

**EXTRACTES DE TE VERD I BENEFICIS
PER LA SALUT: CONTRIBUCIÓ A LA MILLORA
DEL RENDIMENT COGNITIU EN
LA SÍNDROME DE DOWN**

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Numerari
Excel·lentíssim Sr. Dr. Rafael de la Torre Fornell

Celebrat el dia 22 de maig de 2017

DISCURS DE CONTESTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmica Numeraria
Excel·lentíssima Sra. Dra. Montserrat Rivero Urgell

Barcelona
2017

*L'Acadèmia no es fa solidària de
les opinions que s'exposen en les
publicacions, de les quals és responsable
l'autor:*

Excel·lentíssim Sr. President
Excel·lentíssima Sra. Montserrat Rivero Urgell
Excel·lentíssims Senyores i Senyors Acadèmics
Senyores i Senyors

Preàmbul

És per a mi un gran honor que la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya m'hagi escollit com a acadèmic numerari d'aquesta prestigiosa institució. Vaig ser escollit acadèmic corresponent el 3 de juliol del 2000 i vaig prendre possessió el 29 de abril del 2002. Hereto la medalla número 25 que darrerament portà el Dr. Josep Iglésias i Anglés que recordo com a gran professor de farmacognòsia en els meus estudis de farmàcia. Curiosament el seu discurs d'ingrés com acadèmic numerari a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya l'any 1986 fou sobre: Alguns Aspectes de la Recerca de Substàncies Fenòliques dels Vegetals. Títol que no podia estar més en sintonia amb el discurs que faré aquesta tarda. No puc més que sentir-me molt honrat de portar la seva medalla.

Abans de passar a la lectura del meu discurs d'entrada com acadèmic numerari de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya vull fer esment d'unes quantes persones que m'han acompanyat en la meua carrera professional i que d'alguna forma han fet que avui estigui aquí amb tots vosaltres.

A la meua família som cinc farmacèutics, uns quants. Entre ells la meua mare, la Rosa Fornell i la meua tia la Dra. Carmen de la Torre totes deus companyes de carrera. La Carmen de la Torre ha estat

quelcom més que una tia a l'ús. Vaig tenir el privilegi de tenir-la com a professora a la Facultat de Farmàcia d'Anàlisi Químic, de Bromatologia i de Toxicologia. Va ser la persona que m'introduí en el món de la recerca i que impulsà el que m'allunyés de la facultat buscant nous horitzons professionals. L'altre dia, en un petit i tardà homenatge que se li va fer a l'Associació Catalana de Ciències de l'Alimentació la Dra. Carmen Morales, una tia postissa a la que estimo molt, digué que per ella la Carmen de la Torre fou com una germana. Jo el fill gran d'una pila de germans també tinc aquesta percepció de que es com la meva germana gran i li haig d'agrair en bona part on he arribat avui en dia en la meva carrera professional.

Vaig començar la meva carrera professional a la Càtedra d'Anàlisi Químic, Bromatologia i Toxicologia a la Facultat de Farmàcia. El Dr. Josep Boatella fou un dels meus primers mentors i a ell li dec moltes coses. D'una banda el que m'ensenyés cromatografia líquida i de gasos en un moment que a nivell instrumental es visqueren grans canvis i que me'n fes partícip, d'altra banda que em posés en contacte amb el Dr. Jordi Camí, en aquells moments Cap del Servei de Farmacologia Clínica de l'Hospital del Mar. El Dr. Jordi Camí m'obrí les portes a la farmacologia clínica i en particular a la psicofarmacologia i a la toxicologia, fou el director de la meva tesi doctoral i amb ell aprengué no només a ser un bon investigador sinó també a estar sempre atent a les oportunitats professionals que se't presenten. L'he acompanyat en la refundació de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), la creació dels estudis de Biologia Humana a la Universitat Pompeu Fabra i de la del Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona, i tantes iniciatives que ell ha liderat. A principis dels anys vuitanta va veure l'oportunitat de crear el Laboratori Antidopatge de Barcelona en el context del Jocs Olímpics del 1992. En aquesta operació vaig conèixer una altre persona que marcà la meva vida professional la del Dr. Jordi Segura que liderà el projecte. Gran investigador i millor persona, la meva activitat professional a estat estretament lligada durant anys al seu lideratge i tutoratge.

A principis de l'any 2000 la Dra. Carmen de la Torre em visità per plantejar-me si era possible estudiar la biodisponibilitat dels polifenols de la dieta en humans en el context de la Dieta Mediterrània. Vaig pensar que el tema era interessant, tenia bons coneixements del

metabolisme dels fàrmacs i de la seva farmacocinètica i vaig accedir a entrar en un món que havia deixat en els meus inicis, el de la nutrició. Aquí novament vaig tenir l'oportunitat de conèixer una gran investigadora la Dra. Maribel Covas amb la qual vàrem iniciar un gran nombre de projectes vinculats als polifenols de l'oli d'oliva i els seus efectes benèfics sobre la salut humana. Va ser una gran aventura de la ma de tot un personatge en el món de la nutrició a nivell nacional i internacional.

