

FUNDELA

Boletín Científico 46

El boletín de FUNDELA publica resúmenes y artículos científicos referentes a los últimos avances de la investigación tanto clínica (estudios farmacológicos, con células madre, epidemiológicos) como básica (genética, proteínas, vitaminas, modelos animales, estudios de laboratorio, biomarcadores, biología humana celular y patológica), tratamientos sintomáticos y cuidados al paciente con ELA.

Se envía periódicamente a más de 400 suscriptores, entre los que se encuentran profesionales de la salud, pacientes y familiares de España y Latinoamérica.

Todos los boletines pueden descargarse en nuestra web www.fundela.es

FUNDELA no asume responsabilidades por la información que contiene este boletín.

Necesitamos ayuda económica para continuar en los proyectos que indicamos a continuación

● **PROYECTOS PILOTO DE DETERMINACION DE DIFERENTES POSIBLES BIOMARCADORES EN PLASMA Y CELULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFERICA EN PACIENTES CON ELA**

● **PUESTA A PUNTO DE UN ALGORITMO MOLECULAR DIAGNOSTICO EN PACIENTES CON ELA Y DEGENERACION LOBULAR FRONTOTEMPORAL**

● **PROYECTO DE EVALUACION Y REHABILITACIÓN EN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: TERAPIA OCUPACIONAL Y LOGOPEDIA**

● **BOLETIN CIENTIFICO**

Actualmente contamos con subvenciones de La Caixa y aportaciones particulares de pacientes y familiares que sufren la ELA.

Su donativo le dará derecho a practicar una deducción en la cuota del impuesto sobre la renta. La deducción será del 25% como persona física y del 35% como empresa.

Para realizar donaciones económicas pedimos suscribirse en nuestra página web:

<http://http://www.fundela.es/colabora.asp?M=8>

Colaboradores voluntarios de este número:

Dr. Alberto García Redondo (Bioquímico, Unidad de ELA – Hospital 12 de octubre)
Dra. Elena Rodríguez García (Bioquímica – Voluntaria FUNDELA)
Dr. Javier Mascías (Neurólogo, Unidad de ELA – Hospital Carlos III)

Dra. María Teresa Solas (Bióloga, Universidad Complutense)
Dra. Teresa Salas (Psicóloga, Unidad de ELA - Hospital Carlos III)
Dr. Jesús S. Mora Pardina (Neurólogo, Director Unidad de ELA - Hospital Carlos III)

03 ----->

EDITORIAL

RESÚMENES DE ARTICULOS CIENTÍFICOS

04 ----->

GENERANDO DIANAS PARA FÁRMACOS EN ELA

05 ----->

UN OLIGONUCLEÓTIDO ANTISENIDO CONTRA SOD1 ADMINISTRADO INTRATECALMENTE EN PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA FAMILIAR SOD1(+) - PRIMER ENSAYO ALEATORIO FASE I EN HUMANOS

06 ----->

DEFICIENCIA EN VITAMINA D Y SU SUPLEMENTACIÓN EN PACIENTES CON ELA

07 ----->

LITIO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (LICALS): UN ENSAYO MULTICÉNTRICO FASE III, RANDOMIZADO, DOBLE CIEGO, Y CONTROLADO CON PLACEBO.

08 ----->

UN ENSAYO CON CÉLULAS MADRE IDENTIFICA POSIBLES FÁRMACOS PARA SU USO EN ELA

09 ----->

PRECISION STEMCELL: VENTA DE CÉLULAS MADRE Y TRATAMIENTO DE INDIVIDUOS CON ELA COMO CONEJILLOS DE INDIAS

11 ----->

UNA TERAPIA CELULAR LOGRA BENEFICIOS EN UN MODELO ANIMAL DE ELA

12 ----->

AMORFIX LIFE SCIENCES LTD.: AMORFIX ANUNCIA PROGRESOS ACERCA DEL PROGRAMA SOBRE ELA

13 ----->

COVIS PHARMA ADQUIERE DE SANOFI LOS DERECHOS PARA COMERCIALIZAR NILANDRON®, PLAQUENIL®, RILUTEK®, UROXATRAL®, Y KAYEXALATE® EN LOS EE.UU.

14 ----->

LA ELA EN LA ETNIA CHINA "HAN": ¿RAZAS DISTINTAS VS. GENÉTICAS DIFERENTES?

15 ----->

INCIDENCIA, PREVALENCIA, E INVERSIÓN MÉDICA EN ELA. TAIWAN, 1999-2008

16 ----->

DESARROLLO DE UN REGISTRO EPIDEMIOLÓGICO POBLACIONAL DE ENFERMEDADES RARAS: ESTUDIO DEL PROTOCOLO DE ELA

16 ----->

HIPERACTIVIDAD SIMPÁTICA Y DESEQUILIBRIO SIMPÁTICO-VAGAL EN LA ELA

19 ----->

¿LOS GENES RELACIONADOS CON ELA PATRULLAN EL ARN, PROTEGIENDO A LAS HEBRAS DEL ENROLLAMIENTO?

20 ----->

EXPLORANDO LA FRAGMENTACIÓN DEL GENOMA EN LA NEURODEGENERACIÓN

22 ----->

EL PROMETIDO RATÓN CON ELA DEJA A LOS CIENTÍFICOS CONFUSOS

23 ----->

EN EL QUE CASO DE QUE TE LO PREGUNTES: LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS NO SON CONTAGIOSAS

25 ----->

LA FUERZA DE TRES: LOS TRÍOS GENÉTICOS DAN LUGAR A NUEVOS GENES CANDIDATOS PARA LA ELA

26 ----->

DESCUBREN NUEVOS GENES QUE DISPARAN LA MUERTE DE LA NEURONA MOTORA

27 ----->

EL MECANISMO DENOMINADO 'ARN ESPONJA' PODRÍA SER EL CAUSANTE DE LA NEURODEGENERACIÓN ELA/DFT

27 ----->

ARN RETORCIDO - LA EXPANSIÓN EN EL INTRÓN EN C9ORF72 PROVOCA EL AGREGAMIENTO PROTEICO

29 ----->

UN SEGUNDO ESTUDIO ENCUENTRA QUE LA TRADUCCIÓN DE UN INTRÓN EN EL GEN C9ORF72 RELACIONADO CON LA ELA Y LA DLFT PODRÍA SER LA CAUSA DE LA ENFERMEDAD

31 ----->

ALTERACIONES EN EL ARN Y "AGREFAGIA" EN LA INTERSECCIÓN EXISTENTE ENTRE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA Y DEMENCIA FRONTOTEMPORAL: ELA-DFT

32 ----->

CAMBIOS EN LA COGNICIÓN Y EN EL COMPORTAMIENTO EN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: NATURALEZA DE LA DISCAPACIDAD E IMPLICACIONES PARA SU EVALUACIÓN

34 ----->

EL PEZ CEBRA MUESTRA QUE TDP-43 CAUSA ELA POR PÉRDIDA DE FUNCIÓN

35 ----->

LA CHAPERONA MOLECULAR HSP110 RESCATA DEL DEFECTO EN EL TRANSPORTE VESICULAR PROVOCADO POR LA PROTEÍNA MUTANTE SOD1 EN EL AXOPLASMA DEL CALAMAR

35 ----->

UNA NUEVA LÍNEA DE RATÓN PARA EL ESTUDIO DE LAS NEURONAS MOTORAS SUPERIORES O PRIMERA NEURONA MOTORA

36 ----->

LA PROTEÍNA QUE DESTROZA EL MÚSCULO, LOS HUESOS, LOS NERVIOS SE ENCUENTRA EN LA MITOCONDRIA

38 ----->

NOTICIAS

A Como años anteriores, nos place invitarles a la Comida Anual Benéfica de FUNDELA, realizada en colaboración con la asociación de pacientes ELA/EMN. El objetivo de la misma es continuar con nuestra misión: "fomentar la investigación biomédica de la ELA y sus afines de la Motoneurona, con el fin de encontrar métodos terapéuticos para vencerla"

Para las personas e instituciones que quieran colaborar y no puedan asistir, pueden hacerlo mediante donaciones a la "FILA CERO" en las cuentas que indicamos en la invitación. Solicitamos vuestra ayuda, invirtiendo dinero en investigación en ELA, se permitirá que la situación cambie, confiamos que algún día podamos erradicar esta enfermedad.

Saludos cordiales

Maite Solas

www.fundela.es



F U N D E L A
Fundación Española para el Fomento de la Investigación de la Esclerosis Lateral Amiotrófica

Un año más nos gustaría contar con tu asistencia a nuestra
comida benéfica en Madrid

Reserva la fecha: **29 de septiembre**
Lugar: **Restaurante Santa Cruz**
Parque de los castillos s/n
Alcorcón (Madrid)
Hora: **14h**
Precio: **45€**

Aquellas personas e instituciones que quieran colaborar pero no puedan acudir, podrán hacerlo mediante donaciones a la mesa "cero", en las cuentas:

Caja Madrid: **2038 1101 70 6000986247**
La Caixa: **2100 5884 07 0200010872**



Más información: fundela@fundela.es

GENERANDO DIANAS PARA FÁRMACOS EN ELA

La identificación de nuevos fármacos diana en ELA puede facilitarse por un detallado conocimiento del proceso y de los genes que contribuyen a la patogénesis. De acuerdo con esto, la revisión presentada en la revista *Expert Opinion on Orphan Drugs* por Bova y Kinney resume las hipótesis en relación con los mecanismos actuales sobre la susceptibilidad de la neurona motora en ELA.

Se han descrito numerosos mecanismos que pueden contribuir a la patogénesis de la ELA. La diana principal de la degeneración en ELA, la neurona motora, es grande y tiene un gran requerimiento metabólico. Las neuronas motoras están expuestas a altos niveles de estrés oxidativo como resultado de una señalización principalmente a través de neurotransmisores excitatorios; estas neuronas son particularmente vulnerables cuando carecen de mecanismos de protección para compensar este estrés.

La identificación de mutaciones en TDP-43, FUS y principalmente C9ORF72 que causan ELA familiar ha cambiado el modo de pensar acerca de la enfermedad desde una perspectiva mecánica y clínica. Existen actualmente 15 subtipos de genes relacionados con ELA descritos y muchos más sin identificar que contribuyen a la ELA familiar. Muchos de estos genes asociados a la ELA se pueden categorizar en aquellos con un efecto en el procesamiento del ARN, en el tráfico vesicular y en el estrés oxidativo. Cuantos más genes se identifiquen, se podrá avanzar más en el conocimiento de la ELA en el futuro.

Existen un número prometedor de posibles dianas farmacéuticas. Los estudios genéticos que evalúan las quinasas EphA4 y ASK1 presentan efectos biológicamente significativos en la supervivencia de modelos animales SOD1. La inhibición de HDAC6 también ha demostrado su eficacia en modelos animales CMT (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth) con desmielinización. Los modelos animales permiten probar nuevas hipótesis y ser más predictivos sobre la eficacia clínica. El modelo del pez cebra de ELA permite los cribados genéticos y de pequeñas moléculas directamente in vivo proporcionando la oportunidad de analizar compuestos de pequeño y medio tamaño y librerías de silenciamiento de ARN en un espacio razonable de tiempo. El análisis de fármacos en células madre pluripotentes específicas de pacientes con ELA representa una alternativa con un gran potencial para la investigación y la clínica, de esta manera se podrían analizar grandes librerías de productos químicos

para identificarlos como compuestos relevantes en la enfermedad.

Los cribados fenotípicos se han utilizado poco ya que en muchas ocasiones es difícil analizar las dianas moleculares para los compuestos de interés que surgen de estos estudios. Sin embargo, se han desarrollado nuevas plataformas tecnológicas como un espectrómetro de masas cuantitativo usando la tecnología SILAC que podrá identificar patrones de unión a compuestos celulares y de este modo proporcionar dianas farmacéuticas adicionales. Los cribados fenotípicos con objetivos enfocados en la extracción de proteínas, el procesamiento del ARN, el tráfico de vesículas y la supervivencia de la neurona motora tienen todo el potencial para la obtención de nuevas dianas para la ELA.

Como se ha demostrado en los estudios genéticos de la ELA, es claramente una enfermedad multifactorial con múltiples mecanismos patológicos que pueden converger en un punto común que es la degeneración de la motoneurona. A pesar de esta naturaleza multifactorial de la enfermedad, los estudios clínicos utilizan un heterogéneo grupo de pacientes con ELA para los ensayos clínicos. Así que, es posible que compuestos que previamente han fallado en los ensayos clínicos pudieran mostrar eficacia en un pequeño subtipo de pacientes de ELA que se hayan seleccionado apropiadamente.

Otra posibilidad que debería ser considerada es que si los actuales paradigmas de estudio son suficientemente sensibles o por el contrario es demasiado tarde para intervenir terapéuticamente con los tratamientos. Se han seguido argumentos similares en el tratamiento de otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, donde se sugiere que se necesitaría una intervención temprana para impactar de forma efectiva en el curso de la enfermedad. Para poder desarrollar esta estrategia se necesitarían identificar nuevos biomarcadores que pudieran predecir con exactitud la progresión de la enfermedad.

A pesar del inmenso progreso que se ha realizado en la comprensión de la ELA en la última década, el riluzole permanece como el único fármaco aprobado. Actualmente existen fármacos en ensayos clínicos y candidatos en desarrollo que incluyen GSK1223249, un anticuerpo anti-Nogo-A. Tirasemtiv, formalmente conocido como CK-2017357 ha demostrado efectos farmacodinámicos relevantes en un ensayo clínico completado en Fase IIa en pacientes con ELA. Se ha discutido durante mucho tiempo la utilización de inhibidores de la histona deaceti-

lasa (HDAC) como terapéuticos potenciales en enfermedades neurodegenerativas debido a su toxicidad y falta de selectividad.

Sin embargo, el creciente énfasis en el cambio de estrategia con fármacos para el tratamiento de la ELA representa una gran oportunidad para acelerar posibles tratamientos. Probar compuestos previamente aprobados por la FDA (US Food and Drug Administration) en un pequeño número de pacientes con ELA proporciona la posibilidad de dirigir nuevos e interesantes hallazgos. También, el uso de terapias combinadas, empleando las ventajas de una posible sinergia farmacológica, del mismo modo que se está utilizando para tratar cáncer e hipertensión, es una estrategia que también se debería considerar. Combinando los avances recientes en genética, proteómica, química e informática, se espera un aumento en el número de nuevas e interesantes dianas farmacéuticas para esta enfermedad, y la esperanza para los pacientes con ELA en el futuro.

Referencia:

Bova M. y Kinney G. "Emerging drug targets in amyotrophic lateral sclerosis". *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2013. 1(1):5-20

UN OLIGONUCLEÓTIDO ANTISENTIDO CONTRA SOD1 ADMINISTRADO INTRATECALMENTE EN PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA FAMILIAR SOD1(+) – PRIMER ENSAYO ALEATORIO FASE I EN HUMANOS

Las mutaciones en SOD1 causan el 13% de los casos con esclerosis lateral amiotrófica familiar (ELAF). En el modelo de rata de SOD1 Gly93Ala de esclerosis lateral amiotrófica (ELA), el oligonucleótido antisentido ISIS 333611 administrado en el líquido cefalorraquídeo disminuye las concentraciones de proteína y ARNm de SOD1 en los tejidos de la médula espinal y prolonga la supervivencia. El estudio presentado en la revista *The Lancet Neurology* por el grupo del Dr. Miller en el mes de Mayo de 2013 tenía como objetivo evaluar la seguridad, tolerabilidad y la farmacocinética de ISIS 333611 después de la administración intratecal en pacientes con ELAF relacionada con SOD1.

La posibilidad de modular directamente la expresión de los genes en el cerebro y la médula espinal ofrece la oportunidad de nuevos tratamientos para las enfermedades neurológicas, especial-

mente en el caso de las neurodegenerativas. Debido a que los oligonucleótidos antisentido no atraviesan la barrera hemato-encefálica deben ser administrados directamente en el sistema nervioso central (SNC) para tratar enfermedades. Una posibilidad es la administración intratecal en líquido cefalorraquídeo, que permite una distribución por el SNC.

Las evidencias de la utilidad de oligonucleótidos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas incluyen: (1) una buena distribución del oligonucleótido antisentido a lo largo del SNC después de la administración en el líquido cefalorraquídeo; (2) una reducción del ARNm de SOD1 y proteína en los tejidos del cerebro y de la médula espinal; (3) el incremento de la supervivencia después de la administración directa en el líquido cefalorraquídeo en modelos animales SOD1 Gly93Ala de ELA. El fármaco empleado en el estudio reduce la expresión de la proteína SOD1 salvaje y mutante humana en ratas transgénicas y cultivos de células humanas.

En el ensayo aleatorio, controlado con placebo, en Fase I, se administró ISIS 333611 mediante una infusión intratecal durante 11,5 horas empleando una bomba externa con dosis crecientes (0,15 mg, 0,50 mg, 1,50 mg, 3,00 mg) a cuatro cohortes de 8 pacientes con ELA F SOD1 positiva (se asignaron seis pacientes a ISIS 333611, y dos a placebo en cada cohorte).

La aleatorización se realizó con un sistema basado en la web, asignando a los pacientes en bloques de cuatro. Tanto a los pacientes como a los investigadores se les ocultó la asignación de los tratamientos. Se permitió a los pacientes inscribirse en cohortes posteriores. El principal objetivo fue asegurar la seguridad y la tolerabilidad de ISIS 333611. La evaluación fue realizada durante la infusión y 28 días después de la infusión. (El estudio se registró con el número NCT01041222 en Clinicaltrials.gov).

Siete de cada ocho pacientes (88%) en el grupo placebo frente a veinte de veinticuatro (83%) en el grupo ISIS 333611 tuvo efectos adversos. Los efectos más comunes fueron el síndrome de la punción post-lumbar (3/8 [38%] vs 8/24 [33%]), dolor de espalda (4/8 [50%] vs 4/24 [17%]), y náuseas (0/8 [0%] vs 3/24 [13%]). No se registraron efectos tóxicos dosis dependientes o de seguridad o tolerabilidad relacionado con ISIS 333611. Ningún paciente a los que se dio ISIS 333611 presentó ningún efecto adverso serio. El re-reclutamiento y el re-tratamiento fueron también tolerados.

Aunque el tratamiento con oligonucleótidos antisentido es más racional en ELA relacionadas

con SOD1, esta aproximación terapéutica podría considerarse para el tratamiento de la ELA en general una vez que se obtuvieran datos suficientes. El estudio permitirá estudios futuros de fármacos similares antisentido para ELA-SOD1, para otras variantes genéticas de ELA y también para otras enfermedades neurodegenerativas. Resumiendo, este ensayo fue el primer estudio clínico de un oligonucleótido antisentido administrado intratecalmente. ISIS 333611. Se toleró bien cuando se administró mediante infusión intratecal. Los oligonucleótidos antisentido administrados en el sistema nervioso central podrían ser un tratamiento viable para los trastornos neurológicos.

Referencia:

Miller TM, et al. "An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, first-in-man study". *Lancet Neurol.* 2013 May;12(5):435-42. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70061-9.

DEFICIENCIA EN VITAMINA D Y SU SUPLEMENTACIÓN EN PACIENTES CON ELA

Niveles sanguíneos de 25-hidroxivitamina D (vitamina D) inferiores a 30ng/ml son comunes tanto en pacientes con enfermedades crónicas, como en la población general. Los pacientes con ELA pueden ser más propensos a niveles inferiores de vitamina D en sangre debido a factores como la edad, el padecimiento de una enfermedad crónica, la inactividad física, el menor tiempo de exposición al sol y una malnutrición. No se conoce si la determinación del estado en vitamina D y su suplementación en pacientes con ELA pudiera ser beneficiosa. En teoría ésta podría ser beneficiosa debido a que al aumentar la concentración de proteínas que unen calcio en las neuronas motoras, se podría reducir el daño inducido por el flujo de calcio al interior celular (la vitamina D es un factor esencial en la homeostasis del calcio intracelular).

El trabajo presentado en la revista *Journal of Clinical Neuroscience* por el grupo del Dr. Karam en el mes de Junio estudia los niveles de 25-hidroxivitamina D (vitamina D) en pacientes con ELA y el efecto de su suplementación con vitamina D. Para ello, se analizaron los niveles de vitamina D en 37 pacientes. Se tuvieron en cuenta datos demográficos, suplementaciones con vitamina D, cambios en la escala revisada

de valoración funcional de la ELA, utilizada para el seguimiento de los pacientes en la consulta de neurología (ALSFRS-r) y efectos secundarios en los 9 meses posteriores al inicio del estudio. Se comparó la ALSFRS-r entre los pacientes que tomaron vitamina D y quienes no lo hicieron. La mediana de edad fue de 55 años y la mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas fue de 61 meses. La mediana de los niveles de vitamina D se situó en 22,3 ng/ml (rango normal, 30-80 ng/ml). El 81% de los pacientes tuvieron unos niveles de vitamina D inferiores a 30 ng/ml y el 43% inferiores a 20 ng/ml. 20 pacientes tomaron diariamente 2000 unidades internacionales de vitamina D3, que es la forma de vitamina D que ha estado expuesta a la radiación ultravioleta eliminando la necesidad del paciente a pasar tiempo expuesto al sol para producir vitamina D activa para el organismo. Después de ajustar en función de la edad y los niveles basales de vitamina D de acuerdo a un modelo de regresión lineal, el descenso producido tras nueve meses en la ALSFRS-r fue menor en los pacientes que estaban tomando vitamina D ($p=0.02$) aunque no fueron significativamente distintos a los 3 y 6 meses. La mediana de los niveles de vitamina D aumentó de 18,5 a 31,0 ng/mL a los 6 meses, en el grupo que estaba tomando vitamina D. No se documentaron efectos secundarios a la suplementación con vitamina D relacionados con una hipercalcemia (niveles superiores a 10,5 mg/dl de calcio en sangre), como dolor lumbar, hematuria (sangre en orina derivada de piedras en el riñón), dolor de huesos, síntomas gastrointestinales, letargo o palpitaciones cardiacas. La suplementación diaria con 2000 unidades internacionales de vitamina D fue segura durante un periodo de 9 meses y podría tener un efecto beneficioso en la ALSFRS-r. Unos niveles bajos de vitamina D por sí mismos pueden causar debilidad muscular, de forma que corregir la deficiencia en vitamina D podría dar lugar a unos músculos más resistentes y un ALSFRS-r más alto. Esto podría explicar el descenso menor del esperado en el ALSFRS-r en los pacientes que toman suplementos de vitamina D. En cualquier caso, si el aumento de vitamina D en pacientes con ELA tiene un resultado funcional aunque no tenga efecto en la enfermedad por sí mismo, existiría un beneficio en la administración de suplementos con vitamina D. Este pequeño estudio sugiere un posible beneficio de la suplementación con vitamina D. Se requiere un ensayo prospectivo controlado con un grupo mayor de pacientes y un período de

seguimiento más largo para estudiar el efecto de la vitamina D en la progresión de la incapacidad física en pacientes con ELA.

