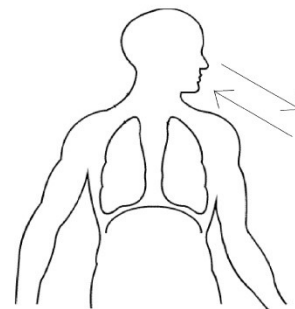
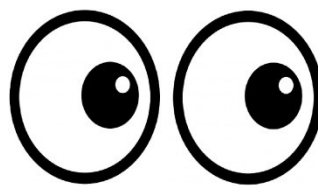


La Síndrome de Dravet: una tempesta elèctrica que no podem evitar

Daniel Bayona Miller

En aquest mateix moment, mentre estàs llegint això, moltes cèl·lules del teu cos estan actuant de manera conjunta per tal d'entendre aquestes paraules i donar-los un significat. A més, els teus ulls es van movent a mesura que avances i canvis de línia, sense oblidar que segur que segueixes respirant (oxigenar és molt important per a continuar vius). Per tant, de manera coordinada i sense fer un esforç extraordinari, ets capaç d'entendre un text, moure els ulls i respirar. Aquestes tres accions, per molt diferents que puguin semblar, estan controlades pel *SISTEMA NERVIÓS*.



Imatges extretes de Google.

El sistema nerviós és un sistema complex format per diferents tipus cel·lulars (no només neurones), en què totes les cèl·lules que en formen part treballen de manera eficient per tal de dur a terme funcions de control i comunicació, integració d'estímuls i efectuació de resposta motora a través de glàndules o músculs. Què vol dir tot això? Doncs que el sistema nerviós és una peça clau i indispensable per al bon funcionament del cos humà. Qualsevol errada en el sistema pot acabar generant una patologia, i és aquest el cas de la *SÍNDROME DE DRAVET (SD)*. El Dr. Antonio Felipe, professor del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona, ha estat l'investigador principal d'un projecte que s'ha dut a terme de forma conjunta amb la Universitat d'Elx, en què l'objectiu era trobar algun fàrmac per tractar aquesta síndrome. Si mirem la pàgina web de la Fundació Síndrome de Dravet, trobem el següent:

La síndrome de Dravet, també coneguda com epilèpsia mioclònica severa de la infància (SMEI), va ser descrita el 1978 per la psiquiatra i epileptòloga Charlotte Dravet. És una malaltia d'origen genètic i s'enquadra dins de la família patològica de les canalopaties, ja que aproximadament el 80% dels pacients afectats presenta una mutació al gen SCN1A.

Per entendre millor l'SD veurem com és una neurona i com funciona el sistema nerviós. També explicarem què és una canalopatia, quin és el gen SCN1A i quines conseqüències provoca la mutació en aquest gen concret.



Imatge extreta de <https://www.dravetfoundation.eu>.

El sistema nerviós

La síndrome de Dravet afecta de manera directa el sistema nerviós. És per això que ens interessa saber com funciona aquest sistema i com una mutació en un gen concret (SCN1A) pot acabar provocant aquesta patologia.

La neurona

La principal protagonista del sistema nerviós és la *neurona*: una cèl·lula especialitzada del teixit nerviós encarregada de percebre els canvis de l'entorn i comunicar-los a altres neurones. Però no són les úniques cèl·lules d'aquest teixit; també hi trobem la glia/neuroglia (o cèl·lules glials). De cèl·lules glials, n'hi ha de diferents tipus i tenen funció d'aïllament, suport i ajuda a les neurones veïnes.

La neurona la podem dividir en tres parts: soma, axó i dendrites.

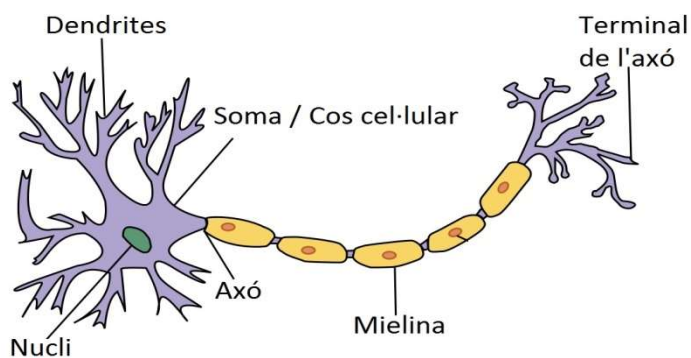


FIGURA 1. Dibuix d'una neurona amb les seves parts. Extret de <https://es.wikipedia.org/wiki/Neurona>.

- El soma o cos cel·lular és la part central esfèrica de la neurona, i és on trobem el nucli i altres orgànuls com el reticle endoplasmàtic, els ribosomes, l'aparell de Golgi o els mitocondris.
- L'axó és una estructura altament especialitzada present únicament a les neurones. Es tracta d'una ramificació de la cèl·lula que va des del soma fins a l'axó terminal. A l'axó no hi trobem ribosomes (orgànuls encarregats de la síntesi proteica), cosa que significa que les proteïnes s'han de sintetitzar al soma i viatjar per l'axó. Tal com es pot veure en la figura 1, generalment els axons estan recoberts d'una substància blanquinosa (aspecte groguenc en la figura) anomenada mielina.

SABIES QUE...?

En biologia és molt freqüent parlar d'axons (amb A) i exons (amb E), que, si bé pronunciats sonen igual, **tenen significats diferents.**

Axó fa referència a una **part de la neurona** molt important en el procés de transmissió d'informació en el sistema nerviós.

Exó és un terme utilitzat en genètica i fa referència a un **segment de DNA codificant dins d'un gen.**

La llargada d'un axó es variable. Alguns fan menys d'1 mm i d'altres poden arribar a fer més d'1 m. L'axó finalitza al botó terminal, que té una composició diferent de les altres parts de l'axó, ja que juga un paper molt important en les *sinapsis*.

- Les dendrites són també ramificacions de la neurona, encara que presenten algunes diferències amb l'axó. Primerament, en una neurona trobem un únic axó, mentre que de dendrites n'hi ha un nombre variable. D'altra banda, les dendrites són *inputs* de la neurona,

punts per on rep estímuls (punts d'entrada d'informació). En canvi, els axons són *outputs*, punts de sortida d'informació.

El conjunt de dendrites d'una neurona s'anomena arbre dendrític, i cada branca d'aquest arbre és una branca dendrítica. La gran varietat de formes i mides d'aquests arbres dendrítics s'utilitza per a classificar els diferents grups de neurones.

La sinapsi

Quan hem parlat de l'axó ja hem fet referència a aquest terme; però, què és una sinapsi? Doncs la sinapsi és un tipus de contacte especialitzat que generalment es produeix entre dues neurones i és el lloc on es fa la transferència d'informació de neurona a neurona. Aquest procés de transferència d'informació és el que s'anomena transmissió sinàptica.

És a dir, tenim una neurona que transmet informació a una altra mitjançant la transmissió sinàptica. La neurona que envia informació és la *neurona presinàptica*, mentre que la que la rep és la *neurona postsinàptica*. L'espai que hi ha entre totes dues és l'espai sinàptic.

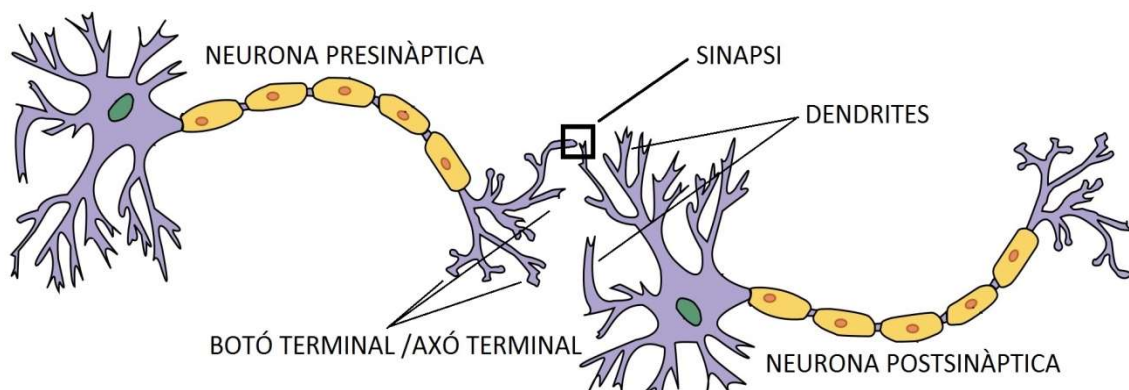


FIGURA 2. Dibuix esquemàtic d'una sinapsi. Imatge original extreta de <https://es.wikipedia.org/wiki/Neurona>.

Ara ja sabem que la informació viatja a través de les neurones mitjançant la transmissió sinàptica; però, què és aquesta informació? Què és el que passa en una sinapsi? Per entendre-ho hem de parlar de *neurotransmissors*. Els neurotransmissors són molècules secretades per la neurona presinàptica i captades per la postsinàptica en una sinapsi. Actualment s'han identificat més de 100 neurotransmissors diferents, i alguns dels més comuns són: glutamat, glicina, acetilcolina, dopamina, adrenalina, noradrenalina, histamina, serotonina, somatostatina, colecistocinina, substància P, etc. Segons en quina regió del sistema nerviós ens trobem, actuen uns neurotransmissors o uns altres. Aquests neurotransmissors viatgen per l'espai sinàptic i s'acaben unint a uns *receptors* específics que hi ha a la neurona postsinàptica (cada neurotransmissor té el seu propi receptor).

Resumint: tenim una neurona presinàptica que envia informació en forma de neurotransmissors a una neurona postsinàptica, que presenta uns receptors específics a la membrana que són els que s'encarreguen de reconèixer aquests neurotransmissors. És important saber que els neurotransmissors NO entren dins de la neurona postsinàptica, sinó que queden units als seus receptors.

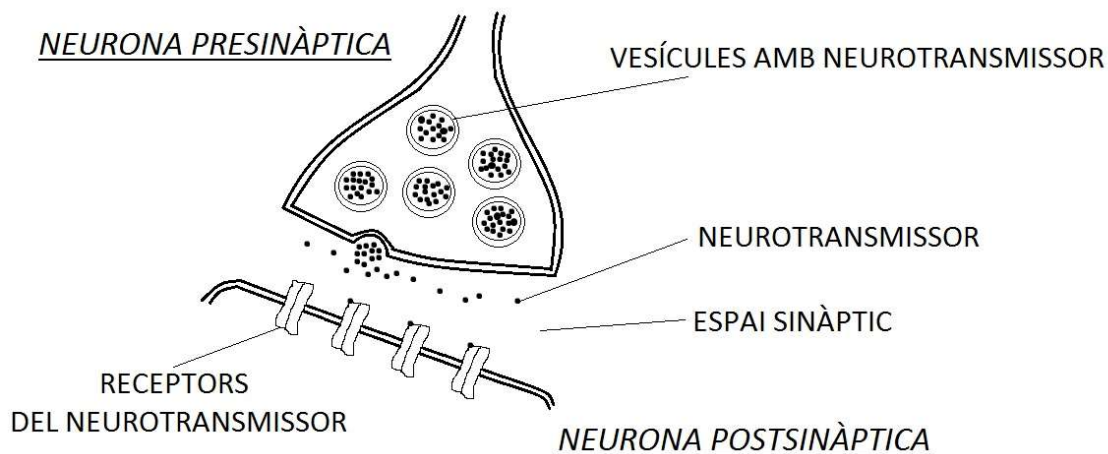


FIGURA 3. Dibuix esquemàtic de la transmissió sinàptica, amb la intervenció dels neurotransmissors i els seus receptors. Figura d'elaboració pròpia.

