



**Cristián Droppelmann, Danae Campos-Melo, y Verónica Noches**, los tres científicos chilenos hoy en el Molecular Medicine Group del Robarts Research Institute de la Universidad de Western, en Ontario. La ELA, y la posibilidad de alcanzar una cura, ha sido el trabajo que por quince años han desarrollado estos tres científicos. Y ese trabajo, dicen con mesura, ha dado frutos.

# Tres cerebros chilenos TRAS LA POSIBLE CURA DE LA ELA

Después de quince años dedicados a la investigación de posibles curas para la ELA, tres científicos chilenos radicados en el Robarts Research Institute de Canadá han desarrollado una droga biológica testeada en moscas y ratones, comprobando así su capacidad de mitigar la toxicidad en las células nerviosas afectadas por la enfermedad. Con mesura, y mientras afinan los últimos detalles para probar su vacuna en seres humanos, Danae Campos-Melo, Cristian Droppelmann y Verónica Noches intentan dimensionar el valor de su avance contra esta afección neurodegenerativa.

POR ARTURO GALARCE

**Imagina una célula** como una gran ciudad. De pronto, una enorme roca cae en medio de ella, colapsando por completo el tráfico. La ciudad sigue funcionando, pero no por mucho tiempo.

Esta roca, explica en su ejemplo la bióloga molecular, Danae Campos-Melo, tiene un nombre: TDP-43, y es, en realidad, la proteína responsable de formar grupos anormales dentro de una célula hasta impedir que esta funcione correctamente. Las células afectadas por esta proteína, añade Danae, son las motoneuronas. Es decir, las neuronas que conectan el cerebro con los músculos del cuerpo, permitiendo su movimiento, salvo que una "roca" de TDP-43 caiga en medio de ellas.

Las consecuencias de esta disfunción celular tienen un nombre: Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), una enfermedad hasta hoy sin cura, y que provoca la pérdida gradual del movimiento en los pacientes, impidiéndoles hablar e incluso respirar por sí mismos. Esta afección, y la posibilidad de alcanzar una cura, ha sido el trabajo que por quince años han desarrollado Danae Campos-Melo, Cristián Droppelmann y Verónica Noches, tres científicos chilenos del Molecular Medicine Group del Robarts Research Institute de la Universidad de Western, en Ontario, Canadá. Y ese trabajo, dicen con mesura, ha dado frutos: la cura, al parecer, está cerca.

Danae y Cristián se conocieron en la Universidad Austral de Chile (UACH) en Valdivia, cuando ambos estudiaban bioquímica y antes de cursar ambos sus doctorados en biología molecular en la misma universidad. A pesar de pololear y luego casarse, nunca habían trabajado juntos en un proyecto científico. Fue solo al emigrar a Canadá que surgió esta oportunidad. Cristián se trasladó primero como investigador asociado postdoctoral, y unos meses después, Danae se unió a él en el Robarts Research Institute.

"Desde que estábamos en Chile nos pareció interesante la posibilidad de trabajar juntos en enfermedades neurodegenerativas", cuenta Danae Campos-Melo, desde Canadá. "Porque son enfermedades tremendamente complejas y para las que ha resultado sumamente difícil diseñar estrategias terapéuticas y sacar fármacos al mercado. Entonces siempre conversábamos con Cristián y también con Verónica (bioquímica y doctora en biología molecular y celular de la Universidad Católica), que en ese tiempo trabaja



**No es un descubrimiento**, insisten Danae y Cristián. Es un avance gradual hacia el objetivo que se habían propuesto. Así comprobaron que la proteína RGNIEF, presente de manera natural en nuestro organismo, actúa de manera inversa a la TDP-43. Y en específico un fragmento de ella, una droga biológica llamada NF242, basta para obtener el objetivo deseado.

comigo, de lo interesante que sería tener la posibilidad de trabajar los tres en esta área, porque a los tres nos gustaba". Cristián Droppelmann, dedicado a la neurociencia desde su vida en Chile, dice que eligieron Canadá por tres razones. La primera, es un país tranquilo. La segunda, ofrece los recursos necesarios para embarcarse en proyectos como este. Y la tercera: es amigable con los migrantes. Un cuarto

factor lo descubrieron cuando ya pusieron los pies en el laboratorio. "Nos dimos cuenta que cambiábamos el espacio físico, pero la ciencia era la misma. O sea, en eso no había desafíos para nosotros", dice Danae. "Solo teníamos que cambiarnos de zapatos y seguir funcionando. Fue muy fácil la transición". Según Cristián, esto tiene una razón: la calidad de la formación que recibieron en Chile. "La formación fue muy buena. Parte de nuestras tesis también las desarrollamos en Europa, y ahí ya nos dimos cuenta de que la formación en Chile era súper buena. En la parte técnica como científicos no tenemos nada de qué quejarnos. Otro asunto son los recursos".