En la mesura en que a més a més de la nutrició el meu principal centre de interès sempre havien estat les neurociències quan ara farà deu anys la Dra. Mara Dierssen em va plantejar de fer uns estudis clínics amb un polifenol del té verd, la epigallocatequina gal·lat, per tal de veure el seu benefici sobre el rendiment cognitiu en persones amb discapacitat intel·lectual com la síndrome de Down o del X-Fràgil, vaig dir immediatament que sí. Conèixer i treballar amb la Dra. Mara Dierssen ha estat un privilegi del qual encara en gaudeixo. La seva energia i saviesa m'han acompanyat en els darrers anys. En el marc d'aquests estudis es quan vàrem entrar en contacte amb la gent de Laboratoris Ordesa i Grand Fontaine i aquí es on vaig tenir la oportunitat de conèixer més a fons una dona d'un gran dinamisme, saviesa i visió de les oportunitats en el món de la nutrició, es la Dra. Montserrat Rivero que m'acompanya en aquest acte i de la que estic molt agraït que hagi acceptat de respondre al meu discurs d'aquesta tarda.

La meua carrera professional s'ha desenvolupat com veieu acompanyat de grans professionals i millors persones, a més a més he treballat amb excel·lents col·laboradors, alguns d'ells estan amb mi des de fa una pila d'anys a ells també els meus agraïments.

Finalment un darrer agraïment a la meua família i en particular als meus fills i la meua dona testimonis i víctimes en moltes ocasions de la meua activitat professional. Sense el seu suport res hagués estat possible.

EXTRACTES DE TE VERD I BENEFICIS PER LA SALUT: CONTRIBUCIÓ A LA MILLORA DEL RENDIMENT COGNITIU EN LA SÍNDROME DE DOWN

Pleiotropia, conceptes generals

Per millor comprendre els beneficis dels extractes de té verd a la salut, permeteu-me que comenci amb alguns conceptes teòrics que crec ajudaran a centrar la meva exposició. Un d'ells es el concepte de pleiotropia.

La pleiotropia es un concepte associat a la genètica i es refereix a la situació en la qual una única mutació en un gen dóna lloc a diferents efectes fenotípics, que poden trobar-se fins i tot en sistemes diferents. Aquest concepte s'estengué a la farmacologia i en aquesta disciplina es refereix a l'existència d'efectes farmacològics altres d'aquells per al qual va ser dissenyat el medicament; normalment implica més efectes beneficiosos.

No hi ha gaires exemples de pleiotropia en el mon de la farmacologia, potser el més conegut es el de les estatines fàrmacs inhibidors de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa o bé HMG-CoA reductasa que principalment actuen disminuint la síntesi de coles-

terol, però que es creu que tenen altres efectes beneficiosos, inclouent-hi el fet d'actuar com antioxidants i estabilitzadors de les plaques arterioscleròtiques.

Pleiotropia en compostos d'origen natural

Hi ha principis actius d'algunes plantes que tenen una gran afinitat per donades dianes biològiques i la seva potencia garanteix una selectivitat significativa. Així la cafeïna té un gran nombre de dianes macromoleculares, però a les dosis que normalment la trobem a la dieta o bé a les emprades en terapèutica només l'antagonisme al receptors de l'adenosina té rellevància.

En general però a la natura molts compostos son farmacològicament parlant agents promiscus amb una feble afinitat per a qualsevol diana macromolecular. Sembla que hagin estat sintetitzats per donar resposta a la redundància fisiològica i a la pleiotropia. Aquests son dos mecanismes evolutius d'èxit per mitigar els efectes d'agents pertorbadors i esmorteir els seus efectes a nivell cel·lular.

Els flavonoides son probablement l'exemple prototípic de substàncies d'origen vegetal farmacològicament 'brutes'. La isoflavona genisteïna, té una afinitat modesta per els dos tipus de receptor d'estrogen l'alfa ($ER\alpha$) i el beta ($ER\beta$) així com per a una multitud de proteïna cinases, té activitats antioxidants, interfereix en la generació de l'estímul antiinflamatori mediat per la ciclooxigenasa (COX) i té un perfil farmacocinètic complex degut a la formació de metabòlits actius. La complexitat del perfil biològic d'aquest molècula fa difícil que puguem predir l'activitat clínica de la genisteïna tal com ho mostra la seva activitat paradoxal com a substància anticancerosa o bé com a promotora del càncer.

En general les plantes no contenen tant sols un únic compost actiu sinó més aviat múltiples formes d'un ingredient actiu. Es notable l'exemple de l'escina, una barreja de saponines amb activitat anti-inflamatòria, constrictora i protectora dels vasos sanguinis escollida entremig de 50 saponines del castanyer comú d'Índia. La producció d'una combinació d'anàlegs enlloc d'un compost principal pot modu-

lar la seva activitat, en particular la seva farmacocinètica en particular quan hi ha mecanismes de transport actiu involucrats. Tenim exemples de compostos que s'absorbeixen millor com a barreja que no pas quan els administrem com un compost sol aïllat.

La bioactivitat resultant de la interacció sinèrgica de diversos compostos en una diana va sens dubte en contra l'estratègia del cribratge d'alt rendiment (HTS) basada en el concepte “una diana-un fàrmac”. Els efectes biològics resultants del comportament sinèrgic dels compostos poden desaparèixer un cop fraccionem l'extracte cru en compostos químics individuals. Molt sovint observem grans discrepàncies entre l'activitat biològica dels compostos de forma aïllada o bé de l'extracte que els contenen.

