

ATENCIÓ, AQUESTA INFORMACIÓ ESTÀ EMBARGADA FINS DIMARTS 7 DE JUNY A LES 00.30 h A BARCELONA, ESPANYA (GMT+1) / DILLUNS 6 DE JUNY A LES 23.30 H AL REGNE UNIT (GMT).

NOTA DE PREMSA

Assaig clínic obre noves vies a la teràpia farmacològica en síndrome de Down

- **Un equip de científics liderats pels doctors Rafael de la Torre a l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM) i Mara Dierssen al Centre de Regulació Genòmica (CRG) demostra que l'epigalocatequina gal·lat juntament amb un protocol d'estimulació cognitiva, milloren les capacitats intel·lectuals en les persones amb síndrome de Down.**
- **Els resultats de la fase 2 de l'assaig clínic es publiquen el 7 de juny a la prestigiosa revista *Lancet Neurology*. Les troballes suggereixen que els participants que havien rebut el tractament tenien millors resultats en les proves relacionades amb la memòria i les funcions executives que aquells participants del grup control.**
- **Malgrat no ser-ne una cura, és la primera vegada que un tractament demostra eficàcia en aquesta síndrome i obre la porta a noves investigacions orientades a tractar una síndrome que es creia orfe de tractament.**

Barcelona, 6 de juny de 2016 – Un equip de científics liderats pels doctors Rafael de la Torre a l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM) i Mara Dierssen al Centre de Regulació Genòmica (CRG) demostra que un compost present al te verd, l'epigalocatequina gal·lat, juntament amb un protocol d'estimulació cognitiva, pot millorar algunes de les capacitats intel·lectuals en les persones amb síndrome de Down i pot modificar l'excitabilitat i la connectivitat funcional del seu cervell.

Els científics presenten els resultats de la seva investigació en un article que acaba de publicar la prestigiosa revista *Lancet Neurology*. La troballa és fruit d'un llarg procés d'investigació bàsica, farmacològica i clínica que posa de manifest la importància de la col·laboració i la multidisciplinarietat en la recerca i el compromís dels centres per fer recerca translacional. Un èxit científic i social que suposa una gran fita tant pel col·lectiu de persones amb síndrome de Down i els seus familiars com pel sistema de recerca català que demostra la qualitat i el lideratge dels seus centres.

“Aquesta és la primera vegada que un tractament demostra alguna eficàcia en la millora d’algunes funcions cognitives en persones amb aquesta síndrome”, explica la Dra. Dierssen, cap del grup de Neurobiologia Cel·lular i de Sistemes al Centre de Regulació Genòmica i autora principal de l’estudi. “De tota manera, cal deixar clar que el nostre descobriment no és cap cura per a la síndrome de Down i que cal provar els nostres resultats en mostres poblacionals més grans, però pot ser un tractament per millorar la qualitat de vida d’aquestes persones”, afegeix.

Segons l’Organització Mundial de la Salut la síndrome de Down afecta aproximadament una de cada 1.000 persones al món i és la causa més comú de discapacitat intel·lectual d’origen genètic. Està causada per una trisomia en el cromosoma 21, és a dir, que les persones amb aquesta síndrome compten amb tres còpies i no dues del cromosoma 21. Això fa que els gens presents en aquest cromosoma es trobin sobreexpressats. El treball dels investigadors de l’IMIM i el CRG se centra en el paper d’un compost anomenat epigalocatequina gal·lat que compensa aquest excés i inhibeix un dels gens compresos al cromosoma 21 (DYRK1A), que està relacionat amb la plasticitat cerebral i algunes capacitats cognitives. Els resultats de l’estudi indiquen que les persones tractades amb epigalocatequina gal·lat i amb un protocol d’estimulació cognitiva havien millorat la seva memòria de reconeixement visual, l’atenció, així com l’autocontrol i el comportament adaptatiu o autonomia, i que aquests canvis es poden correlacionar amb canvis biològics en la seva connectivitat cerebral.

