

El Galato de Epigallocatequina: Un Análisis Crítico

Nota de la Dirección

Como era de esperar, la aparición en el mercado de un producto comercial que contiene epigallocatequina galato, que puede mejorar moderadamente la función cognitiva en algunas personas con síndrome de Down, ha desatado en la comunidad del síndrome de Down un interés inusitado y generalizado. El interés ha sido potenciado por una extraordinaria campaña tanto comercial como mediática. En los últimos meses son muchas las consultas que se nos han formulado con ansiedad y preocupación.

Repetidas veces se ha señalado que la posible eficacia de este producto es moderada, no siempre asegurada, basada en un único ensayo clínico, aún no replicado por otro grupo investigador, y que, en todo caso, sólo es observable si el tratamiento va acompañado por otras formas de tratamiento como es la estimulación cognitiva. No parece que tales cautelas, expresadas por prestigiosos investigadores, estén calando en la población. Por eso nos parece particularmente oportuno traducir y reproducir un artículo, elaborado por un prestigioso grupo investigador, que acaba de ser publicado online. Es el siguiente:

"Galato de epigallocatequina: ¿es una terapéutica útil para la discapacidad cognitiva en el síndrome de Down?"

Epigallocatechin gallate: A useful therapy for cognitive disability in Down syndrome?

Florencia Stagni, Andrea Giacomini, Marco Emili, Sandra Guidi, Elisabetta Ciani y Renata Bartesaghi

*Neurogenesis, 2017, vol. 4, nº 1, e12700383.
<http://dx.doi.org/10.1080/23262133.2016.1270383>*

En él se analizan críticamente los resultados obtenidos con este compuesto tanto en los modelos animales como en las personas con síndrome de Down.

1. La discapacidad cognitiva: el distintivo del síndrome de Down

El síndrome de Down es una condición genética causada por la triplicación del cromosoma 21. El exceso de niveles de proteínas, debido a la triplicación de genes, ocasiona una constelación de anomalías en el desarrollo, entre las cuales las más graves implican al corazón, el aparato gastrointestinal y el sistema nervioso (1). A diferencia de los demás defectos del desarrollo, la alteración del sistema nervioso es un rasgo constante en el síndrome de Down que ocasiona la discapacidad cognitiva que caracteriza a esta patología. El trastorno cognitivo en las personas con síndrome de Down representa la mayor preocupación para las familias y para la sociedad. El CI de estas personas oscila entre 45 y 71 en los niños y empeora con la edad (2); en la mayoría de los casos, esto no es compatible con una vida autónoma. Se pensaba que las anomalías del cerebro en el síndrome de Down eran irreversibles, pero durante la última década varios estudios preclínicos han demostrado que en los modelos animales de síndrome de Down es posible mejorar o incluso rescatar importantes alteraciones del neurodesarrollo en el cerebro trisómico (3-5). Estos descubrimientos obviamente dan nueva esperanza a las intervenciones terapéuticas en los individuos con síndrome de Down.

2. La carga excesiva de genes altera el desarrollo en el síndrome de Down

Un claro rasgo del síndrome de Down es la reducción del tamaño del cerebro que se muestra especialmente en algunas regiones como son el cerebelo, la corteza frontal y el hipocampo. En cuanto a las causas de esta hipotrofia, los datos obtenidos en el material fetal y en los modelos murinos de síndrome de Down (el más utilizado es el ratón Ts65Dn) sugieren que en el cerebro hay una alteración de la neurogénesis que se inicia ya al comienzo de su desarrollo (etapas de la vida embrionaria/fetal). Este defecto se traduce en una reducción difusa del número de neuronas a lo largo de todo el cerebro (3,6). El aumento en el repertorio de funciones que aparecen a lo largo del curso de la evolución de los mamíferos se debe al aumento en el número relativo de neuronas que pueblan el cerebro, y que culminan en las funciones realmente únicas, propias de los primates no humanos y humanos. Por eso, la reducción en el número de neuronas que observamos en el síndrome de Down es, con toda probabilidad, la clave determinante que subyace en ese peor funcionamiento de los individuos con dicho síndrome en muchas de sus funciones cognitivas y en sus conductas.

El segundo factor neurobiológico que afecta al cerebro de las personas con síndrome de Down consiste en las anomalías de la maduración neuronal (3,6). Las neuronas trisómicas poseen un árbol dendrítico que muestra un menor número de ramificaciones y, consiguientemente, una menor longitud dendrítica en su conjunto. Este defecto empeora debido a la reducción en la densidad de espinas dendríticas (que son las dianas de las sinapsis excitadoras). El resultado de de estas dos anomalías es el deterioro de la conectividad entre las neuronas. Por tanto, la hipotrofia dendrítica es, con toda probabilidad, el segundo determinante clave que subyace en ese peor funcionamiento en muchas de sus funciones cognitivas y en sus conductas. Además, los axones de la neuronas trisómicas muestran una menor mielinización (7), lo que implica una mayor lentitud en la conducción de los potenciales de acción y un trastorno adicional en la inter-comunicación de las neuronas entre sí.