En els darrers anys a l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM) he tingut l'oportunitat de liderar estudis clínics en discapacitats intel·lectuals (i.e. síndrome de Down, síndrome del X-Fràgil) emprant com aproximació terapèutica la combinació de l'estimulació cognitiva amb un flavanol del te verd, l'epigallocatequina gal·lat (EGCG) i voldria centrar la meva exposició en les múltiples activitats biològiques d'aquesta darrera molècula (de la Torre, 2016; de la Torre, 2014).

El Te Verd

El te verd (en xinès Lù chá) és un tipus de te obtingut de la planta *Camellia sinensis* que ha estat processat per aturar l'oxidació (en contrast amb tes oolong i negre). L'oxidació és aturada per escalfament, normalment per corrent de vapor, o bé escalfant al forn o bé en una paella, destruint-se els enzims que condueixen a l'oxidació, conservant així el color de la fulla de te verd. El te verd és àmpliament consumit a l'Àsia Oriental, especialment a la Xina i al Japó, on gairebé tot el te que es consumeix és verd. De fet, la Xina i el Japó són els països d'origen de la majoria de les varietats de te verd. Amb poques excepcions, a la resta del món es consumia poc te verd fins fa poc. L'interès en el te verd és creixent tant per els seus suposats beneficis per la salut i com pel creixent interès en la producció de te artesans. El te verd representa en l'actualitat entre una quarta i una cinquena

part de la producció de te arreu del món, però les projeccions per els propers decennis el situen al voltant d'un 40%.

El te verd conté tres metilxantines: la cafeïna, la teobromina i la teofilina, considerades com a alcaloides, ja que són substàncies fisiològicament actives, contenen nitrogen i es troben en plantes; no obstant això, arriben a diferir de les bases alcaloides en què són lleugerament solubles en aigua. Les tres metilxantines tenen efectes semblants en diversos sistemes orgànics i només difereixen entre si principalment en les seves potències relatives com a: estimulants del SNC, relaxants de la musculatura llisa, vasoconstrictors cerebrals, estimulants de la contractilitat cardíaca, diürètics i estimulants de la resposta contràctil del múscul esquelètic. Els extractes de te verd que utilitzarem però als nostres estudis clínics seran descafeïnats. A més a més conté un compost, la teanina, també coneguda com a L- γ -glutamiletilamida i N5-etil-L-glutamina, que és un anàleg d'aminoàcid dels aminoàcids proteïnògens L-glutamat i L-glutamina. La teanina és absorbida en el budell després de la ingesta per via oral i s'hidrolitza a L-glutamat i etilamina tant al budell com al fetge.

El te verd també conté diverses classes de polifenols. Fins a un 90% dels seus polifenols són flavanol-3-ols també coneguts com a catequines. Generalment, les principals catequines de fulles de te són (+)-catequina (C), (-)-epicatequina (EC), (+)-galocatequina (GC), (+)-epigalocatequina (EGC), (-)-gal·lat d'epicatequina (ECg), (-)-epigalocatequina gal·lat (EGCg) i (+)-galocatequina gal·lat (GCg). S'ha fet molt d'èmfasi en les propietats antioxidants de les catequines les quals han estat principalment relacionades amb el nombre i posició dels grups hidroxil a les molècules i, en conseqüència, al lligam i neutralització de radicals lliure per part dels grups hidroxil. Probablement aquesta activitat antiradicalària pot tenir cert interès a nivell intestinal on les concentracions de polifenols poden arribar a ser prou elevades. L'absorció de les catequines a nivell intestinal es prou pobre i a més a més son objecte d'un gran nombre de reaccions metabòliques, fent que la seva biodisponibilitat sigui molt dolenta. Més tard discutirem algunes dianes moleculars que expliquen els seus efectes biològics, el que si que es prou clar es que molt probablement l'activitat antioxidant directa es irrellevant.

Procediments per a l'obtenció d'extractes de te verd

Hi ha diferents maneres d'obtenir els extractes de te verd: normalment quan es beu te verd s'utilitza aigua per infusionar el te, i després beure'l. Utilitzant aigua calenta s'extreuen només els polifenols solubles en aigua, la cafeïna, la teïna i altres aminoàcids del te verd. Aquest es el procediment que s'utilitza des de fa mil·lennis. D'altra banda alguns productors d'extractes de te verd utilitzen dissolvents orgànics per extreure les fulles de te verd. Si s'extreuen les fulles de te verd amb dissolvents orgànics s'extreuen molt menys polifenols del te verd polars i si en canvi d'altres menys polars i de més alt pes molecular. Aquestes polifenols menys polars i d'elevat pes molecular són tòxics per al fetge potencialment. Tals extractes de te verd van causar danys hepàtics en diversos casos a França i Polònia així que els governs de tots dos països prohibiren l'ús d'extractes de te verd, com suplement dietètic per llei. Aquests efectes secundaris greus mai apareixen després del consum d'extractes de te verd després d'una infusió amb aigua. En el procediment de l'obtenció d'extractes de te verd emprant dissolvents orgànics cal menys energia per eliminar-los comparat amb l'aigua. Aquesta es la causa que tinguin un baix preu i els fa ser molt atractius com a font de consum de polifenols de te verd.