Un exemple de recerca translacional i multidisciplinària

La recerca del grup de la Dra. Dierssen se centra en l’anàlisi molecular i de comportament de les alteracions en l’aprenentatge i la memòria en la discapacitat intel·lectual. En concret, ha estat estudiant en models de ratolí el gen DYRK, que és responsable de moltes de les deficiències cognitives i la plasticitat neuronal en la síndrome de Down. Un cop demostrat en ratolins l’efecte de DYRK1A quan es troba sobreexpressat, l’objectiu era descobrir si en inhibir-lo, s’aconseguia millorar el funcionament i desenvolupament del cervell. Juntament amb un altre grup de recerca al CRG liderat per Cristina Fillat, van aconseguir amb èxit aquest objectiu mitjançant teràpia gènica però lamentablement no era quelcom que es pogués aplicar a humans. De seguida que es va proposar l’epigalocatequina gal·lat com a possible inhibidor dels efectes de DYRK1A, la Dra. Dierssen va començar a utilitzar aquest compost en els seus experiments obtenint resultats que en refermaven la seva eficàcia en ratolins.

Per fer el salt de la recerca preclínica a un assaig clínic calia comptar amb un grup de recerca especialitzat en neurofarmacologia. “Teníem al davant la gran oportunitat de portar els nostres resultats cap a la pràctica clínica i l’equip liderat per en Rafael de la Torre ha estat el millor company de viatge en aquesta aventura”, recorda la Dra. Dierssen. I continua, “ha estat una col·laboració realment enriquidora per ambdues bandes i un exemple exitós de la recerca translacional on, unint investigadors bàsics i clínics en un mateix projecte acaba marcant la diferència en la vida real”.

Els equips que lideren l'estudi són el Grup de recerca clínica en Farmacologia Integrada i Neurociència de Sistemes de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques del Dr. Rafael de la Torre i el grup de Neurobiologia Cel·lular i de Sistemes del Centre de Regulació Genòmica de la Dra. Mara Dierssen que han comptat amb la col·laboració d'altres professionals de l'Hospital del Mar i de diverses entitats i fundacions (Fundació Catalana de la Síndrome de Down, Fundació Espai Salut, Associació Catalana de X Fràgil). L'estudi ha comptat amb un equip multidisciplinari per abordar un mateix problema des de diversos angles amb la participació d'experts en neurociències, farmacòlegs, bioquímics, genetistes, neuropsicòlegs, neurofisiòlegs i especialistes en neuroimatge.

Epigallocatequina gal·lat i estimulació, un tàndem inseparable per aconseguir l'èxit

El treball que acaben de publicar els investigadors a la revista *Lancet Neurology* recull els resultats d'un assaig clínic que va liderar el Grup de recerca clínica en Farmacologia Integrada i Neurociència de Sistemes del Dr. Rafael de la Torre amb 84 persones amb síndrome de Down entre 16 i 34 anys. "Els resultats suggereixen que, les persones que van rebre el tractament amb el compost del te verd juntament amb el protocol d'estimulació cognitiva, han aconseguit millor puntuació en les seves capacitats cognitives", explica el Dr. de la Torre. De tota manera, encara cal fer estudis en mostres de població més grans.

Se sabia que l'epigallocatequina gal·lat inhibeix l'excés del gen DYRK1A i l'èxit obtingut en els estudis previs amb ratolins feien pensar que el tractament podria funcionar també en humans. Els científics no s'han limitat a estudiar els efectes a nivell cognitiu dels participants en l'estudi sinó que també han dut a terme proves de neuroimatge per avaluar si aquesta millora corresponia a canvis físics o neurofisiològics en el cervell. "Ha estat una sorpresa observar que els canvis no són només a nivell cognitiu és a dir, de la capacitat de raonament, d'aprenentatge, de memòria i d'atenció, sinó que també suggereixen que es modifica la connectivitat funcional de les neurones en el cervell" explica el Dr. de la Torre.

La Dra. Dierssen i el Dr. de la Torre tenen previst continuar la recerca i iniciar ara un assaig clínic amb nens i nenes amb síndrome de Down. "Els nostres resultats han estat positius en una població adulta en què la plasticitat cerebral és limitada perquè el cervell ja està totalment desenvolupat. Creiem que si el tractament s'aplica a nens i nenes, les resultats encara podrien ser millors", comenten els investigadors. Caldrà doncs aconseguir els voluntaris per a aquest nou assaig clínic així com el finançament necessari per poder dur-lo a terme. Alhora, els assaigs clínics amb mostres de població més grans seran essencials per assegurar els efectes positius i la seguretat del tractament de cara a prescriure'l i recomanar-lo de forma correcta als pacients.

