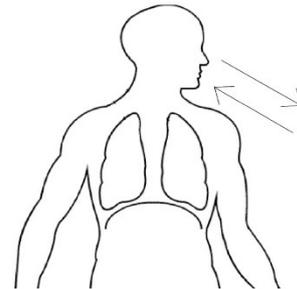
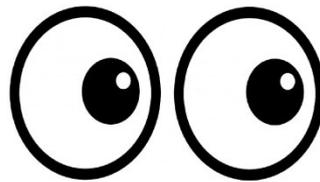
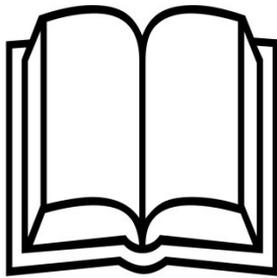


# El Síndrome de Dravet: una tormenta eléctrica que no podemos evitar

Daniel Bayona Miller

En este mismo momento, mientras estás leyendo esto, muchas células de tu cuerpo están actuando de manera conjunta para entender estas palabras y darles un significado. Además, tus ojos se van moviendo a medida que avanzas y cambias de línea, sin olvidar que seguro que sigues respirando (oxigenar es muy importante para seguir vivos). Por lo tanto, de manera coordinada y sin hacer un esfuerzo extraordinario, eres capaz de entender un texto, mover los ojos y respirar. Estas tres acciones, por muy diferentes que puedan parecer, están controladas por el *sistema nervioso*.



Imágenes extraídas de Google.

El sistema nervioso es un sistema complejo formado por diferentes tipos celulares (no sólo neuronas), en el que todas las células que lo forman trabajan de manera eficiente para llevar a cabo funciones de control y comunicación, integración de estímulos y efectución de respuesta motora a través de glándulas o músculos. ¿Qué quiere decir todo esto? Pues que el sistema nervioso es una pieza clave e indispensable para el buen funcionamiento del cuerpo humano. Cualquier error en el sistema puede acabar generando una patología, y es este el caso del *SÍNDROME DE DRAVET* (SD). El Dr. Antonio Felipe, profesor del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona, ha sido el investigador principal de un proyecto que se ha llevado a cabo de forma conjunta con la Universidad de Elche, en el que el objetivo era encontrar algún fármaco para tratar este síndrome. Si miramos la página web de la Fundación Síndrome de Dravet, encontramos lo siguiente:

El síndrome de Dravet, también conocido como epilepsia mioclónica severa de la Infancia (SMEI), fue descrito en 1978 por la psiquiatra y epileptóloga Charlotte Dravet. Es una enfermedad de origen genético y se encuadra dentro de la familia patológica de las canalopatías, ya que aproximadamente el 80% de los pacientes afectados presenta una mutación en el gen SCN1A.

Para entender mejor el SD veremos cómo es una neurona y cómo funciona el sistema nervioso. También explicaremos qué es una canalopatía, cuál es el gen SCN1A y qué consecuencias provoca la mutación en este gen concreto.



Imagen extraída de <https://www.dravetfoundation.eu>.

## El Sistema Nervioso

El SD afecta de manera directa al sistema nervioso. Es por eso que nos interesa saber cómo funciona este sistema y cómo una mutación en un gen concreto (SCN1A) puede acabar provocando esta patología.

### La neurona

La principal protagonista del sistema nervioso es la *neurona*: una célula especializada del tejido nervioso encargada de percibir los cambios del entorno y comunicarlos a otras neuronas. Pero no son las únicas células de este tejido, también encontramos la glía/neuroglía (o células gliales). De células gliales, hay de diferentes tipos y tienen función de aislamiento, apoyo y ayuda a las neuronas vecinas.

La neurona la podemos dividir en tres partes: soma, axón y dendritas.

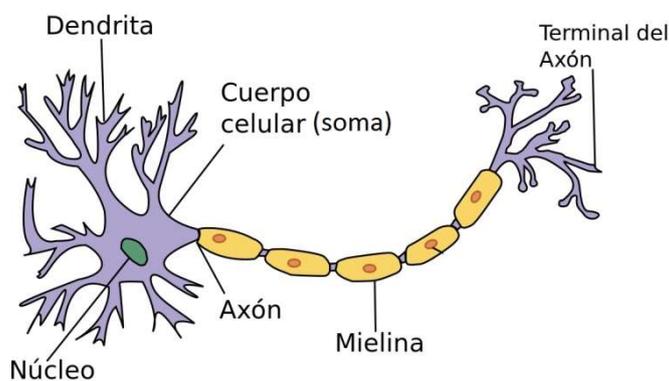


FIGURA 1. Dibujo de una neurona con sus partes. Extraída de <https://es.wikipedia.org/wiki/Neurona>.

- El soma o cuerpo celular es la parte central esférica de la neurona, y es donde encontramos el núcleo y otros orgánulos como el retículo endoplasmático, los ribosomas, el aparato de Golgi o las mitocondrias.
- El axón es una estructura altamente especializada presente únicamente en las neuronas. Se trata de una ramificación de la célula que va desde el soma hasta el axón terminal. En el axón no encontramos ribosomas (orgánulos encargados de la síntesis proteica), por lo que las proteínas se tendrán que sintetizar en el soma y viajar por el axón. Tal y como se puede ver en la figura 1, generalmente los axones están recubiertos de una sustancia blanquinosa (aspecto amarillento en la figura) llamada mielina.

La longitud de un axón es variable. Algunos miden menos de 1 mm y otros pueden llegar a medir más de 1 m. El axón finaliza en el botón terminal, que tiene una composición diferente de las otras partes del axón, puesto que juega un papel muy importante en las *sinapsis*.

### SABÍAS QUE...?

En biología es muy frecuente hablar de axones (con A) y exones (con E), que suenan parecido, pero **tienen significados diferentes**.

**Axón** hace referencia a una **parte de la neurona** muy importante en el proceso de transmisión de información en el sistema nervioso.

**Exón** es un término utilizado en genética y hace referencia a un **segmento de DNA codificante dentro de un gen**.

- Las dendritas son también ramificaciones de la neurona, aunque presentan algunas diferencias con el axón. Para empezar, en una neurona encontramos un único axón, mientras que el número de dendritas es variable. Por otro lado, las dendritas son inputs de la neurona, puntos por donde recibe estímulos (puntos de entrada de información). En cambio, los axones son outputs, puntos de salida de información.

El conjunto de dendritas de una neurona se llama árbol dendrítico, y cada rama de este árbol es una rama dendrítica. La gran variedad de formas y tamaños de estos árboles dendríticos se utiliza para clasificar los diferentes grupos de neuronas.

### La sinapsis

Cuando hemos hablado del axón ya hemos hecho referencia a este término; pero, ¿qué es una sinapsis? Pues la sinapsis es un tipo de contacto especializado que generalmente se produce entre dos neuronas y es donde se da la transferencia de información de neurona a neurona. Este proceso de transferencia de información es lo que se llama transmisión sináptica.

Es decir, tenemos una neurona que envía información a otra mediante la transmisión sináptica. La neurona que envía información se llama *neurona presináptica*, y la que la recibe es la *neurona postsináptica*. El espacio que hay entre ambas es el espacio sináptico.

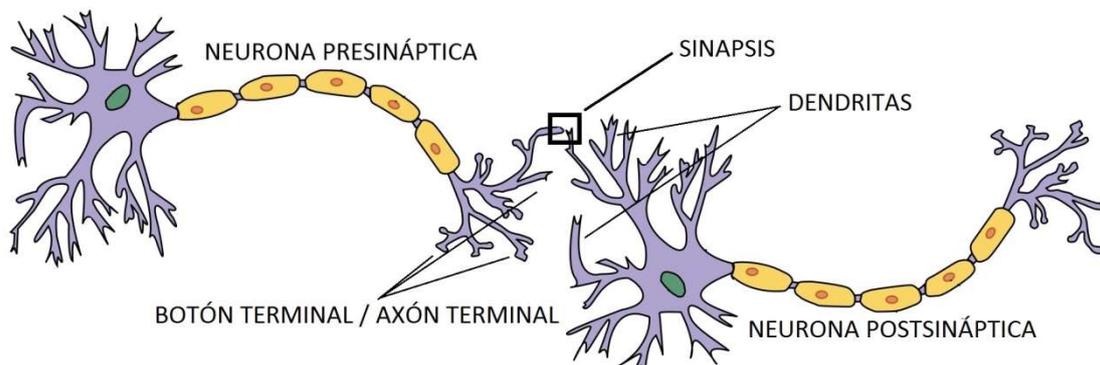


FIGURA 2. Dibujo esquemático de una sinapsis. Imagen original extraída de <https://es.wikipedia.org/wiki/Neurona>.

Ahora ya sabemos que la información viaja a través de las neuronas mediante la transmisión sináptica; pero ¿qué es esta información? ¿Qué es lo que pasa en una sinapsis? Para entenderlo tenemos que hablar de *neurotransmisores*. Los neurotransmisores son moléculas secretadas por la neurona presináptica y captadas por la postsináptica en una sinapsis. Actualmente se han identificado más de 100 neurotransmisores diferentes, y algunos de los más comunes son: glutamato, glicina, acetilcolina, dopamina, adrenalina, noradrenalina, histamina, serotonina, somatostatina, colecistoquinina, sustancia P, etc. Dependiendo de la región del sistema nervioso en la que nos encontramos, actúan unos neurotransmisores u otros. Estos neurotransmisores viajan por el espacio sináptico y se acaban uniendo a unos *receptores* específicos que hay en la neurona postsináptica (cada neurotransmisor tiene su propio receptor).

Resumiendo: tenemos una neurona presináptica que envía información en forma de neurotransmisores a una neurona postsináptica, la cual presenta unos receptores específicos en la membrana que son los que se encargan de reconocer estos neurotransmisores. Es importante saber que los neurotransmisores NO entran dentro de la neurona postsináptica, sino que quedan unidos a sus receptores.

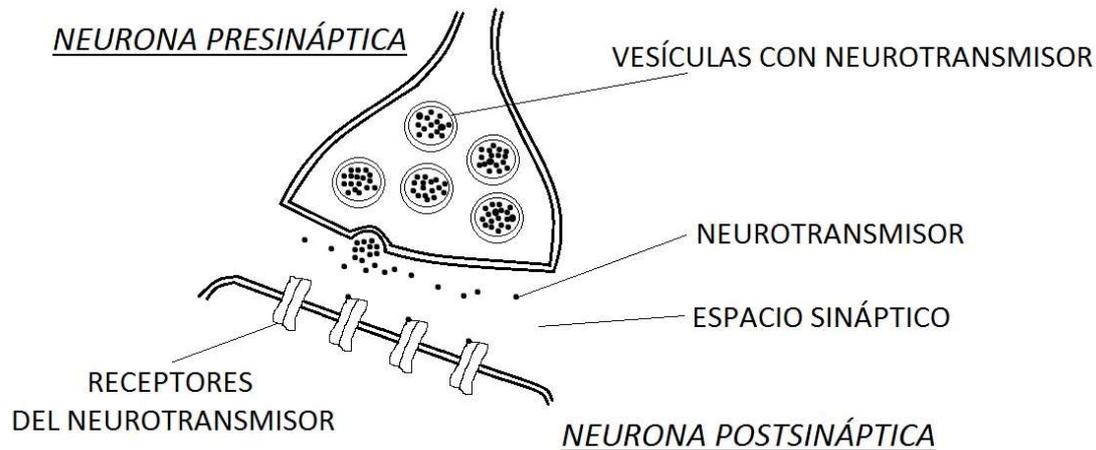


FIGURA 3. Dibujo esquemático de la transmisión sináptica, con la intervención de los neurotransmisores y sus receptores. Figura de elaboración propia.