La marca Teavigo prèviament era propietat de DSM Nutritional, que fou una de les empreses pioneres en els suplementos nutricionals. Anteriorment era coneguda com la Divisió de Roche de vitamines i de química fina, l'empresa ha estat fent vitamines des del 1935. El 2014, el negoci de Teavigo es va traspasar a Taiyo, empresa japonesa pionera en ingredients derivats del te verd, després d'haver estat en el negoci del te des del 1945. També tenen la marca de Sunphenon que s'utilitza àmpliament en estudis científics. Segons Taiyo, Teavigo proporciona el millor del te verd en la seva forma més pura amb un mínim de 94% de puresa de epigallocatequina gal·lat (EGCG) en forma seca. Elaborat amb la màxima seguretat, aquest és l'únic suplement de te verd que garanteix que sigui lliure de cafeïna, lliure d'herbicides i lliure de residus de plaguicides. No hi ha cap regust amarg, com amb alguns altres extractes de te verd, i és soluble en aigua. Actualment la indústria catalana de la mà de Laboratoris Grand Fontaine ha elaborat un preparat dietètic conegut com a Font-Up, contenint EGCG d'alta puresa recollint aquest corpus de coneixement i està a la venda per

la millora del rendiment cognitiu de les persones amb síndrome de Down. Seguidament us explicaré de forma sintètica com s'arribà a aquesta indicació terapèutica.

Extractes de te verd i beneficis per la salut

El beneficis medicinals del te verd han estat descrits fa més d'un mil·lenni. El llibre més antic de te al Japó, Kissa Yojoki -Com tenir un estat saludable bevent te-, va ser escrit per Eisai el 1211. Eisai va ser un famós sacerdot Zen, que havia portat la llavor del te des de Xina a Kyoto el 1191. En el llibre de dos volums, que Eisai va escriure, el sacerdot comença dient "El te és el millor remei mental i mèdic que té la capacitat de fer la vida més plena i completa".

Algunes marques comercials d'extractes de te verd anuncien efectes biològics beneficiosos de forma genèrica per diversos processos fisiopatològics. Així per exemple es descriu com a: potent antioxidant, manté la integritat de la membrana cel·lular, promou la detoxificació hepàtica, incrementa la funcionalitat del sistema immunitari, manté els nivells de colesterol dins de nivells saludables, manté el creixement cel·lular saludable, te efectes neuroprotectors i probablement promou la pèrdua de pes. D'altres textos que es troben a internet som més agressius i anuncien: millora de la cognició, aturant certes malalties neurodegeneratives com l'Alzheimer, la prevenció i tractament del càncer, el tractament de l'artritis i de l'esclerosi múltiple, la prevenció de la degradació de les membranes cel·lulars a través de la neutralització de la propagació de radicals lliures, l'augment de la lipoxidació i del metabolisme, reducció de metabolisme del colesterol LDL, prevenció de la disminució de cèl·lules T per VIH.

En l'actualitat cap organització reguladora (com la FDA o la EFSA) dona suport a cap d'aquests potencials efectes benèfics associats al consum d'extractes de te verd per manca d'evidència científica i no es pot fer esment a l'etiquetatge a la prevenció de cap tipus de patologia. Això contrasta amb el fet que l'indústria nutracèutica d'extractes de te tant per a la preparació de begudes com d'aliments funcionals preveu un creixement del 8,3% del 2013 al 2020 i s'estima que per aquestes dates el negoci estarà al voltant dels 370 milions de dòlars. Cal fer

esment que un 70% dels extractes de te ho seran de te verd.

El perquè de la contradicció entre els suposats efectes benèfics dels extractes de te verd i la no acceptació per part de les autoritats reguladores dels mateixos

Molts estudis realitzats sobre l'extracte de te verd o del seu principi actiu més rellevant tant des de un punt de vista qualitatiu com quantitatiu, l'epigallocatequina gal·lat també coneguda pel seu acrònim EGCG es que un gran nombre d'estudis s'han realitzat in vitro, in vivo en models animal o bé ex-vivo a concentracions que tenen poc a veure amb aquelles que es poden administrar en humans amb seguretat.

El te ha estat considerat durant molt temps com a saludable i molts creuen que pot ajudar a reduir el risc de càncer. Al principi del segle XX, l'Institut Nacional del Càncer (NCI) dels USA va patrocinar diversos estudis per avaluar aquesta activitat quimiopreventiva. La majoria dels estudis de prevenció de càncer es centraren en el te verd. Encara que en estudis amb animals s'ha observat que els polifenols del te verd poden inhibir la tumorigènesi en diferents òrgans, incloent-hi la pell, pulmó, cavitat oral, esòfag, estómac, intestí, còlon, fetge, pàncrees i glàndula mamària, els resultats dels estudis en humans -estudis epidemiològics i clínics- no han estat conclouents. Hi ha diversos factors que contribueixen a aquesta conclusió. D'una banda molts dels potencials efectes beneficiosos de te s'han atribuït a la potent activitat antioxidant dels polifenols del te, però el mecanisme d'acció pel qual el te podria ajudar a prevenir el càncer no s'ha establert. L'altre factor a considerar es la biodisponibilitat dels polifenols del té verd. Aquesta es molt variable en funció del preparat. Així aquesta varia en funció de que es tracti d'extractes vegetals on la EGCG s'acompanya d'altres catequines i compostos propis del té o bé d'extractes altament purificats (EGCG amb una puresa del 95%). També no es el mateix el fet que es consumeixin en dejuni o bé amb menjar. Diferències de més de cinc cops en la seva biodisponibilitat en funció d'aquests factors no son estranyes.

