

Crecen las opciones para tratar las lesiones aquíleas **PÁG. 22**Técnicas de imagen, clave en el abordaje de la rodilla **PÁG. 22**

EVA LLOPIS.

Fase prenatal: reto farmacológico para mejorar cognición en Down

Han comenzado ensayos clínicos con niños, adolescentes y adultos con este síndrome

La calidad de vida y la autonomía se elevan con mejor aprendizaje y capacidad intelectual

MADRID
RAQUEL SERRANO
raquelserrano@unidadeditorial.es

La comunidad científica especializada en neurociencia lleva años estudiando la forma de mejorar las deficiencias cognitivas, así como otro tipo de problemas inherentes, que presentan las personas con síndrome de Down. Numerosos estudios, con datos realmente esperanzadores, están en sus últimas fases, y algunos de ellos tan avanzados que están pendientes de revisión para publicarse en los próximos meses. Aunque en estos momentos se plantea cómo teoría hipotética, el objetivo final, y totalmente útil, sería intervenir en la fase prenatal. "El neurodesarrollo embrionario es la etapa más sensible. Se ha experimentado en ratones en esta fase y se ha visto que las terapias son mucho más eficaces. A nivel macroscópico se ha observado que pueden corregir el fenotipo neuronal", según Mara Dierssen, jefe de Grupo de Neurobiología Celular y de Sistemas en el Centro de Regulación Genómica (CRG),



Xavier Liogier, de la farmacéutica Roche, en Suiza; Juan Carlos López, ex editor de 'Nature Medicine'; Mara Dierssen, presidenta de la Sociedad Española de Neurociencia; Victor Tybulewicz, del Instituto Francis Crick, de Londres; y Alberto Costa, de la Universidad de Cleveland.

de Barcelona, y presidenta de la Sociedad Española de Neurociencia. Los datos de las investigaciones de su equipo, uno de las más sólidas en este ámbito, han sido parcialmente avanzados en

el ciclo de conferencias organizado por la Fundación Ramón Areces y Nature Publishing Group, celebrado en Madrid y coordinado por Juan Carlos López, anterior editor de *Nature Medicine*

en su sede central en Nueva York.

La utilización de un polifenol, la epilocatecina galato, actuaría como un inhibidor del gen DYRK1A involucrado en la morfogénesis cerebral y la plasticidad sináptica y sobreexpresado en personas con Down.

Down para mejorar su capacidad intelectual mediante la administración de una molécula con una diana farmacológica específica: la inhibición de los receptores cerebrales GABAalfa5. "Este tratamiento se ha traducido en mejoras cognitivas en modelos animales con Down".

Otro de los ensayos clínicos en fase II es el que ha puesto en marcha el equipo de Alberto Costa, investigador del Departamento de Pediatría de la Universidad Case Western Reserve, en Cleveland, Ohio (Estados Unidos), centrado en la vía glutamatérgica. La diana, en esta ocasión, es diseñar fármacos que, además de prevenir la alteración cognitiva, lo hagan en el desarrollo de la demencia de tipo Alzheimer en este síndrome. "Los datos positivos preclínicos con memantina en adultos jóvenes con Down han animado a incorporar también a adolescentes" en

un estudio en el que también participa el Hospital Albert Einstein, en Brasil.

EXTRAPOLACIÓN

Costa considera que estas potenciales terapias farmacológicas podrían beneficiar más a personas con discapacidades más graves, pero es necesario estratificar, ya que existen factores, como la edad o el sexo, que influyen", según Dierssen, así como desarrollar biomarcadores concretos capaces de evaluar la cognición en las personas con Down y medir los parámetros neurocognitivos", señala Costa. Todos los ensayos intentan corregir mecanismos fisiopatológicos, esenciales para los procesos cognitivos. Estos abordajes abrirían además futuras esperanzas para trastornos con mecanismos comunes en los que existen limitaciones cognitivas y de función ejecutiva, de aprendizaje o memoria, entre otros.

Test concretos para evaluar necesidades

Asegurarse de que las terapias que están desarrollando los distintos equipos obtienen los máximos beneficios también requiere limar ciertos aspectos que están en el punto de mira de distintos consorcios. Por ejemplo, existen sutiles mecanismos de inhibición y excitación neuronal en los que debe conseguirse un extraordinario balance. La información biológica básica es aquí de suma trascendencia. De igual manera, el desarrollo de biomarcadores que indiquen, a largo plazo, que las estrategias farmacológicas funcionan, así como la identificación de test o pruebas que evalúen la cognición concreta en personas con este síndrome, sería muy útil en investigación y en la clínica.

Complejos genes del cromosoma 21

MADRID
RAQUEL SERRANO

La presencia de una copia extra en el cromosoma 21 es la responsable del Down, pero ¿por qué es capaz de generar los numerosos efectos que acompañan al síndrome? Esta es la pregunta a las que desde hace años intenta responder el equipo de Victor Tybulewicz, del Instituto Francis Crick, en Londres, y cuya idea es reducir el número de lesiones.

Desarrollo temprano de Alzheimer, deficiencias en la memoria y el aprendizaje, alteraciones psicomotri-

ces y defectos congénitos del corazón son algunas de las complicaciones más frecuentes en este síndrome y que, anteriormente, se relacionaban con las escasas expectativas de vida de estas personas, así como el alto grado de dependencia de otras personas.

GENES CON TRES COPIAS

La existencia de una copia adicional de uno de los cerca de 230 genes del cromosoma 21 puede ser la razón que justifique estos problemas, "aunque se han identificado genes candidatos",

ha indicado. No obstante, lo que parece claro es que en cepas de ratones genéticamente modificadas con copias adicionales de genes similares a los del cromosoma 21 humano "se han identificado genes que cuando expresan tres copias dan lugar a todas las defectos observados en el síndrome".

El reto es, según Tybulewicz, reducir el número de lesiones y limitar así las complicaciones. El equipo también ha identificado también genes directamente relacionados con los defectos cardíacos.

REFORZAR LA MEMORIA

Los ensayos experimentales indican que su modulación podría ser una vía para revertir los déficits cognitivos. "Teniendo como eje la plasticidad neuronal y normalizando las proteínas alteradas, se ha observado cierta eficacia en la memoria a corto y largo plazo y mejoras en la función ejecutiva", indica Dierssen.

El equipo de Xavier Liogier D'Ardhuy, especialista en SNC del Centro de Innovación de la farmacéutica Roche, en Basilea (Suiza), ya ha iniciado los primeros ensayos clínicos en niños, adolescentes y adultos con