Referencia:

Karam C, et al. "Vitamin D deficiency and its supplementation in patients with amyotrophic lateral sclerosis". *J Clin Neurosci*. 2013 Jun 28. doi:pji: S0967-5868(13)00149-5. 10.1016/j.jocn.2013.01.011

LITIO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (LICALS): UN ENSAYO MULTICÉNTRICO FASE III, RANDOMIZADO, DOBLE CIEGO, Y CONTROLADO CON PLACEBO.

El trabajo publicado por Morrison en *Lancet Neurology* en Abril de 2013 tuvo como objetivo evaluar si el litio mejoraba la supervivencia en pacientes con ELA. Se sabía que el litio presenta efectos neuroprotectores en células y modelos animales de ELA y además un pequeño estudio piloto en pacientes con ELA había mostrado un efecto significativo del litio en la supervivencia de los pacientes.

El ensayo con carbonato de litio en pacientes con ELA fue un ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con placebo tomado diaria y oralmente durante 18 meses. Los pacientes (con edad superior a los 18 años) fueron reclutados en diez centros del Reino Unido de acuerdo con los criterios de El Escorial. Presentaban una evolución de la enfermedad de entre 6 y 36 meses, y estaban tomando riluzole. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir comprimidos de litio o placebo. La asignación al azar se realizó mediante un sistema online realizado a nivel de bloques aleatorios individuales, de tamaño variable, estratificado por centro de estudio y lugar de inicio de la enfermedad (espinal o bulbar).

Entre el 26 de Mayo de 2009 y el 10 de Nov de 2011 se eligieron 243 pacientes, 214 de los cuales fueron asignados aleatoriamente para recibir litio (107 pacientes) o placebo (107 pacientes). Dos pacientes suspendieron el tratamiento y uno murió antes de que se obtuviese la concentración terapéutica de litio. A los 18 meses, 63 (59%) de los 107 pacientes en el grupo placebo y 54 (50%) de 107 pacientes en grupo de Litio vivían. La función de supervivencia no difería significativamente entre grupos [Mantel-Cox long-rank χ^2 sobre 1 df=1,64;

p=0,20)]. Después de ajustar al centro de estudio y lugar de inicio usando regresión logística, el riesgo relativo de supervivencia a los 18 meses (Litio vs placebo) fue del 0,71 (95% CI 0,40 -1,24).

Además, 56 pacientes en el grupo placebo y 61 en el grupo con Litio presentaron al menos un evento adverso grave. Hubo un marcado deterioro en el estado de salud funcional y en la calidad de vida, con un incremento de la depresión y ansiedad asociado al tiempo.

Este trabajo llegó después del estudio de un ratón transgénico mutante SOD1 que mostraba evidencias convincentes de un efecto neuroprotector del litio en ELA. En cambio, no se encontraron evidencias de beneficio del litio sobre la supervivencia en pacientes con ELA, aunque estos no afectaban a la seguridad del tratamiento, efecto que había sido identificado en estudios previos con diseños menos convencionales.

Los estudios funcionales en ensayos clínicos de ELA son complicados porque los pacientes con peor función es más probable que mueran y no contribuyan a la media, reduciendo la capacidad para detectar cualquier efecto. Los resultados de este estudio enfatizan la importancia de buscar ensayos adecuados y potentes con objetivos claros cuando se testan nuevos tratamientos, teniendo en cuenta que un ensayo analiza hipótesis importantes biológicamente, así como su eficacia clínica. Aunque los ensayos previos con litio no podían conseguir adecuadamente este objetivo, sus resultados sugieren que no se puede confiar en que el litio, a esas concentraciones en sangre, influya significativamente en la progresión de la enfermedad, tal como valora la medida de la Escala Funcional de la ELA revisada (ALSFERS-R) o la supervivencia.

Referencia:

Morrison KE, et al. "Lithium in patients with amyotrophic lateral sclerosis (LiCALS): a phase 3 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial". *Lancet Neurol*. 2013 Apr;12(4):339-45. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70037-1.

UN ENSAYO CON CÉLULAS MADRE IDENTIFICA POSIBLES FÁRMACOS PARA SU USO EN ELA

Un ensayo con células madre muestra que un nuevo fármaco candidato para la ELA podría ser más efectivo que dos ensayos en Fase III fallidos. ¿Podrían otros estudios similares ayudar a predecir también los fallos de algunos fármacos? Debido a que el paso de un fármaco candidato del laboratorio a la clínica cuesta cientos de millones de dólares, los ensayos que mejor predigan si un compuesto tendrá éxito en ensayos con humanos podrían ayudar a las empresas farmacéuticas a identificar los fármacos más prometedores en los que invertir sus recursos. En un estudio publicado esta semana en *Cell Stem Cell*, los investigadores publicaron que un nuevo ensayo basado en células madre detectó realmente una posible molécula para el tratamiento de la ELA. En experimentos posteriores, el tratamiento promovió la supervivencia celular mejor que otros dos fármacos candidatos que habían fracasado recientemente en ensayos clínicos en Fase III en pacientes humanos.

“Esta nueva estrategia podría, o bien ser usada en fases preclínicas tardías para confirmar acciones celulares particulares, o incluso mejor para dirigir estudios preclínicos exploratorios tempranos, descubriendo nuevas dianas y rutas”, comentó el coautor del estudio Clifford Woolf, director del F.M. Kirby Neurobiology Center en el Boston Children’s Hospital.

Los investigadores dirigidos por Lee Rubin de la Escuela Médica de Harvard desarrollaron el nuevo ensayo tomando células madre embrionarias de ratones sanos y de otros con la mutación SOD1. Después de diferenciar las células madre en neuronas motoras – las células afectadas en la ELA – el grupo las expuso a 5000 compuestos moleculares pequeños, mientras también eliminaron factores tróficos esenciales del ambiente celular para acelerar la muerte.

Entre sus objetivos, kenpaullone – un inhibidor de la enzima GSK-3, que controla el crecimiento celular y la muerte – destacaba en un cribado inicial. Promueve fuertemente la supervivencia de neuronas motoras mutadas y normales y las mantiene morfológicamente sanas. En otro experimento, el grupo mostró que el fármaco descendía los niveles de SOD1, que se piensa que agrega en las neuronas motoras de las personas con la enfermedad.

Probando kenpaullone en neuronas motoras derivadas de células madre pluripotenciales de dos pacientes con ELA con mutaciones en SOD1

o TDP-43 (otro gen asociado a la ELA), el grupo encontró que la pequeña molécula ayuda a la supervivencia de la neurona motora – de 2 a 4 veces dependiendo de la dosis – de ambos tipos celulares sanos o enfermos, comparándolos con las células sin tratar.

En cambio, dos fármacos candidatos que recientemente fracasaron en los ensayos clínicos en Fase III eran menos efectivos cuando se testaron en el mismo ensayo; dexpramipexole no tenía efecto en las neuronas motoras derivadas de pacientes, y olesoxime tuvo un variable pero moderadamente efecto positivo.

No está claro cómo las mutaciones en SOD1 dirigen la degeneración de la neurona motora; conocer su biología podría proporcionar objetivos finales adicionales para los ensayos con células madre, dijo Alysson Muotri, profesor adjunto de pediatría y medicina celular y molecular de la Universidad de California en San Diego, no implicado en el estudio.

Además, kenpaullone no ha sido probado en ratones todavía. Y, como en todos los ensayos de cultivos celulares, existe una pregunta abierta “en qué medida los cambios en las neuronas en una placa petri reproducen el fenotipo de enfermedades complejas, que podrían llevar muchos años en manifestarse, y si el rescate del fenotipo por el éxito en un análisis podría trasladarse en beneficios terapéuticos en pacientes,” dijo Woolf.

Pero Muotri ve un gran potencial para los ensayos basados en células madre y su uso en el descubrimiento de fármacos. “Los análisis basados en células madre definitivamente acelerarán el descubrimiento de fármacos, proporcionando más fuerza a los candidatos de un ensayo clínico”, comentó Muotri. “Puedo ver el inicio de una medicina personalizada – podremos probar los fármacos y dosis en neuronas motoras derivadas de cada paciente para personalizar los tratamientos”.

Referencia:

Yang, Y. M., et al. “A small molecule screen in Stem-Cell-derived motor neurons identifies a kinase inhibitor as a candidate therapeutic for ALS”. 2013. *Cell Stem Cell* (April).

PRECISION STEMCELL: VENTA DE CÉLULAS MADRE Y TRATAMIENTO DE INDIVIDUOS CON ELA COMO CONEJILLOS DE INDIAS

Se trata de un ejemplo concreto de entre la multitud de clínicas que en los últimos años intentan estafar a los pacientes con la inyección de células madre.

Cuando los periodistas y los investigadores en salud escriben sobre los pacientes que buscan tratamientos sin aprobar con células madre, normalmente investigan viajes internacionales a clínicas localizadas en China, India, México y otros lugares. En cambio, la mayoría de las empresas americanas que comercializan procedimientos con células madre sin licencia y sin testar atraen menos la atención pública. Esta omisión es sorprendente porque numerosas clínicas de EE.UU. publicitan tratamientos con células madre para ELA, esclerosis múltiple, demencia y otras enfermedades. De este modo los empresarios promueven y proporcionan terapias biológicas basadas en células madre que no están respaldadas por sistemas de seguridad y datos fiables y que no han sido revisadas ni aprobadas por la FDA (The American Food and Drug Administration). Precision StemCell, localizada en Gulf Shores, Alabama, es uno de los ejemplos de una clínica estadounidense que comercializa tratamientos basados en células madre que parecen infringir la normativa federal.

El Dr. Jason Williams, un radiólogo, fundó Precision StemCell en 2012. Williams empezó comercializando procedimientos con células madre para problemas ortopédicos y daños relacionados con el deporte. Uno de los primeros clientes fue el jugador de la liga profesional de rugby Baltimore Ravens. Un poco después otro jugador recibió células madre autólogas en una lesión muscular que sufrió durante la final del campeonato de 2012. Sus visitas generaron una gran cobertura de los medios informativos sobre las intervenciones del Dr. Williams con células madre.

El Dr. Williams en seguida comenzó a administrar células madre autólogas derivadas de adipocitos a individuos con ELA y otras enfermedades. Hasta hoy, el Dr. Williams ha inyectado células madre adultas en al menos 18 personas con ELA. El Dr. Williams ha inyectado también células madre en individuos con daños en la médula espinal, un paciente con enfermedad de Alzheimer y un chico con hipoplasia del nervio óptico. Estos procedimientos cuestan 15,000 dólares, o más, por persona.

El 13 de Diciembre de 2012, en relación a la

seguridad del número creciente de individuos con ELA que están recibiendo células madre derivados de adipocitos de Precision StemCell, Turner, periodista del Health in the Global Village contactó con la FDA y solicitó la investigación de la clínica. Realizó ese paso porque le parecía que el Dr. Williams estaba infringiendo normativas federales, exponiendo a los receptores de las células madre a riesgos, y desarrollando intervenciones que no habían sido testadas ni en su seguridad ni en su eficacia terapéutica. La administración de células madre a un menor por el Dr. Williams también jugó un papel en la decisión de Turner de enviar una carta a la FDA. Los procedimientos del Dr. Williams con células madre emplean la liposucción para extraer tejido graso del abdomen de los pacientes. El siguiente paso de Williams utiliza colagenasa, una enzima, para romper el tejido graso y preparar lo que se denomina una fracción vascular estromal del tejido adiposo. Esta fracción contiene una mezcla de tipos celulares; no está claro qué administra el Dr. Williams a sus pacientes. Dado que el Dr. Williams no parece que teste el tipo celular, la dosis, y la viabilidad de las células, es dudoso que sepa exactamente lo que inyecta a los pacientes en la médula y en las extremidades.

Si es esto lo que administra el Dr. Williams a sus pacientes, es altamente improbable que proporcione algún beneficio terapéutico. Aunque el Dr. Williams diga a los pacientes que usen una medicación, Seligilene, para "reprogramar" a las células madre derivadas del tejido adiposo para convertirse en células madre neuronales, no ha realizado investigaciones preclínicas que apoyen esta afirmación. Además, por añadidura, él remite a los pacientes a estudios de otros investigadores realizados en ratas. Mientras, había publicado en YouTube un video promocional sobre su "investigación" en células madre, sin embargo nunca había publicado una justificación científica detallada o un protocolo de investigación para sus tratamientos con células madre y nunca ha revelado resultados del estudio. También parece que ha fracasado al dirigir investigaciones "in vitro" y estudios preclínicos usando modelos animales antes de empezar a utilizar a pacientes para sus tratamientos con células madre. Actualmente, la administración de células madre derivadas de tejido adiposo a individuos con ELA, enfermedad de Alzheimer, hiperplasia del nervio óptico, y otras enfermedades forman parte de la experimentación humana. No es parte de la rutina clínica, de la práctica establecida de la medicina. El carácter experimental y no

demostrado de estas intervenciones, es una de las razones por las que no están cubiertas por planes de seguros médicos. Las células madre que inyecta el Dr. Williams en los pacientes deberían ser administradas dentro de estudios clínicos permitidos y cuidadosamente diseñados, sólo después de revisiones científicas rigurosas por la FDA y un comité de revisión institucional (IRB).

Existen al menos tres razones por las que la comercialización y promoción de las intervenciones con células madre del Dr. Williams debería ser aplicada sólo después de haber presentado una solicitud de nuevo fármaco en investigación a la FDA.

Primero, el equipamiento clínico del Dr. Williams utilizado en el procedimiento con las células madre no está aprobado por la FDA como un sistema de procesamiento de células madre point-of-care. Uno de los dispositivos que emplea es un kit de liposucción. La otra parte del equipo es un contenedor para las muestras. Ninguno de ellos está aprobado para el propósito previsto de procesamiento de células madre autólogas.

Segundo, parece que los procedimientos del Dr. Williams con las células madre exceden lo que se conoce como la normativa de "mínima manipulación". El Dr. Williams usa colagenasa para disolver tejido adiposo y preparar la fracción vascular estromal, añade plasma rico en plaquetas a la mezcla y Seligelene, un fármaco que no está aprobado para el uso adecuado en el tratamiento de individuos con ELA, enfermedad de Alzheimer, o daños de la médula espinal. Se usa con el propósito aparente de "reprogramar" las células madre derivadas de adipocitos y convertirlas en células madre neurales.

Tercero, el Dr. Williams toma células madre de tejido graso y las inyecta en individuos con ELA, enfermedad de Alzheimer, y/o con daño en la médula espinal. Esta práctica parece que constituye una administración no homóloga de células madre autólogas. Un "uso no homólogo" significa que existen células madre que se les está pidiendo que ejerzan una función que no desempeñan ordinariamente. Una de las razones para realizar estudios preclínicos seguidos de un diseño cuidadoso de investigaciones científicas y éticas en seres humanos sería establecer si la administración de células madre derivadas de adipocitos de esta manera es segura y eficaz para el paciente.

Si el Dr. Williams hubiese querido dirigir investigaciones enfocadas a comprobar la seguridad y eficacia de las inyecciones de células madre derivadas de adipocitos para la ELA debería

haber presentado primero una solicitud de nuevo fármaco en investigación (IND) a la FDA y entonces esperar hasta que la agencia nacional autorizase el procedimiento de estudio propuesto o impusiese una espera clínica. En vez de esto, parece que el Dr. Williams empezó a inyectar células madre a individuos sin presentar una solicitud de IND a la FDA o de tener un protocolo de investigación aprobado por una IRB. Durante un año el Dr. Williams llevó a cabo una investigación en seres humanos sin aprobar ni autorizar. Alrededor de 20 individuos pagaron cantidades considerables de dinero al Dr. Williams para estas intervenciones no aprobadas y experimentales con células madre.

El Dr. Williams no llevó a cabo estudios preclínicos antes de comercializar sus tratamientos con células madre, no solicitó una revisión del protocolo de investigación por una IRB y la FDA, poniendo a los pacientes enfermos y lesionados en riesgo de sufrir daños sin una posibilidad realista de beneficio terapéutico, infringiendo la normativa federal y estatal de investigación con seres humanos y administración de células madre, y obligando a los pacientes a intervenciones con células madre con riesgos identificables y pocas, o ninguna, posibilidad de beneficio. Esta actividad merece el análisis tanto de la FDA como de los Alabama's Board of Medical Examiners. La administración de estos tratamientos con células madre también expone al Dr. Williams a la posibilidad de que algunos de sus antiguos pacientes inicien acciones legales contra él. Los juicios contra las empresas establecidas en EE.UU. que comercializan y proporcionan el acceso a tratamientos con células madre sin licencia están en aumento en California y Nevada.

En Febrero de 2013, dos representantes de ALS Worldwide, visitaron Precision StemCell. Posteriormente publicaron en Internet un informe detallado que es una agria crítica de los procedimientos de las células madre del Dr. Williams. Parece que sus visitas han provocado que el Dr. Williams anuncie que en un futuro administrará células madre a pacientes en Bogotá, Colombia en lugar de su clínica de Gulf Shores, Alabama. Sin embargo, son más unos defensores de los pacientes que unos representantes de un organismo de regulación autorizado capaz de imponer el cumplimiento con los pertinentes reglamentos federales y estatales. De cualquier modo el Dr. Williams podría decidir continuar la administración de células madre adultas a pacientes en su clínica de EE.UU. También preocupa en extremo, que el Dr. Williams esté

amenazando a estos dos representantes con emprender acciones legales si no eliminan el informe de Internet.

Las amenazas de iniciar acciones legales son comunes cuando las clínicas de células madre son acusadas de sacar provecho de unos tratamientos que infringen las leyes federales y ponen a los pacientes en riesgo. Están obligados a decidir entre retirar su propuesta o enfrentarse a la demanda y a los grandes gastos económicos que acompañan normalmente al litigio. Algunas veces, dependiendo de si las sospechas se confirman, la amenaza de litigio disminuye drásticamente hacia una inspección del lugar por organismos reguladores debidamente autorizados. El periodista espera que la FDA y los inspectores médicos del comité de Alabama visiten Precision StemCell, se reúnan con el Dr. Williams, realicen cuidadosas inspecciones de su "sistema de procesamiento de células madre" y la instalación en la que preparan las células madre para la inyección, y decidan si los tratamientos con las células madre cumplen las leyes federales y estatales. Mientras parezca que el Dr. Williams planea administrar células madre adultas en su clínica en Colombia, sus actividades en los pacientes de su clínica de Gulf Shores merecen un minucioso examen. El último proyecto del Dr. Williams para administrar las células madre y "terapia génica" a pacientes de los EE.UU. y de cualquier otro lugar en la clínica de Precision StemCell en Colombia debería también ser investigada por los inspectores federales y estatales responsables para garantizar el cumplimiento con la normativa que rige la comercialización y la administración de tratamientos sin licencia y no aprobados con células madre.

Referencia:

Turner L. "Precision StemCell: Selling Stem Cells & Treating Individuals with ALS as Human Guinea Pigs". *Health in the Global Village*. 6 May 2013.

http://www.healthintheglobalvillage.com/2013/05/06/precision-stemcell-selling-stem-cells-treating-individuals-with-als-as-human-guinea-pigs/?utm_source=Copy+of+Forum+e-Newsletter+Vol+85&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletter&utm_medium=email

UNA TERAPIA CELULAR LOGRA BENEFICIOS EN UN MODELO ANIMAL DE ELA

El trasplante de células madre humanas en un modelo en rata de ELA, según un estudio que se publica en *Molecular Therapy*, logra claros beneficios en la función muscular.

Estos resultados son esperanzadores, especialmente teniendo en cuenta que la ELA es una patología sin tratamiento alguno, y que al causar la destrucción de la función muscular termina provocando la muerte de las personas que lo padecen por una insuficiencia respiratoria. Este trabajo realizado en la Universidad de Wisconsin-Madison (EE.UU.) ha utilizado células madre adultas, obtenidas a partir de la médula ósea de un donante y que una vez manipuladas genéticamente han sido capaces de producir factores de crecimiento para restaurar la función de las células nerviosas lesionadas.

Factor de crecimiento

El paso siguiente fue trasplantar las células manipuladas en los animales. Para ello, el equipo de Masatoshi Suzuki, las injertó directamente en los músculos de las ratas enfermas. En humanos con ELA, las neuronas motoras encargadas de la contracción muscular suele ser las primeras en lesionarse, aunque no se sabe con claridad dónde comienza el deterioro.

Algunos científicos sugieren que el daño se inicia cerca del final de la neurona, en la médula espinal, pero Suzuki cree que el área donde el nervio toca y activa el músculo es el lugar dañado en los inicios de la enfermedad.

Por eso, el equipo de Suzuki se centró en esta conexión, denominada unión neuromuscular. "Sabemos que es una zona donde se produce un deterioro en las fases precoces de la enfermedad y creemos que puede ser responsable de que las neuronas mueran".

Los investigadores han visto que utilizando las células madre para administrar un factor de crecimiento endotelial vascular se retrasaba el inicio de la enfermedad y el deterioro de la función muscular. Pero el verdadero hallazgo de este trabajo es que, en términos de supervivencia libre de enfermedad y de función muscular, los resultados eran mejores cuando se combinaban distintos factores de crecimiento.

Neuronas

Ahora bien, matiza. "Las células trasplantadas no crean nuevas neuronas; lo que hacen es generar uno o dos factores de crecimiento". Es

importante esta matización porque el entusiasmo en la terapia celular con células madre es que éstas reemplazaran a las células dañadas. "Y nuestro trabajo es distinto: las neuronas motoras tienen conexiones muy extensas y reemplazarlas sigue siendo un reto. Pero el hecho de mantenerlas vivas con los mismos factores de crecimiento que crea nuestro organismo es importante".

El estudio ha utilizado un modelo de ELA en rata aceptado como el mejor para este tipo de experimentos. Además, al usar células madre mesenquimales se elimina el posible riesgo de tumores que podría haber con células madre embrionarias – la utilización de células madre mesenquimales están aprobadas para ensayos clínicos en humanos.

Referencia:

Krakora D, et al. "Synergistic Effects of GDNF and VEGF on Lifespan and Disease Progression in a Familial ALS Rat Model". *Mol Ther.* 2013 May 28. doi: 10.1038/mt.2013.108.

