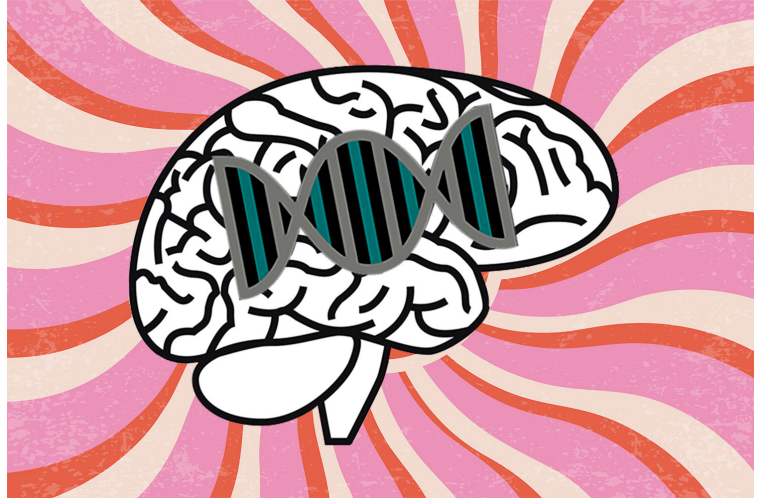




INDUSTRIA FARMACÉUTICA | Spin-off del  
Instituto Cajal

## La terapia génica española contra el Alzheimer que devuelve al cerebro su resiliencia

La española Tetraneuron aspira a iniciar la fase I en 2026 de su tratamiento basado en el hallazgo de José María Frade de la proteína E2F4.



La terapia génica de Tetraneuron aspira a combatir el Alzheimer actuando en una fase muy inicial de la cascada fisiopatológica. Foto: SHUTTERSTOCK

Naiara Brocal | Madrid

Actualizado Vie, 19/09/2025 - 08:50

PUBLICIDAD



**L**a compañía biotecnológica española Tetraneuron se ha propuesto un ambicioso objetivo: revertir el Alzheimer mediante una terapia génica. Lo hace tras años de buscar la respuesta a una pregunta clave en la investigación en enfermedades neurodegenerativas: ¿por qué el cerebro pierde en un momento dado su capacidad para resistir la enfermedad?

El equipo de **José María Frade, investigador del Instituto Cajal-CSIC**, lleva años desarrollando una terapia que devuelva al cerebro la capacidad de neutralizar los envites que acaban por desencadenar los síntomas de la demencia. Su candidata podría estar lista para iniciar los estudios en pacientes el año que viene.

"El Alzheimer no es una consecuencia directa del envejecimiento cronológico, pero algo cambia en el cerebro porque los mismos genes, las mismas exposiciones tóxicas, las mismas experiencias se acumulan a lo largo de la vida, y sin embargo, las enfermedades **solo se manifiestan a partir de un determinado momento**" explica **Álvaro Pascual-Leone**, miembro del comité científico de Tetraneuron y profesor de la Universidad de Harvard.

La clave es la pérdida progresiva de la resiliencia cerebral, y es el eje central del proyecto de la compañía. El cerebro puede acumular durante años proteínas anómalas, como la beta-amiloide o la tau sin perder su función, gracias a sus mecanismos de defensa internos.

**Pascual-Leone: "En el Alzheimer hay una pérdida de la capacidad del cerebro de compensar los daños"**

Sin embargo, llega un punto en el que esa resiliencia se rompe y aparecen los síntomas. **"Lo que cambia es la capacidad del cerebro para resistir y compensar los daños"**, señala Pascual-Leone.

Los últimos medicamentos aprobados contra el Alzheimer *limpian* el cerebro de depósitos de beta-amiloide. La terapia génica de Tetraneuron actuaría en una fase más temprana de la enfermedad: **"Si logramos reforzar esa resiliencia podremos retrasar o incluso revertir el curso de la enfermedad"**, defiende el neurólogo.