**¿Cómo se transmite el impulso nervioso?**

Hasta ahora hemos visto cómo se transmite la información de una neurona a otra, es decir, en un punto concreto, pero el sistema nervioso está formado por una gran red de neuronas. La información tiene que viajar de neurona en neurona hasta llegar a su destino final. Para poder entender todo este proceso tenemos que hablar del *potencial de membrana*.

La neurona, como cualquier otra célula, en su interior contiene un conjunto de moléculas cargadas: los cationes (cargas positivas como el Na<sup>+</sup> y el K<sup>+</sup>) y los aniones (cargas negativas como el Cl<sup>-</sup>). En el espacio extracelular, fuera de la célula, también encontramos cationes y aniones. Si comparamos la carga neta total del interior de la célula con su exterior, vemos que el interior de la neurona es más negativo que el exterior. Esta diferencia de potencial eléctrico entre el exterior y el interior celular es el que hemos denominado antes potencial de membrana. En estado de reposo, la neurona presenta un potencial de membrana aproximado de -65 mV (1 mV = 0.001 V).

Entonces, tenemos que entender la membrana como si fuera una pila, con un polo positivo en la parte exterior y un polo negativo en el interior.

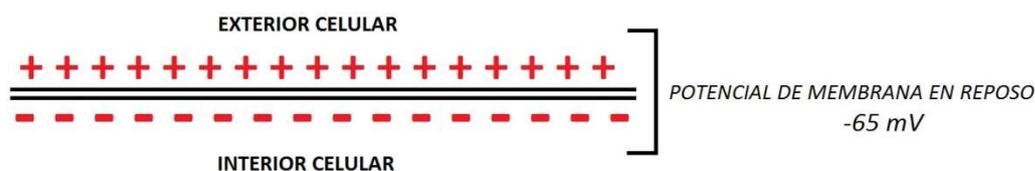


FIGURA 4. Dibujo de la distribución de cargas en una neurona. Figura de elaboración propia.

Pero este potencial de membrana no es siempre igual, sino que puede variar en determinadas situaciones, como cuando se producen sinapsis. Cuando la neurona presináptica libera los

neurotransmisores en el espacio sináptico, éstos se unen a sus receptores específicos, y esta unión entre el neurotransmisor y el receptor provoca que se abran unos canales situados en la membrana. Cuando estos canales se abren, el Na<sup>+</sup> (sodio) extracelular entra dentro de la neurona, puesto que adentro hay menos que afuera, y como el sodio son cargas positivas, el potencial de membrana que antes era negativo, cambia y se vuelve positivo. Esta variación de negativo a positivo se denomina *despolarización*.

Si el estímulo de la señal nerviosa es suficientemente fuerte y la despolarización supera un umbral, se llega al llamado *potencial de acción*, y lo que pasa es que se genera una especie de oleada de propagación de la despolarización en la neurona postsináptica, que se genera al inicio del axón y va hasta su final. Este impulso despolarizante viaja por el axón de la neurona, y cuando llega al botón terminal se abren otros canales, pero esta vez de Calcio (Ca<sup>2+</sup>). El calcio entra en el axón de la neurona a favor de gradiente, y esta entrada es la señal que necesita la neurona para saber que tiene que liberar neurotransmisor. Así, la neurona que hasta ahora era postsináptica se convertirá en presináptica, puesto que forma una sinapsis con una tercera neurona, la cual a su vez formará una sinapsis con otra, y así sucesivamente. De este modo es como el impulso nervioso viaja de neurona en neurona, gracias a los neurotransmisores y, sobre todo, al flujo de cargas que se produce en las membranas. En realidad, tenemos que pensar en el impulso nervioso como si fuera una corriente eléctrica que va saltando de neurona en neurona.

A continuación hay un resumen de todo el proceso de la transmisión del impulso nervioso:

1	UNA NEURONA PRESINÁPTICA RECIBE UN IMPULSO NERVIOSO Y SU AXÓN LIBERA NEUROTRANSMISORES AL ESPACIO SINÁPTICO
2	LOS NEUROTRANSMISORES SE UNEN A RECEPTORES ESPECÍFICOS DE LAS DENDRITAS DE LA NEURONA POSTSINÁPTICA
3	ESTA UNIÓN NEUROTRANSMISOR-RECEPTOR PROVOCA QUE SE ABRAN UNOS CANALES SITUADOS EN LA MEMBRANA POSTSINÁPTICA
4	LOS CANALES QUE SE ABREN DEJAN PASAR SODIO (CARGAS POSITIVAS) A L'INTERIOR DE LA NEURONA
5	EL SODIO ENTRA Y PROVOCA UN CAMBIO EN LA POLARIDAD DE LA MEMBRANA POSTSINÁPTICA, QUE PASA DE NEGATIVA A POSITIVA
6	SI ESTOS CAMBIOS EN EL POTENCIAL DE MEMBRANA SON SUFICIENTEMENTE FUERTES, SE PRODUCE EL POTENCIAL DE ACCIÓN
7	EL POTENCIAL DE ACCIÓN SE ORIGINA EN EL INICIO DEL AXÓN DE LA NEURONA POSTSINÁPTICA
8	A LO LARGO DEL AXÓN SE ABREN CANALES QUE DEJAN PASAR SODIO A TRAVÉS SUYO Y SE DESPOLARIZA <i>(¡ESTE PUNTO ES MUY IMPORTANTE PARA ENTENDER EL SÍNDROME DE DRAVET!)</i>
9	LA DESPOLARIZACIÓN DEL AXÓN LLEGA AL BOTÓN TERMINAL Y SE ABREN CANALES DE CALCIO
10	ENTRA CALCIO AL BOTÓN TERMINAL
11	ESTA ENTRADA DE CALCIO PROVOCA QUE EL AXÓN LIBERE NEUROTRANSMISORES Y VUELVE A EMPEZAR UN NUEVO CICLO

Todos los procesos que hemos visto hasta ahora en estas cuatro páginas son realmente una explicación más bien sencilla y resumida de cómo funciona el sistema nervioso (¡En la realidad intervienen muchos más participantes!). Sencilla, pero suficiente para entender qué es lo que pasa en los pacientes con síndrome de Dravet (SD).

## El síndrome de Dravet es una...

### Enfermedad rara

Por definición, las enfermedades raras son aquellas patologías que afectan a una o menos personas de cada 2.000. Es decir, son raras desde un punto de vista epidemiológico, puesto que no es «normal» encontrarlas en la población, pero no quiere decir que sean raras desde un punto de vista más clínico. Por lo tanto, si hablamos de una enfermedad rara, no tenemos que pensar que se trata de una patología que tiene unos síntomas extraños o una causa desconocida, sino que es una patología no tan presente en la población como otras. El SD es una enfermedad rara, y se estima que la incidencia es de uno entre 20.000 nacimientos.

De enfermedades raras que afecten al sistema nervioso hay muchas. Algunas de ellas son: la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, la enfermedad de Tay Sachs, el síndrome de West, la enfermedad de Wilson, la esclerosis lateral amiotrófica, etc.

### Canalopatía

Una canalopatía es una patología causada por una disfunción de los canales iónicos o bien por proteínas reguladoras de estos canales. Entonces, ¿por qué consideramos el SD una canalopatía?

→ Aproximadamente el 80% de los pacientes presentan una **mutación** en el **gen SCN1A**

Una mutación es un cambio en la secuencia de DNA. De mutaciones hay de diferentes tipos y, en el caso del SD, la mutación acaba produciendo una proteína que no funciona correctamente.

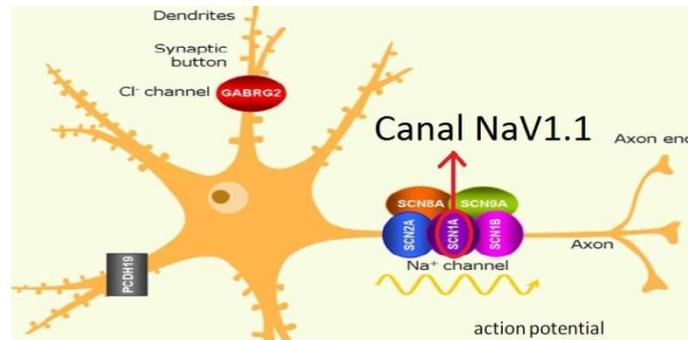
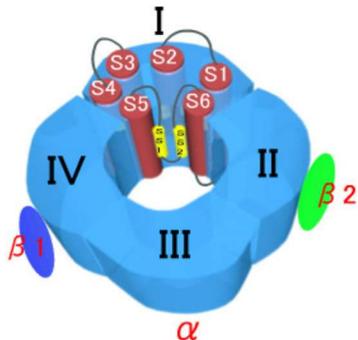
Nuestro DNA se organiza en genes, los cuales contienen la información necesaria para producir todas las proteínas que nuestras células necesitan.

El gen SCN1A lo encontramos en el cromosoma 2 y codifica por una proteína en concreto, por un **canal iónico**, el **Nav1.1**. Es por este motivo que el síndrome de Dravet se considera una canalopatía, porque los pacientes presentan una mutación en el gen SCN1A que provoca una disfunción en el canal iónico Nav1.1.

**Nav1.1** es un canal iónico dependiente de voltaje. Los canales iónicos son proteínas situadas en la membrana de la célula que dejan pasar iones a través suyo. Y en este caso en concreto, los iones que pasan a través de Nav1.1 son de sodio (Na), en respuesta a una despolarización de la membrana. Si recordamos lo que hemos visto unas páginas atrás, en la transmisión de la señal nerviosa era muy importante la entrada de iones positivos a la neurona, puesto que esto era lo que hacía transmitir la señal de neurona en neurona. El Nav1.1 está presente en las neuronas del cerebro, en concreto en neuronas inhibitorias, y tiene un papel muy importante en la generación del potencial de acción (núm.8 del cuadro-resumen de la página anterior).

¿Qué pasa en los pacientes con síndrome de Dravet? Pues que tienen mutaciones en el gen SCN1A y, por lo tanto, sus canales Nav1.1 no funcionan correctamente. Este error, que

inicialmente es genético, acaba provocando una mala transmisión de las señales nerviosas y, en consecuencia, las funciones controladas por el sistema nervioso se ven alteradas. Concretamente, lo que pasa en Dravet es que se produce una sobreexcitación del sistema nervioso, puesto que las neuronas que tienen que inhibir procesos (las afectadas) no funcionan bien por culpa de NaV1.1.