AMORFIX LIFE SCIENCES LTD.: AMORFIX ANUNCIA PROGRESOS ACERCA DEL PROGRAMA SOBRE ELA

Amorfix Life Sciences anunció el 20 de Marzo que ha contribuido al desarrollo del primer test diagnóstico sanguíneo efectivo para diagnosticar la ELA mediante el clonaje de anticuerpos por ultra-alta afinidad que detectan una versión mal plegada de la enzima superóxido dismutasa 1 (SOD1), que está implicada en el desarrollo de la enfermedad. "La generación de estos anticuerpos de alta calidad ha permitido significativamente el avance en el desarrollo de un test sanguíneo simple altamente sensible para diagnosticar ELA valorando la cantidad de SOD1 mal plegada en el plasma de los pacientes" dijo el Dr. Neil Cashman, Jefe de Sostenibilidad de Amorfix, Cofundador y Presidente de la Junta Directiva. "Hemos hecho grandes progresos en un espacio relativamente corto de tiempo y continuamos trabajando para conseguir test diagnósticos tan necesarios en la clínica y en el mercado tan rápidamente como sea posible."

Estos anticuerpos de ultra-alta afinidad también serán decisivos en el desarrollo de tratamientos para la ELA en iniciativas terapéuticas y en vacunas. El programa terapéutico con anticuerpos de Amorfix, a través de la colaboración con Biogen-Idec, continúa avanzando en modelos preclínicos animales. Además, la empresa mantiene una colaboración

estratégica con Pan-provincial Vaccine Enterprise Inc. (PREVENT) para desarrollar vacunas terapéuticas contra la SOD1 mal plegada en ELA.

"Continuamos obteniendo excelentes progresos y resultados interesantes de todos nuestros programas de ELA," comentó el Dr. Robert Gundel, Presidente y Director Ejecutivo de Amorfix. "Nuestra estrategia de mercado se dirige a aprovechar los descubrimientos científicos a través de nuestros expertos científicos internos y la tecnología de la que somos propietarios, así como de la formación de colaboraciones estratégicas y alianzas con otras empresas para convertir estos descubrimientos en productos tan rápidamente como sea posible". El programa sobre ELA es una excelente muestra de la estrategia de la compañía para dirigir la enfermedad con un producto de diagnóstico de la enfermedad en fases tempranas y de colaboración para desarrollar anticuerpos terapéuticos y vacunas para el tratamiento".

La ELA es una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. En la actualidad, los médicos deben contar con una combinación de hallazgos clínicos y pruebas indirectas para confirmar el diagnóstico de ELA, ya que no existen ningún test o biomarcador a su disposición. El tiempo medio de supervivencia después del diagnóstico es de 3 a 5 años lo que indica que puede no haber tratamientos efectivos disponibles para los pacientes una vez diagnosticados con ELA. La empresa cree que la disponibilidad de un test sanguíneo fiable podría suponer un importante avance en el tratamiento de esta devastadora enfermedad, permitiendo a los médicos diagnosticar la enfermedad antes y proporcionar un mejor tratamiento. El mercado previsto como test diagnóstico es de aproximadamente 250 millones de dólares. La ELA es una enfermedad común neuromuscular, que afecta a unas 120.000 personas de todos los grupos étnicos mundiales. De acuerdo a la una de las asociaciones americanas de ELA, se diagnostican anualmente más de 5600 personas en los EE.UU. con ELA y se estima que unos 30000 americanos tienen ELA en un momento dado. En resumen, los productos terapéuticos de la empresa y los programas de vacunación representan unos productos con un gran potencial de éxito que podrían mejorar la supervivencia de los pacientes mediante el tratamiento de la enfermedad existente o disminuyendo o previniendo el inicio de la misma.

Sobre Amorfix

Amorfix Life Sciences Ltd. (TSX:AMF) es una empresa de desarrollo de productos en fase temprana que fabrica anticuerpos con fines terapéuticos y diagnósticos a partir de proteí-

nas dianas disfuncionales en enfermedades. Amorfix emplea su plataforma computacional, ProMISTM, para predecir nuevos epítomos específicos de las enfermedades sobre la superficie molecular de las proteínas mal plegadas. Usando esta tecnología, Amorfix está desarrollando anticuerpos terapéuticos nuevos y pruebas diagnósticas para cáncer y ELA. En resumen, Amorfix ha desarrollado dos tecnologías patentadas para identificar específicamente bajísimos niveles de proteínas mal plegadas en una muestra biológica: Epitope Protection™ y AMFIA™, un ultra-sensible inmunoensayo dual-bead. El uso de esta tecnología ha generado un test de líquido cefalorraquídeo (LCR) para la enfermedad de Alzheimer (EA) y el deterioro cognitivo leve, y un método ultrasensible para detectar las características de la EA, los agregados de la proteína -amiloide, en el tejido cerebral, LCR y sangre de modelos animales de EA.

Referencia:

"Amorfix Life Sciences Ltd.: Amorfix announces progress on ALS program". News 4-Traders. 20 de Marzo de 2013. <http://www.4-traders.com/news/Amorfix-Life-Sciences-Ltd-Amorfix-announces-progress-on-ALS-program--16562165/>

COVIS PHARMA ADQUIERE DE SANOFI LOS DERECHOS PARA COMERCIALIZAR NILANDRON®, PLAQUENIL®, RILUTEK®, UROXATRAL®, Y KAYEXALATE® EN LOS EE.UU.

Covis Pharma Sarl ("Covis Pharma"), una empresa farmacéutica especializada con sede en Suiza anunció el 4 de Abril de 2013 un acuerdo con sanofi-aventis U.S. y algunas de sus filiales ("Sanofi") para adquirir los derechos comerciales para Nilandron® (nilutamide), Plaquenil® (hydroxychloroquine), Rilutek® (riluzole), Uroxatral® (alfuzosin hydrochloride), y Kayexalate® (sodium polystyrene sulfates) en los Estados Unidos. Las ventas totales de estos productos en los Estados Unidos en 2012 fueron \$114.6 millones. Sanofi mantendrá los derechos actuales para estos productos en los países fuera de los Estados Unidos. Los términos del acuerdo no se han divulgado todavía. "Estamos muy satisfechos de anunciar la adición de estos productos a nuestra cartera actual," dijo Jack Davis, Director Ejecutivo de Covis Pharma. "Covis continuará proporcionando marcas comerciales de máxima calidad, ase-

gurando que los pacientes reciban los cuidados terapéuticos que ellos necesiten". Covis Pharma promoverá estos productos de marca a través de su distribuidor con sede en los EE.UU., Covi Pharmaceuticals Inc. Covis Pharma también suministrará productos genéricos autorizados al mercado americano a través de un distribuidor independiente, Rising Pharmaceuticals Inc. Sanofi manufacturará y suministrará los productos para Covis Pharma. El acuerdo ha recibido la autorización regulatoria Hart-Scott-Rodino en los Estados Unidos.

Sobre Covis Pharma

Con sede en Zug, Suiza, Covis Pharma es una empresa farmacéutica internacional especializada que proporciona soluciones terapéuticas a los pacientes. Los productos característicos de la cartera de la compañía se dirigen a enfermedades y otros problemas médicos graves. Con once productos registrados actualmente en el mercado, el objetivo principal de Covis Pharma llegará a ser, dirigir una empresa farmacéutica especializada a través de un crecimiento orgánico y de adquisiciones mundiales. El grupo de investigación en Covis Pharma tiene una inversión considerable y una experiencia operativa en la industria farmacéutica especializada. Liderada por la filial de Cerberus Capital Management, L.P., una de las empresas de inversión privadas líderes del mundo, el grupo de inversión también incluye Princeton Biopharma Capital Partners, LLC y Bourne Partners. Para más información, visitar www.covispharma.com.

Referencia:

"Covis Pharma to Acquire US Rights from Sanofi for Nilandron®, Plaquenil®, Rilutek®, Uroxatral®, and Kayexalate®". Market Watch. 4 de Abril de 2013. <http://www.marketwatch.com/story/covis-pharma-to-acquire-us-rights-from-sanofi-for-nilandron-plaquenil-rilutek-uroxatral-and-kayexalate-2013-04-04>

LA ELA EN LA ETNIA CHINA "HAN": ¿RAZAS DISTINTAS VS. GENÉTICAS DIFERENTES?

Empleando el cribado completo del genoma humano (GWAS – Genome Wide Association Studies), se han identificado dos nuevos loci para la esclerosis lateral amiotrófica esporádica en la población china Han. Como se publicó el 28 de Abril online en Nature Genetics por el grupo del

Dr. Deng, los dos polimorfismos de un único nucleótido (SNPs) no parecen asociarse con la enfermedad en bases de datos tanto nuevas como antiguas de personas de origen europeo. Además, se han asociado varias variantes con la ELA en estudios de asociación del genoma completo (GWAS) de europeos que han fracasado al trasladarlos a cohortes de chinos Han. Los resultados sugieren que la base molecular de la ELA podría ser diferente entre estas dos poblaciones. Para estudiar a la población Han, el mayor grupo étnico en China con 1,2 miles de millones, el equipo de investigación inició un GWAS en 506 personas con ELA esporádica y 1859 casos control. Seleccionaron 90 variantes SNP principales del estudio y entonces realizaron un segundo análisis examinándolas, junto con 6 variantes previamente identificadas en GWAS europeos (ITPR2, FLJ10988, DPP6, UNC13A, MOBKL2B, y C9orf72). En la segunda cohorte, con 706 pacientes con ELA y 1777 controles, los investigadores encontraron que dos nuevas SNPs pasaron los estrictos requisitos estadísticos de asociación con la ELA. Estos dos polimorfismos explican el 12% de la ELA esporádica en chinos Han. Una de las variantes, en el cromosoma 1, incrementa el riesgo de ELA de una persona un 31%, mientras el segundo, en el cromosoma 22, aumenta la probabilidad de padecer ELA en un 52%. Ninguna de las seis variantes de riesgo de ELA previamente identificadas se asoció con la enfermedad en el nuevo análisis, sugiriendo diferentes perfiles de riesgo genético entre chinos y europeos. Sin embargo de estas seis variantes, sólo C9orf72 ha sido confirmada de manera fiable. Las otras cinco variantes podrían o ser importantes para la población en las que fueron descubiertos, o ser falsos positivos. En cuanto a las nuevas variantes, la reproducción llevada a cabo por los autores en los chinos Han es convincente, pero no dicen si estos polimorfismos (SNPs – Single Nucleotide Polymorphisms) tienen algo que ver con la ELA en otras poblaciones. Buscaron para estas nuevas variantes en nuevos y antiguos datos genéticos publicados pero no encontraron relación con ELA. Debería existir alguna asociación pero a un nivel demasiado bajo como para detectarse en los estudios. Lo curioso del caso es que la ELA europea podría ser de hecho genéticamente distinta de la ELA de los chinos Han, al menos en el caso de estas dos variantes. Este tipo de variación entre grupos de diferentes ancestros no es poco común. Apoyando esta idea, los autores publicaron que la ELA en esta cohorte de chinos Han, difieren de alguna manera de los europeos. La edad de inicio tendía

a ser sobre 10 años antes – media 48-49 en los chinos, contra 59 en europeos. Los participantes del estudio chino fueron, además, un 15% más propensos a tener un comienzo de la enfermedad con debilidad en las extremidades, en oposición al área bulbar, alrededor del 87% de los chinos frente al 71% de los europeos. Se concluyó con que las diferencias en las características clínicas entre las dos poblaciones resultan de la heterogeneidad relacionada con los ancestros. Mientras que la identificación de un SNP no sea lo mismo que la identificación de una causa, los investigadores especulan cómo las variantes contribuyen a la enfermedad. La variante en el cromosoma 1 se sitúa cerca de la Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase I y (CaMKI γ), una quinasa específica del sistema nervioso. Este gen le hace ser un posible sospechoso debido a que es el único en la vecindad. Las quinasas CaM están implicadas en el aprendizaje, memoria, plasticidad sináptica, y el desarrollo de las dendritas. Se especuló con que la CaMKI γ podría desempeñar también un papel en la demencia frontotemporal, que a menudo coincide con los síntomas de ELA y con la que comparte causas de origen genético. Este estudio muestra que la señalización CaMKI γ implica al factor neurotrófico derivado del cerebro, que promueve la supervivencia neuronal. Las proteínas CaMKI γ y las quinasas relacionadas también protegen a las neuronas de la apoptosis y los autores especulan con que CaMKI γ podría hacer lo mismo. Si esto fuera así, las mutaciones en el gen podrían hacer a las neuronas particularmente sensibles a la apoptosis. El otro SNP está situado cerca de tres genes, y en una nueva investigación los autores encontraron otras 34 SNPs en la región que también correlacionan con el riesgo de ELA. Esto hace difícil averiguar cuál de los tres genes, si lo fuera alguno, contribuye a la enfermedad. Una, la calcineurin binding protein 1 (CABIN1), se expresa ampliamente y está implicada en la señalización de células T. Otro codifica para la γ -glutamyl transferasa 5 (GGT5), una enzima de membrana que interviene en varias rutas metabólicas y de biosíntesis. El estudio de los autores favorece a la tercera - sushi domain containing 2 (SUSD2), un supresor tumoral implicado en señalización apoptótica. El primer SNP de ELA identificado en el estudio se prevé que sustituya una serina por una asparagina en SUSD2. Las mutaciones en el mismo dominio que el de la sustitución se ha demostrado previamente que promueven la apoptosis, conduciendo a los autores a hacer conjeturas sobre que la variante pudiera con-

ducir a la ELA vía muerte neuronal. Es ciertamente una teoría plausible y especula con que las neuronas propensas a ELA podrían tener un umbral más bajo para la apoptosis que las normales. Además, el estudio proporciona un paso adicional hacia la comprensión de la compleja y heterogénea biología de la ELA esporádica.

Referencia:

Deng M, et al. "Genome-wide association analyses in Han Chinese identify two new susceptibility loci for amyotrophic lateral sclerosis." *Nat Genet.* 2013 Apr 28.

INCIDENCIA, PREVALENCIA, E INVERSIÓN MÉDICA EN ELA. TAIWAN, 1999-2008

La ELA es una enfermedad rara, lo que hace que la estimación de la incidencia y prevalencia sea difícil en cualquier parte del mundo. El estudio publicado en la revista *Journal of the Formosan Medical Association* por Tsai y colaboradores se dirige a investigar la incidencia, prevalencia, y la inversión médica de ELA en Taiwan. Aunque ya se habían observado aumentos en la prevalencia e incidencia de ELA en Hong Kong, Japón y Suecia. El Gabinete de Seguridad de la Salud Nacional (Bureau of National Health Insurance - BNHI) obligó a casi 23 millones de individuos, que representaban el 99,5% de la población total, a inscribirse en un programa nacional. Contrataron a casi el 93,3% de las instituciones médicas nacionales, para proporcionar al sistema público de una exhaustiva cobertura médica como hospitalización, cuidados diarios para aquellos individuos con enfermedades mentales y en rehabilitación social.

Un grupo de especialistas en neurología del BNHI revisó los registros de ELA identificando a los pacientes que tuvieron al menos un servicio médico con hospitalización o de forma ambulatoria entre los años 2004 y 2007 y que tenían un diagnóstico inicial hacía más de 15 años. Además, se incluyeron a los pacientes con ELA portadores de certificados de alto grado de discapacidad en los 15 años anteriores en el cálculo de la incidencia y prevalencia, entre los años 1999 y 2008. Por último se hicieron informes de los gastos médicos totales, incluidos el uso de ventilación y Riluzole.

En 2006 y 2008, la incidencia media anual y prevalencia de ELA fue del 0,51 y 1,97 (por 105), respectivamente, en Taiwan. La relación de incidencia mujeres-hombres para la ELA fue

de 1,67. De acuerdo con los datos, la incidencia de ELA permaneció estable entre los años 1999 y 2008. Además, durante el período estudiado, la estructura por edades de la población fue estable en Taiwan y la tasa de incidencia normalizada por la edad fue similar a la tasa de incidencia bruta. Esta tendencia temporal en la incidencia de ELA es consistente con los resultados del Sur de Europa.

El número de personas tratadas con ventilación y Riluzole permaneció estable con el tiempo. El gasto médico medio de los pacientes con ELA fue 16 veces mayor que la población general en Taiwan, en 2008. Sin embargo, el porcentaje de gastos en ventilación y Riluzole tomado como una parte del gasto médico total, que permaneció estable durante muchos años en Taiwan, descendió del 55% en 2000 al 33% en 2008. Lo que implica que los servicios sanitarios mejoraron para los pacientes con ELA en Taiwan.

Referencia:

Tsai et al. "Incidence, prevalence, and medical expenditures of classical amyotrophic lateral sclerosis in Taiwan". *Journal of the Formosan Medical Association.* 1999-2008.
[http://www.jfma-online.com/article/S0929-6646\(13\)00060-0/abstract](http://www.jfma-online.com/article/S0929-6646(13)00060-0/abstract)

DESARROLLO DE UN REGISTRO EPIDEMIOLÓGICO POBLACIONAL DE ENFERMEDADES RARAS: ESTUDIO DEL PROTOCOLO DE ELA

El impacto social y médico de las enfermedades raras se están reconociendo cada vez más. La ELA es la enfermedad de la motoneurona con mayor prevalencia. El objetivo del trabajo presentado por Nagel en la revista *BMC Neurology* en Febrero de 2013 es describir el protocolo de estudio y desarrollo de los pasos realizados en el registro de ELA en Swabia, Alemania.

Un registro es un sistema organizado que recoge datos clínicos entre otros para darles una finalidad, con métodos y estudios observacionales de una manera estándar. Existen diferentes registros de forma que la recogida de datos y los métodos se elegirán en función de estos. La selección de la población dependerá también de las preguntas de investigación que se realicen y que pueden estar relacionadas con la epidemiología de la enfermedad, curso de la enfermedad y la mortalidad, los efectos adversos del tratamiento o la calidad de vida.

El diagnóstico de ELA se basa en criterios clínicos como la parálisis progresiva, la amiotrofia, la hiperreflexia y la espasticidad. Durante el curso de la enfermedad, pueden ocurrir disfagia, disnea, depresión, alteraciones del sueño y dolor. El tratamiento de ELA se basa en terapias orientadas a los síntomas y la patogénesis. Aunque la combinación de ambos enfoques ha mejorado la supervivencia de los pacientes con ELA, el pronóstico aún es pobre. Existe evidencias de que fumar y la actividad física está asociada con el riesgo de padecer ELA. La etiología y la patogénesis de la ELA está todavía por conocer y el componente genético se conoce tan sólo de forma parcial. El principal objetivo del estudio es la comprensión de la patogénesis, así como los principios básicos de la vulnerabilidad y las consecuencias potenciales resultantes de las terapias.

El registro Swabia de ELA empezó en Octubre de 2010 con la recogida de datos de casos de ELA retrospectivos (01.10.2008-30.09.2010) y prospectivos (a partir del 01.10.2010), en una población objetivo de 8,6 millones de personas del sur de Alemania. Retrospectivamente se identificaron 420 pacientes (22 hombres y 198 mujeres). Prospectivamente se recogieron los datos de los pacientes, y alrededor de un 70% estaban de acuerdo en participar en el estudio poblacional caso-control. Todos estos participantes del estudio proporcionaron además una muestra sanguínea. La parte prospectiva de este estudio sigue en marcha. En el año 2013, de acuerdo con la potencia del análisis, el número en el estudio caso-control será lo suficientemente amplio como para iniciar la búsqueda de los factores de riesgo potenciales.

La protección de datos es un prerrequisito del registro, el cual incluye la transparencia de la recogida de los análisis. Los consentimientos informados son necesarios para la recopilación de los datos personales. Siendo posible la retirada en cualquier momento. Para desarrollar este registro se han considerado normas internacionales, nacionales y estatales. También se han obtenido la aprobación de los comités de la asociación médica de la Universidad de Ulm, (Landesärztekammer) del estado de "Baden-Württemberg", y la de "Bayern".

El registro de ELA de Swabia se desarrolló con éxito con un excelente apoyo de un gran número de equipos colaboradores. En el futuro, la combinación de registros clínicos en una región definida con un grupo control relacionado con la población, permitirá a las generaciones posteriores obtener descriptivos, indicadores epidemiológicos y la exploración de posibles factores de

riesgo particularmente en enfermedades raras. La realización de registros con información de gran calidad puede consolidar la investigación interdisciplinaria y presentar una plataforma interactiva entre pacientes, clínicos y científicos. Sin embargo, se necesitan tomar en cuenta algunos aspectos metodológicos y características para asegurar la capacidad de recopilación de datos. En enfermedades raras como la ELA, la colaboración entre distintos registros, la comparación con muestras externas y bio-repositorios facilitará la identificación de factores de riesgo y la exploración futura del potencial que subyace en los mecanismos patofisiológicos.

Referencia:

Nagel G, et al. "Implementation of a population-based epidemiological rare disease registry: study protocol of the amyotrophic lateral sclerosis (ALS) – registry Swabia". BMC Neurol. 2013 Feb 17; 13:22.

HIPERACTIVIDAD SIMPÁTICA Y DESEQUILIBRIO SIMPÁTICO-VAGAL EN LA ELA

Aunque la ELA se identificó hace más de 140 años por Charcot aún se desconoce su patogénesis. Los recientes avances técnicos evidencian que además de la degeneración de neurona motora superior e inferior, existen anomalías en sistemas no motores que dan lugar a ciertas manifestaciones clínicas y subclínicas. Las alteraciones de origen autónomo llegan a ser clínicamente evidentes y devastadoras, especialmente en etapas avanzadas en las que se requiere ventilación asistida. En la publicación del Dr. Shimizu en la revista *European Neurological Review* se revisan estas alteraciones autónomas.

Estudios clínicos y hemodinámicos

Los estudios hemodinámicos han mostrado que los pacientes en fases tempranas de la enfermedad tienen una mayor tasa cardíaca en reposo y una mayor presión sanguínea. También se ha publicado que los niveles de norepinefrina en plasma, indicador indirecto del aumento del tono simpático y que es liberada desde los terminales nerviosos periféricos simpáticos, se encuentran elevados. El diagnóstico diferencial entre una disfunción autónoma y un fallo del reflejo bórico debe ser cuidadosamente establecido ya que las estrategias terapéuticas son bastante distintas. El fallo autónomo describe hipotensión ortostática (caída de la presión

arterial sanguínea resultado de haber estado el paciente de pie durante un tiempo prolongado, o cuando se pone de pie tras haber estado sentado o acostado) o postprandial (tras la ingesta de comida) o desvanecimientos causados por un tono simpático reducido, lo que se observa a menudo en atrofia sistémica múltiple, pero los pacientes con ELA raramente desarrollan estos síntomas. Por el contrario, las manifestaciones clínicas principales de las alteraciones autónomas en ELA son una hiperactividad simpática y un desequilibrio simpático-vagal, que a menudo se parecen a los síntomas de una sobreactividad autónoma o un fallo en el reflejo bórico. En fases tempranas de ELA, la hiperactividad simpática suele ser subclínica, no mostrando habitualmente los pacientes una hipertensión que necesite tratamiento. Algunos pacientes, especialmente aquellos con ELA de inicio bulbar, experimentan palpitaciones, rostros sin color y sensación de calor alrededor de la cara. Estos síntomas podrían estar causados también por un aumento del tono simpático.