La EGCG en la millora del rendiment cognitiu i la funcionalitat adaptativa de persones amb la síndrome de Down

La síndrome de Down (SD) és una aneuploïdia que normalment és causada per una còpia extra del tot o part del cromosoma humà 21 (HSA21). Aquesta alteració genètica condueix a un fenotip que es caracteritza per retard psicomotor, dèficits cognitius i conductuals i alt risc d'aparició primerenca de la malaltia d'Alzheimer (AD). És el trastorn del neurodesenvolupament més comú d'origen genètic conegut, amb una incidència entre 1:1000 a 1:1100 nascuts vius a tot el món.

S'estima que el cromosoma 21 conté de entre 200 i 250 gens. D'aquests, hi ha un quants agrupats al braç llarg (q) del cromosoma, el que es coneix com a regió crítica del síndrome de Down (DSCR), que es pensa que son responsables d'alguns, si no tots, dels trets cognitius de la síndrome. La gran feina realitzada per els neurobiòlegs en el segle passat i en particular els realitzats per la meva col·lega i amiga la Dra. Mara Dierssen, ha estat identificar específicament quins gens son els responsables del fenotip cognitiu de la síndrome de Down. Després de diversos estudis es concloué que el gen *Dyrk1a* que codifica la cinasa 'dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation-regulated kinase 1A' a ell tot sol era capaç de reproduir en bona part el fenotip cognitiu en models animals transgènics en que només s'ha triplicat aquest gen. El silenciament gènic emprant la interferència induïda per RNA en aquest model animal es capaç de restablir el fenotip cognitiu previ, demostrant que la modulació de la dosi del gen *Dyrk1a* podia ser una aproximació terapèutica. Calia però poder materialitzar la translacionalitat d'aquesta observació en humans.

Moltes vegades la ciència es mou per petites casualitats. Quan els neurobiòlegs estaven convençuts de la diana terapèutica era la modulació d'aquest gen, una bioquímica, la Jenny Bain (Bain, 2003) estudià de forma sistemàtica inhibidors enzimàtics de diverses cinases conegudes a principis del segle XXI, entre elles la *Dyrk1a*. Un dels inhibidors d'aquesta cinasa resultà ser la EGCG. La gran notícia d'aquesta troballa fou doble una que era possible en models animals trisòmics assajar el que predeien els neurobiòlegs i la segona era que si mai els resultats eren positius la translació a estudis en humans po-

dia ser molt ràpida al tractar-se d'un producte natural extensament avaluat en termes de seguretat com a quimiopreventiu pel Institut Nacional del Càncer. La publicació de la EGCG i la seva interacció amb Dyrk1a data del 2005. Els primers estudis en models animals es publicaren el 2009 liderats per un recercador francès en Jean Maurice Delabar (Gdej, 2009), el 2010 ja es feien els preparatius d'un estudi en Fase I en joves adults amb la síndrome de Down, el 2015 s'havia executat un estudi en Fase II. La conclusió fou que les previsions eren correctes i que la EGCG administrada en forma d'extracte de te verd millorava el rendiment cognitiu (en àrees de memòria i funcions executives) i la funcionalitat adaptativa (millores en tasques del dia a dia de les persones) en persones joves adultes amb la síndrome de Down. A més a més la EGCG es mostrà com una substància segura. S'ha de dir que aquest desenvolupament tan ràpid fou possible gràcies a donacions privades de ciutadans francesos canalitzades a través de la Fundació Jérôme Lejeune i al suport de la Fundació Catalana Síndrome de Down.

Quin es el mecanisme d'acció pel qual la EGCG millora el rendiment cognitiu en persones amb la síndrome de Down. A voltes amb el pleiotropisme.

Instintivament tots els que m'esteu escoltant pensareu que el mecanisme d'acció, que feia defecte en l'activitat quimiopreventiva, es la modulació per part de la EGCG de l'excés de dosi del gen Dyrk1a en persones trisòmiques. Molt probablement en bona part esteu en el cert. La cinasa codificada per el gen Dyrk1a modula un gran nombre d'activitats molt rellevants fisiològicament parlant. A tall d'exemple la fosforilació de *tau* o bé el processament enzimàtic de APP dos proteïnes cabdals en la progressió de la malaltia d'Alzheimer son regulades per aquest gen i l'excés d'activitat de Dyrk1a contribueix a que les persones amb síndrome de Down desenvolupin processos neuropatològics tipus la malaltia d'Alzheimer en edats molt més primerenques i amb una major prevalença que en la població euploide.

