

Abordajes farmacológicos para mejorar la función cognitiva en el síndrome de Down: estado actual y consideraciones

Katheleen J. Gardiner

K. J. GARDINER. Investigadora en el Linda Crnic Institute for Down Syndrome, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO. USA
Correo-e: katheleen.gardiner@udenver.edu

EN RESUMEN Es creciente, y a veces acuciante, el interés de familias y profesionales relacionados con el síndrome de Down por conocer los posible beneficios que algunos fármacos pueden reportar sobre la cognición y conducta de las personas con síndrome de Down. Los primeros ensayos clínicos que se están realizando en las personas, y los resultados de los cada vez más frecuentes estudios sobre los modelos animales, han creado una atmósfera de esperanza y, por qué no decirlo, también de ansiedad. A principios del presente mes de enero fue publicada una exhaustiva revisión escrita por la investigadora norteamericana Katheleen J. Gardiner, en la que analiza con detalle todos los resultados obtenidos por diversos fármacos en el modelo de ratón más universalmente utilizado, el ratón Ts65Dn, y explica las posibilidades de que algunos de estos fármacos puedan ser probados en la clínica humana. Ofrecemos un muy amplio resumen en español que, esperamos, dé cumplida respuesta a las actuales inquietudes. Quien desee disponer del trabajo original en inglés y la bibliografía, puede solicitarlos a la dirección de la revista..

ABSTRACT Over the last several years, very promising results have been obtained with a mouse model of Down syndrome, the Ts65Dn. A diverse array of drugs has been shown to rescue, or partially rescue relevant deficits in learning and memory and abnormalities in cellular and electrophysiological features seen in the Ts65Dn. These results suggest that some levels of amelioration or prevention of cognitive deficits in people with Down syndrome may be possible. We review information from the preclinical evaluations on the efficacy of these drugs, and advance possible applications of some of the studied drugs to clinical trials.

LA NECESIDAD DE ESTA REVISIÓN

Si bien el fenotipo del síndrome de Down es complejo y muchas de sus expresiones varían en cuanto a su penetrancia —presencia e intensidad— en los distintos individuos, hay dos que son comunes a todos: un cierto nivel de discapacidad intelectual y el desarrollo precoz de la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer. La incidencia de síndrome de Down es de aproximadamente un caso por cada 730 nacimientos vivos en USA y 1 por cada 1.000 en Europa. Dado que la media de su

nivel cognitivo va asociada a un CI de 40-50 puntos, y que un porcentaje significativo de personas muestran una alteración más importante, las terapias farmacológicas que podrían reducir o mejorar el nivel de estas alteraciones tendrían sustanciales consecuencias sociales.

La hipótesis principal que ha dirigido y sigue dirigiendo la investigación sobre el síndrome de Down es que el fenotipo es una consecuencia de los niveles aumentados de expresión, por causa de la dosis, de los genes trisómicos. Los genes del cromosoma 21 humano (Hsa21) que se mantienen conservados en el ratón incluyen unos 160 que codifican proteínas con diversas funciones, una gran familia (unos 45 miembros) que codifican proteínas asociadas a queratina aparentemente redundantes, y un pequeño número de microRNAs. El Hsa21 codifica también varios cientos de genes/modelos de genes adicionales de función desconocida que carecen de conservación de la secuencia de nucleótidos en el genoma de ratón. Muchos experimentos han examinado la expresión de genes en tejidos relacionados con el síndrome de Down, incluidos cerebros fetales, amniocitos, neuroesferas y líneas celulares derivadas del síndrome de Down, así como regiones de cerebros y de otros tejidos, y células derivadas de algunos modelos de ratón para el síndrome de Down que muestran trisomía parcial. Los resultados, en su mayoría analizados al nivel de los RNAs, han apoyado mayoritariamente la hipótesis de dosis génica; sin embargo, no todos los genes trisómicos se encuentran sobreexpresados en un experimento dado; y cuáles son los genes sobreexpresados y en qué grado, dependerá de cada organismo, de su fondo genético, del momento del desarrollo en que se encuentra, y del tejido y tipo de célula estudiados.

Pero además, en el síndrome de Down se encuentran alterados los niveles de expresión de genes que no se encuentran en el Hsa21. Era de esperar, porque entre los genes codificadores de proteínas en el Hsa21 se encuentran veinte factores de transcripción/moduladores, diez proteínas implicadas en el procesamiento y/o modificación de RNA mensajeros, tRNA Y RNA ribosomal; nueve proteínas que funcionan directa e indirectamente en la fosforilación, metilación y sumoilación; y dieciséis proteasas, inhibidores de proteasas y proteínas que regulan la degradación por la vía de la ubiquitina. La sobreexpresión de genes en cada una de estas clases lógicamente han de afectar a los niveles de expresión y/o a la actividad de muchos genes que no están en el Hsa21. Puesto que los niveles de proteínas Hsa21 varían con el tiempo y el sitio u órgano, las perturbaciones en la expresión y en la actividad de sus dianas no-Hsa21 también variarán según el tejido, etapa del desarrollo y sistema de modelos.