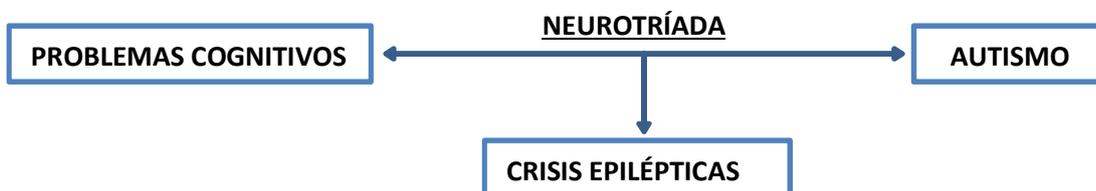


FIGURAS 5 y 6. La figura 5 (izquierda) corresponde a la estructura molecular del canal de sodio NaV1.1, donde se puede apreciar el poro central por donde pasan los iones. La figura 6 (derecha) es un esquema de una neurona donde podemos observar que NaV1.1 se sitúa en el axón. Extraídas de material docente de la asignatura Patologías Neurológicas del Grado en Ciencias Biomédicas de la Facultad de Biología, UB.

## Síntomas, diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Dravet

### Síntomas

El SD, también conocido como epilepsia polimorfa o epilepsia mioclónica severa de la infancia (SMEI), es considerado un tipo de epilepsia catastrófica en niños. La sintomatología es variable y va desde las típicas crisis epilépticas hasta problemas cognitivos y trastornos del espectro autista (TEA). Estas tres afectaciones es lo que llamamos *neurotríada*.



Las crisis epilépticas se producen por la sobreexcitación de las neuronas del cerebro, que provoca que se origine una especie de tormenta eléctrica, puesto que hay un descontrol del impulso nervioso y, por lo tanto, también eléctrico. Afectan a la corteza del cerebro y por este motivo algunas funciones voluntarias (hablar, entender, memorizar, mover los músculos) se ven afectadas. Suelen ser de corta duración y, justo después que se produzcan, las neuronas afectadas están como cansadas porque han consumido mucha energía. Es por esto que muchos pacientes, después de una crisis, se encuentran confundidos, cansados y con una cierta debilidad en alguna parte del cuerpo o con dificultad para hablar.

De crisis epilépticas, hay de diferentes tipos y están muy bien caracterizadas. Primeramente, las podemos dividir en parciales y generalizadas. Las crisis parciales son las que se originan en un único hemisferio cerebral, mientras que las generalizadas se dan simultáneamente en los dos hemisferios. Las más habituales en pacientes con Dravet son:

- Crisis tonicoclónicas. Son generalizadas y empiezan con una rigidez en brazos y piernas (fase tónica), seguido de fuertes convulsiones/sacudidas en brazos, piernas y cabeza (fase clónica). Durante estas crisis, que duran entre uno y tres minutos, se produce una pérdida de la conciencia. Son habituales en pacientes con Dravet a cualquier edad.
- Crisis mioclónicas. Se consideran generalizadas y se produce una alternación rápida involuntaria de contracción y relajación de los músculos (parecido a la fase clónica de antes). Normalmente, los pacientes están conscientes mientras duran.
- Crisis focales (o parciales). Afectan sólo a un hemisferio cerebral y la sintomatología varía en función de la región afectada. Se pueden producir contracciones musculares involuntarias, experiencias sensitivas como alucinaciones y efectos sobre el estado de ánimo y el comportamiento. Si son simples, no se pierde la conciencia, pero si son complejas, sí.
- Crisis de ausencia. Son crisis generalizadas en las cuales las personas se quedan con la mirada fija y parece que estén ausentes, como si se hubieran quedado en blanco. Quien las padece no es consciente de lo que pasa a su alrededor y si se le habla no se da cuenta. Suelen durar un máximo de diez segundos en el caso de las típicas (las atípicas duran más).

En la gran mayoría de los casos, estas crisis epilépticas empiezan durante el primer año de vida, y las primeras están relacionadas con la aparición de fiebre (cambios de temperatura) y suelen ser del tipo tonicoclónica. A veces, acaban provocando lo que se denomina *status epilepticus*, que son episodios de más de veinte minutos de duración y que requieren de atención médica inmediata. Más adelante, empiezan a aparecer los otros tipos de crisis.

A partir del segundo año de vida ya se empiezan a observar síntomas de retraso en el desarrollo cognitivo y psicomotor. En muchos casos, se observan trastornos del espectro autista, problemas alimentarios, ataxia (descoordinación de los movimientos del cuerpo), problemas de crecimiento y trastornos del sueño. El habla es una de las capacidades más afectadas.

Otro aspecto muy importante en Dravet es la *SUDEP*. *SUDEP* (del inglés Sudden Unexpected Death in Epilepsy) hace referencia a la muerte súbita inesperada en pacientes de epilepsia. En el caso de Dravet, un 15% de pacientes sufren una muerte súbita. En España, en el 2015, murieron cinco niños con Dravet de manera súbita e inesperada. Aunque los mecanismos subyacentes a la *SUDEP* están poco estudiados y hoy en día son desconocidos, se cree que es debida a factores respiratorios, cardíacos y cerebrales.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de una patología es un proceso importante para después poder tratarla y, si es posible, curarla. Además, un mal diagnóstico es probable que no sólo no mejore los síntomas, sino que los empeore. Por ejemplo, es frecuente confundir el síndrome de Dravet con convulsiones febriles durante el primer año de vida, y es importante hacer un buen diagnóstico

diferencial porque el tratamiento utilizado en Dravet no está indicado en las convulsiones febriles. Además, algunos fármacos comunes antiepilépticos empeoran los síntomas en Dravet.

En el caso del SD, parece lógico pensar que, sólo mirando si el gen SCN1A tiene una mutación o no, podremos decidir si el paciente tiene Dravet. Pero la realidad es algo más complicada, puesto que, para empezar, hay aproximadamente un 20% de afectados que no presentan mutación en este gen. Por otro lado, no todos los que presentan mutación en SCN1A tienen Dravet, sino que también pueden desarrollar otras patologías como por ejemplo migrañas u otros tipos de epilepsia. Por lo tanto, podemos decir que una mutación en SCN1A no implica desarrollar el síndrome de Dravet.



**FIGURA 7.** Imagen que muestra el espectro de trastornos asociados a mutaciones en el gen SCN1A. Como se puede observar, el síndrome de Dravet es el más severo de todos. Figura de elaboración propia.

Es por eso que no podemos diagnosticar Dravet sólo mirando el gen, sino que se tiene que ver el cuadro clínico que presenta el paciente, es decir, nos tenemos que basar en los síntomas. Hay casos más sencillos en los que el médico puede hacer un diagnóstico correcto de la patología, pero también hay otros casos en los que los síntomas son más ligeros y entonces se tiene que hacer un test genético que confirmará si se trata de Dravet o no.

Algunos de los aspectos a tener en cuenta en el diagnóstico del síndrome de Dravet son:

- Edad de inicio de las convulsiones.
- Tipo de crisis.
- Frecuencia de las crisis.
- Duración de las crisis.
- Aparición de otro tipo de crisis diferentes de las iniciales.

Por lo tanto, un buen diagnóstico del SD será el que combine el diagnóstico genético (mirando SCN1A) y el clínico (basado en los síntomas).

### **Tratamiento**

El objetivo del tratamiento para el SD es el control y la reducción de las crisis epilépticas. Los fármacos que se utilizan son los llamados antiepilépticos o anticonvulsivos. En la mayoría de los casos, el tratamiento farmacológico no consigue un control completo de las crisis y, por lo tanto, se intenta buscar el equilibrio entre el control de las convulsiones, los efectos de los fármacos y la calidad de vida del paciente. Aunque este tratamiento no cure la enfermedad, un mayor control de las crisis permite mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares.

Como hemos dicho, algunos de los fármacos antiepilépticos más utilizados pueden empeorar las crisis. A continuación presentamos una lista de algunos de los fármacos indicados y contraindicados:

FÁRMACOS INDICADOS	FÁRMACOS CONTRAINDICADOS
TOPIRAMATO	CARBAMAZEPINA
STIRIPENTOL	LAMOTRIGINA
VALPROATO	VIGABATRINA
BENZODIAZEPINAS	FENITOÍNA

También se pueden tomar medidas preventivas, como el uso de antipiréticos (fármacos para combatir la fiebre) en caso de infección, ya que la fiebre puede provocar la aparición de las crisis. Además, algunos afectados pueden sufrir crisis en respuesta a estímulos visuales (determinados patrones o cambios en la intensidad lumínica ambiental), y para evitarlo se pueden utilizar gafas polarizadas o parches.

Además del tratamiento farmacológico, también existen tratamientos alternativos. Uno de ellos es la dieta cetogénica. Esta dieta es alta en grasas y baja en hidratos de carbono, y sólo puede ser indicada por parte de un médico especialista. También se ha probado un tratamiento de inmunoglobulinas/anticuerpos intravenosas, obteniendo buenos resultados en algunos de los casos.

Se tiene que tener en cuenta que no sólo las crisis epilépticas son el problema entre los pacientes de Dravet. Como hemos visto, los enfermos presentan otras alteraciones que también tienen que ser tratadas por sus respectivos especialistas (neurólogos, psicólogos, cardiólogos, otorrinolaringólogos, etc.). Por lo tanto, tiene que haber una actuación multidisciplinaria en el tratamiento del síndrome de Dravet.

## La Fundación Síndrome de Dravet

En muchos casos de enfermedades raras es importante la acción de los familiares y de los pacientes afectados para dar a conocer la patología en cuestión, y en consecuencia se crean fundaciones, organizaciones o federaciones que luchan por la causa.

En España existe la Fundación Síndrome de Dravet, cuya sede está en Madrid, que no sólo da visibilidad a la enfermedad, sino que ofrece ayuda a pacientes y familiares y que, además, juega un papel muy importante en la investigación del síndrome, ya sea consiguiendo financiación o bien pacientes voluntarios para ensayos clínicos. También existen fundaciones de Dravet en otros lugares del mundo como Alemania, los Estados Unidos, Francia, Holanda, Italia, el Reino Unido, Rumanía o Suiza.

**Entrevista con...****ANA MINGORANCE**

*Llevo dieciséis años buscando una cura para enfermedades neurológicas. Soy doctora en Neurobiología por la Universidad de Barcelona (2006) y he perseguido la búsqueda de fármacos desde universidades, empresas farmacéuticas y junto a organizaciones de pacientes. Hace seis años que oí por primera vez del síndrome de Dravet a través de un artículo en un periódico que hablaba de la Fundación Síndrome de Dravet. Ese día les mandé un e-mail y descubrí lo importante que era para las organizaciones de pacientes poder contar con la colaboración de investigadores. Desde entonces he pasado gran parte de mi tiempo buscando mejores tratamientos para el síndrome de Dravet y durante tres años fui la Directora de Investigación de la Fundación.*

**DANIEL BAYONA:** ¿Cuándo fue la primera vez que supiste acerca del síndrome de Dravet? ¿Cómo acabaste siendo directora de Investigación de la Fundación Dravet?

**ANA MINGORANCE:** En 2011 vivía en Bélgica donde trabajaba para una multinacional farmacéutica. Hacía ya siete años que me había ido de España, y por las noches me gustaba leer los periódicos españoles en su versión digital para ver qué tal iba el país. Un día vi un artículo en *El Mundo* sobre un padre y la búsqueda de un diagnóstico para su hijo. El artículo explicaba que hubo que dar muchas vueltas hasta dar con el diagnóstico de síndrome de Dravet, y su desilusión al ver que el diagnóstico no venía acompañado de un fármaco para tratar la enfermedad del niño. Es la triste realidad de las enfermedades raras o minoritarias: sólo un 5% tienen algún tipo de fármaco aprobado. Por eso ese padre y otra decena de padres de niños con síndrome de Dravet habían creado una fundación.