Actividad muscular del nervio simpático

La medida directa de la actividad simpática es posible a través de la actividad muscular del nervio simpático (MSNA) mediante el registro por microneurografía de los impulsos del nervio postgangliónico en los nervios periféricos. Se considera que el MSNA refleja la actividad simpática relacionada con el control cardiovascular de la resistencia vascular. Muchos investigadores han publicado que el MSNA se encuentra aumentado en fases tempranas en los pacientes con ELA. Sin embargo, la respuesta de MSNA que sigue a la inclinación lateral de la cabeza es menor en pacientes con ELA que en sujetos sanos. De forma similar, varias técnicas de estimulación no obtienen respuesta de MSNA en pacientes con ELA. Esta reducción en la respuesta se atribuye al "efecto techo" causado por una elevación constante del tono simpático en estado de reposo.

Variabilidad del ritmo cardiaco y la presión sanguínea.

Otra técnica efectiva para medir la función simpática y parasimpática es el análisis de los dominios de tiempo y frecuencia del ritmo cardiaco y presión sanguínea, en especial el análisis del espectro de fuerza y el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco. Estos análisis han mostrado que las anomalías en ELA incluyen el aumento del tono simpático o alteraciones en la función cardio-vagal, lo que conduce al desequilibrio simpático-vagal. Estos hallazgos son similares a

los publicados en hipertensión arterial compartiendo un desequilibrio autónomo central. También se han encontrado que en fases tempranas de ELA, los pacientes con implicación bulbar muestran más disfunciones cardiovagales que aquellos pacientes sin participación bulbar.

Observaciones en estados avanzados

Aunque las disfunciones autónomas mencionadas son normalmente subclínicas, la mayoría de los pacientes en fases avanzadas de ELA, donde se requiere ventilación, muestran a menudo manifestaciones autónomas graves. Marcadas fluctuaciones en la presión sanguínea y frecuencia cardiaca, denominada "tormenta autónoma", que pueden ocurrir durante fases clínicamente estables con ventilación. Durante la crisis hipertensiva con presencia de taquicardias, los niveles de norepinefrina en plasma son elevados. Los pacientes a menudo exhiben enrojecimiento facial, movimientos involuntarios que se asemejan a espasmos de la mandíbula, afecciones pseudobulbares y expresiones emocionales desinhibidas durante la crisis, sugiriendo un origen límbico de la tormenta autónoma aunque la patofisiología concreta aún se desconoce con exactitud. El estado hipertensivo a menudo se continúa con sucesivas caídas en la presión sanguínea (colapso circulatorio) sin una regulación de la frecuencia cardiaca, lo que puede conducir a la muerte súbita. Suele ocurrir durante el sueño de la noche, momento en el que tiene lugar además un descenso del tono simpático asociado al sueño. Todas estas características se asemejan a un fallo del reflejo bórico. Sin embargo, un estudio reciente en pacientes con ELA y colapso circulatorio muestra que las ramas vagales viscerales se mantienen, lo que excluye la posibilidad de supresión del reflejo bórico. La pregunta que debe resolverse es si la tormenta autónoma es un fenómeno principal o secundario en la ELA. La tormenta autónoma en ELA es un fenómeno peculiar que raramente ocurre en otras enfermedades neuromusculares. Además no todos los pacientes con ELA que utilizan ventilación a largo plazo y con una pérdida muscular severa desarrollan tormentas autónomas. Todo ello hace pensar que las tormentas autónomas son primarias en la ELA, aunque no existan pruebas definitorias que lo apoyen. Los niveles de MSNA en la ELA no se correlacionan con la disfunción motora, la función respiratoria o con la duración de la enfermedad, sugiriendo también que es un fenómeno primario.

Función sudomotora

Los pacientes con ELA a menudo se aquejan de

un aumento o reducción de la sudoración en sus manos o pies, alteraciones en la temperatura de la piel o decoloración de la piel. Los pacientes en fases tempranas muestran una tasa de sudoración mucho más alta que los sujetos sanos, lo que apoya la idea de un aumento del tono simpático central. Sin embargo, también se ha publicado que aparece una tasa reducida de sudoración en fases avanzadas, lo que sugiere la progresiva alteración sudomotora periférica, con la consecuente atrofia de las glándulas sudoríparas. Los estudios electrofisiológicos y mediante microneurografía apoyan la existencia de una hiperactividad con origen central (sistema nervioso central) y en ocasiones muestran una denervación de los nervios colinérgicos postgangliónicos simpáticos.

Neuropatología.

Los estudios neuropatológicos sobre la disfunción autónoma en ELA son escasos. Se observa la reducción del IML de la médula espinal torácica, una de las neuronas eferentes del arco del reflejo bórico. Sin embargo, la reducción de las neuronas IML en ELA no es severa y se consideran que las neuronas que permanecen son hiperactivas por lo que no explicaría el aumento del tono simpático.

Se ha publicado que algunos pacientes con fluctuaciones en la presión sanguínea en las fases tardías de la ELA muestran lesiones en el hipotálamo lateral, el núcleo central y basolateral de la amígdala y la formación reticular del tallo cerebral. Sin embargo, estas lesiones son muy variables e infrecuentes en los distintos pacientes y es difícil demostrar su relación con las manifestaciones clínicas autónomas. Si los síntomas fluctúan o no son severos pueden atribuirse a pequeñas alteraciones y no se pueden detectar con la metodología clásica en neuropatología. Los recientes avances en el estudio de la proteinopatía TDP-43 en la ELA esporádica revelan una amplia distribución de los agregados proteicos en el sistema nervioso central, incluido el sistema límbico. Además, los sistemas motor límbico y bulbo-respiratorio están anatómicamente y fisiológicamente relacionados entre sí. En la ELA, a menudo está afectado el lóbulo frontotemporal, que se solapa con el sistema límbico. Se necesitarían más estudios que correlacionen las alteraciones cognitivas con el tono simpático.

Significado pronóstico

Para pacientes en fases tempranas, la hiperactividad simpática raramente influye en su supervivencia. La causa principal de muerte es normal-

mente la parálisis del músculo respiratorio, no un colapso circulatorio. Sin embargo, la tormenta autónoma o el colapso circulatorio en fases avanzadas con el uso de ventilación indican un pronóstico de supervivencia pobre. Los pacientes con crisis hipertensivas pueden morir en pocos meses, si no se tratase de manera apropiada.

Esclerosis lateral amiotrófica familiar

El reciente desarrollo del análisis genético en ELA familiar ha revelado muchos tipos de alteraciones genéticas. Aunque la distribución precisa de las lesiones nerviosas centrales específicas de la enfermedad todavía no se han dilucidado en cada tipo de ELA familiar e incluso en función de las distintas mutaciones. Debe haber diferencias patogénicas y fenotípicas entre la ELA esporádica y la relacionada con el gen de SOD1 ya que los casos clásicos de ELA esporádica nunca muestran insuficiencia autónoma. Mientras que la ELA relacionada con SOD1 puede mostrar hiperactividad simpática, de la misma manera que la ELA clásica. Se puede CONCLUIR con toda esta información que las características principales de las disfunciones nerviosas autónomas en ELA son la hiperactividad simpática y el desequilibrio simpático-vagal. Su significado clínico en fases tempranas no está claro, pero es crítico en fases avanzadas de la enfermedad, cuando se requiere ventilación. Aún no se han establecido estrategias terapéuticas para tratar la hiperactividad simpática en la ELA. Aunque la mayoría de los pacientes mueren de fallo respiratorio, aún no se ha determinado si el tratamiento de la hiperactividad simpática podría tener un efecto beneficioso en la progresión de la enfermedad o en la supervivencia. Las crisis hipertensivas o los colapsos circulatorios en estados avanzados de ELA deberían tratarse de forma inmediata, ya que indican un pronóstico grave. Por tanto, para establecer la terapia apropiada y el significado patognomónico de la disfunción autónoma en la ELA se necesitan realizar más estudios clínicos.

Referencia:

Shimizu T. "Sympathetic Hyperactivity and Sympathovagal Imbalance in Amyotrophic Lateral Sclerosis". *European Neurological Review*, 2013;8(1):46-50

¿LOS GENES RELACIONADOS CON ELA PATRULLAN EL ARN, PROTEGIENDO A LAS HEBRAS DEL ENROLLAMIENTO?

Como un nudo en una zapatilla, los ARNm enrollados podrían interferir con las acciones normales del ácido nucleico. En la esclerosis lateral amiotrófica, ¿podría ser que las células sobrerreaccionen al exceso de ARN mediante una respuesta tóxica antivírica? Tassa Saldi de la Universidad de Colorado en Boulder propuso esta teoría. Estudió el gen ortólogo de TDP-43 relacionado con ELA humana, llamado TDP-1 en *Caenorhabditis elegans* (un gusano microscópico). A diferencia de los mamíferos TDP-43 negativos, *C.elegans* deficientes en TDP-1 sobreviven, permitiendo examinar los efectos sobre los ARNs mensajeros.

Su trabajo es un gran ejemplo de la importancia del empleo de un organismo simple como modelo para el conocimiento de la función normal de proteínas de enfermedades. Será esperanzador estimular nuevos conocimientos sobre la función de TDP-43 y cómo las mutaciones causan enfermedades.

TDP-43 regula la expresión y el procesamiento de cientos de ARNs. Para entender el papel de TDP-1 en los nematodos, se secuenció el transcriptoma (que consta de todos los productos genéticos que se expresan en una célula en un momento dado de su vida) de la cepa con la delección. Así se descubrió que 1200 transcritos fueron sobre e infraexpresados en comparación con los nematodos normales y 350 genes se unieron de forma diferencial. Ninguna categoría génica principal surgió de estos grupos de genes, sin embargo, emergieron unas pocas pistas acerca de los efectos más importantes de TDP-1.

Estudiando la lista de genes uno por uno, se descubrió un tema en común. Existía un solapamiento génico, un fenómeno donde una secuencia nucleotídica dada en un gen se expresa como parte de otro gen. Muchos genes se regulan de forma diferencial en ausencia de TDP-1 solapando con otros genes y la secuencia común corre en direcciones opuestas. Esto podría ocurrir si los genes en cadenas opuestas de ADN compartieran secuencias codificantes antiparalelas. Esto también podría ocurrir cuando un intrón muy largo de un gen contuviese un segundo gen. No es la primera vez que se relacionan un intrón largo con la patología de TDP-43; los intrones extendidos en el genoma del ratón están entre las dianas principales de la actividad de TDP-43.

En general, alrededor del 8% del genoma del nematodo se solapa. En los 1550 genes que

dependen de una regulación apropiada de TDP-43, del 35 al 45% se superponen. Las tablas de datos también contienen un inusual alto número de intrones de 3 kilobases o más.

¿Cómo los knockout de TDP-1 afectan a los genes solapantes? Si ambas caras del ADN se transcribiesen al mismo tiempo, sus ARNs mensajeros tienen el riesgo de unirse para formar una estructura de doble hebra. De hecho, la pérdida de TDP-43 da lugar a un evidente aumento de ARN de doble hebra en los nematodos. Al teñir animales y tejidos individuales con un anticuerpo de ARN de doble hebra se observaron grandes inclusiones nucleares. Se pudo eliminar estos agregados añadiendo ARNs específicas de doble hebra, y no ARNs para ARN de hebra sencilla, confirmando la estructura de doble cadena. Los ARNs de doble cadena, marcados con un anticuerpo, se acumulan en el núcleo de *C.elegans* carentes de TDP-1.

Se hipotetizó con que TDP-1 podría desempeñar una función en la edición del ARN, el cual ha evolucionado para transformar los ARNs de doble cadena. La adenosina deaminasa cambia adeninas por inosinas, que empareja torpemente con la guanina de la cadena opuesta, forzando a que el ARN de doble cadena se desuna. Esta reparación generalmente ocurre en regiones no traducibles o intrones, y de este modo no interfiere con el código proteico.

Al examinar el sistema de edición en animales, se observó que la transición de adenina a inosina ocurre todavía en el transcriptoma de los nematodos TDP-1 negativos. De hecho, la cepa con la delección tiene más inosinas que la normal. Además el proceso de edición está trabajando adecuadamente. Se sospecha que normalmente TDP-1 actúa por encima, desestabilizando el ARN de doble hebra así que se relaja sin editarse. Los gusanos carentes de TDP-1, entonces, necesitarían de una edición extra. Otra posibilidad es que TDP-1 participe en la degradación del ARN de doble hebra.

Los gusanos, por supuesto, no son personas, pero se encontró que TDP-43 en células humanas realizan una función similar. Cuando se elimina TDP-43 en cultivos de cáncer cervical Hela, se forman inclusiones de ARN de doble hebra en el núcleo. De forma similar, se forman inclusiones de doble hebra en neuronas M17 deficientes en TDP-43, pero en esta ocasión las inclusiones son citoplasmáticas.

¿Cómo contribuyen los agregados de ARN de doble hebra a la neurodegeneración? Los ARN de doble hebra en el citoplasma podrían servir de advertencia, debido a que podría ser la

evidencia de infección con un virus de cadena doble. Una respuesta natural podría ser la ruta inmune del interferón que combate la infección pero que también puede ser tóxico. ¿Podría ser la pérdida de TDP lo que daña a las neuronas? Apoyando esta teoría, está el hecho de que muchas de las dianas de ARNm de TDP-43 están implicadas en la respuesta por interferón.

Referencia:

Dance A. "Does ALS Gene Police RNA, Keep Strands From Entangling?". The ALS Forum 28 de Febrero de 2013.

http://www.researchals.org/page/4746/10734/?utm_source=Forum+e-Newsletter+Vol+81&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletter&utm_medium=email

Symposium Keystone. New Frontiers Neurodegenerative Disease Research. 4 al 7 de Febrero de 2013. Santa Fé, New México.

EXPLORANDO LA FRAGMENTACIÓN DEL GENOMA EN LA NEURODEGENERACIÓN

Los investigadores reunidos en el symposium, que indicamos en la referencia, encontraron un campo común en su enfoque sobre las neuronas en deterioro, la variabilidad genómica se ha destacado con un tema emergente. En una sesión discutieron sobre la desintegración del genoma en neuronas en degeneración. Aparece ADN de doble y simple cadena fragmentado en las enfermedades neurodegenerativas, incluidas Alzheimer (EA), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), y el síndrome de ataxia telangiectasia neurodegenerativa infantil. Además, las proteínas clave en estas enfermedades – amyloid precursor protein (APP), fused in sarcoma (FUS), y ataxia telangiectasia (ATM), respectivamente – muestran su influencia en la reparación del ADN o la respuesta al daño en el ADN.

Las neuronas se enfrentan a un único desafío porque no se dividen y deben mantener la totalidad de su ADN. Al mismo tiempo, las neuronas están expuestas a un bombardeo de especies reactivas de oxígeno que cortan químicamente las cadenas de ADN. Nuestro genoma está siendo continuamente atacado debido a que las neuronas son imprescindibles, deben sobrevivir incluso si el ADN está siendo dañado. La incapacidad de reemplazar estas células establece como prioridad su preservación. Las neuronas jóvenes reparan los daños en el ADN pero las neuronas sometidas a una edad avanzada, mu-

taciones, u otros factores de riesgo para enfermedades no pueden mantener el ritmo de los daños. Aumenta la evidencia que apoya la idea que el daño en el ADN es un evento temprano de la enfermedad neurodegenerativa. Además, existen evidencias de que el daño en el ADN se puede detectar en neuronas en AD, PD, y pacientes con ELA.

La proteína EA bloquea la respuesta al daño en el ADN

Han encontrado que las personas mayores acumulan daños oxidativos en el ADN, particularmente en el hipocampo. En cerebros con Alzheimer, los defectos génicos como roturas en la doble cadena prevalecen más incluso que en cerebros normales.

¿El daño en el ADN contribuye al envejecimiento y al Alzheimer? Para investigar los efectos del daño en el ADN, se utilizaron ratones carentes del gen que codifica para la proteína XRCC4 de reparación del ADN en sus neuronas y en la glía. Los ratones acumulan roturas en la doble cadena de ADN con la edad, pero no muestran signos de neurodegeneración. Sin embargo presentan pérdida de espinas dendríticas, particularmente en el hipocampo. Mediante electrofisiología se estudió la plasticidad sináptica en cortes cerebrales de estos animales. Descubrieron que los mutantes eran incapaces de mantener la potenciación a largo plazo, un marcador electrofisiológico. Los ratones se esfuerzan para encontrar una plataforma sumergida en un water test (test de aprendizaje) de memoria espacial. El daño sin reparar en el ADN provoca en el cerebro fallos en la actividad sináptica y en el conocimiento.

¿Cómo se relaciona con la patología de la enfermedad del Alzheimer? Para descubrirlo, los investigadores cruzaron sus ratones XRCC4-null con el modelo J20 APP. Los dobles mutantes acumulaban más daños en el ADN que los mutantes XRCC4, particularmente en la glía. También perdían neuronas, mayormente en el hipocampo, algunos en la corteza, y ninguno en el cerebelo. Este patrón recuerda a la patología de la enfermedad de Alzheimer en humanos. Sugirió que una mutación en APP más los daños en el ADN podría reproducir mejor la etiología de EA que sólo el modelo de APP. El daño en el ADN debido a una delección en XRCC4 puede mimetizar las decenas de ataques en el ADN que están soportando las personas mayores, pero no en los ratones con una vida corta.

¿Cómo aumentan los mutantes en APP los fallos en la reparación del ADN? Los ratones J20 acumulan amiloide, ampliamente aceptada como sustancia tóxica en estos modelos, pero no

parece que sea el culpable aquí. Introduciendo una tercera mutación – la pérdida de la enzima BACE1 que genera amiloide – no se recupera el fenotipo. Se concluyó que era la mutación en APP por sí misma, no el exceso de fragmentos amiloide procesados, lo que aumenta el daño en el ADN en los dobles mutantes XRCC4/J20. A partir de esto, se infirió que la estirpe salvaje APP jugaba algún papel en el daño del ADN o en la reparación de la respuesta celular al daño. Analizando la expresión de los genes en el hipocampo de los animales XRCC4 negativos, observaron un aumento en la ruta apoptótica dirigida por p53 así como en neuroinflamación. Propusieron un modelo hipotético donde la APP normalmente modera la respuesta de daño por p53, previniendo la apoptosis en neuronas y permitiendo su funcionamiento y la reparación del daño. Las mutaciones en APP reducen esta protección y las neuronas mueren.

Si este modelo fuese correcto, entonces el cruce de los ratones XRCC4 negativos con los knockout APP (con ausencia completa de este gen) podrían también producir ratones con daños en el ADN y neurodegeneración, así como los dobles mutantes J20/XRCC4.

Fallos en la reparación del genoma en la ELA En estudios anteriores sobre la respuesta al daño en el ADN, se encontró que la histona deacetilasa 1 (HDAC1) promueve la reparación de las roturas en la doble hebra. Para encontrar otros participantes en este proceso, se inmunoprecipitó la HDAC1 y las proteínas asociadas del cerebro del ratón. La sorpresa fue que un participante era FUS, que está mutado en algunos casos de ELA familiar. Resulta que los investigadores habían descubierto hacía muchos años que los cromosomas en los ratones que carecen de FUS son inestables.

También se encontró que los cultivos celulares rápidamente reclutaban FUS a los sitios de daño del ADN. Las neuronas de cultivos primarios estimuladas con químicos que rompen el ADN aumentan la interacción HDAC1-FUS. Los knocking down de FUS en líneas celulares reducen la reparación del ADN casi a cero y las mutaciones relacionadas con ELA en FUS también disminuyen la reparación del ADN y la unión a HDAC1. Para comprobar si los resultados se reproducían in vivo se empleó un ratón mutante de FUS, en el que aparecían más daños en el ADN que en los ratones normales. Lo mismo ocurría en personas. Los investigadores observaron más daño en el ADN en las neuronas de la corteza motora de una persona que murió de ELA causada por la misma mutación en FUS. No hay duda de

que los pacientes humanos con ELA portadores de esta mutación muestran grandes roturas en la doble cadena de ADN en sus neuronas. Esto podría ser un factor que contribuyese a la neurodegeneración, con daños acumulándose a lo largo de la vida de las neuronas sin poder mantener su genoma fragmentado.

Estos estudios demuestran que FUS y otras proteínas asociadas a ELA desempeñan un papel importante en la respuesta al daño en el ADN, y proporciona mecanismos nuevos para entender cómo estas proteínas causan enfermedades, así como oportunidades para una intervención terapéutica. Aumentan las lesiones en el ADN en procesos neurodegenerativos infantiles

En esta ocasión no se discutía acerca de una enfermedad asociada al envejecimiento, sino de una infantil. A pesar de su temprana edad de inicio, la ataxia telangiectasia (AT) representa un buen ejemplo de enfermedad neurológica causada por una inestabilidad genómica. Esta enfermedad rara se debe a mutaciones en la quinasa ATM, la cual se encarga de las rupturas en la doble cadena de ADN. La enfermedad afecta a múltiples órganos incluidos en cerebro, los vasos sanguíneos, y el sistema inmune, causando síntomas como un movimiento inestable, cáncer e inestabilidad a rayos X. Los niños están normalmente en silla de ruedas desde los cinco o seis años. La neurodegeneración progresiva empieza en el cerebelo y se extiende a lo largo del sistema nervioso.