Toda esta consideración sobre el número de genes Hsa21 y sobre las complejidades de su función, regulación y expresión podrían hacernos pensar que la discapacidad intelectual en el síndrome de Down es demasiado compleja en su base genética como para poder ser mejorada mediante intervenciones farmacoterapéuticas. Sin embargo, a lo largo de los últimos años, ha aparecido un buen número de estudios que muestran la exitosa recuperación de los déficits de aprendizaje y memoria (A/M) en un modelo de ratón del síndrome de Down: el Ts65Dn. Se han probado fármacos y pequeñas moléculas, que presentan diversas dianas y mecanismos de acción, en distintos protocolos que evalúan A/M, así como sus efectos sobre rasgos celulares y electrofisiológicos, en ratones en período prenatal, etapa joven y adultos envejecidos. En esta revisión vamos a analizar la literatura fundamental que queda resumida en la tabla 1.

Consideraremos los problemas que encontramos para integrar estos resultados, los inconvenientes del modelo murino Ts65Dn, y el problema siempre costoso de planificar ensayos clínicos humanos a partir de los datos generados en el modelo Ts65Dn.

EL RATÓN TS65DN Y LA EVALUACIÓN PRECLÍNICA DE LA EFICACIA DE LOS FÁRMACOS

Al igual que ocurre con otros modelos murinos de enfermedades humanas, no existen estándares para valorar la eficacia de un fármaco en el Ts65Dn, por lo que el número, tipos y exigencias de las evaluaciones varían entre los diversos estudios. En relación con los fármacos de la tabla 1, se ha evaluado la recuperación de A/M en al menos una de las tareas, y en varios casos se han valorado

[Tabla 1] FÁRMACOS ENSAYADOS PARA ANALIZAR LA RECUPERACIÓN DE ANOMALÍAS EN APRENDIZAJE / MEMORIA, NEUROGÉNESIS DEL ADULTO O POTENCIACIÓN A LARGO PLAZO EN EL MODELO DE RATÓN TS65DN

FÁRMACO	DIANA / MECANISMO	SEXO, EDAD, DOSIS, ADMINISTRACIÓN (VÍA Y DURACIÓN)	CONSECUENCIAS FENOTÍPICAS
Estrógeno		Hembra; 11-14 m; 0,25 mg en pellet; 2 m Macho; 6 m; 0,25 mg sc pellet; 2 m	Recup parcial laberinto en T No recup RAM
Minociclina	Tetraciclina, neuroprotectora, antiinflamatoria	Macho; 7 m; 10 mg/kg/día sc pellet; 3 m	Recup parcial WRAM; previene pérdida ChAT en ganglios basales
Picrotoxina	Antagonista receptor GABA-A	3-4 m; 1 mg/kg/día ip, 2 semanas	Recup NOR
Pentilenetetrazol	Antagonista receptor GABA-A	3-4 m; 3 mg/kg/día en leche; 2 sem Macho; 4 m; 3 mg/kg/día, leche achocolatada; 4 sem Macho; 2-3 m y 12-15 m; 0,3 mg/kg/día, ip; 2 sem	Recup NOR, laberinto en T, LTP, beneficio permanece 2 meses post-suspensión Recup MWM adquisición (no prueba de retirada); trastorno parcial de equilibrio Recup NOR cuando el fármaco se da en fase luz; permanece 2 sem post-suspensión
alfa 51A	Inhibidor receptor GABA específico subunidad alfa 5	Macho; 3 m; 5 mg/kg/día ip, los 6 días de la prueba	Recup NOR y MWM adquisición; no recup retención MWM
RO4938581	Inhibidor receptor GABA específico subunidad alfa 5	Macho; 3-4 m; 20 mg/kg/día leche achocolatada; 6 sem	Recup MWM adquisición y parcial de retención; recup LTP; recup neurogénesis
Memantina	Antagonista NMDAR no competitivo	Macho; 4-6 m y 10-14 m; 5 mg/kg/día ip; 15 min antes del test Macho; 9 m; 30 mg/kg/día en H ₂ O; 9 sem Macho; 4 m; 20 mg/kg/día en H ₂ O; 6 m	Recup CFC Recup MWM (no prueba de retirada) Recup parcial WRAM; recup NOR. Beneficios perdidos en 1 semana sin fármaco
Fluoxetina	Inhibe recaptación serotonina	Macho; 2-5 m; 5 mg/kg/día ip; 2 sem Macho, hembra; días P3-P7: 5 mg/kg; P8-P15 10 mg/kg; diarios, sc Macho, hembra; 5-7 m; 0,2 mg/mL en H ₂ O; 6 sem Macho, hembra; 2 m; 10 mg/kg en H ₂ O; 8 sem Hembra embarazada; días E10-E21; 10 mg/kg/día, sc; pruebas en la prole macho/hembra en día P45	Recup neurogénesis Recup CFC, y neurogénesis en P45 No recup MWM ni ChAT en ganglios basales. Convulsiones, muerte Recup OL, laberinto en Y, LTP Recup CFC en P45; recup neurogénesis
Fisostigmina	Inhibidor acetilcolinesterasa	Macho; 4 m, 10 m y 16 m; 0,05 mg/kg, iny única	Recup laberinto en cruz, sólo a los 4 m
Galantamina	Inhibidor acetilcolinesterasa	Macho, hembra; 3-6 m; 3 mg/kg/día, ip; 10 d	Recup test olfatorio