Com es transmet l'impuls nerviós?

Fins ara hem vist com es transmet la informació d'una neurona a una altra, és a dir, en un punt concret, però el sistema nerviós està format per una gran xarxa de neurones. La informació ha de viatjar de neurona en neurona fins a arribar al seu destí final. Per poder entendre tot aquest procés hem de parlar del *potencial de membrana*.

La neurona, com qualsevol altre cèl·lula, en el seu interior conté un conjunt de molècules carregades: els cations (càrregues positives com el Na⁺ i el K⁺) i els anions (càrregues negatives com el Cl⁻). A l'espai extracel·lular, fora de la cèl·lula, també trobem cations i anions. Si comparem la càrrega neta total de l'interior de la cèl·lula amb el seu exterior, veiem que l'interior de la neurona és més negatiu que l'exterior. Aquesta diferència de potencial elèctric entre l'exterior i l'interior cel·lular és el que hem anomenat abans potencial de membrana. En estat de repòs, la neurona presenta un potencial de membrana aproximat de -65 mV (1 mV = 0,001 V).

Llavors, hem d'entendre la membrana com si fos una pila, amb un pol positiu a la part exterior i un pol negatiu a l'interior.

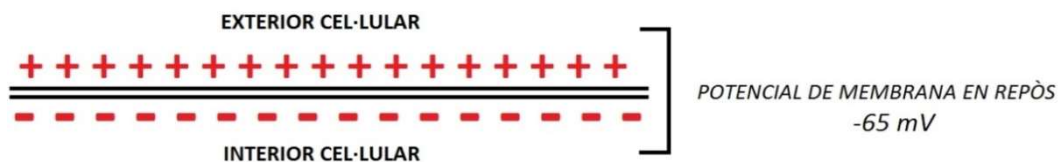


FIGURA 4. Dibuix de la distribució de càrregues en una neurona. Figura d'elaboració pròpia.

Però aquest potencial de membrana no és sempre igual, sinó que pot variar en determinades situacions, com quan es produeixen sinapsis. Quan la neurona presinàptica allibera els neurotransmissors a l'espai sinàptic, aquests s'uneixen als seus receptors específics, i aquesta unió entre el neurotransmissor i el receptor provoca que s'obrin uns canals a la membrana. Quan aquests canals s'obren, el Na⁺ (sodi) extracel·lular entra dins de la neurona, ja que a dins n'hi ha menys que a fora, i com que el sodi són càrregues positives, el potencial de membrana,

que abans era negatiu, canvia i es torna positiu. Aquesta variació de negatiu a positiu s'anomena *despolarització*.

Si l'estímul del senyal nerviós és suficientment fort i la despolarització supera un llindar, s'arriba a l'anomenat *potencial d'acció*, i el que passa és que es crea una mena d'onada de propagació de la despolarització en la neurona postsinàptica, que es genera a l'inici de l'axó i va fins al seu final. Aquest impuls despolaritzant viatja per l'axó de la neurona, i quan arriba al botó terminal s'obren uns altres canals, però aquest cop de calci (Ca^{2+}). El calci entra a l'axó de la neurona a favor de gradient, i aquesta entrada és el senyal que necessita la neurona per a saber que ha d'alliberar neurotransmissor. Així, la neurona que fins ara era postsinàptica es convertirà en presinàptica, ja que forma una sinapsi amb una tercera neurona, que al seu torn formarà una sinapsi amb una altra, i així successivament. D'aquesta manera és com l'impuls nerviós viatja de neurona en neurona, gràcies als neurotransmissors i, sobretot, al flux de càrregues que es produeix en les membranes. En realitat, hem de pensar en l'impuls nerviós com en un corrent elèctric que va saltant de neurona en neurona.

A continuació hi ha un resum de tot el procés de la transmissió de l'impuls nerviós:

1	UNA NEURONA PRESINÀPTICA REP UN IMPULS NERVIÓS I EL SEU AXÓ ALLIBERA NEUROTRANSMISSORS A L'ESPAI SINÀPTIC
2	ELS NEUROTRANSMISSORS S'UNEIXEN A RECEPTORS ESPECÍFICS DE LES DENDRITES DE LA NEURONA POSTSINÀPTICA
3	AQUESTA UNIÓ NEUROTRANSMISSOR-RECEPTOR FA QUE S'OBRIEN UNS CANALS SITUATS A LA MEMBRANA POSTSINÀPTICA
4	ELS CANALS QUE S'OBREN DEIXEN PASSAR SODI (CÀRREGUES POSITIVES) A L'INTERIOR DE LA NEURONA
5	EL SODI ENTRA I FA CANVIAR LA POLARITAT DE LA MEMBRANA POSTSINÀPTICA, QUE PASSA DE NEGATIVA A POSITIVA
6	SI AQUESTS CANVIS EN EL POTENCIAL DE MEMBRANA SÓN SUFICIENTMENT FORTS, ES PRODUÏX EL POTENCIAL D'ACCIÓ
7	EL POTENCIAL D'ACCIÓ S'ORIGINA A L'INICI DE L'AXÓ DE LA NEURONA POSTSINÀPTICA
8	AL LLARG DE L'AXÓ S'OBREN CANALS QUE DEIXEN PASSAR SODI A TRAVÉS SEU I ES DESPOLARITZA (AQUEST PUNT ÉS MOLT IMPORTANT PER ENTENDRE LA SÍNDROME DE DRAVET!)
9	LA DESPOLARITZACIÓ DE L'AXÓ ARRIBA AL BOTÓ TERMINAL I S'OBREN CANALS DE CALCÍ
10	ENTRA CALCÍ AL BOTÓ TERMINAL
11	AQUESTA ENTRADA DE CALCÍ PROVOCA QUE L'AXÓ ALLIBERI NEUROTRANSMISSORS I TORNA A COMENÇAR UN NOU CICLE

Tots els processos que hem vist fins ara en aquestes quatre pàgines són realment una explicació més aviat simple i resumida de com funciona el sistema nerviós (en la realitat hi intervenen molts més participants!). Simple, però suficient per entendre què és el que passa en els pacients amb síndrome de Dravet (SD).

La síndrome de Dravet és una...

Malaltia rara

Per definició, les malalties rares són aquelles patologies que afecten una o menys persones de cada 2.000. És a dir, són rares des d'un punt de vista epidemiològic, ja que no és «normal» trobar-les en la població, però no vol dir que siguin rares des d'un punt de vista més clínic. Per tant, quan sentim a parlar d'una malaltia rara, no hem de pensar que es tracta d'una patologia que té uns símptomes estranys o una causa desconeguda, sinó que és una patologia no tan present en la població com d'altres. L'SD està considerada una malaltia rara, i s'estima que la incidència és d'un entre 20.000 naixements.

De malalties rares que afectin el sistema nerviós, n'hi ha moltes. Algunes són: la malaltia de Charcot-Marie-Tooth, la malaltia de Tay-Sachs, la síndrome de West, la malaltia de Wilson, l'esclerosi lateral amiotròfica, etc.

Canalopatia

Una canalopatia és una patologia causada per una disfunció dels canals iònics o bé per proteïnes reguladores d'aquests canals. Llavors, per què considerem l'SD una canalopatia?

→ Aproximadament el 80% dels pacients presenten una **mutació** en el **gen SCN1A**

Una mutació és un canvi en la seqüència de DNA. De mutacions n'hi ha de diferents tipus i, en el cas de l'SD, la mutació acaba produint una proteïna que no fa la seva funció.

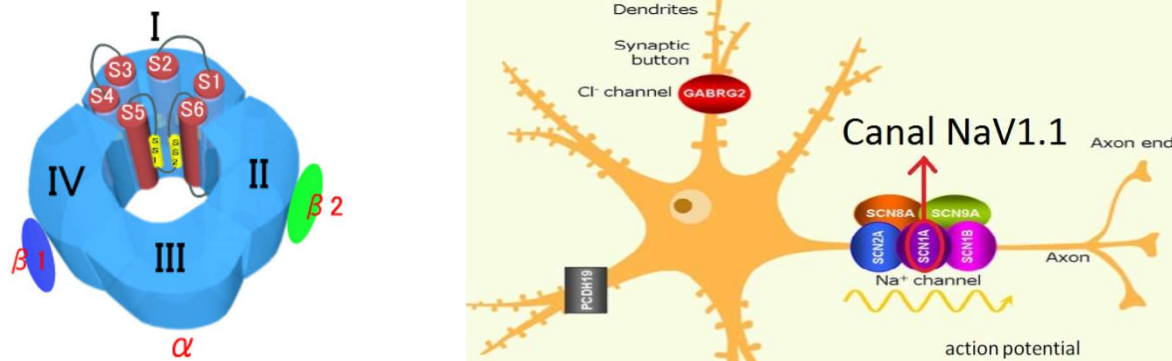
El nostre DNA s'organitza en gens, els quals contenen la informació necessària per produir totes les proteïnes que les nostres cèl·lules necessiten.

El gen SCN1A el trobem al cromosoma 2 i codifica per una proteïna en concret, per un **canal iònic**, el **NaV1.1**. És per aquest motiu que la Síndrome de Dravet és considerada una canalopatia, perquè els pacients presenten una mutació en el gen SCN1A que provoca una disfunció en el canal iònic NaV1.1.

NaV1.1 és un canal iònic dependent de voltatge. Els canals iònics són proteïnes situades a la membrana de la cèl·lula que deixen passar ions a través seu. I en aquest cas en concret, els ions que passen a través de NaV1.1 són de sodi (Na), en resposta a una despolarització de membrana. Si fem memòria del que hem vist unes pàgines enrere, en la transmissió del senyal nerviós era molt important l'entrada de ions positius a la neurona, ja que això era el que feia transmetre el senyal de neurona en neurona. El NaV1.1 és present a les neurones del cervell, en concret en neurones inhibidores, i té un paper molt important en la generació del potencial d'acció (núm. 8 del quadre-resum de la pàgina anterior).

Què passa en els pacients amb síndrome de Dravet? Doncs que tenen mutacions en el gen SCN1A i, per tant, els seus canals NaV1.1 no funcionen correctament. Aquesta errada, que

inicialment és genètica, acaba provocant una mala transmissió dels senyals nerviosos i, en conseqüència, les funcions controlades pel sistema nerviós es veuen alterades. Concretament, el que passa en Dravet és que es produeix una sobreexcitació del sistema nerviós, ja que les neurones que han d'inhibir processos (les afectades) no funcionen bé per culpa de NaV1.1.