## LA DIANA E2F4

El trabajo de Tetraneuron, nacida en 2012 como spin-off del Instituto Cajal, se centra en **E2F4**, un factor de transcripción que actúa como regulador de la estabilidad neuronal. En condiciones normales, ayuda a mantener el equilibrio funcional de las neuronas.



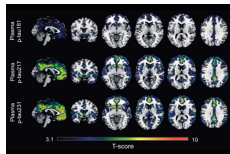
José María Frade, fundador y director científico de Tetraneuron. Foto: TETRANEURON

Sin embargo, bajo situaciones de estrés celular o envejecimiento, esta proteína **puede sufrir una modificación química (una fosforilación)** que la inactiva y conduce en una última instancia a la

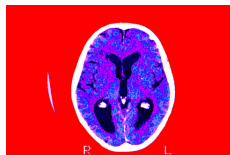
muerte neuronal.

Frade lleva décadas investigando E2F4, desde su etapa postdoctoral en el Instituto Max Planck en Múnich y posteriormente en el Instituto Cajal. Sus observaciones sobre el desarrollo del sistema nervioso en la retina de embriones de pollo le llevó a descubrir que ciertas neuronas diferenciadas sufrían apoptosis ligada a la actividad de E2F4.

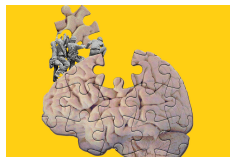
## CONTENIDOS RELACIONADOS



Estos son los fármacos en desarrollo para Alzheimer



Llega la segunda terapia modificadora del Alzheimer, con un régimen simplificado



Hallazgos que 'hacen temblar' algunos dogmas del Alzheimer

PUBLICIDAD

Para evitar este proceso, el equipo de Frade desarrolló una variante modificada de E2F4, denominada E2F4DN, que no se puede fosforilar. La estrategia de Tetraneuron consiste en introducir este gen no fosforilable y reemplazar la proteína defectuosa.

Como otras terapias génicas, busca el reemplazo del gen defectuoso que, en este caso, no es por una mutación genética heredada. "Al introducir una versión de E2F4 que no puede ser fosforilada, aportamos una forma con la función correcta de esa proteína. En el fondo, **es una terapia génica en un sentido amplio**", explica Frade.

## RESULTADOS EN ANIMALES

Los resultados de la terapia génica en modelo de ratón con Alzheimer en fase avanzada fueron "muy sorprendentes", señala Frade: "En animales que habían perdido la memoria, la capacidad sináptica y la plasticidad, un mes después de administrar el tratamiento, **volvieron a generar memoria y a recuperar esa plasticidad**".

"Cuando hablamos de memoria no nos referimos solo a recordar dónde dejaste las llaves", aclara Pascual-Leoné. "En neurobiología, la memoria es el patrón de conexión entre neuronas. Es el mecanismo que permite desde usar un teléfono, comer, moverme hasta tocar el piano. Y ese mecanismo, de como se conecta una neurona con otra y que da lugar a las mismas capacidades, es el mismo en ratones, monos y humanos".

La compañía plantea la administración de su terapia mediante **inyección intratecal**, directamente en el líquido cefalorraquídeo, para sortear la barrera hematoencefálica que bloquea el acceso de los tratamientos al cerebro.

"Hemos optado por un vector viral aprobado por la FDA para el tratamiento de la atrofia muscular espinal y que ya está en el mercado. Es un vector probado, que no presenta problemas, cuya patente ha caducado, por lo que es de libre uso. Sin embargo, atraviesa muy mal la barrera hematoencefálica, por lo que lo administramos directamente en la base del cráneo, en la cisterna magna", explica Frade.

El reto es conseguir que el vector infecte eficazmente las neuronas, advierte Pascual-Leoné. **"Todavía tenemos que verificar si alcanza todas las neuronas y en cantidad suficiente**, y si la distribución es tan eficiente como en ratones".