Ese día busqué por Internet la dirección de correo electrónico de ese padre y le mandé un *e-mail*. Le dije que quería ayudarles. Yo era especialista en la búsqueda de fármacos para enfermedades neurológicas, sobre todo en epilepsia (el principal problema del síndrome de Dravet), conocía mucha gente en este campo, hablaba idiomas y seguro que podría ayudarles de alguna forma. Él me puso en contacto con otro padre, médico de profesión, que llevaba el área de Investigación de la Fundación, y empecé a ayudarles en mi tiempo libre. Al principio fueron dos años de trabajar de forma voluntaria para la Fundación durante las noches, los fines de semanas y las vacaciones. Me hizo ver que, como investigadora, podía hacer mucho más fuera de la empresa para la que trabajaba que dentro. Y a finales del 2013 dejé la farmacéutica y creé mi propia empresa en España a través de la cual poder trabajar directamente con la Fundación y con otros proyectos. Entre 2014 y 2016 fui la directora de Investigación de la Fundación.

**DB:** ¿En qué consistía tu trabajo como directora de Investigación?

**AM:** Mi misión era buscar la cura del síndrome de Dravet. Para ello hay que entender que en cualquier campo de la medicina hace falta mucha gente para poder encontrar una cura. Parte se debe a que muchos proyectos fracasan; con lo que hace falta arrancar muchos para que alguno llegue a la meta. Y parte se debe a la complejidad del proceso, desde investigadores básicos a

especialistas en comportamiento animal, químicos, médicos, especialistas de ensayos clínicos... Para curar el síndrome de Dravet hacía falta crear un gran equipo.

Lo primero que hice cuando empecé a colaborar con la Fundación fue analizar el estado en el que se encontraba la investigación en el síndrome de Dravet, para poder identificar las barreras a las que se enfrentaban los investigadores que buscaban una cura y los posibles incentivos que harían que más investigadores se sumaran a esa búsqueda. De ese estudio inicial, por ejemplo, surgió el proyecto de crear ratones modificados genéticamente para tener el síndrome de Dravet y repartirlos sin restricciones con científicos de todo el mundo.

Basándome en ese análisis y en esa hoja de ruta, seleccioné una serie de proyectos en los que debíamos invertir directamente nuestros recursos y que se centraban en aquellos temas que son muy importantes para el paciente, pero no atractivos para investigadores o empresas, como es identificar si hay algún fármaco ya aprobado para otra enfermedad que esté ahora mismo disponible en las farmacias y que pudiera servir también para el síndrome de Dravet.

Más allá de los proyectos en los que invertimos directamente y de facilitar que hubiera muchos más grupos trabajando en el síndrome de Dravet, como hicimos con los ratones Dravet, gran parte de mi tiempo iba dedicado a hacer crecer nuestra red de contactos y colaboradores de modo que estuviéramos siempre al corriente de todo lo que ocurría en torno al síndrome de Dravet. Llegamos a organizar dos congresos Europeos sobre el síndrome, y estábamos presentes en las grandes conferencias del sector para cerrar colaboraciones con las principales empresas y con los investigadores. Eso nos permitió facilitar la llegada de ensayos clínicos a España, que es una de las prioridades de la Fundación porque permite que las familias españolas tengan acceso a los fármacos años antes de que sean aprobados.

En resumen, en mi trabajo de directora de Investigación yo era responsable de esa estrategia a largo plazo: de decidir los proyectos a los que dedicar nuestro tiempo y recursos, de crear una red de contactos y de trabajo alrededor del síndrome de Dravet y de facilitar la elección de hospitales españoles para ensayos clínicos, de modo que no sólo hubiera más proyectos sino que, desde que llegaran a la fase de ensayos clínicos, los afectados españoles se pudieran beneficiar directamente.

**DB: En la página web de la Fundación se habla de tres objetivos de investigación: mejorar el diagnóstico, encontrar un fármaco con eficacia en el menor tiempo posible y buscar la cura. Empecemos por el diagnóstico. Actualmente, la Fundación ofrece la posibilidad de realizar un test genético en el que se estudian unos 425 genes. ¿Por qué se miran tantos genes si sabemos que la mayoría de casos (80%) de SD están causados por solamente uno en concreto (el gen SCN1A)?**

**AM:** Desde 2011, la Fundación, en colaboración con el instituto de genética INGEMM del hospital de La Paz de Madrid, ofrece un test genético gratuito a aquellos pacientes que tengan un cuadro clínico (una sintomatología) consistente con posible síndrome de Dravet. Los médicos hacen muy buen trabajo, pero este síndrome se parece mucho a otros, con lo que más o menos la mitad de los pacientes que nos llegaban tenían efectivamente mutaciones en el gen SCN1A. Y eso nos dejaba con la dolorosa realidad del otro 50%: cientos de niños con enfermedades muy severas,

con padres muy preocupados, a los que sólo podíamos decir que no tenía mutaciones en SCN1A. Necesitábamos darles una respuesta mejor. Por eso hace un año decidimos hacer el panel de 425 genes, que incluye todos los genes conocidos que causan epilepsia, para poder diagnosticar en un solo test no sólo el síndrome de Dravet, ya que el SCN1A está incluido en el panel, sino también ese otro 50% de los casos, que son cientos de niños a los que hasta entonces no podíamos dar respuesta.

**DB: Hay un 20% de afectados que no presentan mutación en SCN1A. ¿Dónde se encuentra el problema de estos pacientes?**

**AM:** Todos los casos de síndrome de Dravet, que tienen por definición epilepsia resistente a medicamentos sensible a la fiebre, retraso cognitivo, problemas comportamentales y motores, resultan de problemas genéticos. En los casos en los que el gen SCN1A no es el culpable, el problema suele ser otro gen ligado a la epilepsia; por eso hicimos el panel. En ocasiones no se llega a encontrar el gen porque, al no haberse descrito como causa de epilepsia, no está incluido en los paneles.

**DB: Volviendo al objetivo inicial... ¿Qué es lo que hay que mejorar en el diagnóstico de SD?**

**AM:** Pensamos que hoy en día el síndrome de Dravet es más conocido y los neurólogos piden el test genético para la mayoría de los casos. La barrera principal son los adultos. Pacientes que cuando se empezó a entender mejor este síndrome y se descubrió el gen ya no eran niños. La mayoría de esos casos que crecieron cuando casi no se diagnosticaba el síndrome siguen sin diagnóstico. Hay esfuerzos puntuales por parte de médicos para revisar pacientes adultos, hacerles el test genético y ver qué porcentaje podría ser síndrome de Dravet. Pero la Fundación todavía no está haciendo nada en ese sentido. Lo que sí que hace es dar a conocer el síndrome para que o bien la familia de pacientes adultos o bien sus médicos se planteen la posibilidad de que sea un caso de síndrome de Dravet y hagan el test genético.

España debe mejorar el acceso al test genético para los casos tempranos, ya que identificar el gen SCN1A desde que la enfermedad debuta permite estar mejor preparado de cara al futuro y poder anticipar los problemas cognitivos, de comportamiento y motores que previsiblemente aparecerán. En muchos hospitales no hacen el test hasta que el niño no ha crecido y todos esos síntomas han aparecido, y el riesgo es que, durante esos años, el tratamiento para la epilepsia que le estén administrando sea uno de los contraindicados, que empeoran la enfermedad. En otros hospitales simplemente no pagan por ello y los padres tienen que buscar laboratorios privados. Es sin duda una gran tarea pendiente para la sanidad pública.

**DB: El siguiente paso después del diagnóstico es el tratamiento, y el SD es lo que se llama un caso de epilepsia farmacorresistente. Sabemos que algunos de los fármacos antiepilépticos más comunes empeoran la enfermedad, pero hay otros que se utilizan para tratar los síntomas. Entonces... ¿qué significa que sea farmacorresistente?**

**AM:** Hace cien años se descubrió el primer fármaco para la epilepsia, el bromuro. Ya entonces vieron que en un tercio de las personas con epilepsia no funcionaba; en los otros dos tercios, sí. Un siglo después y una treintena de fármacos aprobados después, la observación es la misma: hay en torno a un 30% de las epilepsias que por alguna razón no llegan a ser controladas al 100%

con ningún fármaco. La epilepsia que presenta el síndrome de Dravet es una de esas, las resistentes a fármacos o farmacorresistentes.

En los protocolos médicos, un paciente presenta epilepsia farmacorresistente desde que se prueban en él dos fármacos antiepilépticos diferentes y no le funcionan. Porque sabemos que los que responden, responden a casi todos los fármacos; con lo que no es muy importante cual se pruebe primero. Y los que no responden, no responden a ninguno.

En el caso del síndrome de Dravet, con los tratamientos los pacientes experimentan una reducción parcial de crisis epilépticas, con lo que todos están medicados, generalmente con combinaciones de tres o cuatro fármacos diferentes. Son tratamientos sintomáticos, que no tratan la causa de la enfermedad y que tienen efectos secundarios considerables. Aún así, es de vital importancia intentar reducir el número y la frecuencia de crisis epilépticas, ya que un 15% de las personas con síndrome de Dravet se mueren por complicaciones de una crisis epiléptica.

**DB: ¿Qué líneas de investigación hay actualmente respecto al tratamiento?**

**AM:** Hay dos ensayos clínicos de tratamientos sintomáticos para el síndrome de Dravet. Los dos han incluido hospitales españoles con lo que han podido participar niños españoles (los ensayos del síndrome de Dravet son sólo hasta los 18 años de edad). Ambos tratamientos buscan poder aportar a los pacientes una disminución en el número de crisis epilépticas mayor que lo que se consigue actualmente con combinaciones de otros fármacos.

Además existen varios fármacos en desarrollo que buscan tratar directamente la enfermedad, no sólo un síntoma. Estos fármacos experimentales todavía no se han probado en ensayos clínicos, y son los que la comunidad de pacientes y sus familias esperan con más anhelo. Por ejemplo, hay un fármaco que busca aumentar la función de la copia del gen SCN1A que los pacientes tienen sin mutar, para que pueda compensar por la copia del gen que los pacientes tienen mutada y, por tanto, no funcional.

Yo suelo llamarlos tratamientos de primera generación (sintomáticos) y de segunda generación (tratan la enfermedad). El síndrome de Dravet tiene un fármaco de primera generación en el mercado y dos más en ensayos clínicos. Y la siguiente oleada son los de segunda generación, que llegarán a ensayos clínicos entre uno y tres años desde ahora.

**DB: Como en muchas otras patologías, se ha creado un modelo animal de ratón con mutaciones en SCN1A, es decir, ratones con Dravet. ¿De qué manera ha ayudado o puede ayudar este hecho?**

**AM:** Cuando comencé a trabajar en el síndrome de Dravet, hablé con muchos investigadores y con muchas empresas. Les preguntaba por su interés en investigar esta enfermedad y qué les haría falta, o qué les impedía trabajar en ella. La respuesta mayoritaria fue también una sorpresa. Había varios laboratorios que ya habían hecho ratones transgénicos en los que una de las dos copias del gen SCN1A estaba ausente o mutada, como ocurre en los pacientes con síndrome de Dravet. Poder trabajar con el modelo animal de una enfermedad es crítico para que los científicos puedan entenderla y probar tratamientos. Pero en el síndrome de Dravet, los investigadores que habían hecho ratones transgénicos no los compartían, de modo que existía un pequeño

monopolio en el que muy poca gente podía trabajar en ello, a no ser que invirtieran mucho dinero y varios años en generar ellos mismos su propio ratón. La consecuencia: que muy pocos grupos trabajaban con Dravet, en detrimento de los pacientes que esperan una cura.