Estos dos evidentes defectos en el desarrollo del cerebro del síndrome de Down (alteraciones en la neurogénesis y dendritogénesis) van acompañados por cambios más sutiles que implican a las membranas de la célula, sus organelas, los neurotransmisores y sus receptores, y numerosas vías de señalización (3,6). Todas estas modificaciones significan que el procesamiento de las señales en un cerebro, que ya de por sí está en desventaja por su peor organización neuroanatómica, se ve aún más comprometido por la alteración de la propia maquinaria celular.

3. *DYRK1A*: un gen que participa en la alteraciones cerebrales del síndrome de Down

Se han realizado intensos esfuerzos para identificar los genes cuya triplicación determine las alteraciones del desarrollo que caracterizan al cerebro del síndrome de Down. Este conocimiento hará posible señalar de forma específica las vías derivadas de estos genes y contrarrestar sus efectos negativos. Con todo, el gran número de genes triplicados hace muy dificultosa la búsqueda de los "culpables". Es probable que sean muchos los genes triplicados que concurren a alterar la neurogénesis, el desarrollo dendrítico y la organización sináptica. El problema se complica más por el hecho de que de la triplicación de genes puede ejercer un impacto que se generalice a todo el genoma. No obstante, están surgiendo algunos genes triplicados que son actores clave (pero no únicos) que pueden tener un papel particularmente prominente en la alteración del adecuado desarrollo del cerebro. Uno de estos genes es el *DYRK1A* [Dual Specificity Tyrosine(Y) Regulated Kinase 1], ortólogo de mamífero del gen *Minibrain* de la mosca *Drosophila*. Este gen es fundamental para que haya una neurogénesis

normal y está sobreexpresado en los fetos y adultos con síndrome de Down (8). La idea de que la triplicación del gen *DYRK1A* esté implicada en las alteraciones del desarrollo del cerebro deriva de datos obtenidos en ratones transgénicos *Dyrk1A* que muestran anomalías en su cerebro y su conducta, similares a las observadas en el síndrome de Down (8). Además, estos transgénicos muestran alteraciones de la neurogénesis, confirmando así el papel del gen en este proceso (9). Este conjunto de datos ha promovido estudios en ratones transgénicos *Dyrk1A* dirigidos a comprobar si es posible corregir su fenotipo mediante la modulación de la actividad *DYRK1A*.

4. La inhibición de la actividad *DYRK1A* ejerce un impacto positivo en los modelos transgénicos *Dyrk1A*

Entre los diversos inhibidores de la actividad de la proteína *DYRK1A*, el galato de epigallocatequina (EGCG) es uno de los más específicos (10). La EGCG, la principal catequina en las hojas del té verde, atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria (11). Se ha comprobado que el tratamiento de ratones transgénicos *Dyrk1A* con una dieta basada en el polifenol desde la gestación a la adultez, corrige las alteraciones de la morfogénesis (12). Además, estos transgénicos tratados con EGCG durante un mes a partir del día 21 de edad muestran la restauración de la neurogénesis del hipocampo (9). En estos ratones transgénicos adultos, la administración de extractos del té verde durante 4-6 semanas restituye la potenciación a largo plazo que estaba disminuida en la corteza prefrontal (13). Finalmente, el tratamiento con extractos que contenían EGCG a ratones adultos *mBACTgDyrk1A* restaura los componentes de vías GABAérgicas y glutamatérgicas en la corteza y el hipocampo, y mejora los déficits conductuales (14). Toda esta evidencia obtenida en los ratones transgénicos *Dyrk1A* sugiere que se puede explorar el tratamiento con EGCG en el síndrome de Down para mejorar las alteraciones funcionales del cerebro debidas a la triplicación del gen *DYRK1A*. En la Tabla 1 se detallan el tratamiento, dosis, días de tratamiento, vía de administración, edad de los ratones en el momento del tratamiento y resultados.