Nosaltres creiem que la modulació de Dyrk1a, gen estretament lligat a la neurogènesis, resulta en una millora de la plasticitat sinàptica a

nivell del cervell facilitant la connectivitat neuronal i de retruc els processos d'aprenentatge. L'increment de l'activitat de donades regions cerebrals (p.e. còrtex prefrontal) observada mitjançant tècniques de neuroimatge de connectivitat funcional (fcMRI) donen suport a aquest mecanisme d'acció. Estudis realitzats en models trisòmics també mostraren que el fet de que en les seves gàbies es trobessin amb un ambient enriquit millorava el seu rendiment cognitiu i que aquest corria paral·lel a canvis en l'activitat de Dyrk1a (Pons-Espinal, 2013). Es a dir tant la EGCG com l'estimulació cognitiva cadascuna per separat son capaces de millorar el rendiment cognitiu dels models animals trisòmics. L'única limitació consistia en que els efectes desapareixien un cop suprimits els tractaments. Això ja s'observà en l'estudi en Fase I en que només s'administrà EGCG. En estudis en animals trisòmics, s'observà la sinergia de la combinació d'ambdós tractaments (Catuara-Solarz, 2016). En els estudis en Fase II es decidí de combinar ambdues aproximacions i en aquest cas s'observà que els efectes eren sostinguts tot i suprimir el tractament (de la Torre, 2016).

En els estudis en persones amb síndrome de Down vàrem utilitzar la homocisteïna com a biomarcador de l'acció de la EGCG sobre Dyrk1a. Això es basa en el fet que la sobreexpressió de Dyrk1a augmenta en el fetge les activitats de la NAD(P)H:quinona oxidoreductasa (NQO1) i la S-adenosil homocisteïna hidrolasa (SAH hidrolasa). Això explica que les persones amb síndrome de Down presentin concentracions plasmàtiques d'homocisteïna inferiors a la de la població euploide i de retruc que a més a més tinguin un risc inferior de desenvolupar arteriosclerosi. Si la EGCG inhibeix l'activitat cinaasa, els nivells de homocisteïna en les persones tractades tindrien que augmentar tal com va ser el cas. Aquest augment fou significatiu però mai les concentracions d'homocisteïna arribaren a ser rellevants des de un punt de vista clínic en termes de risc cardiovascular.

Es molt possible però que a més a més d'aquesta activitat moduladora directa sobre l'activitat de Dyrk1a, la EGCG, que no oblidem que es un fitoestrogen, interaccioni amb receptors estrogènics de membrana. D'aquest lligam en resulta l'activació de receptors glutamatèrgics, els quals son molt rellevants en el balanç de processos excitatoris i inhibitoris al sistema nerviós central molt importants en la connectivitat neuronal. En l'assaig clínic en Fase II, estudis neurofisiològics

emprant estimulació magnètica transcraniana (TMS) mostraren que la EGCG corregia en part el desbalanç que s'observa en ambdues activitats en persones amb síndrome de Down (Souchet, 2014).

En aquestes persones amb síndrome de Down també s'observà una modesta pèrdua de pes i canvis rellevants en el balanç lipídic en particular entre els participants mascles. També s'observen canvis en les hormones tiroïdals. En alguns subjectes s'observa una reducció de la funció tiroïdal, quelcom que es prou rellevant en un síndrome on la prevalença de hipotiroïdisme es molt elevada. Sortosament aquest canvis son transitoris desenvolupant-se una tolerància a aquest efecte.

Un altre aspecte a considerar es l'epigenètica. Els canvis epigenètics provoquen alteracions heretables de l'expressió gènica i organització de la cromatina sense canvis en la seqüència d'ADN. Aquests canvis són reversibles i es poden observar després d'intervencions dietètiques (Daniel, 2015). La EGCG altera l'activitat ADN metiltransferasa i les histona deacetilases de classe I i es creu que aquests mecanismes poden contribuir als efectes quimiopreventius en el càncer. Es coneix que tots els mecanismes epigenètics regulen l'expressió dels gens la cervell tant en processos del neurodesenvolupament com a l'edat adulta en processos relacionats amb la cognició. Per tant els efectes epigenètics de la EGCG en el context del estudis clínics en persones amb síndrome de Down no es pot descartar que hagin contribuït als efectes clínics observats.

Conclusió

La conclusió es que la EGCG es una molècula pleiotròpica que actua a molts nivells en l'organisme. El resultat global es de molt bona qualitat per a les persones amb síndrome de Down en la millora del seu rendiment cognitiu i la seva funcionalitat adaptativa. En aquest cas però queda clar que múltiples mecanismes d'acció contribueixen als nombrosos canvis observats.

Creiem que la millora de la plasticitat sinàptica com a mecanisme d'acció genèric beneficia a moltes síndromes i malalties que cursen amb discapacitats intel·lectual. Per tant no es sorprenent que les ob-

servacions fetes a la síndrome de Down, avui ja sabem que son extensives a la síndrome del X-Fràgil. Hi ha estudis clínics en curs amb adolescents amb la síndrome alcohòlica fetal atípica, i creiem que seria aplicable a d'altres síndromes com el d'Asperger o bé a d'altres discapacitats intel·lectuals no tipificades. L'EGCG es una primera demostració de que es pot fer quelcom des de un punt de vista de la millora del rendiment cognitiu i de la qualitat de vida en síndromes estigmatitzades com a intractables. Seguiran altres molècules a l'EGCG sens dubte.