Por eso identifiqué como prioridad que fuéramos nosotros, en la Fundación, los que hiciéramos nuestros propios ratones y los pusiéramos al acceso de toda la comunidad científica. Invertimos años y muchos miles de euros y, gracias a ese trabajo, desde 2015 ya no existe esa barrera para trabajar en el síndrome de Dravet. Hemos enviado nuestros ratones a docenas de laboratorios y calculamos que esos grupos invertirán unos cinco millones de euros en estudiar el síndrome de Dravet, de modo que hemos podido hacer que se movilice una gran cantidad de fondos hacia el síndrome de Dravet. También existen ya dos empresas farmacéuticas que están buscando tratamientos gracias al hecho que nuestros ratones estaban disponibles. Sin esos ratones hubieran elegido trabajar en otra enfermedad.

Por eso es importante diferenciar entre que se haya hecho un modelo animal de la enfermedad y el que este esté disponible para la comunidad científica o no. Cuando empecé a trabajar en la Fundación había seis colonias de ratones con síndrome de Dravet generadas por tres laboratorios de universidades, pero eran un monopolio. El problema en el síndrome de Dravet era de acceso a un recurso que es el pilar esencial de la investigación biomédica, no de que no existiera. Nuestra contribución no fue hacer el primer ratón con síndrome de Dravet, sino el primero de acceso abierto, y gracias a eso existen hoy todos esos proyectos, esos fondos invertidos y unos proyectos en empresas farmacéuticas que de otro modo no existirían.

**DB: En cuanto a la cura de SD, ¿sería viable el uso de terapia génica?**

**AM:** Como es una enfermedad causada por un solo gen y el gen es conocido, el síndrome de Dravet es candidato a la terapia génica.

**DB: ¿Qué otras opciones alternativas a la terapia génica existen para la cura de SD?**

**AM:** La causa de la mayoría de los casos de síndrome de Dravet es una mutación espontánea en una de las dos copias del gen SCN1A que todos llevamos, una de procedencia paterna y otra de materna. Lo que suele ocurrir es que o el espermatozoide o el óvulo introdujeron una letra incorrecta al copiar ese gen y se crea un embrión que tiene una copia del gen mutada. La consecuencia para la persona que nace es que en su cerebro las neuronas encargadas de frenar los impulsos nerviosos sólo funcionan a medio gas y el cerebro se comporta como un coche sin frenos. Hay varias formas de intentar tratar la causa de la enfermedad y son todas las que corrigen el problema genético; por tanto, pueden evitar ese error de frenada.

Si entendemos como terapia génica aquella que utiliza genes a modo de fármaco, en el síndrome de Dravet consistiría en aportar al cerebro de los pacientes una tercera copia del gen, de modo que tengan dos copias funcionales (además de la que está mutada) y devuelva la funcionalidad completa a las neuronas de frenada.

Además de la terapia génica, hay otro tipo de estrategias que actúan sobre los genes del paciente. Por ejemplo, fármacos que hagan que la copia buena del gen SCN1A ahora sea más eficaz y compense por la otra, o que la copia mutada pueda funcionar como si fuera normal

(existe uno de éstos en ensayos clínicos ya). Por tanto, más allá de la terapia génica, habría varias clases posibles de tratamientos para curar el síndrome de Dravet: los que actúan sobre la causa genética de la enfermedad.

Dicho esto, hay que tener cuidado al usar la palabra «cura». Como meta inspiracional es muy bonito hablar de ella, pero hay que ser consciente de que en las enfermedades de desarrollo, como el síndrome de Dravet, no será posible dar completamente la vuelta al reloj. Por ejemplo, un paciente que sea adulto o haya llegado a una cierta edad y que como consecuencia del síndrome de Dravet tenga un retraso cognitivo severo, no podrá, como resultado de un tratamiento, comenzar a funcionar como una persona que nunca ha tenido esa enfermedad. Lo que buscamos cuando hablamos de una cura es frenar el daño que causa la enfermedad, de modo que en el síndrome de Dravet se paren las crisis epilépticas, el comportamiento mejore o se normalice y, sobre todo, aumente la capacidad de adquirir nuevos conocimientos. Ese es el escenario ideal que buscamos con una cura, que en nuestro caso sería recuperar la funcionalidad del gen afectado o compensar su falta aportando una nueva copia del gen. En un paciente muy joven, en el que sólo se ha manifestado la epilepsia, la terapia génica (la cura) sí que tendría el potencial de frenar la epilepsia y prevenir la aparición de los otros problemas asociados con el síndrome de Dravet. Sería lo más cercano a lo que todos entendemos como cura.

**DB: ¿Por qué el estudio de SD nos puede servir como modelo para otras patologías?**

**AM:** Muchos casos de enfermedades raras son pequeños ejemplos de enfermedades más comunes. Por ejemplo, hay muchas personas con diabetes o Alzheimer, y cuando los científicos encuentran un grupo de personas que desarrolla alguna de estas enfermedades por un fallo genético, los estudian porque dan pistas sobre la enfermedad común. En el caso del síndrome de Dravet, nos permite entender mejor cómo se produce la epilepsia y cómo funcionan los circuitos neuronales de aprendizaje y memoria.

**DB: ¿Qué grupos de investigación de Dravet podemos encontrar actualmente en España?**

**AM:** Estoy segura de que en la Fundación no los conocemos todos. Nosotros hemos trabajado con unos cuantos grupos nacionales durante estos años, pero la mayor parte de la investigación en el síndrome de Dravet tiene lugar fuera de España. Por citarte algunos de los que han trabajado de manera más directa con nosotros, destacaría el grupo del INGEMM, en Madrid, dirigido por el Dr. Pablo Lapunzina, que nos ha ayudado a identificar cientos de casos; el grupo de la Universidad de Barcelona que dirige el Dr. Antonio Felipe, que en colaboración con el del Dr. Antonio Ferrer de la Universidad Miguel Hernández de Elche nos ha ayudado a buscar fármacos ya aprobados que pudieran funcionar en el síndrome de Dravet; el grupo de la Universidad Complutense de Madrid, dirigido por el Dr. Javier Fernández, que realizó un estudio en niños con síndrome de Dravet para mirar un posible factor inflamatorio, y el grupo del CIMA de Navarra, dirigido por Rubén Hernández, que busca la cura a través de terapia génica.

**DB: ¿Afecta de alguna manera en la investigación el hecho de que se trate de una enfermedad rara?**

**AM:** Por supuesto. Algo que tienen en común todas las enfermedades raras es que hay menos grupos de investigación, muchos menos fondos públicos (es difícil argumentar la importancia de estas enfermedades frente al cáncer, por ejemplo) y, en general, muy poco conocimiento.

En el lado positivo se encuentra la investigación en las empresas privadas, ya que la Agencia Europea del Medicamento y su equivalente norteamericana han creado una serie de incentivos fiscales y de periodo de exclusividad de mercado que benefician aquellas empresas que desarrollen un fármaco para una enfermedad rara. Estos fármacos se conocen también como «fármacos huérfanos», dado que las enfermedades raras suelen estar huérfanas de fármacos que las traten. Gracias a esas ventajas, que no se dan cuando se trata de fármacos para enfermedades comunes, ahora hay un boom de programas en desarrollo para diseñar tratamientos para enfermedades raras. O dicho de otra forma: las enfermedades raras se han puesto de moda para la industria farmacéutica, y nunca a lo largo de la historia hubo un momento tan bueno en la investigación (privada) de estas enfermedades como hoy en día.

**DB: Por último, ¿crees que va a ser posible curar el síndrome de Dravet dentro de unos años?**

**AM:** Si llamamos «cura» a los tratamientos que corrigen el problema genético, mi opinión es que tardará más de algunos años. Ahora mismo estamos inmersos en los fármacos de primera generación para el síndrome de Dravet, los sintomáticos. Hay uno aprobado y varios en ensayos clínicos. Por tanto, en los dos o tres años que vienen lo que esperamos es que sean aprobados y tengamos acceso a mejores tratamientos sintomáticos. Detrás llegan los fármacos que atacan la causa de la enfermedad (no los síntomas), pero que no lo hacen de manera permanente. Son los de segunda generación, y su eficacia se espera que sea visible en varios aspectos de la enfermedad, incluidos los problemas cognitivos, no sólo en las crisis, pero no representan una cura. En los próximos cinco años veremos varios ensayos clínicos de este tipo y esperamos que las primeras aprobaciones.

La verdadera cura, la terapia génica, está a penas comenzando en los laboratorios de investigación de las universidades. Siendo optimistas, les harán falta al menos cinco años para comenzar ensayos clínicos, y no es tarea fácil. Apenas hay fármacos de terapia génica aprobados en el mundo, y me refiero a ninguna enfermedad. Es el gran desafío de la medicina. Por tanto, estamos hablando de al menos una década hasta dar con la terapia génica que funcione. Para entonces esperamos que los fármacos de segunda generación nos hayan permitido hacer del síndrome de Dravet una enfermedad mucho más ligera y más llevable.



**ANA MINGORANCE**

## VERÓNICA RIVERO

Tengo 39 años y soy de Valladolid. Comencé esta tesis doctoral hace poco más de cuatro años, después de haber dedicado mi vida a estudiar y trabajar en diferentes ámbitos y ramas de la ciencia. Mi gran pasión siempre había sido la medicina y la fisiopatología, pero tras estudiar Ciencias Químicas, un ciclo superior de Técnico de Laboratorio de Diagnóstico Clínico, y de trabajar varios años en el servicio de urgencias de un hospital, descubrí que, además, me apasiona la bioquímica y la biología molecular y celular. Así que, tras licenciarme en Bioquímica, unos meses de investigación en Medicina Medioambiental en el Karolinska Institutet de Estocolmo, un máster de Bioingeniería en Toxicología y Farmacología Aplicada y un año y medio más trabajando en investigación biológica para cosmocética, me embarqué en la aventura de la tesis doctoral en el síndrome de Dravet, donde he podido unir mi pasión por la medicina y por la bioquímica.

**DB: ¿Cuándo fue la primera vez que supiste acerca del síndrome de Dravet?**

**VR:** Fue cuando el Dr. Antonio Felipe, del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la UB, el investigador principal de este proyecto y uno de mis directores de tesis, me habló de él. El proyecto se iba a realizar de forma conjunta con el laboratorio del Dr. Antonio Ferrer Montiel del Instituto de Biología Molecular y Celular de la UMH (Elche), que acababa de comprar la plataforma automatizada de *patch-clamp*. Yo trabajaba en la UMH, y me enteré de la posibilidad de solicitar el puesto predoctoral para el estudio de una enfermedad rara en niños. Y cuando profundicé en el síndrome de Dravet me fascinó la idea de luchar por el sueño de una cura.