5. Efectos de la EGCG en el modelo de ratón *Ts65Dn* de síndrome de Down

Un estudio pionero que sugería la posibilidad de que la EGCG pudiera beneficiar el síndrome de Down examinó su efecto en rodajas de hipocampo obtenidas de ratones *Ts65Dn* (15). El estudio mostró que era posible rescatar los niveles de potenciación a largo plazo (LTP) en las sinapsis de colaterales de Schaffer-CA1 en dichas rodajas de hipocampo cuando se incubaban con EGCG (10 μ M). Puesto que la LTP es una forma de plasticidad sináptica a la que se atribuyen propiedades correlacionadas con la memoria, este resultado sugería que el producto podría recuperar o mejorar la memoria en el síndrome de Down. Un estudio reciente (16) analizó las funciones mitocondriales en células neurales progenitoras aisladas del hipocampo del ratón *Ts65Dn*, y sus resultados mostraron que, durante la proliferación de esas células, su bioenergética mitocondrial se veía comprometida, y que la EGCG conseguía recuperar la eficiencia de la fosforilación oxidativa y la biogénesis mitocondrial, y mejoraba la proliferación neuronal (tabla 1). Esto sugiere de nuevo que la EGCG posee el potencial de mejorar las alteraciones de la neurogénesis en el síndrome de Down.

El primer estudio que describió los efectos de la EGCG en el modelo *Ts65Dn* del síndrome de Down fue realizado en ratones adultos (17). Examinó los efectos de extractos del té verde que contenían EGCG sobre el aprendizaje y la memoria, tanto de ratones con trisomía parcial (*Ts65Dn*) como de ratones transgénicos *TgDyrk1A*, de 3 meses de edad. Tras el tratamiento con el extracto durante un mes, mostraron mejoría de su memoria evaluada en los test

Laberinto Acuático de Morris y Reconocimiento de Objetos Nuevos. En un estudio posterior, Stringer et al. (18), probaron los efectos de EGCG pura (20 mg/kg/día) en ratones Ts65Dn, comenzando la administración a partir del destete durante 3 semanas (hasta la adolescencia del ratón) o 7 semanas (hasta su adultez). Puesto que la EGCG sufre rápida pérdida de pureza (degradación) a la temperatura ambiente, lo que puede introducir un factor de confusión en los estudios preclínicos, se ajustó el consumo del producto a esa pérdida por degradación. El estudio mostró que ni el tratamiento a corto plazo ni a largo plazo mejoró la ejecución de los ratones Ts65Dn en toda una batería de pruebas conductuales. En el intento de establecer si sería más eficaz una dosis superior, el mismo grupo (19) estudió los efectos de ~100 mg/kg/día desde el día 24 postnatal hasta la adultez (75 días). Los ratones no mejoraron su déficit en el test *radial-arm maze delayed non-matching-to-place pattern separation task*.

Ya que el cerebro del síndrome de Down inicia su desarrollo con desventaja, los intentos de restaurar la neurogénesis, la maduración neuronal y su conectividad han de iniciarse muy pronto. Por este motivo, nuestro grupo decidió tratar los ratones Ts65Dn con EGCG en el periodo neonatal, bajo el supuesto de que si los defectos del cerebro son recuperados a partir de las fases iniciales del desarrollo del cerebro, el cerebro podría mantenerse en ese estado de recuperación una vez cesado el tratamiento. Los ratones recibieron una inyección diaria de EGCG pura (25 mg/kg) en el periodo postnatal, los días P3 a P15, y los efectos fueron examinados al cesar el tratamiento (P15) y un mes después (P45) (20). Observamos efectos positivos tras el tratamiento agudo (P15, inmediatamente después de interrumpir el tratamiento), en forma de recuperación de la neurogénesis, celularidad y conectividad en el hipocampo y neocortex. Pero el tratamiento no mostró eficacia a largo plazo, volviendo a disminuir la neurogénesis y la conectividad a los 45 días. Tampoco se apreció mejoría en los test conductuales de memoria a los 45 días (ver detalles en la tabla 1).

6. Efectos de la EGCG en personas con síndrome de Down

La función mitocondrial se encuentra marcadamente alterada en el síndrome de Down (21), lo que puede contribuir a que se produzcan diversas anomalías del desarrollo asociadas al síndrome de Down. En cultivos de linfoblastos y fibroblastos obtenidos de personas con síndrome de Down, el tratamiento con EGCG (20 μ M) recuperó la función mitocondrial y promovió la biogénesis mitocondrial (21). Este estudio estimuló la investigación dirigida a establecer si se podría replicar lo mismo in vivo (22). Un niño con síndrome de Down (de 10 años y 3 meses) fue tratado con EGCG (10 mg/kg/día) y aceite de pescado diariamente durante seis meses. El tratamiento resultó seguro (sin complicaciones) y mejoró la función mitocondrial, pero como el tratamiento fue mixto, no se pudo dilucidar en qué grado el aceite de pescado contribuyó a la mejoría.

