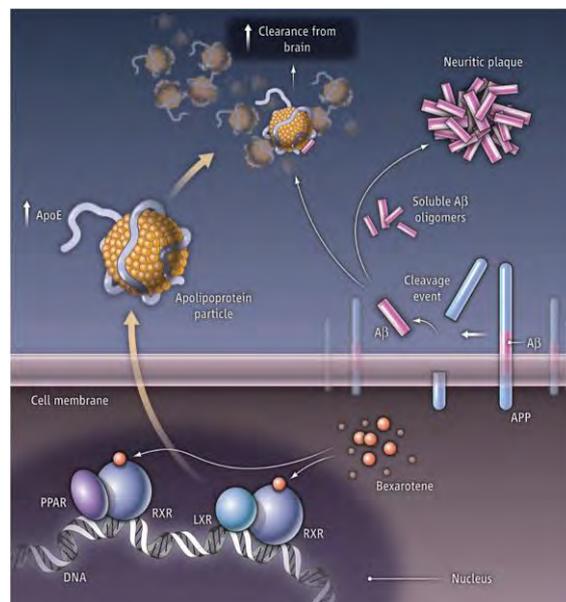


Figura 3. Esquema de actuación del tratamiento con bexaroteno, que produce un aumento en la síntesis de APOE, capaz de retirar las proteínas β -mieloides que forman las placas seniles.⁵

Al suministrar bexaroteno descendía la concentración de β -mieloide, consiguiendo una disminución de los efectos del alzheimer de forma realmente rápida (las placas de β -mieloide se reducían a la mitad en apenas 72 horas).

Los resultados sin precedentes obtenidos por Landreth y su equipo pueden marcar un hito en la historia de la medicina y la farmacología, pero queda mucho camino que recorrer hasta que esto se produzca y hay que actuar con cautela hasta entonces. A pesar de los esperanzadores efectos obtenidos en ratones, el uso de bexaroteno en humanos como tratamiento para la

enfermedad de Alzheimer no está asegurado. Se desconoce si se conseguirán los mismos efectos en humanos que en ratones, la duración de estos y qué efectos colaterales tendrá a corto, medio y largo plazo. No obstante, han sido muchos los medios de comunicación que, haciendo caso omiso a las cautelosas declaraciones de los investigadores acerca del incierto futuro de esta aplicación del bexaroteno, se han hecho eco de la noticia de forma desmesurada anunciando la “nueva cura” del alzheimer, una enfermedad por ahora incurable, sin diagnóstico definitivo (sólo se puede asegurar mediante una biopsia cerebral post mórtem) que afecta sobretodo a personas mayores de 65 años y que padecen más de 15 millones de personas en la actualidad. Hemos podido leer titulares tan ilusionantes (y a la vez tan inciertos) como “Descubren que una medicina contra el cáncer logra curar el alzheimer en 6 horas”, perteneciente a la edición digital de el diario La Vanguardia. Tras la reacción de los medios toda la comunidad científica y médica, y sobre todo los investigadores de la Universidad Case Western Reserver, han pedido cautela y veracidad en las noticias.

Desgraciadamente aún no se vislumbra cuál puede ser la cura para este callejón sin salida que es el alzheimer, pero con este hallazgo puede que esté un poco más cerca.

Referencias

- 1 <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/0c/Bexarotene.png?uselang=es>
- 2 *ApoE-Directed Therapeutics Rapidly Clear b-Amyloid and Reverse Deficits in AD Mouse Models, Science, 2012, Vol 335, 1503-1506.*
- 3 <http://www.sciencemag.org/>
- 4 <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/36/Amyloidbeta.png?uselang=es>
- 5 *Old Drug, New Hope for Alzheimer's Disease; Warren J. Strittmatter, Science, 2012, Vol 335, 1447-1448.*

Bibliografía

1. *ApoE-Directed Therapeutics Rapidly Clear b-Amyloid and Reverse Deficits in AD Mouse Models, Science, 2012, Vol 335, 1503-1506*
2. *Old Drug, New Hope for Alzheimer's Disease; Warren J. Strittmatter, Science, 2012, Vol 335, 1447-1448*