**DB: ¿En qué consiste tu tesis doctoral?**

**VR:** Ha sido la puesta a punto de una plataforma automatizada de *patch-clamp* para medir la funcionalidad de canales iónicos y poder realizar con ella cribados de alto rendimiento de bibliotecas de compuestos, para buscar agonistas o antagonistas de esos canales. En concreto, para Dravet, nos hemos focalizado en la búsqueda de fármacos que ya estén en el mercado o que se hayan quedado sin comercializar, pero que sean seguros, y pudieran servir para atacar el problema base de este síndrome que es la pérdida de función de un canal de sodio dependiente de voltaje de neuronas inhibitorias del hipocampo y el cerebelo.

**DB: ¿Cómo la has llevado a cabo?**

**VR:** Antes de que un fármaco salga al mercado, debe pasar por muchos pasos. A menudo, para llegar a la selección de un candidato que entre a ensayo clínico, se comienza con cribados masivos de miles de compuestos. Esta parte se hace en células transgénicas que expresan la proteína que queremos estudiar. Hasta que no se selecciona un número reducido de esos

### ¿QUÉ ES EL PATCH-CLAMP?

El *patch-clamp* (pinzamiento de membrana) es una técnica de registro electrofisiológico de un solo canal de la célula o bien de toda.

Se inyecta una micropipeta con microelectrodos en la membrana de la célula y se hace como un sello, y luego se mide el corriente eléctrico.

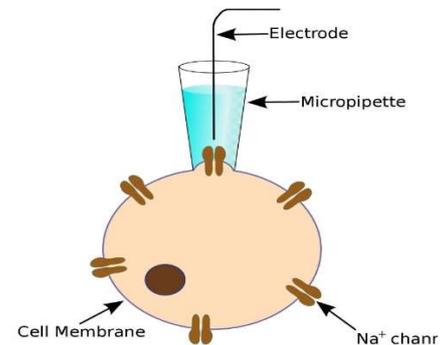


Imagen extraída de

<https://en.wikipedia.org/wiki/Electrophysiology>.

compuestos, tres o cuatro habitualmente, y se han realizado todos los pasos *in vitro*, no comienzan los ensayos con animales.

**DB: ¿Qué resultados has obtenido?**

**VR:** En los años que ha podido estar el proyecto en activo, no hemos conseguido seleccionar ningún compuesto candidato para seguir las pruebas en animales. La puesta a punto del método ha sido larga y laboriosa, y sólo se ha podido cribar una biblioteca de 800 compuestos. Pero esto es común en ciencia; la tarea más ardua es la puesta a punto; luego todo avanza más deprisa. Además, hay mucha información aún que no se ha podido estudiar, así que queda mucho trabajo por hacer.

**DB: Por lo tanto, ¿qué conclusiones puedes sacar?**

**VR:** Bueno, esta tesis es un poco especial; es de las que llamamos tesis experimentales, así que, como conclusión, diría que se ha demostrado que la técnica es válida para el propósito inicial y que, aunque no hayamos llegado a ningún resultado concreto, se han puesto las bases para seguir utilizando este método como *drug discovery* (descubrimiento de fármacos) para Dravet y otras enfermedades sin cura conocida.

**DB: Resulta curioso que en el caso del síndrome de Dravet sepamos cuál es el problema y dónde se sitúa, pero de momento no se ha encontrado una molécula o un fármaco eficaz. ¿A qué crees que se debe este hecho?**

**VR:** Se debe a varios motivos. El primero y más importante es que no hace mucho que se conoce este síndrome y su etiología genética. En 1978, la doctora en Medicina Charlotte Dravet comenzó a hablar de la epilepsia mioclónica severa de la infancia (SMEI); en 1987 se unificaron en el síndrome de Dravet un grupo de epilepsias farmacorresistentes y que producían daño cognitivo, pero hasta el 2001 no se descubrió que, a diferencia de otras epilepsias debidas a sobreactivación de canales de sodio, Dravet se produce por sobreexcitación en un 80% de los casos, por falta de inhibición o por mutaciones con pérdida de función en un canal de sodio de neuronas inhibitorias. Quince años, en ciencia, es muy poco tiempo.

Otro motivo es la propia etiología genética de la enfermedad. La mayoría de enfermedades genéticas se deben a una única mutación en un gen determinado, que lleva a una enfermedad dominante (una copia heredada errónea, que es la que se expresa) o recesiva (se expresará la copia sana; o bien las dos copias heredadas son erróneas para que se padezca la enfermedad) que puede ser paliada aportando desde el exterior esa proteína no funcional. El síndrome de Dravet es una enfermedad haploinsuficiente, es decir, una de las copias que recibimos de nuestros padres es errónea, pero necesitamos que se expresen las dos copias para tener suficientes canales de sodio. Hoy en día se conocen 800 mutaciones diferentes en la subunidad alfa del canal de sodio 1.1 (NaV1.1) que causan Dravet y, como he dicho antes, estos son sólo el 80% de los casos Dravet, ya que hay otro 20% causado por una mutación en otros genes, como el de la subunidad auxiliar del canal. Es muy difícil buscar un fármaco que recomponga las proteínas no funcionales, ya que son debidas a muchas mutaciones distintas, ¿cuál elegimos?

Además, poco a poco se va sabiendo más de la enfermedad y, mediante estudios de muestras de pacientes por secuenciación masiva en *arrays*, se ha visto que hay bastantes genes y/o proteínas adyacentes o modificadores afectados, además del gen causante principal, lo que complicará aún más el hecho de encontrar un fármaco definitivo. Por esta heterogeneidad genética de la enfermedad, en mi tesis tomamos la determinación de ir a buscar activadores de ese 50% de los canales de sodio 1.1 que funcionan (el otro 50% son los que están mutados), que estarán presentes en al menos el 80% de los niños Dravet.

Si a todo esto le sumamos la complejidad en sí de los canales de sodio, ya que su cinética es muy rápida y no hay ningún fármaco conocido que actúe aumentando la actividad, todo lo que conocemos son neurotoxinas, la mayoría letales, como por ejemplo la batracotoxina, tóxico de la piel de una especie de rana. En cambio, sí que hay fármacos que actúan bloqueando canales de sodio disminuyendo la corriente iónica, como por ejemplo algunos anestésicos locales.

**DB: Cuando acabes la tesis, ¿seguirás investigando acerca del síndrome de Dravet?**

**VR:** Ahora mismo el proyecto ya ha finalizado, y estoy escribiendo el manuscrito de la tesis doctoral, que espero poder presentar y defender en unos meses. He dedicado cuatro años de mi vida a estudiar, conocer y divulgar qué es el síndrome de Dravet, y hubiera sido una bonita continuación de mi tesis seguir persiguiendo ese sueño de una cura para Dravet. Pero es una enfermedad rara, la financiación no siempre es fácil de conseguir y de momento mi proyecto no continuará, aunque hay otros proyectos en activo en otros grupos con los que colaboraré siempre que pueda.

**DB: Para acabar, ¿qué valoración sacas de tu experiencia en estos años de doctorado trabajando con Dravet?**

**VR:** Ha sido una experiencia increíble. Realizar un doctorado en Ciencias Experimentales siempre es una experiencia enriquecedora, ya que aprendes a trabajar duro y a resolver problemas, entre otras muchas cosas. Un doctorado en Dravet, además, me ha dado muchísimas emociones contrapuestas. Días de frustración absoluta y días de una alegría indescriptible, pero siempre con la motivación principal, que son los niños Dravet y sus familias. Trabajar para la Fundación me ha permitido estar en contacto con ellos y para mí, que soy muy clínica y mi objetivo final es mejorar la calidad de vida de las personas, era la ilusión que me hacía continuar hasta en los días malos.



**VERÓNICA RIVERO**

## IGNACIO CARRERA

*Nací en Madrid, estoy casado y tengo dos hijas: Carmen, de 6 años, y Eva, de 4 años. Mi formación es la de licenciado en Periodismo por la Universidad Complutense de Madrid, diplomado en Ciencias Empresariales por la misma universidad y máster en Gestión Comercial y Marketing por ESIC. A día de hoy mi profesión es la de asesor fiscal en la empresa Orfico SL, y también presido la Fundación Síndrome de Dravet. Mi relación con el síndrome de Dravet comienza en el año 2014, cuando le diagnostican a mi hija Eva la enfermedad. A las pocas semanas me ofrecí voluntario para llevar la contabilidad y el asesoramiento fiscal y laboral de la Fundación, por supuesto, de manera gratuita, ya que por mi formación esa es la mejor manera que yo tengo de ayudar a curar a mi hija, ahorrando costes a la Fundación para que los ingresos se destinen a lo que se tienen que destinar: buscar la cura de la enfermedad. En mayo del año 2015 me convierto en patrono de la Fundación y en julio de 2016 paso a ser su presidente.*

**DB: ¿Cuándo y cómo se le diagnosticó a tu hija el síndrome de Dravet?**

**IC:** A mi hija le diagnostican el síndrome de Dravet el 26 de febrero de 2014. Hay fechas que no se olvidan, y esa es una de ellas. El 20 de enero de 2013 sufrió su primera convulsión. Tras ello se le diagnosticó epilepsia. Tuvo cuatro crisis más hasta que en septiembre de 2013 sufrió un estatus epiléptico que puso a su neuróloga sobre la pista del síndrome de Dravet. Gracias a ello, le hicieron un test genético en el INGEMM del hospital La Paz de Madrid financiado por la Fundación Síndrome de Dravet. Unos meses después nos dieron el resultado y fue positivo, una mutación en el gen SCN1A.

**DB: ¿Cómo ha sido la evolución de tu hija, desde que se le diagnosticó Dravet hasta ahora?**

**IC:** La evolución de Eva desde el año 2014, que es cuando la diagnostican de manera inequívoca, hasta ahora, es acorde con los síntomas de la enfermedad. En estos momentos sigue sufriendo crisis epilépticas sin control. A día de hoy tiene unas seis crisis al mes, pudiendo tenerlas en cualquier momento del día. Pero no son el único problema que tiene. Hay más.

Con cuatro años y medio, sigue teniendo un caminar muy inestable, lo que le provoca múltiples caídas, sobre todo cuando corre. También tiene problemas a la hora de subir o bajar escaleras. Se cansa con facilidad al caminar, por lo que cuando salimos tenemos que llevar la silla de paseo para que vaya en ella. Tiene muchos problemas con el sueño. Se despierta de madrugada y luego no se duerme en lo que falta de noche, o se duerme en cualquier momento durante horas, lo que le altera sus biorritmos normales.

Tiene problemas de lenguaje. Su evolución no es la de un niño de su edad, sino que sus frases suelen ser de cinco o seis palabras como mucho, cuando ya debería emplear más y ser capaz de seguir una conversación. Expresa poco pensamiento propio y sufre retraso madurativo. Tiene problemas para relacionarse con otros niños de su edad, con los de su clase, con los vecinos e incluso con su hermana. Casi no juega con otros niños, permaneciendo aislada.

**DB: Explícanos un poco cómo es el día a día de tu hija.**

**IC:** Mi hija Eva hace una vida lo más normal posible. Como el resto de los niños de su edad, va al colegio. De momento va a un colegio normal con apoyos. Le ayudan con clases de motricidad fina

o logopedia. Además de las terapias del colegio, tres días por semana tiene terapias por las tardes: los martes, de psicomotricidad en un centro de la Comunidad de Madrid; los miércoles viene una fisioterapeuta a casa, y los jueves también fisioterapia en el centro de la Comunidad de Madrid.