En un estudio piloto, 29 adultos jóvenes con síndrome de Down de 14-20 años fueron tratados, o bien con extractos de té verde en forma de cápsula (Mega Green Tea Extract, Lightly Caffeinated, Life Extension[®], USA), que contenía EGCG (dosis oral media de 9 mg/kg/día) (6 mujeres, 8 varones), o con placebo (8 mujeres, 8 varones) durante tres meses (17). Los efectos del tratamiento sobre los índices de funcionamiento neuropsicológico fueron examinados a los 3 meses de tratamiento y a los 3 meses de interrumpir el tratamiento. Después del tratamiento durante tres meses, las personas que habían recibido EGCG mostraron un porcentaje de respuestas correctas en el reconocimiento visual estadísticamente mayor que las personas que habían recibido placebo. A los tres meses de interrumpido el tratamiento el efecto declinó, volviendo el número de respuestas a su valor original. Estos

datos indican que el tratamiento con EGCG tuvo un efecto positivo sobre la cognición en el síndrome de Down aunque moderado y pasajero.

En un estudio posterior (23), el mismo grupo examinó el efecto del entrenamiento cognitivo solo, o entrenamiento cognitivo más un suplemento de extracto de té verde en forma de cápsula que contenía 45% de EGCG (Life Extension Decaffeinated Mega Green Tea Extract; Life Extension[®], USA). La dosis oral media de EGCG fue de 9 mg/kg/día. Participaron 84 adultos con síndrome de Down (16-34 años) y el tratamiento duró 12 meses. El porcentaje de varones y mujeres en ambos grupos fue similar: placebo + entrenamiento cognitivo, 48% de varones, 52% de mujeres; EGCG + entrenamiento cognitivo, 56% de varones y 44% de mujeres. Los sujetos fueron sometidos a una batería de test neuropsicológicos de forma periódica a lo largo del tratamiento, a los 12 meses (inmediatamente después de interrumpirlo) y a seis meses después de haberlo cesado. A los 12 meses se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en 2 de los 15 test que valoraban el funcionamiento cognitivo y en uno de los 9 test que valoraban las funciones ejecutivas. Quienes recibieron entrenamiento cognitivo + EGCG mostraron un funcionamiento mejor en esos tres test que quienes recibieron sólo entrenamiento cognitivo. Algunos de estos efectos persistieron unos meses después de suspendido el tratamiento. Debe tenerse en cuenta que en el estudio de 2016, el tratamiento con EGCG estuvo combinado con la estimulación cognitiva y ningún grupo recibió EGCG sola. Por tanto, queda por definirse si la EGCG actuó por sí misma en términos de mejorar las puntuaciones de las mediciones cognitivas de las personas con síndrome de Down, o si sólo actuaba cuando era administrada en combinación con la estimulación cognitiva. Además, puesto que los extractos de té verde contienen varios polifenoles además de la EGCG, sigue sin saberse cuál pueda ser la contribución de estos polifenoles a la mejoría cognitiva. Por ejemplo, en el primer estudio de De la Torre et al. (17) se usaron extractos de té verde ligeramente cafeinados; se ha visto que la cafeína sola puede normalizar el desequilibrio estimulación/inhibición en ratones mBACtgDyrk1A (14). Por consiguiente, los efectos de extractos de té verde pueden depender de los componentes concretos que estén presentes en los extractos y/o de su combinación. Y así, aunque los grupos que recibieron los extractos de té verde fueron definidos como grupos "EGCG", no se puede descartar que los efectos aducidos a la EGCG fueran debidos a las interacciones con otros productos presentes en los extractos.

7. Utilidad potencial del tratamiento con EGCG para el síndrome de Down

Los datos de que disponemos en los ratones Ts65Dn muestran que la EGCG puede (17), o quizá no pueda (18,19), ejercer un efecto positivo sobre la conducta, y restaurar el desarrollo del hipocampo, pero que su impacto no es de larga duración ni sobre la neuroanatomía ni sobre la conducta (20). Es importante hacer notar que el único estudio que examinó la actividad DYRK1A en el ratón Ts65Dn mostró diferencias marginales en comparación con los ratones euploides y efectos marginales de la EGCG sobre su actividad (18). No obstante, debido al tamaño relativamente pequeño de la muestra, junto con la intrínseca variabilidad fenotípica de los ratones Ts65Dn, se necesitan más observaciones para confirmar este hallazgo. Además, la expresión de proteínas, incluida la DYRK1A, puede cambiar a lo largo de las regiones cerebrales y a lo largo de la edad. Por consiguiente, se necesitan más estudios para obtener conclusiones más definitivas en relación con el papel del DYK1A en el síndrome de Down. Si en los ratones Ts65Dn, a diferencia de los ratones transgénicos TgDyrk1A, la actividad DYRK1A está menos gravemente afectada, esto puede implicar que el DYRK1A no es causa importante de los trastornos en su cerebro y en su conducta, y puede así explicar los efectos inconstantes que se observan en la conducta de los ratones tratados con EGCG. Finalmente, debe

observarse que en los ratones normales la EGCG puede ocasionar un efecto adverso sobre la conducta (17) y las conexiones sinápticas (20), lo que obliga a sugerir la necesidad de ciertas precauciones en el tratamiento con EGCG como sustancia "suplemento" para mejorar la función cerebral.