En el futur el pleiotropisme fenomen que s'observa molt de tant en tant en fàrmacs dissenyats amb un mecanisme d'acció ben establert, serà cada cop més comú en productes d'origen natural que entrin en desenvolupaments de tipus nutraceutic. Això obligarà a examinar més d'un mecanisme d'acció i a establir quin es/son el(s) més rellevant(s) per a les observacions clíniques realitzades.

Com a farmacèutics hem de defugir de preparats basats en productes naturals que prometen indicacions terapèutiques, nos sustentades per l'evidència mèdica. L'evidència mèdica de primer nivell només la proporciona els assaigs clínics amb assignació randomitzada dels tractaments.

Referències

- Bain J, McLauchlan H, Elliott M, Cohen P. The specificities of protein kinase inhibitors: an update. *Biochem J.* 2003 Apr 1;371(Pt 1):199-204.
- Catuara-Solarz S, Espinosa-Carrasco J, Erb I, Langohr K, Gonzalez JR, Notredame C, Dierssen M. Combined Treatment With Environmental Enrichment and (-)-Epigallocatechin-3-Gallate Ameliorates Learning Deficits and Hippocampal Alterations in a Mouse Model of Down Syndrome. *eNeuro.* 2016 Nov 8;3(5). pii: ENEURO.0103-16.2016.
- Daniel M, Tollefsbol TO. Epigenetic linkage of aging, cancer and nutrition. *J Exp Biol.* 2015 Jan 1;218(Pt 1):59-70.

- de la Torre R, de Sola S, Hernandez G, Farré M, Pujol J, Rodriguez J, Espadaler JM, Langohr K, Cuenca-Royo A, Principe A, Xicota L, Janel N, Catuara-Solarz S, Sanchez-Benavides G, Bléhaut H, Dueñas-Espín I, Del Hoyo L, Benejam B, Blanco-Hinojo L, Videla S, Fitó M, Delabar JM, Dierssen M; TESIDAD study group. Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TESIDAD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016 Jul;15(8):801-10.
- de la Torre R, De Sola S, Pons M, Duchon A, de Lagran MM, Farré M, Fitó M, Benejam B, Langohr K, Rodriguez J, Pujadas M, Bizot JC, Cuenca A, Janel N, Catuara S, Covas MI, Blehaut H, Herault Y, Delabar JM, Dierssen M. Epigallocatechin-3-gallate, a DYRK1A inhibitor, rescues cognitive deficits in Down syndrome mouse models and in humans. *Mol Nutr Food Res.* 2014 Feb;58(2):278-88.
- Guedj F, Sébrié 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(2):e4606.
- Pons-Espinal M, Martinez de Lagran M, Dierssen M. Environmental enrichment rescues DYRK1A activity and hippocampal adult neurogenesis in TgDyrk1A. *Neurobiol Dis.* 2013 Dec;60:18-31. doi: 10.1016/j.nbd.2013.08.008.
- Souchet B, Guedj F, Sahún I, Duchon A, Daubigney F, Badel A, Yanagawa Y, Barallobre MJ, Dierssen M, Yu E, Herault Y, Arbones M, Janel N, Créau N, Delabar JM. Excitation/inhibition balance and learning are modified by Dyrk1a gene dosage. *Neurobiol Dis.* 2014 Sep;69:65-75.

DISCURS DE CONTESTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmica Numeraria

Excel·lentíssima Sra. Dra. Montserrat Rivero Urgell

Excel·lentíssim Sr. President
Excel·lentíssim Sr. Rafael De La Torre Fornell
Excel·lentíssims Senyores i Senyors Acadèmics
Senyores i Senyors

Vull agrair a la Junta de govern d'aquesta Reial Acadèmia per haver-me designat contestar el discurs d'entrada, com acadèmic numerari en aquesta institució, del doctor Rafael de la Torre Fornell.

Per a mi aquesta afirmació es veritable i sincera per dos motius: per que es la primera vegada que contesto un discurs en l'entrada d'un acadèmic de número, fins ara he presentat a cinc nous acadèmics corresponents i la segona, perquè fa anys que segueixo amb molt d'interès la recerca que du a terme el Dr. De La Torre des de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM).

Vaig tenir l'oportunitat de presentar al Dr De La Torre i els seus interessants resultats d'investigació, a una jove indústria dedicada a la gent gran que cercava productes innovadors que aportessin millor qualitat de vida a aquesta població. Com a conseqüència d'aquesta trobada es va desenvolupar un important projecte de recerca amb assaig clíniques i avui estic orgullosa de comprovar que el producte fruit d'aquests estudis, ja es al mercat mundial amb un gran èxit per haver sigut el primer producte nutracèutic per la síndrome de Down.

Quan la recerca es capaç d'arribar a les persones per millorar la seva vida, i que tots som conscients de lo difícil que es això moltes vegades, es dona quasi bé un miracle i per els investigadors una intima satisfacció no igualable a res mes.