Los fines de semana los pasamos en casa. Con ella es difícil hacer planes fuera de casa más allá de bajar a jugar a los columpios. Se cansa mucho cuando camina, por lo que siempre hay que ir con el carro, se duerme en cualquier momento, la enfermedad le afecta al comportamiento... Esto hace que sea muy difícil salir a comer, ir al cine, hacer una excursión por el campo o hacer un poco de turismo. Además, siempre existe el temor de sufrir una crisis y tener que salir corriendo.

El primer día que llevamos a Eva al cine, al salir nos sentamos a cenar mi mujer, Eva, nuestra otra hija y yo. No habíamos pedido aún la bebida cuando sufrió una crisis y nos tuvimos que ir. Por este motivo, muchos padres Dravet no se atreven a salir con sus hijos.

**DB: Háblanos un poco más de tu hija, ¿cómo es?**

**IC:** La principal cualidad de Eva es que es muy cariñosa. Esto es algo muy común en las personas afectadas por el síndrome de Dravet. Como a todos los niños de su edad, le gusta jugar y sobre todo ver los dibujos. Los que más le gustan son los de *Peppa Pig*, siente adoración por ellos. En el parque lo que más le gusta es el columpio.

Como no se expresa bien, tiene muchos problemas de comunicación. Creo que esa es la causa por la que no se junta mucho con otros niños de su edad. Aún no sabe jugar con ellos. Esto también le causa que tenga rabietas. Le resulta muy difícil decir que no quiere desayunar galletas, que prefiere madalenas, o que no tiene más hambre. Y entonces se enrabieta.

Pese a sus dificultades va consiguiendo logros, como reconocer las letras y los números, empezar a contar, desvestirse... Cosas normales en otros niños, que en ella son montañas que ha ido alcanzando.

**DB: ¿Recibís algún tipo de ayuda por parte del Estado?**

**IC:** A día de hoy, por tener un hijo con una discapacidad superior al 33%, como es nuestro caso, nos beneficiamos de las desgravaciones en la declaración de la renta que fija la ley. También cobramos los 100 € al mes por tener un hijo con discapacidad y los 100 € por haber pasado a ser familia numerosa. Hace cinco meses presentamos la documentación para tramitar la dependencia, pero aún no tenemos cita para la valoración. Tampoco sé si vamos a tener alguna ayuda o no por ello. También hay una ayuda por parte de la Seguridad Social de 1.000 € anuales por tener un hijo con una discapacidad superior al 33%.

Eva tiene varias terapias de atención temprana que financia la Comunidad de Madrid. Acude un día a la semana (una hora) a psicomotricidad en grupo, con otros dos niños, y un día a la semana (media hora) a fisioterapia individual.

**DB: Ahora mismo eres el director financiero de la Fundación Síndrome de Dravet en España. ¿Cómo nace la Fundación y con qué objetivos?**

**IC:** Desde junio de 2016, además de director financiero, soy el presidente de la Fundación Síndrome de Dravet. La Fundación nace en el año 2011 como consecuencia de un grupo de padres que no se quiere resignar a tener hijos con una enfermedad grave que no tiene tratamiento efectivo y de la que se sabe poco. Estos padres, once fundadores, crean la Fundación con el único objetivo de lograr la cura de la enfermedad promoviendo la investigación médica.

A mí esto siempre me ha llamado la atención: cómo unos padres que no tienen nada que ver con la ciencia se aventuran a pretender curar a sus hijos. Y me sigue llamando la atención ahora que yo formo parte de ello. Porque no hay científicos entre nosotros. Hay abogados, empleados de banca, asesores fiscales, amas de casa, guardias civiles, profesores, conductores de autobús, transportistas, trabajadores de supermercados o de correos, informáticos, periodistas... Pero ningún científico. Y nosotros, a base de ir aprendiendo, tenemos como objetivo curar una enfermedad genética. Parece un imposible, pero uno de nuestros lemas es «pacientes impacientes». No podemos esperar a que otro haga las cosas por nosotros, sino que hemos cogido las riendas y la iniciativa de curar a nuestros hijos.

El objetivo es curar a nuestros hijos porque esta enfermedad es muy dura. Hay que estar alerta en todo momento. No te puedes despistar ni un solo segundo, ya que no sabes en qué momento va a tener una crisis con el riesgo de que tenga una caída por ello y se haga daño. Además, son personas con un alto grado de dependencia, y por si esto fuera poco, hay una mortalidad del 20% antes de cumplir los 18 años. Por ello buscamos la cura y no paliar los efectos de la enfermedad dando terapias a los asociados, porque no tenemos tiempo. Porque un día que pasa sin curar a nuestros hijos es tiempo que ellos se deterioran, riesgo de muerte. Por desgracia, cada poco tiempo nos llega la noticia de algún afectado que ha fallecido y, además de duro, es un hecho que te recuerda que esta enfermedad mata y que tenemos que encontrar la cura.

**DB: ¿Qué tipo de ayuda ofrece la Fundación a los familiares y pacientes con Dravet?**

**IC:** Como te he dicho antes, el objetivo de la Fundación es la cura de la enfermedad, y ahí se vuelcan todos los esfuerzos. No somos una fundación que se dedique al asistencialismo de sus miembros, ya que el dinero que dedicásemos a ayudar a los afectados lo tendríamos que retirar de investigación.

Lo que sí aportamos es apoyo. Disponemos de un foro en el cual los padres pueden hacer cualquier consulta relativa a la enfermedad. También les mantenemos informados de cómo van los avances científicos, que en los últimos años han sido muchos. Pero, sin duda, nuestro modo más eficaz de ayudar es consiguiendo traer ensayos clínicos a España. Gracias a la labor de los últimos años, la Fundación Síndrome de Dravet es la más reconocida de Europa. Saben del nivel científico que hemos alcanzado, de nuestros proyectos y, gracias a ello, nos hemos convertido en un agente para la industria. Debido a ello, España es el país por el que están pasando todos los ensayos clínicos de nuevos medicamentos. Así, en 2015 logramos traer el ensayo clínico del CBD. Este medicamento lo probaron más de veinte personas con resultados espectaculares en cuanto a reducción de crisis en un porcentaje importante de los pacientes. Gracias a ello, estas personas van a estar tomando este medicamento hasta el momento que llegue a las farmacias, es decir, hemos acortado el plazo de acceso unos tres años y hemos mejorado sustancialmente su calidad de vida. A finales de 2016 ha comenzado el ensayo clínico de la fenfluramina, un medicamento

del que esperamos mucho, ya que sus resultados previos han sido muy esperanzadores en cuanto a reducción de crisis. Ya hay pacientes tomándolo y están reportando muy buenos resultados.

**DB: En la página web podemos encontrar un documento llamado «Cuidando al cuidador. Ayudando al profesor». ¿De qué trata esta guía?**

**IC:** Este fue un proyecto que llevamos a cabo en el año 2014, que consistía en enseñar a los cuidadores de los enfermos, principalmente padres, pero también abuelos, hermanos, profesores... herramientas para saber tratar mejor la enfermedad, para cuidar mejor al paciente, trucos para comunicarse con ellos...

Aunque los padres saben qué hacer ante una crisis, porque a lo largo de los años han visto muchas, otras personas como los profesores o los abuelos no están tan acostumbrados a tratar crisis epilépticas. Muchas veces, tampoco los padres saben como lidiar con el carácter de los hijos enfermos. Como te decía, fueron unos cursos en los que se trataba de dar pautas para ayudar a cuidar mejor a los pacientes.

**DB: La Fundación ofrece la posibilidad de realizar un test genético totalmente gratuito a todos aquellos pacientes que se sospeche que puedan padecer Dravet. Aprovechando que eres el director financiero, explícanos cómo se financia la Fundación para poder cubrir estos y otros gastos.**

**IC:** El test genético gratuito fue una de las primeras acciones llevadas a cabo por la Fundación Síndrome de Dravet. Esta enfermedad tiene un altísimo infradiagnóstico. Estimamos que en España debería haber unas 2.000 personas con la enfermedad, pero sólo están diagnosticadas unas 200, 150 de las cuales forman parte de nuestra fundación. ¿Qué pasa con el resto? Pues que su diagnóstico es otro, por lo que no están tomando los mejores medicamentos para su patología.

Diagnosticar a tiempo significa no tomar medicamentos contraproducentes y empezar a actuar cuanto antes sobre la enfermedad y sus efectos. Significa no ir de especialista en especialista preguntándote qué le ocurre a tu hijo.

La Fundación tiene un acuerdo con el Instituto de Genética del hospital de La Paz de Madrid (INGEMM), por el cual realiza un test genético de manera gratuita a cualquier persona del mundo cuyo neurólogo tenga la sospecha de que padece Síndrome de Dravet. Gracias a ello, hemos dado diagnóstico a más de 500 personas, entre ellas mi hija Eva.

Durante años hemos tenido un acuerdo con la Fundación BBK, que nos financiaba los test genéticos. Pero ahora ya no, así que, para poder cubrir los gastos que genera este proyecto, como los del resto que realiza la Fundación Síndrome de Dravet, necesitamos donaciones. Son muchas las personas y empresas que generosamente nos ayudan a financiarnos. De esto tienen mucha culpa las familias, ya que son las que cuentan en sus círculos lo que hacemos. Son quienes nos traen a los donantes. También organizamos eventos como carreras, torneos de pádel, conciertos, rifas, venta de lotería o cualquier otra manera que se nos ocurra de obtener dinero. Nos damos a conocer por medio del club solidario de corredores más grande de España, los

morados de RetoDravet. Hay más de mil personas que corren con nuestra camiseta dándonos visibilidad y creando conciencia acerca de la enfermedad.

También participamos en convocatorias de fondos que realizan las empresas de mayor tamaño, pero son muy complicadas de ganar, ya que todas las organizaciones participamos y no hay dinero para financiar todos los proyectos que presentamos, y sin duda todas somos merecedoras de esos fondos.

**DB: Entonces, ¿cuál es tu función como director financiero?**

**IC:** Mi función es decir que no podemos hacer todo lo que queremos, que no tenemos fondos para todo y que, por lo tanto, el patronato tiene que decidir qué proyectos financiamos y cuáles no podemos financiar por falta de dinero. Soy un poco el malo de la película.

Actúo de un modo muy conservador, dejando siempre un margen de fondos suficiente para poder aguantar un tiempo pagando las nóminas de nuestros trabajadores si no entrase dinero durante unos meses. También me encargo de recordar la necesidad de recaudar, porque, si no entra dinero, no podremos financiar proyectos.

**DB: En muchos otros países como Alemania, los Estados Unidos, Francia, Holanda, Italia, el Reino Unido, Rumanía o Suiza, existen también organizaciones del síndrome de Dravet. ¿Hay algún tipo de colaboración entre organizaciones internacionales?**

**IC:** A nivel europeo hemos creado la Federación de Fundaciones de Síndrome de Dravet, cuya presidencia ostentamos. Gracias a ello, hemos podido financiar varios proyectos con la ayuda de otras fundaciones europeas, como uno con peces cebras que nos ayudaron las fundaciones suiza y alemana, otro de reposicionamiento de medicamentos que nos ayudó la fundación suiza, u otro con ratones que nos ayudaron las fundaciones suiza, alemana, holandesa, francesa y las dos italianas.