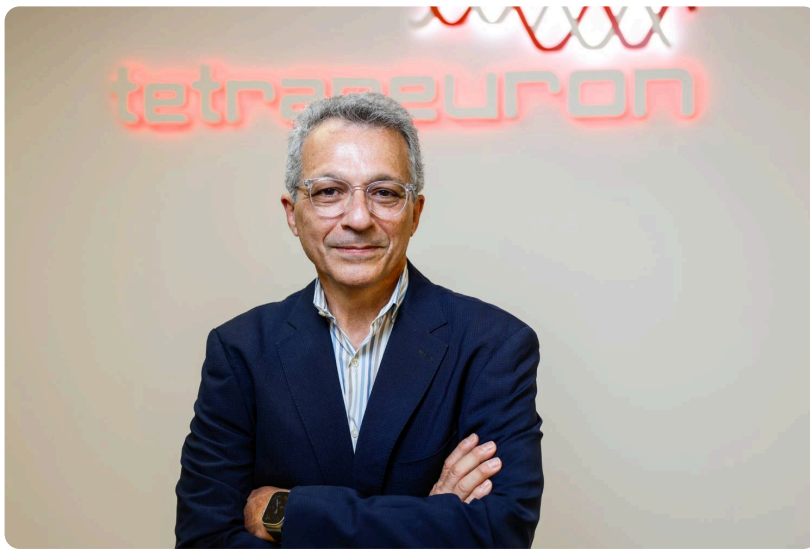
En primates no humanos, los estudios de toxicología y biodistribución en el sistema nervioso central avalan la seguridad de la terapia y muestran una adecuada diseminación. "Es cierto que el cerebro de un mono pesa unos 70 g y es mucho más grande que el de un ratón, que pesa 0,4 g. Pero el **cerebro humano pesa en promedio 1.300 g**", expone Frade.

Por otra parte, añade que la investigación con neuronas humanas derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) no evidenció alteraciones morfológicas ni electrofisiológicas tras la expresión de E2F4DN. "Por eso pensamos que este producto, administrado en un cerebro humano, **no debería tener efectos secundarios en las neuronas** y su acción sería similar a la observada en ratones".

## ENSAYO CLÍNICO

Tetraneuron está preparando el dossier para la solicitud de un ensayo clínico en España de fase I/IIa en la segunda mitad de 2026. Aspiran a incluir **alrededor de 15 pacientes** en estadio de demencia moderada.





Álvaro Pascual-Leone, miembro del Comité Científico de Tetraneuron. Foto: TETRANEURON

"Es importante comenzar con personas que ya presentan un deterioro evidente y al mismo tiempo **puedan otorgar consentimiento informado**, en los que es más sencillo detectar cambios clínicos en poco tiempo", explica Pascual-Leone. "Si demostramos seguridad y eficacia, evaluaremos en el futuro fases tempranas de la enfermedad".

Frade abunda en que es más sencillo detectar posibles indicios de eficacia en pacientes con síntomas manifiestos frente a los que se encuentran en fases prodrómicas. "Un ensayo en pacientes con **demencia incipiente o moderada** puede completarse en un plazo relativamente corto, aproximadamente un año, debido a la evolución rápida de la enfermedad. Durante ese tiempo, se pueden observar caídas pronunciadas en parámetros clínicos y en pruebas neurológicas".

## RETOS

Por delante son conscientes de que tienen muchos retos que superar. Entre otros el alto precio de la producción de la terapia génica. "Estamos negociando con la agencia y con la empresa que fabrica el vector en San Sebastián. No podemos fabricar el siguiente lote para humanos, que **cuesta unos dos millones y medio de euros, sin tener garantías de que vamos a poder aplicarlo**", reconoce Frade.

