

ATENCIÓN, ESTA INFORMACIÓN ESTÁ EMBARGADA HASTA EL MARTES 7 DE JUNIO A LAS 00:30 H EN BARCELONA, ESPAÑA (GTM +1) / LUNES 6 DE JUNIO A LAS 23.30 H EN EL REINO UNIDO (GTM).

NOTA DE PRENSA

Ensayo clínico abre nuevas vías a la terapia farmacológica en síndrome de Down

- Un equipo de científicos liderados por los doctores Rafael de la Torre del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM) y Mara Dierssen del Centro de Regulación Genómica (CRG) demuestran que la epigalocatequina galato junto con un protocolo de estimulación cognitiva, podrían mejorar algunas de las capacidades intelectuales en las personas con síndrome de Down.
- Los resultados de la fase 2 del ensayo clínico se publican el 7 de junio en la prestigiosa revista *The Lancet Neurology*. Los resultados sugieren que los participantes que habían recibido el tratamiento conseguían mejores resultados en las pruebas relacionadas con la memoria visual y las funciones ejecutivas que aquellos participantes del grupo control.
- A pesar de no ser una cura, es la primera vez que un tratamiento demuestra cierta eficacia en este síndrome y abre la puerta a nuevas investigaciones orientadas a tratar un síndrome que se creía huérfano de tratamiento.

Barcelona, 6 de junio de 2016 - Un equipo de científicos liderados por los doctores Rafael de la Torre del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM) y Mara Dierssen del Centro de Regulación Genómica (CRG) demuestra que un compuesto presente en el té verde, la epigalocatequina galato, junto con un protocolo de estimulación cognitiva, puede mejorar algunas de las capacidades intelectuales en las personas con síndrome de Down y puede modificar la excitabilidad y la conectividad funcional de su cerebro.

Los científicos presentan los resultados de su investigación en un artículo que acaba de publicar la prestigiosa revista *The Lancet Neurology*. El hallazgo es fruto de un largo proceso de investigación básica, farmacológica y clínica que pone de manifiesto la importancia de la colaboración y la multidisciplinariedad en la investigación y el compromiso de los centros de llevar a cabo una investigación realmente traslacional. Un éxito científico y social que supone un gran logro tanto para el colectivo de personas con síndrome de Down y sus familiares como para el sistema de investigación catalán que demuestra la calidad y el liderazgo de sus centros.

"Es la primera vez que un tratamiento demuestra alguna eficacia en la mejora de la función cognitiva en personas con este síndrome", explica la Dra. Dierssen, jefe del grupo de Neurobiología Celular y de Sistemas en el Centro de Regulación Genómica y autora principal del estudio. "De todos modos, hay que dejar claro que nuestro descubrimiento no es ninguna cura para el síndrome de Down y que nuestros resultados todavía deben probarse en muestras más grandes pero puede ser un tratamiento para mejorar la calidad de vida de estas personas", añade.

Según la Organización Mundial de la Salud el síndrome de Down afecta aproximadamente a una de cada 1.000 personas en el mundo y es la causa más común de discapacidad intelectual de origen genético. Está causada por una trisomía en el cromosoma 21, es decir, que las personas con este síndrome cuentan con tres copias y no dos del cromosoma 21. Ello hace que los genes presentes en este cromosoma estén sobreexpresados. El trabajo de los investigadores del IMIM y el CRG se centra en el papel de un compuesto llamado epigalocatequina galato que compensa este exceso de función de uno de los genes comprendidos en el cromosoma 21 (DYRK1A), que está relacionado con la plasticidad cerebral y algunas funciones cognitivas. Los resultados de su estudio concluyen que las personas tratadas con epigalocatequina galato y con un protocolo de estimulación cognitiva habían mejorado sus puntuaciones en memoria de reconocimiento visual, atención, así como auto-control y comportamiento adaptativo o autonomía y que estos cambios se correlacionarían con cambios biológicos en su conectividad cerebral.

Un ejemplo de investigación traslacional y multidisciplinar

La investigación del grupo de la Dra. Dierssen se centra en el análisis molecular y de comportamiento de las alteraciones en el aprendizaje y la memoria en la discapacidad intelectual. En concreto, ha estado estudiando en modelos de ratón el gen DYRK, que es responsable de muchas de las deficiencias cognitivas y la plasticidad neuronal en el síndrome de Down. Una vez demostrado el efecto de DYRK1A cuando se encuentra sobreexpresado, el objetivo era descubrir si en inhibirlo, se conseguía mejorar el funcionamiento y desarrollo en el cerebro. Junto con otro grupo de investigación en el CRG liderado por Cristina Fillat, lograron con éxito este objetivo mediante terapia génica pero lamentablemente no era algo que se pudiera aplicar en humanos. Enseguida que se propuso la epigalocatequina galato como posible inhibidor de los efectos de DYRK1A, la Dra. Dierssen comenzó a utilizar este compuesto en sus experimentos obteniendo resultados que reafirmaban su eficacia en ratones.

