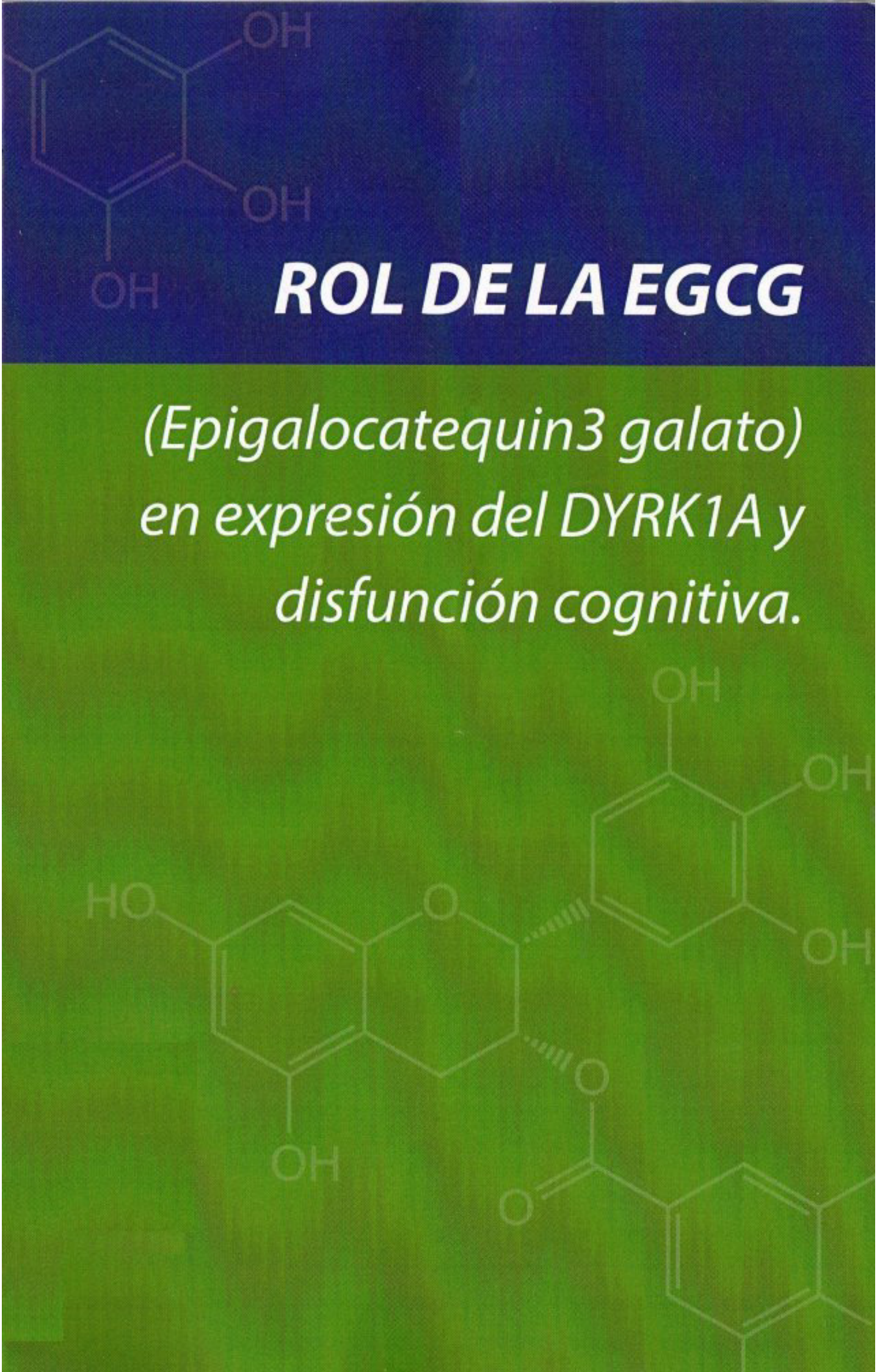
ROL DE LA EGCG

(Epigalocatequin3 galato) en expresión del DYRK1A y disfunción cognitiva.



Disfunción Cognitiva y Síndrome de Down.