También se han descrito resultados conflictivos para otros modelos de roedores. Algunos estudios muestran efectos beneficiosos de la EGCG (sola o con otras catequinas) sobre la neurogénesis y la memoria (24-30). Otros estudios, en cambio, no lo conforman ni en la neurogénesis ni en la memoria (31,32) (ver tabla 1). Debe observarse que todos estos estudios difieren entre sí en los que concierne a varios aspectos que pueden influir sobre los efectos del suplemento con EGCG: i) administración de otros extractos del té verde en combinación con la EGCG; ii) la dosis; iii) el medio de administración; iv) la duración del tratamiento; v) la edad de los animales; vi) la especie/cepa del animal (tabla 1). Aunque algunos estudios en animales parecen sugerir que la EGCG es una buena candidata como fármaco a utilizar en el SD, a la vista de la heterogeneidad de la evidencia experimental de que disponemos, no se pueden sacar todavía conclusiones definitivas.

En conclusión, los datos disponibles en los modelos de ratón del síndrome de Down muestran que la EGCG puede mejorar parcialmente los defectos que se observan en el cerebro y en la conducta atribuibles a la trisomía, pero no los rescata. Los datos en las personas con síndrome de Down muestran que tres meses de tratamiento con extractos de té verde que contienen EGCG ejercen cierto beneficio sobre la función cognitiva pero que con el tiempo desaparece (17). Esto encaja con la desaparición de los efectos de la EGCG en el modelo de ratón Ts65Dn (20). Sin embargo, es importante hacer notar que en personas con síndrome de Down, el tratamiento con EGCG más entrenamiento cognitivo durante 12 meses ocasiona efectos que son parcialmente mantenidos una vez suspendido el tratamiento (23). Aunque los efectos de este tratamiento fueron pequeños en magnitud y sólo se apreció en un número limitado de conductas, este estudio sugiere que la EGCG podría usarse para mejorar algunos aspectos de la función cognitiva en las personas con síndrome de Down.

8. Conclusión

Ninguna de las terapias probadas hasta ahora en ensayos clínicos realizados en personas con síndrome de Down han mejorado la conducta de una manera significativa. No obstante, es posible que tratamientos que no son eficaces o que lo son muy escasamente cuando se administran solos, consigan algún beneficio si se administran en combinación. En tal caso, la EGCG puede representar un tratamiento útil para utilizarse sola o en combinación, con el fin de mejorar el funcionamiento cognitivo de estas personas. Creemos que es ahora importante realizar estudios preclínicos sistemáticos para dilucidar el potencial terapéutico de la EGCG sola y de la EGCG en combinación con otros tratamientos. Esto permitirá obtener la identificación de la mejor terapéutica para las personas con síndrome de Down.

Referencias

- (1) Noble J. Natural history of Down's syndrome: a brief review for those involved in antenatal screening. *J Med Screen* 1998; 5:172-7; PMID:9934646; <http://dx.doi.org/10.1136/jms.5.4.172>
- (2) Vicari S, Bates E, Caselli MC, Pasqualetti P, Gagliardi C, Tonucci F, Volterra V. Neuropsychological profile of Italians with Williams syndrome: an example of a dissociation between language and cognition? *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10:862-76; PMID:15637777; <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617704106073>
- (3) Bartesaghi R, Guidi S, Ciani E. Is it possible to improve neurodevelopmental abnormalities in Down syndrome? *Rev Neurosci* 2011; 22:419-55; PMID:21819263; <http://dx.doi.org/10.1515/rns.2011.037>