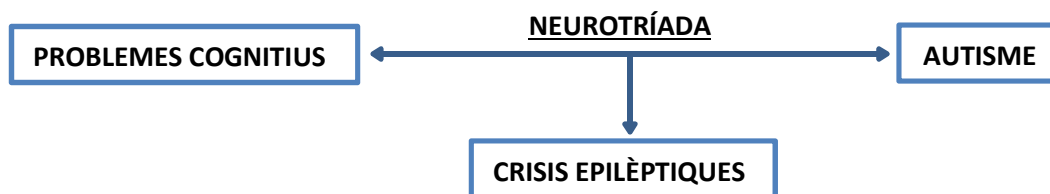


FIGURES 5 i 6. La figura 5 (esquerra) correspon a l'estructura molecular del canal de sodi NaV1.1, on es pot apreciar el porus central per on passen els ions. La figura 6 (dreta) és un esquema d'una neurona on podem observar que NaV1.1 se situa a l'axó. Extrems de material docent de l'assignatura Patologies Neurològiques del Grau en Ciències Biomèdiques de la Facultat de Biologia, UB.

Síntomes, diagnòstic i tractament de la síndrome de Dravet

Síntomes

L'SD, també coneguda com epilèpsia polimorfa o epilèpsia mioclònica severa de la infància (SMEI), és considerada un tipus d'epilèpsia catastròfica en nens. La simptomatologia és variable i va des de les típiques crisis epilèptiques fins a problemes cognitius i trastorns de l'espectre autista (TEA). Aquestes tres afectacions són el que s'anomena *neurotriada*.



Les crisis epilèptiques es produeixen per la sobreexcitació de les neurones del cervell, que fa que s'origini una mena de tempesta elèctrica, ja que hi ha un descontrol de l'impuls nerviós i, per tant, també elèctric. Afecten l'escorça del cervell i per aquest motiu algunes funcions voluntàries (parlar, entendre, memoritzar, moure els músculs) es veuen afectades. Solen ser de curta duració i, just després que es produeixin, les neurones afectades estan com cansades perquè han consumit molta energia. És per això que molts pacients, després d'una crisi, es troben confosos, cansats i amb una certa debilitat en alguna part del cos o amb dificultat per parlar.

De crisis epilèptiques, n'hi ha de diferents tipus i estan molt ben caracteritzades. Primerament, les podem dividir en parcials i generalitzades. Les crisis parcials són les que s'originen en un únic hemisferi cerebral, mentre que les generalitzades es donen simultàniament en els dos hemisferis. Les més habituals en pacients amb Dravet són:

- Crisis tonicoclòniques. Són generalitzades i comencen amb rigidesa en braços i cames (fase tònica) i continuen amb fortes convulsions/sacsejades en braços, cames i cap (fase clònica). Durant aquestes crisis, que duren entre un i tres minuts, es produeix una pèrdua de la consciència. Són habituals en pacients amb Dravet a qualsevol edat.
- Crisis mioclòniques. Es consideren generalitzades i es produeix una alternació ràpida involuntària de contracció i relaxació dels músculs (semblant a la fase clònica d'abans). Normalment, els pacients estan conscients mentre duren.
- Crisis focals (o parcials). Afecten només un hemisferi i la simptomatologia varia en funció de la regió cerebral afectada. Es poden produir contraccions musculars involuntàries, experiències sensitives com al·lucinacions i efectes sobre l'estat d'ànim i el comportament. Si són simples, no es perd la consciència, però si són complexes, sí.
- Crisis d'absència. Són crisis generalitzades en què les persones es queden amb la mirada fixa i sembla que estiguin absents, com si s'haguessin quedat en blanc. Qui les pateix no és conscient del que passa al seu voltant i si se li parla no se n'adona. Solen durar un màxim de deu segons en el cas de les típiques (les atípiques duren més).

En la gran majoria dels casos, aquestes crisis epilèptiques comencen durant el primer any de vida, i les primeres estan relacionades amb l'aparició de febre (canvis de temperatura) i solen ser del tipus tonicoclònica. A vegades, acaben provocant el que s'anomena *status epilepticus*, que són episodis de més de vint minuts de durada i que requereixen atenció mèdica immediata. Més endavant, comencen a aparèixer els altres tipus de crisis.

A partir del segon any de vida ja es comencen a observar símptomes de retard en el desenvolupament cognitiu i psicomotor. En molts casos, s'observen trastorns de l'espectre autista, problemes alimentaris, atàxia (descoordinació dels moviments del cos), problemes de creixement i trastorns de la son. La parla és una de les capacitats més afectades.

Un altre aspecte molt important en Dravet és la *SUDEP*. *SUDEP* (de l'anglès Sudden Unexpected Death in Epilepsy) fa referència a la mort sobtada inesperada en pacients d'epilèpsia. En el cas de Dravet, un 15% de pacients pateixen una mort sobtada. A Espanya, el 2015, van morir cinc nens amb Dravet de manera sobtada i inesperada. Encara que els mecanismes subjacents a la *SUDEP* estan poc estudiats i avui en dia són desconeguts, es creu que és deguda a factors respiratoris, cardíacs i cerebrals.

Diagnòstic

El diagnòstic d'una patologia és un procés important per després poder tractar-la i, si és possible, curar-la. A més, un mal diagnòstic és probable que no només no millori els símptomes, sinó que els empitjori. Per exemple, és freqüent confondre la síndrome de Dravet amb convulsions febrils durant el primer any de vida, i és important fer un bon diagnòstic diferencial perquè el tractament utilitzat en Dravet no està indicat en les convulsions febrils. A més a més, alguns fàrmacs comuns antiepilèptics empitjoren els símptomes en Dravet.

En el cas de l'SD, sembla lògic pensar que, només mirant si el gen SCN1A té una mutació o no, podem decidir si el pacient té Dravet. Però la realitat és una mica més complicada que això, ja que, per començar, hi ha aproximadament un 20% d'afectats que no presenten mutació en aquest gen. D'altra banda, no tots els qui presenten mutació en SCN1A tenen Dravet, sinó que també poden desenvolupar altres patologies com ara migranyes o altres tipus d'epilèpsia. Per tant, podem dir que una mutació en SCN1A no implica desenvolupar la síndrome de Dravet.



FIGURA 7. Imatge que mostra l'espectre de trastorns associats a mutacions al gen SCN1A. Com es pot observar, la síndrome de Dravet és el més sever de tots. Figura d'elaboració pròpia.

És per això que no podem diagnosticar Dravet només mirant el gen, sinó que s'ha de veure el quadre clínic que presenta el pacient, és a dir, ens hem de basar en els símptomes. Hi ha casos més senzills en què el metge pot fer un diagnòstic correcte de la patologia, però també n'hi ha en què els símptomes són més lleugers i llavors s'ha de fer un test genètic que confirmarà si es tracta de Dravet o no.

Alguns dels aspectes que cal tenir en compte en el diagnòstic de la síndrome de Dravet són:

- Edat d'inici de les convulsions.
- Tipus de crisis.
- Freqüència de les crisis.
- Duració de les crisis.
- Aparició d'un altre tipus de crisis diferents de les inicials.

Per tant, un bon diagnòstic de l'SD serà aquell que combini el diagnòstic genètic (mirant el gen SCN1A) i el clínic (basat en els símptomes).

Tractament

L'objectiu del tractament per a l'SD és el control i la reducció de les crisis epilèptiques. Els fàrmacs que s'utilitzen són els anomenats antiepilèptics o anticonvulsius. En la majoria dels casos, el tractament farmacològic no aconsegueix un control complet de les crisis i, per tant, s'intenta buscar l'equilibri entre el control de les convulsions, els efectes dels fàrmacs i la qualitat de vida del pacient. Encara que aquest tractament no curi la malaltia, un major control de les crisis permet millorar la qualitat de vida dels pacients i dels seus familiars.

Com hem dit, alguns dels fàrmacs antiepilèptics més utilitzats poden empitjorar les crisis. A continuació presentem una llista d'alguns dels fàrmacs indicats i contraindicats:

FÀRMACS INDICATS	FÀRMACS CONTRAINDICATS
TOPIRAMAT	CARBAMAZEPINA
STIRIPENTOL	LAMOTRIGINA
VALPROAT	VIGABATRINA
BENZODIAZEPINES	FENITOÏNA

També es poden prendre mesures preventives, com l'ús d'antipirètics (fàrmacs per a combatre la febre) en cas d'infecció, ja que la febre pot provocar l'aparició de les crisis. A més, alguns afectats poden patir crisis en resposta a estímuls visuals (determinats patrons o canvis en la intensitat lumínica ambiental), i per tal d'evitar-ho es poden utilitzar ulleres polaritzades o pegats.

A més del tractament farmacològic, també existeixen tractaments alternatius. Un d'ells és la dieta cetogènica. Aquesta dieta és alta en greixos i baixa en hidrats de carboni, i només pot ser indicada per part d'un metge especialista. També s'ha provat un tractament d'immunoglobulines/anticossos intravenoses i s'han obtingut resultats bons en alguns dels casos.

S'ha de tenir en compte que no només les crisis epilèptiques són el problema entre els pacients de Dravet. Com hem vist, els malalts presenten altres alteracions que també han de ser tractades pels especialistes respectius (neuròlegs, psicòlegs, cardíologs, otorinolaringòlegs, etc.). Per tant, hi ha d'haver una actuació multidisciplinària en el tractament de la síndrome de Dravet.

La Fundació Síndrome de Dravet

En molts casos de malalties rares és important l'acció dels familiars i dels pacients afectats per donar a conèixer la patologia en qüestió, i en conseqüència es creen fundacions, organitzacions o federacions que lluiten per la causa.

A Espanya existeix la Fundació Síndrome de Dravet, amb seu a Madrid, que no només dona visibilitat a la malaltia, sinó que ofereix ajuda a pacients i familiars i, a més, juga un paper molt important en la recerca de la síndrome, ja sigui aconseguint finançament o bé pacients voluntaris per a assajos clínics. També existeixen fundacions de Dravet en altres llocs del món, com Alemanya, els Estats Units, França, Holanda, Itàlia, el Regne Unit, Romania o Suïssa.

Entrevista amb...

ANA MINGORANCE

Porto setze anys buscant una cura per a malalties neurològiques. Sóc doctora en Neurobiologia per la Universitat de Barcelona (2006) i he perseguit la recerca de fàrmacs des d'universitats, empreses farmacèutiques i al costat d'organitzacions de pacients. Fa sis anys que vaig sentir parlar per primera vegada de la síndrome de Dravet a través d'un article en un diari que parlava de la Fundació Síndrome de Dravet. Aquell dia els vaig enviar un correu electrònic i vaig descobrir com era d'important per a les organitzacions de pacients poder comptar amb la col·laboració d'investigadors. Des de llavors he passat una gran part del meu temps buscant millors tractaments per a la síndrome de Dravet i durant tres anys vaig ser la directora de Recerca de la Fundació.

DANIEL BAYONA: Quan va ser la primera vegada que vas sentir a parlar sobre la síndrome de Dravet? Com vas acabar sent directora de Recerca de la Fundació Dravet?