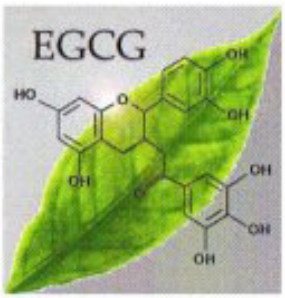
En S. Down la disfunción cognitiva se debe a una funcionalidad alterada del hipocampo y la corteza prefrontal. Estudios de neuroimagen han identificado además, alteraciones en las conexiones de las zonas temporal anterior y frontal. *(Pujol J et al. Cortex 2015).* El S. Down actualmente se considera como aquella discapacidad intelectual con potencial de tratamiento. *(Fabian Fernandez. The lancet.-com/neurology July 2016).*

Disfunción Cognitiva y sobre expresión del DYRK1A

Se ha encontrado que una quinasa codificada por el gen DYRK1A, localizado en la región crítica del cromosoma 21 (DSCR), contribuye a la discapacidad intelectual en el S. Down. Esto se debe a la tercera copia del cromosoma 21 que sobre expresa al gen. Además, se cree que tiene un rol en acelerar la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer en el S. Down *(Delabar et al. 1993).*

EGCG y sobreexpresión del DYRK1A

La EGCG es una de las principales catequinas del Té Verde. Esta puede atravesar la barrera hemato encefálica (Lin et al. 2007) y la barrera placentaria *(Chu et al. 2007).* Estudios in vivo han clasificado a la EGCG como un potente inhibidor selectivo de la expresión de la quinasa 1A (DYRK1A). *(Bain et al. 2003).* Los investigadores observaron que la ingesta de EGCG corrige las alteraciones cerebrales de una manera cercana a la normalización a la copia extra del gen.



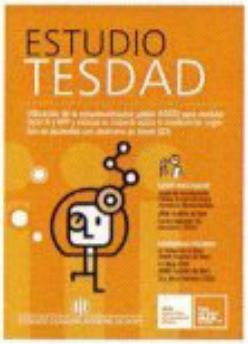
DYRK1A y EGCG en estudios clínicos.

Rafael de la Torre, Mara Diersen y cols, del IMIM *(Institut Hospital del Mar d´Investigacions Mediques)* y CRG *(Centre for Genomic Regulation)* desde el 2007 han estudiado distintos modelos que relacionan EGCG y DYRK1A en Down.

IMIM Parc de Salut MAR Barcelona
Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques

CRG Centre for Genomic Regulation

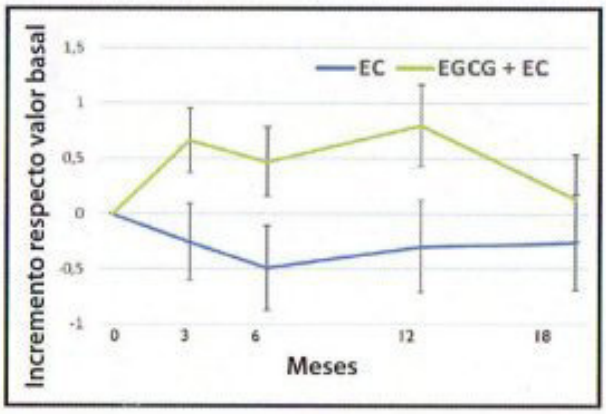
Estudio TESTAD



En julio de 2016 Rafael de la Torre y colegas reportan sus resultados *(Lancet Neurology 15:801-10)* del estudio doble ciego, randomizado, contra placebo, que determina seguridad y eficacia de la EGCG en adultos jóvenes con S. Down bajo entrenamiento cognitivo.

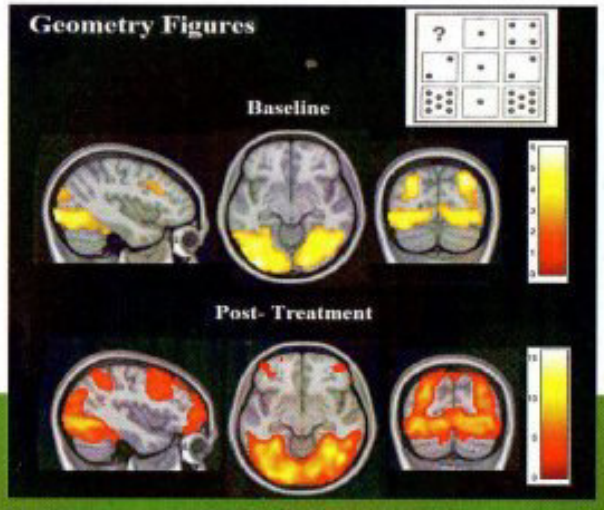
87 adultos con S. Down entre los 18 y 35 años fueron divididos en dos grupos. Ambos grupos estuvieron bajo entrenamiento cognitivo 3 veces por semana, 44 en el grupo placebo y 43 recibiendo EGCG (9 mg / Kg / día), durante 12 meses.