Para el salto de la investigación preclínica a un ensayo clínico con humanos era necesario contar con un grupo de investigación especializado en neurofarmacología. "Teníamos por delante la gran oportunidad de llevar nuestros resultados hacia la práctica clínica y el equipo liderado por Rafael de la Torre ha sido el mejor compañero de viaje en esta aventura", recuerda la Dra. Dierssen. Y continúa, "ha sido una colaboración realmente enriquecedora para ambas partes y un ejemplo exitoso de la investigación traslacional donde, uniendo investigadores básicos y clínicos en un mismo proyecto termina marcando la diferencia en la vida real".

Los equipos que lideran el estudio son el Grupo de investigación clínica en Farmacología Integrada y Neurociencia de Sistemas del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas de Dr. Rafael de la Torre y el grupo de Neurobiología Celular y de Sistemas del Centro de Regulación Genómica de Dra. Mara Dierssen que han contado con la colaboración de profesionales de neurofisiología y neuroimagen del Hospital del Mar y de diversas entidades y fundaciones (Fundación Catalana del Síndrome de Down, Fundación Espacio Salud, Asociación Catalana de X Fràgil). El estudio ha contado con un equipo multidisciplinar para abordar un mismo problema desde varios ángulos con la participación de expertos en neurociencias, farmacólogos, bioquímicos, genetistas, neuropsicólogos, neurofisiólogos y especialistas en neuroimagen.

Epigallocatequina galato y estimulación, un tándem inseparable para lograr el éxito

El trabajo que acaban de publicar los investigadores en la revista *The Lancet Neurology* recoge los resultados de un ensayo clínico que lideró el Grupo de investigación clínica en Farmacología Integrada y Neurociencia de Sistemas del Dr. Rafael de la Torre con 84 personas con síndrome de Down entre 16 y 34 años. "Los resultados sugieren que en las personas que recibieron el tratamiento con el compuesto del té verde junto con el protocolo de estimulación cognitiva consiguieron mejor puntuación en sus capacidades cognitivas", explica el Dr. de la Torre. De todos modos, todavía se deberían realizar estudios con una muestra poblacional mayor.

Se sabía que la epigallocatequina galato inhibe el exceso del gen DYRK1A y el éxito obtenido en los estudios previos con ratones hacían pensar que el tratamiento podría funcionar también en humanos. Los científicos no se han limitado a estudiar los efectos a nivel cognitivo de los participantes en el estudio sino que también han llevado a cabo pruebas de neuroimagen para evaluar si esta mejora correspondía a cambios físicos o neurofisiológicos en el cerebro. "Ha sido una sorpresa observar que los cambios no son sólo a nivel cognitivo es decir, de la capacidad de razonamiento, de aprendizaje, de memoria y de atención, sino que también sugieren la modificación de la conectividad funcional de las neuronas en el cerebro", explica el Dr. de la Torre.

La Dra. Dierssen y el Dr. de la Torre tienen previsto continuar la investigación e iniciar ahora un ensayo clínico en niños y niñas con síndrome de Down. "Nuestros resultados han sido positivos en una población adulta en que la plasticidad cerebral es limitada porque el cerebro ya está totalmente desarrollado. Creemos que si el tratamiento se aplica a niños y niñas, los resultados serían aún mejores", comentan los investigadores. Habrá pues que conseguir los voluntarios para este nuevo ensayo clínico así como la financiación necesaria para poder llevarlo a cabo. Igualmente, los ensayos clínicos con una muestra poblacional mayor son esenciales para asegurar los efectos positivos y la seguridad del tratamiento con el fin de recomendarlo debidamente a los pacientes.

Un reto a todos los niveles pero con enormes recompensas

Llevar a cabo este estudio ha sido un reto mayúsculo a varios niveles. En primer lugar, en general se ha considerado que el síndrome de Down era intratable y la propuesta de un tratamiento ha sacudido la forma como se aborda este síndrome por parte de la comunidad científica y médica. Los investigadores han tenido que desarrollar nuevas baterías de pruebas más sensibles para medir la posible mejora de los participantes en el estudio. Ahora, la comunidad científica puede disponer de esta información para futuros proyectos de investigación en este ámbito.