ANA MINGORANCE: L'any 2011 vivia a Bèlgica, on treballava per a una multinacional farmacèutica. Feia ja set anys que havia marxat d'Espanya, i a les nits m'agradava llegir els diaris espanyols en la seva versió digital per veure com anava el país. Un dia vaig veure un article a *El Mundo* sobre un pare i la cerca d'un diagnòstic per al seu fill. L'article explicava que va ser necessari fer moltes voltes fins a trobar el diagnòstic de síndrome de Dravet, i la seva desil·lusió en veure que el diagnòstic no venia acompanyat d'un fàrmac per tractar la malaltia del nen. És la trista realitat de les malalties rares o minoritàries: solament un 5% tenen algun tipus de fàrmac aprovat. Per això aquest pare i una altra desena de pares de nens amb síndrome de Dravet havien creat una fundació.

Aquell dia vaig buscar per Internet l'adreça de correu electrònic d'aquest pare i li vaig enviar un *e-mail*. Li vaig dir que volia ajudar-los. Jo era especialista en la cerca de fàrmacs per a malalties neurològiques, sobretot en epilèpsia (el principal problema de la síndrome de Dravet), coneixia molta gent en aquest camp, parlava idiomes i segur que podria ajudar-los d'alguna manera. Ell em va posar en contacte amb un altre pare, metge de professió, que portava l'àrea de Recerca de la Fundació, i vaig començar a ajudar-los en el meu temps lliure. Al principi van ser dos anys de treball de forma voluntària per a la Fundació durant les nits, els caps de setmana i les vacances. Em va fer veure que, com a investigadora, podia fer molt més fora de l'empresa per a la qual treballava que a dins. I a finals de 2013 vaig deixar la farmacèutica i vaig crear la meua pròpia empresa a Espanya a través de la qual poder treballar directament amb la Fundació i en altres projectes. Entre 2014 i 2016 vaig ser la directora de Recerca de la Fundació.

DB: En què consistia el teu treball com a directora de Recerca?

AM: La meua missió era buscar la cura de la síndrome de Dravet. Per fer això cal entendre que en qualsevol camp de la medicina fa falta molta gent per poder trobar una cura. Una part es deu al fet que molts projectes fracassen; per això fa falta arrencar-ne molts perquè algun arribi a la meta. I una altra part es deu a la complexitat del procés, des d'investigadors bàsics a especialistes

en comportament animal, químics, metges, especialistes d'assajos clínics... Per curar la síndrome de Dravet feia falta crear un gran equip.

El primer que vaig fer quan vaig començar a col·laborar amb la Fundació va ser analitzar l'estat en què es trobava la recerca en la síndrome de Dravet, per poder identificar les barreres a les quals s'enfrontaven els investigadors que buscaven una cura i els possibles incentius que farien que més investigadors se sumessin a aquesta cerca. D'aquest estudi inicial, per exemple, va sorgir el projecte de crear ratolins modificats genèticament perquè tinguessin la síndrome de Dravet i repartir-los sense restriccions a científics de tot el món.

Basant-me en aquesta anàlisi i amb aquest full de ruta, vaig seleccionar una sèrie de projectes en els quals havíem d'invertir directament els nostres recursos i que se centraven en aquells temes que són molt importants per al pacient, però no atractius per a investigadors o empreses, com és identificar si hi ha algun fàrmac ja aprovat per a una altra malaltia que estigués disponible a les farmàcies i que pogués servir també per a la síndrome de Dravet.

Més enllà dels projectes en els quals vam invertir directament i facilitar que hi hagués molts més grups treballant en la síndrome de Dravet, com vam fer amb els ratolins Dravet, gran part del meu temps anava dedicat a fer créixer la nostra xarxa de contactes i col·laboradors de manera que estiguéssim sempre al corrent de tot el que ocorria entorn de la síndrome de Dravet. Vam organitzar dos congressos europeus sobre la síndrome, i érem presents en les grans conferències del sector per tancar col·laboracions amb les principals empreses i amb els investigadors. Això ens va permetre facilitar l'arribada d'assajos clínics a Espanya, que és una de les prioritats de la Fundació perquè permet que les famílies espanyoles tinguin accés als fàrmacs anys abans que siguin aprovats.

En resum, en el meu treball de directora de Recerca jo era responsable d'aquesta estratègia a llarg termini: de decidir els projectes als quals dedicar el nostre temps i recursos, de crear una xarxa de contactes i de treball al voltant de la síndrome de Dravet i de facilitar l'elecció d'hospitals espanyols per a assajos clínics, de manera que no solament hi hagués més projectes, sinó que, des que arribessin a la fase d'assajos clínics, els afectats espanyols se'n poguessin beneficiar directament.

DB: A la pàgina web de la Fundació es parla de tres objectius de recerca: millorar el diagnòstic, trobar un fàrmac amb eficàcia en el menor temps possible i buscar la cura. Comencem pel diagnòstic. Actualment, la Fundació ofereix la possibilitat de fer un test genètic en què s'estudien uns 425 gens. Per què es miren tants gens si sabem que la majoria de casos (80%) d'SD estan causats per solament un en concret (el gen SCN1A)?

AM: Des de 2011, la Fundació, en col·laboració amb l'institut de genètica INGEMM de l'Hospital de La Paz de Madrid, ofereix un test genètic gratuït a aquells pacients que tinguin un quadre clínic (una simptomatologia) consistent en possible síndrome de Dravet. Els metges fan molt bon treball, però aquesta síndrome s'assembla molt a d'altres, amb la qual cosa més o menys la meitat dels pacients que ens arribaven tenien efectivament mutacions en el gen SCN1A. I això ens deixava amb la dolorosa realitat de l'altre 50%: centenars de nens amb malalties molt severes, amb pares molt preocupats, als quals solament podíem dir que no tenia mutacions en

SCN1A. Necessitàvem donar-los una resposta millor. Per això fa un any vam decidir fer el panell de 425 gens, que inclou tots els gens coneguts que causen epilèpsia, per poder diagnosticar en un sol test no solament la síndrome de Dravet, ja que el SCN1A està inclòs en el panell, sinó també aquest altre 50% dels casos, que són centenars de gens als quals fins llavors no podíem donar resposta.

DB: Hi ha un 20% d'afectats que no presenten mutació en SCN1A. On es troba el problema d'aquests pacients?

AM: Tots els casos de síndrome de Dravet, que tenen per definició epilèpsia resistent a medicaments sensible a la febre, retard cognitiu, problemes del comportament i motors, resulten de problemes genètics. En els casos en els quals el gen SCN1A no és el culpable, el problema sol ser un altre gen lligat a l'epilèpsia; per això vam fer el panell. De vegades no s'arriba a trobar el gen perquè, en no haver-se descrit com a causa d'epilèpsia, no està inclòs en els panells.

DB: Tornant a l'objectiu inicial... Què és el que cal millorar en el diagnòstic d'SD?

AM: Pensem que avui dia la síndrome de Dravet és més coneguda i els neuròlegs demanen el test genètic per a la majoria dels casos. La barrera principal són els adults. Pacients que quan es va començar a entendre millor aquesta síndrome i es va descobrir el gen ja no eren nens. La majoria d'aquells casos que van créixer quan gairebé no es diagnosticava la síndrome segueixen sense diagnòstic. Hi ha esforços puntuals per part de metges per revisar pacients adults, fer-los el test genètic i veure quin percentatge podria ser síndrome de Dravet. Però la Fundació encara no està fent res en aquest sentit. El que sí que fa és donar-la a conèixer perquè o bé la família de pacients adults o bé els seus metges es plantegin la possibilitat que sigui un cas de síndrome de Dravet i facin el test genètic.

Espanya ha de millorar l'accés al test genètic per als casos primerencs, ja que identificar el gen SCN1A des que la malaltia debuta permet estar més ben preparat de cara al futur i poder anticipar els problemes cognitius, de comportament i motors que previsiblement apareixeran. En molts hospitals no fan el test fins que el nen no ha crescut i tots aquests símptomes han aparegut, i el risc és que, durant aquests anys, el tractament per a l'epilèpsia que li estiguin administrant sigui un dels contraindicats, que empitjoren la malaltia. En altres hospitals simplement no paguen per a això i els pares han de buscar laboratoris privats. És sens dubte una gran tasca pendent per a la sanitat pública.

DB: El pas següent després del diagnòstic és el tractament, i l'SD és el que es diu un cas d'epilèpsia farmacoresistent. Sabem que alguns dels fàrmacs antiepilèptics més comuns empitjoren la malaltia, però n'hi ha uns altres que s'utilitzen per a tractar els símptomes. Llavors... què significa que sigui farmacoresistent?

AM: Fa cent anys es va descobrir el primer fàrmac per a l'epilèpsia, el bromur. Ja aleshores van veure que en un terç de les persones amb epilèpsia no funcionava; en els altres dos terços, sí. Un segle després i una trentena de fàrmacs aprovats després, l'observació és la mateixa: hi ha entorn d'un 30% de les epilèpsies que per alguna raó no arriben a ser controlades al 100% amb cap fàrmac. L'epilèpsia que presenta la síndrome de Dravet és una d'aquestes, les resistents a fàrmacs o farmacoresistent.

En els protocols mèdics, un pacient presenta epilèpsia farmacoresistent des que es proven en ell dos fàrmacs antiepilèptics diferents i no li funcionen. Perquè sabem que els que responen ho fan a gairebé tots els fàrmacs; per tant, no és gaire important quin es provi primer. I els que no responen no ho fan a cap.

En el cas de la síndrome de Dravet, amb els tractaments els pacients experimenten una reducció parcial de crisis epilèptiques, per això tots estan medicats, generalment amb combinacions de tres o quatre fàrmacs diferents. Són tractaments simptomàtics, que no tracten la causa de la malaltia i que tenen efectes secundaris considerables. Tot i així, és de vital importància intentar reduir el nombre i la freqüència de crisis epilèptiques, ja que un 15% de les persones amb síndrome de Dravet es moren per complicacions durant la crisi.

DB: Quines línies de recerca hi ha actualment respecte al tractament?

AM: Hi ha dos assajos clínics de tractaments simptomàtics per a la síndrome de Dravet. Tots dos han inclòs hospitals espanyols i hi han pogut participar nens espanyols (els assajos de la síndrome de Dravet són solament fins als 18 anys d'edat). Tots dos tractaments busquen poder aportar als pacients una disminució en el nombre de crisis epilèptiques major que el que s'aconsegueix actualment amb combinacions d'altres fàrmacs.

A més, existeixen diversos fàrmacs en desenvolupament que busquen tractar directament la malaltia, no solament un símptoma. Aquests fàrmacs experimentals encara no s'han provat en assajos clínics, i són els que la comunitat de pacients i les seves famílies esperen amb més anhel. Per exemple, hi ha un fàrmac que busca augmentar la funció de la còpia del gen SCN1A que els pacients tenen sense mutar, perquè pugui compensar per la còpia del gen que els pacients tenen mutada i, per tant, no funcional.

Jo els anomeno tractaments de primera generació (simptomàtics) i de segona generació (tracten la malaltia). La síndrome de Dravet té un fàrmac de primera generació al mercat i dos més en assajos clínics. I l'onada següent és la dels de segona generació, que arribaran a assajos clínics d'aquí a un i tres anys.