Se propuso que el problema en los niños con AT es una sobreabundancia de lesiones en el ADN que permanece unido a la enzima topoisomerasa 1. La isomerasa relaja el ADN superenrollado, abriéndolo para la transcripción o replicación. Actúa haciendo una incisión en una cadena, de este modo el ADN puede desenrollarse. Antes de que la incisión se pueda reparar, la topoisomerasa debe retirarse, excepto en los ratones deficientes en ATM, se encontró que la topoisomerasa se atasca en el ADN genómico. Esto ocurre a pesar de unas concentraciones generalmente normales de la topoisomerasa en los animales mutantes. Propuso que la ATM normalmente previene el aumento de la enzima topoisomerasa sobre los cromosomas. Sin la ATM, la isomerasa se queda en el ADN cortado. No sólo evita su reparación sino que también bloquea físicamente la transcripción de genes cercanos e interfiere con la replicación del ADN. Esto último es particularmente importante durante el desarrollo del sistema nervioso, cuando la división celular dirige el crecimiento. Pues cuando la maquinaria de replicación de ADN alcanza una de estas roturas

de la cadena sencilla, podría pararse, truncando el cromosoma hermano. Este daño podría promover señales apoptóticas y la muerte celular. De forma general, el ADN sin reparar podría conducir a todo tipo de problemas como mutaciones y patrones de alteraciones transcripcionales. Mientras los mecanismos precisos de la degeneración celular relacionados con el daño en el ADN permanecen inciertos, los daños genómicos parece que desempeñan un papel en las enfermedades neurodegenerativas graves. Durante el envejecimiento, quizás la maquinaria de reparación del ADN se vaya agotando, del mismo modo que las especies reactivas de oxígeno aumentan..

Referencia:

Dance, A. "Exploring Genome Fragmentation in Neurodegeneration". *ALS Forum*, 12 de Febrero de 2013. http://www.researchals.org/page/4746/10697/?utm_source=Forum+e-Newsletter+Vol+81&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletters&utm_medium=email Symposium Keystone. *New Frontiers Neurodegenerative Disease Research*. 4 al 7 de Febrero de 2013. Santa Fé, New México.

EL PROMETIDO RATÓN CON ELA DEJA A LOS CIENTÍFICOS CONFUSOS

Los ingenieros de ratones presentaron los últimos modelos que sobreexpresan el gen fused in sarcoma (FUS) relacionado con ELA. Estos animales se han estado desarrollando durante 4 años, un tiempo largo incluso para ratones. Parte del reto fue que la proteína parecía que regulaba su propia expresión, así que fue difícil aumentarla hasta niveles anormalmente altos. Esta cepa sólo sintetiza parcialmente la patología vista en humanos y otros modelos de ELA, mueren jóvenes con una neurodegeneración moderada. Los científicos de la reunión pensaron en cómo relacionarlo con la enfermedad humana. En general, los ratones transgénicos FUS desarrollados por los distintos grupos de investigación mostraban síntomas dependientes de la edad, enfermedad progresiva de la neurona motora propia de la ELA, así como dificultad para moverse, falta de coordinación, desgaste muscular, parálisis y muerte temprana. Además la patología era dosis dependiente, las formas leves de la enfermedad sucedían con un transgen FUS, mientras que los síntomas severos se desarrollaban en ratones con 2 copias. Ambos grupos observaron que los mutantes FUS pre-

sentaban peores síntomas que la estirpe salvaje, aunque la proteína normal era suficiente para causar la enfermedad cuando se expresaba en altos niveles. Esto encaja bien con los modelos previos en rata y mosca de la fruta. Además, los nuevos y antiguos modelos sugieren que FUS adquiere una función tóxica cuando muta.

El ratón de Huang, Universidad de California, San Francisco, expresa la proteína salvaje FUS humana o el mutante Arginina-521-Cisteína (R521C) relacionado con la enfermedad humana. Entre el primer y tercer mes de edad, su coordinación motora empieza a sufrir, sus músculos empiezan a adelgazar y debilitarse y sus uniones neuromusculares van perdiendo su inervación. La mayoría de los animales murieron a las pocas semanas después de que comenzaran los síntomas. Sin embargo, sorprendentemente los ratones mantenían más neuronas que las vistas en otros modelos de ELA. En la fase final de la enfermedad todavía mantenían la mitad de las neuronas motoras que normalmente se encontraban en el asta anterior, mientras que en los modelos de ELA que expresan la forma mutante de la superóxido dismutasa 1 humana (SOD1), el 90% de estas neuronas habían desaparecido al final de la vida.

Para investigar esta discrepancia, Huang colaboró con Steven Finkbeiner del Gladstone Institute en San Francisco. Los investigadores cultivaron neuronas de los ratones y confirmaron que la expresión de FUS era menos tóxica que otras proteínas implicadas en la neurodegeneración, como TDP-43 o huntingtina. Apreciaron dendritas atrofiadas en las neuronas transgénicas que expresaban el mutante o la estirpe salvaje de FUS. Volviendo al ratón, los investigadores tiñeron tejidos y vieron dendritas cortas y gruesas en la corteza sensor-motora y la médula espinal cervical. Este defecto sináptico podría explicar los síntomas de los ratones incluso si sus neuronas sobreviven.

¿Cómo se compara con el ratón de Ling, de la Universidad de California, San Diego? Estos ratones expresan el tipo salvaje de FUS o las mutaciones relacionadas con ELA R514Q o R521C. También mantuvieron más neuronas motoras que otros modelos. Aunque su control motor disminuía con la edad, vivieron durante un año o más. La sobreexpresión limitada de FUS podría hacer que su enfermedad se suavizase. Se encontró que el transgen humano disminuía la producción de FUS endógena del ratón, manteniendo los niveles relativamente bajos en general. Los homocigotos con dos copias del gen humano expresaban aproximadamente entre una y la mitad de la cantidad normal de FUS. La muerte progresaba más rápido en estos animales. Presentaban

una neurodegeneración extendida, perdiendo un tercio de sus neuronas motoras y muriendo a los 40 días de edad.

Los resultados concuerdan con el modelo de ratón que expresa la forma nativa de FUS humano recientemente publicado. Estos autores también observaban que el transgen disminuía la producción endógena y que se necesitaban dos copias del transgen para provocar la enfermedad. También en este caso, el 40% de las neuronas motoras permanecían en la médula espinal lumbar incluso aunque los ratones homocigotos muriesen a las 12 semanas de edad.

Entonces, ¿qué les decían estos ratones a los investigadores sobre el mecanismo de la enfermedad relacionada con FUS? En experimentos de coinmunoprecipitación se observaron los complejos FUS. La proteína mutante tiene una alta propensión a formar agregados consigo misma y también con la forma nativa. Se propuso que podría secuestrar la proteína FUS normal de su interacción con el ARNm. Observaron defectos en el procesamiento del ARNm en estos animales, y los mutantes homocigotos en FUS mostraban patrones de procesamiento similares a los knockdown FUS (con una inhibición provocada en la expresión del gen). También se vieron acumulaciones de p62, lo que indica que las rutas de autofagia se bloqueaban. Se sugirió que FUS normalmente asegura que el ARN sea procesado correctamente. La alteración de la homeostasis de FUS podría resultar en una pérdida de su función normal de procesamiento y una ganancia de función tóxica, debido a que el exceso de FUS inhibe la autofagia. Este último descubrimiento abre una estrategia potencial para el tratamiento, debido a que el fármaco rapamicina induce la autofagia. Un inmunosupresor usado para prevenir el rechazo en trasplantes, la rapamicina está también bajo estudio como un fármaco potencial contra el cáncer.

Pero, ningún nuevo modelo de ratón para la ELA mimetiza plenamente la enfermedad en humanos. No se observó neurodegeneración ni agregados de FUS citoplasmáticos típicos de la proteinopatía en personas. Investigadores que modelizaron la proteinopatía de TDP-43 realizaron observaciones similares, por supuesto, los investigadores en Alzheimer y Parkinson habían trabajado con modelos parciales durante muchos años. Los investigadores en ELA habían estado acostumbrados al modelo en ratón de SOD1 caracterizado por la rápida progresión y la grave enfermedad resultante de una mutación en un único punto. Desafortunadamente, las mutaciones en SOD1 representan un pequeño porcentaje de todos los casos de ELA. Para que los ratones FUS y TDP-43 mimeticen

mejor los síntomas humanos, podría requerir una segunda diana. Es necesario obtener modelos más exhaustivos.

Referencia:

Dance A. "Up-and-Coming ALS Mice Leave Scientists ConFUSed". *The ALS Forum*. 25 de Febrero de 2013.

http://www.researchals.org/page/4746/10717/?utm_source=Forum+e-Newsletter+Vol+81&utm_campaign=ALS+Forum+Newsletter&utm_medium=email

Symposium Keystone. New Frontiers Neurodegenerative Disease Research. 4 al 7 de Febrero de 2013. Santa Fé, New México.

EN EL QUE CASO DE QUE TE LO PREGUNTES: LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS NO SON CONTAGIOSAS

Existen continuas evidencias que sugieren que las proteínas tóxicas que causan la enfermedad de Alzheimer, la de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas se extienden de neurona a neurona en un lento avance a través del cerebro. Estos hechos provocan una gran preocupación entre los medios y el público en general. ¿Podrían pasarse estas proteínas también, entre la gente? Es altamente improbable, concluyen los científicos dirigidos por John Trojanowski, de la Universidad de Pennsylvania, en un artículo en la revista *JAMA Neurology* del 4 de Febrero. Los datos de una gran cohorte de pacientes tratados con hormona de crecimiento humano procedentes de preparaciones de cadáveres sugieren que la inyección de material cerebral no extiende la enfermedad de Alzheimer (EA) o la de Parkinson (EP).

Esto debería ayudar a eliminar cualquier preocupación innecesaria acerca de que la enfermedad pueda ser transmitida de un humano a otro. Si las enfermedades no se transmiten incluso bajo estas condiciones relativamente permisivas, entonces están casi seguros de que no es contagioso bajo circunstancias cotidianas.

Existen proteínas anormales, como amiloide y tau en EA, α -sinucleína in EP, y TDP-43 en esclerosis lateral amiotrófica (ELA), que se mueven con lentitud a través del cerebro a lo largo de las conexiones celulares, corrompiendo proteínas sanas en el camino. Este efecto de manzana podrida se parece al que causa la encefalopatía espongiiforme, así como la enfermedad de las

vacas locas, ovejas en las granjas animales, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) y el kuru en humanos. Estas pueden ser causadas por la exposición al material cerebral contaminado. Si estos priones pueden moverse entre las personas e infectarlas, ¿podrían estas "prion-like" hacer lo mismo?

Trojanowski y colaboradores buscaron una respuesta en un grupo de más de 6100 personas, quienes a través del U.S. National Hormone and Pituitary Program (NHPP), recibieron extractos combinados preparados de glándulas pituitarias de cadáveres humanos. Hasta 1985, los pacientes carentes de hormona de crecimiento humano la recibieron en preparaciones mediante inyección intramuscular. En los años 80, un brote de CJD se transmitió a 200 de estas personas. Desde que 22 de ellos fueron incluidos en el grupo NHPP, los científicos se figuraron que otras proteínas "prion-like" podrían transmitirse entre las personas, esta cohorte proporciona la mejor oportunidad de ver lo que ocurre.

Antes de iniciar la investigación, se quiso saber si la glándula pituitaria contiene alguna proteína tóxica. Usando técnicas de inmunotinción, los investigadores encontraron que entre pequeñas y moderadas cantidades de tau, β -amiloides y α -sinucleína patológicas aparecen en las glándulas de autopsias de cerebros procedentes de personas sanas y de enfermos (10 controles, 9 pacientes con EA, 2 con parálisis supranuclear progresiva, 8 con EP, y 6 con ELA). No existen evidencias de ninguna proteína relacionada con ELA – TDP-43, FUS y ubiquilina. Teniendo en cuenta estos hallazgos y la prevalencia relativamente alta de EA y EP en la población general, es posible que los pacientes tratados con extractos de pituitaria recibieran tau, β -amiloides y α -sinucleína en sus inyecciones, escribieron los autores.

¿Se mantienen estos péptidos una vez inyectados? Para averiguarlo leyeron cuidadosamente los certificados de defunción de 769 personas de la cohorte de NHPP. Ni la EA ni la EP aparecieron en ninguna de ellas, lo que sugiere que la inyección de estas proteínas enfermas no causan estas enfermedades. Por otra parte, 3 personas en la NHPP habían muerto por ELA, sobrepasando el número esperado para esta muestra. A pesar de esto, los autores concluyeron que las inyecciones probablemente no eran la causa. En primer lugar, las muestras de pituitaria carecían de proteínas relacionadas con ELA, así que probablemente no se transferían en un primer momento. Además, desde que los tres casos de ELA fueron diagnosticados sin técnicas modernas – algunas sin autopsia y otras sin análisis de

TDP-43 – los científicos no pudieron asegurarse de que el diagnóstico fuese acertado.

Por supuesto, las proteínas de ELA podrían haber existido en las glándulas pituitarias examinadas por debajo de los niveles detectables por inmunohistoquímica. Por esta razón, el incremento del número de casos de ELA debería servir de advertencia – aunque sea pequeño. El seguimiento de la cohorte, algo recomendado, ayudará a probar la potencial infectividad de la ELA.

Trojanowski usó este estudio para distinguir proteínas no-priónicas de priónicas. Aunque la propagación célula-célula ocurre con todas estas proteínas relacionadas con la enfermedad, la falta de infectividad parece ser una característica distintiva de α -sinucleína, tau y β -amiloides que las separa de los priones infecciosos. Esto debería disipar las preocupaciones concernientes a que el Alzheimer y el Parkinson son infecciosos. Aunque la falta de personas infectadas no debe subestimar el potencial de la infectividad.

¿Podría simplemente necesitar un tiempo de incubación largo antes de que esta enfermedad neurodegenerativa se manifestase? Después de todo, muchas personas de esta cohorte murieron jóvenes. Posiblemente, aunque más de la mitad de los pacientes muertos sobrevivieron pasados 15 años después del tratamiento y murieron sin signos de enfermedad neurodegenerativa. Muchos pacientes continúan vivos 25 años después del tratamiento. Sin embargo, la mayoría de estas personas están ahora en la edad en la que la prevalencia de la enfermedad esporádica empieza a aparecer (sobre los 60 años), así que se planea repetir el estudio en cinco años para conseguir información.

Es posible que también algunos pacientes pudieran estar en la fase asintomática temprana de las enfermedades, reconocieron los autores. Para estas personas en esta cohorte quienes murieron sin una autopsia, los autores no sabían si tenían una patología subclínica en el momento de la muerte. El grupo de investigación continuará revisando los registros clínicos y de autopsia de pacientes NHPP que murieron sin síntomas neurodegenerativos de la enfermedad.

Referencia:

Irwin DJ, Abrams JY, Schoberger LB, Leschek EW, Mills JL, Lee VMY, Trojanowski JQ. Evaluation of potential infectivity of Alzheimer and Parkinson disease proteins in recipients of cadaver-derived human growth hormone. *JAMA Neurol* 2013 Feb 4.

LA FUERZA DE TRES: LOS TRÍOS GENÉTICOS DAN LUGAR A NUEVOS GENES CANDIDATOS PARA LA ELA

En el Nature Neuroscience online del 26 de Mayo se publicaron 25 genes candidatos nuevos para la esclerosis lateral amiotrófica. Los investigadores del grupo del Dr. Gitler encontraron los genes mediante secuenciación de los exomas de tríos paciente-padres. Las variaciones dentro de los genes deben haber aparecido "de novo" en cada hijo, de acuerdo con la investigación, porque esas variaciones no se hallan presentes ni en el padre ni en la madre. Con la misma técnica "Trío" se podrían obtener resultados en otras enfermedades como el Alzheimer o el Parkinson. Los 25 genes realizan distintas funciones, a pesar de ello cinco están implicados en el remodelado de la cromatina, el proceso por el cual las proteínas enrollan o desenrollan el ADN empaquetándolo para regular la transcripción (la lectura de los genes).

La mayoría de casos de ELA son esporádicos, lo que significa que no se conoce causa hereditaria. Sin embargo, se piensa que la genética desempeña un papel principal en muchos de los casos. Mientras algunas variantes genéticas puedan actuar como factores de riesgo, comparable a la variante de la apolipoproteína E4 (ApoE4) que predispone a las personas a la enfermedad del Alzheimer, en algunos estudios previos de personas con ELA supuestamente esporádica identificaron mutaciones "de novo" en genes que se sabía previamente que son causa de la enfermedad, como por ejemplo en el caso de la SOD1 y FUS. La ELA esporádica probablemente sea en gran medida genética en su naturaleza.

Para encontrar nuevas mutaciones en casos de ELA esporádica, se extrajo información de estudios sobre autismo y otros tipos de alteraciones cerebrales. Comparando los exomas de personas con autismo con los de dos padres sin afectar, los investigadores identificaron mutaciones "de novo" que se correlacionaban con la enfermedad. De media, cada persona portaba alrededor de 75 mutaciones nuevas que surgían en la línea germinal de uno u otro padre. De estos 75 cambios, quizás uno altere un aminoácido en un codón, dando lugar a cambios en las proteínas que codifican, con consecuencias potencialmente desastrosas.

¿Podrían los análisis "Trío" identificar este tipo de cambios en los pacientes con ELA? Las enfermedades que aparecen tarde en la vida, como la ELA, presentan una dificultad para este tipo de análisis porque uno o los dos padres podría haber muerto. Afortunadamente se habían obtenido muestras de ADN de 47 tríos ELA que estaban siendo estu-

diados y que habían ofrecido su consentimiento informado, estando dispuestos a ofrecer ADN y sus historias clínicas, que habían sido previamente archivadas para estudios futuros. Descubrieron que 25 mutaciones "de novo" cambiaron la secuencia proteica en los pacientes con ELA. Se esperaba encontrar mutaciones en los mismos genes en pacientes graves, que nos pudieran decir si estábamos ante algo significativo. Sin embargo, las 25 mutaciones se encontraban en diferentes genes. Para entender la relación potencial de los genes de esta lista, los autores compararon las funciones de las proteínas codificadas. Tres están implicadas en el crecimiento de la neurita, lo que activa la ruta en los modelos de cultivo celular de ELA. Cinco regulan el remodelado de la cromatina lo que se había relacionado con ELA y que habían sido estudiados como dianas terapéuticas potenciales. Por ejemplo, un inhibidor de la histona deacetilasa, que destensa la cromatina fuertemente enrollada, prolonga la vida en el modelo animal de ELA. Los otros 18 genes parece que no compartan ninguna función común.

Las mutaciones con los efectos más drásticos en la estructura de la proteína introducen un codón de terminación nueve aminoácidos antes del punto final adecuado del gen que codifica para CREST, un componente del complejo de remodelado de la cromatina. CREST ha sido también relacionado con el crecimiento de la neurita. Un segundo estudio genético apoya la idea de que CREST contribuye a la patología de ELA. Se identificó una sustitución isoleucina a metionina en CREST en una de las 62 familias australianas del estudio con la enfermedad. Sin embargo, queda por demostrar que CREST sea un auténtico gen de ELA.

El laboratorio del Dr. Gitler se unió al del Dr. Crabtree, que estudiaba CREST, para investigar los efectos de la mutación en el crecimiento de las neuritas, específicamente en las dendritas. Los investigadores expresaron la estirpe salvaje y el mutante CREST en neuronas motoras primarias en crecimiento de embriones de ratones. El truncamiento y los mutantes puntuales bloquearon el crecimiento y ramificación de las dendritas. Debido a que estos defectos recordaron a los autores a las dendritas con malformaciones en neuronas de ratones carentes del gen ELA FUS, el grupo esperaba que CREST y FUS interaccionasen. De hecho, la inmunoprecipitación de CREST de las neuronas corticales de los ratones también precipitaba FUS. Las consecuencias de esta interacción permanecen sin estar claras.

¿Cómo podrían los defectos en CREST contribuir a la enfermedad? Las mutaciones podrían interferir con la unión de la proteína de unión al activador trans-

cripcional CREB (CBP), una unión que requiere los últimos nueve aminoácidos del extremo carboxilo terminal de CREST y que está ausente en varios factores de transcripción. FUS y otro gen de otro de los tríos, SRCAP, también se une a CBP para coactivar la transcripción, proporcionando evidencias adicionales de que esta ruta puede estar implicada en la patología de ELA. Los otros genes de los tríos se unen a la cromatina modelando la codificación de una histona metiltransferasa (EHMT1), el factor de transcripción "forkhead" FOXA1 y una histona deacetilasa (HDAC10). Los genes para NTM, codifican por una molécula de adhesión celular y VCL, una proteína de la matriz del citoesqueleto, está implicada en el crecimiento de la neurita.

Los defectos en un activador transcripcional como CREST probablemente tengan efectos de gran alcance en muchos genes. Que CREST actúe sobre la cromatina sugiere que la primera etapa en la vida de un ARNm, su transcripción, podría constituir un punto importante a tener en cuenta en la patología. Sin embargo dado la edad tardía de inicio de la ELA, los efectos de las mutaciones deberían ser más sutiles. Gitler sugirió dos posibles escenarios que explican la participación de CREST en la degeneración de la neurona motora en ELA. Primero, la expresión de los genes por debajo de CREST podría estar alterada precozmente en el desarrollo neuronal, conduciendo a un mal funcionamiento del sistema nervioso que de alguna manera causa posteriormente problemas a lo largo de la vida. Alternativamente, CREST podría requerirse para el mantenimiento del nervio o reparación únicamente en la madurez, siendo su ausencia problemática para la estabilización neuronal y, por tanto, dando lugar a su degeneración.

Este estudio marca la primera vez que los investigadores aplicaron la aproximación trío a esta enfermedad neurodegenerativa. Podría aplicarse extensamente incluso a enfermedades que se desarrollan en ancianos. Aunque puede ser raro en personas con AD o PD tener vivos los dos padres, para lo cual es importante la colaboración de los neurólogos que podrían conseguir buenos paneles trío. Además de mutaciones causales, los tríos podrían también ser útiles para definir factores de riesgo débiles heredados de los padres. Finalmente Gitler especuló que cuando un solo alelo de riesgo procedente de los padres se hereda conjuntamente con el del otro progenitor, esto podría predisponer a los hijos a la enfermedad.

Referencia:

Chesi A, et. "Exome sequencing to identify de novo mutations in sporadic ALS trios." *Nat Neurosci.* 2013 May 26.

