

Entrevista

MARA DIERSSEN

«Es posible intervenir con éxito en síndrome de Down»

Su grupo ha llevado a cabo un ensayo clínico con un polifenol del té verde que mejora el aprendizaje



JOSE RAMON LADRA

PILAR QUIJADA

Las últimas investigaciones en síndrome de Down se presentaron a principios de febrero en la Fundación Ramón Areces, con el título «De los mecanismos moleculares a los ensayos clínicos». Participaron cuatro prestigiosos especialistas en esta patología provocada por una copia extra del cromosoma 21. Victor Tybutewicz, del Francis Crick Institute, en Londres, explicó que han «cercado» unos treinta genes como sospechosos de que el 40% de las personas con esta trisomía tengan problemas de corazón. Alberto Costa, de Cleveland, intenta prevenir con el fármaco memantina el desarrollo de Alzheimer en personas con síndrome de Down, que tienen un riesgo mayor. El cromosoma 21 contiene el gen de la proteína amiloide y la copia extra hace que 6 de cada 10 desarrollen demencia a los 60 años y los primeros signos a los 40.

Xavier Liogier D'ardhuy, del Centro de Innovación de Roche en Basilea, explicó los primeros ensayos clínicos con un fármaco dirigido a mejorar la capacidad intelectual en síndrome de Down. Su estrategia se basa en restablecer el equilibrio entre las señales excitatorias [acelerador] e inhibitorias [freno] del cerebro, neutralizando la sobreinhibición (freno). Mara Dierssen, del Centro de Regulación Genómica de Barcelona, persigue el mismo objetivo con un abordaje diferente. Su grupo ha descubierto que un polifenol del té verde, la epigallocatequina galato, en combinación con un programa de estimulación cognitiva, mejora memoria, funciones ejecutivas (planificación y resolución de problemas)

y competencias en la vida diaria de las personas con síndrome de Down. Se trata de un nutracéutico autorizado por la FDA en dosis más altas para el cáncer. «Tiene la ventaja de que hay muchos estudios de seguridad», explica Mara Dierssen. El ensayo clínico doble ciego con grupo control que han llevado a cabo ha durado casi tres años y han necesitado otro más para analizar los datos de neuroimagen, neurofisiología, neuropsicología y test de conducta adaptativa.

—¿Es posible intervenir farmacológicamente con éxito en síndrome de Down?

—Sí. Es importante que dejemos de entender el síndrome de Down como incurable. Hay suficientes evidencias científicas que hacen pensar que, si no podemos corregirlo, sí podemos mejorarlo sustancialmente. Probablemente con un tratamiento multicomponente, que bien puede incluir estos tres fármacos adaptando a las diferentes fases de la vida, porque los problemas van cambiando. Además deberá incluir estimulación cognitiva personalizada, porque hay muchas diferencias en discapacidad intelectual.

—¿Cómo actúa este polifenol del té?

—Actúa sobre diferentes cascadas moleculares relacionadas con la plasticidad sináptica [esencial para el aprendizaje y la memoria] y restablece el equilibrio inhibición/excitación. A diferencia de los fármacos clásicos, tiene un mecanismo de acción más amplio y puede tardar más en hacer efecto, pero es más estable. Tenemos que empezar a pensar en un cambio de modelo en psicofarmacología [la acción de los fármacos sobre las funciones cerebrales]. La visión clásica se dirige a sustituir sustancias que faltan o neutralizar las que so-



**ALTERNATIVA
«ES TIEMPO DE
CAMBIAR LA
ESTRATEGIA DE
MATAR MOSCAS
A CAÑONAZOS
POR OTRAS MÁS
ECOLÓGICAS»**

bra. Y el cerebro no funciona así. Es tiempo de cambiar la estrategia de «matar moscas a cañonazos» por otras más ecológicas.

—¿Qué mejorías hubo en los participantes en el ensayo, con edades de 16 a 34 años?

—Vimos mejoría en función ejecutiva, como en resolución de problemas o la flexibilidad cognitiva. Son dominios relacionados con la corteza prefrontal, que están bastante alterados en estas personas. Pensamos que pueden ser los responsables de la mejoría observada en su actividad diaria. Esto ha abierto muchas puertas, aunque complicadas de explorar. Estamos desarrollando un estudio pediátrico, porque la intervención temprana puede tener mejores resultados. Y necesitamos desarrollar baterías de pruebas adecuadas. Necesitamos estudiar cómo es el desarrollo normal de los niños con este síndrome.

—¿Cómo midieron los cambios?

—Nos interesaba mucho medir la adaptación a la vida diaria, que es uno de los elementos de la discapacidad intelectual más limitante. Utilizamos escalas adaptadas y algunas pruebas objetivas. También neuroimagen, para ver si el efecto era debido un cambio cerebral funcional o estructural.

—Síndrome de Down y Alzheimer están muy relacionados, ¿podría utilizarse?

—Sí. Tenemos un estudio en ratones que indica que la epigallocatequina parece favorecer la vía no tóxica de formación de proteína amiloide frente a del Alzheimer. Pero hay que tener en cuenta que los modelos animales de esta patología, aunque bien validados, no son perfectos, a diferencia de los de síndrome de Down, donde los fármacos que funcionan en ratón parecen ser efectivos en humanos.