DB: Com en moltes altres patologies, s'ha creat un model animal de ratolí amb mutacions en SCN1A, és a dir, ratolins amb Dravet. De quina manera ha ajudat o pot ajudar aquest fet?

AM: Quan vaig començar a treballar en la síndrome de Dravet, vaig parlar amb molts investigadors i amb moltes empreses. Els preguntava pel seu interès a investigar aquesta malaltia i què els faria falta, o què els impedia treballar-hi. La resposta majoritària va ser també una sorpresa. Hi havia diversos laboratoris que ja havien fet ratolins transgènics en els quals una de les dues còpies del gen SCN1A era absent o mutada, com ocorre en els pacients amb síndrome de Dravet. Poder treballar amb el model animal d'una malaltia és crític perquè els científics puguin entendre-la i provar tractaments. Però en la síndrome de Dravet, els investigadors que havien fet ratolins transgènics no els compartien, de manera que existia un petit monopoli en el qual molt poca gent podia treballar-hi, tret que invertissin molts diners i diversos anys a generar ells mateixos el seu propi ratolí. La conseqüència és que molt pocs grups treballaven en la síndrome de Dravet, en detriment dels pacients que esperen una cura.

Per això vaig identificar com a prioritat que fóssim nosaltres, des de la Fundació, els qui féssim els nostres propis ratolins i els poséssim a l'abast de tota la comunitat científica. Vam invertir-hi anys i molts milers d'euros i, gràcies a aquest treball, des de 2015 ja no existeix aquesta barrera per treballar amb la síndrome de Dravet. Hem enviat els nostres ratolins a dotzenes de laboratoris i calculem que aquests grups invertiran uns cinc milions d'euros a estudiar la síndrome de Dravet, de manera que hem pogut fer que es mobilitzi una gran quantitat de fons cap a ella. També existeixen ja dues empreses farmacèutiques que estan buscant tractaments gràcies al fet que els nostres ratolins estaven disponibles. Sense aquests ratolins haurien triat treballar en una altra malaltia.

Per això és important diferenciar entre que s'hagi fet un model animal de la malaltia i que aquest estigui disponible per a la comunitat científica o no. Quan vaig començar a treballar en la Fundació hi havia sis colònies de ratolins amb síndrome de Dravet generades per tres laboratoris d'universitats, però eren un monopoli. El problema en Dravet era d'accés a un recurs que és el pilar essencial de la recerca biomèdica, no que no existís. La nostra contribució no va ser fer el primer ratolí amb síndrome de Dravet, sinó el primer d'accés obert, i gràcies a això existeixen avui tots aquests projectes, aquests fons invertits i uns projectes en empreses farmacèutiques que d'una altra manera no existirien.

DB: Pel que fa a la cura de l'SD, seria viable l'ús de teràpia gènica?

AM: Com que és una malaltia causada per un sol gen i el gen és conegut, la síndrome de Dravet és candidata a la teràpia gènica.

DB: Quines opcions alternatives a la teràpia gènica existeixen per a la cura d'SD?

AM: La causa de la majoria dels casos de síndrome de Dravet és una mutació espontània en una de les dues còpies del gen SCN1A que tots portem, una de procedència paterna i una altra de materna. El que sol ocórrer és que o bé l'espermatozoide o bé l'òvul van introduir una lletra incorrecta en copiar aquest gen i van crear un embrió que té una còpia del gen mutada. La conseqüència per a la persona que neix és que en el seu cervell les neurones encarregades de frenar els impulsos nerviosos funcionen a mig gas i el cervell es comporta com un cotxe sense frens. Hi ha diverses formes d'intentar tractar la causa de la malaltia i totes són les que corregeixen el problema genètic; per tant, poden evitar aquest error de frenada.

Si entenem com a teràpia gènica aquella que utilitza gens a manera de fàrmac, en la síndrome de Dravet consistiria a aportar al cervell dels pacients una tercera còpia del gen, de manera que tinguin dues còpies funcionals (a més de la que està mutada) i retorni la funcionalitat completa a les neurones de frenada.

A més de la teràpia gènica, hi ha un altre tipus d'estratègies que actuen sobre els gens del pacient. Per exemple, fàrmacs que facin que la còpia bona del gen SCN1A ara sigui més eficaç i compensi per l'altra, o que la còpia mutada pugui funcionar com si fos normal (ja n'existeix un en assajos clínics). Per tant, més enllà de la teràpia gènica, hi hauria diverses classes possibles de tractaments per a curar la síndrome de Dravet: els que actuen sobre la causa genètica de la malaltia.

Dit això, cal anar amb compte a usar la paraula «cura». Com a meta inspiracional és molt bonic parlar-ne, però cal ser conscient que en les malalties de desenvolupament, com la síndrome de Dravet, no serà possible donar completament la volta al rellotge. Per exemple, un pacient que sigui adult o hagi arribat a una certa edat i que com a conseqüència de la síndrome de Dravet tingui un retard cognitiu sever, no podrà, com a resultat d'un tractament, començar a funcionar com una persona que mai no ha tingut aquesta malaltia. El que busquem quan parlem d'una cura és frenar el dany que causa la malaltia, de manera que en la síndrome de Dravet es parin les crisis epilèptiques, el comportament millori o es normalitzi i, sobretot, augmenti la capacitat d'adquirir nous coneixements. Aquest és l'escenari ideal que busquem amb una cura, que en el nostre cas seria recuperar la funcionalitat del gen afectat o compensar la seva falta aportant una nova còpia del gen. En un pacient molt jove, en el qual solament s'ha manifestat l'epilèpsia, la teràpia gènica (la cura) sí que tindria el potencial de frenar l'epilèpsia i prevenir l'aparició dels altres problemes associats a la síndrome. Seria el més proper al que tots entenem com a cura.

DB: Per què l'estudi de l'SD ens pot servir com a model per a altres patologies?

AM: Molts casos de malalties rares són petits exemples de malalties més comunes. Per exemple, hi ha moltes persones amb diabetis o Alzheimer, i quan els científics troben un grup de gent que desenvolupa alguna d'aquestes malalties per una fallada genètica, l'estudien perquè dona pistes sobre la malaltia comuna. En el cas de la síndrome de Dravet, ens permet entendre millor com es produeix l'epilèpsia i com funcionen els circuits neuronals d'aprenentatge i memòria.

DB: Quins grups de recerca de Dravet podem trobar actualment a Espanya?

AM: Estic segura que a la Fundació no els coneixem tots. Nosaltres hem treballat amb uns quants grups nacionals durant aquests anys, però la major part de la recerca en la síndrome de Dravet té lloc fora d'Espanya. Per citar-te'n alguns dels que han treballat d'una manera més directa amb nosaltres, destacaria el grup de l'INGEMM, a Madrid, sota la direcció del Dr. Pablo Lapunzina, que ens ha ajudat a identificar centenars de casos de Dravet; el grup de la Universitat de Barcelona que dirigeix el Dr. Antonio Felipe, que en col·laboració amb el del Dr. Antonio Ferrer de la Universitat Miguel Hernández d'Elx ens ha ajudat a buscar fàrmacs ja aprovats que poguessin funcionar en la síndrome de Dravet; el grup de la Universitat Complutense de Madrid, dirigit pel Dr. Javier Fernández, que va realitzar un estudi en nens per mirar un possible factor inflamatori, i el grup del CIMA de Navarra, dirigit per Rubén Hernández, que busca la cura a través de la teràpia gènica.

DB: Afecta d'alguna manera en la recerca el fet que es tracti d'una malaltia rara?

AM: Per descomptat. Alguna cosa que tenen en comú totes les malalties rares és que hi ha menys grups de recerca, molts menys fons públics (és difícil argumentar la importància d'aquestes malalties enfront del càncer, per exemple) i, en general, molt poc coneixement.

El costat positiu es troba en la recerca de les empreses privades, ja que l'Agència Europea del Medicament i la seva equivalent nord-americana han creat una sèrie d'incentius fiscals i de període d'exclusivitat de mercat que beneficien aquelles empreses que desenvolupin un fàrmac per a una malaltia rara. Aquests medicaments es coneixen també com a «fàrmacs orfes», atès que les malalties rares solen estar òrfenes de fàrmacs que les tractin. Gràcies a aquests

avantatges, que no es donen quan es tracta de medicines per a malalties comunes, ara per ara hi ha un boom de programes en desenvolupament per a dissenyar tractaments per a malalties rares. O dit d'una altra manera: les malalties rares s'han posat de moda per a la indústria farmacèutica, i mai al llarg de la història ha hagut un moment tan bo en la recerca (privada) d'aquestes malalties com avui dia.

DB: Per acabar, creus que serà possible curar la síndrome de Dravet d'aquí a uns anys?

AM: Si diem «cura» als tractaments que corregeixen el problema genètic, la meua opinió és que trigarà més d'alguns anys.

Ara mateix estem immersos en els fàrmacs de primera generació per a la síndrome de Dravet, els simptomàtics. N'hi ha un d'aprobat i diversos en assajos clínics. Per tant, en els dos o tres anys que vénen el que esperem és que siguin aprovats i tinguem accés a millors tractaments simptomàtics. Després arriben els fàrmacs que ataquen la causa de la malaltia (no els símptomes), però que no ho fan d'una manera permanent. Són els de segona generació, i la seva eficàcia s'espera que sigui visible en diversos aspectes de la malaltia, inclosos els problemes cognitius, no solament en les crisis, però no representen una cura. En els propers cinc anys veurem diversos assajos clínics d'aquesta mena i esperem també que les primeres aprovacions.

La veritable cura, la teràpia gènica, està tan sols començant en els laboratoris de recerca de les universitats. Sent optimistes, els faran falta almenys cinc anys per a començar assajos clínics, i no és una tasca fàcil. A penes hi ha fàrmacs de teràpia gènica aprovats al món, i em refereixo a qualsevol malaltia. És el gran repte de la medicina. Per tant, estem parlant d'almenys una dècada fins a aconseguir una teràpia gènica que funcioni. Per a llavors esperem que els fàrmacs de segona generació ens hagin permès fer de la síndrome de Dravet una malaltia molt més lleugera i més suportable.



ANA MINGORANCE

VERÓNICA RIVERO

Tinc 39 anys i sóc de Valladolid. Vaig començar aquesta tesi doctoral fa poc més de quatre anys, després d'haver dedicat la meua vida a estudiar diferents àmbits i branques de la ciència i de treballar-hi. La meua gran passió sempre havia estat la medicina i la fisiopatologia, però després d'estudiar Ciències Químiques, un cicle superior de Tècnic de Laboratori de Diagnòstic Clínic, i de treballar diversos anys al servei d'urgències d'un hospital, vaig descobrir que, a més, m'apassiona la bioquímica i la biologia molecular i cel·lular. Així que, després de llicenciar-me en Bioquímica, uns mesos de recerca en Medicina Mediambiental en el Karolinska Institutet d'Estocolm, un màster de Bioenginyeria en Toxicologia i Farmacologia Aplicada i un any i mig més treballant en recerca biològica per a la cosmocèutica, em vaig embarcar en l'aventura de la tesi doctoral en la síndrome de Dravet, en la qual he pogut unir la meua passió per la medicina i per la bioquímica.