DESCUBREN NUEVOS GENES QUE DISPARAN LA MUERTE DE LA NEURONA MOTORA

Mutaciones en CLP1, la primera quinasa de ARN de mamíferos en ser identificada, podría contribuir a la pérdida de neuronas motoras en la ELA. En un nuevo y sorprendente estudio recientemente publicado en *Nature*, descubrieron que los ratones portadores del gen CLP1 mutado perdían neuronas motoras y esto conducía a la parálisis y algunas veces a la muerte. Los científicos del IMBA (Institute of Molecular Biotechnology of the Austrian Academy of Sciences), trabajando con un grupo internacional de investigadores bajo la dirección de Josef Penninger y Javier Martínez encontraron que cuando CLP1 no era funcional, se incrementaba la sensibilidad de las neuronas motoras al estrés oxidativo, aparentemente a través de la acumulación de fragmentos de ARNt. Casi todas las mutaciones genéticas encontradas en pacientes con ELA afectan al metabolismo del ARN o al estrés oxidativo, sugiriendo un posible principio unificador para estas enfermedades. Este trabajo podría haber revelado el eslabón perdido sobre cómo dos sistemas biológicos se comunican y disparan una enfermedad incurable como la ELA. La quinasa CLP1 inactiva neuronas que responden al estrés oxidativo por activación de p53, lo que causa la muerte de las neuronas. Eliminando p53 de los ratones con la mutación de CLP1 se prevenía la muerte de las neuronas motoras. Uno de los investigadores que trabajaban en el estudio, el Dr. Stefan Weitzer, dijo que "Hemos descubierto un nuevo mecanismo que dirige la muerte de la neurona. Si esto fuese verdad para otras enfermedades neuronales, nuestros resultados podrían ser usados para dirigir el desarrollo de tratamientos para enfermedades hasta ahora incurables."

Referencia:

Toshikatsu Hanada et al. "CLP1 links tRNA metabolism to progressive motor-neuron loss." *Nature*, 2013; DOI: 10.1038/nature11923

EL MECANISMO DENOMINADO "ARN ESPONJA" PODRÍA SER EL CAUSANTE DE LA NEURODEGENERACIÓN ELA/DFT

La causa genética más importante tanto en la ELA (esclerosis lateral amiotrófica) como en la DFT (demencia frontotemporal) se identificó recientemente como una alteración en el gen C9orf72. Pero el por

qué y cómo la mutación causa la enfermedad neurodegenerativa sigue siendo un misterio.

Los investigadores de la Emory University School of Medicine han demostrado que la mutación ELA/DFT podría ser perjudicial porque crea un "ARN esponja," absorbiendo una proteína regulatoria importante que une a ARN. Los resultados se publicaron online el 1 de Abril en el Proceedings of the National Academy of Sciences.

Se piensa que el ARN por sí mismo es parte de un mecanismo de enfermedad. En cultivos celulares y en la mosca de la fruta, han sido capaces de ver que se puede añadir la proteína eliminada por el ARN y mejorar el problema.

Los hallazgos proporcionan información acerca del mecanismo de la enfermedad en ELA y DFT, ambos en casos donde C9orf72 está alterado y en otros casos. Se sugiere que algunas formas de ELA/DFT podrían tener elementos comunes con otras enfermedades neurodegenerativas causadas por repeticiones no codificantes, como la distrofia miotónica, la ataxia espinocerebelosa y el temblor/ataxia asociados al síndrome del X-frágil.

La ELA es una enfermedad mortal en la que las neuronas motoras en el cerebro y médula espinal degeneran. Cuando la enfermedad progresa, los pacientes pierden la habilidad de caminar, hablar y respirar. La DFT es una forma de demencia en la que los pacientes principalmente experimentan deterioro en el comportamiento, personalidad y lenguaje.

Muchos neurólogos e investigadores consideran estas condiciones como datos clínicos y síntomas patológicos. Se han relacionado mutaciones en varios genes que causan tanto ELA como DFT, lo que sugiere que tienen un mecanismo común. Sin embargo, la mayoría de los casos se consideran esporádicos, lo que significa que no tienen un historial familiar claro.

En 2011, se identificó una mutación dentro de C9orf72 como la causa genética más común de ELA y DFT, representando del 5 al 7 por ciento de casos de cada una de las 2 patologías. La mutación parece que no afecta a la proteína codificada por C9orf72. En vez de eso, se expande un bloque repetitivo de ADN, así que la secuencia "GGGGCC" se repite centenas de veces fuera de las partes de los genes que codifican la proteína.

Esto parece similar a las "repeticiones no codificantes" responsables de otras enfermedades neurodegenerativas como son la distrofia miotónica, la ataxia espinocerebelosa y el temblor/ataxia asociada al síndrome del X-Frágil.

Algunos investigadores han publicado que la repetición GGGGCC produce ARN que se traduce en proteínas no usuales que agregan en las células. Estos

agregados de proteína se cree que son tóxicos para las neuronas. Los investigadores de Emory tienen una explicación alternativa: el ARN con la repetición GGGGCC es en sí mismo tóxico.

El equipo de Emory probó el efecto que produce el ARN con la repetición GGGGCC, cuya toxicidad fue probada en cultivos celulares de mamífero y que causaba neurodegeneración en la mosca de la fruta. Cuando la repetición de ARN se producía en neuronas motoras de la mosca de la fruta, se reducía la actividad motora.

El ARN repetido parece ser perjudicial porque, cuando se sobreproduce, se secuestra una proteína denominada Pur alpha, lo que bloquea las repeticiones GGGGCC. Los científicos habían encontrado con anterioridad que Pur alpha era necesario para el desarrollo neuronal y que se involucra en el transporte de ARN dentro de las neuronas. Además, haciendo que las células neuronales o las moscas produjesen más Pur alpha han demostrado que se compensa la toxicidad causada por el ARN. Para la ELA y la DFT, se sugieren por lo tanto estrategias que combatan la enfermedad con objetivos en el ARN tóxico o su interacción con Pur alpha. También se da a entender que hay un mecanismo común basado en ARN que contribuye a varias enfermedades neurodegenerativas.

El secuestro de Pur alpha parece ser la causa de su redistribución dentro de las neuronas de pacientes afectados por ELA/DFT. El equipo de Emory fue capaz de detectar que las inclusiones densas contienen Pur alpha en muestras de tejidos cerebrales de individuos con mutaciones C9orf72 (-) y también en otros individuos con DFT pero sin las mutaciones C9orf72.

Referencia:

"RNA sponge' mechanism may cause ALS/FTD neurodegeneration". Emory Health Sciences. 1 de Abril de 2013.

ARN RETORCIDO – LA EXPANSIÓN EN EL INTRÓN EN C9ORF72 PROVOCA EL AGREGAMIENTO PROTEICO

Desde que se descubrió la principal causa de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la degeneración lobular frontotemporal (DLFT) en el gen C9ORF72 hace más de un año, los científicos han estado a la caza de pistas acerca de cómo se promueve la enfermedad. Estando la repetición del hexanucleótido en un intrón, en una región no codificante por proteína por lo tanto, el defecto genético que causa la ELA y la DLFT

no debería afectar a la secuencia de la proteína en sí misma. Las ideas han ido evolucionando desde la pérdida de función debido a la inestabilidad del ARN hasta la formación de inclusiones de ARN tóxicas. Ahora, para gran sorpresa, los investigadores dirigidos por Dieter Edbauer y Christian Haass de la Universidad Ludwig-Maximilians en Munich, Alemania, publicaron algo totalmente distinto. En el Science del 7 de Febrero, muestran que la expansión efectivamente, se traduce. Esto produce proteínas aberrantes con la repetición del dipéptido (DPR). No sólo esto, los autores también muestran que las inclusiones presentes en los portadores de la mutación contienen estas proteínas DPR. Los datos ayudan a resolver el misterio de estas enigmáticas inclusiones y enlazan la mutación genética con la patología predominante. Lo que queda por demostrar es si estos depósitos realmente conducen a la enfermedad.

Es un gran paso hacia la comprensión de la enfermedad. Por supuesto, como toda buena investigación, estos hallazgos dirigen hacia más preguntas. El siguiente paso es aclarar si los dipéptidos son tóxicos o únicamente inocentes subproducto de la expansión.

Reforzando los hallazgos, otro grupo ha llegado independientemente a las mismas conclusiones. Los investigadores de la Clínica Mayo en Jacksonville, Florida, también encontraron las inclusiones misteriosas sólo en los portadores de la mutación C9orf72 conteniendo las proteínas DPR obtenidas de la expansión del hexanucleótido. Durante años, los investigadores supieron que una importante asociación genética con ELA y DLFT acechaba al cromosoma 9, pero no fue hasta 2011 que dos grupos lo relacionaron con la expansión de la repetición del hexanucleótido del gen C9orf72. La mayoría de las personas sanas tienen 25 o menos copias de la repetición, mientras los portadores de la mutación podían tener 700 copias o más. La mutación explica aproximadamente la mitad de los casos familiares de ELA y alrededor de un cuarto de la DLFT hereditario, así como algunos casos esporádicos, convirtiéndolo en el factor de riesgo genético más importante para ambas enfermedades. Hasta el momento, los investigadores han propuesto dos teorías principales sobre cómo la expansión podría dar lugar al desarrollo de la enfermedad. Una, los bajos niveles del producto del gen C9orf72, que podrían regular el tráfico de membrana. Dos, los mutantes de ARN forman depósitos intranucleares que secuestran proteínas claves de unión a ARN e interrumpen la función celular.

Edbauer y colaboradores consideran una tercera posibilidad. Previamente, algunos investigadores han mostrado que la expansión de la repetición del trinucleótido CAG en el gen de la ataxina 8 permite al mutante de ARN formar estructuras en horquilla que estimulan la traducción aberrante en varios marcos de lectura. La traducción no asociada a una iniciación en ATG (RAN) también ocurre en otro gen con una expansión no codificante de ARN denominada proteína quinasa de la distrofia miotónica. En ambos casos, las proteínas resultantes forman depósitos característicos de la ataxia espino-cerebelosa tipo 8 y de la distrofia miotónica tipo 1, respectivamente. Edbauer se preguntó si el mismo mecanismo podría ocurrir en los portadores de mutaciones en C9orf72.

Los primeros autores Kohji Mori y Shih-Ming Weng obtuvieron anticuerpos contra las tres posibles DPRs que podrían producirse a partir de la expansión del hexanucleótido si fuese traducida de cualquiera de los tres marcos de lectura: glicina-alanina, glicina-prolina y las repeticiones glicina-arginina. Los autores detectaron las tres DPRs en los extractos cerebrales de cerebros postmortem de portadores de la mutación C9orf72, pero ninguno en muestras cerebrales obtenidas de controles sanos o gente con otras formas de DLFT/ELA. Los autores encontraron que la poli-glicina-alanina (Poly GA) era la más abundante de las proteínas DPR, aunque las tres estaban presentes. Además, en cortes cerebrales de portadores de la mutación los anticuerpos marcaron inclusiones citoplasmáticas con forma de estrella y unas pocas inclusiones intranucleares como puntos en neuronas.

Proteínas DPR en enfermedades

Poly GA colocaliza con p62 en las inclusiones con forma de estrella en el hipocampo de los portadores de la mutación C9orf72.

Se han visto previamente inclusiones similares que son positivas para la proteína de señalización p62 y negativas para TDP-43, una de las principales proteínas acumuladas en tejido tanto en DLFT como en ELA. Los depósitos se presentan en las neuronas del hipocampo, cerebelo, y neocórtex en personas con la mutación C9orf72, pero no en personas con otras formas de la enfermedad. No está todavía claro cómo esos agregados proteicos citoplasmáticos se relacionan habitualmente con los depósitos intranucleares de ARN también vistos en los portadores.

¿Cómo se relacionan estos nuevos datos con los hallazgos de que los niveles del ARNm

C9orf72 son más bajos en los portadores? Combinando lo que otros grupos han encontrado, los autores vieron niveles inferiores del ARNm total maduro de C9orf72 en el cerebro de los portadores comparados con los controles. Sin embargo, los transcritos que contienen el intrón 1, donde tiene lugar la expansión, se expresaron 10 veces más en los portadores de mutaciones que en controles. Esto podría indicar que los mutantes de ARN se estabilizan de forma selectiva.

En trabajos futuros se planea investigar más profundamente sobre la razón por la que las proteínas DPR se expresan y analizar la toxicidad de cada una de ellas en cultivos celulares. Basados en estos estudios, fabricarán un modelo con ratones que acumulen las proteínas aberrantes. Están continuando los trabajos en humanos para ver cómo las inclusiones de DPR se relacionan con la enfermedad y para descubrir si las proteínas están presentes en el líquido cefalorraquídeo y si pueden servir como biomarcador de la enfermedad. La evidencia de la traducción y acumulación de DPR añade una pieza importante al puzzle ELA/DLFT. Tener otro jugador que considerar en los mecanismos de muerte es importante ya que este conocimiento puede apoyar a los investigadores a fabricar modelos de la enfermedad. Habíamos asumido que la mutación DENNL72 [C9ORF72] causaba la enfermedad o a través de la toxicidad del ARN o a través de una pérdida de función. Esto sugiere un tercer y muy posible mecanismo: la ganancia de función de proteína tóxica.

Es un estudio apasionante porque subraya la posibilidad de que la ganancia de función proteica desempeña un papel en enfermedades que se piensan que son de ganancia de función de ARN. Ambos mecanismos podrían contribuir a la enfermedad y podrían ser objeto de muerte del mensajero de ARN. Este mecanismo de traducción selectiva podría desempeñar un papel en muchas de las enfermedades por expansión. Es posible que nos encontremos en la punta del iceberg.

Referencia:

Mori K, Weng SM, Arzberger T, May S, Rentzsch K, Kremmer E, Schmid B, Kretzschmar HA, Cruts M, Van Broeckhoven C, Haass C, Edbauer D. The C9orf72 GGGGCC repeat is translated into aggregating dipeptide-repeat proteins in FTL/D/ALS. *Science*. 2013 Feb 7.

UN SEGUNDO ESTUDIO ENCUENTRA QUE LA TRADUCCIÓN DE UN INTRÓN EN EL GEN C9ORF72 RELACIONADO CON LA ELA Y LA DLFT PODRÍA SER LA CAUSA DE LA ENFERMEDAD

Pocos días después del primer artículo acerca de un mecanismo de traducción inusual en la principal forma genética ELA y DLFT, llegó un segundo artículo que muestra el mismo fenómeno. El 12 de Febrero en la revista *Neuron*, los investigadores dirigidos por Leonard Petrucelli en la Clínica Mayo en Jacksonville, Florida, publicaron que la repetición del hexanucleótido del primer intrón del gen C9orf72 se traducía. La proteína con la repetición del dipéptido (DPR) agregadas en inclusiones se encontraron sólo en personas que portaban la mutación y sólo en neuronas. Este trabajo identifica una neuropatología novedosa que es muy específica de los portadores de la mutación C9orf72 y que proporciona una nueva visión de los mecanismos de la enfermedad. Sus hallazgos se ajustan a los presentados en *Science* la última semana por los investigadores dirigidos por Dieter Edbauer y Christian Haass de la Ludwig-Maximilians University. La aparición de estos artículos incrementa la confianza de que este hallazgo es verdadero.

La investigación en la mutación de C9orf72 ha crecido vertiginosamente desde 2011, cuando los investigadores identificaron que las repeticiones expandidas eran el factor más importante de riesgo para la ELA y DLFT. Las personas con la mutación pueden tener 700 o más repeticiones, en comparación con las 25 o menos en las personas sanas. Los científicos han seguido varias hipótesis para aclarar cómo la expansión promueve la enfermedad, incluida la toxicidad del ARN y la pérdida de la función. Los artículos de la revista *Science* y *Neuron* sugieren un nuevo mecanismo. Los dos artículos son complementarios y establecen juntos de forma sólida este nuevo mecanismo de la enfermedad en pacientes C9orf72 (+).

Mientras tanto, el 5 de Febrero en el *Acta Neuropathology*, Haass y colaboradores describieron una proteína de tráfico de ARN como otro componente de estas inclusiones. Este hallazgo puede proporcionar claves sobre cómo las neuronas traducen este extraño intrón y forman depósitos, lo cual influiría en la forma en la que la enfermedad se manifiesta en sí misma. En el *JAMA Neurology* del 21 de Enero, los investigadores dirigidos por Christine Van Broeckhoven de la Universidad de Antwerp, Bélgica, reveló que los portadores de la mutación en C9orf72

mostraban manifestaciones clínicas distintivas, incluidas la temprana aparición de la enfermedad. Los mecanismos por lo que los depósitos de la repetición del dipéptido contribuirían a estas características únicas podrían ser sujetos de un estudio minucioso.

¿Cómo las células pueden traducir un intrón sin un codón de inicio reconocible? En otras dos enfermedades neurológicas, las repeticiones de la expansión en los ARNm forman estructuras en horquilla donde los ribosomas se unen y comienzan la traducción. Petrucelli y colaboradores se preguntaron si la traducción de la repetición asociada a un inicio no ATG (RAN) ocurría en personas con la expansión del hexanucleótido C9ORF72. Para analizar esta idea se usó un software de predicción de la estructura de ARN y se encontró que la repetición del hexanucleótido en C9 puede formar una horquilla que es más estable que algunas de las que previamente se mostraba que promovían la traducción RAN.

Principalmente, las repeticiones mayores hacen de las estructuras más estables. Está de acuerdo con los datos de quienes publicaron que las construcciones realizadas para el estudio de estas traducciones aleatorias tenían que contener al menos 38 repeticiones de largo para producir proteínas DPR detectables en cultivo celular, con repeticiones más largas producen más proteína. Para detectar directamente los productos de traducción RAN, se produjeron anticuerpos monoclonales contra las tres posibles proteínas DPR que podría generarse a partir de cada uno de los tres marcos de lectura abiertos. Obtuvieron un anticuerpo que fundamentalmente reaccionaba con una de las proteínas, poly-glycine-proline (GP), e inmunohistoquímicamente teñía el tejido cerebral de 30 personas con la mutación C9ORF72. Detectaron los depósitos más abundantes GP en el cerebelo, hipocampo y neocortex, pero también los encontraron en otras estructuras, como la amígdala y el núcleo medial y lateral geniculado. Los depósitos se formaron exclusivamente en las neuronas, como se mostró por marcaje conjunto con los marcadores neuronales. Las inclusiones no estaban presentes en nueve tejidos periféricos diferentes, incluidos los nervios periféricos, con la única excepción de unos pocos agregados en los testículos. Los autores también analizaron tejidos cerebrales de más de 100 personas con otras enfermedades neurodegenerativas o DLFT/ELA no C9ORF72 y no encontraron signos de depósitos poly-GP, confirmando que son específicos de portadores con mutaciones C9ORF72.

La exhaustiva caracterización de la patología del

péptido traducido RAN aquí es exquisita y más convincente. Estos hallazgos tienen implicaciones significativas para las estrategias de tratamiento dirigidas a los péptidos de traducción RAN, su agregación y las estructuras necesarias para su producción.

La próxima prioridad es entender la toxicidad de los depósitos de proteína DPR, así como los relacionados con los focos de ARN que a veces se han visto en los portadores de mutaciones. Se cree que estas proteínas podrían servir potencialmente como biomarcadores para el diagnóstico y para el seguimiento de la progresión de la enfermedad. En trabajos iniciales, se observaron evidencias de que poly-GP está presente en el líquido cefalorraquídeo de las personas con la expansión del hexanucleótido.

Existen preguntas sin contestar sobre las inclusiones de C9orf72 en los portadores de mutaciones. ¿Qué hacen escondidos allí? Previamente se había mostrado que contienen la proteína de señalización p62 y ubiquitina, las cuales señalizan proteínas para su degradación. En el artículo del Acta Neuropathology, Haass y colaboradores han identificado otro componente: la ribonucleoproteína heterogénea A3 (hnRNPA3). Esta proteína desempeña un papel en el tráfico de ARN y se encuentra normalmente en el núcleo. Se une extraordinariamente al ARN que contiene la expansión de la repetición del hexanucleótido C9orf72. Se especuló con que su unión podría dirigir la exportación del ARN mutante C9orf72 al citoplasma, donde la traducción de RAN puede darse. La disminución de hnRNPA3 del núcleo podría causar problemas en las neuronas, como sugieren los autores.

Los hallazgos sobre la hnRNPA3 se añaden a las evidencias de que estos depósitos de proteínas podrían desempeñar un papel significativo en la patología. Merece la pena decir que los otros dos genes de la ELA y DLFT son VCP y p62, y que sus productos proteicos desempeñan un papel en la eliminación de los depósitos anormales de proteínas.

¿Algo de esto afecta a la manifestación clínica de la enfermedad? En el artículo del JAM Neurology, Van Broeckhoven y colaboradores describen las características que distinguen los pacientes DLFT con la mutación C9orf72 de aquellos sin ella. Al menos entre 300 pacientes con DLFT, aquellos con la mutación tendían a desarrollar la enfermedad más pronto, típicamente tenían la variante con una importante desinhibición y alrededor del 25% tenían también ELA. Los portadores de la mutación C9orf72 eran menos propensos a tener afasia no fluente

y pérdida del control de las extremidades al compararlos con otros pacientes con DLFT. No permanece claro cómo estos hallazgos clínicos se relacionan con la patología subyacente.

Referencia:

Ash PE, et al. "Unconventional translation of C9ORF72 GGGGCC expansion generates insoluble polypeptides specific to c9FTD/ALS". *Neuron*. 2013 Feb 12.

Mori K, et al. "hnRNP A3 binds to GGGGCC repeats and is a constituent of p62-positive/TDP43-negative inclusions in the hippocampus of patients with C9orf72 mutations". *Acta Neuropathol*. 2013 Feb 5.

Van Langenhove T, et al. "Distinct clinical characteristics of C9orf72 expansion carriers compared with GRN, MAPT, and nonmutation carriers in a Flanders-Belgian FTL cohort". *JAMA Neurol*. 2013 Jan 21:1-9.

ALTERACIONES EN EL ARN Y "AGREFAGIA" EN LA INTERSECCIÓN EXISTENTE ENTRE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA Y DEMENCIA FRONTOTEMPORAL: ELA-DFT

La esclerosis lateral amiotrófica y la demencia frontotemporal constituyen los dos extremos de un continuo de enfermedades relacionadas genética, patológica y clínicamente. Patológicamente, las proteinopatías TDP-43 y FUS explican parte de este solapamiento, sugiriendo que los eventos que conducen a la relocalización de estas proteínas de procesamiento del ARN son claves en el desarrollo de ELA/DFT, siendo la patología SOD1 y Tau entidades distintas en el final de este espectro. El análisis de los genes y proteínas centrales de este proceso subraya una alteración en el procesamiento del ARN y agregación como la principal ruta relacionada con la enfermedad, especialmente esta última, presentándose como áreas prometedoras para el descubrimiento de fármacos. TARDBP (TAR DNA binding protein) y FUS (fused in sarcoma) son ambas proteínas de procesamiento de ARN cuyo mal funcionamiento repercute en la regulación global del ARN celular. Los recientes hallazgos sobre la expresión de la expansión de la repetición GGGGCC en el gen C9ORF72 puede inducir la formación de foci de ARN que podrían secuestrar proteínas de unión a ARN como TARDBP y FUS subraya más claramente la existencia de un importante mecanismo en la enfermedad relacionado con la alteración gené-

rica del ARN. Además, el secuestro de proteínas de unión a ARN claves podría también desempeñar un papel importante en la enfermedad esporádica debido a la asociación de TARDBP y FUS con gránulos de estrés.