No es fácil unir a tantos países en un proyecto común. Piensa que cada fundación tiene unos objetivos; unas son asistenciales, otras quieren la cura pero no tienen fondos, otras buscan que medicamentos que se venden desde hace años en las farmacias de muchos países europeos los financien sus sistemas de salud... Hay organizaciones muy pequeñas, con sólo dos afectados; otras que, aun siendo grandes, no tienen la estructura que hemos logrado la fundación española. Para muchas somos un ejemplo a seguir. Lógicamente, nosotros también copiamos aquello que vemos que funciona en otros países.

La Federación Europea está compuesta a día de hoy por fundaciones y asociaciones de Austria, Croacia, Francia, Italia (con dos organizaciones), Suiza, Alemania, Polonia, Suecia, Rumanía, Portugal, el Reino Unido, Chipre, Bélgica, Holanda, España, y se acaba de incorporar Serbia.

**DB: ¿Crees que el hecho de que se trate de una enfermedad rara perjudica en el momento de recibir subvenciones o ayudas?**

**IC:** El hecho de ser una enfermedad poco conocida creo que nos perjudica. A nadie le tienes que contar la importancia de investigar en la lucha contra el cáncer, o contra el SIDA. Son enfermedades sobradamente conocidas. Pero cuando pides ayuda para luchar contra una

enfermedad rara, lo primero que hay que hacer es contar en qué consiste la enfermedad. Llamas a la puerta de una empresa y te tienes que presentar. Cuando llaman organizaciones de lucha contra el cáncer ya les conocen. El trabajo, por lo tanto, es más duro.

Además el caso Nadia ha puesto a todas las organizaciones bajo sospecha. ¿Quiénes son éstos? ¿De verdad investigan? ¿O se lo gastan en otras cosas?

También luchamos contra la barrera que nos ponemos pensando «no sé para qué les voy a dar 50 €; total, con ese dinero no van a hacer nada». Y efectivamente, con 50 o 1.000 € poco podemos hacer. Ni nosotros ni ninguna organización. Pero, afortunadamente, con 1.000 personas que aporten 50€ conseguimos 50.000 €, que ya sí que sirve para mucho.

**DB: Está claro que es muy importante concienciar a la sociedad de la existencia de estas enfermedades raras que desgraciadamente muchas veces no conocemos hasta que nos tocan de cerca. En relación a este aspecto, ¿qué hace la fundación para dar a conocer la enfermedad?**

**IC:** Desde la Fundación Síndrome de Dravet hacemos todo lo que se nos ocurre para tener presencia y que la gente nos conozca. Lo más importante es salir en los medios de comunicación. Cualquier medio es bueno, por pequeño que sea. Tenemos un lema: «lo que no se conoce no se cura». Nos sirve para diagnosticar. Ha habido gente que, tras salir en los medios, se ha puesto en contacto con nosotros porque un familiar suyo tiene estos síntomas y nadie le dice lo que tiene. Nos sirve para que los médicos recuerden que esta enfermedad existe y lo tengan en cuenta en sus diagnósticos. Nos sirve para recaudar fondos, para conseguir voluntarios.

Por desgracia para nosotros, no decidimos la agenda de los medios, así que tenemos que crear el ruido por nuestros propios medios. Las redes sociales son un gran altavoz. Nuestra página de Facebook la siguen más de 5.000 personas, nuestro Twitter casi 1.000. Gracias a estos canales contamos lo que hacemos, hacemos campañas de captación de fondos y recordamos que estamos ahí, que no nos olviden.

Pero, sin duda, de lo que estamos más orgullosos es de nuestro equipo de corredores RetoDravet. Como te he contado antes, más de 1.000 personas se ponen nuestra camiseta morada, el color internacional de la epilepsia, y hacen deporte. Tenemos una gran comunidad de corredores, pero también de jugadores de pádel, de fútbol... Gente que hace deporte y difunde nuestros valores, que son los mismos que los del deporte: el esfuerzo, la constancia, la superación. Gracias a ello, hemos creado un grupo de gente que nos apoya de manera incondicional y que cree en la lucha contra el síndrome de Dravet como si tuviera a un familiar suyo afectado. Es un orgullo ir a ver una carrera popular por cualquier ciudad de España y ver correr a uno de nuestros morados. Pero no sólo por España; corredores nuestros han estado corriendo en Japón, Francia, la maratón de Nueva York, Argentina... lo sabemos porque nos mandan sus fotos para dejar constancia de hasta donde llegamos. Son increíbles.

**DB: Si no fuera por organizaciones de familiares de pacientes, como es el caso de la Fundación Dravet, seguramente no se habría llegado a muchos de los hallazgos que ahora se conocen. Aun así, supongo que recibís algún tipo de ayuda por parte de instituciones públicas del Estado. ¿Es suficiente esta ayuda?**

**IC:** Las organizaciones de pacientes somos los principales promotores de la investigación. Movilizamos muchos fondos con los que pagamos proyectos que ayudan a conocer más la enfermedad o a curarla.

Mucha gente piensa que, por ser una Fundación, el Estado nos apoya económicamente; te dicen que algo nos llegará del 0,7% de la declaración de la renta. Pues ni lo uno ni lo otro. La mayoría de los fondos de la casilla de la renta van a organizaciones grandes como la Cruz Roja, Cáritas o la Asociación Española contra el Cáncer. Son organizaciones que hacen una gran labor, pero no son las únicas. Las pequeñas también aportamos cosas a la sociedad y no se nos reconoce, al menos no económicamente. El esfuerzo que necesitamos hacer para darnos a conocer y conseguir fondos es inmenso. No tenemos dinero para pagar campañas de televisión. Nuestros ingresos se destinan casi en su totalidad a la labor investigadora. Y digo casi la totalidad porque siempre hay gastos de comisiones bancarias, mensajeros o material de papelería que hay que pagar.

A nosotros nos gustaría que en la declaración de la renta se pudiera elegir la organización a la que destinar el dinero. Esto ya es así en Italia, y no es difícil. Bastaría con poner una casilla en la que el contribuyente pusiera el CIF de la organización a la que quiere destinar su dinero. Únicamente se necesita voluntad política.

Otro punto donde el Estado podría ayudar es modificando la Ley de mecenazgo. Bien es cierto que en la última reforma fiscal este aspecto ha mejorado, pero entendemos que no es suficiente. La ley se modificó para microdonaciones, aquellas menores a 150 € anuales, menos de 13 € al mes. Es cierto que la mayoría de las donaciones son de importes bajos y que se han visto beneficiadas por esta medida, pero esto no afecta a las empresas, que son quienes realmente tienen capacidad para ayudar de un modo significativo. Habría que incrementar sus beneficios fiscales. Estas donaciones impactan directamente en la sociedad de un modo positivo, en proyectos necesarios que las organizaciones gestionamos directamente. Impactan allí donde la sociedad lo demanda, lo necesita. Y el retorno que se obtiene es superior a la posible merma para las arcas del Estado.

**DB: Y por último, para concluir la entrevista, ¿cuáles son los puntos clave a tener en cuenta para poder conseguir esos objetivos que se propone la Fundación?**

**IC:** La clave está en el dinero. Conseguir un nuevo medicamento cuesta mucho dinero, muchos millones de euros y una vez creado y probado no hay garantías de que funcione.

Los medicamentos están muy regulados. Primero un laboratorio tiene que crear una molécula. La tienen que probar con animales y demostrar su eficacia y toxicidad. Sólo si ha demostrado una eficacia significativa en animales se prueba en seres humanos. Entonces el laboratorio busca voluntarios y, si se demuestra la eficacia, entonces la Agencia Europea del Medicamento lo aprueba. En ese momento empieza otra batalla: que cada comunidad autónoma española lo compre. Para ello negocia un precio con el laboratorio y, si entra dentro de su presupuesto, sus

ciudadanos lo pueden usar. Así, desde que un laboratorio crea una molécula hasta que llega a las farmacias, pasan unos diez años.

Por ello es tan importante traer a España los ensayos clínicos, porque desde el momento en el que el laboratorio prueba el medicamento en pacientes, el laboratorio se compromete a suministrar el mismo a esos pacientes hasta el momento en el que consigan venderlo en ese país. Acortamos unos tres años el plazo de uso de un fármaco que funciona a los pacientes. Le podemos ayudar a llevar mejor la enfermedad, o incluso a curarse tres años antes.

Nosotros, como Fundación, nunca vamos a tener la capacidad económica de crear un medicamento, pero lo que hacemos, y lo hacemos bien, es darle a la industria herramientas para que lo consigan antes y haya más empresas investigando. Así hemos creado unos ratones que cedemos gratuitamente a cualquier investigador del mundo interesado en investigar el síndrome de Dravet. Gracias a ello, ya hay doce grupos investigadores con nuestros ratones intentando encontrar una cura para la enfermedad. Hemos creado una plataforma de datos, Wacean, en la que los pacientes recogen el día a día de la enfermedad y con esos datos ayudan a la industria a segmentar mejor a los pacientes, y a los médicos a entender más la enfermedad. Hemos organizado congresos en los que se ha creado conocimiento, estamos desarrollando detectores de crisis... Muchas pequeñas cosas que ayudan a la industria y a los pacientes. Pero todo ello requiere mucho dinero y tiempo.



**IGNACIO CARRERA CON SUS DOS HIJAS, EVA (A LA IZQUIERDA) Y CARMEN (A LA DERECHA).**

### **Bibliografía**

#### Libros:

PURVES, D.; AUGUSTINE, G.J.; FITZPATRICK, D.; HALL, W.C.; LAMANTIA, A.; MCNAMARA, J.O.; WILLIAMS, S.M. (2008). *Neuroscience*. Sunderland: Sinauer.

BEAR, M.F.; CONNORS, B.W.; PARADISO, M.A. (2007). *Neuroscience: exploring the brain*. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins.

STAHL, S.M. (2008). *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge: Cambridge University Press.

#### Artículos:

KALUME, F.; WESTENBROECK, R.E.; CHEAH, C.S.; YU, F.H.; OAKLEY, J.C.; SCHEUER, T.; CATTERALL, W.A. (2013). «Sudden Unexpected Death in a Mouse Model of Dravet Syndrome». *J Clin Invest*, 123: 1798-1808.

#### Páginas web:

<https://www.dravetfoundation.eu>.

<https://www.dravetfoundation.org>.

<http://www.epilepsy.com>.

<https://es.khanacademy.org/science/biology/human-biology#neuron-nervous-system>.

#### Otros:

Material docente de las asignaturas de Farmacología, Neurobiología y Patologías Neurológicas del Grado en Ciencias Biomédicas de la Facultad de Biología, Universidad de Barcelona.

### **Fotografías**

Todas las fotografías han estado cedidas por los propios entrevistados (Ana Mingorance, Verónica Rivero e Ignacio Carrera).

## **AGRADECIMIENTOS**

**A Ana Mingorance, Verónica Rivero e Ignacio Carrera por haber dedicado su tiempo a responderme las entrevistas.**

**Y a Marisol Montolio, que fue quien despertó mi interés por el síndrome de Dravet y a través de la cual me pude poner en contacto con los entrevistados.**