DB: Quan va ser la primera vegada que vas sentir a parlar sobre la síndrome de Dravet?

VR: Va ser quan el Dr. Antonio Felipe, del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la UB, l'investigador principal d'aquest projecte i un dels meus directors de tesi, me'n va parlar. El projecte s'havia de realitzar de forma conjunta amb el laboratori del Dr. Antonio Ferrer Montiel de l'Institut de Biologia Molecular i Cel·lular de la UMH (Elx), que acabava de comprar la plataforma automatitzada de *patch-clamp*. Jo treballava a la UMH, i em vaig assabentar de la possibilitat de sol·licitar el lloc predoctoral per a l'estudi d'una malaltia rara en nens. I quan vaig aprofundir en la síndrome de Dravet em va fascinar la idea de lluitar pel somni d'una cura.

DB: En què consisteix la teua tesi doctoral?

VR: Ha estat la posada a punt d'una plataforma automatitzada de *patch-clamp* per a mesurar la funcionalitat de canals iònics i poder-hi realitzar cribratges d'alt rendiment de biblioteques de compostos, per buscar agonistes o antagonistes d'aquests canals. En concret, per a Dravet, ens hem focalitzat en la cerca de fàrmacs que ja siguin al mercat o que s'hagin quedat sense comercialitzar, però que siguin segurs, i puguin servir per a atacar el problema base d'aquesta síndrome, que és la pèrdua de funció d'un canal de sodi dependent de voltatge de neurones inhibidores de l'hipocamp i el cerebel.

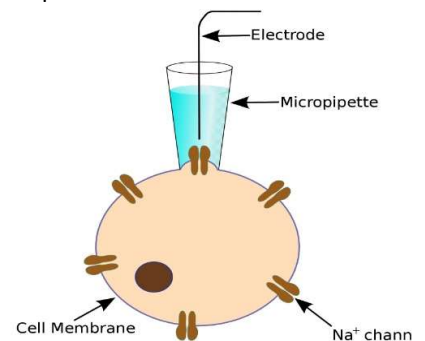
DB: Com l'has duta a terme?

VR: Abans que un fàrmac surti al mercat, ha de passar per molts passos. Sovint, per arribar a la selecció d'un candidat que entri a assaig clínic, es comença amb cribratges massius de milers de compostos. Aquesta part es fa en cèl·lules transgèniques que expressen la proteïna que volem estudiar. Fins que no se selecciona un nombre reduït d'aquests compostos, tres o quatre habitualment, i s'han fet tots els passos *in vitro*, no comencen els assajos amb animals.

QUÈ ÉS EL PATCH-CLAMP?

El *patch-clamp* (pinçament de membrana) és una tècnica de registre electrofisiològic d'un sol canal de la cèl·lula o bé de tota.

S'injecta una micropipeta amb microelèctrodes a la membrana de la cèl·lula i es fa com un segell, i després es mesura el corrent elèctric.



Imatge extreta de

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

DB: Quins resultats has obtingut?

VR: Durant els anys en què el projecte ha pogut estar en actiu, no hem aconseguit seleccionar cap compost candidat per a seguir les proves en animals. La posada a punt del mètode ha estat llarga i laboriosa, i solament s'ha pogut fer cribratge d'una biblioteca de 800 compostos. Però això és comú en ciència; la tasca més àrdua és la posada a punt; després tot avança més de pressa. A més, hi ha molta informació que encara no s'ha pogut estudiar, així que queda molt treball a fer.

DB: Per tant, quines conclusions en pots treure?

VR: Bé, aquesta tesi és una mica especial; és de les que anomenem tesis experimentals, així que, com a conclusió, diria que s'ha demostrat que la tècnica és vàlida per al propòsit inicial i que, encara que no hàgim arribat a cap resultat concret, s'han posat les bases per a seguir utilitzant aquest mètode com a *drug discovery* (descobriments de fàrmacs) per Dravet i altres malalties sense cura coneguda.

DB: Resulta curiós que en el cas de la síndrome de Dravet sapiguem quin és el problema i on se situa, però que de moment no s'hagi trobat una molècula o un fàrmac eficaç. A què creus que es deu aquest fet?

VR: Es deu a diversos motius. El primer i més important és que no fa gaire que es coneix aquesta síndrome i la seva etiologia genètica. El 1978, la doctora en Medicina Charlotte Dravet va començar a parlar de l'epilèpsia mioclònica severa de la infància (SMEI); el 1987 es van unificar en la síndrome de Dravet un grup d'epilèpsies farmacoresistents i que produïen dany cognitiu, però fins al 2001 no es va descobrir que, a diferència d'altres epilèpsies degudes a sobreactivació de canals de sodi, Dravet es produeix per sobreexcitació en un 80% dels casos, per falta d'inhibició o per mutacions amb pèrdua de funció en un canal de sodi de neurones inhibidores. Quinze anys, en ciència, és molt poc temps.

Un altre motiu és la pròpia etiologia genètica de la malaltia. La majoria de malalties genètiques es deuen a una única mutació en un gen determinat, que porta a una malaltia dominant (una còpia heretada errònia, que és la que s'expressa) o recessiva (s'expressarà la còpia sana; o bé les dues còpies heretades són errònies quan es pateix la malaltia) que pot ser pal·liada aportant des de l'exterior aquesta proteïna no funcional. La síndrome de Dravet és una malaltia haploinsuficient, és a dir, una de les còpies que rebem dels nostres pares és errònia, però necessitem que s'expressin les dues còpies per tenir suficients canals de sodi. Avui dia es coneixen 800 mutacions diferents en la subunitat alfa del canal de sodi 1.1 (Nav1.1) que causen Dravet i, com he dit abans, aquestes són solament el 80% dels casos de Dravet, ja que hi ha un altre 20% causat per una mutació en altres gens, com el de la subunitat auxiliar del canal. És molt difícil buscar un fàrmac que recompongui les proteïnes no funcionals, ja que són degudes a moltes mutacions diferents. Quina triem?

A més, a poc a poc es va sabent més de la malaltia i, mitjançant estudis de mostres de pacients per seqüenciació massiva en *arrays*, s'ha vist que hi ha bastants gens i/o proteïnes adjacents o modificadors afectats, a més del gen causant principal, la qual cosa complicarà encara més el fet de trobar un sol fàrmac definitiu.

Atesa l'heterogeneïtat genètica de la malaltia, en la meua tesi prenem la determinació d'anar a buscar activadors d'aquest 50% dels canals de sodi 1.1 que funcionen (l'altre 50% són els que estan mutats), que estaran presents en almenys el 80% dels nens Dravet.

Si a tot això hi sumem la complexitat dels canals de sodi, ja que la seva cinètica és molt ràpida i no hi ha cap fàrmac conegut que actuï augmentant-ne l'activitat, tot el que coneixem són neurotoxines, la majoria letals, com per exemple la batracotoxina, molècula tòxica de la pell d'una espècie de granota. En canvi, sí que hi ha fàrmacs que actuen bloquejant canals de sodi tot disminuint el corrent iònic, com per exemple alguns anestèsics locals.

DB: Quan acabis la tesi, seguiràs investigant sobre la síndrome de Dravet?

VR: Ara mateix el projecte ja ha finalitzat, i estic escrivint el manuscrit de la tesi doctoral, que espero poder presentar i defensar en uns mesos. He dedicat quatre anys de la meua vida a estudiar, conèixer i divulgar què és la síndrome de Dravet, i hauria estat una bonica continuació de la meua tesi seguir perseguint aquest somni d'una cura per a Dravet. Però és una malaltia rara, el finançament no sempre és fàcil d'aconseguir i de moment el meu projecte no continuarà, encara que hi ha altres projectes en actiu en altres grups amb els quals col·laboraré sempre que pugui.

DB: Per acabar, quina valoració fas de la teua experiència en aquests anys de doctorat treballant amb Dravet?

VR: Ha estat una experiència increïble. Realitzar un doctorat en Ciències Experimentals sempre és una experiència enriquidora, ja que aprens a treballar dur i a resoldre problemes, entre moltes altres coses. Un doctorat en Dravet, a més, m'ha donat moltíssimes emocions contraposades. Dies de frustració absoluta i dies d'una alegria indescriptible, però sempre amb la motivació principal, que són els nens Dravet i les seves famílies. Treballar per a la Fundació m'ha permès estar-hi en contacte i per a mi, que sóc molt clínica i el meu objectiu final és millorar la qualitat de vida de les persones, era la il·lusió que em feia continuar fins i tot en els dies dolents.



VERÓNICA RIVERO

IGNACIO CARRERA

Vaig néixer a Madrid, estic casat i tinc dues filles: Carmen, de 6 anys, i Eva, de 4 anys. La meua formació és la de llicenciat en Periodisme per la Universitat Complutense de Madrid, diplomant en Ciències Empresarials per la mateixa universitat i màster en Gestió Comercial i Màrqueting per ESIC. A dia d'avui la meua professió és la d'assessor fiscal a l'empresa Orfico SL, i també presideixo la Fundació Síndrome de Dravet. La meua relació amb la síndrome de Dravet comença l'any 2014, quan la diagnostiquen a la meua filla Eva. Al cap de poques setmanes em vaig oferir voluntari per portar la comptabilitat i l'assessorament fiscal i laboral de la Fundació, per descomptat d'una manera gratuïta, ja que per la meua formació aquesta és la millor manera que jo tinc d'ajudar a curar la meua filla, estalviant costos a la Fundació perquè els ingressos es destinin al que s'han de destinar: buscar la cura de la malaltia. El maig de l'any 2015 em converteixo en patró de la Fundació i el juliol de 2016 passo a ser-ne el president.

DB: Quan i com es va diagnosticar la síndrome de Dravet a la teua filla?

IC: A la meua filla li diagnostiquen la síndrome de Dravet el 26 de febrer de 2014. Hi ha dates que no s'obliden, i aquesta n'és una. El 20 de gener de 2013 va patir la seva primera convulsió. Després d'això se li va diagnosticar epilèpsia. Va tenir quatre crisis més fins que el setembre de 2013 va patir un estatus epilèptic que va posar la seva neuròloga sobre la pista de la síndrome de Dravet. Gràcies a això, li van fer un test genètic a l'INGEMM de l'Hospital La Paz de Madrid finançat per la Fundació Síndrome de Dravet. Uns mesos després ens van donar el resultat i va ser positiu, una mutació en el gen SCN1A.

DB: Com ha estat l'evolució de la teua filla, des que se li va diagnosticar Dravet fins ara?

IC: L'evolució de l'Eva des de l'any 2014, que és quan la diagnostiquen de manera inequívoca, fins ara, és conforme amb els símptomes de la malaltia. En aquests moments segueix patint crisis epilèptiques sense control. A dia d'avui té unes sis crisis al mes, i les pot tenir a qualsevol moment del dia. Però no són l'únic problema que té. N'hi ha més.