La degradación proteica se asocia patológicamente y genéticamente a ELA y DFT aunque, actualmente al menos, la relación genética que se asocia con la degradación proteica es más fuerte para ELA que DFT. La asociación de UBQLN2 (ubiquilina 2), p62, VCP (valosin-containing protein), OPTN (optineurina) y SQSTM1 (sequestome1) con ELA/DFT se relaciona concretamente con la autofagia específica de ubiquitina, o agregación, un subtipo específico de carga de autofagia importante en la degradación de proteínas ubiquitiniladas a través del lisosoma. La inferencia genética encaja con los hallazgos patológicos de ELA y DFT, en los estados finales de la enfermedad muestra la presencia de agregados ubiquitinados dentro de las neuronas afectadas. En las formas esporádicas de la enfermedad, la relación estrecha entre el secuestro mediado por gránulos de estrés de las proteínas de unión a ARN y la autofagia con el estrés oxidativo es importante y debe ser explorado más en profundidad.

Existen por tanto dos rutas principales que interaccionan; TARDBP y FUS unen y regulan los genes principales relacionados con la agregación y además una disfunción en el proceso de agregación conduce a la relocalización y agregación de TARDBP.

Dada la posible relación entre las proteínas claves del sistema ubiquitina-proteasoma, del proceso de autofagia específica de ubiquitina y su participación en el procesamiento del ARN, sería interesante buscar la relación entre agregación y toxicidad en la estirpe salvaje y mutante de TDP-43 y si esta relación se modifica por defectos en autofagia específica de ubiquitina o del sistema ubiquitina-proteasoma.

Las interacciones entre los mutantes y la estirpe salvaje de TDP-43, FUS y VCP, ubiquilina 2, optineurina y p62 debería también ser investigadas para definir los efectos específicos de la mutación en la interacción de estas proteínas interrelacionadas.

Dentro de los casos esporádicos de ELA y DFT sería interesante investigar si se ven deficiencias en la degradación proteica o la degradación del ARN. De hecho, mientras se ha argumentado que las mutaciones en varios genes podrían conducir a una alteración primaria en las rutas de procesamiento del ARN o degradación proteica con unas deficiencias secundarias en otras

rutas, la pregunta sigue siendo si los defectos en estos mecanismos también pueden causar la enfermedad esporádica. Aunque algunas evidencias sugieren que la actividad del proteasoma disminuye con la edad o en caso de las enfermedades de Alzheimer o Parkinson, estas observaciones podrían no ser ciertas en casos con ELA y DFT esporádicas.

En relación con una alteración primaria en las rutas de ARN en ELA esporádica y DFT, es también posible que el secuestro de proteínas de procesamiento del ARN esté mediada por foci de ARN aberrantes, formados estocásticamente, o que el estrés celular prolongado debido a una variedad de factores esporádicos podría conducir al secuestro de TDP-43 o FUS en gránulos causando una disfunción general del ARN.

En relación a futuros estudios de las patologías ELA y DFT, se requieren más modelos de la enfermedad; los modelos transgénicos de ELA y DFT no son relevantes en relación con las rutas comunes a ambas ELA/DFT, por ejemplo, muchas de las investigaciones de ELA basadas en los modelos SOD1 muestran ser un modelo completamente independiente de la patología ELA-DFT. La atención debería entonces centrarse en crear modelos in vivo e in vitro para estudiar FUS, C9ORF72, p62/SQSTM1, OPTN, VCP y UBQTN1/2 y las interacciones entre la estirpe salvaje y la mutante de cada proteína. Finalmente, la estructura de las rutas asociadas a la enfermedad debería permitir considerar dianas terapéuticas. Aunque todavía no estén completamente caracterizadas a nivel molecular, las rutas construidas resaltan un procesamiento aberrante del ARN y defectos en agregación como las posibles dianas para acciones terapéuticas comunes en ELA y DFT. La modulación de la agregación a través de métodos químicos o genéticos supone inhibir o aumentar los niveles o la actividad de proteínas claves como VCP, p62, OPTN, UBQLN2 y HDAC6 pudiendo todas mantener la promesa de reducir la agregación proteica en ELA/DFT. Sin embargo y apoyándose en el hallazgo de que el exceso de los niveles de p62 provoca daños en el hígado, el simple aumento de la actividad y los niveles de las proteínas relacionadas con autofagia podrían causar efectos secundarios indeseables. Está menos claro cómo se podría combatir terapéuticamente la pérdida nuclear de TDP-43 o FUS, dado su ubicuidad en procesos de importación y exportación nuclear y los papeles de TDP-43 y FUS dentro del transcriptoma. Los recientes hallazgos sobre metilación en arginina de FUS como potente modificador de su importación al núcleo subrayan que nue-

vos mecanismos para conseguir este objetivo podrían ser posibles en la medida en que el conocimiento sobre todas estas proteínas claves y rutas vaya en aumento.

Referencia:

Thomas M, et al. "RNA dysfunction and aggregation at the centre of an amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia disease continuum". *Brain*. 2013 May; 136(Pt 5):1345-60. doi: 10.1093/brain/awt030.

CAMBIOS EN LA COGNICIÓN Y EN EL COMPORTAMIENTO EN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: NATURALEZA DE LA DISCAPACIDAD E IMPLICACIONES PARA SU EVALUACIÓN

El interés en los cambios cognitivos y de comportamiento en las personas con esclerosis lateral amiotrófica ha crecido, siendo un campo con un gran desarrollo en estos últimos años. La variación fenotípica (las características propias de cada individuo) y por consiguiente las implicaciones en la evaluación y el tratamiento, están teniendo un reconocimiento cada vez mayor. De este modo, en la revisión publicada en Abril de 2013 en *Lancet Neurology*, Goldstein contextualiza los avances en esclerosis lateral amiotrófica y los asocia a los cambios cognitivos desde hace unos 25 años, discutiendo los progresos más importantes y su relevancia para los pacientes, cuidadores y para la práctica clínica mediante la revisión de estudios orientados a la experimentación clínica.

Hasta hace poco, predominaba la opinión de que la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) no afectaba a la función cognitiva; sin embargo, algunos casos de demencia temprana y cambios comportamentales (incluidos la labilidad emocional) sugieren que la enfermedad no es sólo una enfermedad propia del sistema motor. El reconocimiento de la afectación cognitiva (particularmente reflejada mediante alteraciones ejecutivas) se ha consolidado en los últimos 10 a 15 años mediante estudios a pequeña escala, meta-análisis, y cohortes clínicas a gran escala.

Así, los estudios realizados en los últimos 10 años sugieren que aproximadamente el 50% de los pacientes con ELA tienen algún tipo de deterioro cognitivo (aunque sea leve) y que aproximadamente un 10-15% cumplen los criterios diagnósticos de una demencia frontotemporal. Tanto el inicio de la patología mediante síntomas

bulbares, así como niveles educativos más bajos, se asocian con la aparición de síntomas de afectación cognitiva. Del mismo modo, un deterioro cognitivo en ELA se asocia con una menor supervivencia. Aún no se ha estudiado el que estos efectos se deban a la severidad del proceso de la enfermedad o a la ausencia de unos tratamientos equitativos para prolongar la vida del individuo. Aunque los trastornos cognitivos se consideran como un problema en el tratamiento clínico, el estado cognitivo de la mayoría de los pacientes se desconoce, principalmente debido a una limitación de los recursos en neuropsicología clínica y a la ausencia de instrumentación clínica de análisis validada. Además, se han probado pocos test en el "mundo real", fuera de estudios experimentales, de forma que la validez en personas con ELA aún se desconoce.

El criterio consenso para el diagnóstico de síndromes cognitivos frontotemporales y comportamentales en ELA recomienda la clasificación en esclerosis lateral amiotrófica – demencia frontotemporal (variante comportamental de demencia frontotemporal, afasia no fluente progresiva y demencia semántica), esclerosis lateral amiotrófica con deterioro conductual y esclerosis lateral amiotrófica con deterioro cognitivo. Se da una clasificación de esclerosis lateral amiotrófica con deterioro conductual cuando se presentan dos síntomas diagnósticos de la demencia frontotemporal que no se solapan. Los criterios nuevos para la variante de demencia frontotemporal, en particular, enfatizan la alteración en la cognición social. El diagnóstico de los cambios comportamentales requiere una entrevista con los cuidadores y el paciente.

Para el diagnóstico de una ELA con deterioro cognitivo, se deben detectar un déficit en al menos dos test estándar de función ejecutiva. Los problemas con el sistema diagnóstico pueden relacionarse con que el tipo de test usado no produzca resultados consistentes (la capacidad verbal parece ser sensible y fiable pero otros test de función ejecutiva producen resultados variables) y, de mayor importancia, que los criterios no se ajusten a la heterogeneidad de los deterioros cognitivos en ELA y particularmente la presencia de un deterioro en el lenguaje podría conducir a una sobredetección del deterioro cognitivo.

Los test de capacidad verbal pueden conducir a sobreestimar el deterioro cognitivo, al ser dependientes de procesos de lenguaje y ejecutivos, por los que una disfunción ejecutiva puede producir un déficit por sí misma. Se requiere un test independiente de procesos de lenguaje. La naturaleza y diversidad de la discapacidad física en ELA indica que los test estándar a veces no son adecuados y

los pacientes con ELA deberían tener una mayor discapacidad que la que se esperaría en ausencia de la discapacidad física.

La aplicación clínica de estos criterios diagnósticos debería ser tomada con cautela al interpretar los resultados. No han sido validados todavía en estudios poblacionales a gran escala y se han encontrado prevalencias mayores en la disfunción del lenguaje de lo que previamente se esperaba lo que implica que se requieren modificaciones de estos criterios para tener en cuenta la alteración del lenguaje que ocurre de forma independiente de la ejecutiva.

Aunque la labilidad emocional no parece estar correlacionada con una conducta cognitiva, otros factores de confusión deberían ser considerados cuidadosamente en la valoración de la investigación cognitiva y el tratamiento de cada caso de forma individual. Estos factores incluyen variaciones en las tasas de depresión, los efectos potenciales de la debilidad de los músculos respiratorios, hipoxia nocturna, deterioro motor o disartria y fármacos (benzodicepinas, tricíclicos, e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, que deberían ser aplicados a cada paciente y a los tratados con riluzole).

Actualmente se piensa que los cambios cognitivos en ELA deben ser parte de la enfermedad, aunque la comprensión de las diferencias entre individuos con la enfermedad permanece sin conocerse. Parte de esta incertidumbre se debe a los métodos empleados para el muestreo y la evaluación de los pacientes en los estudios. Sin embargo, las grandes diferencias interindividuales probablemente causan la verdadera variación. Lo que cada vez está más claro es que al identificarse más variaciones genotípicas el proceso de la enfermedad debe ser más heterogéneo que si fuera una única entidad.

La valoración neurofisiológica de los pacientes requiere incluir estos hallazgos para tener mayor información y detectar la heterogeneidad de los síntomas que puedan ocurrir. Los mecanismos subyacentes bajo la heterogeneidad de la cognición y comportamiento plantearán un reto para desarrollar servicios clínicos e incentivar la atención investigadora que finalmente conducirá a un cuidado del paciente con ELA de alta calidad.

Referencia:

Goldstein LH, Abrahams S. "Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: nature of impairment and implications for assessment". *Lancet Neurol.* 2013 Apr;12(4):368-80. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70026-7. Epub 2013 Mar 18.

EL PEZ CEBRA MUESTRA QUE TDP-43 CAUSA ELA POR PÉRDIDA DE FUNCIÓN

Los embriones de pez cebra con deterioro muscular y una vasculatura desorganizada sugieren que las mutaciones en TDP-43 contribuyen a la esclerosis lateral amiotrófica y a la demencia frontotemporal por un mal funcionamiento de la proteína. Bettina Schmid y Christian Haass del Centro alemán de enfermedades neurodegenerativas, publicaron online la primera semana de Marzo en Proceedings of the National Academy of Sciences, que el knocking out (animal que deja de expresar el gen) de pez cebra del gen ortólogo de TDP-43 provoca daño en los órganos, dando lugar a un embrión inviable. Estos hallazgos no sólo revelan un inesperado requerimiento de TDP-43 para el mantenimiento muscular, el flujo sanguíneo, la formación de los vasos sanguíneos y el crecimiento del axón de la neurona motora, sino que también proporciona nuevas evidencias de una pérdida de función como mecanismo en las proteinopatías relacionadas con TDP-43.

Los mismos investigadores publicaron con anterioridad que sólo se conseguía el fenotipo mutante cuando se eliminaban ambas versiones de los genes TARDBP y "TARDBP-like". Los embriones dobles mutantes sobreviven únicamente una semana. La TDP-43 humana recupera el pez deficiente en TARDBP y en este artículo se añade que una mutación relacionada con ELA, glicina-348-cisteína, rescata algunos embriones knockout. Esto indica que mientras una pérdida total de TARDBP es letal por necesidad, una única mutación puede mantener la vida durante un corto período de tiempo. Además se hipotetiza con que una sutil pérdida de función dirige a lo largo del tiempo la patología de ELA y DLFT relacionada con TDP-43".

En el artículo, el equipo añadió un análisis del proteoma creado por la pérdida de TARDBP, 13 proteínas estaban reguladas al alza y 28 a la baja en el doble knockout. La mayoría de los últimos se basaban en el músculo, encajando con el fenotipo. El gen regulado más al alza era el de la proteína muscular filamina C, con niveles dobles en el knockout. La filamina C humana estaba aumentada en el cerebro de las personas con DLFT debido a la proteinopatía de TDP-43, pero no en las muestras neurológicas de Alzheimer o de individuos sanos.

La filamina C se une a la actina en muchos tipos de músculos, incluidos los que rodean los vasos sanguíneos en el cerebro. Los autores hipotetizan con que en los casos de proteinopatía

TDP-43, un exceso de filamina C disminuye el flujo sanguíneo en el cerebro y conduce a la permeabilización de la barrera hematoencefálica y de la barrera sanguínea de la médula espinal observada en personas con ELA.

Referencia:

Schmid B, et al. "Loss of ALS-associated TDP-43 in zebrafish causes muscle degeneration, vascular dysfunction, and reduced motor neuron axon outgrowth". *Proc Natl Acad Sci.* 2012 Mar 26;110(13):4986-91.

LA CHAPERONA MOLECULAR HSP110 RESCATA DEL DEFECTO EN EL TRANSPORTE VESICULAR PROVOCADO POR LA PROTEÍNA MUTANTE SOD1 EN EL AXOPLASMA DEL CALAMAR

En un elevado número de enfermedades neurodegenerativas se observan agregados de proteínas específicas en determinadas poblaciones neuronales afectadas. La naturaleza del mal plegamiento y de la agregación de estas proteínas ligadas al envejecimiento permanece sin comprenderse, así como la "ganancia de función" tóxica asociada con ellas (en algunos casos la pérdida de función permanece como una posibilidad). Entre este colectivo de enfermedades se encuentra la ELA, en la que un número de diferentes proteínas alteradas mutacionalmente, incluidas la superóxido dismutasa (SOD1), TARDBP, FUS, optineurina (OPTN), y ubiquilina 2 se han asociado con las formas hereditarias de la enfermedad.

La superóxido dismutasa citosólica Cu/Zn (SOD1) se asocia con toxicidad y muerte de la neurona motora en una de las formas hereditarias de ELA. Uno de los aspectos de la toxicidad en la neurona motora implica la disminución en la velocidad del transporte axonal, observada en ratones transgénicos y, más recientemente, en los axoplasmas aislados de las neuronas de calamares gigantes. Los efectos tardíos parecen estar directamente relacionados con una SOD1 mal plegada, cuya adición activa la fosforilación de p38 MAPK y de kinesina. En el artículo publicado en la revista PNAS por Song y colaboradores se observa que diferentes estados de oligomerización de una proteína de fusión, compuesta por SOD1 humana con la mutación G85R asociada a ELA y unida a la proteína fluorescente amarilla (G85R SOD1YFP), provoca ELA en ratones transgénicos, inhibiendo el transporte anterógrado cuando se añade al axoplasma del

calamar. La inhibición se bloqueó mediante el inhibidor de la kinasa 1 señalizadora-reguladora de la apoptosis (ASK1; MAPK4) y el inhibidor de p38, lo que indica que el defecto en el transporte está mediado a través de la cascada MAPK. En incubaciones posteriores, se observó que la adición de la chaperona molecular de mamífero Hsc70, asociada con G85R SOD1YFP en la médula espinal de los ratones transgénicos, ejercía una corrección de los fallos en el transporte, asociados con una disminución en la fosforilación de p38. Más llamativo, la adición de la chaperona molecular Hsp110, en una concentración subestequiométrica a la proteína mutante SOD1, recupera completamente el fallo del transporte y la fosforilación de p38. Se ha demostrado que Hsp110 actúa como un factor de intercambio nucleotídico para Hsc70 y, más recientemente, que es capaz de cooperar con Hsc70 para mediar la desagregación proteica. Especulan con que puede cooperar con la Hsp(c)70 endógena del calamar para mediar la unión y/o desagregación de la proteína mutante SOD1, eliminando la toxicidad.

La posibilidad también tiene que considerar que la proteína mutante de SOD1 pueda limitar las cantidades de Hsc70 y/o Hsp110, destacando de alguna manera la activación de la cascada de MAPK. La naturaleza de este mecanismo no está clara.

Finalmente, es concebible que el complejo de SOD1 y una proteína X sean las especies tóxicas que han ganado la capacidad de activar la cascada de quinasas ASK1. Será por lo tanto crucial identificar los componentes de activación, independiente de si la misma cascada de quinasas sea operativa para producir toxicidad en mamíferos, porque su identificación puede proporcionar una ventana a la naturaleza de las especies proteicas que puedan interactuar con las proteínas asociadas a la neurodegeneración para activar una cascada de quinasas como ganancia de función tóxica.

Referencia:

Song Y., et al. *Molecular chaperone Hsp110 rescues a vesicle transport defect produced by an ALS-associated mutant SOD1 protein in squid axoplasm. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Apr 2;110(14):5428-33. doi: 10.1073/pnas.1303279110.*

UNA NUEVA LÍNEA DE RATÓN PARA EL ESTUDIO DE LAS NEURONAS MOTORAS SUPERIORES O PRIMERA NEURONA MOTORA

En la esclerosis lateral amiotrófica, el estudio de la neurona motora inferior o segunda motoneurona (en la columna vertebral) ha recibido la mayor parte de la atención hasta la fecha. Pero hoy día constituye una herramienta para enfocar el verdadero papel de la neurona motora superior o primera motoneurona (en la corteza). Los investigadores han desarrollado una línea celular que expresa la proteína verde fluorescente (GFP) principalmente en esa población celular. El nuevo modelo, disponible en ratones sanos y portadores de la mutación SOD1 relacionada con ELA, debería permitir a los investigadores comprender el papel en la neurona motora corticoespinal sana y enferma, tal y como espera el autor Hande Ozdinler de la Escuela Universitaria Feinberg de la Universidad del Noroeste en Chicago, Illinois. Los autores principales de este artículo publicado en el Journal of Neuroscience del 1 de Mayo fueron Marina Yasvoina y Baris Genç.

“Mi objetivo es reunir a más personas en el campo de la neurona motora superior,” dijo Ozdinler. Había recibido docenas de peticiones de otros investigadores interesados en los ratones.

Las neuronas motoras corticoespinales (CSMNs) integran señales de muchos circuitos neurales y envían instrucciones hacia las otras neuronas motoras en la columna. Para distinguir CSMN de neuronas próximas de aspecto semejante, el grupo unió GFP al promotor de la ubiquitin carboxy-terminal hidrolase L1 (UCHL1), una enzima desubiquitinizadora que se expresa de forma estable en CSMNs. Confirmaron de este modo que el marcaje era específico para los marcadores de la ruta molecular en CSMN, su electrofisiología y también del marcaje retrógrado de las neuronas. Finalmente mostraron que la población marcada degeneraba en los ratones SOD1 mutantes.

Inesperadamente, la construcción genética UCHL1-GFP también fluoresce en el 15% de las neuronas de la médula espinal. Los investigadores determinaron que las neuronas motoras específicamente marcadas e identificadas resistían la degeneración en los ratones SOD1 mutados. Será interesante investigar por qué la población cortical es sensible y la de la columna resistente, dijo Ozdinler.

El nuevo modelo ha aportado nueva información. El coautor Javier Jara observó que las

CSMNs marcadas con GFP degeneraban antes en el curso de la enfermedad de los ratones SOD1 mutados; sus dendritas se rellenan de autofagosomas. Esto contradice la teoría de que la ELA empieza en la unión neuromuscular y los axones mueren desde este punto. Parece que las neuronas motoras superiores también se encuentran afectadas desde el principio. "La mayoría de los circuitos de la neurona motora colapsa," dijo Ozdinler.

Referencia:

Yasvoina MV. "eGFP expression under UCHL1 promoter genetically labels corticospinal motor neurons and a subpopulation of degeneration-resistant spinal motor neurons in an ALS mouse model." *J Neurosci.* 2013 May 1;33(18):7890-7904.

LA PROTEÍNA QUE DESTROZA EL MÚSCULO, LOS HUESOS, LOS NERVIOS SE ENCUENTRA EN LA MITOCONDRIA

Un fallo que dispone a la mitocondria a un bajo rendimiento podría ser la base de una enfermedad compleja degenerativa conocida como proteinopatía multisistémica (MSP). Las mutaciones en la proteína que contiene valosina (VCP) causan este síndrome, el cual afecta al hueso, al músculo y a los nervios. Dos artículos online de la revista *Neuron* del 14 de Marzo apunta a defectos en la mitocondria – en los niveles de producción de ATP y la mitofagia de los orgánulos dañados – como los problemas iniciales que se producen en las células con una VCP defectuosa. "Pensamos que es debido a que la célula produce menos ATP y no pueden hacer frente a la demanda energética de los procesos", concluyó Helen Plun-Favreau del Colegio Universitario London Institute of Neurology en el Reino Unido, uno de los autores seniors. Esta vulnerabilidad metabólica, además de una segunda causa ambiental o genética, podría predisponer a células como las neuronas con una gran necesidad energética a la degeneración que ocurre en las enfermedades relacionadas con MSP, incluidas la demencia frontotemporal, la esclerosis lateral amiotrófica y el Parkinson.