- (4) Costa AC, Scott-McKean JJ. Prospects for improving brain function in individuals with Down syndrome. *CNS Drugs* 2013; 27:679-702; PMID:23821040; <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-013-0089-3>
- (5) Gardiner KJ. Pharmacological approaches to improving cognitive function in Down syndrome: current status and considerations. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9:103-25; PMID:25552901
- (6) Dierssen M. Down syndrome: the brain in trisomic mode. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13:844-58; PMID:23165261; <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3314>
- (7) Olmos-Serrano JL, Tyler WA, Cabral HJ, Haydar TF. Longitudinal measures of cognition in the Ts65Dn mouse: Refining windows and defining modalities for therapeutic intervention in Down syndrome. *Exp Neurol* 2016; 279:40-56; PMID:26854932; <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.02.005>
- (8) Tejedor FJ, Hammerle B. MNB/DYRK1A as a multiple regulator of neuronal development. *Febs J* 2011; 278:223-35; PMID:21156027; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2010.07954.x>
- (9) Pons-Espinal M, Martinez de Lagran M, Dierssen M. Environmental enrichment rescues DYRK1A activity and hippocampal adult neurogenesis in TgDyrk1A. *Neurobiol Dis* 2013; 60:18-31; PMID:23969234; <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2013.08.008>
- (10) Becker W, Soppa U, Tejedor FJ. DYRK1A: a potential drug target for multiple Down syndrome neuropathologies. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13:26-33; PMID:24152332; <http://dx.doi.org/10.2174/18715273113126660186>
- (11) Lin LC, Wang MN, Tseng TY, Sung JS, Tsai TH. Pharmacokinetics of (-)-epigallocatechin-3 gallate in conscious and freely moving rats and its brain regional distribution. *J Agric Food Chem* 2007; 55:1517-24; PMID:17256961; <http://dx.doi.org/10.1021/jf062816a>
- (12) Guedj F, Sebric C, Rivals I, Ledru A, Paly E, Bizot JC, Smith D, Rubin E, Gillet B, Arbones M, Delabar JM. Green tea polyphenols rescue of brain defects induced by overexpression of DYRK1A. *PLoS One* 2009; 4:e4606; PMID:19242551; <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0004606>
- (13) Thomazeau A, Lassalle O, Iafrati J, Souchet B, Guedj F, Janel N, Chavis P, Delabar J, Manzoni OJ. Prefrontal deficits in a murine model overexpressing the Down syndrome candidate gene *dyrk1a*. *J Neurosci* 2014; 34:1138-47; PMID:24453307; <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2852-13.2014>
- (14) Souchet B, Guedj F, Penke-Verdier Z, Daubigney F, Duchon A, Herault Y, Bizot JC, Janel N, Creau N, Delatour B, Delabar JM. Pharmacological correction of excitation/inhibition imbalance in Down syndrome mouse models. *Front Behav Neurosci* 2015; 9:267; PMID:26539088; <http://dx.doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00267>
- (15) Xie W, Ramakrishna N, Wieraszko A, Hwang YW. Promotion of neuronal plasticity by (-)-epigallocatechin-3 gallate. *Neurochem Res* 2008; 33:776-83; PMID:17943438; <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-007-9494-7>
- (16) Valenti D, de Bari L, de Rasmio D, Signorile A, Henrion-Caude A, Contestabile A, Vacca RA. The polyphenols resveratrol and epigallocatechin-3 gallate restore the severe impairment of mitochondria in hippocampal progenitor cells from a Down syndrome mouse model. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862:1093-104; PMID:26964795; <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.03.003>
- (17) De la Torre R, De Sola S, Pons M, Duchon A, de Lagran MM, Farre M, Fito M, Benejam B, Langohr K, Rodriguez J, et al. Epigallocatechin-3 gallate, a DYRK1A inhibitor, rescues cognitive deficits in Down syndrome mouse models and in humans. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58:278-88; PMID:24039182; <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201300325>
- (18) Stringer M, Abeysekera I, Dria KJ, Roper RJ, Goodlett CR. Low dose EGCG treatment beginning in adolescence does not improve cognitive impairment in a Down syndrome mouse model. *Pharmacol Biochem Behav* 2015; 138:70-9; PMID:26363314
- (19) Stringer ME, Abeysekera I, Roper RJ, Goodlett CR. Deficits in a radial-arm maze spatial pattern separation task in a mouse model for Down syndrome. Program No. 681.02. 2015 Neuroscience Meeting Planner, Washington, DC: Society for Neuroscience, 2015. Online. 2015
- (20) Stagni F, Giacomini A, Emili M, Trazzi S, Guidi S, Sassi M, Ciani E, Rimondini R, Bartesaghi R. Short- and long-term effects of neonatal pharmacotherapy with epigallocatechin-3 gallate on hippocampal development in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Neuroscience* 2016; 333:277-301; PMID:27457036; <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.07.031>
- (21) Valenti D, De Rasmio D, Signorile A, Rossi L, de Bari L, Scala I, Granese B, Papa S, Vacca RA. Epigallocatechin-3-gallate prevents oxidative phosphorylation deficit and promotes mitochondrial biogenesis in human cells from subjects with Down's syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832:542-52; PMID:23291000; <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.12.011>
- (22) Vacca RA, Valenti D. Green tea EGCG plus fish oil omega-3 dietary supplements rescue

