

Cartas al director

Nota: Con esta carta de la Dra. M. Dierssen iniciamos la nueva Sección de SD-DS “Cartas al Director”, abierta a todos los lectores de la revista. Según su contenido, su reproducción irá seguida de un comentario o respuesta de los editores.

Sr. Director:

Leo en las noticias de estos últimos días diversos titulares que anuncian con cierto sensacionalismo que un grupo de los investigadores de la Universidad de Stanford (EE.UU.) descubren un medicamento que podría reducir el retraso mental de las personas con síndrome de Down (SD). Tal afirmación se acompaña además de frases de esperanza a las familias de estas personas e incluso se aventura que los análisis clínicos podrían empezar en 1-2 años. Los comentarios de algunos de los lectores me hacen reflexionar sobre la importancia de ser cuidadosos a la hora de explicar los resultados de una investigación de estas características, precisamente por las implicaciones que puede tener para las personas.

En este caso concreto, el artículo que se ha publicado en *Nature Neuroscience* (1) resulta muy interesante desde el punto de vista de la investigación básica, pero hablar de su extrapolación a la clínica realmente es muy arriesgado.

El trabajo se ha llevado a cabo en una cepa de ratón, llamado Ts65Dn, que se considera un modelo de SD debido a que presenta tres copias de parte del cromosoma 16 del ratón, que es homólogo (es decir, contiene muchos genes similares) al cromosoma 21 humano. Estos ratones muestran problemas de memoria y aprendizaje en cierta medida similares a los de las personas con SD, que se han asociado en parte al exceso de señales inhibitorias en determinadas regiones cerebrales ya que podrían interferir con mecanismos de plasticidad sináptica neuronal dependientes de aprendizaje, un proceso celular mediante el cual se potencia la conexión entre determinadas células nerviosas cerebrales.

Basándose en esta hipótesis, los investigadores decidieron administrar a los ratones un tratamiento a base de pentilentetrazol, un fármaco estimulante del sistema nervioso central que reduce la inhibición por actuar sobre unos canales iónicos, llamados receptores GABA A. Lo interesante del trabajo es que la normalización de la neurotransmisión inhibitoria conseguía mejorar la

ejecución de algunas pruebas muy concretas de memoria olfativa y alternancia, y que ese efecto en el comportamiento se acompañaba de una mejora en los mecanismos de plasticidad sináptica. Habrá que comprobar qué sucede con otras pruebas de aprendizaje más complejas, y cuáles son las consecuencias negativas en estos mismos ratones, ya que estos fármacos producen ansiedad.

Por otro lado, para conseguir este efecto, las dosis del fármaco han de ser muy pequeñas, puesto que si reducimos en exceso la neurotransmisión inhibitoria en el cerebro se producen convulsiones. De hecho este fármaco se utiliza en animales de experimentación como modelo de epilepsia experimental.

La extrapolación a la clínica de un trabajo como éste es realmente muy difícil, al menos de forma tan inmediata como se da a entender, ya que la medicación analéptica y en concreto de pentilentetrazol, que se ha utilizado como agente analéptico para estimular los centros respiratorio, vagal y vasomotor del cerebro y aumentar el flujo cerebral en los pacientes geriátricos, fue retirado por su estrecha ventana terapéutica, es decir, porque el rango de dosis en que no provocaba efectos secundarios es pequeñísimo y tiene un bajo umbral convulsivo, produciendo además confusión y anorexia. Además, hay que recordar que algunos compuestos que potencian el aprendizaje en ratones no tienen los mismos efectos cuando se aplica a humanos. Por otra parte, es difícil predecir en un tratamiento crónico cuáles serán las consecuencias a largo término, hasta qué punto se desarrollará tolerancia, o si la normalización de la señalización inhibitoria será capaz de normalizar el circuito completo, y qué consecuencias tendrá sobre otras regiones cerebrales, como el lóbulo frontal, incrementando la impulsividad.

Dra. Mara Dierssen
Jefa del Grupo “Fenotipación Neuroconductual
de Modelos Murinos de Enfermedades”
del Centro de Regulación Genómica
(Barcelona, España).

(1) Fernandez F, Morishita W, Zuniga E, Nguyen J, Blank M, Malenka RC, Garner CC. Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome. *Nat Neurosci* [online] 2007. [<http://www.nature.com/neuro/journal/vaop/ncurrent/index.html>]