L-DOPS	Profármaco de noradrenalina	Macho; 6 m; 1 g/kg sc, 5 h antes del test; 3 d	Recup CFC
Xamoterol	Agonista parcial adrenérgico beta 1	Macho; 9-12 m; 3 mg/kg/día sc, 1 h antes del test	Recup laberinto en T, CFC, NOR
Formoterol	Agonista adrenérgico beta 2	Macho; 5-6 m; 2 mg/kg/día ip, 4 h antes del test	Recup parcial CFC; no recup neurogénesis
Litio	Inhibe GSK3B; neuroprotector	Macho; 5-6 m; 2,4 g Li/kg de pienso; 1 m Hembra; 12 m; 2,4 Li/kg de pienso; 1 m	Recup CFC, NOR, OL, LTP, y neurogénesis; no recup laberinto en T Recup neurogénesis
Melatonina	Regulador circadiano	Macho; 5 m; 0,5 mg/d en H ₂ O; 5 m Macho, 6 m; 0,5 mg/d en H ₂ O; 6 m	Mejora adquisición MWM en Ts65Dn y controles (no prueba de retirada); recup parcial de ChAT Recup LTP, neurogénesis
SAG 1.1	Agonista 'sonic hedgehog'	Macho, hembra; día Po: 20 µg/kg sc, iny única; prueba a las 16 sem	Recup MWM, LTP; no recup laberinto Y ni LTD cerebelar
Epigallocatequina galato	Antioxidante; inhibidor de cinasa DYRK1A	10 µM, rodajas de hipocampo Macho; 3 m; 2-3 mg/d en H ₂ O; 30 días	Recup LTP Recup adquisición MWM (no prueba de retirada)
Vitamina E	Antioxidante	Macho; 4 m; 50 mg/kg/día; en pienso (0,04% w/w); 4 m y 6 m Hembra preñada-lactante; prole machos (0,1% w/w); 3 m	Recup parcial WRAM, 8 m; recup TRKA en ganglios basales, 10 m Recup parcial MWM adquisición; recup MWM retención
DAPT	Inhibidor gamma-secretasa	Hembra; 4 m; 100 mg/kg sc, 2 al día; 2 d antes de y durante las pruebas	Recup MWM adquisición y probe trial; recup niveles beta A
NAP/SAL	ADNP/ADNF péptidos neuroprotectores	Macho, hembra; 10 m; 40 µg oral, diario; 9 d Hembra preñada; días E8-E12; 20 µg/d, ip; pruebas en la prole, machos y hembras	Recup MWM adquisición y retención Recup parcial MWM (no prueba de retirada)
Péptido 6	Once aminoácidos del factor neurotrófico ciliar	Hembra; 11-15 m; 50 nmol/d, implante; 1 m	Mejoría marginal MWM de adquisición y retención
Colina	Precursora de acetilcolina	Hembra preñada - lactación; 5 g/kg en pienso; prole machos; 13-17 m	Recup WRAM; recup parcial neurogénesis y ChAT
CGP55845	Antagonista receptor GABA-B	Macho; 2-3 m; iny. aguda, 2-3 h; 0 diaria 3 sem	Recup OL, NOR, LTP; no recup CFC, laberinto T
Donepezilo	Inhibidor acetilcolinesterasa	Macho; 4 m; 3,3 mg/kg/día, en leche achocolatada; 4 semanas	No mejoría adquisición MWM (no test retención)
Piracetam	Desconocido	Macho; 6 sem; 75 - 150 - 300 mg/kg/día ip; 8 sem	No mejoría MWM adquisición
SGS-111	Análogo piracetam	Macho; 4-6 m; 0,5 mg/kg/d sc; 6 sem. Hembra preñada + prole machos y hembras: 0,5 mg/kg/d sc; meses Po-P5	No mejoría MWM adquisición
Etosuximida	Inhibidora canal de Ca voltaje-dependiente tipo T subunidad alfa 1G (KCNJ6)	Macho; 5 m; 10 mg/kg ip; 10 sem	No mejora en CFC, MWM adquisición (no test de retención)