La primera etapa de la investigación, dirigida por el médico neurólogo Michael J. Strong, fue entender la enfermedad. "Para llegar a un tratamiento hay tres etapas y la primera es justamente entender la enfermedad, que es lo más complicado porque cuanto más compleja es, menos se entiende. Pero, al comprenderla, uno puede llegar a un blanco terapéutico", dice Cristián Droppelmann, explicando que además del trabajo en el laboratorio, también tomaron contacto permanente con pacientes afectados por la ELA, sus familiares, y la comunidad médica vinculada a la enfermedad, para la que hasta ahora sólo existe un medicamento, el Riluzole, que apenas ha conseguido extender la esperanza de vida de los pacientes de tres meses a un año. El resto de los tratamientos son paliativos, caros en su conjunto, y sólo permiten que los afectados sobrevivan mejor el avance de los síntomas: terapia ocupacional, sesiones de kinesioterapia, apoyo nutricional, y psicológico.

"El diagnóstico básicamente se da porque hay una cosa que se llama denervación", explica Danae Campos-Melo. "Es decir, hay una desconexión entre la parte nerviosa, que es la neurona, y el cuerpo. Generalmente los pacientes fallecen por paro respiratorio entre dos y cinco años después del diagnóstico. Obviamente hay variaciones de paciente a paciente, pero vivir con ELA es, yo creo, de las peores cosas que le puede suceder a un ser humano, porque vas quedando atrapado en tu cuerpo y tu familia tiene que estar permanentemente acomodándose y acomodándose a las nuevas demandas. Es muy duro, y por lo mismo tenemos que ser cautos para no crear expectativas".

Por eso, dice Cristián Droppelmann, contuvo su emoción ocho años atrás cuando comprobó la interacción de una proteína, la RGNIEF, con la "roca" responsable de todo. Fue el comienzo, dice, de la investigación.

“Los profesionales en Chile son excelentes, pero después de la formación no hay mucho. Por eso la fuga de cerebros es tan grande. Y es contraproducente, porque a nosotros el Estado nos pagó todos nuestros estudios, pero al final estamos aportando acá, a la sociedad canadiense”, dice Cristián Droppelmann.

No es un descubrimiento, insisten Danae y Cristián. Es un avance gradual hacia el objetivo que se habían propuesto. Así comprobaron que la proteína RGNEF, presente de manera natural en nuestro organismo, actúa de manera inversa a la TDP-43. Y en específico un fragmento de ella, una droga biológica llamada NF242, basta para obtener el objetivo deseado.

Volvamos al ejemplo de la ciudad y la roca que cae sobre ella, pero ahora imagina a tres científicos chilenos llamados Danae, Cristián y Verónica, que dejan caer encima de este desastre una droga biológica llamada NF242. Lo que ocurre luego, no tenía precedentes: NF242 se convierte en un parche sobre los agregados tóxicos de la “roca”, es decir de la proteína TDP-43, no eliminándola, pero sí cubriendo los sitios de unión que se han visto afectados, permitiendo no sólo que la célula sobreviva, sino que también funcione mejor, extendiendo así la vida del paciente y mejorando su función motora. Por pacientes, hasta ahora, entiéndase moscas y ratones.

“Lo primero que usamos fue una mosca de la fruta”, dice Cristián Droppelmann. “A esta mosca le pusimos un gen humano para que generara la enfermedad”. La esperanza de vida de una mosca es de 80 a 100 días, explica Cristián. Pero una mosca con ELA, comprobaron en su laboratorio, apenas vive 10, luego de manifestar problemas motores, incapacidad de volar y moverse, hasta morir quieta, atrapada en sí misma. “Sin embargo, cuando le aplicamos la droga NF242 al comienzo de la enfermedad, vivían los 80 a 100 días, y sin problemas motores, como una mosca normal”, agrega Cristián. “Ahí nos dimos cuenta que teníamos algo que podía funcionar”.