El proyecto ha dado frutos que a estas alturas ya están disponibles para la comunidad científica y las personas con síndrome de Down. Por ejemplo, los investigadores colaboraron en el diseño del producto para dispensar la epigalocatequina galato a los participantes en el ensayo clínico, teniendo en cuenta tanto las dificultades para la deglución como los problemas nutricionales en algunas personas con síndrome de Down. Asimismo, el programa informático que se utilizó en este ensayo clínico para aplicar el protocolo de estimulación cognitiva, también está disponible. Los científicos están desarrollando un nuevo programa informático mejorado, como si se tratara de un vídeo juego para entrenar la memoria, la atención o el lenguaje y otras funciones ejecutivas. De todos modos, las familias interesadas en seguir informadas sobre el proyecto que quieran mantener el contacto con los investigadores pueden hacerlo mediante una página de Facebook que se ha creado con ese fin.

Por último, la principal recompensa ha sido la implicación social. La investigación que ahora se presenta ha sido posible gracias al apoyo y la colaboración de grandes entidades y fundaciones que han contribuido en el proyecto como la Fundación Jerome Lejeune, el Instituto de Salud Carlos III, así como la Fundación Catalana para el Síndrome de Down, Down España y la Obra Social la Caixa. Pero también es importante destacar la participación e implicación de un gran número de iniciativas de entidades más modestas o incluso iniciativas a título particular que han hecho de este proyecto una verdadera herramienta para el cambio social.

Los donativos de muchas personas anónimas han hecho posible que este trabajo salga ahora a la luz, ya sea mediante plataformas de micromecenazgo como Precipita impulsada por la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología, la campaña "Acercando distancias , acercando capacidades" de la Fundación Amics de l'Hospital del Mar en el que tres nadadores cruzaron el estrecho de Gibraltar de ida y vuelta, o iniciativas populares como la de unos chicos de la escuela la Salle de Mollerussa que actualmente tienen en marcha un concurso de fotografía y una campaña para este proyecto.

Enlaces de interés:

- Proyecto conjunto IMIM y CRG – Estudios de Investigación Clínica en Personas con Discapacidad Intelectual y Enfermedades Raras (CRIDARD):
<https://cridard.imim.es/>
- Página de Facebook CRIDARD: <https://www.facebook.com/Cridard-227568404268276/?fref=ts>
- Laboratorio del Dr. Rafael de la Torre en el IMIM:
<https://www.imim.cat/programesrecerca/neurociencies/grfh/>
- Laboratorio de la Dra. Mara Dierssen en el CRG: www.crg.eu/mara_dierssen
- Iniciativas de micromecenazgo relacionadas con este proyecto:
 - Precipita (www.precipita.es)
 - Acercando distancias, acercando discapacidades – Fundación Amics de l'Hospital del Mar: <https://www.facebook.com/ApropantCapacitats?fref=ts>
 - Proyecto Green Tea SD de estudiantes de La Salle en Mollerussa:
<https://www.facebook.com/Green-Tea-SD-1346183475444857/>

Imágenes disponibles:

<https://www.dropbox.com/sh/11338ze4qhf53zj/AADkQ0m4u783-eZJUrtNXOBua?dl=0>

Referencia:

De la Torre et al. 'Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate for cognitive improvement in young adults with Down syndrome (TESDAD): a double-blind, randomised controlled, phase 2 trial'. *Lancet Neurology*. 6th June 2016.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30034-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30034-5)

Comentario del editor:

[Pharmacotherapy in Down's syndrome: which way forward?](#) Jamie O Edgin, Departments of Psychology, Neurology, the BIO5 Institute, and Evelyn F McKnight Brain Institute, University of Arizona, USA. *Lancet Neurology*. 6th June 2016.

Para más información y entrevistas, por favor, contacten con:

Centro de Regulación Genómica (CRG)

Laia Cendrós, responsable de prensa

Tel. +34 93 316 0237 – Móbil +34 607 611 798 – laia.cendros@crg.eu

Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM)

Rosa Manaut, jefe de comunicación

Tel. +34 93 316 0707 – Móbil +34 618 509885 – rmanaut@imim.es

Parc de Salut Mar / Hospital del Mar

Maribel Pérez, directora de Comunicació Corporativa

Tel. +34 93 248 3072 – Móbil +34 619 885 326 – maribelperez@parcdesalutmar.cat