Gabapentina	Inhibidora canal de Ca voltaje-dependiente subunidad alfa 2/ 1	Macho; 5 m; 150 mg/kg ip; 10 sem	No mejora en CFC, MWM adquisición (no test de retención)
RO256981	Antagonista receptor NMDA-2B	Macho; 3-6 m; 10 mL/kg ip, 2 sem	No mejora en laberinto Y; aumenta alteración en laberinto Barnes

Abreviaturas. RAM: laberinto de brazos radiales. WRAM: laberinto acuático de brazos radiales. ChAT: colino acetiltransferasa. NOR: reconocimiento de objeto nuevo; LTP: potenciación a largo plazo. MWM: laberinto acuático de Morris; CFC: condicionamiento en contexto de miedo. P: postnatal; OL: localización del objeto. E: día del periodo embrionario; SAG 1.1: agonista 'sonic hedgehog'. TRKA: receptor de la tirosina cinasa tipo I. ADNP: proteína neuroprotectora dependiente de actividad. ADNF: factor neurotrófico dependiente de actividad. Recup: recuperación. d: días. m: meses. sem: semanas. ip: intraperitoneal. sc: subcutáneo. iny: inyección.

también los efectos sobre la neurogénesis, las LTP/LTD y la neurodegeneración en los ganglios basales (BFCN) o en el locus coeruleus del cerebro relacionada con la edad. Con el fin de conseguir una cierta coherencia en la discusión, sólo se incluyen estas cuatro categorías, si bien muchos de los estudios añaden otros tipos de evaluación (tabla 1).

Los resultados de esta tabla, incluso los pertenecientes al mismo tipo de experimentos, fueron obtenidos usando protocolos que variaron en sus detalles. Las edades de los ratones variaron entre la embrionaria o postnatal hasta los 16 meses. Aunque la mayoría utilizaron ratones macho, algunos usaron hembras o de ambos sexos, si bien los autores no siempre los separaron por sexo en sus análisis y algunos no informaron. Algunos fármacos fueron administrados como dosis única aguda, otros de forma crónica, en tratamientos que se extendían desde unos pocos días/semanas a varios meses. Los métodos de administración incluyeron inyecciones estresantes subcutáneas o intraperitoneales, o ingestión benigna en leche, agua o pienso. Aunque fuera el mismo, las concentraciones de fármaco también variaron según el laboratorio. Algunas evaluaciones de A/M usaron tests más estresantes (laberinto acuático, choque eléctrico) que pueden, al menos en parte, ocasionar una ejecución más pobre como consecuencia de una reacción diferenciada a los estresores, y no sólo por la alteración de su A/M; pero otras utilizaron laberintos no aversivos, no acuáticos, y uno usó una prueba olfatoria. Por último, no todos los tratamientos consiguieron recuperación completa del trastorno, y algunos no dieron los necesarios datos estadísticos para valorar los cambios. Por ejemplo, comparar la ejecución de ratones Ts65Dn tratados con el fármaco con los Ts65Dn tratados con vehículo, sólo nos indica si el fármaco mejoró el A/M; pero si no dan datos sobre ratones control no tratados, no podemos apreciar la intensidad de la recuperación. Por todo ello —variación de los protocolos y de las evaluaciones— no resulta sencillo comparar las respuestas a los fármacos y hacer predicciones sobre su posible uso en el síndrome de Down.

DESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS UTILIZADOS Y RESULTADOS, Y ANÁLISIS COMPARADO DE LOS EFECTOS SOBRE EL RATÓN TS65DN