- mitochondrial dysfunctions and are safe in a Down's syndrome child. *Clin Nutr* 2015; 34:783-84; PMID:25962746; <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.04.012>
- [23] de la Torre R, de Sola S, Hernandez G, Farre M, Pujol J, Rodriguez J, Espadaler JM, Langohr K, Cuenca-Royo A, Principe A, et al. Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3 gallate in young adults with Down's syndrome (TESDAD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15:801-10; PMID:27302362; [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30034-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30034-5)
- [24] Yoo KY, Choi JH, Hwang IK, Lee CH, Lee SO, Han SM, Shin HC, Kang IJ, Won MH. (-)-Epigallocatechin-3 gallate increases cell proliferation and neuroblasts in the subgranular zone of the dentate gyrus in adult mice. *Phytother Res* 2010; 24:1065-70; PMID:200138
- [25] Himi K, Hashimoto M, Katakura M, Haque A, Hara Y, Shido O. Long-term administration of green tea catechins increases antioxidative actions and enhances neurogenesis in the hippocampus of rats. *Curr Top Nutraceutical Res* 2009; 7:131-40
- [26] Wang Y, Li M, Xu X, Song M, Tao H, Bai Y. Green tea epigallocatechin-3 gallate (EGCG) promotes neural progenitor cell proliferation and sonic hedgehog pathway activation during adult hippocampal neurogenesis. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56:1292-303; PMID:22692966; <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201200035>
- [27] Li Q, Zhao HF, Zhang ZF, Liu ZG, Pei XR, Wang JE, Cai MY, Li Y. Long-term administration of green tea catechins prevents age-related spatial learning and memory decline in C57BL/6 J mice by regulating hippocampal cyclic amp-response element binding protein signaling cascade. *Neuroscience* 2009; 159:1208-15; PMID:19409206; <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.02.008>
- [28] Soung HS, Wang MH, Tseng HC, Fang HW, Chang KC. (-)-Epigallocatechin-3 gallate decreases the stress-induced impairment of learning and memory in rats. *Neurosci Lett* 2015; 602:27-32; PMID:26126814; <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2015.06.035>
- [29] Liu M, Chen F, Sha L, Wang S, Tao L, Yao L, He M, Yao Z, Liu H, Zhu Z, et al. (-)-Epigallocatechin-3 gallate ameliorates learning and memory deficits by adjusting the balance of TrkA/p75NTR signaling in APP/PS1 transgenic mice. *Mol Neurobiol* 2014; 49:1350-63; PMID:24356899; <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-013-8608-2>
- [30] Wang MH, Chang WJ, Soung HS, Chang KC. (-)-Epigallocatechin-3 gallate decreases the impairment in learning and memory in spontaneous hypertension rats. *Behav Pharmacol* 2012; 23:771-80; PMID:23044831; <http://dx.doi.org/10.1097/FBP.0b013e32835a3bc8>
- [31] Bhattacharya TK, Pence BD, Ossyra JM, Gibbons TE, Perez S, McCusker RH, Kelley KW, Johnson RW, Woods JA, Rhodes JS. Exercise but not (-)-epigallocatechin-3 gallate or beta-alanine enhances physical fitness, brain plasticity, and behavioral performance in mice. *Physiol Behav* 2015; 145:29-37; PMID:25797079; <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.03.023>
- [32] Flores MF, Martins A, Schimidt HL, Santos FW, Izquierdo I, Mello-Carpes PB, Carpes FP. Effects of green tea and physical exercise on memory impairments associated with aging. *Neurochem Int* 2014; 78:53-60; PMID:25195719; <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2014.08.008>

Comentario final de Down21

Durante décadas desde que se definió y caracterizó el síndrome de Down, decenas de productos salvadores —curadores o mejoradores— han sido promocionados. Las familias están ávidas de ofrecer a sus hijos un remedio milagroso que les ayude, e incluso sustituya en la constante atención que tienen que prestar: en la salud física, en la acción educativa, en la mejoría de las conductas difíciles y, actualmente, en el envejecimiento precoz. No es de extrañar, por tanto, que quienes vislumbran un mínimo rastro de que un producto pueda ejercer una acción mejoradora, se lancen a promocionarlo sabiendo que cuenta con un público ávido y agradecido, lo que reporta pingües beneficios. El grave problema ha sido que, hasta ahora, ninguno de los productos había sido fielmente y científicamente probado antes de ser promocionado.