Amb quatre anys i mig, continua tenint un caminar molt inestable, la qual cosa li provoca múltiples caigudes, sobretot quan corre. També té problemes a l'hora de pujar o baixar escales. Es cansa amb facilitat en caminar, per això quan sortim hem de portar la cadira de passeig perquè hi pugui anar. Té molts problemes amb el son. Es desperta de matinada i després no s'adorm en tota la nit, o ho fa en qualsevol moment durant hores, cosa que li altera els bioritmes normals.

Té problemes de llenguatge. La seva evolució no és la d'un nen de la seva edat, sinó que les seves frases solen ser de cinc o sis paraules com a molt, quan ja hauria d'emprar-ne més i ser capaç de seguir una conversa. Expressa poc pensament propi i pateix retard maduratiu. Té problemes per relacionar-se amb altres nens de la seva edat, amb els de la seva classe, amb els veïns i fins i tot amb la seva germana. Gairebé no juga amb altres nens i roman aïllada.

DB: Explica'ns una mica com és el dia a dia de la teua filla.

IC: La meua filla Eva fa una vida al més normal possible. Com la resta dels nens de la seva edat, va a col·legi. De moment va a un col·legi normal amb suports. L'ajuden amb classes de motricitat fina o logopèdia. A més de les teràpies del col·legi, tres dies per setmana té teràpies a les tardes:

els dimarts, de psicomotricitat en un centre de la Comunitat de Madrid; els dimecres, ve una fisioterapeuta a casa, i els dijous també fisioteràpia al centre de la Comunitat de Madrid.

Els caps de setmana els passem a casa. Amb ella és difícil fer plans fora de casa més enllà de baixar a jugar als gronxadors. Es cansa molt quan camina i sempre cal anar amb el carret, s'adorm en qualsevol moment, la malaltia li afecta el comportament... Això fa que sigui molt difícil sortir a menjar, anar al cinema, fer una excursió pel camp o fer una mica de turisme. A més, sempre existeix la por de patir una crisi i haver de sortir corrents.

El primer dia que vam portar l'Eva al cinema, quan vam sortir vàrem anar a sopar la meua dona, l'Eva, la nostra altra filla i jo. No havíem demanat encara la beguda quan va patir una crisi i vam haver de marxar. Per aquest motiu, molts pares Dravet no s'atreveixen a sortir amb els seus fills.

DB: Parla'ns una mica més de la teua filla. Com és?

IC: La principal qualitat de l'Eva és que és molt afectuosa. Això és una cosa molt comuna en les persones afectades per la síndrome de Dravet. Com a tots els nens de la seva edat, li agrada jugar i sobretot veure els dibuixos. Els que més li agraden són els de *Peppa Pig*, hi sent adoració. El que més li agrada del parc és el gronxador.

Com que no s'expressa bé, té molts problemes de comunicació. Crec que aquesta és la causa per la qual no s'ajunta gaire amb altres nens de la seva edat. Encara no sap jugar-hi. Això també provoca que faci rebequeries. Li resulta molt difícil dir que no vol esmorzar galetes, que prefereix magdalenes, o que no té més gana. I llavors s'enrabia.

Malgrat les seves dificultats va aconseguint objectius, com reconèixer les lletres i els números, començar a comptar, desvestir-se... Coses normals en altres nens, que per a ella són muntanyes que ha anat superant.

DB: Rebeu algun tipus d'ajuda per part de l'Estat?

IC: A dia d'avui, per tenir un fill amb una discapacitat superior al 33%, com és el nostre cas, ens beneficiem de les desgravacions a la declaració de la renda que fixa la llei. També cobrem els 100€ al mes per tenir un fill amb discapacitat i els 100 € per haver passat a ser família nombrosa. Fa cinc mesos vam presentar la documentació per tramitar la dependència, però encara no tenim cita per a la valoració. Tampoc sé si tindrem alguna ajuda o no per això. També hi ha una ajuda per part de la Seguretat Social de 1.000 € anuals per tenir un fill amb una discapacitat superior al 33%.

L'Eva té diverses teràpies d'atenció primerenca que finança la Comunitat de Madrid. Va un dia a la setmana (una hora) a psicomotricitat en grup, amb dos nens més, i un dia a la setmana (mitja hora) a fisioteràpia individual.

DB: Ara mateix ets el director financer de la Fundació Síndrome de Dravet a Espanya. Com neix la Fundació i amb quins objectius?

IC: Des del juny de 2016, a més de director financer, sóc el president de la Fundació Síndrome de Dravet. La Fundació neix l'any 2011 com a conseqüència d'un grup de pares que no es vol

resignar a tenir fills amb una malaltia greu que no té tractament efectiu i de la qual se sap poc. Aquests pares, onze fundadors, creen la Fundació amb l'únic objectiu d'aconseguir la cura de la malaltia promovent la recerca mèdica.

A mi això sempre m'ha cridat l'atenció: com uns pares que no tenen res a veure amb la ciència s'aventuren a pretendre curar els seus fills. I em segueix cridant l'atenció ara que en formo part. Perquè no hi ha científics entre nosaltres. Hi ha advocats, treballadors de banca, assessors fiscals, mestresses de casa, guàrdies civils, professors, conductors d'autobús, transportistes, treballadors de supermercats o de correus, informàtics, periodistes... Però cap científic. I nosaltres, a força d'anar aprenent, tenim com a objectiu curar una malaltia genètica. Sembla un impossible, però un dels nostres lemes és «pacients impacients». No podem esperar que un altre faci les coses per nosaltres, sinó que hem agafat les regnes i la iniciativa de curar els nostres fills.

L'objectiu és curar-los perquè aquesta malaltia és molt dura. Cal estar alerta en tot moment. No et pots despistar ni un sol segon, ja que no saps en quin moment tindrà una crisi, amb el risc que tingui una caiguda i es faci mal. A més, són persones amb un alt grau de dependència, i per si això fos poc, hi ha una mortalitat del 20% abans de complir els divuit anys. Per això busquem la cura i no pal·liar els efectes de la malaltia donant teràpies als associats, perquè no tenim temps. Perquè un dia que passa sense curar els nostres fills és temps que ells es deteriorenen, risc de mort. Per desgràcia, cada poc temps ens arriba la notícia d'algun afectat que ha mort i, a més de dur, és un esdeveniment que et recorda que aquesta malaltia mata i que hem de trobar la cura.

DB: Quin tipus d'ajuda ofereix la Fundació als familiars i pacients amb Dravet?

IC: Com t'he dit abans, l'objectiu de la Fundació és la cura de la malaltia, i aquí es bolquen tots els esforços. No som una fundació que es dediqui a l'assistència dels seus membres, ja que els diners que dediquéssim a ajudar els afectats els hauríem de retirar de la recerca.

El que sí que aportem és suport. Disposem d'un fòrum en el qual els pares poden fer qualsevol consulta relativa a la malaltia. També els mantenim informats de com van els avenços científics, que en els últims anys han estat molts. Però, sens dubte, la nostra manera més eficaç d'ajudar és aconseguint portar assajos clínics a Espanya. Gràcies a la labor dels últims anys, la Fundació Síndrome de Dravet és la més reconeguda d'Europa. Saben del nivell científic que hem aconseguit, dels nostres projectes i, gràcies a això, ens hem convertit en un agent per a la indústria. A causa d'això, Espanya és el país pel qual estan passant tots els assajos clínics de nous medicaments. Així, el 2015 vam aconseguir portar l'assaig clínic del CBD. Aquest medicament el van provar més de vint persones amb resultats espectaculars quant a reducció de crisis en un percentatge important dels pacients. Gràcies a això, aquestes persones estaran prenent aquest medicament fins al moment que arribi a les farmàcies, és a dir, hem escurçat el termini d'accés uns tres anys i hem millorat substancialment la seva qualitat de vida. A finals del 2016 ha començat l'assaig clínic de la fenfluramina, un medicament del qual esperem molt, ja que els seus resultats previs han estat molt esperançadors quant a reducció de crisis. Ja hi ha pacients que la prenen i estan reportant molt bons resultats.

DB: A la pàgina web podem trobar un document anomenat «Cuidant el cuidador. Ajudant el professor». De què tracta aquesta guia?

IC: Aquest va ser un projecte que vam dur a terme l'any 2014, que consistia a ensenyar als cuidadors dels malalts, principalment pares, però també avis, germans, professors... eines per saber tractar millor la malaltia, per cuidar millor el pacient, trucs per comunicar-s'hi...

Encara que els pares saben què fer davant una crisi, perquè al llarg dels anys n'han vist moltes, altres persones com els professors o els avis no estan tan acostumats a tractar crisis epilèptiques. Moltes vegades, tampoc els pares saben com actuar amb el caràcter dels fills malalts. Com et deia, van ser uns cursos en els quals es tractava de donar pautes per ajudar a cuidar millor els pacients.

DB: La Fundació ofereix la possibilitat de realitzar un test genètic totalment gratuït a tots aquells pacients dels quals se sospiti que poden tenir Dravet. Aprofitant que ets el director financer, explica'ns com es finança la Fundació per poder pagar aquestes i altres despeses.

IC: El test genètic gratuït va ser una de les primeres accions dutes a terme per la Fundació Síndrome de Dravet. Aquesta malaltia té un altíssim infradiagnòstic. Estimem que a Espanya hauria d'haver-hi unes 2.000 persones amb la malaltia, però només n'hi ha diagnosticades unes 200, 150 de les quals formen part de la nostra fundació. Què passa amb la resta? Doncs que el seu diagnòstic és un altre, això fa que no prenguin els millors medicaments per a la seva patologia.

Diagnosticar a temps significa no prendre medicaments contraproductius i començar a actuar al més aviat possible sobre la malaltia i els seus efectes. Significa no anar d'especialista en especialista preguntant-te què li passa al teu fill.

La Fundació té un acord amb l'Institut de Genètica de l'hospital de La Paz de Madrid (INGEMM) en virtut del qual realitza un test genètic de manera gratuïta a qualsevol persona del món de qui un neuròleg tingui la sospita que pateix síndrome de Dravet. Gràcies a això, hem donat diagnòstic a més de 500 persones, entre les quals la meua filla Eva.

Durant anys hem tingut un acord amb la Fundació BBK, que ens finançava els tests genètics. Però ara ja no, així que, per poder cobrir les despeses que genera aquest projecte, com les dels altres que porta a terme la Fundació Síndrome de Dravet, necessitem donacions. Són moltes les persones i empreses que generosament ens ajuden a finançar-nos. En tenen molta culpa les famílies, ja que són les que expliquen en els seus cercles el que fem. Són les que ens porten els donants. També organitzem esdeveniments com curses, tornejos de pàdel, concerts, rifes, venda de loteria o qualsevol altra manera que se'ns acudeixi d'obtenir diners. Ens donem a conèixer per mitjà del club solidari de corredors més gran d'Espanya, els morats de RetoDravet. Hi ha més de mil persones que corren amb la nostra samarreta donant-nos visibilitat i creant consciència sobre la malaltia.

També participem en convocatòries de fons que fan les empreses més grans, però són molt complicades de guanyar, ja que totes les organitzacions hi participem i no hi ha diners per a finançar tots els projectes que presentem, i sens dubte totes som mereixedores d'aquests fons.

DB: Llavors, quina és la teva funció com a director financer?