“Todavía no dijimos “esto va a funcionar en humanos”, no”, dice Danae. “Porque hay que entender también que el salto de una mosca a un humano es gigante. Entonces, lo

que vino es lo que a mucha gente no le agrada, pero que protocolarmente al desarrollar un medicamento no es posible saltarse esta etapa, que es el teo en mamíferos. En este caso en ratones”.

Verónica Noches, la tercera integrante del grupo, también es bioquímica y doctora en biología molecular y celular. Pero además de eso, es especialista en comportamiento animal. Desde Canadá, explica la conducta de los ratones, en específico de Lucy.

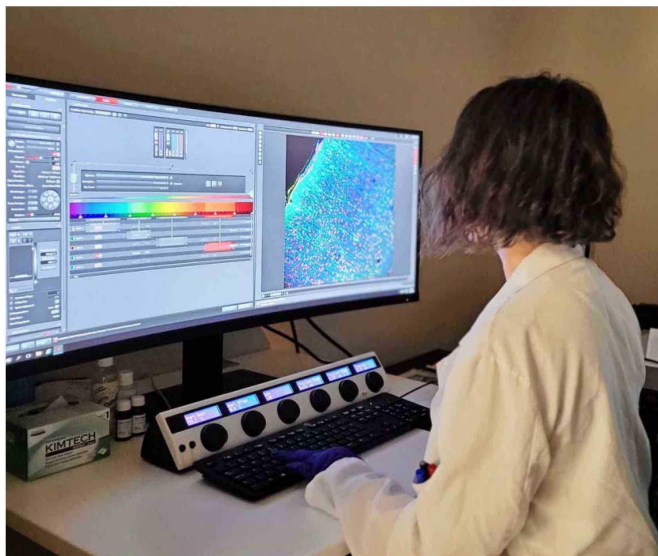
“Estos ratones tienen deterioro motor rápido y una expectativa de vida muy disminuida. Evaluamos nuestro tratamiento a través de varias pruebas motoras, que incluyen pruebas de fuerza, equilibrio, coordinación y la forma de caminar y distancia recorrida. Además, evaluamos la expectativa de vida de los ratones”, cuenta Verónica, también desde Canadá.

“En Lucy, que fue nuestro primer ratón tratado con NF242, observamos una mejora significativa en las pruebas motoras y un aumento considerable en su sobrevivencia, lo que posteriormente fue observado en todos los animales tratados. En lo personal, recuerdo que Lucy podía sentarse apropiadamente y caminar más y mejor que el animal sin tratar”.

“Comprobamos así que la sobrevivencia aumenta significativamente en ambos modelos animales, mosca y ratón”, agrega Cristián. “En cuanto a la magnitud de este incremento es importante tener presente que el modelo de ratón no es directamente comparable a lo que sucede en pacientes. El modelo de ratón que nosotros utilizamos es el más agresivo que existe de ELA y tiene un desarrollo de la enfermedad muy acelerado, es decir en días o semanas, en comparación con años en pacientes. Hay que considerar además que en pacientes la enfermedad se desarrolla silenciosamente durante un tiempo variable (pueden ser muchos años) antes de la aparición de los primeros síntomas. Al comparar ratón versus paciente, el aumento de sobrevivencia en el modelo de ratón es equivalente por lo menos a extender la vida en varios años en pacientes y esto con solo una sola dosis de la droga. Nuestra meta es que así sea cuando probemos esta droga en los pacientes”.

—¿Qué ocurrió luego que se publicara su trabajo en la revista *Brain*, de la Universidad de Oxford?

—Bueno —dice Danae Campos-Melo—. Digamos que los pacientes que sufren la enfermedad estaban entusiasma-



“Vivir con ELA es, yo creo, de las peores cosas que le puede suceder a un ser humano, porque vas quedando atrapado en tu cuerpo y tu familia tiene que estar permanentemente acomodándose y acomodándose a las nuevas demandas. Es muy duro, y por lo mismo tenemos que ser cautos para no crear expectativas”, dice Danae Campos-Melo.

dos, esperanzados, y esa cosa fue súper bonita para nosotros, la verdad, porque sobre todo por tener la posibilidad de recibir estos mensajes, incluso llamadas de pacientes de Chile. Nosotros habíamos estado abortos trabajando acá en Canadá, y establecer ese puente fue una cuestión súper maravillosa, muy bonita.