No es posible ofrecer al completo el análisis detallado que la autora describe en su revisión original (en inglés) sobre los experimentos y resultados de las distintas categorías de fármacos. La tabla 1 es un resumen en el que se especifican los fármacos utilizados, las condiciones del experimento (sexo, edad, dosis, método de administración, duración del tratamiento), los test utilizados y los resultados obtenidos:

a) los que consiguieron efectos positivos:

estrógeno	agonistas beta-adrenérgicos
minociclina	litio
antagonistas del receptor GABAA	melatonina
antagonistas del receptor GABAB	sonic hedgehog
memantina	epigallocatequina galato
fluoxetina	antioxidantes
inhibidores de la acetilcolinesterasa	inhibidores de la producción de betaA

b) los que no consiguieron efectos positivos:

donepezilo	gabapentina
piracetam y su análogo SGS-III	RO256981
etosuximida	

De los 43 estudios resumidos en la tabla 1, cuatro no evaluaron el A/M. Los 31 informes con recuperación exitosa de A/M implicaron a 23 fármacos diferentes cuyas acciones se dirigían a un conjunto diverso de dianas de 19 proteínas, complejos o procesos celulares. En 14 de estos 31, la recuperación no llegó a ser completa por alguno de estos motivos: 1) mejoró la ejecución pero no alcanzó el nivel de los animales control, 2) la ejecución fue recuperada en un test pero no en otro, 3) los resultados variaban entre los test del mismo fármaco realizados en laboratorios diferentes. Que la recuperación sea incompleta no reduce el valor de los resultados; más bien ofrece mayores oportunidades para profundizar en el estudio.

Las respuestas de A/M a los tratamientos, con un fármaco se ven influidos, en primer lugar, por sus dianas y el mecanismo de su acción. Sin embargo, las respuestas pueden ser moduladas —lo que lleva a que la recuperación sea parcial— por detalles del diseño experimental (p. ej., empleo de animales demasiado mayores, dosis subóptimas, mayor dificultad en la tarea que evalúa el A/M). Entre los fármacos que sólo mostraron una recuperación parcial en las tareas A/M, la minociclina, la memantina y la vitamina E fueron probadas en el WRAM, mientras que la melatonina, NAP + SAL y el péptido 6 recuperaron sólo parcialmente la adquisición en el MWM. Los laberintos acuáticos son por lo general tareas aversivas para los ratones, y los Ts65Dn son más sensibles que los controles al estrés asociado al MWM. Los elementos estresores propios de la inyección de fármacos no estuvieron implicados en estos estudios puesto que el fármaco fue administrado junto con comida o agua, o mediante implante de cápsulas subcutáneas con liberación controlada. Se observó recuperación parcial en sólo un caso de otra tarea estresora, CFC, en donde el fármaco, formoterol, fue administrado mediante inyección diaria. En cambio, otros fármacos como el pentilnetetrazol, la memantina o la epigallocatequina recuperaron completamente la ejecución en el MWM, y la ejecución en CFC (con memantina). No queda aclarada, por tanto, la influencia de los elementos estresores.

En varios casos, un fármaco recuperó el A/M en una tarea pero no en otra. El efecto de la complejidad de la tarea queda ejemplificado en los experimentos con memantina. Cuando fue administrada en agua de bebida (método benigno), el aprendizaje fue recuperado al completo en NOR pero sólo parcialmente en WRAM, una tarea que demanda más de la memoria operativa que la NOR u otras acuáticas como la MWM. Estos ratones fueron tratados con memantina durante 6 meses, en comparación con los que recibieron una inyección aguda que recuperó con éxito en CFC y NOR. Por tanto, la dificultad de WRAM frente a CFC puede ser un factor a considerar en este caso. En un escenario diferente, SAG I.I. recuperó la adquisición y la retención en la MWM pero falló en la ejecución del laberinto en Y.

Merecen especial consideración los fármacos que influyen (o no) sobre la alternancia espontánea del laberinto en Y y su relacionado laberinto en T. Típicamente, ninguno de los dos son tan aversivos como los tests acuáticos (si se manejan los animales con cuidado); y en las versiones espontáneas más frecuentemente usadas con los ratones Ts65Dn, evalúan sólo la preferencia por

lo novedoso y la capacidad de recordar intentos ya realizados. Además del SAAG 1.1, tanto el litio como CGP55845, antagonista del receptor GABA-B, fracasaron para recuperar la ejecución en el laberinto en T aunque la recuperaron en otras pruebas como NOR, OL y la aversiva CTC. A la inversa, la fluoxetina, el xamoterol y el pentilinetetrazol recuperaron la alternancia espontánea en los laberintos en T e Y, y la fisostigmina lo consiguió en otro laberinto relacionado de cuatro brazos. Vistos en conjunto, estos datos son interesantes en términos de lo que pueden indicar sobre las dianas de los fármacos y su distribución en el cerebro, y sobre qué regiones cerebrales están implicadas en cada tarea, por lo que pueda afectar a los déficit cognitivos propios del síndrome de Down.

Otras limitaciones de los datos actuales son que algunos fármacos fueron probados mediante un único test, y que los diversos estudios variaron en la edad de los animales, la dosis de fármaco y los detalles de los protocolos para medir L/M. Si bien la realización de otros experimentos más globalizadores podrían aclarar la contribución de estos aspectos, los datos en conjunto sugieren que no es probable que un único fármaco consiga la eficacia deseada, y se habrá de explorar la combinación de fármacos.