Resultados del Estudio TESTAD.



A los 12 meses los participantes del grupo con EGCG más entrenamiento cognitivo (EC) presentaban puntajes significativamente mejores en la memoria de reconocimiento visual, mejor control inhibitorio, y conductas adaptativas, contra el grupo de Placebo más EC.

Esto se tradujo en una mejoría de aspectos académicos como lectura, escritura, matemáticas. Ganaron una progresiva mayor independencia, como reconocer la hora, capacidad de leer y escribir pequeñas notas, reconocer pequeñas cantidades de dinero y operaciones simples. Los efectos positivos de la EGCG + EC en memoria y funciones ejecutivas persistían 6 meses después de discontinuado el tratamiento.



Exámenes no invasivos de MRI y Estimulación Magnética Transcraneal mostraron en el grupo con EGCG + EC una significativa interacción entre la corteza frontal, área de Wernicke, cerebelo y en algunos clusters subcorticales. Estos cambios se mantienen 6 meses después de la suspensión del tratamiento.

Conclusiones TESTAD a los 12-18 meses

- **Seguridad:** el tratamiento resultó seguro, sin diferencias en efectos adversos.
- **Cognición:**
  - Efectos positivos en memoria, funciones ejecutivas y funcionalidad en la vida diaria.
  - Efectos cognitivos se relacionan con mejora funcional y fueron clínicamente relevantes.
  - Algunos efectos se mantienen 6 meses después de discontinuado el tratamiento.
- **Neuroimagen:** aumento de la conectividad funcional en áreas relacionadas con funcio nes ejecutivas (plasticidad cerebral).
- **Neurofisiologia:** mejor balance facilitación vs inhibición (glutamato/GABA).
- **Marcadores bioquímicos:** aumento de la Homocisteina plasmática, sugiere que EGCG+EC modula la actividad de DYRK1A.

EGCG en Chile

En Marzo del 2016 el Ministerio de Salud de chile aprobó en la clase alimento en Polvo a FontUp. Este contiene 266 mg de EGCG con un 94% de pureza lo que equivale a 250 mg por porción. El polvo se disuelve en agua y aporta 13 vitaminas, 14 minerales, y proteínas de alto valor biológico. No contiene gluten ni lactosa. FontUp aporta por porción una dosis de EGCG equivalente a la estudiada por los investigadores Rafael de la Torre y Mara Diersen, según su publicación en Lancet Neurology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

De la Torre R, Sola Farré M, et al. Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young aduls with Down´s syndrome (TESTAD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol 2016; published online May 24. http://dx.doi-org/10.1016/S1474-4422(16)30034-5.*

Dela torre R, Dierssen M. Therapeutic approaches in the improvement of cognitive perfomance in Down syndrome: past, present and future. *Prog Brain Res 2012;197:1-14.*

Dierssen M. Down syndrome; the brain in trisomic mode. *Nat Rev Neursci 2012; 13: 844-58*

Delabar JM, Theophile D, Rahmani Z, et al. Molecular mapping of twenty-four features of Down syndrome on chromosome 21. *Eur JHum Genet 1993; 1: 114-24*

Bain J. McLauchlan H, Elliot M, Cohen P. The specificities of protein kinase inhibitors: an update. *Biochem J 2003; 371:199-204.*

Lin LC, Wang MN, Tseng TY, Sung JS, Tsai TH. Pharmacokinetics of (-)-epigallotechin-3-gallate in conscious and freely moving rats and its brain regional distribution. *J Agric Food Chem 2007; 55: 1517-24*

PujolJ. del Hoyo L, Blanco-hinojo L, et al. Anomalus brain functional connectivity contributing to poor adaptive bahavior in Down syndrome. *Cortex 2015; 64: 148-56*

Tejedor, FJ. et al., 1995. minibrain: a new protein kinase family involved in postembryonic neurogenesis in Drosophila. *Neuron, 14(2), pp. 287-301*

Solicitud de copias de trabajos clínicos o información adicional a: **info@fontup.cl**
www.fontup.cl ; www. allergikachile.com

Representado y Distribuido en forma exclusiva para Chile por allergika chile