Un repte a tots els nivells però amb enormes recompenses

Dur a terme aquest estudi ha estat un repte majúscul a diversos nivells. En primer lloc, sovint s'ha considerat que la síndrome de Down era intractable i la proposta d'un tractament ha sacsejat la forma com s'aborda aquesta síndrome per part de la comunitat científica i mèdica. Els investigadors han hagut de desenvolupar noves bateries de proves més sensibles per a mesurar la possible millora dels participants en l'estudi. Ara, la comunitat científica pot disposar d'aquesta informació per a futurs projectes de recerca en aquest àmbit.

El projecte ha donat fruits que a hores d'ara ja estan disponibles per a la comunitat científica i per les persones amb síndrome de Down. Per exemple, els investigadors van col·laborar en el disseny del producte per dispensar l'epigallocatequina gal·lat als participants en l'assaig clínic tenint en compte tant les dificultats per a la deglució com els problemes nutricionals d'algunes persones amb síndrome de Down. El programa que va utilitzar en aquest assaig clínic en fase 2 per aplicar el protocol d'estimulació cognitiva també està disponible. Els científics també estan desenvolupant un nou programa informàtic millorat com si es tractés d'un vídeo joc per entrenar la memòria, l'atenció i altres funcions executives. De tota manera, les famílies interessades en seguir informades sobre el projecte que vulguin mantenir el contacte amb els investigadors podran fer-ho mitjançant una pàgina de Facebook que s'ha creat amb aquesta finalitat.

Per últim, la principal recompensa ha estat la implicació social. La recerca que ara es presenta ha estat possible gràcies al suport i la col·laboració de grans entitats i fundacions que han contribuït en el projecte com ara la Fundació Jerome Lejeune, l'Institut de Salut Carlos III, el programa d'excel·lència Severo Ochoa, el Ministeri d'Economia i Competitivitat o la Generalitat de Catalunya, així com la Fundació Catalana per a la Síndrome de Down, Down España i l'Obra Social La Caixa. Però també és important destacar la participació i implicació d'un gran nombre d'iniciatives d'entitats més modestes o fins i tot iniciatives a títol particular que han fet d'aquest projecte una veritable eina per al canvi social.

El donatius per moltes persones anònimes han fet possible que aquest treball surti ara a la llum, ja sigui en plataformes de micromecenatge com Precipita impulsada per la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología, la campanya "Apropant distàncies, apropant capacitats" dels Amics de l'Hospital del Mar en què tres nedadors van creuar l'estret de Gibraltar d'anada i tornada, o iniciatives populars com ara la d'uns nois de l'escola La Salle de Mollerussa que actualment tenen en marxa un concurs de fotografia i una campanya per aquest projecte.

Enllaços d'interès:

- Projecte conjunt de l'IMIM i el CRG – Estudis d'Investigació Clínica en Persones amb Discapacitat Intel·lectual i Malalties Rares (CRIDARD): <https://cridard.imim.es/>
- Pàgina de Facebook CRIDARD: <https://www.facebook.com/Cridard-227568404268276/?fref=ts>
- Laboratori del Dr. Rafael de la Torre a l'IMIM: <https://www.imim.cat/programesrecerca/neurociencies/grfh/>
- Laboratori de la Dra. Mara Dierssen al CRG: www.crg.eu/mara_dierssen
- Iniciatives de micromecenatge relacionades amb aquest projecte:
 - Precipita (www.precipita.es)
 - Apropant distàncies, apropant capacitats – Amics de l'Hospital del Mar: <https://www.facebook.com/ApropantCapacitats?fref=ts>
 - Projecte Green Tea SD d'estudiants de La Salle a Mollerussa: <https://www.facebook.com/Green-Tea-SD-1346183475444857/>

Imatges disponibles:

<https://www.dropbox.com/sh/l1338ze4qhf53zj/AADkQ0m4u783-eZJUrtNXOBua?dl=0>

Referència:

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)

Comentari de l'editor:

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

Per a més informació i entrevistes, si us plau contacteu amb:

Centre de Regulació Genòmica (CRG)

Laia Cendrós, responsable de premsa

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

Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM)

Rosa Manaut, cap de comunicació

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

Parc de Salut Mar / Hospital del Mar

Maribel Pérez, directora de Comunicació Corporativa PSMAR

Tel. +34 93 248 3072 – Mòbil +34 619 885 326 – mperez@hospitaldelmar.cat