La epigallocatequina surge en este ambiente tan complejo como sustancia muy especial. El artículo recién expuesto resume importantes realidades. En primer lugar, nace a partir de una

hipótesis científicamente correcta y validada. En segundo lugar, se trata de una sustancia natural presente en ciertas proporciones en el té verde junto a otros productos. En tercer lugar, los estudios preclínicos (es decir, antes de ser probado en seres humanos) realizados in vitro y en modelos animales de síndrome de Down muestran su capacidad para mejorar parcialmente determinados aspectos deficitarios observables también en el síndrome de Down, aunque los resultados no siempre son constantes. En cualquier caso, no recupera de forma completa las lesiones cerebrales existentes. En cuarto lugar, ha sido probado en adultos jóvenes con síndrome de Down, en un estudio realizado con las garantías propias de un ensayo clínico correctamente diseñado por un grupo que ofrece garantizada experiencia.

El problema aparece al valorar los resultados, siempre moderados, de este estudio, y contemplar la inusitada promoción que se ha hecho de la epigalocatequina por diversos países. Como se ha indicado, las familias están ávidas por disponer de "algo". Por eso nos parece pertinente alertar sobre la aceptación acrítica de un consumo que, de entrada, no sabemos durante cuánto tiempo habría que mantener. Señalamos algunos aspectos importantes:

1. La eficacia de la epigalocatequina, administrada sola, ha sido considerada como escasa o nula y de corta duración.
2. La eficacia de la epigalocatequina asociada a programas intensos de estimulación cognitiva ha sido demostrada en un único ensayo realizado en jóvenes adultos. No ha sido validado o replicado por otros estudios de otros grupos de investigadores. Cuando se trata de un medicamento nuevo, lo normal es que su uso no sea oficialmente aprobado hasta que se conozcan los resultados positivos de varios ensayos. Al ser considerada la epigalocatequina una sustancia natural, no ha tenido que pasar por los controles exigidos a fármacos nuevos.
3. Esa eficacia ha sido demostrada en sólo unos pocos aspectos cognitivos y conductuales de los varios probados en los test neuropsicológicos. Los comentaristas expertos consideran que sus efectos, cuando aparecen, son moderados y variables en intensidad entre los distintos individuos.
4. Se destaca el hecho de que, en el único estudio realizado, la eficacia del producto es sólo visible cuando se acompaña de entrenamiento cognitivo. Se podría decir, y eso es un dato a tener en cuenta, que la epigalocatequina actúa potenciando o facilitando la estimulación que ha de llegar a los circuitos neuronales por otras vías más naturales. Eso significa dos cosas: 1) la epigalocatequina no sustituye al trabajo intenso y constante que se ha de realizar en la formación de, y apoyos a, las personas con síndrome de Down; 2) como concluye el trabajo recién expuesto, es posible que la solución resida en asociar formas diversas de tratamientos.
5. No sabemos si actúa sobre las conductas maladaptativas que a veces aparecen en las personas con síndrome de Down. Podría tanto mejorarlas como empeorarlas.
6. Desconocemos el tiempo durante el cual se ha de administrar el producto para mantener su eficacia, cuando aparece. Desconocemos si crea tolerancia, es decir, si su efecto va disminuyendo con el uso, lo que exigiría tener que subir la dosis diaria.
7. Desconocemos si será útil en edades más jóvenes o más adultas.
8. Es de desear que familias y profesionales lean con atención el estudio que hemos presentado y valoren las reflexiones que en él se hacen, antes de tomar una decisión. En

cualquier caso, si se decide administrar el producto, recordamos las preguntas atinadas y realistas que se deben hacer para evaluar los resultados:

- ¿Está ahora nuestro hijo más atento y su atención se prolonga más tiempo?
- ¿Entiende e interpreta mejor lo que le decimos?
- ¿Mejora en su lenguaje, de acuerdo con su edad mental, en inteligibilidad, sintaxis, vocabulario, enunciado de frases?
- ¿Colabora más y mejor en la casa de acuerdo con las responsabilidades que en él hemos depositado?
- ¿Recuerda más los acontecimientos, los encargos, lo que ve y oye?
- ¿Muestra más interés por lo que le decimos, por las tareas escolares?
- ¿Acepta mejor las indicaciones y sigue las observaciones que se le hacen?
- ¿Planifica mejor sus tareas y actividades?

Es preciso, pues, que antes de dar ninguna medicación, tengamos muy claros los parámetros que hemos de valorar en términos reales y concretos, sabiendo que esa "mejoría de la cognición y de la función ejecutiva" que se nos anuncia se debe traducir en datos sustanciales objetivados en la vida diaria del individuo: de esa persona concreta. Porque la pregunta definitiva sería:

- ¿Se siente ahora realmente más a gusto consigo mismo y con los demás?