Fallo en el motor

En uno de los artículos, Plun-Favreau y el autor co-senior Andrey Abramov, también del Institute of Neurology, publicó que la pérdida de la función de VCP interfiere con la síntesis de ATP. El primer autor Fernando Bartolomé y sus compañeros

usando ARN de silenciamiento anularon la expresión de VCP en distintos tipos de células en cultivo incluidas la línea de neuroblastoma SH-SY5Y, cultivos primarios de neuronas corticales de ratón y astrocitos. Además, examinaron fibroblastos de tres personas con mutaciones en VCP relacionadas con MSP y de tres donantes control.

Bartolomé y sus compañeros encontraron que el potencial de membrana mitocondrial se reducía en todas las líneas mutantes o deficientes en VCP. Esto provoca el debilitamiento del gradiente proteico que conduce a la síntesis de ATP y las células producen muchas menos moléculas ricas en energía de lo que debieran. A pesar de la deficiencia en ATP, las células utilizan mucho más oxígeno del habitual, lo que indica una cadena respiratoria hiperactiva. Además, estos resultados indican que una alteración de VCP desacopla la producción de ATP de la respiración mitocondrial. "Todo el oxígeno se desacopla para nada y el ATP no se produce correctamente", dijo Plun-Favreau.

Los investigadores no saben cómo las mutaciones en VCP desacoplan la cadena respiratoria, o cómo estos defectos dan lugar a la multitud de síntomas de MSP. Sin embargo, Plun-Favreau apuntó que el malfuncionamiento de la mitocondria debe estar relacionado con la mitofagia o la digestión celular de la mitocondria. "No quieres que estas mitocondrias dañadas se acumulen en las células", dijo ella.

El segundo artículo de *Neuron* publica que lo potenciaron y explican por qué VCP participa en la ruta mitofágica, publicó el autor del Hospital de investigación St. Jude Children's de Memphis, Tennessee. "Probablemente, el defecto que hemos identificado en la función de VCP explica el fallo mitocondrial documentado por Plun-Favreau", escribió el autor senior Paul Taylor.

El desensamblaje

Los primeros autores Nam Chul Kim y Emilie Tresse y sus compañeros expresaron las mutaciones en VCP relacionadas con MSP en el músculo de *Drosophila*, lo que causa la degeneración y caída de alas. Este fenotipo recordó a Taylor la ausencia de parkin y PINK1 en las alas, reguladores del control de calidad mitocondrial que causa Parkinson cuando mutan. Dado el fenotipo de la mosca VCP y el hecho de que MSP algunas veces se presenta como parkinsonismo o Enfermedad de Parkinson, hipotetizó que VCP, PINK1, y la parkina podrían funcionar en la misma ruta bioquímica. La parkina y PINK1 promueven la mitofagia. Debido a que la parkina ubiquitina las proteínas

mitocondriales y VCP típicamente unen complejos proteicos ubiquitinados, Taylor quería saber si la parkina podría ayudar a reclutar a VCP para dañar a la mitocondria. Para probarlo, los investigadores trataron los cultivos de células humanas HeLa procedentes de un cáncer cervical con una toxina mitocondrial. La Parkina se unió por sí misma a los orgánulos dentro de los 20 minutos siguientes. La VCP se unió 15 minutos más tarde, pero no en las células que expresaba el mutante defectivo en parkina, una ubiquitina ligasa. Kim y colaboradores concluyeron que la VCP depende de la ubiquitinación de las proteínas mitocondriales por la parkina, en las mitocondrias dañadas.

¿Cuáles son estas proteínas ubiquitinadas?

Existen probablemente muchas, dijo Taylor, pero ellos identificaron la mitofusina, una GTPasa de la membrana mitocondrial externa, como una posible. La parkina ubiquitina la mitofusina, y los investigadores descubrieron que la GTPasa se une también a VCP. La forma salvaje de VCP se requiere para una adecuada degradación de la mitofusina ubiquitinada, conduciendo a la fragmentación mitocondrial y la mitofagia.

El caos mitocondrial

¿Cómo estos defectos se añaden a la MSP?

Las células constantemente están arreglando sus mitocondrias, eliminando las dañadas, dijo Taylor. Fallos funcionales en la VCP, sugirió, podrían provocar la acumulación de mitocondrias dañadas – observaron Plun-Favreau y colaboradores. Taylor planeó examinar la función mitocondrial en tejidos humanos y de ratón, mientras que Plun-Favreau espera investigar la mitofagia en fibroblastos de portadores de VCP con mutación.

“La enfermedad relacionada VCP podría ser, al menos parcialmente, el resultado de un embotellamiento de la mitocondria disfuncional,” escribió Luc Dupuis de la Universidad de Estrasburgo en Francia, sin implicación en el estudio.

“Estos dos artículos se complementan uno a otro y proporcionan evidencias convincentes de que las mutaciones en VCP alteran las funciones mitocondriales a través de un reciclaje que no funciona de las mitocondrias que no son normales. Muchos otros artículos han relacionado neurodegeneración con anomalías en la mitocondria. Sin embargo, Dupuis y Taylor, son prudentes al pensar que los problemas mitocondriales no tienen por qué ser el centro de la patología mediada por VCP.

Las mutaciones en VCP por sí solas no causan degeneración. Incluso en una persona con MSP,

muchos tejidos permanecen sin afectar. En vez de eso, sugirieron los investigadores, el fallo para obtener suficiente ATP podría hacer a la célula mutante en VCP vulnerable a un daño adicional que podría crear el estado de la enfermedad. Los tipos celulares que necesitan mucha energía – como los nervios y el músculo – podrían ser más susceptibles. Plun-Favreau sugirió que una segunda causa, como la isquemia, podría empujar a las células mutantes su capacidad por debajo para mantener su suministro de ATP. Esta segunda diana podría ser ambiental, como la exposición a pesticidas, sugirió Flint Beal, del Weill Medical College de la Universidad Cornell en la ciudad de New York. O podría ser genética, dijo Taylor.

Taylor especuló que las variantes genéticas asociadas a una segunda causa podrían explicar por qué MSP afecta a distintos órganos en distintas personas. Una mutación podría sensibilizar al músculo, por ejemplo, y otra a los nervios. “Sospechamos la participación de dos genes distintos cuyas variantes se sumarían para causar el fenotipo”, dijo. “VCP participa en muchos sistemas diferentes y podría ser un segundo compañero en una gran cantidad de enfermedades diferentes”. Se ha propuesto también una teoría multigénica para la ELA.

Referencia:

Bartolome F, et al. "Pathogenic VCP mutations induce mitochondrial uncoupling and reduced ATP levels." Neuron. 14 Mar 2013.

Kim NC, et al. "VCP is essential for mitochondrial quality control by PINK1/Parkin and this function is impaired by VCP mutations." Neuron. 14 Mar 2013.

¿CIENTÍFICOS ISRAELÍES CONSIGUEN FRENAR POR PRIMERA VEZ LA ELA?

Los pasados días 13 y 14 de agosto aparecía una noticia en los diarios on line "La Razón" y "El Confidencial" respectivamente, cuyo título tenía el mismo que el presente artículo pero sin interrogaciones, es decir, una afirmación rotunda... ¿Quién pudo publicar algo así tan a la ligera?

La noticia se extendió rápidamente, creando una enorme expectación por parte de toda la comunidad de pacientes y familiares con ELA, que han visto en ella la salvación de su situación actual.

Con el ánimo de ayudar en todos los sentidos y especialmente desde el punto de vista de la veracidad científico-clínica facilitando toda la información que existe sobre esta enfermedad en el mundo, nos hemos puesto los profesionales voluntarios de FUNDELA, manos a la obra para averiguar en qué está basada esta noticia, hemos hecho una revisión de todos estos estudios, escribimos a la Alianza Internacional de ELA, Asociación Nacional de Israel e Investigadores que hicieron pública la noticia en los medios. De toda la información recabada se ha realizado el siguiente resumen que vamos a intentar explicarlo de la forma más clara y sencilla posible. En octubre del año 2010, el grupo del Dr. Slavin del Departamento de trasplante de médula ósea del Hospital Universitario hebreo Hadassah en Jerusalén (Israel), publicaron un artículo con el título "Seguridad y efectos inmunológicos del trasplante de células madre mesenquimales en pacientes con Esclerosis Múltiple

y ELA" en la revista científica Archives of Neurology.

El objetivo de este proyecto era evaluar la viabilidad, seguridad y efectos inmunológicos de la administración intratecal e intravenosa de células madre mesenquimales autólogas (obtenidas de la médula ósea del mismo paciente en el que van a ser implantadas) en pacientes tanto con esclerosis múltiple (EM) como con ELA. Se trataba por lo tanto de un ensayo clínico en fase I/II abierto. El número de pacientes con EM tratados fue de 15 y 19 con ELA. Se inyectaron aproximadamente 63,2 millones de células madre mesenquimales autólogas en cada individuo, de forma intratecal (directamente al líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar) en 34 casos y de forma intravenosa en 14. Se llevó a cabo un seguimiento de hasta 25 meses durante los cuales se tuvieron en cuenta todos los posibles efectos secundarios al tratamiento, se incluyó el estudio de la discapacidad neurológica mediante la escala EDSS (para los casos con EM) y la ALSFRS-r (para los casos con ELA), el estudio de la imagen por resonancia magnética para excluir patologías inespecificadas y el seguimiento de las células madre que habían sido marcadas previamente, así como los ensayos inmunológicos necesarios para estudiar los efectos inmunomoduladores a corto plazo del trasplante de las células mesenquimales autólogas.

Los efectos adversos durante el seguimiento se observó en 21 pacientes que presentaron fiebre transitoria y otros 15 pacientes comunicaron dolor de cabeza grave. La media de la escala ALSFRS-r (que mide la progresión de la ELA)

permaneció inalterable durante los primeros 6 meses del estudio, mientras que la media de la escala EDSS (que mide la progresión de la EM) mejoró desde 6,7 hasta 5,9. Las imágenes de resonancia magnética visualizaron las células trasplantadas en las astas occipitales de los ventrículos, indicando su posible migración hacia las meninges, el espacio subaracnoideo y la médula espinal. Los análisis inmunológicos reflejaron un aumento de la proporción de células T reguladoras CD4+ CD25+, una disminución en la respuesta proliferativa de linfocitos, y la expresión de CD40+, CD83+, CD86+, y HLA-DR en células mieloides dendríticas a las 24 horas tras el trasplante.

La CONCLUSIÓN principal de este trabajo fue, que el trasplante de células madre mesenquimales autólogas en pacientes con EM y ELA es un procedimiento viable y relativamente seguro e induce efectos inmunomoduladores inmediatos en los pacientes. Tras este proyecto, el grupo del Dr. Slavin continuó estudiando el efecto del trasplante de este tipo de células madre autólogas en los pacientes con estas 2 patologías. De este modo, la empresa privada israelí "Brainstorm Cell Therapeutics" comienza un ensayo clínico en fase IIa con las células NurOwn (nombre utilizado por esta empresa en la patente) en el Centro Médico de la Universidad Hebrea Hadassah en Jerusalén.

En este nuevo ensayo en fase II se pretende estudiar de nuevo la seguridad, iniciando el estudio preliminar de la eficacia del tratamiento (propio de los ensayos en fase II) en 12 pacientes que recibirían administración de las células

vía intramuscular e intratecal de forma combinada en 3 cohortes (grupos de pacientes) con aumento progresivo de la dosis global de células inyectadas. Los participantes en el estudio se seguirán clínicamente durante 3 a 6 meses tras el trasplante.

Para comprenderlo un poco mejor, NurOwn es una marca registrada por la empresa israelí "BrainStorm". Transcribimos de su página web: "Se trata de células madre mesenquimales extraídas de la médula ósea de una persona, que son tratadas en un laboratorio especializado (una sala blanca) mediante factores neurotróficos para dar lugar a células de apoyo a neuronas (células protogliales). Estas células de apoyo a neuronas (llamadas MSC-NTF) segregan factores neurotróficos, de crecimiento nervioso, que protegen las neuronas motoras existentes, promueven el crecimiento de neuronas motoras y restablecen la unión neuromuscular. La capacidad de diferenciación de las células madre mesenquimales en células MSC-NTF y la confirmación de su actividad y potencia tras el trasplante, hace de NurOwn una tecnología de primera clase para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas".

Siguiendo con el ensayo clínico en fase IIa iniciado en diciembre de 2012 en el Hospital Universitario Hadassah de Jerusalén y cuyo investigador principal es el Dr. Dimitrios Karussis, parece que algún tipo de filtración de información sobre los resultados previos que han dado lugar al desarrollo del mismo es lo que ha generado la alarma social a través de diferentes medios de comunicación en el presente mes de agosto.

Los resultados que anunció la empresa Brainstorm en la reunión del año 2013 de la Academia Americana de Neurología (entre los días 16 y el 23 de marzo en San Diego, California, EE.UU) sobre el ensayo fase I/II en ELA, se introdujeron en la Sesión de "Ciencia Emergente". El ensayo alcanzó los puntos finales de seguridad y eficacia. No se encontraron efectos secundarios graves relacionados con el tratamiento en los 12 pacientes reclutados y el 50% de los pacientes no comunicaron efectos secundarios de ningún tipo. El estudio fue de tipo intervencionista, no aleatorio, para monitorizar la seguridad y tolerabilidad de la tecnología NurOwn en pacientes con ELA. La eficacia se midió mediante los cambios en la escala ALSFRS-r que mide la progresión de la ELA y la disminución de la capacidad vital forzada (CVF) comparando los datos de 3 meses antes del tratamiento con los obtenidos 6 meses tras el mismo. Se obtuvieron disminuciones significativas en el grado de declive de la escala ALSFRS-r ($p=0,0013$) y de la CVF ($p<0,0001$) en los pacientes trasplantados de forma intratecal (directo en el líquido cefalorraquídeo). Estos resultados indican una tendencia a una posible estabilización de la enfermedad.

Según comentan en los resultados previos "el tratamiento para los primeros participantes en el ensayo en fase I-II, en pacientes con estadios iniciales de ELA, ha llevado consigo una sencilla ronda de inyecciones en los músculos bíceps y tríceps", es decir, los que han sido reclutados recientemente, con inicio en diciembre de 2012 y finalización en junio de 2013 y de los que

no se pueden concluir datos aún, continúa diciendo que "en los datos preliminares basados en los resultados de los primeros cuatro participantes no aparecen efectos colaterales, además, el seguimiento clínico de los participantes indicó que el tratamiento parecía tener un efecto de mejoría en la respiración, deglución y fuerza muscular".

FINALMENTE, Brainstorm ha decidido iniciar un ensayo en fase II con el prestigioso equipo colaborador del Hospital General de Massachusetts, el Centro Médico de la UMass y la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota. Este estudio se encuentra a falta de ser aprobado por la FDA (Food&Drug Administration, la agencia americana que regula todo lo relacionado con los tratamientos clínicos y los alimentos en los EE.UU.). Anuncian que estos ensayos comenzarán a finales del año 2013. La colaboración con estos prestigiosos centros de investigación en ELA ha llevado también a que su interés en esta investigación tan específica promovida por Brainstorm para su uso en enfermedades neurodegenerativas tenga mayor relevancia internacional. Por último, la compañía ha anunciado recientemente que el mundialmente famoso Instituto de Cáncer Dana-Farber proveerá de las salas blancas necesarias para la producción de la terapia celular NurOwn para su uso en los dos centros de Massachusetts.

La noticia publicada en el periódico israelí Yediot Aharonot decía: "parece que en algunos pacientes existe una ligera mejoría en los músculos degenerados, frenando la enfermedad en algunos pacientes". Probablemente la noticia ha sido mal traducida y tergiver-

sada por los medios de comunicación internacionales, a través de la agencia EFE. Como podemos observar con la información científica facilitada anteriormente, estos estudios están aún en fases preliminares de investigación y se deben completar con ensayos clínicos en Israel y Estados Unidos. Todo esto tan sólo quiere decir, que la investigación va por buen camino, pero que los resultados no se podrán contrastar hasta que acaben los ensayos y para ello, como hemos comentado más arriba, aún quedan unos meses para poder sacar conclusiones reales sobre sus resultados y MÁS IMPORTANTE AÚN el ENSAYO REAL con el que se sabrán los efectos de estas células pluripotenciales sobre la ELA, comenzará a finales de este año (en los EE.UU.) y tendrá una duración de, al menos 2 años.

EL PROBLEMA de la publicación de este tipo de noticias es el tono de la cobertura desproporcionada a su impacto relativo, pues no se puede asegurar que, con los datos obtenidos por los pocos participantes en el estudio, se haya conseguido "FRENAR LA ELA" por primera vez.

Desde FUNDELA y cumpliendo uno de sus objetivos, informaremos de forma inmediata todos los resultados que se vayan teniendo respecto a la investigación en ELA, como lo hacemos de forma periódica a lo largo del año y, sobre todo, si nos llegase la noticia de que fuera realmente cierto que algún tipo de tratamiento "frena" la ELA, haremos inmediatamente todo lo posible por conseguir que ese tratamiento, no solo se sepa, sino que llegue a todos los pacientes con ELA de España.

FUNDELA
Comite Científico

Referencia:

http://www.larazon.es/detalle_normal/noticias/3288584/sociedad+salud/cientificos-israelies-consiguen-frenar-por-pri#.UhYeXn9aes9

http://www.elconfidencial.com/alma-corazon-vida/2013-08-14/cientificos-israelies-consiguen-frenar-por-primera-vez-la-esclerosis-lateral-amiotrofica_17678/

<http://www.brainstorm-cell.com/index.php/investor-relations/introduction>

<http://www.als.net/ALS-Research/167/ClinicalTrials/>

<http://alsn.mda.org/news/als-stem-cell-trial-israel-accelerated>

<http://lifesciadvisors.com/news/lifesci-advisors-initiates-coverage-of-brainstorm-cell-therapeutics/>

Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, Gowda-Kurkalli B, Gomori JM, Kassis I, Bulte JW, Petrou P, Ben-Hur T, Abramsky O, Slavin S. Arch Neurol. 2010 Oct; 67(10):1187-94.

MDA Y ALSA INSTAN A LA FDA A ADOPTAR MEDIDAS EN UNA SESIÓN INNOVADORA SOBRE ELA

The Muscular Dystrophy Association (MDA – asociación de distrofia muscular) y la ALS Association (ALSA) son las dos principales organizaciones que representan y prestan atención a las personas con ELA en los Estados Unidos. Ambas organizaciones ayudan a dirigir la lucha contra la enfermedad a través de programas que incluyen la financiación, la dirección de la investigación mundial en ELA y el desarrollo de terapias, proporcionando cuidado y servicios a las personas con ELA y sus familias, realizando programas de sensibilización de la enfermedad y trabajando con miembros del Congreso y otras Agencias Gubernamentales para proponer legislación y políticas de regulación en beneficio de la comunidad de pacientes con ELA y sus familiares.

A pesar del aumento de los recursos en organizaciones, representantes federales y otros grupos sin ánimo de lucro, así como los cuidados ejemplares ofrecidos por equipos clínicos multidisciplinares a lo largo del país, las necesidades médicas no cubiertas de la enfermedad son impresionantes.

ALSA y MDA presentaron unos comentarios conjuntos a The Food and Drug Administration (FDA) el 25 de Febrero de 2013, alabando y agradeciendo a la agencia por convocar su primera sesión pública, y animando a la agencia a elaborar lo antes posible algún documento con una serie de acciones específicas que ayuden a acelerar el desarrollo de una terapia para la ELA.

Este documento conjunto de las personas con ELA, sus familias, los médicos y las organizaciones de defensa de estos pacientes, ruegan a la FDA a considerar las necesidades únicas de pacientes y familias – para los que el tiempo es oro – cuando se considera el diseño de los ensayos y las revisiones de las terapias. En resumen, instan a la agencia a:

- celebrar una serie de sesiones de seguimiento de las partes interesadas para desarrollar un plan de acción.
- Ser más creativos y flexibles en el diseño de los ensayos de terapias potenciales para la ELA.
- Mejorar la comunicación con la industria y con la comunidad de ELA.
- Permitir acortar los ensayos con hipótesis que presenten biomarcadores como criterios de evaluación.
- Desarrollar un documento orientativo para los ensayos clínicos para ELA.
- Entender mejor la tolerancia al beneficio-riesgo de la población de ELA.
- Y acelerar la revisión de las medidas que impactan en la calidad y la esperanza de vida de las personas con ELA.

En la página web <http://alsn.mda.org/news/mda-and-alsa-urge-fda-take-action-groundbreaking-als-hearing> se encuentra el texto completo de la comunicación firmada por Steven M. Derks, presidente y director ejecutivo de MDA y Jane Gilbert, presidente y directora ejecutiva de ALSA.

ESPECTÁCULO BENÉFICO DE MÚSICA Y DANZA ORIENTAL, TRIBAL Y FUSIONES: DANZA, MÚSICA E ILUSIÓN - ELA

Un año más y como ya celebramos en 2011, con el objetivo de recaudar fondos para la Fundación Española para el Fomento de la Investigación de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (FUNDELA) y la Asociación Española para el Apoyo a la Investigación y Protección de los Derechos de los Pacientes que Sufren Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA/EMN), se realizará el domingo, 29 de Septiembre de 2013, a las 20:00h, la segunda edición de este espectáculo de danza y música POR UNA BUENA CAUSA y POR EL DISFRUTE de un espectáculo con una altísima CALIDAD.

Durante la tarde que pasemos bailando y disfrutando, desde el patio de butacas así como desde el escenario y gracias al compromiso de muchas personas, bailarinas, técnicos, colaboradores, etc. lograremos recaudar fondos, dar visibilidad a la enfermedad y a la labor de las organizaciones que trabajan para que entre todos se avance en el estudio de la ELA y se motive la inversión tanto económica como de capital humano profesional en su estudio a través de la investigación científica. Este espectáculo desde su inicio fue pensado como un tributo a aquellas personas que sufren ELA, que conviven con ella cada día, a aquellas que perdieron la batalla contra esta dura enfermedad pero que nunca dejaron de vivir, a los familiares, amigos y gente cercana a ellos así como a los profesionales que cada día dedican su labor a

esta enfermedad.

Las organizaciones a las que se destinará la recaudación tienen como misión planificar, coordinar y gestionar los recursos de investigación destinados a la lucha contra la ELA, así como la exigencia a las autoridades pertinentes, el establecimiento y desarrollo de programas de investigación y actividades de formación en este ámbito.

DÓNDE: Teatro del Colegio Mayor Chaminade de Madrid. Paseo de Juan XXIII, 9, 28040 Madrid
Metro: Metropolitano (L6)
Autobús: Líneas C1, 132.

ELPRECIO: 10 euros
RESERVA DE ENTRADAS: eladanza@hotmail.es