—¿Cómo fue la reacción de la comunidad científica?

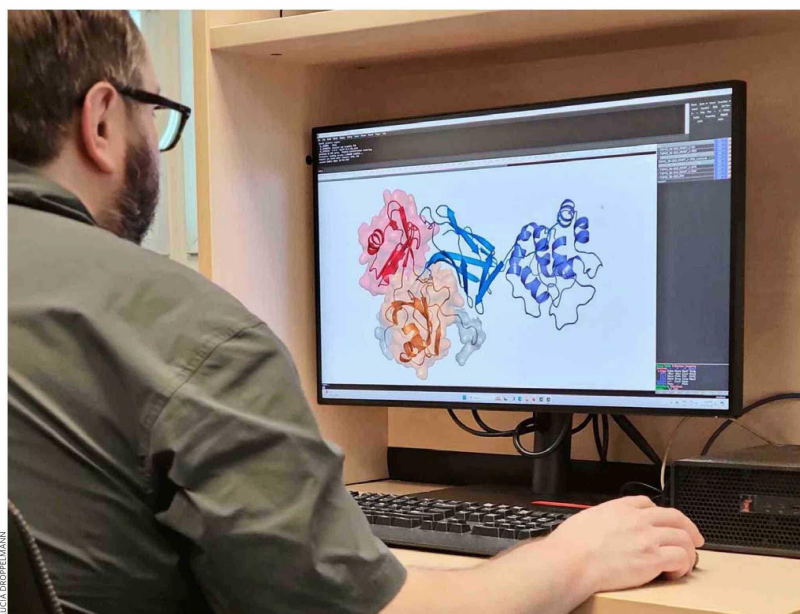
—La comunidad científica siempre es cauta, entonces, claro, se ponen contentos y difunden, pero con el resguardo de evitar falsas esperanzas. Porque pasa que a veces hay excelentes ideas, pero luego no se puede dar el salto hacia una aplicación, porque no hay fondos disponibles. Acá pudimos tener esa oportunidad de tener esos fondos, se pudo dar ese salto. También ocurre que hay mucha gente en ciencia que por avanzar rápido se va inmediatamente a ensayos clínicos con pacientes. Nosotros estamos ajustando varias variables, porque queremos reducir ese riesgo lo más que podamos.

“Lo que tenemos ahora, en este momento, podríamos perfectamente usarlo en pacientes”, dice Cristián Droppelmann. “Pero también hay cosas que estamos trabajando: una cosa es reducir los costos, tratando de reducir el tamaño de la proteína, porque así se reducen los costos de producción. Entonces estamos probando con versiones más cortas de la proteína y también estamos tratando en versiones no virales del tratamiento. Justamente porque las versiones no virales, como la vacuna del Covid, son mucho más baratas. Y si funciona una versión no viral va a ser mucho más accesible”.

Cristián, Danae y Verónica se han puesto un plazo cercano a los tres años para probar el medicamento en pacientes humanos, mientras también trabajan en la fase administrativa necesaria para conseguir esos ensayos clínicos.

—¿Estando en Chile habrían podido conseguir estos avances?

—No —contesta Cristián—. Pero por los recursos. Por ejemplo, para la primera etapa recibimos un monto de 2,5 millones de dólares. Con esa plata pudimos probar en moscas y en ratones. Ahora, para la siguiente etapa, hasta llegar a la fase clínica, tenemos 10 millones de dólares. Son montos que no se ven en Chile. Los profesionales en Chile son excelentes, pero después de la formación no hay mucho. Por eso la fuga de cerebros es tan grande. Y es contraproducente, porque a nosotros el Estado nos pagó todos nuestros estudios, pero al final estamos aportando acá, a la sociedad canadiense. Igual, por suerte, lo que estamos haciendo va a beneficiar a todo el mundo. S



“La esperanza de vida de una mosca es de 80 a 100 días. Pero una mosca con ELA, comprobaron en su laboratorio, apenas vive 10, luego de manifestar problemas motores, incapacidad de volar y moverse, hasta morir quieta, atrapada en sí misma. “Sin embargo, cuando le aplicamos la droga NF242 al comienzo de la enfermedad, vivían los 80 a 100 días, y sin problemas motores, como una mosca normal”, explica Cristián Droppelmann