PUBLICIDAD

Las expectativas son altas: "Pensamos que nuestro producto podría revertir esa capacidad de generar memoria en los pacientes, muscular, episódica y espacial, **pero no que se recupere el "yo" de antes, porque probablemente se ha perdido**. Si bien es cierto que hay recuerdos de la infancia que permanecen hasta el final, y los pacientes son capaces de recordar canciones de cuando eran niños pero no donde dejaron las llaves".

**Frade: "Si algún día puedo decir que lo conseguí, no habrá mayor satisfacción que sentir que mi vida ha valido la pena"**

Frade sabe de lo que habla porque más allá de los muros del laboratorio **conoce el Alzheimer en el entorno familiar**. Su motivación para encontrar una cura es máxima: "Si algún día puedo decir que lo conseguí, no habrá mayor satisfacción que sentir que mi vida ha valido la pena haciendo algo verdaderamente importante".

Pascual-Leoné observa que hay que ir paso por paso: "Lo que buscamos con un fase I es demostrar que **el virus se distribuye en el cerebro humano de forma adecuada**. Lo segundo, que en cierto modo es más fácil aunque suene paradójico, es que el efecto sobre el mecanismo de la memoria a nivel sináptico, que es la base del efecto cognitivo, se reproduzca también en humanos".

## **MADE IN SPAIN**

Toda la investigación preclínica y la producción se han realizado en España y el objetivo seguir investigando en el país. Para Pascual-Leone, profesor en de neurología en Harvard, es un motivo de orgullo: "Me parece significativo que un desarrollo tan innovador se haga aquí. **A veces no valoramos lo suficiente que en España también se pueden hacer cosas pioneras** con impacto global. Este proyecto lo demuestra".

Frade insiste en recordar que este avance nació de la ciencia básica y la importancia de financiar este tipo de estudios, pese al mayor riesgo: "Yo empecé estudiando el desarrollo de la retina en embriones de pollo. De ahí surgió la idea de la tetraploidía neuronal, que dio nombre a la empresa. Es un ejemplo de **cómo la investigación básica puede abrir nuevas vías de investigación**"

Aunque el foco inicial es el Alzheimer, Tetraneuron explora el potencial de E2F4DN en otras patologías neurodegenerativas: **Parkinson y otras taupatías, demencia frontotemporal y procesos de envejecimiento cerebral**. Frade expone que en ratones hay datos que apuntan a un aumento de la supervivencia del 15% y una mejora en parámetros motores y cognitivos en animales seniles.

Volviendo al Alzheimer, Frade destaca el valor de la hipótesis en la que se basa su terapia: "Es como un edificio sostenido por pilares: todos empiezan a agrietarse. Si solo intentas sostener uno, como hacen ahora muchas terapias, que actúan sobre la neuroinflamación, el beta-amiloide, el tau..., al final el edificio se

cae".

"Es cierto que esta molécula está **muy al principio de la cascada fisiopatológica**", corrobora Pascual-Leoné. Pero advierte que las enfermedades neurodegenerativas, y el Alzheimer en particular, son muy complejas: "Por eso, es esperable que los abordajes más exitosos sean multifactoriales y combinatorios".

En su opinión, "en el futuro no hablaremos de "la enfermedad de Alzheimer sino de enfermedades de Alzheimer, diferenciadas no solo por la clínica, sino también por **mecanismos biológicos subyacentes**".



Anticiparse a la diabetes: cómo la inteligencia artificial puede revolucionar el control glucémico

Elaborado por Roche



RespoSorb® Silicone Border revoluciona el tratamiento de heridas exudativas con diseño premiado y ahorro clínico

Ofrecido por Hartmann



Nuevas herramientas para el complejo abordaje de la dispepsia funcional

Ofrecido por Gastropan



Buscapina, la solución sin receta para el alivio del dolor abdominal espástico

Ofrecido por Opella

PUBLICIDAD

ENDOCRINOLOGÍA | Investigación

**Obesidad: orforglipron reduce, de media, un**