Se ha asociado la alteración de la neurogénesis del adulto con los déficit de A/M para determinadas tareas. Es interesante saber que la destrucción de la neurogénesis adulta en ratas mediante radiación del hipocampo alteró la ejecución de tareas en CFC (pero no en la versión de discriminación del laberinto en T). La recuperación de la neurogénesis adulta y el A/M de ratones Ts65Dn fue investigada con cinco fármacos diferentes, ofreciendo resultados inconstantes. Cuando se recuperó la neurogénesis en ratones adultos con litio, o por administración prenatal y perinatal con fluoxetina, se recuperó la ejecución en CFC; pero la ejecución en el laberinto en T no fue recuperada por el litio, mientras que la del laberinto en T fue recuperada por la fluoxetina. De igual manera, RO4938581 recuperó la neurogénesis y la ejecución en MWM, y en cambio el tratamiento prenatal con colina recuperó sólo parcialmente la neurogénesis adulta mientras que la recuperación fue total en el test WRAM. El formoterol no pudo recuperar la neurogénesis pero recuperó parcialmente la ejecución en el test CFC. Si bien está plenamente confirmada la deficiencia en la neurogénesis adulta del ratón Ts65Dn, se requieren más estudios para poder determinar si es necesaria su plena normalización para conseguir un buen aprendizaje en el test CFC y en otras pruebas de laberinto.

Dos fármacos o dianas de fármacos fueron probados por varios grupos con resultados también inconstantes. De los cuatro que usaron la fluoxetina, uno produjo graves resultados negativos con convulsiones y muerte, pero la dosis empleada fue muy superior a la de los otros tres estudios, uno de los cuales demostró que las dosis altas producen efectos adversos. De los tres fármacos cuya diana era la inhibición de la acetilcolinesterasa, la fisostigmina y la galantamina recuperaron la ejecución en los test del laberinto de cuatro brazos y en el test olfatorio, respectivamente, mientras que el donepezilo no lo consiguió en el MWM.

Es notable que la fisostigmina lo consiguió en los ratones de 4 meses pero no en los de 10 y 16. Esto podría reflejar un nivel de neurodegeneración y pérdida de acetilcolina dependientes de la edad, que estarían demasiado avanzadas a los 10 meses como para recuperarse con una sola inyección de anticolinérgico. A la inversa, cuando el tratamiento con minociclina y con vitamina E fue iniciado a etapas más tempranas —7 y 4 meses, respectivamente— y se mantuvo varios meses, ambos fármacos impidieron la neurodegeneración a los 10 meses. Sin embargo, cuando se inició a los 5 meses, la melatonina recuperó la neurodegeneración sólo parcialmente a los 10 meses, mientras la colina prenatal la previno sólo parcialmente a los 13-17 meses. En cuanto a la mejoría de L/M, la mayor edad al comienzo del tratamiento no supone una exclusión absoluta; de hecho, el pentilinetetrazol, la memantina y el xamoterol recuperaron completamente el A/M y el estrógeno lo hizo parcialmente, todos ellos a edades superiores a los 9-12 meses cuando se inició el tratamiento.

La edad a la que se administra el tratamiento es una consideración importante, no sólo por la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down sino por la discapacidad intelectual en el síndrome de Down. Para dos fármacos, la fluoxetina y el SAG 1.1, el tratamiento sólo tuvo éxito para mejorar L/M en la edad joven adulta (6 semanas y 16 semanas, respectivamente) cuando

se administró tempranamente en la etapa postnatal. De hecho, para recuperar el MWM (pero no el laberinto en Y) bastó una sola inyección de SAG 1.1 en el día P. Tres fármacos fueron probados tratando solamente a las madres durante su embarazo: la fluoxetina y NAP/SAL fueron inyectadas durante la gestación, y la colina administrada con el pienso durante la gestación y la lactación. En otro caso, la vitamina E fue ofrecida con la comida a las madres durante la gestación y a la prole hasta la edad de probar A/M. En todos los casos, la exposición prenatal al fármaco consiguió al menos la recuperación parcial de A/M en la prole adulta. Por prometedores que estos resultados puedan resultar, han de ser interpretados con cautela. Son problemáticos los efectos de la fluoxetina sobre el desarrollo del feto, y como ha sido ya advertido, se ha visto activación de la vía 'sonic hedgehog' en algunas enfermedades malignas por lo que tampoco se puede considerar como completamente benigna. Si bien la colina es un nutriente esencial, su bioquímica está asociada al metabolismo de los folatos; varios genes relacionados con esta vía están ubicado en la región sinténica del cromosoma 10 del ratón y por tanto sus efectos en la trisomía no se pueden valorar en el ratón Ts65Dn. Por último, los ensayos clínicos realizados con la vitamina E no consiguieron prevenir el declive cognitivo.