El Dr, Rafael De la Torre, es acadèmic corresponent de la nostra Institució des de l'any 2001 i va fer el seu discurs sobre el dopatge a l'esport, concretament dels aspectes del control antidopatge. El consum de diverses substàncies per millorar artificialment el rendiment esportiu continua sen un problema rellevant del nostre temps. Polivitamínics, proteïnes, carnitina, suplementes, juntament amb substàncies prohibides com estimulants, narcòtics, anabolitzant , hormones i diürètics entre altres que el farmacèutics coneixen bé i dispensen des de les Oficines de Farmàcia son encara avui objecte de control. Aquest tema continua sent de molta actualitat i té que afrontar encara molts reptes de caràcter científic en la incorporació de les noves tècniques de biologia molecular de les que el Dr. De La Torre va fer i continua fent importants aportacions.

Recordem que un cop acabats els estudis de farmàcia, els inicis professionals del Dr. De La Torre els va fer al 1980 a Paris, al INSERM a la Unitat d'Immunotoxicologia, a l'Hôpital Fernand Widal en aquella època un dels centres europeus de referència en toxicologia desenvolupant tècniques immunològiques per a la detecció de drogues. En retornar es va vincular al Servei de Farmacologia Clínica de l'Hospital del Mar de Barcelona i en Jordi Camí cap de servei dirigí la seva tesi sobre la interacció de la naloxona y l'alcohol en les intoxicacions etíliques agudes. Va obtenir el seu doctorat en Farmàcia a la Universitat de Barcelona el 1985.

El Dr. De La Torre va tenir clar que la seva formació es tindria que completar fora del nostre país i després de treballar un parell anys al Servei de Farmacologia Clínica de l'Hospital del Mar de Barcelona, va fer estades al Research Triangle Institute a Carolina del Nord, Estats Units, i després a Alemanya, al Institut de Bioquímica de Colònia, per estudiar tècniques de determinació de drogues i fàrmacs als fluids biològics. També ha fet estades post-doctorals i sabàtiques al Departament de Farmacologia Clínica a l'Hospital Hammersmith de Londres, a la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Texas a Austin als Estats Units, i al Douglas Mental Health Hospital de la Universitat de McGill a Montreal al Canadà, aquestes més orientades a tècniques per a l'estudi del metabolisme i dels mecanismes d'acció i de toxicitat dels fàrmacs.

Des de fa 10 anys es el Director del Programa de Recerca en Neurociències de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques de Barcelona i durant el bienni 2015-2016 fou el Director d'aquesta institució que sempre ha estat casa seva. Es també Professor Titular Acreditat com a catedràtic de la Universitat Pompeu Fabra a l'àrea de coneixement de toxicologia.

Les seves 306 publicacions científiques indexades, a més a més de capítols de llibre i altres documents tècnics i 4 patents com inventor donen fe, de les seva important recerca com investigador.

El discurs que avui ha llegit es fruit dels estudis com a científic dins del Grup de Recerca en Farmacologia Integrada y de Neurociència de Sistemes de l'IMIM. Es tracta d'un grup multidisciplinari que inclou farmacèutics, químics, farmacòlegs clínics, psicòlegs i psiquiatres que treballen en la neuromodulació de xarxes neuronals i circuits, la farmacologia del comportament i la neuroquímica i específicament el Dr. De la Torre en els beneficis saludables de la nutrició en el sistema cognitiu i la seva interrelació amb els trastorns alimentaris, la obesitat, les malalties d'origen genètic i les neurodegeneratives.

La seva aportació en la utilització de nutricèutics en la teràpia d'aquest desordres i la seva interacció entre la nutrició i el sistema nerviós central son molt innovadores.

Crec que tots els assistents avui aquí, hem descobert els beneficis dels extractes de té verd i la pleiotropia en compostos d'origen natural.

Les aportacions del Dr. De La Torre i el seu grup en les discapacitats intel·lectuals com el síndrome de Down, entre altres amb la combinació terapèutica de l'estimulació cognitiva amb un flavanol del té verd, l'epigallocatequina gal·lat, estan sem molt valorades científicament i socialment i com a mostra, el producte present el mercat, del que ja es beneficien moltes persones amb la síndrome de Down per la millora del seu rendiment cognitiu i funcional, a tot el mon.

Es per això que aquesta Acadèmia rep amb molta alegria i orgull al Dr. Rafael de la Torre com nou acadèmic de numero, per la seva gran qualitat científica i personal.

Entre els Acadèmics mes rellevants de la nostra Acadèmia, tenim a la molt estimada Dra. Carmen de la Torre Boronat, que ben segur avui estarà molt contenta per l'entrada del seu nebot, penso que els gens científics de la família que tan han brillat en la vida professional de la Dra. ja tenen una continuació assegurada amb el Dr. Rafael de la Torre que ha seguit brillantment els seu passos en la docència i la investigació d'altíssima qualitat. Felicitacions a tota la família, esperem que continuï havent molts de la Torre, en el mon científic amb les noves generacions

La medalla número 25 que li ha estat assignada, la tenia el Dr Josep Iglesias Anglès, professor, molt estimat de la nostre Facultat de Farmàcia i que ben segur que el Dr. de la Torre la durà amb dignitat i alta professionalitat, per això demano al Excel·lentíssim senyor president se l'imposi.

Moltes gracies