IC: La meva funció és dir que no podem fer tot el que volem, que no tenim fons per a tot i que, per tant, el patronat ha de decidir quins projectes financem i quins no podem finançar per falta de diners. Sóc una mica el dolent de la pel·lícula.

Actuo d'una manera molt conservadora, deixant sempre un marge de fons suficient per a poder aguantar un temps pagant les nòmines dels nostres treballadors si no entressin diners durant uns mesos. També m'encarrego de recordar la necessitat de recaptar, perquè, si no entren diners, no podrem finançar projectes.

DB: En molts altres països, com Alemanya, els Estats Units, França, Holanda, Itàlia, el Regne Unit, Romania o Suïssa, existeixen també organitzacions de la síndrome de Dravet. Hi ha algun tipus de col·laboració entre organitzacions internacionals?

IC: A escala europea hem creat la Federació de Fundacions de Síndrome de Dravet, la presidència de la qual ostentem. Gràcies a això, hem pogut finançar diversos projectes amb l'ajuda d'altres fundacions europees, com un amb peixos zebra en el qual ens van ajudar les fundacions suïssa i alemanya, un altre de reposicionament de medicaments en què ens va ajudar la fundació suïssa, o un altre amb ratolins en el qual ens van ajudar les fundacions suïssa, alemanya, holandesa, francesa i les dues italianes.

No és fàcil unir tants països en un projecte comú. Pensa que cada fundació té uns objectius; unes són assistencials, unes altres volen la cura però no tenen fons, unes altres busquen que medicaments que es venen des de fa anys a les farmàcies de molts països europeus els financin els seus sistemes de salut... Hi ha organitzacions molt petites, amb només dos afectats; unes altres que, tot i ser grans, no tenen l'estructura que ha aconseguit la fundació espanyola. Per a moltes som un exemple a seguir. Lògicament, nosaltres també copiem allò que veiem que funciona en altres països.

La Federació Europea està composta a dia d'avui per fundacions i associacions d'Àustria, Croàcia, França, Itàlia (amb dues organitzacions), Suïssa, Alemanya, Polònia, Suècia, Romania, Portugal, el Regne Unit, Xipre, Bèlgica, Holanda, Espanya, i s'hi acaba d'incorporar Sèrbia.

DB: Creus que el fet que es tracti d'una malaltia rara perjudica a l'hora de rebre subvencions o ajudes?

IC: El fet de ser una malaltia poc coneguda crec que ens perjudica. A ningú li has d'explicar la importància d'investigar en la lluita contra el càncer, o contra la SIDA. Són malalties sobradament conegudes. Però quan demanes ajuda per lluitar contra una malaltia rara, el primer que cal fer és explicar en què consisteix. Truques a la porta d'una empresa i t'has de presentar. Quan hi truquen organitzacions de lluita contra el càncer ja les coneixen. El nostre treball, per tant, és més dur.

A més, el cas Nadia ha posat totes les organitzacions sota sospita. Qui són aquests? De debò investiguen, o s'ho gasten en altres coses?

També lluitem contra la barrera que ens posem pensant «no sé perquè els he de donar 50 €; total, amb aquests diners no faran res». I efectivament, amb 50 o 1.000 € poc podem fer. Ni nosaltres ni cap organització. Però, afortunadament, amb 1.000 persones que aportin 50 € aconseguim 50.000 €, que ja sí que serveix per a molt.

DB: És clar que és molt important conscienciar la societat de l'existència d'aquestes malalties rares que desgraciadament moltes vegades no coneixem fins que ens toquen de prop. En relació amb aquest aspecte, què fa la Fundació per donar a conèixer la malaltia?

IC: Des de la Fundació Síndrome de Dravet fem tot el que se'ns acut per tenir presència i que la gent ens conegui. El més important és sortir en els mitjans de comunicació. Qualsevol mitjà és bo, per petit que sigui. Tenim un lema: «El que no es coneix no es cura». Ens serveix per a diagnosticar. Hi ha hagut gent que, després de veure'ns sortir en els mitjans, s'ha posat en contacte amb nosaltres perquè un familiar seu té aquests símptomes i ningú li diu què té. Ens és útil perquè els metges recordin que aquesta malaltia existeix i ho tinguin en compte en els seus diagnòstics. Ens serveix per a recaptar fons, per aconseguir voluntaris.

Per desgràcia per a nosaltres, no decidim l'agenda dels mitjans, així que hem de crear el soroll pels nostres propis mitjans. Les xarxes socials són un gran altaveu. La nostra pàgina de Facebook la segueixen més de 5.000 persones, el nostre Twitter gairebé 1.000. Gràcies a aquests canals expliquem el que fem, fem campanyes de captació de fons i recordem que som aquí, que no ens oblidin.

Però, sens dubte, del que estem més orgullosos és del nostre equip de corredors RetoDravet. Com t'he explicat abans, més de 1.000 persones es posen la nostra samarreta morada, el color internacional de l'epilèpsia, i fan esport. Tenim una gran comunitat de corredors, però també de jugadors de pàdel, de futbol... Gent que fa esport i que difon els nostres valors, que són els mateixos que els de l'esport: l'esforç, la constància, la superació. Gràcies a això, hem creat un grup de gent que ens dóna suport d'una manera incondicional i que creu en la lluita contra la síndrome de Dravet com si tingués un familiar seu afectat. És un orgull anar a veure una cursa popular per qualsevol ciutat d'Espanya i veure córrer un dels nostres morats. Però no només per Espanya; corredors nostres han estat presents al Japó, a França, a la maratón de Nova York, a l'Argentina... I ho sabem perquè ens envien les seves fotos per deixar constància de fins on arribem. Són increïbles.

DB: Si no fos per organitzacions de familiars de pacients, com és el cas de la Fundació Dravet, segurament no s'hauria arribat a moltes de les troballes que ara es coneixen. Tot i així, suposo que rebeu algun tipus d'ajuda per part d'institucions públiques de l'Estat. És suficient aquesta ajuda?

IC: Les organitzacions de pacients som els principals promotors de la recerca. Mobilitzem molts fons amb els quals paguem projectes que ajuden a conèixer més la malaltia o a curar-la.

Molta gent pensa que, en ser una fundació, l'Estat ens ajuda econòmicament; et diuen que alguna cosa ens arribarà del 0,7% de la declaració de la renda. Doncs ni una cosa ni l'altra. La majoria dels fons de la casella de la renda van a organitzacions grans com la Creu Roja, Càritas o l'Associació Espanyola contra el Càncer. Són organitzacions que fan una gran labor, però no són

les úniques. Les petites també aportem coses a la societat i no se'ns reconeix, almenys no econòmicament. L'esforç que necessitem fer per donar-nos a conèixer i aconseguir fons és immens. No tenim diners per a pagar campanyes de televisió. Els nostres ingressos es destinen gairebé íntegrament a la part d'investigació. I dic gairebé la totalitat perquè sempre hi ha despeses de comissions bancàries, missatgers o material de papereria que cal pagar.

A nosaltres ens agradaria que a la declaració de la renda es pogués triar l'organització a la qual destinar els diners. Això ja és així a Itàlia, i no és difícil. Només caldria posar una casella en la qual el contribuent posés el CIF de l'organització a la qual vol destinar els seus diners. Únicament es necessita voluntat política.

Un altre punt en què l'Estat podria ajudar és modificant la Llei de mecenatge. Bé és cert que en l'última reforma fiscal aquest aspecte ha millorat, però entenem que no és suficient. La llei es va modificar per a microdonacions, aquelles menors de 150 € anuals, menys de 13 € al mes. És veritat que la majoria de les donacions són d'importos baixos i que s'han vist beneficiades per aquesta mesura, però això no afecta les empreses, que són les que realment tenen capacitat per ajudar d'una manera significativa. Caldria incrementar els seus beneficis fiscals. Aquestes donacions impacten directament en la societat d'una manera positiva, en projectes necessaris que les organitzacions gestionem directament. Impacten allí on la societat ho demana, ho necessita. I la tornada que s'obté és superior al possible canvi per a les arques de l'Estat.

DB: Per acabar, quins són els punts clau que cal tenir en compte per poder aconseguir els objectius que es proposa la Fundació?

IC: La clau està en els diners. Aconseguir un nou medicament costa molts diners, molts milions d'euros, i una vegada creat i provat no hi ha garanties que funcioni.

Els medicaments estan molt regulats. Primer un laboratori ha de crear una molècula. L'han de provar amb animals i demostrar-ne l'eficàcia i la toxicitat. Només si se n'ha constatat una eficàcia significativa en animals es prova en éssers humans. Llavors el laboratori busca voluntaris i, si se'n confirma l'eficàcia, l'Agència Europea del Medicament l'aprova. En aquest moment comença una altra batalla: que cada comunitat autònoma espanyola el compri. Per això negocia un preu amb el laboratori i, si entra dins del seu pressupost, els seus ciutadans el poden usar. Així, des que un laboratori crea una molècula fins que arriba a les farmàcies, passen uns deu anys.

Per això és tan important portar a Espanya els assajos clínics, perquè des del moment en el qual el laboratori prova el medicament en pacients, es compromet a subministrar-lo a aquests pacients fins al moment en què aconsegueixi vendre'l en aquest país. Escurcem uns tres anys el termini d'ús d'un fàrmac que funciona als pacients. Els podem ajudar a portar millor la malaltia, o fins i tot a curar-se tres anys abans.

Nosaltres, com a Fundació, mai tindrem la capacitat econòmica de crear un medicament, però el que fem, i ho fem bé, és donar a la indústria eines perquè ho aconsegueixin abans i hi hagi més empreses investigant. Així hem creat uns ratolins que cedim gratuïtament a qualsevol investigador del món interessat a investigar la síndrome de Dravet. Gràcies a això, ja hi ha dotze grups investigadors amb els nostres ratolins intentant trobar una cura per a la malaltia. Hem creat una plataforma de dades, Wacean, en la qual els pacients recullen el dia de dia de la

malaltia i amb aquestes dades ajuden la indústria a segmentar millor els pacients, i els metges a entendre més la malaltia. Hem organitzat congressos en els quals s'ha creat coneixement, estem desenvolupant detectors de crisis... Moltes petites coses que ajuden la indústria i els pacients. Però tot això requereix molts diners i temps.



IGNACIO CARRERA AMB LES SEVES DUES FILLES, EVA (A L'ESQUERRA) I CARMEN (A LA DRETA).

Bibliografia

Llibres:

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*. Filadèlfia: Lippincott Williams & Wilkins.

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

Articles:

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.

Pàgines web:

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

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

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

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

Altres:

Material docent de les assignatures de Farmacologia, Neurobiologia i Patologies Neurològiques del Grau en Ciències Biomèdiques de la Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona.

Fotografies

Totes les fotografies han estat cedides pels propis entrevistats (Ana Mingorance, Verónica Rivero i Ignacio Carrera).

AGRAÏMENTS

A Ana Mingorance, Verónica Rivero i Ignacio Carrera per haver dedicat el seu temps a respondre'm les entrevistes.

I a Marisol Montolio, que va ser qui va despertar el meu interès per la síndrome de Dravet i a través de la qual em vaig poder posar en contacte amb els entrevistats.