ESTADO ACTUAL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS SOBRE LA DISCAPACIDAD INTELECTUAL EN EL SÍNDROME DE DOWN

Se han terminado recientemente, o están en vías de realización, varios ensayos clínicos sobre los déficit cognitivos en el síndrome de Down. Son ensayos de gran dificultad. Las mediciones que se toman como resultados son complejas y no están estandarizadas, y las mejorías en tareas específicas no son lo suficientemente claras y directas como para ser traducidas en una mejora de importantes factores relacionados con la calidad de vida, como son la confianza, la independencia o la satisfacción en el trabajo. Estas dificultades no son exclusivas de la discapacidad intelectual propia del síndrome de Down, sino que se ven también en la originada por otras causas como por ejemplo el X-frágil, por lo que las soluciones que se propongan pueden ser aplicables al síndrome de Down.

Algunos ensayos muy pequeños (con menos de 10 participantes) han probado los inhibidores de la acetilcolinesterasa donepezilo y rivastigmina, basándose en el hecho de la reducción progresiva de acetilcolina en el cerebro del síndrome de Down. Si bien se apreció mejoría en los resultados de algunos individuos, en conjunto se consideraron ineficaces; los ensayos estaban lastrados por el escaso número de participantes.

La eficacia del suplemento con folato fue probada en un ensayo más numeroso en donde bebés con síndrome de Down entre 3 y 10 meses recibieron leucovorina (ácido folínico) o placebo diariamente durante 12 meses. La elección de folato se basó en el hecho de que siete genes del Hsa21 están implicados en el metabolismo de los folatos, y se sabe que su sobreexpresión ocasiona una alteración en la concentración de los componentes de la vía de los folatos en el síndrome de Down. La principal medición de los resultados fue un aumento significativo en la edad del desarrollo global. Si bien se vio sólo un pequeño efecto con el folato, este efecto fue acrecentado significativamente en los niños a los que se les daba tiroxina debido a la presencia de hipotiroidismo. No se pueden probar los suplementos relacionados con el folato en el ratón Ts65Dn porque de los siete genes relacionados con el metabolismo de los folatos, sólo dos son trisómicos en este modelo de ratón. La conexión entre el Hsa21 y la hormona tiroidea puede implicar a NRIP1, que tampoco es trisómico en el ratón Ts65Dn. Se encuentra en marcha un ensayo más amplio con folato más tiroxina (ver <http://clinicaltrials.gov>).

Otros ensayos están basados, al menos en parte, en las valoraciones preclínicas positivas obtenidas en los ratones Ts65Dn. Un ensayo de 2 años valoró los efectos de antioxidantes en 53 personas con síndrome de Down y demencia pero no se apreció diferencia alguna en la función y en el declive



cognitivos entre el grupo tratado y otro grupo placebo. Para valorar también el tratamiento en personas mayores con síndrome de Down (>40 años), se realizó un gran estudio randomizado doble ciego para evaluar el efecto de la memantina, que se usa ya en situaciones moderadas de enfermedad de Alzheimer, con el fin de observar la posible prevención del desarrollo o el empeoramiento de la demencia. Participaron 88 personas que recibieron memantina y 85 que recibieron placebo durante 52 semanas. No se apreciaron diferencias en los resultados entre ambos grupos: ambos mostraron similar declive cognitivo y funcional. No se puede excluir que la neurodegeneración a la edad de estos grupos estuviera demasiado avanzada como para mostrar efectos positivos tanto con los antioxidantes como con la memantina. (N. del E.: De hecho, el trabajo con memantina ha sido criticado por no haber evaluado otras variables. Hay autores que defienden la utilidad de la memantina en fases muy precoces de demencia en personas con síndrome de Down).

Otro ensayo pequeño, randomizado y controlado con placebo, utilizó memantina en 20 jóvenes adultos con síndrome de Down (entre 18 y 32 años). Tras 16 semanas de tratamiento, no se apreciaron diferencias en las mediciones de resultados primarios que evaluaban memoria episódica y espacial entre el grupo tratado y el placebo; pero hubo un resultado marginalmente significativo en la medición secundaria de memoria.

Los resultados iniciales en un grupo pequeño tratado con la epigalocatequina galato, componente del té verde, durante 3 meses (15 participantes entre 14 y 29 años) mostraron una mejoría moderada pero significativa en un test de memoria visual, comparado con otro grupo placebo. (Nota del Ed.: Según comunicación personal de los autores de este estudio, el ensayo clínico fue ampliado a 18 meses y 87 participantes; se comparó la combinación de la EGCG + ejercicios de estimulación cognitiva [grupo tratado] frente a otro grupo que recibió placebo + estimulación cognitiva [grupo control]. Se apreció mejoría significativa de la memoria de reconocimiento visual, ciertas funciones ejecutivas en el grupo tratado frente al control, y ciertos parámetros de imagen cerebral visualizados por resonancia magnética. Se sugiere el beneficio que puede reportar la combinación de tratamientos).

Hay otros ensayos clínicos que se encuentran en fase de realización. Uno estudia la eficacia del antagonista del receptor GABA alfa 5, RG1662 (Hoffman-La Roche Ltd., Basilea, Suiza) iniciado en mayo de 2014 (<http://clinicaltrials.gov>). Es un ensayo internacional con centros en USA, Francia, Italia y España en los que se han reclutado participantes, a la espera de que se sumen también otros países. (N. del Ed. El ensayo ha pasado la fase 2 y se ha iniciado el estudio de su eficacia en personas con síndrome de Down). Deberían conocerse los primeros resultados en agosto 2015. El tratamiento se mantendrá durante 26 semanas. Otro ensayo en fase de reclutamiento tiene lugar en Australia

para estudiar la eficacia del pentilenetetrazol (BTD-001; Balance Therapeutics, Inc., San Bruno, CA, USA). En estos dos estudios la edad de los participantes están entre 13 y 30 años. Finalmente, Elan Corporation Ltd (Dublín, Irlanda) (actualmente Transition Therapeutics) ha iniciado el reclutamiento para un ensayo con scyllo-inositol (ELNDoos5) como método para inhibir la agregación de A y prevenir, consiguientemente, el declive cognitivo. (N. del Ed. Actualmente el fármaco ha pasado la fase 2 del ensayo).

CONCLUSIÓN

El hecho de que la recuperación de los déficit de memoria y aprendizaje A/M en el ratón Ts65Dn con un panel grande y diverso de fármacos sea reproducible, constituye una razón válida para pensar con optimismo que es posible realizar ensayos clínicos eficaces para mejorar el déficit cognitivo en el síndrome de Down. Que las evaluaciones preclínicas en el ratón resultaran exitosas dentro de un rango amplio de edades del ratón adulto e incluso en la etapa prenatal y perinatal tiene un importante significado. Se estima que en USA hay 300.000 personas con síndrome de Down, por lo que conforman una importante población como diana para probar los fármacos. Si bien la prevención del déficit cognitivo es un objetivo importante, los tratamientos prenatales exigen requisitos muy estrictos y problemáticos para demostrar su seguridad.

Los detalles de los experimentos preclínicos en el ratón Ts65Dn son importantes; fármacos diferentes mejoraron la A/M medida en tareas distintas, o produjeron sólo una recuperación parcial, acompañada o no de mejoría en la neurogénesis. Esto sugiere que puede ser necesario e incluso ventajoso el combinar fármacos distintos, algo corriente en otras situaciones como el cáncer o ciertas enfermedades víricas; se pueden aplicar fácilmente métodos recientes utilizados para identificar rápidamente combinaciones de fármacos que sean óptimamente eficaces in vitro en el síndrome de Down.

Junto a esta razonable causa para el optimismo, son claras las limitaciones genéticas del modelo Ts65Dn que pueden tener consecuencias para los ensayos clínicos. Si los rasgos fenotípicos y las respuestas a un fármaco dependen de genes del Hsa21 que no están triplemente representados en el ratón Ts65Dn, o dependen de genes que no están en el Hsa21 pero que sin embargo son trisómicos en este modelo de ratón, las evaluaciones preclínicas serán menos de fiar y su traslación a las pruebas clínicas humanas tendrá menos éxito de lo que los resultados en el ratón podrían prever. No hay una solución fácil para superar estas dificultades. Utilizar modelos más perfectos y más semejantes a la trisomía humana es muy difícil y más costoso. Podría pensarse en analizar efectos de fármacos in vitro, en neuronas obtenidas de líneas celulares humanas derivadas del síndrome de Down. Será necesario también precisar el mecanismo de acción de los fármacos que resultan eficaces en las diversas pruebas conductuales: ello abrirá la oportunidad de encontrar nuevas y más eficaces moléculas que acierten a dar en la diana de lo que realmente resulta útil para mejorar el estado de la persona con trisomía 21.

Artículo original: [Pharmacological approaches to improving cognitive function in Down syndrome: current status and considerations. Drug Design, Development and Therapy 2015](#)